

GISLAINE AP. DA CUNHA

INVESTIGAÇÃO ESTRUTURAL E ATIVIDADE TUBERCULOSTÁTICA DE
COMPLEXOS DE COBRE(II) CONTENDO ISONICOTINAMIDA.

Dissertação de Mestrado apresentada ao Instituto de Química da UNESP, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Campus de Araraquara, como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Química, Área de concentração Química Inorgânica.

Orientador: Prof. Dr. Antonio Eduardo Mauro

Araraquara
2013

FICHA CATALOGRÁFICA

C972i	<p>Cunha, Gislaine Aparecida da Investigação Estrutural e Atividade Tuberculostática de Complexos de Cobre(II) Contendo Isonicotinamida / Gislaine Aparecida da Cunha. – Araraquara : [s.n], 2013 81 f. : il.</p> <p>Dissertação (mestrado) – Universidade Estadual Paulista, Instituto de Química Orientador: Antonio Eduardo Mauro</p> <p>1. Química inorgânica. 2. Pseudohaletos. 3. Atividade Tuberculostática. 4. Vapocromismo. I. Título.</p>
-------	---

Elaboração: Serviço Técnico de Biblioteca e Documentação do Instituto de Química de Araraquara
Seção Técnica de Aquisição e Tratamento da Informação

DADOS CURRICULARES

1. Dados Pessoais

Data de nascimento: 14/01/1986

Nacionalidade: Brasileira.

Naturalidade: Ribeirão Preto-SP.

Filiação: Dirley Ap. da Cunha
Andréa de Cenço

Endereço Profissional:

Centro Estadual de Educação Tecnológica Paula Souza, Etec
Dr. Adail Nunes da Silva. R. Francisco Valzacchi 51, Vila
Rosa. CEP: 15900-000 - Taquaritinga, SP – Brasil. Telefone:
(16) 32525615

cunha.gislaine@yahoo.com.br

gi_cunha@hotmail.com

2. Formação Acadêmica.

Graduação em Química

Instituição: Universidade Estadual Paulista “Julio de Mesquita Filho”, IQ-UNESP,
Araraquara.

Curso: Licenciatura

Conclusão: 08/12/2010.

3. Atuação Profissional

Vínculo: servidor público; enquadramento funcional: professor. No Centro Estadual de
Educação Tecnológica Paula Souza, CEETEPS, Brasil.

4. Prêmios e Títulos

Prêmio Lavoisier, conferido pela IV Região do Conselho Regional de Química em 2010.

5. Atividades Científicas

5.1 Estágios na Universidade.

Iniciação Científica, com bolsa CNPq, junto ao Grupo de Química de Coordenação e
Organometálicos, IQ-UNESP, Araraquara.

Título: Design e Aplicações nas Áreas Médica e Tecnológica de Espécies Moleculares e
Supramoleculares Contendo Metais de Transição.

Orientador: Prof. Dr. Antonio Eduardo Mauro

Período: dezembro/2006 a agosto/2010.

5.2. Artigos Completos Publicados em Periódicos

SOUZA, R. A. DE; MAURO, A. E.; NETTO GODOY, A. V.; CUNHA, G. A. DA; ALMEIDA, E. T. Synthesis, characterization, and thermal behavior of palladium(II) coordination compounds containing isonicotinamide. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, (Dordrecht Online), v. 106, p. 375-378, 2011.

5.3 Trabalhos em Congressos e Outros Eventos

CUNHA, G. A.; LEGENDRE, A. O.; HÖRNER, M.; SOUZA, R. A. DE; MAURO, A. E.; PARAGINSKI, G. Coordenações distintas do ânion tiocianato em complexos de cobre(II)-isonicotinamida. 35ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, 28 a 31 de maio de 2012, Águas de Lindóia-SP.

ROGÉRIO, A. P.; GODOY NETTO, A. V.; MAURO, A. E.; LEMOS, S. C.; CUNHA, G. A.; SILVA, C. Ciclopaladados de oximas contendo ligantes derivados da tiouréia. 35ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, 28 a 31 de maio de 2012, Águas de Lindóia-SP.

LEGENDRE, A. O.; SANTOS, A.; CUNHA, G. A.; CASTELLANO, E. E.; MAURO, A. E. Estrutura tridimensional de um polímero de cobre(II) gerada pela coordenação em ponte de um dicarboxilato em forma de V. III Encontro Capixaba de Química, 25 a 28 de outubro de 2011, Vitória-ES.

R. A. SOUZA; MAURO, A. E.; GODOY NETTO, A. V.; CUNHA, G. A.; ALMEIDA, E. T. Síntese e comportamento térmico de compostos de coordenação de Paládio(II) contendo isonicotinamida. VII CONGRESSO BRASILEIRO DE ANÁLISE TÉRMICA E CALORIMETRIA, 25 a 28 de abril de 2010, São Pedro-SP.

CUNHA, G. A.; SOUZA, R. A.; MAURO, A. E.; LEGENDRE, A. O. Aspectos estruturais do polímero de coordenação supramolecular $[Cu(N_3)_2(isn)_2]_n$ {isn = isonicotinamida}. 33ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, 28 a 31 de maio de 2010, Águas de Lindóia-SP.

SOUZA, R. A.; CUNHA, G. A.; TREU FILHO, O.; MAURO, A. E. Preparação, caracterização e estudo teórico dos complexos trans-[PdBr₂(isn)₂] e trans-[PdI₂(isn)₂] {isn = isonicotinamida}. 33ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, 28 a 31 de maio de 2010, Águas de Lindóia-SP..

CUNHA, G. A.; SOUZA, R. A.; MAURO, A. E. Avaliação tuberculostática de compostos de cobre(II) contendo isonicotinamida. Congresso de Iniciação Científica da UNESP, 29 e 30 de setembro de 2010, Araraquara-SP.

CUNHA, G. A.; SOUZA, R. A.; LEGENDRE, A. O. ; CASTELLANO , E. E. ; MAURO, A. E. Síntese e estrutura cristalina de polímero de coordenação de cobre(II) com os ligantes azida e isonicotinamida. Congresso de Iniciação Científica da UNESP, 03 a 07 de novembro de 2009, São José do Rio Preto-SP.

LEGENDRE, A. O.; SANTOS, A.; MAURO, A. E. ; NOGUEIRA, V. M.; CUNHA, G. A.; CASTELLANO, E. E. Estrutura tridimensional de um polímero de cobre(II) gerada pela

coordenação em ponte de um carboxilato em forma de "v". 31ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, 26 a 29 de maio de 2008, Águas de Lindóia-SP.

CUNHA, G. A.; SOUZA, R. A.; MAURO, A. E. Comportamento termocrômico de um complexo de cobre(ii) com os ligantes isonicotinamida e tiocianato. Congresso de Iniciação Científica da UNESP, 27 a 01 de novembro de 2008, São José dos Campos-SP.

CUNHA, G. A.; SANTOS, A.; MAURO, A. E. Síntese Mecanoquímica de um composto supramolecular de cobre(II) com isonicotinamida. Congresso de Iniciação Científica da UNESP, 22 a 26 de outubro de 2007, Presidente Prudente-SP.

5.4 Participação em Eventos

40ª Semana da Química do IQ-UNESP

Participação no mini-curso: Cromatografia, 2010, Araraquara-SP

XXI Congresso de Iniciação Científica da UNESP.

Participação na oficina: Normalização para citação e referência bibliográfica de documentos impresso e eletrônico, 2009, São José do Rio Preto-SP.

VII Evento de Educação em Química do IQ-UNESP.

Participação do mini-curso: Química no livro didático: ensino de química para ampliar consciências, 2009, Araraquara-SP.

VII Evento de Educação em Química do IQ-UNESP.

Participação da oficina: História em quadrinhos promovendo a inclusão digital no ensino de ciências/química, 2009, Araraquara-SP.

XXXIX Semana da Química do IQ-UNESP.

Participação do mini-curso: Química Farmacêutica: pesquisa e desenvolvimento de novos fármacos orgânicos e inorgânicos, 2009, Araraquara-SP.

XX Congresso de Iniciação Científica da UNESP.

Participação da oficina: Comunicação oral e escrita, 2008, São José dos Campos-SP.

VI Evento de Educação em Química do IQ-UNESP.

Participação do mini-curso: Algumas experiências de sala de aula de química com o uso de computador, 2008, Araraquara-SP.

VI Evento de Educação em Química do IQ-UNESP.

Participação da oficina: Políticas educacionais e práticas pedagógicas: para além da mercadorização do conhecimento, 2008, Araraquara-SP.

XXXVIII Semana da Química do IQ-UNESP.

Participação do mini-curso: Química e investigação em criminalística, 2008, Araraquara-SP.

XIX Congresso de Iniciação Científica da UNESP.

Participação na oficina: Introdução ao latex: uma ferramenta para escrita de trabalhos, 2007, Presidente Prudente-SP.

V Evento de Educação em Química do IQ- UNESP

Participação do mini-curso: Visão, paladar, olfato de drogas: para o ensino, para o prazer ou para o ensino com prazer, 2007, Araraquara-SP.

V Evento de Educação em Química do IQ- UNESP

Participação da oficina: Propostas de utilização abrangente de experimentos publicados na Química Nova na Escola, 2007, Araraquara-SP.

XXXVII Semana da Química do IQ-UNESP

Participação do mini-curso: Química verde, 2007, Araraquara-SP.

XXXVI Semana da Química do IQ-UNESP

Participação do mini-curso: Química medicinal, 2006, Araraquara-SP.

XXXVI Semana da Química do IQ-UNESP

Participação do mini-curso: Ensinando química a partir da tecnologia e da sociedade, 2006, Araraquara-SP.

6. Organização de Eventos

Participação da comissão organizadora da XXXIX Semana da Química, 2009, no Instituto de Química da UNESP de Araraquara-SP.

GISLAINE APARECIDA DA CUNHA

Dissertação apresentada ao Instituto de Química, Universidade Estadual Paulista, como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Química.

Araraquara, 20 de fevereiro de 2013.

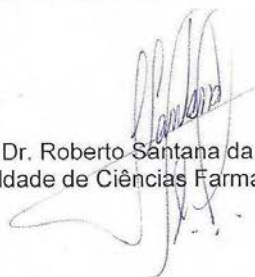
BANCA EXAMINADORA



Prof. Dr. Antonio Eduardo Mauro (Orientador)
Instituto de Química – UNESP, Araraquara - SP



Prof. Dr. Victor Marcelo Deflon
Instituto de Química de São Carlos – USP, São Carlos - SP



Prof. Dr. Roberto Santana da Silva
Faculdade de Ciências Farmacêuticas – USP, Ribeirão Preto - SP

DEDICATÓRIA

Aos familiares, amigos e professores que estiveram presentes em minha vida, contribuindo em minha formação pessoal e acadêmica, com grande carinho e admiração.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, agradeço a Deus, que em sua infinita sabedoria me ampara em todos os momentos com toda a Sua bondade e onipotência. Ele quem me permitiu experiências tão valiosas e oportunidades que propiciaram meu desenvolvimento pessoal e acadêmico.

À minha mãe que me presenteou com a vida e esteve sempre ao meu lado, nos bons momentos de felicidade e estimulando nos momentos de fraqueza e insegurança, para que nunca desistisse dos meus sonhos.

Ao meu orientador prof. Mauro, pela amizade, atenção e conhecimentos compartilhados. Agradeço pelo aprendizado que me proporcionou e pelas contribuições para minha formação acadêmica. A ele, expresso meu respeito e admiração, por ter me conduzido na realização deste trabalho.

Aos funcionários do Instituto de Química, pelo atendimento e atenção. Aos técnicos de laboratório que não pouparam esforços.

Aos amigos que me auxiliaram, muito obrigada pelo carinho e momentos felizes que tivemos juntos. Vocês estarão guardados em meu coração.

A todos que direta ou indiretamente contribuíram para a realização deste trabalho.

Enfim, à todos minha gratidão e reconhecimento.

–O valor das coisas não está no tempo em que elas duram, mas na intensidade com que acontecem.

–Por isso existem momentos inesquecíveis, coisas inexplicáveis e pessoas incomparáveis”.

Fernando Pessoa.

RESUMO

O presente trabalho teve como meta sintetizar e caracterizar estruturalmente compostos de coordenação de cobre(II) motivado, inclusive, pela possível aplicação desses compostos nas diversas áreas do conhecimento, tais como a de materiais e a medicinal. Os complexos foram sintetizados utilizando como precursores o nitrato de cobre(II), o ligante nitrogenado isonicotinamida (isn) e como ligantes aniônicos os pseudohaletos azida, tiocianato e cianato, originando os compostos $[\text{Cu}(\text{N}_3)(\mu_{1,3}\text{-N}_3)(\text{isn})]_2$ **(1)**; $\{[\text{Cu}(\mu_{1,1}\text{N}_3)_2(\text{isn})_2] \cdot 4\text{H}_2\text{O}\}_n$ **(2)**; $[\text{Cu}(\text{NCS})(\mu_{\text{N,S}}\text{-NCS})(\text{isn})]_2$ **(3)**; $[\text{Cu}(\text{NCS})_2(\text{isn})_2]$ **(4)**; $\{[\text{Cu}(\text{NCO})(\mu\text{-NCO})(\text{isn})_2] \cdot 2\text{H}_2\text{O}\}_n$ **(5)**; e o cianometalado, nitroprussiato, originando o composto $\{[\text{Cu}\{\text{Fe}(\text{CN})_5(\text{NO})\}(\text{H}_2\text{O})_2(\text{isn})] \cdot \text{H}_2\text{O}\}_n$ **(6)**. As suas estruturas foram propostas com base em medidas de análise elementar, espectroscopia vibracional na região do infravermelho, espectroscopia eletrônica e, quando possível, difração de raios-X em monocristal.

Investigou-se a capacidade dos compostos **(1)**, **(3)**, **(5)** e **(6)** em inibir o crescimento dos bacilos causadores da tuberculose em relação a droga padrão pirazinamida.

O comportamento vapôcromico dos complexos **(5)** e **(6)** também foi investigado, frente a vapores de amônia e foi possível isolar e caracterizar, mediante espectroscopia vibracional na região do infravermelho e análise elementar, os compostos $\{[\text{Cu}(\text{NCO})(\mu\text{-NCO})(\text{isn})_2(\text{NH}_3)_{1,5}] \cdot 2\text{H}_2\text{O}\}_n$ **(7)** e $\{[\text{Cu}\{\text{Fe}(\text{CN})_5(\text{NO})\}(\text{isn})(\text{NH}_3)_2]\}_n$ **(8)**.

ABSTRACT

The present study aimed to synthesize and characterize structurally coordination compounds of copper (II) motivated by their possible applications, in several areas of knowledge such as the materials and medicinal ones. The complexes were synthesized using as precursors copper(II) nitrate the nitrogenous ligand isonicotinamide (isn) and as anionic ligands the pseudohalides azide, cyanate and thiocyanate to form the compounds $[\text{Cu}(\text{N}_3)(\mu\text{-N}_3)(\text{isn})_2]$ **(1)**, $\{[\text{Cu}(\mu_1, \text{-}_1\text{N}_3)_2(\text{isn})_2] \cdot 4\text{H}_2\text{O}\}_n$ **(2)**, $[\text{Cu}(\text{NCS})(\mu_{\text{N,S}}\text{-NCS})(\text{isn})_2]$ **(3)**; $[\text{Cu}(\text{NCS})_2(\text{isn})_2]$ **(4)**, $\{[\text{Cu}(\text{NCO})(\mu\text{-NCO})(\text{isn})_2] \cdot 2\text{H}_2\text{O}\}_n$ **(5)**; and the cyanometallate nitroprusside to form the compound $\{[\text{Cu}\{\text{Fe}(\text{CN})_5(\text{NO})\}(\text{H}_2\text{O})_2(\text{isn})] \cdot \text{H}_2\text{O}\}_n$ **(6)**.

Their structures were proposed based on measurements of elemental analysis, infrared spectroscopy, electronic spectroscopy and, when possible, X-ray diffraction on single crystal.

Complexes **(1)**, **(3)**, **(5)** and **(6)** and the salts NaN_3 , NaNCS and KNCO were used in tests for the growth inhibition of *Mycobacterium tuberculosis*, which causes tuberculosis.

The vapochromic behavior of the complexes **(5)** and **(6)** was also investigated, when exposed to vapors of ammonia and compounds $\{[\text{Cu}(\text{NCO})(\mu\text{-NCO})(\text{isn})_2(\text{NH}_3)_{1.5}] \cdot 2\text{H}_2\text{O}\}$ **(7)** and $\{[\text{Cu}\{\text{Fe}(\text{CN})_5(\text{NO})\}(\text{isn})(\text{NH}_3)_2]\}_n$ **(8)** were isolated and characterized by infrared spectroscopy and elemental analysis.

Lista de Figuras

Figura 1. Estrutura da Hemoglobina.....	19
Figura 2. “dedos de zinco” interagindo com uma seção do DNA.....	20
Figura 3. Estrutura da cisplatina.....	21
Figura 4. Íons metálicos importantes no diagnóstico e tratamento de diferentes tipos de doenças humanas.....	22
Figura 5. Semelhança estrutural entre o complexo $[\text{Cu}(\text{L})(\text{H}_2\text{O})_2](\text{NO}_3)_2$ $\text{L} = 2,6\text{-bis}(\text{benzimidazolil})\text{piridina}$ (a) e metaloproteínas de cobre (b).	23
Figura 6. Bacilos da <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	23
Figura 7. Contaminação pelos bacilos da MT.....	24
Figura 8. Países em que ocorrem as coletas dos dados para vigilância da TB.....	25
Figura 9. Fármacos anti-TB de primeira escolha.....	26
Figura 10. Esquema de ação das drogas de primeira escolha utilizadas no tratamento da TB.....	26
Figura 11. Fármacos anti-TB segunda escolha.....	27
Figura 12. Resíduo de aminoácido em proteína pelo qual o centro de Cu(II) apresenta maior afinidade.	28
Figura 13. Estereoquímicas em complexos de cobre(II).....	29
Figura 14. Principais modos de coordenação em ponte do íon azida.....	31
Figura 15. Estruturas representativas dos diferentes modos de coordenação do ligante azida nos complexos: (a) $[\text{Cu}_6(\text{N}_3)_{12}(\text{aem})_2]_n$ e (b) $[\text{Cu}_6(\text{N}_3)_{12}(\text{hmpz})_2]_n$	31
Figura 16. Representação da distribuição eletrônica no grupo tiocianato mediante as estruturas canônicas de ressonância.....	31
Figura 17. Alguns tipos de coordenação do tiocianato em complexos de Cu(II)—NCS.....	32
Figura 18. Possíveis modos de coordenação de íon tiocianato (a) N-terminal; (b) S-terminal; (c) $\mu\text{-N,S}$; (d) $\mu\text{-N,N}$ (e) $\mu\text{-S,S}$; (f) $\mu\text{-N,S,S}$; (g) $\mu\text{-N,N,S}$	33
Figura 19. Modos de coordenação de alguns cianometalados.....	33
Figura 20. Estrutura do composto $\{[\text{Cu}(\text{pnH}^+)_2(\text{H}_2\text{O})_2][\text{Ru}(\text{CN})_6]_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}\}_n$	34
Figura 21. Modos de coordenação em ponte do cianato.....	34
Figura 22. Modos de coordenação do cianato em complexos de Cu(II) (a) $[\text{Cu}_2(\mu_{1,1}\text{-NCO})_2(\text{NCO})_2(\text{dpyam})_2]$ e (b) $[\text{Cu}(\text{L})(\text{NCO})_2](\text{PF}_6)_2$ $\text{L} = \text{N,N-bis}(3,5\text{-dimetilpirazol-1-metil})\text{aminometilpiridina}$	35
Figura 23. Estrutura da isonicotinamida.....	35
Figura 24. Representação das ligações de hidrogênio e formação de estrutura supramolecular no complexo $[\text{Cu}(\text{isn})_4(\text{H}_2\text{O})_2](\text{ClO}_4)_2$	36
Figura 25. Aparato utilizado na obtenção dos compostos expostos à amônia.....	42
Figura 26. Placas de 96 orifícios utilizada para os ensaios microbiológicos.....	45
Figura 27. Espectro do ligante isonicotinamida livre.....	48
Figura 28. Espectro no IV(cm^{-1}) do composto $[\text{Cu}(\text{N}_3)(\mu_{1,3}\text{-N}_3)(\text{isn})_2]$ (1).	51
Figura 29. Espectros eletrônicos do composto $[\text{Cu}(\text{N}_3)(\mu_{1,3}\text{-N}_3)(\text{isn})_2]$ (1) e do ligante isn (reflectância difusa) ..	52
Figura 30. Estrutura proposta para o composto $[\text{Cu}(\text{N}_3)(\mu_{1,3}\text{-N}_3)(\text{isn})_2]$ (1).	52
Figura 31. Espectro no IV (cm^{-1}) do composto $\{[\text{Cu}(\mu_{1,1}\text{N}_3)_2(\text{isn})_2] \cdot 4\text{H}_2\text{O}\}_n$ (2).....	53
Figura 32. Geometria ao redor do centro de cobre(II) do cristal de $\{[\text{Cu}(\mu_{1,1}\text{-N}_3)_2(\text{isn})_2] \cdot 4\text{H}_2\text{O}\}_n$ (2).....	55
Figura 33. Representação do polímero $\{[\text{Cu}(\mu_{1,1}\text{-N}_3)_2(\text{isn})_2] \cdot 4\text{H}_2\text{O}\}_n$ (2).	56

Figura 34. Representações das interações de ligação de hidrogênio no cristal $\{[\text{Cu}(\mu_{1,1}\text{-N}_3)_2(\text{isn})_2]\cdot 4\text{H}_2\text{O}\}_n$ (2) ..	57
Figura 35. Espectro no IV do composto $[\text{Cu}(\text{NCS})(\mu_{\text{N,S}}\text{-NCS})(\text{isn})_2]$ (3)	58
Figura 36. Espectros eletrônicos do composto $[\text{Cu}(\text{NCS})(\mu_{\text{N,S}}\text{-NCS})(\text{isn})_2]$ (3) e do ligante isn (reflectância difusa)	59
Figura 37. Estrutura proposta para o composto $[\text{Cu}(\text{NCS})(\mu_{\text{N,S}}\text{-NCS})(\text{isn})_2]$ (3)	59
Figura 38. Espectro no IV do composto $[\text{Cu}(\text{NCS})_2(\text{isn})_2]$ (4)	60
Figura 39. Estrutura do composto $[\text{Cu}(\text{NCS})_2(\text{isn})_2]$ (4)	61
Figura 40. Interações supramoleculares do cristal de $[\text{Cu}(\text{NCS})_2(\text{isn})_2]$ (4)	62
Figura 41. Espectro no IV do composto $\{[\text{Cu}(\text{NCO})(\mu\text{-NCO})(\text{isn})_2] 2\text{H}_2\text{O}\}_n$ (5)	63
Figura 42. Espectros eletrônicos do composto $\{[\text{Cu}(\text{NCO})(\mu\text{-NCO})(\text{isn})_2] 2\text{H}_2\text{O}\}_n$ (5) e do ligante isn (reflectância difusa)	64
Figura 43. Estrutura proposta para $\{[\text{Cu}(\text{NCO})(\mu\text{-NCO})(\text{isn})_2] 2\text{H}_2\text{O}\}_n$ (5)	65
Figura 44. Espectros no IV do composto $\{[\text{Cu}\{\text{Fe}(\text{CN})_5(\text{NO})\}(\text{H}_2\text{O})_2(\text{isn})]\cdot\text{H}_2\text{O}\}_n$ (6) e do $\text{Na}_2[\text{Fe}(\text{CN})_5(\text{NO})]\cdot 2\text{H}_2\text{O}$	66
Figura 45. Espectros eletrônicos do $\{[\text{Cu}\{\text{Fe}(\text{CN})_5(\text{NO})\}(\text{H}_2\text{O})_2(\text{isn})]\cdot\text{H}_2\text{O}\}_n$ (6) e $\text{Na}_2[\text{Fe}(\text{CN})_5(\text{NO})]\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (reflectância difusa)	67
Figura 46. Estrutura proposta para o composto $\{[\text{Cu}\{\text{Fe}(\text{CN})_5(\text{NO})\}(\text{H}_2\text{O})_2(\text{isn})]\cdot\text{H}_2\text{O}\}_n$ (6)	67
Figura 47. Espectros no IV dos compostos $\{[\text{Cu}(\text{NCO})(\mu\text{-NCO})(\text{isn})_2(\text{NH}_3)_{1,5}]\cdot 2\text{H}_2\text{O}\}_n$ (7) e $\{[\text{Cu}(\text{NCO})(\mu\text{-NCO})(\text{isn})_2]\cdot 2\text{H}_2\text{O}\}_n$ (5)	69
Figura 48. Vapocromismo exibido pelo composto $\{[\text{Cu}(\text{NCO})(\mu\text{-NCO})(\text{isn})_2(\text{NH}_3)_{1,5}]\cdot 2\text{H}_2\text{O}\}_n$ (7) frente à amônia.	69
Figura 49. Estrutura proposta para o composto $\{[\text{Cu}(\text{NCO})(\mu\text{-NCO})(\text{isn})_2(\text{NH}_3)_{1,5}]\cdot 2\text{H}_2\text{O}\}_n$ (7)	70
Figura 50. Espectros no IV dos compostos $\{[\text{Cu}\{\text{Fe}(\text{CN})_5(\text{NO})\}(\text{isn})(\text{NH}_3)_2]\}_n$ (8) e $\{[\text{Cu}\{\text{Fe}(\text{CN})_5(\text{NO})\}(\text{H}_2\text{O})_2(\text{isn})]\cdot\text{H}_2\text{O}\}_n$ (6)	71
Figura 51. Vapocromismo exibido pelo composto $\{[\text{Cu}\{\text{Fe}(\text{CN})_5(\text{NO})\}(\text{isn})(\text{NH}_3)_2]\}_n$ (8) frente à amônia	72
Figura 52. Estrutura proposta para o complexo $\{[\text{Cu}\{\text{Fe}(\text{CN})_5(\text{NO})\}(\text{isn})(\text{NH}_3)_2]\}_n$ (8)	72
Figura 53. Interações de ligação de hidrogênio no complexo (4)	76

Lista de Tabelas

Tabela 1. Reagentes e solventes utilizados	38
Tabela 2. Formulação do meio LJ	43
Tabela 3. Características das frequências no IV do grupo tiocianato em relação ao tipo de coordenação	47
Tabela 4. Sumário do intervalo de energia (nm) de alguns cromóforos.....	49
Tabela 5. Atribuições das bandas (cm^{-1}) no espectro IV de $[\text{Cu}(\text{N}_3)(\mu_{1,3}\text{-N}_3)(\text{isn})_2]_2$ (1).	51
Tabela 6. Atribuições das bandas (cm^{-1}) no espectro IV de $\{[\text{Cu}(\mu_{1,1}\text{N}_3)_2(\text{isn})_2]\cdot 4\text{H}_2\text{O}\}_n$ (2).....	54
Tabela 7. Distâncias e ângulos de ligação no composto $\{[\text{Cu}(\mu_{1,1}\text{N}_3)_2(\text{isn})_2]\cdot 4\text{H}_2\text{O}\}_n$ (2).....	56
Tabela 8. Distâncias (Å) e ângulos ($^\circ$) para as ligações de hidrogênio.....	57
Tabela 9. Atribuições das bandas (cm^{-1}) no espectro IV do composto $[\text{Cu}(\text{NCS})(\mu_{\text{N,S}}\text{-NCS})(\text{isn})_2]_2$ (3).....	58
Tabela 10. Atribuições das bandas (cm^{-1}) no espectro IV do composto $[\text{Cu}(\text{NCS})_2(\text{isn})_2]_2$ (4).....	60
Tabela 11. Distâncias (Å) e ângulos ($^\circ$) de ligação no composto $[\text{Cu}(\text{NCS})_2(\text{isn})_2]_2$ (4).....	62
Tabela 12 Atribuições das bandas (cm^{-1}) no espectro IV do composto $\{[\text{Cu}(\text{NCO})(\mu\text{-NCO})(\text{isn})_2] \cdot 2\text{H}_2\text{O}\}_n$ (5).	63
Tabela 13. Atribuições das bandas (cm^{-1}) no espectro IV do composto $\{[\text{Cu}\{\text{Fe}(\text{CN})_5(\text{NO})\}(\text{H}_2\text{O})_2(\text{isn})]\cdot \text{H}_2\text{O}\}_n$ (6).....	66
Tabela 14. Concentrações inibitórias mínimas (CIM) dos compostos frente aos bacilos <i>M. tuberculosis</i>	73
Tabela 15. Sumário das geometrias e tipos de coordenação dos pseudohaletos nos complexos	75

