

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA**  
**PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA**  
**MESTRADO EM QUÍMICA**

**Raiana Cansian Lima**

**Síntese, caracterização de complexos de Ag(I) com *N*-acil-hidrazonas: potenciais  
compostos micobactericidas**

Juiz de Fora  
2020

**Raiana Cansian Lima**

**Síntese, caracterização de complexos de Ag(I) com *N*-acil-hidrazonas: potenciais  
compostos micobactericidas**

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

Orientador: Dr. Alexandre Cuin

Juiz de Fora  
2020

Ficha catalográfica elaborada através do programa de geração automática da Biblioteca Universitária da UFJF, com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

Lima, Raiana Cansian.

Síntese, caracterização de complexos de Ag(I) com N-acil-hidrazonas : potenciais compostos micobactericidas / Raiana Cansian Lima. -- 2020.

96 f.

Orientador: Alexandre Cuin

Dissertação (mestrado acadêmico) - Universidade Federal de Juiz de Fora, Instituto de Ciências Exatas. Programa de Pós-Graduação em Química, 2020.

1. N-acil-hidrazonas. 2. Complexos de prata(I). 3. Tuberculose. 4. Pirazinamida. 5. Aldeídos. I. Cuin, Alexandre , orient. II. Título.

Raiana Cansian Lima

Síntese, caracterização de complexos de Ag(I) com N-acil-hidrazonas: Potenciais compostos micobactericidas

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

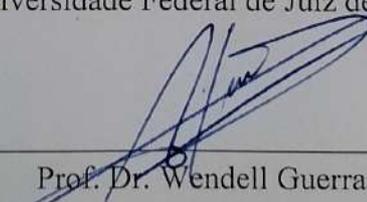
Aprovada em 16 de outubro de 2020.

BANCA EXAMINADORA



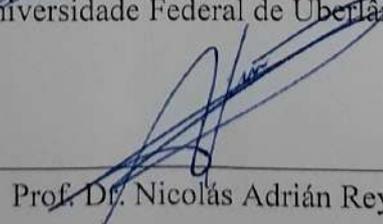
---

Prof. Dr. Alexandre Cuin - Orientador  
Universidade Federal de Juiz de Fora



---

Prof. Dr. Wendell Guerra  
Universidade Federal de Uberlândia



---

Prof. Dr. Nicolás Adrián Rey  
Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro

À você, minha mãe amada, a qual sempre estive ao meu lado. Agradeço por todo apoio, conselhos, carinho e dedicação.

## AGRADECIMENTOS

À Deus que me deu o sopro de vida, força, sabedoria e acalentou meu coração nos momentos difíceis.

À minha mãe Ângela Cristina, que sempre me apoiou e nunca mediu esforços para que este sonho se tornasse realidade.

Ao meu orientador, professor e grande amigo Alexandre Cuin, pela oportunidade e confiança a mim depositada durante esses dois anos e meio de trabalho.

Aos meus amigos da graduação, Thaiara Magro, Caian Recepti, Renecris Lovate, Polyana Mattos e Luana Fontes, que sempre acreditaram no meu potencial.

Aos meus amigos de laboratório Paulo Victor, Kaíque e Beatriz, que por muitos momentos, pude compartilhar minhas angústias, objetivos e conquistas.

À minha querida amiga da “orgânica” Lorena Barros, por todos os conselhos, conversas, risos e puxões de orelha, obrigada pela amizade!

Ao professor Pedro Paulo Corbi (Unicamp) por toda colaboração.

À CAPES – Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior pelo suporte financeiro.

Enfim, agradeço a todos que contribuíram para a realização deste trabalho.

“Se a educação sozinha não transforma a sociedade, sem ela tampouco a sociedade muda”  
(FREIRE,2000, p. 67).

## RESUMO

A Tuberculose é uma doença causada pela bactéria *Mycobacterium tuberculosis* que atinge toda a sociedade e que vem causando um grande número de mortes devido a aglomerados populacionais, desigualdade social, movimento migratório e ao aparecimento de cepas resistentes aos fármacos de primeira e segunda linha, devido a isto, há várias pesquisas buscando o desenvolvimento de novos fármacos. Estratégias têm sido utilizadas em pesquisas baseadas no desenvolvimento de complexos metálicos, onde se utiliza um metal e um ligante orgânico bioativos, no caso *N*-acil-hidrazonas derivadas da pirazinamida, visando fazer o uso do efeito do sinergismo. Assim, neste trabalho realizou-se a síntese e caracterização de *N*-acil-hidrazonas derivadas da Pirazinamida, e, de seus respectivos complexos de prata(I), na proporção 1:1 (M:L). As *N*-acil-hidrazonas sintetizadas não são inéditas, sua síntese procedeu-se a partir da condensação de aldeídos (*o*-,*m*-,*p*-vanilina e *p*-anisaldeído) com a pirazina-hidrazida, sintetizada a partir da reação entre pirazinamida com hidrazina (N<sub>2</sub>H<sub>4</sub>·H<sub>2</sub>O), a partir destas *N*-acil-hidrazonas foram sintetizados quatro complexos de prata(I) inéditos. Para as caracterizações das *N*-acil-hidrazonas e seus respectivos complexos foram utilizadas técnicas espectroscópicas, como espectroscopias de absorção no infravermelho (IV), de RMN (Ressonância Magnética Nuclear) de <sup>1</sup>H, de <sup>13</sup>C e de <sup>15</sup>N, medidas de análises elementar de Carbono, Hidrogênio e Nitrogênio (C, H e N) e térmica – termogravimetria e diferencial, por difratometria de raios X e condutividade elétrica. O uso da técnica de RMN de <sup>15</sup>N foi possível sugerir que a coordenação do ligante ao íon metálico ocorre pelos átomos de nitrogênio do anel Pirazina (N<sub>β</sub>) e do grupo imínico no caso dos complexos [Ag(PZALD-1)(H<sub>2</sub>O)]NO<sub>3</sub> e [Ag(PZALD-3)(H<sub>2</sub>O)<sub>2</sub>]NO<sub>3</sub>, enquanto que para os complexos [Ag(PZALD-2)(H<sub>2</sub>O)]NO<sub>3</sub> e [Ag(PZALD-4)]NO<sub>3</sub>, a coordenação ocorre somente através do nitrogênio do grupo imínico. A espectroscopia de RMN de <sup>1</sup>H 2D homonuclear foram realizadas a fim de elucidar as configurações dos ligantes nos complexos, na qual estes apresentam isomeria geométrica de configuração *E*. A partir desse estudo realizado, tem-se como perspectiva realizar testes biológicos dos ligantes e de seus respectivos complexos frente a *Mycobacterium tuberculosis*.

**Palavras-chave:** *N*-acil-hidrazonas. Complexos de prata(I). Tuberculose. Pirazinamida. Aldeídos.

## ABSTRACT

Tuberculosis is a disease caused by the bacterium *Mycobacterium tuberculosis* that affects the whole society and that has been generating a large number of deaths due to population clusters, social inequality, migratory movement, and the appearance of strains resistant to first and second-line drugs, due to that is, several types of research are looking for the development of new drugs. Strategies have been used in research based on the development of metallic complexes, where a bioactive metal and organic ligand is used, in the case of *N*-acyl hydrazones derived from pyrazinamide, training to make use of the synergism effect. Thus, this work carried out syntheses and characterizations of *N*-acylhydrazones derived from Pyrazinamide, as well their respective silver(I) complexes, in 1:1 ratio (M:L). For the characterization of *N*-acyl hydrazones and their silver(I) complexes, spectroscopic techniques were used, Infrared spectroscopy (IR) and  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  and  $^{15}\text{N}$ -NMR (Nuclear Magnetic Resonance), elemental analysis measurements of Carbon, Hydrogen and Nitrogen (C, H and N) and thermal analysis – thermogravimetry and differential, by powder X-Ray Diffraction and Molar Conductivity. The use of the  $^{15}\text{N}$ -NMR spectra analysis, it was possible to suggest that the coordination of ligand to metal ion occurs throughout Nitrogen atoms of the Pyrazine ring ( $\text{N}_\beta$ ) and the imino group to  $[\text{Ag}(\text{PZALD-1})]\text{NO}_3$  and  $[\text{Ag}(\text{PZALD-2})]\text{NO}_3$  complexes, while the coordination occurs only by Nitrogen from the imine group in the  $[\text{Ag}(\text{PZALD-3})]\text{NO}_3$  and  $[\text{Ag}(\text{PZALD-4})]\text{NO}_3$  cases. An the homonuclear  $^1\text{H}$  2D NMR spectroscopy was carried out to elucidate how configurations of the ligands in the complexes, in which they present geometric isomerism of *E* configuration. Based on this study, the perspective is to carry out biological tests of the ligands and their respective complex against *Mycobacterium tuberculosis*

**Keywords:** *N*-acyl-hydrazones. Silver(I) complexes. Tuberculosis. Pyrazinamide. Aldehydes.

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

PAS	Ácido <i>p</i> -aminossalicílico
$\delta$	Deslocamento químico
d	Dupleto
dd	Dupleto duplo
$v_{sim}$	Estiramento axial simétrico
$v_{assim}$	Estiramento axial antissimétrico
CIM	Concentração Inibitória Mínima
DMSO- $d_6$	Dimetilsulfóxido deuterado
EMB	Etambutol
EtOH	Etanol
F.M.	Fórmula Molecular
HIV	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida ( <i>Human Immunodeficiency Virus</i> )
HMBC	Correlação Heteronuclear de Ligações Múltiplas ( <i>Heteronuclear Multiple Bond Correlation</i> )
IC <sub>50</sub>	Concentração Inibitória ( <i>Inhibitory Concentration</i> )
IV	Infravermelho
INH	Isoniazida
<i>J</i>	Constante de acoplamento
MTB	<i>Mycobacterium Tuberculosis</i>
m	Multiplete
MDR/RR-TB	Tuberculose multiresistente ou Resistência a Rifampicina ( <i>MultiDrug Resistant / Tuberculosis Rifampicin resistant</i> )
NOESY	Espectroscopia do efeito nuclear <i>Overhauser</i> ( <i>Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy</i> )
ppm	Partes por milhão
R	Grupamento orgânico
RMN de <sup>15</sup> N	Ressonância Magnética Nuclear de Nitrogênio <sup>15</sup>
RMN de <sup>13</sup> C	Ressonância Magnética Nuclear de Carbono <sup>13</sup>
RMN de <sup>1</sup> H	Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio <sup>1</sup>
RMP	Rifampicina
PZA	Pirazinamida

P.F.	Ponto de Fusão
s	Simpleto
SSD	Sulfadiazida de prata ( <i>Silver SulfaDiazine</i> )
t	Tripleto
Tb-1	Tiossemicarbazona
TB	Tuberculose
UFJF	Universidade Federal de Juiz de Fora
UNESP	Universidade Estadual Paulista
UNICAMP	Universidade Estadual de Campinas
XDR-TB	Tuberculose Extensivamente Resistente ( <i>extensively Drug-Resistant tuberculosis</i> )
OMS	Organização Mundial de Saúde

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	<b>13</b>
1.1 MODIFICAÇÕES MOLECULARES.....	19
1.2 PIRAZINAMIDA.....	21
1.3 COMPLEXOS DE PRATA COM LIGANTES DERIVADOS DA PIRAZINAMIDA....	23
<b>2 OBJETIVOS</b> .....	<b>25</b>
<b>3 JUSTIFICATIVA</b> .....	<b>26</b>
<b>4 PARTE EXPERIMENTAL</b> .....	<b>27</b>
4.1 REAGENTES.....	27
4.2 MÉTODOS INSTRUMENTAIS.....	27
4.2.1 Espectroscopia de ressonância magnética nuclear .....	27
4.2.2 Espectroscopia vibracional de absorção na região do Infravermelho (IV).....	27
4.2.3 Análise elementar .....	28
4.2.4 Ponto de Fusão .....	28
4.2.5 Análise Térmica .....	28
4.2.6 Análise condutimétrica .....	28
4.2.7 Difração de raios X.....	28
4.3 SÍNTESES DE <i>N</i> -ACIL-HIDRAZIDA.....	29
4.3.1 Síntese da pirazina-hidrazida (pirazina-2-carboidrazida) .....	29
4.4 SÍNTESES DAS <i>N</i> -ACIL-HIDRAZONAS .....	30
4.4.1 ( <i>E</i> )- <i>N'</i> -(2-hidroxi-3-metoxibenzilideno) pirazina-2-carboidrazida (PZALD-1) .....	30
4.4.2 ( <i>E</i> )- <i>N'</i> -(3-hidroxi-4-metoxibenzilideno) pirazina-2-carboidrazida (PZALD-2) .....	31
4.4.3 ( <i>E</i> )- <i>N'</i> -(4-hidroxi-3-metoxibenzilideno) pirazina-2-carboidrazida (PZALD-3) .....	32
4.4.4 ( <i>E</i> )- <i>N'</i> -(4-metoxibenzilideno) pirazina-2-carboidrazida (PZALD-4).....	32
4.5 SÍNTESES DOS COMPLEXOS.....	33
4.5.1 [Ag(PZALD-1)(H <sub>2</sub> O)]NO <sub>3</sub> .....	34

[Ag(PZALD-1)(H <sub>2</sub> O)]NO <sub>3</sub> .....	34
4.5.2 [Ag(PZALD-2)(H <sub>2</sub> O)]NO <sub>3</sub> .....	34
4.5.3 [Ag(PZALD-3)(H <sub>2</sub> O) <sub>2</sub> ]NO <sub>3</sub> .....	35
4.5.4 [Ag(PZALD-4)]NO <sub>3</sub> .....	36
<b>5 RESULTADOS E DISCUSSÕES .....</b>	<b>37</b>
5.1 CARACTERIZAÇÃO DA <i>N</i> -ACIL-HIDRAZIDA .....	37
5.1.1 Análise elementar .....	37
5.1.2 Espectroscopia vibracional de absorção na região do Infravermelho.....	37
5.1.3 Espectroscopia de ressonância magnética nuclear de <sup>1</sup> H.....	38
5.1.4 Ressonância magnética nuclear de <sup>13</sup> C .....	39
5.1.5 Difração de raios x por policristais da Pirazina-hidrazida.....	40
5.2 CARACTERIZAÇÕES DOS LIGANTES .....	41
5.2.1 Análise elementar .....	41
5.2.2 Espectroscopia vibracional de absorção na região do Infravermelho.....	42
5.2.3 Espectroscopia de ressonância magnética nuclear de <sup>1</sup> H dos ligantes.....	46
5.2.4 Ressonância magnética nuclear de <sup>13</sup> C dos ligantes .....	49
5.2.5 Ressonância magnética nuclear de correlação heteronuclear de longa distância <sup>1</sup> H- <sup>15</sup> N (HMBC) .....	53
5.3 CARACTERIZAÇÕES DOS COMPLEXOS.....	56
5.3.1 Análise elementar .....	56
5.3.2 Espectroscopia vibracional de absorção na região do Infravermelho dos complexos .....	56
5.3.3 Ressonância magnética de <sup>1</sup> H dos complexos .....	59
5.3.4 Ressonância magnética nuclear de <sup>13</sup> C dos complexos. ....	64
5.3.5 Ressonância magnética nuclear de correlação heteronuclear de longa distância <sup>1</sup> H- <sup>15</sup> N (HMBC) .....	68
5.3.6 Espectroscopia de correlação: Mapa de contorno <sup>1</sup> H x <sup>1</sup> H (NOESY) .....	71
5.3.7 Condutividade elétrica .....	74

<b>5.3.8 Análise Térmica .....</b>	<b>75</b>
<b>6 CONCLUSÃO.....</b>	<b>78</b>
<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>79</b>
<b>ANEXO A – Espectros de RMN <sup>1</sup>H dos ligantes e complexos.....</b>	<b>83</b>
<b>ANEXO B - Espectros de RMN de <sup>13</sup> C dos ligantes e complexos .....</b>	<b>87</b>
<b>ANEXO C – Espectros correlação heteronuclear 1H-15N dos ligantes e complexos.....</b>	<b>93</b>
<b>ANEXO D - Espectrometria de correlação <sup>1</sup>H x<sup>1</sup>H .....</b>	<b>95</b>

## 1 INTRODUÇÃO

A Tuberculose (TB) é uma doença causada pela bactéria *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) que atinge civilizações há séculos. Acredita-se que os primeiros casos ocorreram no Egito Antigo desde 5000 anos a.C., onde foram encontrados nos tecidos das múmias resquícios de DNA de MTB (MARCIEL *et al.*, 2012).

Entretanto, o causador da doença, a MTB somente foi descoberto em 1882, pelo cientista alemão Robert Koch, que conseguiu isolar a micobactéria *M.tuberculosis*, em que o bacilo também ficou conhecido como bacilo de Koch, em sua homenagem (SOUZA e VASCONCELOS, 2005).

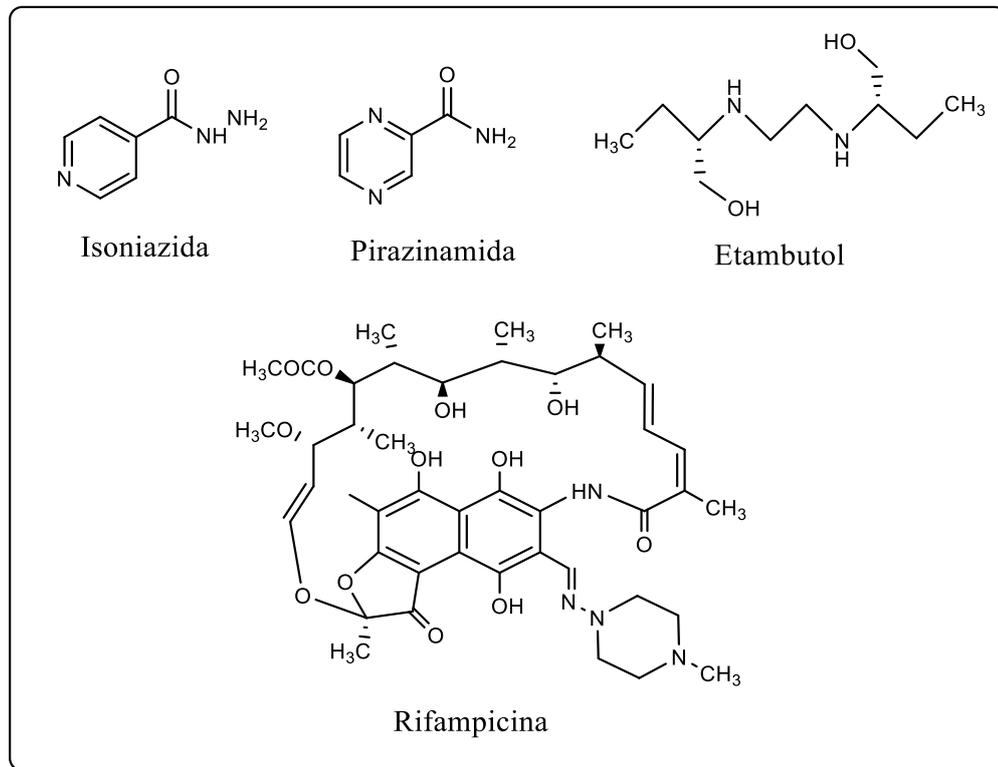
A TB é uma doença de fácil disseminação, pois o seu contágio ocorre pela liberação de bacilos no ar pela pessoa infectada ao tossir ou espirrar, expelindo a MTB que pode permanecer em suspensão por horas, facilitando a transmissão e o contágio de indivíduos saudáveis. Ambientes fechados, com baixa ventilação, contribuem para o contágio do indivíduo saudável, pois dificultam a dispersão das partículas infectantes (SILVA e SILVA, 2016).

A TB pode atingir diversos órgãos (*e.g.*, rins, meninges e ossos), porém a sua preferência é por áreas do corpo com abundância em oxigênio, no caso os pulmões, onde a TB se desenvolve rapidamente, sendo definida como TB pulmonar. Ao atingir outros órgãos a TB é definida como extrapulmonar. Os sintomas da TB pulmonar, geralmente são tosse crônica, suor noturno, febre, dor no tórax e anorexia (SOUZA e VASCONCELOS, 2005).

Em 1944, 62 anos após a descoberta da MTB, a TB passou a ter tratamento, sendo este possível após o médico Russo Selman Waksman ter isolado a Estreptomicina, uma droga extraída da cultura do fungo *Streptomyces Griseus*. Após 1945, novas drogas eficientes contra TB foram descobertas, sendo as principais o ácido *p*-aminossalicílico (PAS), a tiossemicarbazona (Tb-1) e a isoniazida (INH) (BERTOLLI FILHO, 2001).

Atualmente, o diagnóstico da TB é simples, podendo ser confirmado através de testes laboratoriais por baciloscopia ou cultura (COSTA, SILVA, GONÇALVES, 2018). Após o diagnóstico, o tratamento é realizado com outros fármacos além dos mencionados anteriormente, apresentando eficácia maior que 95% de cura (REZENDE e SANTOS-NETO 2015). O tratamento constitui-se pelo emprego de quatro fármacos, denominados de fármacos de primeira linha, que são administrados juntos, em dose fixa. (**Figura 1**). São administrados isoniazida (INH), rifampicina (RR), pirazinamida (PZA) e etambutol (EMB) nos dois primeiros meses, que é a fase intensiva do tratamento, e com a sequência de INH e RMP por mais quatro meses, sendo esta a fase de manutenção (FLOYD *et al.*, 2018).

Figura 1 - Fármacos de primeira linha utilizados no tratamento contra a MTB.



Fonte: Elaborado pela autora, adaptado de Nogueira *et al* (2012).

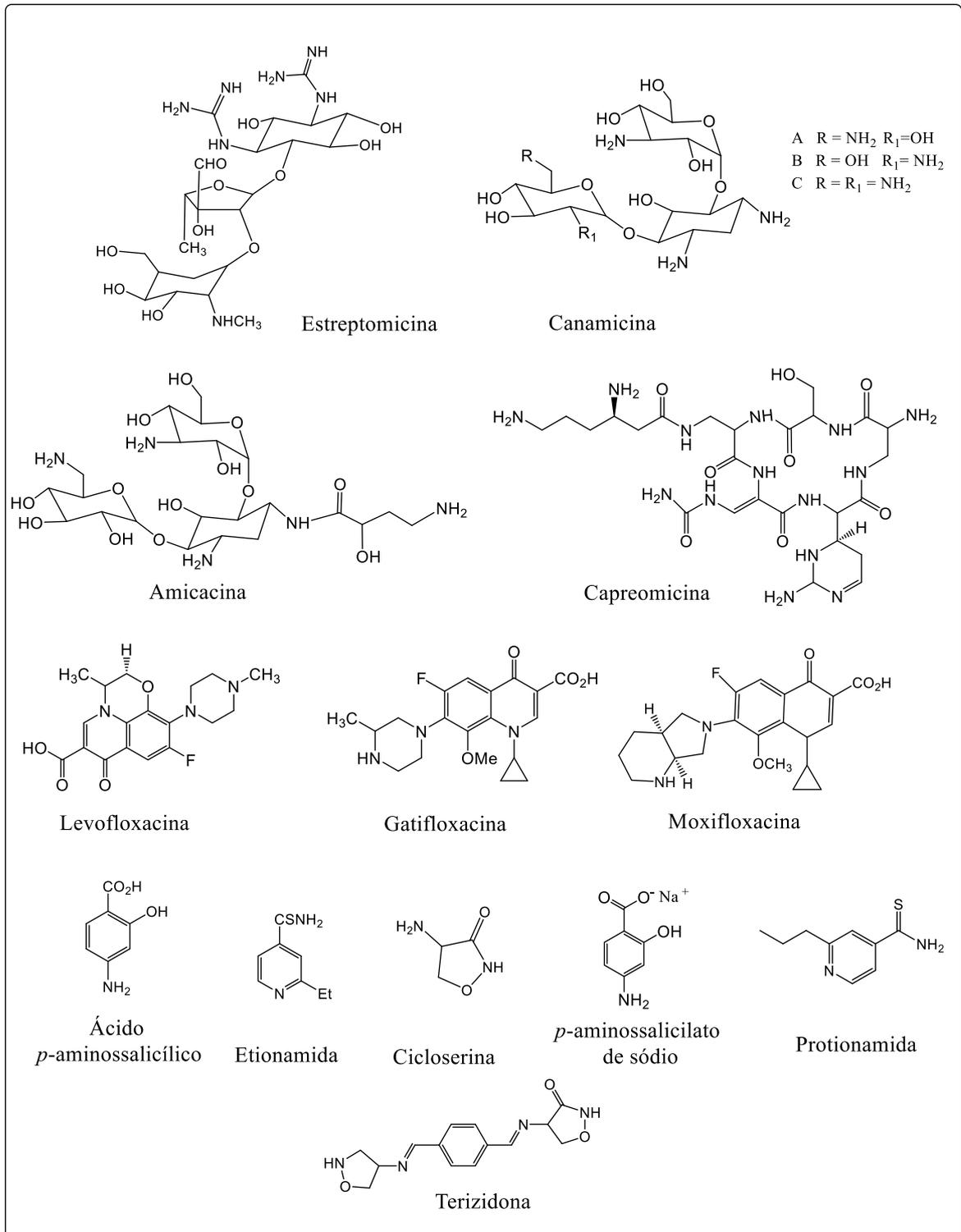
No caso da bactéria apresentar resistência aos fármacos de 1ª linha, tem-se um quadro de maior gravidade, onde o tratamento da TB passa a ser com os fármacos de segunda linha (vide **Figura 2**), que se constitui nos fármacos injetáveis, estreptomicina, canamicina, amicacina e capreomicina, os de *via* oral, etionamida, protionamida, cicloserina, terizidona, ácido *p*-aminossalicílico e *p*-aminossalicilato de sódio e a classe das fluoroquinolonas, a levofloxacina, moxifloxacina e a gatifloxacina (ARBEX *et al.*,2015).

A TB é uma doença que atinge toda a população mundial (vide **Figura 3**) sem distinção de classe social e faixa etária. Consta-se nos registros da Organização Mundial da Saúde – OMS (do Inglês, *World Health Organization* – WHO), que em 2018, mundialmente, 10 milhões de pessoas desenvolveram a TB, cuja maioria dos infectados são habitantes do Sudeste Asiático (44%), África (24%) e Pacífico Ocidental (18%), e com porcentagens menores no Mediterrâneo Oriental (8%), Américas (3%) e Europa (3%). Os países dessas regiões descritas que apresentaram maior índice de casos de TB, ou seja, dois terços dos números globais foram: Índia (27%), China (9%), Indonésia (8%), Filipinas (6%), Paquistão (6%), Nigéria (4%), Bangladesh (4%) e África do Sul (3%) (WHO, 2019).

Ainda, segundo registros da OMS, a TB causou cerca de 1,2 milhões de mortes, e com um adicional de 250.000 mil mortes entre pessoas portadoras de HIV. Além disso, a tuberculose

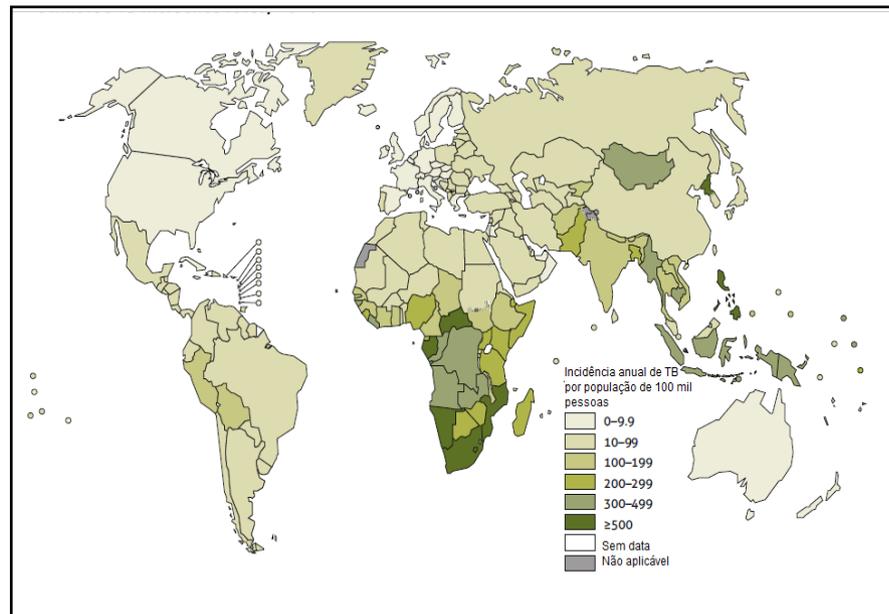
desde 2007 está entre as 10 principais causas de morte por um único agente infeccioso (WHO, 2019).

Figura 2 - Fármacos de segunda linha utilizados no tratamento contra Tuberculose resistente



Fonte: Elaborado pela autora, adaptado de Souza e Vasconcelos, 2005.

Figura 3 - Dados globais referentes à estimativa da taxa anual de incidência da TB



Fonte: Elaborado pela autora, adaptado de OMS (2019).

Vários fatores contribuem para que a Tuberculose permaneça entre as 10 doenças mais infectocontagiosas, entre eles aglomerados populacionais, desigualdade social, movimento migratório e o surgimento e/ou aumento de cepas de bacilos resistentes aos fármacos disponíveis (SOUZA e VASCONCELOS, 2005).

Atualmente existem três tipos de cepas de bacilos resistentes, a cepa denominada tuberculose resistente a rifampicina (RR-TB, do inglês *Rifampicin-Resistant Tuberculosis*), a multirresistente (MDR-TB, do inglês *MultiDrug-Resistant*) que é definida pela resistência aos fármacos isoniazida e rifampicina simultaneamente, e Tuberculose Extensivamente Resistente (XDR-TB, do inglês *eXtensively Drug-Resistant*) que é definida pela resistência à isoniazida e rifampicina acrescida da resistência a fármacos de segunda linha, sendo qualquer uma das fluoroquinolonas (levofloxacina, moxifloxacina, gatifloxacina) e a uma das três drogas injetáveis (canamicina, amicacina e capreomicina) (WHO, 2019).

Dados mostram que o aumento da disseminação dessas cepas é preocupante, segundo a WHO (2019), mundialmente foram detectados e notificados cerca de 187 mil casos de MDR/RR-TB, e mais de 13 mil casos de pessoas infectadas com a XDR-TB em 81 países, onde 88% dos casos estavam concentrados na região Europeia e na região Sudeste da Ásia (WHO, 2019).

O aparecimento de cepas de MDR-TB pode ser ocasionado, por exemplo, pela prescrição imprópria do protocolo terapêutico pelo profissional de saúde ou uso irregular ou

interrupções repetidas no tratamento por parte do paciente (BLOMBERG e FOURIE, 2003; REZENDE e SANTOS-NETO, 2015).

Destacamos que se os fármacos de segunda linha para o tratamento da MDR-TB forem mau prescrito ou se ocorrer falta de assiduidade nas tomadas, esse tratamento pode se tornar ineficaz, levando a origem da XDR-TB, sendo a forma mais severa da TB. Uma vez que a XDR-TB é resistente a fármacos de primeira e de segunda linhas e as possibilidades de esquemas terapêuticos ficam seriamente limitados (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2011).

Para o tratamento das cepas de MDR-TB adota-se um esquema de tratamento individualizado ou padronizado, seguindo a orientação dos órgãos de saúde oficiais (ARBEX *et al.*, 2015). É recomendável que o tratamento da MDR-TB ocorra em duas fases: a intensiva e a de manutenção. Na etapa intensiva deve-se incluir quatro fármacos sendo, uma droga injetável (grupo 2), uma fluorquinolona (grupo 3) e uma droga oral (grupo 4), e um fármaco de reforço (grupo 5) durante o período de 8 meses (**Figura 4**). No período de manutenção do tratamento é excluída a droga injetável, e as outras drogas permanecem no tratamento pelo período de 12 meses após a negativação da presença da MDR-TB na cultura do escarro, ou até 18 meses para ter êxito total no tratamento, evitando a reincidência e a mortalidade do paciente pela doença (ARBEX *et al.*, 2015).

Já para o tratamento da cepa XDR-TB é empregado um esquema terapêutico individualizado, baseado no histórico do tratamento antibacilar, e nos padrões de resistência aos fármacos de primeira e segunda linhas.

Para o tratamento, utiliza-se um fármaco de primeira linha (Grupo 1) com eficácia comprovada, e, um fármaco injetável (Grupo 2) (sensível para amostra bacteriológica) durante 12 meses ou por toda a terapia. Ainda, é recomendável empregar o uso de uma fluorquinolona (grupo 3), e o uso de todos os fármacos do grupo 4 que não foram prescritos por um período longo nos regimes prévios ou ainda aqueles que forem considerados efetivos, e dois ou mais agentes do grupo 5 (ARBEX *et al.*, 2015; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2011).

O tratamento com os fármacos de segunda linha é longo, entre 18 a 24 meses, e devido a alta toxicidade dos compostos, ocorrem diversos efeitos colaterais, como náuseas, vômitos, icterícia, asma, alterações visual e da audição, neuropatia periférica e insônia, convulsão, hepatite medicamentosa, hipotireoidismo, estresse psicológico e estigma social. Esses fatores que acabam reduzindo a adesão do paciente ao tratamento (ARROYO *et al.*, 2019).

A redução na adesão do paciente ao tratamento pode resultar em sua morte, falência do tratamento e abandono terapêutico.

Figura 4 - Grupos de drogas no combate a TB propostos pela WHO

<b>Grupo 1:</b> Fármacos de 1ª linha <i>via</i> oral	<b>Grupo 2:</b> Fármacos de 2ª linha <i>via</i> intravenoso	<b>Grupo 3:</b> Fármacos de 2ª linha (Fluorquinolonas)
Isoniazida Rifampicina Etambutol Pirazinamida Rifabutina Rifapentina	Estreptomicina Canamicina Amicacina Capreomicina	Levofloxacina Moxifloxacina Gatifloxacina
<b>Grupo 4:</b> Fármacos de 2ª linha <i>via</i> oral	<b>Grupo 5:</b> Fármacos de reforço	
Etionamida Protionamida Cicloserina Terizidona Ácido p-aminossalicílico <i>p</i> -aminossalicilato de sódio	Linezolida Ertapenem Imipenem Cilastatina Meropenem Claritromicina Tioacetazona Amoxicilina Clavulanato Clofazimina Isoniazida em altas doses (ação modesta) Bedaquilina Delamanid	

Fonte: Elaborado pela autora, adaptado de ARBEX *et al.*,2015

O abandono terapêutico é descrito pela interrupção da tomada da medicação por mais de 30 dias consecutivos. A falência do tratamento é definida pelo resultado positivo no exame de baciloscopia ou cultura no final do tratamento. São considerados também como falência, pacientes que apresentam positividade fortemente no início do tratamento até o quarto mês ou pacientes que apresentam positividade inicial, seguida de negatificação e de novos resultados positivos por 2 meses seguidos a partir do 4º mês de tratamento. (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2011).

A baixa adesão terapêutica de pacientes ao tratamento pode ser observada nos dados da OMS (2020), em que dos casos que iniciaram tratamento em 2016 contra a MDR-TB, apenas 56% concluíram o tratamento (cura ou tratamento completo), 8% tiveram falência terapêutica, 15% morreram, e 15% não retornaram para o tratamento e 6% não tiveram informações sobre o resultado do tratamento.

As porcentagens de cura de pacientes infectados com cepas resistentes são 56% para a MDR-TB e 39% XDR-TB (WHO, 2019) e levando-se em consideração também a complexidade do tratamento nesses casos, faz-se necessário a busca por novos fármacos que possam apresentar maior eficiência contra a MTB e suas variações, menores efeitos colaterais, e que possam até mesmo ter outros mecanismos de ação contra a TB.

Algumas estratégias têm sido adotadas com a finalidade de potencializar a ação de fármacos existentes, (ROCHA *et al.*, 2011; SANTOS, 2017). Dentre essas estratégias destacam-se a modificação molecular de fármacos existentes e a coordenação desses novos compostos com íons metálicos que possuem propriedades biológicas.

Assim, nos próximos tópicos desta introdução, será discutido como essas estratégias podem potencializar a atividade biológica de fármacos existentes.

## 1.1 MODIFICAÇÕES MOLECULARES

Com a finalidade de desenvolver novos candidatos a fármacos ou compostos-protótipo para o tratamento da TB, a química orgânica visa aprimorar a ação biológica de fármacos existentes, empregando a modificação molecular como estratégia (BARREIRO e FRAGA, 2015). Dentre essas estratégias de modificação molecular se destacam o bioisosterismo, a simplificação e a hibridação molecular (BARREIRO e FRAGA, 2015).

O bioisosterismo consiste na modificação molecular de um composto, fundamentado na substituição de um substituinte da molécula por outro, que tenha propriedades físico-química similares. A aplicação desta estratégia está relacionada com a busca na melhoria do perfil farmacodinâmico, através da modulação das propriedades de absorção, distribuição, metabolismo (BARREIRO e FRAGA, 2015; ELIAS *et al.*, 2018). Um exemplo de bioisosterismo é substituição do anel benzênico presente no anti-hipertensivo losartana, por outro sistema aromático, como o anel benzofurânico. Essa substituição levou a nova molécula a ter uma melhoria em torno de 20% na biodisponibilidade em relação ao fármaco inicial (BARREIRO e FRAGA, 2015).

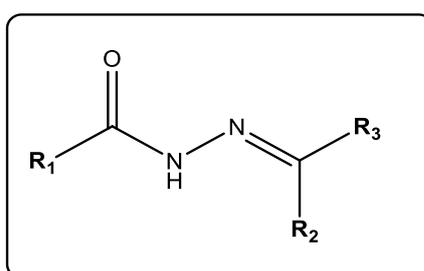
A simplificação molecular consiste na modificação da estrutura da substância original (compostos-protótipos) conservando os pontos e grupos farmacológicos, para assim manter ou aprimorar as propriedades farmacológicas, reduzindo o padrão de complexidade da molécula. Esta técnica é empregada quando se tem o objetivo de se obter uma melhoria nas propriedades farmacodinâmicas ou farmacocinéticas (BARREIRO e FRAGA, 2015). Um exemplo desta estratégia é a procaína, um anestésico que se originou da cocaína. A simplificação estrutural

consistiu em conservar a propriedade anestésica local da cocaína e eliminar as propriedades narcóticas relacionadas à cocaína (BARREIRO e FRAGA, 2015).

