

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS  
INSTITUTO DE CIÊNCIAS EXATAS  
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA

CLEIDIVÂNIA SILVEIRA ROCHA

**Sínteses e estudos biológicos de novos complexos de  
prata(I) de hidrazonas e de ácidos N,R-  
sulfonilaminobenzóicos**

Belo Horizonte

2019

UFMG/ICEx/DQ. 1373<sup>a</sup>

T. 629<sup>a</sup>

CLEIDIVÂNIA SILVEIRA ROCHA

**Sínteses e estudos biológicos de novos complexos de prata(I) de hidrazonas e de ácidos N,R-sulfonilaminobenzóicos**

Tese apresentada ao Departamento de Química do Instituto de Ciências Exatas da Universidade Federal de Minas Gerais como requisito parcial para a obtenção do grau de Doutor em Ciências-Química.

Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Letícia Regina de Souza Teixeira

Coorientadora: Prof<sup>a</sup>. Heloisa de Oliveira Beraldo.

Belo Horizonte

2019

Ficha Catalográfica

R672s Rocha, Cleidivânia Silveira  
2019 Sínteses e estudos biológicos de novos complexos de  
D prata(I) de hidrazonas e de ácidos N,R-  
sulfonilaminobenzóicos [manuscrito] / Cleidivânia  
Silveira Rocha. 2019.  
[xiii], 174 f. : il.

Orientadora: Letícia Regina de Souza Teixeira.  
Coorientadora: Heloisa de Oliveira Beraldo.

Tese (doutorado) - Universidade Federal de Minas  
Gerais - Departamento de Química.  
Inclui bibliografia.

1. Química inorgânica - Teses 2. Fármacos - Teses 3.  
Complexos metálicos - Teses 4. Agentes antiinfeciosos  
- Teses 5. Agentes antineoplásicos - Teses 6. Raios X  
- Difração - Teses 7. Espectroscopia de fluorescência  
- Teses I. Teixeira, Letícia Regina de Souza,  
Orientadora II. Beraldo, Heloisa de Oliveira,  
Coorientadora III. Título.

CDU 043

## "Sínteses e Estudos Biológicos de Novos Complexos de Prata(I) de Hidrazonas e de Ácidos N,R-Sulfonilaminobenzóicos"

**Cledivânia Silveira Rocha**

Tese aprovada pela banca examinadora constituída pelos Professores:

*Leticia R. S. Teixeira*

Profa. Leticia Regina de Souza Teixeira - Orientadora  
UFMG

*Heloisa de Oliveira Beraldo*

Profa. Heloisa de Oliveira Beraldo - Coorientadora  
UFMG

*Maribel Navarro*

Prof. Maribel Coromoto Navarro Acosta  
UFJF

*Gustavo Von Poelhsitz*

Prof. Gustavo Von Poelhsitz  
UFU

*Rosemeire Brondi Alves*

Profa. Rosemeire Brondi Alves  
UFMG

*Rafael Pinto Vieira*

Prof. Rafael Pinto Vieira  
UFMG

Belo Horizonte, 30 de setembro de 2019.

*“A árvore não prova a doçura dos próprios frutos; o rio não bebe suas ondas; as nuvens não despejam água sobre si mesmas. A força dos bons deve ser usada para benefício de todos”.* (Provérbio hindu)

*“O que sabemos é uma gota; o que ignoramos é um oceano”.* (Isaac Newton)

## Agradecimentos

À minha família. Aos meus pais, irmãos, sobrinho, tios por todo o carinho, dedicação e amor.

Ao meu querido Paulo, por todo amor, companheirismo, paciência, dedicação e apoio em todos os momentos.

À profa. Leticia Teixeira pela confiança e oportunidade para a realização do meu trabalho em todos esses anos.

À profa. Heloísa Beraldo, pelos ensinamentos, correções e sugestões para melhorar o trabalho.

À profa. Daniele Menezes, pois sem seus ensinamentos e apoio seria mais difícil a caminhada até aqui.

À CAPES (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior) pela concessão de bolsa de estudos durante o curso.

Aos professores Renata Diniz, Bernardo Lages, Heveline Silva, Maria de Nazaré Soeiro e Ângelo Denadai pela colaboração na realização deste trabalho.

Ao Lucius Bonfim Filho pela construção dos mapas de superfícies de Hirshfeld.

À professora Jacqueline Aparecida Takahashi por permitir a utilização da infraestrutura do seu laboratório para a realização dos testes biológicos.

Ao professor Jarbas Resende pela disponibilidade em sempre ajudar nas dúvidas sobre a técnica de RMN.

Aos amigos que fiz durante todos esses anos: Lenka, Ane, Ana, Jesus, Isabella, Andrea, Lucius e Eder, pelas trocas de ideias, amizade e ajuda.

Às estudantes de iniciação científica Amanda e Bruna que colaboraram com competência para o desenvolvimento deste trabalho. Agradecimentos também aos demais estudantes de iniciação científica: Marden, Ana Carolina e Marlon pela colaboração com o trabalho.

Às secretárias da Pós-graduação, Alessandra, Fabiana, Lilian, Natália e aos técnicos de laboratório pela disposição e suporte durante todo o doutorado.

Aos professores Rosemeire Alves, Gustavo Von Poelhsitz, Maribel Navarro e Rafael Vieira por terem aceitado participar da banca e pelas correções e sugestões para melhorar o trabalho.

À Universidade Federal de Minas Gerais e ao Programa de Pós-Graduação em Química: professores, estudantes e funcionários que contribuíram para a realização desta tese.

E a todos que contribuíram de alguma forma com este trabalho.

Muito obrigada!

## Resumo

### Sínteses e estudos biológicos de novos complexos de prata(I) de hidrazonas e de ácidos N,R-sulfonilaminobenzóicos

Treze novos complexos de prata(I) com hidrazonas derivadas de 5-nitro-2-furaldeído e de ácidos N,R-sulfonilaminobenzóicos foram sintetizados objetivando-se uma série de candidatos a metalofármacos com ação antimicrobiana, citotóxica e tripanocida. Os complexos  $[Ag(MeH)_2]NO_3$  (**1**),  $[Ag(PhH)_2]NO_3$  (**2**),  $[Ag(pNO_2)_2]NO_3$  (**3**),  $[Ag(pHCl)_2]NO_3$  (**4**) e  $[Ag(oHCl)_2]NO_3$  (**5**) foram obtidos com as hidrazonas *N*'-((5-nitrofurano-2-il)metileno)acetoimidrazida [**MeH**], *N*'-((5-nitrofurano-2-il)metileno)-benzimidrazida [**PhH**], 4-nitro-*N*'-((5-nitrofurano-2-il)metileno)-benzimidrazida [**pNO<sub>2</sub>**], 4-cloro-*N*'-((5-nitrofurano-2-il)metileno)-benzimidrazida [**pHCl**] e 2-cloro-*N*'-((5-nitrofurano-2-il)metileno)-benzimidrazida [**oHCl**]. Os complexos  $[AgMH1]$  (**6**),  $[AgMH2]$  (**7**),  $[AgMH3]$  (**8**),  $[AgMH4]$  (**9**),  $[AgMH5]$  (**10**),  $[AgMH6]$  (**11**),  $[AgMH7]$  (**12**) e  $[AgMH8]$  (**13**) foram obtidos com os ácidos 4-((3-nitrofenil)sulfonamida)benzóico [**MH1**], 4-((4-nitrofenil)sulfonamida)benzóico [**MH2**], 3-((2-nitrofenil)sulfonamida)benzóico [**MH3**], 3-((3-nitrofenil)sulfonamida)benzóico [**MH4**], 2-((2-nitrofenil)sulfonamida)benzóico [**MH5**], 2-((3-nitrofenil)sulfonamida)benzóico [**MH6**], 2-((4-nitrofenil)sulfonamida)benzóico [**MH7**] e ácido 3-((4-clorofenil)sulfonamida)benzóico [**MH8**].

As hidrazonas MeH, pNO<sub>2</sub> e pHCl cristalizaram-se na conformação *E* em relação a ligação C3-N2 e seus complexos (**1**), (**2**) e (**5**) apresentaram arranjo octaédrico distorcido, geometria piramidal quadrática levemente distorcida e geometria octaédrica distorcida, respectivamente. A difração de raios X de pó revelou que o arranjo estrutural no pó é o mesmo do cristal. Nos complexos contendo os ácidos N,R-sulfonilaminobenzóicos (**6-12**) o grupo carboxilato encontra-se coordenado à prata(I) de modo anisobidentado e, no complexo (**13**), de modo bidentado, sugerindo um sistema polimérico para todos os complexos. As análises cristalográficas mostraram que a geometria do complexo (**12**) é tetraédrica distorcida, resultando em um sistema polimérico OOC-Ag...Ag-OOC. A análise de difração de raios X de pó para MH7 e (**12**) indicou que os sistemas do ligante e do complexo no pó são diferentes daqueles observados no monocristal.

As hidrazonas e seus complexos de prata(I) apresentaram significativa ação antifúngica, sendo mais ativos frente as espécies de *Candida tropicalis*, *Candida lusitanae* e *Candida parapsilosis* do que o nitrato de prata, a sulfadiazina de prata, o nitrato de miconazol e a

nistatina, que são os fármacos de referência. Esses compostos apresentaram atividade citotóxica frente às células tumorais B16F10 (melanoma metastático de camundongos) e 4T1 (células do adenocarcinoma mamário metastático de camundongos), no entanto, foram tóxicos também às células saudáveis BHK-21 (células normais de rim de camundongo). As hidrazonas e seus complexos de prata(I) foram ativos contra as formas intracelulares do *Trypanosoma cruzi*, sendo mais potentes do que o fármaco de referência, benznidazol. Dentre os compostos testados, MeH, oHCl, (1) e (2) foram os mais promissores devido aos elevados valores obtidos para os índices de seletividade (IS, IS > 88). Esses compostos não apresentaram atividade antibacteriana satisfatória.

Estudos por espectroscopia de fluorescência e por Calorimetria de Titulação Isotérmica (ITC) mostraram que a albumina sérica humana (HSA) interage com os complexos de prata(I) derivados de hidrazonas (complexos 1-5) e de ácidos N,R-sulfonilaminobenzóicos (complexos 8, 10-13). O mecanismo de supressão da fluorescência foi estático com força de ligação moderada, o que sugere que os compostos poderiam ser transportados pela HSA na corrente sanguínea até o seu alvo. Os parâmetros termodinâmicos de ligação indicaram estabilidade termodinâmica e espontaneidade da ligação. Além disso, de acordo com a espectroscopia de fluorescência, as interações entre a HSA e os complexos (1) e (2) tiveram maior predomínio de ligações de hidrogênio e forças de van der Waals. Os dados de ITC mostraram que o MeH e PhH se ligam fracamente com a albumina. No entanto, as interações dos complexos (1) e (2) com HSA mostraram que há pelo menos três sítios de ligações ocorrendo para cada composto com HSA, com força moderada. O sistema complexo (1)/HSA teve predomínio de interações eletrostáticas e hidrofóbicas. Da mesma forma, para o sistema complexo (2)/HSA, com predominância das forças hidrofóbicas e de van der Waals juntamente com ligação de hidrogênio entre os hidrogênios do anel fenil e os resíduos de aminoácidos da HSA.

Os resultados biológicos obtidos no presente trabalho mostraram que os compostos de prata(I) de hidrazonas são promissores e mereceriam ser investigados em estudos *in vivo*.

Palavras-chave: hidrazonas, ácidos N,R-sulfonilaminobenzóicos, complexos de prata(I), atividade biológica, interação com albumina sérica humana.



## Abstract

### Synthesis and biological studies of new silver(I) complexes of hydrazones and N,R-sulfonylaminobenzoic acids

Thirteen new silver(I) complexes with hydrazones derived from 5-nitro-2-furaldehyde and N,R-sulfonylaminobenzoic acids were synthesized in order to obtain a series of antimicrobial, cytotoxic and trypanocidal metallopharmaceutical candidates.  $[\text{Ag}(\text{MeH})_2]\text{NO}_3$  (**1**),  $[\text{Ag}(\text{PhH})_2]\text{NO}_3$  (**2**),  $[\text{Ag}(p\text{NO}_2)_2]\text{NO}_3$  (**3**),  $[\text{Ag}(p\text{HCl})_2]\text{NO}_3$  (**4**) and  $[\text{Ag}(o\text{HCl})_2]\text{NO}_3$  (**5**) were obtained with the hydrazones *N'*-((5-nitrofuranyl)methylene)acetohydrazide [**MeH**], *N'*-((5-nitrofuranyl)methylene)-benzohydrazide [**PhH**], 4-nitro-*N'*-((5-nitrofuranyl)methylene)-benzohydrazide [**pNO<sub>2</sub>**], 4-chloro-*N'*-((5-nitrofuranyl)methylene)-benzohydrazide [**pHCl**] and 2-chloro-*N'*-((5-nitrofuranyl)methylene)-benzohydrazide [**oHCl**].  $[\text{AgMH1}]$  (**6**),  $[\text{AgMH2}]$  (**7**),  $[\text{AgMH3}]$  (**8**),  $[\text{AgMH4}]$  (**9**),  $[\text{AgMH5}]$  (**10**),  $[\text{AgMH6}]$  (**11**),  $[\text{AgMH7}]$  (**12**) and  $[\text{AgMH8}]$  (**13**) complexes were obtained with 4-((3-nitrophenyl)sulfonamide)benzoic acid [**MH1**], 4-((4-nitrophenyl)sulfonamide)benzoic acid [**MH2**], 3-((2-nitrophenyl)sulfonamide)benzoic acid [**MH3**], 3-((3-nitrophenyl)sulfonamide)benzoic acid [**MH4**], 2-((2-nitrophenyl)sulfonamide)benzoic acid [**MH5**], 2-((3-nitrophenyl)sulfonamide)benzoic acid [**MH6**], 2-((4-nitrophenyl)sulfonamide)benzoic acid [**MH7**] and 3-((4-chlorophenyl)sulfonamide)benzoic acid [**MH8**].

Hydrazones MeH, *pNO<sub>2</sub>* and *pHCl* crystallized in conformation *E* in relation to the C3-N2 bond and their complexes (**1**), (**2**) and (**5**) presented distorted octahedral arrangement, slightly distorted quadratic pyramidal geometry and distorted octahedral geometry, respectively. X-ray powder diffraction revealed that the structural arrangement in the powder is the same as that of the crystal. The complexes containing N,R-sulfonylaminobenzoic acids (**6-12**) the carboxylate group is coordinated to silver(I) in an anisobident mode and complex (**13**) in a bidentate mode, suggesting a polymeric system for all complexes. Crystallographic analysis showed that the geometry of complex (**12**) is distorted tetrahedral, resulting in an  $\text{OOOCaAg} \cdots \text{AgOOOC}$  environment in the polymeric complex. X-ray powder diffraction analysis for MH7 and (**12**) indicated that the ligands and complex systems in the powder are different from those observed in the single crystal.

Hydrazones and their silver(I) complexes showed significant antifungal action, being more active against *Candida tropicalis*, *Candida lusitaniae* and *Candida parapsilosis* species than silver nitrate, silver sulfadiazine, miconazole nitrate and nystatin, which are the reference drugs. These compounds showed cytotoxic activity against tumor cells B16F10 (mouse

metastatic melanoma) and 4T1 (mouse metastatic mammary adenocarcinoma cells), however, they were also toxic to healthy BHK-21 (normal kidney cells) cells. Hydrazones and their silver(I) complexes were active against intracellular forms of *Trypanosoma cruzi* and were more potent than the reference drug benznidazole. Among the tested compounds, MeH, oHCl, (1) and (2) were the most promising ones due to the high values obtained for the selectivity indices (IS, IS > 88). These compounds did not show satisfactory antibacterial activity.

Fluorescence spectroscopy and Isothermal Titration Calorimetry (ITC) studies have shown that human serum albumin (HSA) interacts with silver(I) complexes derived from hydrazones (complexes 1-5) and N,R-sulfonylaminobenzoic acids (complexes 8, 10-13). The fluorescence suppression mechanism was static with moderate binding force, suggesting that the compounds could be transported by HSA in the bloodstream to their target. Thermodynamic binding parameters indicated thermodynamic stability and spontaneity of binding. In addition, according to fluorescence spectroscopy, interactions between HSA and complexes (1) and (2) had a higher predominance of hydrogen bonds and van der Waals forces. ITC data showed that MeH and PhH weakly bind albumin. However, interactions of complexes (1) and (2) with HSA showed that there are at least three binding sites occurring for each compound with HSA, with moderate strength. The complex (1)/HSA system had a predominance of electrostatic and hydrophobic interactions. Similarly, for the complex (2)/HSA system, with predominance of hydrophobic and van der Waals forces and with hydrogen bonding between the phenyl ring hydrogens and the amino acid residues of the HSA.

The biological results obtained in the present work showed that silver(I) hydrazone compounds are promising and should be investigated in *in vivo* studies.

Keywords: hydrazones, N,R-sulfonylaminobenzoic acids, silver(I) complexes, biological activity, interaction with human serum albumin.

## Sumário

<i>Capítulo 1</i>	<i>Introdução</i> .....	1
1.1	<i>Química inorgânica medicinal</i> .....	1
1.2	<i>Hidrazonas</i> .....	3
1.3	<i>Sulfonamidas</i> .....	5
1.4	<i>A prata e a química medicinal</i> .....	6
1.5	<i>Doenças causadas por fungos</i> .....	9
1.6	<i>Doenças causadas por bactérias</i> .....	11
1.7	<i>Câncer</i> .....	13
1.8	<i>Doença de Chagas</i> .....	16
1.9	<i>Albumina sérica humana (HSA)</i> .....	18
1.10	<i>Objetivos do presente trabalho</i> .....	19
1.11	<i>Objetivos específicos</i> .....	20
1.12	<i>Referências</i> .....	21
<i>Capítulo 2</i>	<i>Parte Experimental</i> .....	31
2.2	<i>Equipamentos e metodologias</i> .....	31
2.2.1	<i>Temperatura de fusão</i> .....	31
2.2.2	<i>Análise elementar (CHN)</i> .....	31
2.2.3	<i>Condutimetria</i> .....	31
2.2.4	<i>Espectroscopia de absorção na região do infravermelho (IV)</i> .....	32
2.2.5	<i>Espectroscopia de ressonância magnética nuclear</i> .....	32
2.2.6	<i>Espectroscopia de ultravioleta-visível</i> .....	32
2.2.7	<i>Espectroscopia de fluorescência</i> .....	33
2.2.8	<i>Difração de raios X por monocristal</i> .....	33
2.2.9	<i>Difração de raios X por pó (DRXP)</i> .....	33
2.2.10	<i>Mapas da superfície de Hirshfeld e gráficos de impressão digital</i> .....	34
2.3	<i>Síntese de ligantes e complexos</i> .....	34
2.3.1	<i>Síntese das hidrazonas derivadas de 5-nitro-2-furaldeído</i> .....	34
2.3.2	<i>Síntese de ácidos N,R-sulfonilaminobenzóicos</i> .....	35
2.3.3	<i>Síntese dos complexos de prata(I) de hidrazonas derivadas do 5-nitro-2 furaldeído</i> .....	36
2.3.4	<i>Síntese dos complexos de prata(I) derivados dos ácidos N,R-sulfonilaminobenzóicos</i> .....	37
2.4	<i>Avaliação da atividade antimicrobiana</i> .....	39
2.4.1	<i>Equipamentos utilizados</i> .....	39
2.4.2	<i>Coleção dos microrganismos</i> .....	39

2.4.3 Meios de cultura e preparo do inóculo .....	40
2.4.4 Triagem .....	40
2.4.5 Determinação do IC <sub>50</sub> .....	40
2.5 Ensaio citotóxico .....	41
2.6 Testes de atividade anti- <i>T.cruzi</i> .....	42
2.7 Interação com a albumina sérica humana (HSA) por espectroscopia de fluorescência ...	43
2.8 Interações das hidrazonas e seus complexos de prata(I) com HSA usando calorimetria de titulação isotérmica (ITC) .....	45
2.9 Referências .....	46
<i>Capítulo 3</i> .....	48
<i>Complexos de prata(I) contendo hidrazonas derivadas de 5-nítro-2-furaldeído</i> .....	48
3.1 Caracterização dos compostos .....	48
3.2 Espectroscopia de ressonância magnética nuclear.....	49
3.3 Espectroscopia de absorção na região do infravermelho .....	56
3.4 Análise estrutural de difração de raios X por monocristal .....	57
3.4.1 Análise estrutural de difração de raios X por monocristal das hidrazonas .....	58
3.4.2 Análise estrutural de difração de raios X por monocristal dos complexos de prata .....	64
3.5 Análises de superfícies de Hirshfeld .....	73
3.6 Análise de difração de raios X de pó .....	75
4. Conclusões parciais .....	77
5. Referências Bibliográficas .....	77
<i>Capítulo 4</i> .....	80
<i>Complexos de prata(I) derivados de ácidos N,R-sulfonilaminobenzóicos</i> .....	80
4.1 Caracterização dos complexos .....	80
4.2 Espectroscopia de ressonância magnética nuclear.....	81
4.3 Espectroscopia de absorção na região do infravermelho .....	88
4.4 Análise estrutural de difração de raios X por monocristal .....	91
4.5 Análises de superfícies de Hirshfeld .....	97
4.6 Análise de difração de raios X de pó .....	99
5. Conclusões parciais .....	100
6. Referências .....	100
<i>Capítulo 5</i> .....	102

<i>Atividade biológica e estudos de interação com albumina sérica humana</i> .....	102
5.1 Avaliação da atividade antimicrobiana.....	102
5.3 Citotoxicidade dos complexos de prata(I) derivados de hidrazonas e de seus respectivos ligantes frente às linhagens tumorais B16F10 e 4T1 e a linhagem sadia BHK-21 .....	106
5.4 Toxicidade dos complexos de prata(I) derivados de hidrazonas frente às formas intracelulares tripomastigotas do <i>Trypanosoma cruzi</i> .....	107
5.5 Estudos de ligação da albumina sérica humana (HSA) utilizando espectroscopia de fluorescência .....	109
5.6 Estudos de ligação da albumina sérica humana (HSA) utilizando calorimetria de titulação isotérmica (ITC) .....	115
6. Conclusões Parciais .....	121
7. Referências .....	122
<i>Capítulo 6</i> .....	<i>Discussão e Conclusões</i> ..... 126
<i>Anexos</i> .....	131

# Lista de Figuras

## Capítulo 1

<b>Figura 1.1</b> Espécies cíclicas como modelo do Salvarsan .	2
<b>Figura 1.2</b> Exemplos selecionados de fármacos terapêuticos e diagnóstico .	3
<b>Figura 1.3</b> Representação do esqueleto básico das hidrazonas, onde R <sub>1</sub> , R <sub>2</sub> , R <sub>3</sub> e R <sub>4</sub> = H, alquila ou arila.	3
<b>Figura 1.4</b> Estruturas químicas da nitrofurazona, nifurtimox, nitrofurantoína e furazolidona.	4
<b>Figura 1.5</b> Estruturas de algumas sulfonamidas utilizadas na clínica .	5
<b>Figura 1.6</b> Exemplos de estruturas de alguns complexos de prata(I) com proposta terapêutica.....	8
<b>Figura 1.7</b> Exemplos de alguns agentes antifúngicos e antibacterianos .	12
<b>Figura 1.8</b> Estrutura de alguns agentes antineoplásicos .	16
<b>Figura 1.9</b> Ciclo de vida do <i>Trypanosoma cruzi</i> .	17
<b>Figura 1.10</b> Estruturas dos fármacos benznidazol e nifurtimox.	17
<b>Figura 1.11</b> Estrutura cristalina da HSA (PDB ID: 1E78). A ilustração foi gerada usando PyMOL.	19

## Capítulo 2

<b>Figura 2.1</b> Esquema de síntese das hidrazonas derivados do 5-nitro-2 furaldeído.....	35
<b>Figura 2.2</b> Esquema de síntese de ácidos N,R-sulfonilaminobenzóicos. ....	36
<b>Figura 2.3</b> Estruturas dos complexos de prata(I) derivados de hidrazonas no estado em pó. .	37
<b>Figura 2.4</b> Esquema de síntese dos complexos de prata(I) derivados de ácidos N,R-sulfonilaminobenzóicos. ....	38

## Capítulo 3

<b>Figura 3.1</b> Representação estrutural dos isômeros configuracionais <i>E</i> e <i>Z</i> de <i>N'</i> -((5-nitrofuran-2-il)metileno)acetohidrazida (MeH).	50
<b>Figura 3.2</b> Espectro de RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz) do complexo [Ag(MeH) <sub>2</sub> ]NO <sub>3</sub> ( <b>1</b> ) em DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> .....	52
<b>Figura 3.3</b> Espectro de RMN de <sup>13</sup> C (100 MHz) do complexo [Ag(MeH) <sub>2</sub> ]NO <sub>3</sub> ( <b>1</b> ) em DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> .....	52
<b>Figura 3.4</b> Expansão do mapa de contornos parcial HSQC (400 MHz) do complexo [Ag(MeH) <sub>2</sub> ]NO <sub>3</sub> ( <b>1</b> ) em DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> .....	53
<b>Figura 3.5</b> Expansão do mapa de contornos HMBC (400 MHz) do complexo [Ag(PhH) <sub>2</sub> ]NO <sub>3</sub> ( <b>2</b> ) em DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> .....	53

<b>Figura 3.6</b> Espectro no Infravermelho do complexo $[Ag(pHCl)_2]NO_3$ (4) (vermelho) e o ligante $pHCl$ (preto). .....	57
<b>Figura 3.7</b> Representação ORTEP das unidades assimétricas dos compostos $MeH$ , $pNO_2$ e $pHCl$ com elipsoides representando 50 % de probabilidade. ....	58
<b>Figura 3.8</b> Célula unitária do cristal $MeH$ ao longo a) do eixo a, b) do eixo b e c) do eixo c. ....	60
<b>Figura 3.9</b> Célula unitária do cristal $pNO_2$ ao longo a) do eixo a, b) do eixo b e c) do eixo c. ....	60
<b>Figura 3.10</b> Célula unitária do cristal $pHCl$ ao longo a) do eixo a, b) do eixo b e c) do eixo c. ....	60
<b>Figura 3.11</b> a) Ligações de hidrogênio formando uma rede unidimensional no cristal $pNO_2$ . b) Interação de empacotamento $\pi$ observada entre os anéis aromáticos do ligante. ....	62
<b>Figura 3.12</b> Interações fracas do tipo $CH\cdots O$ e $NH\cdots O$ presentes no cristal $pNO_2$ . ....	62
<b>Figura 3.13</b> Ligações de hidrogênio formando uma rede unidimensional no cristal $pHCl$ . ....	63
<b>Figura 3.14</b> Diagrama Mendeleev do composto $[Ag(MeH)_2]NO_3$ (1) com elipsoides térmicas representados a um nível de probabilidade de 50 %. ....	64
<b>Figura 3.15</b> Ligações de hidrogênio intermolecular na estrutura do cristal do complexo (1). ....	66
<b>Figura 3.16</b> Representação ORTEP do cristal $[Ag(PhH)_2NO_3]$ (2) com elipsoides representadas com um nível de 50 % de probabilidade. ....	67
<b>Figura 3.17</b> Célula unitária do cristal $[Ag(PhH)_2NO_3]$ (2) ao longo a) do eixo a, b) do eixo b e c) do eixo c. ....	68
<b>Figura 3.18</b> Ligações de hidrogênio formando uma rede unidimensional no cristal $[Ag(PhH)_2NO_3]$ (2). ....	69
<b>Figura 3.19</b> (a) redes 1-D por ligações de hidrogênio e (b) interações $\pi\cdots\pi$ no complexo $[Ag(PhH)_2NO_3]$ (2). Os átomos de hidrogênio em (b) foram removidos para clareza. ....	69
<b>Figura 3.20</b> Representação ORTEP do cristal $[Ag(oHCl)_2NO_3]$ (5) com elipsoides representadas com um nível de 50% de probabilidade. Código de simetria $i(1-x, y, \frac{1}{2}-z)$ . ...	70
<b>Figura 3.21</b> Célula unitária do cristal $[Ag(oHCl)_2NO_3]$ (5) ao longo a) do eixo a, b) do eixo b e c) do eixo c. ....	72
<b>Figura 3.22</b> Ligação de hidrogênio do tipo $NH\cdots O$ no cristal $[Ag(oHCl)_2NO_3]$ (5). ....	72
<b>Figura 3.23</b> Superfície de Hirshfeld para (a) $MeH$ , (b) complexo (1) e (c) complexo (2) mapeado sobre $d_{norm}$ -0.600 to +1.200 a.u. ....	74
<b>Figura 3.24</b> Gráficos de impressão digital de $MeH$ - primeira linha, complexo (1) - segunda linha e complexo (2) - terceira linha: interações completas (I) e interações resolvidas $O\cdots H/H\cdots O$ (II), $H\cdots H$ (III) e $C\cdots H/H\cdots C$ (IV) mostrando as porcentagens que contribuíram para a superfície total de Hirshfeld. ....	75

**Figura 3.25** Difratoogramas de raios X em pó dos ligantes MeH, *p*NO<sub>2</sub> e *p*HCl e dos complexos (1), (2) e (5) (preto: difratograma previsto; vermelho: difratograma experimental). ..... 76

## Capítulo 4

**Figura 4.1** Expansão do espectro de RMN de <sup>1</sup>H do MH7 (preto) e do AgMH7 (vermelho) (400 MHz) em DMSO-*d*<sub>6</sub>..... 83

**Figura 4.2** Espectro de RMN de <sup>13</sup>C do ligante MH7 (preto) e do complexo AgMH7 (vermelho) (400 MHz) em DMSO-*d*<sub>6</sub> ..... 83

**Figura 4.3** Expansão do mapa de contornos HSQC (400 MHz) do complexo AgMH7 em DMSO-*d*<sub>6</sub>..... 84

**Figura 4.4** Expansão do mapa de contornos HSQC (400 MHz) do complexo AgMH8 em DMSO-*d*<sub>6</sub>..... 84

**Figura 4.5** Espectro do ligante MH7 (preto) e do seu complexo de prata AgMH7 (vermelho) na região de infravermelho (cm<sup>-1</sup>, pastilha de KBr). ..... 89

**Figura 4.6** Representação Mercury das unidades assimétricas de MH7 (a) e AgMH7 (b) com elipsoides representando 50 % de probabilidade. Ligações de hidrogênio intramolecular são representadas por linhas azuis. .... 92

**Figura 4.7** (a) Vista do plano ab de propagação ao longo da direção cristalográfica [0 1 0], (b) a geometria tetraédrica distorcida do complexo AgMH7 [O1-Ag1-O1 = 124,83°]. ..... 93

**Figura 4.8** Modelo em bastão perspectiva dos polímeros de coordenação unidimensionais do complexo AgMH7, vistos ao longo da direção c. Os átomos de prata estão no estilo bola e bastão. As ligações de hidrogênio intra e intermoleculares foram omitidas para maior clareza. .... 93

**Figura 4.9** Ligações intermoleculares de hidrogênio na estrutura do cristal MH7. .... 94

**Figura 4.10** Ligações intermoleculares de hidrogênio na estrutura do cristal AgMH7. .... 94

**Figura 4.11** Superfície de Hirshfeld para MH7 mapeada sobre *d*<sub>norm</sub> na faixa de -0,600 a +1,200 a.u. destacando a interação curta interatômica O··H/H··O (linhas tracejadas azuis) e N··O/O··N (linhas tracejadas verdes). .... 97

**Figura 4.12** Superfície de Hirshfeld para AgMH7 mapeada destacando *d*<sub>norm</sub> (a) interações interatômicas curtas O··H/H··O (linhas tracejadas azuis). Superfícies de Hirshfeld para Ag1 mapeada sobre *d*<sub>norm</sub> com Ag··C/C··Ag como linha tracejada preta; (c) plotagem bidimensional da superfície da impressão digital para Ag1 enfatizando as regiões de interações Ag··C/C··Ag (1), Ag··O/O··Ag (2) e Ag··H/H··Ag (3). .... 98

**Figura 4.13** (a) Os gráficos de impressão digital bidimensionais completos de MH7 e interações (b) O··H/H··O (c) H··H e (d) O··C/C··O, mostrando as contribuições percentuais para a superfície de Hirshfeld. .... 98



**Figura 4.14** Gráficos de impressão digital bidimensional plotados para o complexo AgMH7: (a) completo e interações como (b) O···H/H···O, (c) H···H, (d) O···C/C···O, (e) Ag···O/O···Ag, (f) Ag···C/C···Ag e (g) Ag···Ag, mostrando as contribuições percentuais para a superfície de Hirshfeld. ....99

**Figura 4.15** Difratoogramas de raios X em pó dos ligante MH7 e do complexo AgMH7 (preto: difratograma previsto; vermelho: difratograma experimental). ....99

## Capítulo 5

**Figura 5.1** Espectros de fluorescência da HSA (primeira curva em vermelho) na ausência (a) e na presença de quantidades crescentes (b – k) do composto [Ag(pNO<sub>2</sub>)<sub>2</sub>]NO<sub>3</sub> (I), [Ag(pHCl)<sub>2</sub>]NO<sub>3</sub> (II), AgMH3 (III) e AgMH5 (IV) a 25 °C (pH 7,2, λ<sub>exc.</sub> = 295 nm). Setas em vermelho indica a fluorescência do composto no comprimento de onda de excitação. Em destaque, reta obtida pela equação de Stern-Volmer. .... 110

**Figura 5.2** Gráficos de log(F<sub>0</sub>-F)/F versus log[Q] para determinação da constante de ligação (K<sub>b</sub>) e número de sítios de ligação (η) para (I): complexos de prata(I) derivados de hidrazonas e (II): complexos de prata(I) derivados de ácidos N,R-sulfonilaminobenzóicos. .... 112

**Figura 5.3** Gráficos de F<sub>0</sub>/F versus [Q] (I) para determinação das de Stern-Volmer (K<sub>sv</sub>) e constante de supressão bimolecular (k<sub>q</sub>); e gráficos de log(F<sub>0</sub>-F)/F versus log[Q] (II) para determinação da constante de ligação (K<sub>b</sub>) e número de sítios de ligação (η) em três diferentes temperaturas para o complexo (1) representado pelo círculo e para o complexo (2) representado pelo quadrado. .... 113

**Figura 5.4** Experimentos ITC para titulação de (a) MeH 2,5 mM e (b) PhH 2,5 mM em 0,2 mM de solução aquosa de HSA a 298 K. .... 117

**Figura 5.5** Experimentos de ITC para titulação de (a) complexo (1) 2,5 mM e (b) complexo (2) 2,5 mM de solução aquosa 0,2 mM de HSA a 298 K. .... 118

**Figura 5.6** Titulações calorimétricas de (a) complexo (1) e (b) complexo (2) em soluções aquosas 2,5 mM em HSA 0,2 mM, a 298 K, após subtração das respectivas experimentos do branco. Considerando o perfil de ligação multisite, as curvas foram compartilhadas em três, nas quais foram ajustadas independentemente usando o modelo “one set of sites”, fornecido pelo Microcal Origin 5.0. .... 118

## *Lista de Tabelas*

### *Capítulo 2*

<b>Tabela 2.1</b> Atribuição do tipo de eletrólito para soluções em DMSO na concentração de $1,0 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$ .....	32
<b>Tabela 2.2</b> Cor, rendimento, fórmula molecular e massa molar (MM) para os ligantes hidrazonas. ....	35
<b>Tabela 2.3</b> Cor, rendimento, fórmula molecular e massa molar (MM) para os ácidos N,R-sulfonilaminobenzóicos. ....	36
<b>Tabela 2.4</b> Cor, rendimento, fórmula molecular e massa molar (MM) para os complexos de prata(I) contendo ligantes hidrazonas. ....	37
<b>Tabela 2.5</b> Cor, rendimento, fórmula molecular, massa molar (MM) para os complexos de prata(I) derivados dos ácidos N,R-sulfonilaminobenzóicos. ....	38

### *Capítulo 3*

<b>Tabela 3.1</b> Temperatura de decomposição e faixa de fusão <sup>a</sup> , análise elementar <sup>b</sup> e condutividade molar <sup>c</sup> para os complexos de prata(I) contendo ligantes hidrazonas. ....	49
<b>Tabela 3.2</b> Atribuições, deslocamentos químicos ( $\delta/\text{ppm}$ ) dos sinais de $^1\text{H}$ , $^{13}\text{C}$ , DEPT 135, constante de acoplamento H-H ( $J/\text{Hz}$ ) e deslocamento químico induzido pelo metal ( $\delta/\text{ppm}$ (Hz)) <sup>a</sup> para as hidrazonas MeH, PhH e <i>p</i> NO <sub>2</sub> e seus complexos de prata em solução de DMSO-d <sub>6</sub> . ....	54
<b>Tabela 3.3</b> Atribuições, deslocamentos químicos ( $\delta/\text{ppm}$ ) dos sinais de $^1\text{H}$ , $^{13}\text{C}$ , DEPT 135, constante de acoplamento H-H ( $J/\text{Hz}$ ) e deslocamento químico induzido pelo metal ( $\delta/\text{ppm}$ (Hz)) <sup>a</sup> para as hidrazonas <i>p</i> HCl e <i>o</i> HCl e seus complexos de prata em solução de DMSO-d <sub>6</sub> . ....	54
<b>Tabela 3.4</b> Atribuição das principais absorções na região do infravermelho ( $\text{cm}^{-1}$ ) para as hidrazonas e seus complexos de prata(I) em pastilhas de KBr ( $4000\text{-}400 \text{ cm}^{-1}$ ).....	57
<b>Tabela 3.5</b> Dados relacionados à coleta, resolução e refinamento dos compostos dos ligantes. ....	59
<b>Tabela 3.6</b> Distâncias e ângulos de ligação selecionados para os ligantes MeH, <i>p</i> NO <sub>2</sub> e <i>p</i> HCl. ....	61
<b>Tabela 3.7</b> Geometria das ligações de hidrogênio nos ligantes MeH, <i>p</i> NO <sub>2</sub> e <i>p</i> HCl. ....	63
<b>Tabela 3.8</b> Distâncias e ângulos de ligação selecionados da esfera de coordenação do composto [Ag(MeH) <sub>2</sub> ]NO <sub>3</sub> ( <b>1</b> ). ....	65

<b>Tabela 3.9</b> Parâmetros para as ligações de hidrogênio clássicas e não clássicas (Å, °) do [Ag(MeH) <sub>2</sub> ]NO <sub>3</sub> (1).....	66
<b>Tabela 3.10</b> Distâncias e ângulos de ligação da esfera de coordenação do íon Ag <sup>+</sup> no composto [Ag(PhH) <sub>2</sub> ]NO <sub>3</sub> (2).....	68
<b>Tabela 3.11</b> Geometria das ligações de hidrogênio no composto [Ag(PhH) <sub>2</sub> ]NO <sub>3</sub> (2).....	69
<b>Tabela 3.12</b> Distâncias e ângulos de ligação da esfera de coordenação do íon Ag <sup>+</sup> no composto [Ag(oHCl) <sub>2</sub> ]NO <sub>3</sub> (5).....	71
<b>Tabela 3.13</b> Geometria da ligação de hidrogênio no composto [Ag(oHCl) <sub>2</sub> ]NO <sub>3</sub> (5).....	72
<b>Tabela 3.14</b> Dados cristalográficos dos complexos [Ag(MeH) <sub>2</sub> ]NO <sub>3</sub> (1), [Ag(PhH) <sub>2</sub> ]NO <sub>3</sub> (2) e [Ag(oHCl) <sub>2</sub> ]NO <sub>3</sub> (5).....	73

## *Capítulo 4*

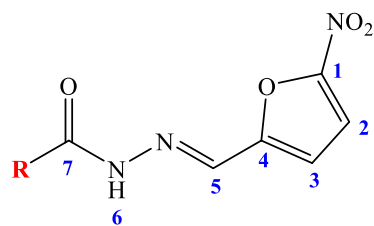
<b>Tabela 4.1</b> Temperatura de decomposição e faixa de fusão <sup>a</sup> , análise elementar <sup>b</sup> e condutividade molar <sup>c</sup> para os complexos de prata(I) derivados dos ácidos N,R-sulfonilaminobenzóicos. ....	81
<b>Tabela 4.2</b> Atribuições, deslocamentos químicos ( $\delta$ /ppm) dos sinais de <sup>1</sup> H, <sup>13</sup> C, DEPT 135, constante de acoplamento H-H ( <sup>n</sup> J/Hz) e deslocamento químico induzido pelo metal ( $\Delta\delta_C$ -L/ppm) para os ácidos N,R-sulfonilaminobenzóicos e seus complexos em solução de DMSO-d <sub>6</sub> .....	85
<b>Tabela 4.3</b> Atribuições, deslocamentos químicos ( $\delta$ /ppm) dos sinais de <sup>1</sup> H, <sup>13</sup> C, DEPT 135, constante de acoplamento H-H ( <sup>n</sup> J/Hz) e deslocamento químico induzido pelo metal ( $\Delta\delta_C$ -L/ppm) para os ácidos N,R-sulfonilaminobenzóicos e seus complexos em solução de DMSO-d <sub>6</sub> .....	86
<b>Tabela 4.4</b> Atribuições, deslocamentos químicos ( $\delta$ /ppm) dos sinais de <sup>1</sup> H, <sup>13</sup> C, DEPT 135, constante de acoplamento H-H ( <sup>n</sup> J/Hz) e deslocamento químico induzido pelo metal ( $\Delta\delta_C$ -L/ppm) para os ácidos N,R-sulfonilaminobenzóicos e seus complexos em solução de DMSO-d <sub>6</sub> .....	87
<b>Tabela 4.5</b> Atribuição das principais absorções na região do infravermelho (cm <sup>-1</sup> ) para os ácidos N,R-sulfonilaminobenzóicos e seus complexos de prata(I) em pastilhas de KBr (4000-400 cm <sup>-1</sup> ).....	90
<b>Tabela 4.6</b> Distâncias (Å) de ligação selecionados para MH7 e seu complexo de prata. ....	95
<b>Tabela 4.7</b> Ângulos/ ° de ligação selecionados para MH7 e seu complexo de prata.....	95
<b>Tabela 4.8</b> Parâmetros para as ligações de hidrogênio clássicas e não clássicas (Å, °) para MH7 e AgMH7. ....	96
<b>Tabela 4.9</b> Dados cristalográficos dos complexos para MH7 e o complexo AgMH7. ....	96

## *Capítulo 5*

<b>Tabela 5.1</b> Valores de IC <sub>50</sub> (μmol L <sup>-1</sup> ) obtidos para os complexos de prata(I), hidrazonas e AgNO <sub>3</sub> frente às espécies de <i>C. albicans</i> , <i>C. tropicalis</i> , <i>C. glabrata</i> , <i>C. lusitaniae</i> e <i>C. parapsilosis</i> . Os fármacos controles utilizados foram nitrato de miconazol, nistatina e sulfadiazina de prata. ....	104
<b>Tabela 5.2</b> Valores de IC <sub>50</sub> (μmol L <sup>-1</sup> ) obtidos para os complexos de prata(I), hidrazonas e o nitrato de prata(I) frente às bactérias Gram-positivas <i>Bacillus cereus</i> , <i>Streptococcus sanguinis</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Listeria monocytogenes</i> e Gram-negativas <i>Salmonella typhimurium</i> , <i>Citrobacter freundii</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Salmonella entérica</i> e <i>Escherichia coli</i> . Os fármacos controles utilizados foram a ciprofloxacina e tetraciclina. ....	105
<b>Tabela 5.3</b> Valores de IC <sub>50</sub> (μM ± SD)* dos complexos de prata(I) derivados de hidrazonas, seus respectivos ligantes, AgNO <sub>3</sub> e o fármaco cisplatina contra linhagens de células tumorais e sadias, e seus respectivos índices de seletividade.....	107
<b>Tabela 5.4</b> Atividade tripanocida (IC <sub>50</sub> -μM) e toxicidade de células hospedeiras de mamíferos (LC <sub>50</sub> -μM) e os índices de seletividade (IS) dos compostos testados contra as formas intracelulares do <i>Trypanosoma cruzi</i> . ....	108
<b>Tabela 5.5</b> Valores da constante de supressão de Stern-Volmer (K <sub>sv</sub> ), constante de supressão bimolecular (k <sub>q</sub> ), constante de ligação (K <sub>b</sub> ) e número de sítios de ligação por proteína (η) associados à interação composto-HSA (tampão Tris-HCl, pH 7,2, λ <sub>exc</sub> = 295 nm, T = 25 °C). ....	111
<b>Tabela 5.6</b> Valores da constante de supressão de Stern-Volmer (K <sub>sv</sub> ), constante de supressão bimolecular (k <sub>q</sub> ), constante de ligação (K <sub>b</sub> ) e número de sítios de ligação por proteína (η) associados à interação complexo (1) e (2)-HSA (tampão Tris-HCl, pH 7,2, λ <sub>exc</sub> = 295 nm, T = 25 °C, 30 °C e 37 °C).....	114
<b>Tabela 5.7</b> Parâmetros termodinâmicos da interação entre HSA e os complexos de prata(I) (1-2) em diferentes temperaturas.....	115
<b>Tabela 5.8</b> Dados obtidos por ajuste não linear usando o modelo “one set of sites” para cada parte da curva de titulação do ITC e resumo dos dados obtidos na espectroscopia de fluorescência. ....	119

## Índice de estruturas

### Hidrazonas

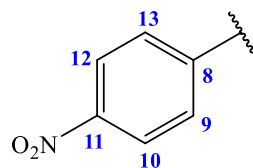
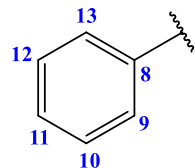
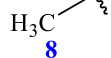


PhH

*p*NO<sub>2</sub>

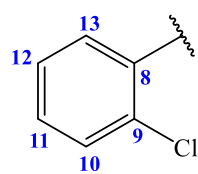
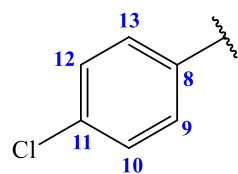
MeH

R=

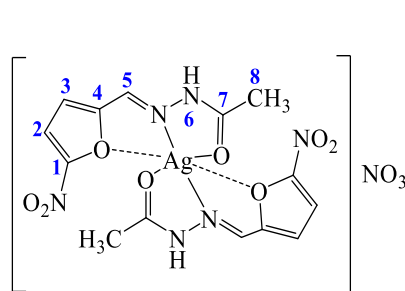


*p*HCl

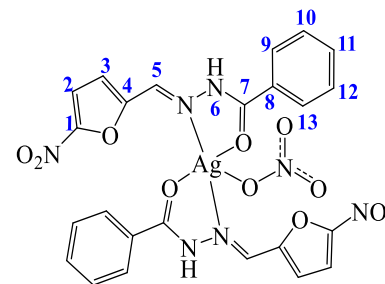
*o*HCl



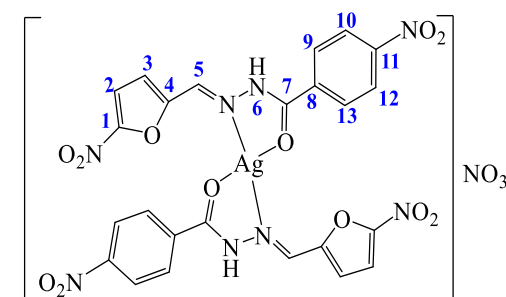
### Complexos de prata derivados de hidrazonas



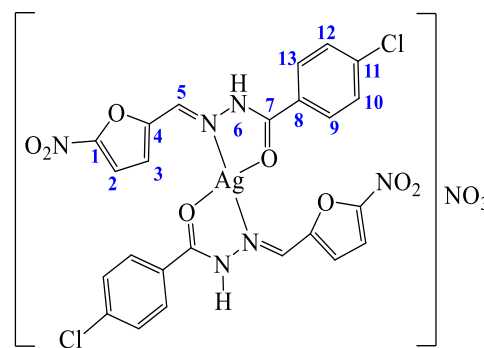
[Ag(MeH)<sub>2</sub>NO<sub>3</sub>] (1)



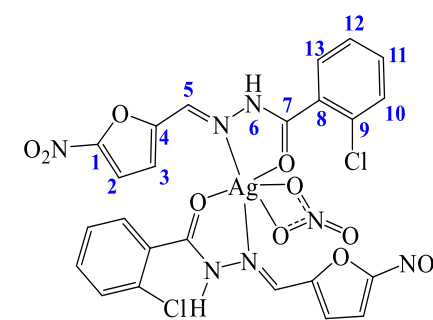
[Ag(PhH)<sub>2</sub>NO<sub>3</sub>] (2)



[Ag(*p*NO<sub>2</sub>)<sub>2</sub>]NO<sub>3</sub> (3)

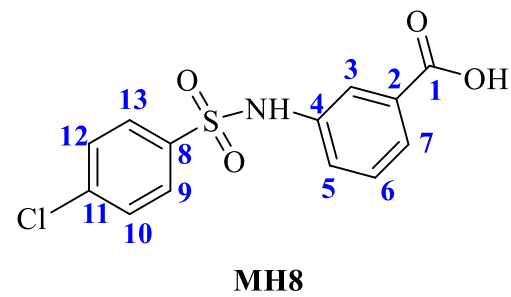
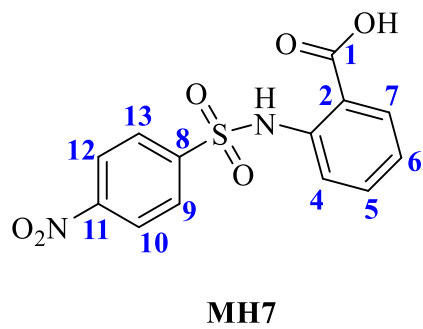
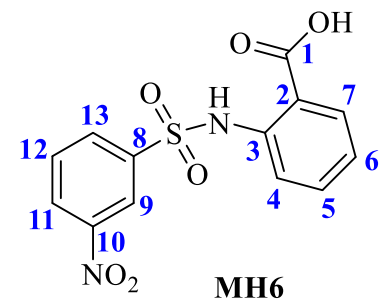
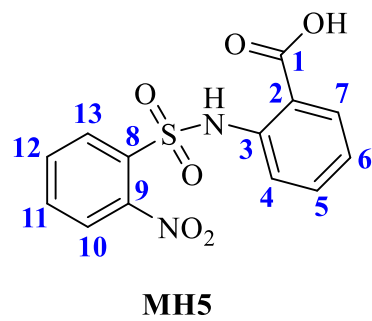
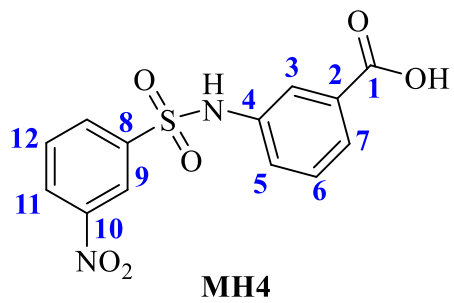
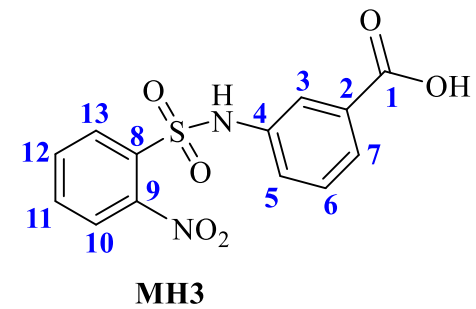
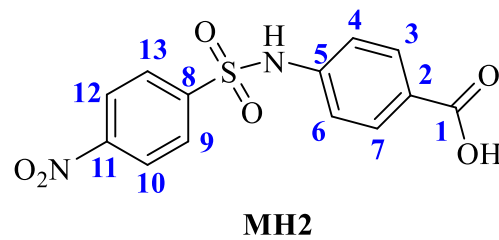
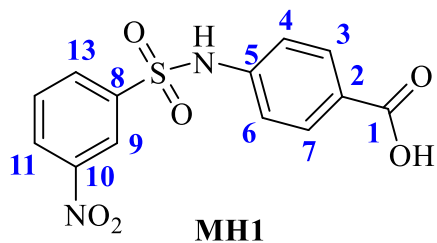


[Ag(*p*HCl)<sub>2</sub>NO<sub>3</sub>] (4)

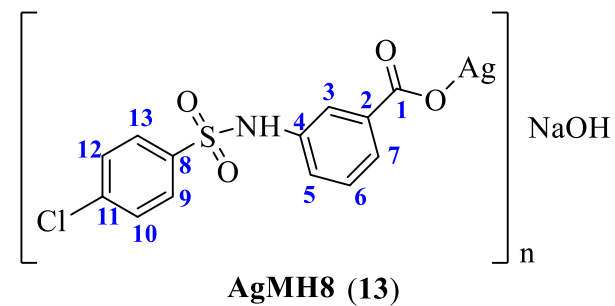
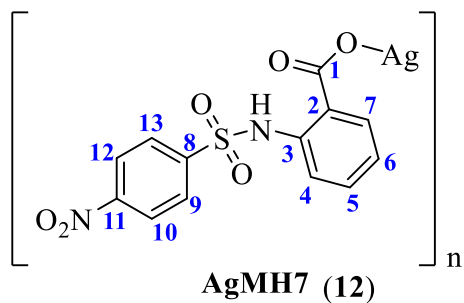
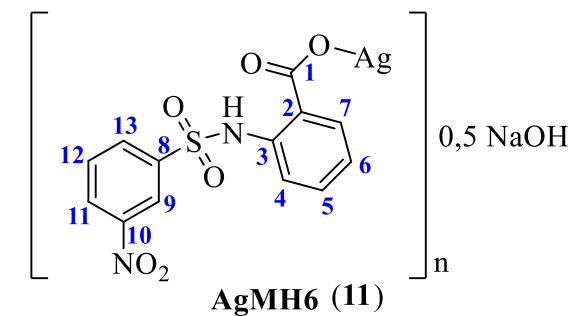
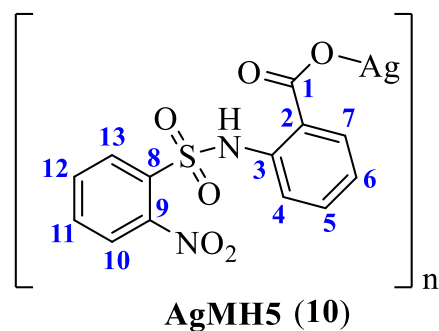
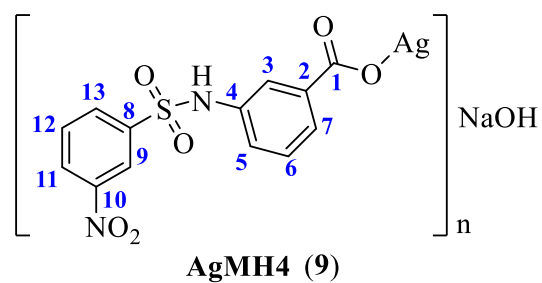
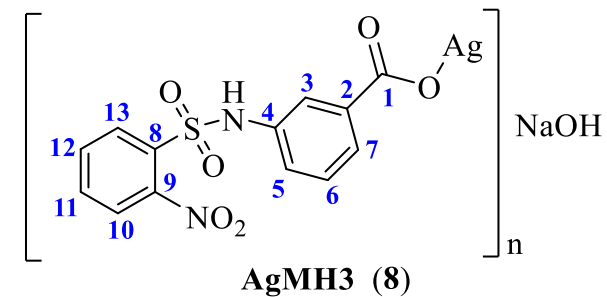
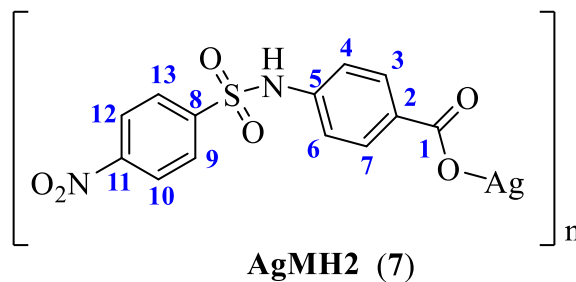
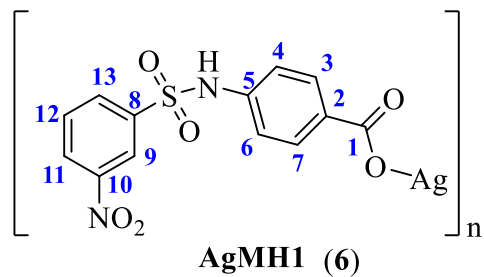


[Ag(*o*HCl)<sub>2</sub>NO<sub>3</sub>] (5)

*Ácidos N,R-sulfonilaminobenzóicos*



*Complexos de prata derivados de ácidos N,R-sulfonilaminobenzóicos*



## 1.1 Química Inorgânica Medicinal

Na história da humanidade os metais sempre estiveram presentes para o tratamento e cura de doenças. O cobre era utilizado para esterilizar água há mais de 3000 anos a.C. [1]. Há aproximadamente 3500 anos a.C. o ouro era empregado na fabricação de medicamentos na Arábia e China, por ser considerado um metal nobre, acreditava-se que esse metal traria benefícios às pessoas [1]. Vários medicamentos à base de ferro foram utilizados pelos egípcios há 1500 anos a. C., ao mesmo tempo em que o zinco era utilizado para o tratamento de feridas [1].

Muitos metais têm um importante papel no sistema biológico dos seres vivos. O corpo humano, por exemplo, contém pelo menos 60 elementos químicos detectáveis, no entanto, considera-se que somente 25 desses elementos participam do funcionamento saudável do corpo [2]. A evolução natural incorporou muitos íons metálicos para as funções biológicas essenciais. Entre todos os elementos, íons metálicos de transição, tais como o cobre, zinco e ferro são incorporados à proteínas catalíticas, as chamadas metaloenzimas, que participam de várias reações químicas necessárias à vida [1].

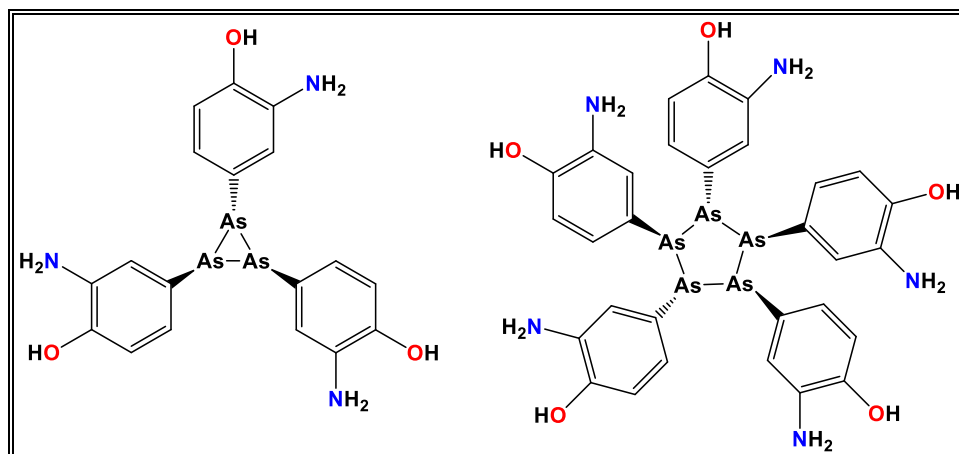
Somente no início do século XX, a Química Inorgânica Medicinal foi utilizada de forma racional com o trabalho de Paul Ehrlich, prêmio Nobel em Medicina e Fisiologia em 1908. Ehrlich se dedicou ao desenvolvimento do composto inorgânico salvarsan (Figura 1.1), baseado em arsênio, para o tratamento efetivo contra a sífilis [1,3]. Este medicamento se tornou o fármaco mais prescrito no mundo e continuou sendo mais eficaz contra a sífilis até ser substituído pela penicilina na década de 1940 [4].

Paul Ehrlich foi o fundador da quimioterapia e precursor da ideia de que é possível combater doenças infecciosas por meio da busca sistemática de medicamentos que matam microrganismos invasores sem prejudicar o hospedeiro [4].

No final da década de 1960, com a descoberta das propriedades antitumorais do composto cisplatina (*cis*-[PtCl<sub>2</sub>(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]), pelo físico Barnett Rosenberg [5,6] a Química Inorgânica Medicinal foi considerada uma área de pesquisa importante para as ciências médicas [7]. Medicamentos à base de platina como cisplatina e os fármacos de segunda geração como carboplatina e oxaliplatina são agentes quimioterápicos amplamente empregados para o tratamento do câncer [7,8]. A cisplatina é altamente eficaz contra câncer de testículo, ovário,



cabeça, pescoço, bexiga e esôfago. No tratamento do câncer de testículos, quando descoberto precocemente, a taxa de cura do câncer com a utilização da cisplatina pode chegar de 90 a 100 % [9]. Desta forma, o sucesso da cisplatina despertou grande interesse no desenvolvimento de novos complexos metálicos para o diagnóstico e/ou tratamento de doenças como o câncer, diabetes e Alzheimer [7,10].

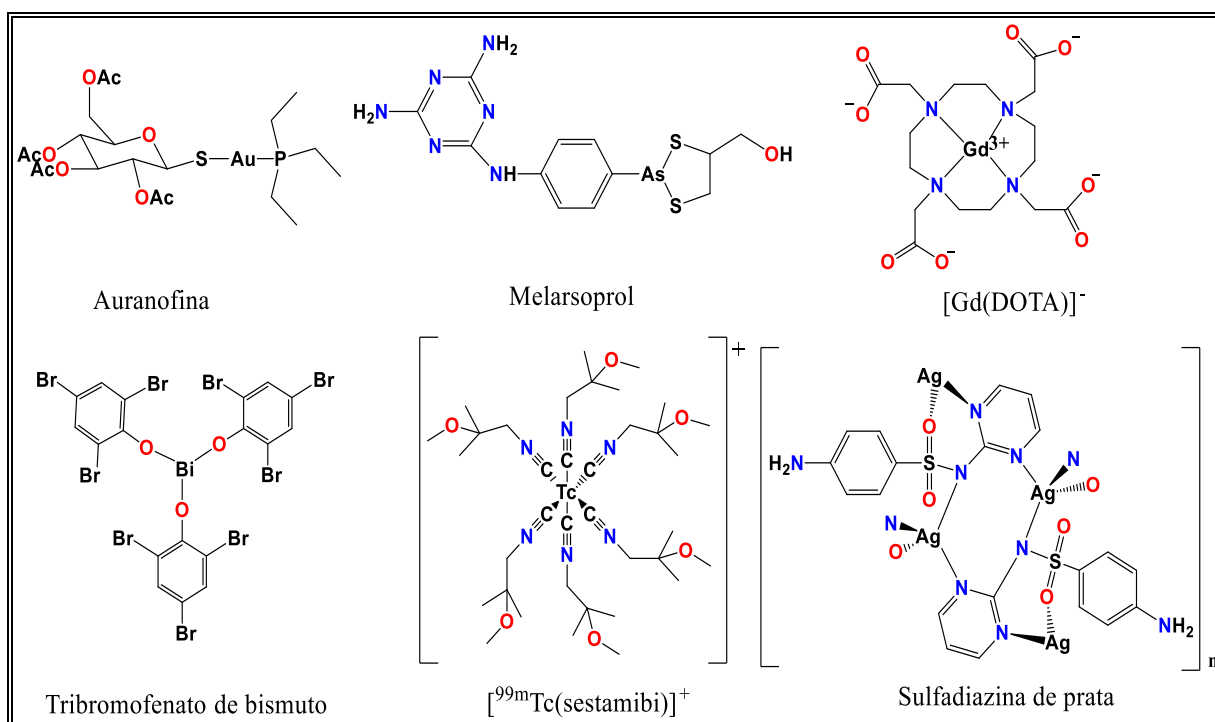


**Figura 1.1** Espécies cíclicas como modelo do Salvarsan [3].

Os fármacos à base de metais também são utilizados na clínica para o tratamento e diagnóstico de diversos tipos de doenças. Radiofármacos como o  $[^{99m}\text{Tc}-(\text{sestamibi})]^+$  e o citrato de gálio ( $^{67}\text{Ga}$ ) são utilizados para diagnóstico por meio de imagens [11]; o  $[\text{Gd}(\text{DOTA})]^-$  é utilizado em exames de ressonância magnética de imagem [4]; merlasoprol (à base de arsênio) é empregado para o tratamento da segunda etapa da tripanossomíase africana; antimoniato de meglumina é o fármaco de primeira escolha para o tratamento de leishmaniose [12,13]; citrato de bismuto ranitidina é empregado no tratamento de úlceras pépticas frequentemente associadas a *Helicobacter pylori* [14]; tribromofenato de bismuto a 3 % (Xeroform) é um antimicrobiano utilizado em curativos para tratamentos de queimaduras superficiais de espessura parcial [4,15]. A sulfadiazina de prata também é utilizada no tratamento tópico de feridas, infecções e queimaduras de segundo e terceiro grau [16,17]. Compostos à base de ouro(I) como a auranofina e miocriosina são empregados na clínica para o tratamento de artrite; e nitrato de gálio utilizado para o tratamento de tumores [18–20]. Na Figura 1.2 são apresentadas as estruturas de alguns dos fármacos aqui citados.

A área de Química Inorgânica Medicinal cresceu muito nos últimos 50 anos, contudo, é ainda um campo de pesquisa menos desenvolvido quando comparado as áreas de química medicinal tradicionais de compostos orgânicos ou biológicos. Apesar de haver vários metalofármacos disponíveis no mercado, alguns com muitos anos na clínica, são ainda

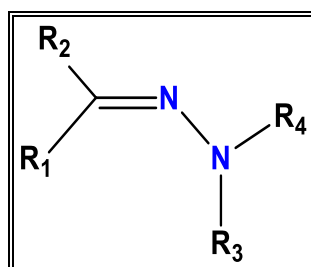
necessárias opções de tratamento avançadas com menos efeitos adversos e maior efeito terapêutico [4].



**Figura 1.2** Exemplos selecionados de fármacos terapêuticos e diagnóstico [4].

## 1.2 Hidrazonas

Hidrazonas são uma classe de compostos orgânicos da família das bases de Schiff, com estrutura geral  $R_1R_2C=N-NR_3R_4$  (Figura 1.3) [21–23]. As hidrazonas geralmente são sintetizadas por meio da reação entre a hidrazina apropriada com aldeídos ou cetonas em diversos solventes orgânicos (etanol, metanol ou butanol) em meio ácido [23].



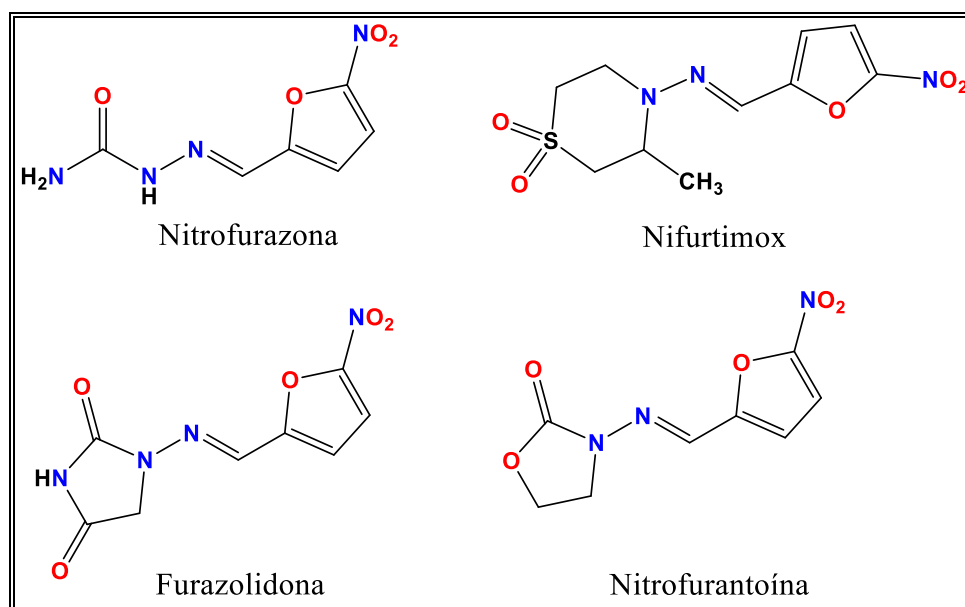
**Figura 1.3** Representação do esqueleto básico das hidrazonas, onde R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> e R<sub>4</sub> = H, alquila ou arila.

As hidrazonas possuem diversas atividades biológicas, entre as quais destacam-se: antimicrobiana [24,25], anticonvulsivante [22], analgésica [22,26], anti-inflamatória [21],

antiplaquetária [22], antiviral [27], antituberculosa [27], antiprotozoária [28] e antitumoral [24,29].

As hidrazonas contendo o grupo nitrofurano são importantes classes de compostos com atividade biológica [30]. O nifurtimox (Figura 1.4), além de ser um dos medicamentos para o tratamento da *Tripanossomíase americana* (doença de Chagas), está incluído na “Lista de Medicamentos Essenciais da OMS” (Organização Mundial de Saúde) e é recomendado como tratamento de primeira escolha para a forma *Trypanosoma brucei gambiense*, principalmente em países da África central e ocidental [12,13].

As hidrazonas contendo o grupo nitrofurano como nitrofurazona, nitrofurantoína e furazolidona (Figura 1.4) são utilizadas para a prevenção ou tratamento de infecções bacterianas, feridas superficiais, queimaduras e úlceras cutâneas. Entretanto, esses medicamentos foram suspensos ou tem uso controlado pela FDA (*Food and Drug Administration*) e pela ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária), devido aos seus efeitos adversos, com exceção do medicamento à base de nitrofurantoína, que ainda é utilizado na clínica [23,30–34].



**Figura 1.4** Estruturas químicas da nitrofurazona, nifurtimox, nitrofurantoína e furazolidona [23].

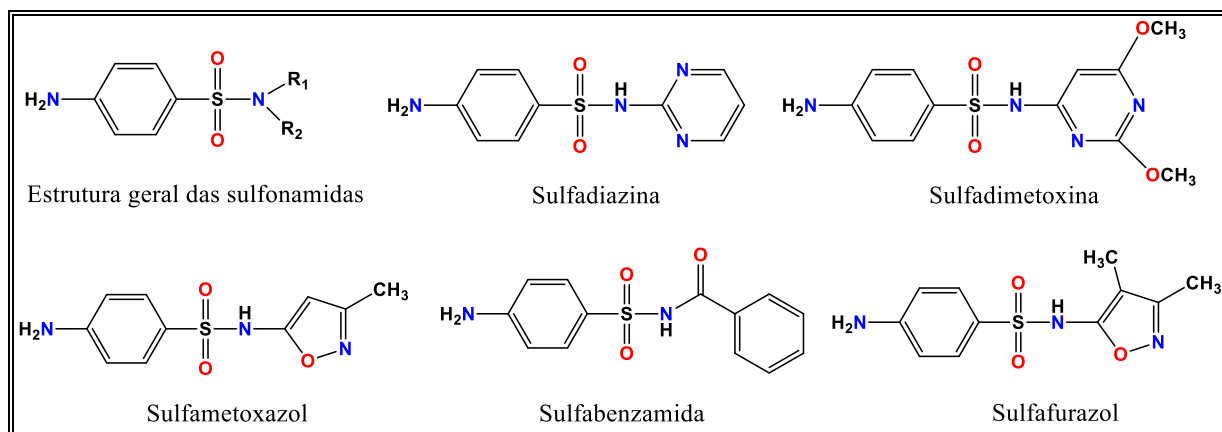
Vários grupos de pesquisa tem sintetizado novas hidrazonas com diversas aplicações biológicas [29,35–37]. Além disso, a complexação de hidrazonas com metais representa um campo de pesquisa importante para o design de novos compostos protótipos à fármacos [38,39], sendo que uma grande variedade de complexos contendo hidrazonas têm sido sintetizados e avaliados quanto às suas propriedades biológicas [40]. Desta forma, combinar um metal e

ligante que tenham propriedades biológicas semelhantes constitui uma estratégia para formular novos agentes terapêuticos que sejam mais potentes e menos tóxicos às células de mamíferos.

### 1.3 Sulfonamidas

As sulfonamidas foram os primeiros antimicrobianos sintéticos a serem utilizados na clínica [41]. Apesar de serem utilizadas desde os meados do século XX, esta classe de compostos ainda continua sendo importante com ampla aplicação na medicina humana e veterinária [42]. As sulfonamidas apresentam o grupo  $\text{SO}_2\text{NH}$  na sua estrutura e são derivadas de amidas. O primeiro fármaco do grupo das sulfonamidas foi o prontossil, identificado em 1932 [43]. Nos anos seguintes vários fármacos foram sintetizados a partir deste grupo, tais como sulfadiazina, sulfametoxazol, sulfafurazol, sulfabenzamida e sulfadimetoxina [44] (Figura 1.5).

As sulfonamidas, além de antimicrobianos bacteriostáticos de amplo espectro, são também utilizadas para tratar infecções causadas por protozoários e fungos [45]. A ação antibacteriana do grupo das sulfonamidas é devida ao bloqueio da síntese do ácido fólico, por competição de mecanismos com o ácido *p*-aminobenzóico, do qual é um análogo estrutural, inibindo o crescimento bacteriano [46]. A síntese do ácido fólico é essencial para as bactérias. As células humanas não são afetadas, pois não sintetizam ácido fólico [44].



**Figura 1.5** Estruturas de algumas sulfonamidas utilizadas na clínica [44].

As sulfonamidas possuem várias propriedades biológicas, como antibacterianos [45,47], anticancerígenos [45,48], anticoagulante [45], antivirais [48] e antidiabéticos [49]. Os fármacos sulfonamidas utilizados como antibióticos tem em sua estrutura o grupo amino livre na posição *para* do grupo sulfonil do anel benzênico e os fármacos da sulfonamida utilizados com outras

aplicações, o grupo amino pode estar ausente ou ter sido substituído por aminas secundárias ou terciárias [44].

A resistência de alguns microrganismos às sulfonamidas é fator preocupante. Tem sido relatado desde a Segunda Guerra Mundial que espécies de *Streptococcus* são resistentes a esses fármacos. Além disso, *Staphylococcus aureus* resistentes à metilina (MRSA) também são resistentes ao tratamento com sulfonamidas [47].

Sulfametoxazol é um dos antimicrobianos do grupo das sulfonamidas, amplamente utilizado no ser humano no tratamento de infecções do trato urinário, bronquite e prostatite, sendo eficaz contra bactérias Gram-positivas e Gram-negativas [50]. O sulfametoxazol foi identificado como o fármaco do grupo das sulfonamidas mais eficaz que possui atividade sinérgica com diferentes antifúngicos do grupo dos azólicos podendo superar a resistência dos fármacos azólicos frente a *C. auris* [51]. As sulfonamidas podem provocar diversos efeitos adversos, como náusea, porfiria, diarreia, anorexia e reações de hipersensibilidade [47,52].

Sulfonamidas são ligantes com propriedades biológicas importantes para a complexação com íons metálicos, uma vez que este grupo possui elétrons doadores para a coordenação do metal aos átomos de nitrogênio, oxigênio e enxofre. Compostos inorgânicos que possuem grupos com propriedades biológicas são utilizados para o desenvolvimento de fármacos como alternativa para o tratamento de doenças resistentes aos medicamentos atuais. Entre os metais utilizados para o desenvolvimento de novos fármacos, pode-se citar a prata, ouro e cobre [46,53,54].

#### *1.4 A prata e a química medicinal*

A prata localiza-se no bloco d da tabela periódica, grupo 11, quinto período, apresentando configuração eletrônica  $4d^{10}5s^1$ . O estado de oxidação mais comum para os compostos de prata é +1, mas estados de oxidação +2 e +3 também são conhecidos [55]. No entanto, somente compostos de prata(I) são suficientemente estáveis para terem relevância terapêutica, sendo que a prata na sua forma metálica é inerte e não exibe nenhuma ação biocida [56].

Os compostos de prata têm sido explorados por suas propriedades medicinais durante séculos. Foram medicamentos populares no século XVIII contra úlceras na pele e estomacais, fraturas complexas, contra tétano e reumatismo no século XIX e para resfriados e gonorreia no século XX [57–59]. Além disso, a partir de 1881, solução de nitrato de prata a 2% foi utilizada como antisséptico contra a conjuntivite neonatal por meio do método de Credé. No Brasil esse

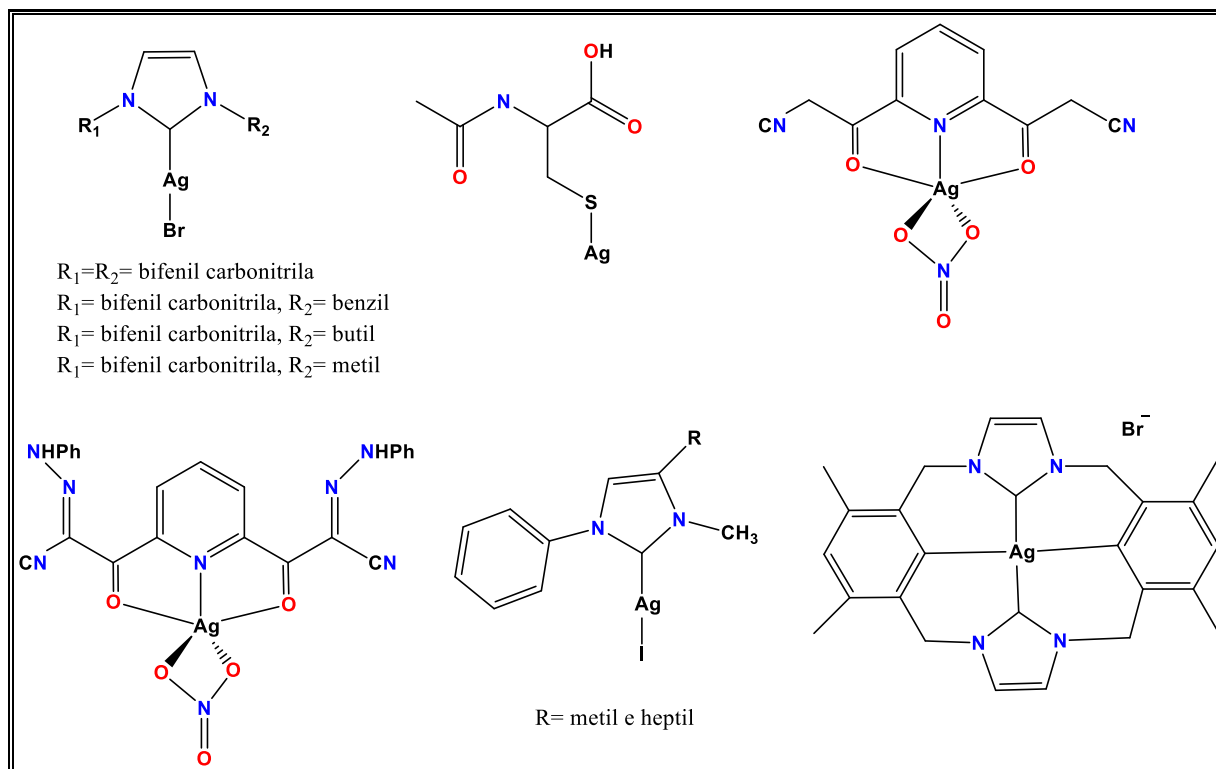
método é recomendado pelo Ministério da Saúde e foi regulamentado em 1977 com o uso de soluções a 1% de nitrato de prata [60,61].

A atividade antimicrobiana da prata foi identificada pela primeira vez no século XIX e a prata coloidal foi aceita pela FDA na década de 1920 como tratamento eficaz de feridas [62]. Até 1940 foram lançados pelo menos 50 produtos de prata nos Estados Unidos [57]. No entanto, o interesse pela prata diminuiu drasticamente após a Segunda Guerra Mundial com o advento dos antibióticos, os quais tornaram-se tratamento padrão para infecções bacterianas [58,62]. Somente em 1965 com o trabalho de Moyer et al. [63], soluções a 0,5 % de nitrato de prata foram popularizadas e introduzidas para o uso em feridas de queimaduras e os mesmos autores foram responsáveis pelos avanços dos tratamentos de queimaduras. Simultaneamente, em 1968, Fox et al. [17] desenvolveram o creme sulfadiazina de prata (Silvadene, Flamazine), que tornou-se uma terapia antimicrobiana tópica fundamental, devido ao sucesso no controle de infecção e efeito secundário mínimo [64]. Até hoje, a sulfadiazina de prata continua sendo o fármaco mais utilizado em queimaduras de segundo e terceiro grau, devido ao seu baixo custo e alta disponibilidade [65]. No entanto, a sulfadiazina de prata tem apresentado alguns efeitos adversos, como alergias, reações gastrointestinais e retardamento de cicatrização das feridas [66,67].

Atualmente, vários produtos médicos da prata foram desenvolvidos e são utilizados contra vários agentes patogênicos como *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Escherichia coli*, sendo compostos de prata(I) um tratamento aceito para queimaduras, feridas abertas e úlceras crônicas [68,69]. Além disso, destaca-se também a utilização da prata metálica em revestimento de cateteres, curativos de feridas (Silverlon, Actisorb Silver e Acticoat) e purificadores de água [69–72]. Mais recentemente, a FDA também aprovou um tubo de respiração com um revestimento fino de prata, depois de se estabelecer que reduziu o risco de pneumonia associada ao ventilador [73].

O número de trabalhos relacionados aos complexos de prata com ligantes bioativos aumentou significativamente [74–76] e são relatadas diversas atividades biológicas, além da ação antibacteriana, entre as quais destacam-se a anticâncer, antifúngica, antiparasitária, antimalárica e anti-inflamatória [77–79]. A atividade biológica de complexos de prata(I) contendo ligantes com átomos doadores de nitrogênio, oxigênio e enxofre, tais como aminoácidos, ácidos carboxílicos, piridinas, imidazol demonstra um amplo espectro de atividade antimicrobiana e anticâncer [67,80,81]. No entanto, deve-se destacar que complexos de prata(I) podem perder parte ou toda a sua atividade biológica *in vivo* por meio da formação do AgCl (insolúvel) ou a ligação da Ag<sup>+</sup> a enzimas e proteínas [79]. A Figura 1.6 mostra alguns

exemplos de complexos de prata(I) que têm sido preparados para aplicação terapêutica nos últimos anos, com ligantes contendo piridinas, N-acetilcisteína e carbenos N-heterocíclicos [79,82–84].



**Figura 1.6** Exemplos de estruturas de alguns complexos de prata(I) com proposta terapêutica [79,82–84].

Embora os complexos de prata tenham atividade anticâncer, maior do que a cisplatina em alguns casos, com relativa baixa toxicidade às células humanas, esta área de pesquisa ainda é muito pouco estudada em comparação a complexos de outros metais de transição [67]. A baixa toxicidade da prata aos humanos estimula estudos com esses compostos como novos candidatos a agentes anticâncer e antibacterianos. Deve-se destacar que apesar dos bons resultados obtidos para complexos de prata(I) *in vitro*, são raros os estudos em animais e em seres humanos, o que demonstra a necessidade de desenvolver compostos promissores e ativos para aumentar principalmente o interesse de indústrias farmacêuticas [82].

Os mecanismos pelos quais os complexos de prata(I) exercem sua ação antifúngica, antibacteriana, antiprotozoária e antitumoral começaram a serem estudados apenas nas últimas décadas [79,82]. Os estudos indicam que a ação dos complexos de prata é sempre devido a sua espécie catiônica Ag<sup>+</sup> e dependerão do tipo de complexo de prata e do seu alvo celular [79]. Os mecanismos citotóxicos dos íons de prata são devido aos vários danos causados pelos íons Ag<sup>+</sup> às células bacterianas ou cancerígenas [79]: (1) O íon Ag<sup>+</sup> inibe a troca iônica dos íons fosfatos,

e causam efluxo do fosfato acumulado, o que leva a morte celular [85]; (2) Os íons  $\text{Ag}^+$  podem formar fortes ligações com o DNA e RNA, impedindo a replicação [82,86], em alguns casos os íons  $\text{Ag}^+$  causaram a morte de células cancerígenas por apoptose (morte celular programada) [87]; (3) Os íons  $\text{Ag}^+$  formam ligações com peptídeos e proteínas, formando ligações com os grupos tióis, fosfatos, entre outros, alterando a estrutura da proteína ou enzima e comprometimento da sua função [85,88]; (4) A interação entre os íons de  $\text{Ag}^+$  e as paredes celulares podem causar desestabilização da membrana plasmática [89]; (5) Compostos derivados de prata(I) também apresentaram inibição *in vitro* frente a enzima de tioredoxina redutase em concentrações nanomolares [90]; (6) Bactérias mortas pelos íons  $\text{Ag}^+$  podem induzir a morte de bactérias vivas por meio dos íons  $\text{Ag}^+$  internalizados nas bactérias mortas, esta ação foi chamada de “efeito zumbi” [91].

### *1.5 Doenças causadas por fungos*

As infecções adquiridas em hospitais causadas por microrganismos tornaram-se um problema de saúde pública global que emergiu nas últimas décadas [92]. A mortalidade por infecções fúngicas é maior do que a da malária e o câncer de mama e é equivalente à da tuberculose e do HIV [93]. No entanto, o efeito que as infecções fúngicas tem sobre a saúde humana não é amplamente reconhecido e as mortes causadas por essas infecções são negligenciadas [94].

Fungos e bactérias patogênicos sobrevivem por longos períodos na superfície da pele humana, mucosa ou superfícies ambientais e foram responsáveis por surtos infecciosos em hospitais e instalações médicas em muitos países [92]. As infecções fúngicas se dividem em micoses superficiais e sistêmicas, causadas por diferentes espécies de fungos. As micoses superficiais e subcutâneas afetam a pele, os tecidos queratinosos e as superfícies de mucosa. As micoses sistêmicas são responsáveis pelas infecções da corrente sanguínea e de órgãos principais [95]. A incidência de cada tipo de infecção pode variar de acordo com as condições socioeconômicas, a região geográfica e os hábitos culturais [94].

As infecções fúngicas invasivas ou infecções oportunistas, aquelas em que os fungos invadem e danificam os órgãos internos, acometem principalmente pessoas com sistema imunológico comprometido, tais como soropositivos e recém transplantados [93,95]. Essas infecções fúngicas estão associadas a pelo menos 1,5 milhões de mortes a cada ano no mundo [96]. O crescente uso de agentes antineoplásicos, antibióticos de amplo espectro e



imunossupressores resultou na melhora de indivíduos com doenças como câncer e doenças autoimunes, no entanto, tem aumentado o risco de infecções fúngicas oportunistas [95,97].

A maioria das infecções letais invasivas em hospedeiros imunocomprometidos são infecções oportunistas causadas por fungos, principalmente espécies de *Candida*, *Criptococos*, *Aspergillus* e *Pneumocystis* [96,98,99]. As espécies de *Candida*, em particular *C. albicans*, são a quarta causa mais comum de infecções hospitalares da corrente sanguínea e a segunda principal causa de morte relacionada a infecções em bebês prematuros [98].

*Candida* spp. são fungos oportunistas polimórficos que têm capacidade de causar infecções superficiais e sistêmicas, principalmente em indivíduos hospitalizados. A virulência da *Candida* spp. está relacionada a sua capacidade de crescer como leveduras ou hifas, sendo ambas as formas importantes para a sua patogenicidade. Além disso, a *Candida* spp. é capaz de formar biofilmes, sendo responsável pela sua resistência aos antimicrobianos [99].

Infecções mucosas orais e genitais são muito comuns, especialmente candidíase vulvovaginal. Pelo menos 75% das mulheres em idade fértil adquirem uma vez na vida candidíase vulvovaginal e 5 a 4% das mulheres tem pelo menos quatro episódios recorrentes por ano [94,100]. As principais espécies responsáveis pelo aumento de casos de candidíase são *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. krusei* e *C. tropicalis* [101–103].

É importante ressaltar que fármacos antifúngicos são difíceis de desenvolver devido à natureza eucariótica das células dos fungos [104]. O número de agentes antifúngicos disponíveis atualmente para tratar as diversas doenças fúngicas estão limitadas a menos de 15. Esses agentes pertencem a quatro classes químicas: polienos, azóis, análogos de pirimidina e equinocandinas [99,105]. Além disso, a resistência e reações adversas limitam o arsenal antifúngico disponíveis [104].

A anfotericina B e suas novas formulações são antifúngicos de amplo espectro da classe dos poliênicos, que possuem como alvo a membrana plasmática dos fungos. São indicadas para tratar infecções graves causadas por espécies de *Candida*, *Cryptococcus* e *Zygomycota* [96]. Casos de resistência a esse antifúngico tem sido relatados para as espécies *C. lusitaniae* e *C. guilliermondii* [105]. Vários efeitos adversos são descritos para a anfotericina B, como nefrotoxicidade, vômitos e náuseas [105]. A nistatina é um antifúngico descoberto em 1950, e ainda é utilizado como um tratamento tópico eficaz para a candidíase orofaríngea [106]. Antifúngicos do grupo dos azóis, tais como fluconazol e itraconazol são utilizados na prevenção e tratamento de candidíase da mucosa e invasiva e no tratamento da aspergilose. Comumente são relatados casos de resistência as espécies de *Candida* e *Cryptococcus* [99,101,102].

*neoformans* [105,107,108]. A Figura 1.7 mostra as estruturas de alguns antifúngicos disponíveis no mercado, tais como anfotericina B, itraconazol e voriconazol.

O surgimento de resistência antifúngica, intrínseca ou adquirida, é um problema atual que pode ser influenciado pelo uso prolongado dos medicamentos, uso frequente e inadequado e que tem aumentado os casos de mortalidade [109–111]. Espécies que são resistentes a todas as classes de antifúngicos, como a *Candida auris* tem sido cada vez mais reportadas [107]. Além disso, a capacidade de várias espécies de fungos, tais como as espécies de *Candida*, *Pneumocystis*, *Aspergillus* e *Cryptococcus* formarem biofilmes tem elevado a taxa de resistência aos antifúngicos [112]. Sendo assim, a busca por novos compostos com ação antifúngica com diferentes mecanismos de ação é de grande interesse em Química Medicinal.

## 1.6 Doenças causadas por bactérias

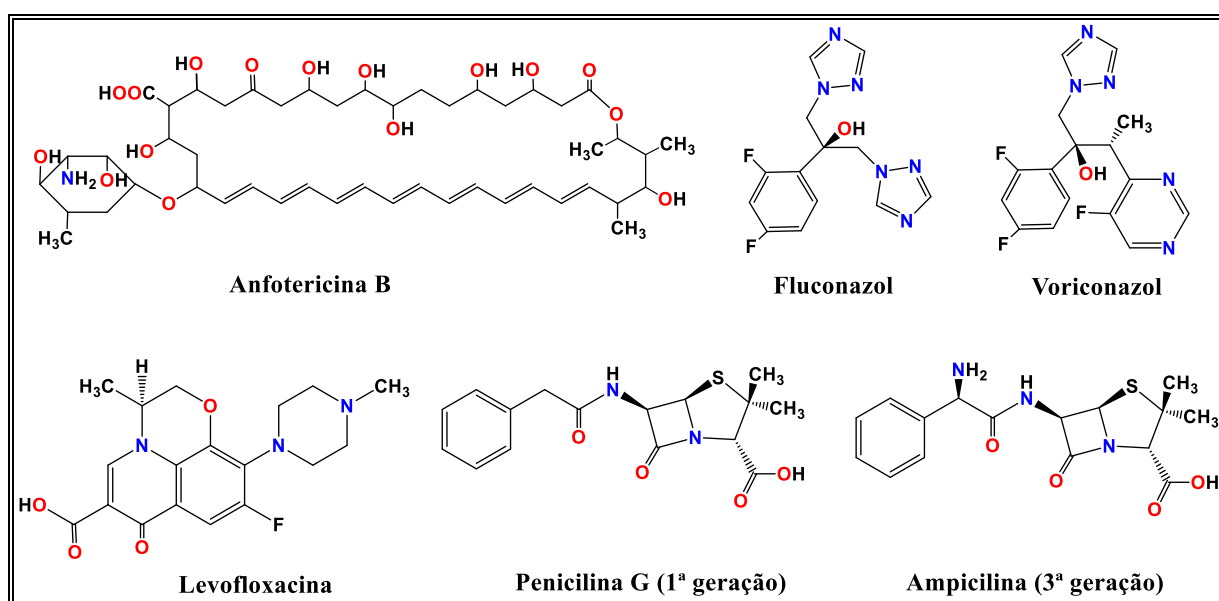
Bactérias são classificadas como Gram-positivas ou Gram-negativas com base nas características de sua parede celular, sendo que as duas classes diferem nas suas susceptibilidades aos antibacterianos [113]. Diferentemente das bactérias Gram-positivas, as bactérias Gram-negativas contém uma membrana externa, que atua como uma barreira seletiva, bloqueando a ação dos antibacterianos [114].

Infecções do trato urinário são as infecções bacterianas mais comuns em mulheres grávidas e são causadas principalmente por *Escherichia coli* (70 % - 82 %). Outros patógenos podem incluir bactérias Gram-negativas como *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Proteus*, *Pseudomonas* e Gram-positivas como *Streptococcus* e *Enterococcus* spp. [115].

Assim como para as doenças fúngicas, as infecções bacterianas têm sido crescentes em indivíduos imunossuprimidos, recém transplantados e em terapia com quimioterápicos [113]. Estima-se que 80% das doenças infecciosas são transmitidas por contato. As infecções mais comuns nos hospitais são causadas por: *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA), *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Clostridium difficile* e espécies de *Candida* [98,116]. Esses microrganismos podem causar infecções do trato urinário (25%), via aérea inferior (23%), infecções das feridas cirúrgicas (11%), infecções cutâneas (10%), e distúrbios do fluxo sanguíneo (6%) [116].

Bactérias Gram-negativas resistentes aos antibacterianos, incluindo *Enterobacteriaceae*, *Acinetobacter baumannii* e *Pseudomonas aeruginosa* foram identificados pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como prioridades críticas para o desenvolvimento de novas opções de tratamentos [117].

A introdução da penicilina na década de 1940 tornou-se uma revolução na medicina terapêutica, o que causou uma grande queda da mortalidade causada por infecções [114]. A síntese da penicilina resultou no desenvolvimento de penicilinas da próxima geração e levou à descoberta de diferentes classes de antibióticos, que teve um grande impacto na sociedade [114]. Os primeiros casos de resistência aos antibióticos ocorreram logo após a introdução da penicilina. Em 1942, foram documentadas cepas de *S. aureus* resistentes a ação da penicilina, e durante os anos seguintes a proporção de cepas de *S. aureus* resistentes subiu drasticamente, e até no final da década de 1960, mais de 80% de cepas de *S. aureus* eram resistentes à penicilina [114]. Assim, a medida que o uso de antibióticos de amplo espectro aumentou, houve uma aparente resistência a quase todos medicamentos antimicrobianos comercialmente disponíveis [92,118]. Somente em 2015, na União Europeia, 33.110 mortes foram causadas por infecções com bactérias resistentes aos antibióticos [119]. Vários estudos demonstraram a associação entre o uso de antibióticos com o surgimento de resistência [114]. Isto foi bastante evidente para *Streptococcus pneumoniae*, em que foram encontradas altas taxas de resistência aos antibióticos em países do sul e Europa Oriental [114]. A facilidade de acesso aos antibióticos e o tratamento convencional, no qual consiste na administração de antibacterianos tópicos e sistêmicos e antifúngicos por longos períodos de tempo, podem ser responsáveis pelo aumento de cepas microbianas resistentes aos medicamentos disponíveis [114,120]. A Figura 1.7 mostra as estruturas de alguns antibacterianos disponíveis no mercado, como a levofloxacina, penicilina G da primeira geração e ampicilina da 3ª geração.



**Figura 1.7** Exemplos de alguns agentes antifúngicos e antibacterianos [99,115].

Os chamados patógenos ESKAPE (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* e *enterobacteriaceae*) apresentam a capacidade de "escapar" de tratamentos antibacterianos comuns [122,123]. Além disso, as infecções causadas por microrganismos resistentes a múltiplos fármacos são uma das razões mais graves para a mortalidade dos pacientes com lesões traumáticas e em estágio pós-operatório [120].

O tratamento das infecções bacterianas está se tornando mais difícil devido o desenvolvimento da resistência aos antibióticos e a taxa lenta de desenvolvimento de novos medicamentos [118,120,124]. O mercado norte-americano de antibacterianos é dominado por seis antibacterianos que fazem parte de três classes estruturais, as  $\beta$ -lactamas (Rocephin®, Augmentin®), macrólidos (Zithromax®, Biaxin®) e fluoroquinolonas (Cipro®, Levoquin®) [124]. Esse número limitado de medicamentos, em combinação com o uso inadequado, está no cerne da crise da "era da resistência" [124]. Depois de diminuir em mais de 93 % entre 1983 e 2012, o número de antibacterianos aprovados pela FDA (*Food and Drug Administration*) triplicou nos últimos 6 anos. Somente em 2019, foram identificados 42 antibacterianos em desenvolvimento clínico e pré-clínico, sendo que em 2004 apenas 6 estavam em estudo clínico. Os novos agentes visam ser ativos contra bactérias Gram-negativas extremamente resistentes [125]. Desta forma, a "era da resistência" tem incentivado pesquisadores e indústrias farmacêuticas a desenvolverem novos agentes antimicrobianos que sejam associados a alta eficácia, baixa toxicidade ao homem e baixa resistência.

## 1.7 Câncer

O câncer é um conjunto de mais de 100 tipos diferentes de doenças, caracterizado pelo crescimento descontrolado de células anormais que podem dividir-se e espalhar para várias partes do corpo, um processo conhecido como metástase, que é a principal causa de morte de indivíduos acometidos por essas doenças [126–128]. Uma vez que o câncer se espalhe para outros órgãos do corpo, pode ser difícil de controlar. A grande maioria dos cânceres metastáticos não tem cura, mas existem tratamentos que podem retardar o crescimento do câncer ou aliviar os sintomas causados por estas doenças [129]. Os cânceres são causados principalmente por fatores como mutações genéticas espontâneas, hereditárias ou induzidas pelo ambiente [128]. Os cânceres que mais levam à mortalidade são de pulmão, fígado, colorretal, estômago e de mama, e somente em 2018, 9,6 milhões de pessoas morreram em razão destas doenças [130].

O câncer de mama é a doença maligna mais comum entre as mulheres no mundo. No Brasil, as estimativas de incidência de câncer de mama para o ano de 2019 são de 59.700 novos casos, o que representa 29,5 % dos cânceres em mulheres, excetuando-se o câncer de pele não melanoma [131]. Dados atuais mostram que o câncer de mama causou 627 mil mortes no mundo em 2018 [132]. Como a detecção e o tratamento precoce tem melhorado, as taxas de sobrevivência aumentaram, e 89 % dos pacientes sobrevivem cinco anos após o diagnóstico [133]. Os fatores de risco conhecidos estão fortemente associados ao envelhecimento, histórico reprodutivo, exposição hormonal exógena e histórico familiar [134].