Lista de abreviaturas e siglas

<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	MT
Tuberculose.....	TB
Bacilos de Koch.....	BK
OMS	Organização Mundial de Saúde.
MDR-TB	Cepas de MT resistentes a fármacos conhecidos
XDR-TB.....	Cepas de MT extensivamente resistentes a drogas contra TB
RIF.....	Rifampicina
INH.....	Isoniazida
PZA.....	Pirazinamida
EBM.....	Etambutol
aem.....	4-(2-etilamina)morfolina
hmpz.....	homopiperazina
pn.....	1,3 diaminopropano
dpyam.....	di-2-piridilamina
isn.....	isonicotinamida

Sumário

1	Introdução.....	19
1.1	Química Inorgânica Medicinal	19
1.2	Aspectos da Química de Coordenação do Cobre.....	28
1.3	A Química de coordenação cobre—ligantes: Aspectos dos ligantes	30
2	Objetivos.....	37
3	Parte Experimental.....	38
3.1	Reagentes e solventes utilizados	38
3.2	Técnicas Utilizadas na Caracterização dos Compostos.....	38
3.2.1	Ponte de fusão	38
3.2.2	Análise Elementar.....	39
3.2.3	Espectroscopia Vibracional na Região do Infravermelho	39
3.2.4	Espectroscopia Eletrônica	39
3.2.5	Difratometria de Raios-X: Método do Monocristal.....	39
3.3	Preparação dos compostos.....	40
3.3.1	Obtenção dos compostos $[\text{Cu}(\text{N}_3)(\mu_{1,3}\text{N}_3)(\text{isn})_2]_2$ (1) e $\{[\text{Cu}(\mu_{1,1}\text{N}_3)_2(\text{isn})_2]\cdot 4\text{H}_2\text{O}\}_n$ (2).....	40
3.3.2	Obtenção dos compostos $[\text{Cu}(\text{NCS})(\mu_{\text{N,S}}\text{NCS})(\text{isn})_2]$ (3) e $[\text{Cu}(\text{NCS})_2(\text{isn})_2]$ (4).....	40
3.3.3	Obtenção do composto $\{[\text{Cu}(\text{NCO})(\mu\text{-NCO})(\text{isn})_2] \cdot 2\text{H}_2\text{O}\}_n$ (5).....	41
3.3.4	Obtenção do composto $\{[\text{Cu}\{\text{Fe}(\text{CN})_5(\text{NO})\}(\text{H}_2\text{O})_2(\text{isn})]\cdot \text{H}_2\text{O}\}_n$ (6).....	41
3.3.5	Obtenção do composto $\{[\text{Cu}(\text{NCO})(\mu\text{-NCO})(\text{isn})_2(\text{NH}_3)_{1,5}]\cdot 2\text{H}_2\text{O}\}_n$ (7).....	41
3.3.6	Obtenção do composto $\{[\text{Cu}\{\text{Fe}(\text{CN})_5(\text{NO})\}(\text{isn})(\text{NH}_3)_2]\}_n$ (8).....	42
3.4	Ensaio Biológicos.....	42
3.4.1	Preparação do caldo de Middlebrook 7H9 suplementado com OADC (ácido oléico, albumina bovina fração V, glicose e catalase).....	43
3.4.2	Preparação do meio de Löwenstein-Jensen (LJ).....	43
3.4.3	Preparação da solução reveladora.....	44
3.4.4	Preparação da Suspensão Bacteriana	44
3.4.5	Determinação da CIM em microplaca utilizando azul de Alamar como revelador.....	44
3.4.6	Leitura e obtenção dos resultados.....	45
4	Resultados e Discussão.....	46
4.1	Análises Espectroscópicas dos Compostos	46
4.1.1	$[\text{Cu}(\text{N}_3)(\mu_{1,3}\text{N}_3)(\text{isn})_2]$ (1) e $\{[\text{Cu}(\mu_{1,1}\text{N}_3)_2(\text{isn})_2]\cdot 4\text{H}_2\text{O}\}_n$ (2).....	50
4.1.2	$[\text{Cu}(\text{NCS})(\mu_{\text{N,S}}\text{NCS})(\text{isn})_2]$ (3) e $[\text{Cu}(\text{NCS})_2(\text{isn})_2]$ (4).....	57

4.1.3	$\{[\text{Cu}(\text{NCO})(\mu\text{-NCO})(\text{isn})_2] 2\text{H}_2\text{O}\}_n$ (5)	62
4.1.4	$\{[\text{Cu}\{\text{Fe}(\text{CN})_5(\text{NO})\}(\text{H}_2\text{O})_2(\text{isn})]\cdot\text{H}_2\text{O}\}_n$ (6)	65
4.2	Comportamento vapocrômico de alguns compostos quando expostos aos vapores de amônia.	68
4.2.1	$\{[\text{Cu}(\text{NCO})(\mu\text{-NCO})(\text{isn})_2(\text{NH}_3)_{1,5}]\cdot 2\text{H}_2\text{O}\}_n$ (7)	68
4.2.2	$\{[\text{Cu}\{\text{Fe}(\text{CN})_5(\text{NO})\}(\text{isn})(\text{NH}_3)_2]\}_n$ (8)	70
4.3	Atividade Biológica Frente aos Bacilos de Koch	73
5	Considerações finais	75
	Referências	78

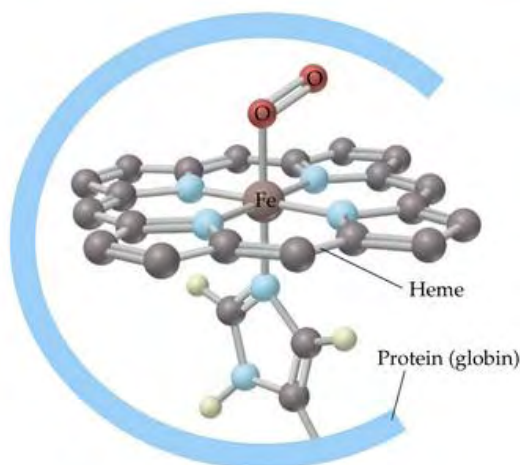
1 INTRODUÇÃO

1.1 Química Inorgânica Medicinal

O processo evolutivo cuidou para que vários elementos, incluindo os metais, tivessem a sua funcionalidade na complexidade dos sistemas vivos. Diversos metais exercem funções cruciais nesses sistemas, pois se ligam e interagem com moléculas biológicas como, proteínas e DNA, e moléculas pequenas, tal como O_2 , que estão intrinsecamente ligadas aos processos que mantêm a vida animal e vegetal [1].

Entre a ampla variedade de tarefas desempenhadas pelos metais está o transporte de oxigênio pela hemoglobina, uma proteína que contém ferro (Figura 1) o qual se liga ao oxigênio fazendo o seu transporte por todo o corpo [1].

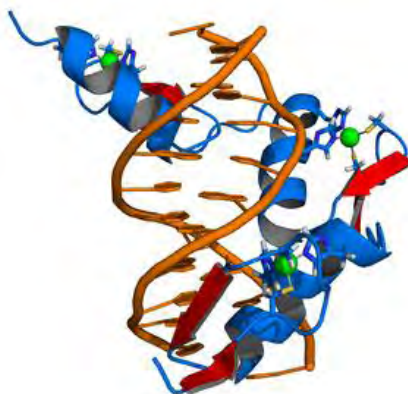
Figura 1. Estrutura da Hemoglobina



Fonte. [2]

O íon zinco é constituinte estrutural das proteínas “dedos de zinco” (Figura 2), que são responsáveis pelo reconhecimento de certas regiões do DNA e controlam como o código genético é convertido em RNA. O zinco, ainda, é um componente estrutural da insulina, uma substância crucial para o metabolismo do açúcar [3].

Figura 2. “dedos de zinco” interagindo com uma seção do DNA



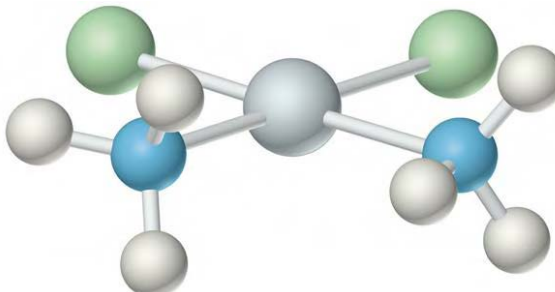
Fonte. [4]

Em resumo, as metaloproteínas, que são proteínas contendo um ou mais íons metálicos, realizam uma grande variedade de funções específicas. Essas funções incluem a oxidação e a redução (nas quais os elementos mais importantes são Cu, Fe, Mn e Mo), reações de rearranjo radicalares e transferência de grupos metila (Co), e hidrólise (Zn, Fe, Mg, Mn e Ni) [3].

O conhecimento recente das atividades exercidas pelos metais no meio biológico estimula o interesse pelo uso terapêutico de compostos inorgânicos. Contudo, há registros de que a utilização de metais em medicina seja bastante antiga, datando de aproximadamente 5000 anos. O cobre era usado pelos egípcios na esterilização da água em 3000 a.C. [1]. E o ouro era empregado na fabricação de medicamentos na Arábia e na China há 3500 a.C. [1]. No século XVI Theophrastus Paracelsus, médico suíço, receitava aos seus pacientes medicamentos manipulados por ele à base de mercúrio [5]. Embora tivesse envolvimento na medicina, a Química Inorgânica Medicinal estruturada nos moldes atuais só teve suas origens nas primeiras décadas do século XX, nos trabalhos de Paul Ehrlich, que foi o pioneiro da quimioterapia, introduzindo as primeiras ideias sobre relação estrutura-atividade e índice quimioterápico [1]. Fez ainda uso de complexos metálicos, em especial os de arsênio, na preparação de drogas para o tratamento da sífilis [1]. Destaca-se, também, o trabalho de Alfred Werner, considerado o pai da Química de Coordenação por propor uma explicação para a estrutura e a ligação química nos complexos metálicos [5]. No entanto, apesar da relevância dos trabalhos desses dois cientistas, o uso de compostos inorgânicos foi muito limitado até 1965, quando houve a clássica demonstração da atividade antitumoral do complexo denominado cisplatina, $[\text{PtCl}_2(\text{NH}_3)_2]$ (Figura 3), por Rosenberg e colaboradores

[6]. A cisplatina é até o momento o principal fármaco à base de platina utilizado nos casos de câncer de ovário e testículo [6].

Figura 3. Estrutura da cisplatina

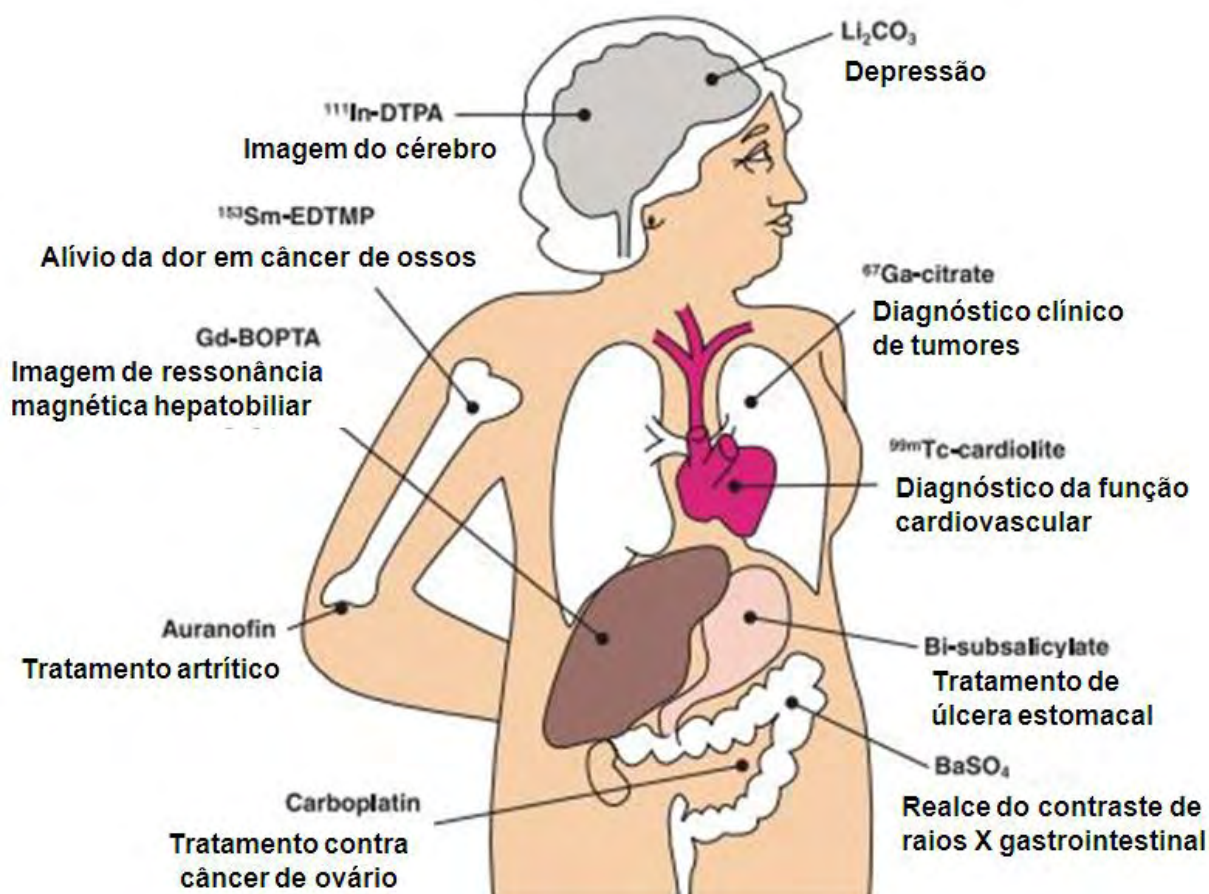


Fonte. [7]

O que restringia o uso desses compostos era a preocupação com a toxicidade, principalmente pelo uso de metais não essenciais, mas o sucesso da cisplatina como droga antitumoral e a elucidação do conceito dose-resposta, previsto no século XVI por Paracelsus que dizia — “todas as substâncias são venenos; o que diferencia um medicamento de um veneno é a dose” — só fez aumentar a utilização de metais para fins terapêuticos e de diagnósticos [6,8]. A Figura 4 mostra alguns metais e/ou compostos metálicos que já são utilizados no tratamento e diagnóstico de doenças humanas [8].

Nesse contexto, pode-se subdividir as aplicações da Química Inorgânica em Medicina em duas categorias: a primeira, drogas que têm como alvo o íon metálico, esteja ele livre ou ligado a proteínas, e a segunda, drogas a base de metais em que o íon metálico central é o elemento-chave do mecanismo de ação [9].

Figura 4. Íons metálicos importantes no diagnóstico e tratamento de diferentes tipos de doenças humanas



Fonte. [8].

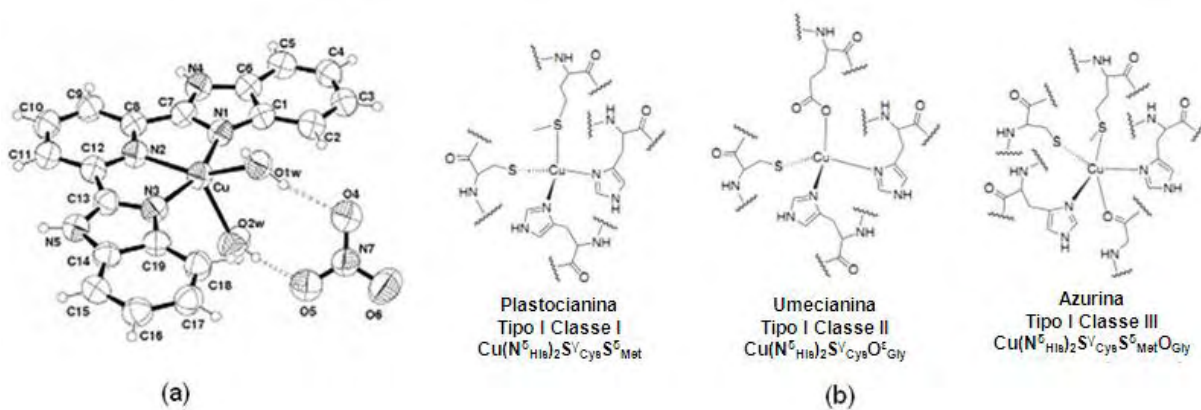
Sendo assim, a química bioinorgânica pode contribuir no planejamento de novos fármacos para o desenvolvimento de drogas orgânicas análogas aos substratos de metaloproteínas, que constituem alvos interessantes para essas drogas, as quais se ligam competitivamente ao metal no sítio ativo [5].

Por outro lado, a coordenação aos cátions metálicos pode: modificar o perfil fisiológico das drogas pela alteração da lipofilicidade devido à combinação metal-droga, tornando o ligante mais ativo; diminuir os efeitos colaterais; e envolver ligação a um metal in vivo, como no caso da ligação aos sítios metálicos de enzimas, em que o complexo metálico pode ser um veículo para a ativação do ligante como agente citotóxico. Finalmente, a coordenação pode levar a uma significativa redução da resistência celular, já que os mecanismos de resistência que reconhecem um composto orgânico podem não reconhecê-lo quando complexado a um cátion metálico [5].

Essas são algumas das razões que levam os pesquisadores a concentrar esforços no desenvolvimento de novas drogas a base de metais. Os complexos com o íon Cu(II) estão

entre os mais estudados, em particular os que contêm ligantes heterocíclicos N-doadores, pois mimetizam sítios ativos de muitas proteínas contendo cobre, como ilustra a Figura 5 e, portanto, apresentam potencialidades para serem utilizados como drogas [10].

Figura 5. Semelhança estrutural entre o complexo $[\text{Cu}(\text{L})(\text{H}_2\text{O})_2](\text{NO}_3)_2$ L = 2,6-bis-(benzimidazolil)piridina (a) e metaloproteínas de cobre (b).



Fonte. [10,11]

Complexos de cobre contendo o antibiótico esparfloxacina e ligantes nitrogenados tais como, 2,2-dipiridilamina, 2,2'-bipiridina e 1,10-fenantrolina, estão entre os mais ativos contra *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Staphylococcus aureus* [6]. Outro microorganismo frente ao qual os complexos de cobre têm mostrado atividade são os bacilos da *Mycobacterium tuberculosis* (MT) (Figura 6) causadores da tuberculose (TB).

Figura 6. Bacilos da *Mycobacterium tuberculosis*.



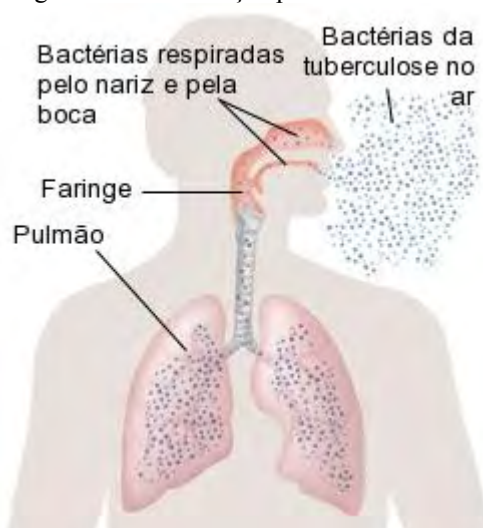
Fonte [12].

A TB é uma doença contagiosa grave e antiga, conhecida entre os médicos da Grécia e da Roma antiga e identificada, também, no antigo Egito, já que pesquisadores encontraram lesões de tuberculose em múmias [13]. No entanto, somente em 1882 o cientista Robert Koch isolou os bacilos da bactéria MT responsáveis pela doença, que ficaram conhecidos como

bacilos de Koch (BK) em sua homenagem. No decorrer do século XIX e até meados do século XX, era uma doença comum entre artistas e intelectuais, sendo relacionada a um estilo de vida boêmio [13].

A TB é transmitida basicamente pelo ar através da exteriorização do material biológico contaminado por meio de aerossóis provenientes de espirros ou tosses, que dissipa no ar cerca de dois milhões de bacilos, os quais permanecem em suspensão durante horas como mostra a Figura 7 e pode atingir todos os órgãos do corpo. Porém como o BK se reproduz e se desenvolve rapidamente em áreas do corpo com muito oxigênio, o pulmão é o principal órgão atingido pela doença [13,14].

Figura 7. Contaminação pelos bacilos da MT



Fonte. [15].

Em geral, uma parcela relativamente pequena das pessoas infectadas pelo MT desenvolverá a doença; no entanto, a probabilidade é maior em pessoas infectadas com o vírus da imunodeficiência adquirida (HIV). A TB é mais comum entre os homens do que em mulheres e afeta principalmente adultos em faixa etária economicamente produtiva. A Organização Mundial de Saúde (OMS) declarou a TB como uma emergência global de saúde pública em 1993; atualmente é considerada como a segunda causa de morte por doenças infectocontagiosas, depois da Síndrome da Imunodeficiência adquirida (SIDA) [16], especialmente em países em desenvolvimento. A desigualdade social, os aglomerados populacionais, os movimentos migratórios, o envelhecimento da população, o aparecimento cada vez mais comum de cepas de bacilos resistentes aos fármacos conhecidos (MDR-TB) e o surgimento da AIDS, na década de 80, corroboram com as estatísticas da doença [13].

Os dados revisados pela a OMS entre o período de 2009 a 2012 nos 96 países que correspondem a 89% dos casos de tuberculose mostram os impactos causados pela doença. A Figura 8 mostra a distribuição dos países em que os dados para vigilância da tuberculose foram coletados [16].

Figura 8. Países em que ocorrem as coletas dos dados para vigilância da TB



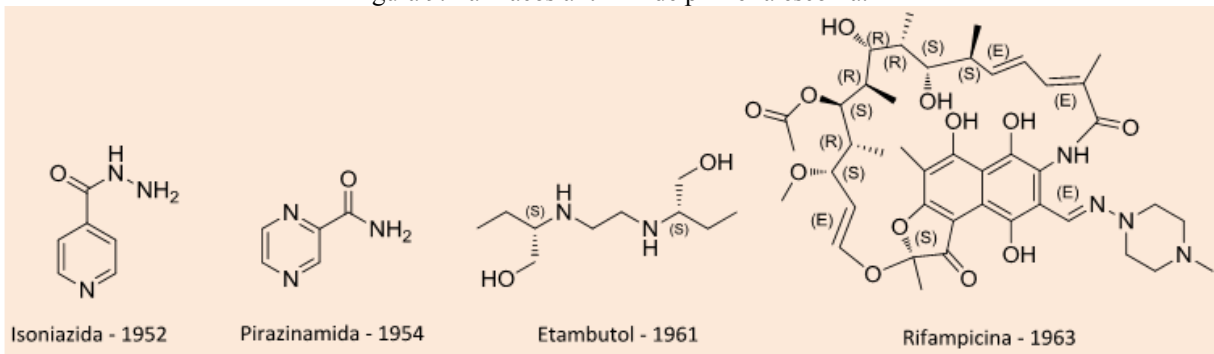
Fonte. [16]

A OMS estima a ocorrência de 8,7 milhões (variando entre 8,3–9 milhões) de casos de TB em 2011, o que equivale, globalmente, a 125 casos por 100.000 habitantes, sendo a maior incidência na Ásia (59%) e na África (26%); e em menores proporções na Região Oriental do Mediterrâneo (7,7%), Região Européia (4,3%) e na Região das Américas (3%). Das 8,7 milhões de pessoas infectadas, 0,5 milhões são de crianças e 2,9 milhões de mulheres. Os cinco países com os maiores números de casos da TB são Índia (2,0 milhões–2,5 milhões), China (0,9 milhões–1,1 milhões), África do Sul (0,4 milhões–0,6 milhões), Indonésia (0,4 milhões–0,5 milhões) e Paquistão (0,3 milhões–0,5 milhões). Índia e China sozinhos contabilizam 26% e 12% dos casos globais, respectivamente [16]. Ainda dos 8,7 milhões de casos de TB, de 1,0–1,2 milhões (12%-14%) dos casos são de pessoas coinfetadas com o vírus HIV [16].

O Brasil figura na 17ª posição entre os 22 países com 80% do número de casos de TB. No país é estimado que mais de 50 milhões de pessoas estejam infectadas pelo bacilo. Em 2010, foram notificados 71 mil novos casos e 4,6 mil mortes por esta patologia, sendo a 4ª principal causa de morte por doença infecciosa e a principal em pacientes com AIDS. Os números mais alarmantes pertencem aos estados do Rio de Janeiro e Amazonas, onde a taxa de incidência é comparável aos números da Ásia e da África [14].

Segundo o Ministério da Saúde o esquema terapêutico de 1ª escolha consiste, inicialmente, na utilização durante dois meses, de comprimidos em dose combinada de rifampicina (RIF), isoniazida (INH), pirazinamida (PZA) e etambutol (EBM), conhecido como 4 em 1 [14] ilustrados na Figura 9.

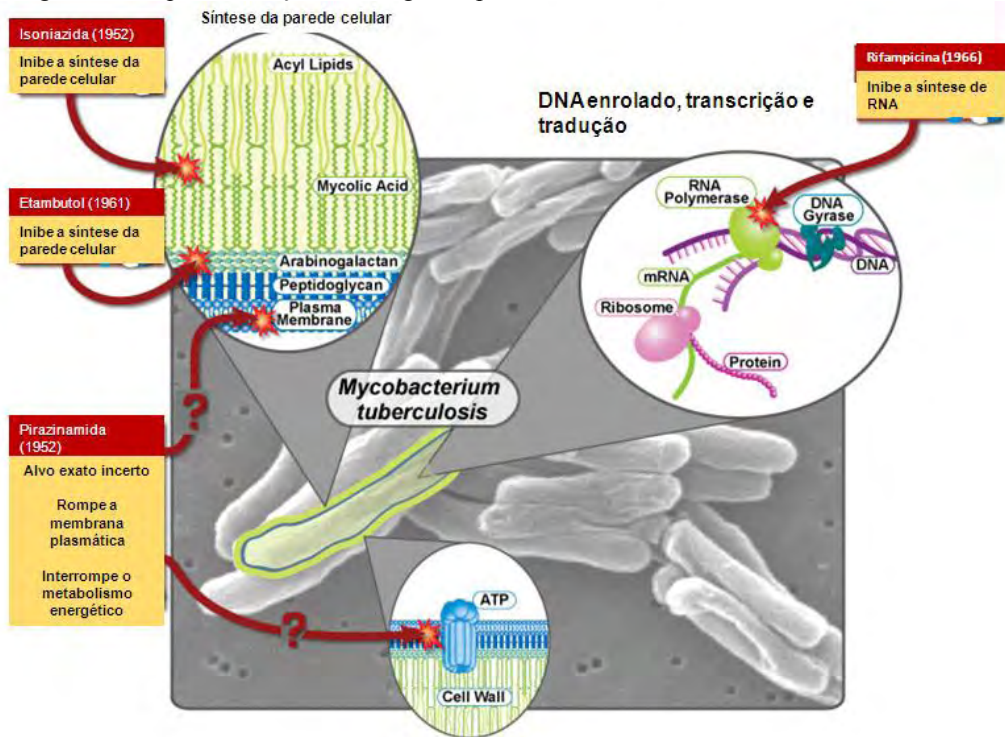
Figura 9. Fármacos anti-TB de primeira escolha.



Fonte. [14].

Subseqüentemente, é usado por mais 4 meses um comprimido com a combinação de RIF e INH, visando a manutenção do quadro clínico até a cura [14]. A Figura 10 mostra os modos de ação das drogas utilizadas no esquema terapêutico de primeira escolha.