A hibridação molecular é baseada na combinação de duas moléculas bioativas distintas, para produzir uma nova molécula com afinidade e eficácia biológicas aprimoradas contra o alvo almejado em relação às moléculas originais. Nesta nova molécula, denominada de híbrido, cada grupo farmacofórico é mantido, unidos diretamente ou separados por um grupamento espaçador através de ligações covalentes. Portanto, a fusão destas moléculas origina uma nova molécula que poderá apresentar atividade bioativa de uma das moléculas ou conjugar ambas as atividades em uma única molécula, apresentando modos de ação diferentes ou ação dupla. (BARREIRO e FRAGA, 2015).

A união de duas moléculas bioativas pode ser feita através de conectores, como as hidrazonas, que são uma classe de compostos orgânicos caracterizados por conter o esqueleto  $-C=N-NH-$ , que tem despertado grande interesse de pesquisadores devido a sua vasta aplicação farmacológica (ALI *et al.*,2012; ASIF, 2014; GUIMARÃES *et al.*,2017). Dentre as aplicações farmacológicas das hidrazonas, destacam-se as atividades antimicrobianas, anti-inflamatórias, antidiabéticas, antivirais, antimaláricas, antitumorais (ALI *et al.*,2012; ASIF, 2014; GUIMARÃES *et al.*,2017). As hidrazonas são formadas a partir da reação de condensação entre uma hidrazina ou hidrazida com aldeídos e cetonas (ALI *et al.*,2012). Se o reagente for uma hidrazida o produto é denominado *N*-acil-hidrazona, (**Figura 5**) (GUIMARÃES, *et al.*,2017).

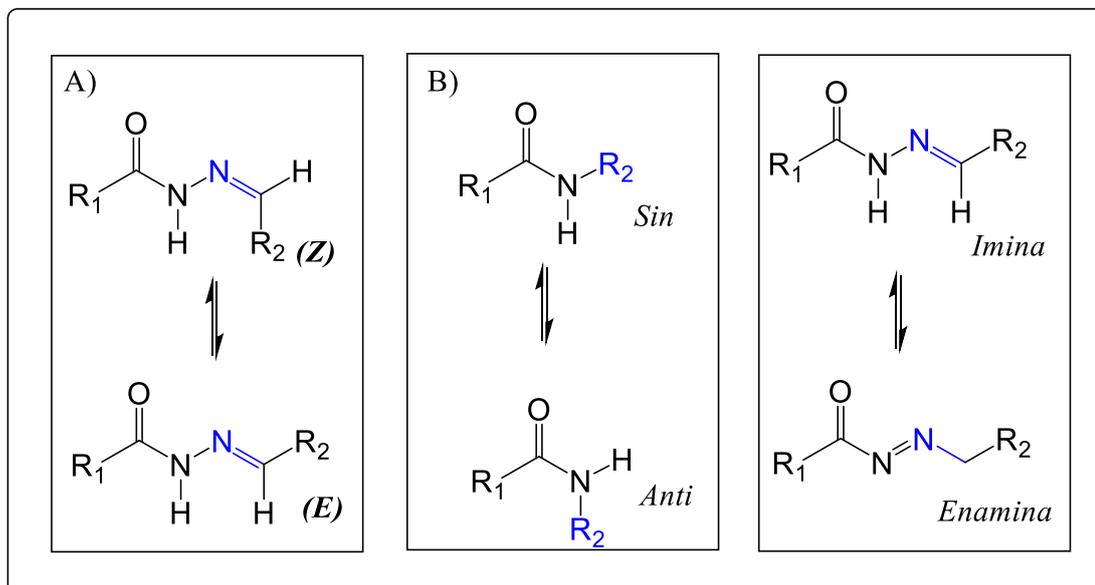
Figura 5 - Estrutura molecular genérica de *N*-acil-hidrazona



Fonte: Elaborado pela autora

A *N*-acil-hidrazona é caracterizada pelo esqueleto  $R_3R_2C=NNHCOR_1$ . A presença da ligação dupla  $-C=N-$  permite a existência de estereoisômeros de configurações *E* e *Z*, a presença da amida permite conformações *sinperiplana* e *antiperiplana* e por último a possibilidade de tautômeros imina-enamina (DA SILVA, 2017) (**Figura 6**). As mudanças de conformações *sinperiplana* ou *antiperiplana* em *N*-acil-hidrazonas podem melhorar ou modificar o perfil bioativo (MAIA *et al.*, 2014).

Figura 6 - Variação da estrutura da *N*-acil-hidrazona: A) isômeros de configuração *E* e *Z* em relação a imina (C=N; B) conformações *anti* e *sin* em relação a amida); C) tautômeros imina-enamina



Fonte: Elaborado pela autora, adaptado de DA SILVA *et al.*, 2017

## 1.2 PIRAZINAMIDA

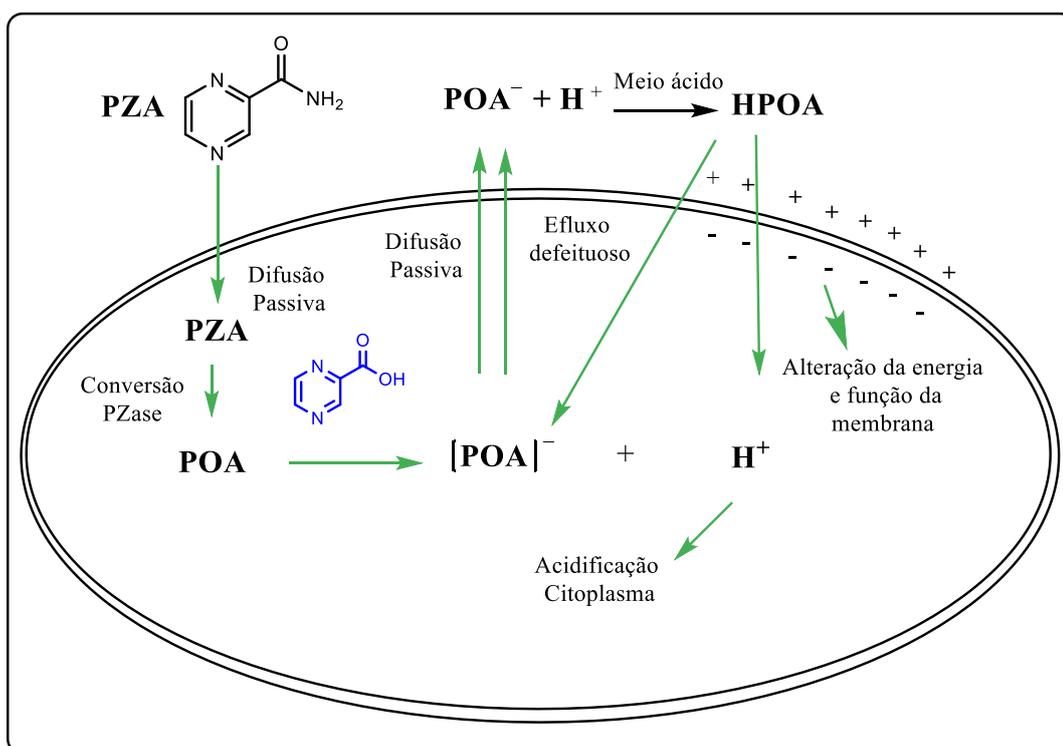
A Pirazinamida (PZA) é um pró-fármaco utilizado contra a TB desde 1952. A PZA se tornou importante no tratamento por permitir que ocorra o encurtamento do tratamento de 9 a 12 meses para 6 meses. A PZA é, atualmente, o terceiro fármaco mais importante no tratamento da TB. Outra característica da PZA é o fato do seu efeito bactericida ser voltado para a população de bacilos latentes resistentes em ambiente ácido, onde outros fármacos não apresentam bom efeito bactericida (ZHANG *et al.*, 2014; MOMEKOV *et al.*, 2011; PALOMINO e MARTIN, 2014).

A PZA possui alta atividade de esterilização contra os bacilos em ambiente ácido, o que ocorre no período de inflamação, ou seja, nos dois primeiros meses do tratamento. Portanto, seu uso é indicado somente neste período (ZHANG *et al.*, 2014; PALOMINO e MARTIN, 2014).

O mecanismo de ação proposto para a PZA consiste na absorção pelos bacilos por difusão passiva, onde a PZA é convertida em sua forma ativa POA (**Figura 7**). Esta conversão é realizada pela enzima pirazinamidase/nicotinamidase (PZAse), codificada pelo gene *pncA*, em seguida parte do POA é excretado pelo bacilo na forma aniônica, e encontra o pH baixo extracelular, sendo convertido no HPOA. O HPOA permeia a membrana e retorna ao

citoplasma micobacteriano causando sua acidificação, levando assim a danos celulares, como a alteração do potencial da membrana e inibição de enzimas vitais, o que leva à morte do bacilo (DOLEAL; ZITKO; JAMPLEK, 2012).

Figura 7 - Representação esquemática do modo de ação da pirazinamida



Fonte: Elaborado pela autora, adaptado de (ZHANG *et al.*, 2014).

Por conta desta alta capacidade de esterilização da PZA e por ser um pró-fármaco importante no encurtamento do tratamento da TB, diversos estudos têm sido realizados com o objetivo de realizar modificações moleculares na porção ácida da forma ativa da PZA, afim aumentar a ação deste fármaco.

LIMA *et al* (2011) realizaram modificação molecular na porção ácida da forma ativa do fármaco, tendo como produto *N*-acil-hidrazonas. Esses estudos mostraram que as *N*-acil-hidrazonas obtidas possuem atividade antimicobacteriana cerca de 2 a 64 vezes superiores que o fármaco de referência quando o teste era realizado em meio quase neutro (pH = 6,8), concluindo assim que as *N*-acil-hidrazonas não sofreram hidrólise e que não devem atuar como pró-fármaco, sugerindo que o mecanismo de ação destas *N*-acil-hidrazonas sintetizadas pode ser diferente do proposto para a PZA (LIMA *et al.*, 2011).

### 1.3 COMPLEXOS DE PRATA COM LIGANTES DERIVADOS DA PIRAZINAMIDA

A Química Inorgânica Medicinal é uma área interdisciplinar que articula as áreas da Química Inorgânica, Química Orgânica, Bioquímica e Farmacologia (BERALDO, 2005), que teve seu impulso em 1965, quando o cientista Barnett Rosenberg e colaboradores reportaram que a *cis*-diaminodicloroplatina(II) mais conhecida como “cisplatina”, apresentava atividade antitumoral (BERALDO, 2005). A cisplatina é usada até os dias atuais na terapia de diferentes tipos de câncer, como no testículo, ovário, pulmão, cabeça e pescoço e câncer avançado de bexiga (ALMEIDA *et al.*, 2005; MA, *et al.*, 2019).

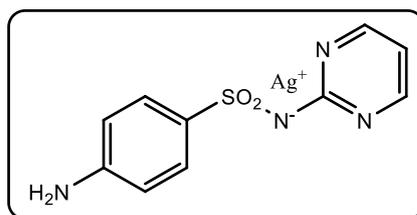
Desde então, outros complexos metálicos foram desenvolvidos para o tratamento de diversas doenças, como complexos de antimônio(V) e ouro(I). Os complexos de ouro são usados clinicamente para o alívio dos sintomas da artrite reumatoide, conhecidos como tiolatos de ouro(I) sendo denominados, aurotioglucose (solganol), aurotiomalato (miocristina), aurotiosulfato (sanocrysin), sulfonato de aurotiopropanol (Allochrysin) e (2,3,4,6,-tetra-O-acetil-1-tiol- $\beta$ -D-glucopiranosato) (trietilfosfina)ouro(I) (auranofina) (TIEKINK, 2002). Já complexos de antimônio(V) são usados para o tratamento da leishmaniose, como por exemplo, Antimoniato de *N*-metilglucamina (Glucantime), Gluconato de antimônio(V) sódico (Pentostam) glucamina (RATH *et al.*, 2003).

Outro metal que tem sido utilizado há séculos por suas propriedades farmacológicas é a Prata, tanto na sua forma metálica como de seus sais de Ag(I). Os egípcios, gregos e romanos esterilizavam a água usando vasos de prata, mesmo sem ter conhecimento da ação esterilizante do metal na água (CHERNOUSOVA E EPPLE, 2013).

Nos séculos XVII e XVIII, a prata foi empregada, na forma de nitrato de prata, para o tratamento de úlceras crônicas e para prevenir infecções em feridas na pele (HINDI *et al.*, 2009). Em 1880, solução de nitrato de prata a 2% era utilizada para prevenir a oftalmia neonatal em recém-nascidos (POLITANO *et al.*, 2013).

Atualmente, a prata e seus compostos têm aplicações no controle microbiano bem como em outras aplicações médicas, como no revestimento de sulfadiazina de prata (SSD) (**Figura 8**) em cateter venoso para evitar o crescimento de patógenos (STOCOCO *et al.*, 2016). Também visando a não proliferação de bactérias, a SSD vem sendo utilizada no tratamento de queimaduras na forma de creme tópico (POLITANO *et al.*, 2013)

Figura 8 - Estrutura molecular do complexo da sulfadiazina de prata(I)



Fonte: Elaborado pela autora, adaptado de Borges *et al.*, 2005.

A prata possui configuração eletrônica  $[Kr] 4d^{10} 5s^1$ , e estados de oxidação +1, +2 e +3, sendo o estado de oxidação +1 mais comum. A prata(I) atua como ácido de Pearson (ácido “macio”), tendo baixa tendência a coordenar ligantes *O*-doadores (uma vez que o oxigênio é considerado como base “dura”) e uma moderada afinidade com os ligantes *N*-doadores, porém, apresenta afinidade por ligantes *S*-, *Se*- e *P*-doadores (considerados “macios”) (NOMIYA *et al.*, 1997).

Já o mecanismo de ação antimicrobiana dos íons de prata(I) está intimamente ligado à sua interação com os grupos tióis, como por exemplo, a interação com grupos tióis de enzimas e proteínas que desempenham um papel na inativação da bactéria, (TROTER *et al.*, 2019; MCDONNELL e RUSSELL, 1999). Contudo, acredita-se que os íons de Ag(I) interfiram em outros componentes celulares, que possam estar envolvidos na inibição da divisão celular, inibição das funções de transporte na parede celular e alteração das estruturas enzimáticas (DIXIT, 2010).

Por possuir atividade antimicrobiana, os íons de prata(I) podem ser usados como estratégia na síntese de novos fármacos ao serem combinados com moléculas biologicamente ativas para formar complexos metálicos também biologicamente ativos.

A combinação da Ag(I) com as *N*-acil-hidrazonas pode originar novos candidatos a drogas contra vírus, bactérias, fungos e parasitos, uma vez que se tem o sinergismo da associação das propriedades biológicas do ligante, com a propriedade bactericida do íon metálico.

Dessa forma, a incorporação de íons metálicos, especialmente de íons Ag(I), em compostos com reconhecida atividade biológica, pode resultar em um composto mais potente do que seus compostos livres, diminuindo assim os efeitos colaterais do ligante e dos sais metálicos (BERALDO, 2005., FARRELL, 2002). A atividade biológica e a lipofilicidade podem ser aumentadas pela incorporação de íons metálicos, e até a resistência celular pode ser diminuída, isso porque mecanismos de defesa da micobactéria reconhecem o ligante livre, porém, podem não reconhecer o complexo metálico (BERALDO, 2005).

## 2 OBJETIVOS

O presente trabalho teve como objetivos gerais, síntese, caracterização e avaliação da atividade antimicrobiana de complexos de Ag(I) com as *N*-acil-hidrazonas derivadas da pirazinamida.

Os objetivos específicos para o desenvolvimento deste trabalho foram:

- a) Sintetizar e caracterizar a Pirazina-2-carboidrazida;
- b) Sintetizar e caracterizar as *N*-acil-hidrazonas a partir da Pirazina-2-carboidrazida com os seguintes aldeídos: *o*-vanilina, *m*-vanilina, *p*-vanilina e *p*-anisaldeído;
- c) Sintetizar complexos de Ag(I) utilizando *N*-acil-hidrazonas derivadas da Pirazinamida e de aldeídos;
- d) Realizar estudos da atividade antimicrobiana *in vitro* frente à *M. tuberculosis*.

### 3 JUSTIFICATIVA

Antes da descoberta do primeiro antibiótico eficaz contra a tuberculose, o tratamento era realizado com repouso absoluto e terapias climáticas (GONÇALVES, 2000) depois da descoberta da estreptomina foi possível combater a tuberculose, e assim salvando vidas e diminuindo o número de casos de TB naquele período (FERREIRA, PAES, LICHTENSTEIN, 2008).

Com o advento da estreptomina, ocorreu um crescimento na introdução de fármacos (1ª e 2ª linha) no tratamento contra a Tuberculose, paralelos a essa introdução deu-se início ao aparecimento de cepas MDR/RR/XDR-TB (SOUZA; VASCONCELOS, 2005).

Para tratamento de pacientes portadores das cepas MDR/RR/XDR-TB é utilizado fármacos de segunda linha que são mais caros, menos efetivos, e que possuem vários efeitos colaterais, e são utilizados por período maior em relação ao de primeira linha. Outro problema é o menor número de fármacos disponíveis para o tratamento destas cepas, que ocasiona uma menor taxa de cura (SOUZA; VASCONCELOS, 2005), sendo 56% para MDR-TB e 39% XDR-TB (WHO, 2019).

Devido a estes problemas, faz-se necessário o desenvolvimento e a pesquisa de novos candidatos a fármacos ou compostos-protótipos, que possam ser mais efetivos, possuir menor efeito colateral, que sejam capazes de superar o mecanismo de resistência da MTB.

Para atingir estes objetivos, algumas estratégias estão sendo usadas por nosso grupo de pesquisa, como a modificação molecular, tendo como produto as *N*-acil-hidrazonas associada ao íon prata(I).

## 4 PARTE EXPERIMENTAL

Nos subtópicos a seguir estão apresentados os reagentes e métodos instrumentais empregados para síntese e caracterização das *N*-acil-hidrazonas derivadas da pirazinamida e seus respectivos complexos de prata(I).

### 4.1 REAGENTES

Os reagentes empregados nas reações químicas são de grau analítico e foram usados sem nenhuma prévia purificação. Os alcoóis utilizados foram etílico (95%) e metílico (95%) (SYNTH). Os reagentes utilizados foram: Pirazinamida (99%), *o*-vanilina (2-hidroxi-3-metoxibenzaldeído) (99 %), *m*-vanilina (3-hidroxi-2-metoxibenzaldeído) (99 %), *p*-vanilina (4-hidroxi-3-metoxibenzaldeído), *p*-anisaldeído (4-metoxibenzaldeído) (98%), nitrato de prata (99%) (SIGMA-ALDRICH), hidrato de hidrazina (80%) (MERCK).

### 4.2 MÉTODOS INSTRUMENTAIS

Nos subtópicos a seguir estão descritos os métodos instrumentais utilizados para a caracterização das *N*-acil-hidrazonas derivadas da pirazinamida e seus respectivos complexos de prata(I).

#### 4.2.1 Espectroscopia de ressonância magnética nuclear

Os espectros de RMN de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , HMBC  $^1\text{H}$ - $^{15}\text{N}$ , 2D  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ -NOESY foram adquiridos por meio da utilização dos espectrômetros de RMN modelo *Avance III HD*, Bruker, 400 MHz, do Instituto de Química da Universidade Estadual de Campinas – UNICAMP, e no espectrômetro de RMN modelo *Avance III HD*, Bruker, 500 MHz, do Departamento de Química – UFJF. Os deslocamentos químicos ( $\delta$ ) foram expressos em partes por milhão (ppm) em relação ao TMS e o solvente utilizado foi DMSO-*d*<sub>6</sub>.

#### 4.2.2 Espectroscopia vibracional de absorção na região do Infravermelho (IV)

Os espectros de absorção na região do infravermelho (IV) foram adquiridos em um espectrofotômetro de modelo *Hyperion 3000-VORTEX 70*, Bruker na região de 4000 a 400  $\text{cm}^{-1}$ , com resolução espectral de 4  $\text{cm}^{-1}$ , do Departamento de Química – UFJF. As amostras foram preparadas em pastilhas de KBr.

#### 4.2.3 Análise elementar

As medidas de análise elementar dos ligantes e seus respectivos complexos foram realizadas utilizando-se o equipamento de modelo *Flash 2000 CHNS/O Analyzer* do Departamento de Química – UFJF.

#### 4.2.4 Ponto de Fusão

Os pontos de fusão foram determinados a partir de um aparelho digital de ponto de fusão modelo *MQAPF/Microquímica* do Departamento de Química – UFJF.

#### 4.2.5 Análise Térmica

As curvas de térmicas – termogravimétrica (TG) e diferencial (DTA) dos complexos foram obtidas no equipamento *Hewlett-Packard Company* do Instituto de Química – UNICAMP. As curvas TG/DTA foram registradas utilizando-se cerca de 2 mg de cada amostra, sob atmosfera de ar sintético, e com razão de aquecimento de  $10^{\circ}\text{C min}^{-1}$ .

#### 4.2.6 Análise condutimétrica

As medidas de condutividade molar dos complexos foram realizadas utilizando-se o condutivímetro de modelo *NIC-CVM* do Departamento de Química – UFJF. Para a realização das medidas foram utilizadas soluções em DMSO na concentração de  $1,0 \times 10^{-3}$  mol/L de cada composto.

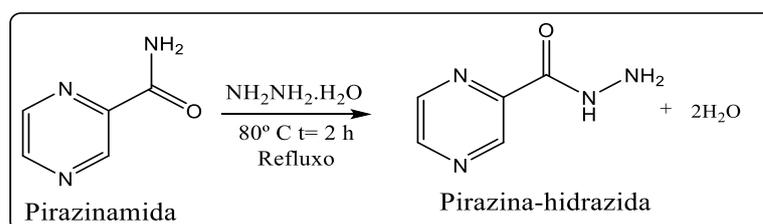
#### 4.2.7 Difração de raios X

As medidas de difração de raios X por policristais foram obtidas no difratômetro *Bruker AXS D8 da Vinci*, do Departamento de Química – UFJF, equipado com detector linear *Lynxeye position sensitive* (PSD) radiação  $\text{CuK}\alpha$ , filtro de Ni.

### 4.3 SÍNTESES DE *N*-ACIL-HIDRAZIDA

As reações de síntese de todas as *N*-acil hidrazonas ocorreram por meio das condensações de aldeídos com a *N*-acil-hidrazida – pirazina-2-carboidrazida, que foi previamente obtida a partir da reação da pirazinamida com o hidrato de hidrazina ( $\text{NH}_2\text{NH}_2\cdot\text{H}_2\text{O}$ ) (**Figura 9**).

Figura 9 - Esquema da reação da síntese pirazina-hidrazida



Fonte: Elaborado pela autora (2020)

#### 4.3.1 Síntese da pirazina-hidrazida (pirazina-2-carboidrazida)

A síntese do composto pirazina-hidrazida (pirazina-2-carboidrazida) foi realizada baseando-se na metodologia adaptada de DIAS (2011). Em um balão foram adicionados 5,0 g (40,6 mmol) de pirazina-2-carboxamida (Pirazinamida), sendo adicionado posteriormente 18 mL (243,2 mmol) de uma solução de hidrato de hidrazina ( $\text{NH}_2\text{NH}_2\cdot\text{H}_2\text{O}$ ) 80%. O meio reacional alaranjado permaneceu em refluxo durante 3h à 80°C, obtendo-se um precipitado de coloração salmão ainda sob aquecimento, que após o resfriamento da reação foi separado da solução por filtração simples, obtendo-se 64% de rendimento.

##### -Pirazina-hidrazida

-Fórmula molecular:  $\text{C}_5\text{H}_6\text{N}_4\text{O}$

-Massa molar: 138,13  $\text{g mol}^{-1}$

-Característica física: sólido salmão

-Faixa de Fusão: 178-180 °C

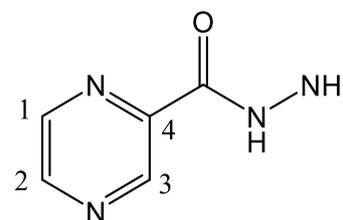
-IV ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3305 ( $\nu\text{NH}_2$ ), 3224 ( $\nu\text{NH}$ ), 1678 ( $\nu\text{C}=\text{O}$ )

-RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ (ppm): 10,132(s,1H,NH), 9,123(d,1H,J=1,6Hz,H3),

8,822(d,1H,J=2,4Hz,H2), 8,681(m,1H,H1), 4,671(s,2H,NH $_2$ ).

-RMN  $^{13}\text{C}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ (ppm): 161,52 (C=O); 147,26(C1); 144,87 (C4); 143,47

(C3);143,24 (C2).

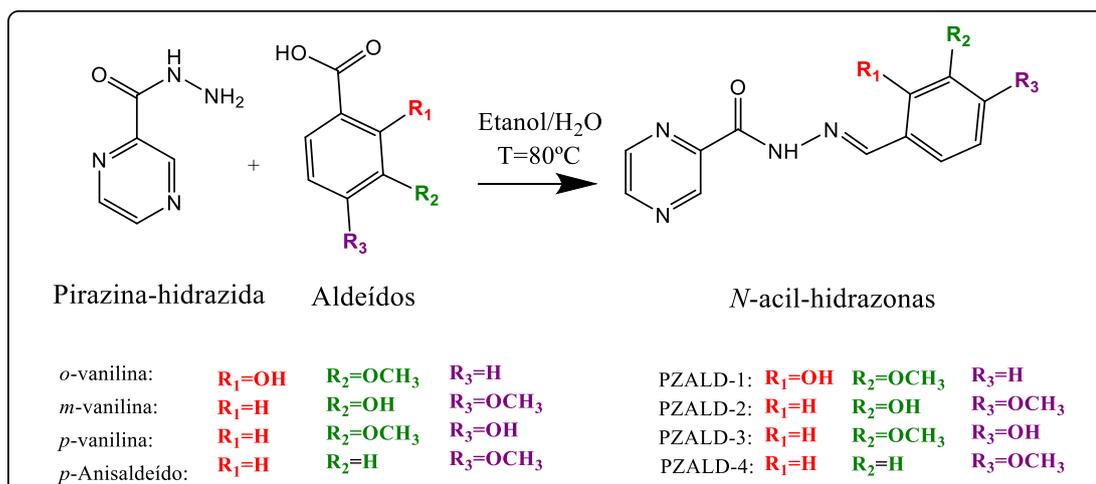


#### 4.4 SÍNTESES DAS *N*-ACIL-HIDRAZONAS

As *N*-acil-hidrazonas foram sintetizadas utilizando-se a metodologia adaptada de Adibi, Zaker e Monkareki (2012). A reação ocorreu *via* condensação do aldeído correspondente com a pirazina-hidrazida na proporção 1:1, conforme descrito a seguir no esquema de reação de síntese genérica (**Figura 10**).

A partir deste tópico todas as *N*-acil-hidrazonas, (*E*)-*N'*-(2-hidroxi-3-metoxibenzilideno)pirazina-2-carboidrazida, (*E*)-*N'*-(3-hidroxi-4-metoxibenzilideno)pirazina-2-carboidrazida, (*E*)-*N'*-(4-hidroxi-3-metoxibenzilideno)pirazina-2-carboidrazida e a (*E*)-*N'*-(4-metoxibenzilideno)pirazina-2-carboidrazida serão referidas como ligantes PZALD-1, PZALD-2, PZALD-3 e PZALD-4, respectivamente.

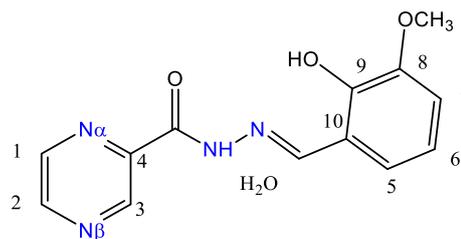
Figura 10 - Esquema da reação de síntese de *N*-acil-hidrazonas



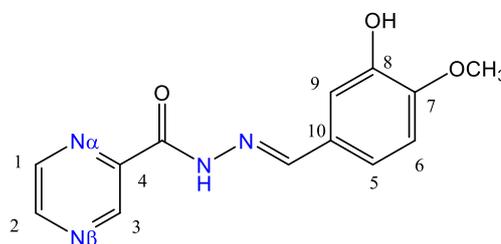
Fonte: Elaborado pela autora (2020)

##### 4.4.1 (*E*)-*N'*-(2-hidroxi-3-metoxibenzilideno)pirazina-2-carboidrazida (PZALD-1)

Em um béquer foram dissolvidos 3,64 mmol (0,55g) de *o*-vanilina em 20 mL de etanol a 70 °C, sendo adicionado posteriormente a este béquer 3,64 mmol (0,5g) de pirazina-hidrazida (pirazina-2-carboidrazina) solubilizada em 10 mL de água, formando um precipitado de coloração amarelo pálido. Essa solução foi deixada em agitação por 1 hora a 70°C. O ligante obtido na forma de um sólido amarelo “pálido” foi retirado da solução por meio de filtração simples, com rendimento de 85%.

**-PZALD-1****-Fórmula molecular:** C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O**-Massa molar:** 290,28 g mol<sup>-1</sup>**-Característica física:** amarelo pálido**-Faixa de Fusão:** 201-204° C**-IV (cm<sup>-1</sup>):** 3467 (νOH), 3260 (νNH), 1677 (νC=O), 1646 (νC=N).**-RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δppm:** 12,54(s,1H,NH), 11,02(s,1H,OH), 9,27(d,1H, <sup>4</sup>J=1,4Hz,H3),8,93 (dd,1H, <sup>3</sup>J=2,4Hz <sup>4</sup>J=1,52 Hz,H2), 8,84(s, 1H, HC=N),8,80(dd,1H, <sup>4</sup>J=1,52Hz, <sup>3</sup>J=2,4Hz,H1), 7,11(dd,1H, <sup>4</sup>J=1,28Hz, <sup>3</sup>J=7,88Hz,H5),7,05(dd,1H, <sup>4</sup>J=1,32Hz, <sup>3</sup>J=8,08Hz, H7), 6,87(t,1H, <sup>3</sup>J=7,92Hz, H6), 3,873(s,3H, OCH<sub>3</sub>).**-RMN <sup>13</sup>C (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δppm:** 159,49(C=O); 150,22(C9); 147,98 (C=N); 147,92(C8);147,41 (C1); 144,37(C4); 144,20 (C2); 143,38 (C3); 121,02(C5); 119,06(C6); 118,80(C10);114,07(C7); 55,85(OCH<sub>3</sub>).**-RMN <sup>15</sup>N (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δppm:** 322,19 (N<sub>α</sub>); 337,80 (N<sub>β</sub>); 168,91 (NH); 298,87 (HC=N)**4.4.2 (E)-N'-(3-hidroxi-4-metoxibenzilideno) pirazina-2-carboidrazida (PZALD-2)**

Em um béquer foram dissolvidos 3,64 mmol (0,55g) de *p*-vanilina em 10 mL de etanol a 70 °C. Em seguida adicionou ao béquer 3,64 mmol (0,5g) de pirazina-hidrazida (pirazina-2-carboidrazina) solubilizada em 10 mL de água, sendo obtido meio reacional um precipitado de coloração branca após 10 minutos de reação. Essa solução foi deixada em agitação por 1 hora a 70°C. O ligante obtido na forma de um sólido amarelo pálido foi separado da solução por filtração simples, com rendimento de 80 %.

**- PZALD-2****-Fórmula molecular:** C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>**-Massa molar:** 272,26 g mol<sup>-1</sup>**-Característica física:** Amarelo pálido**-Faixa de Fusão:** 204-240 °C**-IV (cm<sup>-1</sup>):** 3265 (νNH), 1674 (νC=O), 1610 (νC=N).**-RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δppm:** 12,08(s,1H,NH); 9,22(d,1H, <sup>4</sup>J=1,48Hz,H3), 8,91(d,1H,<sup>3</sup>J=2,4Hz,H2), 8,77 (dd,1H, <sup>4</sup>J=1,52Hz, <sup>3</sup>J=2,48Hz,H1), 8,48(s, 1H, HC=N),7,28(d,1H, <sup>4</sup>J=2Hz,H9), 7,04(dd,1H, <sup>4</sup>J=2 Hz, <sup>3</sup>J=8,4Hz,H5), 6,98(d,1H, <sup>3</sup>J=8,4Hz,H6),3,81(s,3H,OCH<sub>3</sub>)

-RMN  $^{13}\text{C}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta\text{ppm}$ : 159,22(C=O); 150,05(C8); 149,98 (C=N); 147,71(C7); 146,94 (C1); 146,79(C4); 144,03 (C2); 143,27 (C3); 126,96(C10); 120,56(C5); 111,89(C6); 112,44(C9); 55,85(OCH<sub>3</sub>).

-RMN  $^{15}\text{N}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta\text{ppm}$ : 322,07(N $_{\alpha}$ ); 337,49 (N $_{\beta}$ ); 169,70 (NH); 310,08 (HC=N)

#### 4.4.3 (E)-N'-(4-hidroxi-3-metoxibenzilideno) pirazina-2-carboidrazida (PZALD-3)

Em um béquer foram dissolvidos 3,64 mmol (0,55g) de *m*-vanilina em 10 mL de etanol a 70 °C, sendo adicionado posteriormente a este béquer 3,64 mmol (0,5g) de pirazina-hidrazida (pirazina-2-carboidrazina) solubilizada em 10 mL de água, formando um precipitado de coloração amarelo intenso, no meio reacional. O ligante obtido na forma de um sólido amarelo intenso foi retirado da solução por meio de filtração simples, com rendimento de 70 %.

##### PZALD-3

-Fórmula molecular: C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>·3H<sub>2</sub>O

-Massa molar: 326,12g mol<sup>-1</sup>

-Característica física: Amarelo intenso

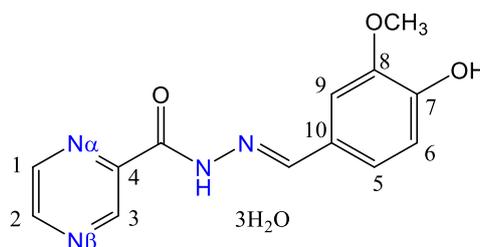
-Faixa de Fusão: 255-257 °C

-IV (cm<sup>-1</sup>): 3351 (νOH), 3266 (νNH), 1674 (νC=O), 1610 (νC=N).

-RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta\text{ppm}$ : 12,09(s,1H,OH); 9,24(d,1H,  $^4\text{J}=1,6$  Hz,H3), 8,91(d,1H,  $3\text{J}=2,4$  Hz,H2), 8,77 (dd,1H,  $^4\text{J}=1,20\text{Hz}$ ,  $^3\text{J}=2,40\text{Hz}$ ,H1), 8,51(s, 1H, HC=N), 7,315(d,1H,  $^4\text{J}=2\text{Hz}$ ,H9), 7,08 (dd,1H,  $4\text{J}=2\text{Hz}$ ,  $3\text{J}=8,04\text{Hz}$ ,H5), 6,85(d,1H,  $3\text{J}=8,04$  Hz,H6), 3,83 (s,3H,OCH<sub>3</sub>)

-RMN  $^{13}\text{C}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta\text{ppm}$ : 159,17(C=O); 151,35(C7); 149,37 (C=N); 148,09 (C8); 147,69 (C1); 144,85(C4); 144,02 (C2); 143,28 (C3); 125,46(C10); 122,49(C5); 115,49(C6); 109,11(C9); 55,583(OCH<sub>3</sub>).

-RMN  $^{15}\text{N}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta\text{ppm}$ : 322,23(N $_{\alpha}$ ); 337,42 (N $_{\beta}$ ); 169,76 (NH); 308,34 (HC=N)



#### 4.4.4 (E)-N'-(4-metoxibenzilideno) pirazina-2-carboidrazida (PZALD-4)

A pirazina-hidrazida (pirazina-2-carboidrazina) (3,64 mmol, 0,5g) foi solubilizada em 10 mL de água e 10 mL de etanol em um béquer e aquecida a 70°C, a esta solução foi adicionado 3,64 mmol de *p*-anisaldeído (0,5 g, 0,41 mL), formando um precipitado no meio reacional. O ligante obtido na forma de um sólido branco, que foi retirado da solução por filtração simples e com rendimento de 82 %.

PZALD-4

-**Fórmula molecular:** C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>O

-**Massa molar:** 274,11g mol<sup>-1</sup>

-**Característica física:** sólido branco

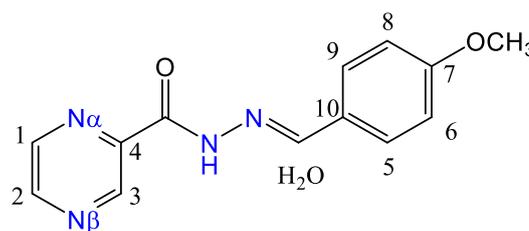
- **Faixa de Fusão:** 220-223 °C

-**IV (cm<sup>-1</sup>):** 3300 (νNH), 1683 (νC=O),1606 (νC=N).

-**RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δppm:** 12,14(s,1H,NH), 9,25(d,1H, <sup>4</sup>J=1,6Hz,H3), 8,91 (d,1H, <sup>3</sup>J=2,4Hz,H2), 8,77 (dd,1H,<sup>4</sup>J=1,2Hz, <sup>3</sup>J=2,4Hz,H1), 8,85 (s, 1H, HC=N), 7,67(d,1H,<sup>4</sup>J=8,8Hz,H5/9), 7,02(d,1H, <sup>3</sup>J=8,8Hz,H6/8), 3,81 (s,3H,OCH<sub>3</sub>)

-**RMN <sup>13</sup>C (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δppm:** 161,06(C=O); 159,28(C7); 149,69(C1); 147,71 (HC=N); 144,48(C4); 143,27 (C2); 144,05 (C3); 128,92(C5/6); 126,69(C10); 114,39(C6/8); 55,32(OCH<sub>3</sub>).

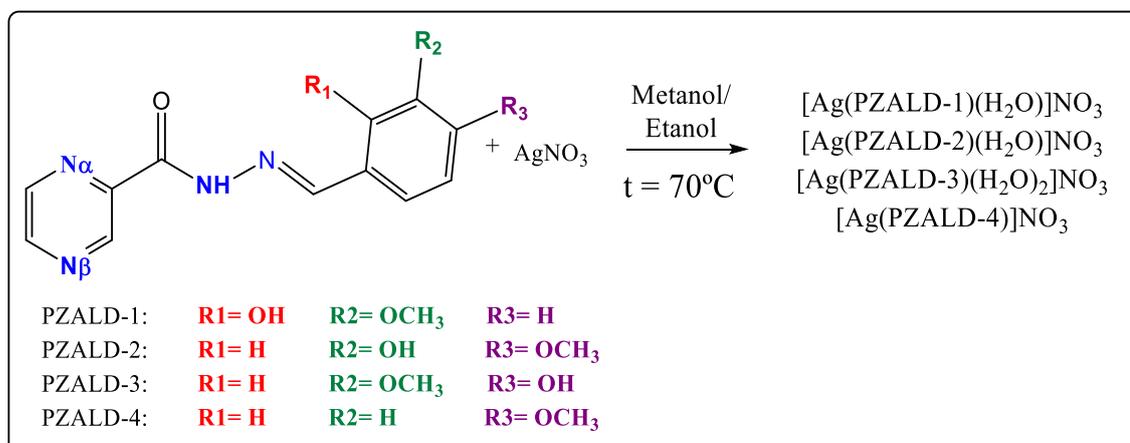
-**RMN <sup>15</sup>N (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δppm:** 322,51 (N<sub>α</sub>); 337,58 (N<sub>β</sub>); 168,86 (NH); 298,13 (HC=N)



## 4.5 SÍNTESES DOS COMPLEXOS

As reações de síntese de todos os complexos foram realizadas de acordo com a metodologia adaptada de Budhani *et al* (2010), que consistiu na reação direta em solução alcoólica, entre o nitrato de prata com os correspondentes ligantes. A seguir, está descrita de forma genérica a reação de síntese dos complexos (**Figura 11**).