O tratamento quimioterápico utilizado há mais de 30 anos para o câncer de mama metastático é a utilização de ciclofosfamida, metotrexato e 5-fluorouracil. A maioria dos pacientes com câncer de mama metastático é tratado com antraciclina e taxano (taxol e docetaxel) como uma opção terapêutica de primeira linha [135]. Os efeitos adversos mais comuns para esses medicamentos são diminuição de glóbulos brancos e inflamações da mucosa oral [136]. A disponibilidade de vários agentes terapêuticos permite uma sobrevida mediana aumentada para indivíduos com câncer de mama metastático [135].

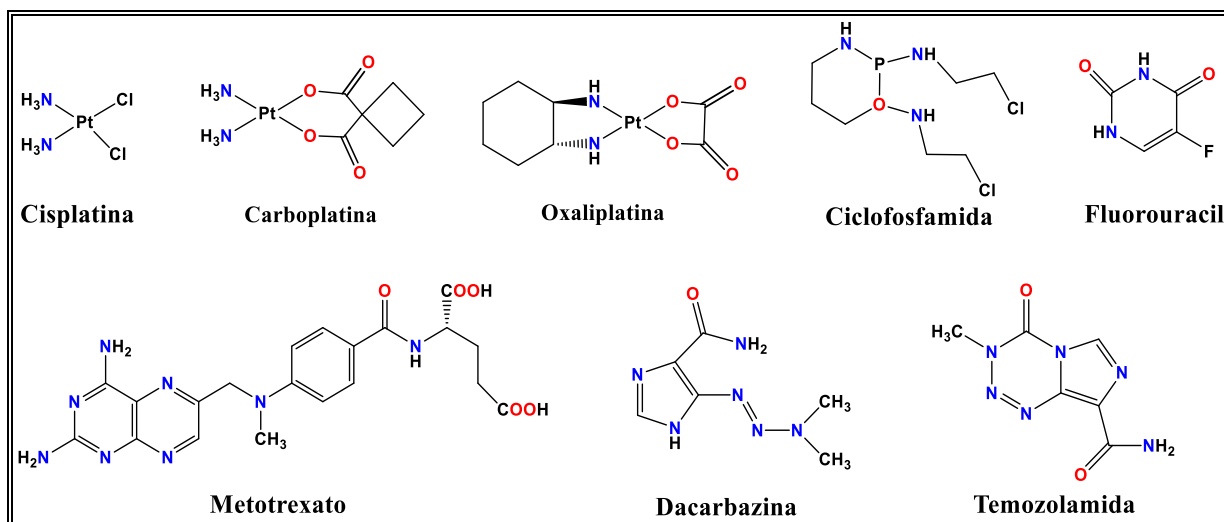
Outro tipo de câncer é o melanoma cutâneo, que é um tipo de câncer de pele que tem origem nos melanócitos (células produtoras de melanina). Embora represente apenas 5% dos cânceres de pele, é responsável por cerca de 90 % de mortes relacionadas ao câncer de pele [137–139]. O câncer de pele é o mais frequente no Brasil e corresponde a 30 % de todos os tumores malignos registrados no país, embora o melanoma corresponda a apenas 3 % das neoplasias malignas do órgão [137]. Somente em 2015 no Brasil houve 1.794 mortes causadas por câncer de pele melanoma [140].

As principais causas do câncer de pele são a exposição à radiações ultravioleta, vírus do papiloma humano, consumo de tabaco, produtos químicos mutagênicos e susceptibilidade genética [141]. O melanoma maligno é a forma mais agressiva de câncer de pele [139]. Pacientes com melanoma metastático há 10 anos eram tratados apenas com um único quimioterápico (darcabazina, aprovado pelo FDA em 1975) [142]. A doença é considerada incurável e os pacientes diagnosticados com melanoma metastático têm uma sobrevida não superior a cinco anos [141]. O tratamento de melanoma foi mal sucedido até 2010, uma vez que as quimioterapias citotóxicas tradicionais apresentavam níveis muito baixos de eficácia [143]. Somente com a compreensão da biologia do melanoma é que se tem proposto novos tratamentos para essa doença [142]. A farmacoterapia tópica é considerada como uma abordagem efetiva para vários tipos de câncer de pele [141]. Alguns agentes quimioterápicos usados para tratar estágio avançado do melanoma incluem dacarbazina, temozolamida, carboplatina, cisplatina,

vincristina, vinblastina, carmustina, fotemustina, paclitaxel e docetaxel [144]. No entanto, apesar dos recentes avanços em quimioterapia e imunoterapias antimeLANOMA, os medicamentos disponíveis são relativamente tóxicos e tratam apenas a um subconjunto limitado de lesões [141].

Existem vários tipos de terapias para o câncer, sendo as mais comuns atualmente a cirurgia, a quimioterapia e a radioterapia [145]. Outras terapias incluem imunoterapia, transplantes de medula-óssea, terapia hormonal e terapia alvo, que fazem parte da nova geração de terapias no tratamento do câncer, sendo que normalmente o tratamento é feito por meio da terapia combinada, onde é utilizado mais de um tipo de abordagem terapêutica [126,146].

O primeiro agente quimioterápico utilizado foi a mostarda nitrogenada, introduzido por Gilman em 1943. Nos anos seguintes, agentes alquilantes como a ciclofosfâmina e o clorambucil foram utilizados para combater o câncer [145]. Agentes alquilantes são aqueles que interagem quimicamente com o DNA [126]. Na década de 1960, com a descoberta das propriedades antitumorais da cisplatina e análogos da segunda geração, tais como carboplatina e oxaliplatina, como agentes antitumorais houve um grande avanço na terapia antineoplásica [147]. A cisplatina é utilizada no tratamento dos cânceres de bexiga, ovário e testículo metastático e também pode ser utilizada no tratamento dos cânceres de cabeça e pescoço e esôfago [126,148]. Contudo, o tratamento com a cisplatina é limitado, pois, verificou-se que a cisplatina induz efeitos adversos graves como toxicidade renal, neurotoxicidade, náuseas, vômitos, o que restringiu sua aplicação terapêutica [8,149], além de não ser oralmente biodisponível [150]. Além disso, são descritas resistências de alguns tipos de tumores à cisplatina, como é o caso de tumores colorretais e de tumores avançados de pulmão, enquanto que o câncer de ovário e tumor de pulmão em fase inicial tem adquirido facilmente resistência [8,149]. Outro aspecto de agentes antineoplásicos é a falta de especificidade na diferenciação de células normais e de células cancerígenas, causando efeitos adversos graves, podendo levar o paciente a morte [151]. Estas desvantagens estimulam pesquisas por novos complexos inorgânicos com atividade antitumoral com propriedades farmacológicas melhoradas [150]. Neste sentido, a Química Inorgânica Medicinal tem contribuído no planejamento de compostos com propriedades citotóxicas que sejam mais seletivos aos alvos e com menor toxicidade em células saudáveis [77,80,150,152,153]. A Figura 1.8 mostra as estruturas de alguns agentes antineoplásicos disponíveis.



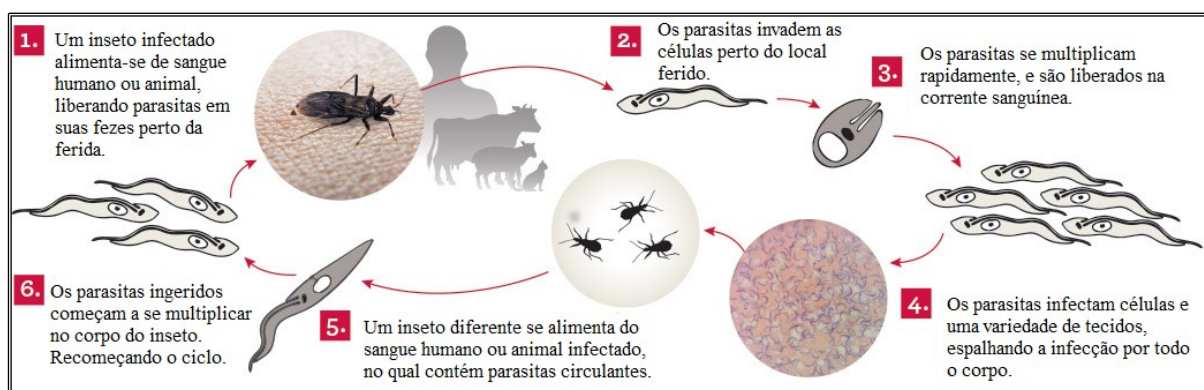
**Figura 1.8** Estruturas de alguns agentes antineoplásicos [121].

### 1.8 Doença de Chagas

A doença de Chagas, ou tripanossomíase americana, é uma doença parasitária causada pelo protozoário flagelado *Trypanosoma cruzi*. É uma doença tropical negligenciada, sendo endêmica em 21 países das Américas, persistindo nas populações mais pobres e marginalizadas [154]. A doença de Chagas era exclusivamente confinada na região da Américas, contudo se espalhou pelo mundo devido à migração internacional [155]. Estima-se que 7 a 8 milhões de pessoas estejam infectadas com o *T. cruzi* no mundo [156]. A doença de Chagas tem uma incidência de 28.000 casos anuais, e causa a morte de 12.000 pessoas anualmente [154].

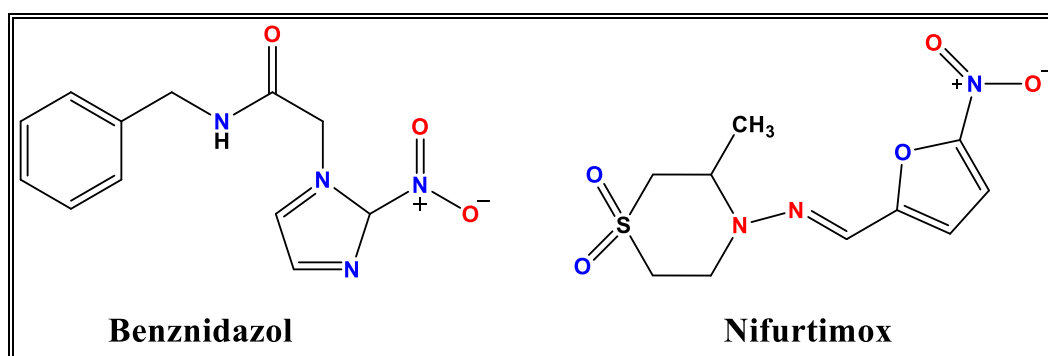
A doença de Chagas é transmitida para humanos e outros mamíferos por um inseto vetor, da subfamília Triatominae. Outras formas alternativas de transmissão são por vias orais por alimentos contaminados, transfusão de sangue infectado, transmissão congênita, ingestão de carne malcozida de animais infectados, transplantes de órgãos e acidentes laboratoriais [157]. Os triatomíneos colonizam casas mal construídas em áreas rurais, suburbanas e urbanas [158]. O parasita possui quatro estágios de desenvolvimento: epimastigota e tripomastigota metacíclico no inseto vetor; tripomastigota e amastigota da corrente sanguínea no hospedeiro vertebrado. O ciclo de vida do *T. cruzi* no vetor começa quando o inseto ingere tripomastigotas do sangue de um mamífero infectado. Após a ingestão, os tripomastigotas transformam-se em epimastigotas, no intestino médio do vetor e depois migram para o intestino posterior e se diferenciam-se em tripomastigotas metacíclicos infecciosos. Os tripomastigotas metacíclicos são excretados pelas fezes e urina quando o vetor pica o hospedeiro vertebrado, invadindo qualquer tipo de célula e se transformando em amastigotas que se multiplicam até que a célula seja lisada e o parasita seja liberado na corrente sanguínea. Neste ponto, os tripomastigotas da

corrente sanguínea podem ser ingeridos por um vetor para reiniciar o ciclo (Figura 1.9) [159–161].



**Figura 1.9** Ciclo de vida do *Trypanosoma cruzi* [162].

Atualmente existem somente dois fármacos para o tratamento da doença de Chagas, o nifurtimox (Bayer) e o benznidazol (Roche), introduzidos no mercado em 1960 e 1970, respectivamente (Figura 1.10) [163]. O nifurtimox, atualmente não é aprovado pelo FDA, mas está disponível sob protocolos de investigação do CDC (Centro de Controle e Prevenção de Doenças dos EUA). Os efeitos adversos são bastante comuns em ambos os medicamentos, tais como dermatite alérgica, neuropatia periférica, anorexia, insônia, náusea e vômito [164,165]. O nifurtimox e o benznidazol requerem tratamento prolongado (60 dias) e seus efeitos adversos podem levar à descontinuação do tratamento. Além disso, ambas as drogas são genotóxicas, o que impede o tratamento durante a gravidez [165]. A doença de Chagas causa danos irreparáveis ao coração, sendo que em 20 a 30 % dos indivíduos infectados surgem problemas cardíacos. Os problemas cardíacos podem causar o aumento da rigidez miocárdica, disfunção sistólica e diastólica e cardiomiopatia grave, com potencial risco de morte e acidente vascular encefálico [166].



**Figura 1.10** Estruturas dos fármacos benznidazol e nifurtimox.

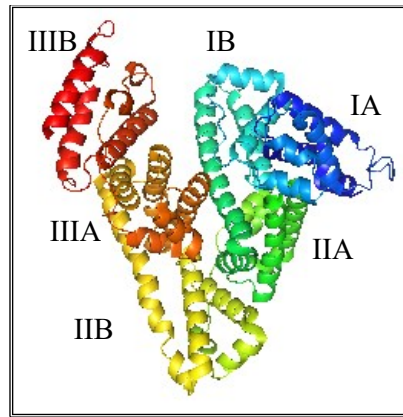


São conhecidas altas taxas de falhas nos tratamentos com o benznidazol e nifurtimox. Sánchez-Valdéz et al. [167], mostraram que uma pequena proporção dos parasitas *T. cruzi* interrompe a replicação após a invasão da célula hospedeira e se mantêm em um estado dormente no corpo, resistindo ao tratamento com os fármacos e desta forma, podem replicar-se em outros momentos. Os parasitas amastigotas que continuam se multiplicando são mortos pelos fármacos, enquanto os que permanecem latentes podem resistir ao tratamento e sobreviver por até 30 dias. Assim, os amastigotas que sobrevivem ao tratamento podem retomar a multiplicação e ocasionar uma nova infecção. Isto implica em estratégias para o desenvolvimento de novos compostos, incluindo fármacos que possam ser utilizados por um maior período, sem muitos efeitos adversos. Além disso, tratamentos que sejam eficazes contra os amastigotas latentes também são necessários, de modo a evitar a progressão da doença e prevenir as mortes relacionadas a cardiomiopatia, em indivíduos com infecções persistentes de *T. cruzi* [162,167].

### *1.9 Albumina sérica humana (HSA)*

Nas últimas décadas, as investigações sobre a interação de complexos metálicos com albumina sérica humana (HSA) em condições fisiológicas são de grande interesse dos pesquisadores para o design de novos metalofármacos [168,169].

Sabe-se que a proteína mais abundante no plasma sanguíneo humano é a albumina sérica humana (HSA), representando cerca de 52 % da quantidade total de proteína [170,171]. A HSA, possui uma conformação globular no formato de um coração e é constituída por 585 resíduos de aminoácidos organizados em três subdomínios similares (I, II e III), cada um com dois subdomínios (IA, IB, IIA, IIB, IIIA, IIIB) possuindo vários locais potenciais de ligação (Figura 1.11) [172,173]. A HSA contém um resíduo de triptofano (triptofano-214) com potencial de ligação a vários tipos de compostos [174]. Os locais de ligação estão localizados em cavidades hidrofóbicas em subdomínios IIA (domínio I) e IIIA (domínio II), as quais mostraram interações significativas com compostos heterocíclicos e aromáticos [171,173,174].



**Figura 1.11** Estrutura cristalina da HSA (PDB ID: 1E78). A ilustração foi gerada usando PyMOL.

A HSA executa uma infinidade de funções fisiológicas cruciais, tais como transporte, metabolismo, regulação da pressão osmótica, distribuição de compostos biológicos importantes e é responsável por regular o pH do sangue [171,173,175]. Esta proteína também aumenta a solubilidade de medicamentos hidrofóbicos no plasma, diminui a toxicidade e protege contra a oxidação [176]. Além disso, é conhecido que a HSA acumula em tumores, sendo absorvida por células tumorais em maiores níveis quando comparados a células normais, servindo como um transportador de medicamentos anticancerígenos [177]. Estas propriedades de absorção, metabolismo, distribuição e eliminação de compostos têm sido bastante estudados por pesquisadores como um sistema modelo, a fim de utilizá-la para entrega do fármaco ao alvo específico [169,170,178]. Além disso, o estudo sobre a ligação às proteínas plasmáticas é agora uma exigência da FDA na seleção de potenciais agentes terapêuticos. Portanto, a compreensão e caracterização das interações dos compostos com albumina de soro humano (HSA) são importantes para o planejamento de candidatos a fármacos [127]. A eficácia do composto depende da sua capacidade de ligação com albuminas, por isso é importante estudar as interações entre os metalofármacos e a HSA [176]. Este estudo pode fornecer informações termodinâmicas de ligação dos compostos à albumina sérica e se tornar uma pesquisa útil em farmacocinética, administração de drogas e medicina clínica [176].

### *1.10 Objetivos do presente trabalho*

Considerando-se que hidrazonas apresentam um amplo espectro de atividade biológica [23,24] e que derivados do grupo 5-nitro-2-furaldeído têm aplicações na medicina como antibacterianos e antiparasitários [30,34], e sabendo-se que complexos de prata também apresentam várias aplicações médicas [82], o presente trabalho teve como objetivos o estudo de complexos de prata(I) com hidrazonas derivadas de 5-nitro-2-furaldeído, e a avaliação de

seu perfil farmacológico, através da investigação de suas atividades antimicrobianas, antitripanossoma e antitumorais.

Uma vez que a sulfonamida é um grupo com propriedades antibacterianas e existem atualmente vários derivados em uso clínico [44], constituiu igualmente um objetivo do presente trabalho a obtenção de complexos de prata(I) de ligantes derivados dos ácidos N,R-sulfonilaminobenzóicos.

O desenvolvimento de novos compostos com propriedades biológicas necessita de estudos sobre os mecanismos de ação dessas moléculas em nível celular. A albumina sérica humana é uma proteína presente no plasma sanguíneo humano e executa infinidades de funções fisiológicas, como metabolismo, transporte e distribuição de moléculas biológicas importantes [170]. Desse modo, foi também um objetivo do presente trabalho a realização de estudos de interação dos compostos com a albumina sérica humana (HSA).

### *1.11 Objetivos específicos*

1. Sintetizar e caracterizar hidrazonas derivadas do 5-nitro-2-furaldeído e seus complexos de prata(I);
2. Análise estrutural de três hidrazonas e de três complexos de prata(I) de hidrazonas derivadas de 5-nitro-2-furaldeído;
3. Sintetizar e caracterizar complexos de prata com ligantes derivados de ácidos N,R-sulfonilaminobenzóicos;
4. Análise estrutural da coordenação do complexo de prata(I) derivado do ácido 2-(4-nitrofenilsulfonamida)benzóico;
5. Investigar a atividade antifúngica e antibacteriana dos ligantes e complexos de prata derivados do 5-nitro-2-furaldeído;
6. Investigar a atividade citotóxica e calcular os índices de seletividade dos ligantes e complexos de prata(I) derivadas de hidrazonas de 5-nitro-2-furaldeído frente as células de melanoma metastático (B16F10) e células do adenocarcinoma mamário metastático (4T1);
7. Investigar a atividade tripanocida e calcular os índices de seletividade dos ligantes e complexos de prata(I) derivados de hidrazonas derivadas de 5-nitro-2-furaldeído contra as formas intracelulares tripomastigotas do *Trypanosoma cruzi*;
8. Investigar as interações dos complexos de prata(I) com a albumina sérica humana (HSA) por meio da espectroscopia de fluorescência e calorimetria de titulação isotérmica (ITC).

## 1.12 Referências

- [1] C. Orvig, M.J. Abrams, 99 (1999) 2201–2203.
- [2] P. Chellan, P.J. Sadler, *Philos. Trans. R. Soc. A.* 373 (2015) 1–55.
- [3] N.C. Lloyd, H.W. Morgan, B.K. Nicholson, R.S. Ronimus, *Angew. Chemie.* 117 (2005) 963–966.
- [4] K.D. Mjos, C. Orvig, *Chem. Rev.* 114 (2014) 4540–4563.
- [5] B. Rosenberg, L. Van Camp, J.E. Trosko, V.H. Mansour, *Nature.* 222 (1969) 385–386.
- [6] B. Rosenberg, L. Van Camp, T. Krigas, *Nature.* 205 (1965) 698–699.
- [7] L. Ronconi, P.J. Sadler, *Coord. Chem. Rev.* 251 (2007) 1633–1648.
- [8] M. Zaki, F. Arjmand, S. Tabassum, *Inorganica Chim. Acta.* 444 (2016) 1–22.
- [9] Y. Jung, S.J. Lippard, *Chem. Rev.* 107 (2007) 1387–1407.
- [10] T.C. Johnstone, K. Suntharalingam, S.J. Lippard, *Chem. Rev.* 116 (2016) 3436–.
- [11] C.S. Cutler, H.M. Hennkens, N. Sisay, S. Huclier-Markai, S.S. Jurisson, *Chem. Rev.* 113 (2013) 858–883.
- [12] World Health Organization (WHO), Research priorities for Chagas disease , human African trypanosomiasis and leishmaniasis, World Health Organization, Geneva, 2012.
- [13] World Health Organization (WHO), WHO. (2019). <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs259/en/> (accessed July 20, 2019).
- [14] D.M. Keogan, D.M. Griffith, *Molecules.* 19 (2014) 15258–15297.
- [15] A. Chattopadhyay, K. Chang, K. Nguyen, M.G. Galvez, A. Legrand, C. Davis, R. McGoldrick, C. Long, H. Pham, J. Chang, *Plast. Reconstr. Surg. - Glob. Open.* 4 (2016) 1–8.
- [16] D.E. Marx, D.J. Barillo, *Burns.* 40 (2014) S9–S18.
- [17] C.L. Fox, *Arch. Surg.* 96 (1968) 184–188.
- [18] N. Farrel, Metal complexes in arthritis, in: *Transit. Met. Complexes as Drugs Chemother. Agents*, Kluwer Academic Published, 1989: pp. 243–253.
- [19] S.P. Pricker, *Gold Bull.* 29 (1996) 53–60.
- [20] P. Mikuš, M. Melník, D. Forgáčsová, Andrea Krajčiová, E. Havránek, A. Forgáčsová, D. Krajčiová, E. Havránek, *Main Gr. Met. Chem.* 37 (2014) 53–65.
- [21] A. Kajal, S. Bala, N. Sharma, S. Kamboj, V. Saini, *Int. J. Med. Chem.* 2014 (2014) 1–11.
- [22] S. Rollas, Ş.G. Küçüküzgel, *Molecules.* 12 (2007) 1910–1939.
- [23] Ł. Popiołek, *Med. Chem. Res.* 26 (2017) 287–301.

- [24] P. Kumar, B. Narasimhan, *Mini-Reviews Med. Chem.* 13 (2013) 971–987.
- [25] A.M. Pieczonka, A. Strzelczyk, B. Sadowska, G. Młosto, P. Staczek, *Eur. J. Med. Chem.* 64 (2013) 389–395.
- [26] R.M. Mohareb, K.A. El-Sharkawy, M.M. Hussein, H.M. El-Sehrawi, *J. Pharm. Sci. Res.* 2 (2010) 185–196.
- [27] P. Çıkla, S.G. Küçükgülzel, I. Küçükgülzel, S. Rollas, E. De Clercq, G. Pannecouque, Christophe Andrei, R. Snoeck, F. Sahin, Ö.F. Bayrak, *Marmara Pharm. J.* 14 (2010) 13–20.
- [28] A.-S. Foscolos, I. Papanastasiou, G.B. Foscolos, A. Tsotinis, T.F. Kellici, T. Mavromoustakos, M.C. Taylor, J.M. Kelly, *Med. Chem. Commun.* 7 (2016) 1229–1236.
- [29] S. Sundaree, B.R. Vaddula, M.P. Tantak, S.B. Khandagale, C. Shi, K. Shah, D. Kumar, *Med. Chem. Res.* 25 (2016) 941–950.
- [30] L.C. Dias, J.J.N.S. Silva, O.H. Thiemann, G. Oliva, A.D. Andricopulo, *Quim. Nova.* 32 (2009) 2444–2457.
- [31] Food and Drug Administration (FDA), (2019). [https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/results\\_product.cfm?App1\\_Type=N&App1\\_No=009175](https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/results_product.cfm?App1_Type=N&App1_No=009175) (accessed July 20, 2019).
- [32] Food and Drug Administration (FDA), (2019). [https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/results\\_product.cfm?App1\\_Type=A&App1\\_No=083789](https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/results_product.cfm?App1_Type=A&App1_No=083789) (accessed July 20, 2019).
- [33] Food and Drug Administration (FDA), (2019). [https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/results\\_product.cfm?App1\\_Type=N&App1\\_No=011323](https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/results_product.cfm?App1_Type=N&App1_No=011323) (accessed July 20, 2019).
- [34] M.J. Munoz-Davila, *Antibiotics.* 3 (2014) 39–48.
- [35] D.C. Reis, A.A.R. Despaigne, J.G. Da Silva, N.F. Silva, C.F. Vilela, I.C. Mendes, J.A. Takahashi, H. Beraldo, *Molecules.* 18 (2013) 12645–12662.
- [36] Ł. Popiołek, A. Biernasiuk, *Chem. Biol. Drug Des.* 88 (2016) 873–883.
- [37] Ł. Popiołek, A. Biernasiuk, *Saudi Pharm. J.* 25 (2017) 1097–1102.
- [38] J. Xu, T. Zhou, Z.-Q. Xu, X.-N. Gu, W.-N. Wu, H. Chen, Y. Wang, L. Jia, T.-F. Zhu, R.-H. Chen, *J. Mol. Struct.* 1128 (2017) 448–454.
- [39] P.B. da Silva, P.C. de Souza, G.M.F. Calixto, E. de O. Lopes, R.C.G. Frem, A.V.G. Netto, A.E. Mauro, F.R. Pavan, M. Chorilli, *Int. J. Mol. Sci.* 17 (2016) 1–12.
- [40] L.N. Suvarapu, Y.K. Seo, S.O. Baek, V.R. Ammireddy, *Rev. Anal. Biol.* 9 (2012) 1288–1304.

- [41] D.A. Dibbern, A. Montanaro, *Ann. Allergy, Asthma Immunol.* 100 (2008) 91–101.
- [42] J. Chen, S. Xie, *Sci. Total Environ.* 640–641 (2018) 1465–1477.
- [43] Arshia, F. Begum, N.B. Almandil, M.A. Lodhi, K.M. Khan, A. Hameed, S. Perveen, *Bioorganic Med. Chem.* 27 (2019) 1009–1022.
- [44] M.K. Bhattacharjee, *Antimetabolites: Antibiotics That Inhibit Nucleotide Synthesis*, in: *Chem. Antibiot. Relat. Drugs*, 2016: pp. 95–108.
- [45] S. Apaydn, M. Török, *Bioorganic Med. Chem. Lett.* 29 (2019) 2042–2050.
- [46] C.R. Mizdal, S.T. Stefanello, V. da C. Flores, V.A. Agertt, P.C. Bonez, G.G. Rossi, T.C. da Silva, F.A.A. Soares, L. de L. Marques, M.M.A. de Campos, *Microb. Pathog.* 123 (2018) 440–448.
- [47] H.S. Ibrahim, W.M. Eldehna, H.A. Abdel-Aziz, M.M. Elaasser, M.M. Abdel-Aziz, *Eur. J. Med. Chem.* 85 (2014) 480–486.
- [48] M.M. Ghorab, F.A. Ragab, H.I. Heiba, M.G. El-Gazzar, S.S. Zahran, *Eur. J. Med. Chem.* 92 (2015) 682–692.
- [49] R. Sharma, S.S. Soman, *Eur. J. Med. Chem.* 90 (2015) 342–350.
- [50] J. Wang, S. Wang, *Appl. Microbiol. Biotechnol.* 102 (2018) 3573–3582.
- [51] H.E. Eldesouky, X. Li, N.S. Abutaleb, H. Mohammad, M.N. Seleem, *Int. J. Antimicrob. Agents.* 52 (2018) 754–761.
- [52] B. Schnyder, W.J. Pichler, *J. Allergy Clin. Immunol.* 131 (2013) 256–257.
- [53] D.H. Nakahata, W.R. Lustri, A. Cuin, P.P. Corbi, *J. Mol. Struct.* 1125 (2016) 609–615.
- [54] D.H. Nakahata, R.E.F. de Paiva, W.R. Lustri, C.M. Ribeiro, F.R. Pavan, G.G. da Silva, A.L.T.G. Ruiz, J.E. de Carvalho, P.P. Corbi, *J. Inorg. Biochem.* 187 (2018) 85–96.
- [55] G.D. de Souza, M.A. Rodrigues, P.P. Silva, W. Guerra, *Educ. Química.* 24 (2013) 14–16.
- [56] A.B.G. Lansdown, *Curr. Probl. Dermatol.* 33 (2006) 17–34.
- [57] J.W. Alexander, *Surg. Infect. (Larchmt).* 10 (2009) 289–292.
- [58] B.S. Atiyeh, M. Costagliola, S.N. Hayek, S.A. Dibo, *Burns.* 33 (2007) 139–148.
- [59] A.D. Politano, K.T. Campbell, L.H. Rosenberger, R.G. Sawyer, *Surg. Infect. (Larchmt).* 14 (2013) 8–20.
- [60] CONITEC (Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS), *Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Infecções Sexualmente Transmissíveis*, in: Brasília-DF, Brasil, 2015: pp. 1–89. [http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2015/Relatorio\\_PCDT\\_IST\\_CP.pdf](http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2015/Relatorio_PCDT_IST_CP.pdf) (accessed July 21, 2019).

- [61] A.F. Passos, F.S. Agostini, *Rev. Bras. Oftalmol.* 1 (2011) 57–67.
- [62] I. Chopra, *J. Antimicrob. Chemother.* 59 (2007) 587–590.
- [63] C.A. Moyer, L. Brentano, D.L. Gravens, H.W. Margraf, W.W. Monafó, S. Louis, *Arch. Surg.* 90 (1965) 812–867.
- [64] H.-F. Liu, F. Zhang, W.C. Lineaweaver, *Ann. Plast. Surg.* 78 (2017) S2–S8.
- [65] H.H. Nínia, V.F. Carvalho, C. Isaac, F.Á. Souza, R. Gemperli, A.O. Paggiaro, *Burns.* 45 (2019) 282–292.
- [66] A. Heyneman, H. Hoeksema, D. Vandekerckhove, A. Pirayesh, S. Monstrey, *Burns.* 42 (2016) 1377–1386.
- [67] U. Kalinowska-Lis, A. Felczak, L. Cheęńska, I. Szabowska-Gadomska, E. Patyna, M. Małecki, K. Lisowska, J. Ochocki, *Molecules.* 21 (2016) 2–14.
- [68] N.D. Savić, D.R. Milivojevic, B.Đ. Glišić, T. Ilic-Tomic, J. Veselinovic, A. Pavic, B. Vasiljevic, J. Nikodinovic-Runic, M.I. Djuran, *RSC Adv.* 6 (2016) 13193–13206.
- [69] A.E. McRee, *J. Exot. Pet Med.* 24 (2015) 240–244.
- [70] T. Dai, Y.Y. Huang, S.K. Sharma, J.T. Hashmi, D.B. Kurup, M.R. Hamblin, *Recent Pat. Antiinfect. Drug Discov.* 5 (2010) 124–151.
- [71] S. Silver, L.T. Phung, G. Silver, *J. Ind. Microbiol. Biotechnol.* 33 (2006) 627–634.
- [72] B.M. Dirienzo, The Future is Now. The Future is Silver., in: *This Artic. Is Adapt. from a Speech given 2006 LBMA Conf. Montreux, Switzerland., 2006: pp. 16–18.*
- [73] The Silver Institute, *Silver Inst.* (2019). <http://www.silverinstitute.org/site/silver-in-technology/silver-in-medicine/bandages/> (accessed July 22, 2019).
- [74] S. Medici, M. Peana, V.M. Nurchi, J.I. Lachowicz, G. Crisponi, M.A. Zoroddu, *Coord. Chem. Rev.* 284 (2015) 329–350.
- [75] J. Jimenez, I. Chakraborty, M. Rojas-Andrade, P.K. Mascharak, *J. Inorg. Biochem.* 168 (2017) 13–17.
- [76] M.A. Carvalho, R.E.F. De Paiva, F.R.G. Bergamini, A.F. Gomes, F.C. Gozzo, W.R. Lustri, A.L.B. Formiga, S.M. Shishido, C. V. Ferreira, P.P. Corbi, *J. Mol. Struct.* 1031 (2013) 125–131.
- [77] C.N. Banti, S.K. Hadjikakou, *Metallomics.* 5 (2013) 569–596.
- [78] Y. Wu, X. Wu, S. Fang, S. Yang, W. Li, H. Wang, X. Yu, *Polyedron.* 122 (2017) 155–160.
- [79] S. Medici, M. Peana, V.M. Nurchi, M.A. Zoroddu, *J. Med. Chem.* 62 (2019) 5923–5943.
- [80] S.J. Tan, Y.K. Yan, P.P.F. Lee, K.H. Lim, *Future Med. Chem.* 2 (2010) 1591–1608.
- [81] C.N. Banti, N. Kourkoumelis, C.G. Tsiafoulis, S. Skoulika, S.K. Hadjikakou,

- Polyhedron. 121 (2017) 115–122.
- [82] S. Medici, M. Peana, G. Crisponi, V.M. Nurchi, J.I. Lachowicz, M. Remelli, M.A. Zoroddu, *Coord. Chem. Rev.* 327–328 (2016) 349–359.
- [83] X. Liang, S. Luan, Z. Yin, M. He, C. He, L. Yin, Y. Zou, Z. Yuan, L. Li, X. Song, C. Lv, W. Zhang, Z. Yin, Y. Zou, L. Yin, X. Song, Z. Yuan, W. Zhang, C. Lv, X. Liang, S. Luan, L. Li, Z. Yin, M. He, C. He, L. Yin, Y. Zou, Z. Yuan, L. Li, X. Song, C. Lv, W. Zhang, *Eur. J. Med. Chem.* 157 (2018) 62–80.
- [84] S.Y. Hussaini, R.A. Haque, M.R. Razali, *J. Organomet. Chem.* 882 (2019) 96–111.
- [85] A. Ebrahiminezhad, M.J. Raei, Z. Manafi, A. Sotoodeh Jahromi, Y. Ghasemi, *J. Adv. Med. Sci. Appl. Technol.* 2 (2016) 122–128.
- [86] Q.L. Feng, J. Wu, G.Q. Chen, F.Z. Cui, T.N. Kim, J.O. Kim, *J. Biomed. Mater. Res.* 52 (2000) 662–668.
- [87] C.N. Banti, A.D. Giannoulis, N. Kourkoumelis, A.M. Owczarzak, M. Poyraz, M. Kubicki, K. Charalabopoulos, S.K. Hadjikakou, *Metallomics.* 4 (2012) 545–560.
- [88] J.A. Lemire, J.J. Harrison, R.J. Turner, *Nat. Rev. Microbiol.* 11 (2013) 371–384.
- [89] A.M. Montagut, A. Granados, A. Ballesteros, R. Pleixats, M. Llagostera, P. Cortés, R.M. Sebastián, A. Vallribera, *Tetrahedron.* 75 (2019) 102–108.
- [90] M. Pellei, V. Gandin, M. Marinelli, C. Marzano, M. Yousufuddin, H.V.R. Dias, C. Santini, *Inorg. Chem.* 51 (2012) 9873–9882.
- [91] R.B.-K. Wakshlak, R. Pedahzur, D. Avnir, *Sci. Rep.* 5 (2015) 1–5.
- [92] C.C. Chen, S.H. Yan, M.Y. Yen, P.F. Wu, W.T. Liao, T.S. Huang, Z.H. Wen, H.M.D. Wang, *J. Microbiol. Immunol. Infect.* 49 (2016) 104–111.
- [93] N.A.R. Gow, M.G. Netea, *Philos. Trans. R. Soc. B Biol. Sci.* 371 (2016) 1–10.
- [94] G.D. Brown, D.W. Denning, N.A.R. Gow, S.M. Levitz, M.G. Netea, T.C. White, *Sci. Transl. Med.* 4 (2012) 1–9.
- [95] G.S.E. Tan, L.Y. Hsu, Overview of Fungal Infections, in: *Ref. Modul. Biomed. Sci.*, Elsevier BV, 2018: pp. 1–8.
- [96] K.M. Pianalto, J.A. Alspaugh, *J. Fungi.* 2 (2016) 1–24.
- [97] C. Veríssimo, Fungal Infections, in: *Environ. Mycol. Public Heal.*, 1st Editio, Elsevier Inc., 2016: pp. 27–34.
- [98] G.D. Brown, M.G. Netea, *Cell Host Microbe.* 11 (2012) 422–424.
- [99] C. D’Enfert, M.-E. Bournoux, Human Fungal Infections, in: *Ref. Modul. Biomed. Sci.*, Elsevier Inc., 2014: pp. 1–13.
- [100] B. Sawant, T. Khan, *Biomed. Pharmacother.* 96 (2017) 1478–1490.



- [101] T.M. Brandolt, G.B. Klafke, C.V. Gonçalves, L.R. Bitencourt, A.M.B. de Martinez, J.F. Mendes, M.C.A. Meireles, M.O. Xavier, *Brazilian J. Microbiol.* 48 (2017) 145–150.
- [102] S.S. Nakamura-Vasconcelos, A. Fiorini, P.D. Zanni, P. de S. Bonfim-Mendonça, J.R. Godoy, A.A. Almeida-Apolonio, M.E.L. Consolaro, T.I.E. Svidzinski, *Arch. Gynecol. Obstet.* 296 (2017) 519–526.
- [103] C. Rodríguez-Cerdeira, M.C. Gregorio, A. Molares-Vila, A. López-Barcenas, G. Fabbrocini, B. Bardhi, A. Sinani, E. Sánchez-Blanco, R. Arenas-Guzmán, R. Hernandez-Castro, *Colloids Surfaces B Biointerfaces.* 174 (2019) 110–125.
- [104] C. Seneviratne, E.A.R. Rosa, *Front. Microbiol.* 7 (2016) 1–3.
- [105] S. Shoham, A.H. Groll, V. Petraitis, T.J. Walsh, Systemic antifungal agents, in: *Infect. Dis. (Auckl.)*, 4<sup>a</sup>, Elsevier Inc., 2017: pp. 1333–1344.
- [106] M.K. Kathiravan, A.B. Salake, A.S. Chothe, P.B. Dudhe, R.P. Watode, M.S. Mukta, S. Gadhwe, *Bioorg. Med. Chem.* 20 (2012) 5678–5698.
- [107] D.S. Perlin, R. Rautemaa-Richardson, A. Alastruey-Izquierdo, *Lancet Infect. Dis.* 17 (2017) 383–392.
- [108] R. Garcia-Rubio, M.C. Monteiro, E. Mellado, Azole Antifungal Drugs: Mode of Action and Resistance, in: *Ref. Modul. Life Sci.*, Elsevier Inc., 2018: pp. 1–10.
- [109] S. Campoy, J.L. Adrio, *Biochem. Pharmacol.* 133 (2017) 86–96.
- [110] N.M. Revie, K.R. Iyer, N. Robbins, L.E. Cowen, *Curr. Opin. Microbiol.* 45 (2018) 70–76.
- [111] H.H. El-Houssaini, O.M. Elnabawy, H.A. Nasser, W.F. Elkhatib, *Microb. Pathog.* 128 (2019) 13–19.
- [112] L. Scorzoni, A.C.A. de P. e Silva, C.M. Marcos, P.A. Assato, W.C.M.A. de Melo, H.C. de Oliveira, C.B. Costa-Orlandi, M.J.S. Mendes-Giannini, A.M. Fusco-Almeida, *Front. Microbiol.* 8 (2017) 1–23.
- [113] E. Sanchez, S. Doron, Bacterial Infections: Overview, in: *Int. Encycl. Public Heal.*, 2<sup>a</sup>, Elsevier Inc., 2017: pp. 196–205.
- [114] M. Lobanovska, G. Pilla, *Yale J. Biol. Med.* 90 (2017) 135–145.
- [115] H. Rac, A.P. Gould, L.S. Eiland, B. Griffin, M. McLaughlin, K.R. Stover, C.M. Bland, P.B. Bookstaver, *Ann. Pharmacother.* 53 (2019) 639–651.
- [116] J. Konieczny, Z. Rdzawski, *Arch. Mater. Sci. Eng.* 56 (2012) 53–60.
- [117] T. Roberts, D. Limmathurotsakul, P. Turner, N.P.J. Day, W.P. Vandepitte, B.S. Cooper, *J. Hosp. Infect.* 103 (2019) 151–155.
- [118] R.J. Fair, Y. Tor, *Perspect. Medicin. Chem.* 6 (2014) 25–64.

- [119] D. Raoult, M. Leone, Y. Roussel, J.-M. Rolain, *Lancet Infect. Dis.* 19 (2019) 128–129.
- [120] A. Regiel-Futyra, J.M. Dąbrowski, O. Mazuryk, K. Śpiewak, A. Kyzioł, B. Pucelik, M. Brindell, G. Stochel, *Coord. Chem. Rev.* 351 (2017) 76–117.
- [121] NIH (U.S. National Library of Medicine), (2019). <https://druginfo.nlm.nih.gov/drugportal/> (accessed July 17, 2019).
- [122] M. Bassetti, M. Merelli, C. Temperoni, A. Astilean, *Ann. Clin. Microbiol. Antimicrob.* 12 (2013) 2–15.
- [123] G.P. Tegos, M.R. Hamblin, *Curr. Opin. Pharmacol.* 13 (2013) 673–677.
- [124] L. Viganor, O. Howe, P. Mccarron, M. McCann, M. Devereux, *Curr. Top. Med. Chem.* 17 (2017) 1280–1302.
- [125] T.B. Nielson, E.P. Brass, D.N. Gilbert, J.G. Bartlett, B. Spellberg, *N. Engl. J. Med.* (2019) 1–3.
- [126] V.L. de Almeida, A. Leitão, L. del C.B. Reina, C.A. Montanari, C.L. Donnici, *Quim. Nova.* 28 (2005) 118–129.
- [127] K. Hu, F. Li, Z. Zhang, F. Liang, *New J. Chem.* 41 (2017) 2062–2072.
- [128] J.P. Parker, Z. Ude, C.J. Marmion, *Metalomics.* 8 (2016) 43–60.
- [129] NCI (National Cancer Institute), (n.d.). <https://www.cancer.gov/types/metastatic-cancer> (accessed July 17, 2019).
- [130] WHO (World Health organization), WHO. (2018). <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer> (accessed July 14, 2019).
- [131] INCA, A situação do câncer de mama no Brasil: Síntese de dados dos sistemas, Rio de Janeiro, RJ, 2019.
- [132] Union for International Cancer Control, (2019). <https://www.uicc.org/news/new-global-cancer-data-globocan-2018> (accessed July 14, 2019).
- [133] J.R. Fann, A.M. Thomas-Rich, W.J. Katon, D. Cowley, M. Pepping, B.A. McGregor, J. Gralow, *Gen. Hosp. Psychiatry.* 30 (2008) 112–126.
- [134] S. Pudkasam, K. Tangalakis, N. Chinlumprasert, V. Apostolopoulos, L. Stojanovska, *Maturitas.* 105 (2017) 16–22.
- [135] J.H. Park, S.-A. Im, J.M. Byun, K.H. Kim, J.-S. Kim, I.S. Choi, H.-J. Kim, K.-H. Lee, T.-Y. Kim, S.-W. Han, D.Y. Oh, T.-Y. Kim, *J. Breast Cancer.* 20 (2017) 347–355.
- [136] A. Donati, L.G.M. Castro, *An. Bras. Dermatol.* 86 (2011) 755–758.
- [137] INCA (Instituto Nacional do Câncer), (2018). <https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer/cancer-de-pele-nao-melanoma> (accessed July 2, 2019).
- [138] K. Nakamura, R. Okuyama, *J. Dermatol. Sc.* 83 (2016) 87–94.

- [139] J. Pitcovski, E. Shahar, E. Aizenshtein, R. Gorodetsky, *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 115 (2017) 36–49.
- [140] INCA (Instituto Nacional do Câncer), (2018). <https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer/cancer-de-pele-melanoma> (accessed July 14, 2019).
- [141] S. Singh, A. Zafar, S. Khan, I. Naseem, *Life Sci.* 174 (2017) 50–58.
- [142] B. Herzberg, D.E. Fisher, *Clin. Immunol.* 172 (2016) 105–110.
- [143] R.J. Davey, A. Van der Westhuizen, N.A. Bowden, *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 98 (2016) 242–253.
- [144] L. Bomar, A. Senithlnathan, C. Ahn, *Dermatol. Clin.* 37 (2019) 409-423.
- [145] M. Arruebo, N. Vilaboa, B. Sáez-Gutierrez, J. Lambea, A. Tres, M. Valladares, Á. González-Fernández, *Cancers (Basel)*. 3 (2011) 3279–3330.
- [146] NCI (National Cancer Institute), (n.d.). <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/types> (accessed July 17, 2019).
- [147] F. Trudu, F. Amato, P. Vanhara, T. Pivetta, E.M. Peña-Méndez, J. Havel, *J. Appl. Biomed.* 13 (2015) 79–103.
- [148] NCI (National Cancer Institute), (2007). <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/drugs/cisplatin> (accessed July 17, 2019).
- [149] N. Farrell, Metal complexes as drugs and chemotherapeutic agents, in: *Transit. Met. Complexes as Drugs Chemother. Agents*, Kluwer Academic Published, The University of Vermont, Burlington, Vermont, USA, 1989: pp. 809–840.
- [150] C. Marzano, M. Pellei, F. Tisato, C. Santini, *Anticancer. Agents Med. Chem.* 9 (2009) 185–211.
- [151] S. Chakraborty, T. Rahman, *Ecancermedicalsecience.* 6 (2012) 1–5.
- [152] W.J. Youngs, N. Robishaw, M.J. Panzner, K. Hindi, D.A. Medvetz, J. Youngs, C. Tessier, A. Ditto, Y.H. Yun, J. Bauer, D. Lindner, *NSTI Nanotech.* 2 (2009) 5–8.
- [153] C. Santini, M. Pellei, V. Gandin, M. Porchia, F. Tisato, C. Marzano, *Chem. Rev.* 114 (2014) 815–862.
- [154] PAHO (Pan American Health Organization), (n.d.). [https://www.paho.org/hq/index.php?option=com\\_topics&view=article&id=10&Itemid=40743&lang=en](https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_topics&view=article&id=10&Itemid=40743&lang=en) (accessed July 18, 2019).
- [155] D.-A. Álvarez-Hernández, G.-A. Franyuti-Kelly, R. Díaz-López-Silva, A.-M. González-Chávez, D. González-Hermosillo-Cornejo, R. Vázquez-López, *Rev. Médica Del Hosp. Gen. México.* 81 (2018) 154–164.
- [156] WHO (World Health Organization), (2019). <https://www.who.int/en/news-room/fact->

- sheets/detail/chagas-disease-(american-trypanosomiasis) (accessed July 18, 2019).
- [157] J.C.P. Dias, V. Amato Neto, E.J. de A. Luna, *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* 44 (2011) 375–379.
- [158] PAHO (Pan American Health Organization), (n.d.). [https://www.paho.org/hq/index.php?option=com\\_content&view=article&id=5856:2011-informacion-general-enfermedad-chagas&Itemid=40370&lang=en](https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=5856:2011-informacion-general-enfermedad-chagas&Itemid=40370&lang=en) (accessed July 18, 2019).
- [159] C. Bern, *N. Engl. J. Med.* 373 (2015) 456–466.
- [160] J. Pérez-Molina, I. Molina, *Lancet.* 391 (2018) 82–94.
- [161] J.A. De Fuentes-Vicente, D.G. Vidal-López, A.L. Flores-Villegas, A. Moreno-Rodríguez, M.C. De Alba-Alvarado, P.M. Salazar-Schettino, M.H. Rodríguez-López, A.E. Gutiérrez-Cabrera, *Acta Trop.* 195 (2019) 51–57.
- [162] D. Huber, *Univ. Georg.* (2018). <https://ugaresearch.uga.edu/study-reveals-key-cause-of-treatment-failure-in-chagas-disease/> (accessed July 18, 2019).
- [163] J. Bermudez, C. Davies, A. Simonazzi, J.P. Rea, S. Palma, *Acta Trop.* 156 (2016) 1–16.
- [164] CDC (Centers for Disease Control and Prevention), (2019). [https://www.cdc.gov/parasites/chagas/health\\_professionals/tx.html](https://www.cdc.gov/parasites/chagas/health_professionals/tx.html) (accessed July 18, 2019).
- [165] World Health Organization (WHO), World Health Organization, Research priorities for Chagas disease, human African trypanosomiasis and leishmaniasis., World Health Organization, Geneva, 2012.
- [166] L.H. Malik, G.D. Singh, E.A. Amsterdam, *Am. J. Med.* 128 (2015) 1250.e7-1251.e9.
- [167] F.J. Sánchez-Valdéz, A. Padilla, W. Wang, D. Orr, R.L. Tarleton, *Elife.* 7 (2018) 1–20.
- [168] S. Mistri, H. Puschmann, S.C. Manna, *Polyhedron.* 115 (2016) 155–163.
- [169] L. Tabrizi, H. Chiniforoshan, H. Tavakol, *Spectrochim. Acta - Part A Mol. Biomol. Spectrosc.* 141 (2015) 16–26.
- [170] G. Zhang, N. Zhao, L. Wang, *J. Lumin.* 131 (2011) 2716–2724.
- [171] A.R. Timerbaev, C.G. Hartinger, S.S. Aleksenko, B.K. Keppler, *Chem. Rev.* 106 (2006) 2224–2248.
- [172] R. Yousefi, R. Mohammadi, A. Taheri-Kafrani, M.B. Shahsavani, M.D. Aseman, S.M. Nabavizadeh, M. Rashidi, N. Poursasan, A.-A. Moosavi-Movahedi, *J. Lumin.* 159 (2015) 139–146.
- [173] N. Shahabadi, A. Khorshidi, N.H. Moghadam, *Spectrochim. Acta Part A Mol. Biomol. Spectrosc.* 114 (2013) 627–632.

- [174] S. Thangavel, R. Rajamanikandan, H.B. Friedrich, M. Ilanchelian, B. Omondi, *Polyhedron*. 107 (2016) 124–135.
- [175] N. Cacita, S. Nikolaou, *J. Lumin.* 169 (2016) 115–120.
- [176] F. Faridbod, M.R. Ganjali, B. Larijani, S. Riahi, A.A. Saboury, M. Hosseini, P. Norouzi, C. Pillip, *Spectrochim. Acta - Part A Mol. Biomol. Spectrosc.* 78 (2011) 96–101.
- [177] V.T.G. Chuang, U. Kragh-Hansen, M. Otagiri, *Pharm. Res.* 19 (2002) 569–577.
- [178] X.-B. Fu, G.-T. Weng, D.-D. Liu, X.-Y. Le, *J. Photochem. Photobiol. A Chem.* 276 (2013) 83–95.

### *2.1 Reagentes e solventes*

Os reagentes utilizados foram de alto grau de pureza e não submetidos a tratamento prévio. Os reagentes foram das seguintes procedências: 5-nitro-2-furaldeído (98%), 4-nitrobenzoilidrazida (99%), fenilacetilidrazida (98%), benzoilidrazida (98%), acetilidrazida (90%), 2-clorobenzoilidrazida (98%), 4-clorobenzoilidrazida (98%), cloretos de sulfonila (98%), ácidos R-aminobenzóicos (98%), TRIS-HCl, albumina sérica humana (HSA) foram adquiridos da Sigma-Aldrich. Nitrato de prata(I) (99,8%) foi adquirido da Ômega, DMSO deuterado foi de procedência CIL (Cambridge Isotope Laboratories, Inc). Os solventes utilizados nas reações foram etanol absoluto e metanol absoluto de procedência Neon (99,8%), éter etílico (98%) e ácido acético glacial (99,7%) foram adquiridos da Synth. Os solventes DMSO (99,9%) e DMF (99,9) foram de procedência Neon.

### *2.2 Equipamentos e metodologias*

#### *2.2.1 Temperatura de fusão*

Determinou-se as temperaturas de fusão dos compostos em um equipamento digital Micro-Química Equipamentos LTDA modelo MQAPF302 pertencente ao laboratório supervisionado pela Prof<sup>a</sup>. Lucienir Pains Duarte no Departamento de Química da UFMG.

#### *2.2.2 Análise elementar (CHN)*

As análises elementares de CHN foram realizadas no Departamento de Química da UFMG e na Central Analítica do Instituto de Química da Universidade de São Paulo (USP). Utilizou-se o equipamento Perkin Elmer, modelo CHN-2400 Elemental Analyser.

#### *2.2.3. Condutimetria*

As medidas de condutividade dos complexos foram realizadas em solução de DMF (N,N-dimetilformamida) e DMSO (dimetilsulfoxido) com concentração de  $1 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$ . Utilizo u-

se um condutivímetro marca Digimed, modelo DM3, com célula condutimétrica de constante  $0,92 \text{ cm}^{-1}$  do mesmo fabricante pertencente ao laboratório supervisionado pela Prof<sup>a</sup>. Cynthia Peres Demicheli, localizado no Departamento de Química da UFMG. Os resultados foram analisados de acordo com a atribuição sugerida por Velho (2006) [1] apresentada na Tabela 2.1.

**Tabela 2.1** Atribuição do tipo de eletrólito para soluções em DMSO na concentração de  $1,0 \text{ mmol L}^{-1}$ .

Solvente	$\Lambda_M (\Omega^{-1} \text{ cm}^2 \text{ mol}^{-1})$	Tipo de eletrólito
	20-63	1:1
DMSO	54-110	2:1

#### 2.2.4 Espectroscopia de absorção na região do infravermelho (IV)

Os espectros no infravermelho (IV) foram determinados na região de  $400\text{-}4000 \text{ cm}^{-1}$  empregando pastilhas de brometo de potássio (KBr) como suporte. As amostras foram maceradas e misturadas com KBr em almofariz de ágata e prensados em forma de disco transparente. Os espectros foram obtidos em um espectrômetro Perkin Elmer FT-IR System-Spectrum GX, pertencente ao Departamento de Química da UFMG.

#### 2.2.5 Espectroscopia de ressonância magnética nuclear

Os espectros de RMN de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ , DEPT 135 (*Distortionless Enhancement by Polarization Transfer*) e mapas de contorno COSY (*Homonuclear Correlation Spectroscopy*), HMQC (*Heteronuclear Multiple Quantum Correlation*), HSQC (*2D Heteronuclear Single Quantum Correlation*) e HMBC (*Heteronuclear Multiple Bond Correlation*) foram obtidos nos espectrômetros Bruker DPX-200 (200 MHz) e Bruker DRX-400 AVANCE (400 MHz) à temperatura ambiente. Os equipamentos estão localizados no Laboratório de Ressonância Magnética (LAREMAR) do Departamento de Química da UFMG. As soluções foram preparadas em tubos de 5 mm de diâmetro externo, utilizando-se DMSO- $d_6$  como solvente e tetrametilsilano (TMS) como referência interna.

#### 2.2.6 Espectroscopia de ultravioleta-visível

Os espectros de Ultravioleta (UV-Vis) foram registrados utilizando-se cubetas de quartzo de 1 cm de caminho óptico e soluções de concentração na ordem de  $10^{-5}$  a  $10^{-6} \text{ mol L}^{-1}$ , no equipamento Shimadzu, modelo 2401 PC e no equipamento Hitachi, modelo U-2010.

### 2.2.7 Espectroscopia de fluorescência

Os espectros de fluorescência foram obtidos no espectrofotômetro CARY Eclipse-(FL1006m016)-VARIAN (Agilent Technologies) utilizando-se cubetas de quartzo de 1 cm de caminho óptico, acoplado a um banho termostatizado. Os parâmetros instrumentais para a interação com a albumina sérica humana (HSA), foram:  $\lambda_{\text{emissão}}$ : 305-560 nm,  $\lambda_{\text{excitação}}$ : 295 nm, velocidade de scan (*scan rate*): 600 nm min<sup>-1</sup>, tempo de aquisição (*averaging time*): 0,1 s, intervalo dos dados (*data interval*): 1 nm, abertura das fendas de excitação e emissão (*slit width excitation / emission*): 10/10 nm ou 5/10 nm.

### 2.2.8 Difração de raios X por monocristal

Os refinamentos foram feitos utilizando o SHELXL. Todos os átomos, com exceção dos átomos de hidrogênio, foram refinados anisotropicamente. Os átomos de hidrogênio foram adicionados em posições geometricamente idealizadas e refinadas, usando o SHELXL como modelo rígido. Os programas ORTEP-3 [4] e Mercury (versão 3.10) [5] foram utilizados na preparação das figuras.

As estruturas cristalográficas dos compostos obtidos foram medidas no difratômetro Oxford Gemini A Ultra (Departamento de Física-UFMG) e Agilent SuperNova (Departamento de Química-UFJF) utilizando radiação K $\alpha$ /Mo ( $\lambda = 0.7107 \text{ \AA}$ ) na temperatura ambiente (complexo **2**, **5** e **12** e ligantes MeH, *p*NO<sub>2</sub> e *p*HCl) e a 150 K (complexo **1**). As medidas foram feitas pelo Professor Dr. Bernardo Lages Rodrigues e pela Professora Dra. Renata Diniz. A coleta de dados e o aperfeiçoamento da célula foram realizados pelo CrysAlis RED. As estruturas dos compostos foram resolvidas a partir do programa SHELXS-2014 [2,3].

### 2.2.9 Difração de raios X por pó (DRXP)

Os dados de difração de raios X por pó foram coletados em um Shimadzu XRD-7000 com 40 kV, 30 mA, usando CuK $\alpha$  ( $\lambda = 1,54056 \text{ \AA}$ ) acoplado a uma unidade policapilar, monocromador de grafite, escaneado em uma faixa angular de 5 - 60 ( $2\theta$ ) ou de 5 - 80 ( $2\theta$ ) com um tamanho de passo igual a 0,02 ( $2\theta$ ) e uma constante de tempo de 0,5 °/min. O laboratório de difração de raios X por pó está localizado no Departamento de Química da UFMG.



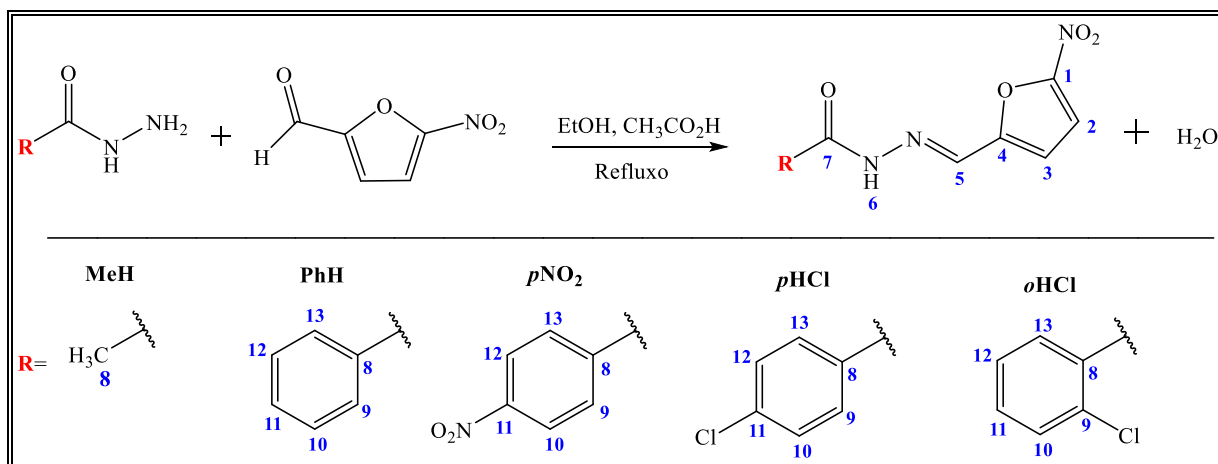
### 2.2.10 Mapas da superfície de Hirshfeld e gráficos de impressão digital

As superfícies de Hirshfeld e os cálculos das superfícies de impressões digitais foram gerados utilizando o *software* de CrystalExplorer versão 17.5 [6]. Nessas análises, a estrutura de cada cristal foi importada do respectivo arquivo de informação cristalográfica (CIF). Superfícies de  $d_{\text{norm}}$  3D foram mapeadas em uma escala de cores fixa de -0.600 (vermelho) a +1.200 (azul). Os gráficos de impressões digitais 2D foram exibidos usando a faixa traduzida de 0,4 a 3,0 Å incluindo contatos recíprocos. Os mapas da superfície de Hirshfeld foram construídas pelo Dr. Lucius F. O. Bomfim Filho.

## 2.3 Síntese de ligantes e complexos

### 2.3.1 Síntese das hidrazonas derivadas de 5-nitro-2-furaldeído

Foram obtidas cinco hidrazonas a partir de reações de condensação, misturando quantidades equimolares de 5-nitro-2-furaldeído com a hidrazida desejada, em etanol, adicionando três gotas de ácido acético glacial como catalisador. A mistura reacional foi deixada sob refluxo durante 4 horas e a reação continuou sob agitação magnética à temperatura ambiente por 24 h. Após esse período de tempo, a reação foi filtrada e lavada com etanol e éter etílico. Os compostos foram secos à pressão reduzida. As sínteses foram feitas de acordo com o procedimento descrito na literatura [7]. Os compostos sintetizados foram:  $N'$ -((5-nitrofurano-2-il)metileno)acetidrazida [MeH],  $N'$ -((5-nitrofurano-2-il)metileno)-benzoidrazida [PhH], 4-nitro- $N'$ -((5-nitrofurano-2-il)metileno)-benzoidrazida [ $p$ NO<sub>2</sub>], 4-cloro- $N'$ -((5-nitrofurano-2-il)metileno)-benzoidrazida [ $p$ HCl], 2-cloro- $N'$ -((5-nitrofurano-2-il)metileno)-benzoidrazida [ $o$ HCl]. Monocristais das hidrazonas (MeH,  $p$ NO<sub>2</sub> e  $p$ HCl) adequados para a difração de raios X foram obtidos por evaporação lenta da água mãe a temperatura ambiente. Os compostos foram caracterizados por temperaturas de fusão, análise elementar (CHN) e por seus espectros de absorção na região do infravermelho, RMN de <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C e DEPT 135. Na Tabela 2.2 são apresentados a cor, rendimento, fórmula molecular e massa molecular das hidrazonas obtidas. Os compostos estão descritos na literatura [8–10], contudo as estruturas cristalográficas das hidrazonas são inéditas. Na Figura 2.1 é apresentado o esquema da reação de obtenção das hidrazonas.



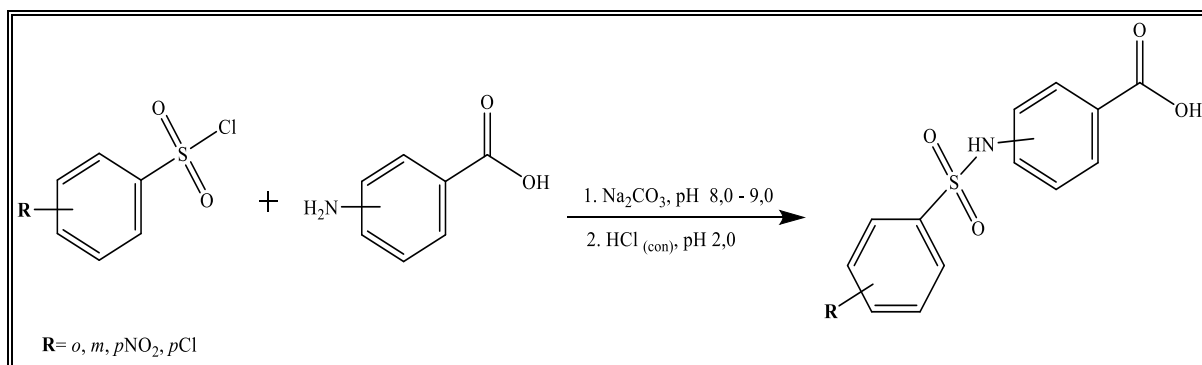
**Figura 2.1** Esquema de síntese das hidrazonas derivados do 5-nitro-2 furaldeído.

**Tabela 2.2** Cor, rendimento, fórmula molecular e massa molar (MM) para os ligantes hidrazonas.

Composto	Cor	Rendimento (%)	Fórmula molecular	MM (g mol <sup>-1</sup> )
MeH	amarelo	56,0	C <sub>7</sub> H <sub>7</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	197,15
PhH	amarelo	91,0	C <sub>12</sub> H <sub>9</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	259,22
<i>p</i> NO <sub>2</sub>	amarelo	93,0	C <sub>12</sub> H <sub>8</sub> N <sub>4</sub> O <sub>6</sub>	304,22
<i>p</i> HCl	amarelo	99,0	C <sub>12</sub> H <sub>8</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	293,66
<i>o</i> HCl	amarelo	81,0	C <sub>12</sub> H <sub>8</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	293,66

### 2.3.2 Síntese de ácidos *N,R*-sulfonilaminobenzóicos

As sínteses de ácidos *N,R*-sulfonilaminobenzóicos foram realizadas de acordo com o procedimento descrito na literatura [11–13]. Em um balão de duas vias, adaptado com pHmetro, adicionaram-se quantidade equimolar dos precursores ácido *R*-aminobenzóico e cloreto de *R*-benzenosulfonila em 50 mL de água destilada sob agitação constante. Utilizou-se uma solução saturada de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> para manter o pH na faixa de 8,0 a 9,0. Após o total consumo dos reagentes, a solução foi acidificada até pH 2,0 com uma solução concentrada de ácido clorídrico (Figura 2.2). O sólido branco formado foi filtrado, lavado com água para remover o excesso de ácido clorídrico, e deixado em estufa e depois seco sob pressão reduzida. Foram obtidos os seguintes ligantes: ácido 4-((3-nitrofenil)sulfonamida)benzóico [MH1], 4-((4-nitrofenil)sulfonamida)benzóico [MH2], 3-((2-nitrofenil)sulfonamida)benzóico [MH3], 3-((3-nitrofenil)sulfonamida)benzóico [MH4], 2-((2-nitrofenil)sulfonamida)benzóico [MH5], 2-((3-nitrofenil)sulfonamida)benzóico [MH6], 2-((4-nitrofenil)sulfonamida)benzóico [MH7], e ácido 3-((4-clorofenil)sulfonamida)benzóico [MH8]. Na Tabela 2.3 são apresentados a cor, rendimento, fórmula molecular e massa molecular de ácidos *N,R*-sulfonilaminobenzóicos obtidos.



**Figura 2.2** Esquema de síntese de ácidos N,R-sulfonilaminobenzóicos.

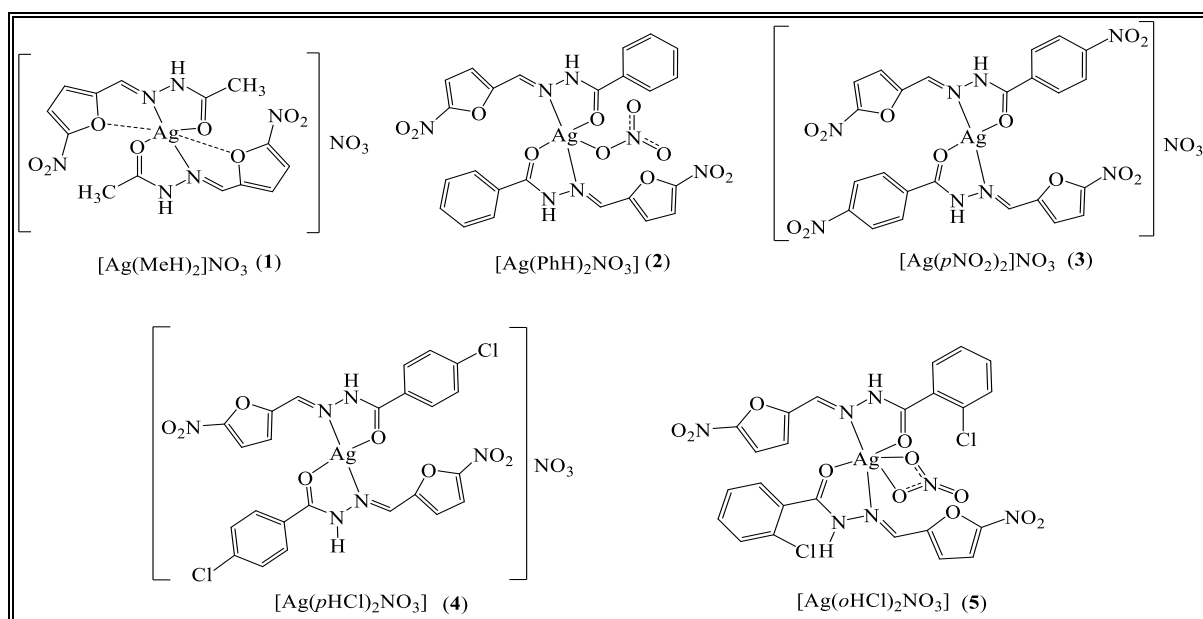
**Tabela 2.3** Cor, rendimento, fórmula molecular e massa molar (MM) para os ácidos N,R-sulfonilaminobenzóicos.

Composto	Cor	Rendimento (%)	Fórmula molecular	MM (g mol <sup>-1</sup> )
MH1	branco	91,0	C <sub>13</sub> H <sub>10</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub> S	322,29
MH2	branco	78,0	C <sub>13</sub> H <sub>10</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub> S	322,29
MH3	branco	77,0	C <sub>13</sub> H <sub>10</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub> S	322,29
MH4	branco	80,0	C <sub>13</sub> H <sub>10</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub> S	322,29
MH5	branco	84,0	C <sub>13</sub> H <sub>10</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub> S	322,29
MH6	branco	80,0	C <sub>13</sub> H <sub>10</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub> S	322,29
MH7	branco	81,0	C <sub>13</sub> H <sub>10</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub> S	322,29
MH8	branco	76,0	C <sub>13</sub> H <sub>10</sub> ClNO <sub>4</sub> S	311,74

### 2.3.3 Síntese dos complexos de prata(I) de hidrazonas derivadas do 5-nitro-2 furaldeído

Os complexos foram obtidos a partir da reação de 1:1 metal-ligante, de acordo com o procedimento descrito na literatura [14]. Em um balão de fundo redondo de 50 mL foram adicionados 100 mg da hidrazona desejada dissolvida em 30 mL de metanol. Posteriormente foi adicionado à mistura reacional o nitrato de prata(I) (AgNO<sub>3</sub>) dissolvido em água destilada. O balão foi coberto com papel alumínio para evitar a fotodecomposição da prata. A reação foi mantida sob agitação magnética à temperatura ambiente durante aproximadamente 48 h. Após o tempo de reação, foi observado a formação de um precipitado. A mistura reacional foi então filtrada e lavada com metanol quente e éter etílico. Os complexos foram secos à pressão reduzida. Foram obtidos os complexos de prata(I) derivados das seguintes hidrazonas: *N*'-((5-nitrofurano-2-il)metileno)acetidrazida [Ag(MeH)<sub>2</sub>]NO<sub>3</sub> (**1**), *N*'-((5-nitrofurano-2-il)metileno)-benzoidrazida [Ag(PhH)<sub>2</sub>]NO<sub>3</sub> (**2**), 4-nitro-*N*'-((5-nitrofurano-2-il)metileno)-benzoidrazida [Ag(*p*NO<sub>2</sub>)<sub>2</sub>]NO<sub>3</sub> (**3**), 4-cloro-*N*'-((5-nitrofurano-2-il)metileno)-benzoidrazida [Ag(*p*HCl)<sub>2</sub>]NO<sub>3</sub> (**4**), 2-cloro-*N*'-((5-nitrofurano-2-il)metileno)-benzoidrazida [Ag(*o*HCl)<sub>2</sub>]NO<sub>3</sub> (**5**). Monocristais

dos complexos (1), (2) e (5) adequados para difração de raios X foram obtidos a partir da água mãe sob evaporação lenta do solvente a temperatura ambiente. Os complexos foram caracterizados por temperatura de fusão, análise elementar, espectroscopia na região do infravermelho e espectroscopia de RMN. Na Tabela 2.4 são apresentados a cor, rendimento, fórmula molecular e massa molecular dos complexos obtidos. Na Figura 2.3 são mostradas as estruturas dos complexos de prata(I) derivados do 5-nitro-2 furaldeído obtidos.



**Figura 2.3** Estruturas dos complexos de prata(I) derivados de hidrazonas no estado em pó.

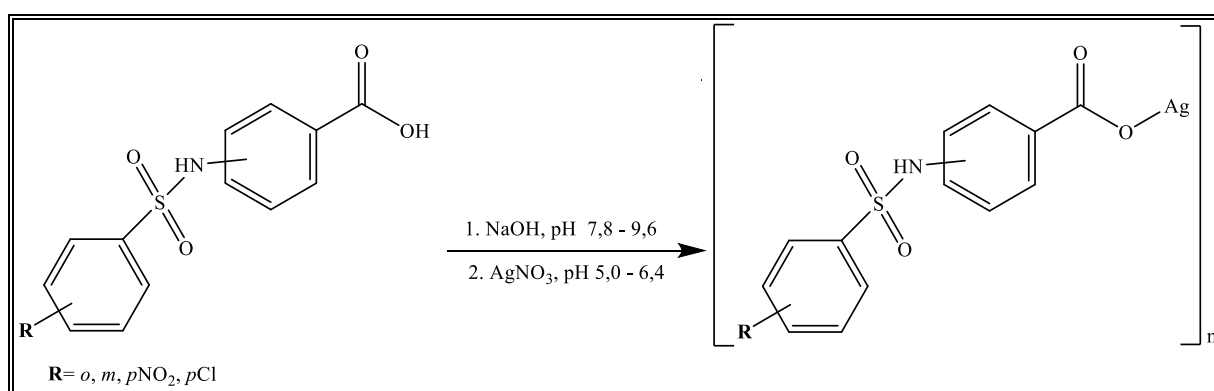
**Tabela 2.4** Cor, rendimento, fórmula molecular e massa molar (MM) para os complexos de prata(I) contendo ligantes hidrazonas.

Composto	Cor	Rendimento (%)	Fórmula molecular	MM (g mol <sup>-1</sup> )
[Ag(MeH) <sub>2</sub> ]NO <sub>3</sub> (1)	verde	56	C <sub>14</sub> H <sub>14</sub> AgN <sub>7</sub> O <sub>11</sub>	564,17
[Ag(PhH) <sub>2</sub> ]NO <sub>3</sub> (2)	marrom	75	C <sub>24</sub> H <sub>18</sub> AgN <sub>7</sub> O <sub>11</sub>	688,31
[Ag(pNO <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> ]NO <sub>3</sub> (3)	amarelo	90	C <sub>24</sub> H <sub>16</sub> AgN <sub>9</sub> O <sub>15</sub>	778,30
[Ag(pHCl) <sub>2</sub> ]NO <sub>3</sub> (4)	marrom	93	C <sub>24</sub> H <sub>16</sub> AgCl <sub>2</sub> N <sub>7</sub> O <sub>11</sub>	757,20
[Ag(oHCl) <sub>2</sub> ]NO <sub>3</sub> (5)	amarelo	79	C <sub>24</sub> H <sub>16</sub> AgCl <sub>2</sub> N <sub>7</sub> O <sub>11</sub>	757,20

### 2.3.4 Síntese dos complexos de prata(I) derivados dos ácidos *N,R*-sulfonilaminobenzóicos

Em um balão de fundo redondo de duas vias, adaptado com pHmetro, foi adicionado 1 mmol do ácido *N,R*-sulfonilaminobenzóico desejado, dissolvido em 30 mL de etanol sob agitação constante a temperatura ambiente. Posteriormente foi adicionado uma solução aquosa de NaOH (1:1), formando uma solução alaranjada. Após a estabilização do pH da mistura

reacional, aproximadamente após uma hora de agitação, adicionou-se uma solução aquosa de  $\text{AgNO}_3$  (1 mmol). A reação foi mantida sob agitação a temperatura ambiente e protegida da luz (para evitar fotodecomposição) por 24 h. O sólido precipitado foi filtrado e lavado com água destilada, etanol e éter etílico (Figura 2.4). Os compostos foram secos à pressão reduzida e armazenados em frascos âmbar. Foram obtidos os seguintes complexos de prata(I): [AgMH1] (6), [AgMH2] (7), [AgMH3] (8), [AgMH4] (9), [AgMH5] (10), [AgMH6] (11), [AgMH7] (12) e [AgMH8] (13) derivados de ácido 4-((3-nitrofenil)sulfonamida)benzóico [MH1], 4-((4-nitrofenil)sulfonamida)benzóico [MH2], 3-((2-nitrofenil)sulfonamida)benzóico [MH3], 3-((3-nitrofenil)sulfonamida)benzóico [MH4], 2-((2-nitrofenil)sulfonamida)benzóico [MH5], 2-((3-nitrofenil)sulfonamida)benzóico [MH6], 2-((4-nitrofenil)sulfonamida)benzóico [MH7], e ácido 3-((4-clorofenil)sulfonamida)benzóico [MH8]. Na Tabela 2.5 são apresentados a cor, rendimento, fórmula molecular e massa molecular dos complexos obtidos.



**Figura 2.4** Esquema de síntese dos complexos de prata(I) derivados de ácidos N,R-sulfonilaminobenzóicos.

**Tabela 2.5** Cor, rendimento, fórmula molecular, massa molar (MM) para os complexos de prata(I) derivados dos ácidos N,R-sulfonilaminobenzóicos.

Composto	Cor	Rendimento (%)	Fórmula molecular	MM (g mol <sup>-1</sup> )
AMH1 (6)	marron claro	86	$\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{AgN}_2\text{O}_6\text{S}$	429,15
AgMH2 (7)	marron	84	$\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{AgN}_2\text{O}_6\text{S}$	429,15
AgMH3.NaOH (8)	marrom claro	65	$\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{AgN}_2\text{NaO}_7\text{S}$	469,15
AgMH4.NaOH (9)	bege	42	$\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{AgN}_2\text{NaO}_7\text{S}$	469,15
AgMH5 (10)	branco	88	$\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{AgN}_2\text{O}_6\text{S}$	429,15
AgMH6.0,5 NaOH (11)	bege	84	$\text{C}_{13}\text{H}_9,5\text{AgN}_2\text{Na}_{0,5}\text{O}_{6,5}\text{S}$	449,15
AgMH7 (12)	branco	87	$\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{AgN}_2\text{O}_6\text{S}$	429,15
AgMH8.NaOH (13)	lilás	69	$\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{AgN}_2\text{NaO}_7\text{S}$	458,59

## 2.4 Avaliação da atividade antimicrobiana

A avaliação da atividade antimicrobiana foi realizada através do método da microdiluição [15]. A atividade antimicrobiana dos compostos foi avaliada em concentrações variando de 250,00  $\mu\text{g mL}^{-1}$  a 0,03  $\mu\text{g mL}^{-1}$ , na qual a concentração inicial dependeu da solubilidade dos compostos em dimetilsulfóxido (DMSO).

### 2.4.1 Equipamentos utilizados

- Os ensaios biológicos e a manipulação dos microrganismos foram realizados em capela de fluxo laminar (Capela VECO Modelo CGC, série 46.255.972/0001-28).
- Todos os materiais utilizados nos ensaios foram esterilizados em autoclave vertical Fanen, modelo 415/3, série J03610.
- Realizou-se as leituras de transmitância dos inóculos dos microrganismos em um espectrofotômetro modelo SP-22, marca BIOSPECTRO.
- Os microrganismos foram incubados em estufa Quimis Q-316.12, série 807.131.
- As leituras das absorbâncias dos ensaios biológicos foram realizadas em leitoras de microplacas (Thermoplate, modelo: TR-READER).

### 2.4.2 Coleção dos microrganismos

Para a avaliação da atividade antibacteriana e antifúngica dos complexos e ligantes foram empregadas cepas da coleção ATCC (*American Type Culture Collection* (USA)), pertencente ao LABB (Laboratório de Biotecnologia e Bioensaios) supervisionado pela prof<sup>a</sup>. Jacqueline Aparecida Takahashi, Departamento de Química – UFMG:

**Fungos leveduriformes:** *Candida lusitanae* (CBS 6936), *Candida albicans* (ATCC 18804), *Candida tropicalis* (ATCC 750), *Candida parapsilosis* (ATCC 22019), *Candida glabrata* (ATCC 90030).

**Bactérias Gram-positivas:** *Bacillus cereus* (ATCC 11778), *Streptococcus sanguinis* (ATCC 49456), *Staphylococcus aureus* (ATCC 29212) e *Listeria monocytogenes* (ATCC 15313).

**Bactérias Gram-negativas:** *Salmonella typhimurium* (ATCC 14028), *Citrobacter freundii* (ATCC 8090), *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 27853), *Salmonella entérica* (ATCC 1028) e *Escherichia coli* (ATCC 25922).

#### 2.4.3 Meios de cultura e preparo do inóculo

O meio de cultura utilizado para o cultivo das bactérias foi o caldo BHI (*Brain Heart Infusion*) e para os fungos foi o caldo SBD (*Sabouraud Dextrose Broth*). O meio de cultura e os materiais do teste foram autoclavados a 121°C durante 15 minutos. O inóculo dos microrganismos foi ajustado em 74-75 % de transmitância em comprimento de onda de 600 nm. A concentração final do inóculo no teste foi de  $1-2 \times 10^8$  UFC mL<sup>-1</sup>.

#### 2.4.4 Triagem

Foi realizada uma triagem em concentrações de 250 ou 125 µg mL<sup>-1</sup>, os compostos que apresentaram inibição de 100 % frente aos microrganismos foram selecionados para fazer o teste da microdiluição, ou seja, a determinação do IC<sub>50</sub>. O parâmetro IC<sub>50</sub> é definido como a concentração de um agente antimicrobiano capaz de inibir 50 % o crescimento de um determinado microrganismo [16].

#### 2.4.5 Determinação do IC<sub>50</sub>

Os testes foram realizados em microplacas de 96 poços, estéreis, nas quais foram testadas concentrações decrescentes dos compostos em estudo.

- Foram preparadas soluções estoque dos compostos em concentrações variando de 12,5 mg mL<sup>-1</sup> a 6,25 mg mL<sup>-1</sup> em DMSO;
- As soluções de trabalho dos compostos foram preparadas com 40 µL da solução estoque dos compostos e 960 µL meio de cultura apropriado.
- Pipetou-se 200 µL da solução trabalho na primeira coluna da placa. Em seguida, pipetou-se 100 µL do meio de cultura no restante dos poços. Posteriormente, diluições sucessivas foram feitas, realizando uma homogeneização das soluções nos poços, e repassando 100 µL da solução da primeira coluna para a coluna seguinte. Na 12ª coluna da placa, os 100 µL retirados são descartados. Logo em seguida, 100 µL da solução do

inóculo dos microrganismos padronizados são acrescentados em todos os poços. O experimento foi realizado em triplicata.

- Foram preparadas também controles dos compostos e dos fármacos. Para isso, pipetaram-se 200 µL das soluções de trabalho na primeira coluna das placas e 100 µL de meio de cultura nos poços restantes. Depois, foram feitas diluições sucessivas, homogeneizando e retirando 100 µL da primeira coluna e repassando para a coluna seguinte até a última coluna, na qual os 100 µL são descartados. Em seguida, 100 µL de água estéril são acrescentados em todos os poços da placa.
- Para os controles dos microrganismos foram pipetados 100 µL de meio de cultura e 100 µL da solução do microrganismo padronizado.
- Também foi feito controle do meio de cultura, na qual pipetaram-se 100 µL de meio de cultura e 100 µL de água estéril em todos os poços.

Após o procedimento relatado acima, as placas foram embrulhadas com papel filme e incubadas a 37 °C durante 24 horas. As leituras de absorbância foram feitas em leitora de microplacas no comprimento de onda fixo de 490 nm. O cálculo da percentagem de inibição foi feito utilizando a seguinte relação:

$$\% \text{ Inibição do crescimento do microrganismo: } 100 - \frac{(Ac - Aco) \times 100}{Cf - Cm} \text{ (Equação 2.1)}$$

Na qual, **Ac**= absorbância dos complexos avaliados; **Aco**= absorbância do controle do composto; **Cf**= absorbância do controle de crescimento do microrganismo e **Cm** é a absorbância do controle de meio de cultura.

## 2.5 Ensaio Citotóxico

A atividade citotóxica foi investigada contra duas linhagens de células tumorais, a 4T1- células do adenocarcinoma mamário metastático de camundongos, B16-F10- melanoma de pele metastático de camundongos, e uma linhagem de célula não tumoral BHK-21. Todas as linhagens de células foram cultivadas no meio de cultura RPMI (Roosevelt Park Memorial Institute) pH 7,4, suplementado com 10 % de Soro de Bovino Fetal (FBS) inativado por calor, Hepes (4,0 mmol L<sup>-1</sup>), NaHCO<sub>3</sub> (14,0 mmol L<sup>-1</sup>), e os antibióticos ampicilina (0,27 mmol L<sup>-1</sup>) e estreptomicina (0,06 mmol L<sup>-1</sup>).

As células foram colhidas por tripsinização e semeadas em placas de 96 poços (100 µL/poço), em densidade definida (1 x 10<sup>3</sup> células viáveis/poço) e incubadas a 37 °C em



atmosfera umidificada contendo 5% CO<sub>2</sub> por 24 horas. Soluções estoques dos compostos testes em DMSO foram diluídas em série no meio de cultura das células (< 1% DMSO). Após a exposição do composto por 72 horas a 37 °C e 5 % CO<sub>2</sub>, células foram incubadas com MTT {brometo de [3-(4,5-dimetiltiazol-2-yl)-2,5-difenil tetrazolium]} (0,01 mol L<sup>-1</sup> em solução aquosa-10 µL/poço) por 4 horas a 37 °C e 5 % CO<sub>2</sub>. O MTT é metabolizado por células viáveis resultando em um produto de coloração violeta (Formazan) [17], insolúvel em água que, após ter sido solubilizado em 100 µL de DMSO, pode ser quantificado por meio do método colorimétrico (absorbância a 570 nm).

O controle negativo (valor de viabilidade de 100 %) foi obtido com a exposição de células em meio RPMI 1640 suplementado com 10 % de FBS. A cisplatina foi usada como controle positivo contra as linhagens celulares.

Os dados brutos foram normalizados para as células de controle não tratadas e definidos em relação à atividade metabólica das células tratadas viáveis.

Os testes de atividade citotóxica foram realizados pela Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Heveline Silva, no Instituto de Ciências Biológicas da UFMG.

## 2.6 Testes de atividade anti-*T.cruzi*

**Compostos:** soluções estoques dos compostos foram preparadas em dimetilsulfóxido (DMSO), com concentração final nunca superior a 0,6 % para experimentos *in vitro*, evitando toxicidade para as células [18]. O benznidazol (N-benzil-2-nitroimidazol-1-acetamida; sintetizado no Laboratório Farmacêutico do Estado de Pernambuco [LAFEPE], Brasil) foi utilizado como medicamento de referência.

**Células hospedeiras de mamíferos:** cultivaram-se fibroblastos L929 de camundongos (4000 células / poço) em microplacas de 96 poços a 37 °C em meio RPMI 1640 (pH 7,2 a 7,4) sem vermelho de fenol (Gibco BRL) suplementado com 10 % de soro bovino fetal e 2 glutamina mmol L<sup>-1</sup> (RPMI), conforme relatado [18].

**Ensaio de atividade contra formas intracelulares:** A forma tripomastigota da estirpe de Tulahuen que expressa o gene *Escherichia coli* β-galactosidase foi obtida do sobrenadante de culturas de células L929 previamente infectadas utilizando uma razão de 10:1 célula do hospedeiro : parasita. A incubação com os compostos testados foi realizada durante 96 h até 10 µmol L<sup>-1</sup> (sete concentrações diluídas em série) como estabelecido e, em seguida, os valores de LC<sub>50</sub> (toxicidade de células L929 de mamíferos) foram determinados, bem como o índice de seletividade (IS). O IS é determinado com base na relação do IC<sub>50</sub> (atividade tripanocida)

dividido pelo valor de LC<sub>50</sub> (toxicidade de células L929 de mamíferos). Apenas aqueles compostos que atingem um valor IS maior que 50 serão considerados para a triagem seguinte [19].

Os ensaios de atividade tripanocida foram feitos por Patrícia Bernardino da Silva e Dra. Maria de Nazaré C. Soeiro, do Laboratório de Biologia Celular do Instituto Oswaldo Cruz, Fiocruz – RJ.

### 2.7 Interação com a albumina sérica humana (HSA) por espectroscopia de fluorescência

As interações dos compostos de prata(I) com a albumina sérica humana (HSA) foram feitas por meio da espectroscopia de fluorescência. Os compostos foram dissolvidos em DMSO na concentração de  $1,0 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$  (solução estoque). Em seguida, soluções de trabalho dos complexos foram preparadas diluindo as soluções estoques em tampão tris-HCl ([tris-HCl]= 5 mM, [NaCl]=50 mM, pH=7,2) na concentração de  $2,0 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$ . As soluções da albumina foram preparadas dissolvendo a HSA em tampão tris-HCl e sua concentração foi determinada pela sua absorvância no UV em 280 nm ( $\epsilon = 35.700 \text{ L mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ ) [20] ou com base na massa molar da HSA de 66 kDa [21]. A solução de HSA utilizada nos experimentos estava na concentração de aproximadamente  $2,0 \times 10^{-6} \text{ mol L}^{-1}$ .

Nos experimentos, soluções de 3 mL da HSA foram colocadas sob constante agitação magnética em cubetas de quartzo. Aliquotas de 100 ou 50  $\mu\text{L}$  da solução de trabalho dos compostos em estudos foram tituladas de cinco em cinco minutos. Após o período de incubação, leituras da intensidade de fluorescência foram registradas na faixa de 305 a 560 nm, com excitação em 295 nm. A HSA apresenta uma forte emissão de fluorescência com um pico em aproximadamente 342 nm, enquanto que os complexos não possuem fluorescência intrínseca nas mesmas condições experimentais. Os estudos de interação com a HSA foram feitos em 3 temperaturas (25, 30 e 37°C) para os complexos (1) e (2). As constantes de supressão foram calculadas de acordo com a Equação 2.3 de Stern-Volmer [22,23], descrita a seguir:

$$F_0/F = 1 + K_q \tau_0 = 1 + K_{SV} [Q] \text{ (Equação 2.3)}$$

Onde:

F<sub>0</sub>= intensidade de fluorescência na ausência do supressor,

F= intensidade de fluorescência na presença do supressor,

[Q]= concentração do agente supressor,

$K_{sv}$ = constante de supressão linear de Stern-Volmer,

$K_q$ =constante de taxa de supressão bimolecular,

$\tau_0$ = tempo de vida útil média da biomolécula na ausência do supressor.

A equação 2.3 foi aplicada para determinar  $K_{sv}$  pela regressão linear de um gráfico  $F_0/F$  versus  $[Q]$ .

A constante  $K_{sv}$  pode ser escrita como:

$$k_q = K_{sv}/\tau_0 \text{ (Equação 2.4)}$$

No caso de supressão estática, a constante de ligação e o número de sítios de ligação da HSA foram calculadas pela seguinte equação [24,25]:

$$\log(F_0 - F)/F = \log K_b + \eta \log[Q] \text{ (Equação 2.5)}$$

onde,

$K_b$ = constante de ligação,

$\eta$ = número de sítios de ligação.

$K_b$  e  $\eta$  podem ser calculados como respectivamente a função antilogarítmica do intercepto e o coeficiente angular da regressão linear do gráfico de  $\log(F_0 - F)/F$  versus  $\log[Q]$ .

A correção da intensidade da fluorescência, devido à influência do efeito de filtro interno, foi estimada utilizando a equação [26]:

$$F_{cor} = F_{obs} \cdot \text{antilog}[(A_{em} + A_{ex}) \cdot l/2] \text{ (Equação 2.6)}$$

sendo  $F_{cor}$  e  $F_{obs}$ , as intensidades de fluorescência corrigida e florescência observada, respectivamente;  $A_{em}$  e  $A_{ex}$ , as absorvâncias da amostra nos comprimentos de onda de emissão (340 nm) e excitação (295 nm), respectivamente, e  $l$  é o caminho óptico da cubeta de quartzo (em cm). As concentrações devem ser escolhidas de tal forma que a absorvância do composto adicionado deve ser menor que 0,1 no comprimento de onda de excitação e emissão [26].

Os parâmetros termodinâmicos  $\Delta H$ ,  $\Delta S$  e  $\Delta G$  foram obtidos após o estudo dos complexos (1) e (2) a diferentes temperaturas. Estes dados foram calculados de acordo com a equação de van't Hoff [24,25]:

$$\ln K_b = -\Delta H/RT + \Delta S/R \text{ (Equação 2.7)}$$

$$\Delta G = -\ln K_b RT \text{ (Equação 2.8)}$$

Os parâmetros termodinâmicos  $\Delta H$  e  $\Delta S$  foram determinados pela relação linear entre  $\ln K_b$  versus  $1/T$  [24,25]:

onde,

$K_b$ = constante de ligação à temperatura correspondente,

$R$ =constante dos gases,

$T$ =temperatura em K,

$\Delta H$ = mudanças de entalpia,

$\Delta S$ = mudanças de entropia.

## *2.8 Interações das hidrazonas e seus complexos de prata(I) com HSA usando calorimetria de titulação isotérmica (ITC)*

Titulações calorimétricas foram realizadas em duplicatas usando um microcalorímetro VP-ITC da Microcal a 25 °C. O instrumento ITC foi calibrado eletricamente e quimicamente antes do uso. Os complexos (1) e (2) e seus respectivos ligantes foram dissolvidos em água (concentração 2,5 mmol L<sup>-1</sup>) utilizando ultrassom de ponta. Cada experimento de titulação consistiu em 51 injeções automáticas sucessivas de 5 µL dos ligantes e seus complexos de prata em solução aquosa, que foram adicionados à célula de reação carregada com 1,5 mL da solução aquosa de HSA (0,2 mmol L<sup>-1</sup>) em intervalos de tempo de 300 s e velocidade de agitação de 150 rpm. A primeira e a segunda injeção de 1,0 µL de titulante foram ignoradas, de modo a eliminar os efeitos de difusão da seringa na célula calorimétrica. Os dados obtidos foram posteriormente analisados utilizando o software Microcal (Microcal Origin 7.0 para ITC) após a subtração dos dados em branco (diluição do titulante em água).

Os experimentos de titulação calorimétrica foram realizados pelo professor Dr. Ângelo Denadai, no Departamento de Farmácia da Universidade Federal de Juiz de Fora, Campus Governador Valadares.

## 2.9 Referências

- [1] R.G. Velho, Medidas de condutividade na caracterização de complexos inorgânicos: um levantamento bibliográfico. 2006. 170 f. Dissertação (Mestrado em Química). Departamento de Química. Universidade Federal de São Carlos, 2006.
- [2] G.M. Sheldrick, *Acta Crystallogr. Sect. A.* A64 (2008) 112–122.
- [3] G.M. Sheldrick, *Acta Crystallogr. Sect. C.* C71 (2015) 3–8.
- [4] L.J. Farrugia, *J. Appl. Crystallogr.* 30 (1997) 565.
- [5] C.F. Macrae, P.R. Edgington, P. McCabe, E. Pidcock, G.P. Shields, R. Taylor, M. Towler, J. Van de Streek, *J. Appl. Crystallogr.* 39 (2006) 453–457.
- [6] S.K. Wolff, D.J. Grimwood, J.J. McKinnon, M.J. Turner, D. Jayatilaka, M.A. Spackman, (2012).
- [7] A.A.R. Despaigne, J.G. da Silva, A.C.M. do Carmo, F. Sives, O.E. Piro, E.E. Castellano, H. Beraldo, *Polyhedron.* 28 (2009) 3797–3803.
- [8] R.R. Zorzi, S.D. Jorge, F. Palace-Berl, K.F.M. Pasqualoto, L. de S. Bortolozzo, A.M. de C. Siqueira, L.C. Tavares, *Bioorganic Med. Chem.* 22 (2014) 2844–2854.
- [9] F. Palace-Berl, S.D. Jorge, K.F.M. Pasqualoto, A.K. Ferreira, D.A. Maria, R.R. Zorzi, L. de S. Bortolozzo, J.Â.L. Lindoso, L.C. Tavares, *Bioorganic Med. Chem.* 21 (2013) 5395–5406.
- [10] F. Palace-Berl, K.F.M. Pasqualoto, S.D. Jorge, B. Zingales, R.R. Zorzi, M.N. Silva, A.K. Ferreira, R.A. De Azevedo, S.F. Teixeira, L.C. Tavares, *Eur. J. Med. Chem.* 96 (2015) 330–339.
- [11] X. Deng, N.S. Mani, *Green Chem.* 8 (2006) 835–838.
- [12] H.-T. Liu, H.-W. He, X.-G. Bai, J.-X. Wang, C.-L. Xu, S.-Y. Cai, R.-G. Shao, Y.-C. Wang, *Molecules.* 18 (2013) 6883–6897.
- [13] L.F.O. Bomfim Filho, Novos ligantes e complexos de Sn(V) com potencial atividade biológica: avaliação da atividade antimicrobiana e estudos cristalográficos. 2018. 147 f. Tese (Doutorado em Química). Departamento de Química, Universidade Federal de Minas Gerais, 2018.
- [14] I.L. Paiva, G.S.G. de Carvalho, A.D. da Silva, P.P. Corbi, F.R.G. Bergamini, A.L.B. Formiga, R. Diniz, W.R. do Carmo, C.Q.F. Leite, F.R. Pavan, A. Cuin, *Polyhedron.* 62 (2013) 104–109.
- [15] A.S. Zacchino, M.P. Gupta, Manual de técnicas in vitro para la detección de compuestos antifúngicos, in: Rosario: Corpus Editorial y Distribuidora (Ed.), 2007: pp. 85–99.