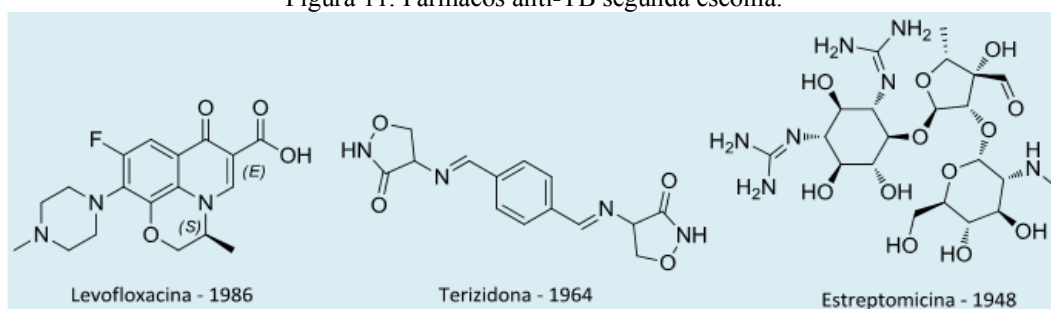
Figura 10. Esquema de ação das drogas de primeira escolha utilizadas no tratamento da TB



Fonte. [17].

O tratamento da TB é longo, com efeitos adversos e demanda disciplina ao paciente. Como há uma melhora significativa logo no início do tratamento, é comum o paciente abandoná-lo antes do período recomendado, o que estimula o desenvolvimento de resistência bacteriana aos fármacos utilizados em especial a INH e a RIF [14]. Quando não há sucesso no tratamento com estes fármacos é utilizado um tratamento de 2ª escolha que demanda um tempo maior que o do primeiro (17 meses) e maior quantidade de drogas compreendendo, além da PZA e EMB, a estreptomicina, levofloxacina e terizidona [14]. A Figura 11 mostra as estruturas das drogas utilizadas no tratamento de 2ª escolha da TB.

Figura 11. Fármacos anti-TB segunda escolha.



Fonte. [14].

Devido a isso, torna-se necessário o desenvolvimento de novas drogas contra a TB que atendam às seguintes exigências [18]:

- efetivas contra as bactérias interiorizadas nos macrófagos pulmonares;
- efetivas contra cepas MDR-TB;
- efetivas contra cepas XDR-TB;
- encurtem a duração do tratamento;
- efetivas contra os bacilos em estado de latência;

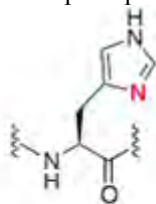
No momento, a terapia preventiva consiste em 6-9 meses de uso da isoniazida e apenas 11 novos medicamentos de TB estão sob investigação clínica entre eles, estão na triagem da fase clínica III um esquema combinado de fluorquinolonas (Gatifloxacina e Moxifloxacina) e na triagem da fase clínica II a bedaquilina (TMC-207) [16]. Isto implica em mais um campo de aplicação em que as propriedades medicinais dos compostos de coordenação podem ser exploradas. Em seus estudos Bottari [19] mostrou que complexos de cobre(II) e a isoniazida (INH) com o grupo substituinte alterado inibiu o crescimento dos bacilos MT de 99 a 100% .

O uso do cobre na síntese e investigação de compostos de coordenação é interessante tanto por suas características biológicas quanto pelas estruturais. Isto torna imprescindível o conhecimento dos princípios da sua química de coordenação metal—ligante, tais como a composição e as geometrias encontradas ao redor do centro metálico.

1.2 Aspectos da Química de Coordenação do Cobre

No meio biológico observa-se que as proteínas contendo cobre são dominadas por resíduos de histidina, cisteína e metionina. Esta ocorrência está em concordância com os princípios Ácidos e Bases Duros e Moles [11]. O Cu(II) é um ácido que se encontra na linha de fronteira e portanto espera-se que os sítios de ligação desse íon sejam dominados por bases que, também, se encontrem na linha de fronteira dessa classificação, por exemplo, ligantes contendo N [11], como ocorre com o resíduo de aminoácido ilustrado na Figura 12.

Figura 12. Resíduo de aminoácido em proteína pelo qual o centro de Cu(II) apresenta maior afinidade.



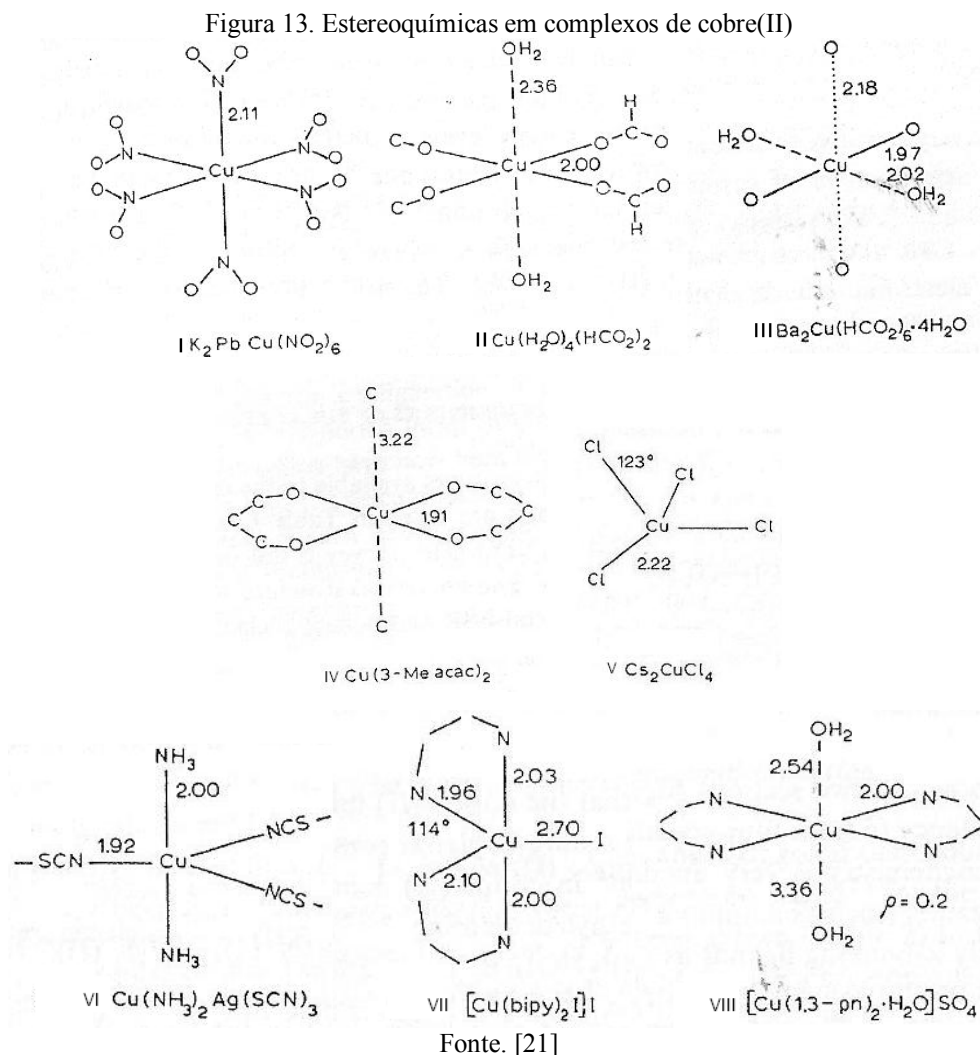
**Cu²⁺ Forte preferência por
ligantes protonados (pKa ~6)
neutros ou aniônicos
hidrofilicos**

Fonte. [11]

A geometria ao redor do centro metálico pode ser explicada pelos princípios da teoria do campo ligante que leva em consideração o número de elétrons de valência nos orbitais *d* [11].

O íon cobre(II) apresenta configuração eletrônica (Ar)3d⁹; os orbitais *d* incompletos podem se hibridizar e os complexos de cobre(II) assumem poliedros de coordenação distintos [20], mas que não apresentam simetria cúbica, gerando formas distorcidas das estereoquímicas básicas [21]. Os números de coordenação quatro, cinco e seis predominam [21], resultando em geometrias quadrática planar, tetraédrica, pirâmide de base quadrada, bipirâmide trigonal e octaédrica, mas distorções em qualquer uma delas ocorrem mediante

variações nos comprimentos e/ou nos ângulos de ligação [21]. A Figura 13 ilustra algumas geometrias e as distorções que ocorrem nos complexos de cobre(II).



As magnitudes do desdobramento dos níveis eletrônicos de energia nos complexos de cobre(II) tendem a ser maiores do que em outros metais da primeira série de transição, como conseqüência da presença de variações significativas nas distâncias de ligações [21].

Assim, as propriedades eletrônicas dos complexos de cobre(II) são relativamente sensíveis às estereoquímicas [21], fato importante quando se atenta para as aplicações diversas desses compostos tais como, em áreas médicas, como citado anteriormente, e também, em catálise e reconhecimento molecular [22].

O emprego apropriado de ligantes em ponte torna possível a obtenção de estruturas poliméricas, que encontram aplicações em: adsorção gasosa, dispositivos magnéticos, eletrônica molecular e materiais porosos e nanoporosos [23]. Particularmente os compostos de

cobre contendo os pseudohaletos, são úteis para tais finalidades, pois originam uma química de coordenação ampla e diversificada, devido à habilidade desses ligantes se coordenarem em ponte ou de modo terminal a centros metálicos, constituindo complexos mono e polinucleares [24]. Por conseguinte, o planejamento da síntese de compostos de cobre(II) mediante o conhecimento dos tipos de interações dos ligantes com o metal permite obter complexos com tais características. Os pseudohaletos e a isonicotinamida foram os ligantes escolhidos, por suas propriedades, para a obtenção dos compostos de coordenação relacionados neste trabalho; contemplam-se a seguir algumas particularidades desses ligantes.

1.3 A Química de coordenação cobre—ligantes: Aspectos dos ligantes

Os pseudohaletos representam uma classe bem interessante de anions inorgânicos. Possuem estruturas poliatômicas que lhes conferem maior raio iônico que os haletos e diferentes propriedades estéricas [25]; características essas que influenciam suas reatividades bem como a tendência de formação de complexos [25].

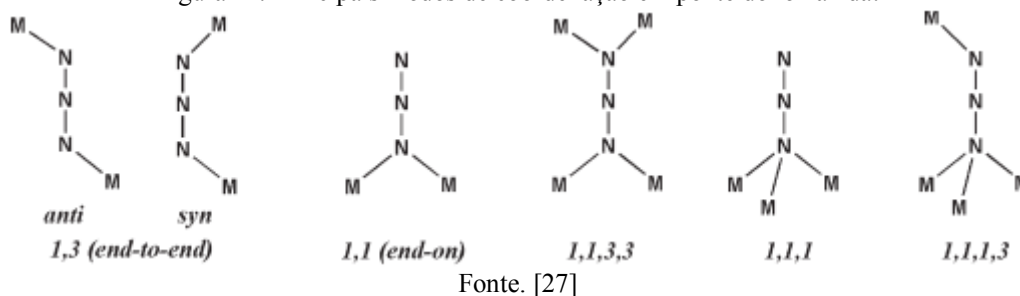
Todos os pseudohaletos são poliatômicos e mesomericamente estabilizados como monoânions; apresentam também completa deslocalização da carga iônica e alta simetria [25].

São considerados como pseudohaletos os íons azida (N_3^-), cianato (OCN^-), fulminato (CNO^-), tiocianato (NCS^-), cianeto (CN^-), selenocianato ($NCSe^-$), cianamida $\{[N(CN)_2]^-$ }, tricriometanida $\{[C(CN)_3]^-$ }. Entre estes, serão destacados alguns aspectos dos azido-, tiocianato-, ciano- e cianato- complexos.

Os pseudohaletos N_3^- , NCS^- , CN^- e NCO^- foram empregados na obtenção dos complexos de cobre(II), nesta dissertação, pois podem se coordenar a metais de transição de diferentes formas, por exemplo, como um ligante terminal ou ponte, entre os átomos metálicos.

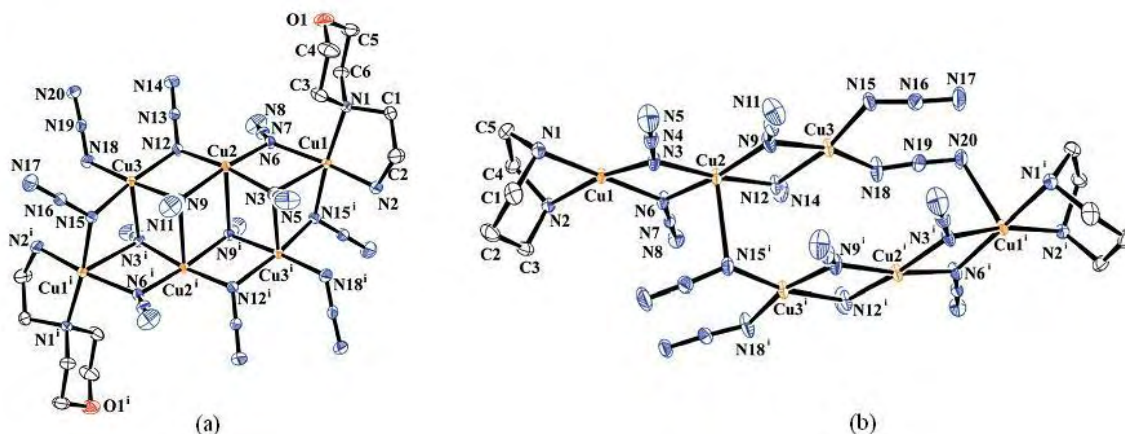
O íon azida é linear e simétrico, com distâncias de ligação N—N iguais, todavia quando coordenado as distâncias, desta ligação, tornam-se distintas. A azida pode se coordenar de modo terminal ou atuar em ponte, *end-on* (através de um nitrogênio) ou *end-to-end* (via nitrogênio das extremidades), ao centro metálico, Figura 14, originando espécies distintas [25, 26]

Figura 14. Principais modos de coordenação em ponte do íon azida.



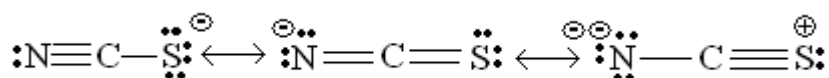
Esta versatilidade de ligação da azida, proveniente dos diferentes modos de ligação ao centro metálico é bastante pronunciada em complexos de Cu^{2+} , como mostra a Figura 15, e proporciona a obtenção de complexos que possuem propriedades magnéticas e são empregados como precursores de filmes finos de crucial importância na indústria eletrônica [28].

Figura 15. Estruturas representativas dos diferentes modos de coordenação do ligante azida nos complexos: (a) $[\text{Cu}_6(\text{N}_3)_{12}(\text{aem})_2]_n$ e (b) $[\text{Cu}_6(\text{N}_3)_{12}(\text{hmpz})_2]_n$



O tiocianato (NCS^-) é um ânion linear típico, do tipo ambivalente e pode ser representado pelas seguintes estruturas mesoméricas [25], Figura 16.

Figura 16. Representação da distribuição eletrônica no grupo tiocianato mediante as estruturas canônicas de ressonância.



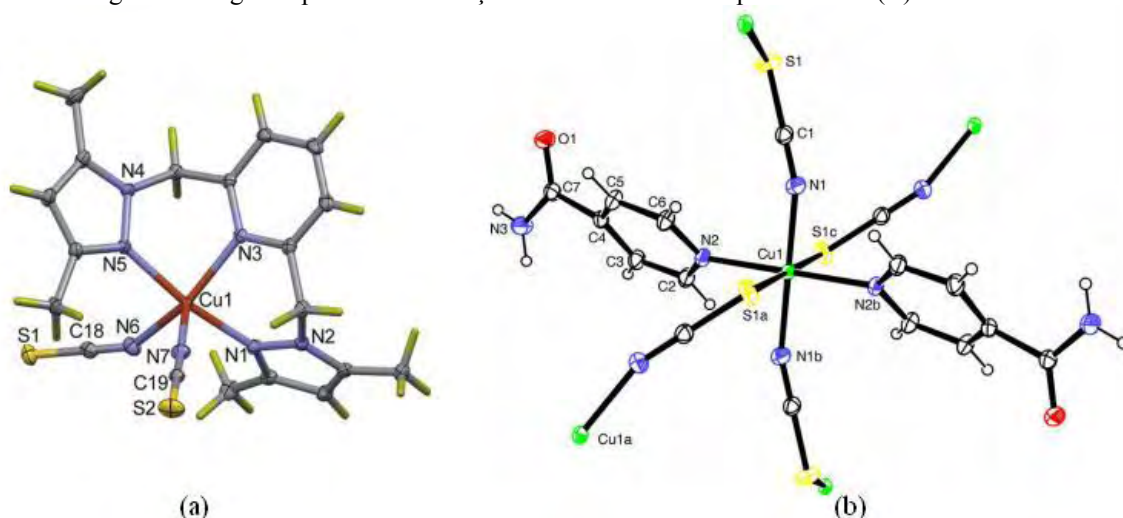
Fonte: o autor.

O grupo SCN^- pode se coordenar ao metal mediante o átomo de nitrogênio, originando os isotiocianato complexos, pelo átomo de enxofre, formando os tiocianato complexos, ou por

ambos (M-NCS-M), estabelecendo ponte entre os centros metálicos [25]. A natureza intermediária da base SCN^- , ambidentada, permite que ambos os átomos N- e S- sejam potenciais sítios doadores quando ligados a íons divalentes como Cu^{2+} . Considerando o conceito de ácidos e bases duros e moles poder-se-ia prever que a ligação do íon NCS^- ocorreria quase igualmente pelos átomos de N e S nos complexos mononucleares de $\text{M}^{\text{II}}-\text{NCS}$. Contudo, observa-se uma alta tendência à formação de complexos de Cu^{2+} mononucleares em que o grupo tiocianato coordena-se terminalmente pelo átomo de nitrogênio. Nestes compostos o átomo de enxofre não coordenado está envolvido em ligações de hidrogênio [24] e algumas vezes em interações $\text{S}\cdots\text{S}$ [29].

A interação de íons metálicos 3d e 4d com o íon SCN^- , na presença de coligantes orgânicos, resulta na formação de complexos mononucleares com o modo de ligação N-terminal predominante, e espécies polinucleares formadas pelo tiocianato em ponte pelo átomo de N, ou o de S ou por ambos, como ilustra a Figura 17 [29].

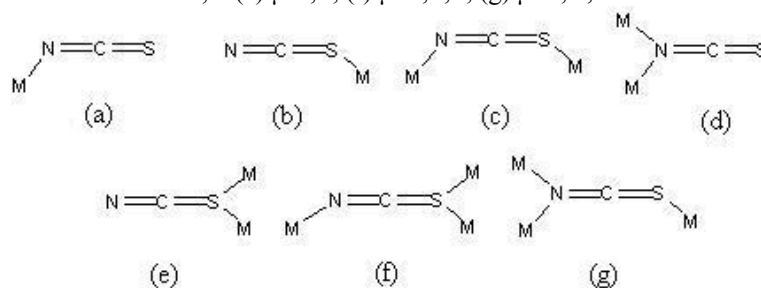
Figura 17. Alguns tipos de coordenação do tiocianato em complexos de $\text{Cu(II)}-\text{NCS}$.



Fonte. [29,22]

Atualmente diversos modos de ligação deste pseudohaleta estão descritos na literatura: os duplamente em ponte, $\mu_{\text{N,S}}-\text{NCS}$, $\mu_{\text{N,N}}-\text{NCS}$ e $\mu_{\text{S,S}}-\text{NCS}$, e os triplamente em ponte $\mu_{\text{N,N,S}}-\text{NCS}$ e $\mu_{\text{N,S,S}}-\text{NCS}$ (Figura 18). Estes modos de ligação do tiocianato levam à formação de polímeros de coordenação de dimensionalidades distintas (1D, 2D e 3D) e topologias que dependem da natureza eletrônica do íon metálico, do número de átomos doadores e do efeito estérico imposto pelos ligantes orgânicos [29].

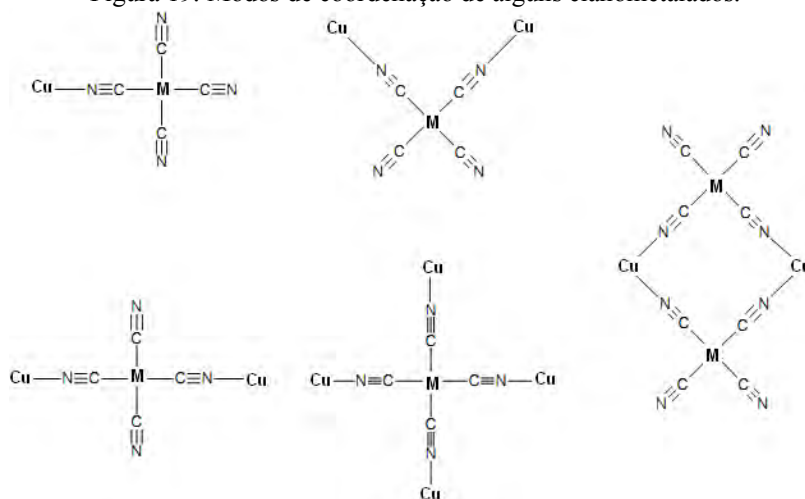
Figura 18. Possíveis modos de coordenação de íon tiocianato (a) N-terminal; (b) S-terminal; (c) μ -N,S; (d) μ -N,N; (e) μ -S,S; (f) μ -N,S,S; (g) μ -N,N,S



Fonte: o autor.

O ligante ciano (CN⁻), assim como a azida e o tiocianato, pode coordenar-se por um único átomo agindo como um ligante monodentado ou mediante os átomos de nitrogênio e carbono atuando como ponte entre centros metálicos, originando estruturas com nuclearidades variadas (Figura 19). Este íon atua como base de Lewis, mas também dispõe de um orbital π aceitador, podendo receber elétrons do centro metálico, de forma a se atingir maior estabilidade energética [25].

Figura 19. Modos de coordenação de alguns cianometalados.

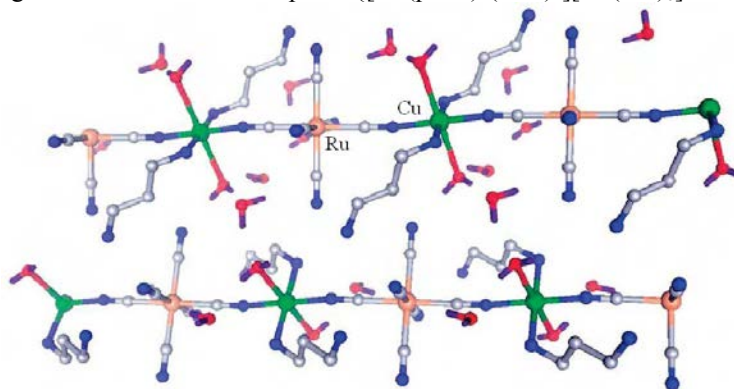


Fonte: [30]

O emprego de complexos contendo o íon cianeto, especificamente os hexacianometalado $[M(CN)_6]^{3-}$, como blocos construtores na obtenção de polímeros de coordenação é crescente devido à formação de estruturas que apresentam comportamento magnético e propriedades de transferência de elétron. Sugere-se que os hexacianoferratos interagem com proteínas de cobre formando uma esfera externa de transferência de carga complexa durante a transferência de elétrons entre os dois metais. A transferência de elétrons é fundamental em processos químicos que encontram aplicações em fotossíntese, controle de

doenças e catálise [31]. Deve-se ressaltar, também, que os cianometalados complexos são extensivamente empregados na investigação de materiais que mimetizam zeólitos, e formam vários tipos de sistemas hóspedes e hospedeiros, os quais podem encontrar aplicações como trocadores de íons, peneiras moleculares e adsorventes gasosos [32, 33]. Por exemplo, o composto $\{[\text{Cu}(\text{pnH}^+)_2(\text{H}_2\text{O})_2][\text{Ru}(\text{CN})_6] \cdot 2\text{H}_2\text{O}\}_n$, Figura 20, atua como uma “esponja”, sendo capaz de eliminar e reincorporar água nos canais de sua estrutura sem perda de cristalinidade. A esta transformação está associada uma variação na cor: o composto hidratado é azul e o composto anidro é verde [34].

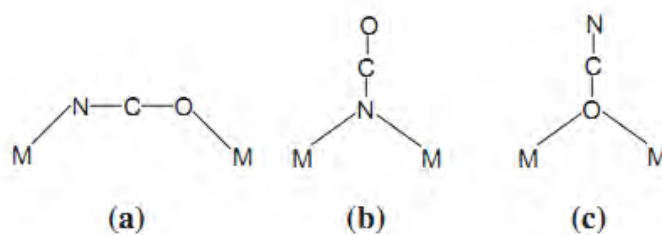
Figura 20. Estrutura do composto $\{[\text{Cu}(\text{pnH}^+)_2(\text{H}_2\text{O})_2][\text{Ru}(\text{CN})_6] \cdot 2\text{H}_2\text{O}\}_n$



Fonte. [34]

O cianato (NCO^-), assim como os outros pseudohaletos, pode coordenar-se de modo terminal ou em ponte do tipo, *end-to-end* ($\mu-1,3$) e *end-on* ($\mu-1,1$), Figura 21, e também forma complexos binucleares em ponte simples ou dupla. Os complexos polinucleares de cobre(II)-cianato em ponte relatados na literatura são poucos, nos quais se observam os modos de coordenação em ponte *end-to-end*, em menor número, e *end-on*. Entre estes, apenas dois são complexos de cianato em ponte do tipo *end-on* pelo átomo de oxigênio [35].

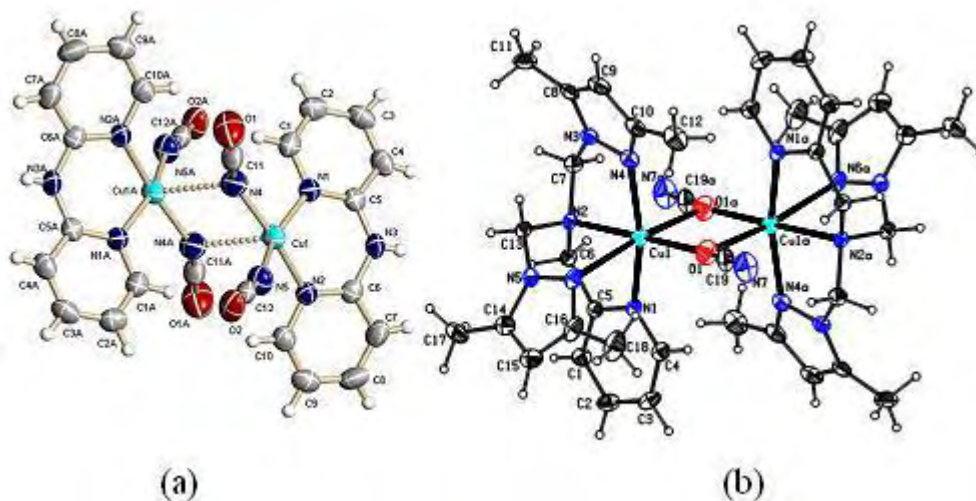
Figura 21. Modos de coordenação em ponte do cianato.



Fonte. O autor.

A Figura 22 mostra os modos distintos de coordenação do cianato em complexos de cobre(II).

Figura 22. Modos de coordenação do cianato em complexos de Cu(II) (a) $[\text{Cu}_2(\mu_{1,1}\text{-NCO})_2(\text{NCO})_2(\text{dpyam})_2]$ e (b) $[\text{Cu}(\text{L})(\text{NCO})_2](\text{PF}_6)_2$ L = N,N-bis(3,5-dimetilpirazol-1-metil)aminometilpiridina.

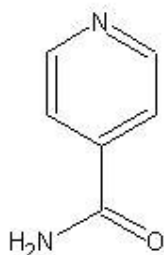


Fonte. [35, 36]

Os pseudohaletos, por serem ânions poliatômicos, possuem átomos que quando não coordenados podem formar ligação de hidrogênio, originando espécies supramoleculares [24].

Há a possibilidade de empregar espécies orgânicas, que apresentam grupos tal como, o $\text{NH}\cdots\text{O}$, capazes de interagir com esses ânions, por ligação de hidrogênio, para a obtenção de espécies supramoleculares. A isonicotinamida (Figura 23), é um derivado piridínico contendo um grupo amida na posição 4 do anel, que possibilita este tipo de interação, facilitando a obtenção de estruturas supramoleculares, que encontram aplicações em adsorção gasosa, dispositivos magnéticos, eletrônica molecular e como materiais porosos e nanoporosos [23, 24].