Figura 11 - Esquema de síntese dos complexos de Ag(I) com *N*-acil-hidrazonas



Fonte: Elaborado pela própria autora (2020).

#### 4.5.1 [Ag(PZALD-1)(H<sub>2</sub>O)]NO<sub>3</sub>

Solubilizou-se o ligante PZALD-1 (0,730 mmol, 0,2 g) em 40 mL solução de metanol/etanol 50% sob agitação em um béquer, protegido da luz, a 70°C. Em seguida, solubilizou-se o nitrato de prata em 5 mL de água (0,735mmol, 0,125 g) (protegido da luz) e adicionou-se lentamente, por gotejamento, na solução contendo o ligante. A solução reacional ficou sob agitação por 1 hora, a 30° C. Foi obtido um sólido amarelo claro, que foi separado da solução por filtração simples, e rendimento de 30%.

[Ag(PZALD-1)(H<sub>2</sub>O)]NO<sub>3</sub>

**Fórmula molecular:** [Ag(C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>)(H<sub>2</sub>O)]NO<sub>3</sub>

**Massa molar:** 460,15 gmol<sup>-1</sup>

**Característica física:** Sólido amarelo claro

**Faixa de fusão:** 218-225°C

**IV (cm<sup>-1</sup>):**3467(νOH), 3264 (νNH), 167 (νC=O),1651 (νC=N), 1381 (νN-O<sub>sim</sub>(NO<sub>3</sub>))

**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δppm:**12,638(s,1H,OH), 10,898(s,1H,NH), 9,272(s,1H,H3), 8,923 (s,1H,H2), 8,866(s, 1H, HC=N), 8,808 (s,1H, H1), 7,150(d,1H,<sup>3</sup>J=7,52,H5), 7,044 (d,1H,<sup>7</sup>=7,12,H6), 6,859(t,1H,<sup>3</sup>J=7,88Hz,H7), 3,810(s,3H,OCH<sub>3</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, DMSO- *d*<sub>6</sub>) δppm:**159,55(C=O), 150,38(C9), 148 (C=N), 148(C8), 147,39 (C1), 144,36 (C4), 143,27 (C2), 143,59(C3), 120,83 (C5), 119,15 (C6), 118,84 (C10), 114,15 (C7) e 55,88 (OCH<sub>3</sub>).

**RMN <sup>15</sup>N (400 MHz, DMSO- *d*<sub>6</sub>) δppm:** δ 322,48(N<sub>α</sub>); 336,33 (N<sub>β</sub>); 168,78(NH); 296,54 (HC=N).

#### 4.5.2 [Ag(PZALD-2)(H<sub>2</sub>O)]NO<sub>3</sub>

Solubilizou-se o ligante PZALD-2 (0,730 mmol, 0,2 g) em 40 mL solução de metanol/etanol 50% sob agitação em um béquer, protegido da luz, a 70°C. Em seguida, solubilizou-se o nitrato de prata em 5 mL de água (0,735mmol, 0,125 g) (protegido da luz) e adicionou-se lentamente, por gotejamento, na solução contendo o ligante. No meio reacional foi obtido instantaneamente um precipitado de coloração amarelo que permaneceu por agitação por 1 hora. O produto formado foi separado da solução por filtração simples e rendimento 34,5%.

**Fórmula molecular:**  $[\text{Ag}(\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_3)(\text{H}_2\text{O})]\text{NO}_3$

**Massa molar:**  $460,15\text{g mol}^{-1}$

**Característica física:** Sólido amarelo

**Ponto de fusão:**  $256\text{-}259^\circ\text{C}$

**IV ( $\text{cm}^{-1}$ ):** 3269 ( $\nu\text{NH}$ ), 1672 ( $\nu\text{C}=\text{O}$ ), 1610 ( $\nu\text{C}=\text{N}$ ), 1384 ( $\nu\text{N}-\text{O}_{\text{sim}}(\text{NO}_3)$ )

**RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta\text{ppm}$ :** 12,178(s,2H,OH), 9,344(s,2H,NH), 9,259(s,1H,H3), 8,915(d,1H,  $^3\text{J}=2\text{Hz}$  H2), 8,791(s,1H, H1), 8,506(s, 1H, HC=N), 7,291(s,1H,H9), 7,081 (d,1H,J=7,6,H5), 6,985(d,1H,J=8,4Hz,H6), 3,806(s,3H,OCH<sub>3</sub>)

**RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta\text{ppm}$ :** 159,33(C=O), 150,35(C7), 150,16 (C8), 147,81 (C1), 146,91 (HC=N), 144,75(C3), 144,10 (C2), 143,43(C4), 126,79 (C5), 120,64(C6), 112,56 (C10), 111,92(C7) e 55,60(OCH<sub>3</sub>)

**RMN  $^{15}\text{N}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta\text{ppm}$ :** 321,92 ( $\text{N}_\alpha$ ); 336,05 ( $\text{N}_\beta$ ); 169,72 (NH); 308,24 (HC=N)

#### 4.5.3 $[\text{Ag}(\text{PZALD-3})(\text{H}_2\text{O})_2]\text{NO}_3$

O ligante PZALD-3 (1,470 mmol, 0,4 g) foi suspenso em 80 mL solução de metanol/etanol 50%, sob agitação em um béquer, protegido da luz a  $70^\circ\text{C}$ . Em seguida, solubilizou-se o nitrato de prata em 5 mL de água (1,470 mmol, 0,250 g) (protegido da luz) e adicionou-se lentamente, por gotejamento, a solução contendo o ligante. No meio reacional foi obtido instantaneamente um precipitado de coloração amarelo escuro que permaneceu por agitação por 1 hora, sob temperatura de  $70^\circ\text{C}$ . O produto formado foi um sólido de coloração marrom, que foi separado da solução por filtração simples e rendimento de 52 %.

$[\text{Ag}(\text{PZALD-3})(\text{H}_2\text{O})_2]\text{NO}_3$

**Fórmula molecular:**  $[\text{Ag}(\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_3)(\text{H}_2\text{O})_2]\text{NO}_3$

**Massa molar:**  $478,17\text{g mol}^{-1}$

**Característica física:** Sólido marrom

**Ponto de fusão:**  $242\text{-}250^\circ\text{C}$

**IV ( $\text{cm}^{-1}$ ):** 3438 ( $\nu\text{OH}$ ), 3086 (C-H<sub>ar</sub>), 1674 ( $\nu\text{C}=\text{O}$ ), 1584, ( $\nu\text{C}=\text{N}$ ), 1384 ( $\nu\text{N}-\text{O}_{\text{sim}}(\text{NO}_3)$ )

**RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta\text{ppm}$ :** 12,275(s,1H,OH), 9,691(s,1H,NH), 9,260 (s,1H,H3), 8,914(d, $^3\text{J}=2\text{Hz}$  1H,H2), 8,797 (s,1H, H1), 8,561(s, 1H, HC=N), 7,375 (s,1H,H9), 7,126(d,1H,J=7,88,H5), 6,851(d,1H, J=8,09 Hz,H6), 3,82(s,3H,OCH<sub>3</sub>).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ ppm:** 159,48 (C=O), 151,17(C8), 149,62 (C7), 148,09(C1), 147,89(HC=N), 144,70(C3), 144,13 (C2), 143,55 (C4), 125,12 (C10), 122,81 (C5), 115,56(C6), 109,26(C9) e 55,06(OCH<sub>3</sub>).

**RMN  $^{15}\text{N}$  (MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ ppm:**  $\delta$  322,17 ( $\text{N}_\alpha$ ); 336,17 ( $\text{N}_\beta$ ); 169,54(NH);305,61(HC=N)

#### 4.5.4 [Ag(PZALD-4)]NO<sub>3</sub>

O ligante PZALD-4 (2,066 mmol, 0,5 g) foi solubilizado parcialmente em 40 mL solução de metanol/etanol 50%, sob agitação, protegido da luz, a 70° C em um béquer. Em seguida, solubilizou-se o nitrato de prata em 5 mL de água (1,23 mmol, 0,210 g) (protegido da luz) e adicionou-se lentamente, por gotejamento, a solução contendo o ligante. Foi obtido no meio reacional um precipitado de coloração amarelo intenso que permaneceu por agitação por 30 minutos, sob temperatura de 70° C. O produto formado foi separado da solução por filtração simples e rendimento de 83%.

#### [Ag(PZALD-4)]

**Fórmula molecular:** [Ag(C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>)]NO<sub>3</sub>

**Massa molar:** 426,14g mol<sup>-1</sup>

**Característica física:** Sólido amarelo

**Ponto de Fusão:** 222-237° C

**IV (cm<sup>-1</sup>):** 3300 (vNH), 1683 (vC=O),1608 (vC=N), 1383 (vN-O<sub>sim</sub> (NO<sub>3</sub>))

**RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ ppm:** 12,248(s,1H,NH), 9,264(d,1H,H3), 8,917(d,1H, 3J=2,4Hz,H2), 8,799 (dd,1H,<sup>4</sup>J=1,6Hz, <sup>3</sup>J=2,4Hz,H1), 8,601(s, 1H, HC=N), 7,701(d,1H,<sup>4</sup>J=8,8Hz,H5/9), 7,031(d,1H, <sup>3</sup>J=9,6 Hz,H6/8),  $\delta$ =3,805(s,3H,OCH<sub>3</sub>)

**RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ ppm:** 161,21(C=O); 159,43(C7); 150,22(C1); 147,85 (C=N); 144,70(C4); 144,12 (C3); 143,48 (C2); 129,06 (C5/6); 126,69(C10); 114,43(C6/8); 55,37 (OCH<sub>3</sub>).

**RMN  $^{15}\text{N}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ ppm:** 322,16 ( $\text{N}_\alpha$ ); 337,54 ( $\text{N}_\beta$ ); 168,67 (NH); 310,02 (HC=N).

## 5 RESULTADOS E DISCUSSÕES

Neste tópico são apresentados os resultados das caracterizações realizadas, e as discussões a respeito dos dados obtidos para a *N*-acil-hidrazida, *N*-acil-hidrazonas e dos compostos de coordenação sintetizados segundo descrito nos tópicos 4.3, 4.4 e 4.5

### 5.1 CARACTERIZAÇÃO DA *N*-ACIL-HIDRAZIDA

As atribuições dos sinais nos espectros de RMN de  $^1\text{H}$ , e de  $^{13}\text{C}$ , bem como as atribuições das absorções presentes nos espectros na região do infravermelho da *N*-acil-hidrazida foram adequadamente feitas. O espectro da *N*-acil-hidrazida exibe absorções equivalentes ao composto semelhante descrito na literatura de DIAS (2011).

#### 5.1.1 Análise elementar

Na **Tabela 1** encontram-se os dados da análise elementar (C, H e N) da Pirazina-hidrazida, em que pode ser observado que os valores obtidos experimentalmente são concordantes com os valores calculados. As pequenas variações observadas encontram-se dentro do limite de erro.

Tabela 1 – Análise elementar da pirazina-hidrazida, faixa de fusão, e aparência

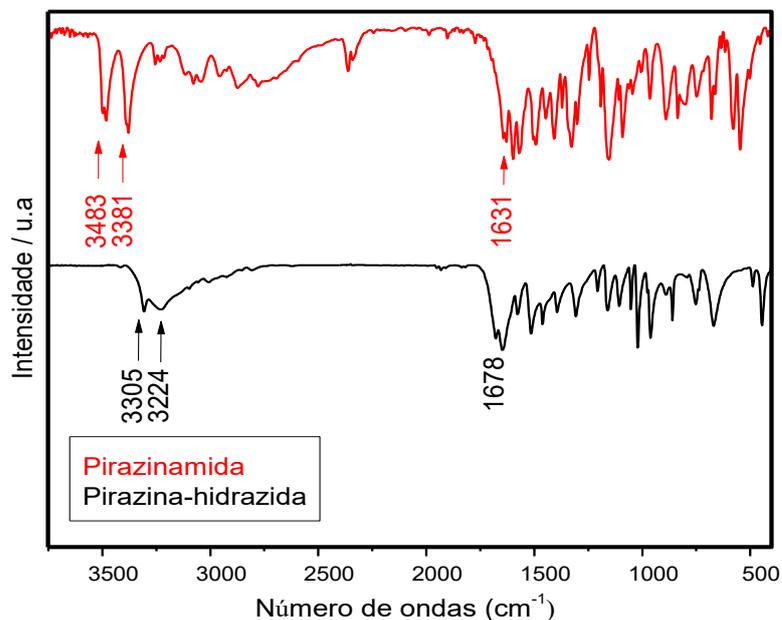
Nome do Composto Fórmula (MM,g/mol)	Cor	FF, °C	Análise Elementar Experimental (Calculado)%					
			C(%)		H(%)		N(%)	
Pirazina-hidrazida $\text{C}_5\text{H}_6\text{N}_4\text{O}$ 138,13 $\text{g mol}^{-1}$	<b>Salmão</b>	178-180	42,7	(43,5)	4,33	(4,38)	38,5	(40,5)

Fonte: Elaborado pela autora (2020)

#### 5.1.2 Espectroscopia vibracional de absorção na região do Infravermelho

Os espectros IV da Pirazina-hidrazida e de seu precursor estão ilustrados na **Figura 12**. O espectro da Pirazinamida apresenta duas absorções, uma em 3483 e outra em 3381  $\text{cm}^{-1}$ , que são atribuídas aos estiramentos do grupo  $\text{NH}_2$ , e a banda em 1631  $\text{cm}^{-1}$  é atribuída ao estiramento de carbonila de amida.

Figura 12 - Espectros de IV da Pirazina-hidrazida e seu respectivo precursor



Fonte: Elaborado pela autora (2020)

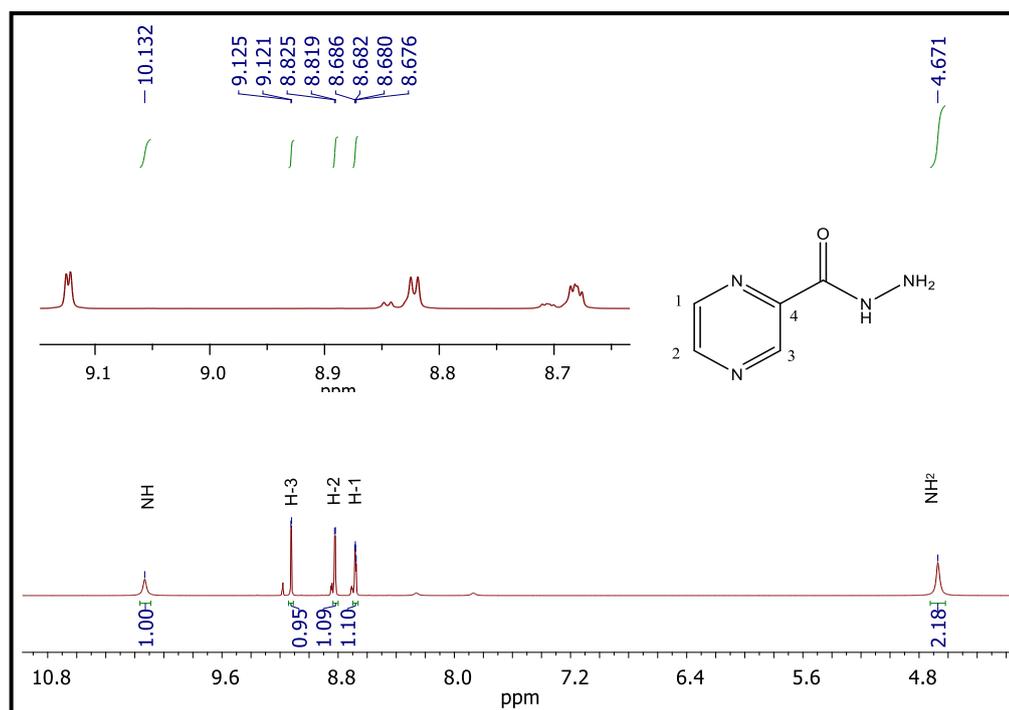
A absorção em  $3305\text{ cm}^{-1}$ , presente no espectro da Pirazina-hidrazida, pode-se atribuir ao estiramento assimétrico do grupo  $\text{-NH}_2$  indicando a formação do produto. Nesse espectro é possível também observar outras bandas de absorção características do composto: em  $3224\text{ cm}^{-1}$  referente ao estiramento NH associado em amidas; em  $1678\text{ cm}^{-1}$  referente ao estiramento de carbonila de amida.

### 5.1.3 Espectroscopia de ressonância magnética nuclear de $^1\text{H}$

O espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da pirazina-hidrazida (**Figura 13**), apresenta em 10,132(s) ppm um sinal referente ao NH, e em 4,671(s) ppm referente a dois hidrogênios do  $\text{NH}_2$ . A presença destes sinais é um forte indicativo que houve a formação do produto.

Os sinais em 9,123(d), 8,822(d) e 8,681(m) ppm são referentes aos hidrogênios do anel pirazina,  $\text{H}_3$ ,  $\text{H}_2$  e  $\text{H}_1$ , respectivamente.

Figura 13 - Espectro expandido de RMN de  $^1\text{H}$  da pirazina-hidrazida ( $\text{DMSO-}d_6$ , 400 MHz)

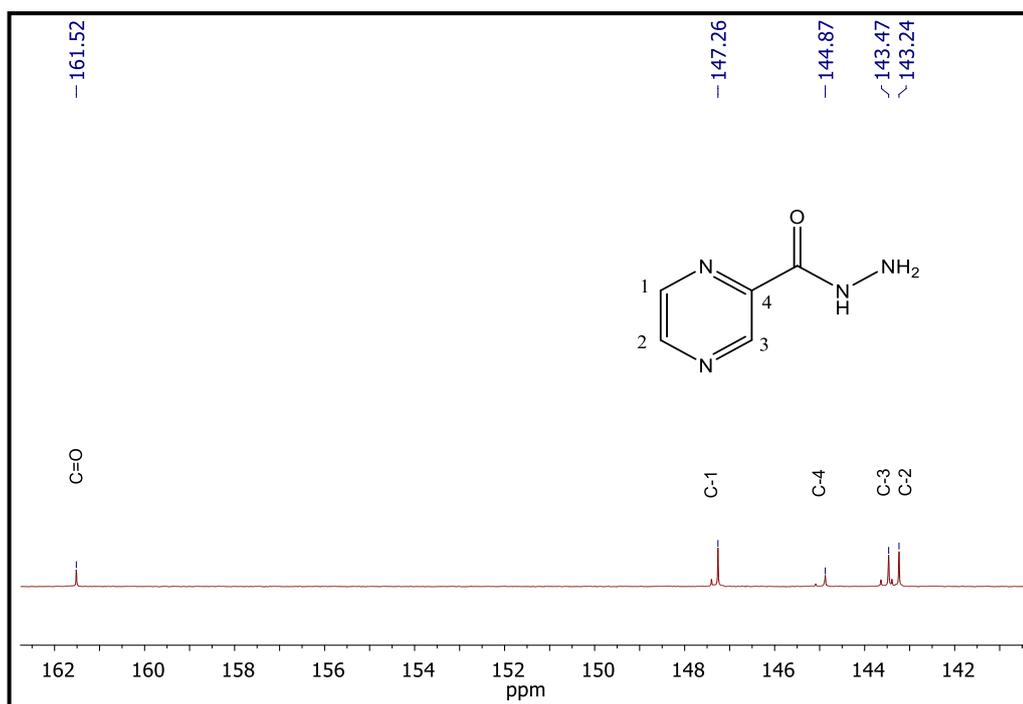


Fonte: Elaborado pela autora (2020)

#### 5.1.4 Ressonância magnética nuclear de $^{13}\text{C}$

O espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  da pirazina-hidrazida está ilustrado na **Figura 14**. É possível observar o sinal em 161,52 ppm referente ao carbono da carbonila ( $\text{C}=\text{O}$ ), e os sinais em 147,26(C1); 144,87(C4); 143,47(C3) e 143,24(C2) ppm que são referentes aos carbonos do anel Piridina.

Figura 14 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do ligante pirazina-hidrazida (DMSO- $d_6$ , 100 MHz)



### 5.1.5 Difração de raios x por policristais da Pirazina-hidrazida

A técnica de difração de raios X por policristais foi utilizada para caracterizar a Pirazina-hidrazina. O difratograma obtido da pirazina-hidrazida está ilustrado na **Figura 15**, em que é possível observar que os resultados obtidos estão de acordo com os dados descritos por Wardell *et al* (2006) (**Tabela 2**), concluindo que a pirazina-hidrazina foi sintetizada com sucesso.

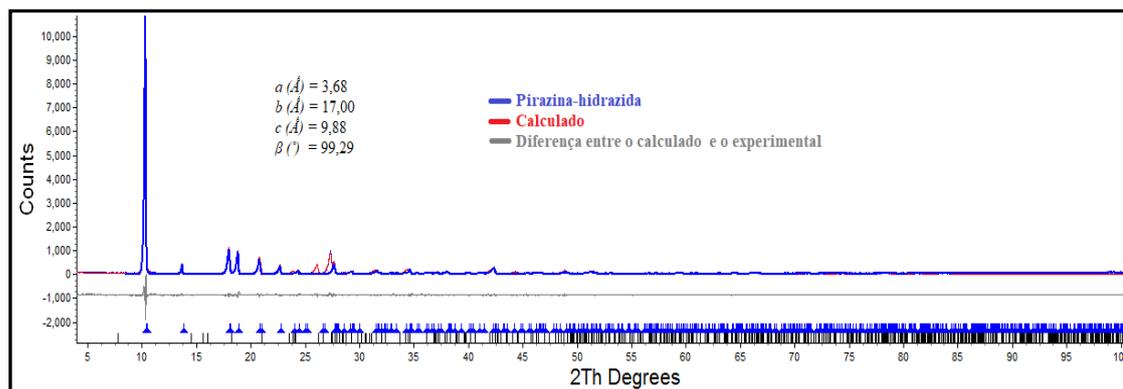
Tabela 2 – Dados cristalográficos da pirazina-hidrazida

	Pirazina-hidrazida
Massa molecular	138,14
Sistema / Grupo espacial	Monoclínico, $P2_1/c$
$a$ (Å)	3,7193
$b$ (Å)	16,978
$c$ (Å)	9,7858
$\beta$ (°)	99,185
$V$ (Å <sup>3</sup> )	610,01
$Z$	4

Fonte: WARDELL *et al.*, (2006)

No difratograma descrito na **Figura 15**, a linha azul representa os dados experimentais enquanto os dados calculados estão representados pela linha vermelha. A linha cinza representa a diferença entre experimental e calculado. Os picos de Bragg (hkl) são representados como barras verticais azuis.

Figura 15 - Difratograma do composto Pirazina-hidrazida na faixa de 5 a 100 ° (2 $\theta$ ).



Fonte: Elaborado pela autora (2020)

## 5.2 CARACTERIZAÇÕES DOS LIGANTES

As atribuições dos sinais nos espectros de RMN de  $^1\text{H}$ , de  $^{13}\text{C}$  e de  $^{15}\text{N}$ , bem como as atribuições das absorções presentes nos espectros na região do infravermelho dos compostos PZALD-1 ao PZALD-4 foram adequadamente feitas. Os espectros dos compostos PZALD-1 ao PZALD-4 exibem absorções equivalentes a compostos semelhantes descritos na literatura ABDEL-AZIZ; ABDEL-RAHMAN (2010).

### 5.2.1 Análise elementar

Na **Tabela 3** encontram-se os dados da análise elementar (C, H e N) dos ligantes sintetizados neste trabalho, em que pode ser observado que os valores obtidos experimentalmente são concordantes com os valores calculados. As pequenas variações observadas encontram-se dentro do limite de erro.

Tabela 3 – Análise elementar, faixa de fusão e aparência dos ligantes

Fórmula (MM, g/mol)	Cor	FF, °C	Análise Elementar		
			Experimental (Calculado), %		
			C	H	N
<b>PZALD-1</b> <b>C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O</b> <b>290,28</b>	Amarelo pálido	178-180	54,3(53,8)	4,87(4,86)	19,9(19,3)
<b>PZALD-2</b> <b>C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub></b> <b>272,26</b>	Amarelo pálido	201-204	57,8 (57,3)	4,47(4,44)	21,3(20,6)
<b>PZALD-3</b> <b>C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>·3H<sub>2</sub>O</b> <b>326,31</b>	Amarelo intenso	204-240	48,1 (47,8)	5,54(5,56)	18,1(17,1)
<b>PZALD-4</b> <b>C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>O</b> <b>274,11</b>	Branco	255-257	56,1 (56,9)	4,62(5,14)	23,1(20,4)

Fonte: Elaborado pela autora (2020)

### 5.2.2 Espectroscopia vibracional de absorção na região do Infravermelho

A espectroscopia vibracional de absorção na região do infravermelho foi utilizada para a caracterização dos ligantes, pois estes apresentam bandas de absorção que são importantes na elucidação das estruturas dos ligantes e bandas que confirmam a formação dos mesmos.

As principais bandas de absorção apresentadas nos ligantes que podem ser observadas nos espectros são: estiramento da ligação -OH (3400 a 3300cm<sup>-1</sup>), -NH (3320 a 3070 cm<sup>-1</sup>), -C=O do grupo carbonila (1700 a 1630 cm<sup>-1</sup>) e o estiramento da ligação -C=N- (1690 a 1640 cm<sup>-1</sup>) (PAVIA *et al.*, 2010), que caracteriza a formação dos ligantes.

Na **Tabela 4** estão apresentadas as principais bandas de absorção dos ligantes e seus precursores na região do IV. Os espectros referentes aos ligantes e seus precursores encontram-se ilustrados nas **Figuras 16 a 19**.

Na **Figura 16**, encontram-se os espectros de IV do ligante PZALD-1 e seus respectivos precursores, com atribuições das bandas mais evidentes do ligante, na qual fornece informação estrutural e da formação do mesmo

Ao analisar o espectro do ligante PZALD-1, nota-se uma banda na região de 3467 cm<sup>-1</sup> atribuída ao estiramento da ligação -OH. Observa-se também uma banda na região de 3260 cm<sup>-1</sup> atribuída ao estiramento da ligação -NH. A banda de maior intensidade localizada em 1677 cm<sup>-1</sup> é atribuída a ligação C=O da carbonila, próximo a esta região, nota-se a banda em 1646 cm<sup>-1</sup> referente ao estiramento da ligação -C=N, que evidencia a formação do produto.

Tabela 4 - Atribuição das principais bandas na região do IV para os ligantes e seus precursores

Composto	v(OH)	v(NH)	v(C=O)	v(C=N)
<b>PZALD-1</b>	3467	3260	1677	1646
<i>o</i> -vanilina	-	-	1652	-
<b>Pirazina-hidrazida</b>	-	3305-3224	1678	-
<b>PZALD-2</b>	3371	3265	1674	1610
<i>m</i> -vanilina	3224	-	1672	-
<b>PZALD-3</b>	3351	3266	1674	1610
<i>p</i> -vanilina			1668	
<b>PZALD-4</b>		3300	1683	1606
<i>p</i> -anisalaldeído	3460	-	1698	

Fonte: Elaborado pela autora (2020)

Ao analisar o espectro do ligante PZALD-1, nota-se uma banda na região de  $3467\text{ cm}^{-1}$  atribuída ao estiramento da ligação –OH. Observa-se também uma banda na região de  $3260\text{ cm}^{-1}$  atribuída ao estiramento da ligação –NH. A banda de maior intensidade localizada em  $1677\text{ cm}^{-1}$  é atribuída a ligação C=O da carbonila, próximo a esta região, nota-se a banda em  $1646\text{ cm}^{-1}$  referente ao estiramento da ligação –C=N, que evidencia a formação do produto.

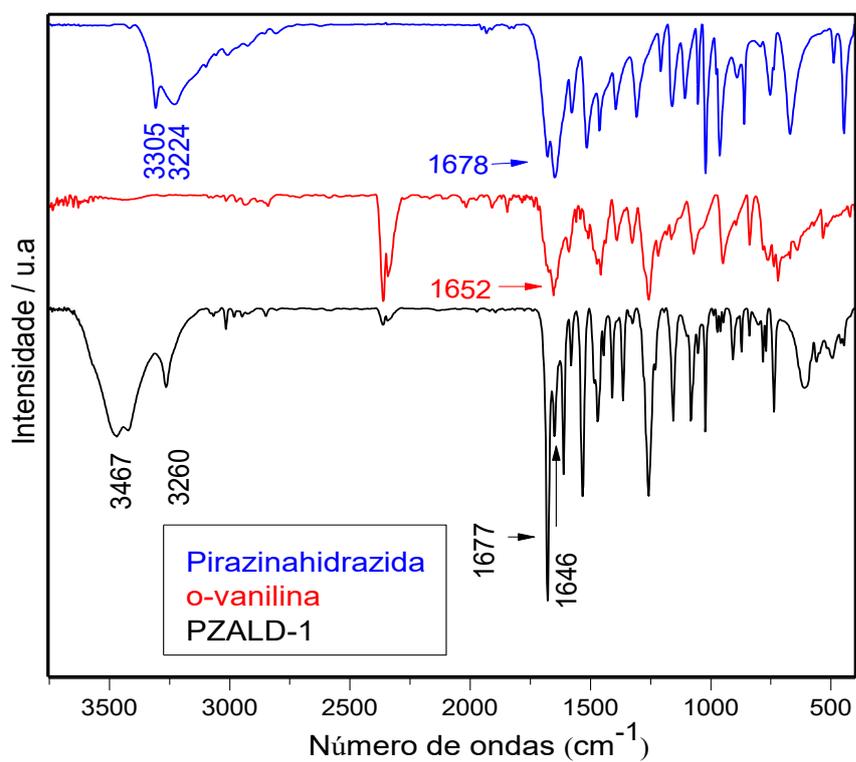
No espectro do ligante PZALD-2 (**Figura 17**) nota-se a banda do estiramento da ligação NH em  $3265\text{ cm}^{-1}$ , e em  $3371\text{ cm}^{-1}$  nota-se a banda referente ao estiramento da ligação OH. No espectro nota-se também a banda referente ao estiramento da ligação C=O da carbonila, na região de  $1674\text{ cm}^{-1}$ . A absorção em  $1610\text{ cm}^{-1}$  refere-se ao estiramento da ligação -C=N- que evidencia a formação do produto almejado.

O espectro do ligante PZALD-3 (**Figura 18**) possui padrão de absorções equivalentes aos outros ligantes descritos anteriormente. As absorções em  $3351$  e em  $3266\text{ cm}^{-1}$  foram atribuídas aos estiramentos das ligações OH e NH, respectivamente.

Nota-se também a banda referente ao estiramento da ligação C=O da carbonila, em  $1674$ , e a banda em  $1610\text{ cm}^{-1}$  referente ao estiramento da ligação -C=N-, que evidencia a formação do produto almejado.

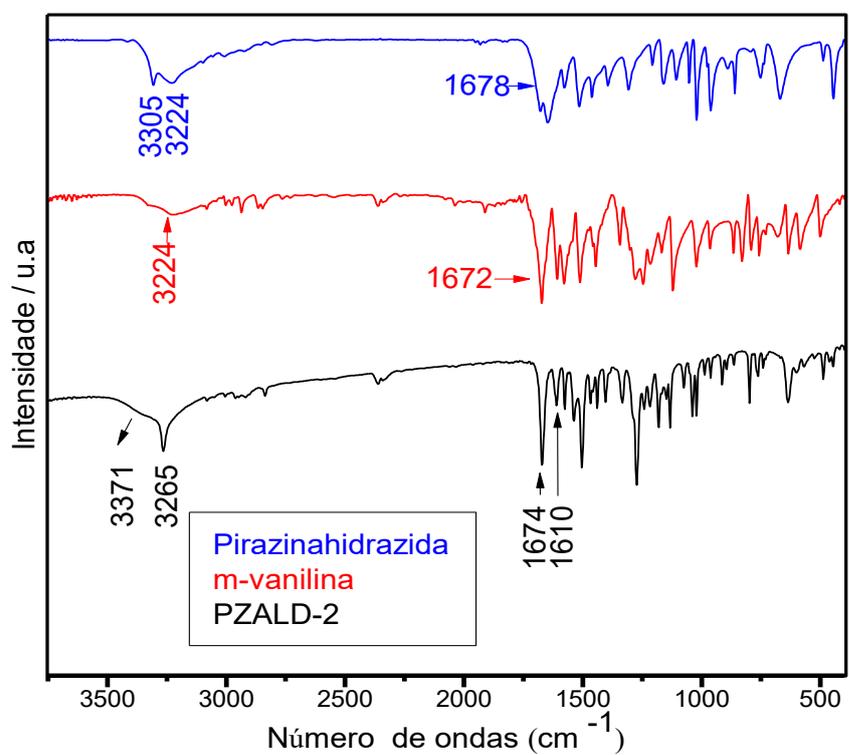
No espectro do ligante PZALD-4 (**Figura 19**) observa-se uma banda na região de  $3300\text{ cm}^{-1}$  atribuída ao estiramento da ligação –NH. A banda de maior intensidade localizada na região de  $1683\text{ cm}^{-1}$  é atribuída a ligação C=O da carbonila. No espectro é possível notar a banda que evidencia a formação do produto almejado, em  $1606\text{ cm}^{-1}$  referente ao estiramento da ligação -C=N-.

Figura 16 - Espectros de IV do ligante PZALD-1 e seus respectivos precursores



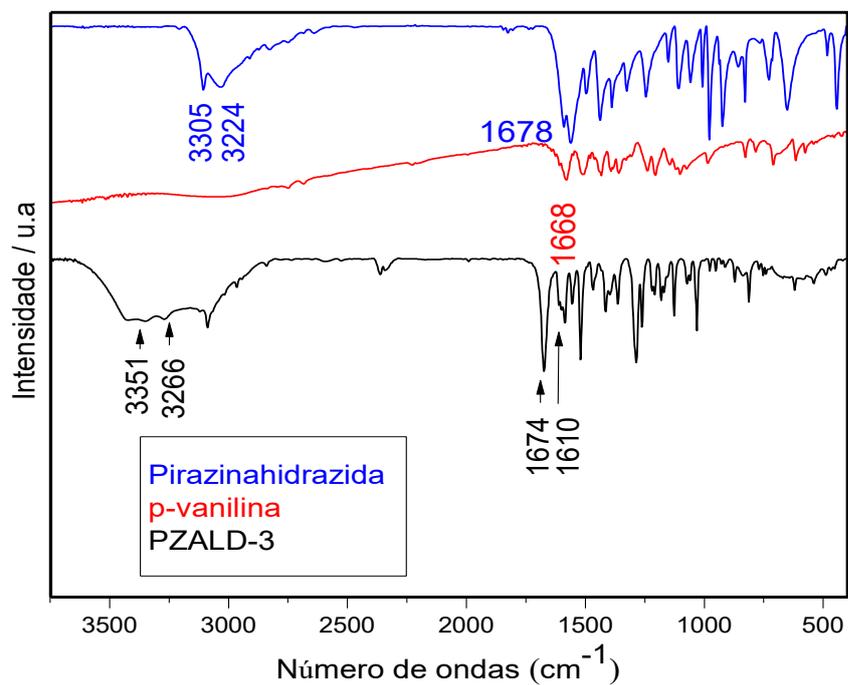
Fonte: Elaborado pela autora (2020)

Figura 17 - Espectros de IV do ligante PZALD-2 e seus respectivos precursores



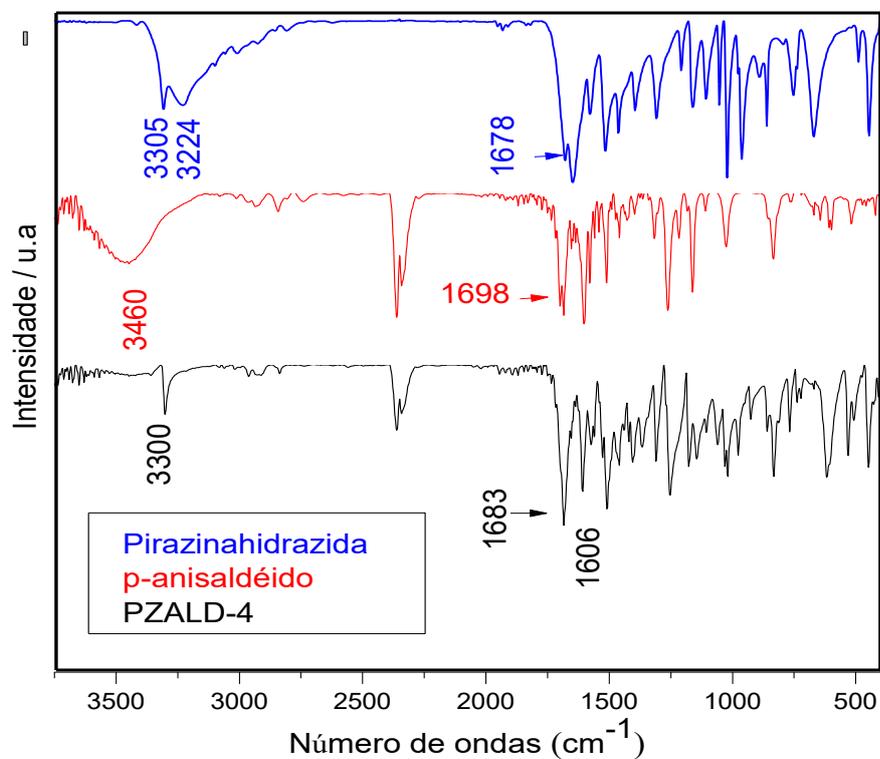
Fonte: Elaborado pela autora (2020)

Figura 18 - Espectros de IV do ligante PZALD-3 e seus respectivos precursores



Fonte: Elaborado pela autora (2020)

Figura 19 - Espectros de IV do ligante PZALD-4 e seus respectivos precursores



Fonte: Elaborado pela autora (2020)

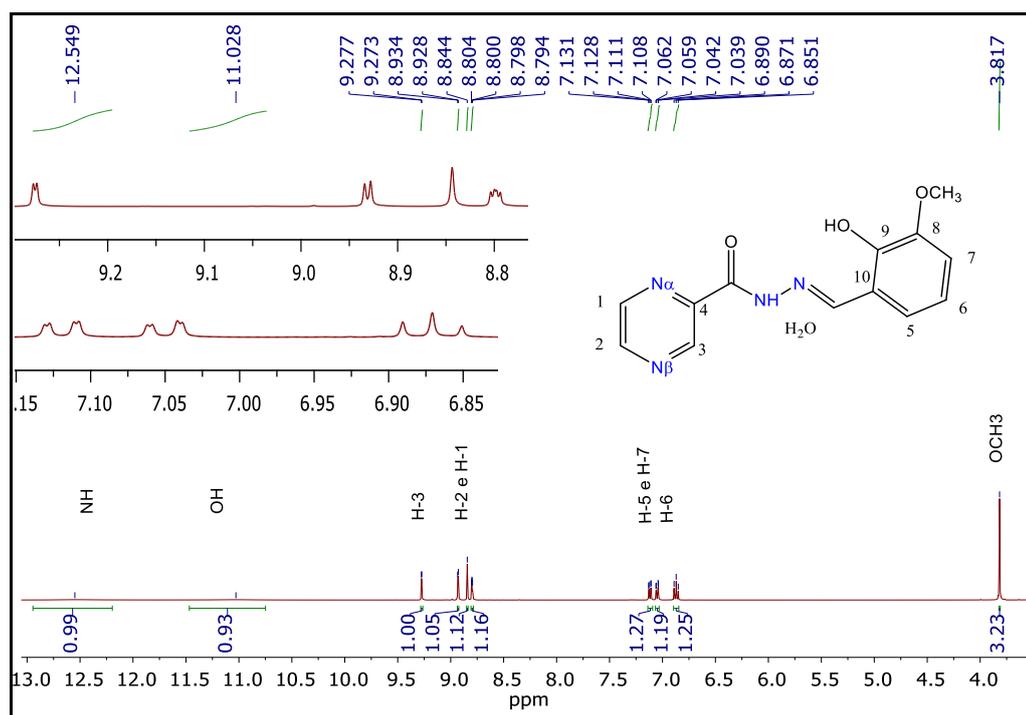
### 5.2.3 Espectroscopia de ressonância magnética nuclear de $^1\text{H}$ dos ligantes.