- [16] Manual Clinical and Laboratory Standards Institute- CLSI (NCCCLS), Método de Referência para Testes de Diluição em Caldo para a Determinação da Sensibilidade a Terapia Antifúngica das Leveduras, in: Pennsylvania, United States, 2002.
- [17] T. Mosmann, *J. Immunol. Methods.* 65 (1983) 55–63.
- [18] D.D.G.J. Batista, M.M. Batista, G.M. de Oliveira, P.B. do Amaral, J. Lannes-Vieira, C.C. Britto, A. Junqueira, M.M. Lima, A.J. Romanha, P.A. Sales Junior, C.E. Stephens, D.W. Boykin, M.D.N.C. Soeiro, *Antimicrob. Agents Chemother.* 54 (2010) 2940–2952.
- [19] A.J. Romanha, S.L. de Castro, M. de N.C. Soeiro, J. Lannes-vieira, I. Ribeiro, A. Talvani, B. Bourdin, B. Blum, B. Olivieri, C. Zani, C. Spadafora, E. Chiari, E. Chatelain, G. Chaves, J.E. Calzada, J.M. Bustamante, L.H. Freitas-Junior, L.I. Romero, M.T. Bahia, M. Lotrowska, M. Soares, S.G. Andrade, T. Armstrong, W. Degraeve, Z. de A. Andrade, *Mem. Inst. Oswaldo Cruz.* 105 (2010) 233–238.
- [20] X.-B. Fu, G.-T. Weng, D.-D. Liu, X.-Y. Le, *J. Photochem. Photobiol. A Chem.* 276 (2013) 83–95.
- [21] N.A. Kratochwil, W. Huber, F. Müller, M. Kansy, P.R. Gerber, *Biochem. Pharmacol.* 64 (2002) 1355–1374.
- [22] A. Abedi, Z.M. Lighvan, S.N. Ostad, *Monatshefte Fur Chemie.* 147 (2016) 1651–1658.
- [23] A. Koshika, C. Parthiban, K.P. Elango, *J. Photochem. Photobiol. B Biol.* 168 (2017) 165–174.
- [24] R. Yousefi, R. Mohammadi, A. Taheri-Kafrani, M.B. Shahsavani, M.D. Aseman, S.M. Nabavizadeh, M. Rashidi, N. Poursasan, A.-A. Moosavi-Movahedi, *J. Lumin.* 159 (2015) 139–146.
- [25] N. Cacita, S. Nikolaou, *J. Lumin.* 169 (2016) 115–120.
- [26] M. Van De Weert, *J. Fluoresc.* 20 (2010) 625–629.

## *Complexos de prata(I) contendo hidrazonas derivadas de 5-nitro-2-furaldeído*

Neste capítulo são apresentados os estudos de caracterização de cinco novos complexos de prata(I) de ligantes derivados de 5-nitro-2-furaldeído. Foram obtidos os seguintes complexos de prata(I):  $[\text{Ag}(\text{MeH})_2\text{NO}_3]$  (**1**),  $[\text{Ag}(\text{PhH})_2\text{NO}_3]$  (**2**),  $[\text{Ag}(p\text{NO}_2)_2\text{NO}_3]$  (**3**)  $[\text{Ag}(p\text{HCl})_2\text{NO}_3]$  (**4**) e  $[\text{Ag}(o\text{HCl})_2\text{NO}_3]$  (**5**), com *N'*-((5-nitrofurano-2-il)metileno)acetohidrazida [MeH], *N'*-((5-nitrofurano-2-il)metileno)-benzohidrazida [PhH], 4-nitro-*N'*-((5-nitrofurano-2-il)metileno)-benzohidrazida [*p*NO<sub>2</sub>], 4-cloro-*N'*-((5-nitrofurano-2-il)metileno)-benzohidrazida [*p*HCl] e 2-cloro-*N'*-((5-nitrofurano-2-il)metileno)-benzohidrazida [*o*HCl]. As hidrazonas utilizadas neste trabalho já foram descritas na literatura [1,2]. Os complexos e os ligantes foram caracterizados por temperatura de fusão, análise elementar, espectroscopia de infravermelho, ressonância magnética nuclear de <sup>1</sup>H, COSY, <sup>13</sup>C, DEPT, HMBC, HSQC e medidas de condutividade para os complexos. Os ligantes foram caracterizados e os dados foram comparados com os da literatura [1,2]. Foram obtidos monocristais de MeH, *p*NO<sub>2</sub> e *p*HCl e dos complexos **1**, **2** e **5**, os quais foram analisados por difração de raios X por monocristal.

### *3.1 Caracterização dos compostos*

Os complexos são sólidos de coloração marrom e amarelo. Os mesmos são solúveis em solventes como DMSO e DMF e insolúveis em etanol, metanol, água, cloroformio e diclorometano. Os sólidos são estáveis na presença da luz. Contudo, soluções dos complexos em DMSO ou tampão Tris-HCl são estáveis somente na ausência de luz.

As reações de obtenção dos complexos de prata(I) foram realizadas em proporção equimolar (1:1), entretanto, os resultados de análise elementar indicam a formação de complexos com estequiometria 1:2 do tipo  $[\text{Ag}(\text{HL})_2\text{NO}_3]$  e  $[\text{Ag}(\text{HL})_2]\text{NO}_3$ . Os valores de condutividade molar sugerem a formação de quatro complexos eletrolíticos (**1-4**) e um complexo não-eletrolítico (**5**) em solução, nos quais a hidrazona está coordenada como ligante neutro. Os valores de condutividade foram inferiores ao nível de condutividade geralmente associado a eletrólitos 1:1 em solução de DMSO no entanto, são valores elevados para compostos neutros [3], sugerindo liberação dos íon nitrato em solução, como observado para outros complexos de prata(I) com

hidrazonas [4,5], com exceção do complexo (5) que é neutro. As faixas de fusão, os resultados de análise elementar e as condutividades molares para os complexos de prata(I) são apresentados na Tabela 3.1.

**Tabela 3.1** Temperatura de decomposição e faixa de fusão<sup>a</sup>, análise elementar<sup>b</sup> e condutividade molar<sup>c</sup> para os complexos de prata(I) contendo ligantes hidrazonas.

Composto	Faixa de Fusão °C	Análise Elementar			$\Lambda_M$ DMSO
		% C	% H	% N	
[Ag(MeH) <sub>2</sub> ]NO <sub>3</sub> (1)	139,8(dec) 230,7-231,9	30,02 (29,80)	2,44 (2,50)	16,76 (17,38)	40,6
<b>MeH</b>	228,5 (dec) 245,8-246,2				
[Ag(PhH) <sub>2</sub> ]NO <sub>3</sub> (2)	205,4 (dec) 214,1-214,6	41,90 (41,88)	2,64 (2,64)	14,11 (14,24)	40,2
<b>PhH</b>	210,0 (dec) 226,4-227,5				
[Ag( <i>p</i> NO <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> ]NO <sub>3</sub> (3)	211,1 4 (dec) 227,7-228,2	37,24 (37,04)	2,04 (2,07)	15,61 (16,20)	44,3
<b><i>p</i>NO<sub>2</sub></b>	135,0 (dec) 234,9-236,0				
[Ag( <i>p</i> HCl) <sub>2</sub> ]NO <sub>3</sub> .H <sub>2</sub> O (4)	205,3 (dec) 220,6-221,0	37,20 (37,18)	2,33 (2,34)	12,15 (12,65)	40,13
<b><i>p</i>HCl</b>	178,6 (dec) 229,0-230,1				
[Ag( <i>o</i> HCl) <sub>2</sub> ]NO <sub>3</sub> (5)	160,7-162,2	38,19 (38,07)	2,13 (2,13)	12,89 (12,95)	12,9
<b><i>o</i>HCl</b>	198,1-200,8				

<sup>a</sup> dec: decomposição; <sup>b</sup> Valores calculados entre parênteses; <sup>c</sup>  $\Lambda_M$  ( $\Omega^{-1} \text{ cm}^2 \text{ mol}^{-1}$ ) concentração  $1 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$ .

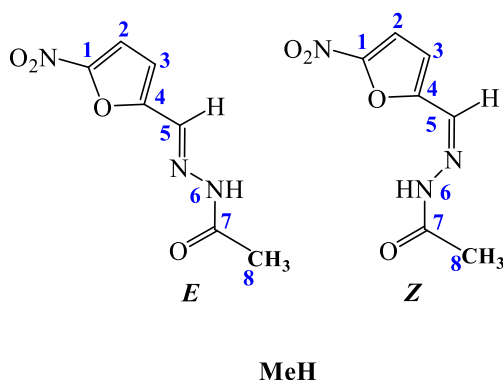
### 3.2 Espectroscopia de ressonância magnética nuclear

Os espectros de RMN de todos os complexos e ligantes foram obtidos em DMSO-*d*<sub>6</sub>. As atribuições foram feitas de acordo com o deslocamento químico, integração dos sinais, multiplicidade nos espectros de RMN de <sup>1</sup>H e as constantes de acoplamentos. As atribuições



dos carbonos e hidrogênios foram feitas a partir dos experimentos de correlação 2D heteronuclear (HSQC) utilizando valores correspondentes a  $^1J(\text{C,H})$ .

Os sinais do N(H6) em todos os espectros de RMN de  $^1\text{H}$  dos complexos indicam que as hidrazonas encontram-se coordenadas ao metal na sua forma protonada [6]. Foi identificada a presença de dois isômeros, *E* e *Z*, em solução para os ligantes MeH e *o*HCl e para seus complexos  $[\text{Ag}(\text{MeH})_2]\text{NO}_3$  (**1**) e  $[\text{Ag}(\text{oHCl})_2]\text{NO}_3$  (**5**). Na Figura 3.1 são representados os isômeros *E* e *Z* da hidrazona MeH.



**Figura 3.1** Representação dos isômeros configuracionais *E* e *Z* de *N'*-((5-nitrofur-2-il)metileno)acetohidrazida (MeH).

Observam-se nos espectros de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  sinais duplicados para os complexos (**1**) e (**5**). Para exemplificar, na Figura 3.2 é apresentado o espectro de  $^1\text{H}$  do complexo  $[\text{Ag}(\text{MeH})_2]\text{NO}_3$  (**1**). Podem-se observar sinais duplicados para N(H6) em  $\delta$  11,76 e 11,62, atribuídos aos isômeros *Z* e *E*, respectivamente. Assim como os sinais em  $\delta$  2,19 e 1,99, referentes aos hidrogênios da metila, que foram atribuídos para *E* e *Z*, nesta ordem. O sinal de N(H6) no isômero *Z* é mais afastado do TMS, devido a ligação intramolecular de H com o oxigênio do anel nitrofurano [7]. No espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do complexo  $[\text{Ag}(\text{MeH})_2]\text{NO}_3$  (Figura 3.3) notam-se dois sinais de C(7)=O em  $\delta$  172,29 e 166,17, atribuídos aos isômeros *E* e *Z*, nesta ordem. As proporções dos isômeros *E:Z* foram 6:4 para o complexo  $[\text{Ag}(\text{MeH})_2]\text{NO}_3$  (**1**) e 7:3 para o complexo  $[\text{Ag}(\text{oHCl})_2]\text{NO}_3$  (**5**). Na Figura 3.4 observa-se o mapa de contornos HSQC indicando as correlações  $^1J$  entre os átomos de carbono e hidrogênio do complexo (**1**).

Considerando nos espectros de  $^1\text{H}$  e de  $^{13}\text{C}$  de todos os complexos, há uma pequena variação do deslocamento químico comparado aos ligantes livres, devido à coordenação das hidrazonas na sua forma neutra e também porque a prata(I) possui configuração eletrônica  $d^{10}$ . Desta forma, com energia de estabilização do campo cristalino igual a zero, a prata(I) contribui com que ocorra pouca variação nos deslocamentos químicos. Um padrão semelhante foi

observado para vários complexos de prata(I), conforme descrito na literatura [8–13]. Os dados de atribuições dos sinais de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ , bem como a variação de deslocamentos químicos dos ligantes livres com os deslocamentos químicos dos complexos são relatados nas Tabelas 3.2 e 3.3.

Os complexos  $[\text{Ag}(\text{PhH})_2\text{NO}_3]$  (**2**),  $[\text{Ag}(p\text{NO}_2)_2]\text{NO}_3$  (**3**) e  $[\text{Ag}(p\text{HCl})_2]\text{NO}_3$  (**4**), apresentam apenas um sinal para o N(H6) e demais átomos de hidrogênio e carbono, indicando que o ligante apresenta configuração majoritária *E* em solução.

Os complexos  $[\text{Ag}(\text{PhH})_2\text{NO}_3]$  (**2**) e  $[\text{Ag}(p\text{HCl})_2]\text{NO}_3$  (**4**) não apresentaram no espectro de  $^{13}\text{C}$  o sinal referente à carbonila mesmo com o experimento em *overnight*, o que pode ser explicado pela baixa solubilidade dos compostos em  $\text{DMSO-}d_6$ . Contudo, para o complexo  $[\text{Ag}(\text{PhH})_2\text{NO}_3]$  (**2**) e  $[\text{Ag}(p\text{HCl})_2]\text{NO}_3$  (**4**) pode-se observar nos espectros bidimensionais HMBC, a correlação referente a interação à distância da carbonila  $\text{C}(7)=\text{O}$  com o hidrogênio do N(H6) em  $\delta$  164,21 e 12,23 ppm e em  $\delta$  161,33 e 12,23 ppm para os complexos (**2**) e (**4**), respectivamente (Figura 3.5), indicando a presença da carbonila. Os demais espectros de RMN dos ligantes e dos complexos encontram-se no Anexo.

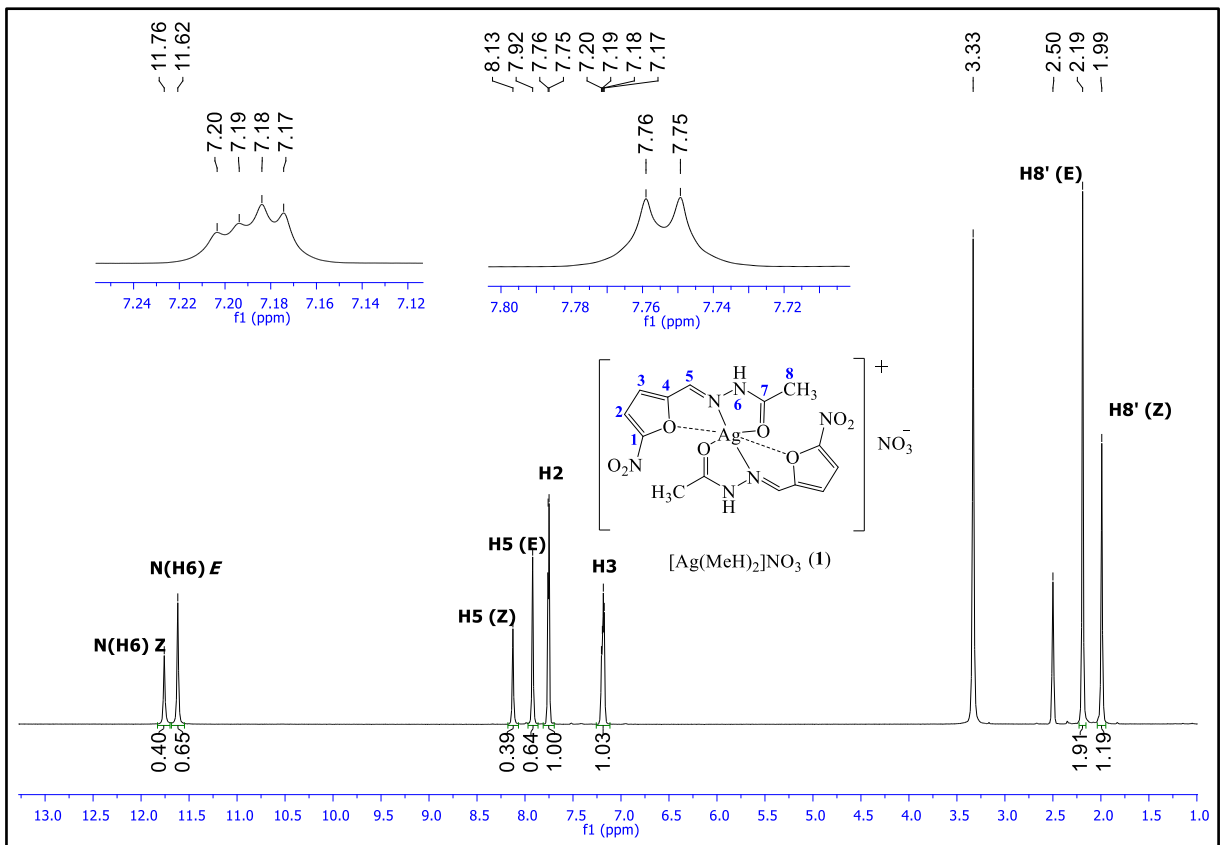


Figura 3.2 Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz) do complexo  $[\text{Ag}(\text{MeH})_2]\text{NO}_3$  (1) em  $\text{DMSO}-d_6$ .

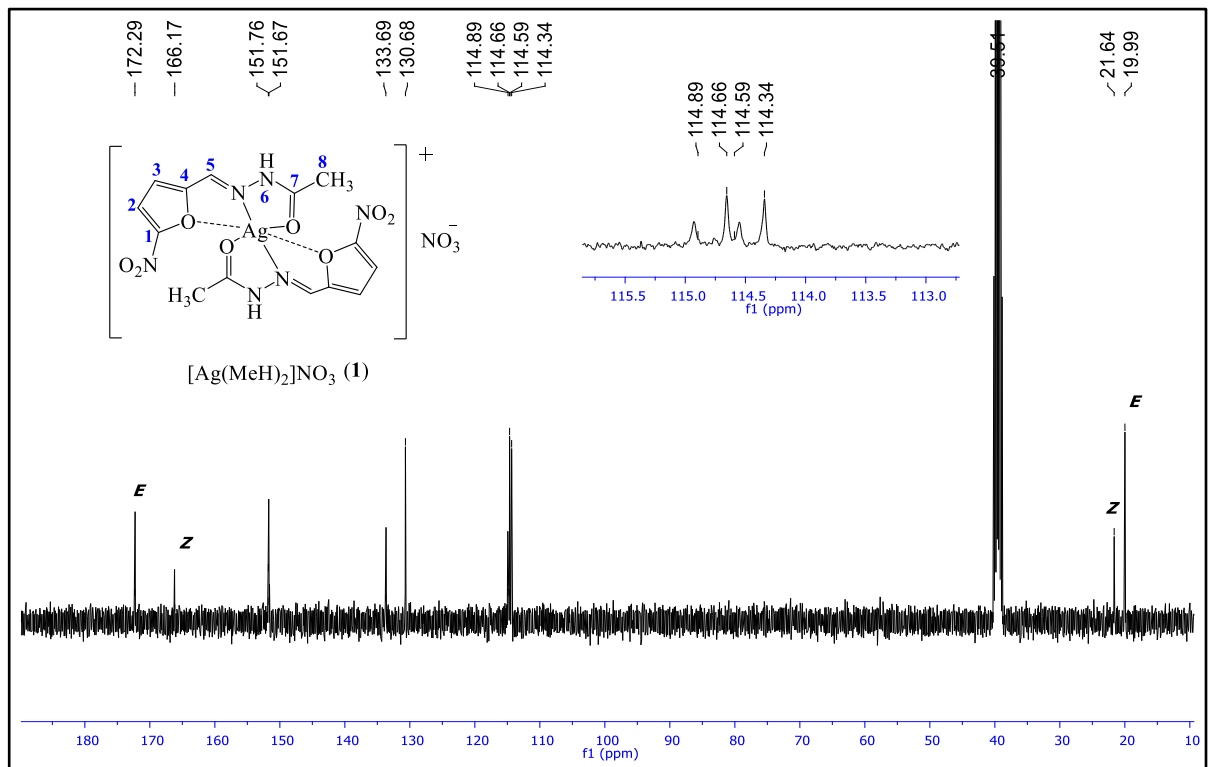
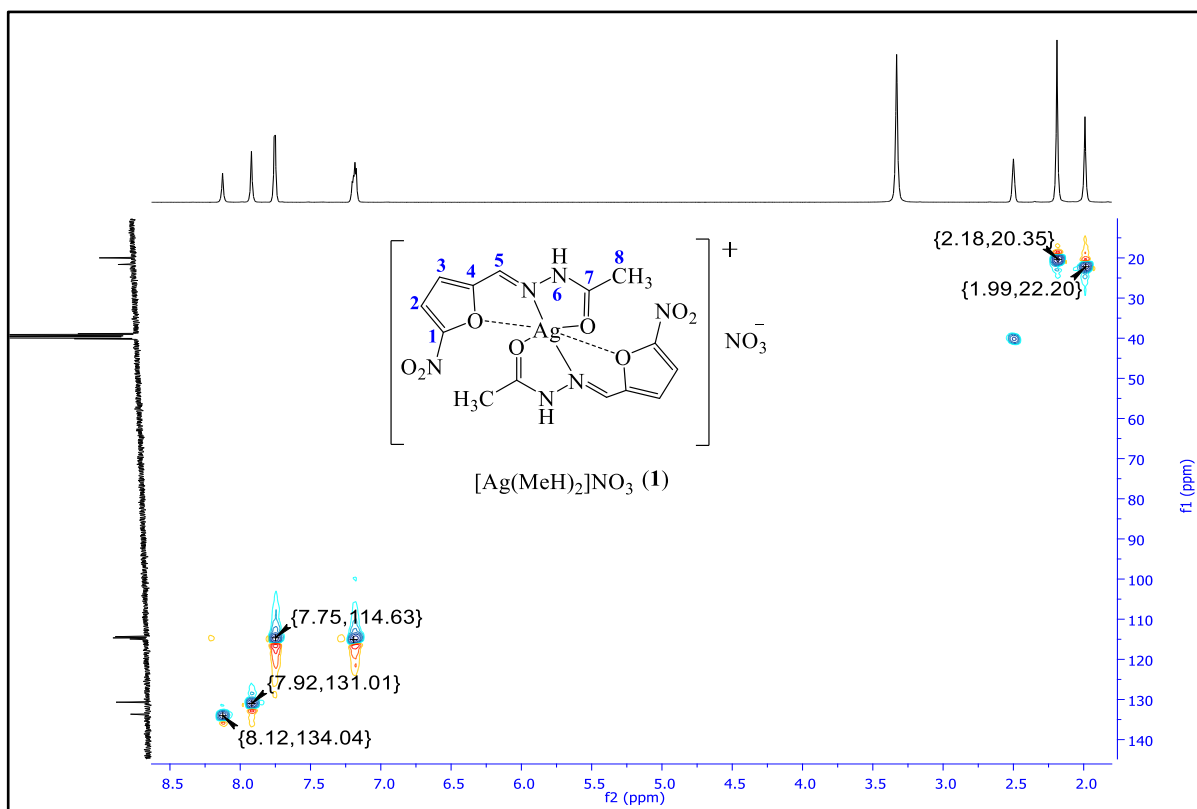
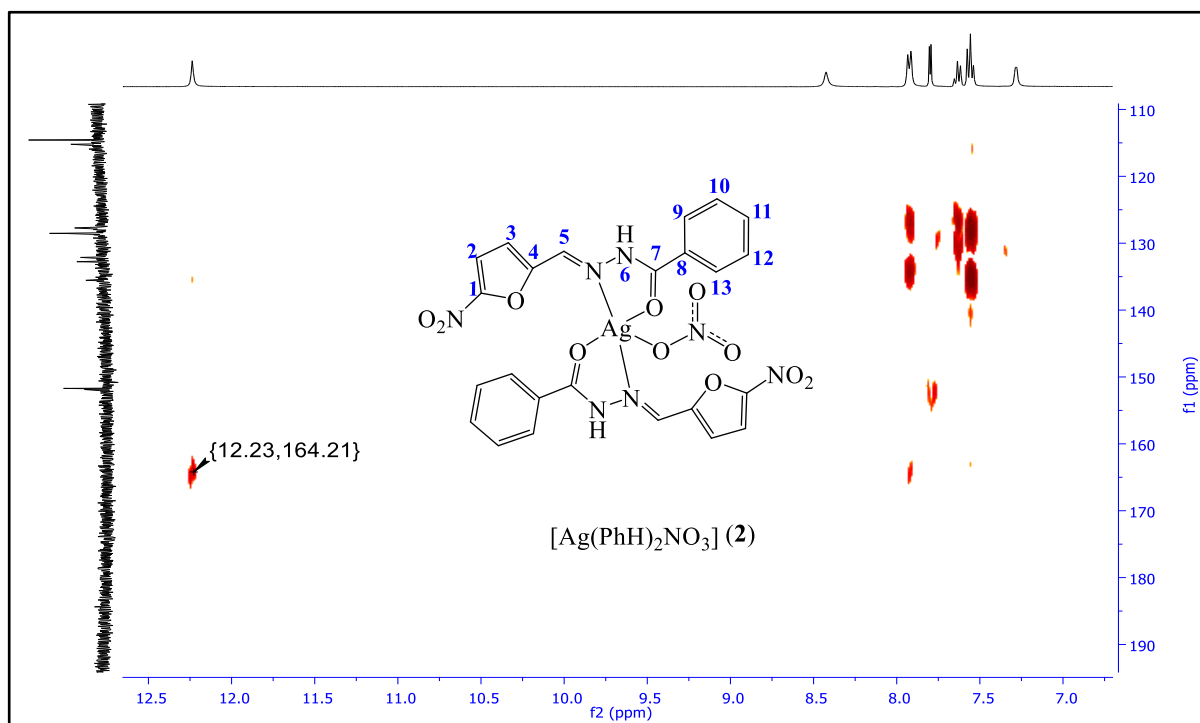


Figura 3.3 Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz) do complexo  $[\text{Ag}(\text{MeH})_2]\text{NO}_3$  (1) em  $\text{DMSO}-d_6$ .



**Figura 3.4** Expansão do mapa de contornos HSQC (400 MHz) do complexo  $[\text{Ag}(\text{MeH})_2]\text{NO}_3$  (**1**) em  $\text{DMSO}-d_6$ .

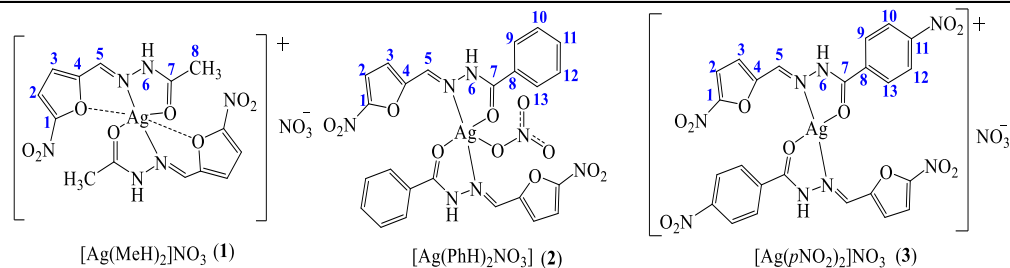


**Figura 3.5** Expansão do mapa de contornos HMBC (400 MHz) do complexo  $[\text{Ag}(\text{PhH})_2]\text{NO}_3$  (**2**) em  $\text{DMSO}-d_6$ .

**Tabela 3.2** Atribuições, deslocamentos químicos ( $\delta$ /ppm) dos sinais de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , DEPT 135, constante de acoplamento H-H ( $J$ /Hz) e deslocamento químico induzido pelo metal ( $\delta$ /ppm (Hz))<sup>a</sup> para as hidrazonas MeH, PhH e  $p\text{NO}_2$  e seus complexos de prata em solução de DMSO- $d_6$ .

Atribuições $^1\text{H}$	MeH	(1)	$\Delta\delta_{\text{C-L}}$	PhH	(2)	$\Delta\delta_{\text{C-L}}$	$p\text{NO}_2$	(3)	$\Delta\delta_{\text{C-L}}$
H2	7,76 (d, $^3J=3,8$ , 1H)	7,75 (d, $^3J=3,9$ , 1H)	-0,01	7,80 (d, $^3J=3,5$ , 1H)	7,80 (d, $^3J=3,8$ , 1H)	0,00	7,80 (d, $^3J=3,7$ , 1H)	7,79 (d, $^3J=3,4$ , 1H)	-0,01
H3	7,18 (1H) *	7,20-7,17 (m, 1H)	-	7,28 (d, $^3J=3,5$ , 1H)	7,28 (d, $^3J=3,8$ , 1H)	0,00	7,32 (d, $^3J=3,7$ , 1H)	7,32 (d, $^3J=3,4$ , 1H)	0,00
H5	8,12/7,92 (s, 1H)	8,13/7,92 (s, 1H)	0,01/0,00	8,41 (s, 1H)	8,41 (s, 1H)	0,00	8,41 (s, 2H)	8,42 (s, 1H)	0,01
NH(6)	11,76/11,65 (s, 1H)	11,76/11,62 (s, 1H)	0,00/-0,03	12,25 (s, 1H)	12,25 (s, 1H)	0,00	12,50 (s, 1H)	12,49 (s, 1H)	-0,01
H8	2,19/1,98 (s, 1H)	2,19/1,99 (s, 1H)	0,0/0,01	-	-	-	-	-	-
H9	-	-	-	7,92 (d, $^3J=7,0$ , 2H)	7,92 (d, $^3J=6,9$ , 2H)	0,00	8,15 (d, $^3J=8,5$ , 2H)	8,15 (d, $^3J=8,4$ , 2H)	0,00
H10	-	-	-	7,66-7,51 (m, 3H)	7,67-7,51 (m, 3H)	-	8,36 (1H) *	8,38 (d, $^3J=8,4$ , 2H)	0,02
H11	-	-	-	7,66-7,51 (m, 3H)	7,67-7,51 (m, 3H)	-	-	-	-
H12	-	-	-	7,66-7,51 (m, 3H)	7,67-7,51 (m, 3H)	-	8,41 (s, 2H)	8,38 (d, $^3J=8,4$ , 2H)	-0,03
H13	-	-	-	7,92 (d, $^3J=7,0$ , 2H)	7,92 (d, $^3J=6,9$ , 2H)	0,00	8,15 (d, $^3J=8,5$ , 2H)	8,15 (d, $^3J=8,4$ , 2H)	0,00

Atribuições $^{13}\text{C}$	C1	C2	C3	C4	C5	C7	C8	C9	C10	C11	C12	C13
MeH	151,76	114,84 {↑} 114,75 {↑}	114,34 {↑} 114,57 {↑}	151,84	133,64 {↑} 130,64 {↑}	172,25 166,24	21,67 {↑} 20,00 {↑}	-	-	-	-	-
(1)	151,67	114,89 {↑} 114,66 {↑}	114,59 {↑} 114,34 {↑}	151,76	133,69 {↑} 130,68 {↑}	172,29 166,17	21,64 {↑} 19,99 {↑}	-	-	-	-	-
$\Delta\delta_{\text{C-L}}$	-0,07	0,05/-0,09	0,25/-0,23	-0,08	0,05/0,04	0,04/-0,07	-0,03/-0,01	-	-	-	-	-
PhH	151,74	115,22 {↑}	114,61 {↑}	151,88	135,52 {↑}	NO <sup>b</sup>	132,79	127,77 {↑}	128,53 {↑}	132,13 {↑}	128,53 {↑}	127,77 {↑}
(2)	151,67	115,15 {↑}	114,50 {↑}	151,87	135,50 {↑}	NO	132,83	127,75 {↑}	128,59 {↑}	132,08 {↑}	128,59 {↑}	127,75 {↑}
$\Delta\delta_{\text{C-L}}$	-0,07	-0,07	-0,11	-0,01	-0,02	-	0,04	-0,02	0,06	-0,05	0,06	-0,02
$p\text{NO}_2$	151,36	115,87 {↑}	114,53 {↑}	152,02	136,62 {↑}	161,88	138,39	129,32 {↑}	123,72 {↑}	149,48	123,72 {↑}	129,32 {↑}
(3)	151,25	115,85 {↑}	114,45 {↑}	152,00	136,68 {↑}	161,87	138,33	129,20 {↑}	123,61 {↑}	149,40	123,61 {↑}	129,20 {↑}
$\Delta\delta_{\text{C-L}}$	-0,11	-0,02	-0,08	-0,02	0,06	0,01	-0,06	-0,12	-0,11	0,08	-0,11	-0,12

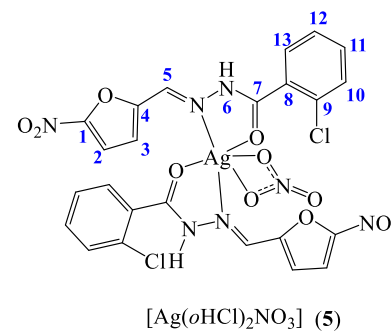
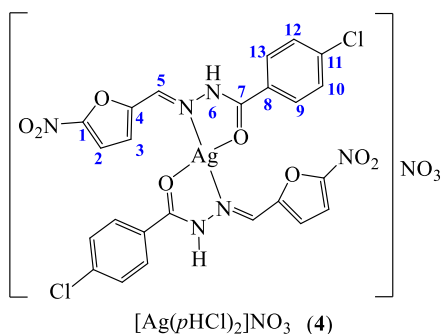


<sup>a</sup>  $\Delta\delta_{\text{C-L}}$  (ppm) são obtidos subtraindo os deslocamentos químicos do complexo pelo deslocamento químico do ligante; <sup>b</sup> NO= ausência do sinal no experimento. Multiplicidade: s  $\equiv$  simpleto; d  $\equiv$  duplete; m  $\equiv$  multiplete; {↑}  $\equiv$  DEPT 135. \*= não foi possível distinguir a multiplicidade do sinal. A caracterização dos ligantes foi comparada à literatura [1-2].

**Tabela 3.3** Atribuições, deslocamentos químicos ( $\delta$ /ppm) dos sinais de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , DEPT 135, constante de acoplamento H-H ( $J$ /Hz) e deslocamento químico induzido pelo metal ( $\delta$ /ppm (Hz))<sup>a</sup> para as hidrazonas *p*HCl e *o*HCl e seus complexos de prata em solução de DMSO-*d*<sub>6</sub>.

Atribuições $^1\text{H}$	<i>p</i> HCl	(4)	$\Delta\delta_{\text{C-L}}$	<i>o</i> HCl	(5)	$\Delta\delta_{\text{C-L}}$
H2	7,79 (d, $^3J=3,5$ , 1H)	7,80 (d, $^3J=3,8$ , 1H)	0,01	7,79/7,67 (d, $^3J=3,6$ e 2,6, 1H)	7,79/7,66 (d, $^3J=3,9$ e 3,8, 1H)	0,00/-0,01
H3	7,27 (d, $^3J=3,5$ , 1H)	7,28 (d, $^3J=3,8$ , 1H)	0,01	7,28/6,99 (d, $^3J=3,6$ e 2,6, 1H)	7,28/6,98 (d, $^3J=3,9$ e 3,8, 1H)	0,00/-0,01
H5	8,40 (s, 1H)	8,41 (s, 1H)	0,01	8,24/8,02 (s, 1H)	8,24/8,02 (s, 1H)	0,00/0,00
NH(6)	12,25 (s, 1H)	12,26 (s, 1H)	0,01	12,30 (s, 1H)	12,32/12,29 (s, 1H)	-0,01
H9	7,91 (d, $^3J=7,0$ , 2H)	7,91 (d, $^3J=7,0$ , 2H)	0,00	-	-	-
H10	7,66-7,57 (m, 2H)	7,67-7,51 (m, 2H)	-	7,61-7,45 (m, 4H)	7,60-7,43 (m, 4H)	-
H11	-	-	-	7,61-7,45 (m, 4H)	7,60-7,43 (m, 4H)	-
H12	7,66-7,57 (m, 2H)	7,67-7,51 (m, 2H)	-	7,61-7,45 (m, 4H)	7,60-7,43 (m, 4H)	-
H13	7,91 (d, $^3J=7,0$ , 2H)	7,91 (d, $^3J=7,0$ , 2H)	0,00	7,61-7,45 (m, 4H)	7,60-7,43 (m, 4H)	-

Atribuições $^{13}\text{C}$	C1	C2	C3	C4	C5	C7	C8	C9	C10	C11	C12	C13
<i>p</i> HCl	151,76	115,17 {↑}	114,59 {↑}	151,85	132,76 {↑}	NO	132,09	128,54 {↑}	127,70 {↑}	135,45	127,70 {↑}	128,54 {↑}
(4)	151,56	115,29 {↑}	114,59 {↑}	151,89	132,80 {↑}	NO	132,20	128,55 {↑}	127,77 {↑}	135,58	127,77 {↑}	128,55 {↑}
$\Delta\delta_{\text{C-L}}$	-0,20	0,12	0,00	0,04	0,04	-	0,11	0,01	0,07	0,13	0,07	0,01
<i>o</i> HCl	151,46	115,70 {↑}	114,95 {↑}	152,02	135,91 {↑}	168,97	130,94	135,13	129,88 {↑}	132,70 {↑}	127,40 {↑}	129,35 {↑}
(5)	151,19	115,69 {↑}	114,55 {↑}	151,74	131,82 {↑}	162,89	130,45	134,61	129,13 {↑}	132,70 {↑}	126,96 {↑}	128,97 {↑}
(5)	151,37	115,69 {↑}	114,50 {↑}	151,96	135,87 {↑}	168,87	130,87	134,97	129,82 {↑}	131,76 {↑}	127,35 {↑}	129,29 {↑}
(5)	151,10	114,95 {↑}	114,46 {↑}	151,69	132,62 {↑}	162,80	130,36	134,56	129,06 {↑}	131,76 {↑}	126,90 {↑}	128,90 {↑}
$\Delta\delta_{\text{C-L}}$	-0,09	-0,01	-0,45	-0,06	-0,04	-0,1	-0,07	-0,16	-0,06	-0,94	-0,05	0,16
	-0,09	-0,01	-0,09	-0,05	0,80	-0,09	-0,09	-0,05	-0,07	-0,94	-0,06	-0,07



<sup>a</sup>  $\Delta\delta_{\text{C-L}}$  (ppm) são obtidos subtraindo os deslocamentos químicos do complexo pelo deslocamento químico do ligante; <sup>b</sup> NO= ausência do sinal no experimento.

Multiplicidade: s  $\equiv$  simpleto; d  $\equiv$  duplete; m  $\equiv$  multiplete; {↑}  $\equiv$  DEPT 135. A caracterização dos ligantes foi comparada à literatura [1-2].

### 3.3 Espectroscopia de absorção na região do infravermelho

Os principais modos vibracionais observados para os ligantes e complexos de prata(I) podem ser encontrados na Tabela 3.4. As absorções atribuídas ao  $\nu(\text{NH})$  na região de 3136 a 3222  $\text{cm}^{-1}$  para as hidrazonas livres deslocam-se nos complexos para a região de maiores números de onda (3187 a 3227  $\text{cm}^{-1}$ ), indicando a complexação da hidrazona neutra [11]. As absorções na região de 1543 a 1590  $\text{cm}^{-1}$ , atribuídas ao  $\nu(\text{C}=\text{N})$  das hidrazonas livres se deslocam para 1557 a 1568  $\text{cm}^{-1}$ , sugerindo que ocorre a coordenação da prata(I) pelo nitrogênio azometínico [14,15].

Pavia et al. (2015) [16] descrevem os estiramentos da carbonila em amidas, nas quais aparecem uma banda de intensidade forte na região de 1680 a 1630  $\text{cm}^{-1}$ . Estes valores estão condizentes com as absorções da carbonila nas hidrazonas livres, que apresentam bandas na região de 1646 a 1686  $\text{cm}^{-1}$ . Essas bandas deslocam-se para 1646 a 1676  $\text{cm}^{-1}$  nos complexos, corroborando com a complexação pelo oxigênio carbonílico [15].

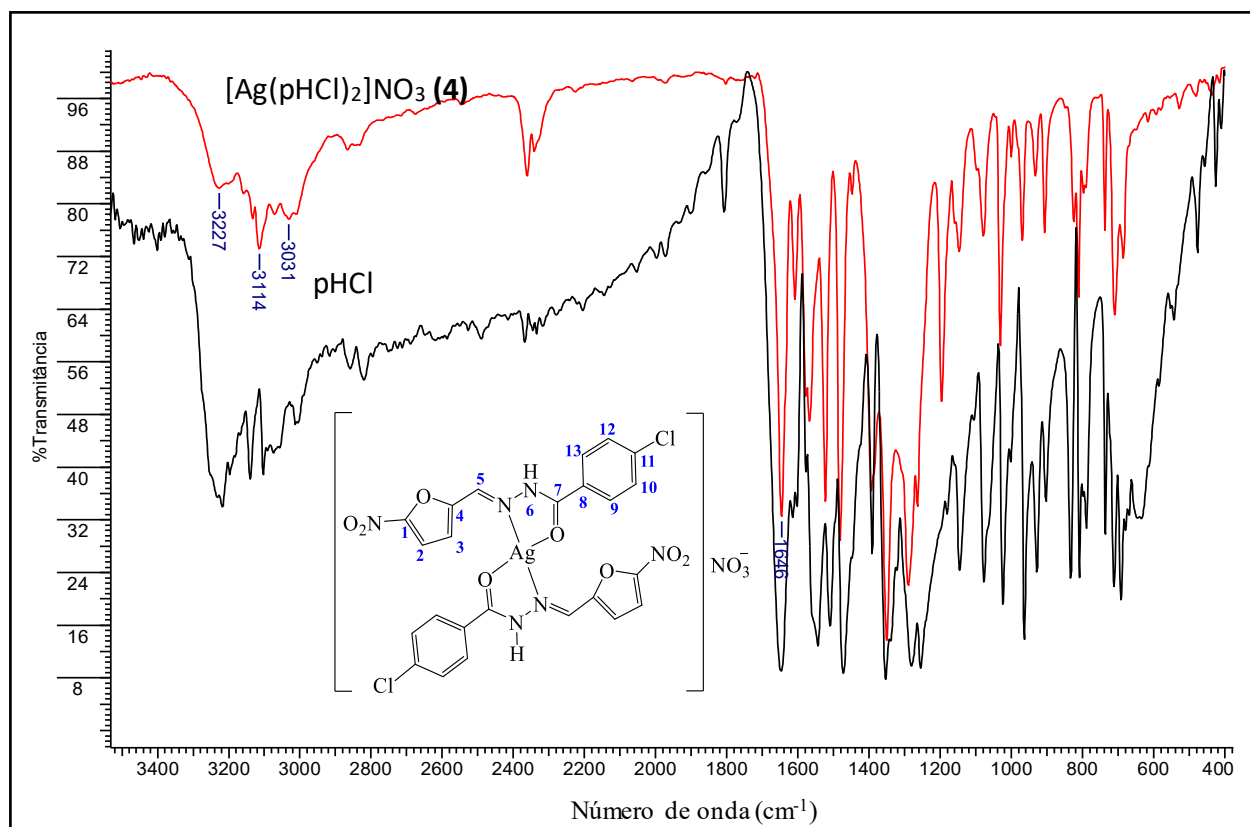
De acordo com Barbosa (2007) [17] os estiramentos assimétrico e simétrico do grupo  $\text{NO}_2$  apresentam uma banda de intensidade forte na região de 1550-1510  $\text{cm}^{-1}$  e de 1380-1340  $\text{cm}^{-1}$ , respectivamente. Conforme Pavia et al. (2015) [16], o grupo  $\text{NO}_2$  (conjugado) apresenta estiramento assimétrico e simétrico com intensidade forte na região de 1550-1490 e 1355-1315  $\text{cm}^{-1}$ , nesta ordem. Estes valores estão em concordância com os dados obtidos para o grupo  $\text{NO}_2$  nos ligantes e complexos de prata.

Segundo Barbosa (2007) [17], o grupo  $\text{NO}_3^-$  apresenta uma banda larga na região de 1410-1340  $\text{cm}^{-1}$ . Nakamoto (1986) [18] relata que o íon nitrato pode coordenar-se ao metal de modo monodentado, bidentado simétrico e assimétrico e bidentado em ponte [10]. Os estiramentos do íon  $\text{NO}_3^-$  aparecem na região de 1420  $\text{cm}^{-1}$  a 1476  $\text{cm}^{-1}$ , mas pode haver variação de acordo com o seu modo de ligação [19,20]. Dessa forma, novas absorções foram observadas nos espectros de infravermelho dos complexos na região de 1348 a 1395  $\text{cm}^{-1}$ , indicando a presença do nitrato. Na Figura 3.6 são apresentados os espectros de infravermelho obtidos para a hidrazona *p*HCl e o complexo de  $[\text{Ag}(\textit{p}\text{HCl})_2]\text{NO}_3$  (**4**). Os demais espectros de infravermelho dos ligantes e dos complexos encontram-se no Anexo.

**Tabela 3.4** Atribuição das principais absorções na região do infravermelho ( $\text{cm}^{-1}$ ) para as hidrazonas e seus complexos de prata(I) em pastilhas de KBr ( $4000\text{-}400\text{ cm}^{-1}$ ).

Composto	$\nu(\text{NH})$	$\nu(\text{C}=\text{N})$	$\nu(\text{C}=\text{O})$	$\nu_{\text{as}}(\text{NO}_2)$	$\nu_{\text{s}}(\text{NO}_2)$	$\nu(\text{NO}_3^-)$
MeH	3136 m	1590 m	1686 F	1474 F	1351 F	–
$[\text{Ag}(\text{MeH})_2]\text{NO}_3$ (1)	3187 m	1557 F	1658 F	1479 F	1375 F	1348 F
PhH	3218 f	1543 m	1646 F	1508 F	1353 F	–
$[\text{Ag}(\text{PhH})_2]\text{NO}_3$ (2)	3226 f	1568 m	1646 F	1522 F	1353 F	1394 F
<i>p</i> NO <sub>2</sub>	3207 f	1563 m	1673 F	1524 F	1350 F	–
$[\text{Ag}(\text{pNO}_2)_2]\text{NO}_3$ (3)	3210 m	1566 m	1676 F	1520 F	1278 F	1352 F
<i>p</i> HCl	3227 f	1543 m	1647 F	1509 F	1354 F	–
$[\text{Ag}(\text{pHCl})_2]\text{NO}_3$ (4)	3227 f	1568 m	1646 F	1523 F	1350 F	1395 F
<i>o</i> HCl	3199 m	1567 F	1679 F	1480 F	1350 F	–
$[\text{Ag}(\text{oHCl})_2]\text{NO}_3$ (5)	3196 m	1562 F	1676 F	1472 F	1292 F	1350 F

Intensidades das bandas: (F)  $\equiv$  forte; (m)  $\equiv$  média; (f)  $\equiv$  fraca.



**Figura 3.6** Espectros no infravermelho do complexo  $[\text{Ag}(\text{pHCl})_2]\text{NO}_3$  (4) (vermelho) e o ligante *p*HCl (preto).

### 3.4 Análise estrutural de difração de raios X por monocristal

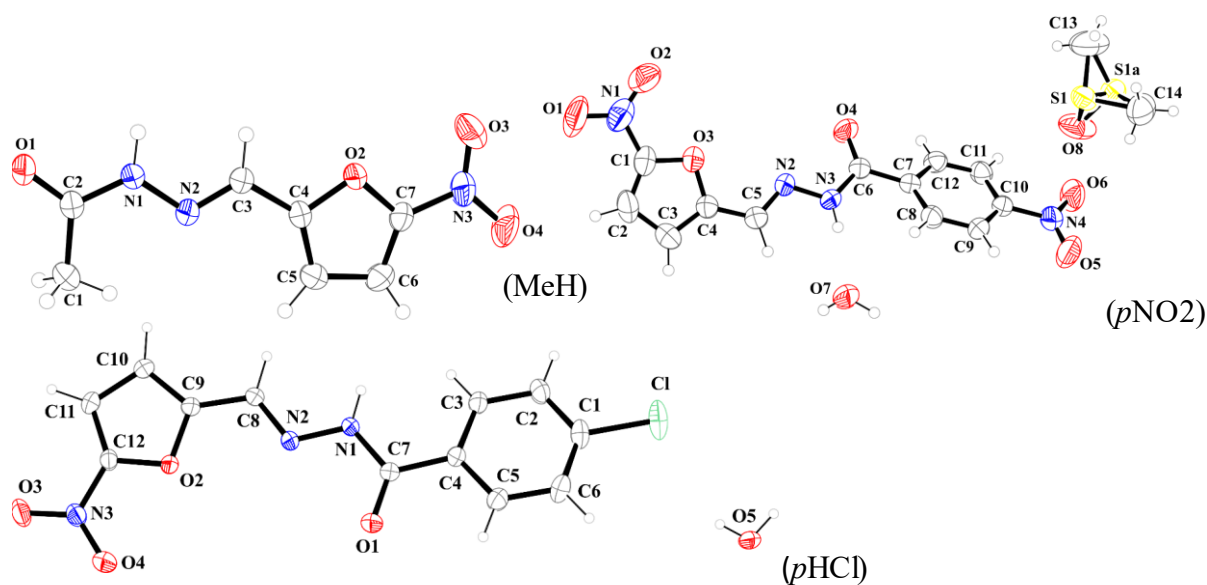
Monocristais adequados para análise de difração de raios X dos ligantes MeH, *p*NO<sub>2</sub> e *p*HCl e dos complexos  $[\text{Ag}(\text{MeH})_2]\text{NO}_3$  (1),  $[\text{Ag}(\text{PhH})_2]\text{NO}_3$  (2) e  $[\text{Ag}(\text{oHCl})_2]\text{NO}_3$  (5) foram obtidos em temperatura ambiente a partir da evaporação da água mãe procedente das sínteses. Apesar dos ligantes estarem descritos na literatura, as estruturas cristalográficas são inéditas. A



discussão das análises estruturais dos ligantes será inicialmente apresentada, seguida pelos complexos.

### 3.4.1 Análise estrutural de difração de raios X por monocristal das hidrazonas

As hidrazonas MeH, *p*NO<sub>2</sub> e *p*HCl cristalizaram-se no sistema monoclinico apresentando grupo espacial P2<sub>1</sub>/c. A hidrazona MeH cristalizou-se com uma molécula do composto na unidade assimétrica. O ligante *p*NO<sub>2</sub> cristalizou-se com uma molécula do composto, uma molécula de DMSO e uma molécula de água e o ligante *p*HCl cristalizou-se com uma molécula do composto e uma molécula de água na unidade assimétrica (Figura 3.7). A célula unitária possui quatro fórmulas moleculares (*Z* = 4) para todas as hidrazonas. Nas Figuras 3.8, 3.9 e 3.10 estão mostradas as projeções da célula unitária nos eixos cristalográficos *a*, *b* e *c*. Os dados da coleta e refinamento das estruturas estão resumidos na Tabela 3.5.

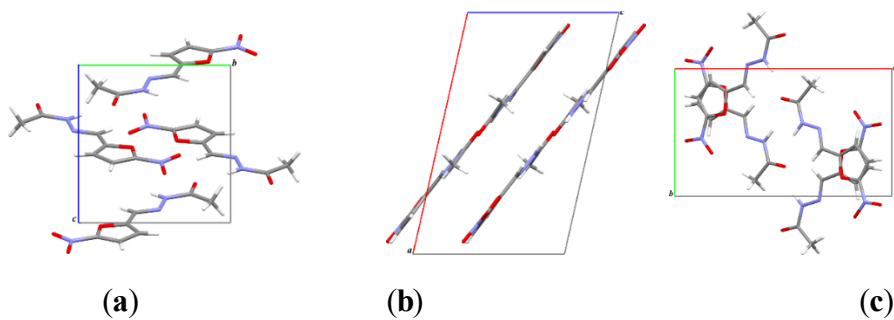


**Figura 3.7** Representação ORTEP das unidades assimétricas dos compostos MeH, *p*NO<sub>2</sub> e *p*HCl com elipsoides representando 50% de probabilidade.

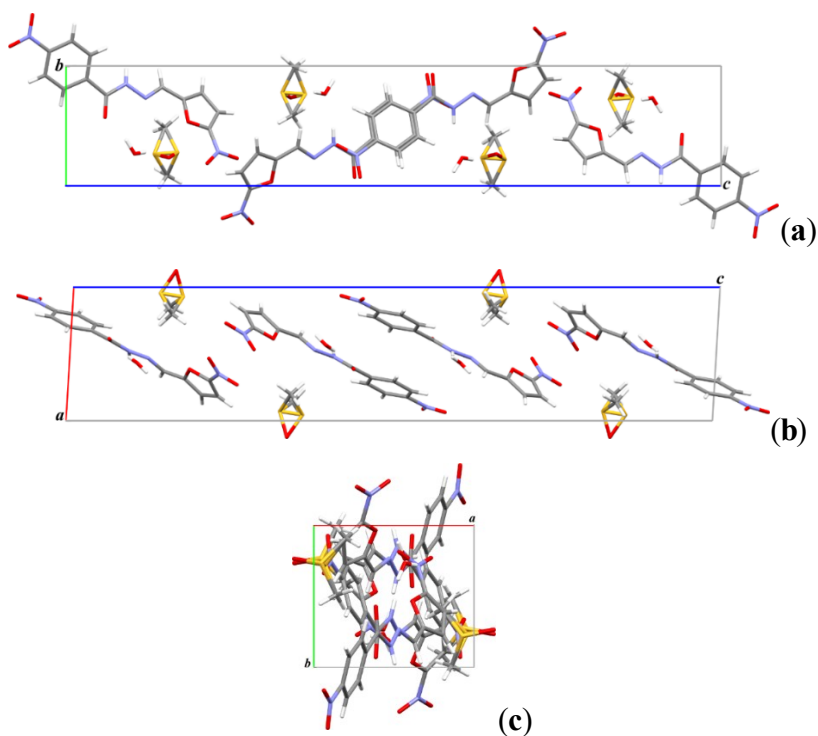
**Tabela 3.5** Dados relacionados à coleta, resolução e refinamento dos compostos dos ligantes.

Composto	MeH	<i>p</i> NO <sub>2</sub>	<i>p</i> HCl
Fórmula química	C <sub>7</sub> H <sub>7</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	C <sub>12</sub> H <sub>10</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub> Cl	C <sub>12</sub> H <sub>10</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub> Cl
Massa molecular / g mol <sup>-1</sup>	197,16	311,68	311,68
Sistema cristalino	Monoclínico	Monoclínico	Monoclínico
Grupo espacial	P2 <sub>1</sub> /c	P2 <sub>1</sub> /c	P2 <sub>1</sub> /c
a / Å	13,585(1)	10,8939(7)	10,8939(7)
b / Å	7,8364(5)	11,7375(4)	11,7375(4)
c / Å	8,3201(7)	11,6194(8)	11,6194(8)
α = γ / °	90,000	90,000	90,000
β / °	102,760(8)	113,559(8)	113,559(8)
V / Å <sup>3</sup>	863,9(1)	1361,90(16)	1361,90(16)
Temperatura / K	293(2)	293(2)	293(2)
Z	4	4	4
D <sub>calc</sub> / g cm <sup>-3</sup>	1,516	1,520	1,520
Tamanho do cristal / mm	0,11 x 0,25 x 0,26	0,16 x 0,33 x 0,71	0,16 x 0,33 x 0,71
μ(Mo Kα) / cm <sup>-1</sup>	0,127	0,153	0,153
Reflexões medidas /	21709 / 2326	35206 / 3681	35206 / 3681
R <sub>int</sub>	0,0306	0,0372	0,0372
Reflexões observadas [F <sub>o</sub> <sup>2</sup> > 2σ(F <sub>o</sub> <sup>2</sup> )]	1624	2844	2844
Parâmetros refinados	127	190	190
R <sub>obs</sub> [F <sub>o</sub> > 2σ(F <sub>o</sub> )]	0,0550	0,0439	0,0439
R <sub>all</sub>	0,0830	0,0609	0,0609
wR <sub>obs</sub> [F <sub>o</sub> <sup>2</sup> > 2σ(F <sub>o</sub> <sup>2</sup> )]	0,1460	0,1030	0,1030
wR <sub>all</sub>	0,1628	0,1106	0,1106
S	1,057	1,070	1,070
RMS / e Å <sup>-3</sup>	0,049	0,037	0,037

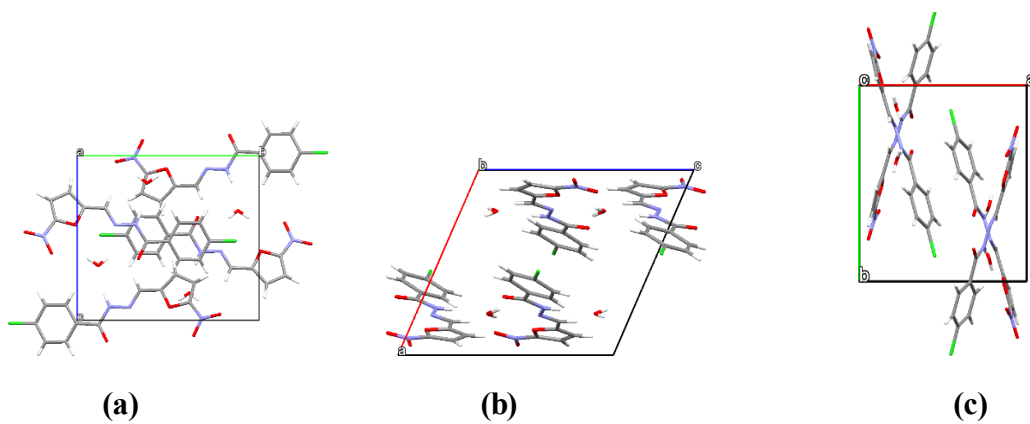
Todas as hidrazonas cristalizaram-se na conformação *E* em relação à ligação C3-N2 (MeH), C5-N2 (*p*NO<sub>2</sub>) e C8-N2 (*p*HCl), a qual é observada para as hidrazonas derivadas de aldeídos [7,21,22]. A estabilidade de MeH ocorre principalmente devido à ligação de hidrogênio intramolecular C1-H1A...N2 (d[C1...N2] = 2,7680(2) Å). As distâncias de ligação O4-C6-N3-N2-C5 sugerem deslocalização de elétrons (Tabela 3.6). A molécula possui alta planaridade de acordo com o ângulo igual a 1,6(2)° entre os planos de mínimos quadrados formados pelo anel de furano e pelo esqueleto de hidrazona.



**Figura 3.8** Célula unitária do cristal MeH ao longo a) do eixo a, b) do eixo b e c) do eixo c.



**Figura 3.9** Célula unitária do cristal *p*NO<sub>2</sub> ao longo a) do eixo a, b) do eixo b e c) do eixo c.



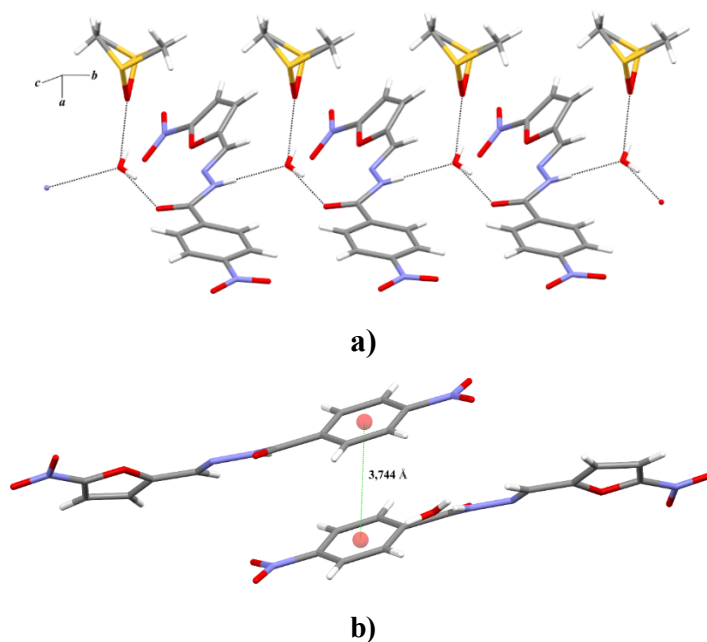
**Figura 3.10** Célula unitária do cristal *p*HCl ao longo a) do eixo a, b) do eixo b e c) do eixo c.

**Tabela 3.6** Distâncias e ângulos de ligação selecionados para os ligantes MeH, *p*NO<sub>2</sub> e *p*HCl.

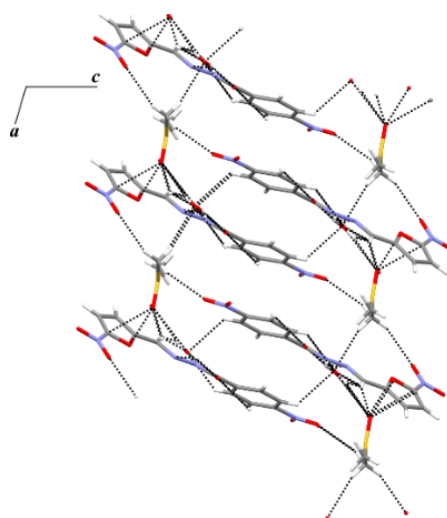
Composto	Distância de ligação / Å			
<b>MeH</b>	C2-O1	1,226(2)	N3-O3	1,211(2)
	C2-N1	2,603(2)	N3-O4	1,228(2)
	N1-N2	1,361 (2)		
	N2-C3	1,273 (2)		
<b><i>p</i>NO<sub>2</sub></b>	C1-N1	1,425(6)	N3-C6	1,357(4)
	N1-O1	1,229(5)	C6-O4	1,218(4)
	N1-O2	1,211(5)	C10-N4	1,472(5)
	C5-N2	1,279(5)	N4-O5	1,211(5)
	N2-N3	1,374(4)	N4-O6	1,216(4)
<b><i>p</i>HCl</b>	C12-N3	1,417(2)	N2-N1	1,369(2)
	N3-O4	1,229(2)	N1-C7	1,357(2)
	N3-O3	1,225(2)	C7-O1	1,219(2)
	C8-N2	1,272(2)	C1-C1	1,738(2)
Composto	Ângulo de ligação / °			
<b>MeH</b>	C1-C2-O1	107,36(5)	N2-C3-C4	130,70(6)
	N1-C2-O1	129,08(6)	C7-N3-O3	145,41(6)
	C2-N1-N2	66,79(6)	C7-N3-O4	95,28(6)
	N1-N2-C3	95,28(6)	O3-N3-O4	130,70(6)
<b><i>p</i>NO<sub>2</sub></b>	C1-N1-O1	116,0(5)	C7-C6-O4	121,8(3)
	C1-N1-O2	119,0(4)	O5-N4-O6	123,4(4)
	O1-N1-O2	124,9(5)	C10-N4-O5	118,3(3)
	C5-N2-N3	115,1(3)	C10-N4-O6	118,3(4)
	N2-N3-C6	117,5(3)	C4-C5-N2	120,4(3)
	N3-C6-O4	122,4(3)	C7-C6-N3	115,8(3)
<b><i>p</i>HCl</b>	C8-N2-N1	115,88(12)	C12-N3-O3	117,04(13)
	N2-N1-C7	117,56(11)	C12-N3-O4	118,42(13)
	N1-C7-O1	121,60(13)	C9-C8-N2	119,99(13)
	C4-C7-O1	121,53(13)	C4-C7-N1	116,87(12)
	O3-N3-O4	124,54(15)		

A molécula de água presente na estrutura forma ligações de hidrogênio com o ligante e com a molécula de DMSO da rede cristalina da hidrazona *p*NO<sub>2</sub>. As interações de hidrogênio formam uma rede unidimensional (Figura 3.11a) ao longo do eixo cristalográfico *b*. Além dessa interação, o sólido também é estabilizado por interações de empacotamento  $\pi$  (Figura 3.11b) entre os anéis aromáticos de moléculas do ligante ao longo do eixo cristalográfico *a*, cuja

distância centroide-centroide é de 3,744 Å. Interações mais fracas do tipo  $\text{CH}\cdots\text{O}$  e  $\text{NH}\cdots\text{O}$  entre as moléculas do ligante e  $\text{CH}\cdots\text{O}$  com as moléculas de DMSO e o ligante formam o arranjo tridimensional do cristal (Figura 3.12).



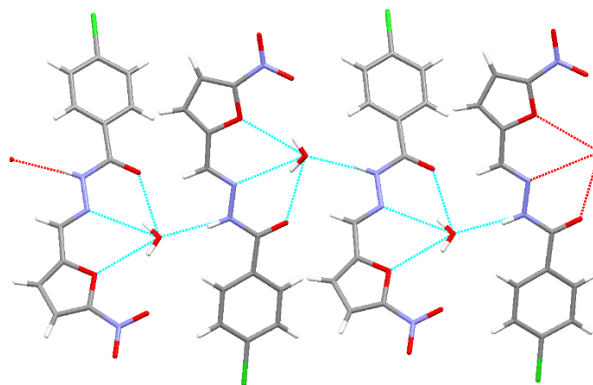
**Figura 3.11** a) Ligações de hidrogênio formando uma rede unidimensional no cristal  $p\text{NO}_2$ . b) Interação de empacotamento  $\pi$  observada entre os anéis aromáticos do ligante.



**Figura 3.12** Interações fracas do tipo  $\text{CH}\cdots\text{O}$  e  $\text{NH}\cdots\text{O}$  presentes no cristal  $p\text{NO}_2$ .

Para a hidrazona  $p\text{HCl}$ , as distâncias de ligação  $\text{C7}=\text{O1}$  e  $\text{C8}=\text{N2}$  são 1,219(2) Å e 1,272(2) Å, respectivamente, como esperado para ligações duplas. No entanto, as distâncias de

ligações para N2-N1 [1,369(2) Å] e N1-C7 [1,357(2) Å] são intermediárias entre o caráter de ligação simples [N-N; 1,45 Å e C-N; 1,47 Å] e ligação dupla [N=N; 1,25 Å e C=N; 1,28 Å] devido à deslocalização de elétrons  $\pi$  ao longo da cadeia [23–25]. Estruturas cristalinas de hidrazonas *para* substituídas mono-hidratadas são relatadas na literatura [22]. A estrutura molecular da hidrazona *p*HCl é próxima a planar e a presença de fortes e fracas ligações de hidrogênio intermoleculares por intermédio da molécula de água [d(N1 $\cdots$ O5<sup>*i*</sup>) = 2,881(2) Å e A(N1-H1n $\cdots$ O5<sup>*i*</sup>) = 171°; d(O5 $\cdots$ O1<sup>*ii*</sup>) = 2,888(2) Å e A(O5-H5a $\cdots$ O1<sup>*ii*</sup>) = 144°; d(O5 $\cdots$ N2<sup>*ii*</sup>) = 3,034(2) Å e A(O5-H5a $\cdots$ N2<sup>*ii*</sup>) = 143° e d(O5 $\cdots$ O2<sup>*ii*</sup>) = 3,012(1) Å e A(O5-H5b $\cdots$ O2<sup>*ii*</sup>) = 145°] (operação de simetria: *i* (x, 1,5 - y, -½ + z) *ii* (x, -1 + y, z)) (Tabela 3.7), justificam a estabilização da configuração *E* em relação a ligação C8=N2 (Figura 3.13).



**Figura 3.13** Ligações de hidrogênio formando uma rede unidimensional no cristal *p*HCl.

**Tabela 3.7** Geometria das ligações de hidrogênio nos ligantes MeH, *p*NO<sub>2</sub> e *p*HCl.

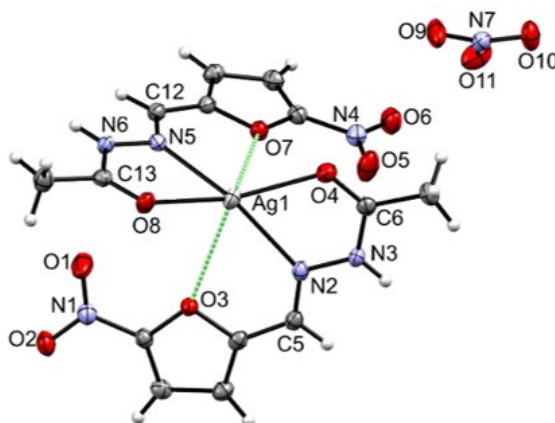
Composto	D-H $\cdots$ A	D-H / Å	H $\cdots$ A / Å	D $\cdots$ A / Å	D-H $\cdots$ A / °
MeH	N1-H1n $\cdots$ O1 <sup><i>i</i></sup>	0,900	1,970	2,853(2)	164,00
	C1-H1a $\cdots$ N2	0,96	2,290	2,768(2)	110,00
	C3-H3 $\cdots$ O1 <sup><i>i</i></sup>	0,95	2,470	3,230(2)	136,00
	C5-H5 $\cdots$ O3 <sup><i>ii</i></sup>	0,93	2,530	3,439(3)	167,00
	C6-H6 $\cdots$ O4 <sup><i>iii</i></sup>	0,93	2,380	3,251(3)	156,00
<i>p</i> NO <sub>2</sub>	N3-H3n $\cdots$ O7	0,81	2,060	2,865(4)	169,00
	O7-H7a $\cdots$ O8 <sup><i>i</i></sup>	0,73	2,220	2,916(5)	162,00
	O7-H7b $\cdots$ O4 <sup><i>ii</i></sup>	0,91	2,010	2,895(4)	165,00
	O7-H7b $\cdots$ N2 <sup><i>ii</i></sup>	0,91	2,580	3,158(4)	122,00
	C5-H5a $\cdots$ O7	0,98	2,510	3,317(5)	139,00
C5-H5a $\cdots$ O8 <sup><i>i</i></sup>	0,98	2,430	3,308(5)	148,00	
<i>p</i> HCl	N1-H1n $\cdots$ O5 <sup><i>i</i></sup>	0,86	2,030	2,881(2)	171,00
	O5-H5a $\cdots$ O1 <sup><i>ii</i></sup>	0,82	2,190	2,888(2)	144,00
	O5-H5a $\cdots$ N2 <sup><i>ii</i></sup>	0,82	2,340	3,034(2)	143,00
	O5-H5b $\cdots$ O2 <sup><i>ii</i></sup>	0,77	2,350	3,012(1)	145,00

Códigos de simetria: MeH= *i* (1 - x, - ½ + y, - ½ - z); *ii* (x, 1 + y, z); *iii* (- x, ½ + y, ½ - z); *p*NO<sub>2</sub>= *i* (1 - x, 1 - y, 1 - z); *ii* (x, 1 + y, z); *p*HCl= *i* (x, 1,5 - y, -½ + z); *ii* (x, -1 + y, z).

### 3.4.2 Análise estrutural de difração de raios X por monocristal dos complexos de prata

O íon prata(I), com configuração eletrônica  $d^{10}$  é um ácido macio de Lewis, possui uma esfera de coordenação relativamente flexível e pode exibir complexos com diversos tipos de geometria de coordenação, tais como linear, trigonal plano, tetraédrica, piramidal quadrática e octaédrica, com vários graus de distorções [26,27]. A prata(I) tem preferência geral para formar ligações com átomos doadores de elétrons na ordem  $S > N > O$  [28]. Maiores números de coordenação são bastante raros, e em geral complexos de prata(I) hexacoordenados estão entre os mais raros na literatura [26,29]. O resumo dos dados coletados para os três complexos, bem como os refinamentos das estruturas estão dispostos na Tabela 3.14.

No complexo  $[\text{Ag}(\text{MeH})_2]\text{NO}_3$  (**1**), o íon prata(I) encontra-se em um arranjo octaédrico distorcido, ligado a duas hidrazonas neutras, pelo sistema N,O(imínico), e uma interação com o oxigênio do furano, apresentando também na estrutura o  $\text{NO}_3^-$  como contra íon (Figura 3.14). O complexo  $[\text{Ag}(\text{MeH})_2]\text{NO}_3$  (**1**) cristalizou-se no sistema triclinico com grupo espacial  $P\bar{1}$  e Z igual a 2, possuindo duas fórmulas moleculares por célula unitária. Os dois ligantes adotaram a conformação *EE* em relação as ligações C12-N5 e C5-N2. A comparação das distâncias de ligação em MeH e no complexo (**1**) revelou que o esqueleto da hidrazona apresentou valores semelhantes e manteve a característica de deslocalização eletrônica após a complexação (Tabela 3.8).



**Figura 3.14** Diagrama Mendeleev do complexo  $[\text{Ag}(\text{MeH})_2]\text{NO}_3$  (**1**) com elipsoides térmicas representados a um nível de probabilidade de 50 %. Interações  $\text{Ag1} \cdots \text{O}$  são mostradas usando a linha verde.

O modo de coordenação permite a formação de dois anéis quelantes de cinco membros, nos quais os ângulos quelatos  $\text{N2-Ag1-O4}$  e  $\text{N5-Ag1-O8}$  são  $69,66(5)^\circ$  e  $69,71(5)^\circ$ , respectivamente. O complexo apresenta ângulos *trans*  $\text{N2-Ag1-N5}$  e  $\text{O4-Ag1-O8}$  com valores

de 142,02(5)° e 122,94(5)° e ângulos *cis* N2-Ag1-O8 e N5-Ag1-O4 130,53(5)° e 131,76(5)°. Além disso, duas interações intramoleculares foram observadas entre os átomos de oxigênio de furano e prata(I), com  $d[\text{Ag}\cdots\text{O}3] = 2,9806(13) \text{ \AA}$  e  $d[\text{Ag}\cdots\text{O}7] = 2,9805(14) \text{ \AA}$  (Figura 3.14). O metal também apresentou uma interação com o átomo C3 do anel furano de uma molécula vizinha, com  $d[\text{Ag}1\cdots\text{C}3] = 3,391(2) \text{ \AA}$ .

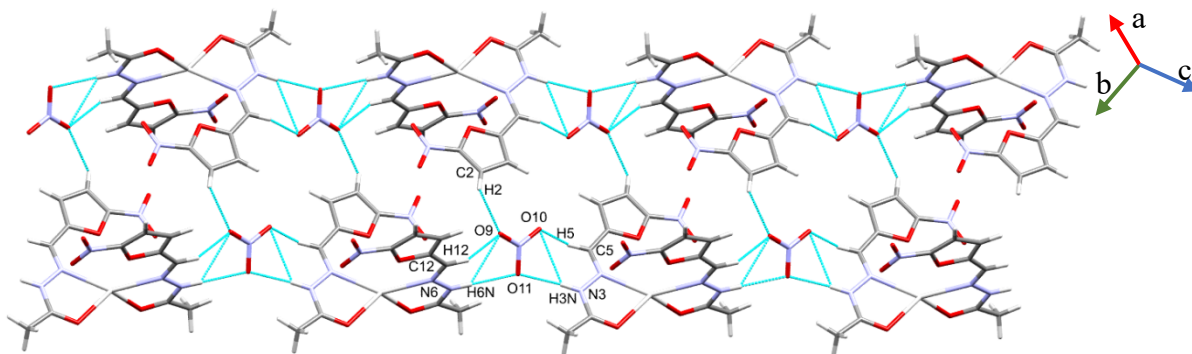
O complexo  $[\text{Ag}(\text{MeH})_2]\text{NO}_3$  (**1**) apresenta as distâncias de ligação Ag1-O4 [2,378(7) Å], Ag1-O8 [2,406(1) Å], Ag1-N2 [2,313(1) Å] e Ag1-N5 [2,332(1) Å], o que permite a formação de dois anéis quelantes de cinco membros similares aos relatados na literatura [30,31]. Essas distâncias também são menores que a soma dos raios de van der Waals dos átomos de Ag e O (3,24 Å) e dos átomos de Ag e N (3,27 Å) indicando um forte caráter covalente dessas ligações [32]. As distâncias de ligações Ag-O e Ag-N de  $[\text{Ag}(\text{MeH})_2]\text{NO}_3$  (**1**) são menores que encontradas para o complexo  $[\text{Ag}(\text{oHCl})_2]\text{NO}_3$  (**5**), nas quais estão entre 2,517(2) Å e 2,383(2) Å, respectivamente, o que mostra que o complexo  $[\text{Ag}(\text{MeH})_2]\text{NO}_3$  (**1**) apresenta ligação Ag-ligante com maior caráter covalente. Além disso, as distâncias de ligação N5-C12 [1,283(3) Å], N2-C5 [1,283(3) Å], C13-O8 [1,229(2) Å] e C6-O4 [1,229(2) Å] indicam um forte caráter de ligação dupla, mesmo após a complexação do ligante com a prata(I). No entanto, as distâncias de ligação N6-C13 [1,356(3) Å], N3-C6 [1,356(3) Å], N2-N3 [1,373(2) Å] e N5-N6 [1,373(2) Å] são intermediárias entre o caráter de ligação dupla (N=N; 1,25 Å e C=N; 1,28 Å) e simples (N-N; 1,45 Å e C-N; 1,47 Å), justificado pela deslocalização de elétrons  $\pi$  ao longo da cadeia da hidrazona [23,25].

**Tabela 3.8** Distâncias e ângulos de ligação selecionados da esfera de coordenação do composto  $[\text{Ag}(\text{MeH})_2]\text{NO}_3$  (**1**).

Distância de ligação / Å			
Ag1-N2	2,313(1)	Ag1-O4	2,378(7)
Ag1-N5	2,332(1)	Ag1-O8	2,406(1)
O8-C13	1,229(2)	N2-C5	1,283(3)
O4-C6	1,229(2)	N5-N6	1,373(2)
N5-C12	1,283(3)	C6-N3	1,356(3)
N2-N3	1,373(2)	C13-N6	1,356(3)
N1-O1	1,220(2)	N4-O5	1,222(2)
Ag1 $\cdots$ O3	2,9806(13)	N1-O2	1,228(2)
Ag1 $\cdots$ O7	2,9805(14)	N4-O6	1,227(2)
Ângulo de ligação / °			
O4-Ag1-O8	122,94(5)	O4-Ag1-N2	69,66(5)
O4-Ag1-N5	131,76(5)	O8-Ag1-N2	130,53(5)
O8-Ag1-N5	69,71(5)	N5-Ag1-N2	142,02(5)



Na Figura 3.15 são apresentadas as ligações de hidrogênio do tipo N-H...O para o complexo  $[\text{Ag}(\text{MeH})_2]\text{NO}_3$  (**1**). Pode-se observar que a conformação do empacotamento cristalino é mantida pelas interações intermoleculares do tipo N-H...O, envolvendo o oxigênio do íon  $\text{NO}_3^-$  [ $d(\text{N6}\cdots\text{O11}^i)=3,053 \text{ \AA}$  e  $A(\text{N6-H6}\cdots\text{O11}^i)=161^\circ$ ], [ $d(\text{N3}\cdots\text{O11}^{ii})=2,966 \text{ \AA}$  e  $A(\text{N3-H3}\cdots\text{O11}^{ii})=163^\circ$ ], o que permite explicar o efeito de distorção na estrutura do complexo  $[\text{Ag}(\text{MeH})_2]\text{NO}_3$  (**1**) (Tabela 3.9) [30].



**Figura 3.15** Ligações de hidrogênio intermolecular na estrutura do cristal do complexo (**1**).

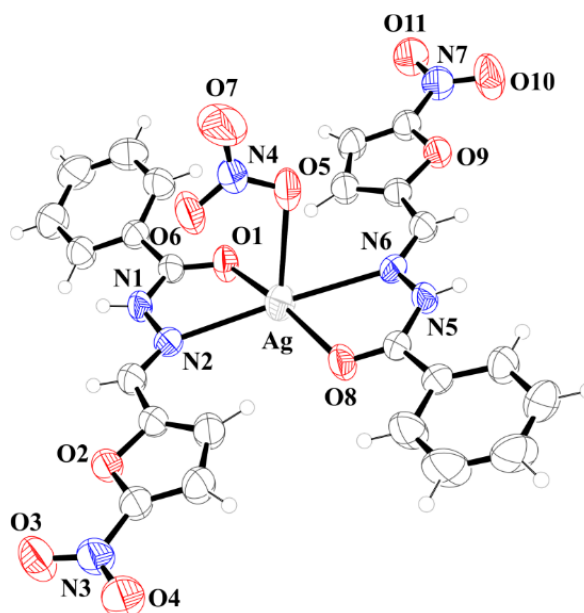
**Tabela 3.9** Parâmetros para as ligações de hidrogênio clássicas e não clássicas ( $\text{\AA}$ ,  $^\circ$ ) do  $[\text{Ag}(\text{MeH})_2]\text{NO}_3$  (**1**).

$D\text{---}H\cdots A$	Distância ( $\text{\AA}$ )			Ângulo ( $^\circ$ )
	$D\text{---}H$	$H\cdots A$	$D\cdots A$	$D\text{---}H\cdots A$
$\text{N6}\text{---}\text{H6}\cdots\text{O11}^i$	0,86	2,13	2,9660 (1)	161
$\text{N3}\text{---}\text{H6}\cdots\text{O11}^{ii}$	0,86	2,23	3,0531 (1)	163
$\text{C10}\text{---}\text{H10}\cdots\text{O4}^{iii}$	0,93	2,57	3,0600 (1)	113
$\text{C5}\text{---}\text{H5}\cdots\text{O8}^{iv}$	0,93	2,57	3,0582 (1)	113

Operadores de simetria: (i)  $-x, -y, 1-z$ ; (ii)  $1-x, 1-y, 1-z$ ; (iii)  $1-x, -y, 2-z$ ; (iv)  $1-x, -y, 1-z$

Na estrutura do complexo  $[\text{Ag}(\text{PhH})_2\text{NO}_3]$  (**2**) o íon prata está pentacoordenado, apresentando geometria piramidal quadrática levemente distorcida. O centro metálico está ligado a duas moléculas neutras de hidrazonas pelos átomos de N2 (nitrogênio azometínico) e O1 (oxigênio carbonílico) atuando como ligantes bidentados e um íon nitrato coordenado monodentado à prata pelo átomo de oxigênio (Figura 3.16). Os dois ligantes no complexo adotaram a conformação *EE* associada à rotação na ligação C=N. O complexo  $[\text{Ag}(\text{PhH})_2\text{NO}_3]$  (**2**) cristalizou-se no sistema triclinico com grupo espacial  $P\bar{1}$  e Z igual a 2, possuindo duas fórmulas moleculares na célula unitária (Figura 3.17). É importante ressaltar que o complexo apresenta estrutura no estado sólido diferente do observado em solução. Isso pode ser

corroborado pelos dados de condutividade molar, que sugerem a presença de um composto iônico, com o nitrato como contra íon. Essas características diferentes nos dois estados da matéria podem ser explicadas pela interação observada entre o átomo de prata(I) e o oxigênio do nitrato. A interação Ag-O5 ( $d[\text{Ag-O5}] = 2,609(2) \text{ \AA}$ ) foi maior do que a média da ligação Ag-O ( $2,322(2) \text{ \AA}$ ) no ligante quelato, o que pode explicar a formação de espécies iônicas em solução devido à quebra da ligação Ag-O (Tabela 3.10).



**Figura 3.16** Representação ORTEP do complexo  $[\text{Ag}(\text{PhH})_2\text{NO}_3]$  (**2**) com elipsoides representadas com um nível de 50% de probabilidade.

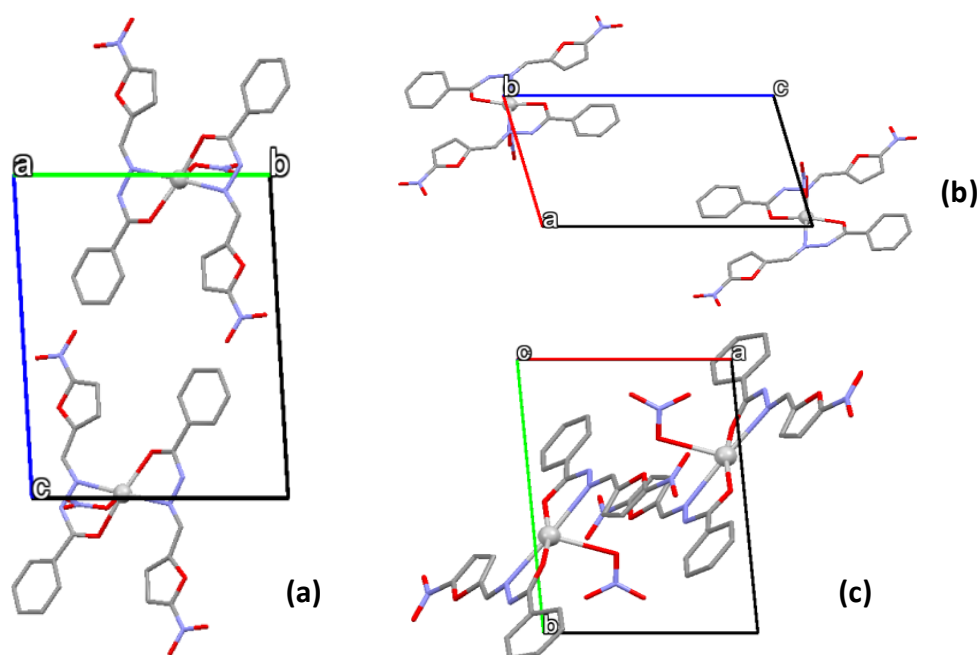
As distâncias de ligação Ag-N e Ag-O para o complexo  $[\text{Ag}(\text{PhH})_2\text{NO}_3]$  (**2**): Ag-N2 [2,570(2) Å], Ag-N6 [2,561(2) Å], Ag-O1 [2,321(2) Å], Ag-O8 [2,323(2) Å], e Ag-O5 ( $\text{NO}_3^-$ ) [2,609(2) Å] são similares aos complexos com mesma geometria relatados na literatura [33–35]. Além disso, as distâncias de ligação N2-C8 [1,279(3) Å], N6-C20 [1,277(3) Å], O1-C7 [1,227(3) Å] e O8-C19 [1,226(3) Å] sugerem um forte caráter de ligação dupla. Ademais, as distâncias de ligação N2-N1 [1,365(3) Å], N5-N6 [1,369(3) Å], N1-C7 [1,348(3) Å] e N5-C19 [1,352(3) Å] são intermediárias entre o caráter de ligação dupla [N=N; 1,25 Å e C=N; 1,28 Å] e simples [N-N; 1,45 Å e C-N; 1,47 Å], justificado pela deslocalização de elétrons  $\pi$  ao longo da cadeia da hidrazona [23,25].

Os ângulos *cis* O1-Ag-O5 [88,82(8)°], O1-Ag-N2 [67,40(6)°], O1-Ag-N6 [113,87(6)°], e os ângulos *trans* O1-Ag-O8 [167,19(8)°], N2-Ag-N6 [177,05(6)°] indicam uma geometria piramidal quadrática distorcida (Tabela 3.10). Complexos de prata(I) com mesma geometria

são encontrados na literatura [33–35]. Na Figura 3.17 é apresentada a célula unitária do cristal  $[\text{Ag}(\text{PhH})_2\text{NO}_3]$  (**2**) ao longo dos eixos *a*, *b* e *c*.

**Tabela 3.10** Distâncias e ângulos de ligação da esfera de coordenação do íon  $\text{Ag}^+$  no composto  $[\text{Ag}(\text{PhH})_2\text{NO}_3]$  (**2**).

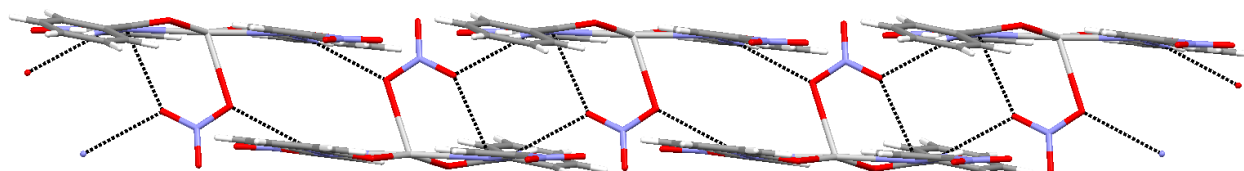
Distância de ligação / Å			
Ag-O1	2,321(2)	Ag-N2	2,570(2)
Ag-O5	2,609(2)	Ag-N6	2,561(2)
Ag-O8	2,323(2)		
Ângulo de ligação / °			
O1-Ag-O5	88,82(8)	O5-Ag-N6	70,99(7)
O1-Ag-O8	167,19(8)	O8-Ag-N2	83,75(6)
O1-Ag-N2	67,40(6)	O8-Ag-N6	66,69(6)
O1-Ag-N6	113,87(6)	N2-Ag-N6	177,05(6)
O5-Ag-O8	103,07(7)	O5-Ag-O6	45,00(6)
O5-Ag-N2	111,86(8)	N4-O5-Ag	104,73(6)



**Figura 3.17** Célula unitária do complexo  $[\text{Ag}(\text{PhH})_2\text{NO}_3]$  (**2**) ao longo a) do eixo *a*, b) do eixo *b* e c) do eixo *c*.

O composto  $[\text{Ag}(\text{PhH})_2\text{NO}_3]$  (**2**) é estabilizado por ligações de hidrogênio entre o íon nitrato e o átomo de prata formando uma rede unidimensional mostrada na Figura 3.18. A conformação do empacotamento da rede cristalina é mantida por interações intermoleculares do tipo  $\text{N}-\text{H}\cdots\text{O}$ :  $[\text{d}(\text{N}1\cdots\text{O}6^i) = 2,831(3) \text{ \AA}$  e  $\text{A}(\text{N}1-\text{H}1\text{n}\cdots\text{O}6^i) = 160(3)^\circ]$  e  $[\text{d}(\text{N}5\cdots\text{O}5^{ii}) = 2,887(4) \text{ \AA}$  e  $\text{A}(\text{N}5-\text{H}5\text{n}\cdots\text{O}5^{ii}) = 155(3)^\circ]$  (Tabela 3.11). Além disso, interações de empacotamento  $\pi\cdots\pi$  estão presentes como mostrado na Figura 3.19, cujas distâncias

centroide-centroide são iguais à 3,756 e 3,988 Å, entre os anéis furano e fenil respectivamente, auxiliando também na estabilização da rede cristalina [10,36]. Esse tipo de interação desempenha papel importante em sistemas biológicos, como estabilização de proteínas, empacotamento dos pares de bases do DNA e interações fármaco-receptor [37].

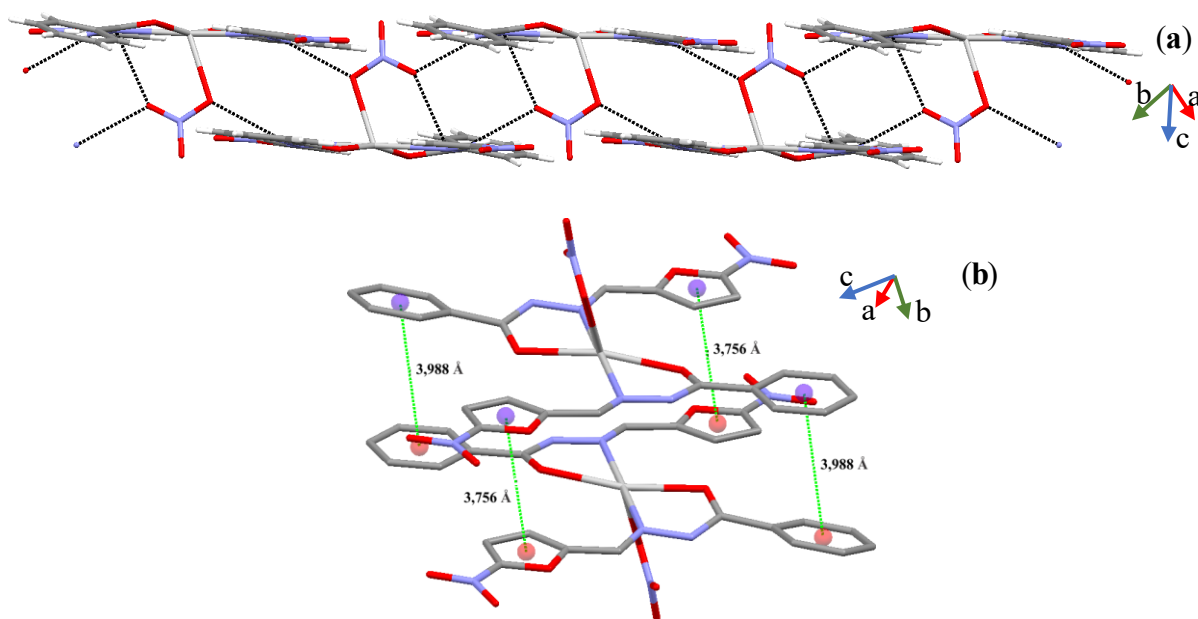


**Figura 3.18** Ligações de hidrogênio formando uma rede unidimensional no complexo  $[Ag(PhH)_2NO_3]$  (2).

**Tabela 3.11** Geometria das ligações de hidrogênio no composto  $[Ag(PhH)_2NO_3]$  (2).

D-H...A	D-H / Å	H...A / Å	D...A / Å	D-H...A / °
N1-H1n...O6 <sup>i</sup>	0,81(3)	2,06(3)	2,831(3)	160(3)
N5-H5n...O5 <sup>ii</sup>	0,79(3)	2,15(3)	2,887(4)	155(3)

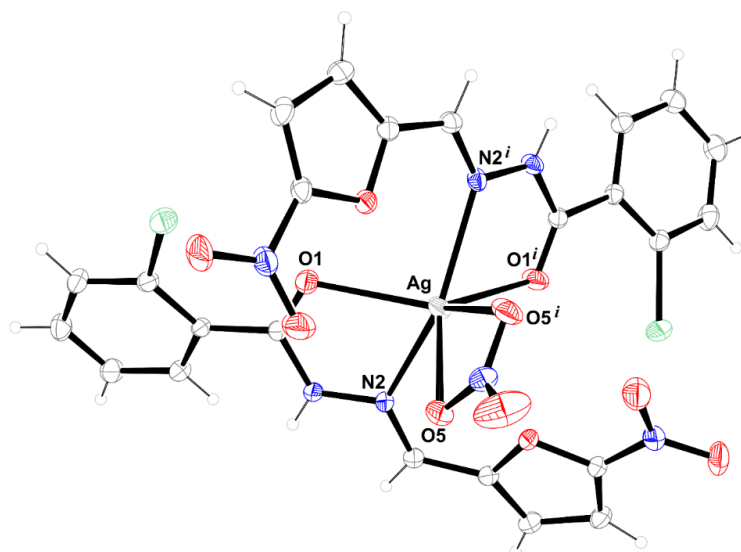
Códigos de simetria: *i* (1 - *x*, 1 - *y*, - *z*) *ii* (- *x*, 2 - *y*, - *z*)



**Figura 3.19** (a) redes 1-D por ligações de hidrogênio e (b) interações  $\pi \cdots \pi$  no complexo  $[Ag(PhH)_2NO_3]$  (2). Os átomos de hidrogênio em (b) foram removidos para clareza.

Na estrutura do complexo  $[Ag(oHCl)_2NO_3]$  (5), o íon prata está hexacoordenado, ligado a duas moléculas neutras de hidrazonas pelos átomos de N2 (nitrogênio azometínico) e O1 (oxigênio carbonílico) e um íon nitrato coordenado pelos dois átomos de oxigênio, ambos

atuando como ligantes bidentados (Figura 3.20). Os átomos doadores da hidrazona estão localizados numa configuração *trans*. Todos os ângulos e distâncias de ligações estão em sua faixa descrita na literatura [38] (Tabela 3.12). O complexo  $[Ag(oHCl)_2NO_3]$  (**5**) cristalizou-se no sistema monoclinico com grupo espacial  $C2/c$  e  $Z$  igual a 4, possuindo quatro fórmulas moleculares na célula unitária (Figura 3.21). Além disso, as hidrazonas apresentam configuração *EE* em relação à ligação  $C=N$ , corroborando com a RMN de  $^1H$ , o qual apresenta configuração *E* majoritária em solução.



**Figura 3.20** Representação ORTEP do complexo  $[Ag(oHCl)_2NO_3]$  (**5**) com elipsoides representadas com um nível de 50% de probabilidade. Código de simetria  $i(1-x, y, \frac{1}{2}-z)$ .

O complexo apresenta distâncias de ligação Ag-O1 (L), Ag-N2 (L) e Ag-O5 ( $NO_3^-$ ) diferentes entre si, cujos valores são 2,517(2), 2,383(2) e 2,603(2) Å, respectivamente. A prata(I) está hexacoordenada, com dois anéis quelatos de cinco membros com a hidrazona e um anel quelato de quatro membros com o nitrato, similares aos relatados na literatura [38–40]. Essas distâncias são significativamente menores que a soma dos raios de van der Waals dos átomos de Ag e do O (3,24 Å) e dos átomos de Ag e N (3,27 Å), indicando um forte caráter covalente dessas ligações [32]. Comprimentos de ligação entre prata(I) e o átomo doador maiores que 2,70–2,72 Å são consideradas interações fracas [30].

Em um complexo octaédrico perfeito, o ângulo entre os átomos doadores *cis* devem ser de  $90^\circ$ , enquanto o ângulo entre os dois átomos doadores *trans* devem ser de  $180^\circ$ . Os ângulos O1-Ag-N2 [ $66,79(6)^\circ$ ], O1<sup>i</sup>-Ag-N2<sup>i</sup> [ $66,79(6)^\circ$ ] e O5-N4-O5 [ $115,1(3)^\circ$ ] e os ângulos *trans* N2-Ag-N2<sup>i</sup> [ $145,41(6)^\circ$ ] e O1-Ag-O1<sup>i</sup> [ $118,91(5)^\circ$ ] indicam que o complexo não apresenta uma geometria octaédrica regular. Esses dados indicam uma geometria intermediária entre um

octaédrico e um prisma trigonal ao redor do centro metálico, em que o ligante hidrazona representa a base do prisma trigonal distorcido e os dois átomos de oxigênio do nitrato a parte de cima da base. Complexo de prata(I) com estrutura semelhante é descrito por Soliman *et al.* (2017) [26].

Young e Hanton (2008) [30] mencionam um complexo de prata(I) hexacoordenado, publicado por Nasielski *et al.* (1988) [41] em que esses últimos autores atribuem a geometria de coordenação quadrática plana altamente distorcida, atribuída ao íon nitrato, o responsável pelo desvio da coplanaridade. O complexo possui duas ligações longas e duas curtas a dois ligantes cristalograficamente independentes [2.337(5)-2.570(4) Å]. Nasielski *et al.* (1988) [41] sugerem que as ligações Ag-O(NO<sub>3</sub><sup>-</sup>) [2,541(10) Å] e [2,656(16) Å] são muito longas para serem consideradas covalentes e muito curtas para serem independentes. No entanto, Young e Hanton (2008) [30] consideram que o complexo possui interação bastante significativa entre a prata(I) e o íon nitrato e deve ser descrito como hexacoordenado e não pseudo-quadrático planar. Essa abordagem corrobora com a estrutura do complexo relatado aqui, em que o [Ag(*o*HCl)<sub>2</sub>NO<sub>3</sub>] (**5**) apresenta geometria entre um octaédrico e um prisma trigonal distorcido.

Nas Figuras 3.21 e 3.22 são mostradas a célula unitária do cristal [Ag(*o*HCl)<sub>2</sub>NO<sub>3</sub>] (**5**) ao longo dos eixos *a*, *b* e *c* e a ligação de hidrogênio do tipo NH<sup>+</sup>...O, nesta ordem. As interações intermoleculares de hidrogênio [d(N1...O5<sup>ii</sup>)= 2,795(3) Å e A(N1-H1n...O5<sup>ii</sup>)= 160(2)°] (Tabela 3.13) envolvem o átomo de oxigênio do nitrato, o que permite manter a rede do empacotamento cristalino (Figura 3.22). Interações intramoleculares também estão presentes, tais como [d(O5...O4)= 3,018 Å], [d(Cl...O1)= 2,877 Å] e [d(O5...N1)= 2,795 Å]. Ademais, as distâncias de ligação O1-(C=O) e de N2-C8 no complexo [Ag(*o*HCl)<sub>2</sub>NO<sub>3</sub>] (**5**) são de 1,217(2) Å e 1,278(3) Å, indicando um forte caráter de ligação dupla [23].