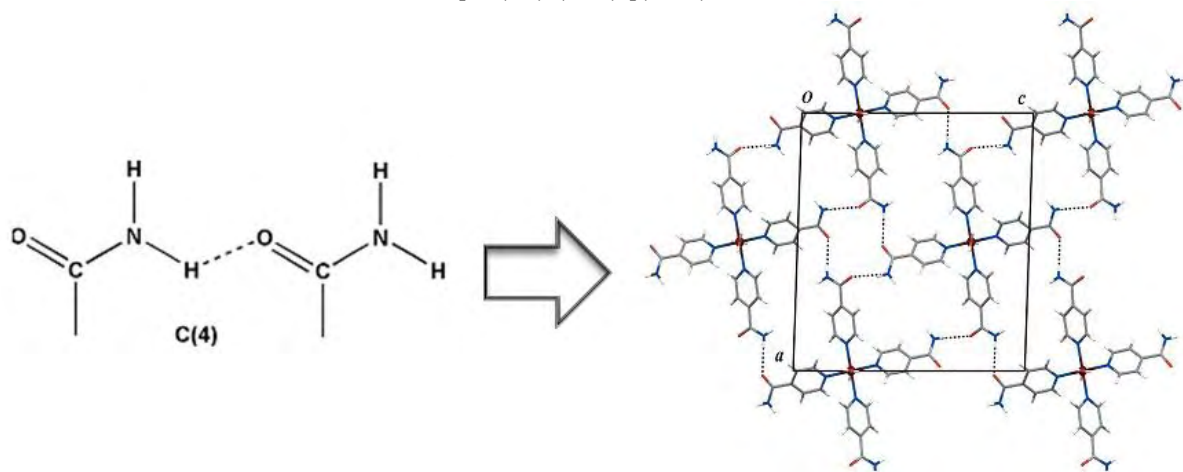
Figura 23. Estrutura da isonicotinamida.



Fonte: o autor.

A Figura 24 representa as interações de ligação de hidrogênio presentes na molécula de isonicotinamida e uma estrutura supramolecular resultante dessa interação. Essas interações atuam de forma eficiente na organização e no *design* de sólidos por diversas razões, como o seu caráter direcional e seletividade [37].

Figura 24. Representação das ligações de hidrogênio e formação de estrutura supramolecular no complexo $[\text{Cu}(\text{isn})_4(\text{H}_2\text{O})_2](\text{ClO}_4)_2$.



Fonte. [22]

A presença de íons metálicos em redes supramoleculares resulta em propriedades distintas das de sólidos orgânicos, como o comportamento magnético, condutividade elétrica e atividade catalítica. Devido às várias geometrias de coordenação exibidas pelos íons metálicos, tais estruturas apresentam maior flexibilidade, originando sólidos de dimensões e topologias distintas [38].

Ressalta-se que a isonicotinamida possui propriedades antibacteriana, antipirética e fibrinolítica. Devido aos seus efeitos farmacológicos, quando misturada a sais é utilizada como droga em vários processos biológicos e medicinais [37]. Tais ligantes, biologicamente importantes, podem ser mais efetivos quando coordenados ao metal do que livres [19]. Com esse pressuposto, imagina-se que o emprego da isonicotinamida coordenada possa potencializar os seus efeitos terapêuticos.

2 OBJETIVOS

O presente trabalho teve como meta sintetizar e caracterizar compostos de coordenação de cobre(II) com os ligantes isonicotinamida, pseudohaletos — azida, tiocianato e cianato — e o cianometalado, nitroprussiato. Submetê-los, posteriormente, a ensaios biológicos, para verificar suas atividades inibitórias frente ao crescimento dos bacilos causadores da tuberculose, e a testes vapocrômicos frente a um importante contaminante ambiental, a molécula de NH_3 .

3 PARTE EXPERIMENTAL

3.1 Reagentes e solventes utilizados

Os reagentes e solventes listados na Tabela 1 foram utilizados sem prévia purificação.

Tabela 1. Reagentes e solventes utilizados

Reagente	Fórmula	Procedência
Nitrato de cobre(II) tri-hidratado	$\text{Cu}(\text{NO}_3)_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$	Merck
Azida de sódio	NaN_3	Riedel-deHaën
Tiocianato de potássio	KNCS	Riedel-deHaën
Cianato de potássio	KNCO	Fluka
Nitroprussiato de sódio di-hidratado	$\text{Na}_2[\text{Fe}(\text{CN})_5\text{NO}] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	ACROS
Isonicotinamida	$\text{C}_6\text{H}_6\text{N}_2\text{O}$	Aldrich
Metanol	CH_3OH	Merck
Etanol	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$	IQ-UNESP

Fonte. O autor.

3.2 Técnicas Utilizadas na Caracterização dos Compostos.

Os equipamentos utilizados nas análises que subsidiaram a caracterização dos compostos relacionados neste trabalho são descritos a seguir

3.2.1 Ponte de fusão

As temperaturas de fusão ou decomposição dos complexos obtidos foram determinadas em um aparelho digital MQAPF-302 da Microquímica, utilizando-o até a temperatura de 300°C.

3.2.2 Análise Elementar

As análises dos teores de carbono (C), hidrogênio (H) e nitrogênio (N) foram realizadas em um analisador Elemental Analyser 2400 CHN da Perkin Elmer, pertencente à Central Analítica do Instituto de Química da USP, São Paulo (IQ-USP).

3.2.3 Espectroscopia Vibracional na Região do Infravermelho

Os espectros na região do infravermelho dos compostos (1), (2), (3) e (4) foram registrados no espectrofotômetro Nicolet Impact 400, no intervalo de 4000 a 400 cm^{-1} , com resolução de 4 cm^{-1} e os dos compostos (5), (6), (7) e (8), no espectrofotômetro Perkin Elmer, operado entre 4000 e 400 cm^{-1} , modelo FT-IR Spectrometer SPECTRUM 2000; para todos os compostos utilizou-se a técnica de pastilhas de KBr

3.2.4 Espectroscopia Eletrônica

Os espectros eletrônicos dos sólidos foram obtidos utilizando-se o espectrofotômetro Varian 500 Scan UV-vis-NIR Spectrophotometer por reflectância difusa, utilizando o MgO como referência.

3.2.5 Difratomia de Raios-X: Método do Monocristal.

A medida de difração de raios X em monocristal do composto $\{[\text{Cu}(\mu_{1,1}\text{N}_3)_2(\text{isn})_2] \cdot 4\text{H}_2\text{O}\}_n$ (2) foi realizada no difratômetro automático Bruker-Nonius Kappa-CCD pertencente ao Instituto de Física de São Carlos da USP (IFSC) no modo ω - 2θ , utilizando a radiação Mo K_α ($\lambda = 0,71073 \text{ \AA}$) monocromatizada por um cristal de grafite. A estrutura foi determinada pelo Prof. Dr. Eduardo Ernesto Castellano. A do composto $[\text{Cu}(\text{NSC})_2(\text{isn})_2]$ (4) foi realizada no difratômetro detector de área Bruker APEX II CCP utilizando radiação Mo K_α ($\lambda = 0,71073 \text{ \AA}$) monocromatizada por um cristal de grafite, pertencente à UFSM e determinada pelo doutorando Gustavo Paraginski e pelo Prof Dr. Manfredo Hörner.

3.3 Preparação dos compostos

A seguir, encontram-se os procedimentos que foram seguidos para sintetizar os complexos. As reações foram conduzidas em capela de exaustão sob atmosfera ambiente.

3.3.1 Obtenção dos compostos $[\text{Cu}(\text{N}_3)(\mu_{1,3}\text{N}_3)(\text{isn})]_2$ (1) e $\{[\text{Cu}(\mu_{1,1}\text{N}_3)_2(\text{isn})_2] \cdot 4\text{H}_2\text{O}\}_n$ (2)

Em um erlenmeyer de 50 mL foi dissolvido 0,122 g de nitrato de cobre(II) tri-hidratado (0,5 mmol) em 5 mL de metanol. Nesta solução foi adicionada, gota a gota, 0,123 g de isonicotinamida (1mmol) dissolvida em 2 mL de metanol, originando uma solução azul escura. Em seguida, adicionou-se gota a gota, 0,066 g de azida de sódio (1mmol) dissolvida em 1 mL de água. A mistura foi agitada magneticamente à temperatura ambiente por 1 h. O precipitado de coloração verde musgo foi filtrado a vácuo, lavado com água e metanol e seco em dessecador, resultando no composto 1. Massa: 0,124g. Rendimento: 90%. Análise elementar: % obt (% calc.): C – 27,74 (26,72); H- 2,61 (2,24); N- 41,68 (41,55). Decomposição: $T \geq 197^\circ\text{C}$.

A solução sobrenadante dessa síntese foi guardada na geladeira e depois de alguns dias forneceu monocristais verdes aciculares, composto 2, que teve sua estrutura resolvida por difração de raios X.

3.3.2 Obtenção dos compostos $[\text{Cu}(\text{NCS})(\mu_{\text{N,S}}\text{NCS})(\text{isn})]_2$ (3) e $[\text{Cu}(\text{NCS})_2(\text{isn})_2]$ (4)

Em um erlenmeyer de 25 mL a massa de 0,121 g de nitrato de cobre(II) tri-hidratado (0,5 mmol) foi dissolvida em 5 mL de metanol. Nesta solução foi adicionada, gota a gota, 0,123 g de isonicotinamida (1mmol) dissolvidos em 3 mL de metanol, originando uma solução azul escura. Em seguida, adicionou-se gota a gota, 0,099 g de tiocianato de potássio (1 mmol) dissolvidos em 5 mL de metanol, com formação de solução verde e, logo a seguir, um precipitado escuro. Adicionou-se mais 5 mL de metanol para efetuar a lavagem do material precipitado aderido à parede do erlenmeyer. A mistura foi agitada magneticamente à temperatura ambiente por 1 h. O precipitado marrom foi filtrado, lavado com metanol e seco em dessecador, resultando no composto 3. Massa do composto: 0,118 g. Rendimento: 40%. Análise Elementar: % obt. (% calc.): C – 32,84 (31,83); H – 2,01 (2,00); N – 18,34 (18,56). Decomposição: $T \geq 276^\circ\text{C}$.

A solução sobrenadante foi guardada na geladeira e após algumas semanas forneceu cristais de coloração marrons e verdes, contudo não estavam bem formados. A recristalização de parte do precipitado originou cristais marrons e monocristais verdes. O monocristal verde, composto 4, teve sua estrutura resolvida pela difração de raios X em monocristais.

3.3.3 Obtenção do composto $\{[\text{Cu}(\text{NCO})(\mu\text{-NCO})(\text{isn})_2] \cdot 2\text{H}_2\text{O}\}_n$ (5)

Em erlenmeyer de 25 mL a massa de 0,122 g de nitrato de cobre(II) tri-hidratado (0,5 mmol) foi dissolvida em 5 mL de água. Nesta solução foi adicionado, gota a gota, 0,124 g de isonicotinamida (1mmol) dissolvidos em 3 mL de etanol, formando uma solução azul escura. Em seguida, adicionou-se gota a gota, 0,084 g de cianato de potássio (1 mmol) dissolvidos em 5 mL de água, precipitando um sólido azul claro que permaneceu sob agitação, em temperatura ambiente, durante 1 h. O composto foi filtrado lavado com água etanol e éter e seco em dessecador. Massa do composto: 0,139 g. Rendimento: 65%. Análise Elementar: % obt. (%calc): C – 38,04 (39,30); H – 3,35 (3,77); N – 19,23 (19,64). Decomposição $T \geq 215^\circ\text{C}$.

3.3.4 Obtenção do composto $\{[\text{Cu}\{\text{Fe}(\text{CN})_5(\text{NO})\}(\text{H}_2\text{O})_2(\text{isn})] \cdot \text{H}_2\text{O}\}_n$ (6)

Em um erlenmeyer de 25 mL 0,122 g de nitrato de cobre(II) tri-hidratado (0,5 mmol) foi dissolvido em 5 mL de água. Nesta solução adicionou-se, gota a gota, 0,124 g de isonicotinamida (1mmol) dissolvida em 5 mL de etanol, formando uma solução azul escura. Em seguida, adicionou-se gota a gota, 0,151 g de nitroprussiato de sódio di-hidratado (0,5 mmol) dissolvido em 5 mL de água, originando um precipitado verde claro, que permaneceu sob agitação magnética a temperatura ambiente durante 1 h. O composto foi filtrado, lavado com metanol e éter e seco em dessecador. Massa do composto: 0,175 g. Rendimento: 77%. Análise Elementar: % obt. (%calc): C – 29,25 (29,00); H – 2,29 (2,65); N – 24,43 (24,59). Decomposição $T > 220^\circ\text{C}$.

3.3.5 Obtenção do composto $\{[\text{Cu}(\text{NCO})(\mu\text{-NCO})(\text{isn})_2(\text{NH}_3)_{1,5}] \cdot 2\text{H}_2\text{O}\}_n$ (7)

Aproximadamente 15 mg do composto $\{[\text{Cu}(\text{NCO})(\mu\text{-NCO})(\text{isn})_2] \cdot 2\text{H}_2\text{O}\}_n$ 5 foi colocado sob uma barquinha de vidro de 5 cm de comprimento e esta foi inserida dentro de

um pesa filtro contendo 20 mL de uma solução de NH₃ diluída em metanol (10% de amônia em massa) como mostra a Figura 25. O composto rapidamente adquiriu coloração azul escuro, permanecendo exposto aos vapores de amônia até que toda a amostra apresentasse cor homogênea. Análise Elementar: % obt. (%calc): C – 37,57 (37,05); H – 3,91 (4,52); N – 23,72 (23,16).

Figura 25. Aparato utilizado na obtenção dos compostos expostos à amônia.



Fonte. O autor.

3.3.6 Obtenção do composto $\{[\text{Cu}\{\text{Fe}(\text{CN})_5(\text{NO})\}(\text{isn})(\text{NH}_3)_2]\}_n$ (8)

O procedimento adotado para a obtenção do composto 8 é análogo ao do $\{[\text{Cu}(\text{NCO})(\mu\text{-NCO})(\text{isn})_2(\text{NH}_3)_{1,5}]\cdot 2\text{H}_2\text{O}\}_n$ 7.

O composto $\{[\text{Cu}\{\text{Fe}(\text{CN})_5(\text{NO})\}(\text{H}_2\text{O})_2(\text{isn})]\cdot \text{H}_2\text{O}\}_n$ 6, verde claro, ao ser exposto aos vapores de amônia tornou-se verde musgo, originando o composto $\{[\text{Cu}\{\text{Fe}(\text{CN})_5(\text{NO})\}(\text{isn})(\text{NH}_3)_2]\}_n$ 8. Análise Elementar: % obt. (%calc): C – 29,85 (30,03); H – 3,02 (2,78); N – 31,54 (32,15).

3.4 Ensaios Biológicos

Os ensaios frente aos bacilos *Mycobacterium tuberculosis*, linhagem H₃₇Rv ATCC 27294, foram realizados em triplicata, para cada composto, em microplacas contendo 96 poços. O método ‘Microplate Alamar Blue Assay’, MABA [39], foi utilizado para a determinação das concentrações inibitórias mínimas, CIM, que se traduz na menor concentração capaz de inibir o crescimento bacteriano em, no mínimo, 90%. Estes dados foram registrados em microfluorímetro com comprimento de onda de excitação em 530 nm e de emissão em 590 nm, na Faculdade de Ciências Farmacêuticas, no laboratório da Profª, Dra

Clarice Queico Fujimura Leite, pelo Prof. Dr. Fernando R. Pavan. Os complexos testados foram $[\text{Cu}(\text{N}_3)(\mu_{1,3}\text{-N}_3)(\text{isn})]_2$ 1, $[\text{Cu}(\text{NCS})(\mu_{\text{N,S}}\text{-NCS})(\text{isn})]_2$ 3, $\{[\text{Cu}(\text{NCO})(\mu\text{-NCO})(\text{ins})_2] \cdot 2\text{H}_2\text{O}\}_n$ 5 e $\{[\text{Cu}\{\text{Fe}(\text{CN})_5(\text{NO})\}(\text{H}_2\text{O})_2(\text{isn})] \cdot \text{H}_2\text{O}\}_n$ 6.

3.4.1 Preparação do caldo de Middlebrook 7H9 suplementado com OADC (ácido oléico, albumina bovina fração V, glicose e catalase).

Uma massa de 4,7 g do meio 7H9 foi diluída em 900 mL de água destilada, acrescentando-se 2,0 mL de glicerol. Após homogeneização, o meio foi esterilizado a 121 °C por 15 minutos. Após resfriamento, adicionou-se ao meio a mistura enriquecedora (OADC) [40].

3.4.2 Preparação do meio de Löwenstein-Jensen (LJ)

O meio de LJ é uma mistura preparada para proporcionar a produção das bactérias que são usadas nos testes. Ovos caipiras frescos, esterilizados com álcool 70%, foram quebrados e adicionados à base do meio, que possui a formulação apresentada na Tabela 2 [40].

Tabela 2. Formulação do meio LJ

Componente	Massa (g) ou volume (mL)
Fosfato monopotássico	2,5 g
Sulfato de magnésio	0,24 g
Citrato de magnésio	0,60 g
L-asparagina	3,6 g
Água destilada	600 mL
Glicerol	12,0 mL
Verde malaquita	0,40 g

Fonte. [40]

A base do meio foi esterilizada a 120 °C durante 15 minutos. Após o resfriamento, 1000 mL de ovos caipiras foram adicionados. O meio foi transferido para tubos de rosca e coagulado a 85 °C por 40 minutos [40].

3.4.3 Preparação da solução reveladora

Foi preparada uma solução 1:1 v/v contendo Azul de Alamar (Accumed International) e solução de Tween 80 (Interlab) a 10%. Esta mistura foi preparada imediatamente antes da adição aos orifícios da microplaca [40].

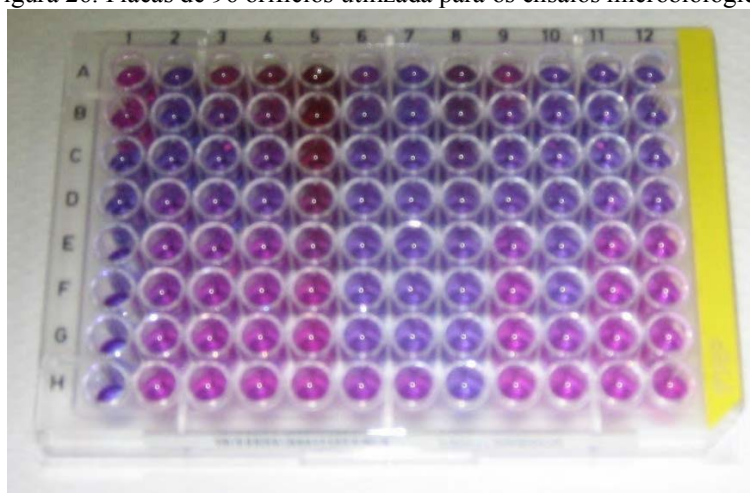
3.4.4 Preparação da Suspensão Bacteriana

Foi transferida uma alçada cheia de bactérias, proveniente do meio de LJ, para um tubo de ensaio contendo esferas de vidro e 0,50 mL de água destilada estéril (120°C), em autoclave. Após agitação para a desagregação da massa celular, adicionou-se um volume adicional de 2,0 – 3,0 mL de água estéril. Após nova agitação, gotas desta suspensão foram transferidas para um outro tubo contendo água, até turvação equivalente à escala McFarland nº 1. A partir desta suspensão, foram feitas diluições sucessivas, conforme descrito a seguir: para uma diluição igual a 10^{-1} , um volume de 0,50 mL desta suspensão foi transferido para um tubo contendo 4,5 mL de água estéril; para uma diluição igual a 10^{-2} , foi transferido um volume de 0,50 mL da suspensão obtida anteriormente para outro tubo contendo 4,5 mL de água estéril e assim sucessivamente até obtenção das diferentes diluições da suspensão [40].

3.4.5 Determinação da CIM em microplaca utilizando azul de Alamar como revelador

A determinação da CIM frente às cepas padrões de *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv foi realizada segundo técnica proposta por Franzblau [41]. Em uma microplaca estéril BECTON DICKINSON de 96 orifícios, distribuídos em oito fileiras horizontais e doze verticais, conforme ilustra a Figura 26, foram depositados 200 µL de água destilada estéril em todos os orifícios da periferia da microplaca, para evitar a evaporação durante a incubação na estufa. Cada orifício recebeu um volume total igual a 200 µL entre o meio 7H9, o complexo sólido e a suspensão bacteriana. Os orifícios restantes foram usados para os controles necessários: controle do meio (200 µL de meio 7H9, sem bactérias), controle positivo (100 µL de meio 7H9 + 100 µL de suspensão bacteriana) e controle da droga (150 µL de meio 7H9 + 50 µL da droga a ser testada). As placas foram, então, seladas com parafilme e incubadas a 37 °C, e após o 5º dia de incubação, foram adicionados 25 µL do indicador azul de Alamar em cada um dos orifícios que continha o controle positivo [40].

Figura 26. Placas de 96 orifícios utilizada para os ensaios microbiológicos



Fonte. [40]

3.4.6 Leitura e obtenção dos resultados

A manutenção da cor azul nos orifícios é interpretada como ausência de crescimento bacteriano, enquanto que o desenvolvimento de uma coloração rósea, como presença de crescimento bacteriano. Isto significa que quando as bactérias aeróbicas estão vivas e, portanto, consumindo oxigênio molecular, o indicador azul de Alamar adquire a cor rosa, pois está em sua forma reduzida. Por outro lado, se ocorrer a inibição do crescimento bacteriano, o meio de cultura estará rico em O_2 , que irá, então, oxidar o indicador e este adquirirá a cor azul. A Concentração Inibitória Mínima (CIM) é, então, definida como a menor concentração da droga capaz de impedir a mudança de cor de azul para rosa pela inibição do crescimento da bactéria em cerca de 90% [40].

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 Análises Espectroscópicas dos Compostos

Para analisar estruturalmente os compostos 1 – 8 foram utilizadas duas técnicas espectroscópicas: a espectroscopia vibracional na região do infravermelho e a espectroscopia eletrônica. A primeira é de grande importância na elucidação de estruturas de compostos de coordenação por permitir identificar determinados grupos funcionais na molécula e o modo de coordenação dos ligantes. Esta técnica é particularmente interessante para compostos contendo pseudohaletos, pois as suas características estruturais marcantes são refletidas pelos espectros de um modo peculiar [28]. Enquanto o íon cianeto é caracterizado pelo estiramento vibracional $\nu(\text{CN})$ em 2080 cm^{-1} , três bandas principais, $\nu_{\text{as}}(\text{ABC})$, $\nu_{\text{s}}(\text{ABC})$ e $\delta(\text{ABC})$, são típicas dos pseudohaletos do tipo ABC^- , em que $A = B = C$ para a azida (N_3^-) [25].

A banda de estiramento assimétrico (ν_{as}) ocorre numa região limpa do espectro, entre 2000 e 2270 cm^{-1} , na qual não há bandas de outros ligantes; devido a isso é utilizada na determinação do modo de coordenação dos pseudohaletos [28]. A existência de mais de uma banda, como ocorre com a maioria dos complexos expostos nesta dissertação de mestrado, indica a presença do pseudohaleta coordenado de formas distintas.

Alguns autores [24, 25, 26, 28, 42, 43, 44] discutem os modos de coordenação e as frequências em que ocorrem as bandas desses ânions.

O íon azida apresenta bandas de $\nu_{\text{as}}(\text{N}_3)$, $\nu_{\text{s}}(\text{N}_3)$ e $\delta(\text{N}_3)$ em 2041 , 1344 e 645 cm^{-1} , respectivamente [42]. Nos complexos contendo azida, os espectros de absorção exibem bandas de $\nu_{\text{as}}(\text{N}_3)$, acima de 2000 cm^{-1} , $\nu_{\text{s}}(\text{N}_3)$ e $\delta(\text{N}_3)$, ao redor 1300 e 600 cm^{-1} , respectivamente [25]. A coordenação da azida ao metal de transição pode ser facilmente identificada por uma banda de absorção intensa associada ao $\nu_{\text{as}}(\text{N}_3)$ [26]; quando esta banda está localizada entre 2000 - 2050 cm^{-1} , a coordenação terminal é atribuída ao ânion. Nakamoto [42] exemplifica os intervalos das frequências de $\nu_{\text{as}}(\text{N}_3)$ dos grupos azidas coordenados em ponte. Entre 2060 - 2080 cm^{-1} quando em ponte por um único átomo de nitrogênio (*end-on*) e entre 2080 - 2100 cm^{-1} quando em ponte por dois átomos de nitrogênio (*end-to-end*).

Os tiocianato-complexos exibem bandas de $\nu(\text{CN})$, $\nu(\text{CS})$ e $\delta(\text{NCS})$ [25]. Naturalmente o tipo de coordenação do grupo tiocianato afeta a ordem de ligação dos grupos CN e CS, alterando o posicionamento espectral das bandas de $\nu(\text{CN})$ e $\nu(\text{CS})$ em relação

àquelas do íon livre, que ocorrem em 2053 e 746 cm^{-1} , respectivamente [25, 42]. As frequências $\nu(\text{CN})$ nos tiocianato complexos aumentam na ordem: $\text{NCS}^- < \text{M-NCS} < \text{M-SCN} < \text{M-NCS-M}'$. Observa-se que a banda atribuída ao $\nu(\text{CN})$ do tiocianato em ponte desloca-se para números de onda maiores na medida em que a eletronegatividade de M' aumenta [25].

As posições das bandas de $\nu(\text{CN})$, $\nu(\text{CS})$ e $\delta(\text{NCS})$ podem ser distribuídas de acordo com o tipo de coordenação do grupo tiocianato como indicado na Tabela 3

Tabela 3. Características das frequências no IV do grupo tiocianato em relação ao tipo de coordenação

Tipo de coordenação	$\nu(\text{CN})$ (cm^{-1})	$\nu(\text{CS})$ (cm^{-1})	$\delta(\text{NCS})$ (cm^{-1})
NCS^-	2053	746	486, 471
M-NCS	2100...2050	870...820	485...475
M-SCN	2130...2085	760...700	470...430
$\text{M-NCS-M}'$	2165...2100	800...750	470...440

Fonte. [25]

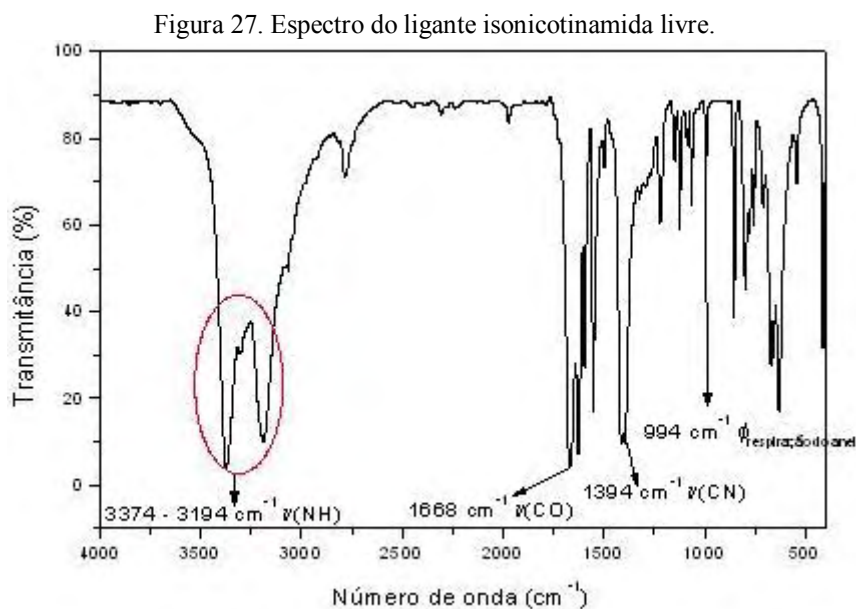
Os cianato-complexos apresentam três frequências fundamentais, $\nu_{\text{as}}(\text{NCO})$, $\nu_{\text{s}}(\text{NCO})$ e $\delta(\text{NCO})$ as quais ocorrem em 2155, 1282-1202 e 630 cm^{-1} para o cianato iônico [42]. A banda de $\nu_{\text{as}}(\text{NCO})$ é usada para inferir a coordenação do grupo NCO^- ao metal [43]. Quando a coordenação ocorre terminal, via átomo de nitrogênio, leva ao aparecimento de bandas de $\nu_{\text{as}}(\text{NCO})$ na faixa de 2150 a 2200 cm^{-1} . Quando em ponte pelo átomo de nitrogênio, a banda situa-se entre 2200 e 2250 cm^{-1} , e em ponte pelos átomos de nitrogênio e oxigênio, de 2250 a 2270 cm^{-1} [28, 42, 43, 44].