As atribuições dos sinais de RMN de  $^1\text{H}$  dos ligantes foram feitas com base nos deslocamentos químicos apresentados, integrais dos sinais, multiplicidades e nas constantes de acoplamentos para o espectro de cada ligante. As atribuições estão descritas na **Tabela 5**. Os espectros dos ligantes PZALD-1 ao PDZALD-4 estão descritos nas **Figuras 20 a 26**.

Ao analisar os espectros de RMN de  $^1\text{H}$  de todos os ligantes, observa-se que todos os compostos apresentam o sinal atribuído ao hidrogênio imínico, na região entre 8,843-8,579 (s) ppm que é característico da formação dos ligantes (*N*-acil hidrazonas).

Observa-se também que os espectros dos ligantes PZALD-2 e PZALD-3, não apresentam o deslocamento referente ao hidrogênio do grupo OH, uma vez que o hidrogênio do OH pode ser trocado pelo deutério do solvente.

Figura 20 - Espectro expandido de RMN de  $^1\text{H}$  do ligante PZALD-1 (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)



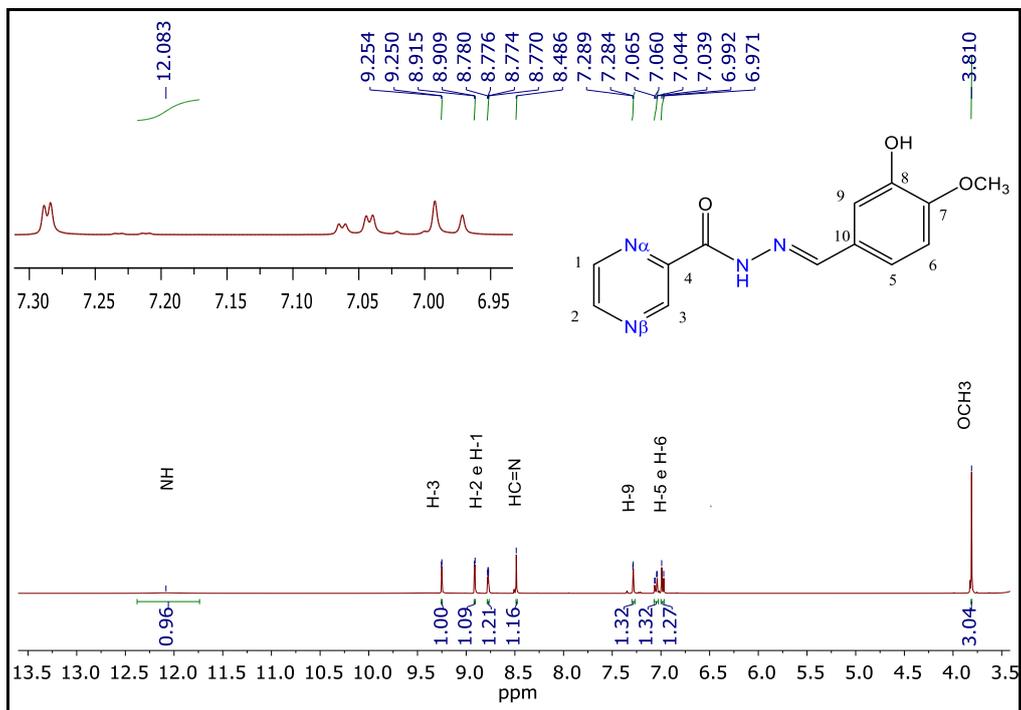
Fonte: Elaborado pela autora (2020)

Tabela 5 – Atribuições, deslocamentos químicos ( $\delta$ /ppm) dos sinais de  $^1\text{H}$ , multiplicidade, constante de acoplamento H-H (J/Hz) das *N*-acil-hidrazonas PZALD-1 ao PZALD-4

<b>Ligante PZALD-1</b>										
<b>Atribuição do PZALD-1</b>	NH	OH	H3	H2	HC=N	H1	H5	H7	H6	OCH <sub>3</sub>
<b>Números de hidrogênio</b>	1H	1H	1H	1H	1H	1H	1H	1H	1H	3H
<b>Deslocamento químico (<math>\delta</math>/ppm)</b>	12,540	11,028	9,275	8,931	8,843	8,800	7,119	7,055	6,873	3,873
<b>Multiplicidade</b>	s	s	d	dd	s	dd	dd	dd	t	s
<b>Constante de acoplamento (J/Hz)</b>	-	-	1,4 <sup>4</sup> J	1,52 <sup>4</sup> J/2,4 <sup>3</sup> J	-	1,52 <sup>4</sup> J/2,4 <sup>3</sup> J	1,28 <sup>4</sup> J/ 7,88 <sup>3</sup> J	1, 32 <sup>4</sup> J/8,08 <sup>3</sup> J	7,92 <sup>3</sup> J	-
<b>Ligante PZALD-2</b>										
<b>Atribuição do PZALD-2</b>	NH	OH	H3	H2	H1	HC=N	H9	H5	H6	OCH <sub>3</sub>
<b>Números de hidrogênio</b>	1H	1H	1H	1H	1H	1H	1H	1H	1H	3H
<b>Deslocamento químico (<math>\delta</math>/ppm)</b>	12,083	-	9,252	8,912	8,775	8,486	7,286	7,049	6,981	3,810
<b>Multiplicidade</b>	s	-	s	d	dd	-	d	dd	d	s
<b>Constante de acoplamento (J/Hz)</b>	-	-	1,48 <sup>4</sup> J	2,4 <sup>3</sup> J	1,52 <sup>4</sup> J, 2,48 <sup>3</sup> J	-	2 <sup>4</sup> J,	2 <sup>4</sup> J/8,4 <sup>3</sup> J	8,4 <sup>3</sup> J	-
<b>Ligante PZALD-3</b>										
<b>Atribuição do PZALD-3</b>	NH	OH	H3	H2	H1	HC=N	H9	H5	H6	OCH <sub>3</sub>
<b>Números de hidrogênio</b>	1H	1H	1H	1H	1H	1H	1H	1H	1H	3H
<b>Deslocamento químico (<math>\delta</math>/ppm)</b>	12,095	-	9,249	8,913	8,777	8,512	7,315	7,084	6,851	3,838
<b>Multiplicidade</b>	s	-	d	d	dd	s	d	dd	d	s
<b>Constante de acoplamento (J/Hz)</b>	-	-	1,6 <sup>4</sup> J	2,4 <sup>3</sup> J	1,20 <sup>4</sup> J/2,40 <sup>3</sup> J	-	2 <sup>4</sup> J,	2 <sup>4</sup> J/8,04 <sup>3</sup> J	8,04 <sup>3</sup> J	-
<b>Ligante PZALD-4</b>										
<b>Atribuição do PZALD-4</b>	NH	H3	H2	H1	HC=N	H5/9	H6/8	OCH <sub>3</sub>		
<b>Números de hidrogênio</b>	1H	1H	1H	1H	1H	1H	1H	3H		
<b>Deslocamento químico (<math>\delta</math>/ppm)</b>	12,148	9,257	8,914	8,777	8,579	7,674	7,029	3,810		
<b>Multiplicidade</b>	s	d	d	dd	-	d	d	s		
<b>Constante de acoplamento (J/Hz)</b>	-	1,6 <sup>4</sup> J	2,4 <sup>3</sup> J	1,20 <sup>4</sup> J/ 2,40 <sup>3</sup> J	-	8,8 <sup>3</sup> J	8,8 <sup>3</sup> J	-		

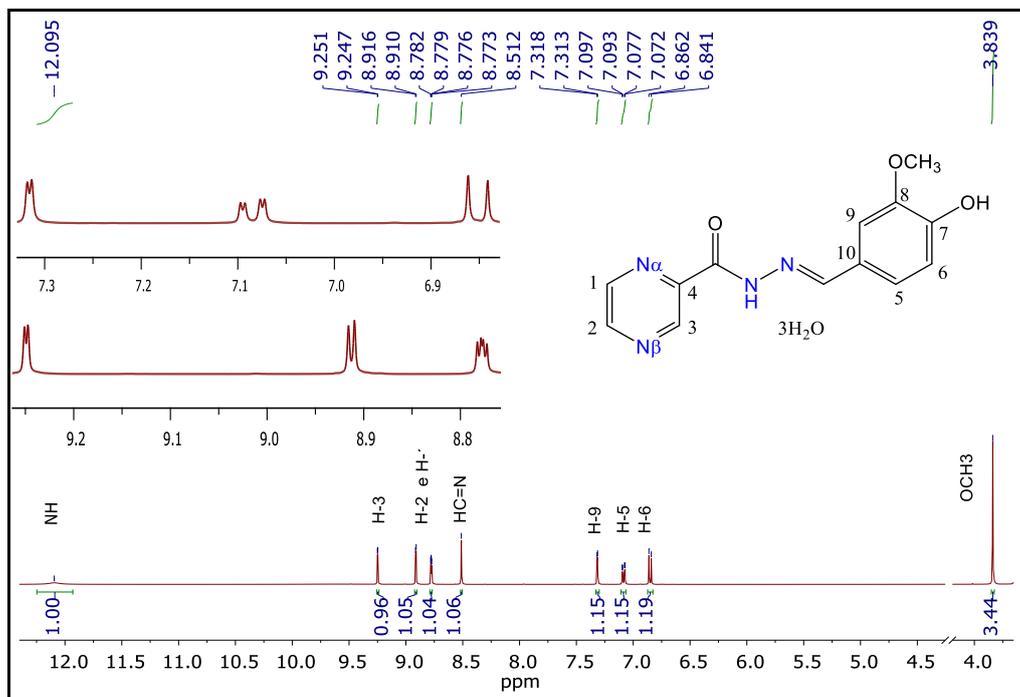
Fonte: Elaborado pela autora (2020)

Figura 21 - Espectro expandido de RMN de  $^1\text{H}$  do ligante PZALD-2 (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)



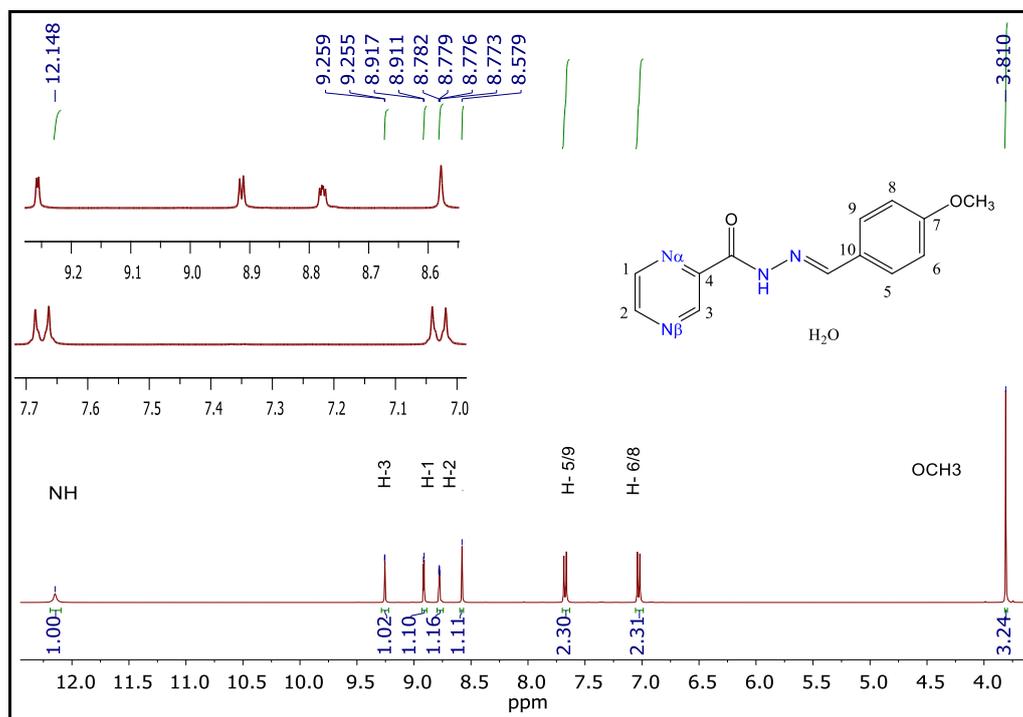
Fonte: Elaborado pela autora (2020)

Figura 22 - Espectro expandido de RMN de  $^1\text{H}$  do ligante PZALD-3 (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)



Fonte: Elaborado pela autora (2020)

Figura 23 - Espectro expandido de RMN de  $^1\text{H}$  do ligante PZALD-4 (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)



Fonte: Elaborado pela autora (2020)

### 5.2.4 Ressonância magnética nuclear de $^{13}\text{C}$ dos ligantes

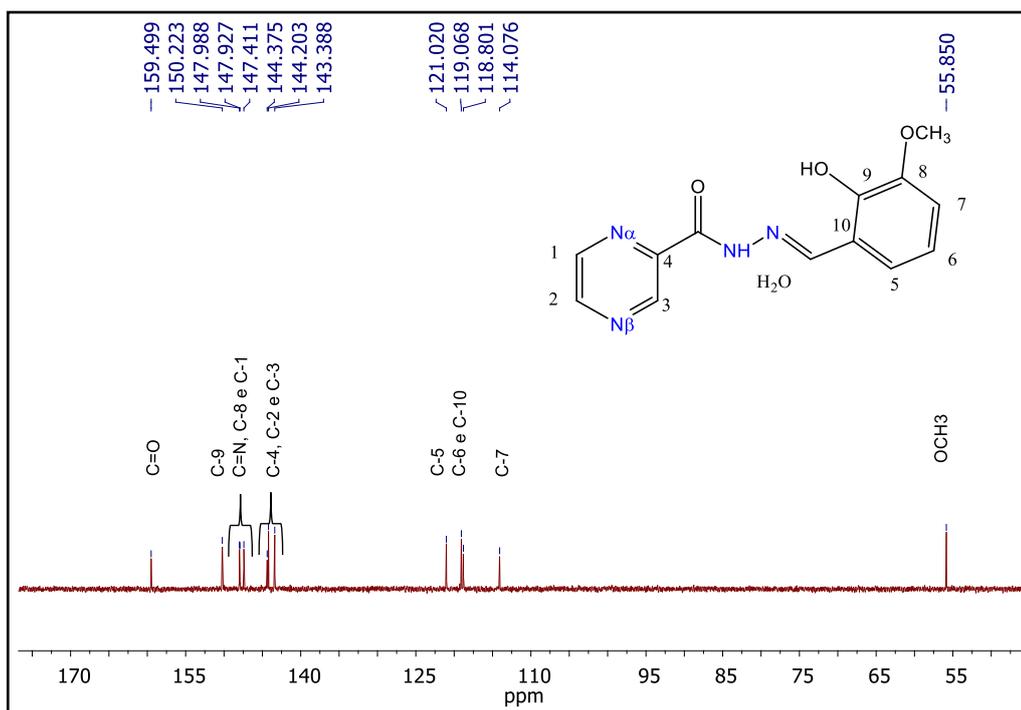
As atribuições dos sinais de RMN de  $^{13}\text{C}$  dos ligantes estão demonstrados na **Tabela 6** e os respectivos espectros estão descritos nas **Figuras 24 a 27**. As atribuições foram feitas com base nos deslocamentos químicos apresentadas no espectro, consulta de compostos similares apresentados na literatura (Adibi, Zaker, Monkareki 2012) e com auxílio do programa *ChemDrawPekinElmer/ChemOffice 18.2*, programa licenciado pago que prever os valores dos deslocamentos químicos de acordo com a estrutura química.

Tabela 6 – Atribuições, deslocamentos químicos ( $\delta$ /ppm) dos sinais de RMN de  $^{13}\text{C}$ , dos ligantes PZALD-1 ao PZALD-4

<b>Atribuição</b>	C=O	C9	C=N	C8	C1	C4	C2	C3	C5	C6	C10	C7	OCH <sub>3</sub>
<b>PZALD-1</b> ( $\delta$ /ppm)	159,49	150,22	147,98	147,92	147,41	144,37	144,20	143,38	121,02	119,06	118,80	114,07	55,85
<b>Atribuição</b>	C=O	C8	C=N	C7	C1	C4	C2	C3	C10	C5	C6	C9	OCH <sub>3</sub>
<b>PZALD-2</b> ( $\delta$ /ppm)	159,22	150,05	149,98	147,71	146,94	144,79	144,03	143,27	126,96	120,55	112,44	111,89	55,58
<b>Atribuição</b>	C=O	C7	C=N	C8	C1	C4	C2	C3	C10	C5	C16	C9	OCH <sub>3</sub>
<b>PZALD-3</b> ( $\delta$ /ppm)	159,17	151,35	149,37	148,09	147,69	144,85	144,02	143,28	125,46	122,49	115,49	109,11	55,58
<b>Atribuição</b>	C=O	C7	C1	C=N	C4	C2	C3	C5/9	C10	C6/8	OCH <sub>3</sub>		
<b>PZALD-4</b> ( $\delta$ /ppm)	161,06	159,28	149,69	147,71	144,05	143,27	128,92	129,06	126,69	114,39	55,32		

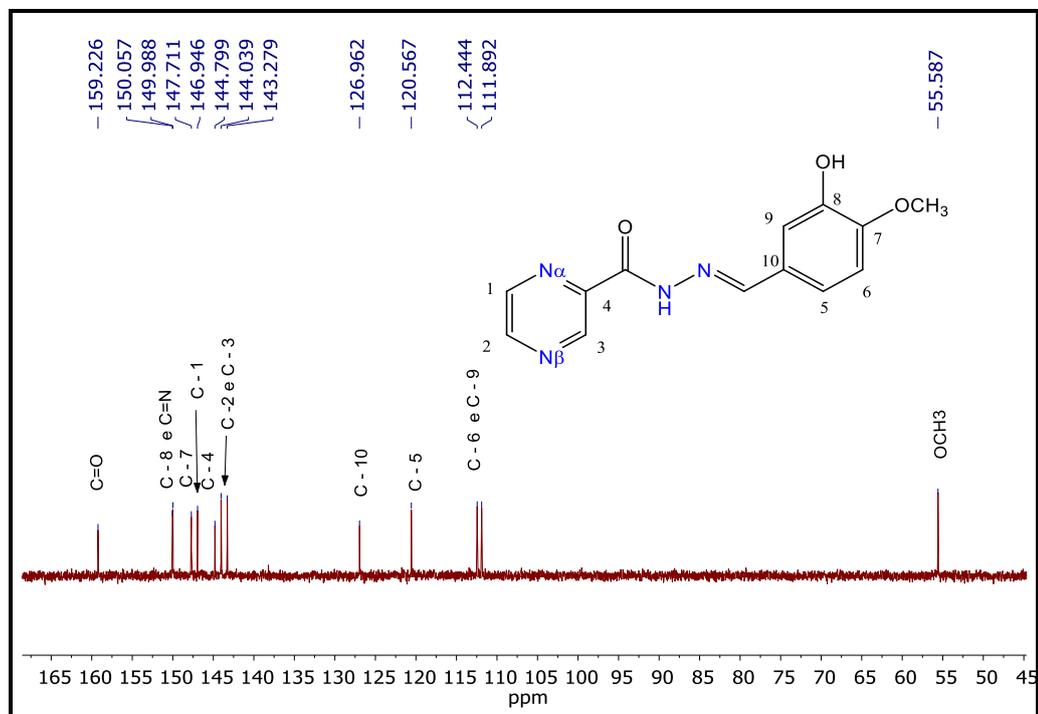
Fonte: Elaborado pela autora (2020)

Figura 24 - Espectro expandido de RMN de  $^{13}\text{C}$  do ligante PZALD-1 (DMSO- $d_6$ , 100 MHz)



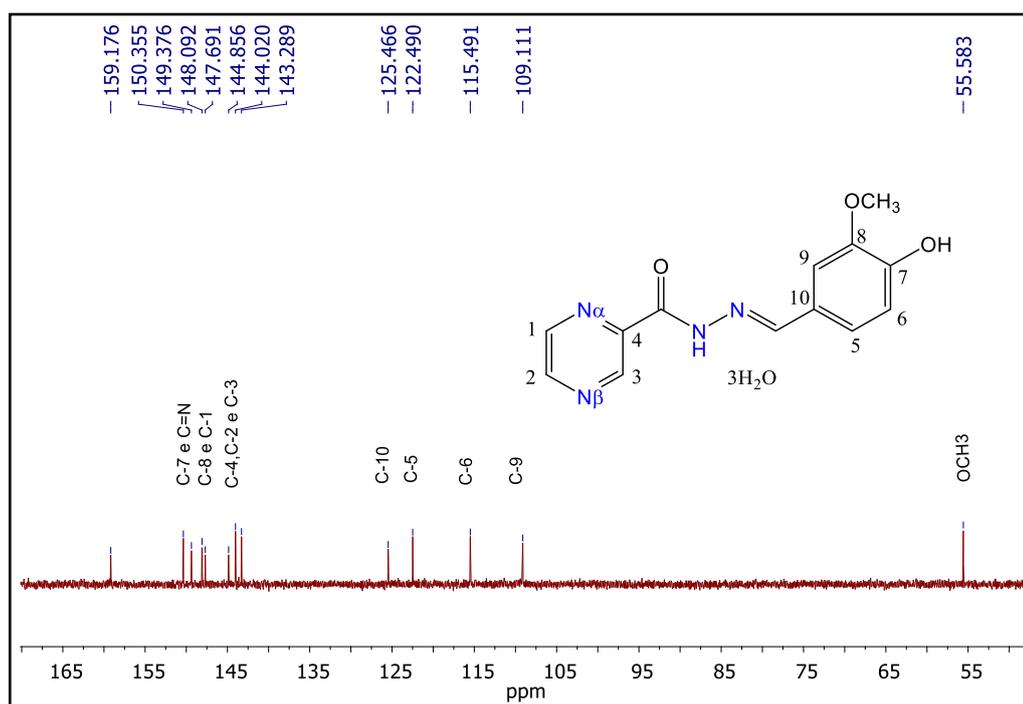
Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2020)

Figura 25 - Espectro expandido de RMN de  $^{13}\text{C}$  do ligante PZALD-2 (DMSO- $d_6$ , 100 MHz)



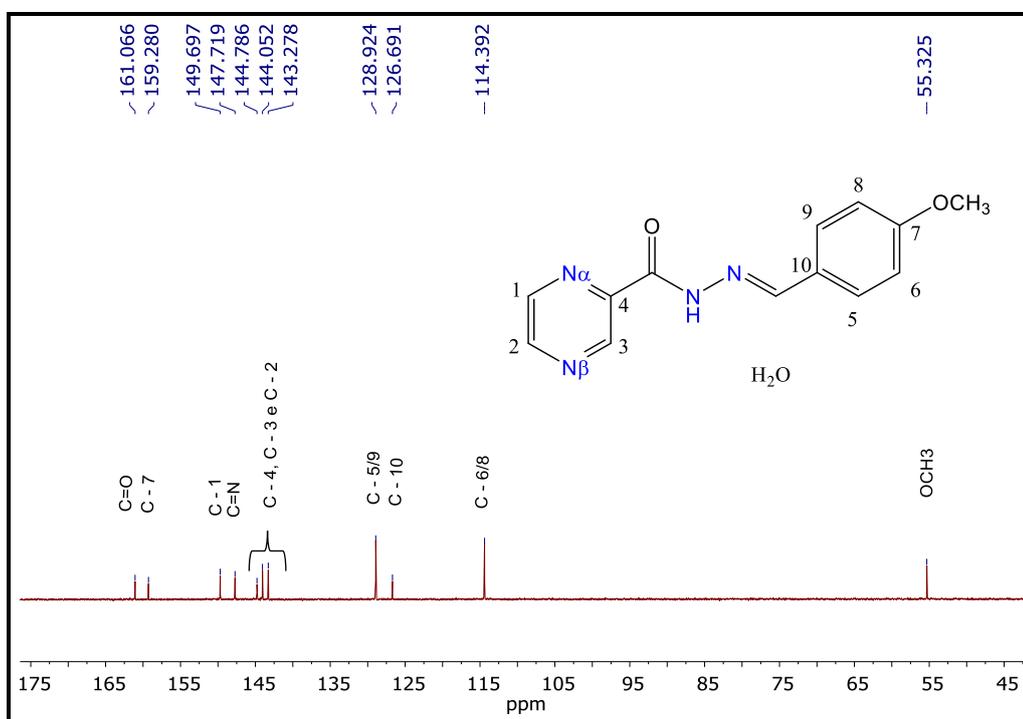
Fonte: Elaborado pela autora (2020)

Figura 26 - Espectro expandido de RMN de  $^{13}\text{C}$  do ligante PZALD-3 (DMSO- $d_6$ , 100 MHz)



Fonte: Elaborado pela autora (2020)

Figura 27 - Espectro expandido de RMN de  $^{13}\text{C}$  do ligante PZALD-4 (DMSO- $d_6$ , 100MHz)



Fonte: Elaborado pela autora (2020)

### 5.2.5 Ressonância magnética nuclear de correlação heteronuclear de longa distância $^1\text{H}$ - $^{15}\text{N}$ (HMBC)

As medidas de RMN pelo método de correlação heteronucleares  $^1\text{H}$ - $^{15}\text{N}$  (HMBC) foram realizadas com o intuito de comparar os deslocamentos químicos dos nitrogênios presentes na estrutura dos ligantes livres com os deslocamentos dos nitrogênios observados nos espectros dos complexos, para elucidar o possível local de coordenação do ligante ao íon metálico.

As atribuições dos sinais presentes nos espectros de RMN de  $^{15}\text{N}$  dos ligantes foram feitas com base nos deslocamentos químicos, acoplamentos escalares e as correlações heteronucleares ( $^1\text{H}$ - $^{15}\text{N}$ ) para o espectro de cada ligante. As atribuições estão descritas na **Tabela 7** enquanto os espectros HMBC são mostrados nas **Figuras 28 a 31**.

Tabela 7 – Deslocamentos químicos de RMN de  $^{15}\text{N}$  (HMBC)

Ligante	NH	HC=N	N $_{\alpha}$	N $_{\beta}$
PZALD-1 ( $\delta$ /ppm)	169,20	299,72	322,45	337,96
PZALD-2 ( $\delta$ /ppm)	170,12	310,80	322,41	337,70
PZALD-3 ( $\delta$ /ppm)	170,05	308,52	322,49	337,81
PZALD-4 ( $\delta$ /ppm)	170,30	310,83	322,35	337,70

Fonte: Elaborado pela autora (2020)

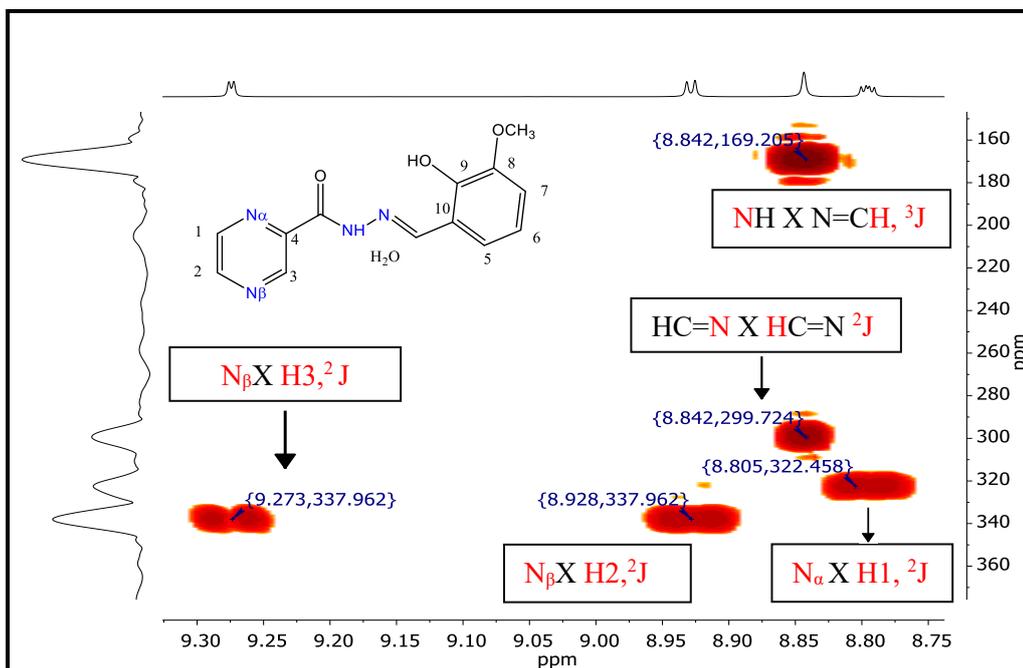
Por conta de todos os ligantes possuírem estruturas similares, será discutida apenas a correlação heteronucleares do PZALD-1.

No espectro descrito na **Figura 28**, nota-se que o átomo de nitrogênio do grupo imínico (HC=N) correlaciona-se com hidrogênio imínico (HC=N), e apresenta um deslocamento de 299,72 ppm.

O nitrogênio do grupo imídico (NH), apresenta um deslocamento de 168,91 ppm, e correlaciona-se com o hidrogênio do grupo imínico (HC=N).

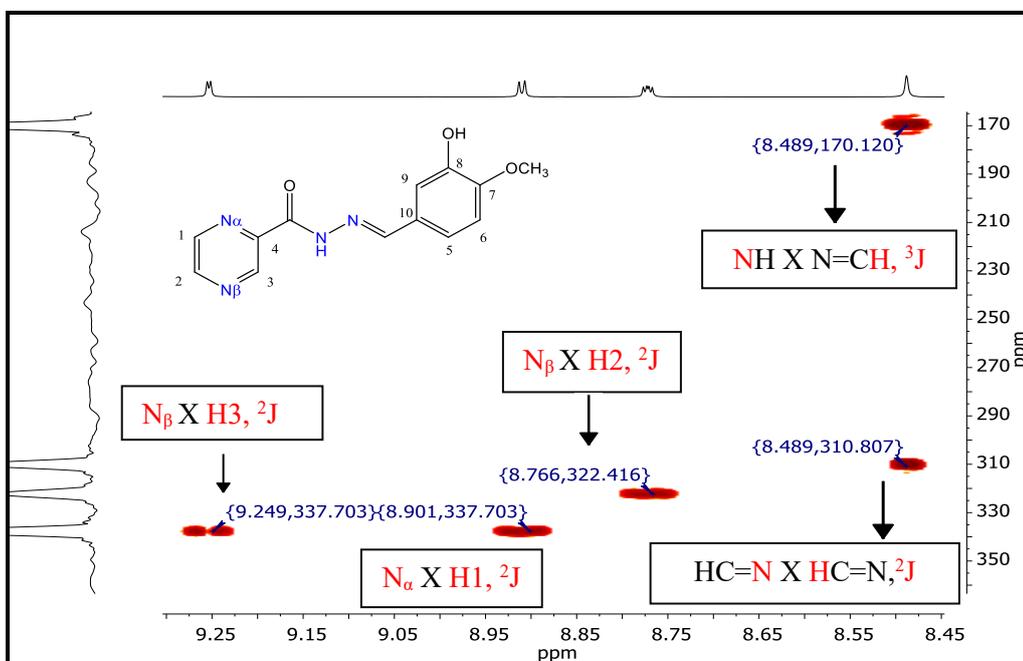
O nitrogênio beta (N $_{\beta}$ ) pertencente ao anel pirazina demonstra um deslocamento de 337,96 ppm e correlações com os hidrogênios H2 e H3 do anel, já o nitrogênio alfa (N $_{\alpha}$ ) exibe um deslocamento para 322,45 ppm e se correlaciona apenas com o H1 do anel pirazina.

Figura 28 - Espectro expandido de correlação heteronuclear  $^1\text{H}$ - $^{15}\text{N}$  do ligante PZALD-1 (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)



Fonte: Elaborado pela autora (2020)

Figura 29 - Espectro expandido de correlação heteronuclear  $^1\text{H}$ - $^{15}\text{N}$  do ligante PZALD-2 (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)



Fonte: Elaborado pela autora (2020)

Figura 30 - Espectro expandido de correlação heteronuclear  $^1\text{H}$ - $^{15}\text{N}$  do ligante PZALD-3 (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)

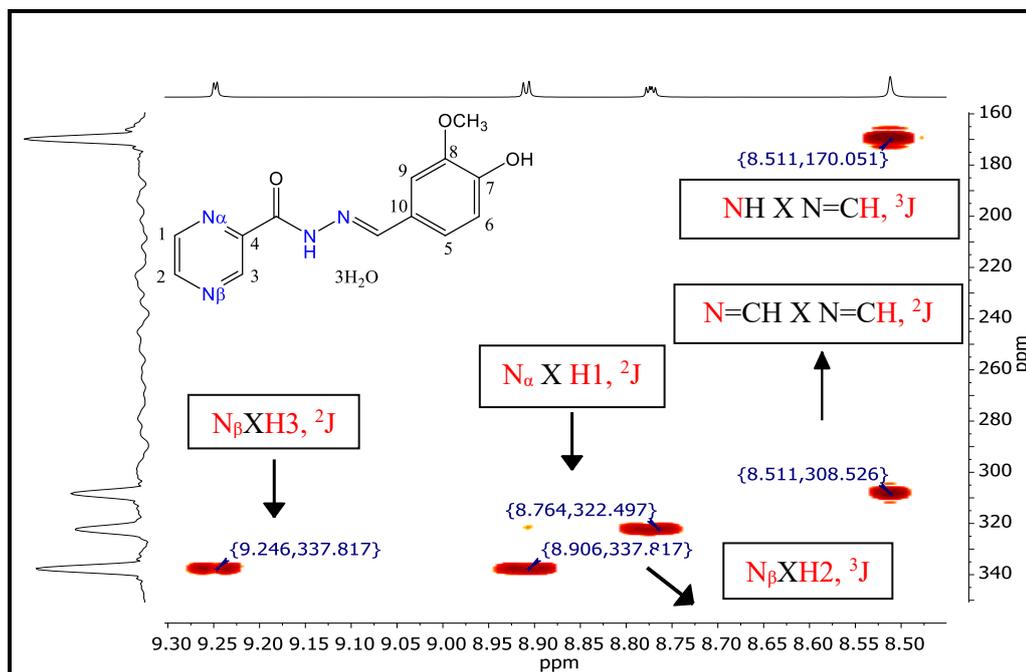
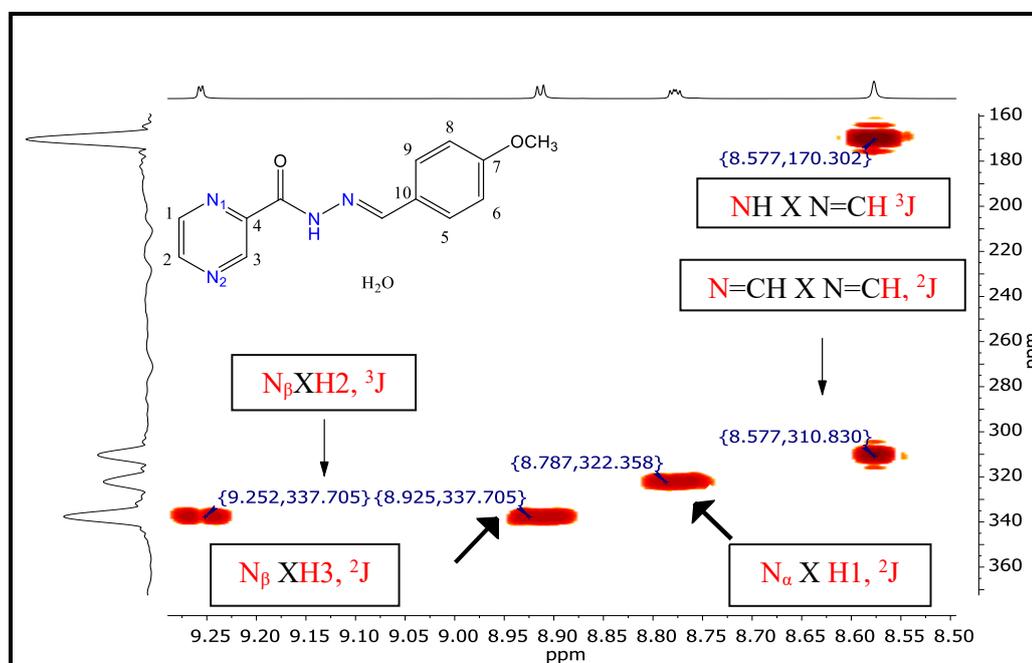


Figura 31 - Espectro expandido de correlação heteronuclear  $^1\text{H}$ - $^{15}\text{N}$  do ligante PZALD-4 (DMSO- $d_6$ )



### 5.3 CARACTERIZAÇÕES DOS COMPLEXOS

As atribuições dos sinais nos espectros de RMN de  $^1\text{H}$ , de  $^{13}\text{C}$  e de  $^{15}\text{N}$ , bem como as atribuições das absorções presentes nos espectros na região do infravermelho dos compostos  $[\text{Ag}(\text{PZALD-1})(\text{H}_2\text{O})\text{NO}_3]$  ao  $[\text{Ag}(\text{PZALD-4})\text{NO}_3]$  foram adequadamente feitas conforme apresentadas nos tópicos 5.3.1, 5.3.2, 5.3.3, 5.3.4 e 5.3.5.