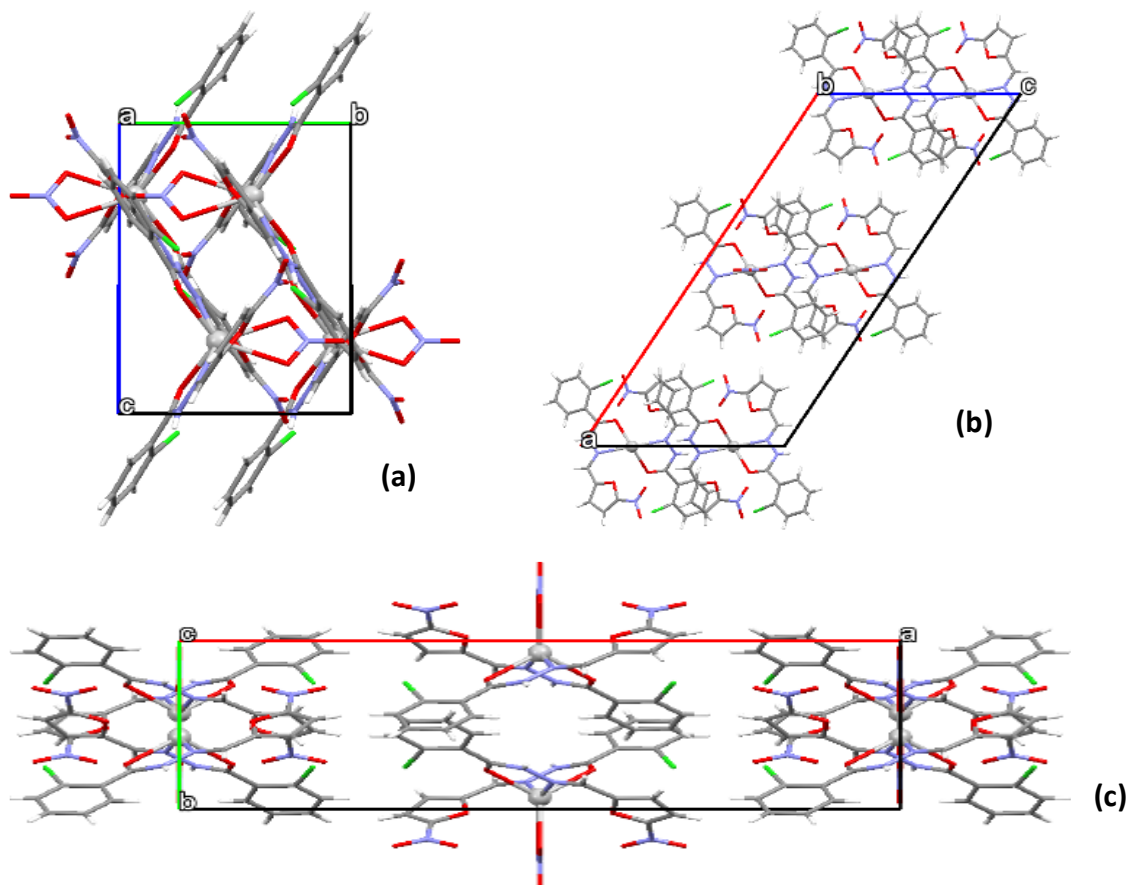
**Tabela 3.12** Distâncias e ângulos de ligação da esfera de coordenação do íon Ag<sup>+</sup> no composto [Ag(*o*HCl)<sub>2</sub>NO<sub>3</sub>] (**5**).

Distância de ligação / Å			
Ag-O1	2,517(2)	Ag-N2	2,383(2)
Ag-O5	2,603(2)		
Ângulo de ligação / °			
O1-Ag-O5	107,36(5)	O5-Ag-N2 <sup>i</sup>	130,70(6)
O1-Ag-O5 <sup>i</sup>	129,08(6)	N2-Ag-N2 <sup>i</sup>	145,41(6)
O1-Ag-N2	66,79(6)	N2-Ag-O1 <sup>i</sup>	95,28(6)
O1-Ag-N2 <sup>i</sup>	95,28(6)	N2-Ag-O5 <sup>i</sup>	130,70(6)
O1-Ag-O1 <sup>i</sup>	118,91(5)	O1 <sup>i</sup> -Ag-O5 <sup>i</sup>	107,36(5)
O5-Ag-O1 <sup>i</sup>	129,08(6)	O1 <sup>i</sup> -Ag-N2 <sup>i</sup>	66,79(6)
O5-Ag-O5 <sup>i</sup>	47,93(5)	O5 <sup>i</sup> -Ag-N2 <sup>i</sup>	83,75(6)
O5-Ag-N2	83,75(6)		

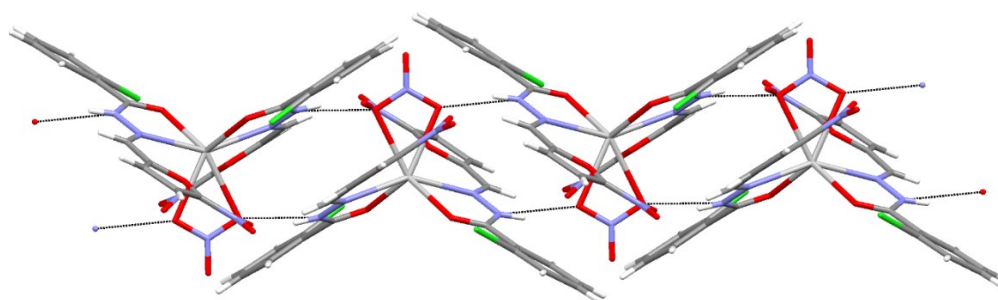
**Tabela 3.13** Geometria da ligação de hidrogênio no composto  $[Ag(oHCl)_2NO_3]$  (**5**).

D-H...A	D-H / Å	H...A / Å	D...A / Å	D-H...A / °
N1-H1n...O5 <sup>ii</sup>	0,81	2,023	2,795(3)	160(2)

Código de simetria:  $ii(1 - x, -y, -z)$



**Figura 3.21** Célula unitária do complexo  $[Ag(oHCl)_2NO_3]$  (**5**) ao longo a) do eixo a, b) do eixo b e c) do eixo c.



**Figura 3.22** Ligação de hidrogênio do tipo  $NH \cdots O$  no complexo  $[Ag(oHCl)_2NO_3]$  (**5**).

**Tabela 3.14** Dados cristalográficos dos complexos [Ag(MeH)<sub>2</sub>]<sub>2</sub>NO<sub>3</sub> (**1**), [Ag(PhH)<sub>2</sub>]<sub>2</sub>NO<sub>3</sub> (**2**) e [Ag(oHCl)<sub>2</sub>]<sub>2</sub>NO<sub>3</sub> (**5**).

<b>Cristal</b>	[Ag(MeH) <sub>2</sub> ] <sub>2</sub> NO <sub>3</sub>	[Ag(PhH) <sub>2</sub> ] <sub>2</sub> NO <sub>3</sub> ( <b>2</b> )	[Ag(oHCl) <sub>2</sub> ] <sub>2</sub> NO <sub>3</sub>
Fórmula química	C <sub>14</sub> H <sub>14</sub> AgN <sub>7</sub> O <sub>11</sub>	C <sub>24</sub> H <sub>17</sub> N <sub>7</sub> O <sub>11</sub> Ag	C <sub>24</sub> H <sub>16</sub> N <sub>7</sub> O <sub>11</sub> AgCl <sub>2</sub>
Massa molecular / g mol <sup>-1</sup>	564,19	687,31	757,21
Sistema cristalino	Triclínico	Triclínico	Monoclínico
Grupo espacial	<i>P</i> <sup>-</sup> 1	<i>P</i> <sup>-</sup> 1	C2/c
a / Å	9,4931 (3)	8,2579(4)	29,914(2)
b / Å	10,3568 (4)	11,4431(5)	7,9485(4)
c / Å	11,7364 (5)	14,9423(6)	13,3434(9)
α	102,956 (3)	85,264(4)	90,000
β / °	105,619 (3)	74,357(4)	121,288(10)
γ / °	104,950 (3)	83,976(4)	90,00
V / Å <sup>3</sup>	1018,0 (7)	1350,01(11)	2711,3(4)
Temperatura / K	150(2)	293(2)	293(2)
Z	2	2	4
D <sub>calc</sub> / g cm <sup>-3</sup>	1,839	1,691	1,855
Tamanho do cristal / mm	0,06 x 0,07 x 0,21	0,05 x 0,10 x	0,06 x 0,10 x 0,40
μ(Mo Kα) / cm <sup>-1</sup>	1,07	0,821	1,017
Reflexões medidas / únicas	13274 / 4944	17885 / 6543	28136 / 3611
R <sub>int</sub>	0,033	0,0342	0,0799
Reflexões observadas	4308	4603	2701
Parâmetros refinados	298	404	213
R <sub>obs</sub> [F <sub>o</sub> >2σ(F <sub>o</sub> )]	0,027	0,0458	0,0335
wR <sub>obs</sub> [F <sub>o</sub> <sup>2</sup> >2σ(F <sub>o</sub> ) <sup>2</sup> ]	0,060	0,1159	0,0742
S	1,05	1,032	0,980

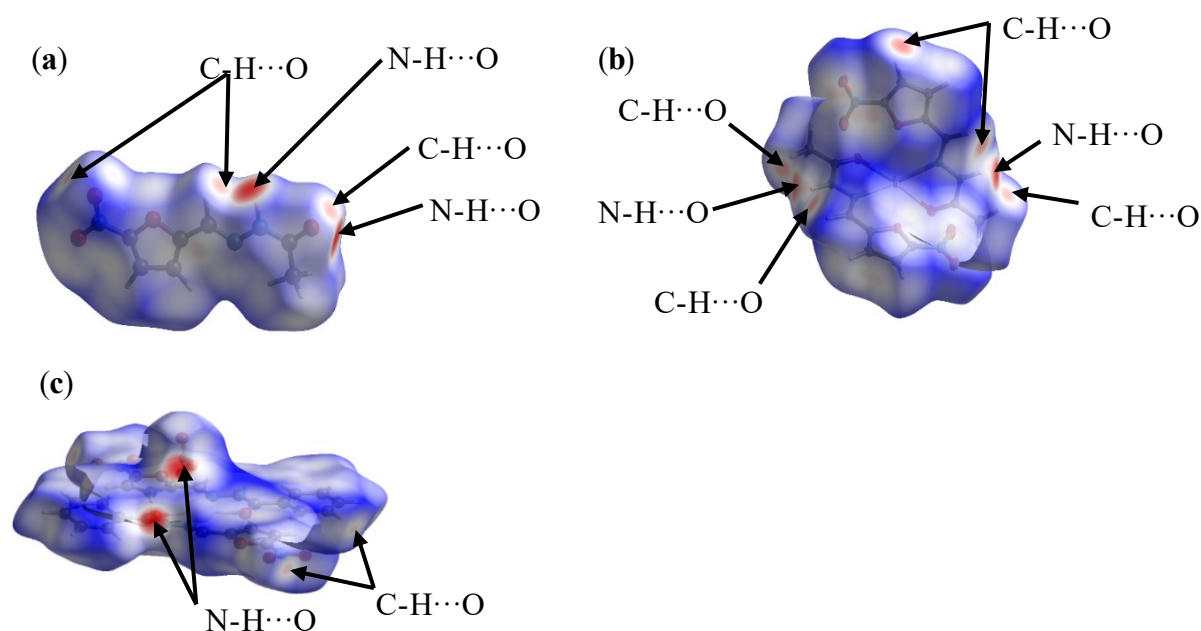
### 3.5 Análises de superfícies de Hirshfeld

As interações intermoleculares nas estruturas cristalinas foram estudadas no MeH e nos complexos [Ag(MeH)<sub>2</sub>]<sub>2</sub>NO<sub>3</sub> (**1**) e [Ag(PhH)<sub>2</sub>]<sub>2</sub>NO<sub>3</sub> (**2**) por meio da superfície de Hirshfeld e dos gráficos de impressões digitais 2D, obtidos usando o software CrystalExplorer 17.5.

As distâncias mais curtas que a soma dos raios de van der Waals são indicadas em vermelho, os contatos com distâncias iguais à soma dos raios de van der Waals são indicados em branco e os contatos com distâncias maiores que os raios de van der Waals são representados em azul. Em MeH, a área vermelha intensa próxima a H1 e O1 é atribuída às ligações de hidrogênio intermoleculares clássicas N-H...O (Figura 3.23-a). Duas pequenas manchas vermelho-claras próximas aos nitrogênios e os carbonos do anel furano conectam as moléculas vizinhas através das interações C-H...O. Essas interações são observadas como dois picos para as interações H...O / O...H no gráfico de impressão digital 2-D na Figura 3.24 (primeira linha). No complexo (**1**), uma mancha vermelha intensa e duas manchas vermelho-claras próximas ao

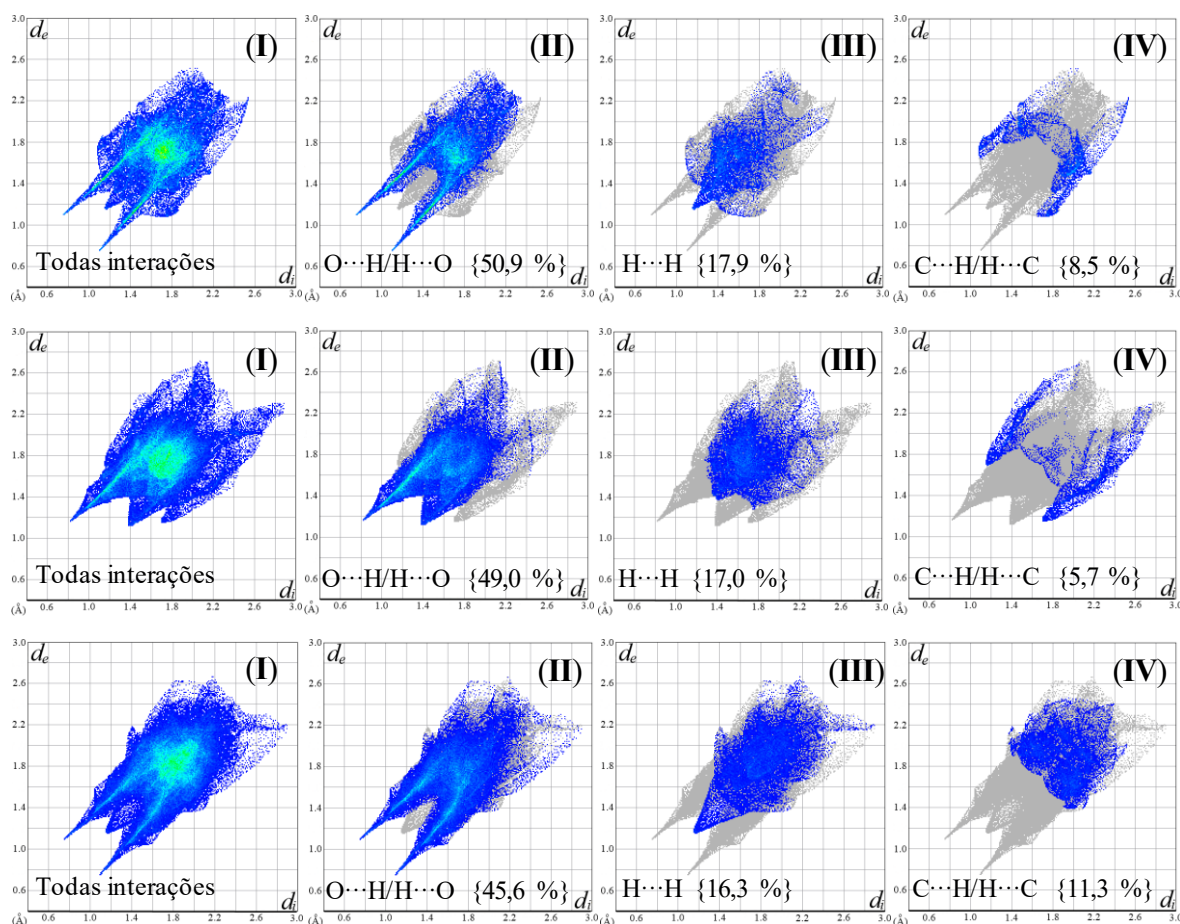


esqueleto da hidrazona foram associadas às ligações de hidrogênio intermoleculares C-H...O e N-H...O entre o complexo e o oxigênio do nitrato O10 e O11. Outra mancha vermelha próxima ao carbono furano-C2 estava relacionada à interação C-H...O com o oxigênio nitrato-O9 (Figura 3.23-b). No complexo (2), duas manchas vermelhas intensas foram observadas. Essas interações foram associadas às ligações de hidrogênio clássicas de N-H...O. Além disso, duas manchas vermelho-escuras perto do carbono furano e o oxigênio nitro e outro próximo ao fenil conectam complexos adjacentes através de interações C-H...O (Figura 3.23-c).



**Figura 3.23** Superfície de Hirshfeld para (a) MeH, (b) complexo (1) e (c) complexo (2) mapeado sobre  $d_{\text{norm}}$  -0.600 to +1.200 a.u.

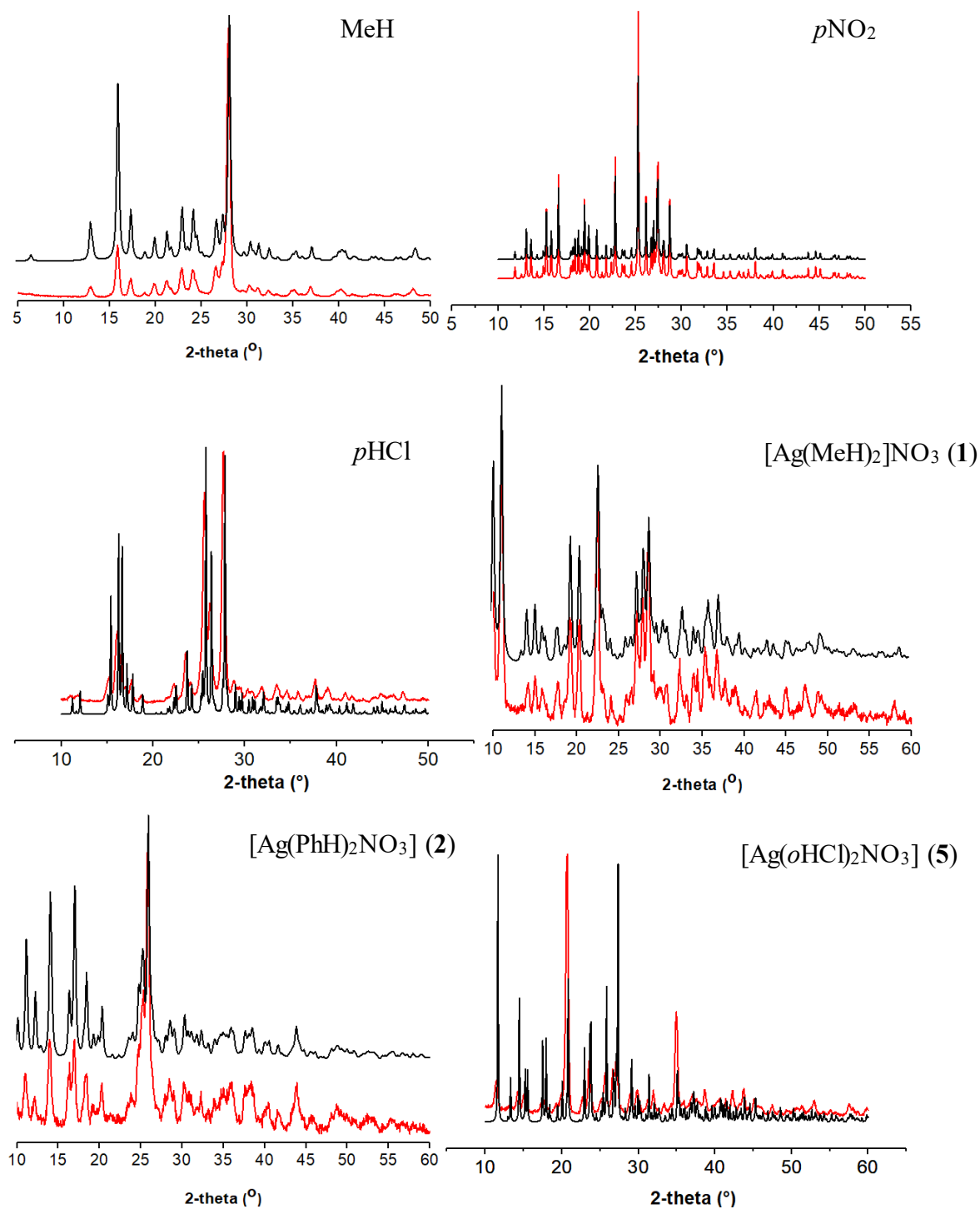
Os contatos O...H / H...O foram os mais predominantes em todas as três superfícies de Hirshfeld com 50,9 % para MeH, 49,0 % para complexo (1) e 45,6 % para complexo (2) (Figura 3.24-II). A segunda e terceira contribuições predominantes para a superfície total de Hirshfeld foram as interações H...H e C...H/H...C. No complexo (1), as interações Ag...C/C...Ag corresponderam a 2,5 %. A geometria da pirâmide quadrada distorcida e o grupo fenila substituinte R2 no complexo (2) permitiram interações  $\pi$ ... $\pi$  entre os anéis furano-furano e os anéis fenila-fenila, que aumentaram as interações C...C (8,5 %) quando comparados com o complexo (1) (1,0 %).



**Figura 3.24** Gráficos de impressão digital de MeH - primeira linha, complexo (1) - segunda linha e complexo (2) - terceira linha: interações completas (I) e interações resolvidas O...H/H...O (II), H...H (III) e C...H/H...C (IV) mostrando as porcentagens que contribuíram para a superfície total de Hirshfeld.

### 3.6 Análise de difração de raios X de pó

Para inferir sobre as estruturas no estado sólido, medidas de difração de raios X em pó (PXRD) de MeH, *pNO*<sub>2</sub> e *pHCl* e dos complexos (1), (2) e (5) foram registrados. A difração de raios X por pó é uma técnica comparativa, desta forma, os padrões experimentais e simulados (gerado pelo programa Mercury v3.10.1 baseados em estruturas de cristal único) foram comparados e pôde-se verificar que os ângulos dos picos combinam-se, revelando que o arranjo estrutural no pó é o mesmo que no cristal como observado na Figura 3.25. Esta informação indica que os complexos e ligantes acima citados apresentam uma única espécie em pó. Estes dados foram importantes, pois todas as caracterizações e testes biológicos para esses compostos utilizou-se o pó.



**Figura 3.25** Difractogramas de raios X em pó dos ligantes MeH, *p*NO<sub>2</sub> e *p*HCl e dos complexos (1), (2) e (5) (preto: difratograma previsto; vermelho: difratograma experimental).

#### 4. Conclusões parciais

Neste capítulo foram apresentados cinco novos complexos de prata(I) contendo hidrazonas derivadas do 5-nitro-2-furaldeído. Foram obtidos monocristais adequados para a difração de raios X para 3 complexos e 3 ligantes. Foi publicado um artigo na revista *Polyhedron* proveniente de resultados parciais descritos neste capítulo [42].

#### 5. Referências Bibliográficas

- [1] F. Palace-Berl, S.D. Jorge, K.F.M. Pasqualoto, A.K. Ferreira, D.A. Maria, R.R. Zorzi, L. de S. Bortolozzo, J.Â.L. Lindoso, L.C. Tavares, *Bioorganic Med. Chem.* 21 (2013) 5395–5406.
- [2] F. Palace-Berl, K.F.M. Pasqualoto, S.D. Jorge, B. Zingales, R.R. Zorzi, M.N. Silva, A.K. Ferreira, R.A. De Azevedo, S.F. Teixeira, L.C. Tavares, *Eur. J. Med. Chem.* 96 (2015) 330–339.
- [3] W.J. Geary, *Coord. Chem. Rev.* 7 (1971) 81–122.
- [4] A.F. Santos, I.P. Ferreira, C.B. Pinheiro, V.G. Santos, M.T.P. Lopes, L.R. Teixeira, W.R. Rocha, G.L.S. Rodrigues, H. Beraldo, *ACS Omega.* 3 (2018) 7027–7035.
- [5] A.F. Santos, I.P. Ferreira, J.A. Takahashi, G.L.S. Rodrigues, C.B. Pinheiro, L.R. Teixeira, W.R. Rocha, H. Beraldo, *New J. Chem.* 42 (2018) 2125–2132.
- [6] A.A.R.R. Despaigne, J.G.D. Da Silva, A.C.M. d. do Carmo, O.E. Piro, E.E. Castellano, H. Beraldo, *Inorganica Chim. Acta.* 362 (2009) 2117–2122.
- [7] S.M. Landge, E. Tkatchouk, D. Benítez, D.A. Lanfranchi, M. Elhabiri, W.A. Goddard, I. Aprahamian, *J. Am. Chem. Soc.* 133 (2011) 9812–9823.
- [8] I.L. Paiva, G.S.G. de Carvalho, A.D. da Silva, P.P. Corbi, F.R.G. Bergamini, A.L.B. Formiga, R. Diniz, W.R. do Carmo, C.Q.F. Leite, F.R. Pavan, A. Cuin, *Polyhedron.* 62 (2013) 104–109.
- [9] S.A. da Silva, C.Q.F. Leite, F.R. Pavan, N. Masciocchi, A. Cuin, *Polyhedron.* 79 (2014) 170–177.
- [10] S. Roca, D. Vikić-Topić, J. Plavec, P. Šket, Z. Mihalić, D. Matković-Čalogović, Z. Popović, *Polyhedron.* 109 (2016) 166–175.
- [11] L. V. Tamayo, A.F. Santos, I.P. Ferreira, V.G. Santos, M.T.P. Lopes, H. Beraldo, L. V. Tamayo, V.G. Santos, M.T.P. Lopes, *BioMetals.* 30 (2017) 379–392.
- [12] T.P. Andrejević, A.M. Nikolić, B.Đ. Glišić, H. Wadepohl, S. Vojnović, M. Zlatović, M. Petković, J. Nikodinović-Runic, I.M. Opsenica, M.I. Djuran, *Polyhedron.* 154 (2018) 325–333.
- [13] U. Kalinowska-Lis, A. Felczak, L. Chęcińska, K. Zawadzka, E. Patyna, K. Lisowska, J. Ochocki, *Dalt. Trans.* 44 (2015) 8178–8189.

- [14] A. Pérez-Rebolledo, O.E. Piro, E.E. Castellano, L.R. Teixeira, A.A. Batista, H. Beraldo, *J. Mol. Struct.* 794 (2006) 18–23.
- [15] P. Mendu, C.G. Kumari, R. Ragi, *J. Fluoresc.* 25 (2015) 369–378.
- [16] D.L. Pavia, G.M. Lampman, G.S. Kriz, J.R. Vyvyan, *Introdução a espectroscopia*, 4<sup>a</sup>, Cengage Learning, São Paulo, 2015.
- [17] L.C. de A. Barbosa, *Espectroscopia no infravermelho na caracterização de compostos orgânicos*, UFV, Viçosa, 2007.
- [18] K. Nakamoto, *Infrared and Raman Spectra of Inorganic and Coordination Compounds Part B*, 6<sup>a</sup>, Wiley, New York, 2009.
- [19] M. Curtis, Y.M. Curtis, 4 (1965) 804–809.
- [20] C.C. Addison, N. Logan, S.C. Wallwork, C.D. Garner, *Q. Rev. Chem. Soc.* 25 (1971) 289–322.
- [21] S.M.S.V. Wardell, M.V.N. de Souza, J.L. Wardell, J.N. Low, C. Glidewell, *Acta Crystallogr. Sect. B Struct. Sci.* 63 (2007) 879–895.
- [22] M.V.N. de Souza, S.M.S.V. Wardell, J.L. Wardell, J.N. Low, C. Glidewell, *Acta Cryst. C* 63 (2007) o166–o168.
- [23] F.H. Allen, O. Kennard, D.G. Watson, L. Brammer, A.G. Orpen, R. Taylor, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. II.* (1987) S1–S19.
- [24] A.A.R. Despaigne, G.L. Parrilha, J.B. Izidoro, P.R. da Costa, R.G. dos Santos, O.E. Piro, E.E. Castellano, W.R. Rocha, H. Beraldo, *Eur. J. Med. Chem.* 50 (2012) 163–172.
- [25] L.C. Dias, G.M. De Lima, C.B. Pinheiro, B.L. Rodrigues, C.L. Donnici, R.T. Fujiwara, D.C. Bartholomeu, R.A. Ferreira, S.R. Ferreira, T.A.O. Mendes, J.G. Silva, M.R.A. Alves, *J. Mol. Struct.* 1079 (2015) 298–306.
- [26] S.M. Soliman, Y.N. Mabkhot, A. Barakat, H.A. Ghabbour, *J. Coord. Chem.* 70 (2017) 1339–1356.
- [27] M.A.M. Abu-Youssef, V. Langer, L. Ohrstrom, *Dalt. Trans.* 4 (2006) 2542–2550.
- [28] F. Gschwind, K.M. Fromm, *CrystEngComm.* 14 (2012) 4008–4015.
- [29] R.A. Popa, A. Silvestru, A. Pop, *Polyhedron.* 110 (2016) 197–202.
- [30] A.G. Young, L.R. Hanton, *Coord. Chem. Rev.* 252 (2008) 1346–1386.
- [31] X.-H. Bu, H. Liu, M. Du, K.M.-C. Wong, V.W.-W. Yam, M. Shionoya, *Inorg. Chem.* 40 (2001) 4143–4149.
- [32] A. Bondi, *J. Phys. Chem.* 68 (1965) 441–451.
- [33] X. Jing, Y.-L. Zhu, K.R. Ma, L. Cao, S. Shao, *Acta Crystallogr. Sect. E.* E67 (2011) m957–m958.
- [34] J. Cveingros, E. Maennel, N. Santschi, *Dalt. Trans.* 41 (2012) 7415–7422.
- [35] Z. Ma, H. Shi, X. Deng, M.F.C.G. da Silva, L.M.D.R.S. Martins, A.J.L. Pombeiro, *Dalt. Trans.* 44 (2015) 1388–1396.
- [36] J.-A. Zhang, M. Pan, J.-Y. Zhang, H.-K. Zhang, Z.-J. Fan, B.-S. Kang, C.-Y. Su,

- Polyhedron. 28 (2009) 145–149.
- [37] W.B. Jennings, B.M. Farrell, J.F. Malone, *Acc. Chem. Res.* 34 (2001) 885–894.
- [38] H.-Y. Liu, Q.-H. Guan, J. Tian, P. Du, H. Chen, *Transit. Met. Chem.* 41 (2016) 615–622.
- [39] U. Farwa, M. Pait, J.Y. Ryu, S. Lee, Y. Kim, H.R. Park, J. Lee, *Polyhedron*. 137 (2017) 347–352.
- [40] A.A. Fedorchuk, Y.I. Slyvka, V. Kinzhyballo, T. Lis, M.G. Mys'kiv, *Inorganica Chim. Acta.* 484 (2019) 79–86.
- [41] J. Nasieiski, R. Nasielski-Hinkens, S. Heilporn, C. Rypens, *Bull. Soc. Chim. Belg.* 97 (1988) 983–992.
- [42] C.S. Rocha, L.F.O. Bomfim Filho, A.E. de Souza, R. Diniz, Â.M.L. Denadai, H. Beraldo, L.R. Teixeira, *Polyhedron*. 170 (2019) 723–730.

## *Complexos de prata(I) derivados de ácidos N,R-sulfonilaminobenzóicos*

Neste capítulo são apresentados os estudos de caracterização de oito novos complexos de prata(I) derivados de ácidos N,R-sulfonilaminobenzóicos. Os ligantes utilizados neste capítulo foram provenientes da tese de doutorado de um membro do nosso grupo [1]. Foram obtidos os seguintes complexos de prata(I): [AgMH1] (**6**), [AgMH2] (**7**), [AgMH3] (**8**), [AgMH4] (**9**), [AgMH5] (**10**), [AgMH6] (**11**), [AgMH7] (**12**) e [AgMH8] (**13**) derivados de ácido 4-((3-nitrofenil)sulfonamida)benzóico [MH1], 4-((4-nitrofenil)sulfonamida)benzóico [MH2], 3-((2-nitrofenil)sulfonamida)benzóico [MH3], 3-((3-nitrofenil)sulfonamida)benzóico [MH4], 2-((2-nitrofenil)sulfonamida)benzóico [MH5], 2-((3-nitrofenil)sulfonamida)benzóico [MH6], 2-((4-nitrofenil)sulfonamida)benzóico [MH7], e ácido 3-((4-clorofenil)sulfonamida)benzóico [MH8]. Os complexos foram caracterizados por meio de suas temperaturas de fusão, medidas de condutividade, análise elementar, espectroscopia de infravermelho, ressonância magnética nuclear de  $^1\text{H}$ , COSY,  $^{13}\text{C}$ , DEPT, HMBC e HSQC. Foram obtidos monocristais do complexo AgMH7 (**12**), e sua estrutura foi determinada por difração de raios X.

### *4.1 Caracterização dos complexos*

Os complexos obtidos são sólidos de coloração bege, marrom ou branco, enquanto os ligantes são sólidos de cor branca. Todos os ligantes são solúveis em etanol, metanol, acetonitrila, DMF e DMSO e foram insolúveis em clorofórmio, diclorometano e água. Os complexos são solúveis em acetonitrila, DMSO e DMF e insolúveis em etanol, metanol, clorofórmio, diclorometano e água. Os sólidos formados a partir das reações são instáveis na presença da luz, por isso foram armazenados em frascos âmbar. Os resultados de análise elementar indicam a formação de complexos com estequiometria 1:1 do tipo  $[\text{Ag}(\text{L}^-)]_n$ . Os valores de condutividade molar sugerem a formação de complexos neutros em solução de DMSO. Alguns complexos apresentaram NaOH na sua composição, apesar de terem sido lavados com água destilada. Os dados de faixa de fusão, análise elementar e condutividade molar para os complexos de prata(I) são apresentados na (Tabela 4.1).

**Tabela 4.1** Temperatura de decomposição e faixa de fusão<sup>a</sup>, análise elementar<sup>b</sup> e condutividade molar<sup>c</sup> para os complexos de prata(I) derivados dos ácidos N,R-sulfonilaminobenzóicos.

Composto	Faixa de Fusão °C	Análise Elementar			$\Lambda_M$ DMSO
		% C	% H	% N	
AgMH1 (6)	177,8 (dec) 253,0-256,0	36,31 (36,38)	1,88 (2,11)	6,55 (6,53)	10,74
<b>MH1</b>	235-236,8				
AgMH2 (7)	183,7 (dec) 265,5-269,0	36,04 (36,38)	0,96 (2,11)	6,47 (6,53)	11,62
<b>MH2</b>	225,1-226,1				
AgMH3. NaOH (8)	154,7 (dec) 162,7-163,5	33,04 (33,28)	2,14 (2,15)	5,82 (5,97)	10,58
<b>MH3</b>	172,7-174,4				
AgMH4. NaOH (9)	185,0 (dec) 225,0-227,3	32,25 (33,28)	1,30 (2,15)	5,55 (5,97)	12,51
<b>MH4</b>	230,1-230,7				
AgMH5 (10)	172,0 (dec) 252,0-253,0	36,37 (36,38)	2,07 (2,11)	6,48 (6,53)	26,75
<b>MH5</b>	204,1-205,8				
AgMH6. 0,5 NaOH (11)	161,4 (dec) 250,7-254,8	34,62 (34,76)	1,78 (2,13)	6,29 (6,24)	27,28
<b>MH6</b>	211,4-213,0				
AgMH7 (12)	165,2 (dec) 225,4-226,7	36,36 (36,38)	1,80 (2,11)	6,58 (6,53)	25,00
<b>MH7</b>	226,5-227,3				
AgMH8. NaOH (13)	168,9 (dec) 238,1-239,4	33,79 (34,05)	1,96 (2,20)	3,04 (3,05)	5,17
<b>MH8</b>	236,8-236,5				

<sup>a</sup> dec: decomposição; <sup>b</sup> valores calculados entre parênteses; <sup>c</sup>  $\Lambda_M$  ( $\Omega^{-1} \text{ cm}^2 \text{ mol}^{-1}$ ) concentração  $1 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$ .

## 4.2 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear

Os espectros de RMN de  $^1\text{H}$  dos complexos de prata(I) não apresentaram sinal referente ao hidrogênio do ácido carboxílico presente nos espectros dos ligantes, confirmando a desprotonação pelo NaOH durante a reação de obtenção.

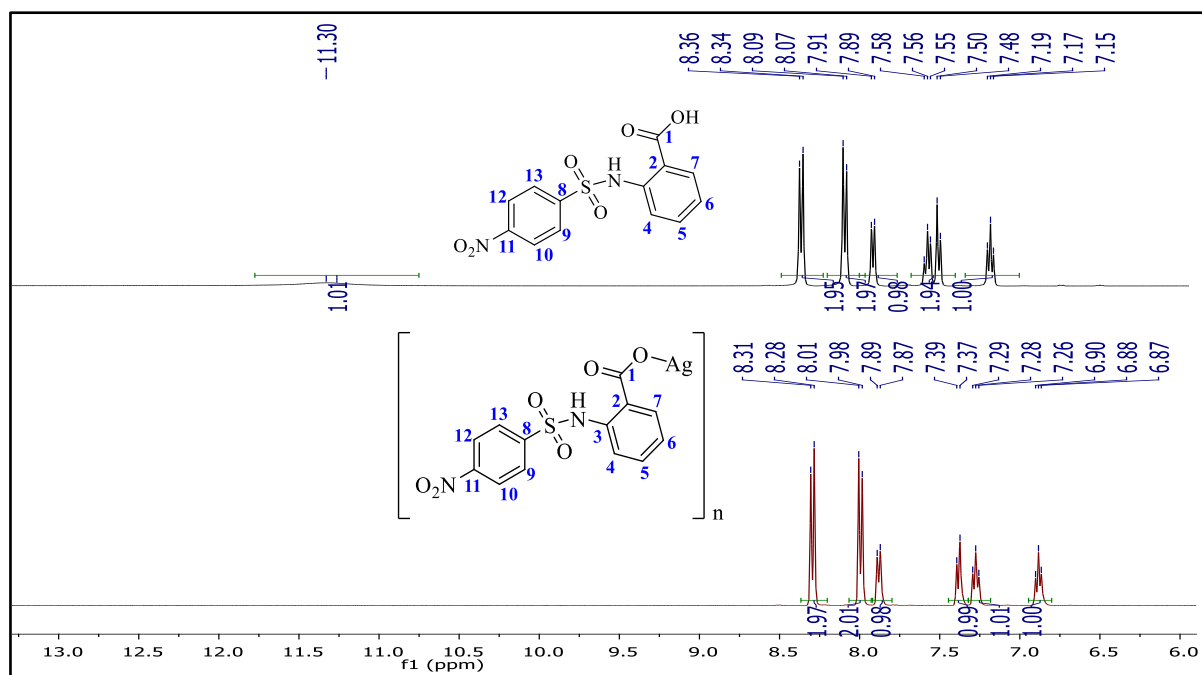
Sabe-se que elementos com  $I > 1/2$  possuem distribuições de cargas elipsoidais e consequentemente momento de quadrupolo. O núcleo de  $^{14}\text{N}$  possui  $I = 1$ , e de acordo com a fórmula  $2I + 1$ , deveria fazer com que o hidrogênio ligado ao nitrogênio (N-H) fosse separado por três sinais. Contudo, há duas situações em que isso não ocorre: quando o hidrogênio ligado ao nitrogênio sofre rápidas transições entre os três estados de spins do nitrogênio, assim observa-se apenas um simpleto agudo para o hidrogênio (momento de quadrupolo elevado).



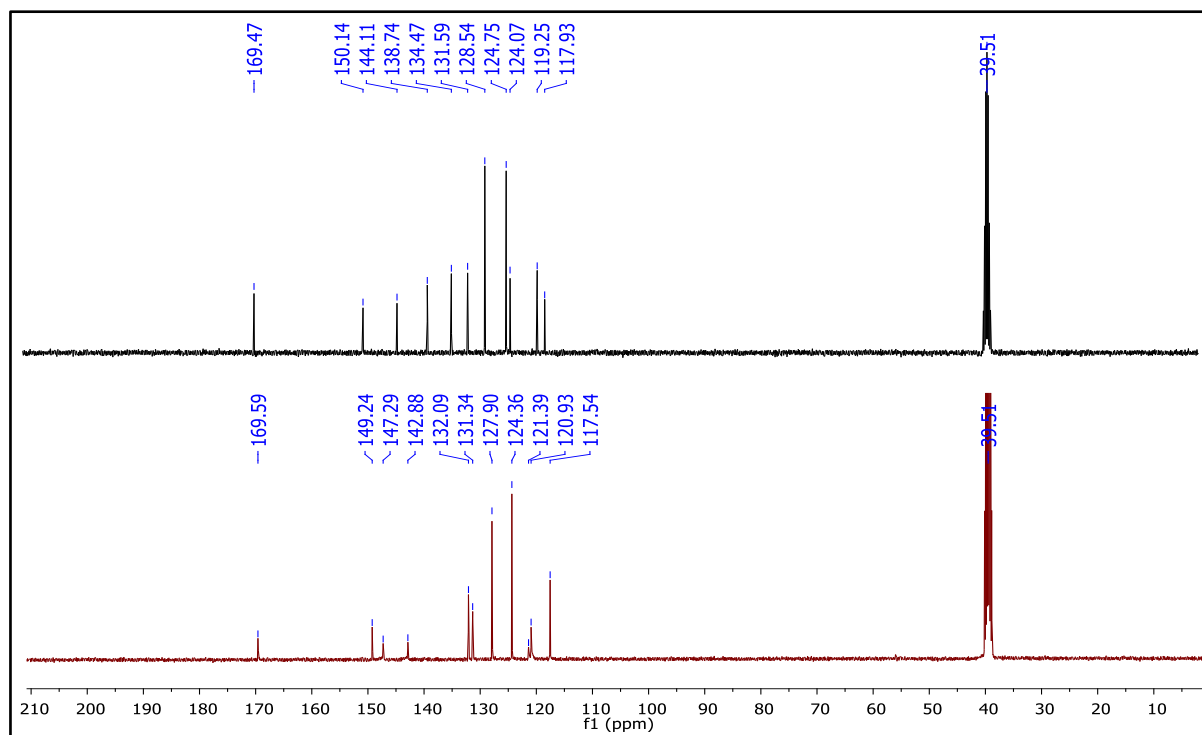
Este é o caso para as aminas aromáticas primárias e aminas alifáticas. Se a velocidade de transição entre os três estados de spins do nitrogênio é lenta, leva a um alargamento do sinal do NH, em vez de separação (momento de quadrupolo moderado). Este é o caso para os pirróis, amidas primárias e secundárias e carbamatos [2,3]. Assim, o sinal referente ao hidrogênio amídico (NH) para os ligantes é observado com um alargamento devido ao momento de quadrupolo do nitrogênio (Figura 4.1). Contudo, somente foi observado o sinal do NH para os complexos AgMH1 e AgMH2 com o grupo carboxila na posição *para* do anel benzênico (Tabela 4.2). O sinal do NH para os complexos com os grupos carboxila na posição *meta* (AgMH3, AgMH4 e AgMH8) são observados apenas com o aumento de intensidade dos sinais. No entanto, não se é observado o sinal do NH para os complexos com os grupos carboxila na posição *orto* (AgMH5, AgMH6 e AgMH7) (Tabelas 4.2, 4.3 e 4.4). Isto pode estar associado à ligação de hidrogênio intramolecular entre o grupo amídico (NH) com um dos átomos de oxigênio da carboxila. Como exemplo, pode-se observar nos espectros de  $^1\text{H}$  do ligante MH7 (em que possui o sinal do NH) e do complexo AgMH7, onde não é observado o sinal NH (Figura 4.1).

A diferença dos deslocamentos químicos entre os complexos e os ligantes ( $\Delta\delta$ ) foram calculados e são listados nas Tabelas 4.2, 4.3 e 4.4. Somente para os sinais de hidrogênio referentes a multipletos não foi possível obter o  $\Delta\delta$ . Pode-se observar que nos espectros de  $^1\text{H}$  e de  $^{13}\text{C}$  de todos os complexos há uma variação do deslocamento químico comparado aos ligantes livres, principalmente nos espectros de  $^{13}\text{C}$  devido à coordenação do ligante desprotonado. Para exemplificar, pode-se observar o espectro de  $^{13}\text{C}$  do AgMH7 e do ligante MH7 na Figura 4.2. Os sinais dos hidrogênios do anel aromático que possui o grupo nitro, observados em  $\delta$  8,08 - 8,35 em MH7, sofrem deslocamentos para  $\delta$  7,99 - 8,29 ppm no complexo. O espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  também mostra desvios dos sinais de carbono no complexo em relação às suas posições no ligante livre. Em particular, o deslocamento dos sinais C6-H6 de  $\delta$  7,17 e 124,07 no ligante livre para  $\delta$  6,88 e 120,93 após a complexação. Essa mudança é explicada pela interação mono-hapto de prata(I) com o C6, como confirmado pela análise da estrutura cristalina. Na Figura 4.3 é mostrado o espectro HSQC do complexo AgMH7 utilizado no auxílio da caracterização dos átomos de C-H. Alguns sinais de carbono nos espectros de  $^{13}\text{C}$  não foram observados para os complexos, mesmo deixando o experimento em *overnight*. Contudo, apesar de alguns sinais não aparecerem no RMN de  $^{13}\text{C}$ , podem ser observados nos espectros bidimensionais como HSQC. Para exemplificar, o sinal de C3 do complexo AgMH8 não está presente no espectro de  $^{13}\text{C}$ , contudo, pode ser observado no mapa de contornos HSQC em 121,73 ppm (Figura 4.4).

Em todos os espectros de  $^1\text{H}$ , as integrações foram concordantes com a proporção de hidrogênio esperada. As atribuições dos sinais de hidrogênios e carbonos foram feitas de acordo com as análises dos espectros de RMN de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  e DEPT-135 e pelos mapas de contornos COSY, HSQC ou HMQC e HMBC.



**Figura 4.1** Expansão do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do MH7 (preto) e do AgMH7 (vermelho) (400 MHz) em  $\text{DMSO-}d_6$ .



**Figura 4.2** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do ligante MH7 (preto) e do complexo AgMH7 (vermelho) (400 MHz) em  $\text{DMSO-}d_6$ .

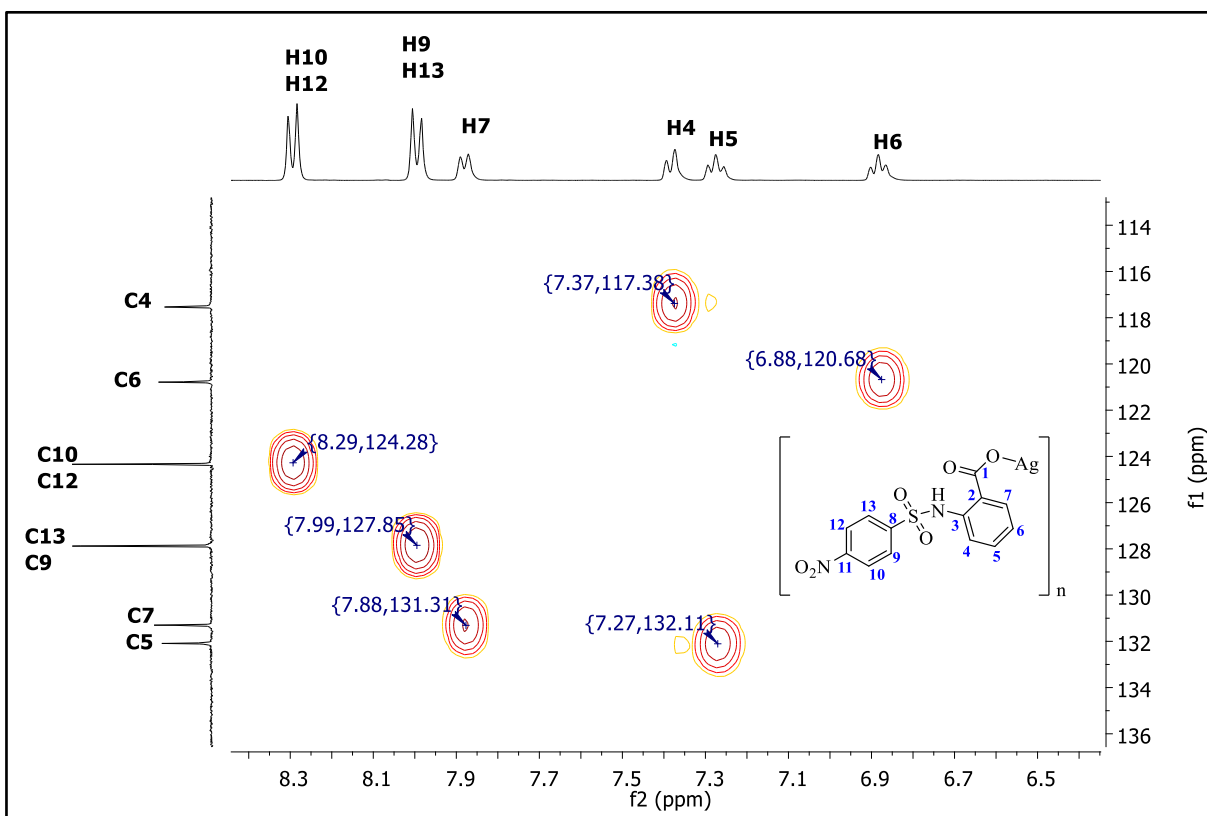


Figura 4.3 Expansão do mapa de contornos HSQC (400 MHz) do complexo AgMH7 em DMSO- $d_6$ .

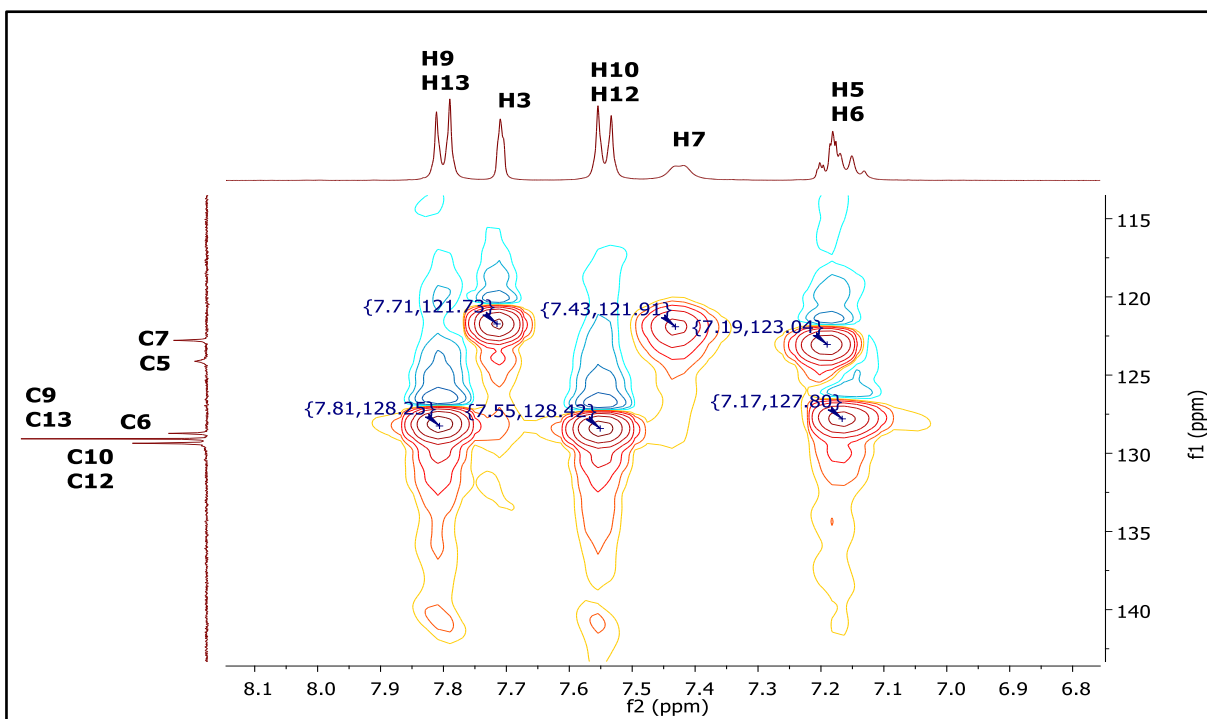
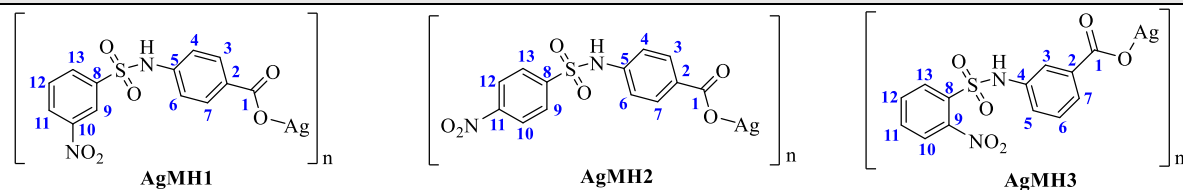


Figura 4.4 Expansão do mapa de contornos HSQC (400 MHz) do complexo AgMH8 em DMSO- $d_6$ .

**Tabela 4.2** Atribuições, deslocamentos químicos ( $\delta$ /ppm) dos sinais de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , DEPT 135, constante de acoplamento H-H ( $^nJ/\text{Hz}$ ) e deslocamento químico induzido pelo metal ( $\Delta\delta_{\text{C-L}}/\text{ppm}$ ) para os ácidos N,R-sulfonilaminobenzóicos e seus complexos em solução de DMSO- $d_6$ .

Atribuições $^1\text{H}$	MH1		AgMH1 (6)		$\Delta\delta_{\text{C-L}}$	MH2		AgMH2 (7)		$\Delta\delta_{\text{C-L}}$	MH3		AgMH3 (8)		$\Delta\delta_{\text{C-L}}$
COOH	12,79 (s, 1 H)		-		-	12,79 (s, 1H)		-		-	13,07 (s, 1H)		-		-
NH	11,06 (s, 1H)		12,17		1,11	11,10 (s, 1H)		12,17		1,07	10,93 (s, 1H)		NO		-
H3	7,89-7,82 (m, 3H)		7,65 (d, $^3J=8,7$ , 2H)		-	7,83 (d, $^3J=8,4$ , 2H)		7,65 (d, $^3J=8,6$ , 2H)		-0,18	7,73 (s, 1H)		7,68-7,63 (m, 3H)		-
H4	7,23 (d, $^3J=8,5$ , 2H)		7,13 (d, $^3J=8,7$ , 2H)		-0,10	7,22 (d, $^3J=8,4$ , 2H)		7,12 (d, $^3J=8,6$ , 2H)		-0,10	-		-		-
H5	-		-		-	-		-		-	7,43-7,36 (m, 2 H)		7,22-7,13 (m, 2H)		-
H6	7,23 (d, $^3J=8,5$ , 2H)		7,13 (d, $^3J=8,7$ , 2H)		-0,10	7,22 (d, $^3J=8,4$ , 2H)		7,12 (d, $^3J=8,6$ , 2H)		-0,10	7,43-7,36 (m, 2 H)		7,22-7,13 (m, 2H)		-
H7	7,89-7,82 (m, 3H)		7,65 (d, $^3J=8,7$ , 2H)		-	7,83 (d, $^3J=8,4$ , 2H)		7,65 (d, $^3J=8,6$ , 2H)		-0,18	7,66 (d, $^3J=7,2$ , 1H)		7,38 (d, $^3J=7,2$ , 1H)		-0,28
H9	8,54 (s, 1H)		8,59 (s, 1H)		0,05	8,06 (d, $^3J=8,5$ , 2H)		8,11 (d, $^3J=8,7$ , 2H)		0,05	-		-		-
H10	-		-		-	8,38 (d, $^3J=8,5$ , 2H)		8,29 (d, $^3J=8,7$ , 2H)		-0,09	7,97 (d, $^3J=8,5$ , 2H)		7,78-7,76 (m, 1H)		-
H11	8,45 (d, $^3J=8,2$ , 1H)		8,33-8,29 (m, 2H)		-	-		-		-	7,86-7,80 (m, 2H)		7,68-7,63 (m, 3H)		-
H12	7,89-7,82 (m, 3H)		7,77 (t, $^3J=8,0$ , 1H)		-	8,38 (d, $^3J=8,5$ , 2H)		8,29 (d, $^3J=8,7$ , 2H)		-0,09	7,86-7,80 (m, 2H)		7,68-7,63 (m, 3H)		-
H13	8,21 (d, $^3J=7,8$ , 1H)		8,33-8,29 (m, 2H)		-	8,06 (d, $^3J=8,5$ , 2H)		8,11 (d, $^3J=8,7$ , 2H)		0,05	7,97 (d, $^3J=8,5$ , 2H)		8,02-7,99 (m, 1H)		-
Atribuições $^{13}\text{C}$	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7	C8	C9	C10	C11	C12	C13		
MH1	166,66	126,44	130,90 {↑}	118,97 {↑}	141,14	118,97 {↑}	130,90 {↑}	140,77	121,46 {↑}	148,01	127,89 {↑}	131,56 {↑}	132,58 {↑}		
AgMH1 (6)	167,54	122,43	130,35 {↑}	120,22 {↑}	145,38	120,22 {↑}	130,35 {↑}	NO	121,32 {↑}	147,74	125,81 {↑}	130,67 {↑}	132,82 {↑}		
$\Delta\delta_{\text{C-L}}$	0,98	-4,01	-0,55	1,25	4,24	1,25	-0,55	-	-0,14	-0,27	-2,08	-0,89	0,24		
MH2	166,66	126,34	130,86 {↑}	118,79 {↑}	141,15	118,79 {↑}	130,86 {↑}	144,56	128,29 {↑}	124,81 {↑}	150,02	124,81 {↑}	128,29 {↑}		
AgMH2 (7)	167,53	122,36	130,31 {↑}	120,19 {↑}	NO	120,19 {↑}	130,31 {↑}	148,77	128,18 {↑}	124,06 {↑}	149,46	124,06 {↑}	128,18 {↑}		
$\Delta\delta_{\text{C-L}}$	0,87	-3,98	-0,55	1,4	-	1,4	-0,55	4,21	-0,11	-0,75	-0,56	-0,75	-0,11		
MH3	166,63	131,19	121,15 {↑}	136,99	125,54 {↑}	129,69 {↑}	124,56 {↑}	131,95	147,90	124,74 {↑}	132,65 {↑}	134,83 {↑}	129,88 {↑}		
AgMH3 (8)	168,60	133,57	122,82 {↑}	135,47	125,09 {↑}	128,24 {↑}	121,87 {↑}	NO	148,24	123,62 {↑}	131,44 {↑}	132,36 {↑}	129,70 {↑}		
$\Delta\delta_{\text{C-L}}$	1,97	2,38	1,67	-1,52	-0,45	-1,45	-2,69	-	0,34	-1,12	-1,21	-2,47	-0,18		

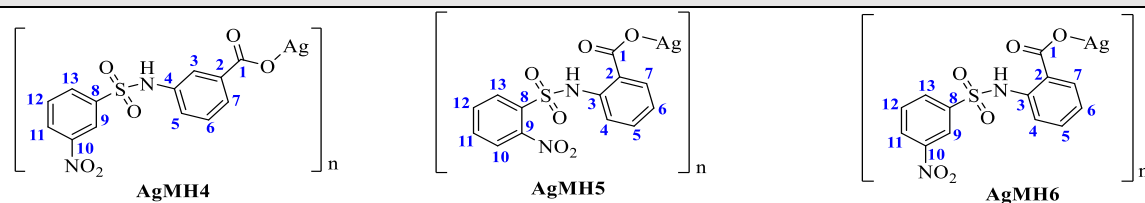


$\Delta\delta_{\text{C-L}}$  (ppm) são obtidos subtraindo os deslocamentos químicos do complexo pelo deslocamento químico do ligante; NO= ausência do sinal no experimento.

Multiplicidade: s = simpleto; d = duplete; t = tripleto; m = multiplete; { } = DEPT 135.

**Tabela 4.3** Atribuições, deslocamentos químicos ( $\delta$ /ppm) dos sinais de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , DEPT 135, constante de acoplamento H-H ( $^nJ/\text{Hz}$ ) e deslocamento químico induzido pelo metal ( $\Delta\delta_{\text{C-L}}$ /ppm) para os ácidos N,R-sulfonilaminobenzóicos e seus complexos em solução de DMSO- $d_6$ .

Atribuições $^1\text{H}$	MH4	AgMH4 (9)	$\Delta\delta_{\text{C-L}}$	MH5	AgMH5 (10)	$\Delta\delta_{\text{C-L}}$	MH6	AgMH6 (11)	$\Delta\delta_{\text{C-L}}$				
COOH	12,97 (s, 1H)	-		NO	-		NO	-					
NH	10,77 (s, 1H)	NO	-	11,64 (s, 1H)	NO	-	11,18 (s, 1H)	NO	-				
H3	7,71 (s, 1H)	7,78-7,73 (m, 2H)	-0,32	-	-	-	-	-	-				
H4	-	-	-	7,63-7,53 (m, 2H)	7,26-6,22 (m, 2H)	-	7,49 (d, $^3J=7,6$ , 1H)	7,38 (d, $^3J=7,7$ , 1H)	-0,11				
H5	7,41-7,35 (m, 2H)	7,39 (d, $^3J=7,8$ , 1H)	-	7,21-7,13 (m, 1H)	7,26-6,22 (m, 2H)	-	7,18 (t, $^3J=7,6$ , 1H)	7,28 (t, $^3J=7,7$ , 1H)	0,10				
H6	7,41-7,35 (m, 2H)	7,13 (t, $^3J=7,8$ , 1H)	-	7,63-7,53 (m, 2H)	6,85-6,82 (m, 1H)	-	7,57 (t, $^3J=7,6$ , 1H)	6,87 (t, $^3J=7,7$ , 1H)	-0,7				
H7	7,66-7,63 (m, 1H)	8,30 (d, $^3J=7,8$ , 1H)	-	7,98-7,81 (m, 3H)	7,90 (d, $^3J=7,5$ , 1H)	-	7,89-7,83 (m, 2H)	7,87 (d, $^3J=7,6$ , 1H)	-				
H9	8,50 (t, $^4J=1,8$ , 1H)	8,53 (s, 1H)	0,03	-	-	-	8,48-8,45 (m, 2H)	8,42 (s, 1H)	-				
H10	-	-	-	8,21 (d, $^3J=7,4$ , 1H)	7,83-7,81 (m, 1H)	-	-	-	-				
H11	8,43 (d, $^3J=8,0$ , 1H)	7,23-7,20 (m, 1H)	-	7,98-7,81 (m, 3H)	7,72-7,70 (m, 2H)	-	8,48-8,45 (m, 2H)	8,35 (d, $^3J=8,1$ , 1H)	-				
H12	7,85 (t, $^3J=8,0$ , 1H)	7,78-7,73 (m, 2H)	-	7,98-7,81 (m, 3H)	7,72-7,70 (m, 2H)	-	7,89-7,83 (m, 2H)	7,79 (t, $^3J=8,0$ , 1H)	-				
H13	8,13 (d, $^3J=8,0$ , 1H)	8,24 (d, $^3J=7,8$ , 1H)	0,11	8,06 (d, $^3J=7,3$ , 1H)	7,98-7,95 (m, 1H)	-	8,20 (d, $^3J=7,9$ , 1H)	8,16 (d, $^3J=7,7$ , 1H)	-0,04				
Atribuições $^{13}\text{C}$	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7	C8	C9	C10	C11	C12	C13
MH4	166,60	131,96	121,32{↑}	137,25	124,85 {↑}	129,75 {↑}	125,63 {↑}	140,75	121,43 {↑}	147,91	127,72 {↑}	131,46 {↑}	132,54 {↑}
AgMH4 (9)	169,38	131,98	121,99{↑}	135,19	122,89 {↑}	128,17 {↑}	125,59 {↑}	145,67	121,19{↑}	147,62	124,44 {↑}	130,62 {↑}	132,76 {↑}
$\Delta\delta_{\text{C-L}}$	2,78	0,02	0,67	-2,06	-1,96	-1,58	-0,04	4,92	-0,24	-0,29	-3,28	-0,84	0,22
MH5	169,47	116,74	138,80	117,53 {↑}	134,63 {↑}	123,51 {↑}	131,68 {↑}	130,56	147,55	125,47 {↑}	133,03 {↑}	135,41 {↑}	130,91 {↑}
AgMH5 (10)	169,31	120,33	144,61	117,12 {↑}	131,90 {↑}	119,87 {↑}	131,23 {↑}	134,37	148,06	124,01 {↑}	132,30 {↑}	133,05 {↑}	129,38 {↑}
$\Delta\delta_{\text{C-L}}$	-0,16	3,59	5,81	-0,41	-2,73	-3,64	-0,45	3,81	0,51	-1,46	-0,73	-2,36	-1,53
MH6	169,30	118,61	140,31	120,02 {↑}	134,43 {↑}	124,34 {↑}	132,77 {↑}	138,52	121,66 {↑}	147,93	128,07 {↑}	131,55 {↑}	131,58 {↑}
AgMH6 (11)	169,45	121,26	143,65	117,60 {↑}	132,15 {↑}	120,72 {↑}	131,28 {↑}	143,39	120,85 {↑}	147,68	126,52 {↑}	131,09 {↑}	132,32 {↑}
$\Delta\delta_{\text{C-L}}$	0,15	2,65	3,34	-2,42	-2,28	-3,62	-1,49	4,87	-0,81	-0,25	-1,55	-0,46	0,74

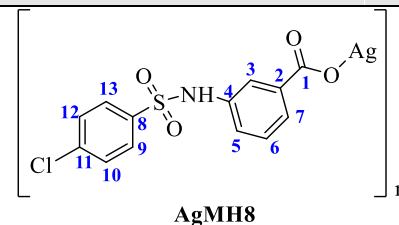
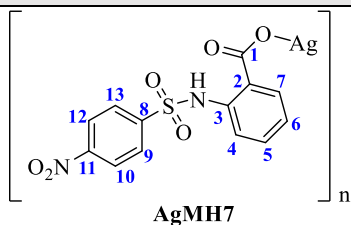


$\Delta\delta_{\text{C-L}}$  (ppm) são obtidos subtraindo os deslocamentos químicos do complexo pelo deslocamento químico do ligante; NO  $\equiv$  ausência do sinal no experimento.

Multiplicidade: s  $\equiv$  simpleto; d  $\equiv$  duplete; t  $\equiv$  tripleto; m  $\equiv$  multiplete; { }  $\equiv$  DEPT 135.

**Tabela 4.4** Atribuições, deslocamentos químicos ( $\delta$ /ppm) dos sinais de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , DEPT 135, constante de acoplamento H-H ( $^nJ/\text{Hz}$ ) e deslocamento químico induzido pelo metal ( $\Delta\delta_{\text{C-L}}$ /ppm) para os ácidos N,R-sulfonilaminobenzóicos e seus complexos em solução de DMSO- $d_6$ .

Atribuições $^1\text{H}$	MH7	AgMH7 (12)	$\Delta\delta_{\text{C-L}}$	MH8	AgMH8 (13)	$\Delta\delta_{\text{C-L}}$								
COOH	NO	-	-	13,02 (s, 1H)	-	-								
NH	11,30 (s, 1H)	NO	-	10,57 (s, 1H)	NO	-								
H3	-	-	-	7,68 (t, $^4J=1,6$ , 1H)	7,71 (s, 1H)	0,03								
H4	7,49 (d, $^3J=7,8$ , 1H)	7,38 (d, $^3J=7,7$ , 1H)	-0,11	-	-	-								
H5	7,57 (t, $^3J=7,8$ , 1H)	7,28 (t, $^3J=7,7$ , 1H)	0,30	7,35-7,32 (m, 1H)	7,21-7,17 (m, 2H)	-								
H6	7,17 (t, $^3J=7,8$ , 1H)	6,88 (t, $^3J=7,7$ , 1H)	-0,29	7,38 (t, $^3J=7,7$ , 1H)	7,21-7,17 (m, 2H)	-								
H7	7,90 (d, $^3J=7,8$ , 2H)	7,88 (d, $^3J=7,7$ , 1H)	-0,02	7,65-7,61 (m, 3H)	7,42 (d, $^3J=5,0$ , 1H)	-								
H9	8,35 (d, $^3J=8,8$ , 2H)	7,99 (d, $^3J=8,8$ , 2H)	-0,36	7,76-7,73 (m, 2H)	7,80 (d, $^3J=8,5$ , 2H)	-								
H10	8,08 (d, $^3J=8,7$ , 2H)	8,29 (d, $^3J=8,8$ , 2H)	0,21	7,65-7,61 (m, 3H)	7,54 (d, $^3J=8,5$ , 2H)	-								
H12	8,08 (d, $^3J=8,7$ , 2H)	8,29 (d, $^3J=8,8$ , 2H)	0,21	7,65-7,61 (m, 3H)	7,54 (d, $^3J=8,5$ , 2H)	-								
H13	8,35 (d, $^3J=8,8$ , 2H)	7,99 (d, $^3J=8,8$ , 2H)	-0,36	7,76-7,73 (m, 2H)	7,80 (d, $^3J=8,5$ , 2H)	-								
$\text{CH}_3$	-	-	-	-	-	-								
Atribuições $^{13}\text{C}$	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7	C8	C9	C10	C11	C12	C13	$\text{CH}_3$
MH7	169,46	117,93	138,74	119,25 {↑}	134,47 {↑}	124,07 {↑}	131,59 {↑}	144,11	128,54 {↑}	124,75 {↑}	150,14	124,75 {↑}	128,54 {↑}	-
AgMH7 (12)	169,59	121,39	142,88	117,54 {↑}	132,09 {↑}	120,93 {↑}	131,34 {↑}	147,29	127,90 {↑}	124,36 {↑}	149,24	124,36 {↑}	127,90 {↑}	-
$\Delta\delta_{\text{C-L}}$	0,13	3,46	3,18	-1,71	-2,38	-3,14	-0,25	4,14	-0,64	-0,39	-0,9	-0,39	-0,64	-
MH8	166,61	131,80	120,80 {↑}	137,93	124,32 {↑}	129,57 {↑}	125,14 {↑}	138,06	128,51 {↑}	129,50 {↑}	137,66	129,50 {↑}	128,51 {↑}	-
AgMH8 (13)	169,28	NO	NO*	136,14	123,61 {↑}	128,23 {↑}	122,30 {↑}	NO	128,58 {↑}	128,87 {↑}	135,47	128,87 {↑}	128,58 {↑}	-
$\Delta\delta_{\text{C-L}}$	2,61	-	-	-1,79	-0,71	-1,34	-2,84	-	0,07	-0,63	-2,19	-0,63	0,07	-



$\Delta\delta_{\text{C-L}}$  (ppm) são obtidos subtraindo os deslocamentos químicos do complexo pelo deslocamento químico do ligante.

NO= ausência do sinal no experimento.

\*Este carbono aparece no mapa de contorno HSQC em  $\sim \delta 121,73$  ppm.

Multiplicidade: s  $\equiv$  simpleto; d  $\equiv$  duplete; t  $\equiv$  tripleto; m  $\equiv$  multiplete; { }  $\equiv$  DEPT 135.

### 4.3 Espectroscopia de absorção na região do infravermelho

Na Tabela 4.5 são apresentadas as principais bandas atribuídas para os complexos de prata(I) e para os ácidos N,R-sulfonilaminobenzóicos. Os ácidos carboxílicos geralmente encontram-se associados como dímeros, por meio de ligações de hidrogênio. Quando o grupo O-H se encontra na sua forma associada, a banda é muito larga e é observada na região de 3300-2500  $\text{cm}^{-1}$  [4]. A banda associada a vibração O-H pode ser observada para os ligantes nessa região, assim como para os complexos de prata que apresentam NaOH em sua composição. Os espectros no infravermelho para os ligantes e complexos estão no Anexo.

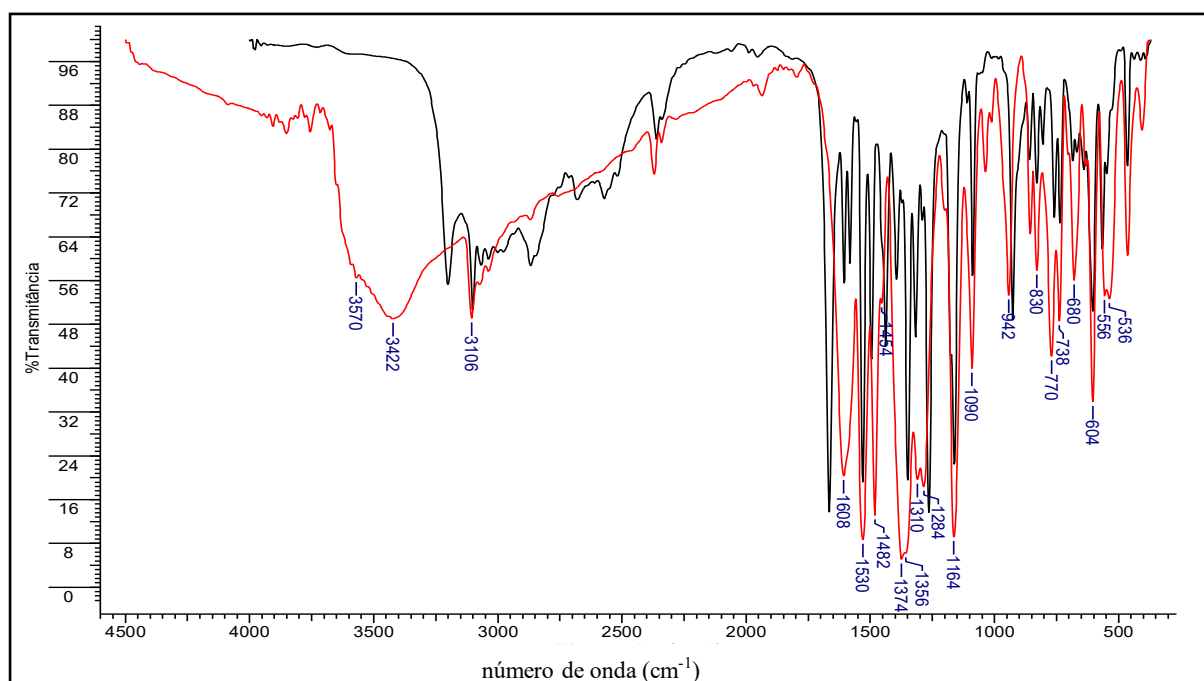
A sulfonamida apresenta uma vibração  $\nu(\text{N-H})$  ligada ao anel aromático que absorve em 3300-3250  $\text{cm}^{-1}$ . Embora esta vibração absorva na mesma faixa que a vibração  $\nu(\text{O-H})$ , os formatos das bandas são nitidamente diferentes. Bandas de  $\nu(\text{N-H})$  não associadas com ligações de hidrogênio são mais fracas e mais agudas que as bandas de grupos de  $\nu(\text{O-H})$  que são largas [4]. Pode-se notar nos espectros no infravermelho dos ligantes e para alguns complexos os estiramentos referentes a vibração  $\nu(\text{N-H})$ . Não foi possível atribuir a banda de estiramento do grupo N-H para os complexos AgMH3, AgMH4, AgMH6 e AgMH8, pois os espectros apresentam bandas largas referentes a vibração  $\nu(\text{O-H})$  proveniente do NaOH utilizado nas reações, que se sobrepõe à banda de  $\nu(\text{N-H})$ . A vibração associada ao  $\nu(\text{N-H})$  nos ligantes livres (3270-3154  $\text{cm}^{-1}$ ) desloca-se para 3284-3102  $\text{cm}^{-1}$  nos espectros dos complexos.

Os ligantes apresentam estiramentos referentes a carbonila na região de 1688-1666  $\text{cm}^{-1}$ , menores do que aqueles relatados na literatura (1700-1680  $\text{cm}^{-1}$ ). Em particular, compostos que possuem a carbonila na posição *orto* apresentam valores de absorção da carbonila 30  $\text{cm}^{-1}$  menores devido a formação de ligação de hidrogênio intramolecular [3,4]. Outra observação significativa é a ausência dessa banda nos espectros de infravermelho dos complexos e o surgimento de uma nova banda na região de 1616-1556  $\text{cm}^{-1}$  nos espectros dos complexos de prata. Isso evidencia a perda do átomo de hidrogênio do ácido carboxílico do ligante e a coordenação da prata(I) pelo átomo de oxigênio do grupo carboxilato ( $\text{COO}^-$ ), assim como verificado para complexos de prata similares [5,6] (Figura 4.5). O grupo  $\text{COO}^-$  apresenta bandas largas e fortes referentes ao estiramento assimétrico na região de 1650-1550  $\text{cm}^{-1}$  e bandas fortes associadas ao estiramento simétrico na região de 1440-1335  $\text{cm}^{-1}$  que geralmente aparecem como duas ou três bandas nessa região.

De acordo com Deacon e Phillips [7], o grupo carboxilato pode coordenar-se de várias formas ao centro metálico. O modo de coordenação pode ser determinado por meio da diferença entre as energias de vibrações referentes ao estiramento assimétrico e simétrico do grupo  $\text{COO}^-$ :

$\Delta\nu=[\nu_{as}(\text{COO}^-)-\nu_s(\text{COO}^-)]$ . O modo de coordenação pode ser monodentado, bidentado ou anisobidentado. De modo geral, quando  $350>\Delta\nu>200\text{ cm}^{-1}$  o grupo carboxilato coordena-se de modo anisobidentado (um estado intermediário entre monodentado e bidentado), ou seja, com ligações metal-ligante assimétricas; se  $\Delta\nu<200\text{ cm}^{-1}$  o carboxilato coordena de modo bidentado;  $\Delta\nu>350\text{ cm}^{-1}$  o carboxilato coordena de modo monodentado. Para todos os complexos  $\Delta\nu>200\text{ cm}^{-1}$ , com exceção do AgMH8 em que  $\Delta\nu=172\text{ cm}^{-1}$  [8]. Segundo as informações apresentadas, o grupo carboxilato encontra-se coordenado à prata(I) de modo anisobidentado e para o complexo AgMH8 o grupo carboxilato coordena-se à prata de modo bidentado, o que está em concordância com a estrutura cristalográfica determinada para o complexo AgMH7.

O grupo  $\text{NO}_2$  ligado ao anel aromático apresenta duas vibrações com intensidade forte associadas ao estiramento assimétrico na região de  $1580\text{-}1490\text{ cm}^{-1}$  e estiramento simétrico na faixa de  $1370\text{-}1320\text{ cm}^{-1}$ . Além disso, o grupo  $\text{SO}_2$  da sulfonamida apresenta duas vibrações associadas ao estiramento assimétrico na região de  $1380\text{-}1325\text{ cm}^{-1}$  e ao estiramento simétrico na faixa de  $1170\text{-}1150\text{ cm}^{-1}$ . Desta forma, as vibrações relacionadas ao estiramento simétrico do  $\text{NO}_2$  podem se sobrepor ao estiramento assimétrico do grupo  $\text{SO}_2$ , como verificado para os ligantes e complexos (Tabela 4.5). Em todos os compostos essas bandas foram atribuídas com valores dentro das faixas características desses grupos apresentadas na literatura [3,4].



**Figura 4.5** Espectro do ligante MH7 (preto) e do seu complexo de prata AgMH7 (vermelho) na região de infravermelho ( $\text{cm}^{-1}$ , pastilha de KBr).



**Tabela 4.5** Atribuição das principais absorções na região do infravermelho ( $\text{cm}^{-1}$ ) para os ácidos N,R-sulfonilaminobenzóicos e seus complexos de prata(I) em pastilhas de KBr (4000-400  $\text{cm}^{-1}$ ).

Composto	$\nu(\text{NH})$	$\nu(\text{C=O})$	$\nu_{\text{as}}(\text{CO}_2^-)$	$\nu_{\text{s}}(\text{CO}_2^-)$	$\Delta\nu$	$\nu_{\text{as}}(\text{NO}_2)$	$\nu_{\text{s}}(\text{NO}_2)$	$\nu_{\text{as}}(\text{SO}_2)$	$\nu_{\text{s}}(\text{SO}_2)$
MH1	3270 (m)	1678 (F)	-	-	-	1530 (m)	na	1352 (F)	1170 (F)
AgMH1	3284 (m)	-	1602 (F)	1398 (F)	204	1534 (F)	na	1356 (F)	1170 (F)
MH2	3258 (m)	1680 (F)	-	-	-	1530 (F)	na	1346 (F)	1164 (F)
AgMH2	3266 (m)	-	1602 (F)	1384 (F)	218	1526 (F)	na	1348 (F)	1164 (F)
MH3	3300 (m)	1680 (F)	-	-	-	1542 (F)	1344 (F)	1366 (F)	1174 (F)
AgMH3	na	-	1600 (m)	1380 (F)	220	1540 (F)	1340 (m)	na	1168 (F)
MH4	3264 (m)	1688 (F)	-	-	-	1548 (F)	1340 (m)	1358 (F)	1172 (F)
AgMH4	na	-	1606 (F)	1384 (F)	222	1556 (F)	na	na	1170 (F)
MH5	3154 (m)	1672 (F)	-	-	-	1542 (F)	na	1356 (F)	1176 (F)
AgMH5	3102 (m)	-	1604 (m)	1374 (F)	230	1536 (F)	na	na	1168 (F)
MH6	3160 (m)	1668 (F)	-	-	-	1534 (F)	na	1356 (F)	1182 (m)
AgMH6	na	-	1616 (F)	1354 (F)	262	1532 (F)	na	na	1170 (m)
MH7	3200 (m)	1666 (F)	-	-	-	1530 (F)	na	1348 (F)	1162 (m)
AgMH7	3106 (m)	-	1608 (F)	1374 (F)	234	1530 (F)	na	1354 (F)	1164 (F)
MH8	3256 (F)	1688 (F)	-	-	-	-	-	1336 (F)	1162 (F)
AgMH8	na	-	1556 (F)	1384 (F)	172	-	-	na	1164 (m)

Intensidades das bandas: (F)  $\equiv$  forte; (m)  $\equiv$  média; (f)  $\equiv$  fraca.; na  $\equiv$  banda não atribuída devido a sobreposição de bandas; - ausência da banda;

$\Delta\nu = [\nu_{\text{as}}(\text{COO}^-) - \nu_{\text{s}}(\text{COO}^-)]$ .

#### 4.4 Análise estrutural de difração de raios X por monocristal

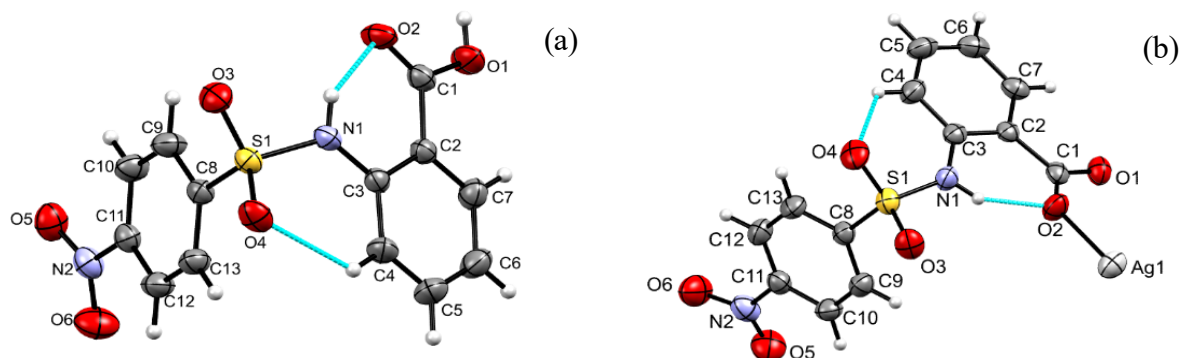
Metais  $d^{10}$  como a prata(I) são amplamente utilizados em sínteses de compostos de coordenação, devido à alta flexibilidade da esfera de coordenação, o que permite formar complexos com estruturas supramoleculares variados com ligantes contendo átomos doadores de elétrons, tais como nitrogênio, oxigênio e/ou enxofre [9]. Os polímeros de coordenação têm atraído muita atenção devido as suas propriedades estruturais e por possuírem potenciais aplicações como materiais luminescentes, armazenamento de gás, catálise e como materiais magnéticos [10]. Polímeros de coordenação de prata(I) tendem a formar interações  $Ag \cdots Ag$ ,  $Ag \cdots \pi$ ,  $Ag-C$ ,  $\pi \cdots \pi$  e ligações de hidrogênio, as quais contribuem para a formação e suporte dos polímeros no estado sólido [10–12]. Muitos parâmetros influenciam as estruturas dos compostos, tais como a acidez, temperatura de reação, solvente, o íon metálico central e os ligantes, o que pode ser difícil de prever e controlar [13]. Os ligantes derivados de carboxilatos aromáticos têm sido usados em química de coordenação e supramolecular resultando em polímeros de coordenação [13,14].

Neste trabalho, monocristais adequados para análise de difração de raios X para o complexo AgMH7 foram obtidos em temperatura ambiente e na ausência de luz, a partir da evaporação da água mãe procedente da síntese. A discussão da análise estrutural do ligante também será apresentada, a fim de comparação com os dados do complexo. O monocristal do ligante MH7 foi obtido por um membro do nosso grupo.

O ligante MH7 cristalizou-se no sistema triclinico apresentando grupo espacial  $P\bar{1}$  e Z igual a 2, com uma molécula por unidade assimétrica. O complexo AgMH7 cristalizou-se no sistema monoclinico com grupo espacial  $P2_1/c$  e Z igual a 6 com um íon de Ag(I) e um ligante monoaniônico ( $L^-$ ) por unidade assimétrica (Figura 4.6). Os dados da coleta e refinamento dos monocristais estão resumidos na Tabela 4.9.

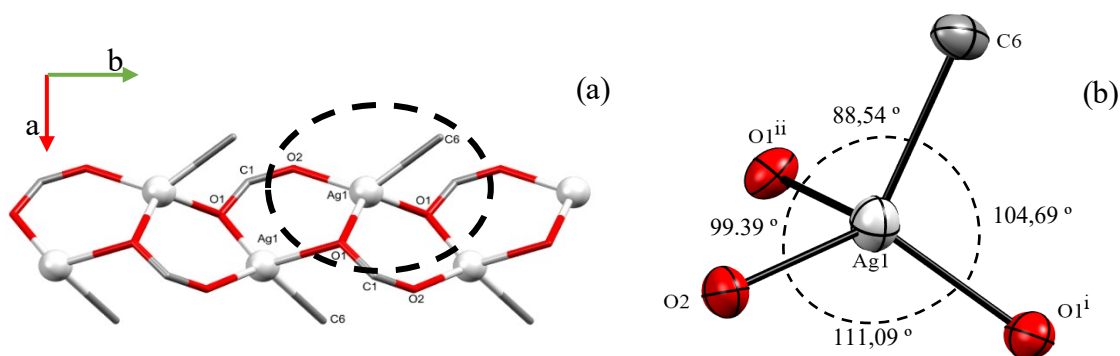
As distâncias de ligações da carboxila do ligante ( $C1=O2$  [1,2368(16) Å] e  $C1-O1$  [1,3128(15) Å]) e da sulfonila ( $S1=O3$  [1,4293(10) Å] e  $S=O4$  [1,4271(10) Å]) estão de acordo com os valores apresentados na literatura para esses tipos de ligações [15]. Após a complexação com a prata(I) as distâncias de ligação do carboxilato ( $C1=O2$  [1,256(3) Å] e  $C1-O1$  [1,260(3) Å]) apresentaram caráter de ligações intermediárias entre simples ( $C-O:1,305$  Å) e dupla ( $C=O:1,226$  Å) [15]. As distâncias de ligação do grupo sulfonamida (formadas pelos átomos N1, S1, O3, O4 e C8) não se alteram após a complexação, assim como as distâncias de ligação do grupo  $NO_2$ . Além disso, ambos os compostos mostram distâncias de ligação de sulfonila

(S=O) similares [16] (Tabela 4.6). O grupo sulfonamida apresenta um arranjo tetraédrico distorcido em torno do átomo de enxofre (Figura 4.6).



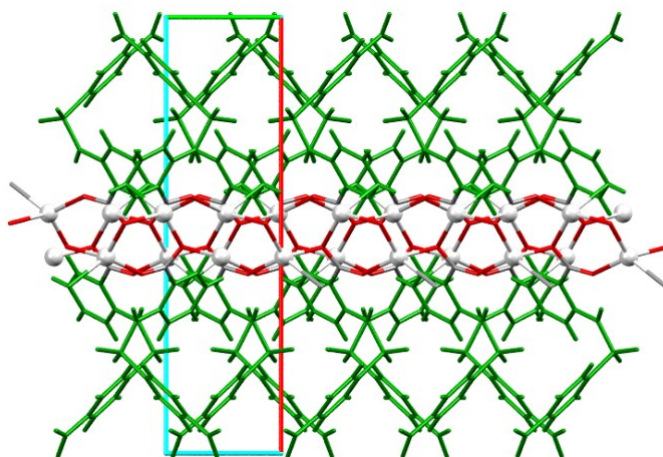
**Figura 4.6** Representação Mercury das unidades assimétricas de MH7 (a) e AgMH7 (b) com elipsoides representando 50% de probabilidade. Ligações de hidrogênio intramoleculares são representadas por linhas azuis.

No complexo AgMH7, a prata é coordenada a três átomos de oxigênio ( $O1^i$ ,  $O1^{ii}$  e  $O2$ ) de três diferentes ligantes monoaniônicos, com distância Ag–O1 (2,290(2) Å, 2,304(2) Å e 2,437(2) Å) similares a encontradas em complexos de prata carboxilatos publicados previamente (Figura 4.7, Tabela 4.6) [5,17,18]. Estas distâncias são significativamente menores que a soma dos raios de van der Waals dos átomos de Ag e do O (3,24 Å), indicando um forte caráter covalente dessas ligações [19]. A prata também possui uma interação com o carbono do anel aromático de uma molécula vizinha ( $d[Ag1 \cdots \pi C6] = 2,551(3) \text{ \AA}$ ). Pode-se considerar que na esfera de coordenação a prata está tetracoordenada, com uma geometria tetraédrica distorcida, resultando em um sistema polimérico  $OOOCAg \cdots AgOOOC$  (Figura 4.7-a), como em complexos de prata poliméricos derivados de carboxilatos descritos na literatura [20,21]. A interação Ag  $\cdots$  Ag com  $d[Ag1 \cdots Ag1^i] = 3,2926(3) \text{ \AA}$  pode ser considerada uma interação não-covalente. Esta distância é maior do que na prata metálica (2,88 Å) e menor do que o raio de van der Waals entre dois íons de prata (3,44 Å), mostrando a existência de uma interação metal-metal [21,22].



**Figura 4.7** (a) Vista do plano ab de propagação ao longo da direção cristalográfica [0 1 0], (b) a geometria tetraédrica distorcida do complexo AgMH7 [O1-Ag1-O1 = 124,83°].

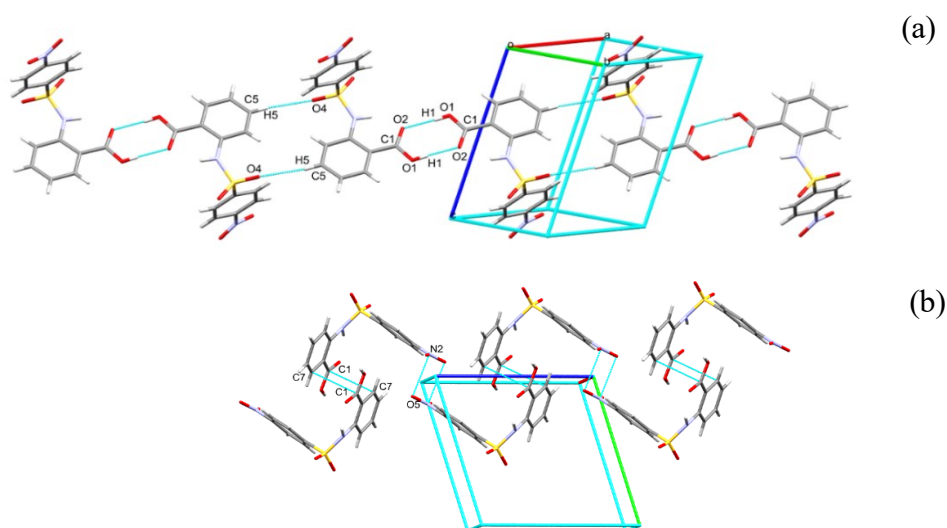
O grupo carboxilato atua como ligante em ponte, onde o átomo de oxigênio O1 coordena a dois átomos de prata(I) em um modo anisobidentado, com ligações Ag1—O assimétricas, variando de 2,290(2) a 2,437(2) Å, o que corrobora com os dados da espectroscopia de infravermelho. Um desses átomos de oxigênio é ligado a outro átomo de prata e atua como uma ponte entre os dois metais (Figura 4.7-a). A estrutura do complexo pode ser considerada como um polímero de coordenação consistindo de uma cadeia linear unidimensional formada por grupos de pontes de carboxilato. As cadeias poliméricas vizinhas são ligadas pelas ligações Ag- $\pi$ C, o que resulta numa estrutura bidimensional, pelo qual o empacotamento cristalino é estabilizado no complexo polimérico (Figura 4.8).



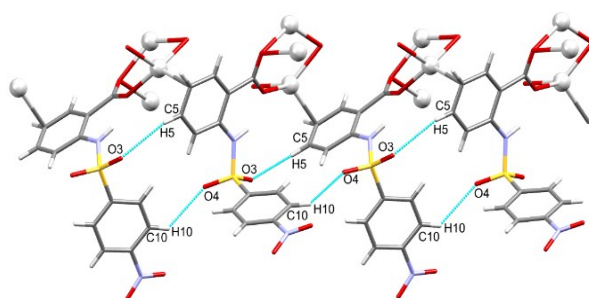
**Figura 4.8** Modelo em bastão perspectiva dos polímeros de coordenação unidimensionais do complexo AgMH7, vistos ao longo da direção c. Os átomos de prata estão no estilo bola e bastão. As ligações de hidrogênio intra e intermoleculares foram omitidas para maior clareza.

As estruturas do ligante e do complexo apresentam duas ligações de hidrogênio intramolecular cada: N1–H1···O2 ( $d[\text{N1}\cdots\text{O2}] = 2,6559(14) \text{ \AA}$  para MH7 e  $d[\text{N1}\cdots\text{O2}] = 2,602(3) \text{ \AA}$ , para AgMH7) e C4–H4···O4 ( $d[\text{C4}\cdots\text{O4}] = 3,0729(18) \text{ \AA}$  para MH7 e  $d[\text{C4}\cdots\text{O4}] = 3,062(4) \text{ \AA}$  para AgMH7). Estas ligações de hidrogênio diminuem a possibilidade de rotação das ligações simples C1–C2 e N1–S1 (Figura 4.6).

O ligante forma dímeros independentes entre as moléculas vizinhas pelas ligações de hidrogênio intermoleculares O1–H1···O2<sup>i</sup> e pelas ligações de hidrogênio fracas C5–H5···O4<sup>ii</sup> (Figura 4.9-a, Tabela 4.8). Além disso, pode-se observar interações de empilhamento  $\pi$  entre C1···C7 [código de simetria: -x, -y, 1-z] com  $d[\text{C1}\cdots\text{C7}] = 3,3380(19) \text{ \AA}$  (Figura 4.9-b). A Figura 4.10 mostra as interações intermoleculares de hidrogênio do complexo AgMH7 [ $d(\text{C10}\cdots\text{O4}^{\text{vi}}) = 3,2063(1) \text{ \AA}$  e  $\angle(\text{C10-H10}\cdots\text{O4}^{\text{vi}}) = 157^\circ$ ] e [ $d(\text{C5}\cdots\text{O3}^{\text{v}}) = 3,457(4) \text{ \AA}$  e  $\angle(\text{C5-H5}\cdots\text{O3}^{\text{v}}) = 145^\circ$ ] (Tabela 4.9), o que permite manter a rede do empacotamento cristalino (Figura 4.10).



**Figura 4.9** Ligações intermoleculares de hidrogênio na estrutura do cristal MH7.



**Figura 4.10** Ligações intermoleculares de hidrogênio na estrutura do cristal AgMH7.

**Tabela 4.6** Distâncias (Å) de ligação selecionados para MH7 e seu complexo de prata.

<b>Cristal</b>	<b>MH7</b>	<b>AgMH7</b>
O1–C1	1,3128(15)	1,260(3)
O2–C1	1,2368(16)	1,256(3)
S1–O3	1,4293(10)	1,426(2)
S1–O4	1,4271(10)	1,429(2)
S1–N1	1,6287(11)	1,624(2)
S1–C8	1,7733(12)	1,768(3)
O5–N2	1,2226(16)	1,214(4)
O6–N2	1,2232(16)	1,226(4)
N1–C3	1,4109(16)	1,395(4)
N2–C11	1,4742(16)	1,476(4)
C1–C2	1,4745(17)	1,504(4)
Ag1—O1 <sup>i</sup>		2,290(2)
Ag1—O1 <sup>ii</sup>		2,437(2)
Ag1—O2		2,304(2)
Ag1—C6		2,551(3)
Ag1—Ag1 <sup>i</sup>		3,2926(3)

Códigos de simetria: (i)  $-x+1, y+1/2, -z+1/2$ ; (ii)  $x, y+1, z$ .

**Tabela 4.7** Ângulos/ ° de ligação selecionados para MH7 e seu complexo de prata.

<b>Cristal</b>	<b>Ângulo de ligação / °</b>	
	<b>MH7</b>	<b>AgMH7</b>
O3–S1–O4	120,22(6)	120,67(14)
O3–S1–N1	104,49(6)	103,59(13)
O4–S1–N1	109,78(6)	109,82(14)
O3–S1–C8	108,39(6)	108,40(14)
O4–S1–C8	107,11(6)	107,19(14)
N1–S1–C8	106,03(6)	106,35(13)
C3–N1–S1	126,42(8)	130,8(2)
O1 <sup>i</sup> —Ag1—O2		111,09 (8)
O1 <sup>i</sup> —Ag1—O1 <sup>ii</sup>		124,83 (6)
O2—Ag1—O1 <sup>ii</sup>		99,39 (8)
O1 <sup>i</sup> —Ag1—C6		104,70 (9)
O2—Ag1—C6		128,72 (10)
O1 <sup>ii</sup> —Ag1—C6		88,52 (9)

Códigos de simetria: (i)  $-x+1, y+1/2, -z+1/2$ ; (ii)  $x, y+1, z$ .