O grupo ciano coordenado exibe uma banda bastante intensa de $\nu(\text{CN})$ no intervalo entre 1900 – 2250 cm^{-1} . As frequências de $\nu(\text{CN})$ nos ciano complexos podem mostrar valores maiores (na maioria dos casos), bem como, menores do que aquela do íon CN^- livre, em 2080 cm^{-1} .

A formação de uma ligação σ M-C forte também estabiliza a ligação $\text{C}\equiv\text{N}$ (isto provoca um deslocamento do $\nu(\text{CN})$ para números de onda maiores), ao passo que a ligação CN é enfraquecida pela interação $d_{\pi}-p_{\pi}$ do metal para o ligante, o qual causa a diminuição do $\nu(\text{CN})$. Conseqüentemente a posição da frequência de $\nu(\text{CN})$ observada nos ciano complexos sempre resulta da superposição dos efeitos de transferência de densidade eletrônica associados aos componentes da ligação σ e π [25].

A localização exata das frequências de $\nu(\text{CN})$ são dependentes da eletronegatividade, do estado de oxidação e do número de coordenação do metal [42]. A frequência característica do ligante CN se altera com a introdução de outros ligantes. Portanto a introdução de um ligante aceitador π mais forte, como no $\text{Na}_2[\text{Fe}(\text{CN})_5(\text{NO})]\cdot 2\text{H}_2\text{O}$, diminui os valores de $\nu(\text{CN})$ consideravelmente. A formação de complexos do tipo $\text{M}-\text{CN}-\text{M}'$, pela coordenação em ponte do ligante ciano, na ausência, ou com apenas uma fraca influência, de outros fatores, é frequentemente acompanhada de um deslocamento significativo no $\nu(\text{CN})$ para números de onda maiores [25].

Visto que o ligante neutro isonicotinamida também foi empregado nas sínteses dos compostos do presente trabalho, cabe destacar aqui os seus principais modos vibracionais. A Figura 27 mostra o espectro no IV da isonicotinamida não coordenada.



Fonte. O autor.

Este ligante apresenta dois potenciais sítios doadores – (I) o nitrogênio do anel piridínico, e (II) o oxigênio da carbonila, os quais devido à disposição espacial não se coordenam simultaneamente ao mesmo íon metálico. No entanto, é possível a coordenação dos dois sítios a diferentes íons metálicos (ligante ponte bidentado), resultando numa estrutura polimérica. Assim, distinguem-se os possíveis modos de ligação da isonicotinamida ao metal pela espectroscopia no IV. No espectro no IV da isonicotinamida livre (Figura 27) observam-se bandas do grupo amido em $3374 - 3194 \text{ cm}^{-1}$, $\nu(\text{NH})$, 1394 cm^{-1} , $\nu(\text{CN})$ e 1668 cm^{-1} , $\nu(\text{CO})$. Em complexos de amidas e outros carbonil doadores há um deslocamento para

energias menores na banda de $\nu(\text{CO})$ devido à coordenação pelo oxigênio da carbonila [45, 46], pois a doação de densidade eletrônica para o metal faz com que haja a diminuição do caráter da dupla ligação deste grupo, diminuindo a força da ligação CO e provocando o deslocamento para frequências menores. Além destas, o espectro da isonicotinamida livre mostra uma banda referente à respiração do anel ($\Phi_{\text{respiração do anel}}$) em 994 cm^{-1} que se desloca para frequências maiores quando a coordenação ocorre pelo nitrogênio do anel [46]. Isto porque a contribuição da ligação π aumenta devido à diminuição da densidade eletrônica do anel piridínico pela presença do grupo amida, desativador do anel aromático, aumentando a força de ligação e deslocando a banda de $\Phi_{\text{respiração do anel}}$ para valores maiores. Estes parâmetros foram utilizados para inferir os modos de coordenação da isonicotinamida nos complexos aqui apresentados.

Por outro lado, a espectroscopia eletrônica fornece informações sobre a geometria ao redor do centro metálico em complexos, sendo bastante utilizada na caracterização de compostos de coordenação, que em sua maioria, são coloridos, e suas cores originam-se de transições eletrônicas $d-d$ do metal. A energia associada a essas transições está relacionada com o estado de oxidação do metal, com a natureza dos ligantes e com a geometria ao redor do centro metálico, o que faz da espectroscopia eletrônica uma ferramenta útil na caracterização de complexos [47]. A Tabela 4 mostra as faixas espectrais de alguns cromóforos e suas geometrias. As principais bandas do espectro eletrônico originam-se das transições $d-d$, situadas acima de 500 nm, e de transferência de carga $M \rightarrow L$ e $L \rightarrow M$, que aparecem abaixo de 500 nm.

Tabela 4. Sumário do intervalo de energia (nm) de alguns cromóforos.

Cromóforo/Geometria	Faixa Espectral
CuN ₄ tetraédrica	620 – 840
CuN ₄ quadrática planar	500 – 560
CuN ₅ piramidal de base quadrada	590 – 770
CuN ₅ bipirâmide trigonal	710 – 920
CuN ₆ tetragonal	550 – 650
CuN ₆ octaédrica (com distorções)	600 – 1100

Fonte. [48]

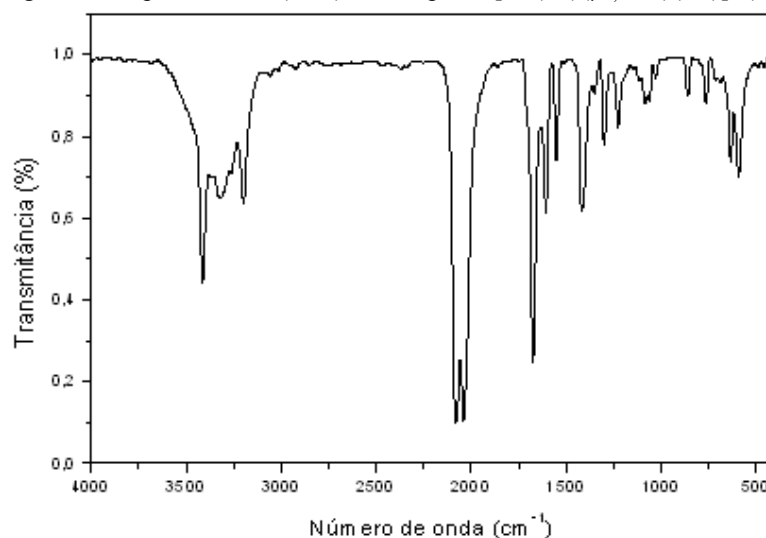
Outra técnica de extrema relevância é a difratometria de raios-X em monocristal, pois fornece todas as características estruturais do composto no estado sólido, tais como as posições dos átomos no espaço, distâncias e ângulos de ligação, geometria ao redor do centro metálico e até mesmo interações fracas, tais como ligações hidrogênio, que são muito importantes para a estabilização da estrutura no estado sólido.

4.1.1 $[\text{Cu}(\text{N}_3)(\mu_{1,3}\text{-N}_3)(\text{isn})]_2$ (1) e $\{[\text{Cu}(\mu_{1,1}\text{N}_3)_2(\text{isn})_2]\cdot 4\text{H}_2\text{O}\}_n$ (2)

O espectro no IV do complexo $[\text{Cu}(\text{N}_3)(\mu_{1,3}\text{-N}_3)(\text{isn})]_2$ 1, Figura 28, apresenta duas bandas distintas em: 2079 e 2038 cm^{-1} , referentes ao modo $\nu_{\text{as}}\text{N}_3$ indicativa de mais de um modo de coordenação deste pseudohaleta. A primeira banda é atribuída à coordenação em ponte, do tipo *end-to-end*, pois esta ocorre em frequência vibracional maior que aquelas da ponte *end-on*, ou seja, acima de 2060 cm^{-1} , como se observa em espectros no IV de outros complexos contendo grupos azido em ponte [22, 25, 26, 28]; enquanto a segunda corresponde à coordenação terminal deste íon. Além destas, o espectro apresenta bandas em 3414-3198 cm^{-1} (νNH), 1674 cm^{-1} ($\nu\text{C=O}$) e 1030 cm^{-1} (Φ respiração do anel) que indicam a presença da isonicotinamida no complexo. A banda de $\nu\text{C=O}$ mostra que coordenação não se deu pelo O da carbonila, pois não houve deslocamento para frequências menores em relação à isn livre (1668 cm^{-1}). Já a banda referente à respiração do anel indica a coordenação pelo N do anel piridínico, uma vez que a banda correspondente a este modo vibracional no ligante livre ocorre em 994 cm^{-1} , e quando coordenada esta banda desloca-se para frequências maiores [45, 46]. Estas características espectrais do ligante isonicotinamida foram observadas para todos os complexos expostos nesta dissertação, evidenciando que sua coordenação nos complexos ocorre pelo N do anel piridínico.

Reunindo as informações espectroscópicas com os dados da análise elementar é possível sugerir que o complexo 1 seja um dímero, estando a azida coordenada em ponte e terminal. Dessa forma uma isonicotinamida e uma azida, coordenada terminalmente, assumem um sítio de ligação de cada cobre, e para o equilíbrio de cargas, é necessário que dois íons azidas unam dois centros de cobre vizinhos o que confere número de coordenação 4 ao cobre neste composto.

Figura 28. Espectro no IV(cm^{-1}) do composto $[\text{Cu}(\text{N}_3)(\mu_{1,3}\text{-N}_3)(\text{isn})_2]$ (1).



Fonte. O autor.

As principais bandas e atribuições referentes ao complexo estão reunidas na Tabela 5

Tabela 5. Atribuições das bandas (cm^{-1}) no espectro IV de $[\text{Cu}(\text{N}_3)(\mu_{1,3}\text{-N}_3)(\text{isn})_2]$ (1).

Frequência (cm^{-1})	Atribuição	Frequência (cm^{-1})	Atribuição
3414-3198 (M)	$\nu(\text{NH})$	1030 (Mf)	Φ (respiração do anel)
2079, 2038 (MF)	$\nu_{\text{as}}(\text{N}_3)$	860 (f)	$\delta(\text{CH})$ fora do plano
1674 (F)	$\nu\text{C}=\text{O}$	634 (Mf)	$\delta(\text{O-C-N})$
1606 (M)	$\nu\text{C-C}$ anel	592 (M)	$\delta(\text{NNN})$
1418 (M)	$\nu(\text{CN})$	459 (Mf)	$\delta(\text{N-H})$ fora do plano
1300 (f)	$\nu_{\text{s}}(\text{N}_3)$		

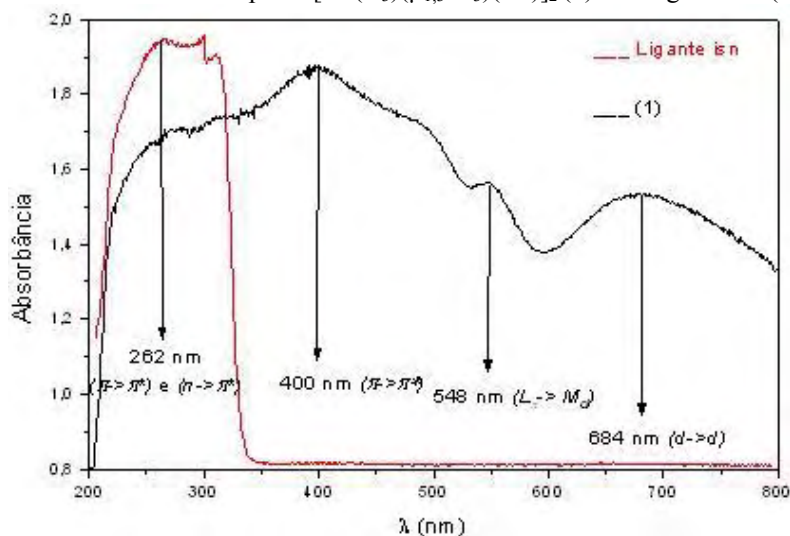
Intensidades: MF = Muito Forte; F = Forte; M = Média; f = fraca; Mf = Muito fraca.

Fonte. O autor

Os espectros eletrônicos do composto $[\text{Cu}(\text{N}_3)(\mu_{1,3}\text{-N}_3)(\text{isn})_2]$ 1 e do ligante isonicotinamida (isn) no estado sólido são expostos na Figura 29. O espectro do ligante mostra uma banda muito forte e larga entre 200 e 300 nm que inclui transições $\pi \rightarrow \pi^*$ e $n \rightarrow \pi^*$ evidenciando a presença do anel aromático e do grupo $-\text{CONH}_2$, respectivamente [49]. Os pseudohaletos OCN^- , SCN^- e N_3^- apresentam transições internas ($\pi \rightarrow \pi^*$) próximas a: 200 e 280 nm, 230 e 340 nm, 240 e 330 nm, respectivamente [50]. No composto 1 observa-se, uma banda forte e larga centrada em torno de 400 nm seguida de um ombro e uma banda de intensidade média em 548 nm. Estas bandas devem-se às transições internas do íon azida ($\pi \rightarrow \pi^*$), embora, também, possam ser acompanhadas da transferência de carga da azida para o cobre ($L_{\pi} \rightarrow M_d$), que podem estar alargadas devido à presença do ligante isn. Segundo alguns trabalhos da literatura [50, 51] as bandas de absorção dos azido complexos ao redor de

400 nm seguida de um ombro sugerem a presença do ligante azida coordenado em ponte através dos dois nitrogênios. A transição $d-d$ aparece como uma banda bastante larga centrada em 684 nm, que sugere geometria tetraédrica (N.C. 4) [47, 48] a qual em complexos de cobre(II) está sujeita a distorções apresentando-se como pseudo-tetraédrica. É possível sugerir, também, pela posição da banda de transição $d-d$ geometrias piramidal de base quadrada (N. C. 5) e/ou octaédrica (N. C. 6) distorcidas, as quais podem ocorrer por interações mais fracas dos grupos azidas com os centros de cobre(II).

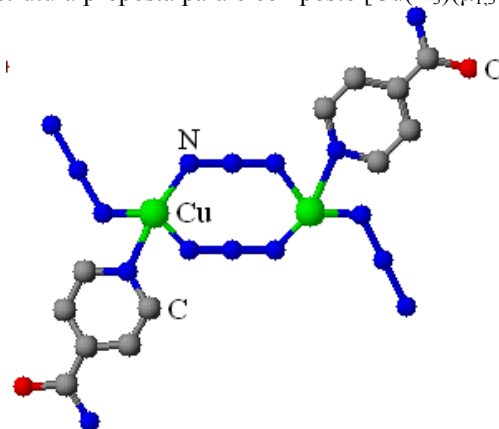
Figura 29. Espectros eletrônicos do composto $[\text{Cu}(\text{N}_3)(\mu_{1,3}\text{-N}_3)(\text{isn})]_2$ (1) e do ligante isn (reflectância difusa)



Fonte. O autor.

Com base na análise elementar e nos espectros no IV e eletrônico sugere-se para o complexo uma estrutura com número de coordenação quatro e geometria pseudo-tetraédrica. A Figura 30 ilustra essa proposta.

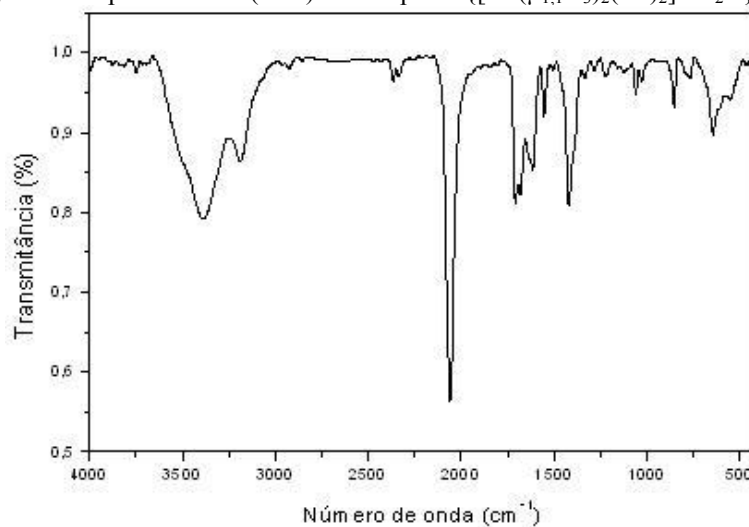
Figura 30. Estrutura proposta para o composto $[\text{Cu}(\text{N}_3)(\mu_{1,3}\text{-N}_3)(\text{isn})]_2$ (1).



Fonte. O autor.

O cristal obtido da solução mãe resultou em um produto minoritário 2, cujo espectro no IV, Figura 31, apresenta uma única banda referente à coordenação da azida em 2060 cm^{-1} atribuída ao $\nu_{\text{as}}(\text{N}_3)$, indicando apenas um modo de coordenação deste íon, o qual segundo alguns trabalhos da literatura [25, 26, 28, 42] é em ponte, do tipo *end-on*. Quanto à coordenação da isonicotinamida a banda em 1028 cm^{-1} sugere a coordenação pelo átomo de N do anel piridínico uma vez que a banda referente à respiração do anel da isonicotinamida livre (994 cm^{-1}) desloca-se para frequências maiores quando este ligante coordena-se por este sítio [45,46]. Além destas bandas o espectro apresenta outras em 3390 e 3188 cm^{-1} , devido aos $\nu\text{N-H}$ do grupo NH_2 da isonicotinamida e νOH da água, as quais se encontram alargadas sugerindo interações do tipo ligação de hidrogênio. A banda em 1707 cm^{-1} referente ao estiramento C=O evidencia que não houve a coordenação da molécula pelo oxigênio da carbonila, visto que a banda referente ao estiramento C=O (1668 cm^{-1}) desloca-se para frequências menores quando a isonicotinamida está coordenada por este sítio [45, 46].

Figura 31. Espectro no IV (cm^{-1}) do composto $\{[\text{Cu}(\mu_{1,1}\text{N}_3)_2(\text{isn})_2]\cdot 4\text{H}_2\text{O}\}_n$ (2).



Fonte. O autor.

As principais bandas e atribuições referentes ao complexo estão expostas na Tabela 6.

Tabela 6. Atribuições das bandas (cm⁻¹) no espectro IV de {[Cu(μ_{1,1}N₃)₂(isn)₂]·4H₂O}_n (2).

Frequência (cm ⁻¹)	Atribuição	Frequência (cm ⁻¹)	Atribuição
3390-3188 (M)	v(NH) + v(OH)	1028 (f)	Φ (respiração do anel)
2060 (MF)	v _{as} (N ₃)	854 (f)	δ(CH) fora do plano
1707 (F)	vC=O	644 (M)	δ(O-C-N)
1614 (M)	vC-C anel	555 (M)	δ(NNN)
1419 (M)	v(CN)	467 (f)	δ(N-H) fora do plano
1331 (f)	v _s (N ₃)		

Intensidades: MF = Muito Forte; F = Forte; M = Média; f = fraca; Mf = Muito fraca.

Fonte: o autor

A difração de raios X em monocristal confirma as atribuições das bandas pela espectroscopia no infravermelho e, além disso, mostra que a coordenação em ponte do íon azida leva à formação de um polímero de coordenação cuja fórmula mínima é {[Cu(μ_{1,1}N₃)₂(isn)₂]·4H₂O}_n. Duas moléculas de isonicotinamida coordenadas pelo átomo de nitrogênio do anel piridínico e quatro átomos de nitrogênio das azidas coordenadas em ponte do tipo *end-on* originam um ambiente octaédrico distorcido ao redor do centro de cobre(II), como mostra a Figura 32. Os nitrogênios das isonicotinamidas estão em trans o que é evidenciado pelo ângulo de ligação formado entre os N1(isn)—Cu—N1ⁱ(isn) = 180,0°, esta disposição espacial do ligante isn também é observada no complexo [Cu(NSC)₂(isn)₂] 4, dessa dissertação, e em complexos do tipo [Cu(X)_n(isn)₂], em que X = pseudohaletos e SO₄²⁻ [22], refletindo o efeito do impedimento estérico; e a distância da ligação Cu—N1(isn) 2,016Å é ligeiramente mais longa em relação a esta ligação no composto [Cu₂(μ-1,1-N₃)₂(μ-1,3-N₃)₂(isn)₂]_n, 1,993Å [22]. As azidas encontram-se coordenadas em ponte, apresentando distâncias de ligação Cu—N distintas, sendo a Cu—N^c de menor comprimento, 2,027Å, e a Cu—Nⁱⁱ de maior comprimento, 2,550Å, a qual é significativamente maior que aquelas encontradas nos complexos [Cu(N₃)(NCO)(tmen)]₂ (tmen = N,N,N^c-tetametililenodiamina), 2,000Å [23,28], e [Cu(N₃)₂(diEten)]₂ (diEten = N,N-dietilenodiamina), 2,004Å [26]. A ligação Cu—Nⁱⁱ reflete uma característica importante dos complexos de cobre(II) que é a alongação no comprimento de ligação no eixo z em uma geometria octaédrica, comportamento conhecido como efeito Jahn- Teller.

Os ângulos formados entre os nitrogênios das azidas e o cobre, N^c—Cu—Nⁱⁱ e N^c—Cu—Nⁱⁱⁱ, são 79,90° e 100,1°, respectivamente. As ligações Cu—N(azida) de maiores comprimentos formam com a ligação Cu—N(isn) os ângulos Nⁱⁱ—Cu—N1 = 88,63° e Nⁱⁱⁱ—Cu—N1 = 91,37°. Já as ligações Cu—N(azida) de menores comprimentos formam com a ligação Cu—N(isn) os ângulos N^c—Cu—N1 = 90,26° e Nⁱ—Cu—N1 = 89,74°. Os principais

ângulos e distâncias de ligação estão expostos na Tabela 7. Os dados de ângulos e distâncias de ligação confirmam a formação de uma estrutura octaédrica distorcida, característica dos complexos de cobre(II). Outra característica estrutural interessante, presente neste complexo, é a mudança no comprimento da ligação ($N^{\prime}-N^{\prime\prime}$) e ($N^{\prime\prime}-N^{\prime\prime\prime}$) do pseudohaleta azida após a coordenação, cujos valores encontrados foram 1,185Å e 1,159Å. Observa-se uma concordância nos aspectos gerais dos grupos azidos coordenados com o complexo $[Cu(N_3)_2(diEten)]_2$ no qual as distâncias de ligação entre os nitrogênios da azida são em média: $N_{\alpha}-N_{\beta} = 1,192 \text{ \AA}$, e $N_{\beta}-N_{\gamma} = 1,141 \text{ \AA}$.

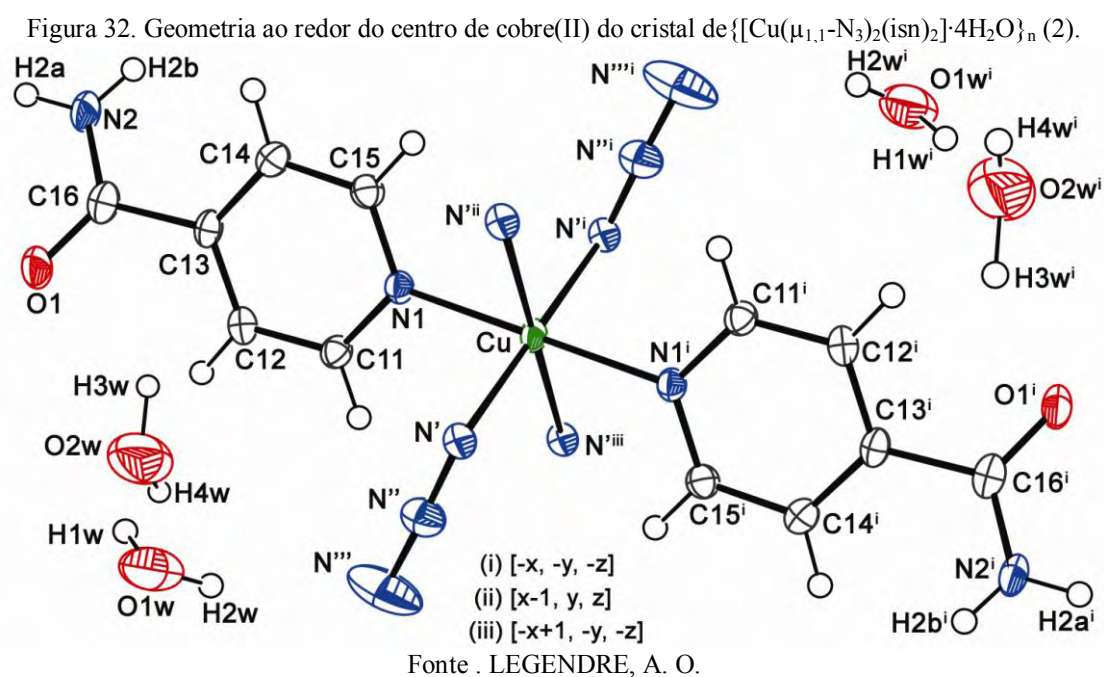


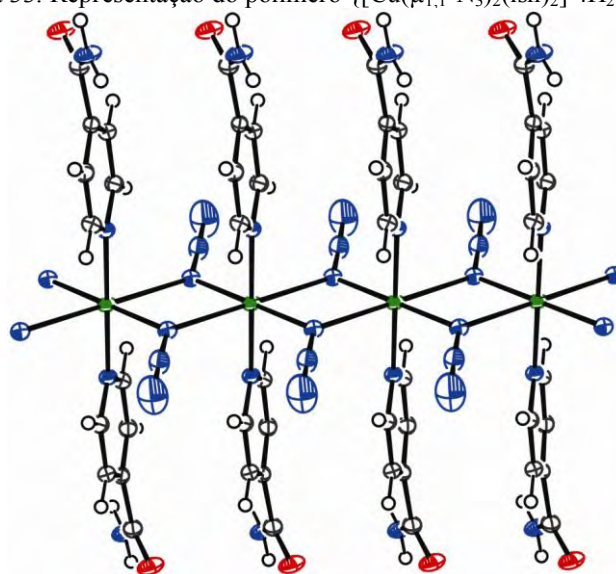
Tabela 7. Distâncias e ângulos de ligação no composto $\{[\text{Cu}(\mu_{1,1}\text{N}_3)_2(\text{isn})_2]\cdot 4\text{H}_2\text{O}\}_n$ (2).

Distâncias (Å)		Ângulos (°)	
Cu—N ^c	2,027	N ^c —Cu—N ^{c1}	180,0
Cu—N ^{c1}	2,027	N ^c —Cu—N ^{cii}	79,90
Cu—N ^{cii}	2,550	N ^{cii} —Cu—N ^{ciii}	180,0
Cu—N ^{ciii}	2,550	N ^c —Cu—N ^{ciii}	100,1
Cu—N1	2,016	N1—Cu—N1 ⁱ	180,0
Cu—N1 ⁱ	2,016	N1—Cu—N ^{ciii}	91,37
N ^c —N ^{cc}	1,185	N1—Cu—N ^{cii}	88,63
N ^{cc} —N ^{ccc}	1,159	N1—Cu—N ^c	90,26
Cu···Cu	3,525	N ^c —Cu—N1 ⁱ	89,74

Fonte. O autor.

A Figura 33 ilustra a formação do polímero resultante da coordenação em ponte da azida.

Figura 33. Representação do polímero $\{[\text{Cu}(\mu_{1,1}\text{-N}_3)_2(\text{isn})_2]\cdot 4\text{H}_2\text{O}\}_n$ (2).