#### 5.3.1 Análise elementar

Na **Tabela 8** encontram-se os dados da análise elementar (C, H e N) dos complexos de Ag(I) em que pode ser observado que os valores obtidos experimentalmente são concordantes com os valores calculados para as fórmulas propostas.

Tabela 8 – Análise elementar, faixa de fusão e aparência dos complexos

Nome do complexo Fórmula (MM, g/mol)	Cor	FF, °C	Análise Elementar		
			Experimental (Calculado), %		
			C	H	N
$[\text{Ag}(\text{PZALD-1})(\text{H}_2\text{O})\text{NO}_3]$ $[\text{Ag}(\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_3)(\text{H}_2\text{O})]\text{NO}_3$ 460,15	Amarelo Claro	218- 225	34,6(33,9)	2,72(3,07)	14,5(15,2)
$[\text{Ag}(\text{PZALD-2})(\text{H}_2\text{O})\text{NO}_3]$ $[\text{Ag}(\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_3)(\text{H}_2\text{O})]\text{NO}_3$ 460,15	Amarelo	256- 259	35,0(33,9)	2,47(3,07)	14,6(15,2)
$[[\text{Ag}(\text{PZALD-3})(\text{H}_2\text{O})_2\text{NO}_3]$ $[\text{Ag}(\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_3)(\text{H}_2\text{O})_2]\text{NO}_3$ 478,17	Marrom	242- 250	32,7(32,6)	2,79(3,37)	13,7(14,6)
$[\text{Ag}(\text{PZALD-4})\text{NO}_3]$ $[\text{Ag}(\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_2)]\text{NO}_3$ 426,14	Amarelo	222- 237	35,9(36,3)	2,79 (2,84)	15,1(16,4)

Fonte: Elaborado pela autora (2020)

#### 5.3.2 Espectroscopia vibracional de absorção na região do Infravermelho dos complexos

Uma das propostas para investigar a coordenação do ligante a prata(I) é comparar as bandas de absorção observadas nos espectros dos complexos com as dos espectros dos ligantes livres, isso porque podem ocorrer variações nas densidades eletrônicas dos átomos envolvidos após a coordenação do ligante ao íon metálico, causando variações também na ligação do átomo doador de elétrons com o átomo vizinho, e conseqüentemente, alterando a vibração da ligação, o que leva um deslocamento da banda observada.

Através da comparação dos valores de deslocamentos obtidos dos ligantes livres e dos complexos metálicos pode-se obter informações sobre o local de coordenação.

Na **Tabela 9** abaixo, e nas **Figuras 32 a 35** é possível notar que após a coordenação dos ligantes, há apenas pequenas variações, na ordem  $4\text{ cm}^{-1}$  nos valores das bandas de absorção nos espectros dos complexos comparado com os mesmos sinais dos espectros dos ligantes livres. Esse valor de  $4\text{ cm}^{-1}$  está dentro do erro de medida do equipamento, não sendo possível afirmar qual o sítio de coordenação do ligante ao íon metálico pela técnica.

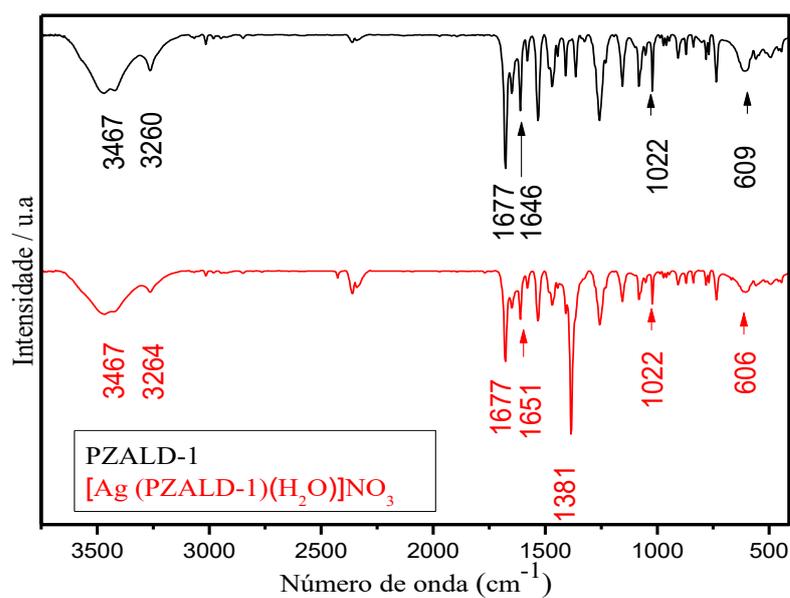
Contudo, através da técnica foi possível evidenciar uma banda intensa e estreita na região de  $1382\pm 1\text{ cm}^{-1}$  no espectro de todos os complexos, sendo atribuída ao estiramento simétrico característico da ligação N-O, do íon  $\text{NO}_3^-$ . A presença desta banda é característica de nitrato iônico, que evidencia que o íon não participa da coordenação, sendo um contra íon.

Tabela 9 – Atribuição das principais bandas observadas nos espectros de absorção na região do infravermelho ( $\text{cm}^{-1}$ ) de todos os ligantes e complexos sintetizados neste trabalho

Compostos	$\nu(\text{OH})$	$\nu(\text{NH})$	$\nu(\text{C}=\text{O})$	$\nu(\text{C}=\text{N})$	$\rho(\text{Py})$	(Res.anel)	$\nu(\text{NO}_3)$	$\nu(\text{OH})$
PZALD-1	3467	3260	1677	1646	609	1022	-	3467
$[\text{Ag}(\text{PZALD1})(\text{H}_2\text{O})]\text{NO}_3$	3467	3264	1677	1651	606	1022	1381	3467
PZALD-2	3371	3265	1674	1610	636	1020	-	
$[\text{Ag}(\text{PZALD-2})(\text{H}_2\text{O})]\text{NO}_3$		3269	1674	1610	632	1022	1384	
PZALD-3	3346	3087	1674	1584	619	1029	-	3346
$[\text{Ag}(\text{PZALD-3})(\text{H}_2\text{O})_2]\text{NO}_3$	3438	3086	1674	1584	619	1029	1384	3438
PZALD-4	-	3300	1683	1606	617	1019	-	-
$[\text{Ag}(\text{PZALD-4})]\text{NO}_3$	-	3300	1683	1608	617	1019	1383	-

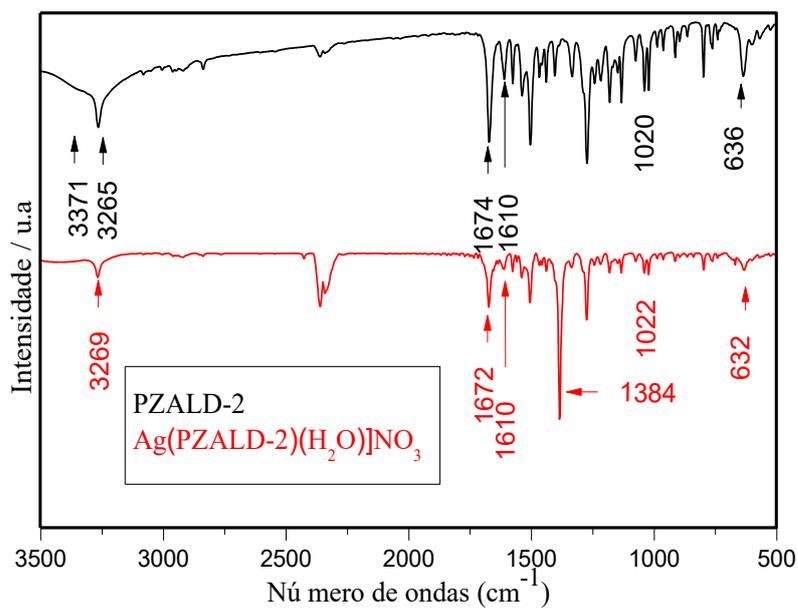
Fonte: Elaborado pela autora (2020)

Figura 32 - Espectros IV do ligante PZALD-1 e de seu respectivo complexo



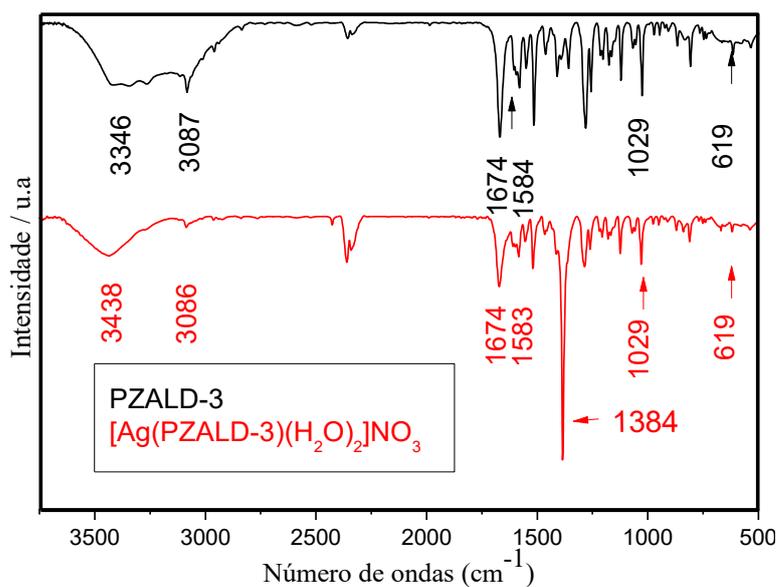
Fonte: Elaborado pela autora (2020)

Figura 33 - Espectros IV do ligante PZALD-2 e de seu respectivo complexo



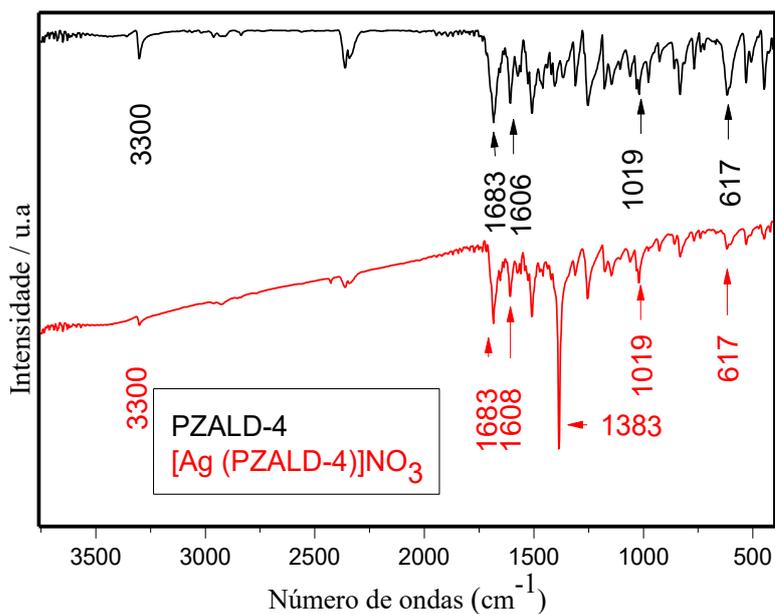
Fonte: Elaborado pela autora (2020)

Figura 34 - Espectros IV do ligante PZALD-3 e de seu respectivo complexo



Fonte: Elaborado pela autora (2020)

Figura 35 - Espectros IV do ligante PZALD-4 e de seu respectivo complexo



Fonte: Elaborado pela autora (2020)

### 5.3.3 Ressonância magnética de $^1\text{H}$ dos complexos

As atribuições dos sinais de RMN de  $^1\text{H}$  dos complexos foram feitas com base nos deslocamentos químicos, integrais dos sinais, multiplicidades e constantes de acoplamentos para o espectro de cada complexo. As atribuições estão descritas na **Tabela 10**, e os respectivos espectros são mostrados nas **Figuras 36 a 39**.

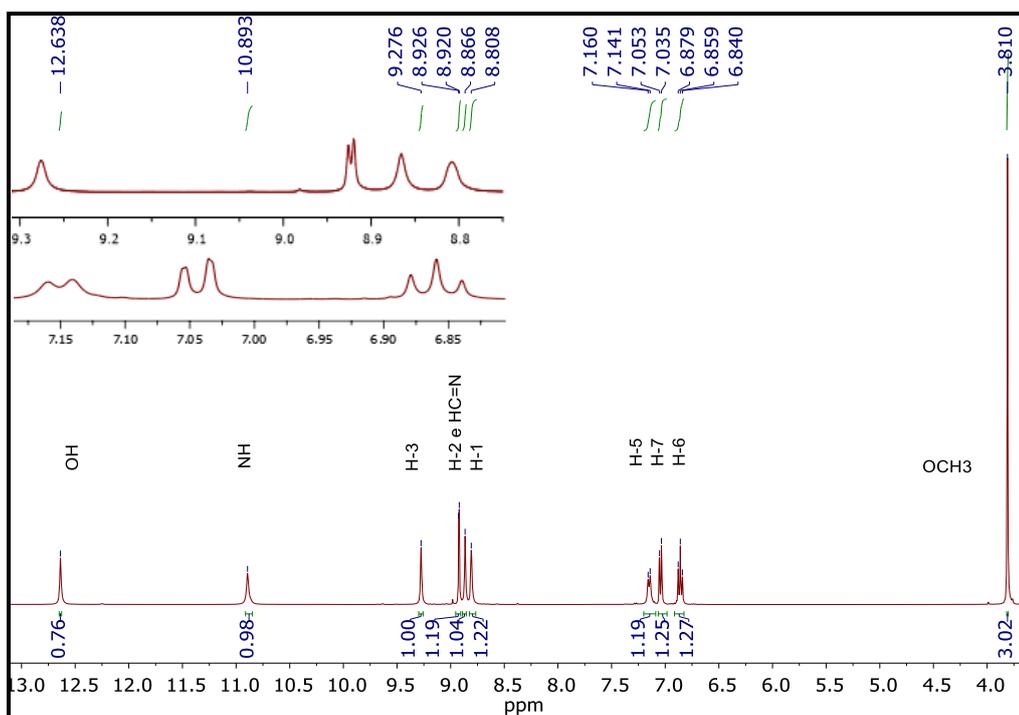
Na **Tabela 10** e nas **Figuras 36 a 39**, observa-se que todos os complexos apresentam o sinal referente ao hidrogênio da ligação imínica (HC=N-) que evidencia que após a coordenação do ligante não houve quebra da ligação, revelando que o ligante é estável.

Na **Tabela 10** é possível notar que após a coordenação do ligante, há apenas pequenas variações nos valores de deslocamentos químicos dos sinais presentes nos espectros dos complexos comparado com os mesmos sinais dos espectros dos ligantes livres. Essa pequena variação também é observada na literatura de Nunes *et al.*, (2014) de Rocha (2019) em complexos de prata(I).

Devido essas pequenas variações supracitadas, não foi possível afirmar, por esses espectros, qual o sítio de coordenação do ligante ao íon metálico.

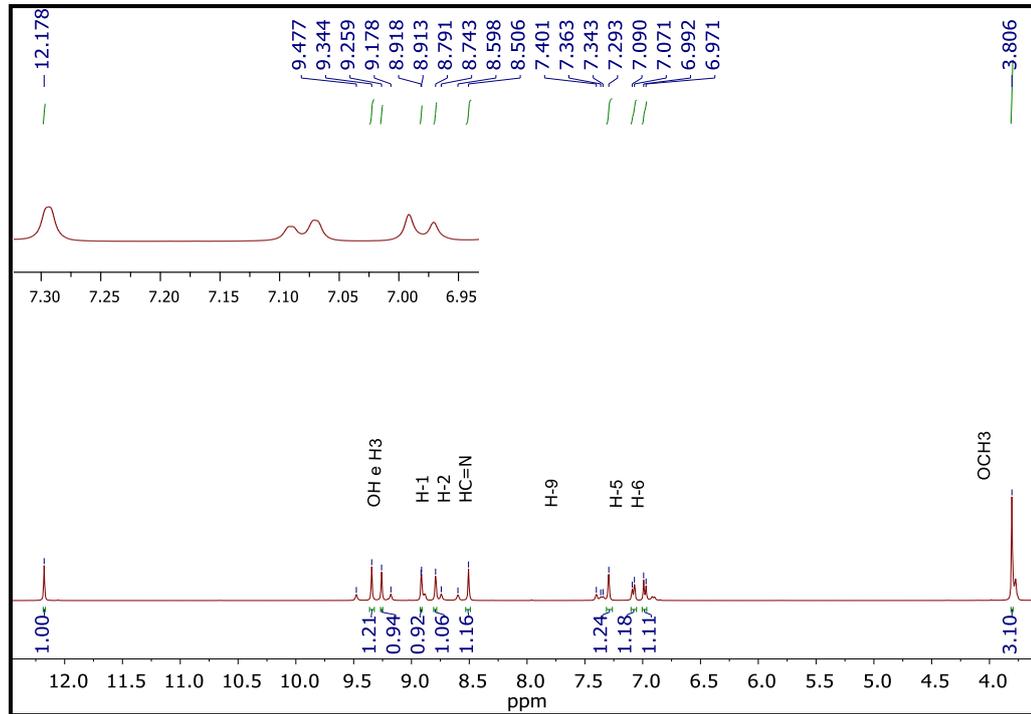
Na análise dos espectros de todos os complexos, observou-se no espectro de RMN do complexo  $[Ag(PZALD-2)(H_2O)]NO_3$  sinais duplicados. Neste caso estes sinais podem ser oriundos da presença de isômeros geométricos (*E* e *Z*), conformacionais (*anti* e *sin*), e por último a presença de tautômero do tipo imina-enamina. Sendo assim resolveu-se realizar experimento de RMN de  $^1H$  2D, com intuito de verificar a presença de isômeros geométricos (*E* e *Z*).

Figura 36 - Espectro expandido de RMN de  $^1H$  do complexo  $[Ag(PZALD-1)(H_2O)]NO_3$  (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)



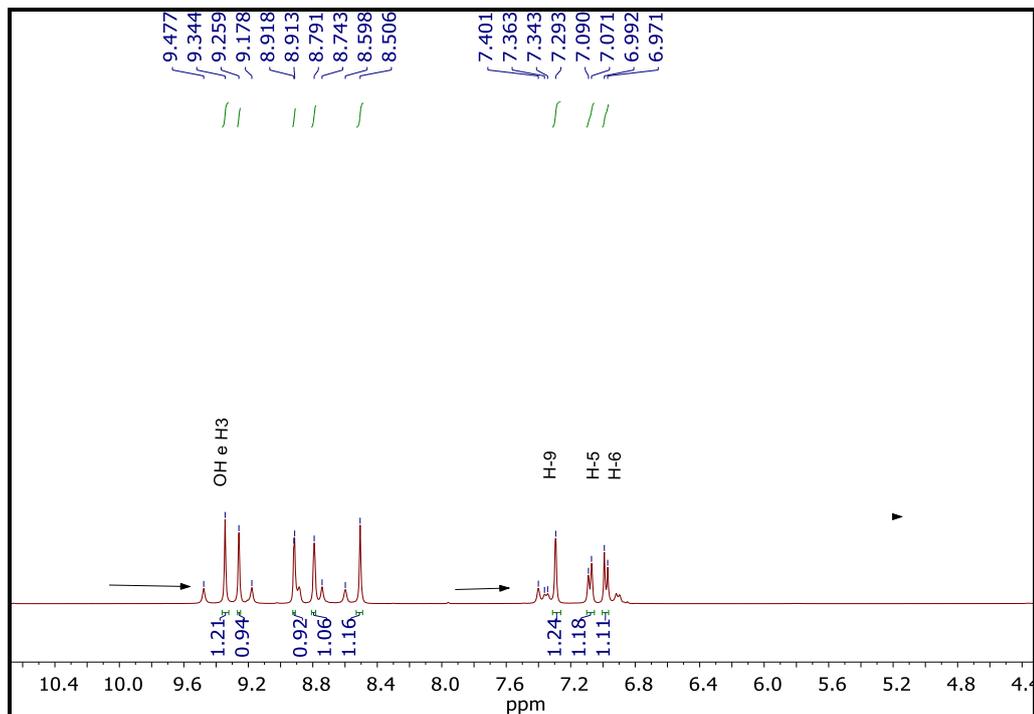
Fonte: Elaborado pela autora (2020)

Figura 37 - Espectro expandido de RMN de  $^1\text{H}$  do complexo  $[\text{Ag}(\text{PZALD-2})(\text{H}_2\text{O})]\text{NO}_3$   
(DMSO- $d_6$ , 400 MHz)



Fonte: Elaborado pela autora (2020)

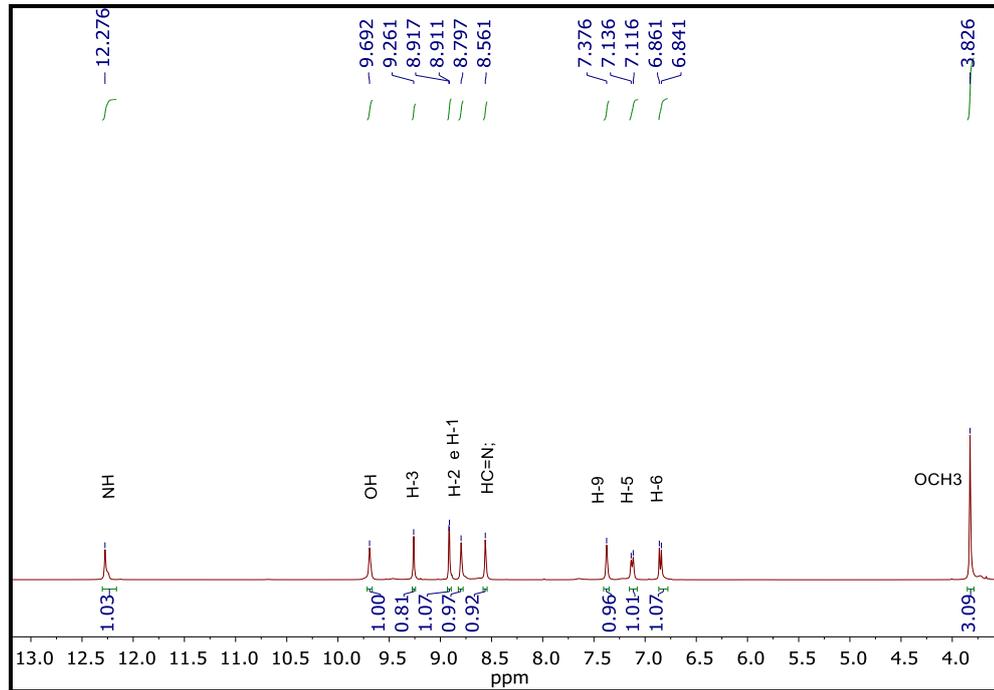
Figura 38 - Espectro expandido de RMN de  $^1\text{H}$  do complexo  $[\text{Ag}(\text{PZALD-2})(\text{H}_2\text{O})]\text{NO}_3$   
(DMSO- $d_6$ , 400 MHz)



Fonte: Elaborado pela autora (2020)

Figura 39 - Espectro expandido de RMN de  $^1\text{H}$  do complexo  $[\text{Ag}(\text{PZALD-3})(\text{H}_2\text{O})_2]\text{NO}_3$

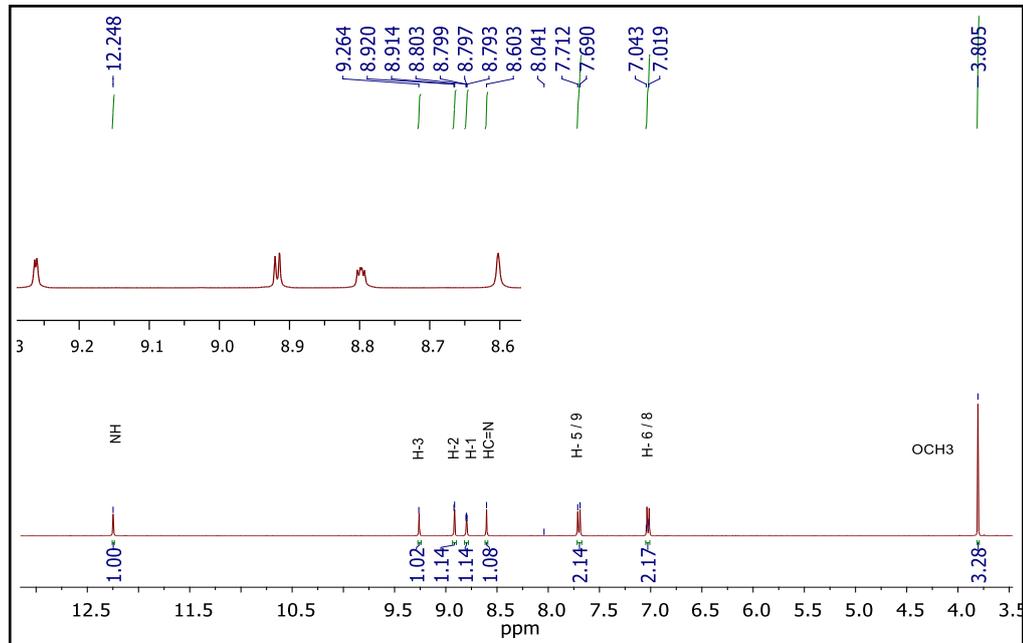
( $\text{DMSO-}d_6$ , 400 MHz)



Fonte: Elaborado pela autora (2020).

Figura 40 - Espectro expandido de RMN de  $^1\text{H}$  do complexo  $[\text{Ag}(\text{PZALD-4})]\text{NO}_3$

( $\text{DMSO-}d_6$ , 400 MHz)



Fonte: Elaborado pela autora (2020)

Tabela 10 – Atribuições, número de hidrogênio, multiplicidades, constantes de acoplamento (J, Hz) e deslocamento químico ( $\delta$ ) dos sinais de RMN de  $^1\text{H}$  dos complexos, e variações dos deslocamentos químicos do após a coordenação  $\Delta\delta$  L-C.

$\delta$ [Ag(PZALD-1)(H <sub>2</sub> O)]NO <sub>3</sub>	12,638	10,898	9,276	8,923	8,866	8,808	7,150	7,044	6,859	3,810
Atribuição	NH	OH	H3	H2	HC=N	H1	H5	H7	H6	OCH <sub>3</sub>
Multiplicidade	s	S	s	s	s	s	d	d	t	s
Constantes de acoplamento (J, Hz)	-	-	-	-	-	-	7,52 <sup>3</sup> J	7,12 <sup>3</sup> J	7,88 <sup>3</sup> J	-
$\Delta\delta$ L-C	0,09	0,171	0,001	0,008	0,022	0,008	0,03	0,01	0,014	0,006
$\delta$ [Ag(PZALD-1)(H <sub>2</sub> O)]NO <sub>3</sub>	12,178	9,344	9,259	8,9155	8,791	8,506	7,291	7,081	6,985	3,806
Atribuição	NH	OH	H3	H2	H1	HC=N	H9	H5	H6	OCH <sub>3</sub>
Multiplicidade	s	s	s	2 <sup>3</sup> J	s	s	s	d	d	S
Constantes de acoplamento (J, Hz)	-	-	-	-	-	-	-	7,6 <sup>3</sup> J	8,4 <sup>3</sup> J	-
$\Delta\delta$ L-C	0,07	-	0,007	0,003	0,016	0,02	0,007	0,032	0,004	0,004
$\delta$ [Ag(PZALD-1)(H <sub>2</sub> O) <sub>2</sub> ]NO <sub>3</sub>	12,275	9,691	9,260	8,914	8,797	8,561	7,375	7,126	6,851	3,826
Atribuição	NH	OH	H3	H2	H1	HC=N	H9	H5	H6	OCH <sub>3</sub>
Multiplicidade	s	-	s	d	s	s	s	d	d	s
Constantes de acoplamento (J, Hz)	-	-	-	2 <sup>3</sup> J	-	-	-	7,88 <sup>3</sup> J	8,09 <sup>3</sup> J	-
$\Delta\delta$ L-C	<b>0,43</b>	-	<b>0,011</b>	<b>0,001</b>	<b>0,02</b>	<b>0,049</b>	<b>0,06</b>	<b>0,103</b>	<b>0</b>	<b>0,012</b>
$\delta$ [Ag(PZALD-4)]NO <sub>3</sub>	12,248	9,264	8,917	8,799	8,601	7,701	7,031	3,805	-	-
Atribuição	NH	H3	H2	H1	HC=N	H5/9	H6/8	OCH <sub>3</sub>	-	-
Multiplicidade	s	s	d	dd	s	d	d	s	-	-
Constantes de acoplamento (J, Hz)	-	-	2,4 <sup>3</sup> J	1,6 <sup>4</sup> J, 2,40 <sup>3</sup> J	-	8,8 <sup>3</sup> J	9,6 <sup>3</sup> J	-	-	-
$\Delta\delta$ L-C	0,1	0,007	0,003	0,022	0,02	0,027	0,002	0,005	-	-

Fonte: Elaborado pela autora (2020)

### 5.3.4 Ressonância magnética nuclear de $^{13}\text{C}$ dos complexos.

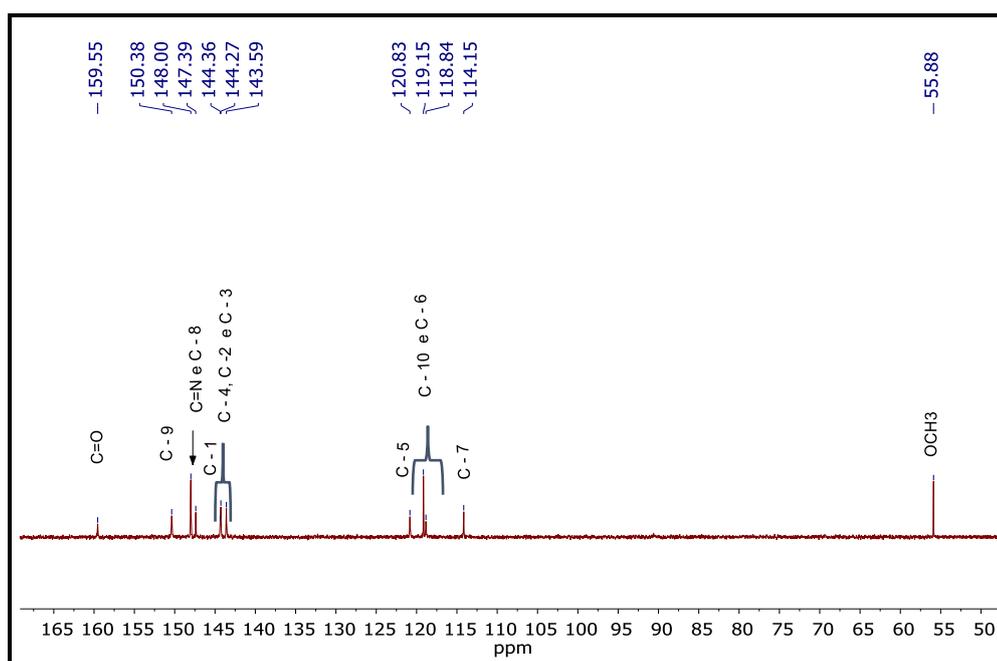
As atribuições dos sinais de RMN de  $^{13}\text{C}$  dos complexos foram feitas com base nos deslocamentos químicos apresentados nos espectros, com a consulta de compostos similares apresentados na literatura (Adibi, Zaker, Monkareki 2012). Estas atribuições estão demonstradas na **Tabela 11**, e ilustradas e atribuídas nas **Figuras 41 a 45**.

Ao analisar os espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$  de todos os complexos, observa-se que apenas o espectro do complexo  $[\text{Ag}(\text{PZALD-2})(\text{H}_2\text{O})]\text{NO}_3$  apresenta sinais duplicados que podem ser oriundos da presença de isômeros geométricos (*E* e *Z*), isômeros conformacionais (*anti* e *sin*), e por último a presença de tautômero do tipo imina-enamina.

Na **Tabela 11** e nas **Figuras 41 a 45** observa-se a presença do sinal referente ao carbono imínico que se encontra em  $150,19 \pm 0,03$  ppm. A presença deste sinal evidencia que a ligação do carbono imínico não foi quebrada, evidenciando que o ligante é estável.

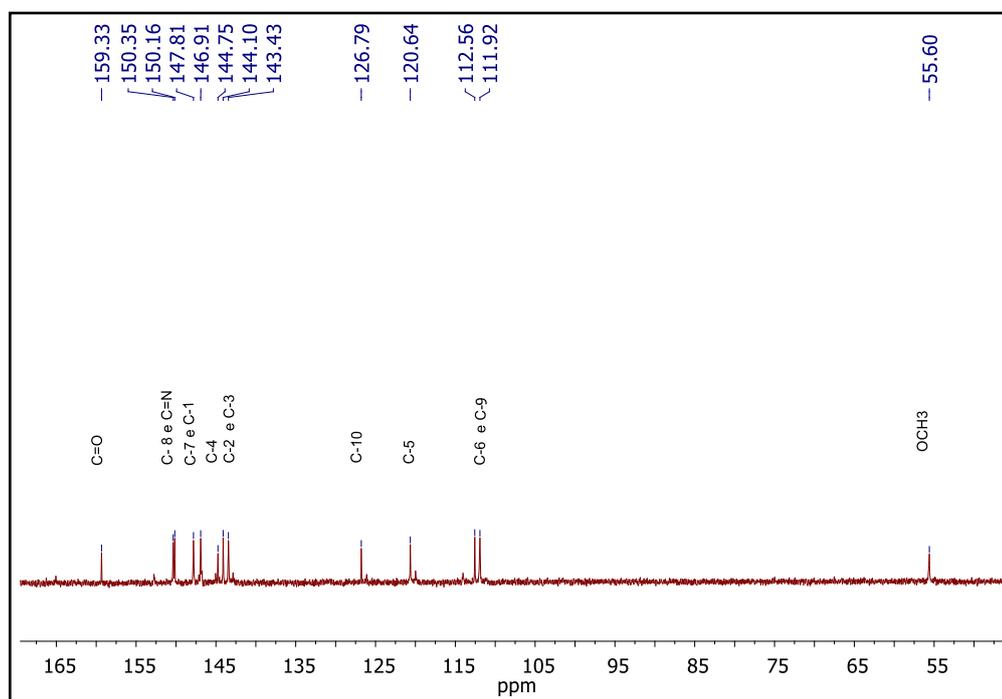
É possível constatar na **Tabela 11**, que as variações nos valores de deslocamento químico dos sinais de  $^{13}\text{C}$  presentes nos espectros dos complexos comparado com os mesmos sinais de  $^{13}\text{C}$  nos espectros dos ligantes livres não são significativas, dificultando atribuir o sítio de coordenação.