**Tabela 4.8** Parâmetros para as ligações de hidrogênio clássicas e não clássicas (Å, °) para MH7 e AgMH7.

Cristal	Distâncias (Å)			Ângulo (°)	
	D–H···A	D–H	H···A	D···A	$D-H \cdots A$
MH7	N1–H1N···O2	0,85	1,94	2,655(1)	141
	C4–H4···O4	0,93	2,41	3,0729(2)	128
	O1–H1···O2 <sup>i</sup>	0,82	1,86	2,6766(14)	173,7
	C5–H5···O4 <sup>ii</sup>	0,93	2,60	3,5150(17)	169,6
	C9–H9···O6 <sup>iii</sup>	0,93	2,60	3,3511(18)	138,0
	C12–H12···O3 <sup>iv</sup>	0,93	2,62	3,3042(17)	130,8
AgMH7	N1–H1N···O2	0,85	1,85	2,602(3)	146,2
	C4–H4···O4	0,93	2,41	3,062(4)	127,2
	C5–H5···O3 <sup>v</sup>	0,93	2,65	3,457(4)	145,0
	C10–H10···O4 <sup>vi</sup>	0,93	2,56	3,2063(1)	157,0
	C12–H12···O6 <sup>vii</sup>	0,93	2,49	3,369(4)	157,4
	C13–H13···O5 <sup>viii</sup>	0,93	2,70	3,424(4)	135,7

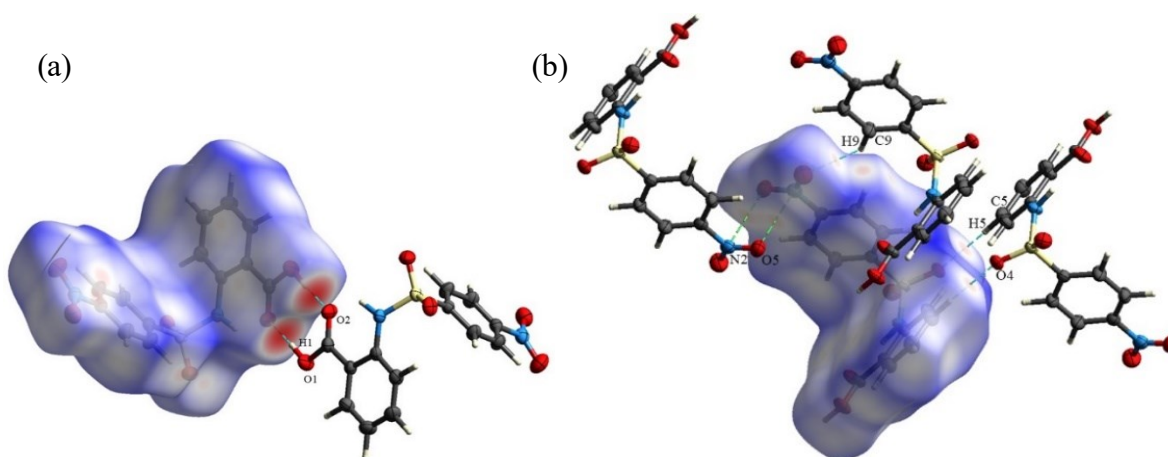
Códigos de simetria: (i) 1-x, -y, 1-z; (ii) 1-x, 1-y, 1-z; (iii) -1+x, y, z; (iv) 1+x, y, z; (v) x, y, z; (vi) x, 1,5-y, 0,5+z; (vii) -x, -y, -z; (viii) x, 0,5-y, -0,5+z.

**Tabela 4.9** Dados cristalográficos dos complexos para MH7 e o complexo AgMH7.

Cristal	MH7	AgMH7
Fórmula empírica	C <sub>13</sub> H <sub>10</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub> S	C <sub>13</sub> H <sub>9</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub> SAg
Massa molecular / g mol <sup>-1</sup>	322,29	429,15
Temperatura / K	303	298
$\lambda$ / Å	0,71073	0,71073
Grupo espacial	P-1	P 2 <sub>1</sub> /c
a / Å	6,9140(3)	19,9216(7)
Z	2	6
$\rho_{\text{calc}}$ / Mg m <sup>-3</sup>	1,617	2,088
$\mu_1$ / mm <sup>-1</sup>	0,279	1,665
F(000)	332	848
$(\sin\theta/\lambda)_{\text{max}}$ / Å <sup>-1</sup>	0,761	0,693
Tamanho do cristal / mm	0,68 x 0,35 x 0,14	0,50 x 0,30 x 0,06
Reflexões medidas/ únicas	13718	22926
Reflexões independentes	4515	3553
R <sub>int</sub>	0,043	0,046
Completeness ( $\theta = 26,32^\circ$ )	99,95 %	99,84 %
N <sub>obs</sub> (2 $\sigma$ ) / N <sub>par</sub>	4515/ 200	3553/ 208
S	1,061	1,071
R(F); R <sub>w</sub> (F <sup>2</sup> ) [I > 2 $\alpha$ (I)]	0,041; 0,107	0,037; 0,072
R(F); R <sub>w</sub> (F <sup>2</sup> )	0,049; 0,116	0,057; 0,081

#### 4.5 Análises de superfícies de Hirshfeld

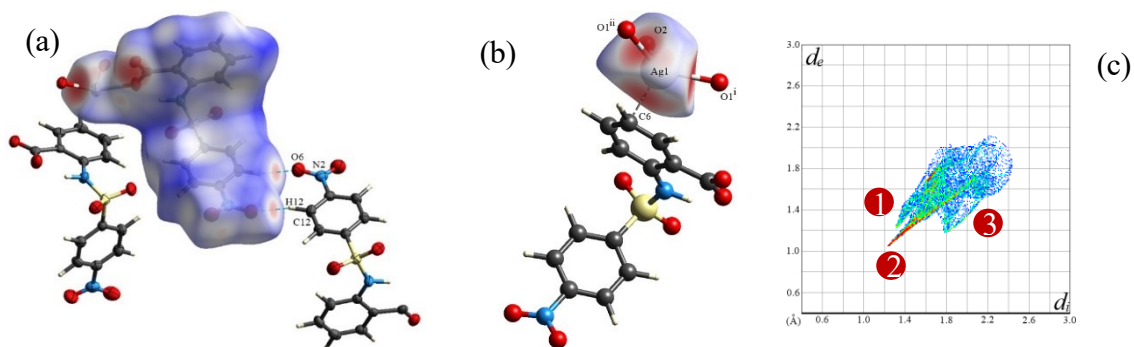
Nas superfícies de Hirshfeld mapeadas sobre a  $d_{\text{norm}}$  (Figura 4.11-a) do ligante MH7, observam-se interações interatômicas curtas  $\text{O}\cdots\text{H}/\text{H}\cdots\text{O}$  como intensas regiões vermelhas próximas ao ácido carboxílico. As manchas vermelhas claras que aparecem próximas aos átomos de H5 do grupo fenil, O4 do grupo sulfonila e O6 do grupo nitro na superfície conectam as moléculas por meio de interações interatômicas  $\text{O}\cdots\text{H}/\text{H}\cdots\text{O}$  (Figura 4.11-b).



**Figura 4.11** Superfície de Hirshfeld para MH7 mapeada sobre  $d_{\text{norm}}$  na faixa de  $-0,600$  a  $+1,200$  a. u. destacando a interação curta interatômica  $\text{O}\cdots\text{H}/\text{H}\cdots\text{O}$  (linhas tracejadas azuis) e  $\text{N}\cdots\text{O}/\text{O}\cdots\text{N}$  (linhas tracejadas verdes).

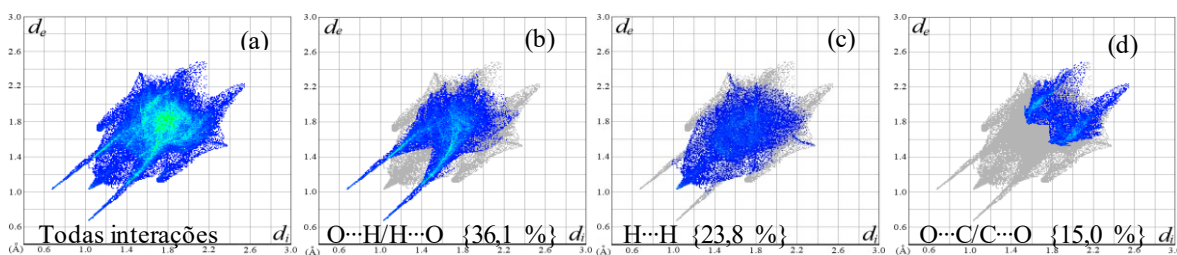
As superfícies de Hirshfeld para o complexo  $\text{AgMH7}$  mostra pontos vermelhos-claros próximo aos átomos H12 do grupo fenila e O6 do grupo nitro que conectam as moléculas por meio de interações interatômicas  $\text{O}\cdots\text{H}/\text{H}\cdots\text{O}$  (linhas tracejadas em azul na Figura 4.12-a). A superfície de Hirshfeld para  $\text{Ag1}$  mostra as ligações entre o metal e os átomos de oxigênio, bem como a interação entre os átomos de C6 do grupo fenila e  $\text{Ag1}$ , que são observados pelas manchas vermelhas intensas (Figura 4.12-b). A área vermelha do gráfico em 2D de impressões digitais desta superfície (Figura 4.12-c) mostra a alta contribuição de interações  $\text{Ag}\cdots\text{O}/\text{O}\cdots\text{Ag}$  para a estabilidade da estrutura do sistema polimérico sendo associada às três ligações entre os átomos de prata(I) e os átomos de oxigênio dos grupos carboxilatos.





**Figura 4.12** Superfície de Hirshfeld para AgMH7 mapeada destacando  $d_{norm}$  (a) interações interatômicas curtas  $O\cdots H/H\cdots O$  (linhas tracejadas azuis). Superfícies de Hirshfeld para AgI mapeada sobre  $d_{norm}$  com  $Ag\cdots C/C\cdots Ag$  como linha tracejada preta; (c) plotagem bidimensional da superfície da impressão digital para AgI enfatizando as regiões de interações  $Ag\cdots C/C\cdots Ag$  (1),  $Ag\cdots O/O\cdots Ag$  (2) e  $Ag\cdots H/H\cdots Ag$  (3).

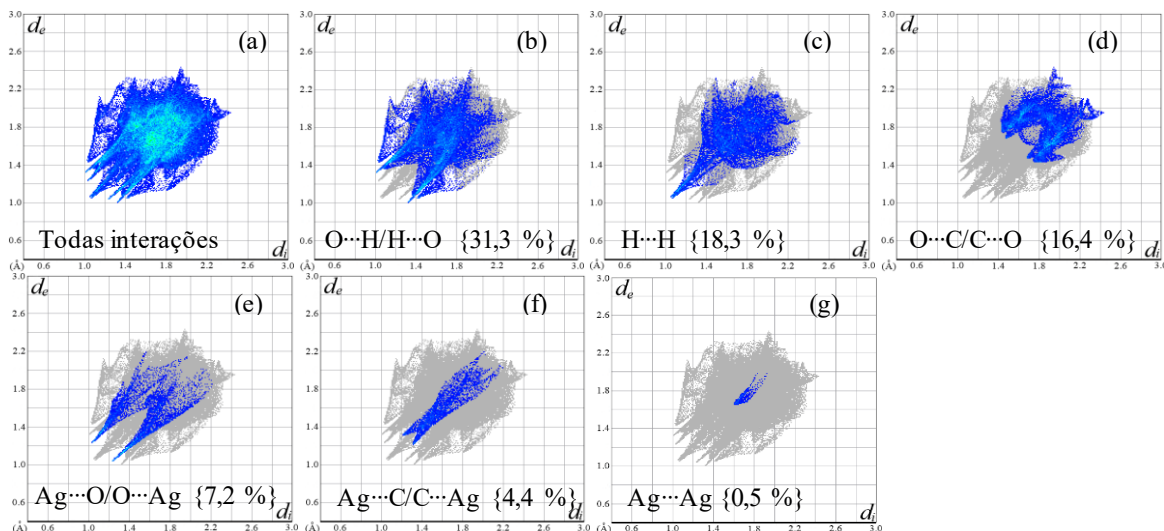
As interações interatômicas curtas  $O\cdots H/H\cdots O$  na estrutura do cristal são identificadas pelas regiões vermelhas intensas para MH7 na plotagem de impressões digitais 2D devido ao dímero formado próximo ao ácido carboxílico (Figura 4.13-b). A porcentagem de interações  $O\cdots H/H\cdots O$  é semelhante no ligante e no complexo, 36,3 % e 31,6 %, respectivamente. A segunda contribuição mais predominante para a superfície total de Hirshfeld em MH7 e AgMH7 é a interação  $H\cdots H$  (Figura 4.13-c e 4.14-c), seguida da interação  $O\cdots C/C\cdots O$ , que apresentam uma porcentagem similar em MH7 e AgMH7 (Figura 4.13-d e 4.14-d).



**Figura 4.13** (a) Os gráficos de impressão digital bidimensionais completos de MH7 e interações (b)  $O\cdots H/H\cdots O$  (c)  $H\cdots H$  e (d)  $O\cdots C/C\cdots O$ , mostrando as contribuições percentuais para a superfície de Hirshfeld.

Pode-se observar, a partir das análises da superfície de Hirshfeld, que o gráfico de impressões digitais para o AgMH7 que representa a região  $Ag\cdots O/O\cdots Ag$  possui contribuição de 7,2 % e é diretamente atribuído as ligações  $Ag-O$  na estrutura do polímero (Figura 4.14-e). As interações  $Ag\cdots C/C\cdots Ag$  correspondem a 4,4 % (Figura 4.14-f), sugerindo a relevância da

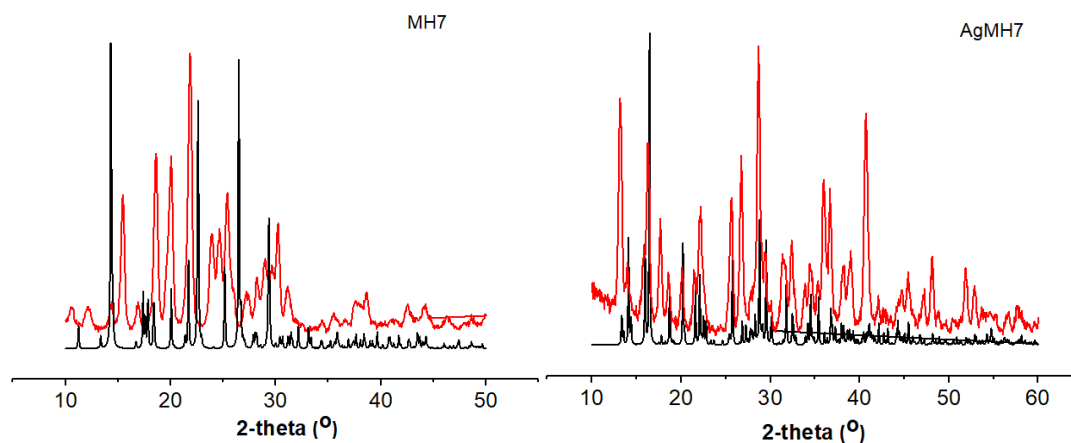
interação  $\text{Ag}\cdots\pi\text{C6}$  na estabilidade do empacotamento cristalino. Além disso, a interação  $\text{Ag}\cdots\text{Ag}$  representa 0,5 % das interações na estrutura polimérica (Figura 4.14-g).



**Figura 4.14** Gráficos de impressão digital bidimensional plotados para o complexo AgMH7: (a) completo e interações como (b)  $\text{O}\cdots\text{H}/\text{H}\cdots\text{O}$ , (c)  $\text{H}\cdots\text{H}$ , (d)  $\text{O}\cdots\text{C}/\text{C}\cdots\text{O}$ , (e)  $\text{Ag}\cdots\text{O}/\text{O}\cdots\text{Ag}$ , (f)  $\text{Ag}\cdots\text{C}/\text{C}\cdots\text{Ag}$  e (g)  $\text{Ag}\cdots\text{Ag}$ , mostrando as contribuições percentuais para a superfície de Hirshfeld.

#### 4.6 Análise de difração de raios X de pó

A análise de difração de raios X de pó obtido para o ligante MH7 e para o complexo AgMH7 foi realizada por meio da comparação dos difratogramas experimentais e o difratograma gerado pelo programa Mercury v3.10.1, a partir da estrutura de monocristal (Figura 4.15). Observou-se para os difratogramas do ligante e do complexo diferenças entre os ângulos dos picos quando se comparam os difratogramas simulados (preto) e experimentais (vermelho). Este resultado indica que os sistemas do ligante e do complexo no estado sólido são diferentes aos observados no monocristal.



**Figura 4.15** Difratogramas de raios X em pó dos ligante MH7 e do complexo AgMH7 (preto: difratograma previsto; vermelho: difratograma experimental).

## 5. Conclusões parciais

Neste capítulo foram apresentados oito novos complexos de prata(I) derivados dos ácidos N,R-sulfonilaminobenzóicos. Foram obtidos monocristais adequados para a difração de raios X para o complexo AgMH7. Os resultados sugerem que os complexos são polímeros no estado sólido. Contudo, a partir das análises de raios X de pó dos difratogramas simulados e experimentais do complexo AgMH7 e do ligante, pode-se inferir que o sistema desses compostos no pó é diferente do monocristal.

Um artigo com parte dos resultados desse trabalho foi publicado na *Acta Crystallographica Section C* [23].

## 6. Referências

- [1] L.F.O. Bomfim Filho, Novos ligantes e complexos de Sn(V) com potencial atividade biológica: avaliação da atividade antimicrobiana e estudos cristalográficos, Universidade Federal de Minas Gerais, 2018.
- [2] F.X. Silverstein, Robert M. Webster, D.J. Kiemle, Identificação Espectrométrica de Compostos Orgânicos, 7<sup>a</sup> ed., John Wiley & Sons, Inc., Rio de Janeiro, 2005.
- [3] D.L. Pavia, G.M. Lampman, G.S. Kriz, J.R. Vyvyan, Introdução a espectroscopia, 4<sup>a</sup>, Cengage Learning, São Paulo, 2015.
- [4] L.C. de A. Barbosa, Espectroscopia no infravermelho na caracterização de compostos orgânicos, UFV, Viçosa, 2007.
- [5] C.N. Banti, A.D. Giannoulis, N. Kourkoumelis, A.M. Owczarzak, M. Kubicki, S.K. Hadjikakou, *J. Inorg. Biochem.* 142 (2015) 132–144.
- [6] W.R. Lustri, S.C. Lazarini, B.C. Lustri, P.P. Corbi, M.A.C. Silva, F.A.R. Nogueira, R. Aquino, A.C. Massabni, A. Amaral, O. Treu Filho, H. da S. Massabni, Antonio Carlos Barud, *J. Mol. Struct.* 1134 (2017) 386–394.
- [7] G.B. Deacon, R. Phillips, *Coord. Chem. Rev.* 33 (1980) 227–250.
- [8] H. Masood, S. Ali, M. Mazhar, S. Shahzadi, K. Shahid, *Turk J. Chem.* 28 (2004) 75–85.
- [9] F. Gschwind, K.M. Fromm, *CrystEngComm.* 14 (2012) 4008–4015.
- [10] Y. Zorlu, H. Can, *J. Mol. Struct.* 1076 (2014) 629–638.
- [11] D. Sun, F.-J. Liu, H.-J. Hao, Y.-H. Li, R.-B. Huang, L.-S. Zheng, *Inorganica Chim. Acta.* 387 (2012) 271–276.
- [12] D.F. Wang, Z.H. Wang, T. Zhang, S.M. Dai, R. Bin Huang, L.S. Zheng, *Inorganica Chim. Acta.* 415 (2014) 61–68.
- [13] X.-Y. Cheng, R.-Q. Miao, Y.-Y. Zhong, R.-B. Huang, L.-S. Zheng, *Inorg. Chem. Commun.* 86 (2017) 192–199.

- [14] J. Hao, B. Yu, K. Van Hecke, G. Cui, *CrystEngComm*. 17 (2015) 2279–2293.
- [15] F.H. Allen, O. Kennard, D.G. Watson, L. Brammer, A.G. Orpen, R. Taylor, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. II.* (1987) S1–S19.
- [16] K. Shakuntala, S. Naveen, N.K. Lokanath, P.A. Suchetan, M. Abdoh, *Acta Crystallogr. Sect. C. C73* (2017) 833–844.
- [17] J. Zhang, C.C. Wang, P. Wang, S.-J. Gao, *Transit. Met. Chem.* 40 (2015) 821–829.
- [18] M. Mujahid, N. Trendafilova, A.F. Arfa-Kia, G. Rosair, K. Kavanagh, M. Devereux, M. Walsh, S. McClean, B.S. Creaven, I. Georgieva, *J. Inorg. Biochem.* 163 (2016) 53–67.
- [19] A. Bondi, *J. Phys. Chem.* 68 (1965) 441–451.
- [20] X. Cheng, R. Miao, Q. Zhou, T. Zhang, D. Wang, R.-B. Huang, *Inorg. Chem. Commun.* 90 (2018) 15–21.
- [21] A. Altay, S. Caglar, B. Caglar, O. Sahin, *Polyhedron*. 151 (2018) 160–170.
- [22] S.H. Alisir, B. Sariboga, S. Caglar, O. Buyukgungor, *J. Mol. Struct.* 1130 (2017) 156–164.
- [23] L.F.O. Bomfim Filho, C. Rocha, B.L. Rodrigues, H. Beraldo, L.R. Teixeira, *Acta Crystallogr. Sect. C.* 75 (2019) 1011–1020.

## *Atividade biológica e estudos de interação com albumina sérica humana*

### *5.1 Avaliação da atividade antimicrobiana*

Foram testadas as atividades antibacterianas das hidrazonas e seus complexos de prata(I) frente as bactérias Gram-positivas (*Bacillus cereus*, *Streptococcus sanguinis*, *Staphylococcus aureus* e *Listeria monocytogenes*), Gram-negativas (*Salmonella typhimurium*, *Citrobacter freundii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Salmonella entérica*) e atividades antifúngicas frente a cinco espécies de *Candida* (*C. lusitaniae*, *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis* e *C. glabrata*), de acordo como descrito na parte experimental. Os valores de IC<sub>50</sub> (concentração do composto capaz de inibir 50 % do crescimento do microrganismo) das hidrazonas e seus complexos de prata(I), do nitrato de prata e dos fármacos controles ciprofloxacina e tetraciclina, nitrato de miconazol, nistatina e sulfadiazina de prata estão listados nas Tabelas 5.1 e 5.2.

Os microrganismos foram selecionados devido a sua importância clínica. Sabe-se que bactérias como *S. aureus* e *E. coli* e fungos como espécies de *C. albicans* são as principais causas de infecções em hospitais, principalmente em pacientes imunocomprometidos. Terapias prolongadas e uso incorreto de antibióticos e antifúngicos tem contribuído para aumentar a resistência dos microrganismos aos medicamentos disponíveis [1–3]. Além disso, os antibióticos e antifúngicos são fundamentais para o sucesso dos procedimentos cirúrgicos avançados, incluindo de órgãos e transplantes de próteses [4]. A capacidade dos microrganismos de bombear antibióticos para fora das células é uma característica comum da maioria dos microrganismos patógenos e não patógenos e é a forma mais difundida de resistência à maioria dos antimicrobianos. O desenvolvimento de compostos que interferem com o efluxo da célula é uma estratégia para o planejamento de terapias mais promissoras [4]. Desta forma, tem se intensificado a busca por novos agentes antibacterianos e antifúngicos com diferentes mecanismos de ação para evitar possíveis resistências e combater a ação dos microrganismos [1].

As hidrazonas apresentaram baixa atividade antibacteriana e antifúngica para as cepas estudadas quando comparadas aos fármacos controles. Zorzi et al. (2014) [5] relataram a atividade antimicrobiana para os compostos PhH, *p*NO<sub>2</sub> e *p*HCl frente a algumas bactérias e à

*C. albicans* (ATCC 537Y). Os compostos também demonstraram baixa atividade antimicrobiana comparada aos fármacos controle. Contudo, os três compostos apresentaram atividade inibitória frente a *S. aureus* (ATCC 29213) com IC<sub>90</sub> entre 8 a 2 µmol L<sup>-1</sup>, valores menores que os dos fármacos ampicilina e levofloxacino. Além disso, os três compostos não inibiram o crescimento da *C. albicans* corroborando com os dados obtidos no presente trabalho.

Em trabalhos anteriores, Popiolek e Biernasiuk relatam que o composto PhH (1) apresentou atividade antibacteriana promissora, principalmente para *S. aureus* (ATCC 25923) e *Bacillus subtilis* (ATCC 6633) [6]. Alguns trabalhos sobre a atividade antimicrobiana de compostos derivados do nitrofurano demonstraram resultados promissores [7–9].

Sabe-se que o tipo de átomo coordenado à prata e as características de ligação, a exemplo de Ag-N, Ag-P e Ag-S, são fatores que afetam significativamente a atividade antimicrobiana desse metal [10,11]. Os compostos contendo Ag(I)-N e Ag(I)-O são mais eficientes antimicrobianos em comparação com Ag(I)-P e Ag(I)-S em razão das ligações fracas entre Ag(I)-N e Ag(I)-O, que facilitam a troca com átomos doadores de ligantes biológicos, tais como fósforo, oxigênio, nitrogênio e enxofre (tióis) [11]. Sendo assim, um dos potenciais alvos para a atividade antibacteriana e antifúngica seria os resíduos de enxofre contidos em enzimas e proteínas [12]. As resistências bacterianas à prata são um problema contínuo no tratamento de feridas [13,14]. Na verdade, existem duas formas de resistência: a prata pode atuar nas células na forma de um complexo intracelular; e também pode ser excretado pelos microrganismos usando o sistema de efluxo celular [15]. Desta forma, está evidente que o uso não controlado da prata em níveis subletais pode resultar em desenvolvimento da resistência bacteriana, da mesma forma como tem surgido a resistência bacteriana a antibióticos [15].

Os complexos de prata apresentaram melhor efeito antifúngico do que antibacteriano para as cepas estudadas (Tabelas 5.1 e 5.2). Pode-se observar que os complexos foram mais ativos contra as espécies de *C. tropicalis*, *C. lusitaniae* e *C. parapsilosis*, apresentando IC<sub>50</sub> de 0,24 ± 0,02 a 5,37 ± 0,06 µmol L<sup>-1</sup>, valores menores do que os apresentados por nitrato de prata, sulfadiazina de prata, nitrato de miconazol e nistatina, com exceção do nitrato de miconazol frente a *C. lusitaniae* e *C. parapsilosis*, que apresentou IC<sub>50</sub> de 6,2 x 10<sup>-5</sup> e 8,0 x 10<sup>-3</sup> µmol L<sup>-1</sup>, respectivamente. Resultados semelhantes são encontrados para compostos de prata contendo nitrogênio e oxigênio como átomos doadores [16]. Como os ligantes não são significativamente ativos frente às espécies de *Candida*, pode-se inferir que a atividade antifúngica desses complexos se deve à presença da prata. A maior atividade dos complexos em relação ao nitrato de prata resulta provavelmente do aumento da lipofilicidade nos complexos de prata(I) em

comparação ao nitrato de prata, permitindo interações mais favoráveis ao seu respectivo alvo [17].

Para as espécies de *C. albicans* e *C. glabrata* os complexos também foram ativos quando comparados com os ligantes e o  $\text{AgNO}_3$ , sendo que o complexo  $[\text{Ag}(\text{oHCl})_2\text{NO}_3]$  (**5**) apresentou melhor atividade para as duas espécies. Em geral, o composto  $[\text{Ag}(\text{pHCl})_2]\text{NO}_3$  (**4**) apresentou menor valor de  $\text{IC}_{50}$  para as espécies de *C. tropicalis* e *C. parapsilosis*, seguido dos compostos  $[\text{Ag}(\text{pNO}_2)_2]\text{NO}_3$  (**3**),  $[\text{Ag}(\text{MeH})_2]\text{NO}_3$  (**1**),  $[\text{Ag}(\text{oHCl})_2\text{NO}_3]$  (**5**) e  $[\text{Ag}(\text{PhH})_2\text{NO}_3]$  (**2**).

Em relação a atividade antibacteriana, os complexos de prata(I) e seus respectivos ligantes não apresentaram atividade antibacteriana satisfatória. Em suma, os complexos foram mais ativos frente à *Escherichia coli*, nas quais os compostos  $[\text{Ag}(\text{PhH})_2\text{NO}_3]$  (**2**),  $[\text{Ag}(\text{pNO}_2)_2]\text{NO}_3$  (**3**) e  $[\text{Ag}(\text{pHCl})_2]\text{NO}_3$  (**4**) apresentaram  $\text{IC}_{50}$  menores que  $63,6 \mu\text{mol L}^{-1}$  e o  $\text{AgNO}_3$  apresentou  $\text{IC}_{50}$  em torno de  $183 \mu\text{mol L}^{-1}$ . Ou seja, os complexos apresentaram atividade antibacteriana três vezes maior que o  $\text{AgNO}_3$ . Esse resultado indica que o íon de prata é o agente responsável pela atividade antibacteriana dos complexos de prata, demonstrando também a sensibilidade da cepa Gram-negativa na presença de compostos de prata [16], o que sugere que os compostos de prata têm algum grau de seletividade entre a atividade antibacteriana e antifúngica.

**Tabela 5.1** Valores de  $\text{IC}_{50}$  ( $\mu\text{mol L}^{-1}$ ) obtidos para os complexos de prata(I), hidrazonas e  $\text{AgNO}_3$  frente às espécies de *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. glabrata*, *C. lusitaniae* e *C. parapsilosis*. Os fármacos controles utilizados foram nitrato de miconazol, nistatina e sulfadiazina de prata.

Composto	$\text{IC}_{50} \mu\text{mol L}^{-1}$				
	<i>Candida albicans</i>	<i>Candida tropicalis</i>	<i>Candida glabrata</i>	<i>Candida lusitaniae</i>	<i>Candida parapsilosis</i>
MeH	>1268	>634	NA	<1268	>317
$[\text{Ag}(\text{MeH})_2]\text{NO}_3$ ( <b>1</b> )	$29,9 \pm 0,8$	$3,6 \pm 0,9$	$43,1 \pm 1,5$	$4,8 \pm 0,1$	$0,47 \pm 0,07$
PhH	<964	<964	<964	>964	<964
$[\text{Ag}(\text{PhH})_2\text{NO}_3]$ ( <b>2</b> )	<55,64	$5,0 \pm 1,5$	$39 \pm 2$	–	$2,01 \pm 0,10$
pNO <sub>2</sub>	NA	>821,77	<821,77	>821,77	>821,77
$[\text{Ag}(\text{pNO}_2)_2]\text{NO}_3$ ( <b>3</b> )	<24,8	$2,6 \pm 0,7$	$41,4 \pm 0,6$	–	$0,84 \pm 0,09$
pHCl	<851	<851	$284 \pm 2$	<851	<851
$[\text{Ag}(\text{pHCl})_2]\text{NO}_3$ ( <b>4</b> )	<37,13	$0,95 \pm 0,38$	<29,84	$2,81 \pm 0,09$	$0,24 \pm 0,02$
oHCl	<93,55	NA	NA	>851	NA
$[\text{Ag}(\text{oHCl})_2\text{NO}_3]$ ( <b>5</b> )	$17,6 \pm 1,1$	$3,8 \pm 0,9$	<24,69	$5,37 \pm 0,06$	$1,09 \pm 0,07$
$\text{AgNO}_3$	$40,3 \pm 1,4$	$40,3 \pm 0,9$	$64,2 \pm 2,2$	$20,7 \pm 1,7$	$32,8 \pm 6,4$
Sulfadiazina de prata	$76,9 \pm 2,4$	> 175	$46,9 \pm 3,6$	$78,7 \pm 1,2$	$24,2 \pm 3,0$
Nitrato de miconazol	$5,8 \pm 2,3$	$3,6 \pm 0,3$	$19,5 \pm 4,5$	<0,000062	$0,0080 \pm 0,004$
Nistatina	$4,8 \pm 1,2$	$7,87 \pm 0,68$	$1,9 \pm 0,2$	$5,3 \pm 0,8$	$11,9 \pm 2,1$

<sup>a</sup> : compostos que não foram testados; <sup>b</sup>NA: nenhuma atividade antimicrobiana na concentração testada.

**Tabela 5.2** Valores de IC<sub>50</sub> (μmol L<sup>-1</sup>) obtidos para os complexos de prata(I), hidrazonas e o nitrato de prata(I) frente às bactérias Gram-positivas *Bacillus cereus*, *Streptococcus sanguinis*, *Staphylococcus aureus*, *Listeria monocytogenes* e Gram-negativas *Salmonella typhimurium*, *Citrobacter freundii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella entérica* e *Escherichia coli*. Os fármacos controle utilizados foram a ciprofloxacina e tetraciclina.

Composto	Gram-positiva				Gram-negativa				
	<i>Bacillus Cereus (BC)</i>	<i>Staphylococcus aureus (SA)</i>	<i>Listeria monocytogenes (LM)</i>	<i>Streptococcus sanguinis (SS)</i>	<i>Salmonella entérica (SE)</i>	<i>Salmonella typhimurium (ST)</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa (PA)</i>	<i>Citrobacter freundii (CF)</i>	<i>Escherichia coli (EC)</i>
MeH	>317	>1268	>1268	<1268	313 ± 5	>1268	>1268	>1268	178 ± 29
[Ag(MeH) <sub>2</sub> ]NO <sub>3</sub> (1)	159 ± 8	<443	–	–	159 ± 25	<443	–	<443	–
PhH	<964	<964	<964	<483	NA	<964	<964	<964	<964
[Ag(PhH) <sub>2</sub> ]NO <sub>3</sub> (2)	NA	NA	NA	<121	>121	NA	NA	NA	38,3 ± 0,7
pNO <sub>2</sub>	>274	>274	<821	<821	<821	<821	<821	<821	<821
[Ag(pNO <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> ]NO <sub>3</sub> (3)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	<53,6
pHCl	>142	<284	<851	<851	NA	<851	NA	<851	NA
[Ag(pHCl) <sub>2</sub> ]NO <sub>3</sub> (4)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	41 ± 1
oHCl	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
[Ag(oHCl) <sub>2</sub> ]NO <sub>3</sub> (5)	83 ± 2	NA	–	–	83 ± 1	NA	–	NA	–
AgNO <sub>3</sub>	>367	>183	>183	>367	>367	>367	>367	>367	>183
Ciprofloxacina	0,95 ± 0,06	1,64 ± 0,23	0,62 ± 0,14	1,7 ± 0,3	0,52 ± 0,07	3,5 ± 0,9	1,5 ± 0,2	2,46 ± 0,32	<0,37
Tetraciclina	0,33 ± 0,03	0,61 ± 0,10	0,31 ± 0,03	0,87 ± 0,07	<0,27	0,60 ± 0,07	0,53 ± 0,04	0,61 ± 0,12	<0,55

<sup>a</sup> \_ : compostos que não foram testados; <sup>b</sup>NA: nenhuma atividade antimicrobiana na concentração testada.



### 5.3 Citotoxicidade dos complexos de prata(I) derivados de hidrazonas e de seus respectivos ligantes frente às linhagens tumorais B16F10 e 4T1 e a linhagem sadia BHK-21

O câncer é a segunda causa de morte no mundo, sendo o câncer de mama e de melanoma bastante comuns, principalmente no Brasil [18,19]. Os fármacos disponíveis para o tratamento do melanoma são relativamente tóxicos e respondem apenas a um subconjunto limitado de lesões [20]. Além disso, a quimioterapia com a cisplatina e seus análogos é bastante limitada devido aos efeitos adversos graves apresentados por esses fármacos [21].

Complexos de prata(I) tornaram-se interessantes como agentes antitumorais nas últimas décadas, principalmente devido a sua baixa toxicidade às células de mamífero [22]. Pode-se destacar diversos estudos com complexos de prata(I) com boas atividades antitumorais para diferentes linhagens celulares [23–27]. A fim de superar as limitações da cisplatina e de seus análogos, investigamos a atividade citotóxica dos complexos de prata(I) contendo os ligantes derivados do 5-nitro-2-furaldeído.

As atividades citotóxicas dos complexos de prata(I) derivados de hidrazonas, seus respectivos ligantes e do precursor metálico foram testadas frente às duas linhagens de células tumorais B16F10 (melanoma metastático de camundongos) e 4T1 (células do adenocarcinoma mamário metastático de camundongos) e seus valores de  $IC_{50}$  foram comparados com a cisplatina. Com o intuito de verificar a toxicidade dos complexos frente às células saudáveis, foram avaliados também os valores de  $IC_{50}$  frente à célula BHK-21 (células normais de rim de camundongo) e calculado os índices de seletividade (Tabela 5.3).

Os resultados do teste *in vitro* mostraram que os complexos de prata(I) e seus respectivos ligantes possuem boas atividades citotóxicas frente às células tumorais. Pode-se observar que a atividade citotóxica dos complexos é melhorada em relação às dos ligantes. O  $AgNO_3$  não foi ativo frente às células tumorais. Entretanto, é importante ressaltar que o  $AgNO_3$  apresenta atividade citotóxica bastante elevada para alguns tipos de células tumorais, em alguns casos possui  $IC_{50}$  inferior à cisplatina, tal como verificado na literatura [28–30]. Ademais, os complexos de prata(I) apresentaram atividade citotóxica maior do que a cisplatina ( $IC_{50}$  de 2,5 a 28,6  $\mu\text{mol L}^{-1}$ ) para ambas às células estudadas, sendo duas a três vezes mais ativos que a cisplatina, com exceção dos complexos  $[Ag(\text{MeH})_2]NO_3$  (**1**) e  $[Ag(pNO_2)_2]NO_3$  (**3**) para a célula 4T1, que apresentaram  $IC_{50}$  de 17,2 e 20,2  $\mu\text{mol L}^{-1}$ , nesta ordem. As células 4T1 foram menos sensíveis aos ligantes, apresentando  $IC_{50}$  de 17,2 a 28,6  $\mu\text{mol L}^{-1}$  para os mesmos. No

entanto, todos os complexos e ligantes também apresentaram efeito citotóxico frente à célula BHK-21, apresentando valores de índices de seletividade próximos ou inferiores à cisplatina.

**Tabela 5.3** Valores de IC<sub>50</sub> (µM ± SD)\* dos complexos de prata(I) derivados de hidrazonas, seus respectivos ligantes, AgNO<sub>3</sub> e o fármaco cisplatina contra linhagens de células tumorais e sadias, e seus respectivos índices de seletividade.

Composto	Células Tumorais IC <sub>50</sub>		Células sadias	Índice de Seletividade	
	B16F10	4T1	BHK-21	B16F10	4T1
MeH	27,6 ± 3,3	28,6 ± 1,3	15,8 ± 1,4	0,57	0,55
[Ag(MeH) <sub>2</sub> ]NO <sub>3</sub>	4,8 ± 0,6	20,2 ± 1,9	7,1 ± 0,2	1,48	0,35
PhH	7,3 ± 1,9	24,6 ± 1,0	5,1 ± 0,3	0,70	0,21
[Ag(PhH) <sub>2</sub> ]NO <sub>3</sub> (2)	2,8 ± 0,1	3,8 ± 0,9	3,0 ± 0,6	1,07	0,79
[Ag(pNO <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> ]NO <sub>3</sub> (3)	3,9 ± 0,2	17,2 ± 2,4	4,3 ± 0,5	1,10	0,25
pHCl	5,4 ± 1,9	24,5 ± 0,9	3,8 ± 0,1	0,70	0,16
[Ag(pHCl) <sub>2</sub> ]NO <sub>3</sub> (4)	2,5 ± 1,4	3,8 ± 0,3	2,8 ± 0,1	1,12	0,74
oHCl	6,4 ± 3,8	26,1 ± 1,1	7,8 ± 3,0	1,22	0,29
[Ag(oHCl) <sub>2</sub> ]NO <sub>3</sub> (5)	3,6 ± 0,5	3,3 ± 0,6	3,6 ± 0,1	1,00	1,09
AgNO <sub>3</sub>	>100	>100	>100	1,00	1,00
Cisplatina	6,0 ± 1,0	6,2 ± 2,0	8,4 ± 1,9	1,4	1,35

\*SD (Desvio padrão de triplicata de dois experimentos independentes)

#### 5.4 Toxicidade dos complexos de prata(I) derivados de hidrazonas frente às formas intracelulares tripomastigotas do *Trypanosoma cruzi*

Como relatado, a doença de Chagas é uma infecção parasitária crônica provocada pelo protozoário intracelular *Trypanosoma cruzi*, causando aproximadamente 12 mil mortes por ano no mundo, principalmente na América Latina [31,32]. Atualmente existem somente dois fármacos, nifurtimox (Bayer) e benznidazol (Roche), introduzidos em 1960 e 1970, respectivamente para o tratamento da doença de Chagas. Os fármacos benznidazol e nifurtimox (fármaco de segunda escolha) exigem tratamento prolongado (60 dias) e possuem diversos efeitos adversos, que podem levar à descontinuação do tratamento [33]. Desta forma, torna-se importante avaliar novos compostos que sejam mais ativos frente as formas intracelulares do *Trypanosoma cruzi* e possuam menos efeitos adversos.

A atividade tripanocida *in vitro* dos complexos de prata(I) derivados de hidrazonas, seus ligantes e o fármaco de referência para a doença de Chagas, o benznidazol, foi testada frente as formas intracelulares de *Trypanosoma cruzi* (cepas de Tulahuen) presentes em culturas de células de fibroblastos L929 de camundongo após 96 horas de exposição ao composto (4 ensaios independentes em triplicata) seguindo o protocolo relatado em Romanha *et al.*, 2010

[34]. Além disso, a toxicidade de todos os compostos foi avaliada frente as células mamárias sadias L929 de camundongo. Os valores de LC<sub>50</sub> (toxicidade de células L929 de mamíferos), IC<sub>50</sub> (atividade tripanocida) e o índice de seletividade (LC<sub>50</sub>/IC<sub>50</sub>) encontram-se na Tabela 5.4.

Todos os compostos foram bastante ativos contra as formas intracelulares do *Trypanosoma cruzi*, sendo mais potentes do que o medicamento de referência, benznidazol. Além disso, todos os compostos apresentaram índices de seletividade (IS) alta, sendo os ligantes MeH e *o*HCl e os complexos (1) e (2) mais promissoras exibindo IS > 88, motivando futuros ensaios *in vivo* utilizando modelos de camundongos da infecção pelo *Trypanosoma cruzi*. A atividade tripanocida para os ligantes já vem sendo investigada e os dados estão de acordo com aqueles apresentados na literatura [35,36]. Estes resultados sugerem que os compostos podem ser protótipos de novos fármacos tripanocidas. Segundo Romanha *et al.* (2010) [34] um composto para ser considerado promissor como fármaco para tratamento da doença de Chagas deve (i) possuir atividade contra formas tripomastigotas e amastigotas da corrente sanguínea, (ii) ter atividade contra uma gama de cepas do parasita, incluindo os isolados que possuem resistência natural ao benznidazol e nifurtimox, (iii) possuir atividade tripanocida igual ou superior ao benznidazol e (iv) apresentar índice de seletividade (IS) igual ou maior a 50, exercendo nenhuma toxicidade ao paciente [37]. Com base nesses critérios, dentre os compostos testados, os complexos (1) e (2) e os ligantes MeH e *o*HCl são os compostos mais promissores para serem considerados candidatos a protótipos de fármacos para o tratamento da doença de Chagas.

**Tabela 5.4** Atividade tripanocida (IC<sub>50</sub>-μM) e toxicidade de células hospedeiras de mamíferos (LC<sub>50</sub>-μM) e os índices de seletividade (IS) dos compostos testados contra as formas intracelulares do *Trypanosoma cruzi*.

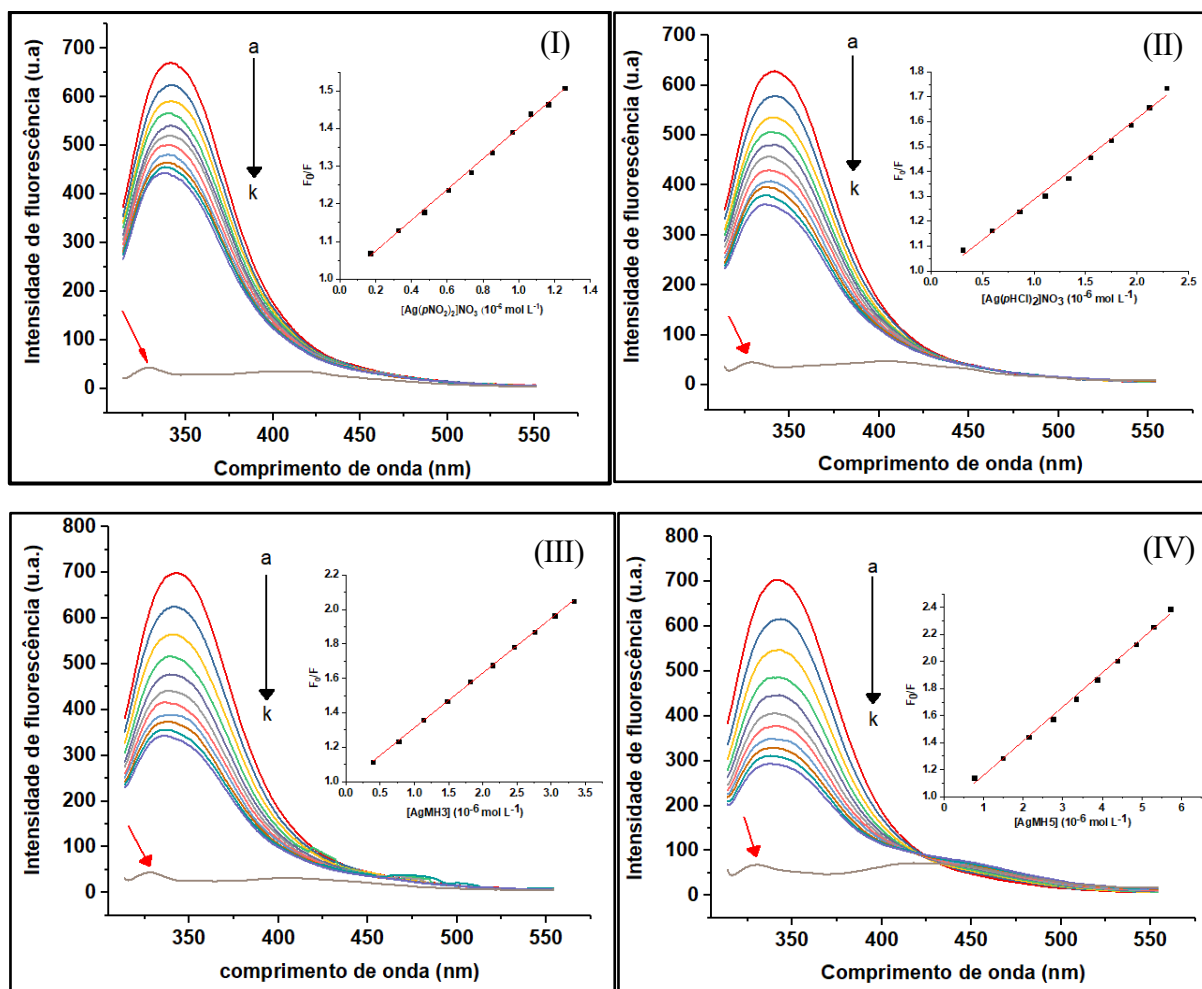
Composto	IC <sub>50</sub> (μM ± SD)	LC <sub>50</sub> (μM ± SD)	Índice de Seletividade (LC <sub>50</sub> /IC <sub>50</sub> )
MeH	0,78 ± 0,32	87,4 ± 28	112
[Ag(MeH) <sub>2</sub> ]NO <sub>3</sub> (1)	0,25 ± 0,10	22,45 ± 0,60	90
PhH	0,41 ± 0,09	19,1 ± 1,8	47
[Ag(PhH) <sub>2</sub> ]NO <sub>3</sub> (2)	0,25 ± 0,13	22,06 ± 1,44	88
<i>p</i> NO <sub>2</sub>	0,66 ± 0,28	ND*	ND
[Ag( <i>p</i> NO <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> ]NO <sub>3</sub> (3)	0,50 ± 0,10	22,95 ± 3,60	46
<i>p</i> HCl	0,44 ± 0,16	ND*	ND
[Ag( <i>p</i> HCl) <sub>2</sub> ]NO <sub>3</sub> (4)	0,46 ± 0,28	22,06 ± 1,44	48
<i>o</i> HCl	0,61 ± 0,30	60,70 ± 15,08	99,5
Benznidazol	2,46 ± 0,22	>400	>160

\*ND= valor não disponível

### 5.5 Estudos de ligação da albumina sérica humana (HSA) utilizando espectroscopia de fluorescência

Como já relatado, a albumina sérica humana (HSA) é uma proteína abundante do plasma sanguíneo com diversas funções, entre elas, é responsável pelo transporte de compostos endógenos e exógenos para seu respectivo alvo. As interações dos fármacos com a HSA é crucial para a biodistribuição e eficácia dos fármacos, o que influencia na sua farmacocinética, aumentando o tempo de circulação [38,39]. A espectroscopia de fluorescência é uma técnica bastante eficaz para estudar as interações de compostos com as proteínas, pois é altamente sensível, rápida e simples [40].

Assim, a investigação das interações dos complexos de prata(I) com a HSA, sob condições fisiológicas, é de grande interesse na pesquisa de metalofármacos [41,42]. Um dos objetivos desse trabalho é explorar os mecanismos de interação entre os complexos de Ag(I) derivados de hidrazonas:  $[\text{Ag}(\text{MeH})_2]\text{NO}_3$  (**1**),  $[\text{Ag}(\text{PhH})_2]\text{NO}_3$  (**2**),  $[\text{Ag}(p\text{NO}_2)_2]\text{NO}_3$  (**3**),  $[\text{Ag}(p\text{HCl})_2]\text{NO}_3$  (**4**),  $[\text{Ag}(o\text{HCl})_2]\text{NO}_3$  (**5**) e os complexos de Ag(I) derivados de ácidos N,R-sulfonilaminobenzóicos: AgMH3 (**8**), AgMH5 (**10**), AgMH6 (**11**), AgMH7 (**12**) e AgMH8 (**13**) com a HSA por meio da espectroscopia de fluorescência. Sabe-se que a HSA exibe uma forte emissão em aproximadamente 342 nm ( $\lambda_{\text{exc}}=295$  nm), devido ao resíduo triptofano (Trp-214) [43]. Assim, a fluorescência intrínseca da HSA ( $\sim 2$   $\mu\text{M}$ ) foi monitorada pela titulação de 50 ou 100  $\mu\text{L}$  das soluções dos complexos no intervalo de tempo de cinco a cinco minutos, como descrito na parte experimental. A partir dos espectros de emissão a 25 °C (Figura 5.1) para os complexos de prata(I), pode-se observar que a intensidade de fluorescência da HSA diminuiu continuamente com o aumento da concentração dos complexos, acompanhada por um deslocamento hipsocrômico (deslocamento para o azul com  $\Delta\lambda= 4$  a 10 nm). O deslocamento para o azul sugere que na presença do complexo, o resíduo de Trp-214 é deslocado para um ambiente mais hidrofóbico e menos exposto ao solvente [40,44].



**Figura 5.1** Espectros de fluorescência da HSA (primeira curva em vermelho) na ausência (a) e na presença de quantidades crescentes (b – k) do composto  $[Ag(pNO_2)_2]NO_3$  (I),  $[Ag(pHCl)_2]NO_3$  (II), AgMH3 (III) e AgMH5 (IV) a 25 °C (pH 7,2,  $\lambda_{exc.} = 295$  nm). Seta em vermelho indica a fluorescência do composto no comprimento de onda de excitação. Em destaque, reta obtida pela equação de Stern-Volmer.

Este comportamento da supressão da fluorescência da HSA pelo complexo pode indicar que ocorre ligação dos complexos com a HSA, desnaturação da albumina, rearranjos moleculares, transferência de energia, colisões moleculares ou mudança no microambiente ao redor do resíduo de Trp-214 [41,45,46].

Os mecanismos para a supressão da fluorescência são classificados em mecanismos dinâmico e estático. A supressão dinâmica da fluorescência ocorre por meio da colisão entre a proteína excitada e a espécie supressora (Q), com constante de velocidade de supressão bimolecular ( $K_q$ ). A supressão estática ocorre a partir da colisão entre a proteína e o supressor no estado fundamental levando à formação do complexo não fluorescente albumina-supressor. Os processos dinâmico e estático podem ser distinguidos pela dependência dos valores de constantes de supressão pela temperatura e viscosidade [40,45].

A partir da equação de Stern-Volmer (Equação 2.3 na parte experimental), uma regressão linear foi obtida para a titulação da HSA utilizando os complexos de prata(I) como agentes supressores da fluorescência. Os valores das constantes de Stern-Volmer de supressão ( $K_{sv}$ ) e da constante de supressão bimolecular ( $k_q$ ) para os complexos de prata(I) estão resumidos na Tabela 5.5.

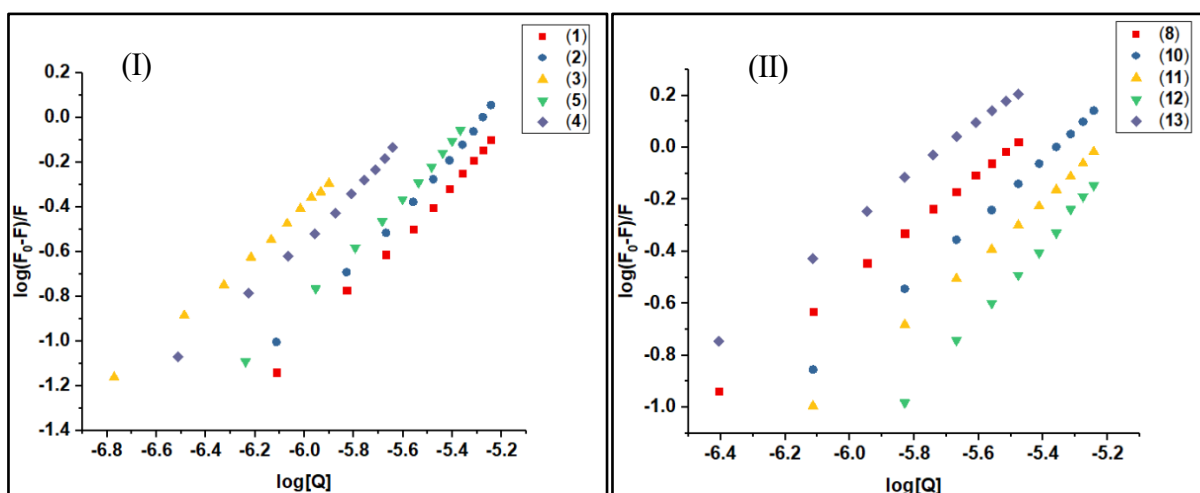
**Tabela 5.5** Valores da constante de supressão de Stern-Volmer ( $K_{sv}$ ), constante de supressão bimolecular ( $k_q$ ), constante de ligação ( $K_b$ ) e número de sítios de ligação por proteína ( $\eta$ ) associados à interação composto-HSA (tampão Tris-HCl, pH 7,2,  $\lambda_{exc}$  = 295 nm, T = 25 °C).

Sistema	$K_{sv} \times 10^4$ ( $M^{-1}$ )	$K_q \times 10^{12}$ ( $M^{-1} s^{-1}$ )	$R^a$	$\eta$	$K_b \times 10^5$ ( $M^{-1}$ )	$R^b$	$\Delta G^\circ$ ( $KJ mol^{-1}$ )
[Ag(MeH) <sub>2</sub> ]NO <sub>3</sub> (1)- HSA	5,01 (±0,09)	5,01	0,9969	1,05 (±0,04)	10,03	0,9887	-34,22
[Ag(PhH) <sub>2</sub> ]NO <sub>3</sub> (2)- HSA	9,39 (0,20)	9,39	0,9951	1,10 (±0,01)	3,08	0,9988	-31,29
[Ag(pNO <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> ]NO <sub>3</sub> (3)- HSA	6,79 (±0,30)	6,79	0,9880	1,00 (±0,01)	4,28	0,9983	-32,13
[Ag(pHCl) <sub>2</sub> ]NO <sub>3</sub> (4)- HSA	9,64 (±0,23)	9,64	0,9954	0,84 (±0,01)	0,13	0,9973	-23,39
[Ag(oHCl) <sub>2</sub> ]NO <sub>3</sub> (5)- HSA	8,00 (±0,10)	8,00	0,9985	1,05 (±0,01)	1,56	0,9984	-29,63
AgMH3 (8)-HSA	20,88 (±0,06)	20,88	0,9937	0,95 (±0,02)	1,13	0,9967	-28,83
AgMH5 (10)-HSA	12,36 (±0,05)	12,36	0,9972	1,00 (±0,01)	1,22	0,9983	-29,02
AgMH6 (11)-HSA	6,79 (±0,13)	6,79	0,9968	0,94 (±0,02)	0,36	0,9972	-25,98
AgMH7 (12)-HSA	5,13 (±0,13)	5,13	0,9942	1,11 (±0,03)	2,17	0,9909	-30,42
AgMH8 (13)-HSA	36,85 (±0,13)	36,85	0,9901	0,95 (±0,03)	2,02	0,9929	-30,26

$R^a \equiv$  coeficiente de correlação para os valores de  $K_{sv}$ ;  $R^b \equiv$  coeficiente de correlação para os valores de  $K_b$ .

Os gráficos de  $F_0/F$  em função da concentração do complexo obtiveram um perfil linear, e por meio dos valores de coeficiente angular obtido pela inclinação da reta foi possível determinar os valores de  $K_{sv}$  e  $K_q$  (Figura 5.1). Os valores de constante de supressão ( $K_{sv}$ ) e os valores da constante de supressão bimolecular ( $K_q$ ) para os complexos de prata(I) foram da ordem de grandeza de  $10^4$ - $10^5 L mol^{-1}$  e de  $10^{12}$ - $10^{13} L mol^{-1}$ . De acordo com estudos prévios para vários supressores dinâmicos, o valor máximo de dispersão por colisão da constante bimolecular de supressão  $K_q$  é de  $2 \times 10^{10} L mol^{-1} s^{-1}$  [47], no entanto, os resultados obtidos para os complexos de Ag(I) foram na ordem de  $10^{12}$ - $10^{13} L mol^{-1} s^{-1}$ . Esses dados sugerem que a supressão da fluorescência da HSA pelos complexos de prata(I) ocorrem principalmente pelo

mecanismo de supressão estático, onde há a formação do complexo não fluorescente albumina-supressor [40].



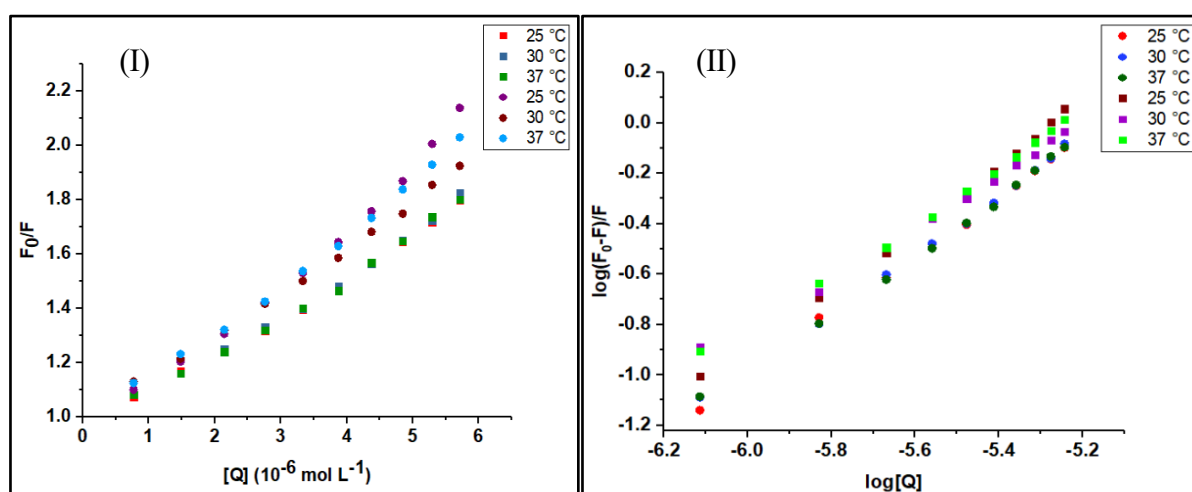
**Figura 5.2** Gráficos de  $\log(F_0-F)/F$  versus  $\log[Q]$  para determinação da constante de ligação ( $K_b$ ) e número de sítios de ligação ( $\eta$ ) para (I): complexos de prata(I) derivados de hidrazonas e (II): complexos de prata(I) derivados de ácidos N,R-sulfonilaminobenzóicos.

➤ Determinação das constantes de ligação e números de sítios de ligação

A constante de ligação  $K_b$  e o número de sítios de ligação (Tabela 5.5) foram obtidos dos gráficos de  $\log(F_0-F)/F$  versus  $\log[Q]$  (Figura 5.2). Os valores obtidos de  $K_b$  para os complexos de prata(I) encontram-se na ordem de grandeza de  $10^4$  a  $10^6$  L mol<sup>-1</sup> a 25°C, o que sugerem uma forte interação com a albumina. Por outro lado, estudos de interação por espectroscopia de fluorescência entre a pepsina, enzima presente no estômago para degradar proteínas alimentares em peptídeos, e nanopartículas de prata tem mostrado que as constantes de ligação ( $K_b$ ) são na ordem  $10^{10}$  L mol<sup>-1</sup> que são significativamente maiores que as constantes apresentadas pelos complexos de prata com a HSA obtidos neste trabalho [48]. Isto pode indicar que as constantes apresentadas pelos complexos de prata(I) não são tão elevadas, sugerindo a possibilidade dos compostos serem liberados da albumina para o seu possível alvo nas células. Além disso, a HSA interage reversivelmente com uma gama de agentes terapêuticos, que podem se ligar a poucos locais de alta afinidade, com constantes variando de  $10^4$ - $10^6$  L mol<sup>-1</sup> [49]. Os valores de  $\eta$  próximos a 1,0 sugerem que os complexos se ligam a albumina na proporção de 1:1 (complexo:HSA) [50]. No entanto os complexos 4, 8 e 11 apresentaram  $\eta$  de 0,84; 0,95 e 0,94, nesta ordem. Os valores negativos de  $\Delta G$  obtidos sugerem estabilidade termodinâmica e espontaneidade da ligação com a HSA [51].

➤ Análise dos complexos (1) e (2) em três diferentes temperaturas

Os experimentos de supressão da fluorescência para os complexos (1) e (2) foram feitos nas temperaturas de 25, 30 e 37 °C, nas mesmas condições dos demais complexos citados acima. A intensidade de fluorescência da HSA diminuiu com o aumento da concentração dos complexos para as três temperaturas. Um pequeno deslocamento hipsocrômico também foi observado, sugerindo que o resíduo de triptofano (Trp-214) na proteína está localizado em um ambiente mais hidrofóbico depois da adição dos complexos. Na Figura 5.4 são apresentados os gráficos  $F_0/F$  versus  $[Q]$  e os gráficos  $\log(F_0-F)/F$  versus  $\log[Q]$  para os complexos (1) e (2) em diferentes temperaturas, em que  $[Q]$  é a concentração dos complexos.



**Figura 5.3** Gráficos de  $F_0/F$  versus  $[Q]$  (I) para determinação das de Stern-Volmer ( $K_{sv}$ ) e constante de supressão bimolecular ( $k_q$ ); e gráficos de  $\log(F_0-F)/F$  versus  $\log[Q]$  (II) para determinação da constante de ligação ( $K_b$ ) e número de sítios de ligação ( $\eta$ ) em três diferentes temperaturas para o complexo (1) representado pelo círculo e para o complexo (2) representado pelo quadrado.

Como mencionado acima, existem dois processos de supressão da fluorescência induzida pelos complexos: mecanismo dinâmico e estático. Estes mecanismos podem ser diferenciados de acordo com o seu comportamento da dependência com a temperatura. O mecanismo dinâmico depende da difusão, uma vez que maiores temperaturas resultam em maiores coeficientes de difusão e dessa forma a constante de supressão bimolecular ( $K_q$ ) deverá aumentar com o aumento da temperatura [52]. Por outro lado, o mecanismo de supressão estático ocorre por meio da interação entre a albumina e o supressor no estado fundamental, com a formação de uma nova espécie que não é luminescente, e com o aumento da temperatura diminui a estabilidade das espécies formadas [53], resultando em menores valores da constante de supressão, indicando mecanismo de supressão estático [54]. Para o mecanismo de supressão



dinâmico, o valor máximo da constante bimolecular de supressão é na ordem de  $2 \times 10^{10} \text{ L mol}^{-1} \text{ s}^{-1}$ .

Os valores das constantes de supressão Stern-Volmer ( $K_{sv}$ ) para o complexo (1) mantiveram-se praticamente constantes com o aumento da temperatura, assim como a constante de supressão bimolecular ( $K_q$ ), que foi na ordem de  $10^{12} \text{ L mol}^{-1} \text{ s}^{-1}$  para os complexos (1) e (2), indicando mecanismo de supressão estático (Tabela 5.6). Os valores da constante de supressão ( $K_{sv}$ ) para o complexo (2) diminuíram com o aumento da temperatura, sugerindo que a supressão da fluorescência ocorre possivelmente pela formação de um complexo, albumina-supressor, por meio de um mecanismo de supressão estático [55].

Pode-se observar que os valores de  $K_b$  foram na ordem de  $10^6$ - $10^4 \text{ L mol}^{-1}$  e  $\eta$  foi aproximadamente 1:1 (HSA:complexo) sugerindo um sítio de ligação na albumina para o complexo (1). Os valores de  $K_b$  e  $\eta$  (principalmente para o complexo 2) diminuíram com o aumento de temperatura o que indica uma diminuição da estabilidade do sistema formado entre o complexo e a HSA, encurtando o tempo de retenção do complexo no interior da biomolécula e com consequência prejudica a capacidade da HSA de armazenar e transportar o complexo em uma temperatura mais próxima do corpo humano [45,53].

**Tabela 5.6** Valores da constante de supressão de Stern-Volmer ( $K_{sv}$ ), constante de supressão bimolecular ( $k_q$ ), constante de ligação ( $K_b$ ) e número de sítios de ligação por proteína ( $\eta$ ) associados à interação complexo (1) e (2)-HSA (tampão Tris-HCl, pH 7,2,  $\lambda_{exc} = 295 \text{ nm}$ ,  $T = 25 \text{ }^\circ\text{C}$ ,  $30 \text{ }^\circ\text{C}$  e  $37 \text{ }^\circ\text{C}$ ).

Sistema	T (K)	$K_{sv} \times 10^4$ ( $M^{-1}$ )	$K_q \times 10^{12}$ ( $M^{-1} \text{ s}^{-1}$ )	$R^a$	$\eta$	$K_b$ ( $M^{-1}$ )	$R^b$
(1)-HSA	298	5,01 ( $\pm 0,09$ )	5,01	0,9969	1,05 ( $\pm 0,04$ )	$1,00 \times 10^6$	0,9887
	303	5,15 ( $\pm 0,05$ )	5,15	0,9956	0,99 ( $\pm 0,02$ )	$4,87 \times 10^4$	0,9974
	310	5,12 ( $\pm 0,12$ )	5,12	0,9949	0,99 ( $\pm 0,02$ )	$4,48 \times 10^4$	0,9973
(2)-HSA	298	9,39 (0,20)	9,39	0,9951	1,10 ( $\pm 0,01$ )	$3,08 \times 10^5$	0,9988
	303	5,92 (0,17)	5,92	0,9932	0,76 ( $\pm 0,02$ )	$3,66 \times 10^3$	0,9949
	310	7,49 (0,08)	7,49	0,9989	0,86 ( $\pm 0,01$ )	$1,49 \times 10^4$	0,9975

$R^a \equiv$  coeficiente de correlação para os valores de  $K_{sv}$ ;  $R^b \equiv$  coeficiente de correlação para os valores de  $K_b$ .

➤ Análise dos parâmetros termodinâmicos para os complexos (1) e (2)

Forças de interação entre a proteína e o complexo podem incluir força hidrofóbica, interação eletrostática, interações de van der Waals e ligações de hidrogênio. Sabe-se que os

parâmetros termodinâmicos são dependentes da temperatura, assim, mudanças na energia livre de Gibbs ( $\Delta G^\circ$ ), mudanças de entalpia ( $\Delta H^\circ$ ) e mudanças de entropia ( $\Delta S^\circ$ ) podem fornecer informações importantes sobre os tipos de interações e forças de ligações envolvidas entre pequenas moléculas e macromoléculas [57]. De acordo com Ross e Subramanian [51],  $\Delta G^\circ$  está relacionado a espontaneidade da reação, enquanto  $\Delta H^\circ$  e  $\Delta S^\circ$  são os principais parâmetros para avaliar a força de ligação. Valores de  $\Delta H^\circ$  e  $\Delta S^\circ$  negativos indicam a presença de ligações de hidrogênio e/ou forças de van der Waals, valores de  $\Delta H^\circ$  negativo e  $\Delta S^\circ$  positivo sugerem a presença de interações eletrostáticas, e valores de  $\Delta H^\circ$  e  $\Delta S^\circ$  positivos indicam a presença de interações hidrofóbicas [51,52].

O estudo de fluorescência em diferentes temperaturas permite calcular esses parâmetros termodinâmicos envolvidos na interação complexo-albumina. Os valores de  $\Delta H^\circ$  e  $\Delta S^\circ$  foram calculados de acordo com a equação de Van't Hoff (Equação 2.7 descrita na parte experimental) e a variação de energia livre de Gibbs ( $\Delta G^\circ$ ) de acordo com a Equação 2.8. Os valores de  $\Delta H^\circ$  e  $\Delta S^\circ$  foram obtidos pelos valores dos coeficientes angular e linear do gráfico  $\ln K_b$  versus  $1/T$ , respectivamente (Tabela 5.7).

**Tabela 5.7** Parâmetros termodinâmicos da interação entre HSA e os complexos de prata(I) (1-2) em diferentes temperaturas.

Sistema	T (K)	$\Delta H^\circ$ kJ mol <sup>-1</sup>	$\Delta S^\circ$ J mol K <sup>-1</sup>	$\Delta G^\circ$ kJ mol <sup>-1</sup>
(1)-HSA	298	-189,48	-526,47	-34,22
	303			-27,19
	310			-27,60
(2)-HSA	298	-174,02	-488,80	-31,29
	303			-20,67
	310			-24,77

Os valores negativos de  $\Delta G^\circ$  sugerem que o processo de ligação entre a HSA e os complexos é espontâneo,  $\Delta H^\circ$  e  $\Delta S^\circ$  negativos para os complexos (1) e (2) indicam que as principais forças entre o complexo e a HSA são as ligações de hidrogênio e forças de van der Waals [53,58,59].

### 5.6 Estudos de ligação da albumina sérica humana (HSA) utilizando calorimetria de titulação isotérmica (ITC)

A calorimetria de titulação isotérmica (ITC) surgiu como uma técnica biofísica capaz de monitorar reações e avaliar parâmetros termodinâmicos envolvidos em tais processos. Além

disso, somente a técnica de ITC é capaz de fornecer informações dos parâmetros termodinâmicos sobre a afinidade de ligação ligante-biomolécula em um único experimento [60,61].

A avaliação das forças motrizes envolvidas na ligação das hidrazonas livres MeH e PhH e seus complexos de prata(I) com a albumina sérica humana (HSA) foi estudada utilizando a técnica de ITC a 25 °C. Objetivou-se obter os parâmetros termodinâmicos de adesão (constantes de ligação, estequiometria, entropia, entalpia e energia livre) da ligação entre os compostos e a HSA. Sabe-se que a HSA possui uma conformação globular no formato de um coração e é composto de três subdomínios  $\alpha$ -helicoidais (I, II e III), cada um com dois subdomínios (IA, IB, IIA, IIB, IIIA, IIIB) com várias sequências de ligações de dissulfeto com até cinco diferentes potenciais locais de ligação. Os sítios I e II são chamados de sítios Sudlow e são os principais locais de ligação dentro dos subdomínios IIA e IIIA que permitem que a proteína se ligue a uma variedade de compostos hidrofóbicos, heterocíclicos e compostos aniônicos, incluindo 70 % dos fármacos [49,62,63]. Varfarina, fármaco do grupo de anticoagulantes e benzodiazepina, medicamento da classe de psicotrópicos, são moléculas seletivas para os sítios I e II, respectivamente. Estes locais de ligações hidrofóbicas permitem que as albuminas séricas aumentem a solubilidade aparente dos fármacos hidrofóbicos no plasma e modulem sua liberação para as células *in vivo* e *in vitro* [64].

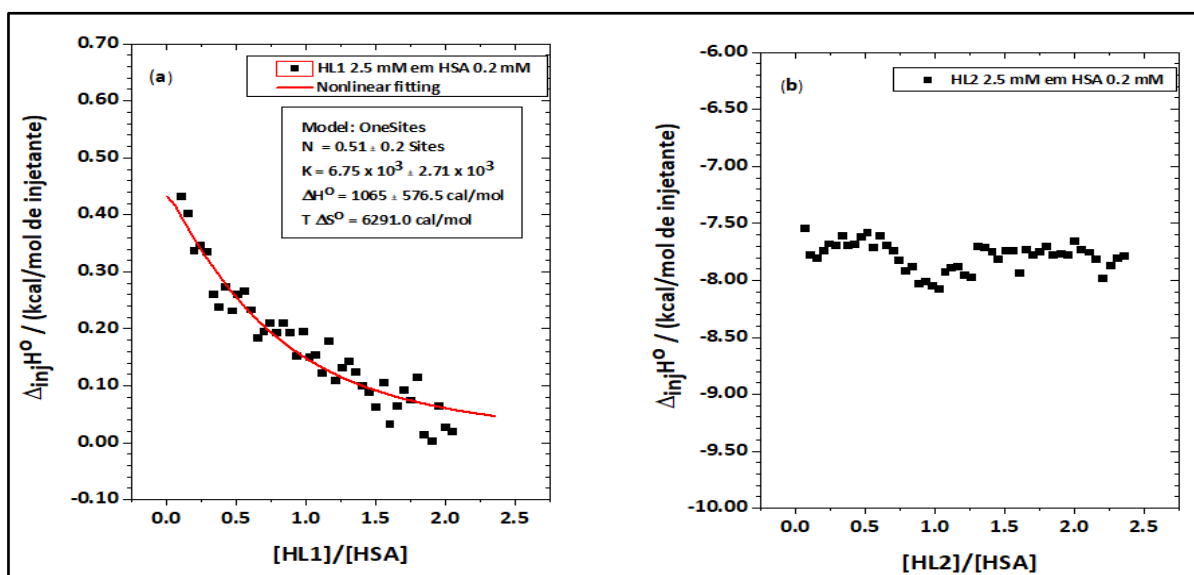
Como agente terapêutico, a HSA pode ser utilizada como biomarcador para o câncer, para tratar perda de sangue e trauma cirúrgico [39]. É conhecido que a HSA é um modelo proteico utilizado em vários estudos de triagem de candidatos a fármacos [59].

Na Figura 5.4a-b é apresentado a entalpia de injeção ( $\Delta_{inj}H^{\circ}$ ) de cada titulante em relação a razão molar [Titulante]/[HSA] a 25 °C antes e depois da subtração do experimento do branco (com diluição do titulante em água). Como pode ser observado na Figura 5.4a-b para as titulações de HSA com hidrazonas livres, a ausência de qualquer perfil sigmoidal coincide com ligação muito fraca. O MeH apresentou um perfil levemente endotérmico, impulsionado pela entropia, e sua curva foi ajustada utilizando "one set of sites" através da Isoterma Wiseman [60,65] por meio do software Microcal Origin 7,0®. A constante de ligação de MeH-HSA foi de  $6,75 \times 10^3 \text{ L mol}^{-1}$ . O coeficiente estequiométrico encontrado para este sistema foi  $\eta = 0,5$ , sugerindo a formação da espécie MeH: HSA<sub>2</sub>. Para o sistema PhH, o processo foi exotérmico. No entanto, a interação foi tão fraca que não foi possível ajustar a curva à Isoterma Wiseman [60] e conseqüentemente não foi possível obter os dados de coeficiente estequiométrico e constante de ligação (Figura 5.4-b).

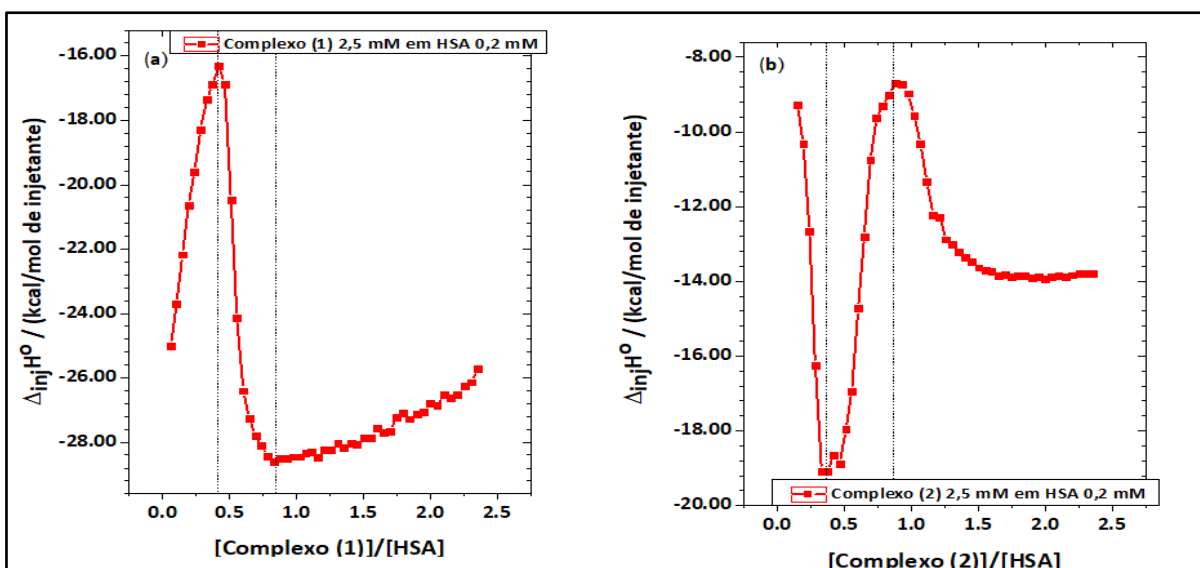
Para as titulações dos complexos de prata (1) e (2) com HSA (Figura 5.5a-b), pode-se observar a ocorrência de processos por etapas, uma vez que há pelo menos três sítios de ligações não degeneradas ocorrendo para cada composto com HSA, na qual são indicadas por linhas pontilhadas. Além disso, as mudanças foram muito mais pronunciadas, como resultado das interações mais fortes.

Inicialmente foi empregado o “*sequential set of sites*”, utilizando o número de sítios  $\eta = 3$ ,  $\eta = 4$  e  $\eta = 5$  para tentar modelar a curva calorimétrica e, portanto, tentar encontrar três ou mais constantes de ligação denominadas  $K_{b1} \dots K_{b5}$ . No entanto, os dados não foram ajustados por este modelo em nenhuma destas estequiometrias. Além disso, o ajuste referente a um grande número de sítios ( $> 5$ ) não é razoável para essa proteína e, por essa razão, eles não foram utilizados [63]. De outra forma, as curvas foram compartilhadas em três partes “pseudo-sigmóides” e, em seguida, cada uma delas foi ajustada usando o modelo “*one set of sites*” (Figura 5.6a-b). Os dados obtidos por este método são mostrados na Tabela 5.8.

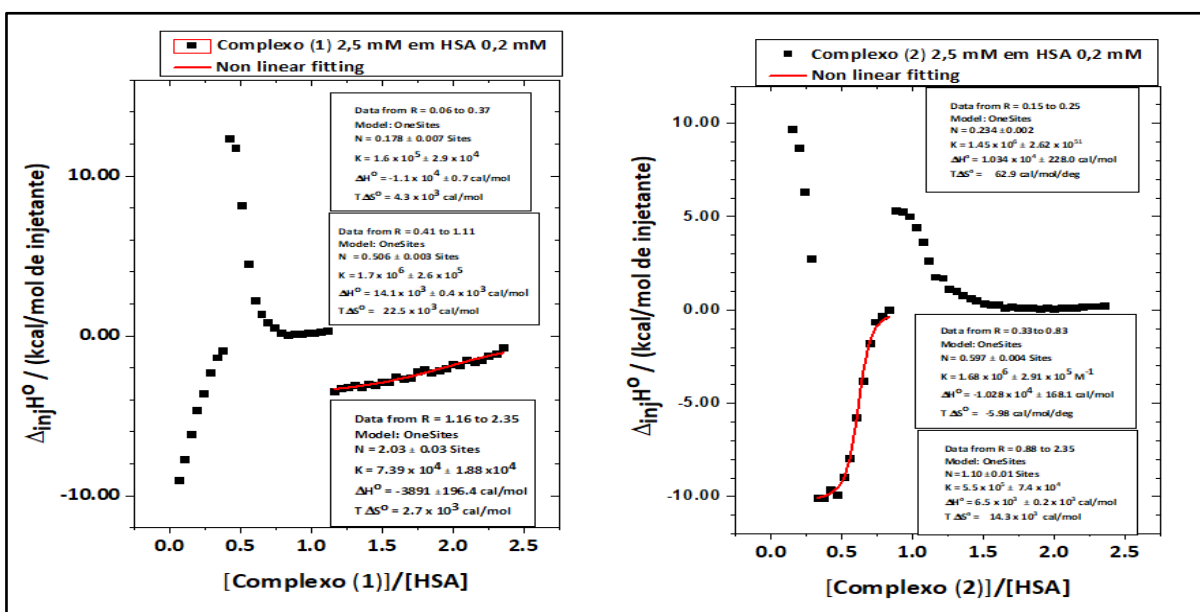
Os diferentes perfis observados para cada experimento (Figura 5.6a-b) foram atribuídos às diferenças estruturais dos complexos de coordenação, especialmente suas geometrias, números de coordenação, tamanho e hidrofobicidade do ligante, que podem definir a formação de novas ligações covalentes do metal com sítios específicos da proteína.



**Figura 5.4** Experimentos ITC para titulação de (a) MeH 2,5 mM e (b) PhH 2,5 mM em 0,2 mM de solução aquosa de HSA a 298 K.



**Figura 5.5** Experimentos de ITC para titulação de (a) complexo (1) 2,5 mM e (b) complexo (2) 2,5 mM de solução aquosa 0,2 mM de HSA a 298 K.



**Figura 5.6** Títulações calorimétricas de (a) complexo (1) e (b) complexo (2) em soluções aquosas 2,5 mM em HSA 0,2 mM, a 298 K, após subtração das respectivas experimentos do branco. Considerando o perfil de ligação multisite, as curvas foram compartilhadas em três, nas quais foram ajustadas independentemente usando o modelo “one set of sites”, fornecido pelo Microcal Origin 5.0.

Como mostrado nos resultados de difração de raios X, o complexo (1) possui um arranjo octaédrico distorcido. Como o cátion  $\text{Ag}^+$  possui número de coordenação seis, esperava-se que sua interação com a HSA fosse impulsionada principalmente por forças eletrostáticas, sendo consequentemente não direcional. Isso explica a ausência de convergência na curva calorimétrica na terceira parte da Figura 5.5a-b e uma estequiometria final mal definida de 2:1 (complexo (1) / HSA). Por outro lado, o complexo (2) possui uma geometria piramidal quadrática distorcida, com um local disponível para fornecer uma ligação covalente à HSA.

Assim, uma interação mais seletiva era esperada e isso explica os maiores valores de  $K_b$  ( $10^5$ - $10^6$  L mol<sup>-1</sup>) encontrados para este sistema, a convergência da curva de titulação e a estequiometria final bem definida de 1:1. Os valores das constantes de ligação obtidos para os complexos foram adequados para o transporte dos compostos pela albumina no plasma sanguíneo e sua liberação, a fim de atingir o alvo final [61]. Fármacos que se ligam fortemente à albumina geralmente possuem um ou dois sítios de alta afinidade, com constantes de ligação na faixa de  $10^4$ - $10^6$  L mol<sup>-1</sup> [66,67] e dados semelhantes foram obtidos neste trabalho, reforçando a alta afinidade da interação albumina com os complexos. Assim, as constantes obtidas podem sugerir que a albumina participa do transporte dos complexos para o seu alvo.

**Tabela 5.8** Dados obtidos por ajuste não linear usando o modelo “one set of sites” para cada parte da curva de titulação do ITC e resumo dos dados obtidos na espectroscopia de fluorescência.

<b>Calorimetria de titulação isotérmica (ITC)</b>		
	<b>(1) / HSA</b>	<b>(2) / HSA</b>
$\eta_1$	0,178 ± 0,007	0,234 ± 0,002
$K_{b1}$ / (L mol <sup>-1</sup> )	1,6 x 10 <sup>5</sup>	1,45 x 10 <sup>6</sup>
$\Delta_{b1}H^\circ$ / (J mol <sup>-1</sup> )	-46,0 x 10 <sup>3</sup>	43,1 x 10 <sup>3</sup>
$\Delta_{b1}S^\circ$ / (J mol <sup>-1</sup> )	60,06	248,0
$\Delta_{b1}G^\circ$ / (J mol <sup>-1</sup> )	-63,9 x 10 <sup>3</sup>	-30,91 x 10 <sup>3</sup>
$\eta_2$	0,506 ± 0,003	0,597 ± 0,004
$K_{b2}$ / (L mol <sup>-1</sup> )	1,7 x 10 <sup>6</sup>	1,68 x 10 <sup>6</sup>
$\Delta_{b2}H^\circ$ / (J mol <sup>-1</sup> )	58,99 x 10 <sup>3</sup>	-43,09 x 10 <sup>3</sup>
$\Delta_{b2}S^\circ$ / (J mol <sup>-1</sup> )	315,91	-24,99
$\Delta_{b2}G^\circ$ / (J mol <sup>-1</sup> )	-35,24 x 10 <sup>3</sup>	-35,65 x 10 <sup>3</sup>
$\eta_3$	2,03 ± 0,03	1,10 ± 0,01
$K_{b3}$ / (L mol <sup>-1</sup> )	7,4 x 10 <sup>4</sup>	5,5 x 10 <sup>5</sup>
$\Delta_{b3}H^\circ$ / (J mol <sup>-1</sup> )	-16,27 x 10 <sup>3</sup>	27,19 x 10 <sup>3</sup>
$\Delta_{b3}S^\circ$ / (J mol <sup>-1</sup> )	37,88	200,77
$\Delta_{b3}G^\circ$ / (J mol <sup>-1</sup> )	-27,56 x 10 <sup>3</sup>	-32,64 x 10 <sup>3</sup>
<b>Espectroscopia de Fluorescência</b>		
$\Delta H^\circ$ / kJ mol <sup>-1</sup>	-189,48	-174,02
$\Delta S^\circ$ / J mol K <sup>-1</sup>	-526,47	-488,80
$\Delta G^\circ$ / kJ mol <sup>-1</sup> / 298 (K)	-34,22	-31,29
$\Delta G^\circ$ / kJ mol <sup>-1</sup> / 303 (K)	-27,19	-20,67
$\Delta G^\circ$ / kJ mol <sup>-1</sup> / 310 (K)	-27,60	-24,77
$K_b$ (L mol <sup>-1</sup> ) / 298 (K)	1,00 x 10 <sup>6</sup>	3,08 x 10 <sup>5</sup>
$K_b$ (L mol <sup>-1</sup> ) / 303 (K)	4,87 x 10 <sup>4</sup>	3,66 x 10 <sup>3</sup>
$K_b$ (L mol <sup>-1</sup> ) / 310 (K)	4,48 x 10 <sup>4</sup>	1,49 x 10 <sup>4</sup>

Os valores de  $\Delta G^\circ$  foram calculados de acordo com as equações:  $\Delta G^\circ = \Delta H^\circ - T\Delta S^\circ$  para a técnica de ITC e  $\Delta G^\circ = -RT(\ln K_b)$  para a técnica de espectroscopia de fluorescência.

Além disso, a partir dos valores das mudanças de entropia e entalpia obtidos para os complexos, pode-se concluir que, para o sistema complexo (1)/HSA, a sequência de ligação foi exotérmica, endotérmica e exotérmica, com predomínio de interações eletrostáticas e hidrofóbicas. Da mesma forma, para o sistema complexo (2)/HSA a sequência de ligação foi endotérmica, exotérmica e endotérmica, com predominância das forças hidrofóbicas e de van der Waals juntamente com ligação de hidrogênio entre os hidrogênios do anel fenílico e os resíduos de aminoácidos da HSA [51,53,68].

A predominância de mais ligações endotérmicas para o complexo (2) foi consistente com o seu maior efeito estérico e hidrofobicidade resultante da presença do grupo fenila no ligante PhH. Estes grupos maiores e mais hidrofóbicos podem ser mais eficientes na indução de dessolvatação e alterações conformacionais na HSA do que os grupos metila presentes no ligante MeH na mesma posição [58]. Além disso, a eficiência de ligação entre ligantes aromáticos e albumina sérica está bastante documentada [49,68,69].

Diversos estudos sobre a afinidade de ligação da HSA com vários fármacos e compostos com potencial aplicação em medicina foram realizados [49,57,62,64,70–74]. Os valores das constantes de ligação para estes agentes terapêuticos são da ordem de  $10^4$ - $10^6$  L mol<sup>-1</sup>, conforme obtidos para os complexos (1) e (2). Fármacos como diclofenaco, diazepam e ibuprofeno, que contêm um grupo fenil nas suas estruturas, também possuem constantes de ligação na ordem de  $10^6$  L mol<sup>-1</sup> [49,67]. Geralmente, moléculas com grupos aromáticos ou heterocíclicos ligam-se às cavidades hidrofóbicas da albumina [75]. Estudos de ligação de tolbutamida por ITC e espectroscopia de RMN (2-D) mostraram que o fármaco se liga a três sítios de ligação com afinidade idêntica ou comparável [49,76]. Outro estudo por ITC mostrou que os fármacos anti-inflamatórios naproxeno e diclofenaco tem estequiometria de ligação 3:1 (3 moléculas de naproxeno por HSA) e 2:1 (2 moléculas de diclofenaco por HSA), com constantes de ligação na ordem de  $10^5$  e  $10^4$ , nesta ordem [63]. Os dados apresentados por alguns destes fármacos são semelhantes aos apresentados pelos complexos (1) e (2). Assim, a compreensão da ligação da albumina aos fármacos tornou-se importante na concepção e administração de fármacos terapêuticos [77].

Os resultados do ITC corroboram com a espectroscopia de fluorescência. Porém, a variação dos valores das constantes de ligação e dos parâmetros termodinâmicos observados entre as duas técnicas pode ser devido ao fato de que análise calorimétrica mede uma mudança global na propriedade do sistema enquanto análise espectroscópica mede mudanças locais em torno dos fluoróforos [68]. Resultados diferentes entre as duas técnicas comumente são obtidos e relatados na literatura [56,68,78]. Vale ressaltar que os dados termodinâmicos obtidos a partir

da espectroscopia de fluorescência foram realizados a partir de três experimentos com diferentes temperaturas, com dez titulações cada experimento, em triplicata; enquanto os dados termodinâmicos de ITC são resultados de um único experimento com 51 injeções automáticas sucessivas dos compostos. Além disso, os experimentos no ITC foram feitos em solução aquosa, e para os experimentos na espectroscopia de fluorescência foi utilizado DMSO (3% v/v) para solubilizar os complexos e tampão tris-HCl (pH= 7,2). A diferença entre essas soluções (solvente, força iônica e pH) pode ter algum impacto sobre os resultados [56]. As constantes de ligações apresentadas pela técnica de ITC foram maiores do que as constantes de ligações obtidas na espectroscopia de fluorescência para ambos os complexos. Por outro lado, os valores negativos de energia livre de Gibbs entre as duas técnicas estão de acordo, assim como os dados de  $\Delta H^\circ$  e  $\Delta S^\circ$  para o complexo (2) na espectroscopia de fluorescência parecem concordar com os dados obtidos do ITC para o sítio  $\eta_3$ , apesar da diferença de magnitude.

## 6. Conclusões Parciais

Os complexos de prata(I) apresentaram boas atividades antifúngicas e baixa ou nenhuma atividade antibacteriana. Além disso, os ligantes também não apresentaram nenhuma atividade antifúngica e antibacteriana. Os testes citotóxicos *in vitro* frente as células B16F10 (melanoma metastático de camundongos) e 4T1 (células do adenocarcinoma mamário metastático de camundongos) mostraram que os complexos de prata derivados de hidrazonas e seus ligantes são bastantes citotóxicos, no entanto apresentam baixo índice de seletividade. Os testes *in vitro* realizados frente às formas intracelulares do *Trypanosoma cruzi* mostraram que os complexos e os ligantes derivados de hidrazonas foram mais potentes que o medicamento de referência para a doença de Chagas. Além disso, os índices de seletividades apresentado pelos compostos foram altos, demonstrando que estes resultados são bastante promissores. Os complexos e seus ligantes apresentam interação com a HSA, sendo a supressão da fluorescência da HSA pelos complexos de prata(I) ocorrem principalmente pelo mecanismo de supressão estático, com constante de ligação na ordem de  $10^4$ - $10^6$  L mol<sup>-1</sup>, assim como demonstrado pelas técnicas de fluorescência e ITC.



## 7. Referências

- [1] S. Campoy, J.L. Adrio, *Biochem. Pharmacol.* 133 (2017) 86–96.
- [2] H.H. El-Houssaini, O.M. Elnabawy, H.A. Nasser, W.F. Elkhatib, *Microb. Pathog.* 128 (2019) 13–19.
- [3] N.M. Revie, K.R. Iyer, N. Robbins, L.E. Cowen, *Curr. Opin. Microbiol.* 45 (2018) 70–76.
- [4] J. Davies, D. Davies, *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* 74 (2010) 417–433.
- [5] R.R. Zorzi, S.D. Jorge, F. Palace-Berl, K.F.M. Pasqualoto, L. de S. Bortolozzo, A.M. de C. Siqueira, L.C. Tavares, *Bioorganic Med. Chem.* 22 (2014) 2844–2854.
- [6] Ł. Popiołek, *Med. Chem. Res.* 26 (2017) 287–301.
- [7] M.C. Dodd, W.B. Stillman, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 82 (1944) 11–18.
- [8] H. Saikachi, Z. Aramaki, T. Aoki, *Pharm. Bull.* 3 (1955) 194–199.
- [9] H.A. El-Obeid, E.I. Elnima, A.A.A.- Badr, *Pharm. Res.* 1 (1985) 42–43.
- [10] K. Nomiya, K. Tsuda, T. Sudoh, M. Oda, *J. Inorg. Biochem.* 68 (1997) 39–44.
- [11] K. Nomiya, K. Tsuda, N.C. Kasuga, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* (1998) 1653–1659.
- [12] M.I. Azócar, G. Gómez, P. Levín, M. Paez, H. Muñoz, N. Dinamarca, *J. Coord. Chem.* 67 (2014) 3840–3853.
- [13] S. Silver, L.T. Phung, G. Silver, *J. Ind. Microbiol. Biotechnol.* 33 (2006) 627–634.
- [14] S.L. Percival, P.G. Bowler, D. Russell, *J. Hosp. Infect.* 60 (2005) 1–7.
- [15] B.S. Atiyeh, M. Costagliola, S.N. Hayek, S.A. Dibo, *Burns.* 33 (2007) 139–148.
- [16] R. Rowan, T. Tallon, A.M. Sheahan, R. Curran, M. McCann, K. Kavanagh, M. Devereux, V. McKee, *Polyhedron.* 25 (2006) 1771–1778.
- [17] K.M. Fromm, *Appl. Organomet. Chem.* 27 (2013) 683–687.
- [18] INCA (Instituto Nacional do Câncer), (2018). <https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer/cancer-de-pele-nao-melanoma> (accessed July 2, 2019).
- [19] INCA, *A situação do câncer de mama no Brasil: Síntese de dados dos sistemas*, Rio de Janeiro, RJ, 2019.
- [20] S. Singh, A. Zafar, S. Khan, I. Naseem, *Life Sci.* 174 (2017) 50–58.
- [21] M. Zaki, F. Arjmand, S. Tabassum, *Inorganica Chim. Acta.* 444 (2016) 1–22.
- [22] C.N. Banti, N. Kourkoumelis, C.G. Tsiafoulis, S. Skoulika, S.K. Hadjidakou, *Polyhedron.* 121 (2017) 115–122.
- [23] B. Annaraj, C. Balakrishnan, M.A. Neelakantan, *J. Photochem. Photobiol. B Biol.* 160 (2016) 278–291.