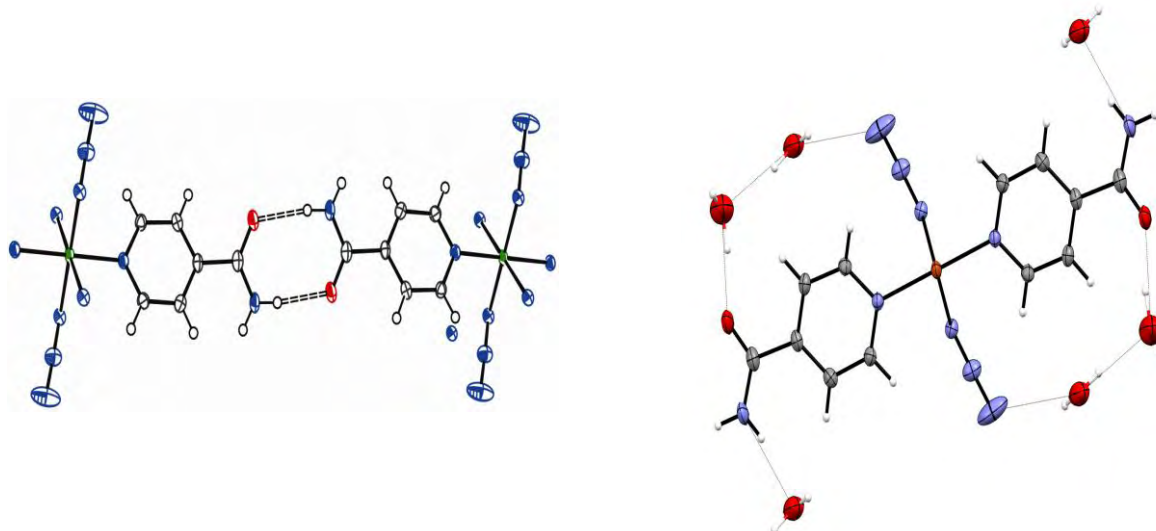


Fonte. Legendre, A. O.

O grupo azido e a isonicotinamida participam de ligações de hidrogênio. Estas interações ocorrem entre os grupos $\text{C}=\text{O}\cdots\text{NH}_2$ da molécula de isonicotinamida, as quais são comumente observadas nos complexos desse ligante tais como, $[\text{Cu}_2(\mu\text{-}1,1\text{-N}_3)_2(\mu\text{-}1,3\text{-N}_3)_2(\text{isn})_2]_n$ e $[\text{Cu}(\mu\text{-N,S-NCS})_2(\text{isn})_2]_n$ [22], possibilitando a formação de uma estrutura supramolecular, como ilustra a Figura 34. Outras interações envolvem o nitrogênio da azida e

o hidrogênio da água, o oxigênio e o hidrogênio das moléculas de água, o oxigênio da carbonila e o hidrogênio da água e entre o oxigênio da água e o hidrogênio do grupo amino. A Tabela 8 sumariza as distâncias e os ângulos de ligação de hidrogênio observadas.

Figura 34. Representações das interações de ligação de hidrogênio no cristal $\{[\text{Cu}(\mu_{1,1}\text{-N}_3)_2(\text{isn})_2]\cdot 4\text{H}_2\text{O}\}_n$ (2)



Fonte. LEGENDRE, A. O. e SOUZA, R. A.

Tabela 8. Distâncias (Å) e ângulos (°) para as ligações de hidrogênio.

D	H	A	D—H	H···A	D···A	D—H···A
O1w	H2w—O1w	N ^{ccc}	0,919	2,356	3,025	129,49
N2	H2a—N2	O1	0,860	2,053	2,906	171,44
O2w	H3w—O2w	O1	1,046	1,606	2,651	176,82
N2	H2b—N2	O1w	0,860	2,035	2,868	166,73
O1w	H1w—O2w	O2w ₂	0,920	1,955	2,794	150,70

Fonte. O autor.

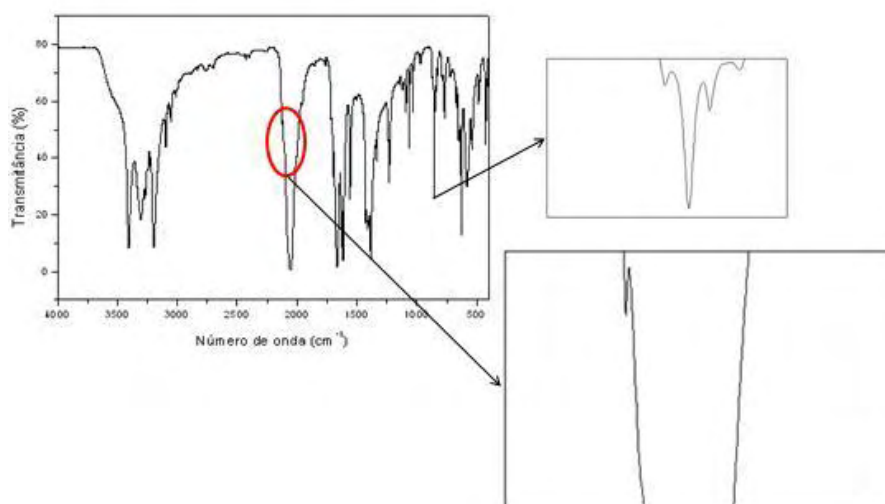
4.1.2 $[\text{Cu}(\text{NCS})(\mu_{\text{N,S}}\text{-NCS})(\text{ins})_2]$ (3) e $[\text{Cu}(\text{NCS})_2(\text{isn})_2]$ (4)

O espectro no IV do composto $[\text{Cu}(\text{NCS})(\mu_{\text{N,S}}\text{-NCS})(\text{ins})_2]$ 3, Figura 35, apresenta bandas em 2056, 854 e 485 cm^{-1} atribuídas aos modos $\nu(\text{CN})$, $\nu(\text{CS})$ e $\delta(\text{SCN})$ que sugerem a coordenação do grupo tiocianato terminal via átomo de nitrogênio [24, 25, 28]. A banda em 2056 cm^{-1} encontra-se alargada e há a presença de um ombro em 2128 cm^{-1} ; observa-se um outro ombro em 842 cm^{-1} próximo à banda de $\nu(\text{CS})$ em 854 cm^{-1} . Isto sugere a presença de mais de um modo de coordenação deste pseudohaletos, ou seja, em ponte do tipo N,S a dois

centros de cobre. A banda em 1033 cm^{-1} , atribuída à respiração do anel aromático da molécula de isonicotinamida, indica a sua coordenação pelo N-piridínico [45, 46]. Unindo as informações espectroscópicas com os dados de análise elementar sugere-se que a estrutura formada seja dimérica, com dois íons tiocianatos coordenados em ponte entre dois centros metálicos, cada qual contendo uma isonicotinamida e um tiocianato terminal coordenado via átomo de N. A ocorrência de bandas na região entre 3406 a 3129 cm^{-1} , são atribuídas aos νNH do grupo NH_2 da isn.

As principais bandas e atribuições referentes ao complexo estão na Tabela 9.

Figura 35. Espectro no IV do composto $[\text{Cu}(\text{NCS})(\mu_{\text{N,S}}\text{-NCS})(\text{isn})_2]$ (3).



Fonte. O autor.

Tabela 9. Atribuições das bandas (cm^{-1}) no espectro IV do composto $[\text{Cu}(\text{NCS})(\mu_{\text{N,S}}\text{-NCS})(\text{isn})_2]$ (3).

Frequência (cm^{-1})	Atribuição	Frequência (cm^{-1})	Atribuição
3406-3192 (MF)	$\nu(\text{NH})$	1412 (F)	$\nu(\text{CN})$
2128 (sh)	$\nu(\text{CN})$ do NCS	1033(M)	$\Phi_{\text{respiração do anel}}$
2056 (MF)	$\nu(\text{CN})$ do NCS	854 (F), 842 (sh)	$\nu(\text{CS})$
1667 (MF)	$\nu\text{C}=\text{O}$	628 (F)	$\delta(\text{OCN})$
1558 (F)	$\nu\text{C}-\text{C}$ anel	485 (f)	$\delta(\text{NCS})$

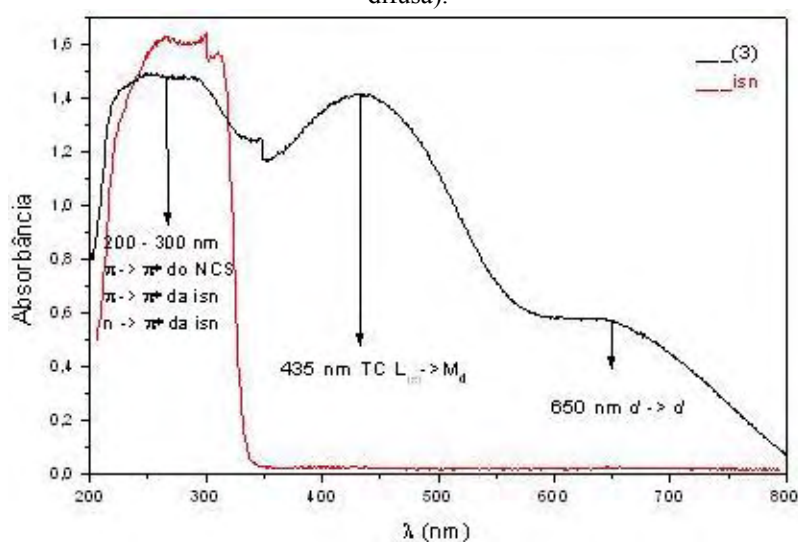
Intensidades: MF = Muito Forte; F = Forte; M = Média; f = fraca; Mf = Muito fraca; sh = ombro.

Fonte. O autor

Nos espectros eletrônicos do composto 3 e do ligante isn, Figura 36, nota-se, em 3, uma banda bastante alargada entre 200 a 300 nm, que pode ser atribuída às transições $\pi \rightarrow \pi^*$ e $n \rightarrow \pi^*$ do ligante isn, como também às transições internas do pseudohaleta ($\pi \rightarrow \pi^*$), pois o tiocianato apresenta transições internas $\pi \rightarrow \pi^*$ em 230 a 340 nm [24, 50]. Esta banda também pode ser acompanhada de transferência de carga ($L_{\pi} \rightarrow M_d$). A banda em 435 nm é atribuída à

transferência de carga do tiocianato para o cobre ($L\pi \rightarrow M_d$) e uma banda larga ao redor de 650 nm é atribuída à transição $d-d$, a qual segundo alguns autores [47, 48] pode estar relacionada às geometrias tetraédrica (N.C. 4), piramidal de base quadrada (N.C. 5) e octaédrica (N.C. 6). Embora sejam possíveis as geometrias com N.C. 5 e N.C. 6 mediante interações do tipo $Cu \cdots S$, os dados de análise elementar e espectroscopia no IV sugerem uma geometria com número de coordenação 4, a qual pode sofrer distorções e originar uma geometria pseudo-tetraédrica.

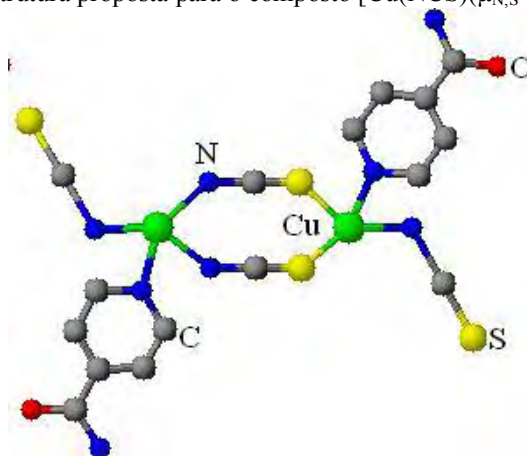
Figura 36. Espectros eletrônicos do composto $[Cu(NCS)(\mu_{N,S}-NCS)(isn)]_2$ (3) e do ligante isn (reflectância difusa).



Fonte. O autor.

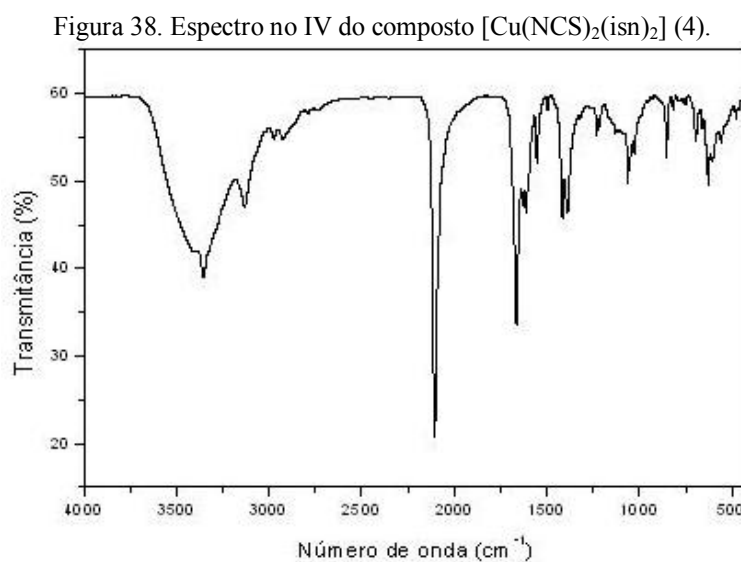
A Figura 37 ilustra a estrutura sugerida para o complexo $[Cu(NCS)(\mu_{N,S}-NCS)(isn)]_2$.

Figura 37. Estrutura proposta para o composto $[Cu(NCS)(\mu_{N,S}-NCS)(isn)]_2$ (3)



Fonte. O autor.

No espectro no IV do composto $[\text{Cu}(\text{NCS})_2(\text{isn})_2]$ 4 (Figura 38), obtido da recristalização de $[\text{Cu}(\text{NCS})(\mu_{\text{N,S}}\text{-NCS})(\text{isn})_2]$ 3, observam-se bandas em 2106, 854 e 478 cm^{-1} atribuídas aos modos νCN , νCS e δNCS as quais indicam apenas um modo de coordenação do NCS^- , sendo esta terminal pelo átomo de nitrogênio [24, 25], resultando em uma espécie monomérica. A banda em 1026 cm^{-1} corresponde ao modo de respiração do anel aromático da molécula de isonicotinamida e assinala para a coordenação via N-piridínico [45, 46]. A presença de bandas alargadas em 3404-3131 cm^{-1} atribuídas aos $\nu(\text{NH})$ do grupo amina da isonicotinamida indicam ocorrência de interações de ligação de hidrogênio. As principais bandas e suas atribuições estão expostas na Tabela 10.



Fonte. O autor.

Tabela 10. Atribuições das bandas (cm^{-1}) no espectro IV do composto $[\text{Cu}(\text{NCS})_2(\text{isn})_2]$ (4).

Frequência (cm^{-1})	Atribuição	Frequência (cm^{-1})	Atribuição
3404-3131 (F)	$\nu(\text{NH})$	1026(f)	$\Phi_{\text{respiração do anel}}$
2106 (MF)	$\nu(\text{CN})$	854 (f)	$\nu(\text{CS})$
1664 (F)	$\nu\text{C}=\text{O}$	628 (M)	$\delta(\text{OCN})$
1554 (f)	$\nu\text{C}-\text{C}$ anel	478 (Mf)	$\delta(\text{NCS})$
1416 (M)	$\nu(\text{CN})$		

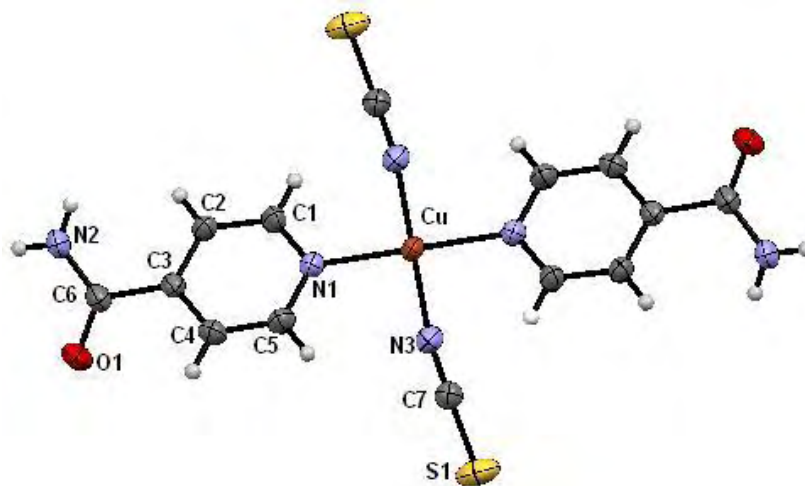
Intensidades: MF = Muito Forte; F = Forte; M = Média; f = fraca; Mf = Muito fraca.

Fonte. O autor.

Os resultados espectroscópicos estão condizentes com a estrutura desse complexo, resolvida pela difratometria de raios X em monocristal. Este monômero apresenta uma estrutura molecular centrossimétrica composta de um íon cobre(II) ligado a dois tiocianatos coordenados terminalmente via átomo de nitrogênio e duas moléculas de isn coordenadas pelo

N-piridínico, originando um ambiente quadrático planar ao redor do metal, Figura 39. Esta geometria ao redor do centro metálico é inferida pelos ângulos de ligação formados entre os N da isn Cu e N do NCS⁻ (N1—Cu—N3) 89,86° e N isn Cu e N da outra molécula de isn (N1—Cu—N1) 180,0°, indicando, com isso, uma estereoquímica *trans*, comportamento, também, observado no complexo 2 e no [Cu(μ-N,S-NCS)₂(isn)₂]_n [22], provavelmente devido ao impedimento estérico imposto pelo ligante isn. O comprimento de ligação Cu—N1(isn) = 2,012Å é semelhante ao do complexo[Cu(μ-N,S-NCS)₂(isn)₂]_n [22], no qual esta distância é 2,044Å. A distância de ligação Cu—N3(NCS) = 1,944Å é comparável a dos tiocianato-complexos de cobre encontrados na literatura tais como, [Cu(μ-N,S-NCS)₂(isn)₂]_n [22] e [Cu(SCN)(μ-SCN)(pn)]_n (pn = 1,3-diaminopropano) [24], nos quais o valor médio dessa ligação é 1,973Å. O ligante tiocianato é quase linear com ângulo N3—C7—S1 de 176,2° o qual concorda com os valores encontrados na literatura [22, 24], sendo o valor médio do ângulo N—C—S de 178,9°. Assim como na estrutura de 2, observa-se nesse complexo, com base nos ângulos e distâncias de ligações, uma geometria com algumas distorções em relação ao poliedro regular. Os ângulos e distâncias de ligação estão expostos na Tabela 11.

Figura 39. Estrutura do composto [Cu(NCS)₂(isn)₂] (4).



Fonte. O autor.

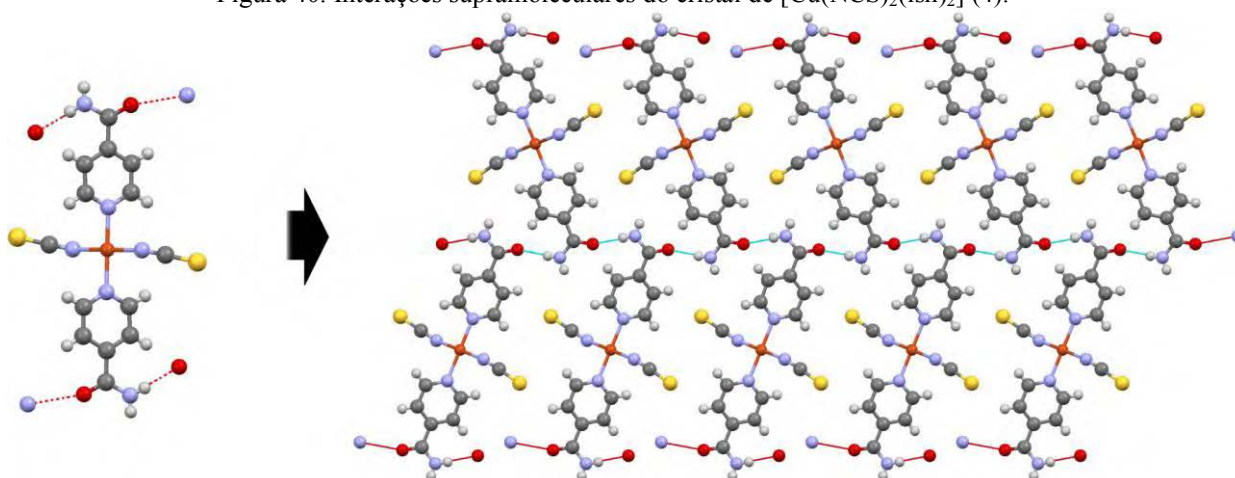
Tabela 11. Distâncias (Å) e ângulos (°) de ligação no composto $[\text{Cu}(\text{NCS})_2(\text{isn})_2]$ (4).

Distâncias (Å)		Ângulos(°)	
Cu—N1	2,012	N1—Cu—N'1	180,0
Cu—N'1	2,012	N3—Cu—N'3	180,0
Cu—N3	1,944	N1—Cu—N3	89,86
Cu—N'3	1,944	N'1—Cu—N'3	89,86
N3—C7	1,159	N1—Cu—N'3	90,14
C7—S1	1,611	N'1—Cu—N3	90,14

Fonte. O autor.

Os grupamentos amidas da isonicotinamida participam de ligações de hidrogênio. Estas interações de alta direcionalidade são comumente observadas entre os grupos $\text{NH}_2 \cdots \text{O}=\text{C}$, cujos valores na estrutura exposta são: $\text{DH} = 0,812 \text{ \AA}$; $\text{H} \cdots \text{A} = 2,047 \text{ \AA}$; $\text{D} \cdots \text{A} = 2,857 \text{ \AA}$. As cadeias de ligação de hidrogênio crescem na direção $[1\ 0\ 1]$ originando uma estrutura supramolecular, como ilustra a Figura 40.

Figura 40. Interações supramoleculares do cristal de $[\text{Cu}(\text{NCS})_2(\text{isn})_2]$ (4).



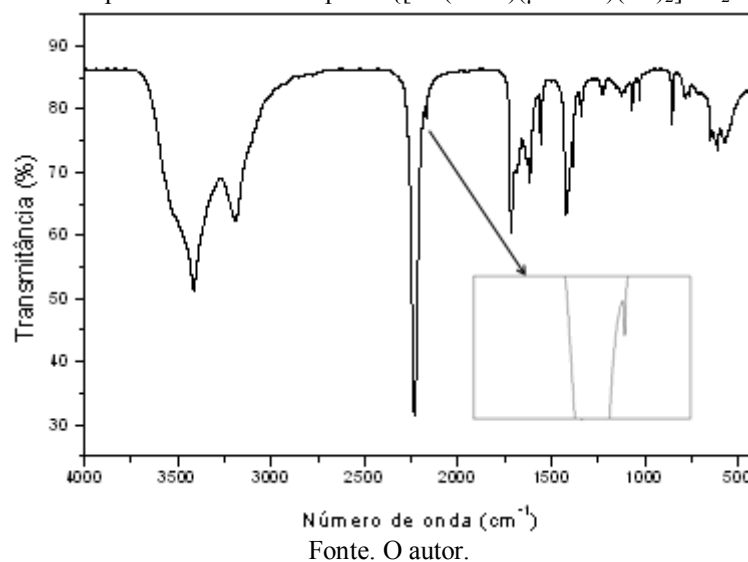
Fonte. LEGENDRE, A. O.

4.1.3 $\{[\text{Cu}(\text{NCO})(\mu\text{-NCO})(\text{isn})_2] 2\text{H}_2\text{O}\}_n$ (5)

No espectro infravermelho do composto $\{[\text{Cu}(\text{NCO})(\mu\text{-NCO})(\text{isn})_2] 2\text{H}_2\text{O}\}_n$ 5, Figura 41, notam-se bandas em 2233 e 2170 cm^{-1} , atribuídas ao $\nu_{\text{as}}(\text{NCO})$, em 1234 e 1220 cm^{-1} atribuídas ao $\nu_{\text{s}}(\text{NCO})$ e em 649 cm^{-1} referente ao modo $\delta(\text{NCO})$. As bandas de $\nu_{\text{as}}(\text{NCO})$ apontam para dois modos de coordenação desse pseudohaleta no complexo correspondentes ao grupo cianato em ponte e terminal pelo átomo de nitrogênio [28, 43, 44], sugerindo que o

composto seja um dímero ou um polímero. A análise conjunta dos resultados espectroscópicos com os de análise elementar convergem para a formação de um polímero, como se verá a seguir. Quanto à isonicotinamida, a banda em 1029 cm^{-1} , referente à respiração do anel, indica sua coordenação pelo átomo de N do anel piridínico, uma vez que no ligante livre este modo vibracional aparece em 994 cm^{-1} , e quando coordenado esta banda desloca-se para frequências maiores [45, 46]. Observam-se bandas em 3415 e 3190 cm^{-1} atribuídas aos estiramentos νNH do grupo NH_2 e ao estiramento νOH da H_2O , pois aparecem na mesma região; as quais encontram-se bastante alargadas sugerindo a existência de interações de ligação de hidrogênio que contribuem para a estabilização do complexo.

Figura 41. Espectro no IV do composto $\{[\text{Cu}(\text{NCO})(\mu\text{-NCO})(\text{isn})_2] 2\text{H}_2\text{O}\}_n$ (5).



Fonte. O autor.

A Tabela 12 mostra as principais bandas e atribuições do complexo $\{[\text{Cu}(\text{NCO})(\mu\text{-NCO})(\text{isn})_2] 2\text{H}_2\text{O}\}_n$

Tabela 12 Atribuições das bandas (cm^{-1}) no espectro IV do composto $\{[\text{Cu}(\text{NCO})(\mu\text{-NCO})(\text{isn})_2] 2\text{H}_2\text{O}\}_n$ (5).

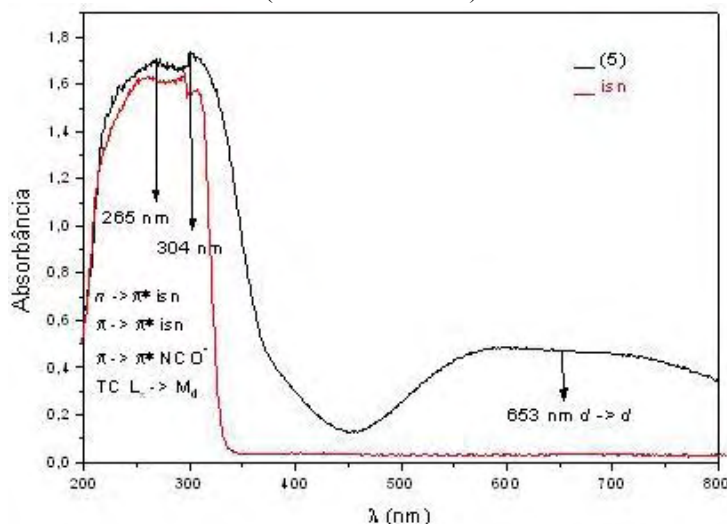
Frequência (cm^{-1})	Atribuição	Frequência (cm^{-1})	Atribuição
3415 (F) -3190(M)	$\nu(\text{NH}) + \nu(\text{OH})$	1234Mf, 1220Mf	$\nu_s(\text{NCO})$
2233 (MF), 2170 (f)	$\nu_{\text{as}}(\text{NCO})$	1125 (Mf)	$\nu(\text{C}-\text{CONH}_2)$
1716 (M)	$\nu_{\text{as}}(\text{C}=\text{O})$	1029(f)	$\Phi_{\text{respiração do anel}}$
1629 (f)	$\delta(\text{NH}_2)$	853 (f)	$\delta(\text{C}-\text{H})$
1557 (f)	$\nu(\text{C}-\text{C})$ do anel	649(f)	$\delta(\text{OCN})$
1422 (M)	$\nu(\text{CN})$	634 (f)	$\delta(\text{OCN})$ isn

Intensidades: MF = Muito Forte; F = Forte; M = Média; f = fraca; Mf = Muito fraca.

Fonte. O autor.

Os espectros eletrônicos do composto 5 e do ligante isn, Figura 42, apresentam bandas de 5 em 265 e 304 nm atribuídas às transições $\pi \rightarrow \pi^*$ dos ligantes isonicotinamida e cianato [49, 50]. Conforme mencionado anteriormente os pseudohaletos absorvem em intervalos de comprimento de onda muito próximos. Desta forma, estas bandas podem ser interpretadas como um conjunto de transições internas, podendo também, serem acompanhadas por transferência de carga do tipo ($L_{\pi} \rightarrow M_d$) [50]. Uma banda muito larga centrada ao redor de 653 nm é atribuída à transição $d-d$. Esta banda pode estar relacionada a complexos de cobre(II) com geometria, tetraédrica (N.C. 4), piramidal de base quadrada (N.C. 5) e octaédrica (N.C. 6) [47].