Figura 41 - Espectro expandido de RMN de  $^{13}\text{C}$  do complexo  $[\text{Ag}(\text{PZALD-1})(\text{H}_2\text{O})]\text{NO}_3$   
(DMSO- $d_6$ , 100 MHz)



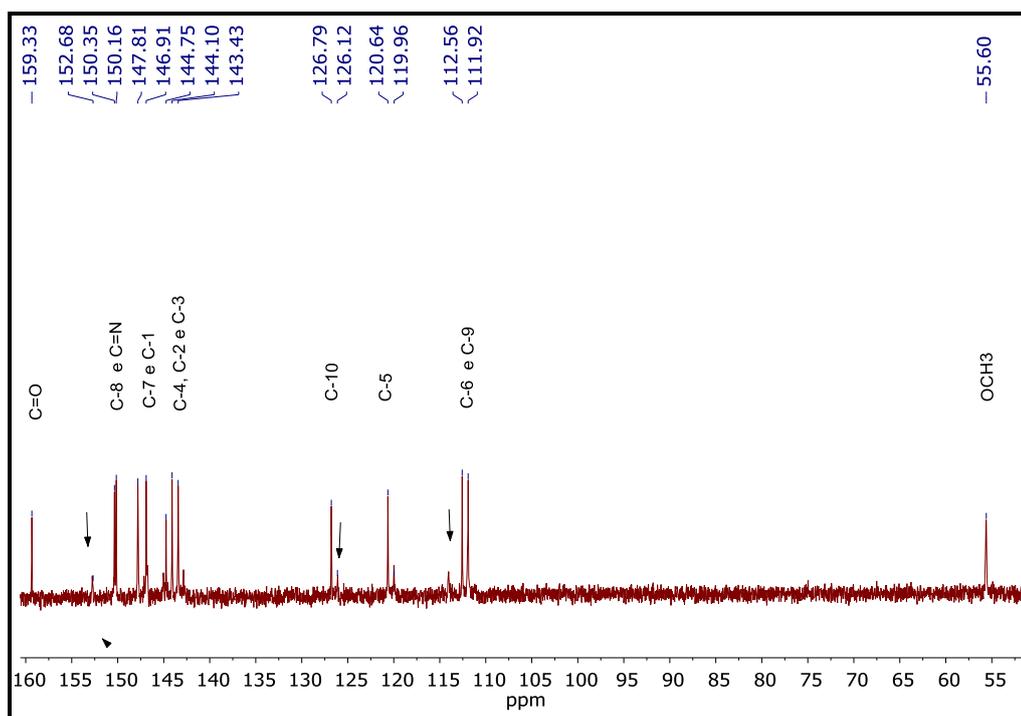
Fonte: Elaborado pela autora (2020)

Figura 42 - Espectro expandido de RMN de  $^{13}\text{C}$  do complexo  $[\text{Ag}(\text{PZALD-2})(\text{H}_2\text{O})]\text{NO}_3$   
( $\text{DMSO-}d_6$ , 100 MHz)



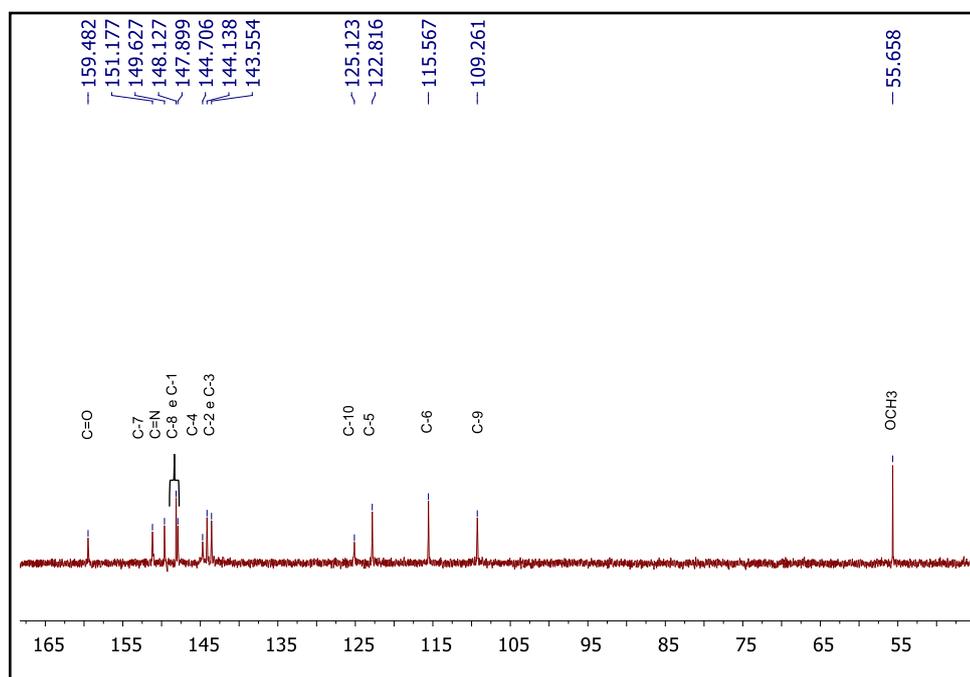
Fonte: Elaborado pela autora (2020)

Figura 43 - Espectro expandido de RMN de  $^{13}\text{C}$  do complexo  $[\text{Ag}(\text{PZALD-2})(\text{H}_2\text{O})]\text{NO}_3$   
( $\text{DMSO-}d_6$ , 100 MHz)



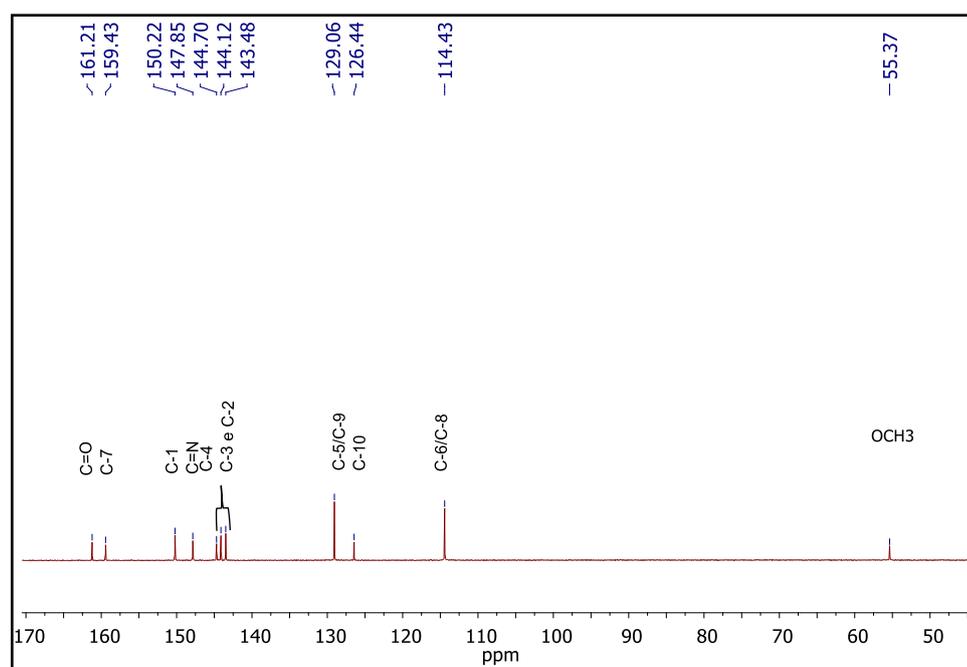
Fonte: Elaborado pela autora (2020)

Figura 44 - Espectro expandido de RMN de  $^{13}\text{C}$  do complexo  $[\text{Ag}(\text{PZALD-3})(\text{H}_2\text{O})_2]\text{NO}_3$   
( $\text{DMSO-}d_6$ , 100 MHz)



Fonte: Elaborado pela autora (2020)

Figura 45 - Espectro expandido de RMN de  $^{13}\text{C}$  do complexo  $[\text{Ag}(\text{PZALD-4})]\text{NO}_3$   
( $\text{DMSO}d_6$ , 100 MHz)



Fonte: Elaborado pela autora (2020)

Tabela 11 – Atribuições e deslocamento químico (ppm) dos sinais de RMN de  $^{13}\text{C}$  dos complexos, e variações dos deslocamentos químicos do após a coordenação  $\Delta\delta$  L-C

Atribuição	C=O	C9	C=N	C8	C1	C4	C2	C3	C5	C6	C10	C7	OCH <sub>3</sub>
[Ag(PZALD1)(H <sub>2</sub> O)]													
NO <sub>3</sub> ( $\delta$ /ppm)	159,55	150,38	148	148	147,39	144,36	143,27	143,59	120,83	119,15	118,84	114,15	55,88
$\Delta\delta$ L-C	<b>0,51</b>	<b>0,16</b>	<b>0,02</b>	<b>0,08</b>	<b>0,02</b>	<b>0,01</b>	<b>0,93</b>	<b>0,21</b>	<b>0,19</b>	<b>0,09</b>	<b>0,04</b>	<b>0,08</b>	<b>0,04</b>
Atribuição	C=O	C8	C=N	C 7	C1	C4	C2	C3	C10	C5	C6	C9	OCH <sub>3</sub>
[Ag(PZALD2)(H <sub>2</sub> O)]													
NO <sub>3</sub>	159,33	150,35	150,16	147,81	146,91	144,75	144,10	143,43	126,79	120,64	112,56	111,92	55,60
$\Delta\delta$ L-C	<b>0,11</b>	<b>0,3</b>	<b>0,17</b>	<b>0,11</b>	<b>0,03</b>	<b>0,04</b>	<b>0,07</b>	<b>0,16</b>	<b>0,17</b>	<b>0,08</b>	<b>0,12</b>	<b>0,03</b>	<b>0,02</b>
Atribuição	C=O	C7	C=N	C 8	C1	C4	C2	C3	C10	C5	C6	C9	OCH <sub>3</sub>
[Ag(PZALD2)(H <sub>2</sub> O) <sub>2</sub> ]													
NO <sub>3</sub> ( $\delta$ /ppm)	159,48	151,17	149,62	148,12	147,89	144,70	144,13	143,55	125,12	122,81	115,56	109,26	55,06
$\Delta\delta$ L-C	<b>0,31</b>	<b>0,18</b>	<b>0,25</b>	<b>0,03</b>	<b>0,20</b>	<b>0,15</b>	<b>0,11</b>	<b>0,27</b>	<b>0,34</b>	<b>0,32</b>	<b>0,07</b>	<b>0,15</b>	<b>0,07</b>
Atribuição	C=O	C7	C1	C=N	C4	C2	C3	C5/9	C10	C6/8	OCH <sub>3</sub>		
[Ag(PZALD-4)]NO <sub>3</sub>													
( $\delta$ /ppm)	161,21	159,43	150,22	147,85	144,70	144,12	143,48	129,06	126,44	114,43	55,37		
$\Delta\delta$ L-C	<b>0,14</b>	<b>0,15</b>	<b>0,53</b>	<b>0,14</b>	<b>0,08</b>	<b>0,07</b>	<b>0,21</b>	<b>0,14</b>	<b>0,25</b>	<b>0,04</b>	<b>0,05</b>		

Fonte: Elaborado pela autora (2020)

### 5.3.5 Ressonância magnética nuclear de correlação heteronuclear de longa distância $^1\text{H}$ - $^{15}\text{N}$ (HMBC)

Os espectros de correlação heteronucleares  $^1\text{H}$ - $^{15}\text{N}$  (HMBC) de todos os complexos sintetizados estão apresentados nas **Figuras 46 a 49**, em que seus acoplamentos escalares chegaram até  $^4\text{J } ^1\text{H}$ - $^{15}\text{N}$ . Na **Tabela 12**, estão apresentados todos os deslocamentos químicos de Nitrogênio dos ligantes e seus respectivos complexos, assim e variações dos deslocamentos químicos do após a coordenação.

Tabela 12 – Atribuições e deslocamento químico (ppm) dos sinais de RMN de  $^{15}\text{N}$  dos ligantes, complexos e as diferenças dos deslocamentos químicos após a coordenação

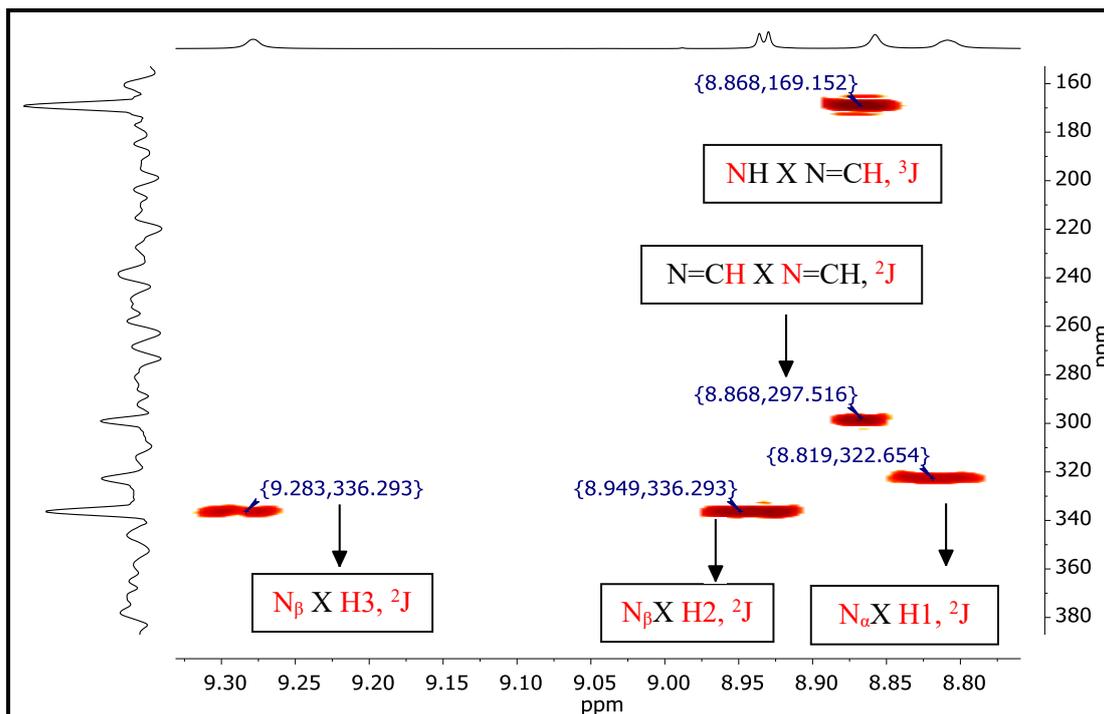
( $\Delta\delta$ L-C)				
Atribuição	NH	HC=N	$\text{N}_\alpha$	$\text{N}_\beta$
PZALD-1	169,20	299,72	322,45	337,96
$[\text{Ag}(\text{PZALD-1})(\text{H}_2\text{O})]\text{NO}_3$	169,15	297,51	322,65	336,29
$\Delta\delta$ L-C	<b>0,05</b>	<b>2,21</b>	<b>0,2</b>	<b>1,67</b>
PZALD-2	170,12	310,80	322,41	337,70
$[\text{Ag}(\text{PZALD-2})(\text{H}_2\text{O})\text{NO}_3$	169,75	309,39	322,54	337,22
$\Delta\delta$ L-C	<b>0,37</b>	<b>1,41</b>	<b>0,13</b>	<b>0,5</b>
PZALD-3	170,05	308,52	322,49	337,81
$[\text{Ag}(\text{PZALD-3})(\text{H}_2\text{O})_2\text{NO}_3$	169,85	305,60	322,43	336,66
$\Delta\delta$ L-C	<b>0,2</b>	<b>2,92</b>	<b>0,06</b>	<b>1,15</b>
PZALD-4	170,30	310,83	322,35	337,70
$[\text{Ag}(\text{PZALD-4})]\text{NO}_3$	170,30	308,21	322,35	337,70
$\Delta\delta$ L-C	<b>0</b>	<b>2,62</b>	<b>0</b>	<b>0</b>

Fonte: Elaborado pela autora (2020)

Ao realizar-se uma comparação dos deslocamentos químicos dos sinais de nitrogênio presentes nos espectros HMBC  $^1\text{H}$ - $^{15}\text{N}$  dos ligantes PZALD-1 e PZALD-3 com seus respectivos sinais de nitrogênio presentes nos espectros dos complexos (**Tabela 12**), nota-se que o átomo nitrogênio imínico (HC=N) e o átomo de nitrogênio beta ( $\text{N}_\beta$ ) do anel pirazina dos ligantes sofrem deslocamentos químicos consideráveis para região de campo mais baixo. Isso evidencia que a densidade eletrônica presente no nitrogênio beta ( $\text{N}_\beta$ ) do anel e do nitrogênio imínico foram deslocadas, indicando que os átomos de nitrogênio doam densidade eletrônica ao átomo (íon) prata(I) para formar a ligação N-

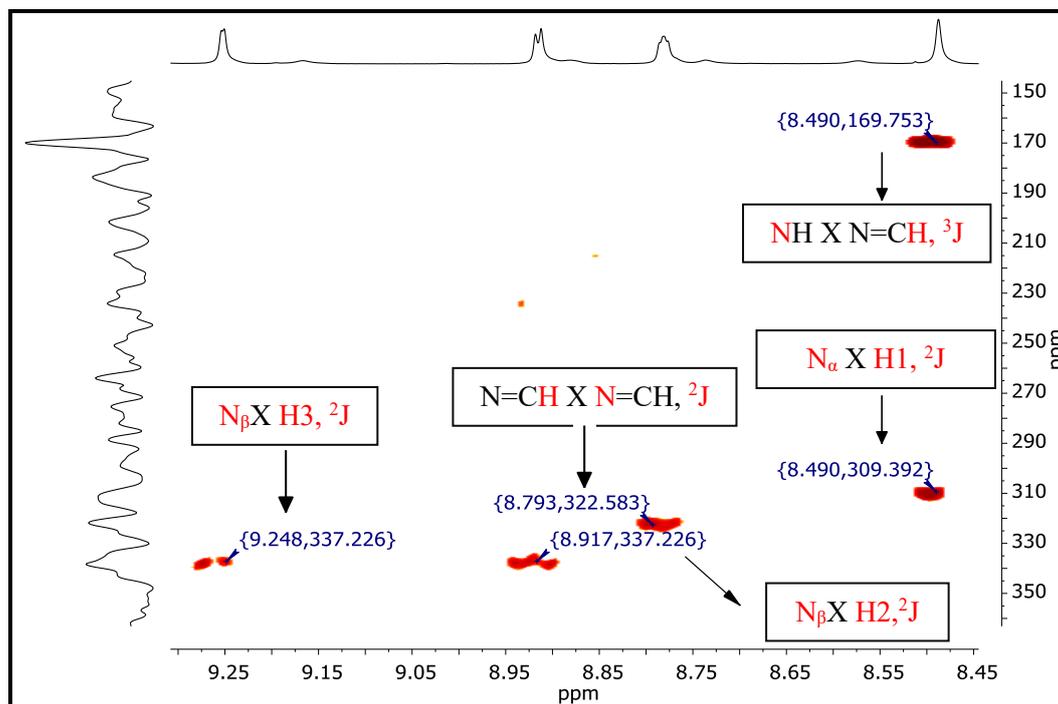
Ag, assim podemos concluir que a coordenação dos ligantes ao centro metálico ocorreram através do nitrogênio imínico e do nitrogênio beta ( $N_{\beta}$ ) do anel pirazina. Já para os complexos  $[Ag(PZALD-4)]NO_3$ , e  $[Ag(PZALD-2)(H_2O)]NO_3$  a coordenação do ligante ao centro metálico ocorreu somente através do nitrogênio imínico.

Figura 46 - Espectro expandido de HMBC  $^1H-^{15}N$  do complexo  $[Ag(PZALD-1)(H_2O)]NO_3$  (DMSO- $d_6$ , 400/100 MHz)



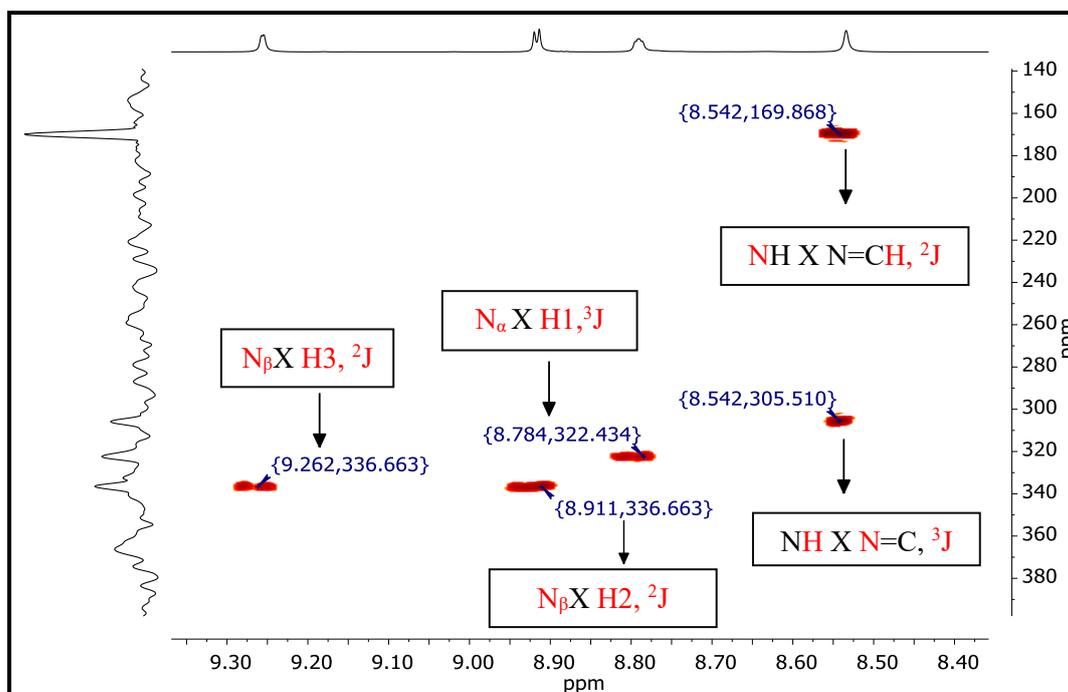
Fonte: Elaborado pela autora (2020)

Figura 47 - Espectro expandido de HMBC  $^1\text{H}$ - $^{15}\text{N}$  do complexo  $[\text{Ag}(\text{PZALD}-2)(\text{H}_2\text{O})]\text{NO}_3$  ( $\text{DMSO}-d_6$ , 400/100 MHz)



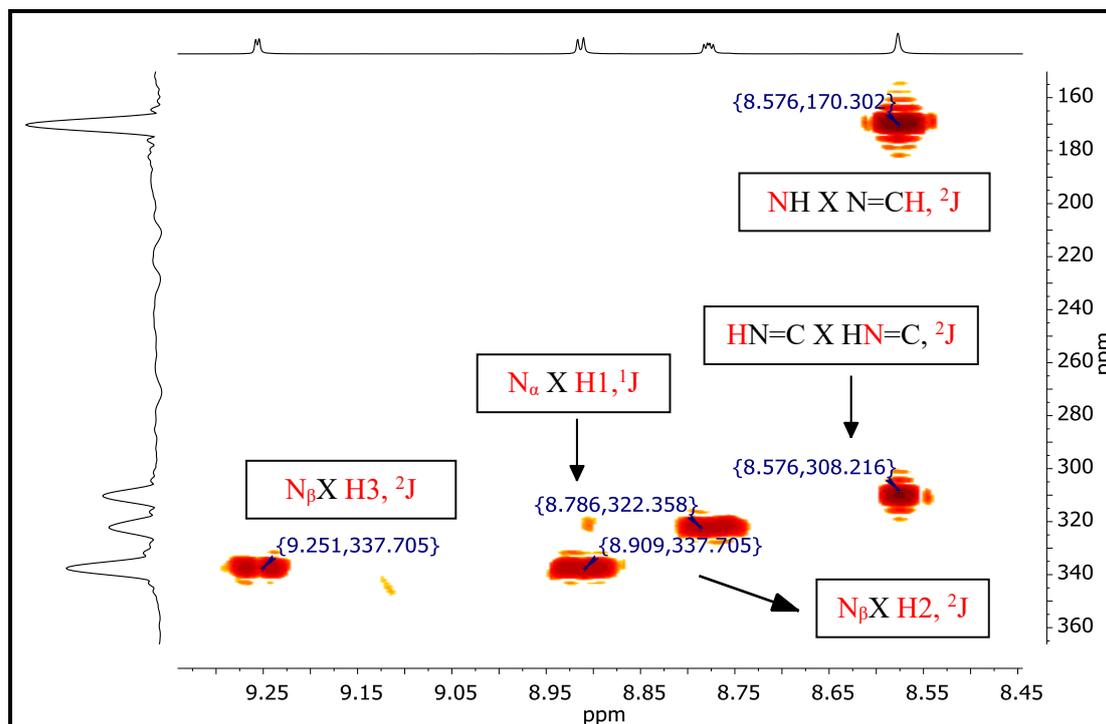
Fonte: Elaborado pela autora (2020)

Figura 48 - Espectro expandido de HMBC  $^1\text{H}$ - $^{15}\text{N}$  do complexo  $[\text{Ag}(\text{PZALD}-3)(\text{H}_2\text{O})_2]\text{NO}_3$  ( $\text{DMSO}-d_6$ , 400/100 MHz)



Fonte: Elaborado pela autora (2020)

Figura 49 - Espectro expandido de HMBC  $^1\text{H}$ - $^{15}\text{N}$  do complexo  $[\text{Ag}(\text{PZALD-4})]\text{NO}_3$  (DMSO- $d_6$ , 400/100 MHz)



Fonte: Elaborado pela autora (2020)

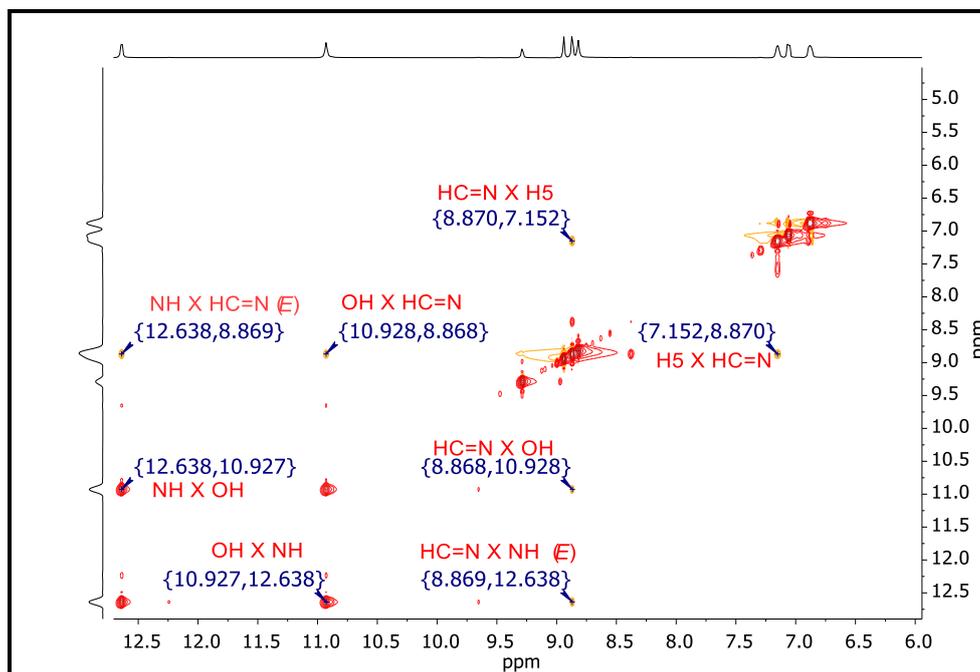
### 5.3.6 Espectroscopia de correlação: Mapa de contorno $^1\text{H}$ x $^1\text{H}$ (NOESY)

Com a finalidade de se estudar detalhes estruturais dos complexos, como estereoquímica, experimentos de RMN de  $^1\text{H}$  2D homonuclear (NOESY) foram realizados.

Nos espectros dos complexos apresentados na **Figura 50 a 53** é possível notar a correlação espacial do hidrogênio imídico **NH** com o hidrogênio imínico **HC=N**, inferindo que todos os ligantes adotam a configuração *E* nos complexos.

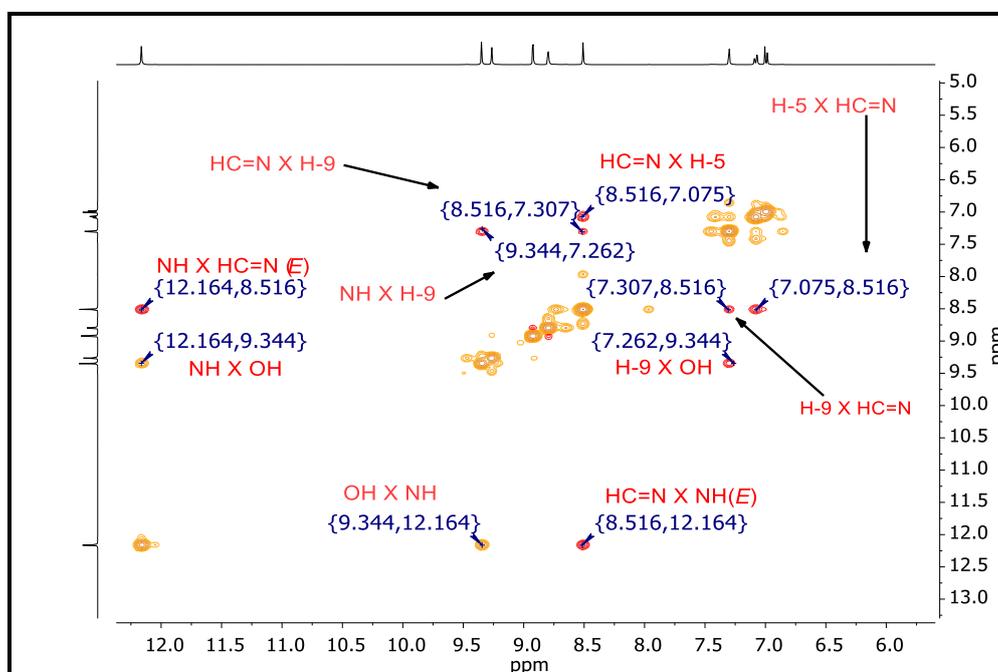
Dessa forma podemos concluir que a duplicação de sinais observados nos espectros de RMN de  $^1\text{H}$  (**Figura 38**) e  $^{13}\text{C}$  (**Figura 43**) não são referentes a presença de isômeros *E* ou *Z*, e sim a presença de conformação *anti/sin*periplana ou a presença de tautômero do tipo imina-enamina

Figura 50 - Mapa expandido de contorno de NOESY do complexo [Ag(PZALD-1)(H<sub>2</sub>O)]NO<sub>3</sub> (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 500 MHz)



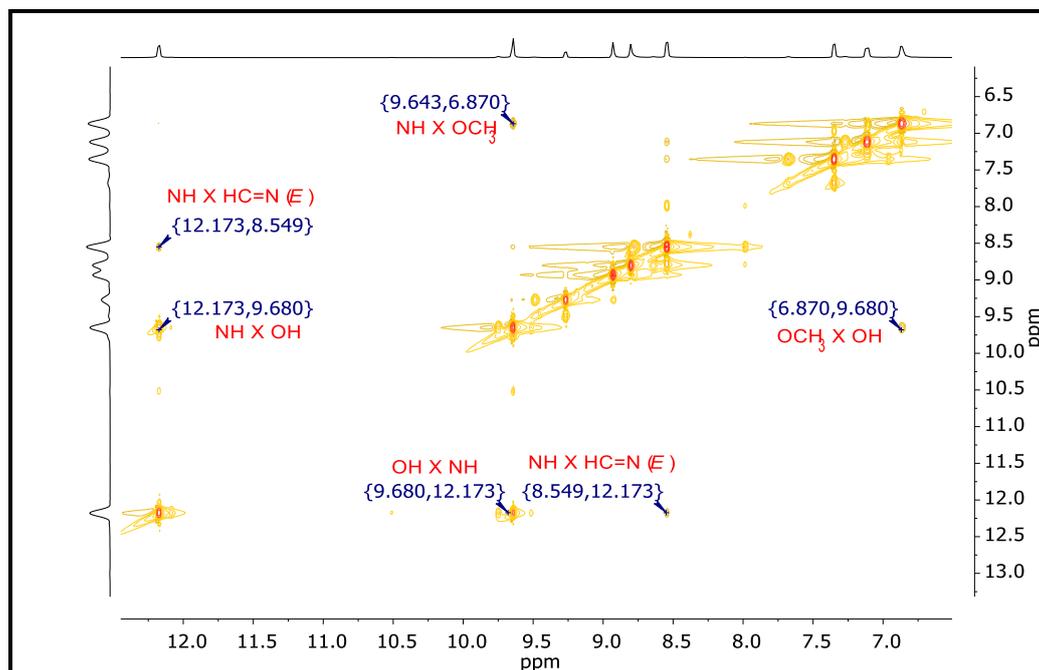
Fonte: Elaborado pela autora (2020)

Figura 51 - Mapa expandido de contorno de NOESY do complexo [Ag(PZALD-2)(H<sub>2</sub>O)]NO<sub>3</sub> (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 500 MHz)



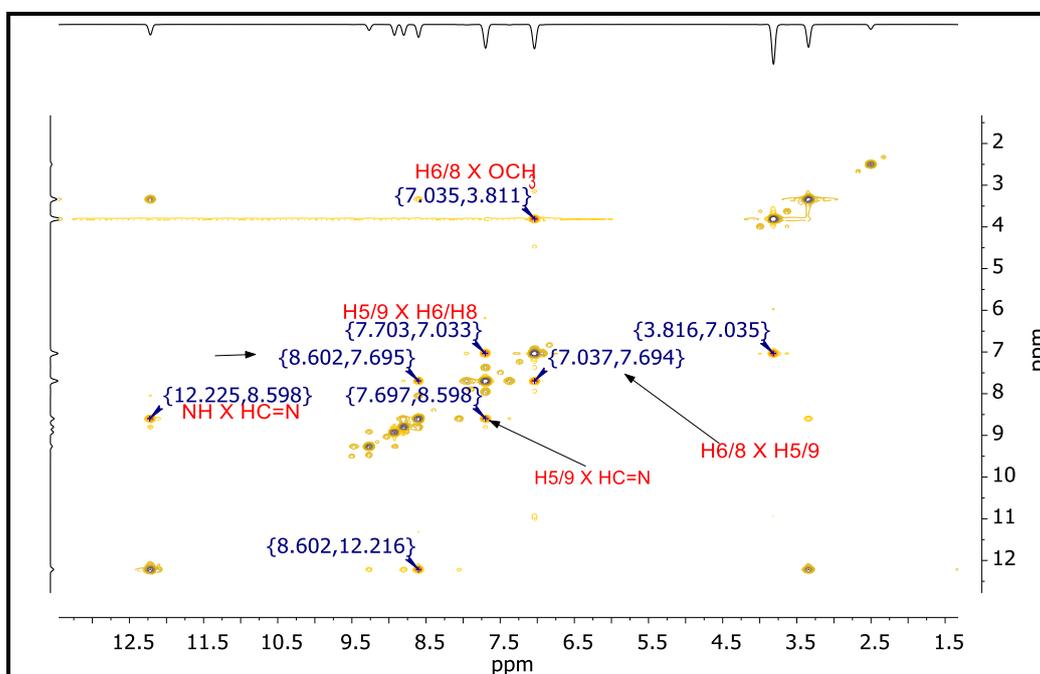
Fonte: Elaborado pela autora (2020)

Figura 52- Mapa expandido de contorno de NOESY do complexo [Ag(PZALD-3)(H<sub>2</sub>O)<sub>2</sub>]NO<sub>3</sub> DMSO-*d*<sub>6</sub>,500 MHz)



Fonte: Elaborado pela autora (2020)

Figura 53 - Mapa expandido de contorno de NOESY do complexo [Ag(PZALD-4)]NO<sub>3</sub> (DMSO-*d*<sub>6</sub>,400 MHz)



Fonte: Elaborado pela autora (2020)

### 5.3.7 Condutividade elétrica

As medidas de condutividade molar foram realizadas para todos os complexos em solução utilizando-se o DMSO como solvente. Os dados obtidos estão apresentados na **Tabela 14**. Conforme os estudos de complexos descritos por Velho (2006) (**Tabela 15**), os valores das medidas de condutividade elétrica encontrados para todos os complexos sugerem comportamento de eletrólitos típicos 1:1, que é atribuído a pares iônicos.

Tabela 1 – Atribuições do tipo de eletrólito para soluções de concentração de 1,0 mM.

Tipo de eletrólito	$\Lambda_M (\Omega^{-1} \text{ cm}^2 \text{ mol}^{-1})$
	DMSO
Não eletrólito	< 20
1:1	20 – 62
2:1	54 – 110

Fonte: Velho (2006)

Tabela 2 – Atribuições do tipo de eletrólito para soluções de concentração de 1,0 mM dos complexos descritos neste trabalho

Composto	$\Lambda_M (\Omega^{-1} \text{ cm}^2 \text{ mol}^{-1})$	Tipo de eletrólito
[Ag(PZALD-1)(H <sub>2</sub> O)NO <sub>3</sub>	22,33	1:1
[Ag(PZALD-2)(H <sub>2</sub> O)NO <sub>3</sub>	42,01	1:1
[Ag(PZALD-3)(H <sub>2</sub> O) <sub>2</sub> NO <sub>3</sub>	55,01	1:1
[Ag(PZALD-4)]NO <sub>3</sub>	32,81	1:1

Fonte: Elaborado pela autora

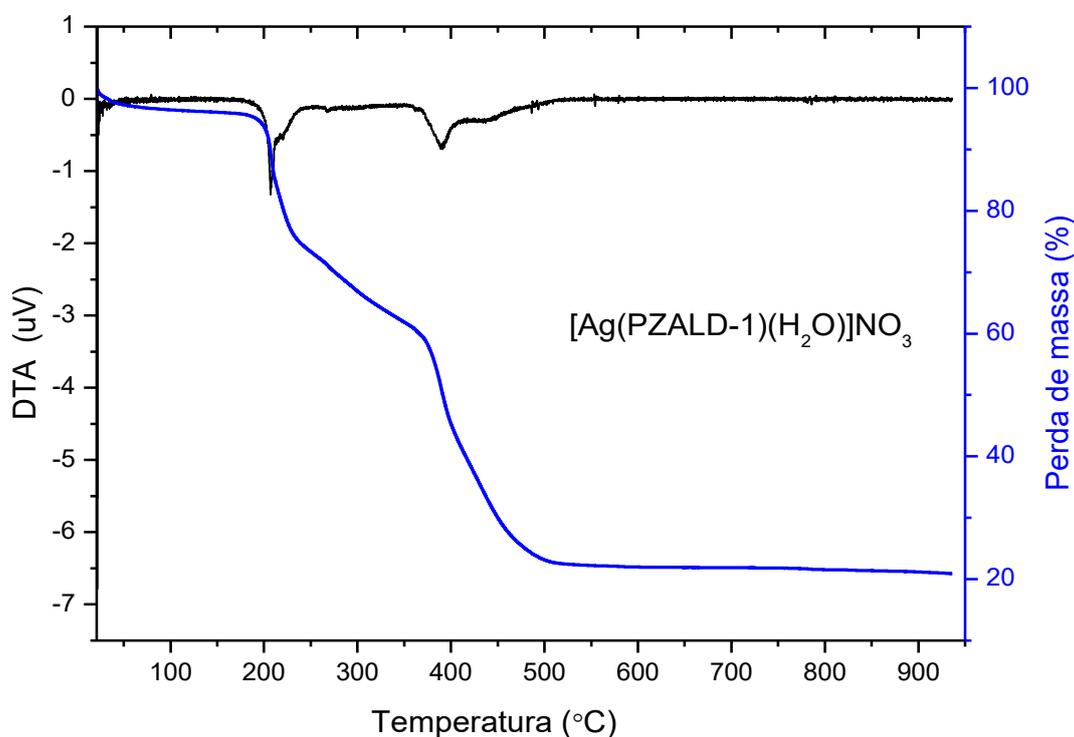
### 5.3.8 Análise Térmica

A estabilidade térmica dos complexos foi estudada por meio de curvas TG/DTA. Através dos dados de curvas TG/DTA do complexo  $[\text{Ag}(\text{PZALD-1})(\text{H}_2\text{O})\text{NO}_3]$ , que estão descritas na **Figura 54** pode-se atribuir que o complexo é estável até 196 °C.

Nas curvas TG/DTA, observam-se dois eventos exotérmicos de perda de massa na faixa entre 200 a 500 °C, que podem ser atribuídos à decomposição térmica do ligante e do nitrato e de uma molécula de água, que juntos equivalem a 76,9% (calculado: 76,6%) da massa do complexo.