- [24] C.N. Banti, L. Kyros, G.D. Geromichalos, N. Kourkouvelis, M. Kubicki, S.K. Hadjikakou, *Eur. J. Med. Chem.* 77 (2014) 388–399.
- [25] Z.-Y. Ma, Z. Qiao, D.-B. Wang, X. Hou, X. Qiao, C.-Z. Xie, Z.-Y. Qiang, J.-Y. Xu, *Appl. Organomet. Chem.* (2016) 1–11.
- [26] U.O. Ozdemir, N. Ozbek, Z.K. Genc, F. İlbiz, A.B. Gündüza lp, F. İlbiz, A.B. Gündüza lp, *J. Mol. Struct.* 1138 (2017) 55–63.
- [27] K. Hu, F. Li, Z. Zhang, F. Liang, *New J. Chem.* 41 (2017) 2062–2072.
- [28] C.N. Banti, S.K. Hadjikakou, *Metallomics.* 5 (2013) 569.
- [29] M.A. Carvalho, R.E.F. De Paiva, F.R.G. Bergamini, A.F. Gomes, F.C. Gozzo, W.R. Lustri, A.L.B. Formiga, S.M. Shishido, C. V. Ferreira, P.P. Corbi, *J. Mol. Struct.* 1031 (2013) 125–131.
- [30] J.H.B. Nunes, F.R.G. Bergamini, W.R. Lustri, P.P. de Paiva, A.L.T.G. Ruiz, J.E. de Carvalho, P.P. Corbi, *J. Fluor. Chem.* 195 (2017) 93–101.
- [31] J. Pérez-Molina, I. Molina, *Lancet.* 391 (2018) 82–94.
- [32] Z.M. Cucunubá, O. Okuwoga, M.-G. Basáñez, P. Nouvellet, *Parasites and Vectors.* 9 (2016) 1–13.
- [33] World Health Organization (WHO), Research priorities for Chagas disease , human African trypanosomiasis and leishmaniasis, World Health Organization, Geneva, 2012.
- [34] A.J. Romanha, S.L. de Castro, M. de N.C. Soeiro, J. Lannes-vieira, I. Ribeiro, A. Talvani, B. Bourdin, B. Blum, B. Olivieri, C. Zani, C. Spadafora, E. Chiari, E. Chatelain, G. Chaves, J.E. Calzada, J.M. Bustamante, L.H. Freitas-Junior, L.I. Romero, M.T. Bahia, M. Lotrowska, M. Soares, S.G. Andrade, T. Armstrong, W. Degraeve, Z. de A. Andrade, *Mem. Inst. Oswaldo Cruz.* 105 (2010) 233–238.
- [35] F. Palace-Berl, S.D. Jorge, K.F.M. Pasqualoto, A.K. Ferreira, D.A. Maria, R.R. Zorzi, L. de S. Bortolozzo, J.Â.L. Lindoso, L.C. Tavares, *Bioorganic Med. Chem.* 21 (2013) 5395–5406.
- [36] F. Palace-Berl, K.F.M. Pasqualoto, S.D. Jorge, B. Zingales, R.R. Zorzi, M.N. Silva, A.K. Ferreira, R.A. De Azevedo, S.F. Teixeira, L.C. Tavares, *Eur. J. Med. Chem.* 96 (2015) 330–339.
- [37] P.A. Sales Júnior, C.O. Rezende Júnior, M. Le Hyaric, M.V. de Almeida, A.J. Romanha, *Mem. Inst. Oswaldo Cruz.* 109 (2014) 362–364.
- [38] S. Thangavel, R. Rajamanikandan, H.B. Friedrich, M. Ilanchelian, B. Omondi, *Polyhedron.* 107 (2016) 124–135.
- [39] R. dos Santos, C. Figueiredo, A.C. Viccinski, A.S. Pina, A.J.M. Barbosa, A.C.A. Roque,

- J. Chromatogr. A. 1583 (2019) 88–97.
- [40] G. Zhang, Q. Que, J. Pan, J. Guo, J. Mol. Struct. 881 (2008) 132–138.
- [41] S. Mistri, H. Puschmann, S.C. Manna, Polyhedron. 115 (2016) 155–163.
- [42] G. Fanali, A. di Masi, V. Trezza, M. Marino, M. Fasano, P. Ascenzi, Mol. Aspects Med. 33 (2012) 209–290.
- [43] E. Chalkidou, F. Perdih, I. Turel, D.P. Kessissoglou, G. Psomas, J. Inorg. Biochem. 113 (2012) 55–65.
- [44] A. Koshika, C. Parthiban, K.P. Elango, J. Photochem. Photobiol. B Biol. 168 (2017) 165–174.
- [45] M.B. Moreira, D.S. Franciscato, K.C.F. Toledo, J.R.B. De Souza, H.S. Nakatani, V.R. de Souza, Quim. Nova. 38 (2015) 227–232.
- [46] X.-B. Fu, G.-T. Weng, D.-D. Liu, X.-Y. Le, J. Photochem. Photobiol. A Chem. 276 (2013) 83–95.
- [47] L. Andrezálová, J. Plšíková, J. Janočková, K. Koňariková, I. Žitňanová, M. Kohútová, M. Kožurková, J. Organomet. Chem. 827 (2017) 67–77.
- [48] X. Li, K. Wang, Y. Peng, Chem. Biol. Interact. 286 (2018) 52–59.
- [49] U. Kragh-Hansen, V.T.G. Chuang, M. Otagiri, Biol. Pharm. Bull. 25 (2002) 695–704.
- [50] N. Shahabadi, A. Khorshidi, N.H. Moghadam, Spectrochim. Acta Part A Mol. Biomol. Spectrosc. 114 (2013) 627–632.
- [51] P.D. Ross, S. Subramanian, Biochemistry. 20 (1981) 3096–3102.
- [52] S. Naveenraj, S. Anandan, J. Photochem. Photobiol. C Photochem. Rev. 14 (2013) 53–71.
- [53] N. Cacita, S. Nikolaou, J. Lumin. 169 (2016) 115–120.
- [54] T.S. Morais, F. Santos, L. Côte-Real, F. Marques, M.P. Robalo, P.J.A. Madeira, M.H. Garcia, J. Inorg. Biochem. 122 (2013) 8–17.
- [55] H. Xu, Q. Liu, Y. Zuo, Y. Bi, S. Gao, J. Solution Chem. 38 (2009) 15–25.
- [56] R. Yousefi, R. Mohammadi, A. Taheri-Kafrani, M.B. Shamsavani, M.D. Aseman, S.M. Nabavizadeh, M. Rashidi, N. Poursasan, A.-A. Moosavi-Movahedi, J. Lumin. 159 (2015) 139–146.
- [57] Y. Hu, S. Xu, X. Zhu, A. Gong, Spectrochim. Acta Part A Mol. Biomol. Spectrosc. 74 (2009) 526–531.
- [58] R. Liu, X. Yu, W. Gao, D. Ji, F. Yang, X. Li, J. Chen, H. Tao, H. Huang, P. Yi, Spectrochim. Acta Part A Mol. Biomol. Spectrosc. 78 (2011) 1535–1539.
- [59] T. Wiseman, S. Williston, J.F. Brandts, L.-N. Lin, Anal. Biochem. 179 (1989) 131–137.

- [60] S.R. Feroz, S.N.A. Malek, S. Tayyab, *Brazilian J. Pharm. Sci.* 52 (2016) 443–446.
- [61] N.A. Kratochwil, W. Huber, F. Müller, M. Kansy, P.R. Gerber, *Biochem. Pharmacol.* 64 (2002) 1355–1374. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12392818>.
- [62] F. Bou-Abdallah, S.E. Sprague, B.M. Smith, T.R. Giffune, *J. Chem. Thermodyn.* 103 (2016) 299–309.
- [63] T. Banerjee, S.K. Singh, N. Kishore, *J. Phys. Chem. B.* 110 (2006) 24147–24156.
- [64] M.R.A. Alves, L.S. Virtuoso, E.S. De Alvarenga, Â.M.L. Denadai, *Turkish J. Chem.* 38 (2014) 248–259.
- [65] M. Otagiri, *Drug Metab. Pharmacokinet.* 20 (2005) 309–323.
- [66] K. Yamasaki, V.T.G. Chuang, T. Maruyama, M. Otagiri, *Biochim. Biophys. Acta.* 1830 (2013) 5435–5443.
- [67] S. Afrin, Riyazuddeen, G. Rabbani, R.H. Khan, *J. Lumin.* 151 (2014) 219–223.
- [68] C.E. Petersen, C.-E. Ha, K. Harohalli, D. Park, N. V. Bhagavan, *Biochemistry.* 36 (1997) 7012–7017.
- [69] U. Kragh-Hansen, *Pharmacology.* 33 (1981) 17–53.
- [70] C. Ràfols, S. Zarza, E. Bosch, *Talanta.* 130 (2014) 241–250.
- [71] M. Ishtikhar, M.V. Khan, S. Khan, S.K. Chaturvedi, G. Badr, M.H. Mahmoud, R.H. Khan, *J. Biomol. Struct. Dyn.* 34 (2016) 1545–1560.
- [72] C. Ràfols, S. Amézqueta, E. Fuguet, E. Bosch, *J. Pharm. Biomed. Anal.* 150 (2018) 452–459.
- [73] B. Tang, P. Tang, J. He, H. Yang, H. Li, *J. Photochem. Photobiol. B Biol.* 184 (2018) 18–26.
- [74] P. Manivel, M. Paulpandi, K. Murugan, G. Benelli, M. Ilanchelian, *J. Biomol. Struct. Dyn.* 35 (2017) 3012–3031.
- [75] M.G. Jakoby I V, D.F. Covey, D.P. Cistola, *Biochemistry.* 34 (1995) 8780–8787.
- [76] G.W. Caldwell, Z. Yan, *Isothermal Titration Calorimetry Characterization of Drug-Binding Energetics to Blood Proteins*, in: Z. Yan, G.W. Caldwell (Eds.), *Optim. Drug Discov.*, Humana Press, 2004: pp. 123–149.
- [77] S. Yasmeen, Riyazuddeen, *J. Chem. Thermodyn.* 110 (2017) 79–86.
- [78] Y. Shi, M. Liu, H. Yan, C. Cai, Q. Guo, W. Pei, R. Zhang, Z. Wang, J. Han, *Spectrochim. Acta Part A Mol. Biomol. Spectrosc.* 206 (2019) 384–395.

No presente trabalho, ligantes derivados de hidrazonas e de ácidos N,R-sulfonilaminobenzóicos foram complexados à prata(I), com o objetivo de obter um conjunto de novos candidatos a metalofármacos com potencial atividade antimicrobiana, antitumoral e tripanocida. As análises das estruturas cristalográficas, superfície de Hirshfeld, atividades biológicas e de interação com a albumina sérica humana (HSA) foram apresentadas e discutidas neste trabalho.

Foram obtidos cinco novos complexos de prata(I):  $[\text{Ag}(\text{MeH})_2]\text{NO}_3$  (**1**),  $[\text{Ag}(\text{PhH})_2]\text{NO}_3$  (**2**),  $[\text{Ag}(\text{pNO}_2)_2]\text{NO}_3$  (**3**)  $[\text{Ag}(\text{pHCl})_2]\text{NO}_3$  (**4**) e  $[\text{Ag}(\text{oHCl})_2]\text{NO}_3$  (**5**), derivados das hidrazonas *N*'-((5-nitrofurano-2-il)metileno)acetoimidrazida [MeH], *N*'-((5-nitrofurano-2-il)metileno)-benzimidrazida [PhH], 4-nitro-*N*'-((5-nitrofurano-2-il)metileno)-benzimidrazida [pNO<sub>2</sub>], 4-cloro-*N*'-((5-nitrofurano-2-il)metileno)-benzimidrazida [pHCl] e 2-cloro-*N*'-((5-nitrofurano-2-il)metileno)-benzimidrazida [oHCl]. Os valores elevados de condutividade molar ( $\Lambda_M$ ) sugeriram uma possível liberação do íon nitrato em solução, com exceção do complexo (**5**) que mostrou-se neutro em solução.

Os dados de difração de raios X de monocristal para as hidrazonas MeH, pNO<sub>2</sub> e pHCl e para os complexos (**1**), (**2**) e (**5**) confirmaram as estruturas previstas pelas técnicas espectroscópicas. Todas as hidrazonas cristalizaram-se na conformação *E* em relação à ligação C3-N2. O complexo (**1**) apresentou arranjo octaédrico distorcido, com o nitrato como contra íon. O complexo (**2**) apresentou geometria piramidal quadrática levemente distorcida, com o metal ligado a duas moléculas neutras de hidrazonas atuando como ligantes bidentados e um íon nitrato coordenado monodentado. O complexo (**5**) apresentou geometria octaédrica distorcida, com o centro metálico ligado a duas moléculas neutras de hidrazonas e um íon nitrato, ambos atuando como ligantes bidentados.

O estudo da superfície de Hirshfeld do ligante MeH e dos complexos (**1**) e (**2**) mostrou que os contatos O...H/H...O foram os mais predominantes com 50,9% para MeH, 49,0% para complexo (**1**) e 45,6% para complexo (**2**). Medidas de difração de raios X em pó de MeH, pNO<sub>2</sub> e pHCl e dos complexos (**1**), (**2**) e (**5**) revelaram que o arranjo estrutural no pó é o mesmo que no cristal.

Foram também obtidos oito novos complexos de prata(I): [AgMH1] (6), [AgMH2] (7), [AgMH3] (8), [AgMH4] (9), [AgMH5] (10), [AgMH6] (11), [AgMH7] (12) e [AgMH8] (13) derivados de ácido 4-((3-nitrofenil)sulfonamida)benzóico [MH1], 4-((4-nitrofenil)sulfonamida)benzóico [MH2], 3-((2-nitrofenil)sulfonamida)benzóico [MH3], 3-((3-nitrofenil)sulfonamida)benzóico [MH4], 2-((2-nitrofenil)sulfonamida)benzóico [MH5], 2-((3-nitrofenil)sulfonamida)benzóico [MH6], 2-((4-nitrofenil)sulfonamida)benzóico [MH7], e ácido 3-((4-clorofenil)sulfonamida)benzóico [MH8]. Os resultados de análise elementar indicaram a formação de complexos com estequiometria 1:1 do tipo  $[Ag(L^-)]_n$ . Os valores de condutividade molar sugeriram a formação de complexos neutros em solução de DMSO. Segundo os resultados de espectroscopia na região do infravermelho, o grupo carboxilato encontra-se coordenado à prata(I) de modo anisobidentado, em concordância com os dados de difração de raios X obtidos para o complexo AgMH7. Apenas para o complexo AgMH8 o grupo carboxilato coordena-se a prata de modo bidentado.

Os dados de cristalografia de raios X de monocristal para o complexo AgMH7 mostram que a prata está coordenada a três átomos de oxigênio ( $O1^i$ ,  $O1^{ii}$  e  $O2$ ) de três diferentes ligantes monoaniônicos. A prata também possui uma interação com o carbono do anel aromático de uma molécula vizinha ( $Ag1 \cdots \pi C6$ ). Pode-se considerar que na esfera de coordenação a prata está tetracoordenada, com uma geometria tetraédrica distorcida, resultando em um sistema polimérico  $OOOCaAg \cdots AgOOOC$ . O grupo carboxilato atua como ligante em ponte, onde o átomo de oxigênio  $O1$  coordena a dois átomos de  $Ag(I)$  em um modo anisobidentado, com ligações  $Ag1-O$  assimétricas, variando de 2,290(2) a 2,437(2) Å, o que corrobora com os dados da espectroscopia de infravermelho. A estrutura do complexo pode ser considerada como um polímero de coordenação consistindo de uma cadeia linear unidimensional formada por grupos de pontes de carboxilato.

As análises da superfície de Hirshfeld e dos gráficos de impressão digital mostraram que os contatos  $Ag \cdots O/O \cdots Ag$  possuem contribuição de 7,2 %. As interações  $Ag \cdots C/C \cdots Ag$  correspondem a 4,4%, o que sugeriu a relevância da interação  $Ag \cdots \pi C6$  na estabilidade do empacotamento cristalino. Além disso, a interação  $Ag \cdots Ag$  representou 0,5% das interações na estrutura polimérica.

A análise de difração de raios X de pó para o ligante MH7 e para o complexo AgMH7 indicou que os sistemas do ligante e do complexo no estado em pó são diferentes aos observados no monocristal.

Os derivados de hidrazonas e seus complexos de prata(I) foram investigados quanto às suas atividades antimicrobiana, citotóxica e tripanocida *in vitro*. As interações dos complexos

derivados de hidrazonas e os complexos AgMH3, AgMH5, AgMH6, AgMH7 e AgMH8 com a HSA foram estudadas.

Em relação a atividade antimicrobiana, os ligantes derivados de hidrazonas e seus complexos de prata(I) não apresentaram atividade antibacteriana satisfatória, contudo os complexos apresentaram efeito antifúngico. Os complexos foram mais ativos contra as espécies de *C. tropicalis*, *C. lusitaniae* e *C. parapsilosis*, apresentando IC<sub>50</sub> de  $0,24 \pm 0,02$  a  $5,37 \pm 0,06$   $\mu\text{mol L}^{-1}$ , menores do que aqueles apresentados por nitrato de prata, sulfadiazina de prata, nitrato de miconazol e nistatina. Como os ligantes livres não apresentaram atividade antifúngica, pode-se inferir que a atividade dos complexos se deve à presença do metal e possivelmente ao aumento da lipofilia dos complexos em comparação ao nitrato de prata e aos seus ligantes, permitindo interações mais favoráveis com o alvo.

Os resultados do teste de atividade citotóxica *in vitro* mostraram que os complexos de Ag(I) derivados de hidrazonas e seus respectivos ligantes apresentaram atividades citotóxicas frente às células tumorais B16F10 (melanoma metastático de camundongos) e 4T1 (células do adenocarcinoma mamário metastático de camundongos). As atividades citotóxicas dos complexos foram melhoradas com relação às dos ligantes. O AgNO<sub>3</sub> não foi ativo frente às células tumorais. No entanto, todos os complexos e ligantes também apresentaram efeito citotóxico frente às células sadias BHK-21 (células normais de rim de camundongo).

Os complexos de prata(I) derivados de hidrazonas e seus ligantes foram bastante ativos contra as formas intracelulares do *Trypanosoma cruzi* (cepas de Tulahuen), sendo mais potentes do que o medicamento de referência, benznidazol. Além disso, todos os compostos apresentaram índices de seletividade (IS) altos, sendo os ligantes MeH e oHCl e os complexos (1) e (2) mais promissoras com IS > 88, o que sugere que futuros ensaios *in vivo* seriam de interesse. Dentre os compostos testados, os complexos (1) e (2) e os ligantes MeH e oHCl foram os compostos mais promissores para serem considerados candidatos protótipos de fármacos para o tratamento da doença de Chagas.

Estudos por espectroscopia de fluorescência mostraram que a HSA interage com os complexos de prata(I) derivados de hidrazonas (complexos 1-5) e de ácidos N,R-sulfonilaminobenzóicos (complexos 8, 10-13). A intensidade de fluorescência da HSA diminuiu continuamente com o aumento da concentração dos complexos, acompanhada por um deslocamento hipsocrômico. O deslocamento para o azul sugere que na presença do complexo, o resíduo de Trp-214 é deslocado para um ambiente mais hidrofóbico e menos exposto ao solvente.

Os valores de constante de supressão ( $K_{sv}$ ) e de constante de supressão bimolecular ( $K_q$ ) para os complexos de Ag(I) foram da ordem de grandeza de  $10^4$ - $10^5$  L mol<sup>-1</sup> e de  $10^{12}$ - $10^{13}$  L mol<sup>-1</sup>, respectivamente. Esses dados sugerem que a supressão da fluorescência da HSA pelos complexos de prata(I) ocorre principalmente pelo mecanismo de supressão estático, onde há a formação do complexo não fluorescente albumina-supressor. Os valores de  $K_b$  para os complexos de prata(I) encontram-se na ordem de grandeza de  $10^4$  a  $10^6$  L mol<sup>-1</sup> a 25°C, o que sugere uma forte interação com a albumina. Os valores de  $\eta$  próximos a 1,0 sugerem que os complexos se ligam a albumina na proporção de 1:1 (complexo:HSA). Os valores negativos de  $\Delta G$  sugerem estabilidade termodinâmica e espontaneidade da ligação com a HSA.

Os experimentos de supressão da fluorescência para os complexos (1) e (2) foram feitos nas temperaturas de 25, 30 e 37 °C. A intensidade de fluorescência da HSA diminuiu com o aumento da concentração dos complexos para as três temperaturas. Um pequeno deslocamento hipsocrômico também foi observado. Os valores das constantes de supressão Stern-Volmer ( $K_{sv}$ ) para o complexo (1) mantiveram-se praticamente constantes com o aumento da temperatura, assim como a constante de supressão bimolecular ( $K_q$ ), que foi na ordem de  $10^{12}$  L mol<sup>-1</sup> s<sup>-1</sup> para os complexos (1) e (2), indicando mecanismo de supressão estático. Os valores da constante de supressão ( $K_{sv}$ ) para o complexo (2) diminuíram com o aumento da temperatura, sugerindo que a supressão da fluorescência ocorreu possivelmente pela formação de um complexo, albumina-supressor, por meio de um mecanismo de supressão estático.

Pode-se observar que os valores de  $K_b$  foram na ordem de  $10^6$ - $10^4$  L mol<sup>-1</sup> e  $\eta$  foi aproximadamente 1:1 (HSA:complexo) sugerindo um sítio de ligação na albumina para o complexo (1). Os valores de  $K_b$  e  $\eta$  (principalmente para o complexo 2) diminuíram com o aumento de temperatura, o que indica uma diminuição da estabilidade do sistema formado entre o complexo e a HSA. Os valores negativos de  $\Delta G^\circ$  sugerem que o processo de ligação entre a HSA e os complexos é espontâneo,  $\Delta H^\circ$  e  $\Delta S^\circ$  negativos para os complexos (1) e (2) indicam que as principais forças entre o complexo e a HSA são as ligações de hidrogênio e forças de van der Waals.

A avaliação das forças motrizes envolvidas na ligação das hidrazonas livres MeH e PhH e seus complexos de prata(I) com a albumina sérica humana (HSA) foi também estudada utilizando a técnica de ITC a 25 °C. MeH apresentou um perfil levemente endotérmico, impulsionado pela entropia. A constante de ligação de MeH-HSA foi de  $6,75 \times 10^3$  L mol<sup>-1</sup>. O coeficiente estequiométrico encontrado para este sistema foi  $\eta = 0,5$ , sugerindo a formação da espécie MeH: HSA<sub>2</sub>. Para o sistema PhH, o processo foi exotérmico. No entanto, a interação foi bastante fraca e conseqüentemente não foi possível obter os dados de coeficiente

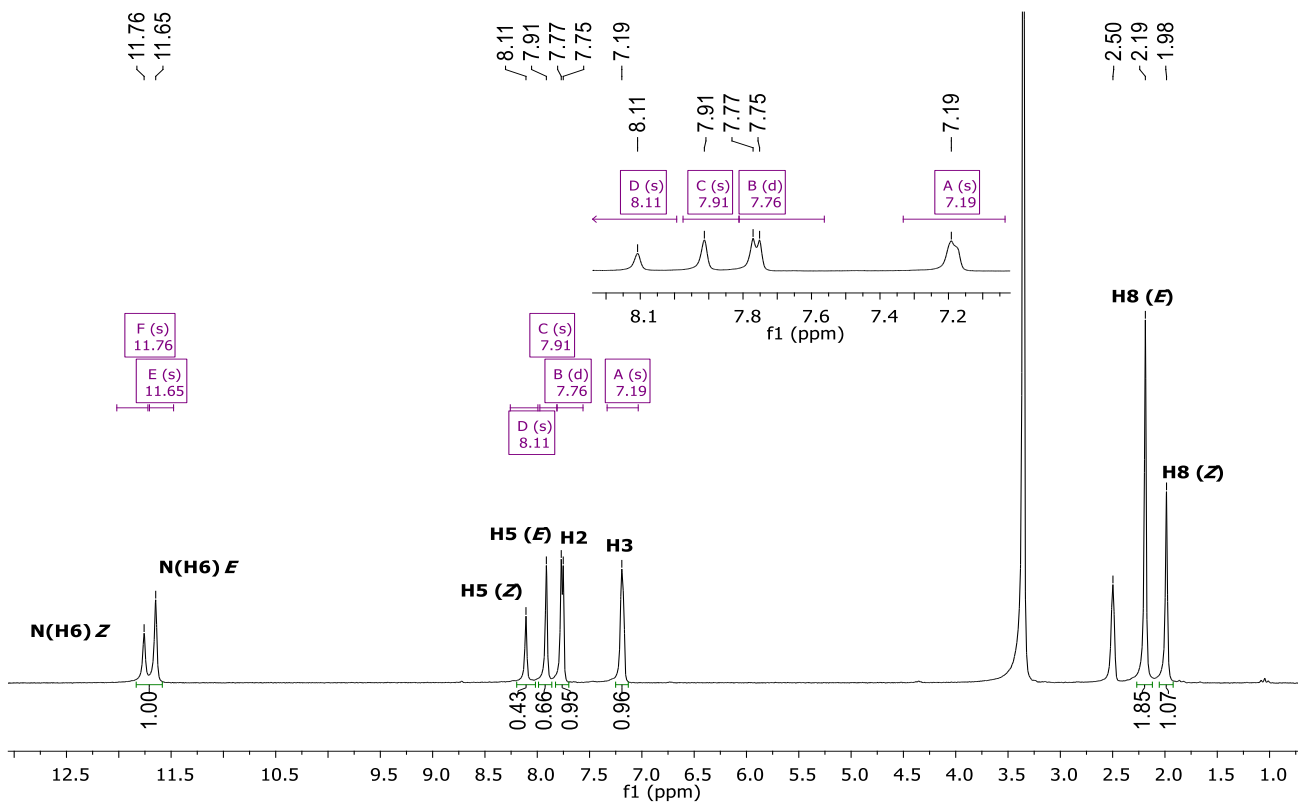


estequiométrico e constante de ligação. Para as titulações dos complexos de prata (1) e (2) com HSA, pôde-se observar a ocorrência de processos por etapas, uma vez que há pelo menos três sítios de ligações ocorrendo para cada composto com HSA. Os complexos (1) e (2) apresentaram constantes de ligação na faixa de  $10^4$ - $10^6$  e  $10^5$ - $10^6$  L mol<sup>-1</sup>. O sistema complexo (1)/HSA teve predomínio de interações eletrostáticas e hidrofóbicas. Da mesma forma, para o sistema complexo (2)/HSA, com predominância das forças hidrofóbicas e de van der Waals juntamente com ligação de hidrogênio entre os hidrogênios do anel fenílico e os resíduos de aminoácidos da HSA. A predominância de mais ligações endotérmicas para o complexo (2) foi consistente com o seu maior efeito estérico e hidrofobicidade resultante da presença do grupo fenila no ligante PhH.

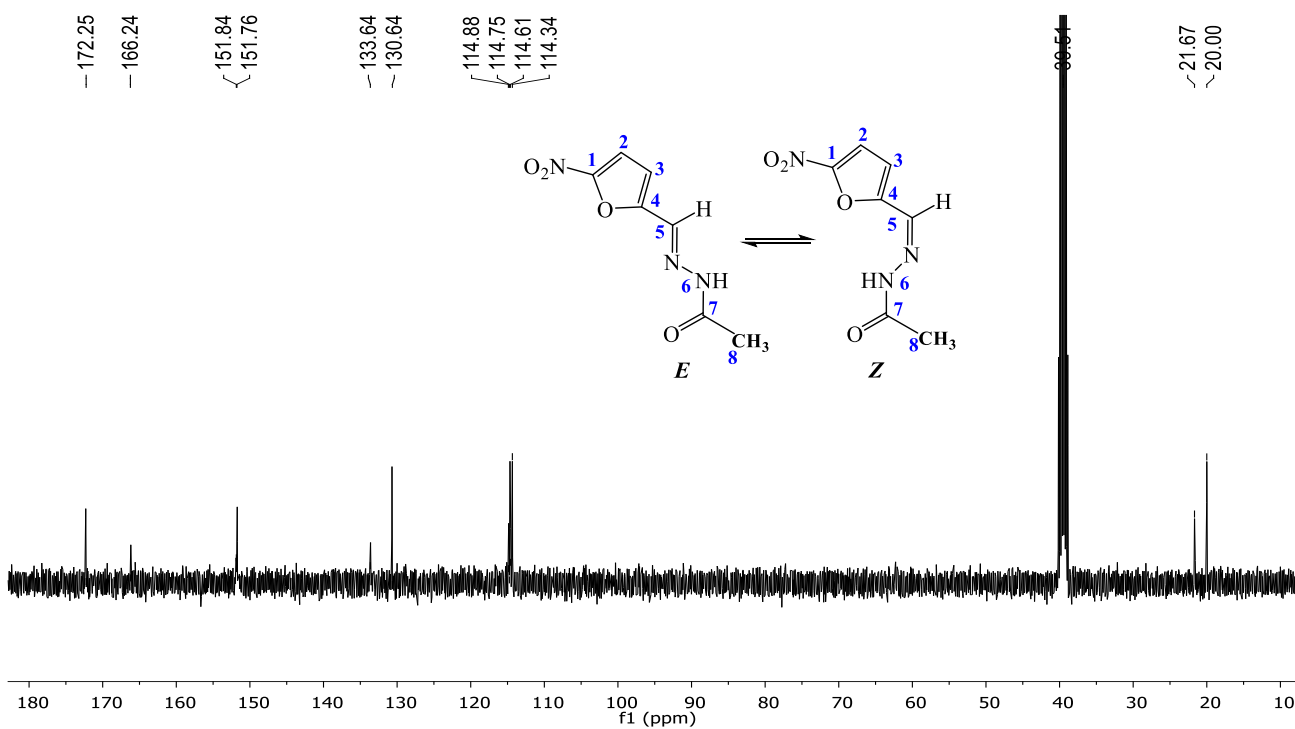
Os resultados do ITC corroboram com a espectroscopia de fluorescência. Porém, a variação dos valores das constantes de ligação e dos parâmetros termodinâmicos observados entre as duas técnicas pode ser devida ao fato de que análise calorimétrica mede uma mudança global na propriedade do sistema enquanto análise espectroscópica mede mudanças locais em torno dos fluoróforos.

Devido ao aumento da resistência de diversos microrganismos e tumores aos fármacos e tratamentos disponíveis atualmente, a pesquisa por compostos a base de prata tem aumentado nos últimos anos. Assim, este trabalho propôs contribuir em apresentar complexos de prata(I) derivados de hidrazonas e ácidos N,R- sulfonilaminobenzóicos com grande diversidade estrutural e investigar a atividade antimicrobiana, citotóxica e tripanocida, incluindo as interações com a albumina. Em perspectiva futura, espera-se que os complexos de prata(I) obtidos sejam continuados nos testes biológicos *in vitro* e *in vivo*.

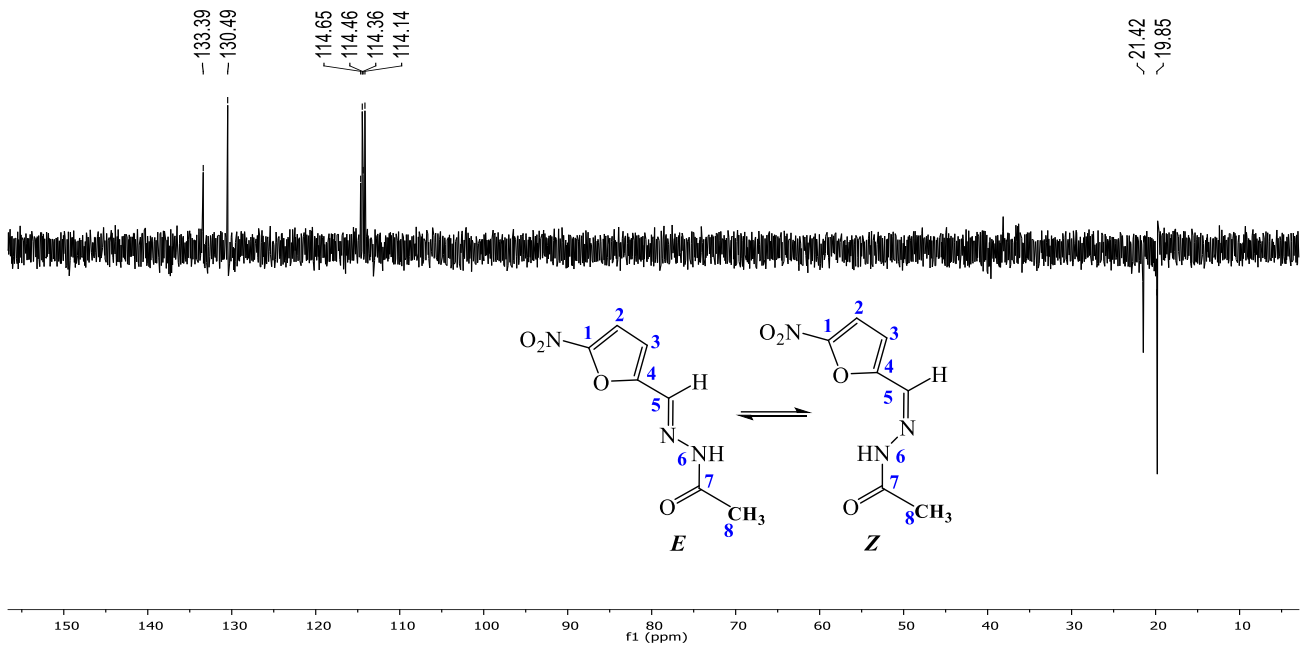
# *Anexos*



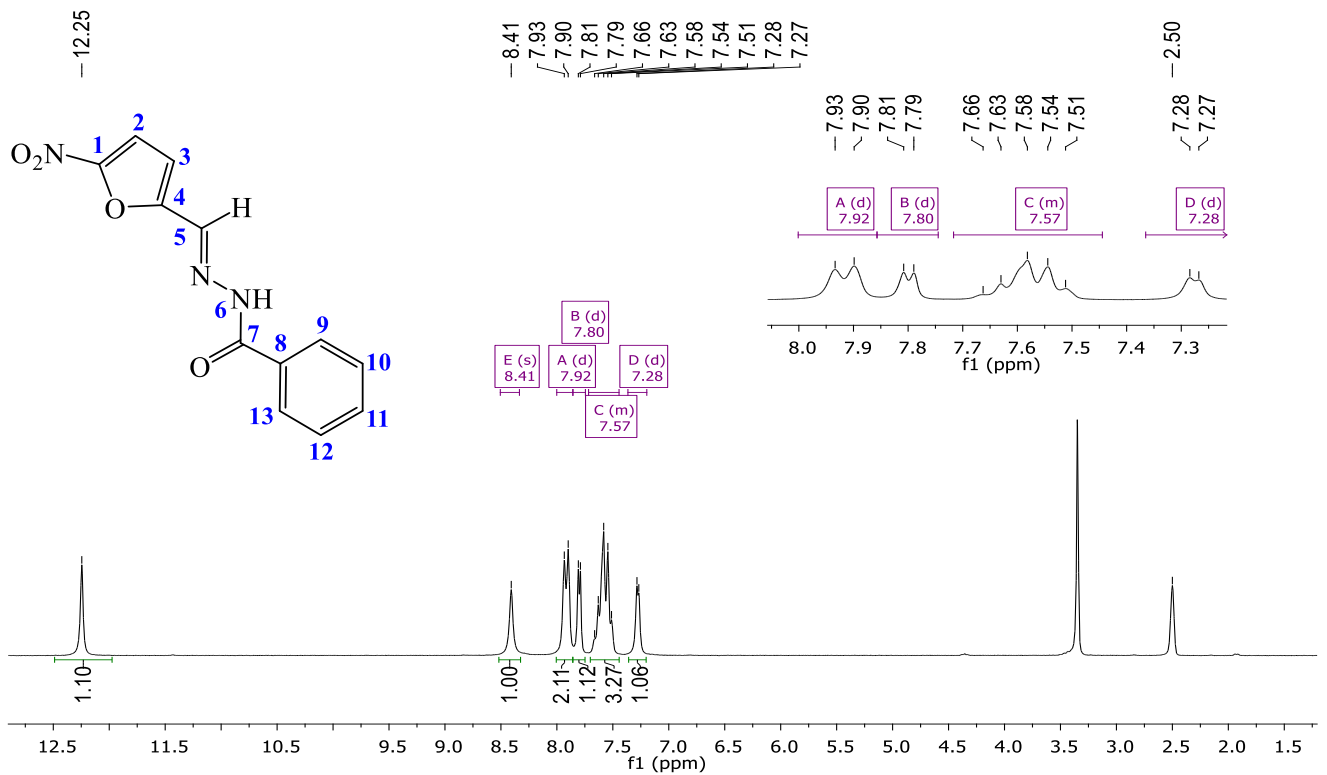
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (200 MHz) do ligante MeH em  $\text{DMSO-}d_6$ .



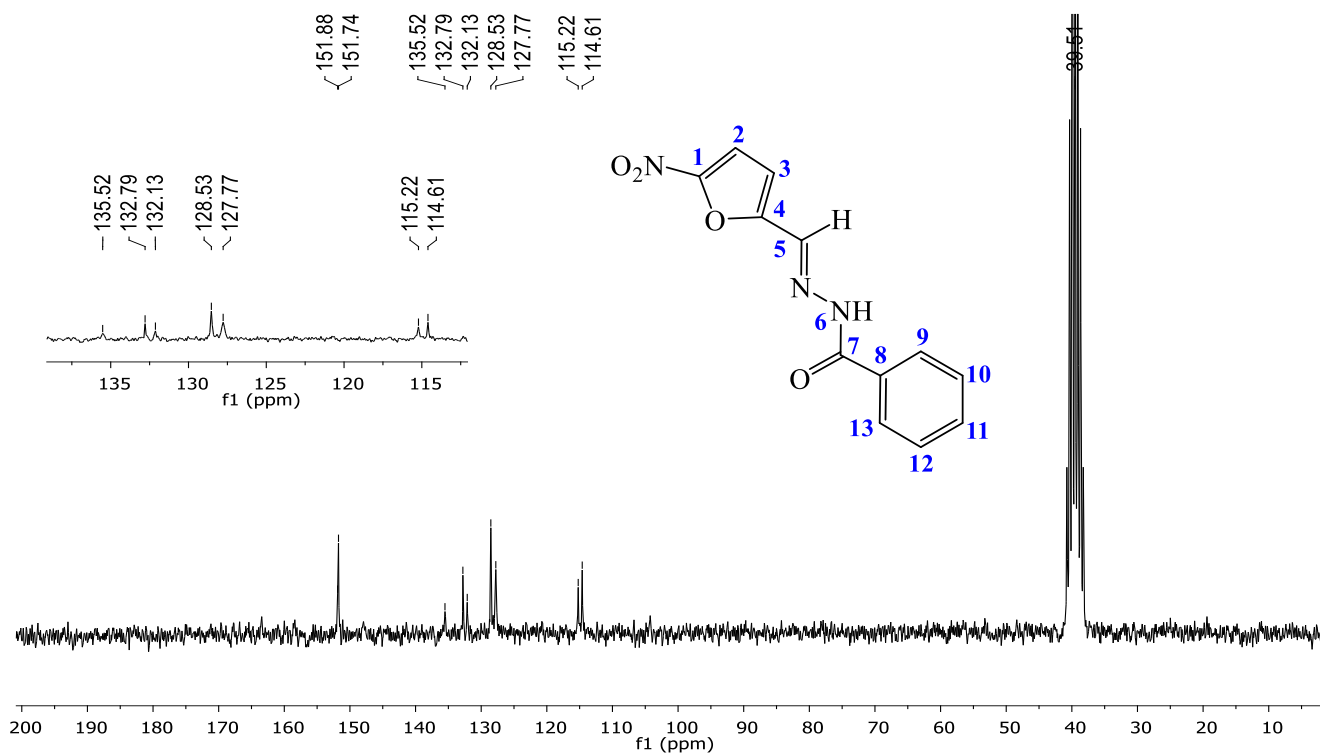
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (50 MHz) do ligante MeH em  $\text{DMSO-}d_6$ .



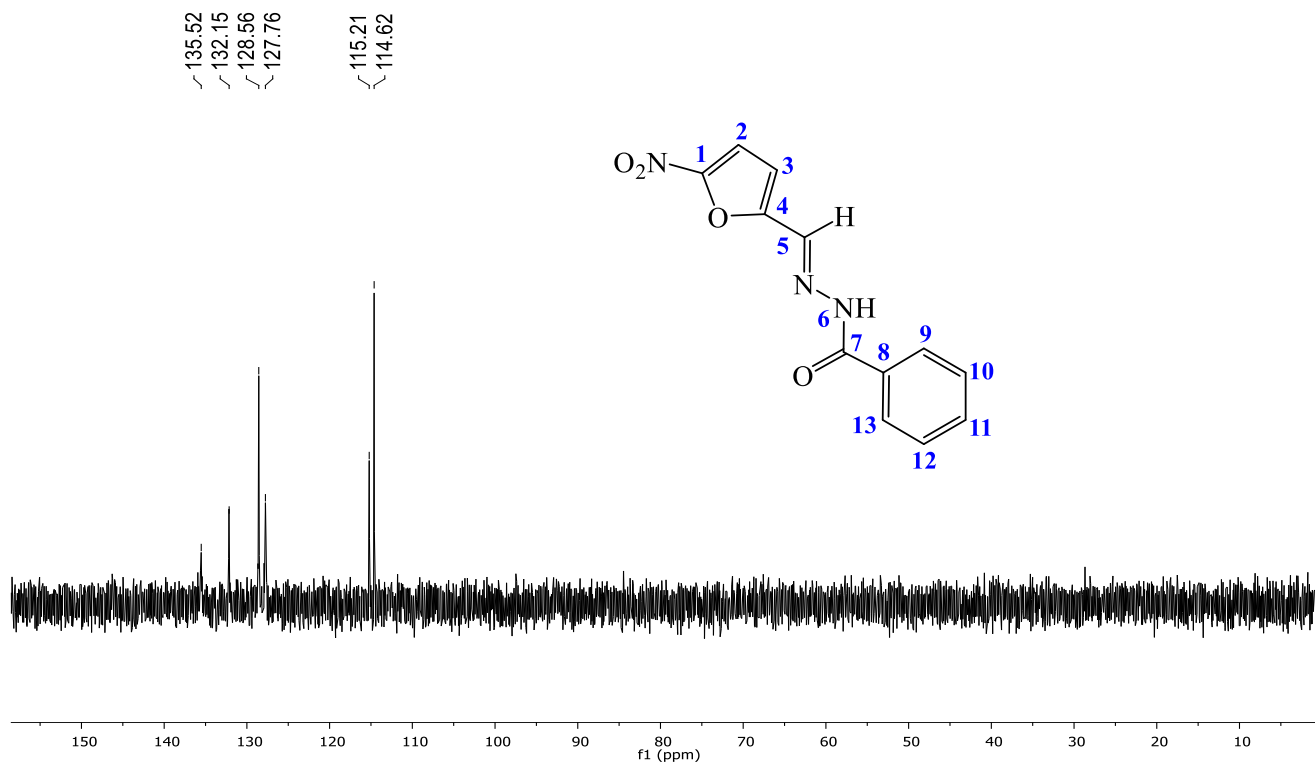
Subespectro de DEPT-135 (50 MHz) do ligante MeH em DMSO-*d*<sub>6</sub>.



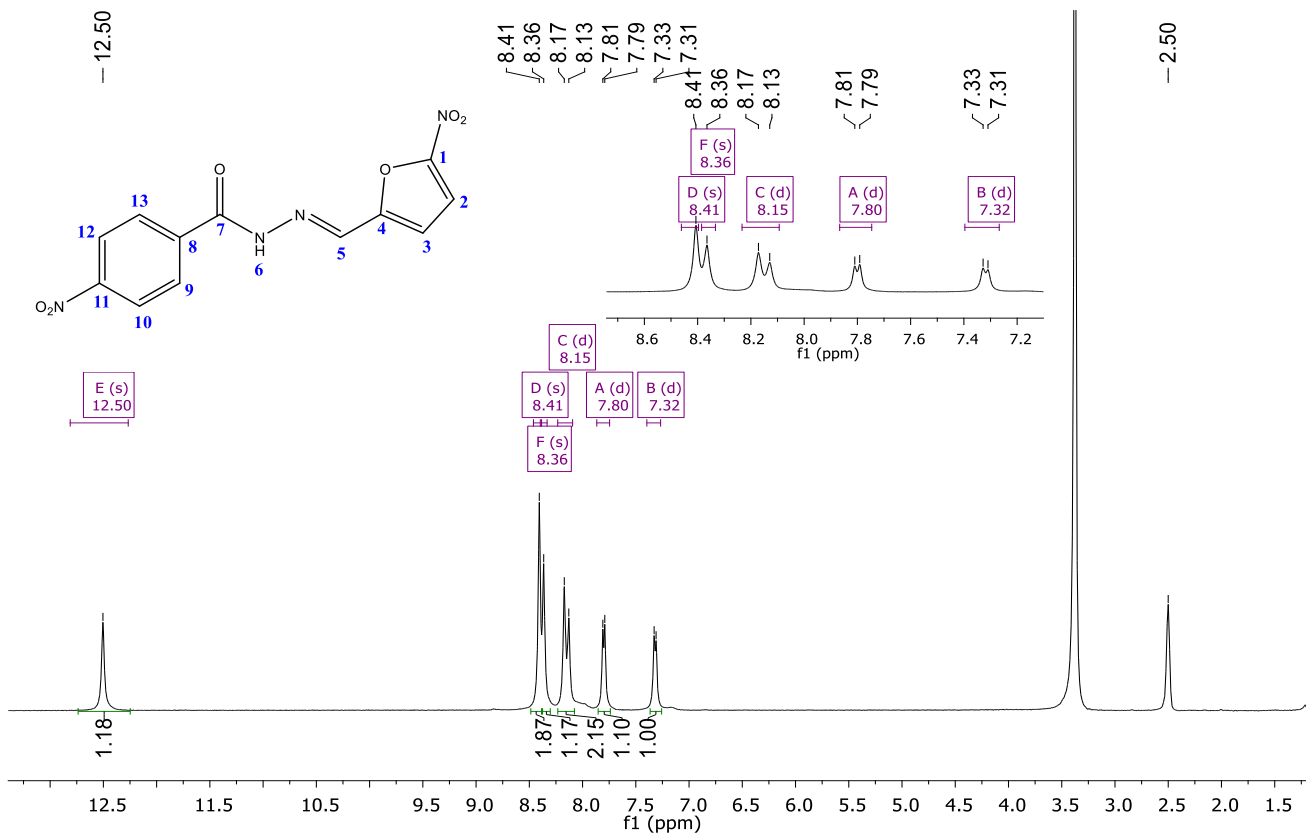
Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (200 MHz) do ligante PhH em DMSO-*d*<sub>6</sub>.



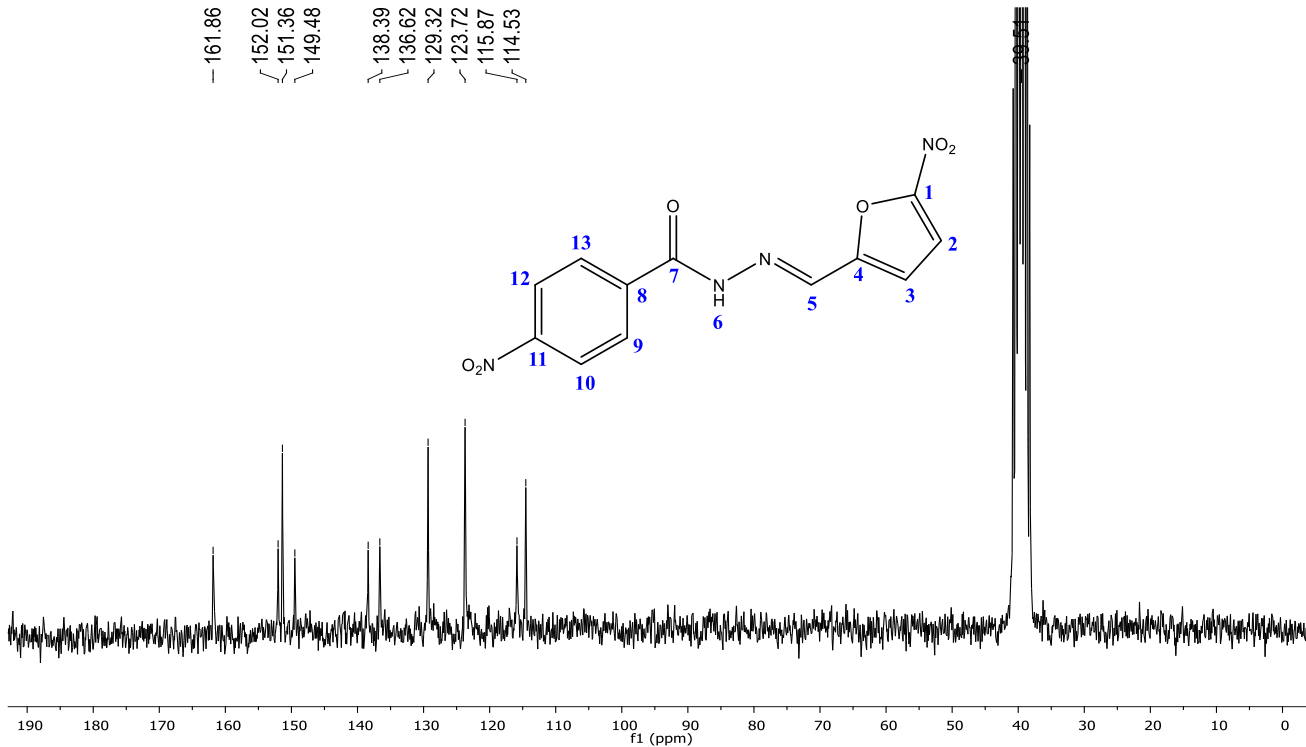
Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (50 MHz) do ligante PhH em DMSO-d<sub>6</sub>.



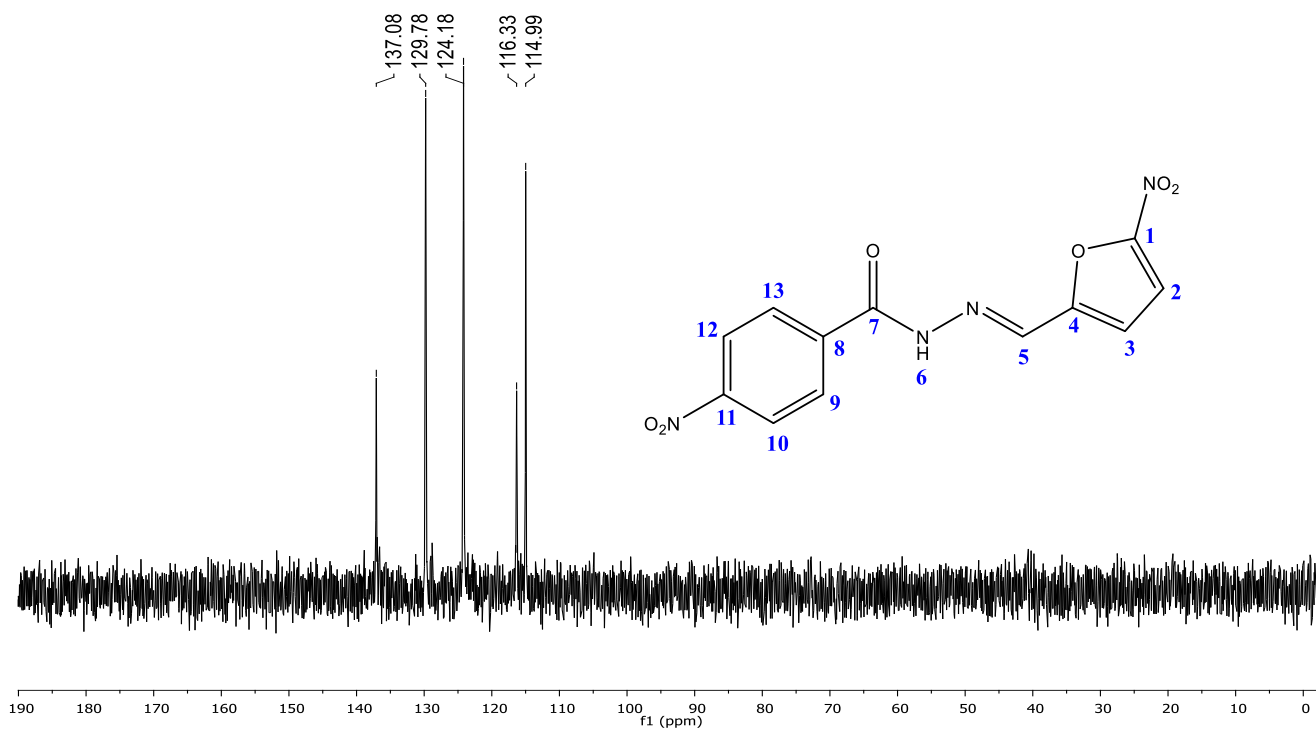
Subespectro de DEPT-135 (50 MHz) do ligante PhH em DMSO-d<sub>6</sub>.



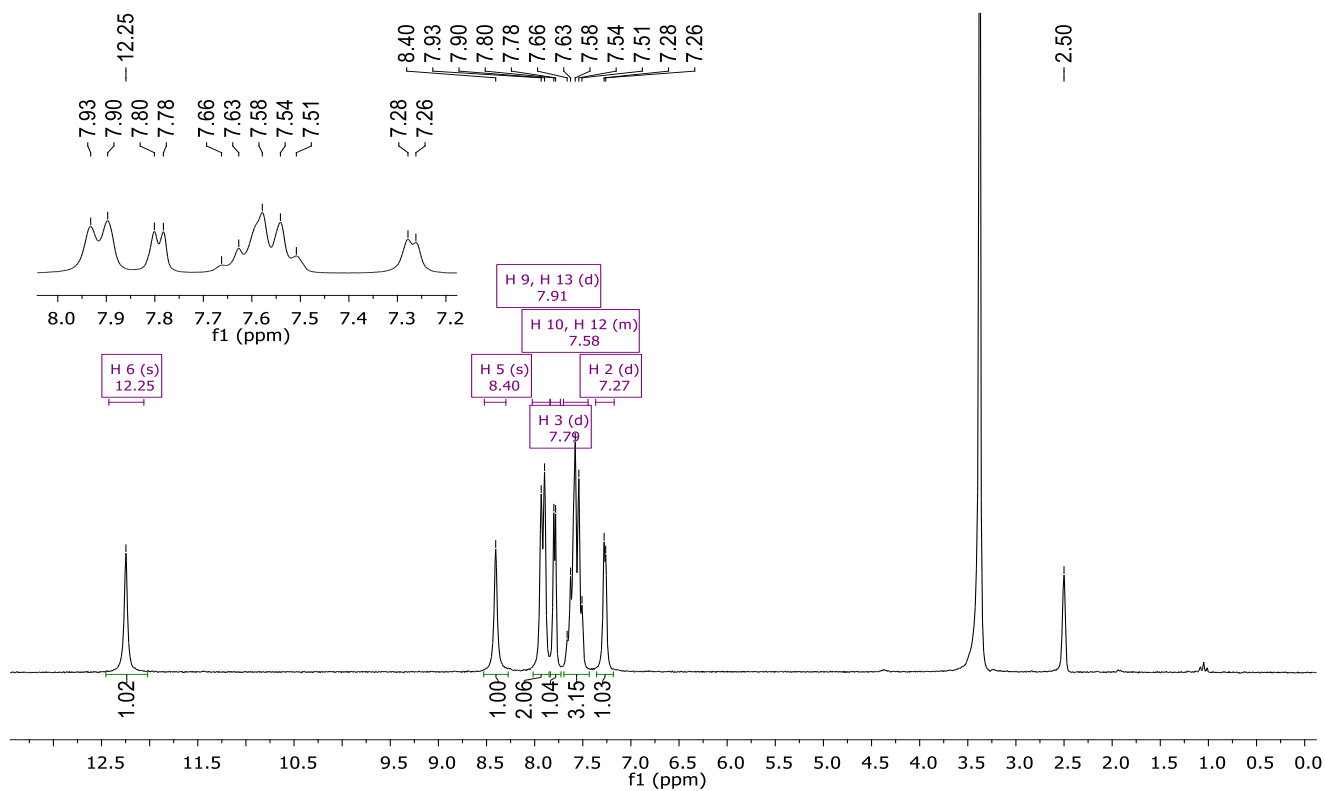
Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (200 MHz) do ligante *p*NO<sub>2</sub> em DMSO-*d*<sub>6</sub>.



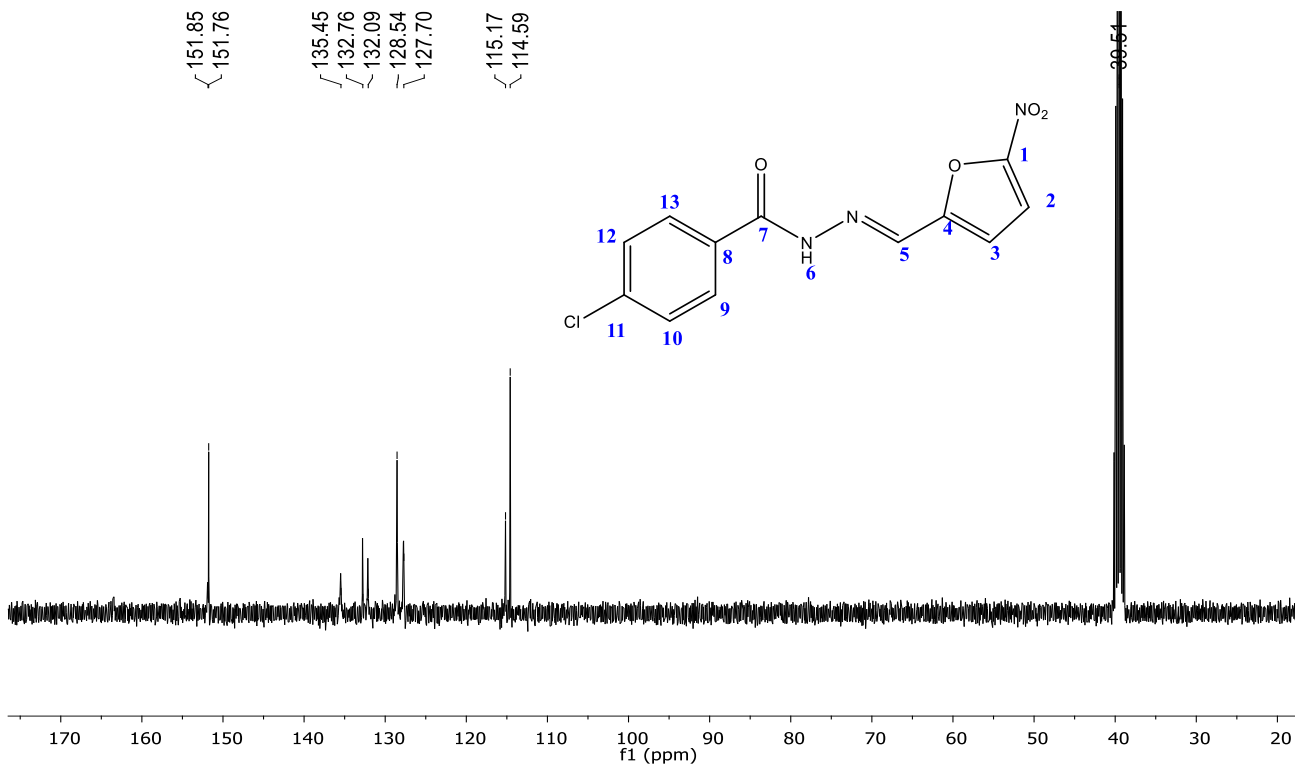
Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (50 MHz) do ligante *p*NO<sub>2</sub> em DMSO-*d*<sub>6</sub>.



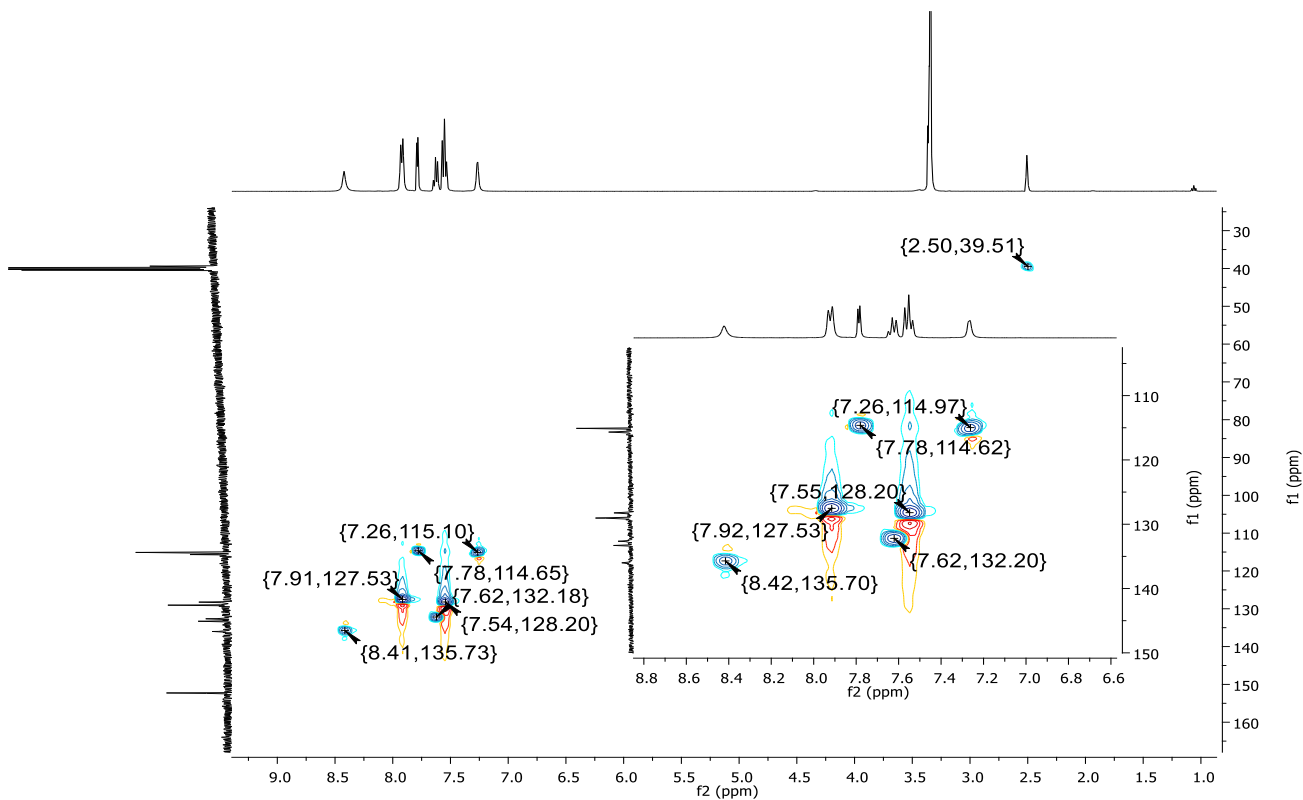
Subespectro de DEPT-135 (50 MHz) do ligante *p*NO<sub>2</sub> em DMSO-*d*<sub>6</sub>.



Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (200 MHz) do ligante *p*HCl em DMSO-*d*<sub>6</sub>.

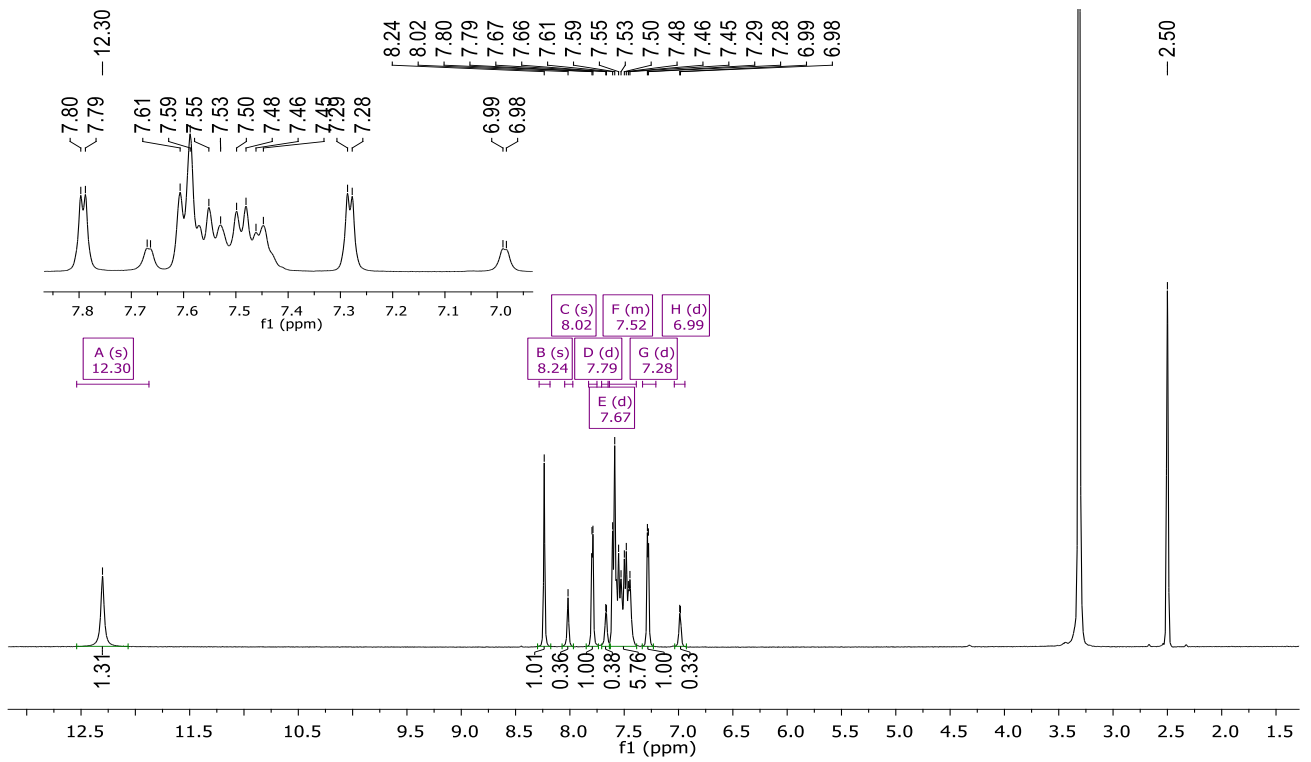


Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz) do ligante *pHCl* em  $\text{DMSO-}d_6$ .

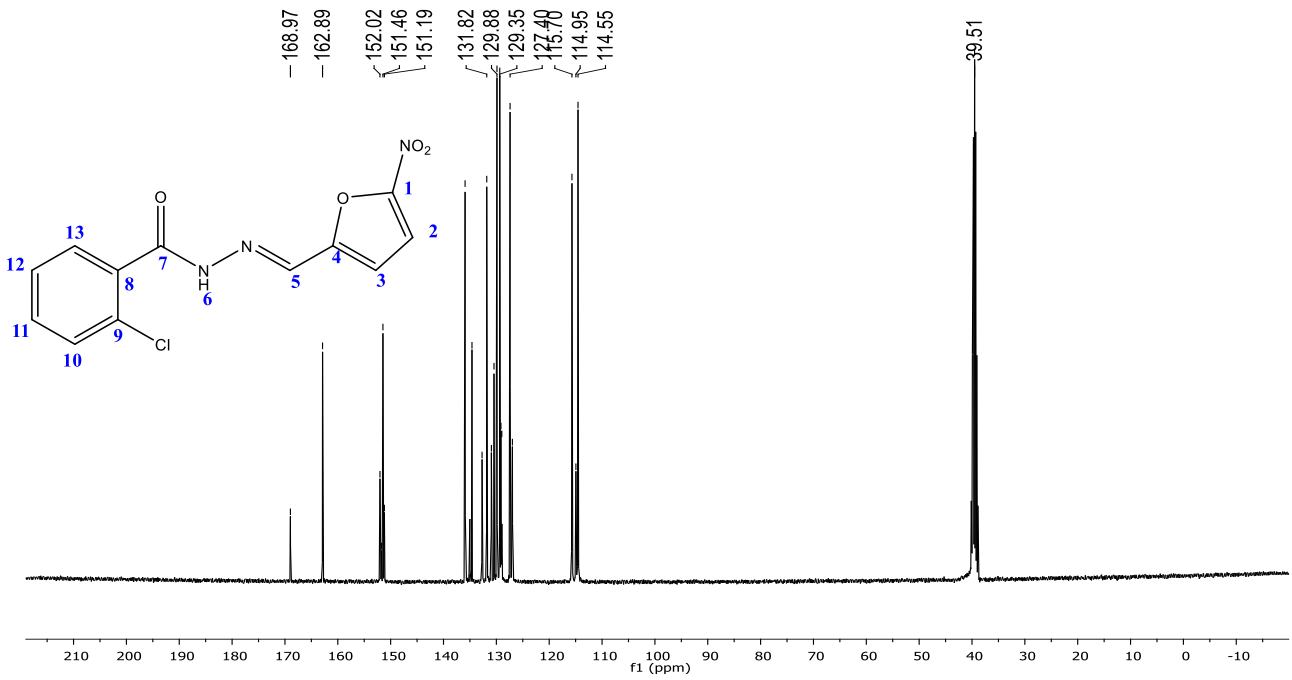


Expansão do mapa de contornos HSQC (400 MHz) do ligante *pHCl* em  $\text{DMSO-}d_6$ .

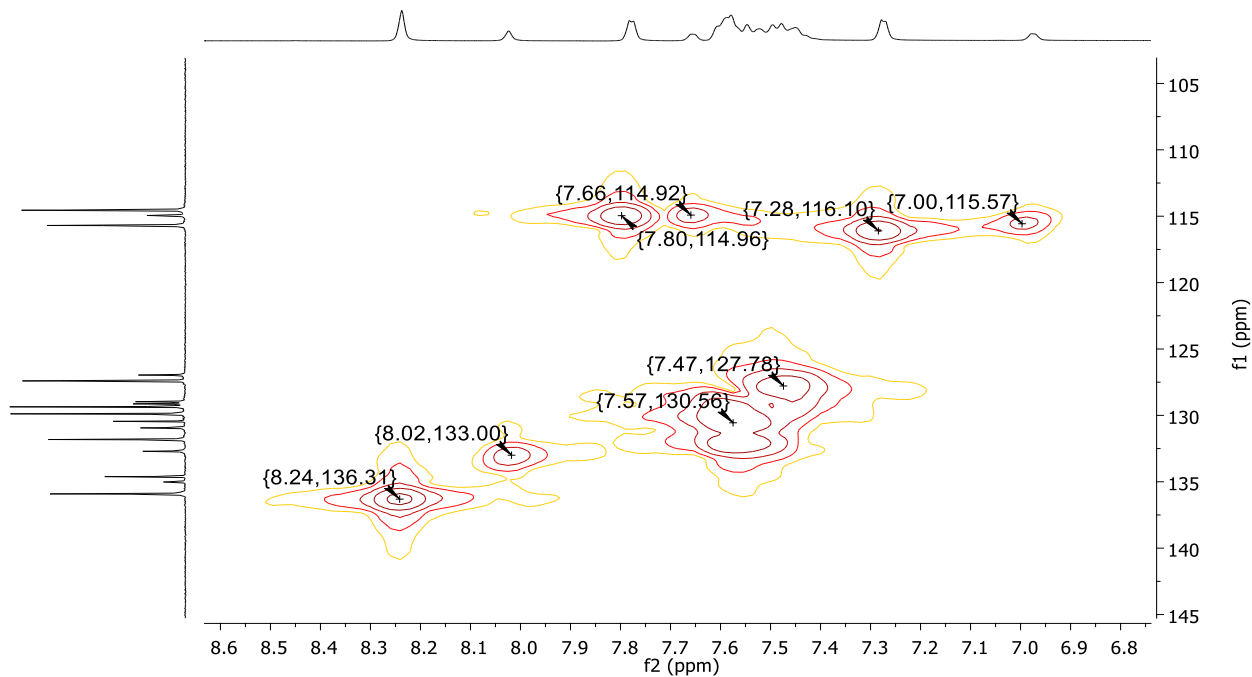




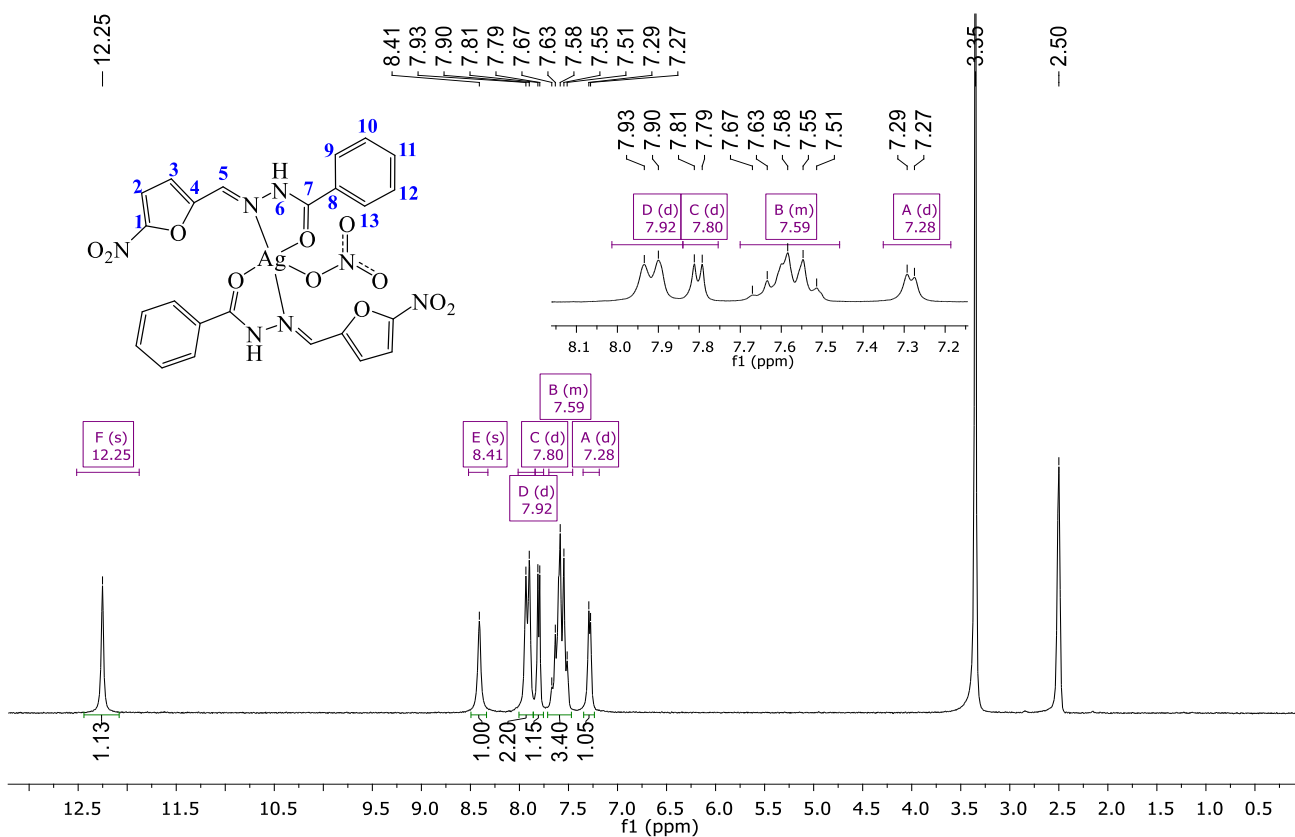
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz) do ligante *o*HCl em  $\text{DMSO-}d_6$ .



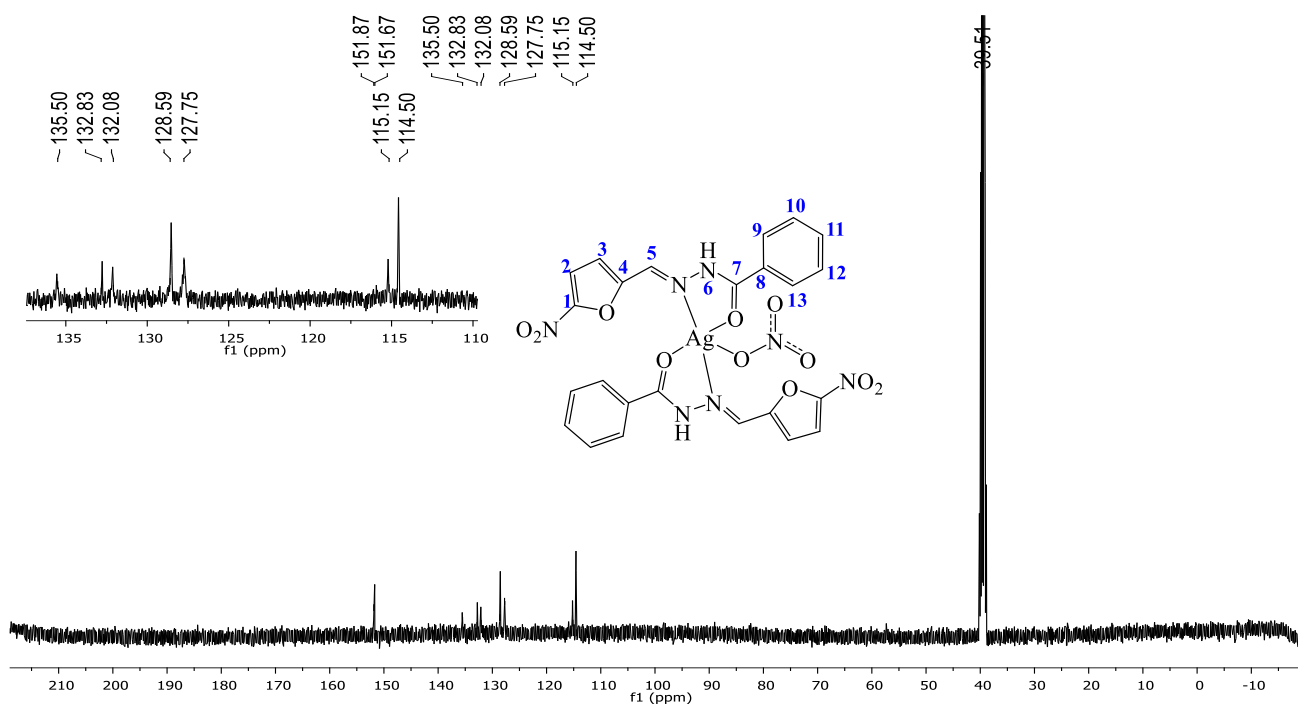
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz) do ligante *o*HCl em  $\text{DMSO-}d_6$ .



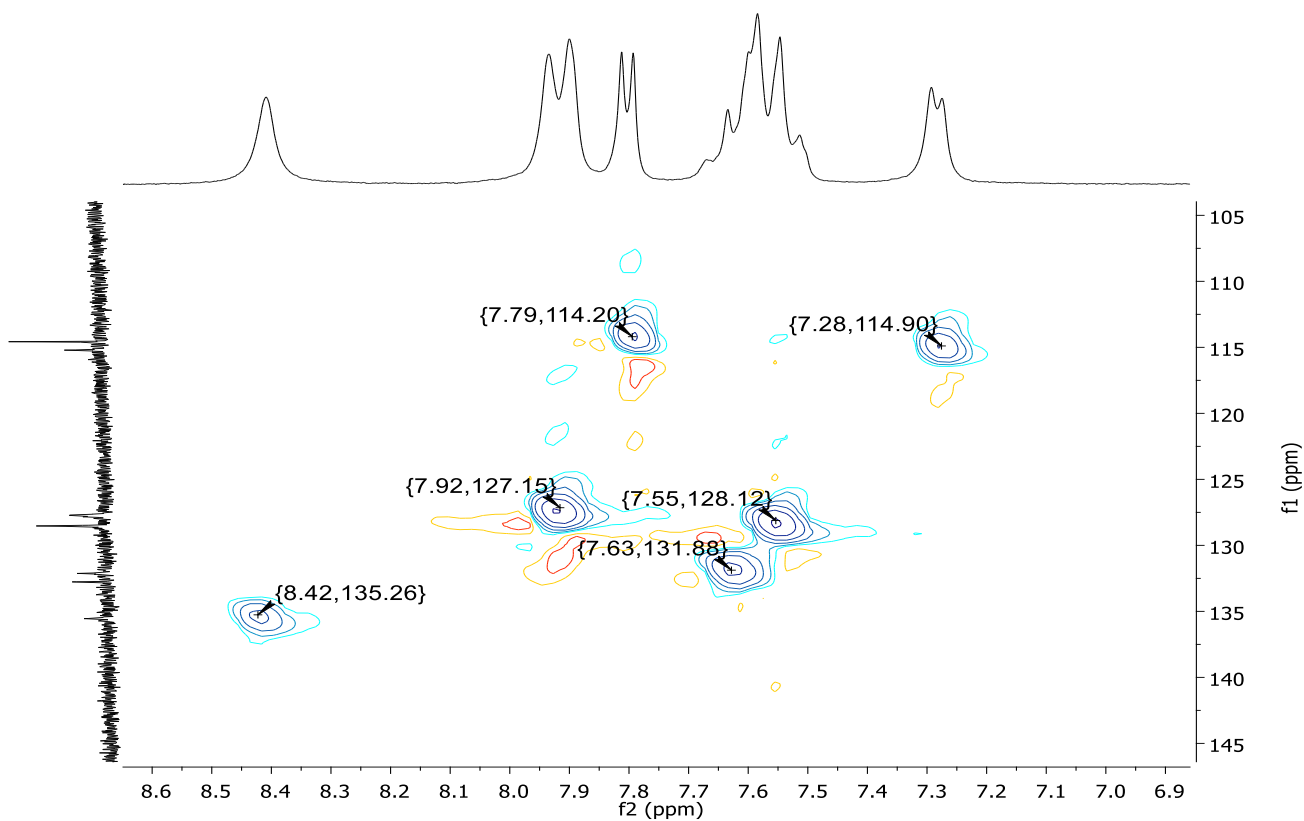
Expansão do mapa de contornos HSQC (400 MHz) do ligante *o*HCl em DMSO-*d*<sub>6</sub>.



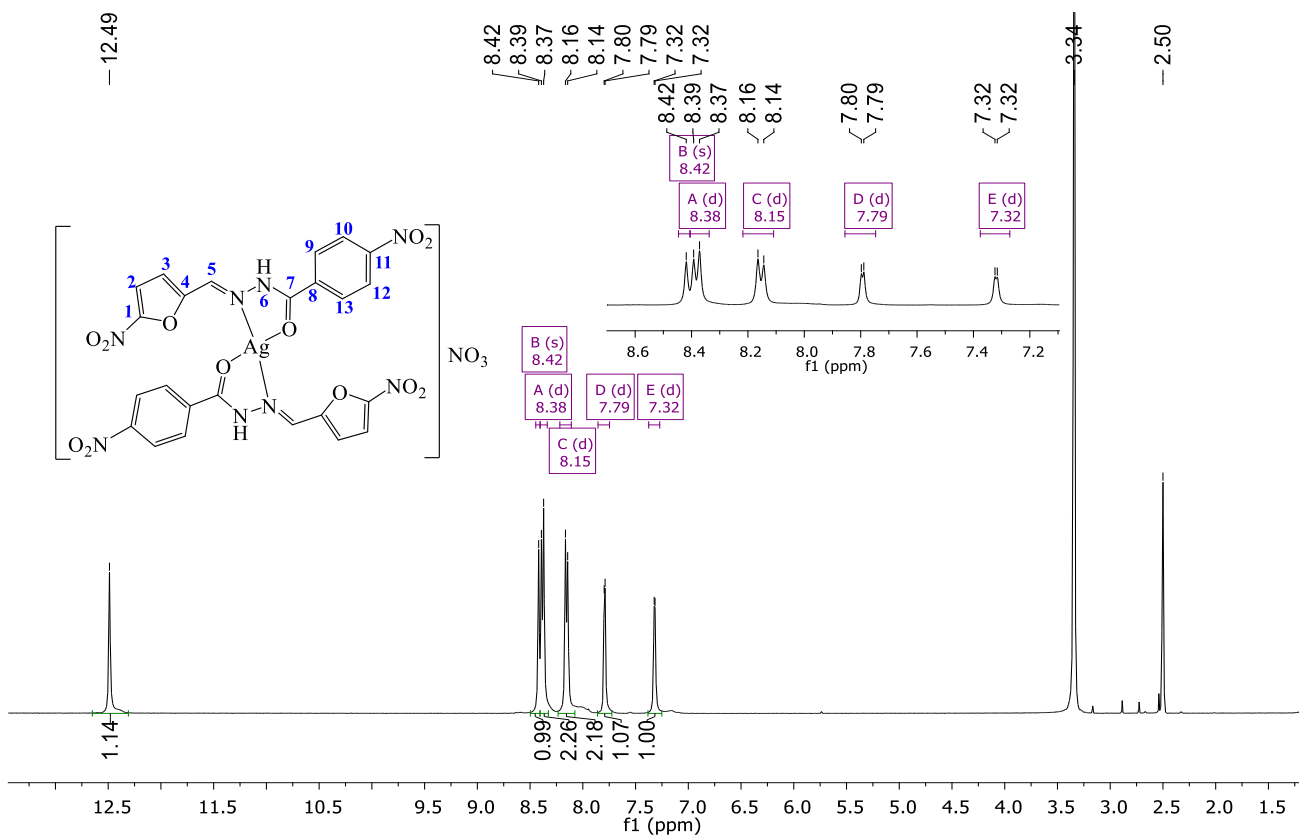
Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (200 MHz) do complexo [Ag(PhH)<sub>2</sub>NO<sub>3</sub>] (2) em DMSO-*d*<sub>6</sub>.



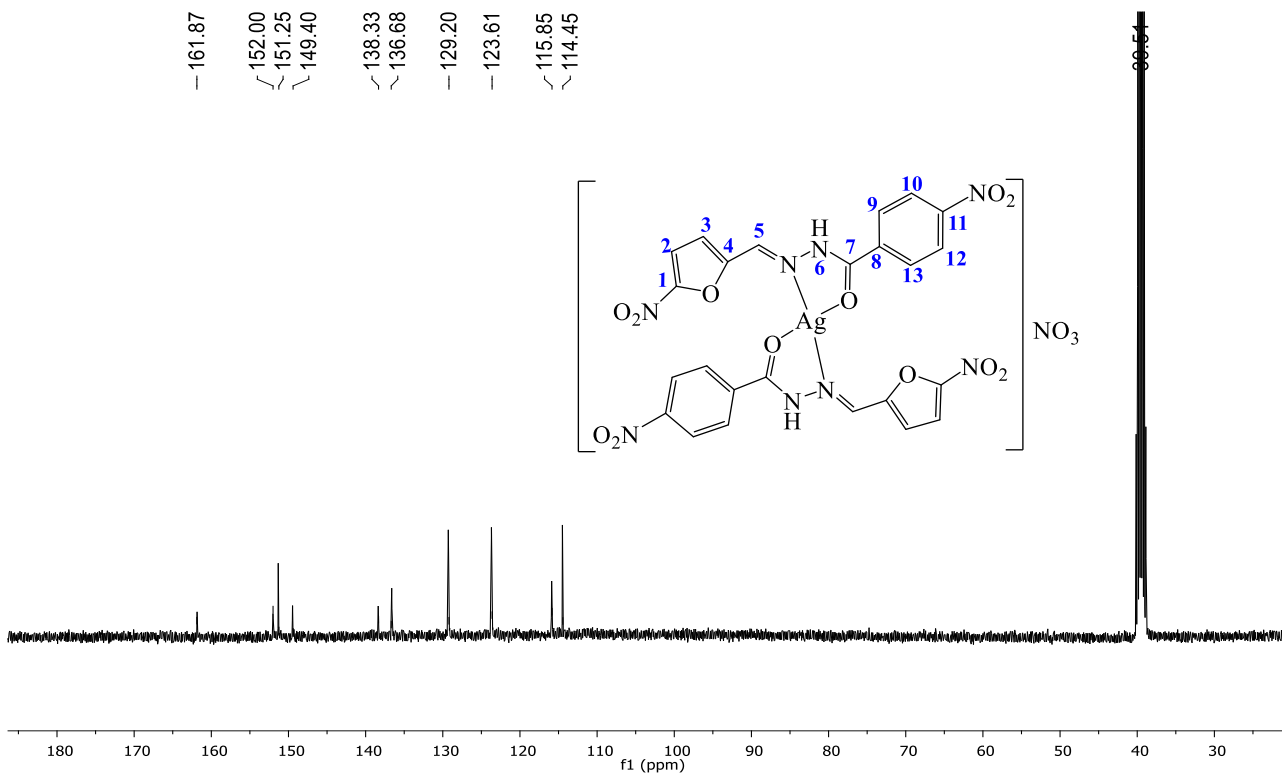
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz) do complexo  $[\text{Ag}(\text{PhH})_2\text{NO}_3]$  (**2**) em  $\text{DMSO-}d_6$ .



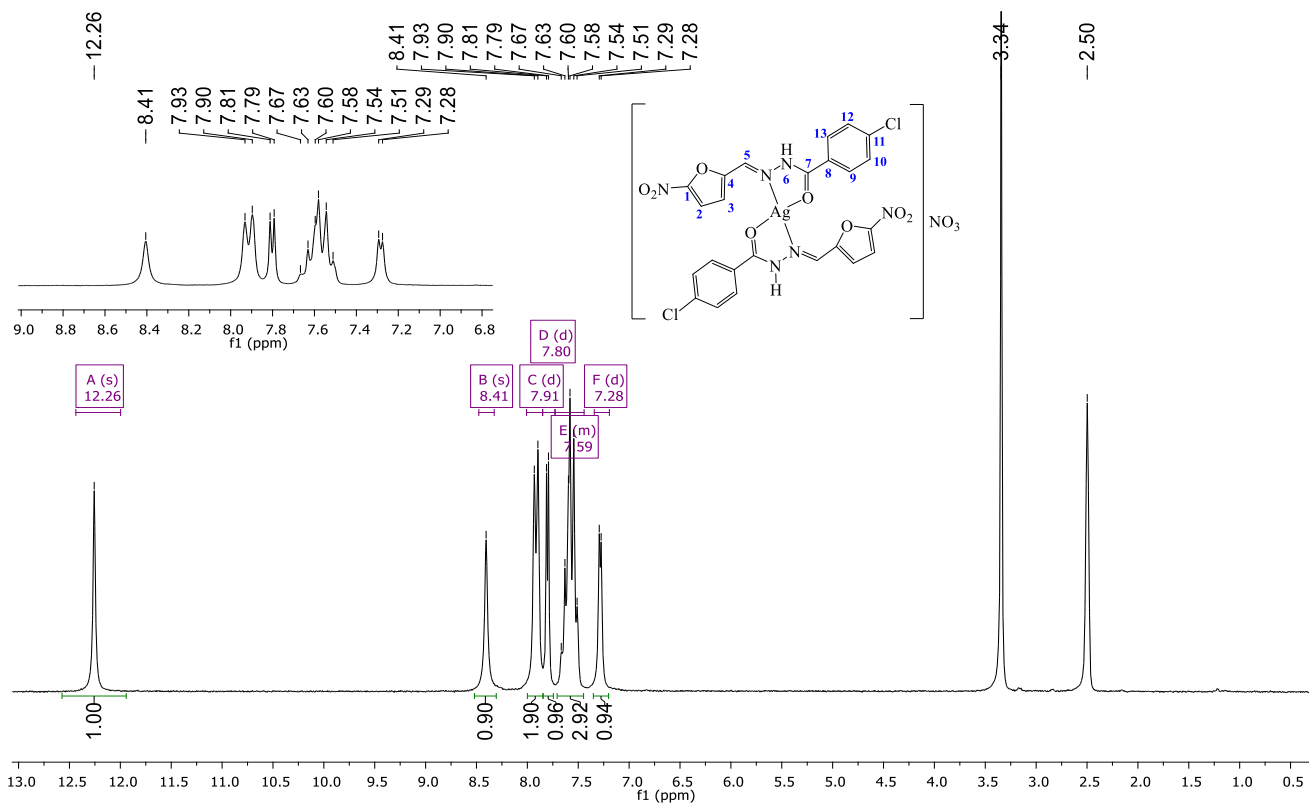
Expansão do mapa de contornos (400 MHz) do complexo  $[\text{Ag}(\text{PhH})_2\text{NO}_3]$  (**2**) em  $\text{DMSO-}d_6$ .



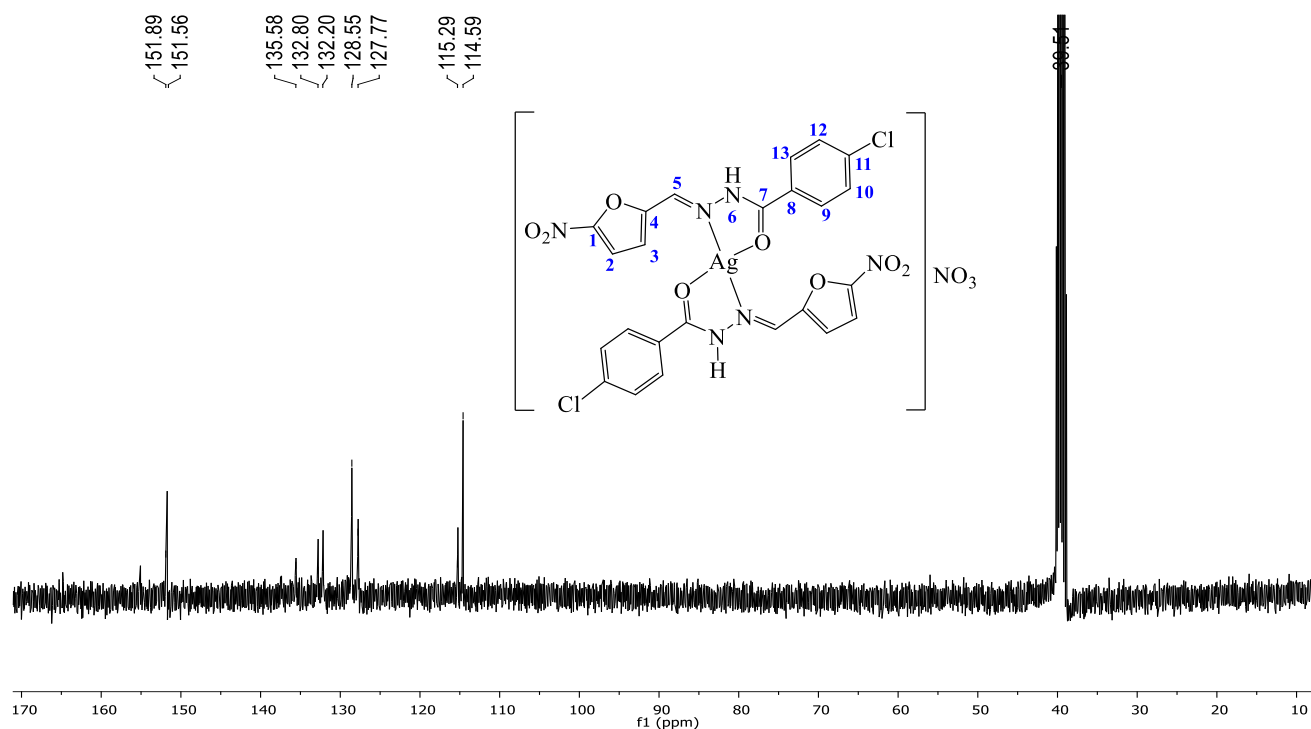
Espectro de RMN de  $^1H$  (400 MHz) do complexo  $[Ag(pNO_2)_2]NO_3$  (3) em  $DMSO-d_6$ .



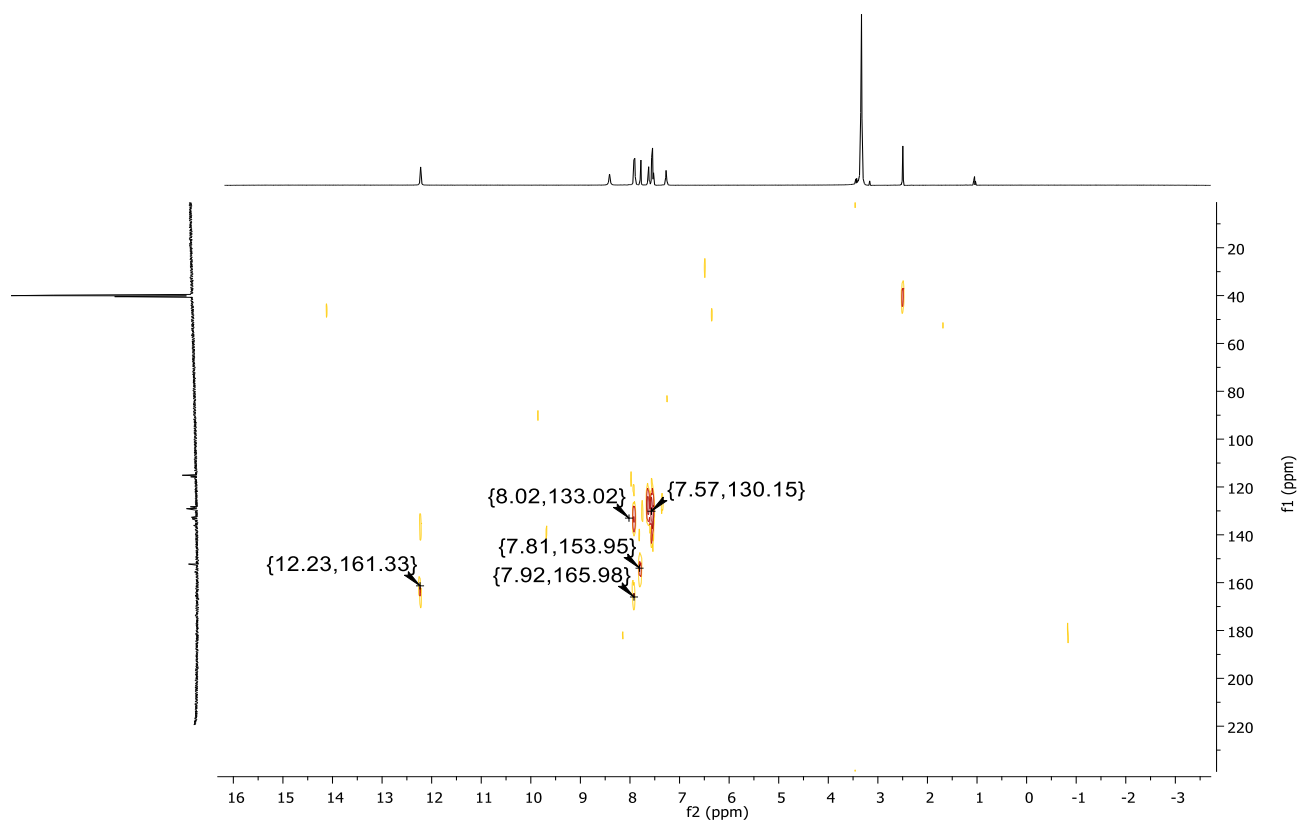
Espectro de RMN de  $^{13}C$  (100 MHz) do complexo  $[Ag(pNO_2)_2]NO_3$  (3) em  $DMSO-d_6$ .



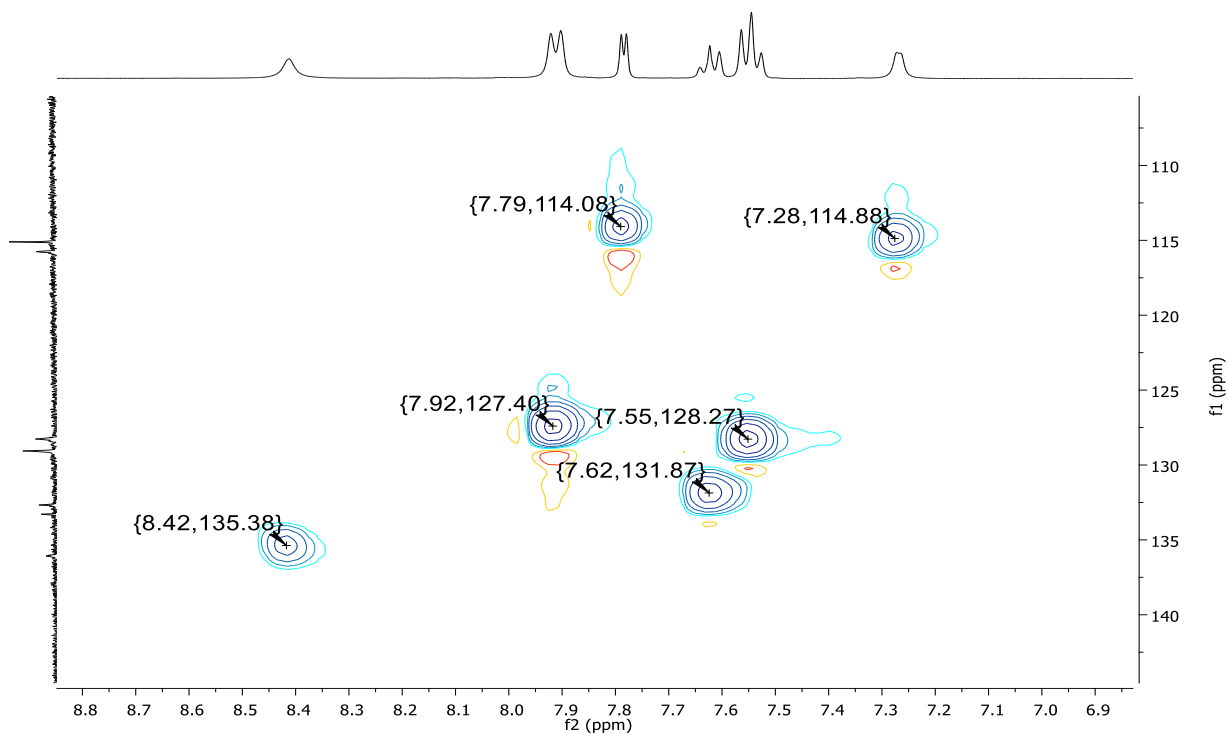
Espectro de RMN de  $^1H$  (200 MHz) do complexo  $[Ag(pHCl)_2]NO_3$  (4) em DMSO- $d_6$ .