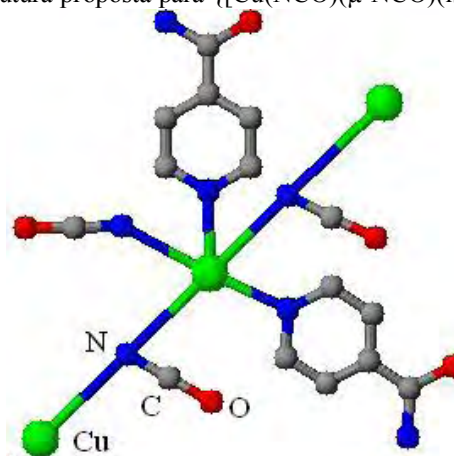
Figura 42 Espectros eletrônicos do composto $\{[\text{Cu}(\text{NCO})(\mu\text{-NCO})(\text{isn})_2] 2\text{H}_2\text{O}\}_n$ (5) e do ligante isn (reflectância difusa)



Fonte. O autor.

Considerando as informações da espectroscopia no IV, de análise elementar e espectroscopia eletrônica sugere-se que o complexo tenha uma estrutura piramidal de base quadrada que pode vir acompanhada de distorções. A Figura 43 ilustra a estrutura proposta para o composto $\{[\text{Cu}(\text{NCO})(\mu\text{-NCO})(\text{isn})_2] 2\text{H}_2\text{O}\}_n$

Figura 43. Estrutura proposta para $\{[\text{Cu}(\text{NCO})(\mu\text{-NCO})(\text{isn})_2] 2\text{H}_2\text{O}\}_n$ (5).



Fonte. O autor.

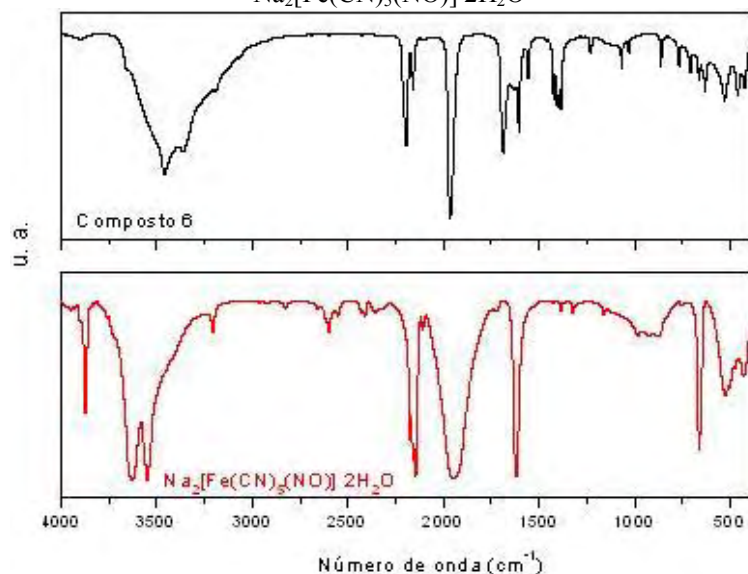
4.1.4 $\{[\text{Cu}\{\text{Fe}(\text{CN})_5(\text{NO})\}(\text{H}_2\text{O})_2(\text{isn})]\cdot\text{H}_2\text{O}\}_n$ (6)

Nos espectros IV do composto $\{[\text{Cu}\{\text{Fe}(\text{CN})_5(\text{NO})\}(\text{H}_2\text{O})_2(\text{isn})]\cdot\text{H}_2\text{O}\}_n$ 6 e do nitroprussiato de sódio, Figura 44, observa-se entre $2200 - 2140 \text{ cm}^{-1}$ a presença de duas bandas em 2194 e 2156 cm^{-1} , para o primeiro, e três bandas em 2174 , 2159 e 2144 cm^{-1} , para o segundo, atribuídas ao $\nu(\text{CN})$. Essa mudança espectral na região de $\nu(\text{CN})$ do cianometalado no complexo sugere grupo ciano coordenado em ponte ao cobre, uma vez que, só há esta possibilidade de ligação para o grupo CN, estando este já ligado terminalmente ao ferro no nitroprussiato. Além disso, a formação de ciano complexos em ponte desloca os $\nu(\text{CN})$ para frequências maiores [25], como observado neste complexo. Esta alteração do $\nu(\text{CN})$ relaciona-se com a doação de densidade eletrônica do pseudohaleta para o cobre diminuindo, portanto, o seu caráter π aceitador e, conseqüentemente, aumentando a ordem da ligação CN e deslocando o modo vibracional para frequências maiores. A banda em 2156 cm^{-1} pode ser associada à coordenação terminal do CN ao ferro. A banda de alta intensidade em 1964 cm^{-1} no complexo 6 é atribuída ao νNO , a qual no nitroprussiato de sódio ocorre em 1946 cm^{-1} muito alargada, o que sugere uma interação deste grupo, por exemplo, com moléculas de água no nitroprussiato de sódio o que não se observa no complexo 6. O deslocamento da banda de νNO no complexo relaciona-se com aumento da ordem de ligação NO em decorrência da menor densidade eletrônica sob o átomo de ferro.

A banda em 1029 cm^{-1} atribuída a $\Phi_{\text{respiração}}$ do anel indica coordenação da isonicotinamida pelo nitrogênio do anel piridínico, pois a banda da isonicotinamida livre

correspondente a este modo vibracional aparece em 994 cm^{-1} , e quando coordenada esta banda desloca-se para frequências maiores [45, 46]. As bandas em 3653– 3365 referem-se aos $\nu(\text{NH})$ do grupo ($-\text{NH}_2$) da isn e $\nu(\text{OH})$ de H_2O indicando a presença de água no complexo e interações do tipo ligação de hidrogênio, devido ao alargamento das mesmas.

Figura 44. Espectros no IV do composto $\{[\text{Cu}\{\text{Fe}(\text{CN})_5(\text{NO})\}(\text{H}_2\text{O})_2(\text{isn})]\cdot\text{H}_2\text{O}\}_n$ (6) e do $\text{Na}_2[\text{Fe}(\text{CN})_5(\text{NO})]\cdot 2\text{H}_2\text{O}$



Fonte. O autor.

As principais bandas e atribuições do complexo estão na Tabela 13.

Tabela 13. Atribuições das bandas (cm^{-1}) no espectro IV do composto $\{[\text{Cu}\{\text{Fe}(\text{CN})_5(\text{NO})\}(\text{H}_2\text{O})_2(\text{isn})]\cdot\text{H}_2\text{O}\}_n$ (6).

Frequência cm^{-1}	Atribuição	Frequência cm^{-1}	Atribuição
3653f – 3365F	$\nu(\text{NH}) + \nu(\text{OH})$	1557f	$\nu\text{C}-\text{C}$ do anel
2194F e 2156f	$\nu(\text{CN})$	1385 M	$\nu(\text{CN})$
1964 MF	$\nu(\text{NO})$	1129 Mf	$\nu(\text{C}-\text{CONH}_2)$
1685F	$\nu(\text{C}=\text{O})$	1029f	$\Phi_{\text{respiração}}$ do anel
1632 M	$\delta(\text{NH}_2)$	861f	$\delta(\text{O}-\text{C}-\text{N})$

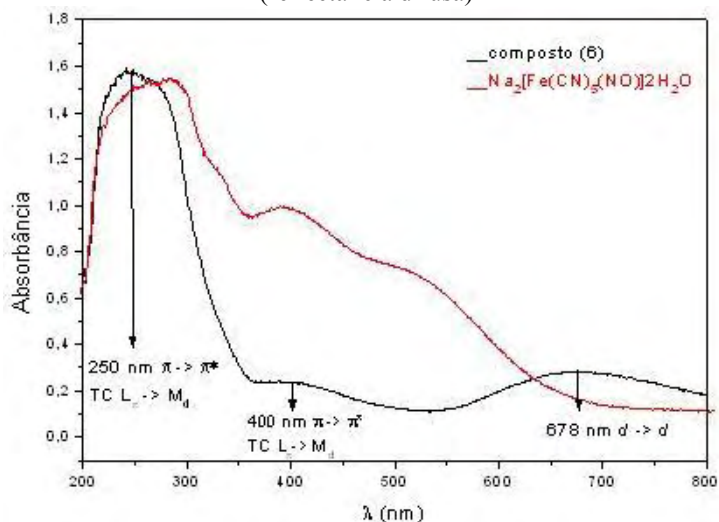
Intensidades: MF = Muito Forte; F = Forte; M = Média; f = fraca; Mf = Muito fraca.

Fonte. O autor.

Os espectros eletrônicos do complexo 6 e do nitroprussiato de sódio no estado sólido, Figura 45, mostram bandas em 250 e 400 nm para 6 atribuídas às transições eletrônicas internas do grupo ciano e da isonicotinamida ($\pi \rightarrow \pi^*$) [50,49], embora, ao mesmo tempo, possam ser acompanhadas por transições de transferência de carga do ligante ciano para o metal ($L_{\pi} \rightarrow M_d$), também presentes no espectro do nitroprussiato de sódio. A banda larga

centrada ao redor de 678 nm é atribuída à transição $d-d$ no cobre(II), pois no espectro eletrônico do ligante nitroprussiato não se observam bandas nesta região, pode estar relacionada às geometrias piramidal de base quadrada (N. C. 5) ou tetraédrica (N. C. 4) [47].

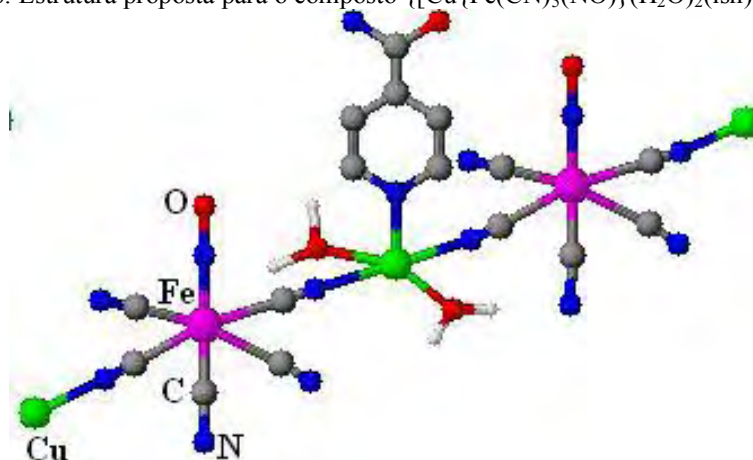
Figura 45. Espectros eletrônicos do $\{[\text{Cu}\{\text{Fe}(\text{CN})_5(\text{NO})\}(\text{H}_2\text{O})_2(\text{isn})]\cdot\text{H}_2\text{O}\}_n$ (6) e $\text{Na}_2[\text{Fe}(\text{CN})_5(\text{NO})]\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (reflectância difusa)



Fonte. O autor.

Mediante análises espectroscópicas e elementar é possível sugerir que o composto $\{[\text{Cu}\{\text{Fe}(\text{CN})_5(\text{NO})\}(\text{H}_2\text{O})_2(\text{isn})]\cdot\text{H}_2\text{O}\}_n$ 6 seja um polímero de coordenação, em que unidades $[\text{Cu}(\text{H}_2\text{O})_2(\text{isn})]^{2+}$ são unidas mediante grupos $\{\text{Fe}(\text{CN})_5(\text{NO})\}^{2-}$, que apresenta grupos CN em ponte e terminal, formando uma geometria com N.C. 5, piramidal de base quadrada, ao redor do cobre como ilustra a Figura 46.

Figura 46. Estrutura proposta para o composto $\{[\text{Cu}\{\text{Fe}(\text{CN})_5(\text{NO})\}(\text{H}_2\text{O})_2(\text{isn})]\cdot\text{H}_2\text{O}\}_n$ (6).



Fonte. O autor.

4.2 Comportamento vapocrômico de alguns compostos quando expostos aos vapores de amônia.

Os compostos $\{[\text{Cu}(\text{NCO})(\mu\text{-NCO})(\text{isn})_2]\cdot 2\text{H}_2\text{O}\}_n$ 5 e $\{[\text{Cu}\{\text{Fe}(\text{CN})_5(\text{NO})\}(\text{H}_2\text{O})_2(\text{isn})]\cdot \text{H}_2\text{O}\}_n$ 6 foram expostos a vapores de amônia sofrendo alteração nas suas cores após a exposição, resultando nos complexos $\{[\text{Cu}(\text{NCO})(\mu\text{-NCO})(\text{isn})_2(\text{NH}_3)_{1,5}]\cdot 2\text{H}_2\text{O}\}_n$ 7 e $\{[\text{Cu}\{\text{Fe}(\text{CN})_5(\text{NO})\}(\text{isn})(\text{NH}_3)_2]\}_n$ 8. Este comportamento é conhecido como vapocromismo, e encontra potencial aplicação como sensores de moléculas voláteis de interesse ambiental.

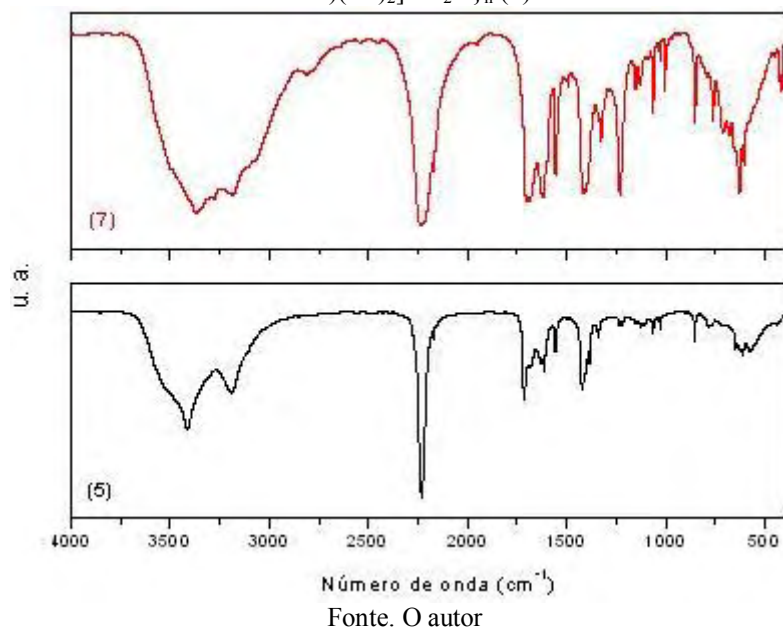
Apesar dos testes vapocrômicos fazerem parte do escopo dessa pesquisa, a observação deste comportamento nesses complexos ocorreu ao acaso, após os mesmos serem deixados num ambiente contaminado com vapores de uma molécula orgânica volátil o 3,5 dimetilpirazol. Assim, eles foram testados novamente expondo-os frente aos vapores de amônia como descrito na parte experimental. Os compostos formados foram então caracterizados por espectroscopia no IV e análise elementar.

4.2.1 $\{[\text{Cu}(\text{NCO})(\mu\text{-NCO})(\text{isn})_2(\text{NH}_3)_{1,5}]\cdot 2\text{H}_2\text{O}\}_n$ (7)

Os espectros no IV dos compostos $\{[\text{Cu}(\text{NCO})(\mu\text{-NCO})(\text{isn})_2(\text{NH}_3)_{1,5}]\cdot 2\text{H}_2\text{O}\}_n$ 7 e $\{[\text{Cu}(\text{NCO})(\mu\text{-NCO})(\text{isn})_2]\cdot 2\text{H}_2\text{O}\}_n$ 5, Figura 47, apresentam bandas de $\nu(\text{NH})$ bastante alargadas entre $3372\text{--}3184\text{ cm}^{-1}$, atribuídas aos grupos —NH_2 da isonicotinamida e à molécula de amônia (NH_3) no composto 7. As bandas de $\nu(\text{NH})$ e $\delta(\text{NH}_3)$, portanto, são encobertas pelas da isonicotinamida que apresenta os mesmos estiramentos devido à presença da amina do grupamento amida substituinte no anel piridínico. Contudo, no espectro do composto exposto 7 as bandas estão alargadas e mais intensas em relação àquelas de 5 evidenciando a presença da amônia no mesmo. As bandas de $\nu_{\text{as}}(\text{NCO})$ em 2235 e 2170 cm^{-1} não se deslocam em relação ao complexo de partida 5, contudo ocorre o alargamento dessas bandas o que sugere interações do cianato com a molécula de amônia mediante ligação de hidrogênio.

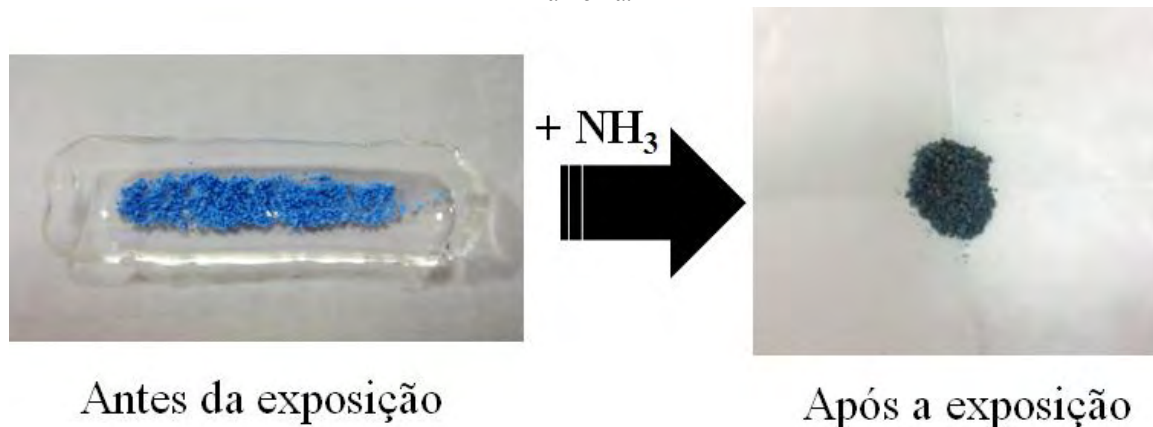
Interações do tipo ligação de hidrogênio podem ocorrer, também, entre a amônia e o grupo amida da isonicotinamida justificando o alargamento dessas bandas.

Figura 47. Espectros no IV dos compostos $\{[\text{Cu}(\text{NCO})(\mu\text{-NCO})(\text{isn})_2(\text{NH}_3)_{1,5}]\cdot 2\text{H}_2\text{O}\}_n$ (7) e $\{[\text{Cu}(\text{NCO})(\mu\text{-NCO})(\text{isn})_2]\cdot 2\text{H}_2\text{O}\}_n$ (5).



O composto após a exposição a vapores de amônia sofre variação drástica de cor, de azul claro para azul escuro, como mostra a Figura 48, com fotografias do composto antes e após a exposição.

Figura 48. Vapocromismo exibido pelo composto $\{[\text{Cu}(\text{NCO})(\mu\text{-NCO})(\text{isn})_2(\text{NH}_3)_{1,5}]\cdot 2\text{H}_2\text{O}\}_n$ (7) frente à amônia.



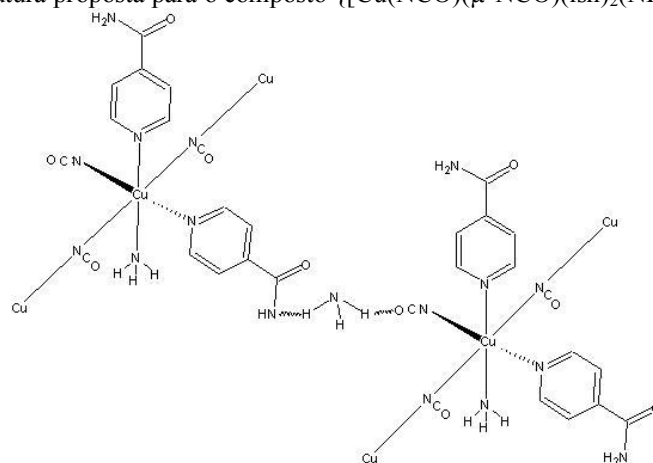
Fonte. O autor.

É importante ressaltar que o processo é irreversível, ou seja, o composto não retoma a cor de partida, mesmo após leve aquecimento, o que infere um tipo de interação mais forte da amônia com o complexo.

Os dados de espectroscopia no IV e os de análise elementar quando comparados com o composto de partida tornam evidente a presença da amônia no composto 7, cuja fórmula mínima é proposta com a presença de 1,5 moléculas de amônia.

O complexo de partida 5 apresenta geometria piramidal de base quadrada com número de coordenação cinco. Como o número de ligantes cianato e isonicotinamida não foi alterado bem como as bandas no IV não apresentaram deslocamentos significativos, sugere-se que a amônia assumira o sexto sítio de coordenação ao redor de centro de cobre e origine um composto com estrutura octaédrica. Sugere-se que a outra molécula de amônia seja compartilhada entre espécies adjacentes mediante interações de ligação de hidrogênio com o grupo cianato e as amidas da isonicotinamida, devido ao alargamento das bandas no espectro IV. Estas interações por sua vez levam à formação um polímero de coordenação supramolecular como sugerido na Figura 49.

Figura 49. Estrutura proposta para o composto $\{[\text{Cu}(\text{NCO})(\mu\text{-NCO})(\text{isn})_2(\text{NH}_3)_{1,5}]\cdot 2\text{H}_2\text{O}\}_n$ (7).



Fonte. O autor.

4.2.2 $\{[\text{Cu}\{\text{Fe}(\text{CN})_5(\text{NO})\}(\text{isn})(\text{NH}_3)_2]\}_n$ (8)

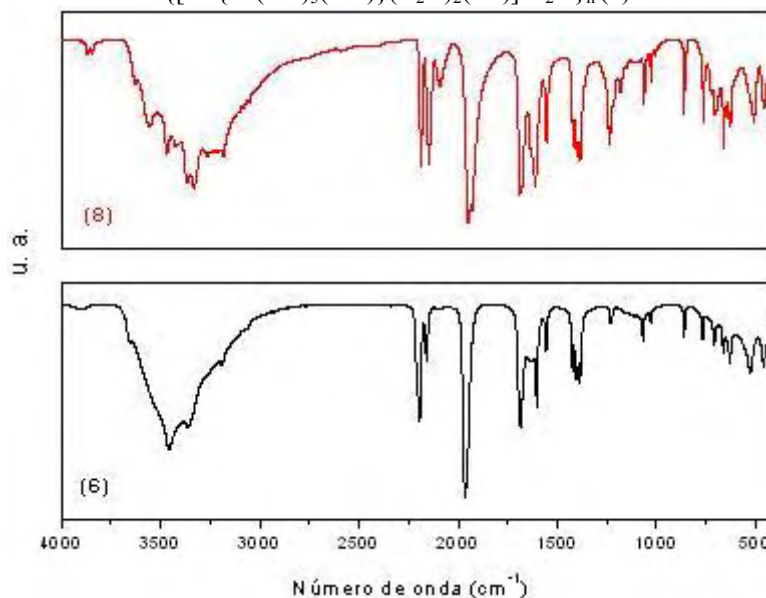
Os espectros no IV dos compostos $\{[\text{Cu}\{\text{Fe}(\text{CN})_5(\text{NO})\}(\text{isn})(\text{NH}_3)_2]\}_n$ 8 e $\{[\text{Cu}\{\text{Fe}(\text{CN})_5(\text{NO})\}(\text{H}_2\text{O})_2(\text{isn})]\cdot \text{H}_2\text{O}\}_n$ 6, Figura 50, mostram bandas, bastante alargadas, de $\nu(\text{NH})$ no intervalo entre $3552\text{-}3182\text{ cm}^{-1}$ atribuídas ao grupo (—NH_2) do ligante isn e também à amônia, ou seja, as bandas da amônia são encobertas pelas bandas da isonicotinamida no composto 8. A presença da amônia é evidenciada pelo deslocamento e alteração das bandas $\nu(\text{CN})$ do ligante ciano as quais no composto 8 situam-se em 2185 , 2144 e 2092 cm^{-1} e no composto 6 em 2194 e 2156 cm^{-1} . É interessante observar que a presença da

amônia coordenada ao cobre ocasiona um aumento da retrodoação $d_{\pi}-p_{\pi}$ do ferro para os ligantes ciano, enfraquecendo a ligação CN e deslocando os $\nu(\text{CN})$ para frequências menores [25].

A banda de $\nu(\text{NO})$ em 1949 cm^{-1} , no composto 8, deslocou-se para frequência menor em relação ao composto de partida 6 (1963 cm^{-1}), devido à presença da amônia que modifica a densidade eletrônica nos metais, enfraquecendo a ligação NO e deslocando o $\nu(\text{NO})$ para número de onda menor.

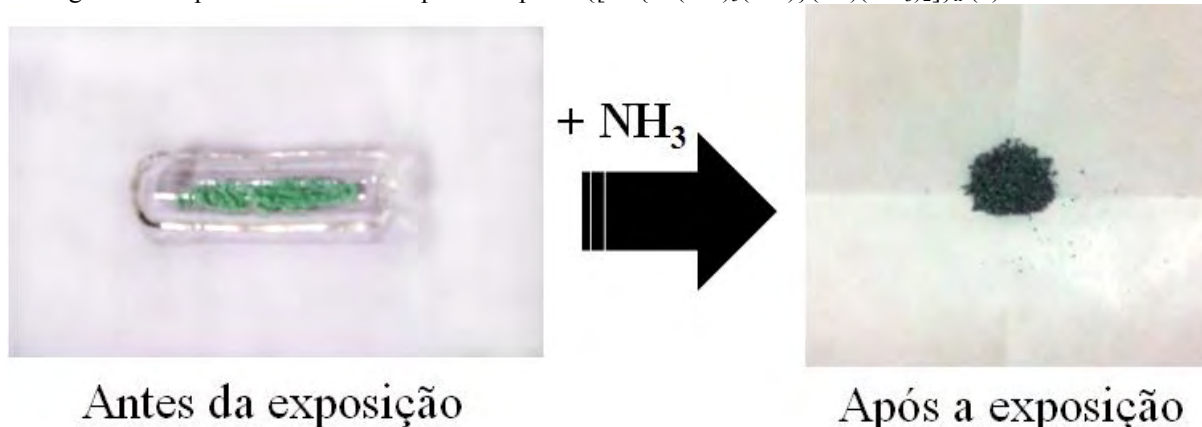
A presença da amônia também é constatada pela mudança de cor no complexo. O composto após a exposição a vapores de amônia sofre variação drástica de cor – de verde claro para verde musgo, como mostra a Figura 51 com fotografias do composto antes e após a exposição.

Figura 50. Espectros no IV dos compostos $\{[\text{Cu}\{\text{Fe}(\text{CN})_5(\text{NO})\}(\text{isn})(\text{NH}_3)_2]\}_n$ (8) e $\{[\text{Cu}\{\text{Fe}(\text{CN})_5(\text{NO})\}(\text{H}_2\text{O})_2(\text{isn})]\cdot\text{H}_2\text{O}\}_n$ (6).



Fonte. O autor.

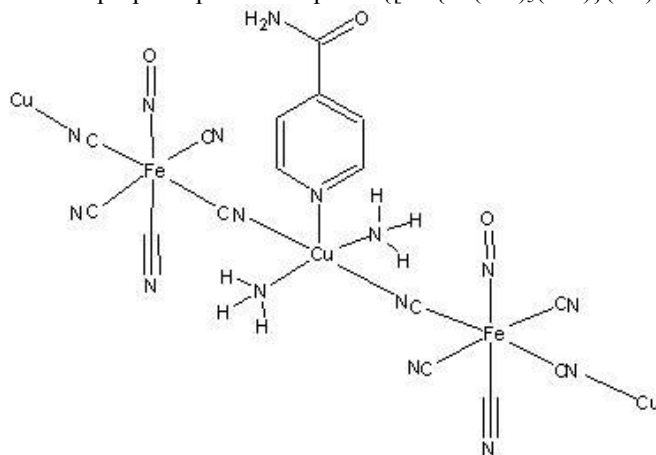
Figura 51. Vapocromismo exibido pelo composto $\{[\text{Cu}\{\text{Fe}(\text{CN})_5(\text{NO})\}(\text{isn})(\text{NH}_3)_2]\}_n$ (8) frente à amônia.



Fonte. O autor.

Os dados de análise elemental indicam a presença de duas moléculas de amônia na fórmula mínima do complexo, sugere-se, portanto, que as moléculas de amônia coordenam-se ao cobre deslocando as moléculas de água. Figura 52 ilustra a estrutura proposta para o complexo 8. Interações da amônia com os grupos NO e CN mediante ligação de hidrogênio são susceptíveis de ocorrer, porém não foi possível, somente com a espectroscopia no IV, inferir de que forma elas ocorrem no complexo.