Em 510 °C, observa-se um resíduo, 22,4% que corresponde à prata elementar, de acordo com a estrutura proposta (% calculada para Ag: 23,4 %). As curvas TG/DTA, sugerem que a molécula de água presente na fórmula molecular de acordo com a análise elementar seja referente a uma molécula de água coordenada ao íon Ag(I) e não apenas de hidratação do complexo

Figura 54 - Curvas Térmicas – TG/DTA do complexo  $[\text{Ag}(\text{PZALD-1})(\text{H}_2\text{O})\text{NO}_3]$



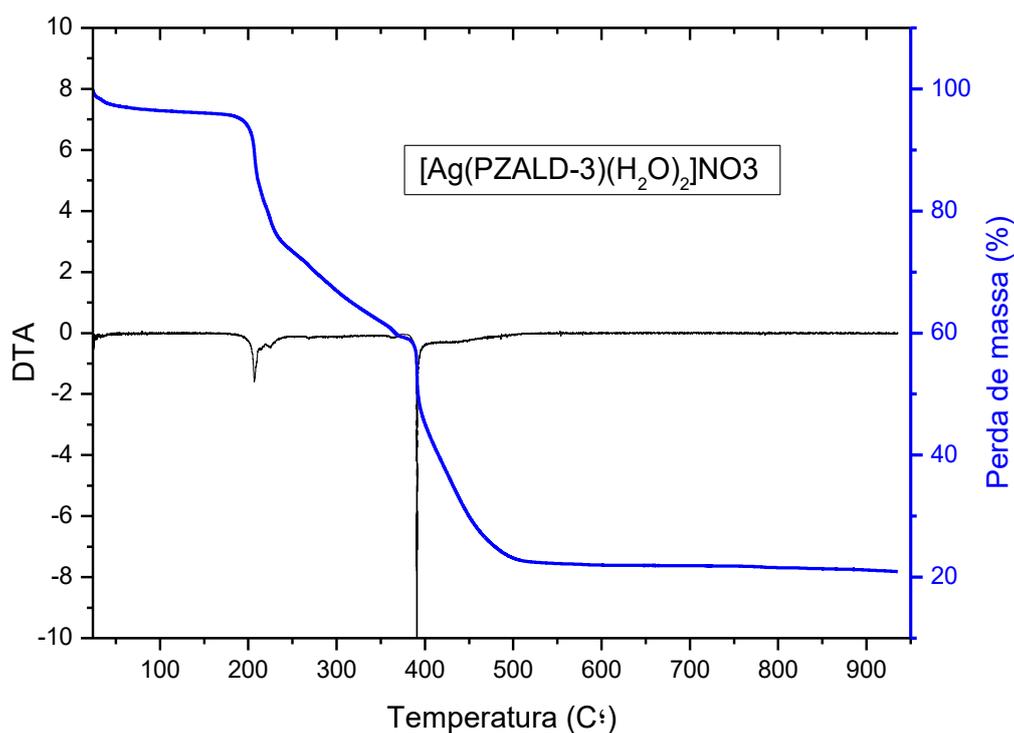
Fonte: Elaborado pela autora

De acordo com os dados das curvas TG/DTA do complexo  $[\text{Ag}(\text{PZALD-3})(\text{H}_2\text{O})_2]\text{NO}_3$  descritas na **Figura 55** é possível afirmar que o complexo é estável até 195 °C, a partir desta temperatura, começam os eventos exotérmicos de perda de massa, um próximo a 195 °C, e outro próximo a 510 °C, que podem ser atribuídos à de perda do ligante, do nitrato e a duas moléculas de água que juntos correspondem a 77,3% (calculado: 77,44%).

Em 510°C, observa-se um resíduo de 22,68 % em massa, que condiz com a prata elementar, de acordo com a estrutura proposta (% calculada Ag: 22,56 %).

As curvas TG/DTA, sugerem que as duas moléculas de água presentes na fórmula molecular de acordo com a análise elementar sejam referentes a moléculas de água coordenadas ao íon Ag(I) e não apenas de hidratação do complexo.

Figura 55 - Curvas Térmicas – TG/DTA do complexo  $[\text{Ag}(\text{PZALD-3})(\text{H}_2\text{O})_2]\text{NO}_3$

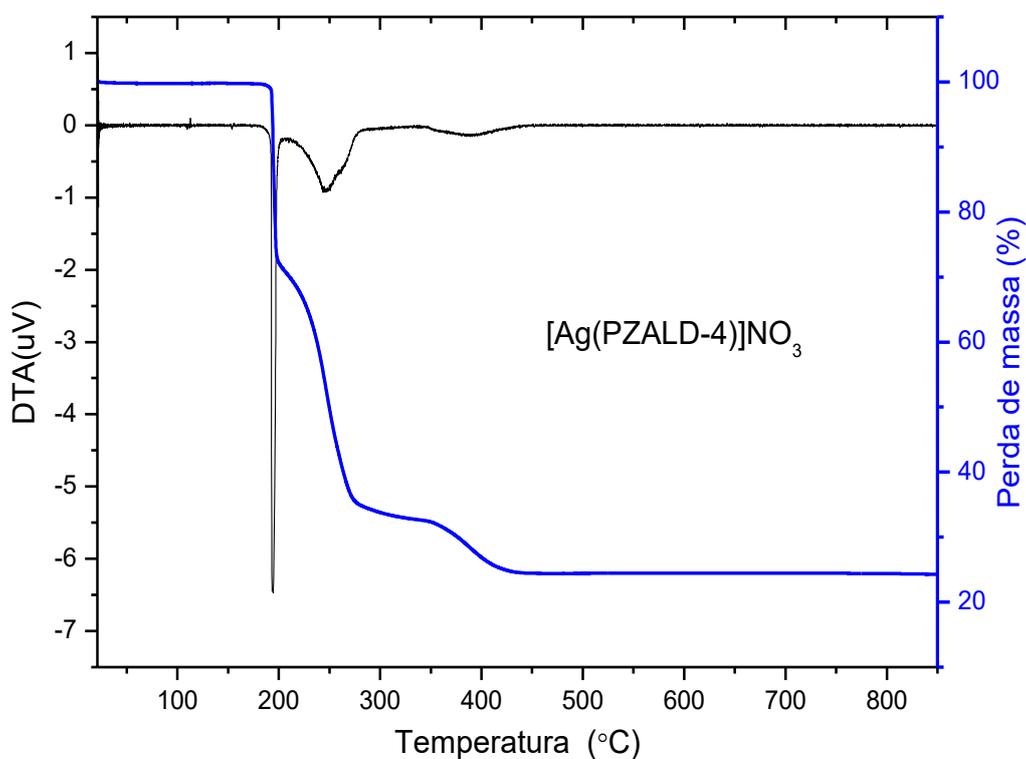


Fonte: Elaborado pela autora (2020)

Nas curvas térmicas apresentadas na **Figura 56** do complexo  $[\text{Ag}(\text{PZALD-3})(\text{H}_2\text{O})_2]\text{NO}_3$  é possível afirmar que o complexo é estável até  $200^\circ\text{C}$ , a partir desta temperatura começam os eventos de perda de massa, na qual se observam três eventos exotérmicos, um próximo a  $200$ , outro próximo a  $245$ , e o último próximo a  $410^\circ\text{C}$ , que podem ser atribuídos à perda do ligante e do nitrato, que juntos correspondem a  $74,0\%$  (calculado:  $74,7\%$ ).

É possível observar na curva TG, em  $435^\circ\text{C}$  que há um resíduo ( $24,6\%$ ), que equivale a prata elementar, corroborando com a estrutura proposta (calculada  $\text{Ag}$ :  $25,3\%$ ).

Figura 56 - Curvas Térmicas – TG/DTA do complexo  $[\text{Ag}(\text{PZALD-4})]\text{NO}_3$



Fonte: Elaborado pela autora (2020)

## 6 CONCLUSÃO

No presente trabalho foi proposto a síntese e caracterização de quatro *N*-acil-hidrazonas derivadas da pirazinamida, como possíveis potenciais compostos micobactericida contra a *Mycobacterium tuberculosis*. Foram sintetizados a partir das *N*-acil-hidrazonas, complexos de Ag(I), na proporção 1:1 (M:L), com o objetivo de melhorar suas atividades biológicas frente à *Mycobacterium tuberculosis*. Todos os complexos sintetizados são inéditos, e denominados [Ag(PZALD-1)(H<sub>2</sub>O)]NO<sub>3</sub>, [Ag(PZALD-2)(H<sub>2</sub>O)]NO<sub>3</sub>, [Ag(PZALD-3)(H<sub>2</sub>O)<sub>2</sub>]NO<sub>3</sub> e [Ag(PZALD-4)]NO<sub>3</sub>.

As análises elementares (CHN) e térmicas (TG/DTA), mostraram que as *N*-acil-hidrazonas e os complexos possuem as seguintes fórmulas moleculares:

[Ag(PZALD-1)(H<sub>2</sub>O)]NO<sub>3</sub>: [Ag(C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>)(H<sub>2</sub>O)]NO<sub>3</sub>; [Ag(PZALD-2)(H<sub>2</sub>O)]NO<sub>3</sub>: [Ag(C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>)(H<sub>2</sub>O)]NO<sub>3</sub>; [Ag(PZALD-3)(H<sub>2</sub>O)<sub>2</sub>]NO<sub>3</sub>: [Ag(C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>)(H<sub>2</sub>O)<sub>2</sub>]NO<sub>3</sub>; [Ag(PZALD-4)]NO<sub>3</sub>: [Ag(C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>)]NO<sub>3</sub>.

Não foi realizado a análise térmica (TG/DTA) para o complexo [Ag(PZALD-2)(H<sub>2</sub>O)]NO<sub>3</sub>, não sendo possível elucidar se a água presente no complexo é de coordenação ou de hidratação. Em virtude dos complexos apresentarem estruturas similares, consideraremos que a água presente no complexo [Ag(PZALD-2)(H<sub>2</sub>O)]NO<sub>3</sub>, é de coordenação, possuindo assim a seguinte fórmula molecular [Ag(C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>)(H<sub>2</sub>O)]NO<sub>3</sub>.

Os dados obtidos pelas análises espectroscópicas de RMN de <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C e <sup>15</sup>N sugerem que a coordenação dos ligantes PZALD-1 e PZALD-3 ao centro metálico ocorre pelos átomos de nitrogênios do grupo imínico e beta do anel piridina (N<sub>β</sub>), enquanto para os ligantes PZALD-2 e PZALD-4 a coordenação sugerida seria pelo átomo de nitrogênio do grupo imínico.

Os dados RMN de <sup>1</sup>H 2D homonuclear demonstraram que os todos os complexos apresentam isomerismo geométrico *E*.

Como perspectiva futura é pretendido realizar testes biológicos com as *N*-acil-hidrazonas e seus respectivos complexos de Ag(I) frente a *Mycobacterium tuberculosis*.

## REFERÊNCIAS

- ALMEIDA, Vera Lúcia de. et al. Câncer e agentes antineoplásicos ciclo-celular específicos e ciclo-celular não específicos que interagem com o DNA: uma introdução. **Química Nova**, [s. l.], v. 28, n. 1, p.118 - 129, fev. 2005.
- ADIBIA, Hadi; ZAKERB, Saeed; MONKARESIA. Synthesis and Characterization of Hydrazide-Hydrazone Derivatives of 3-Pyridine Carboxylic Acid as Antimycobacterial Tuberculosis Agents. **Journal of Reports: Pharmaceutical Sciences**, [s. l.], p. 60 - 66, mar. 2012
- ABDEL-AZIZ, M; ABDEL-RAHMAN, H. Synthesis and anti-mycobacterial evaluation of some pyrazine-2-carboxylic acid hydrazide derivatives. **European Journal of Medicinal Chemistry**, [s. l.], v. 45, n. 8, p. 3384 - 3388, ago. 2010.
- ALI, Md. Rahmat et al; Review of biological activities of hydrazones. **Indonesian Journal Pharm**, [s. l.], v. 23, n.4, p. 193 - 202, 2012.
- ARBEX, Marcos Abdo. et al. The challenge of managing extensively drug-resistant tuberculosis at a referral hospital in the state of São Paulo, Brazil: a report of three cases. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, [s. l.], v. 41, n. 6, p. 554 - 559, dez. 2015.
- ARROYO, Luiz Henrique et al Predictive model of unfavorable outcomes for multidrug-resistant tuberculosis. **Revista de Saúde Pública**, [s. l.], v. 53, p. 1 - 13, 16 set. 2019.
- ASIF, MOHAMMAD. Pharmacologically potentials of hydrazone containing compounds: a promising scaffold. **International Journal of Advanced Chemistry**, [s. l.], v. 2, n. 2, p. 85 - 103, fev. 2014.
- BARREIRO, Eliezer. Junior.; FRAGA, Carlos.Alberto. Manssour. **Química Medicinal: As Bases Moleculares da Ação dos Fármacos**. 3 ed. Porto Alegre: Artmed, 2015.
- BERALDO, Heloísa. Contribuições da Química Inorgânica para a Química Medicinal. **Química nova na escola**, [s. l.], n. 6, p. 1 - 4, junho, 2005.
- BERTOLLI FILHO, Cláudio. **História social da tuberculose e do tuberculoso: 1900-1950**. [s. l.], Rio de Janeiro: FIOCRUZ, 2001.
- BLOMBERG, Bjorn; FOURIE, Bernard. Fixed-Dose Combination Drugs for Tuberculosis. **Springer Science and Business Media: Drugs**, [s. l.], v. 63, n. 6, p. 535 - 553, 2003.
- BORGES, Áurea Donizete Lanchote et al. Síntese de sulfadiazina e sulfadiazina de prata em escala semi-micro: prática experimental em síntese de fármacos. **Química Nova**, [s. l.], v. 28, n. 4, p. 727 - 731, ago. 2005

BUDHANI, Priya et al. Synthesis, characterization and spectroscopic studies of pyrazinamide metal complexes. **Journal of Saudi Chemical Society**, [s. l.], v. 14, n. 3, p. 281 - 285, jul. 2010.

CHERNOUSOVA, Svitlana; EPPLE, Matthias. Silver as Antibacterial Agent: ion, nanoparticle, and metal. **Angewandte Chemie International Edition**, [s. l.], v. 52, n. 6, p. 1636 - 1653, 17 dez. 2012.

COSTA, Ronaldo Rodrigues da; SILVA, Marcio Roberto; GONÇALVES, Isabel Cristina. Laboratory diagnosis of tuberculosis: literature review. [s. l.], **Revista Médica de Minas Gerais**, v. 28, p. 197 - 206, 2018.

DIAS, Rafael Mafra de Paula. **Síntese e avaliação biológica de derivados 4-aminoquinolínicos e 4-mercaptoquinolínicos**. 2011. Dissertação (Mestrado em Química) – Programa de Pós-Graduação do Departamento de Química, Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora, 2011.

DIXIT, Vidya. **Synthesis, characterisation and antimicrobial activity of novel phosphine stabilised silver (I) dicarboxylate complexes**. 2010. Tese (Doutorado) - Curso de Chemistry, School of Food Science and Environmental Health, Technological University Dublin, Dublin, 2010.

DOLEAL, Martin; ZITKO, Jan; JAMPLEK, Josef. Pyrazinecarboxylic Acid Derivatives with antimycobacterial activity In: CARDONA, Pere-Joan. **Understanding tuberculosis analyzing the origin of Mycobacterium Tuberculosis Pathogenicit**. IntechOpen, fev. 2012. p. 266 - 261

ELIAS, Thiago Castilho; OLIVEIRA, Humberto César Brandão de; SILVEIRA, Nelson José Freitas da. MB-Isoster: a software for bioisosterism simulation. **Journal of Computational Chemistry**, [s. l.], v. 39, n. 29, p. 2481 - 2487, 14 out. 2018.

FARRELL, Nicholas. Biomedical uses and applications of inorganic chemistry. **Coordination Chemistry Reviews**v. [s. l.], 232, n. 1 - 2, p. 1 - 4, out. 2002.

FLOYD, Katherine. et al. The global tuberculosis epidemic and progress in care, prevention, and research: an overview in year of the end tb era. **The Lancet Respiratory Medicine**, [s. l.], v. 6, n. 4, p. 299 - 314, abr. 2018.

FREIRE, Paulo. **Pedagogia da indignação: cartas pedagógicas e outros escritos**. São Paulo: Editora UNESP, 2000.

GONÇALVES, Helen. A tuberculose ao longo dos tempos. **História, Ciências, Saúde-Manguinhos**, [s. l.], v. 7, n. 2, p. 305 - 327, out. 2000.

GUIMARÃES, Denise Oliveira; MOMESSO, Luciano da Silva; PUPO, Mônica Tallarico. Antibióticos: importância terapêutica e perspectivas para a descoberta e desenvolvimento de novos agentes. **Química Nova**, [s. l.], v. 33, n. 3, p. 667 - 679, 2010.

LIMA, Camilo H. da Silva; BISPO, Marcelle de L. Ferreira; SOUZA, Marcus V. N. de. Pyrazinamide: an essential drug in the tuberculosis treatment. **Revista Virtual de Química**, [s. l.], v. 3, n. 3, p. 159 - 180, ago. 2011

MA, Dik-lung et al. Development of Natural Product-Conjugated Metal Complexes as Cancer Therapies. **International Journal Of Molecular Sciences**, [s. l.], v. 20, n. 2, p.1 - 15, jan. 2019.

Maciel, Marina de Souza et al. The history of tuberculosis in Brazil: the many shades (gray) of the misery. **Revista Brasileira Clínica Médica**, [s. l.], São Paulo, v.10, n.3, p.226 - 300, 2012.

MAIA, Rodolfo do Couto; TESCH, Roberta; FRAGA, Carlos Alberto Manssour. Acylhydrazone derivatives: a patent review. **Expert Opinion On Therapeutic Patents**, [s. l.], v. 24, n. 11, p. 1161 - 1170, set, 2014.

MCDONNELL, Gerald; RUSSELL, A. Denver. Antiseptics and Disinfectants: Activity, Action, and Resistance. **Clinical Microbiology Reviews**, [s. l.], v. 12, n. 1, p.147 - 179, jan. 1999.

NOGUEIRA, Antônio Francisco et al. Tuberculose: uma abordagem geral dos principais aspectos Tuberculosis: a general approach of the main aspects. **Revista Brasileira Farmácia**. [s. l.], Niterói, v.93, n.1, p. 3- 9, fev. 2012.

NOMIYA, Kenji. et al. Ag(I)-N bond-containing compound showing wide spectra in effective antimicrobial activities: polymeric silver(i) imidazolate. **Journal of Inorganic Biochemistry**, [s. l.], v. 68, n. 1, p. 39 - 44, out.1997.

NUNES, Julia Helena Bormio. et al. Silver complexes with sulfathiazole and sulfamethoxazole: synthesis, spectroscopic characterization, crystal structure and antibacterial assays. **Polyhedron**, [s. l.], v. 85, p. 437 - 444, jan. 2015.

RATH, Susanne et al. Antimoniais empregados no tratamento da leishmaniose: estado da arte. **Química Nova**, [s. l.], v. 26, n. 4, p.550-555, ago, 2003.

RESENDE, Laíse Soares Oliveira; SANTOS-NETO, Edson Theodoro dos. Risk factors associated with adverse reactions to antituberculosis drugs. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, [s. l.], v. 41, n. 1, p. 77 - 89, fev. 2015.

ROCHA, Diego Pessoa et al. Coordenação de metais a antibióticos como uma estratégia de combate à resistência bacteriana. **Química Nova**, [s. l.], v. 34, n. 1, p.111 - 118, 2011.

ROCHA, Cleidivânia Silveira. **Sínteses e estudos biológicos de novos complexos de prata(I) de hidrazonas e de ácidos N, R- sulfonilaminobenzóicos**. 2019. Tese (Doutorado em química) - Departamento de Química, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2019

SANTOS, Paulo Victor Pinto Dos. **Síntese, caracterização e estudo biológico de complexos de Ag(I) com N-acilidrazonas derivadas de aldeídos naturais e Isoniazida**. 2017. Dissertação (Mestrado em Química) – Programa de Pós-Graduação do Departamento de Química, Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora, 2017

SILVA, Érika Andrade e; SILVA, Girlene Alves da. O sentido de vivenciar a tuberculose: um estudo sobre representações sociais das pessoas em tratamento. **Physis: Revista de Saúde Coletiva**, [s. l.], v. 26, n. 4, p. 1233 - 1247, out. 2016.

SOUZA, Marcus Vinícius Nora de; VASCONCELOS, Thatyana Rocha Alves. Fármacos no combate à tuberculose: passado, presente e futuro. **Química Nova**, [s. l.], v. 28, n. 4, p. 678 - 682, ago. 2005.

PAVIA, D.L., LAMPMAN, G.M., KRIZ, G.S., VYVYAN, J.R. **Introdução à Espectroscopia**, 4ª edição, Cengage Learning, 2010.

PALOMINO, Juan; MARTIN, Anandi. Drug Resistance Mechanisms in Mycobacterium tuberculosis. **Antibiotics**, [s. l.], v. 3, n. 3, p. 317 - 340, jul. 2014.

POLITANO, Amani D. et al. Use of Silver in the Prevention and Treatment of Infections: Silver Review. **Surgical Infections**, [s. l.], v. 14, n. 1, p. 8 - 20, fev. 2013.

TIEKINK, Edward R.t. Gold derivatives for the treatment of cancer. **Critical Reviews In Oncology/hematology**, [s. l.], v. 42, n. 3, p. 225- 248, jun. 2002.

TROTTER, Katherine et al. The interaction of silver(II) complexes with biological macromolecules and antioxidants. **Biometals**, [s. l.], v. 32, n. 4, p. 627 - 640, mai. 2019.

VELHO, Rodrigo Garcia. **Medidas de condutividade na caracterização de complexos inorgânicos: um levantamento bibliográfico**. 2006. Dissertação (Mestrado em Ciências Exatas e da Terra) - Curso de Química, Universidade Federal de São Carlos, São Carlos, 2006.

WARDELL, Solange M. S. V et al. Pyrazine-2-carbohydrazide: a three-dimensional hydrogen-bonded framework structure. **Acta Crystallographica Section e Structure Reports Online**, [s. l.], v. 62, n. 9, p. 3765 - 3767, ago. 2006..

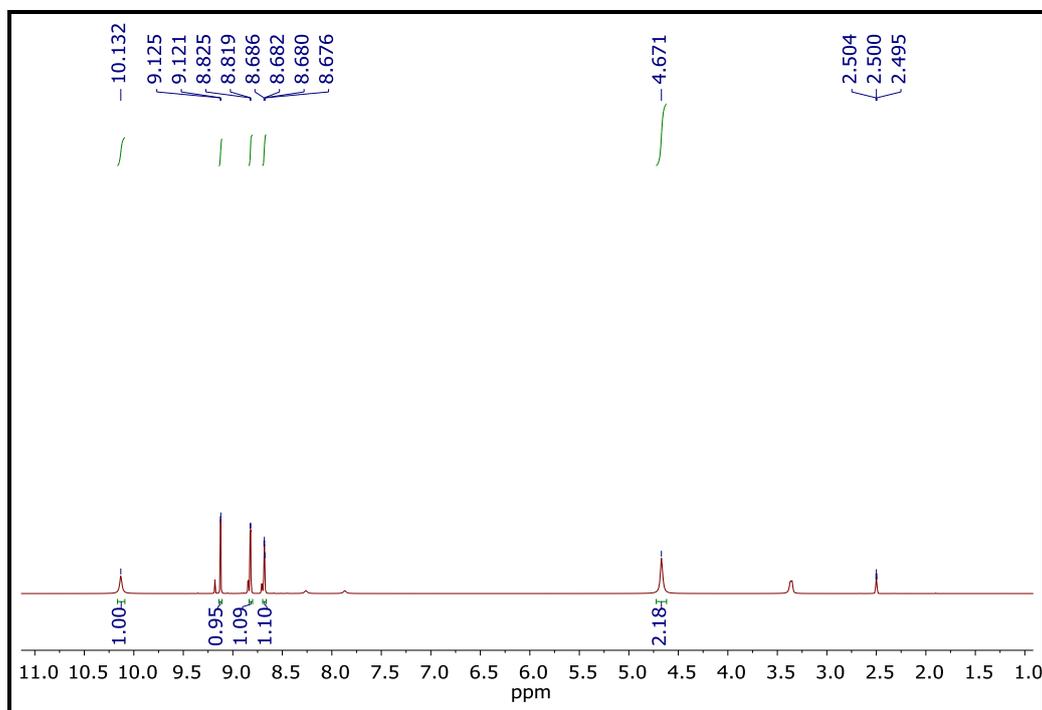
MINISTÉRIO DA SAÚDE. Manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil. Distrito Federal, 2011. Disponível em: [https://bvsm.s.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual\\_recomendacoes\\_controle\\_tuberculose\\_brasil\\_2\\_ed.pdf](https://bvsm.s.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_recomendacoes_controle_tuberculose_brasil_2_ed.pdf). Acesso em 15 jun. 2020.

World Health Organization. Global tuberculosis report 2019. 2019. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/329368/9789241565714-eng.pdf>. Acesso em 15 jan. 2020.

ZHANG, Ying; SHI, Wanliang; ZHANG, Wenhong; MITCHISON, Denis. Mechanisms of Pyrazinamide Action and Resistance. **Molecular Genetics Of Mycobacteria**, [s. l.], p. 479 - 491, out. 2015.

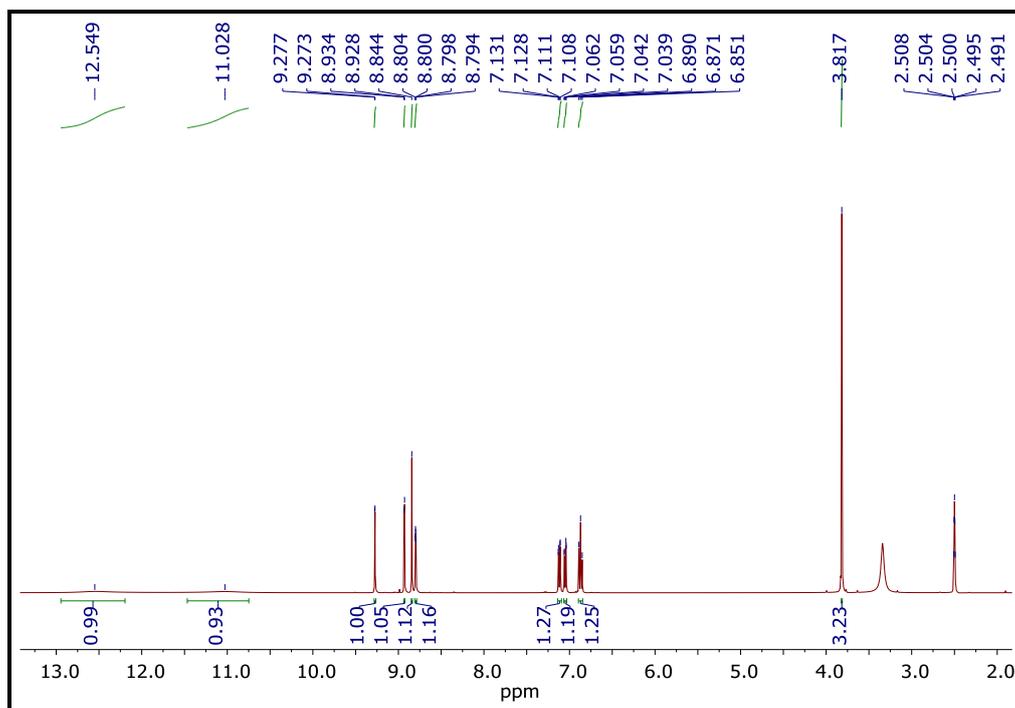
## ANEXO A – Espectros de RMN $^1\text{H}$ dos ligantes e complexos

Figura 57 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da pirazina-hidrazida (DMSO  $d_6$ , 400 MHz).



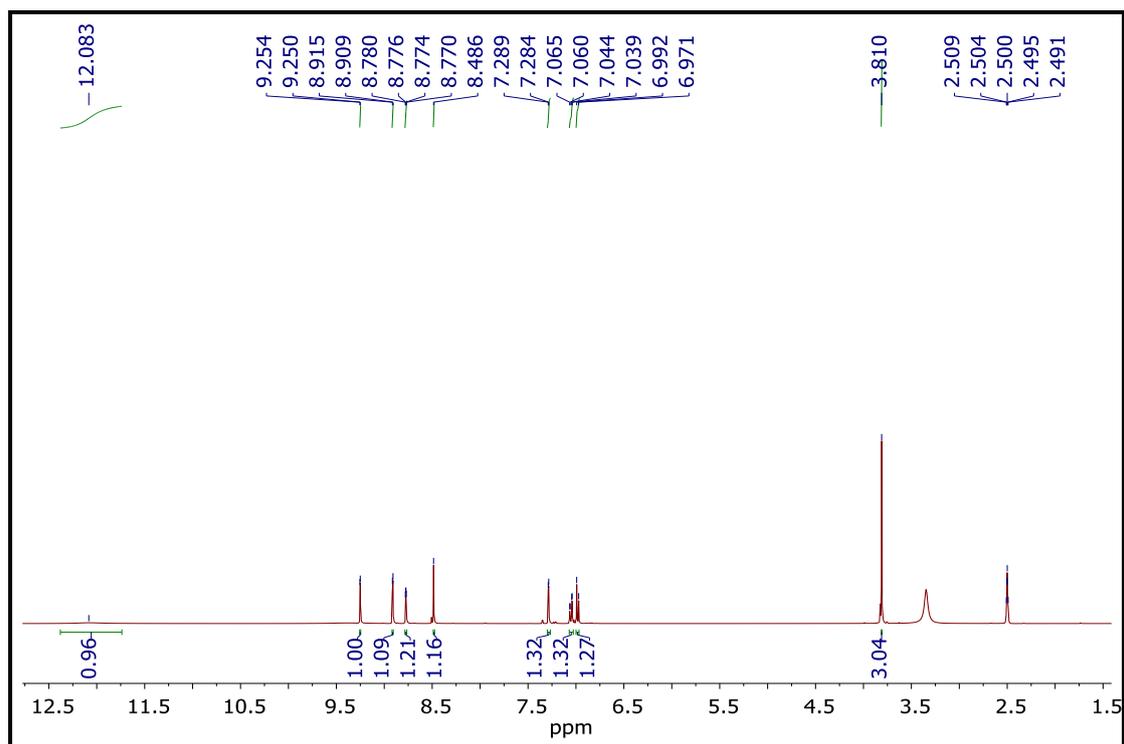
Fonte: Elaborado pela autora (2020)

Figura 58 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do ligante PZALD-1 (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)



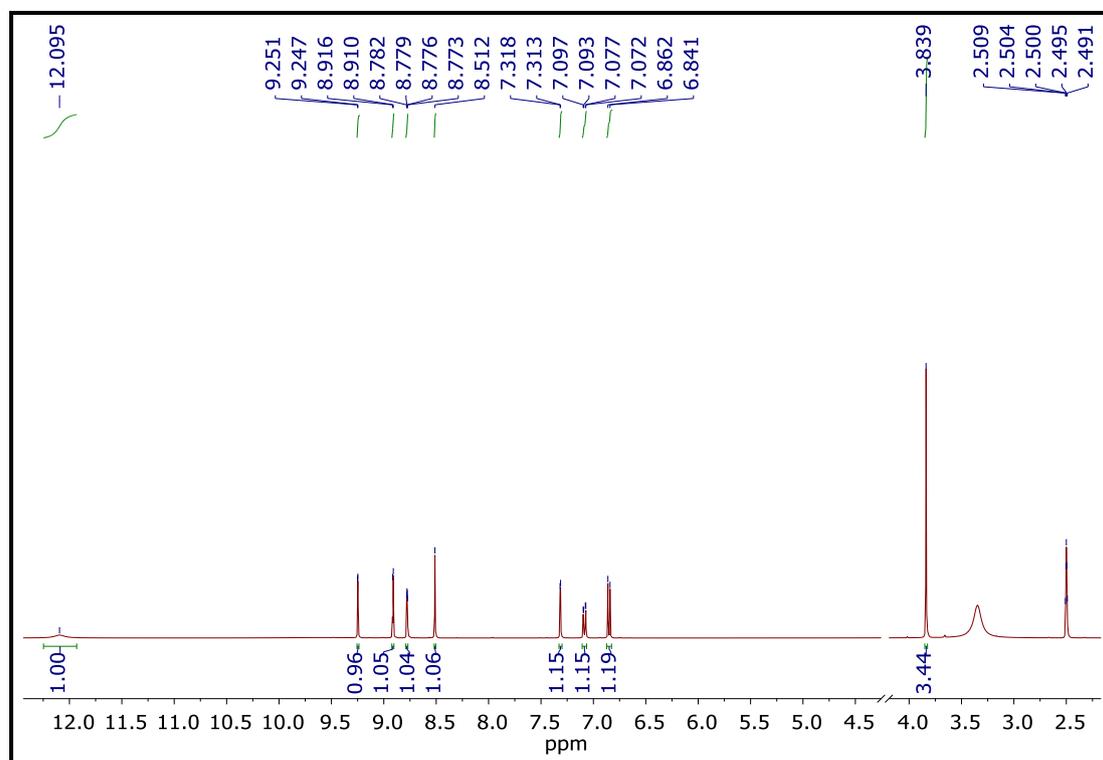
Fonte: Elaborado pela autora (2020)

Figura 59 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do ligante PZALD-2 (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)



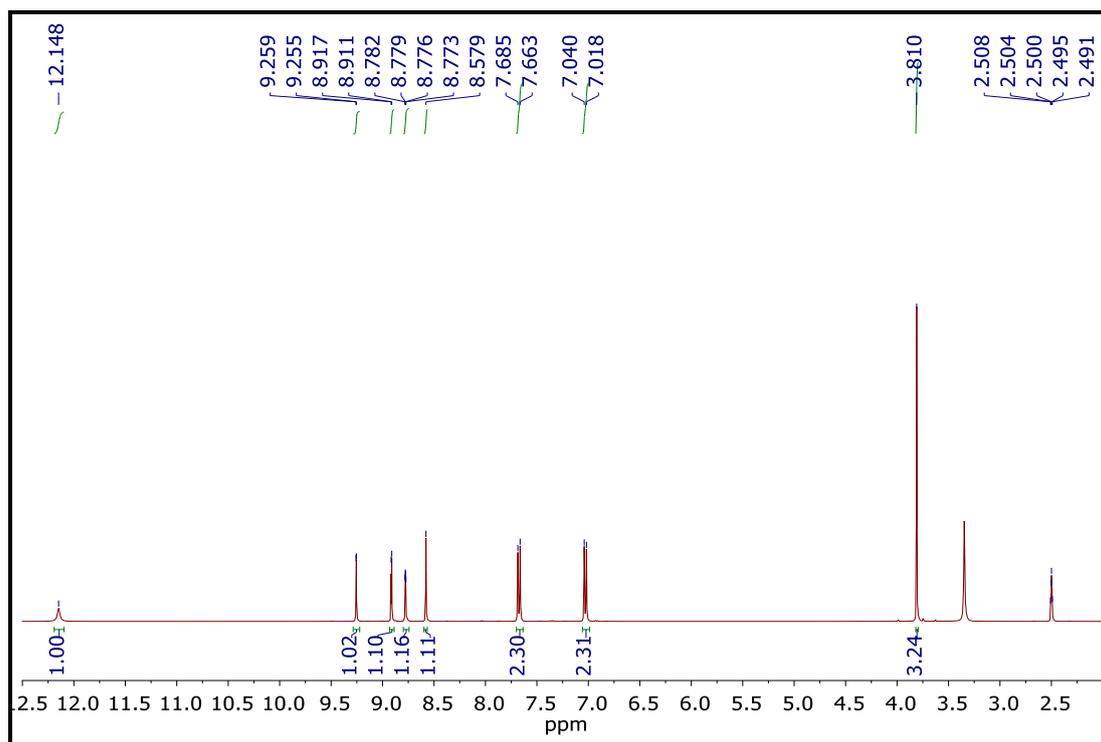
Fonte: Elaborado pela autora (2020)

Figura 60 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do ligante PZALD-2 (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)



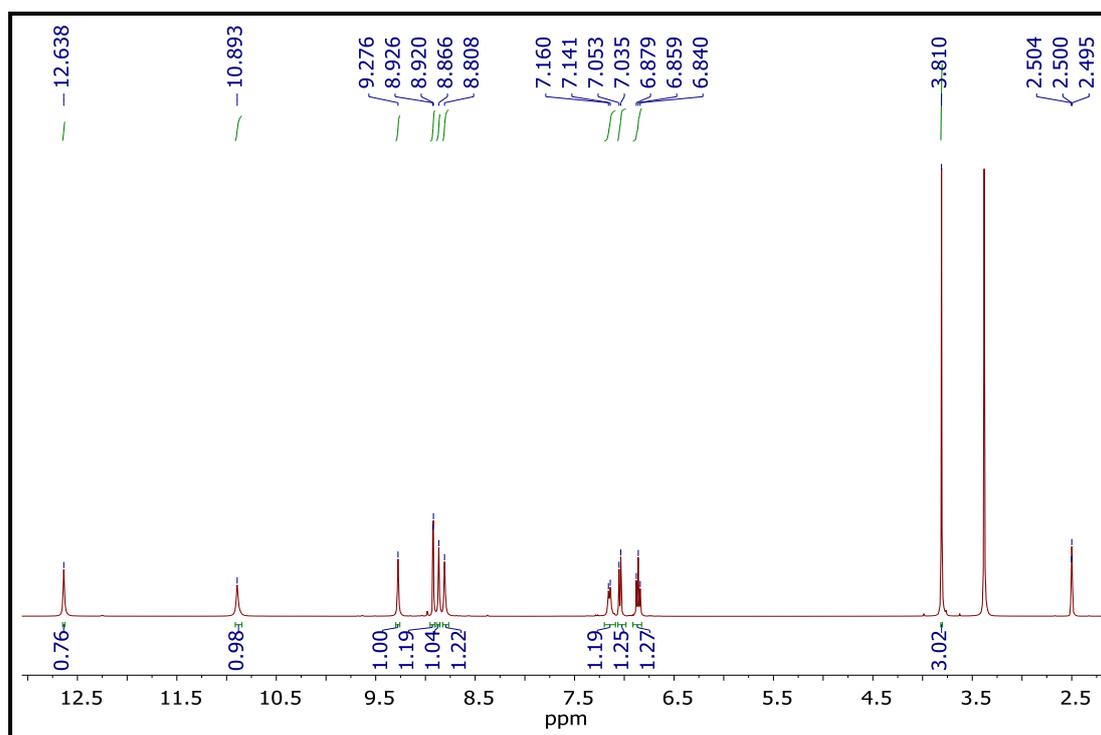
Fonte: Elaborado pela autora (2020)

Figura 61 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do ligante PZALD-4 (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)