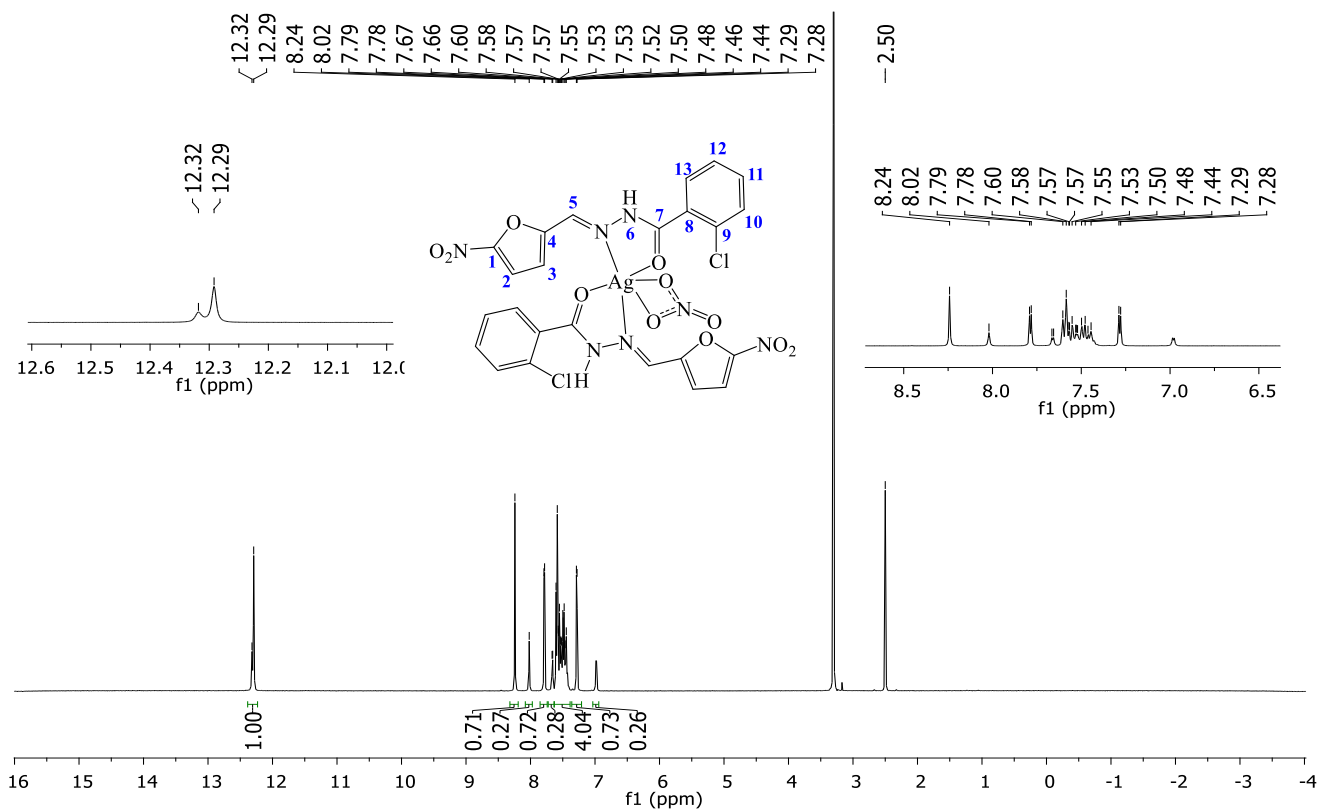
Espectro de RMN de  $^{13}C$  (400 MHz) do complexo  $[Ag(pHCl)_2]NO_3$  (4) em DMSO- $d_6$ .



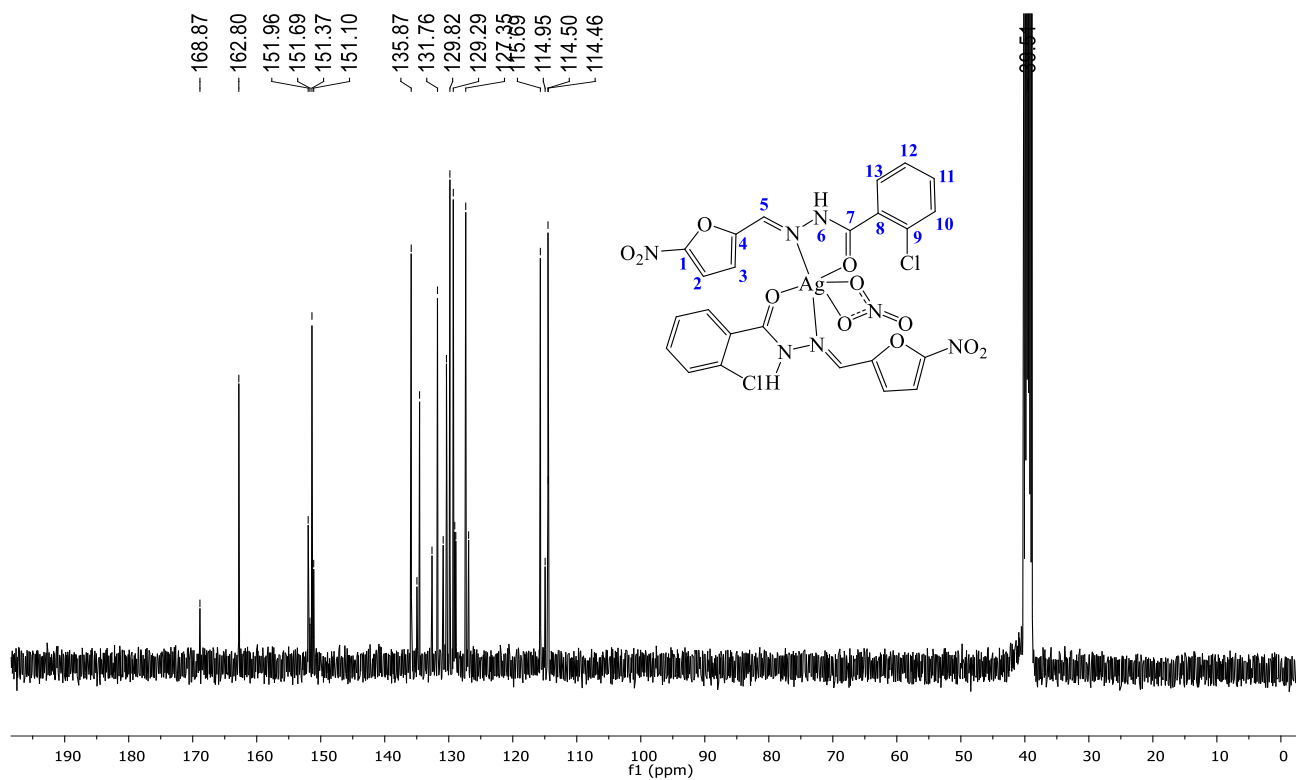
Expansão do mapa de contornos HMBC (400 MHz) do complexo  $[Ag(pHCl)_2]NO_3$  (4) em  $DMSO-d_6$ .



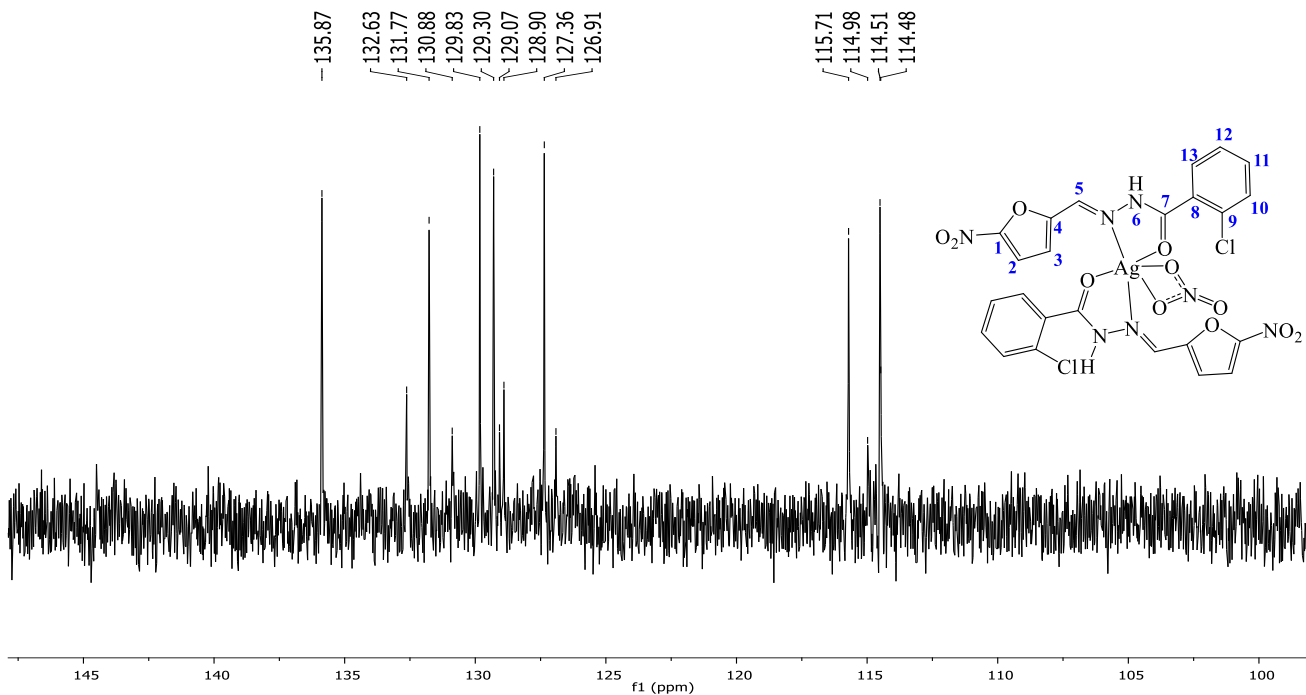
Expansão do mapa de contornos HSQC (400 MHz) do complexo  $[Ag(pHCl)_2]NO_3$  (4) em  $DMSO-d_6$ .



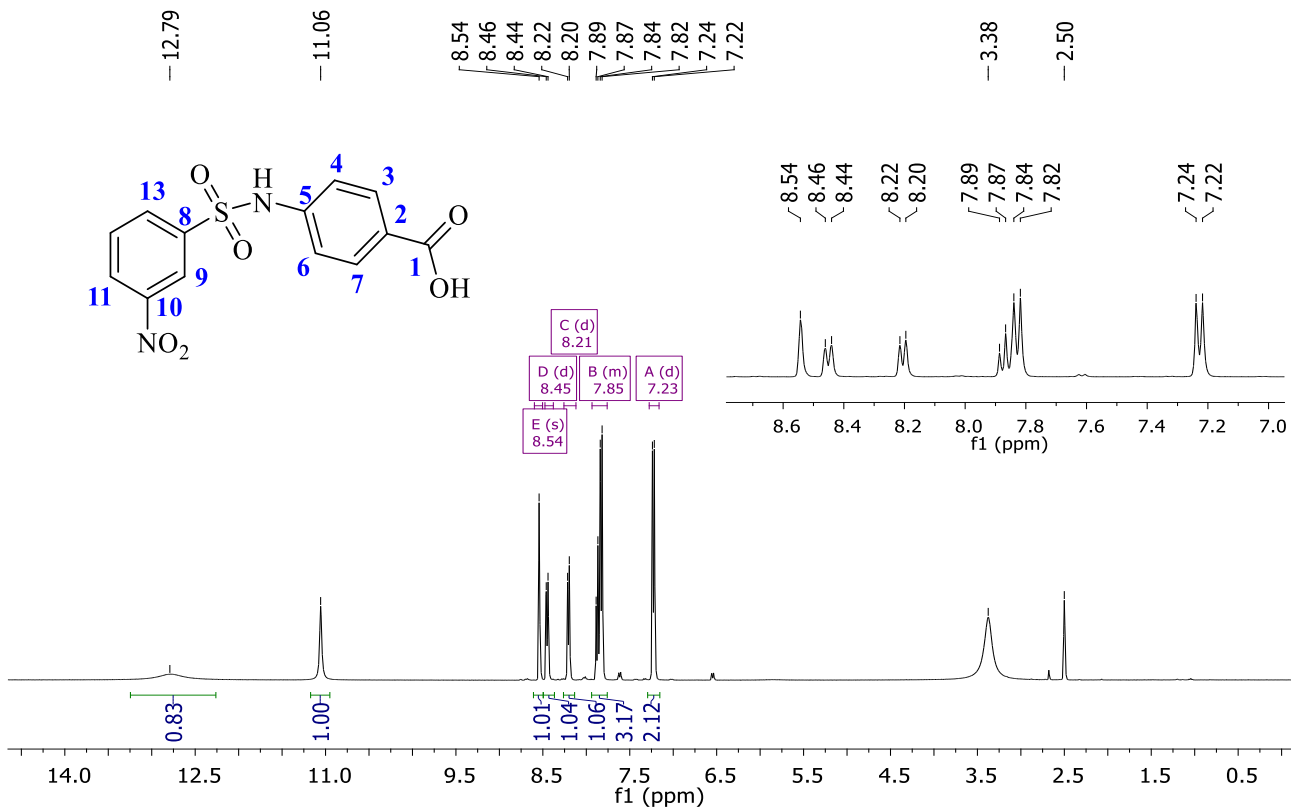
Espectro de RMN de  $^1H$  (400 MHz) do complexo  $[Ag(oHCl)_2]NO_3$  (5) em  $DMSO-d_6$ .



Espectro de RMN de  $^{13}C$  (400 MHz) do complexo  $[Ag(oHCl)_2]NO_3$  (5) em  $DMSO-d_6$ .

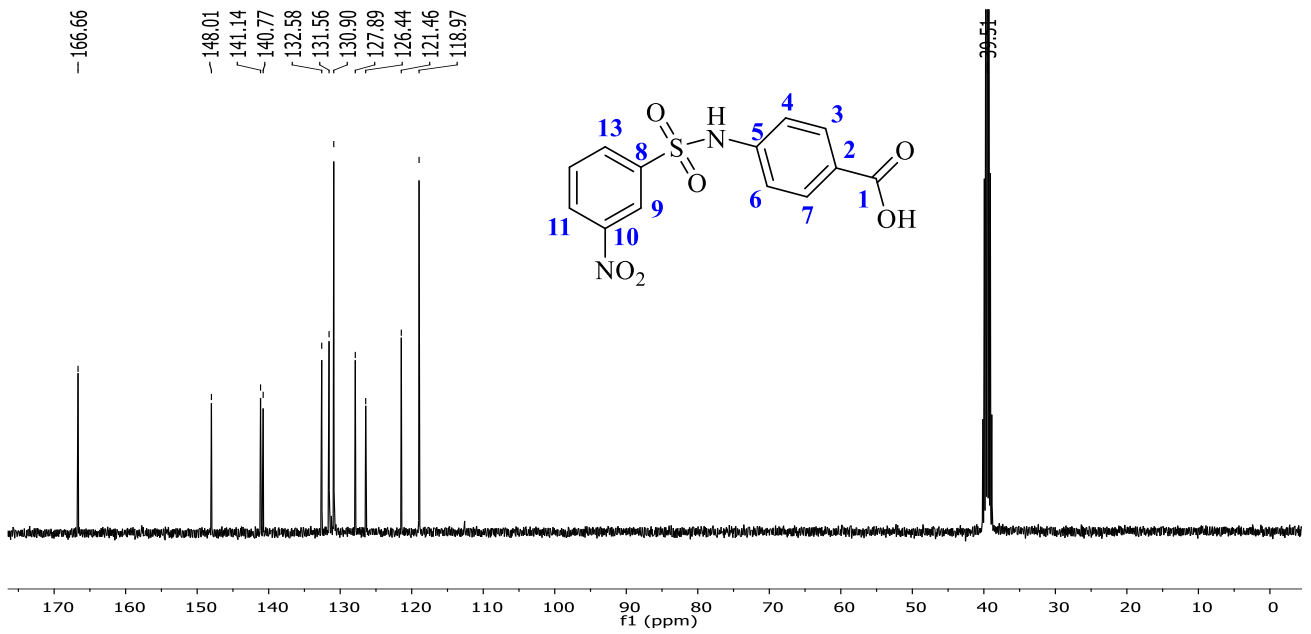


Subespectro de DEPT-135 (400 MHz) do complexo  $[Ag(oHCl)_2]NO_3$  (5) em  $DMSO-d_6$ .

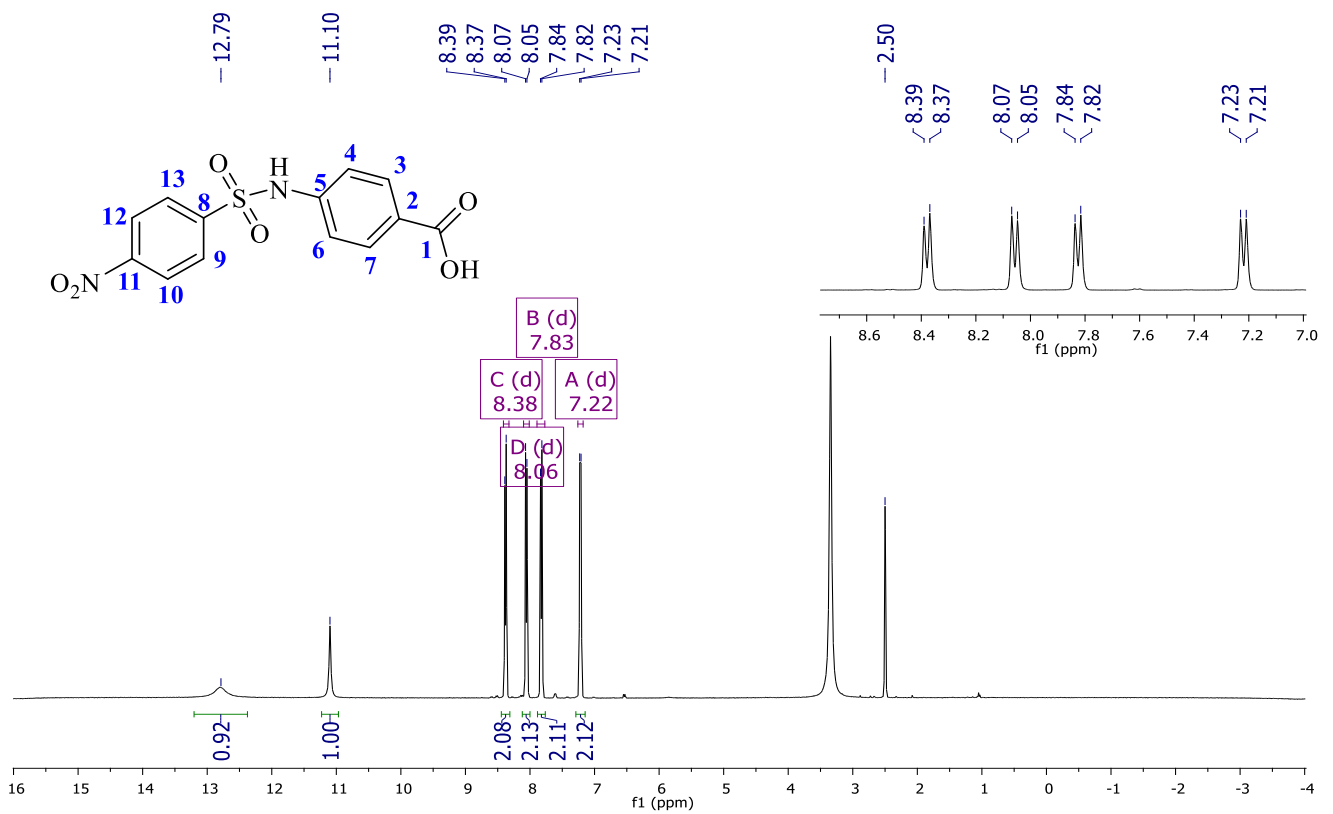


Espectro de RMN de  $^1H$  (400 MHz) do ligante MH1 em  $DMSO-d_6$ .

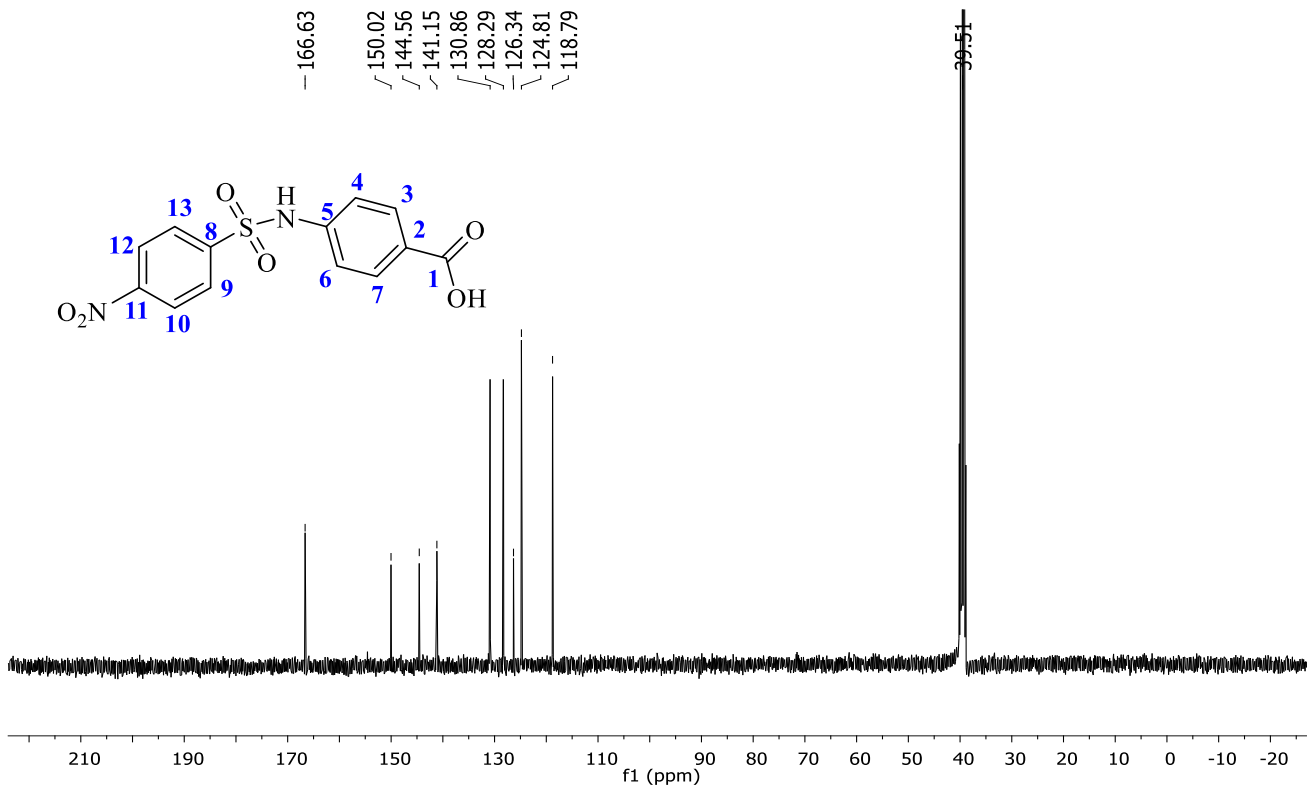




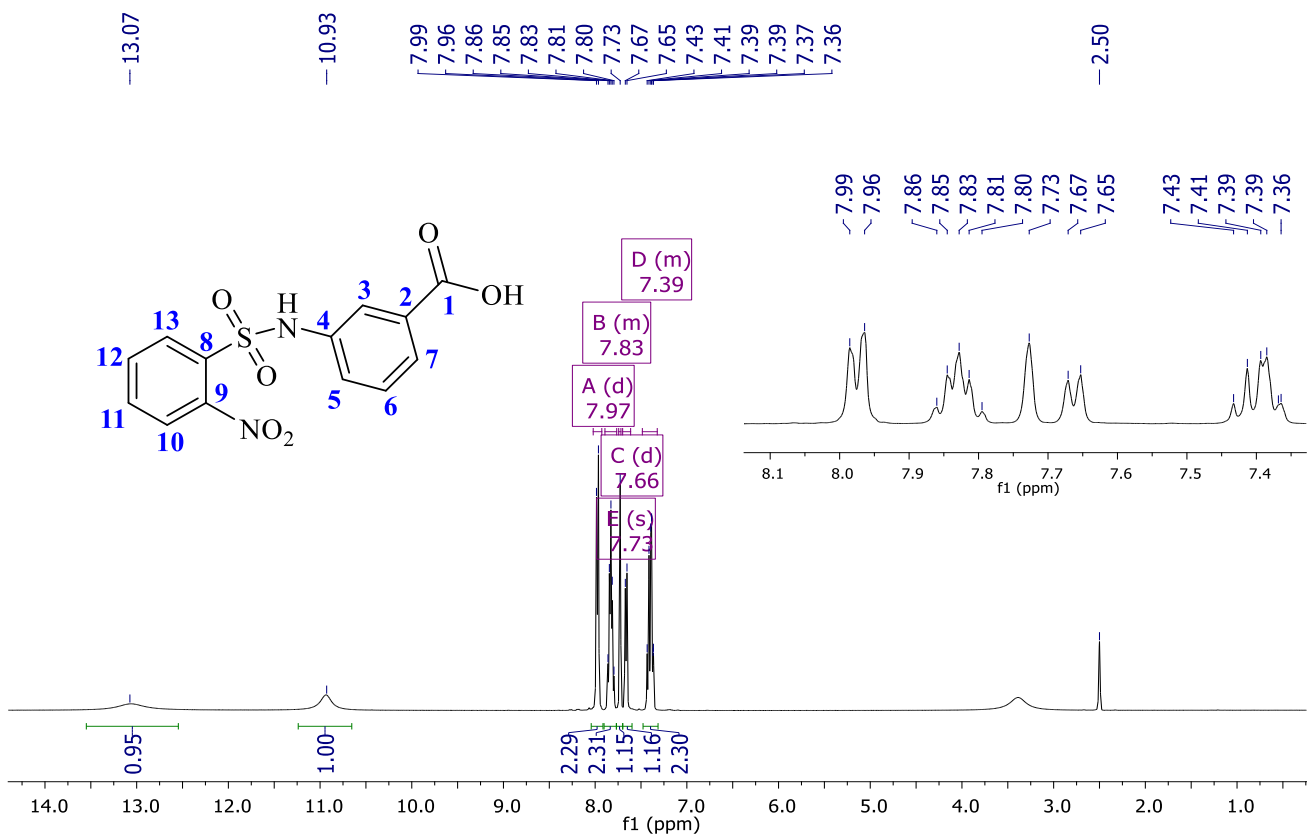
Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (400 MHz) do ligante MH1 em DMSO-*d*<sub>6</sub>.



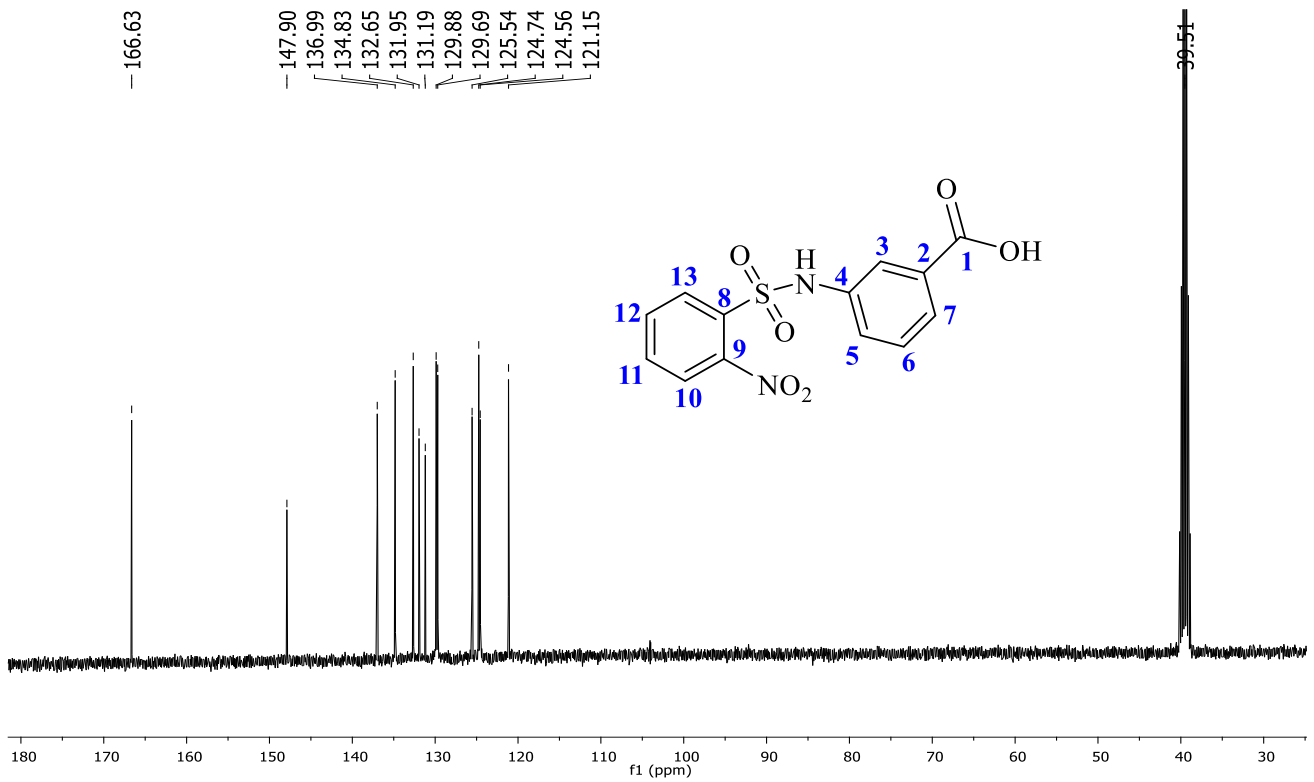
Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz) do ligante MH2 em DMSO-*d*<sub>6</sub>.



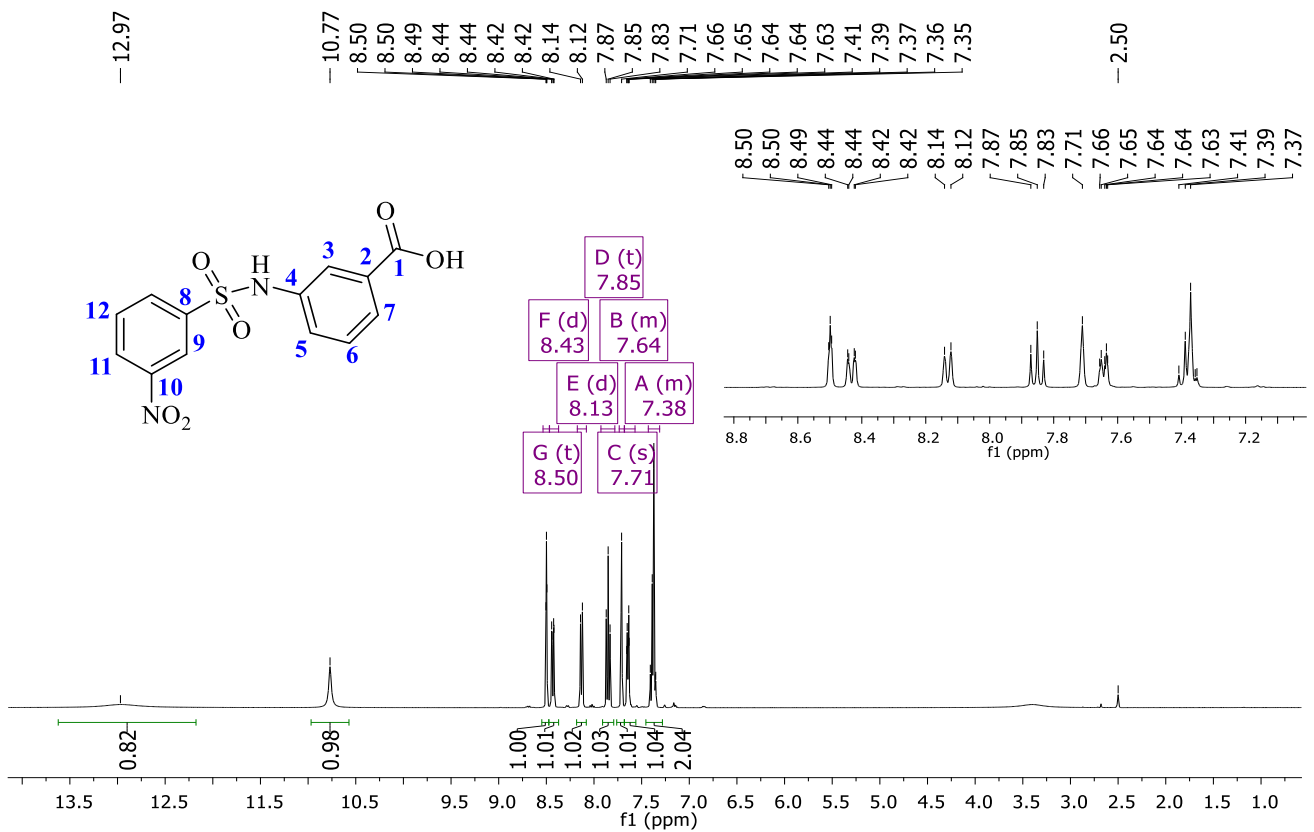
Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (400 MHz) do ligante MH2 em DMSO-*d*<sub>6</sub>.



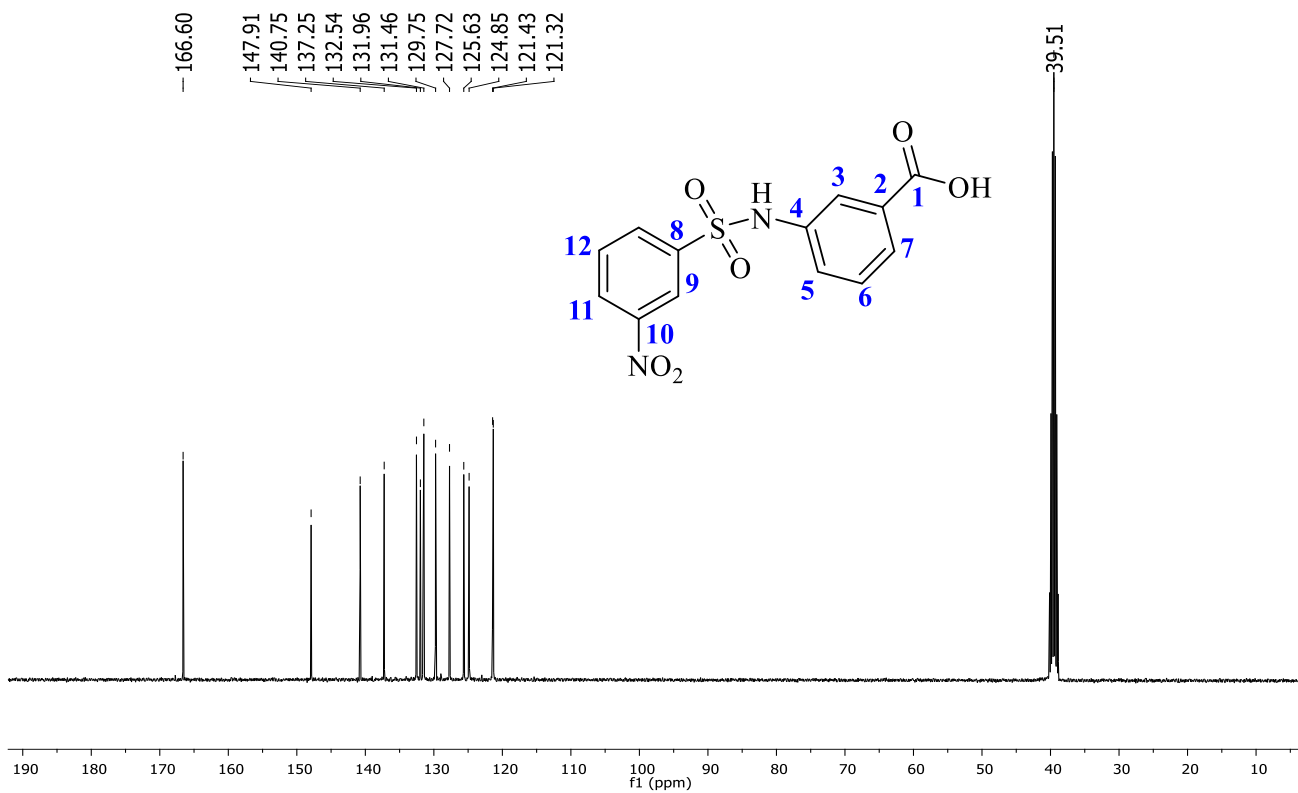
Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz) do ligante MH3 em DMSO-*d*<sub>6</sub>.



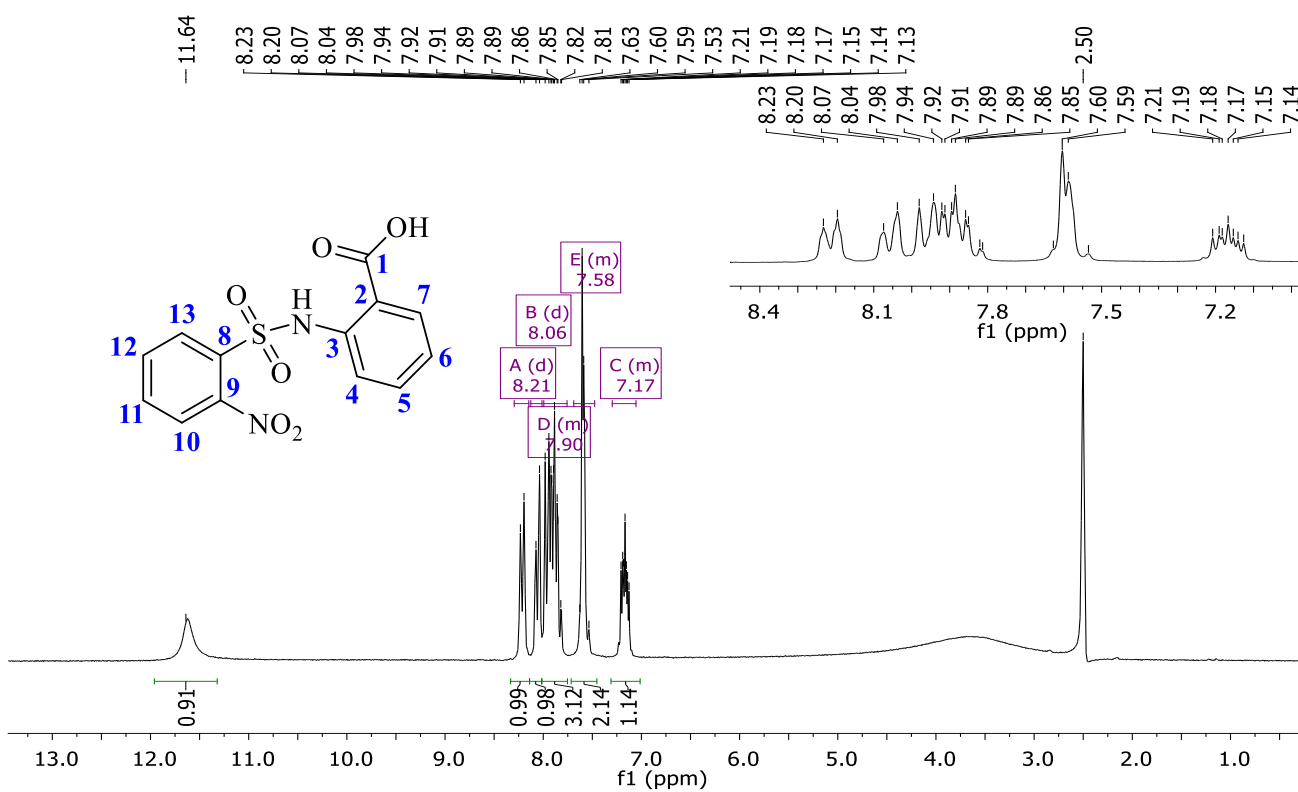
Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (400 MHz) do ligante MH3 em DMSO-*d*<sub>6</sub>.



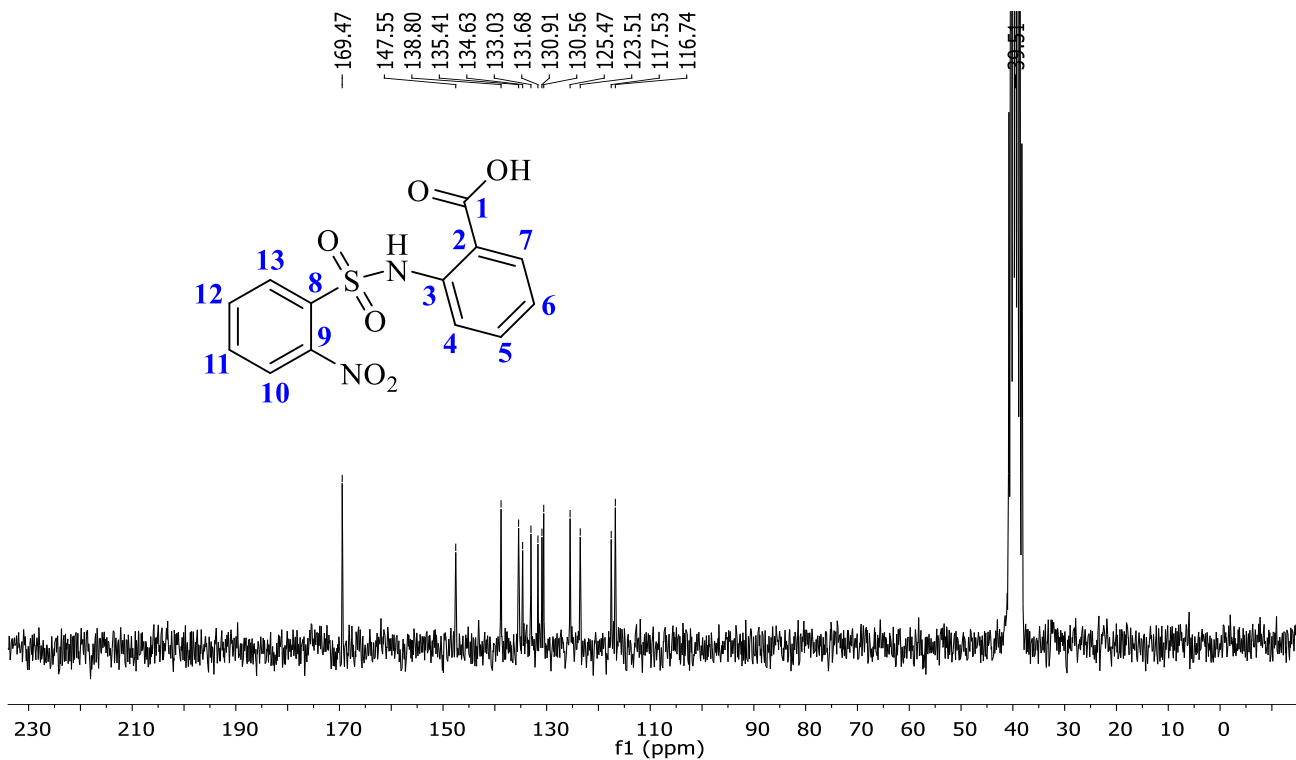
Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz) do ligante MH4 em DMSO-*d*<sub>6</sub>.



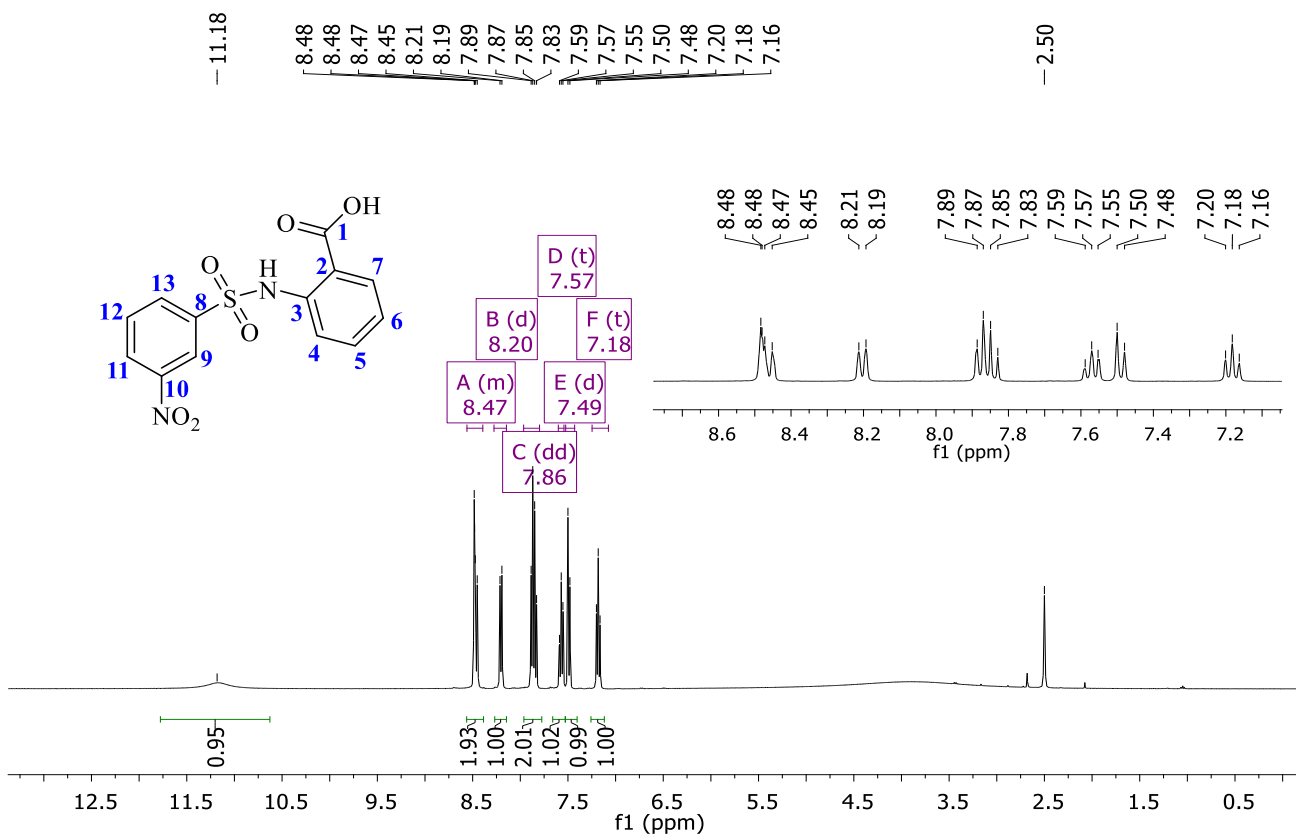
Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (400 MHz) do ligante MH4 em DMSO-*d*<sub>6</sub>.



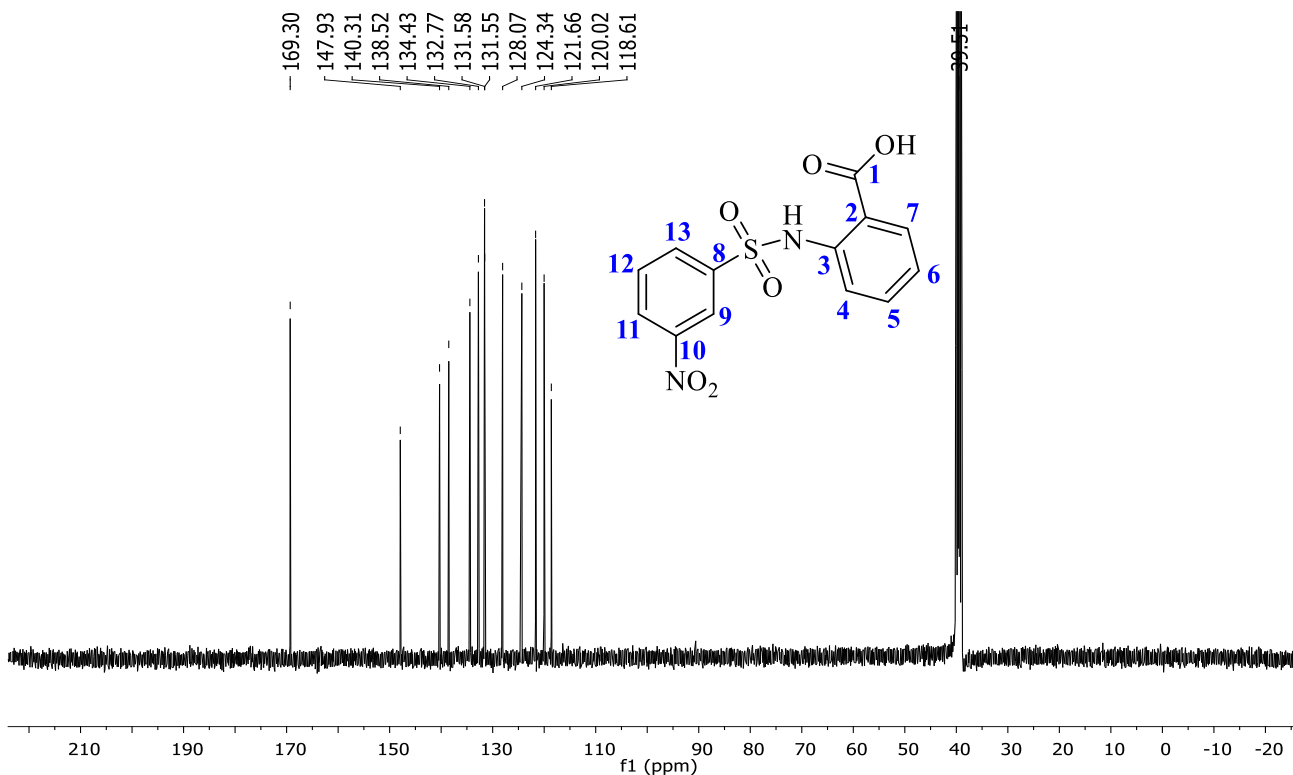
Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz) do ligante MH5 em DMSO-*d*<sub>6</sub>.



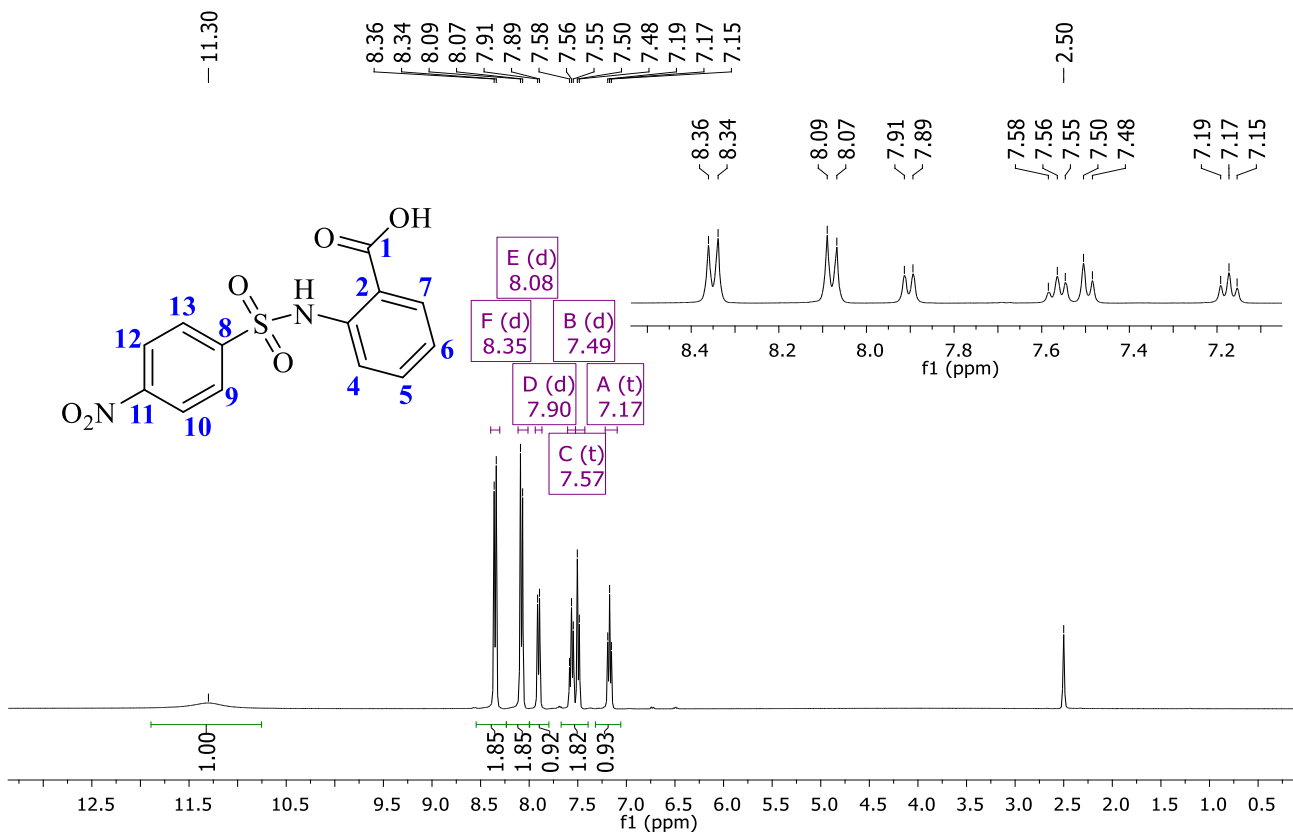
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (400 MHz) do ligante MH5 em  $\text{DMSO-}d_6$ .



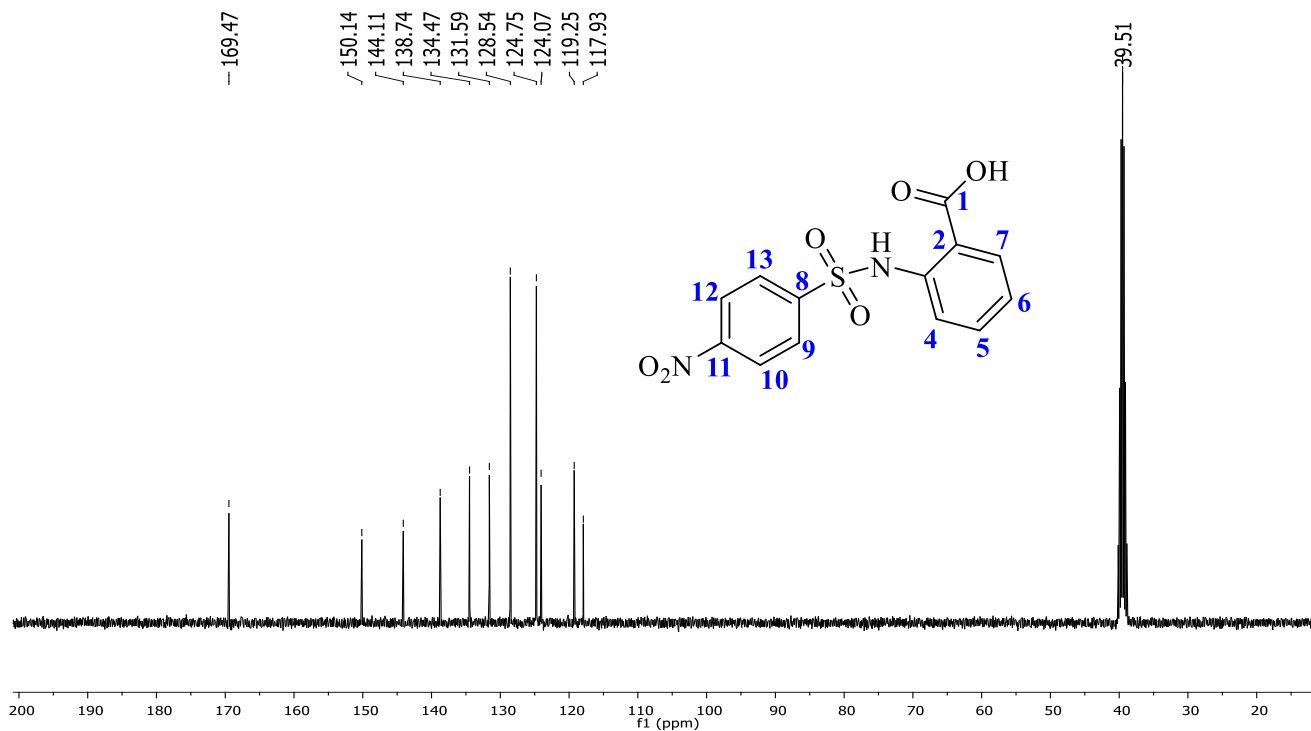
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz) do ligante MH6 em  $\text{DMSO-}d_6$ .



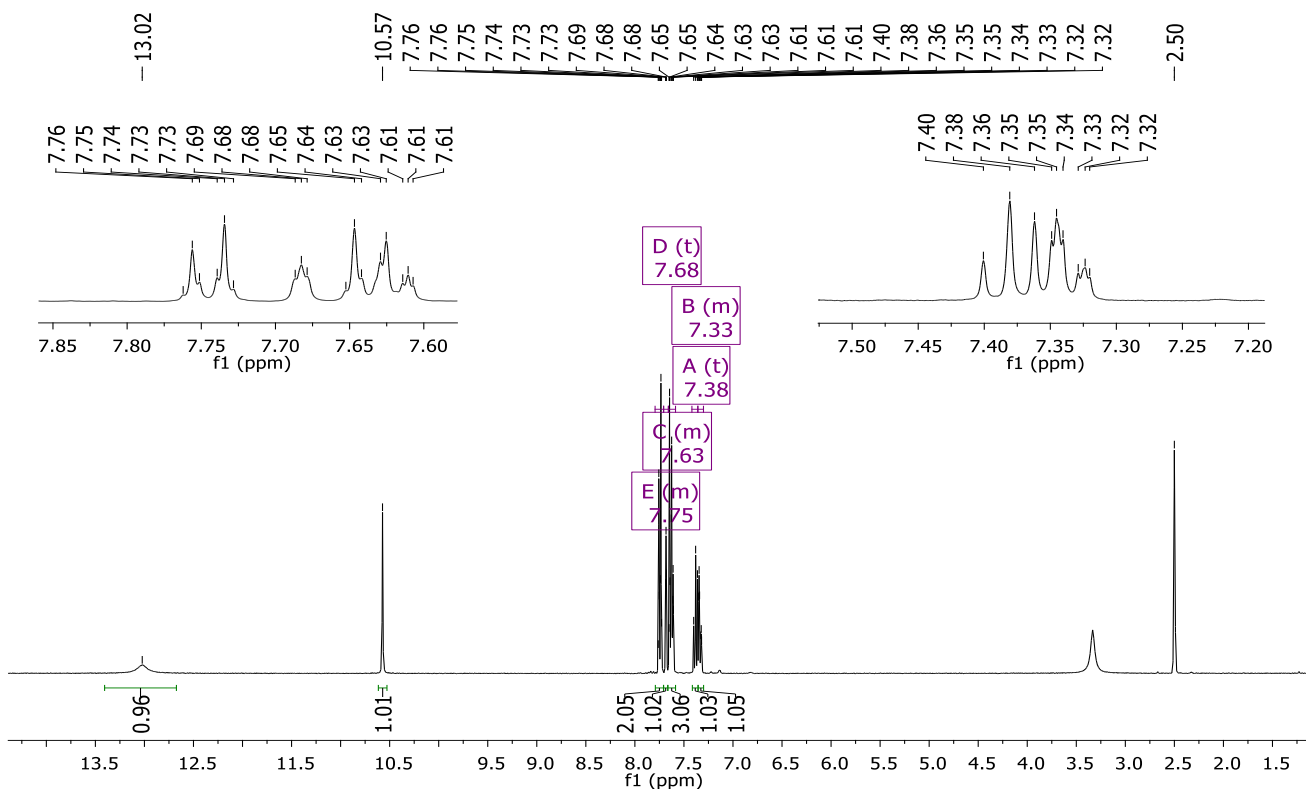
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (400 MHz) do ligante MH6 em  $\text{DMSO-}d_6$ .



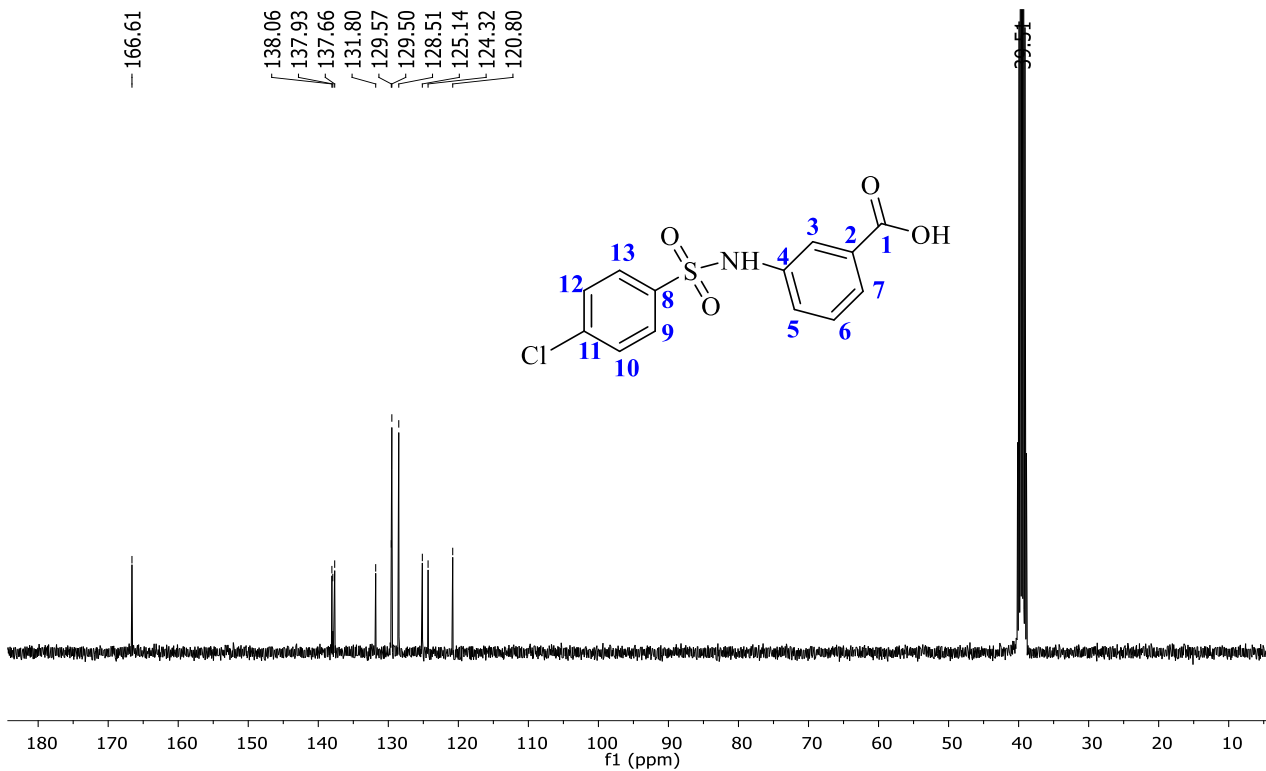
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz) do ligante MH7 em  $\text{DMSO-}d_6$ .



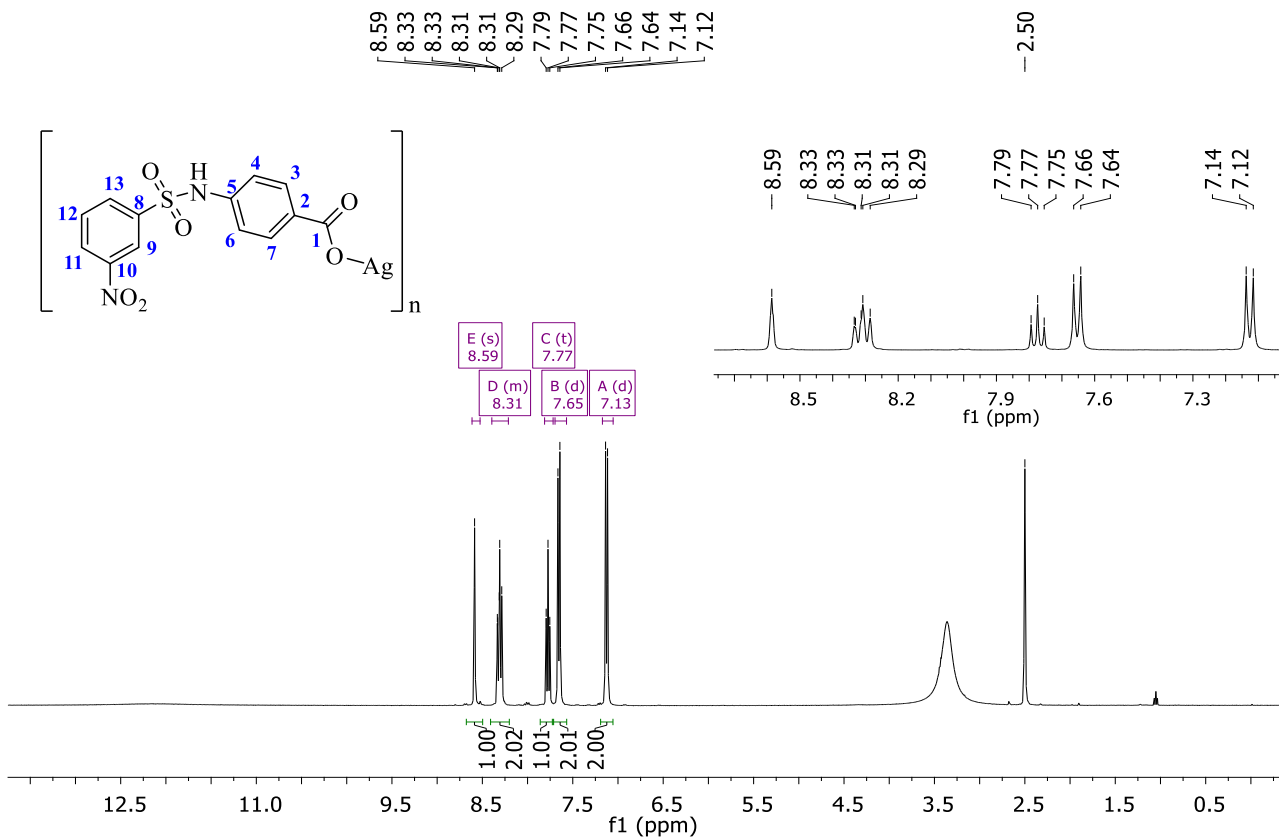
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (400 MHz) do ligante MH7 em  $\text{DMSO-}d_6$ .



Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz) do ligante MH8 em  $\text{DMSO-}d_6$ .

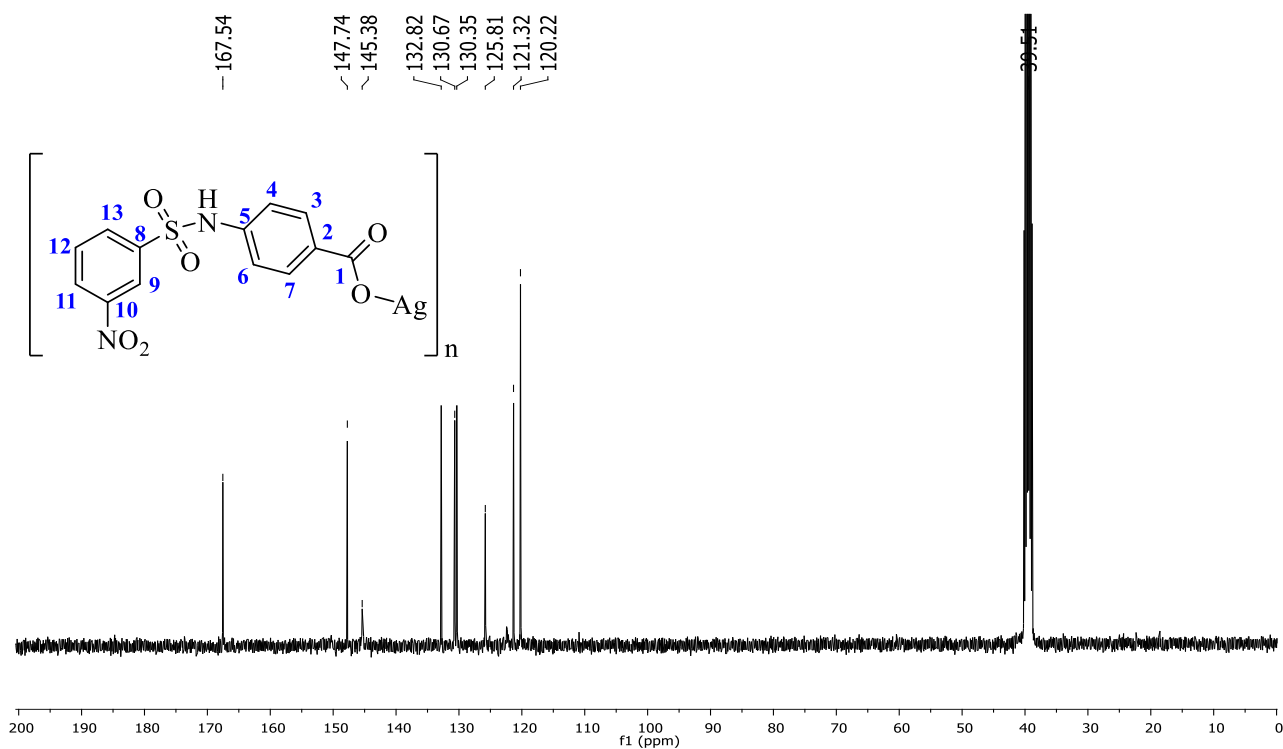


Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (400 MHz) do ligante MH8 em  $\text{DMSO-}d_6$ .

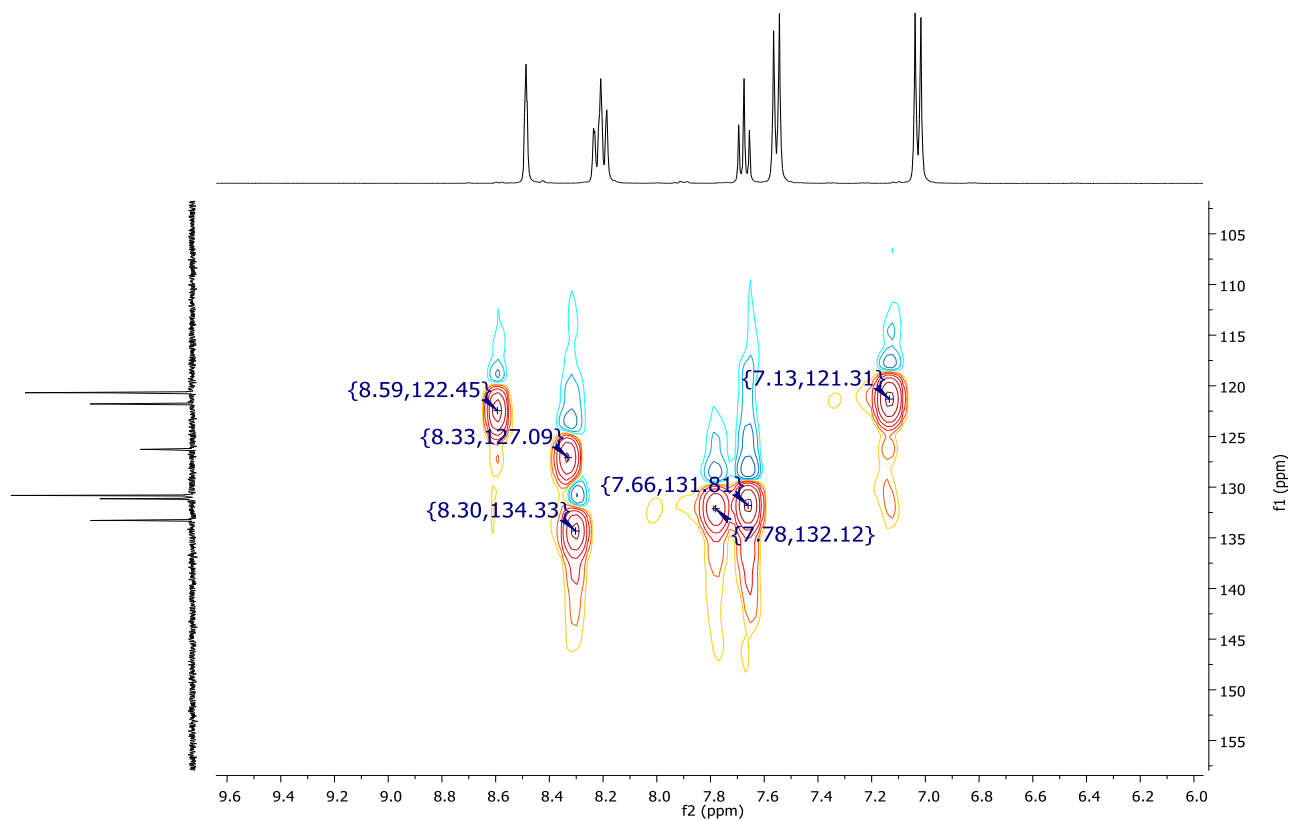


Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz) do complexo  $\text{AgMH1}$  (**6**) em  $\text{DMSO-}d_6$ .

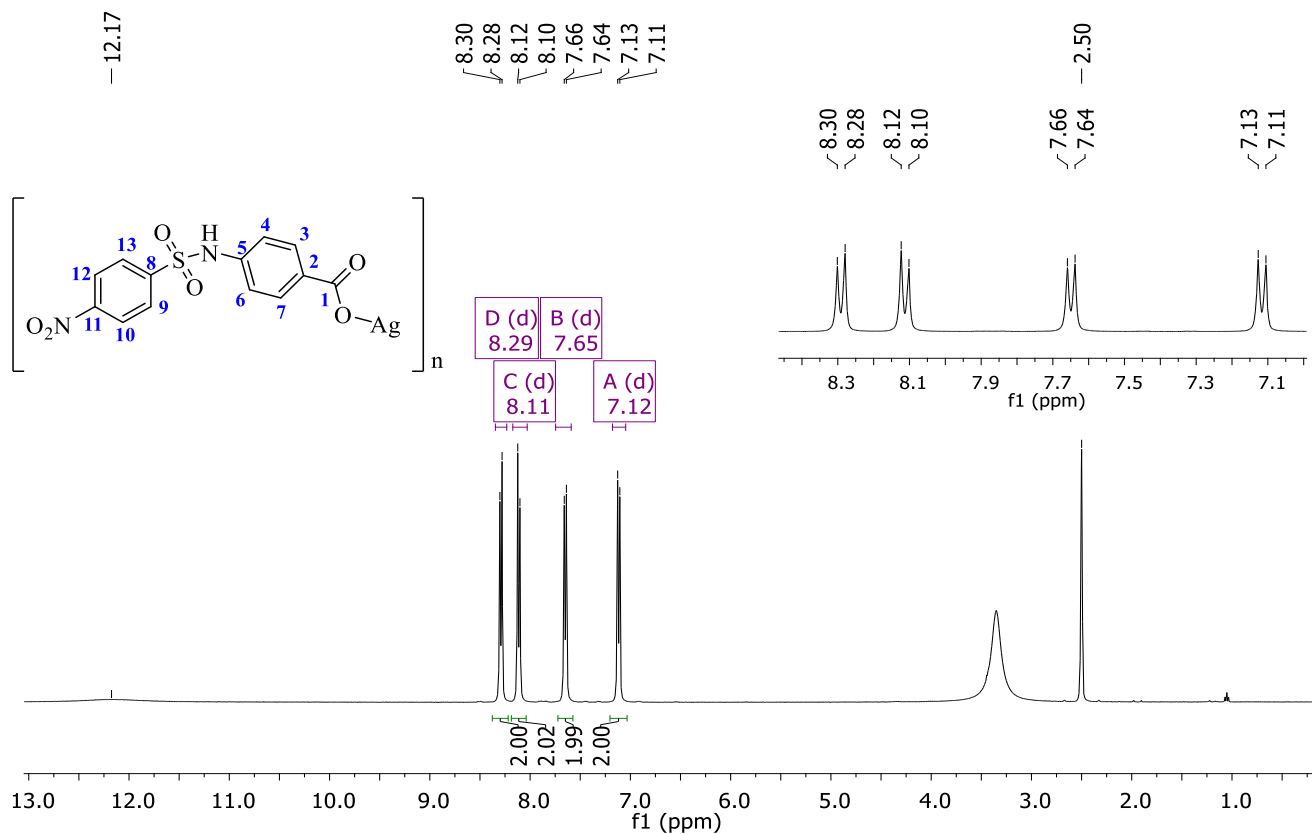




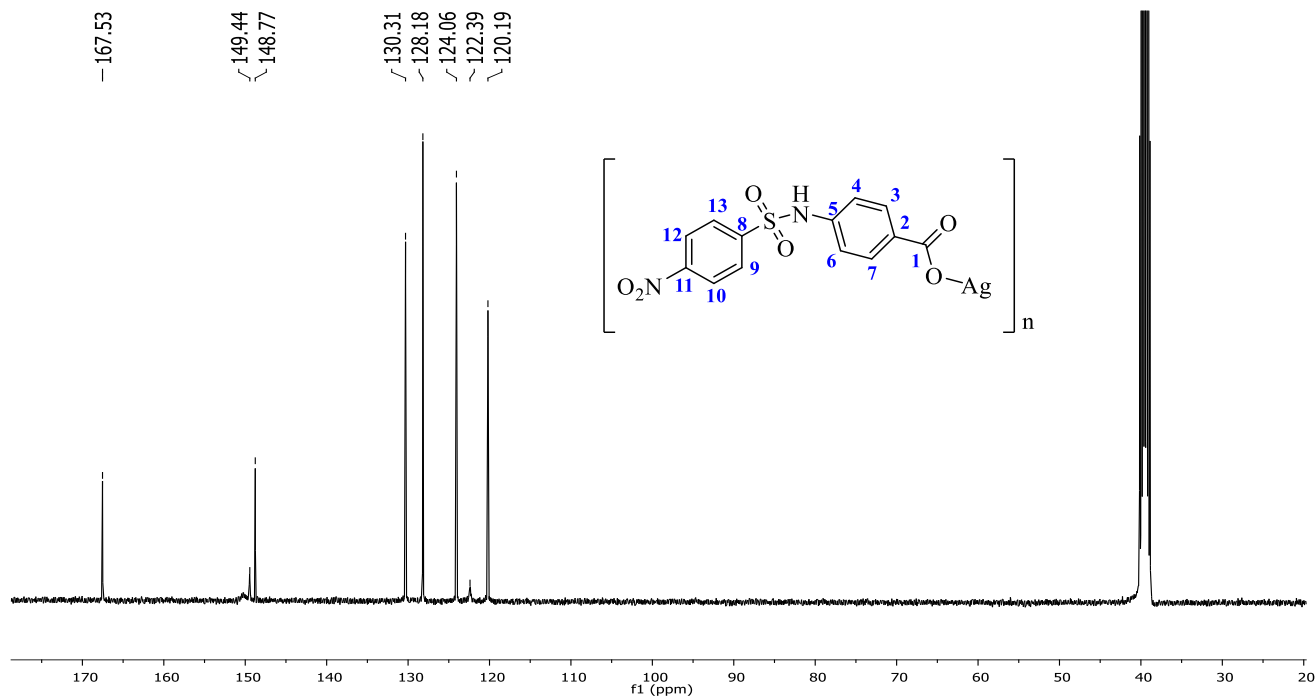
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (400 MHz) do complexo AgMH1 (6) em DMSO- $d_6$ .



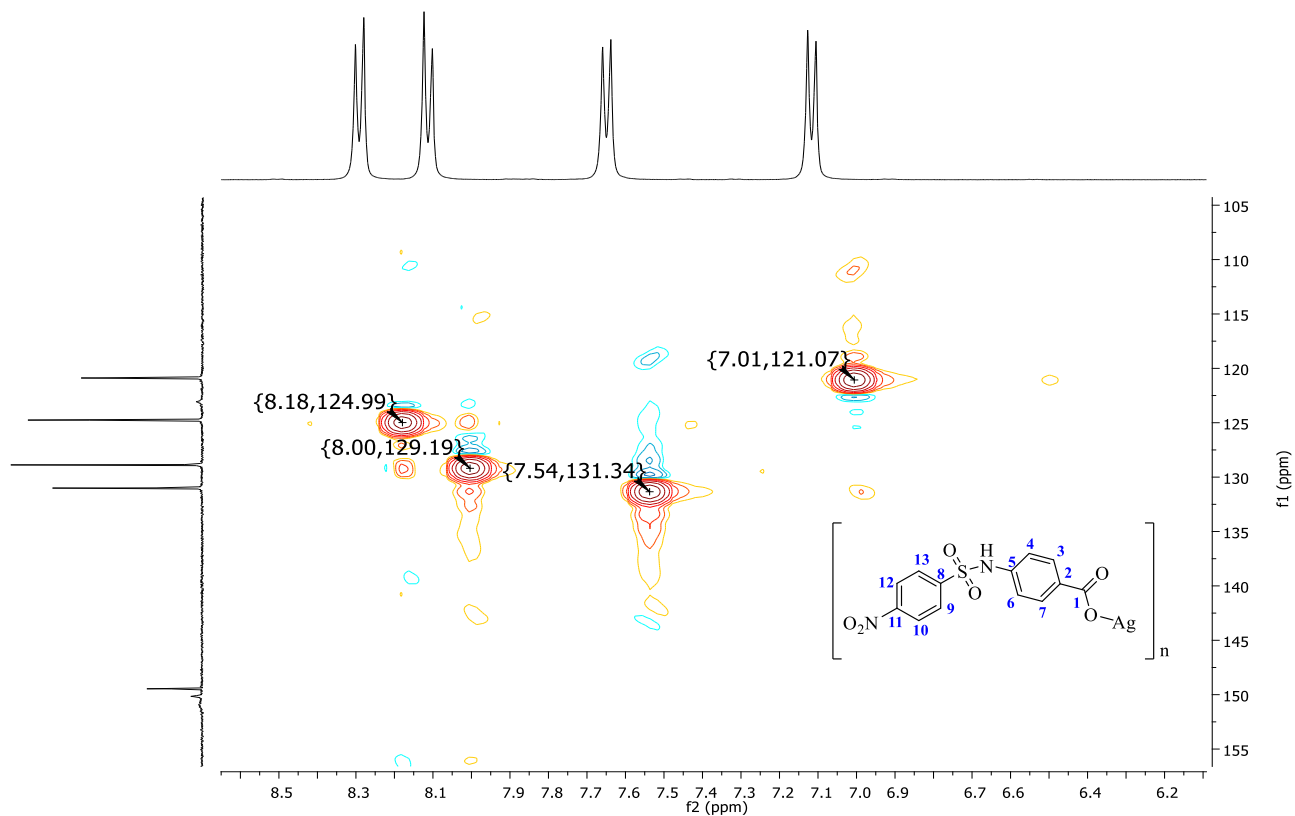
Expansão do mapa de contornos HSQC (400 MHz) do complexo AgMH1 (6) em DMSO- $d_6$ .



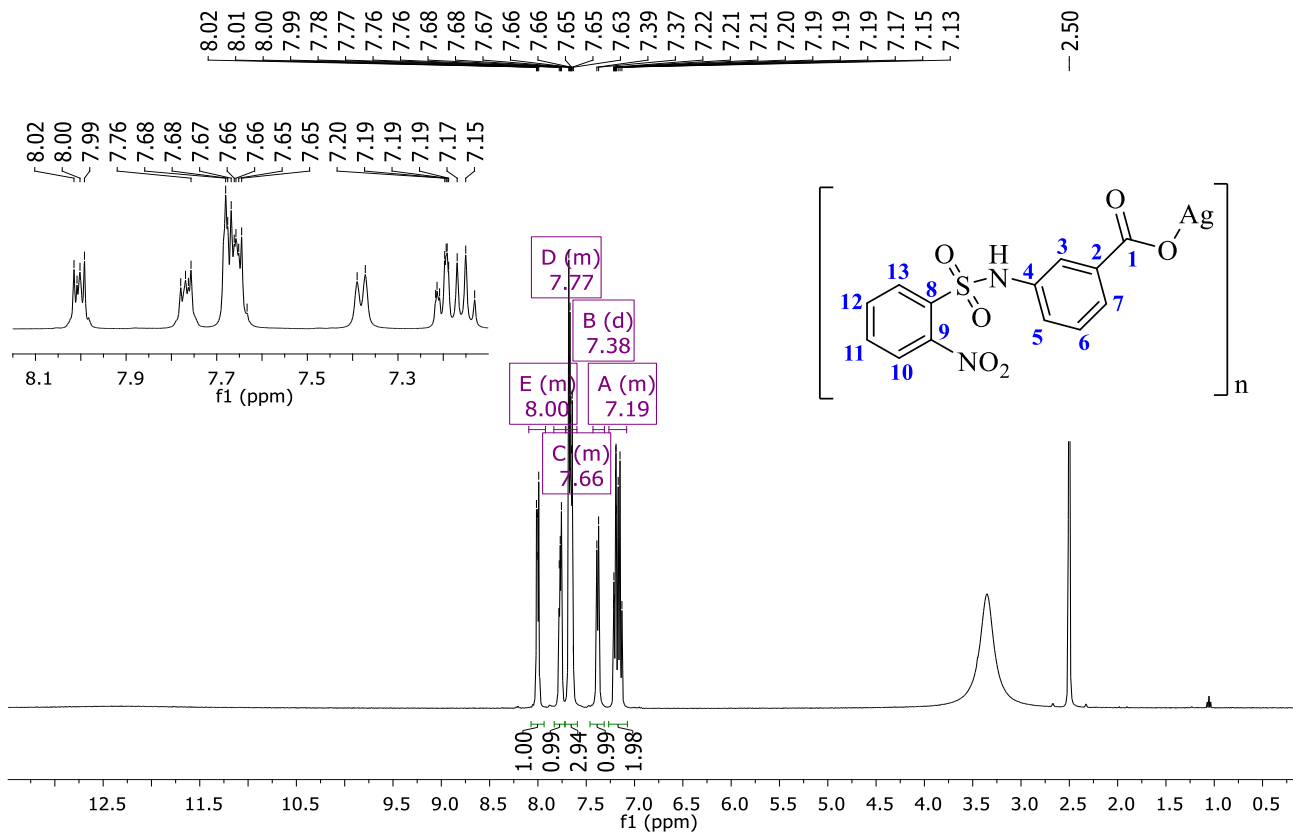
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz) do complexo  $\text{AgMH}_2$  (7) em  $\text{DMSO-}d_6$ .



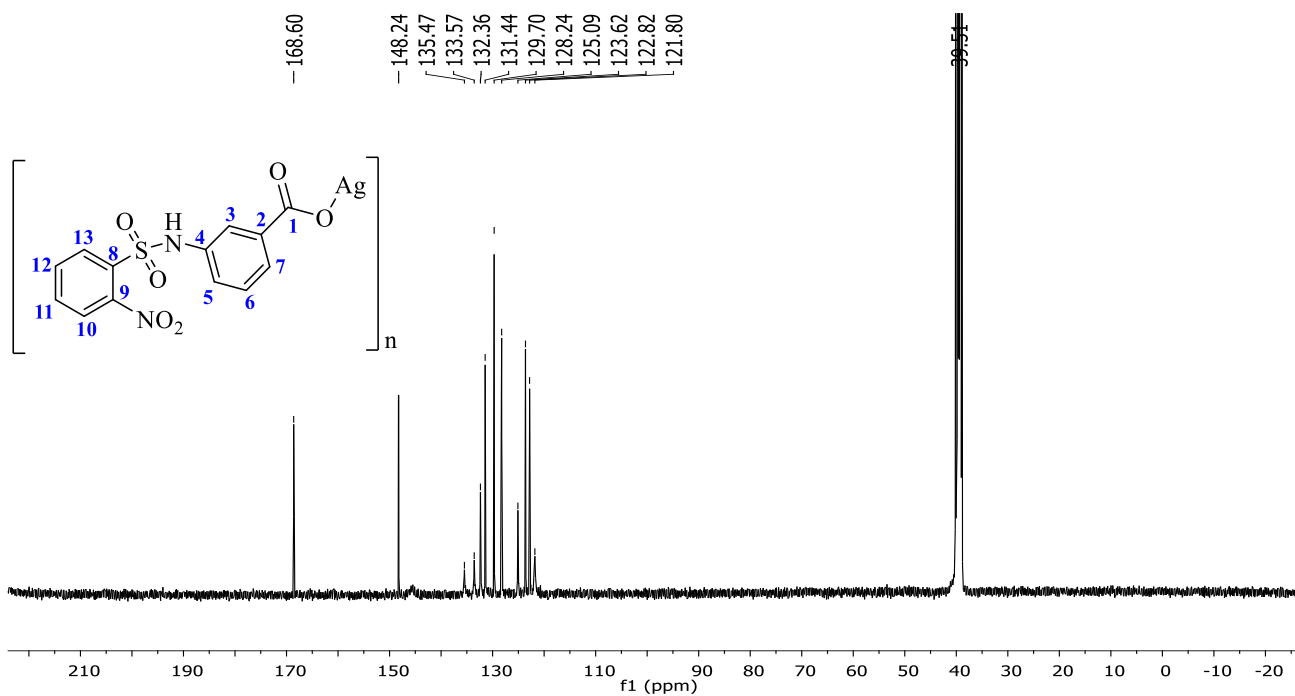
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (400 MHz) do complexo  $\text{AgMH}_2$  (7) em  $\text{DMSO-}d_6$ .



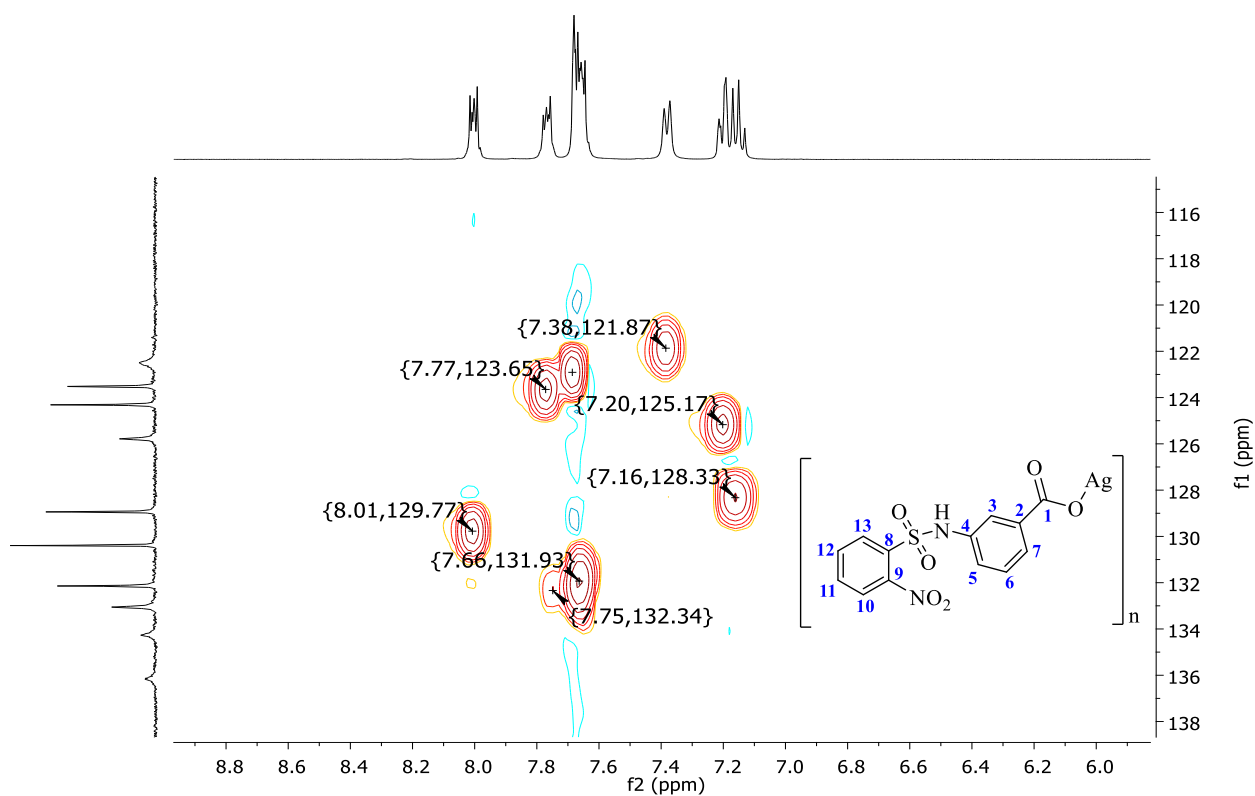
Expansão do mapa de contornos HSQC (400 MHz) do complexo AgMH2 (**7**) em DMSO-*d*<sub>6</sub>.



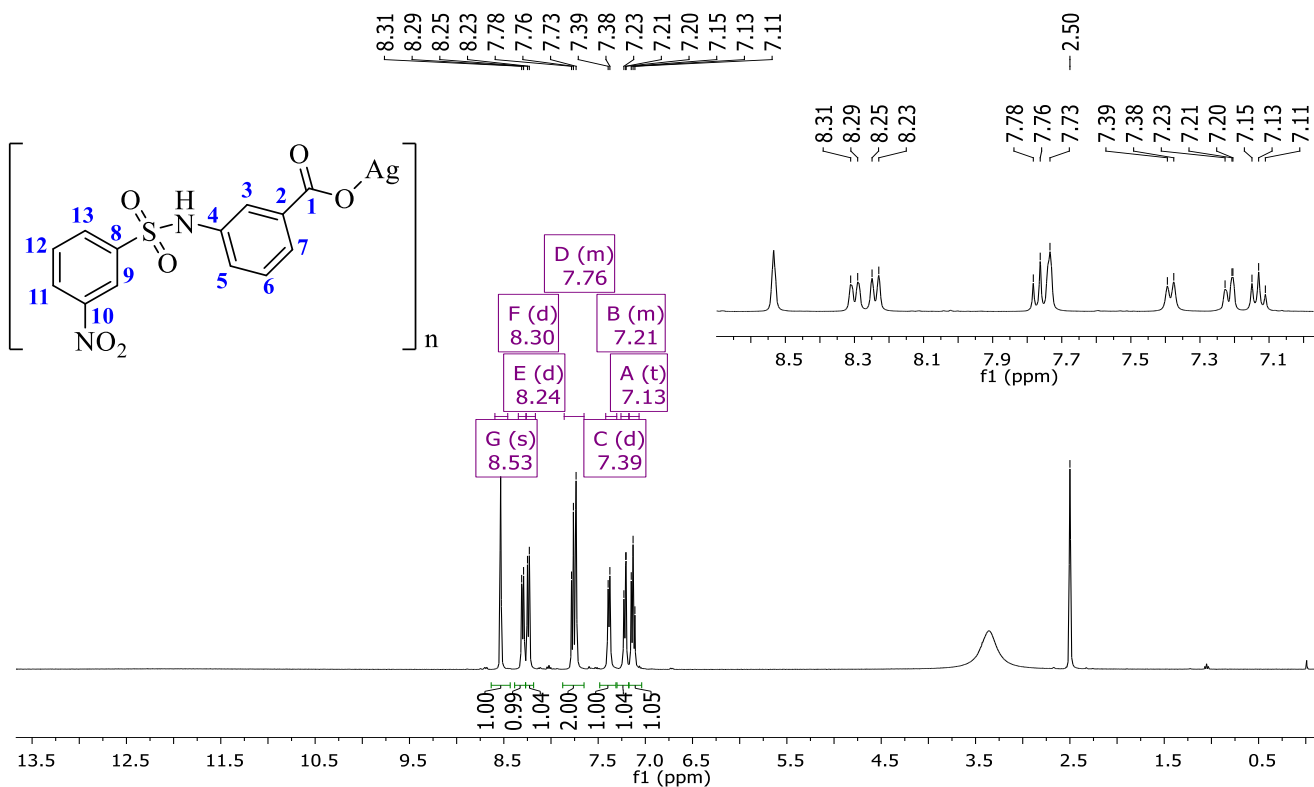
Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz) do complexo AgMH3 (**8**) em DMSO-*d*<sub>6</sub>.



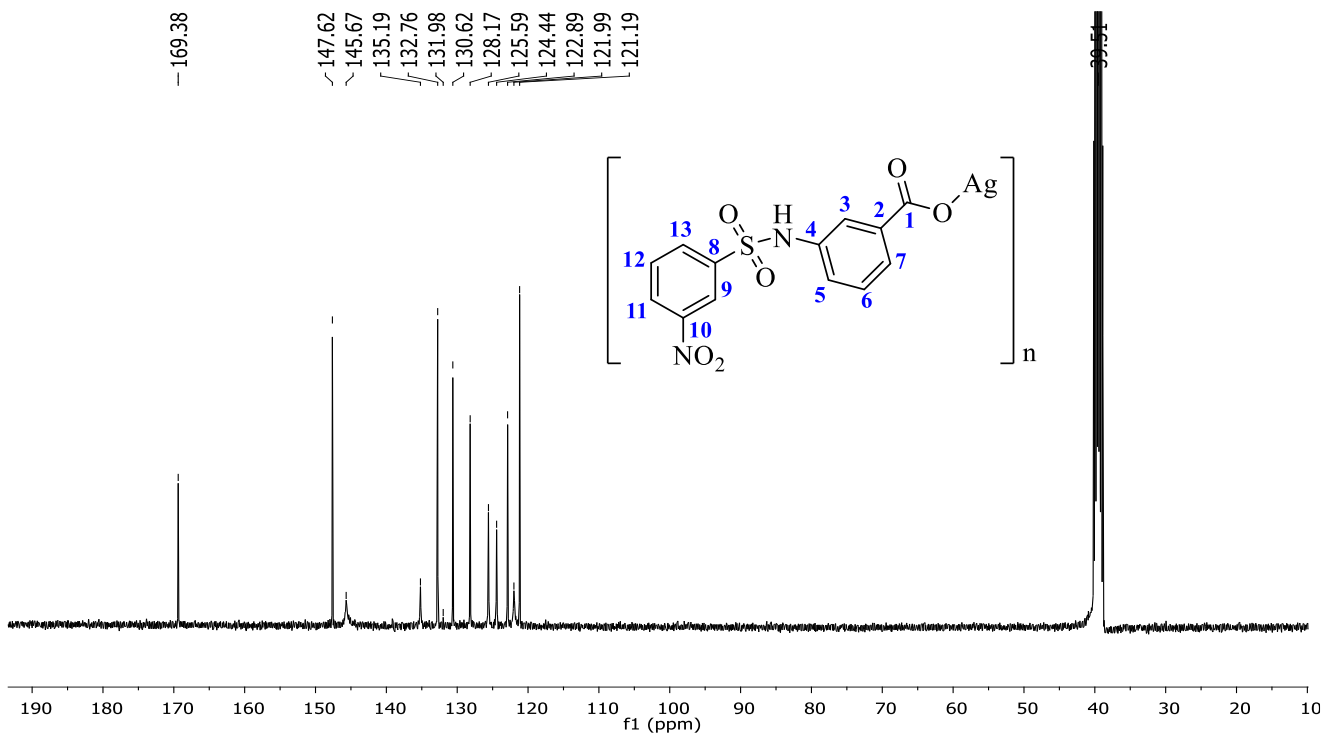
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (400 MHz) do complexo  $\text{AgMH}_3$  (**8**) em  $\text{DMSO-}d_6$ .