Figura 52. Estrutura proposta para o complexo $\{[\text{Cu}\{\text{Fe}(\text{CN})_5(\text{NO})\}(\text{isn})(\text{NH}_3)_2]\}_n$ (8)



Fonte. O autor.

4.3 Atividade Biológica Frente aos Bacilos de Koch

Os complexos de cobre(II) 1, 3, 5 e 6 foram submetidos a ensaios de inibição do crescimento do *Mycobacterium tuberculosis*, agente etiológico da tuberculose humana, linhagem H37Rv ATCC – 27194. Os valores de CIM dos ensaios estão apresentados na Tabela 14. Os valores encontrados para a concentração inibitória mínima (CIM) representam a menor concentração da droga capaz de impedir a multiplicação da micobactéria, eliminando pelo menos 90% das mesmas.

Tabela 14. Concentrações inibitórias mínimas (CIM) dos compostos frente aos bacilos *M. tuberculosis*

Composto	CIM ($\mu\text{g/mL}$)	CIM (μM)
$[\text{Cu}(\text{N}_3)(\mu_{1,3}\text{-N}_3)(\text{isn})_2]$ 1	12,5	23,2
$[\text{Cu}(\text{NCS})(\mu\text{-NCS})(\text{isn})_2]$ 3	>25	41,4
$\{[\text{Cu}(\text{NCO})(\mu\text{-NCO})(\text{isn})_2] \cdot 2\text{H}_2\text{O}\}_n$ 5	>25	58,4
$\{[\text{Cu}\{\text{Fe}(\text{CN})_5(\text{NO})\}(\text{H}_2\text{O})_2(\text{isn})] \cdot \text{H}_2\text{O}\}_n$ 6	>25	55
NaN_3 [52]	39	599,9
NaNCS [52]	>125	>1542
KNCO [52]	>125	>1541
Isn [52]	> 250	>2047
Isoniazida (droga padrão) [40]	0,03	0,22
Rifampicina (droga padrão) [40]	0,06	0,07
Pirazinamida(droga padrão) [52]	50-100	406,1- 812,2

Fonte. O autor.

A isonicotinamida foi escolhida como ligante para a síntese desses complexos por pertencer a uma classe de compostos biologicamente importantes, mostrando propriedades antibacteriana, anti-pirética e fibrinolítica, além de ser estruturalmente semelhante à droga isoniazida utilizada no tratamento de primeira escolha contra a TB. Resultados promissores de compostos de cobre(II) e isoniazida foram encontrados na literatura [19, 40], e as pesquisas com esse metal objetivando novos metalofármacos se justificam pelo fato do cobre ser muito mais barato que platina e paládio.

Na pesquisa de novos fármacos contra a tuberculose classificam-se como promissores aqueles com atividades iguais ou inferiores a 10 $\mu\text{g/mL}$. Portanto, iniciam-se os ensaios com

25 µg/mL o que se constitui, ainda, num resultado duas vezes superior ao mínimo necessário. Por esse motivo os compostos com valores de CIM acima de 25 µg/mL não foram avaliados.

O valor de CIM da isonicotinamida, > 250 µg/mL, encontrado na literatura [52], indica que ela é pouco ativa contra o patógeno. Os sais dos pseudohaletos NaN₃, NaNCS e KNCO foram testados nas mesmas condições experimentais, e os resultados mostraram que a NaN₃ inibe o crescimento dos bacilos de Koch a 39 µg/mL, sendo no mínimo três vezes mais eficiente em relação aos sais NaNCS e KNCO [52]. Comparando os valores de CIM da NaN₃ e da isonicotinamida com aquele obtido para o complexo 1, cujo CIM é 12,5 µg/mL, verifica-se que a coordenação confere ao complexo considerável atividade frente a *Mycobacterium tuberculosis*.

O composto 1 apresentou atividade inibitória maior do que a pirazinamida, droga utilizada no tratamento da TB (CIM = 50-100 µg/L). Assim, em relação à pirazinamida, este complexo é, no mínimo, quatro vezes mais potente que a droga padrão. Por outro lado, este complexo não foi mais ativo que isoniazida e rifampicina, outras drogas utilizadas no tratamento da TB, cujos CIM são 0,03 e 0,06 µg/mL, respectivamente.

Os demais complexos apresentaram CIM >25 µg/mL e como mencionado anteriormente são resultados superiores ao mínimo esperado.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A caracterização espectroscópica dos compostos $[\text{Cu}(\text{N}_3)(\mu_{1,3}\text{-N}_3)(\text{isn})]_2$ 1, $\{[\text{Cu}(\mu_{1,1}\text{N}_3)_2(\text{isn})_2] \cdot 4\text{H}_2\text{O}\}_n$ 2, $[\text{Cu}(\text{NCS})(\mu_{\text{N,S}}\text{-NCS})(\text{isn})]_2$ 3, $[\text{Cu}(\text{NCS})_2(\text{isn})_2]$ 4, $\{[\text{Cu}(\text{NCO})(\mu\text{-NCO})(\text{isn})_2] \cdot 2\text{H}_2\text{O}\}_n$ 5 e $\{[\text{Cu}\{\text{Fe}(\text{CN})_5(\text{NO})\}(\text{H}_2\text{O})_2(\text{isn})] \cdot \text{H}_2\text{O}\}_n$ 6 sintetizados neste trabalho de mestrado, permitiu verificar a riqueza estrutural dos complexos de cobre(II), resultante das distintas geometrias ao redor deste metal, bem como a formação de espécies mono-, di- e polinucleares provenientes dos diferentes modos de coordenação dos pseudohaletos. Estes ânions apresentam bandas de $\nu_{\text{as}}(\text{ABC})$, sendo $\text{A} = \text{B} = \text{C}$ para o N_3^- e $\nu(\text{CN})$ para o ligante ciano, que lhes são peculiares e permitem indentificar os seus modos de coordenação e a presença de mais de um tipo de coordenação ao metal, o que auxilia em muito a caracterização dos complexos. As geometrias propostas, bem como os modos de coordenação dos pseudohaletos nos complexos estão sumarizados na Tabela 15.

Tabela 15. Sumário das geometrias e tipos de coordenação dos pseudohaletos nos complexos

Composto	Frequência (cm^{-1})	Atribuição	Geometria
1	2079	$\nu_{\text{as}}(\text{N}_3)$ -pontel N,N	Tetraédrica
	2038	$\nu_{\text{as}}(\text{N}_3)$ -terminal	
2	2060	$\nu_{\text{as}}(\text{N}_3)$ -ponte N	Octaédrica
	2128	$\nu(\text{CN})$ do NCS ponte N,S	
3	2056	$\nu(\text{CN})$ do NCS terminal N	Tetraédrica
	2106	$\nu_{\text{as}}(\text{CN})$ do NCS -terminal N	
4	2233	$\nu_{\text{as}}(\text{NCO})$ -ponte N	Piramidal de base quadrada
	2170	$\nu_{\text{as}}(\text{NCO})$ -terminal N	
5	2194	$\nu(\text{CN})$ ponte	Piramidal de base quadrada
	2156	$\nu(\text{CN})$ terminal	

Fonte. O autor.

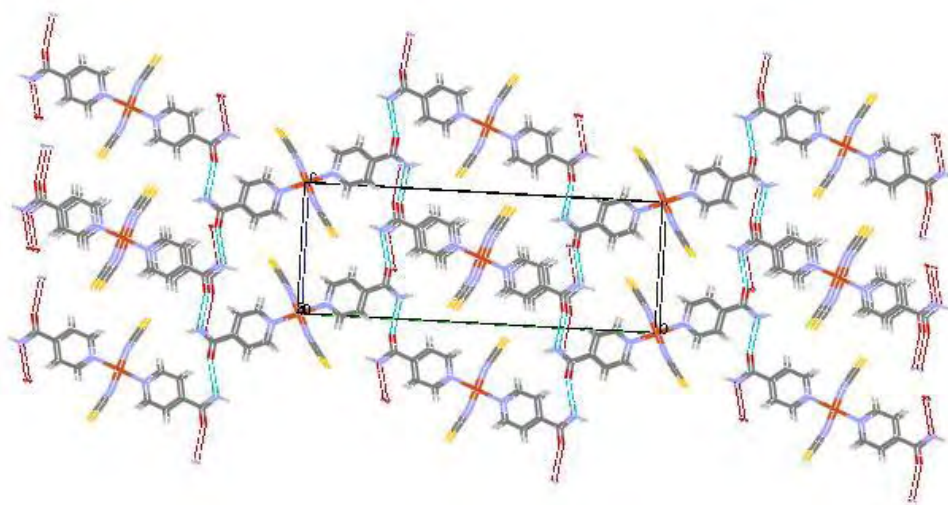
Nos complexo 1 $[\text{Cu}(\text{N}_3)(\mu_{1,3}\text{-N}_3)(\text{isn})]_2$ e 3 $[\text{Cu}(\text{NCS})(\mu_{\text{N,S}}\text{-NCS})(\text{isn})]_2$ as bandas $\nu_{\text{as}}(\text{N}_3)$ e $\nu(\text{CN})$ do NCS dos pseudohaletos, respectivamente, evidenciaram a coordenação em ponte e terminal desses ânions em ambos os complexos. Os dados de análise elementar e espectroscopia eletrônica, juntamente com os de IV, sugerem formação de estruturas

diméricas com geometrias pseudo-tetraédricas devido às possíveis distorções dessa geometria. A formação de estruturas diméricas de complexos de Cu(II) com pseudohaletos coordenados em ponte é descrita em alguns trabalhos da literatura [28, 44, 50]. Já no complexo $\{[\text{Cu}(\text{NCO})(\mu\text{-NCO})(\text{isn})_2] \cdot 2\text{H}_2\text{O}\}_n$ 6 as análises sugerem que a coordenação em ponte do NCO^- origina um polímero de coordenação, o que foi observado no complexo 2 com o pseudohaleta azida.

Os complexos $\{[\text{Cu}(\mu_{1,1}\text{N}_3)_2(\text{isn})_2] \cdot 4\text{H}_2\text{O}\}_n$ 2 e $[\text{Cu}(\text{NCS})_2(\text{isn})_2]$ 4 tiveram suas estruturas determinadas por difração de raios-X em monocristal, que corroborou com os dados espectroscópicos, confirmando a formação de um polímero de coordenação e um monômero, respectivamente, ou seja, estruturas com nuclearidades distintas, decorrentes dos diferentes modos de coordenação desses pseudohaletos. Esta técnica de grande relevância na caracterização estrutural de compostos permitiu, a partir dos valores de distâncias e ângulos de ligação, confirmar que as geometrias ao redor do cobre, octaédrica em 2 e quadrática planar em 4, apresentam distorções conforme previstas por Hathaway [21] e descritas em vários trabalhos [23, 24, 26, 28].

Em ambos os complexos as estruturas são estabilizadas por interações ligação de hidrogênio do tipo $\text{NH}_2 \cdots \text{O}=\text{C}$ observadas entre os grupos amidas da molécula de isonicotinamida que levam a formação de espécies supramoleculares. A Figura 53 ilustra as interações de ligação de hidrogênio que ocorrem no complexo 4.

Figura 53. Interações de ligação de hidrogênio no complexo (4)



Fonte. O autor.

Os testes biológicos mostraram que dos compostos testados apenas o $[\text{Cu}(\text{N}_3)(\mu_{1,3}\text{-N}_3)(\text{isn})_2]$ 1 foi mais ativo, com CIM = 12,5 $\mu\text{g/mL}$, em relação a droga pirazinamida (CIM = 50-100 $\mu\text{g/mL}$) contra os bacilos *Mycobacterium tuberculosis*.

O teste vapocrômico frente aos vapores de amônia com os complexos $\{[\text{Cu}(\text{NCO})(\mu\text{-NCO})(\text{isn})_2]\cdot 2\text{H}_2\text{O}\}_n$ 5 e $\{[\text{Cu}\{\text{Fe}(\text{CN})_5(\text{NO})\}(\text{H}_2\text{O})_2(\text{isn})]\cdot \text{H}_2\text{O}\}_n$ 6 apontou para a possibilidade das suas utilizações como sensores químicos, os quais são comercialmente importantes para a utilização em dispositivos de monitoramento ambiental e como sistemas de segurança em ambientes industriais, uma vez que apresenta características como variação de cor que são mensuráveis. Os testes vapocrômicos levaram à formação das espécies $\{[\text{Cu}(\text{NCO})(\mu\text{-NCO})(\text{isn})_2(\text{NH}_3)_{1,5}]\cdot 2\text{H}_2\text{O}\}_n$ 7 e $\{[\text{Cu}\{\text{Fe}(\text{CN})_5(\text{NO})\}(\text{isn})(\text{NH}_3)_2]\}_n$ 8, caracterizadas por espectroscopia no IV, que permitiu identificar claramente a presença da amônia nos complexos.

REFERÊNCIAS

- 1 ORVIG, C.; ABRAMS, M. J. Medicinal inorganic chemistry: introduction. **American Chemical Society**, v. 99, n. 9, p. 2201-2203, 1999.
- 2 KARPINSKI, A. P. **Combinação da hemoglobina com O₂**: patofisio, 2010. Disponível em: <<http://patofisio.files.wordpress.com/2010/04/hemoglobina1.jpg>>. Acesso em: 28 nov. 2012.
- 3 SHRIVER, D.; ATKINS, P. **Química inorgânica**. 4. ed. Porto Alegre: Bookman, 2008. 848 p.
- 4 PETROSKY, H. **Complexo de três dedos de zinco + DNA**: Hpetrosky, 2008. Disponível em: <<http://petrosky.wordpress.com/2008/07/04/geneterapia-contra-aids/>>. Acesso em: 13 dez. 2012.
- 5 BERALDO, H. Contribuições da química inorgânica para a química medicinal. **Cadernos Temáticos de Química Nova na Escola**, n. 6, p. 4-6, 2005.
- 6 ROCHA, D. P.; PINTO, G. F.; RUGGIERO, R.; OLIVEIRA, C. A.; GUERRA, W.; FONTES, A. P. S.; TAVARES, T. T.; MARZANO, I. M.; MAIA, E. C. P. Coordenação de metais a antibióticos como estratégia de combate à resistência bacteriana. **Química Nova**, v. 34, n. 1, p. 111-118, 2011.
- 7 FORTES, C. et al. **Estrutura tridimensional da cisplatina**. Disponível em: <<http://cisplatina.paginas.sapo.pt/ACisplatina.html>>. Acesso em: 28 nov. 2012.
- 8 THOMPSON, H. K.; ORVIG, C. Boon and bane of metal ions in medicine. **Science**, v. 300, n. 936, p. 936-939, 2003.
- 9 FARRELL, N. P. Overview. In: FARRELL, N. P. **Uses of inorganic chemistry in medicine**. London: The Royal Society of Chemistry, 1999. Cap. 1, p. 1-9.
- 10 DEY, S.; SARKAR, S.; PAUL, H.; ZANGANDO, E.; CHATTOPADHYAY, D. Copper(II) complexes with tridentate N-donor ligand: synthesis, crystal structure, reactivity and DNA binding study. **Polyhedron**, v. 29, p. 1583-1587, 2010.
- 11 RUBINO, T. J.; FRANZ, K. J. Coordination chemistry of copper proteins: how nature handles a toxic cargo for essential function. **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 107, p. 129-143, 2012.
- 12 MICROBIOLOGYSRING, 2010. **Mycobacterium Tuberculosis**. Disponível em: <<http://microbiologyspring2010.wikispaces.com/Watch+Out+Mycobacterium+tuberculosis>>. Acesso em: 11 nov. 2012.

13 SOUZA, M. V. N.; VASCONCELOS, T. R. A. Fármacos no combate à tuberculose: passado, presente e future. **Química Nova**, v. 28, n. 4, p. 678-682, 2005.

14 BRANCO, F. S. C.; PINTO, A. C.; BOECHAT, N. A química medicinal de novas moléculas em fase clínica para o tratamento da tuberculose. **Revista Virtual Química**, v. 4, n. 3, p. 287-328, 2012.

15 PROGRAM A HARVARD MEDICAL SCHOOL PORTUGAL. **Bactéria causadora da Tuberculose**. 2011. Disponível em:
<http://hmsportugal.files.wordpress.com/2012/02/galeria_1.jpg>. Acesso em: 07 nov. 2012.

16 WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Global tuberculosis report 2012**. Geneva, 2012. p. 1-29. Disponível em:
<http://apps.who.int/iris/bitstream/10685/75938/1/9789241564502_eng.pdf> Acesso em: 12 nov. 2012.

17 NATIONAL INSTITUTE OF ALLERGY AND INFECTIOUS DISEASES. **First-line treatment of tuberculosis (TB) for drug-sensitive TB**. Disponível em:
<<http://www.niaid.nih.gov/topics/tuberculosis/understanding/whatistb/scientificillustrations/pages/firstlineillustration.aspx>>. Acesso em: 11 nov 2012.

18 PAVAN, F. R.; LEITE, C. Q. F.; SATO, D. N. An approach to the search for new drugs against tuberculosis. In: CARDONA, P-J. (Ed.). **Understanding tuberculosis: new approaches to fighting against drug resistance**. Rijeka: In Tech, 2012. p. 137-147.

19 BOTTARI, B.; MacCARI, R.; MONFORTE, F.; OTTANÀ, R.; ROTONDO, E.; VIGORITA, M. G. Isoniazid – related copper (II) and nickel(II) complexes with antimycobacterial *in vitro* activity. Part 9. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 10, p. 657-600, 2000.

20 COTTON, F. A.; WILKINSON, G. **Advanced inorganic chemistry**. 5th ed. New York: John Wiley & Sons, 1988. 1455 p.

21 HATHAWAY, B. J.; BILLING, D. E. The electronic properties and stereochemistry of mono-nuclear complexes of the copper(II) ion. **Coordination Chemistry Reviews**, n. 5, p. 143-207, 1970.

22 DAKOVIĆ, M.; JAGLIČIĆ, Z.; KOZLEVČAR, B.; POPOVIĆ, Z. Association of copper(II) isonicotinamide moieties via different anionic bridging ligands: two paths of ferromagnetic interaction in the azide coordination compound. **Polyhedron**, v. 29, p. 1910-1917, 2010.

23 LEGENDRE, A. O.; ANDRADE, F. C.; ANANIAS, S. R.; MAURO, A. E.; GODOY NETTO, A.V.; SANTOS, R. H. A.; FERREIRA, J. G.; MARTINS, F. R. 3D Hydrogen-bonded network built from copper(II) complexes of 1,3-propanediamine. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v.17, p. 1683-1688, 2006.

- 24 LEGENDRE, A. O.; MAURO, A. E.; FERREIRA, J. G.; ANANIAS, S. R.; SANTOS, R. H. A.; GODOY NETTO, A. V. A 2D coordination polymer with brick-wall network topology based on the $[\text{Cu}(\text{NCS})_2(\text{pn})]$ monomer. **Inorganic Chemistry Communications**, v. 10, p. 815-820, 2007.
- 25 GOLUB, A. M.; KÖHLER, H.; SKOPENKO, V. V. **Chemistry of pseudohalides**. New York: Elsevier, 1986. 479 p.
- 26 CASAGRANDE JUNIOR, O. L.; KLEIN, S. I.; MAURO, A. E.; TOMITA, K. Synthesis and solid-state structural characterization of di- μ -azido-bis- $\{(\text{azido})(\text{N},\text{N}$ -diethylethylenediamine) $\}$ copper(II)]. **Transition Metal Chemistry**, v. 14, p. 45-47, 1989.
- 27 MUKHERJEE, S.; MUKHERJEE, P. S. A series of Cu^{II} -azide polymers of Cu_6 building units and the role of chelating diamine in controlling their dimensionality: synthesis, structures, and magnetic behavior. **Inorganic Chemistry**, v. 49, p. 10658-10667, 2010.
- 28 MAURO, A. E.; HADDAD, P. S.; ZOREL JUNIOR, H. E.; SANTOS, R. H. A.; ANANIAS, S. R.; MARTINS, F. R.; TARRASQUI, L. H. R. Mixed pseudohalide complexes of copper(II). Crystal and molecular structure of $[\text{Cu}(\text{N}_3)(\text{NCS})(\text{tmen})]_n$ and of $[\text{Cu}(\text{N}_3)(\text{NCO})(\text{tmen})]_2$ (tmen = *N,N,N',N'*-tetramethylethylenediamine). **Transition Metal Chemistry**, v. 29, p. 893-899, 2004.
- 29 MAUTNER, F. A.; ALBERING, J. H.; HARRELSON, E. V.; GALLO, A. A.; MASSOUD, S. S. N-bonding vs S-bonding thiocyanato-copper (II) complex. **Journal of Molecular Structure**, v. 1006, p. 575-575, 2011.
- 30 POTOČNÁK, I.; VAVRA, M.; ČIŽMÁR, E.; DUŠEK, M.; MÜLLER, T.; STEINBORN, D. Low-dimensional compounds containing cyano groups. XIX. Crystal structure, spectroscopic, thermal and magnetic properties of $\{[\text{Cu}(\text{tn})_2]_3[\text{Pt}(\text{CN})_4]_2\}[\text{Pt}(\text{CN})_4]$ (tn = 1,3-diaminopropane) complex. **Inorganica Chimica Acta**, v. 362, p. 4152-4157, 2009.
- 31 MONDAL, N.; SAHA, M. K.; MITRA, S.; GRAMLICH, V.; EL FALLAH, M. S. Synthesis, characterization and crystal structure of cyano-bridged dinuclear copper-iron complexes. **Polyhedron**, v. 19, p. 1935-1939, 2000.
- 32 LEGENDRE, A. O.; MAURO, A. E.; OLIVEIRA, M. A. R.; GAMBARDELLA, M. T. P. A three-dimensional network constructed from the assembly of 1,3-diaminopropane-copper(II) and tetracyanopalladate(II) moieties. **Inorganic Chemistry Communications**, v. 11, p. 896-898, 2008.
- 33 ČERNÁK, J.; ORENDÁČ, M.; POTOČNÁK, I.; CHOMIČ, J.; ORENDÁČOVÁ, A.; SKORŠEPA, J.; FEHER, A. Cyanocomplexes with one-dimensional structures: preparations, crystal structures and magnetic properties. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 224, p. 51-66, 2002.
- 34 SEREDA, O.; NEELS, A.; STOECKLI, F.; STOECKLI-EVANS, H.; FILINCHUK, Y. Sponge-like reversible transformation of a bimetallic cyanometallate polymer. **Crystal Growth & Design**, v. 8, n. 7, p. 2307-2311, 2008.

- 35 MAHENDRASINH, Z.; ANKITA, S.; KUMAR, S. B.; ESCUER, A.; SURESH, E. Cyanato bridged binuclear nickel(II) and copper(II) complexes with pyridylpyrazole ligand: synthesis, structure and magnetic properties. **Inorganica Chimica Acta**, v. 375, p. 333-337, 2011.
- 36 YOUNGME, S.; PHATCHIMKUN, J.; SUKSANGPANYA, U.; PAKAWATCHAI, C.; VAN ALBADA, G. A.; REEDIJK, J. Synthesis, spectroscopic characterization, X-ray crystal structure and magnetic properties of dinuclear copper(II) complex with dual end-to-end and end-on cyanate bridges: $[\text{Cu}_2(\mu\text{-NCO-}N, N')_2(\text{NCO-}N)_2(\text{dpyam})_2]$. **Inorganic Chemistry Communications**, v. 8, p. 882-885, 2005.
- 37 TREU FILHO, O.; PINHEIRO, J. C.; COSTA, E. B. da; KONDO, R. T.; SOUZA, R. A. de; NOGUEIRA, V. M.; MAURO, A. E. Theoretical and experimental study of the infrared spectrum of isonicotinamide. **Journal of Molecular Structure: TheoChem**, v. 763, p. 175-179, 2006.
- 38 AAKERÖY, C. B.; BEATTY, A. M.; RESPER, J.; O'SHEA, M.; VALDEZ-MARTINEZ, J. Directed assembly of dinuclear and mononuclear copper(II)-carboxylates into infinite 1-D motifs using isonicotinamide as a high-yielding supramolecular reagent. **Dalton Transactions**, n. 20, p. 3956-3962, 2003.
- 39 COLLINS, L.; FRANZBLAU, S. G. Microplate alamar blue assay versus BACTEC 460 system for high-throughput screening of compounds against *Mycobacterium tuberculosis* and *Mycobacterium avium*. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 41, n. 5, p. 1004-1009, 1997.
- 40 SILVA, P. B. **Investigação da atividade biológica de complexos de cobre(II) contendo ligantes nitrogenados**. 2008. 99 f. Dissertação (Mestrado em Química Inorgânica) – Instituto de Química, Universidade Estadual Paulista, Araraquara, 2008.
- 41 FRANZBLAU, S. G. Rapid, low-technology MIC determination with clinical *Mycobacterium tuberculosis* isolates by using the microplate Alamar Blue assay. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 32, p. 362-366, 1998.
- 42 NAKAMOTO, K. Thiocyanato and other pseudohalogeno complexes. In: _____. **Infrared and raman spectra of inorganic and coordination compounds**. 5th ed. New York: John Wiley & Sons, 1997. Part B.
- 43 MAURO, A. E.; KLEIN, S. I.; SALDANA, J. S.; SIMONE, C. A.; ZUKERMANSCHPECTOR, J.; CASTELLANO, E. E. Synthesis and X-ray studies of di- μ -cyanato-bis[(cyanato)(N,N-dimethylethylenediamine)copper(II)]. **Polyhedron**, v. 24, p. 2937-2939, 1990.
- 44 MAURO, A. E.; ZUKERMANSCHPECTOR, J.; CASTELLANO, E. E.; SIMONE, C. A.; OLIVA, G. Structure of di- μ -cyanato-bis[cyanato(N,N-diethylethylenediamine)copper(II), $\text{Cu}(\text{NCO})_2(\text{diEten})_2$]. **Acta Crystallographica, Section C: Crystal Structure Communications**, v. C47, p. 957-959, 1991.

- 45 AHUJA, I. S.; PRASAD, I. Isonicotinamide complexes with some metal(II) halides and pseudohalides. **Inorganic and Nuclear Chemistry Letters**, v. 12, p. 777-784, 1976.
- 46 ATAÇ, A.; YURDAKUL, Ş; İDE, S. Synthesis and vibrational spectroscopic studies of isonicotinamide metal(II) halide complexes. **Journal of the Molecular Structure**, v. 783, n. 1-3, p. 79-87, 2006.
- 47 LEVER, A. B. P. **Inorganic electronic spectroscopy**. 2nd ed. New York: Elsevier, 1986. 420 p.
- 48 HATHAWAY, B. J. Copper. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 52, p. 87-169, 1983.
- 49 PAVIA, D.; LAMPMAN, G. M.; KRIZ, G. S.; VYVYAN, J. R. **Introdução à espectroscopia**. 4. ed. São Paulo: Cengage Learning, 2010. 700 p.
- 50 SARGENTELLI, V. **Síntese, estudo dos comportamentos térmico e eletroquímico e reatividade de pseudohaletos complexos de cobre(II)**. 1996. 228 f. Tese (Doutorado em Química) – Instituto de Química Universidade Estadual Paulista, Araraquara, 1996.
- 51 GOHER, M. A. S.; ESCUER, A.; MAUTNER, F. A.; AL-SALEM, N. A. Synthesis, spectral, magnetic and crystal structural characterization of two new copper(II) azido complexes: catena- $[\mu(\text{N}_3)\text{Cu}(\text{pyridine})_3]_n (\text{PF}_6)_n$ and dimeric $[\text{Cu}(4\text{-ethylpyridine})(\text{N}_3)_2]_2$ **Polyhedron**, v. 20, p. 2971-2977, 2001.
- 52 SOUZA, R. A. de; STEVANATO, A.; TREU FILHO, O.; GODOY NETTO, A. V.; MAURO, A. E.; CASTELLANO, E. E.; CARLOS, I. Z.; PAVAN, F. R.; LEITE, C. Q. F. Antimycobacterial and antitumor activities of palladium(II) complexes containing isonicotinamide (isn): X-ray structure of trans- $[\text{Pd}(\text{N}_3)_2(\text{isn})_2]$. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 45, p. 4863-4868, 2010.