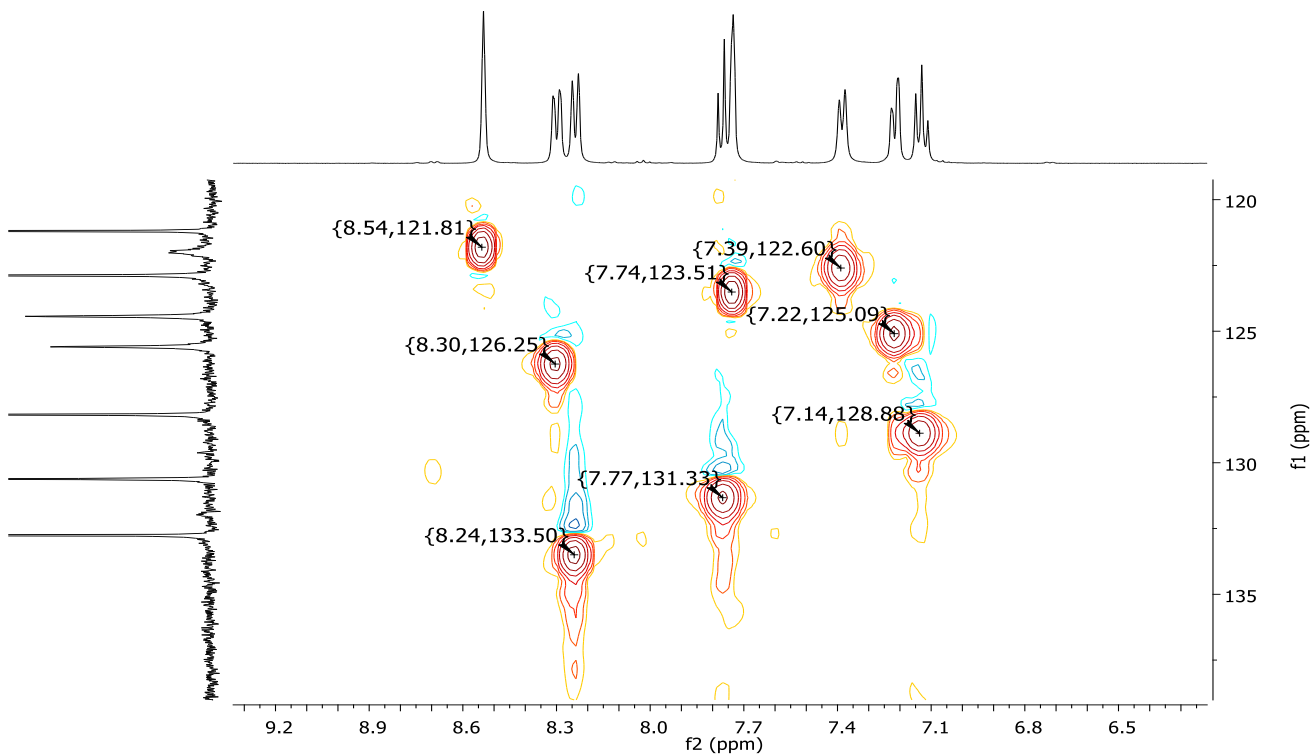
Expansão do mapa de contornos HSQC (400 MHz) do complexo  $\text{AgMH}_3$  (**8**) em  $\text{DMSO-}d_6$ .



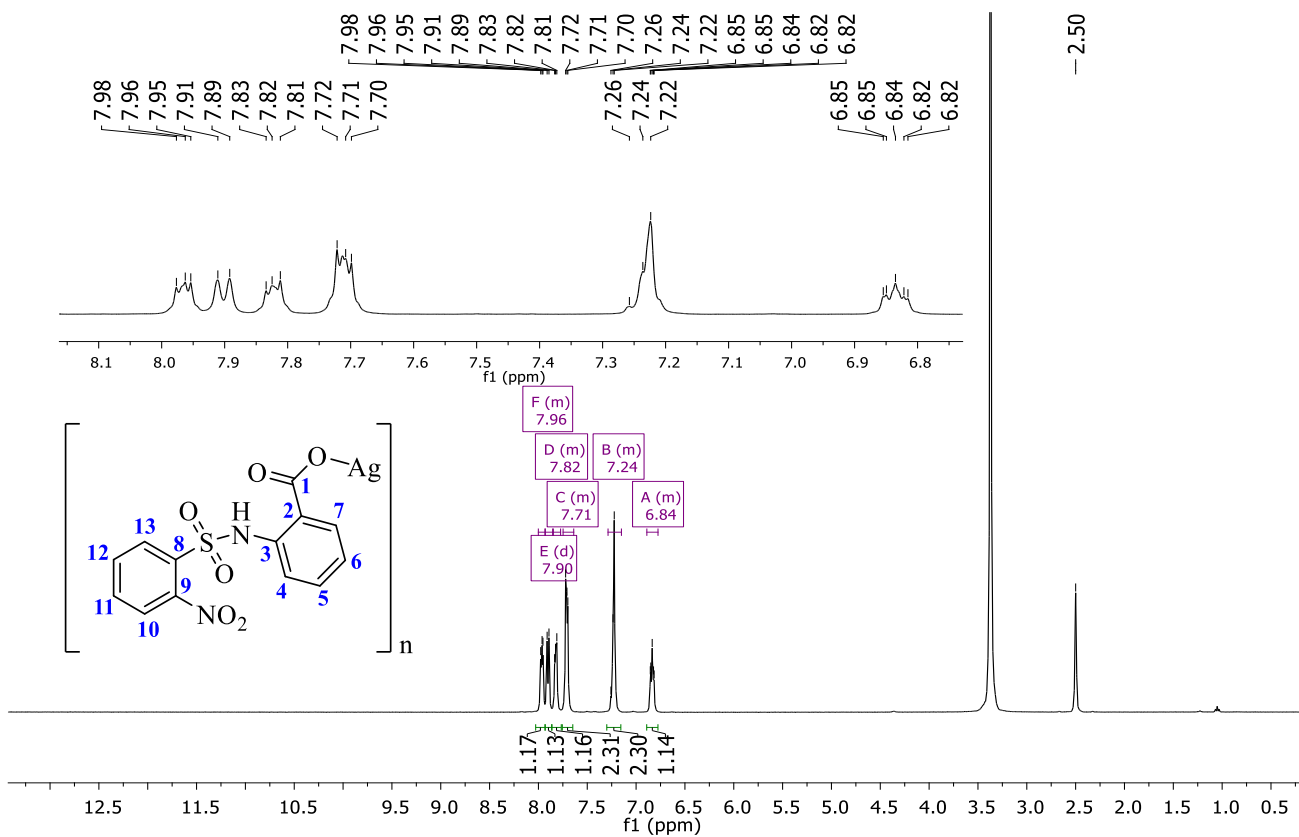
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz) do complexo AgMH4 (9) em  $\text{DMSO-}d_6$ .



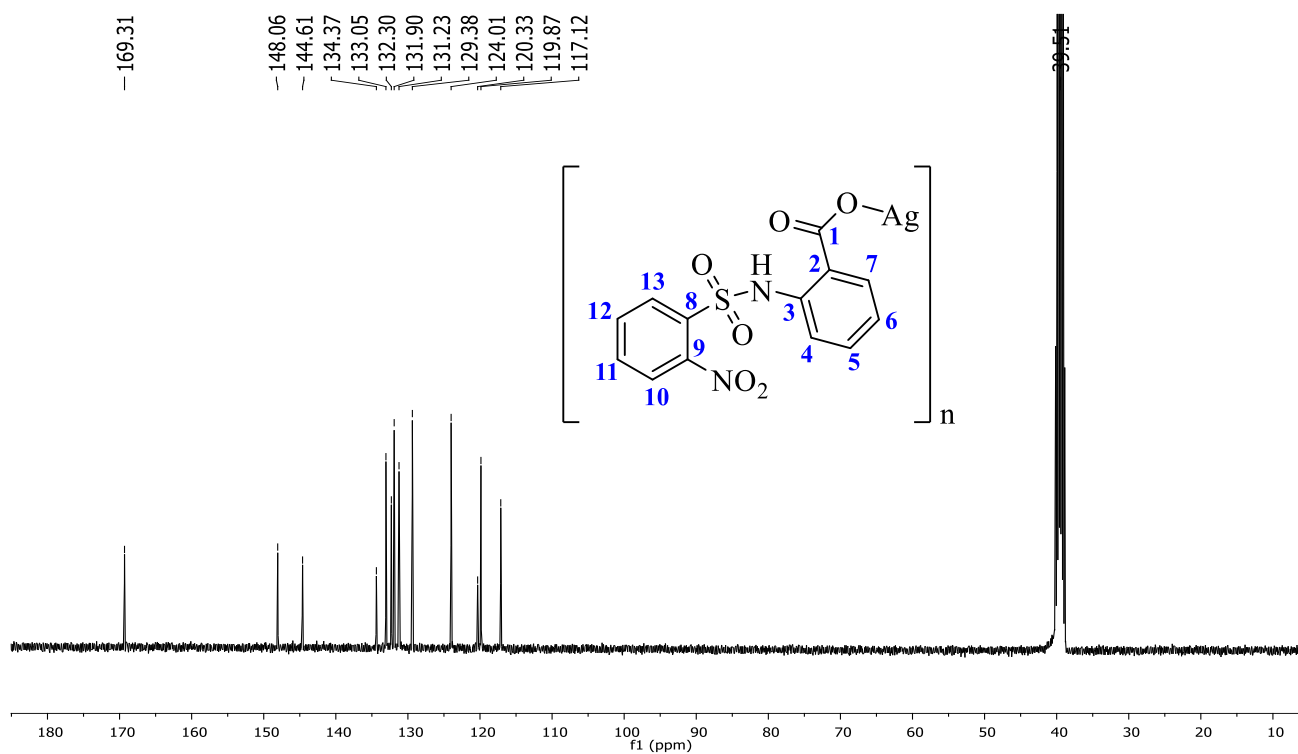
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (400 MHz) do complexo AgMH4 (9) em  $\text{DMSO-}d_6$ .



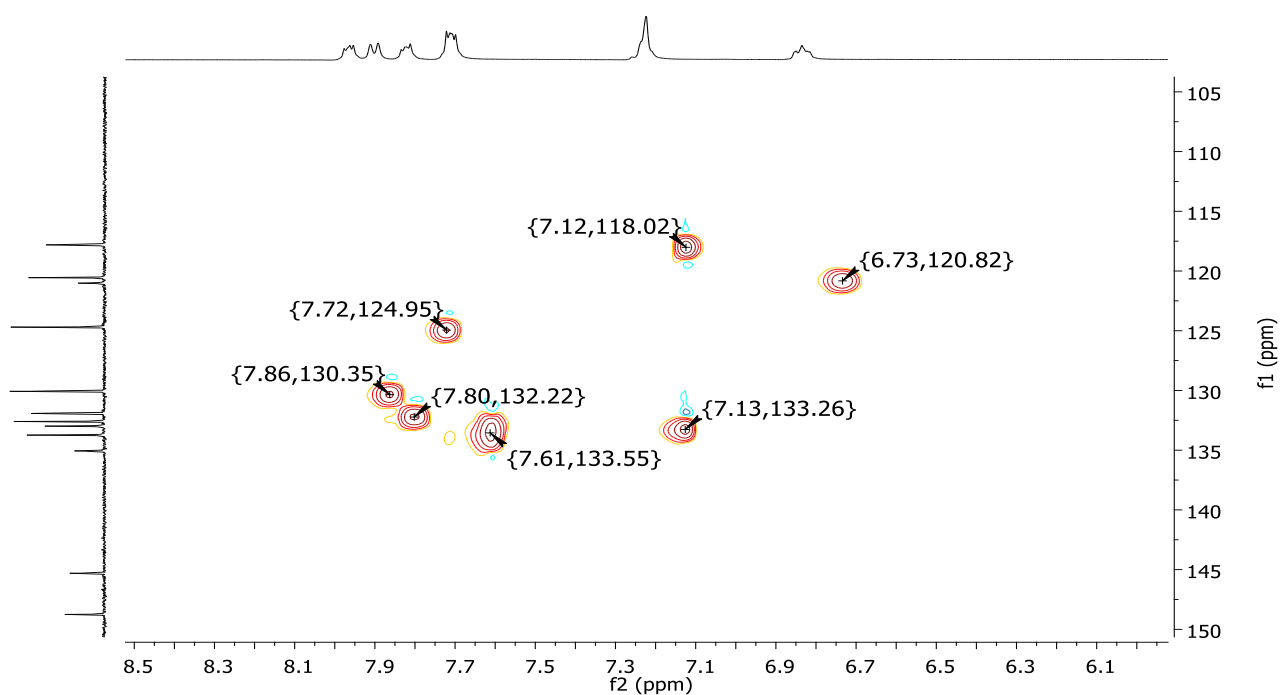
Expansão do mapa de contornos HSQC (400 MHz) do complexo AgMH4 (**9**) em DMSO-*d*<sub>6</sub>.



Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz) do complexo AgMH5 (**10**) em DMSO-*d*<sub>6</sub>.



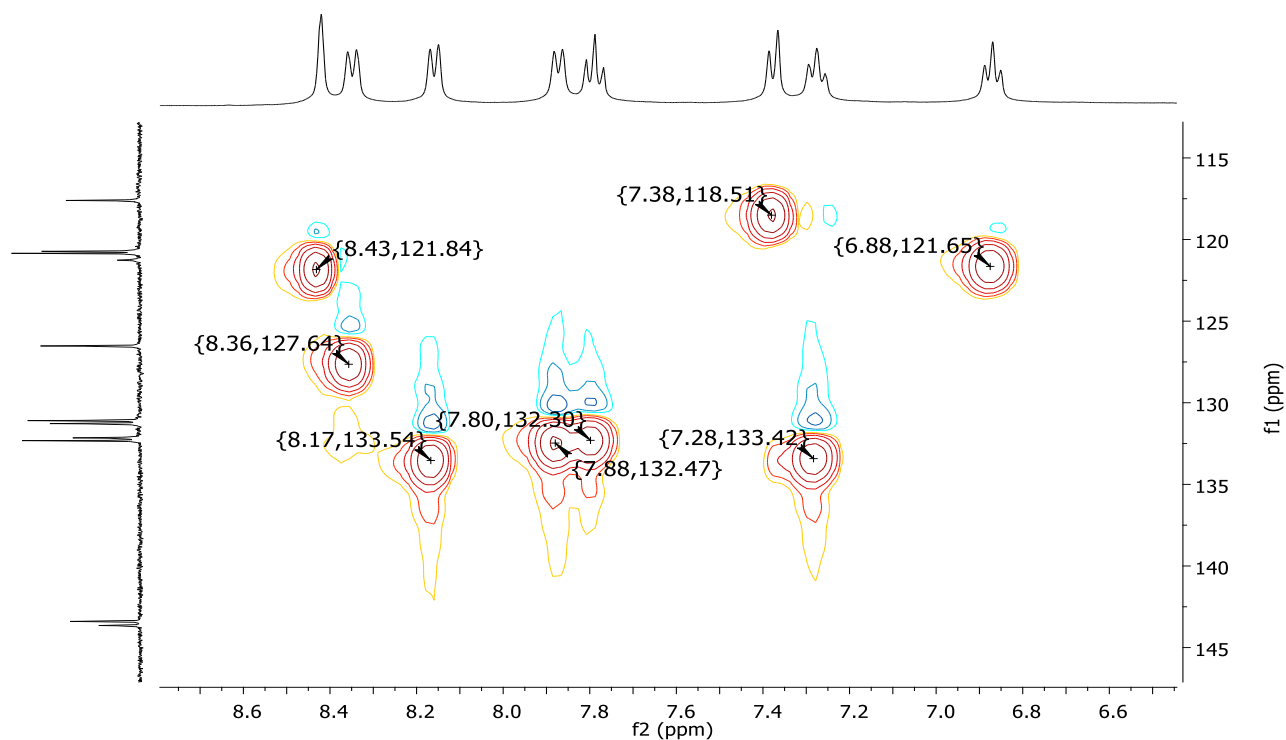
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (400 MHz) do complexo AgMH5 (**10**) em  $\text{DMSO-}d_6$ .



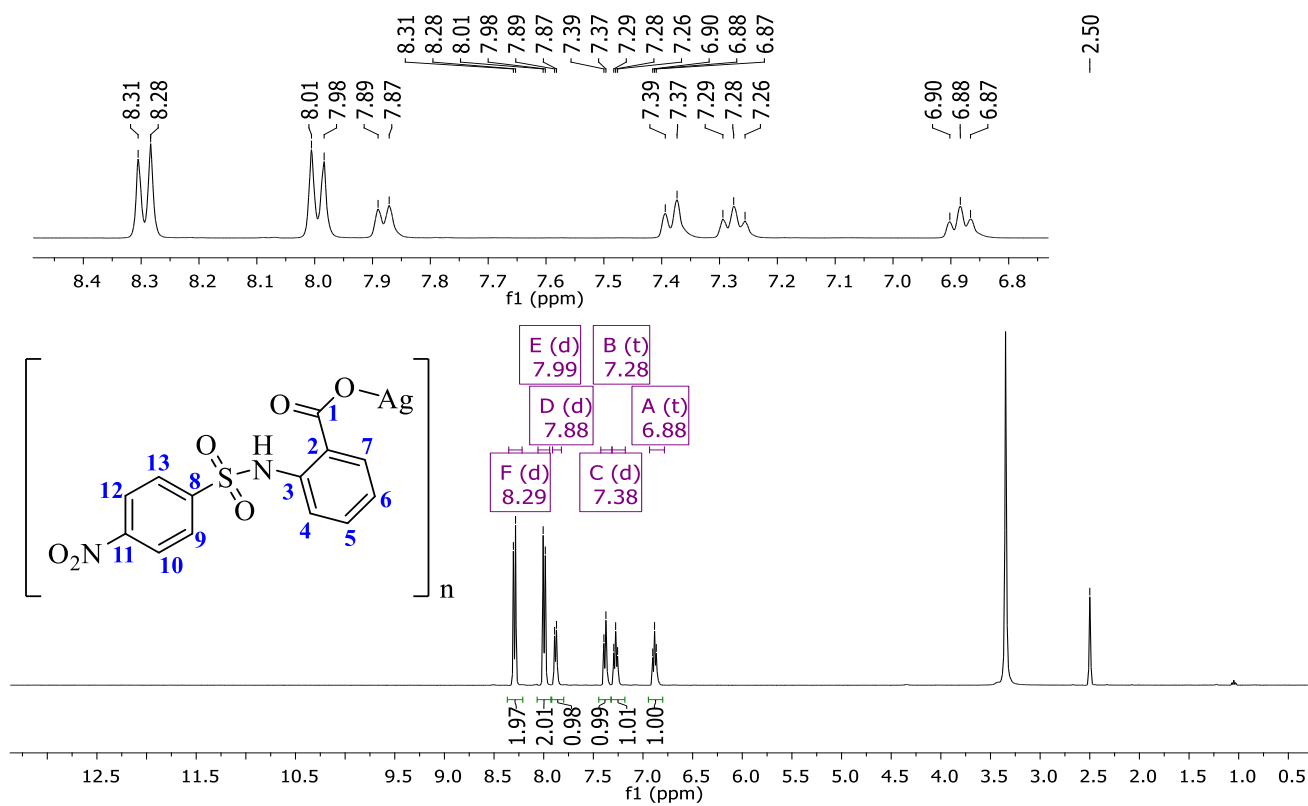
Expansão do mapa de contornos HSQC (400 MHz) do complexo AgMH5 (**10**) em  $\text{DMSO-}d_6$ .



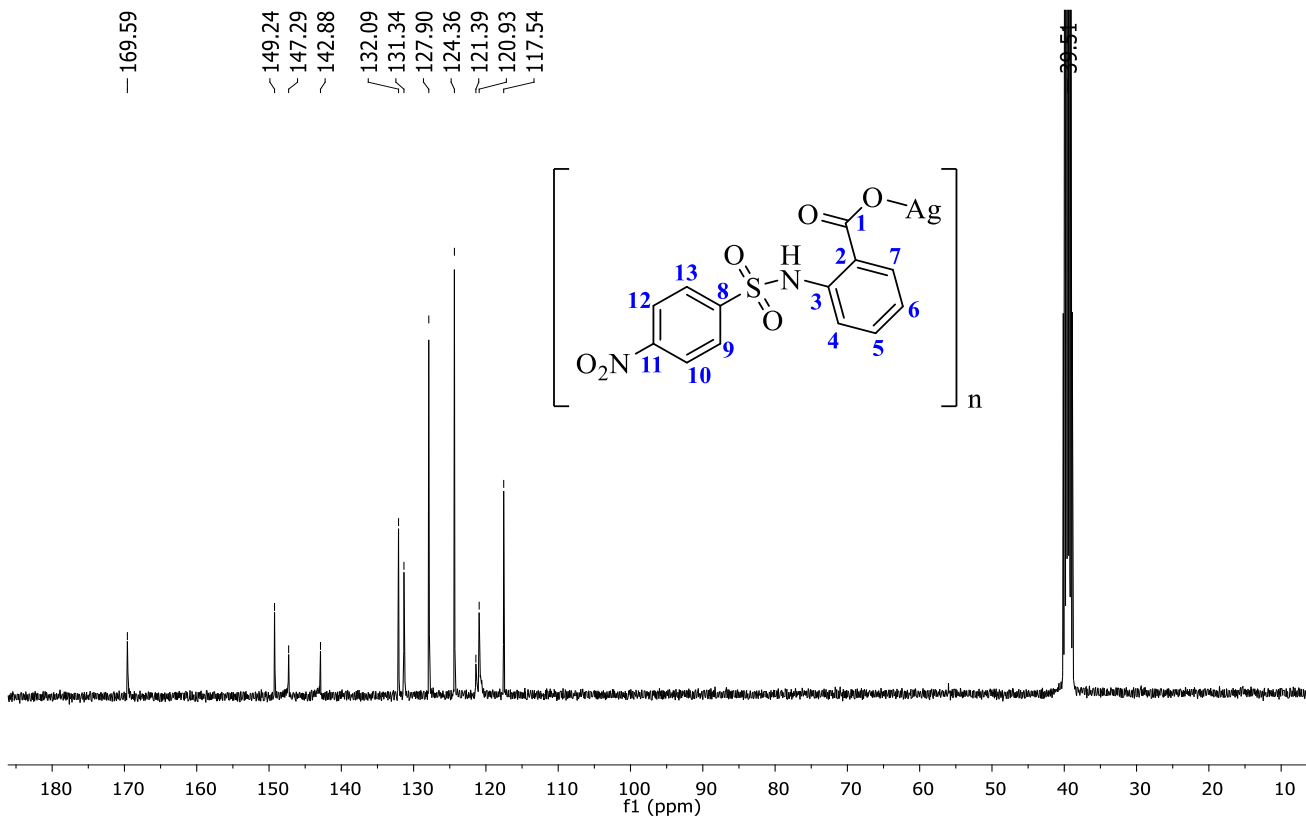




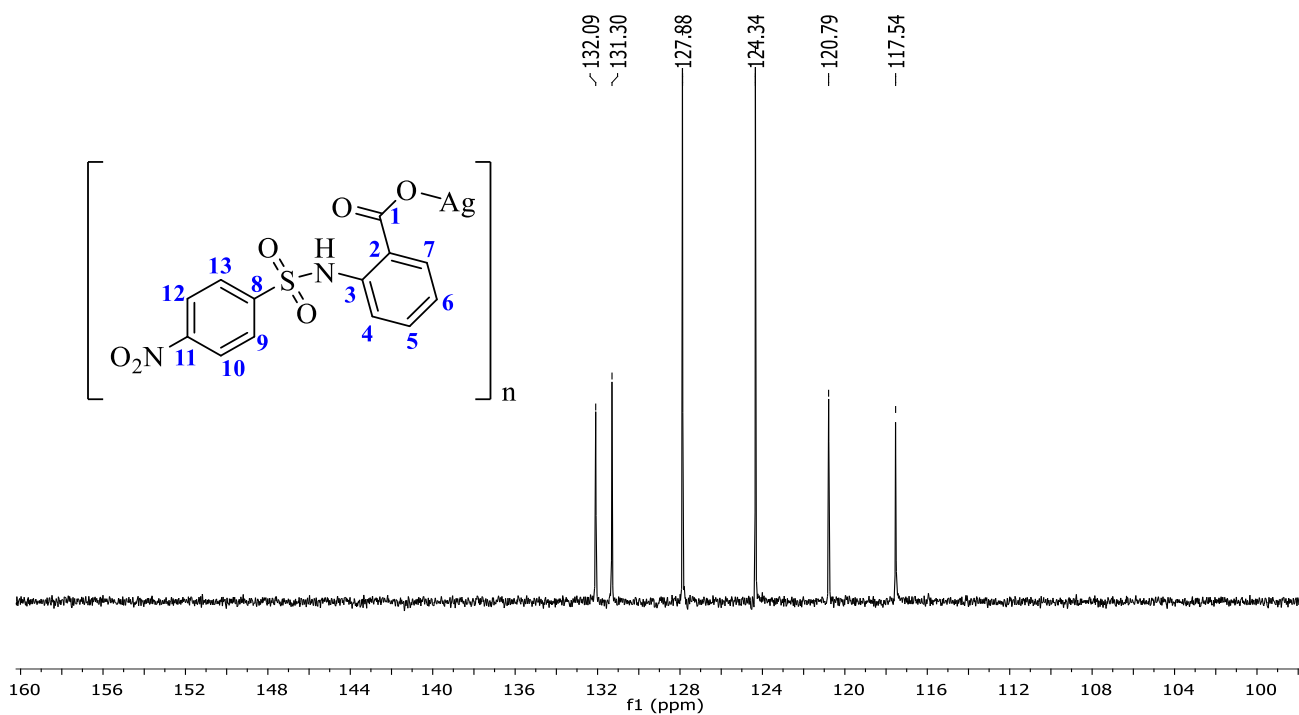
Expansão do mapa de contornos HSQC (400 MHz) do complexo AgMH6 (**11**) em DMSO- $d_6$ .



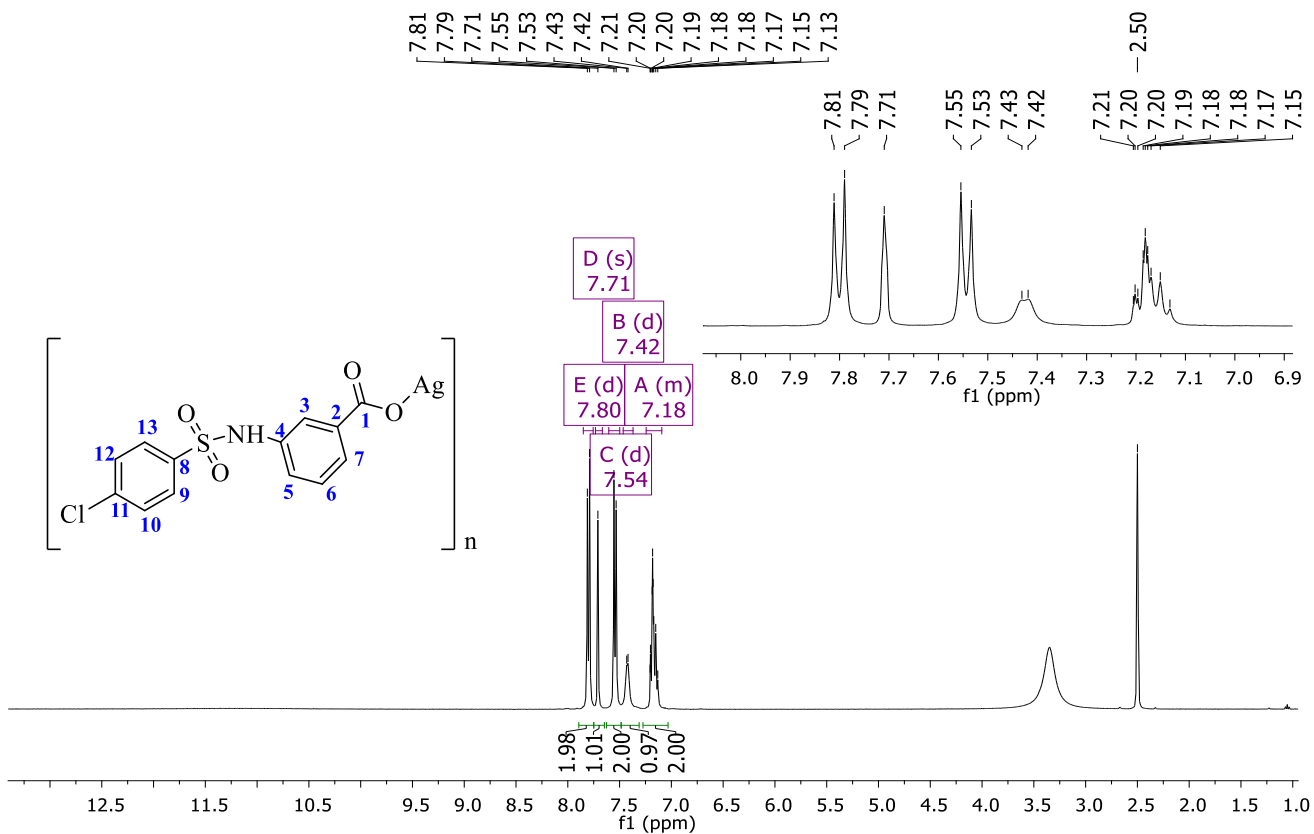
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz) do complexo AgMH7 (**12**) em DMSO- $d_6$ .



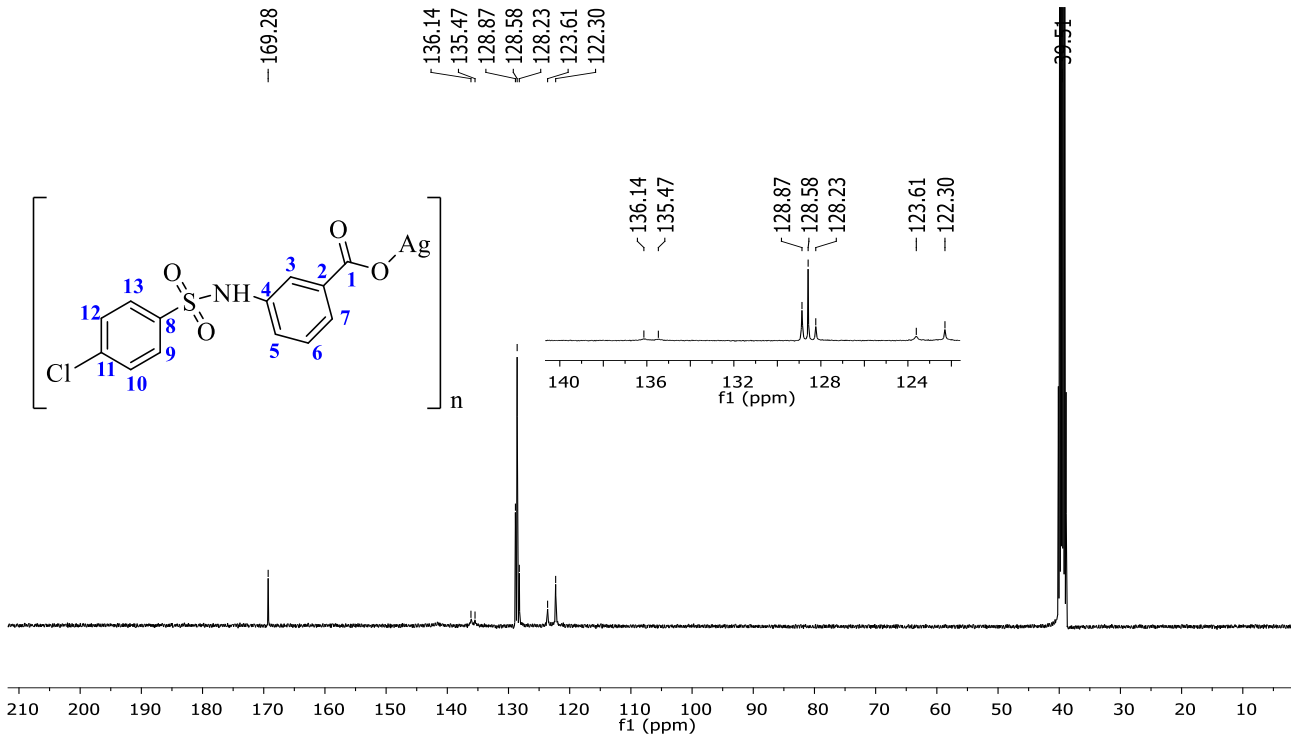
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (400 MHz) do complexo  $\text{AgMH7}$  (12) em  $\text{DMSO-}d_6$ .



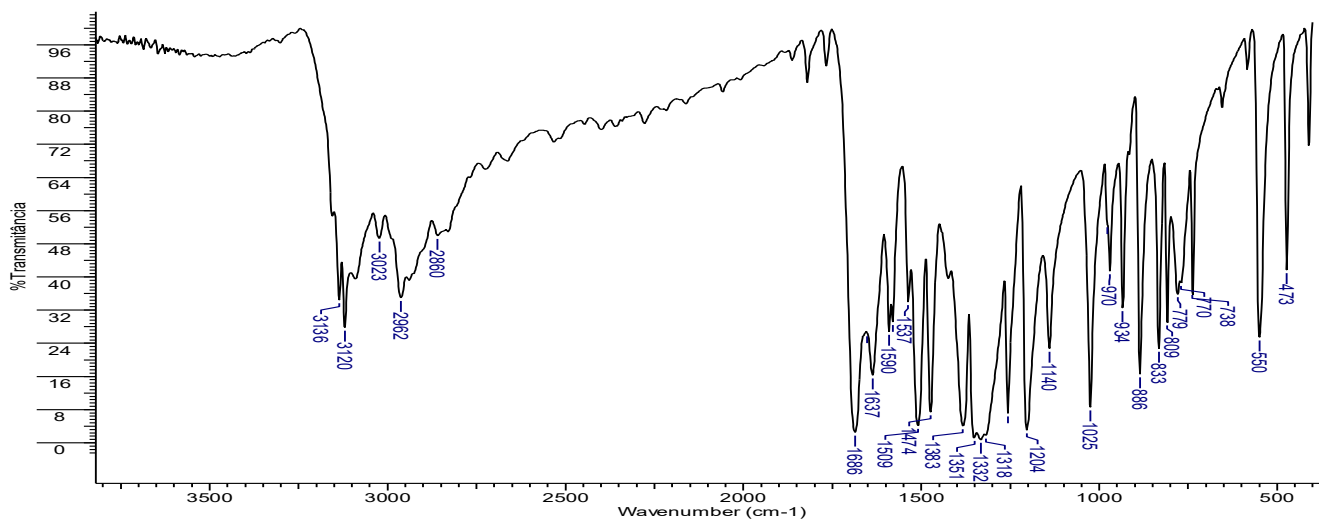
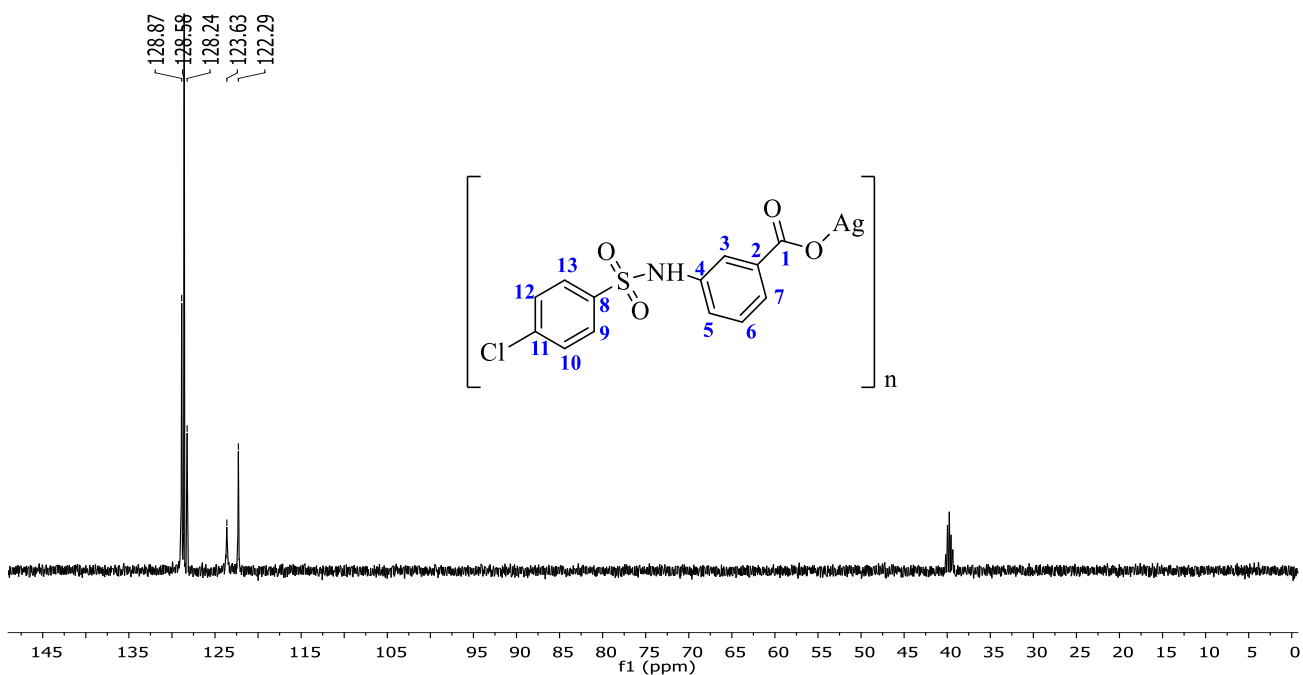
Subespectro de DEPT-135 (400 MHz) do complexo  $\text{AgMH7}$  (12) em  $\text{DMSO-}d_6$ .

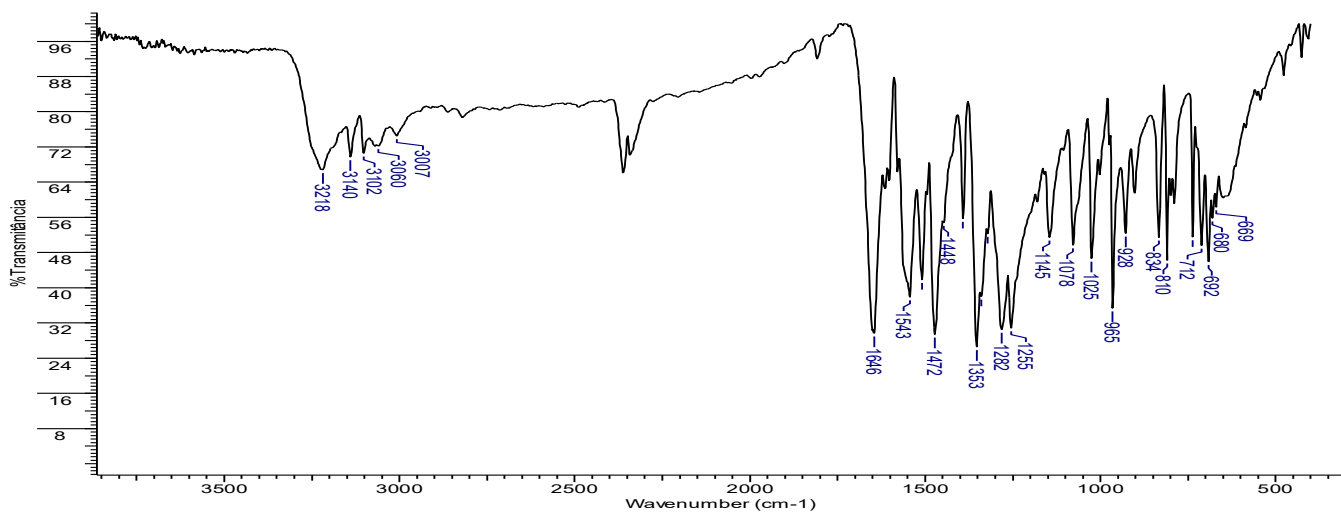


Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz) do complexo AgMH8 (13) em  $\text{DMSO-}d_6$ .

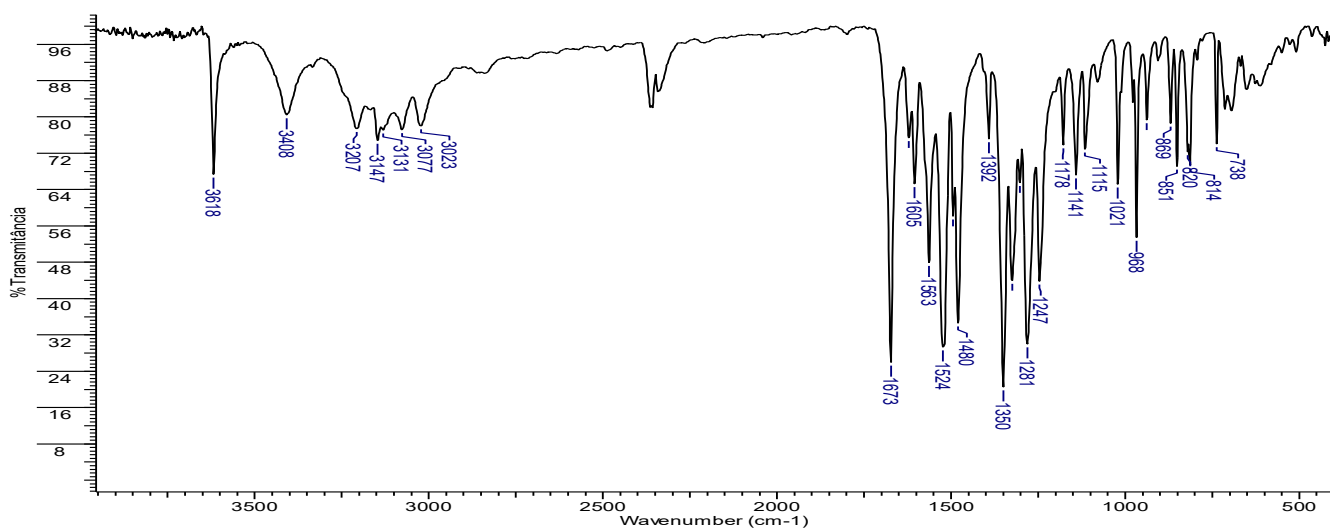


Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (400 MHz) do complexo AgMH8 (13) em  $\text{DMSO-}d_6$ .

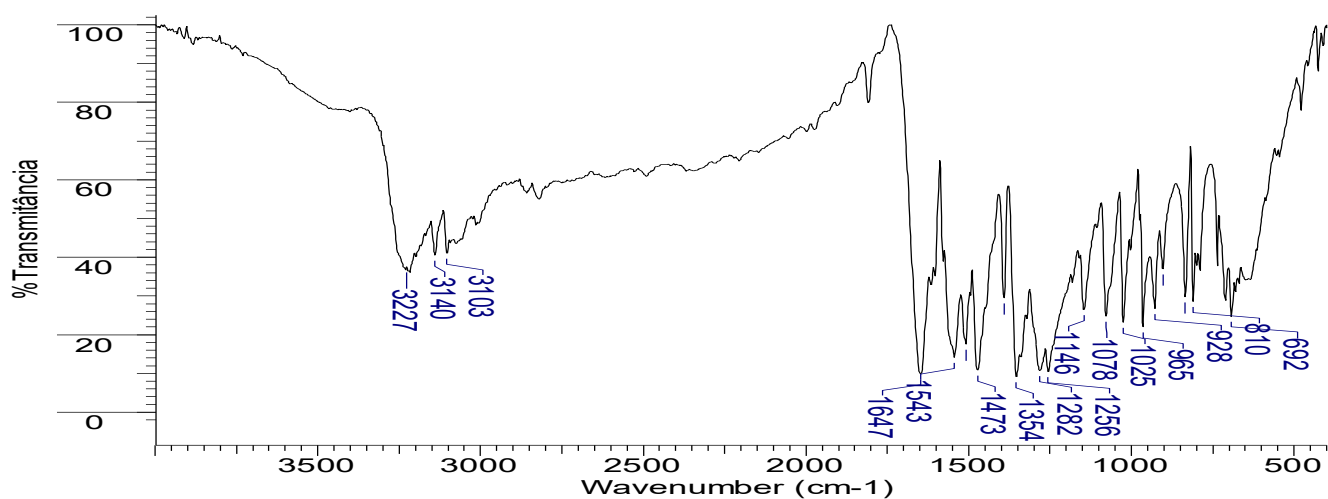




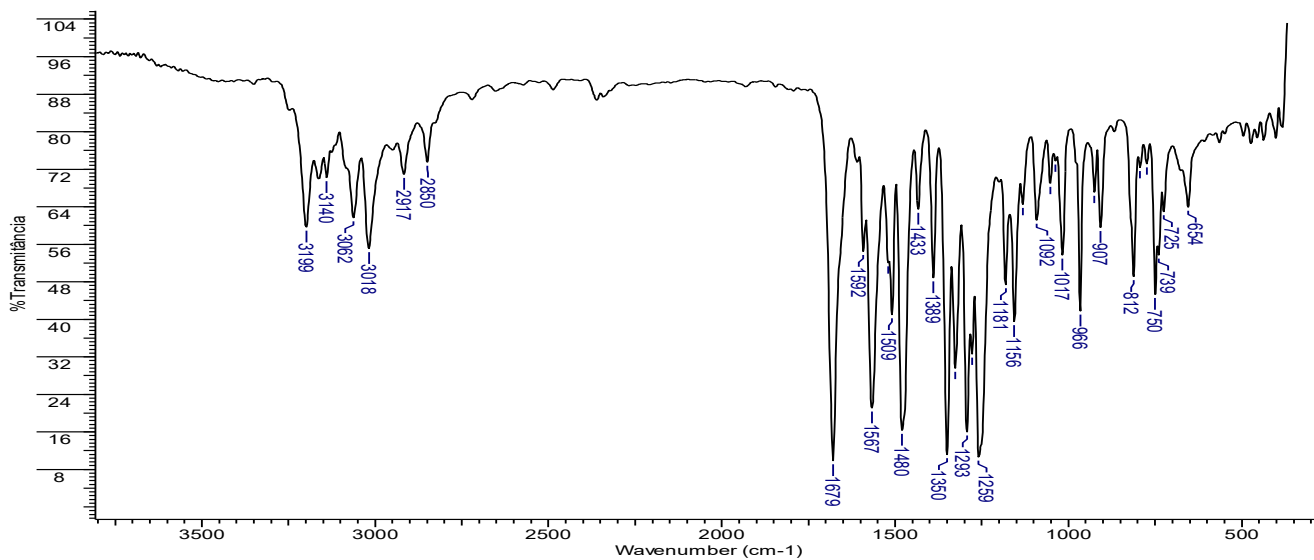
Espectro no infravermelho do ligante PhI em KBr.



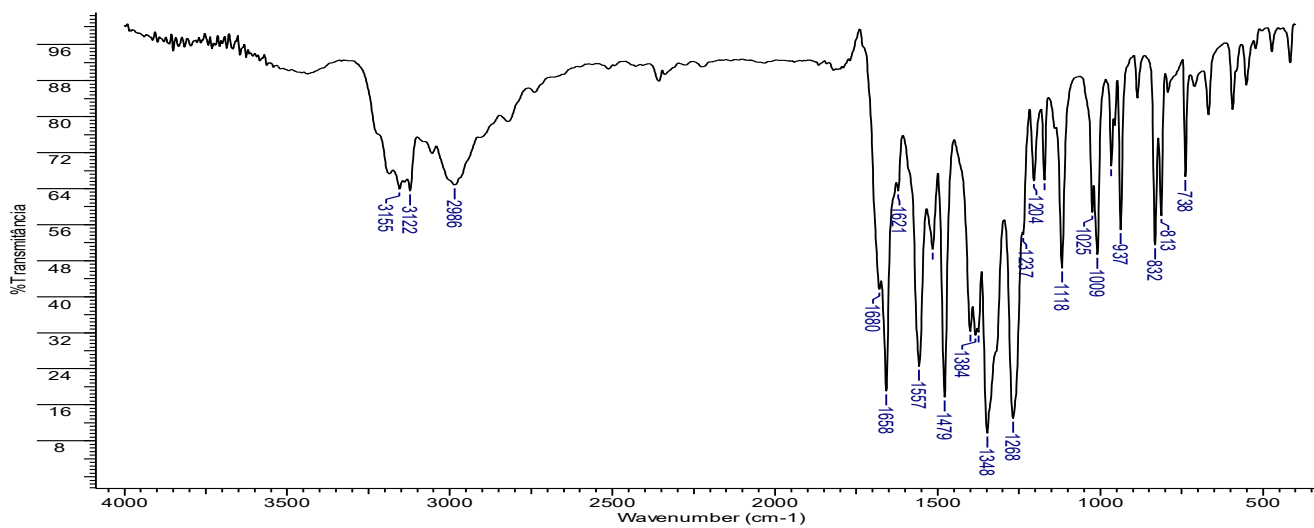
Espectro no infravermelho do ligante *p*NO<sub>2</sub> em KBr.



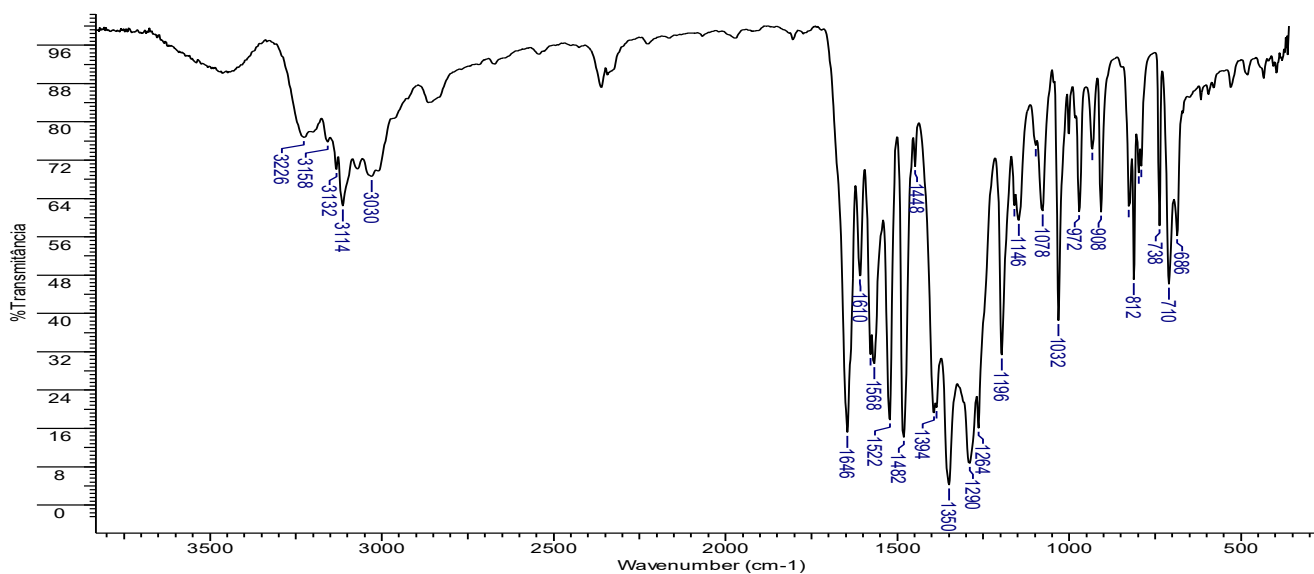
Espectro no infravermelho do ligante *p*HCl em KBr.



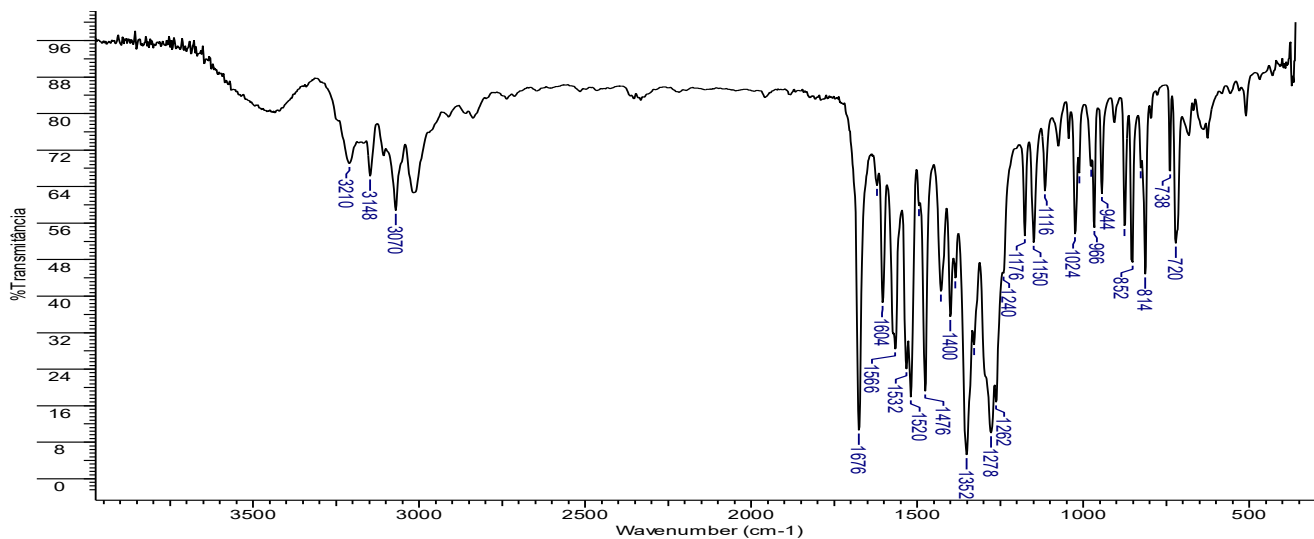
Espectro no infravermelho do ligante *o*HCl em KBr.



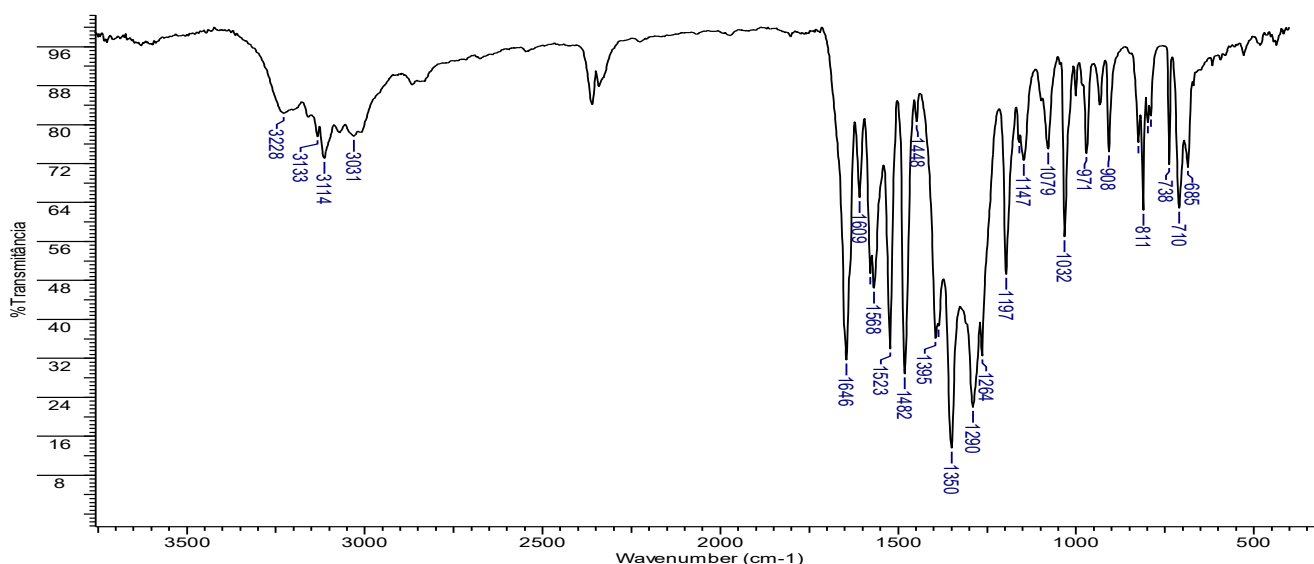
Espectro no infravermelho do complexo [Ag(MeH)<sub>2</sub>]NO<sub>3</sub> (**1**) em KBr.



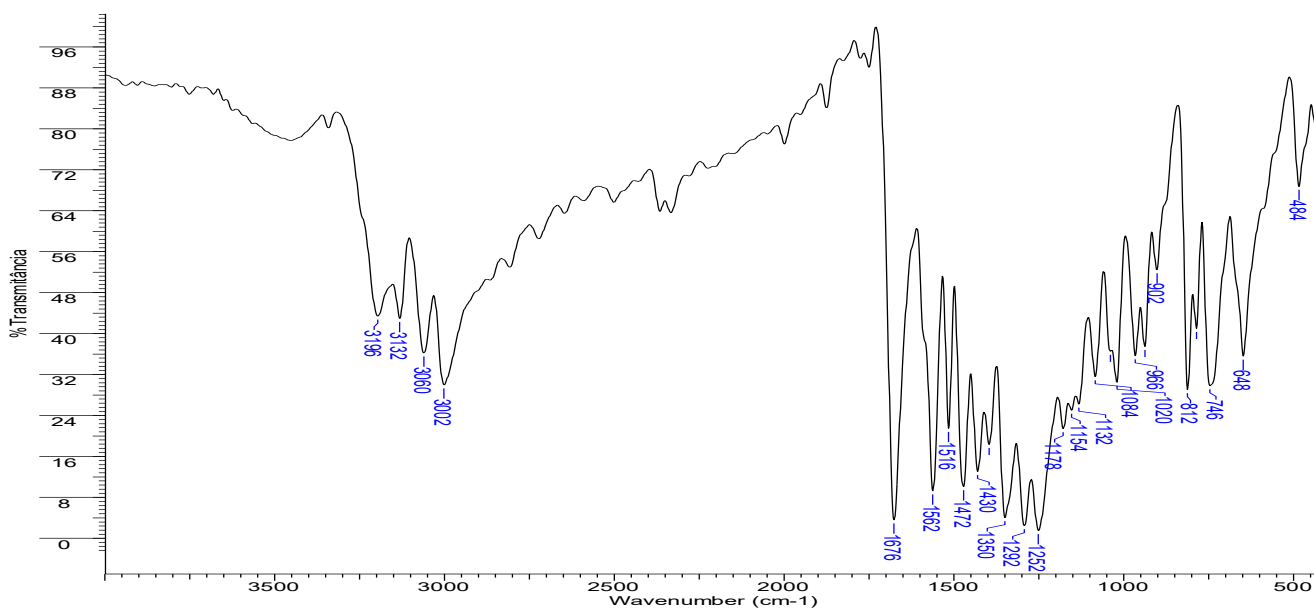
Espectro no infravermelho do complexo [Ag(PhH)<sub>2</sub>]NO<sub>3</sub> (**2**) em KBr.



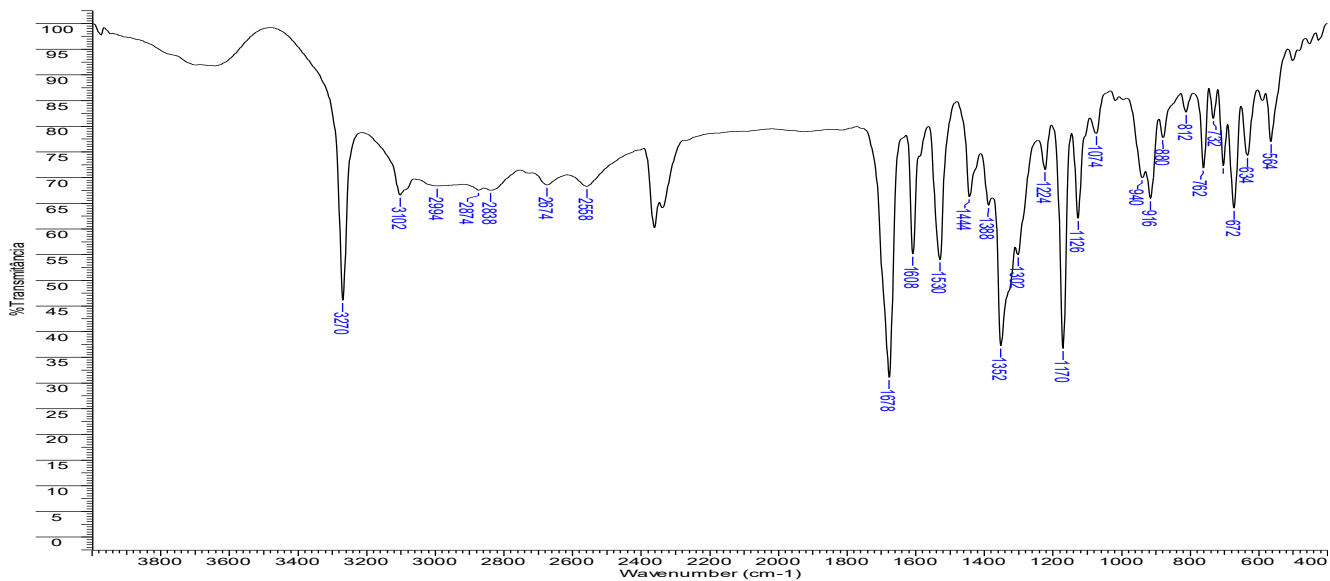
Espectro no infravermelho do complexo  $[Ag(pNO_2)_2]NO_3$  (3) em KBr.



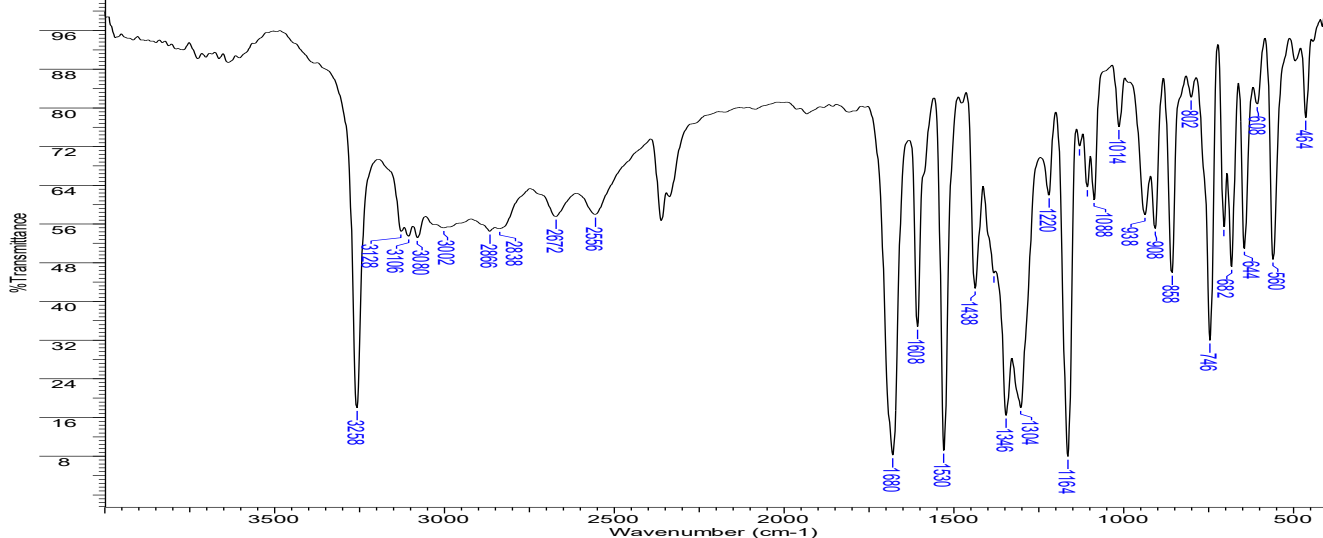
Espectro no infravermelho do complexo  $[Ag(pHCl)_2]NO_3$  (4) em KBr.



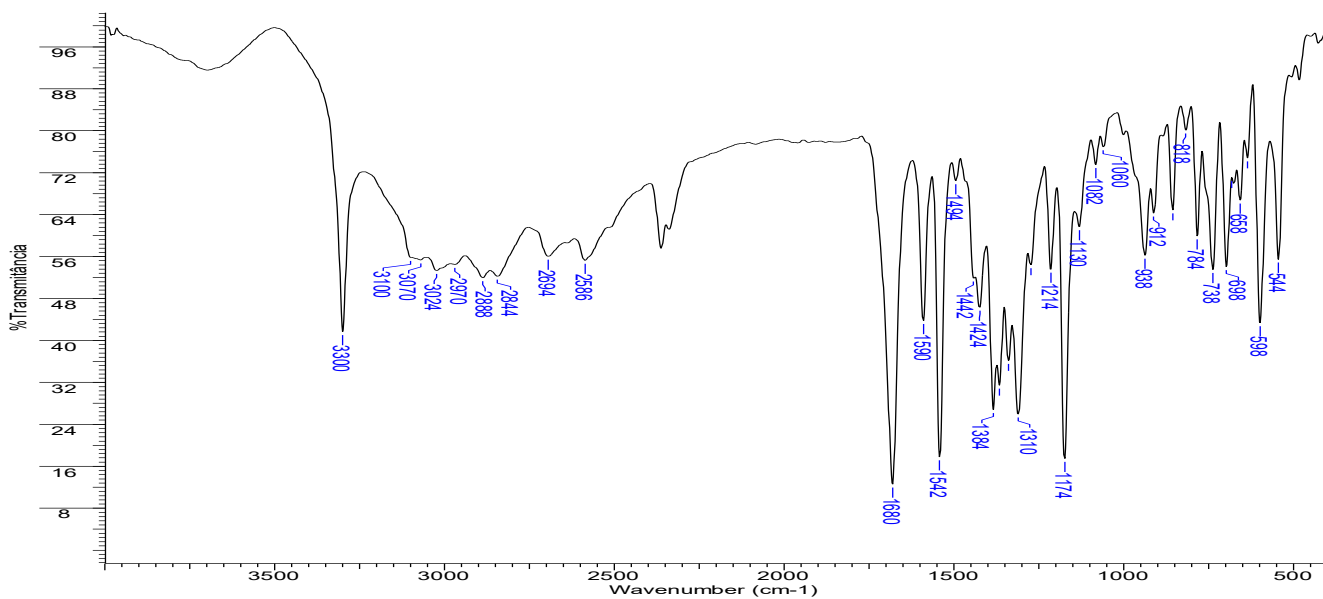
Espectro no infravermelho do complexo  $[Ag(oHCl)_2]NO_3$  (5) em KBr.



Espectro no infravermelho do ligante MH1 em KBr.

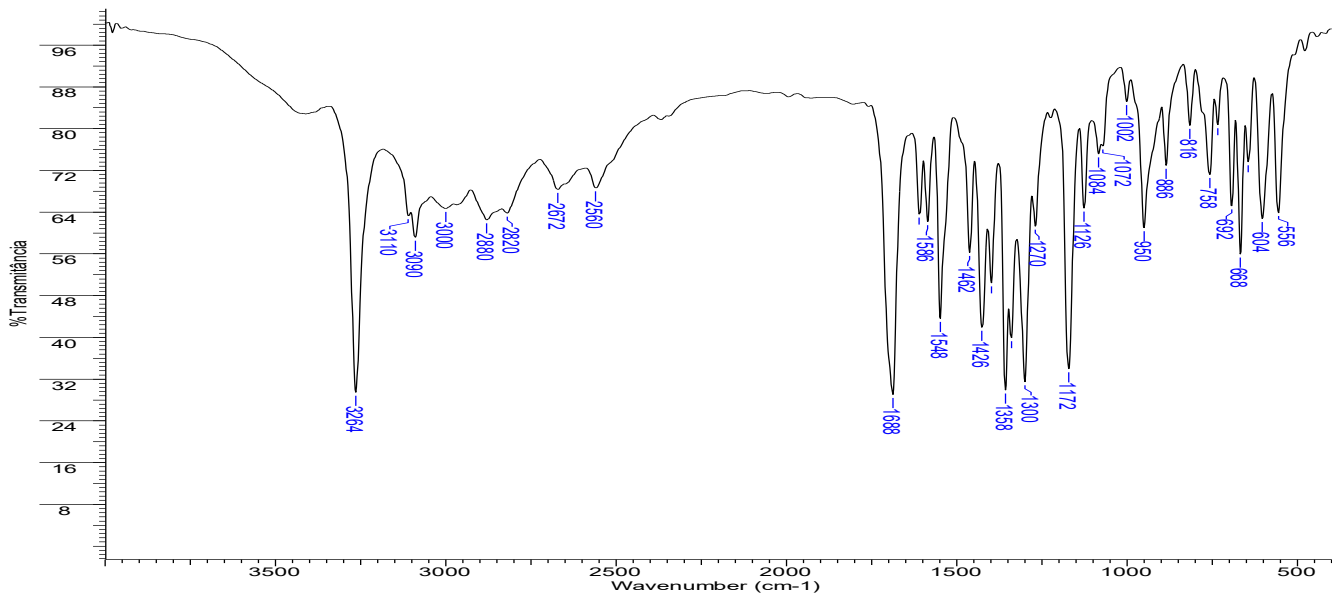


Espectro no infravermelho do ligante MH2 em KBr.

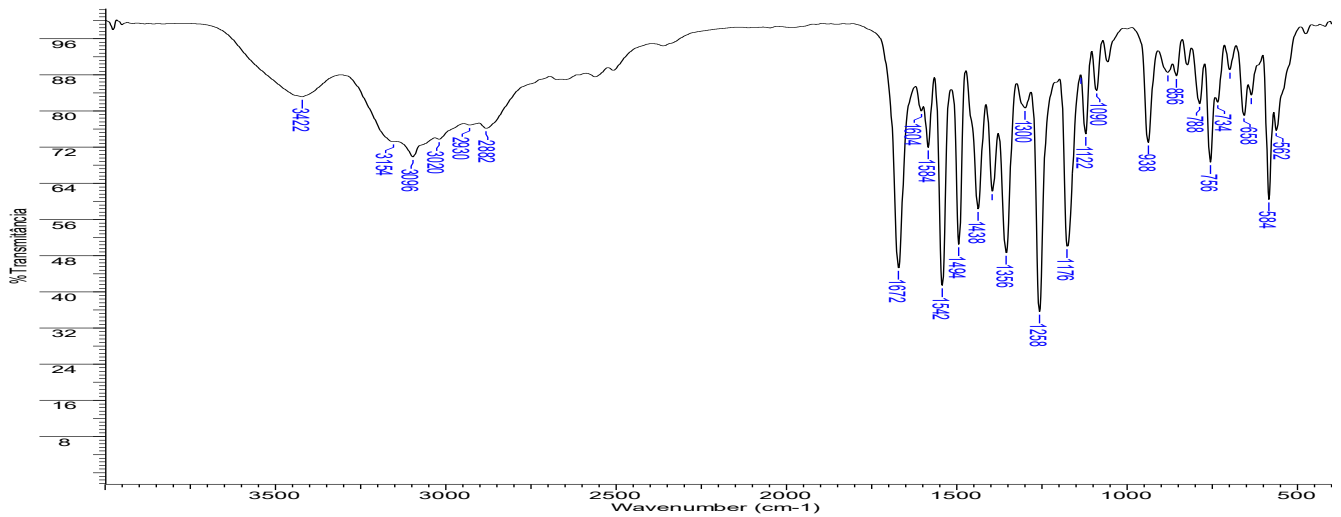


Espectro no infravermelho do ligante MH3 em KBr.

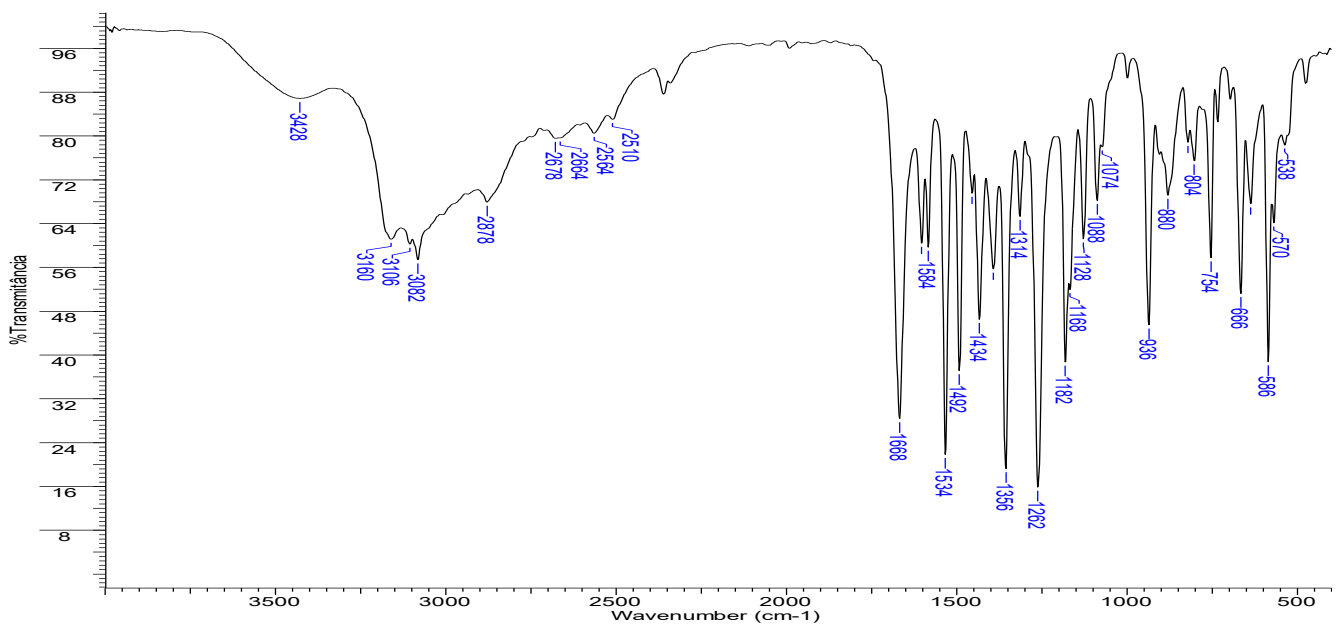




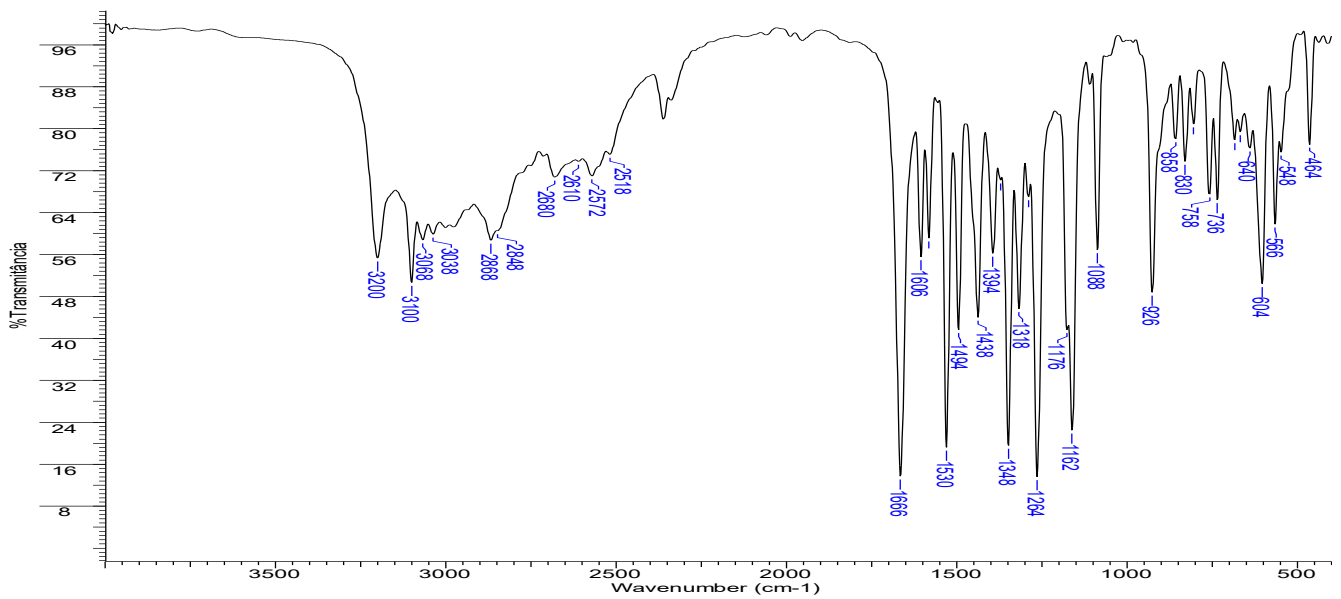
Espectro no infravermelho do ligante MH4 em KBr.



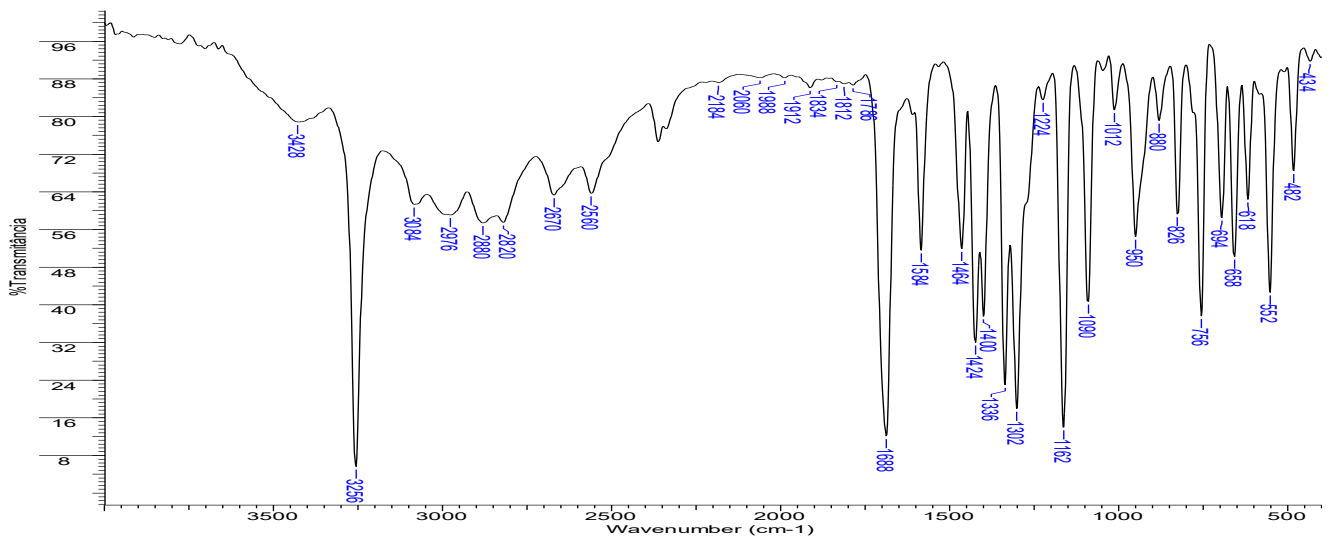
Espectro no infravermelho do ligante MH5 em KBr.



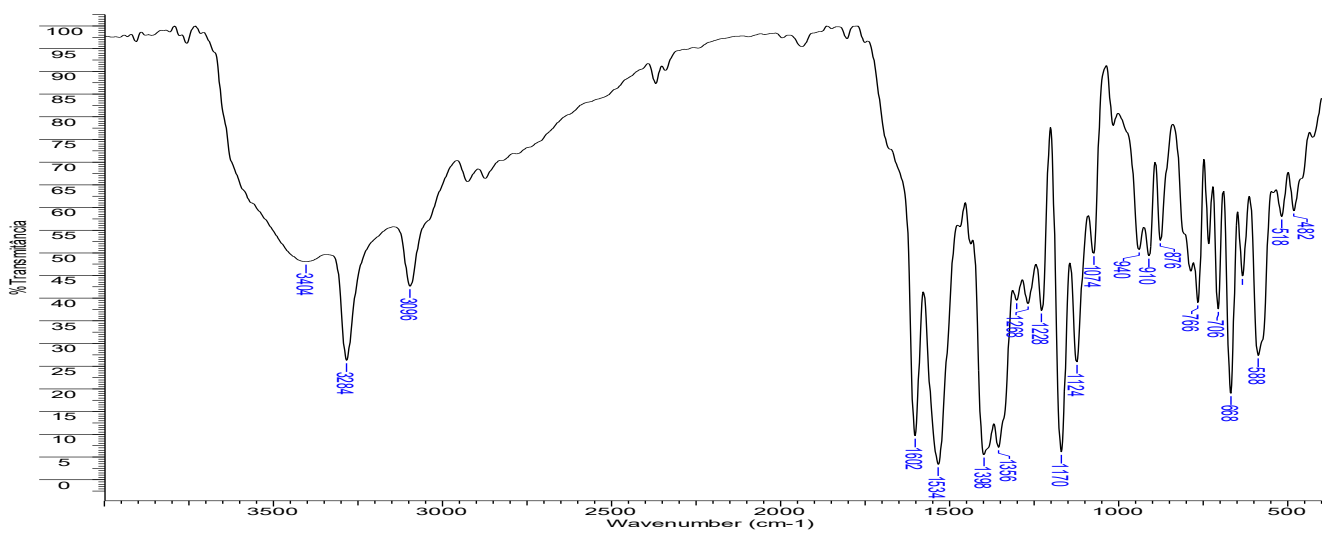
Espectro no infravermelho do ligante MH6 em KBr.



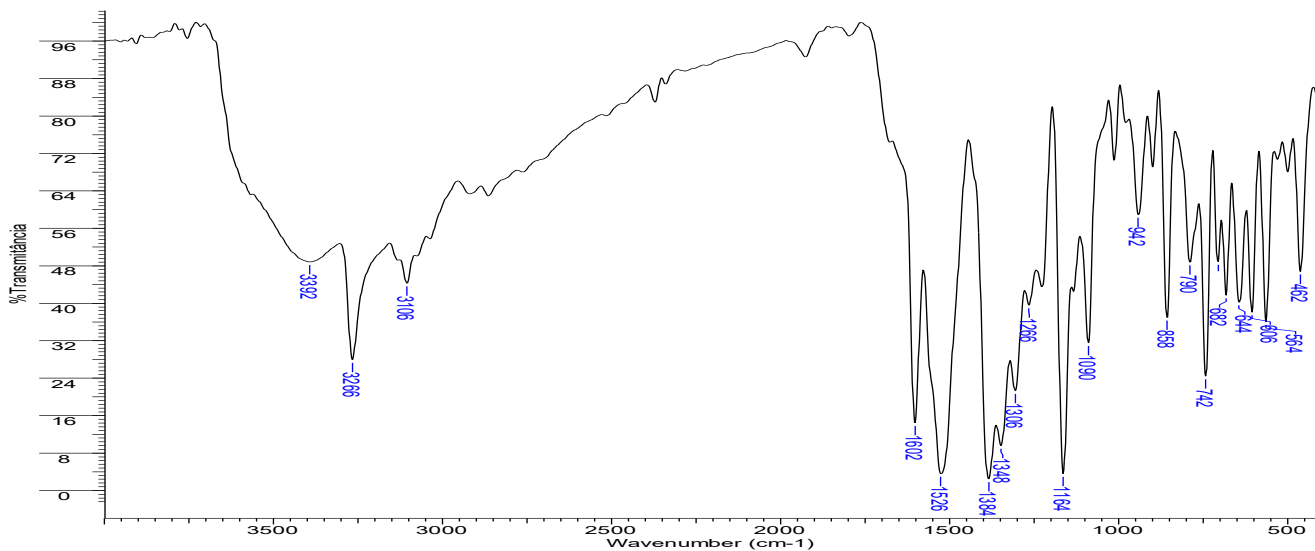
Espectro no infravermelho do ligante MH7 em KBr.



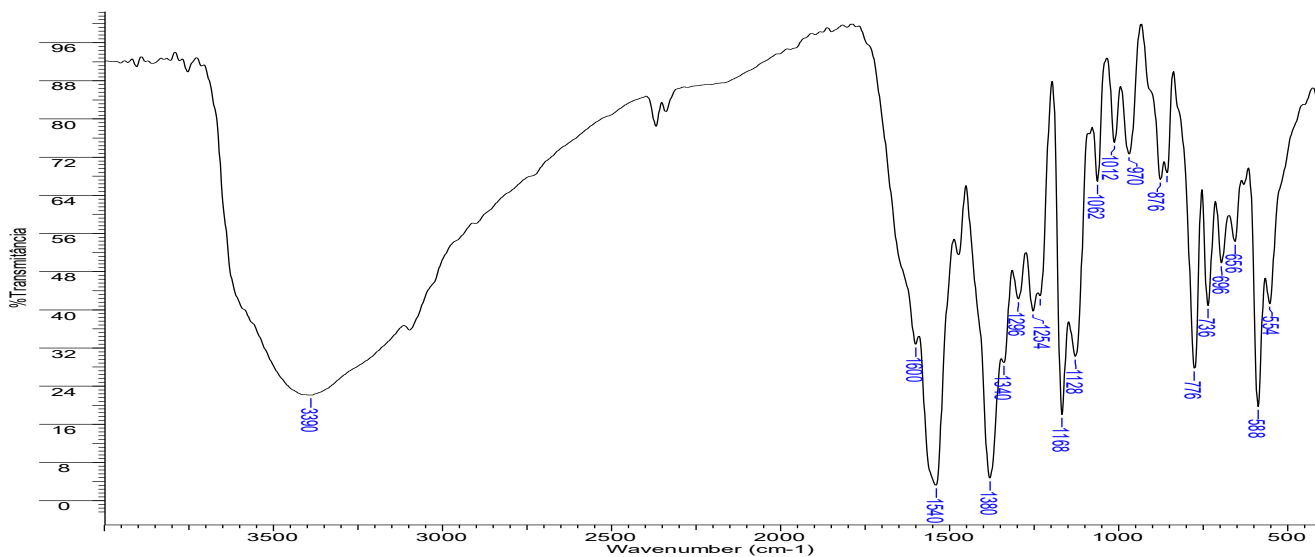
Espectro no infravermelho do ligante MH8 em KBr.



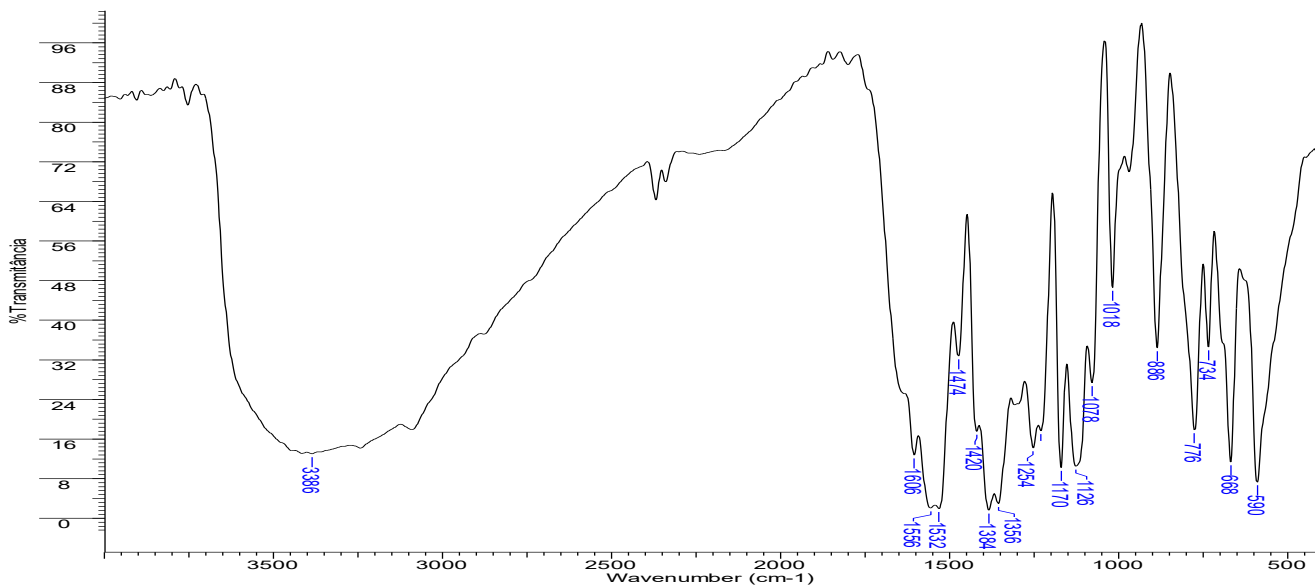
Espectro no infravermelho do complexo AgMH1 em KBr.



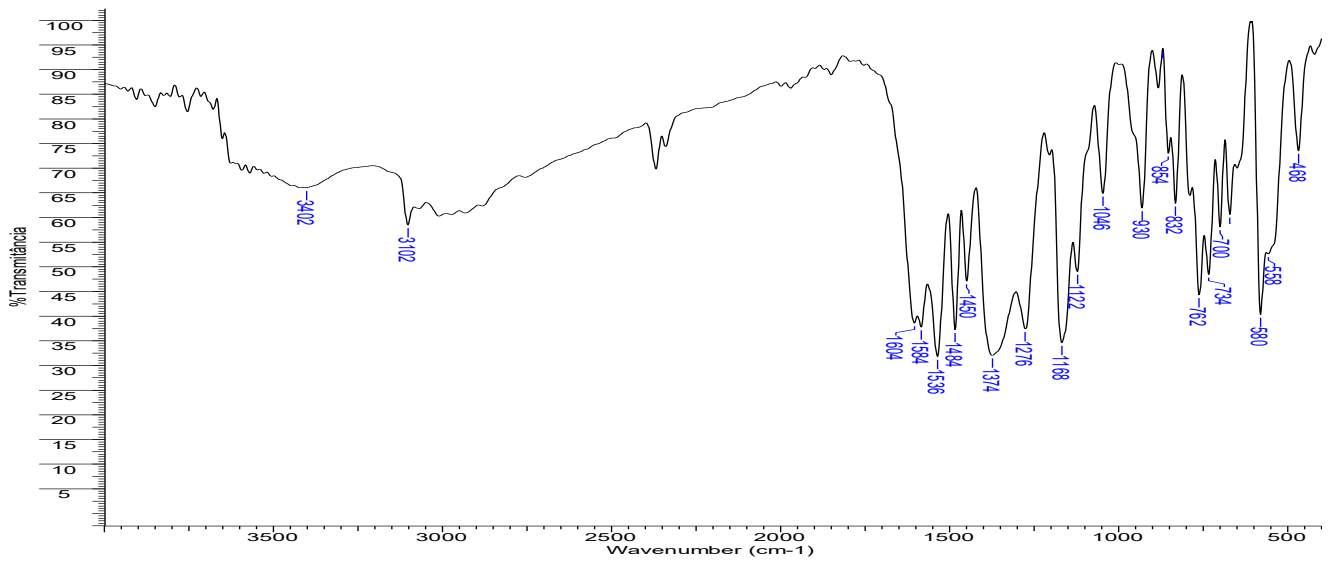
Espectro no infravermelho do complexo AgMH2 em KBr.



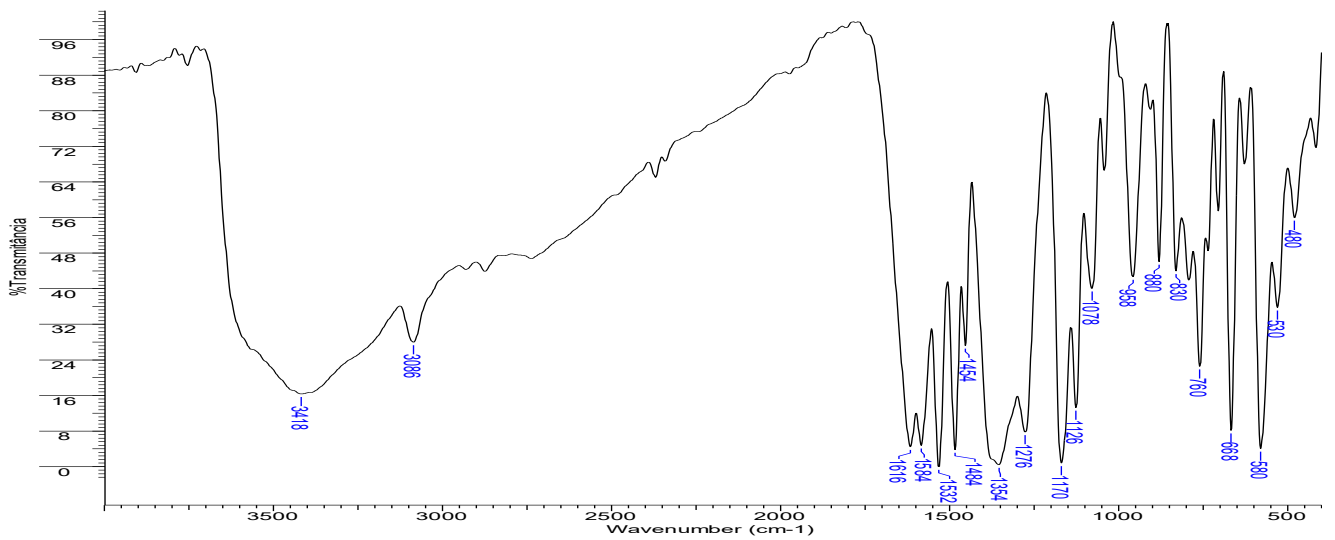
Espectro no infravermelho do complexo AgMH3 em KBr.



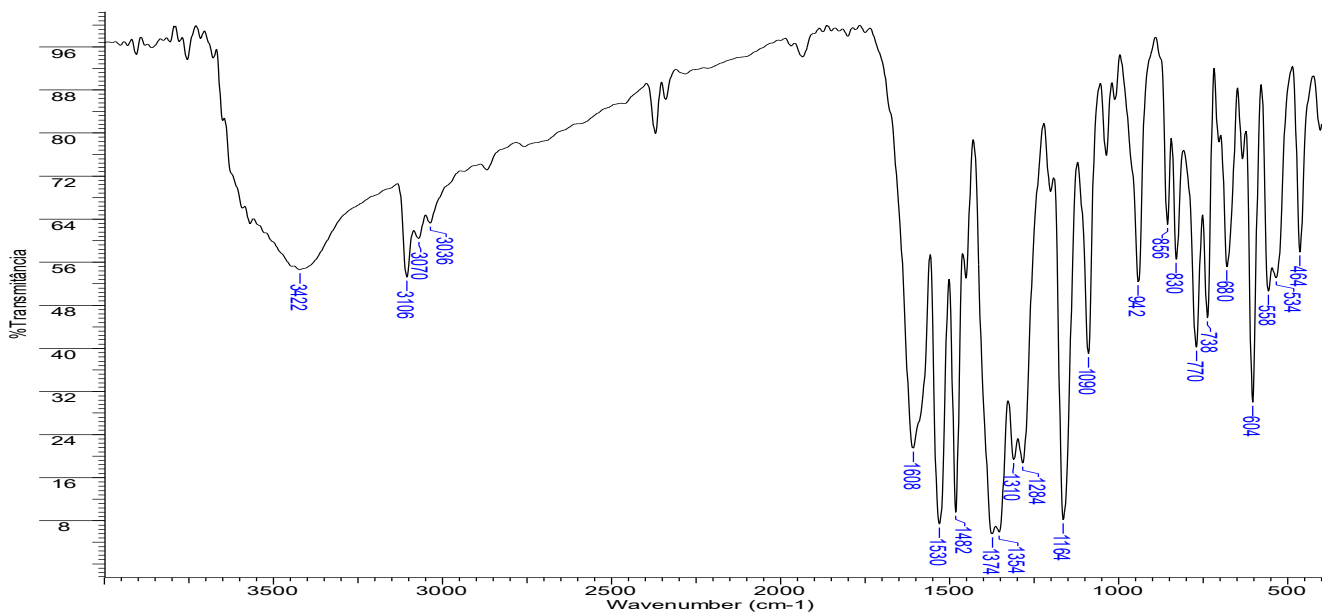
Espectro no infravermelho do complexo AgMH4 em KBr.



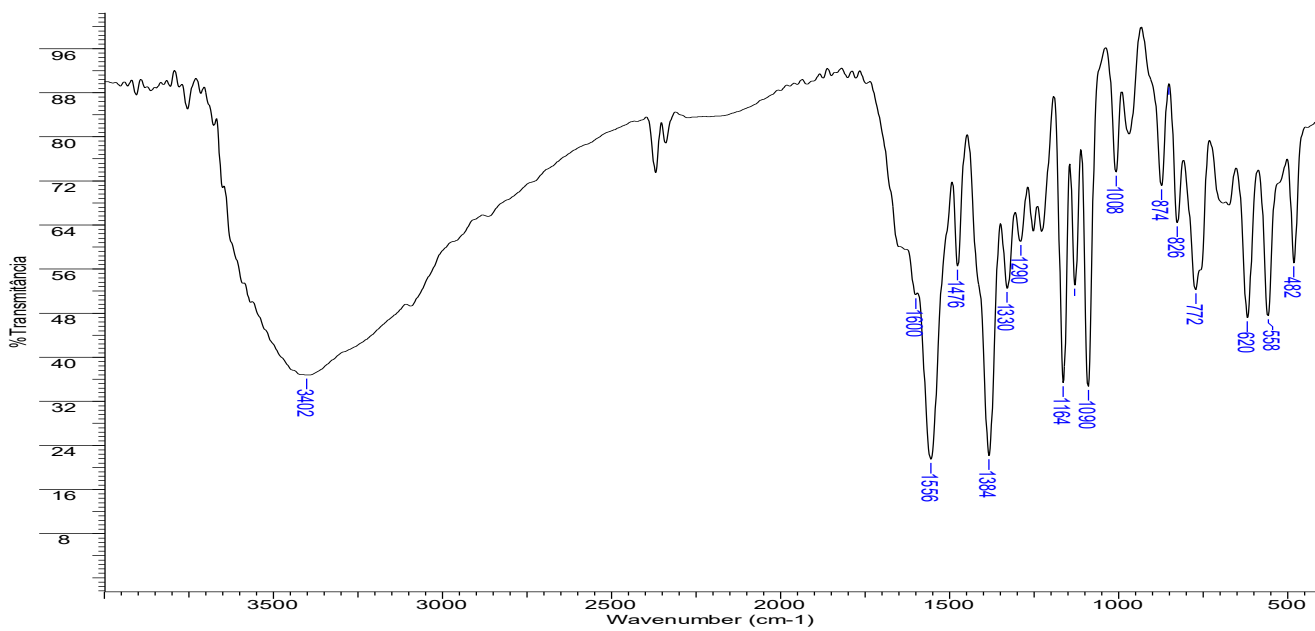
Espectro no infravermelho do complexo AgMH5 em KBr.



Espectro no infravermelho do complexo AgMH6 em KBr.



Espectro no infravermelho do complexo AgMH7 em KBr.



Espectro no infravermelho do complexo AgMH8 em KBr.