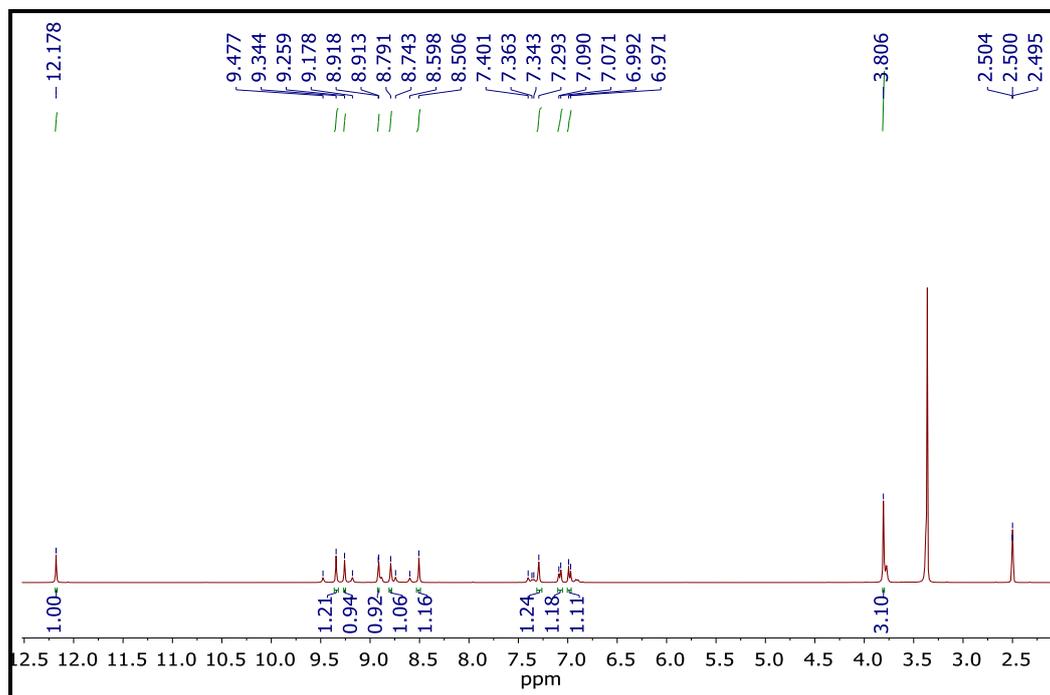
Fonte: Elaborado pela autora (2020)

Figura 62 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do complexo  $[\text{Ag}(\text{PZALD-1})(\text{H}_2\text{O})]\text{NO}_3$   
(DMSO- $d_6$ , 400 MHz)



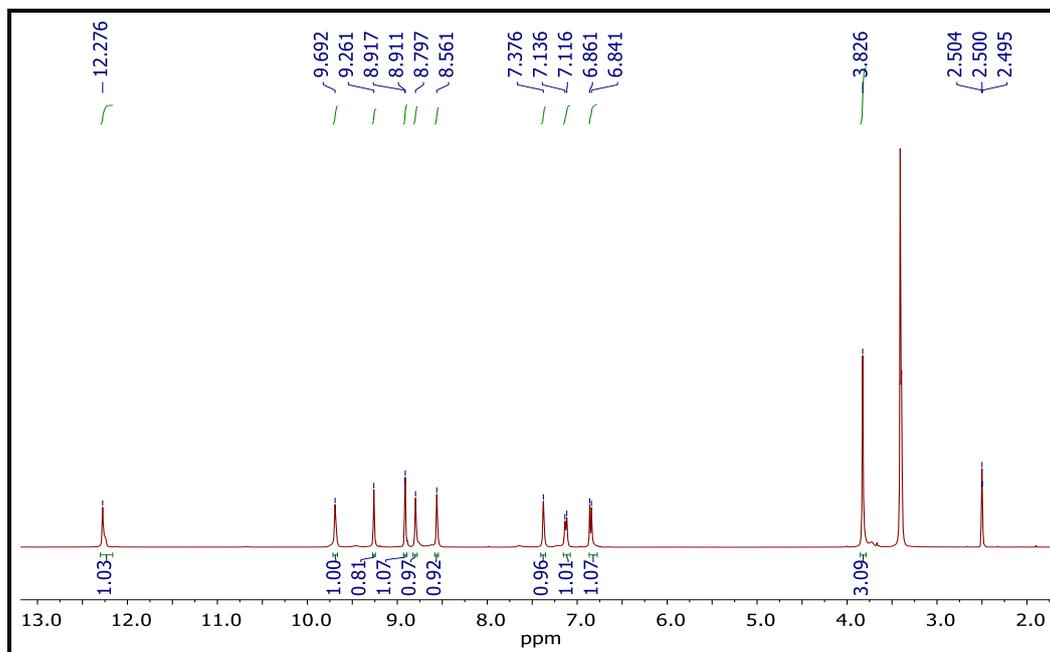
Fonte: Elaborado pela autora (2020)

Figura 63 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do complexo  $[\text{Ag}(\text{PZALD-2})(\text{H}_2\text{O})]\text{NO}_3 \text{NO}_3$   
(DMSO- $d_6$ , 400 MHz)



Fonte: Elaborado pela autora (2020)

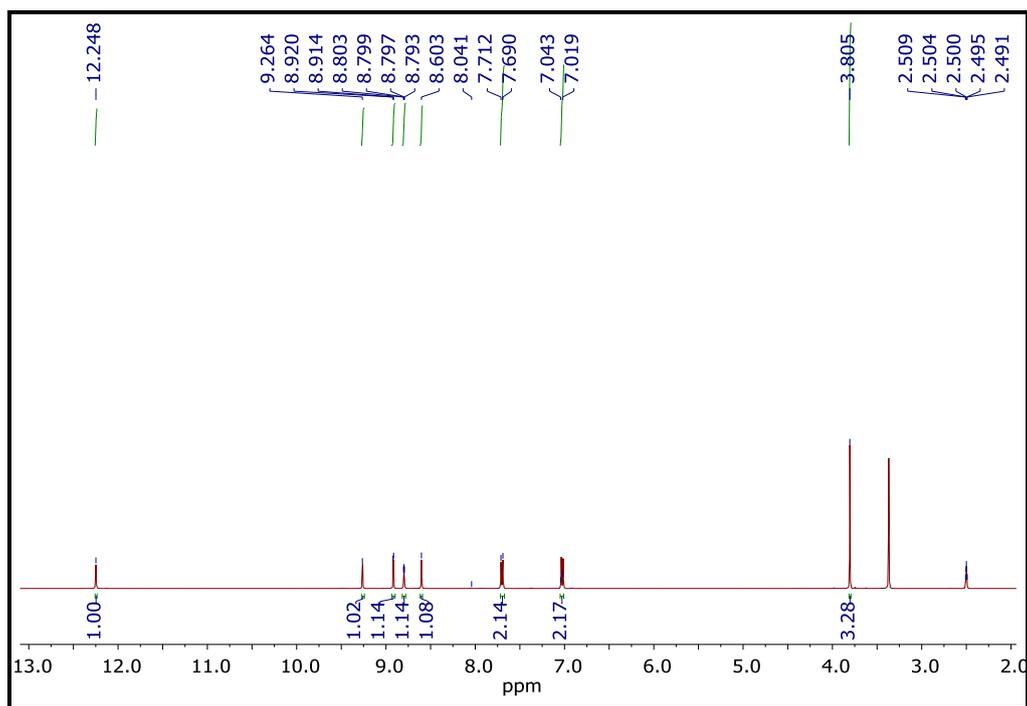
Figura 64 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do complexo  $[\text{Ag}(\text{PZALD-3})(\text{H}_2\text{O})_2]\text{NO}_3$   
(DMSO- $d_6$ , 400 MHz)



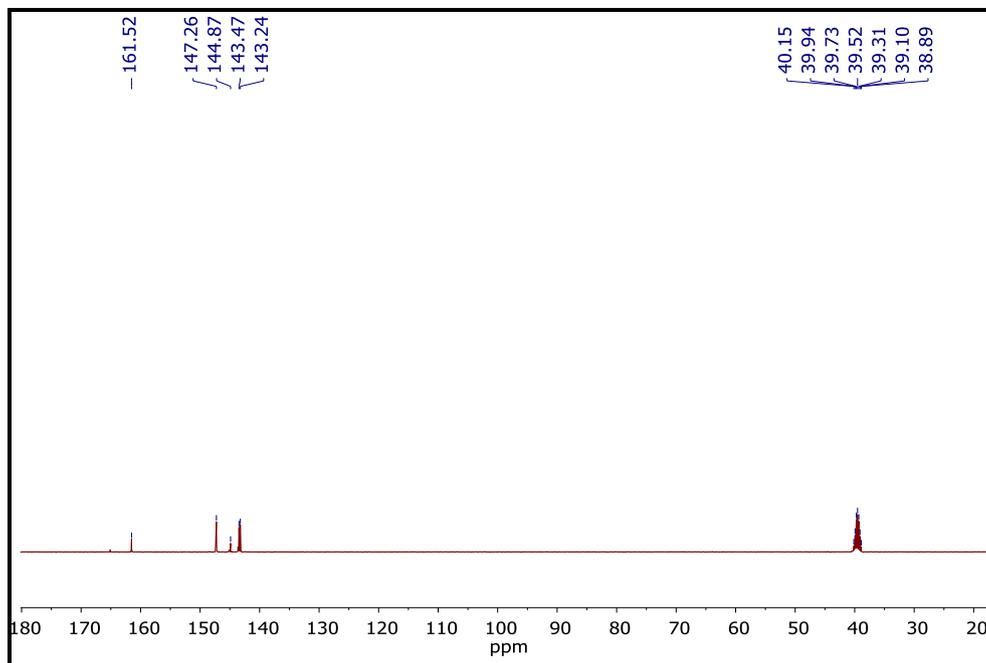
Fonte: Elaborado pela autora (2020)

Figura 65 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do complexo  $[\text{Ag}(\text{PZALD-4})]\text{NO}_3$

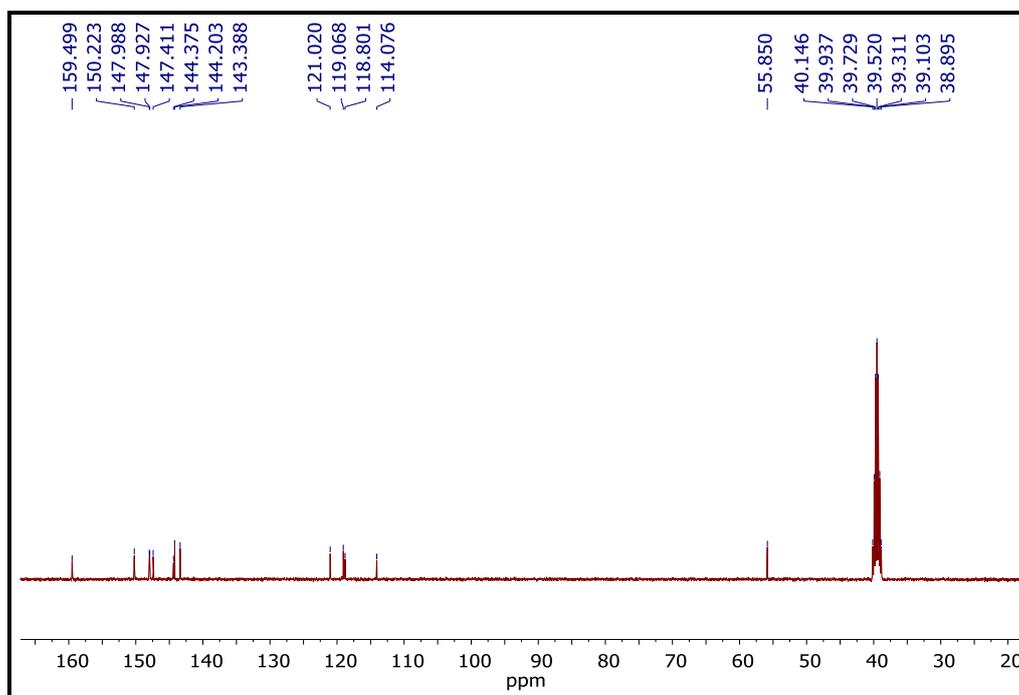
(DMSO- $d_6$ , 400 MHz)



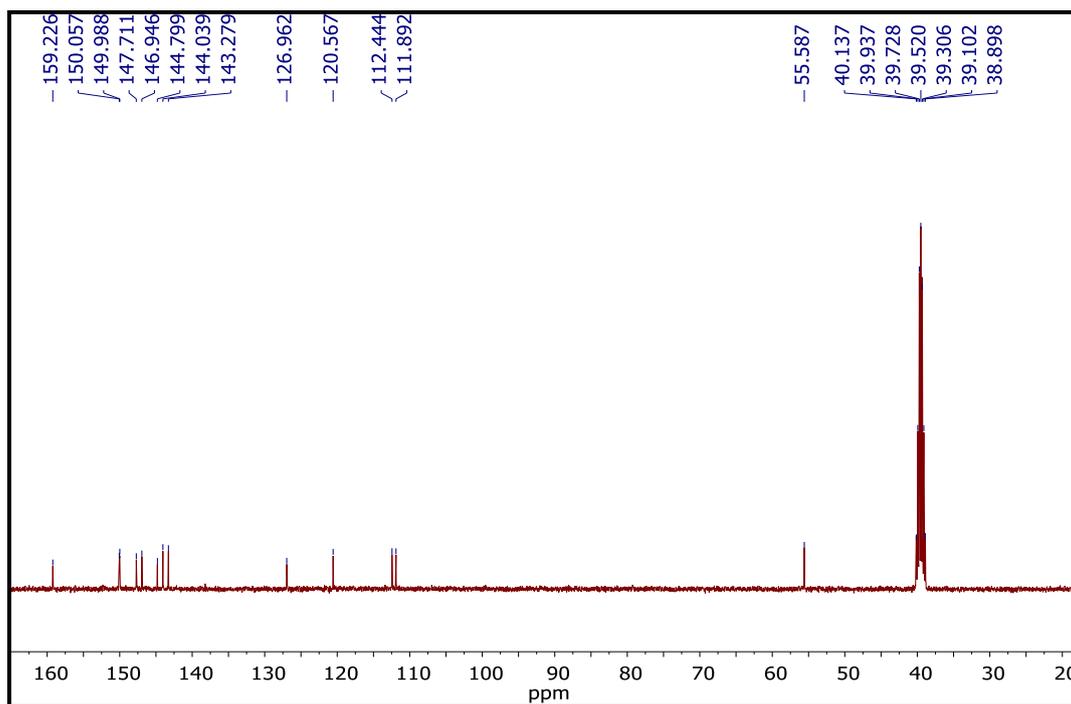
Fonte: Elaborado pela autora (2020)

**ANEXO B - Espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$  dos ligantes e complexos**Figura 66 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  da Pirazina-hidrazida (DMSO- $d_6$ , 100 MHz)

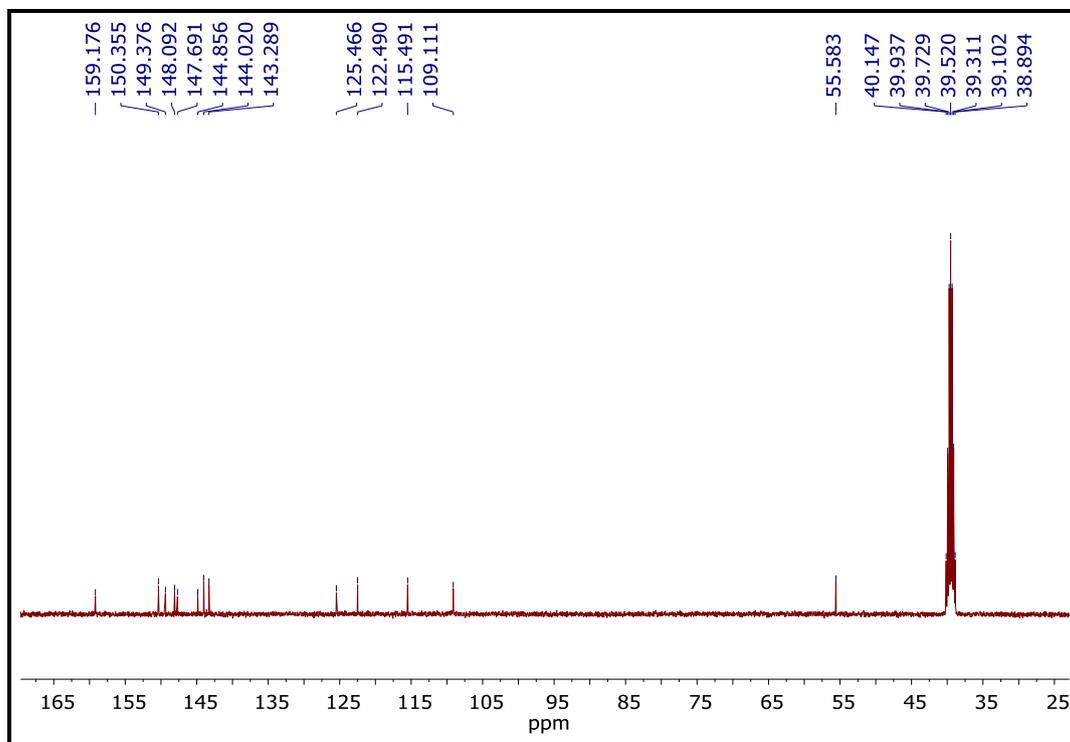
Fonte: Elaborado pela autora (2020)

Figura 67 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do ligante PZALD-1 (DMSO- $d_6$ , 100 MHz)

Fonte: Elaborado pela autora (2020)

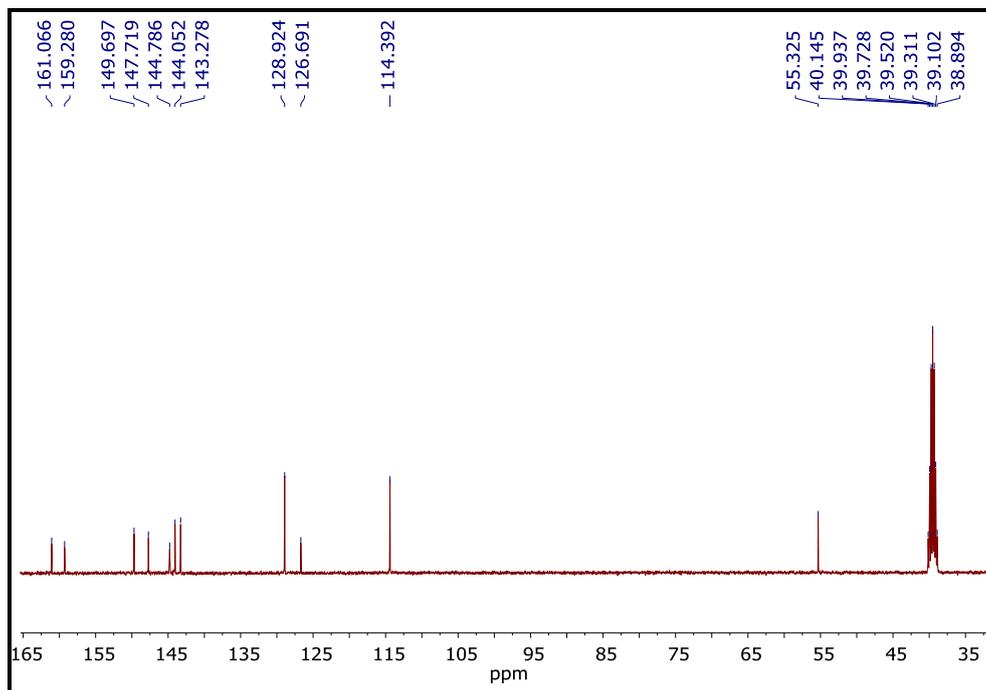
Figura 68 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do ligante PZALD-2 (DMSO- $d_6$ , 100 MHz)

Fonte: Elaborado pela autora (2020)

Figura 69 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do ligante PZALD-3 (DMSO- $d_6$ , 100 MHz)

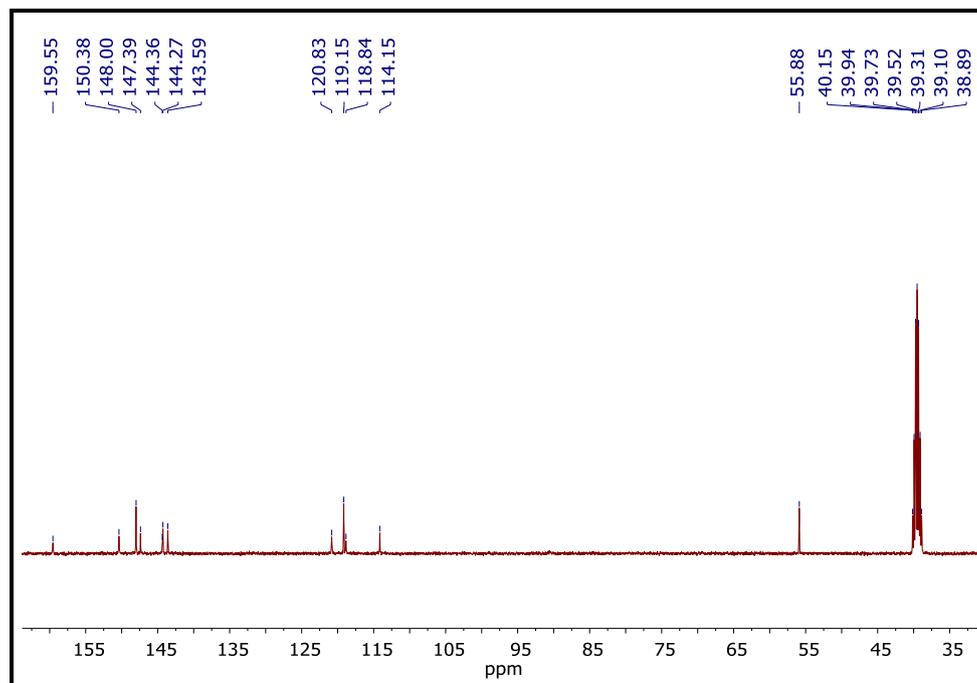
Fonte: Elaborado pela autora (2020)

Figura 70 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do ligante PZALD-4 (DMSO- $d_6$ , 100 MHz)



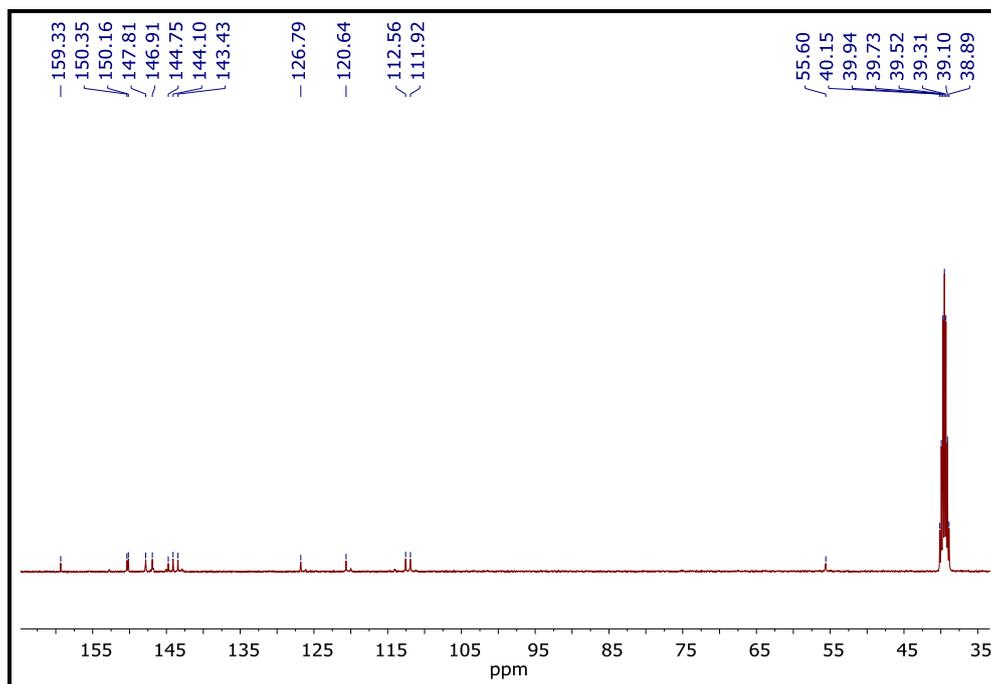
Fonte: Elaborado pela autora (2020)

Figura 71 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do complexo  $[\text{Ag}(\text{PZALD-1})(\text{H}_2\text{O})]\text{NO}_3$  (DMSO- $d_6$ , 100 MHz)



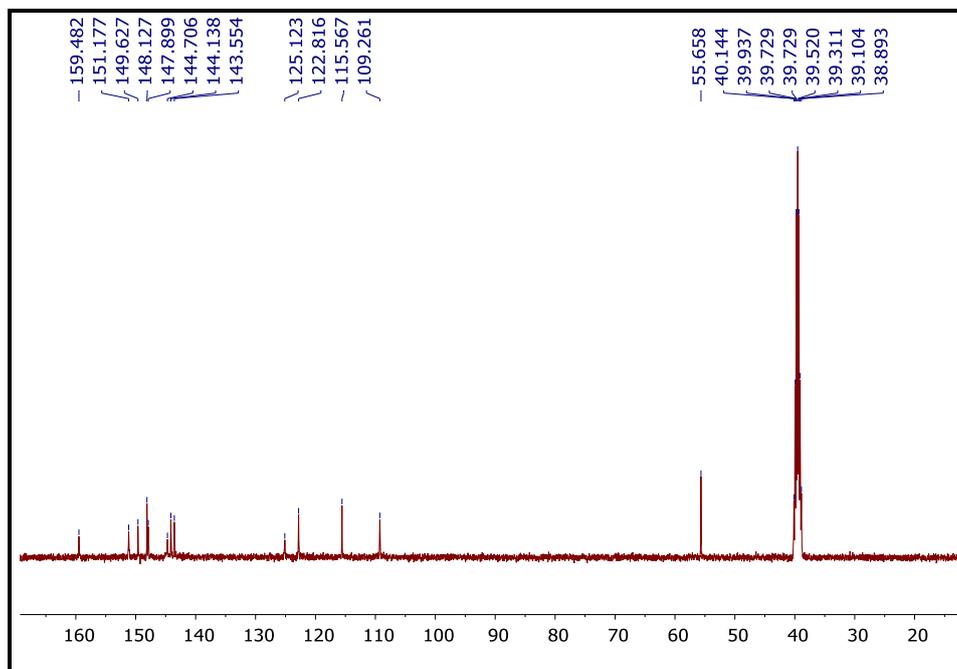
Fonte: Elaborado pela autora (2020)

Figura 72 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do complexo  $[\text{Ag}(\text{PZALD-2})(\text{H}_2\text{O})]\text{NO}_3$  ( $\text{DMSO-}d_6$ , 100 MHz)



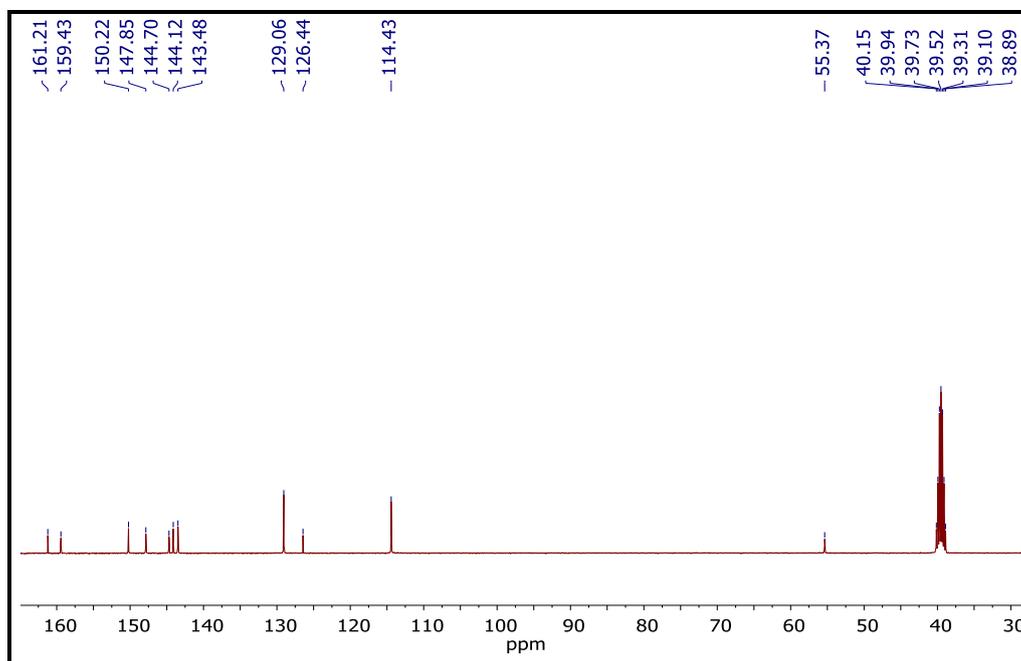
Fonte: Elaborado pela autora (2020)

Figura 73 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do complexo  $[\text{Ag}(\text{PZALD-3})(\text{H}_2\text{O})_2]\text{NO}_3$  ( $\text{DMSO-}d_6$ , 100 MHz)



Fonte: Elaborado pela autora (2020)

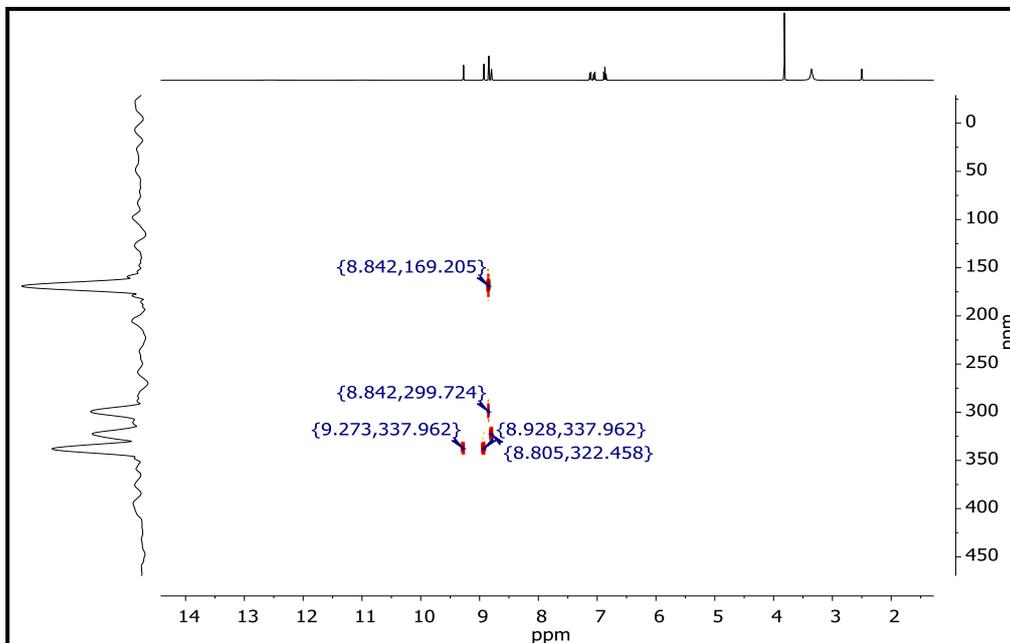
Figura 74 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do complexo  $[\text{Ag}(\text{PZALD-4})]\text{NO}_3$  (DMSO-  $d_6$ , 100 MHz)



Fonte: Elaborado pela autora (2020)

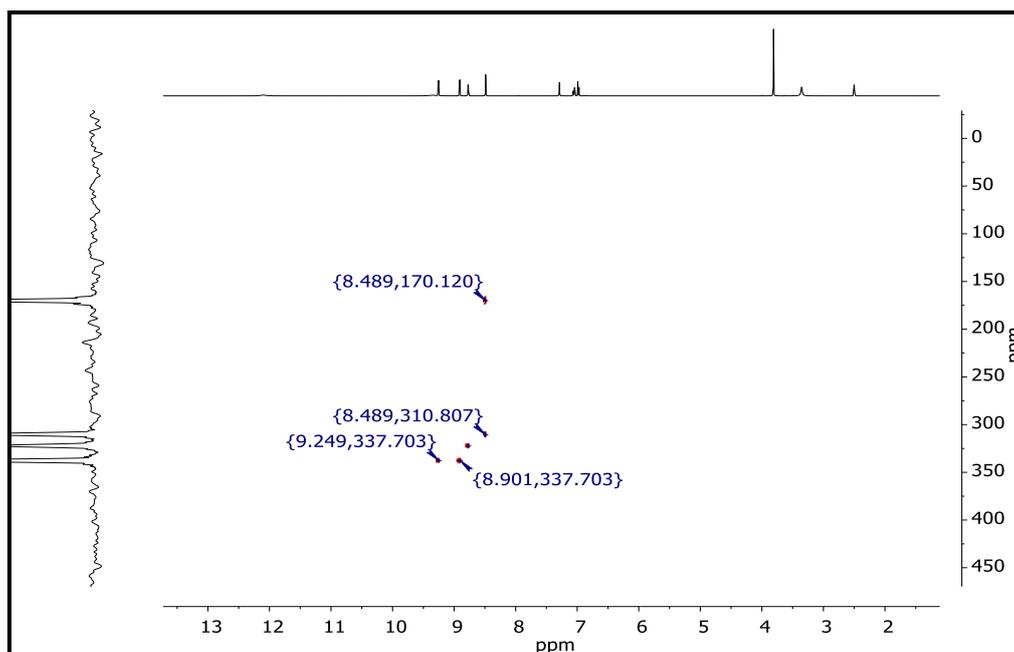
**ANEXO C – Espectros correlação heteronuclear  $^1\text{H}$ - $^{15}\text{N}$  dos ligantes e complexos**

Figura 75 - Espectro de correlação heteronuclear  $^1\text{H}$ - $^{15}\text{N}$  do complexo  $[\text{Ag}(\text{PZALD-1})(\text{H}_2\text{O})]\text{NO}_3$  ( $\text{DMSO-}d_6$ , 400/100 MHz)



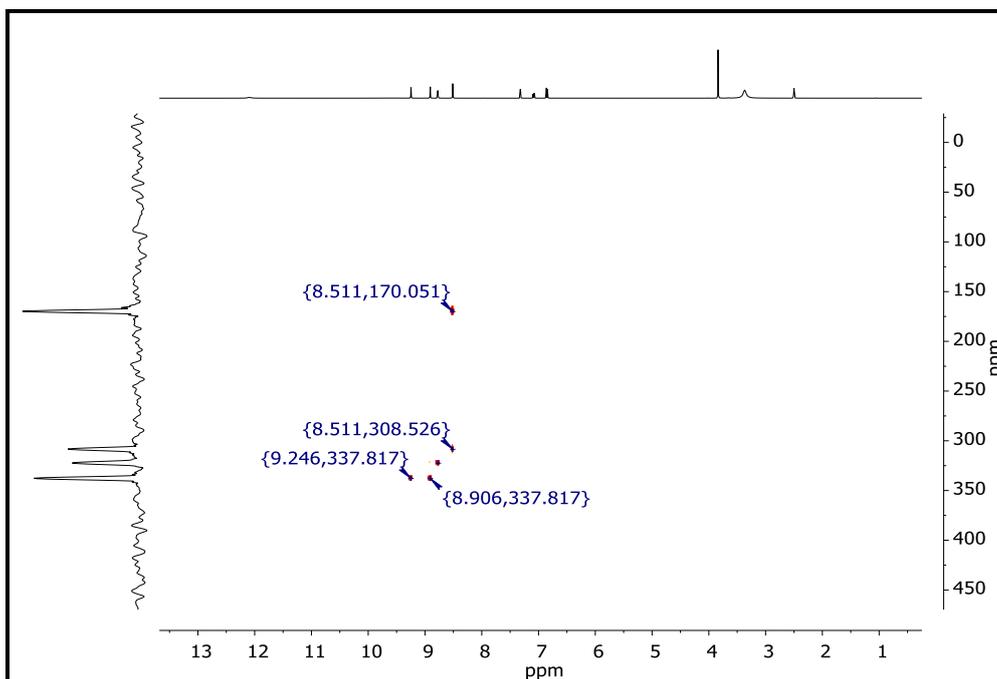
Fonte: Elaborado pela autora (2020)

Figura 76 - Espectro de correlação heteronuclear  $^1\text{H}$ - $^{15}\text{N}$  do complexo  $[\text{Ag}(\text{PZALD-2})(\text{H}_2\text{O})]\text{NO}_3$  ( $\text{DMSO-}d_6$ , 400/100 MHz)



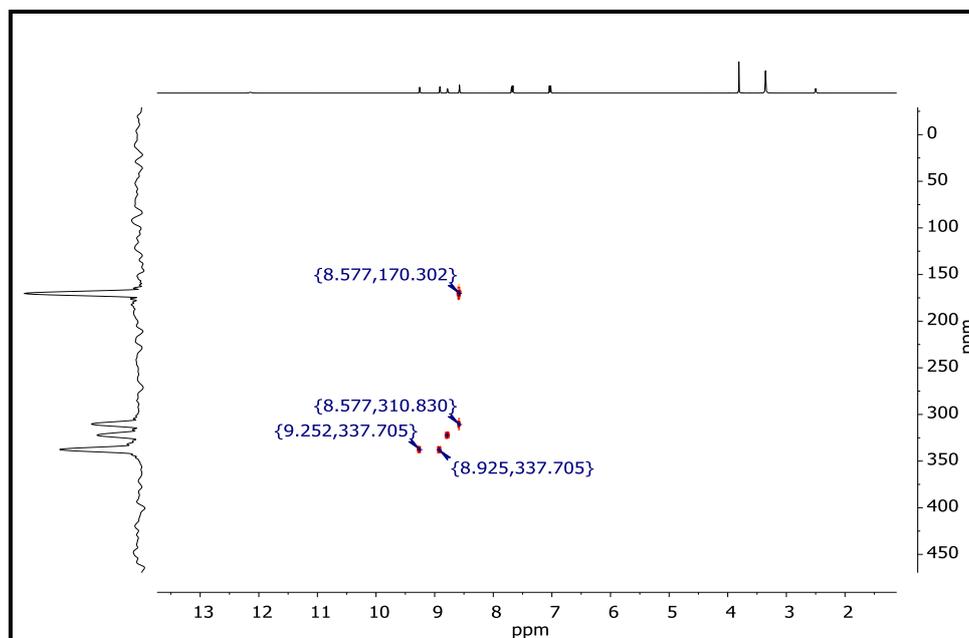
Fonte: Elaborado pela autora (2020)

Figura 77 - Espectro de correlação heteronuclear  $^1\text{H}$ - $^{15}\text{N}$  do complexo  $[\text{Ag}(\text{PZALD-3})(\text{H}_2\text{O})_2]\text{NO}_3$  ( $\text{DMSO-}d_6$ , 400/100 MHz)



Fonte: Elaborado pela autora (2020)

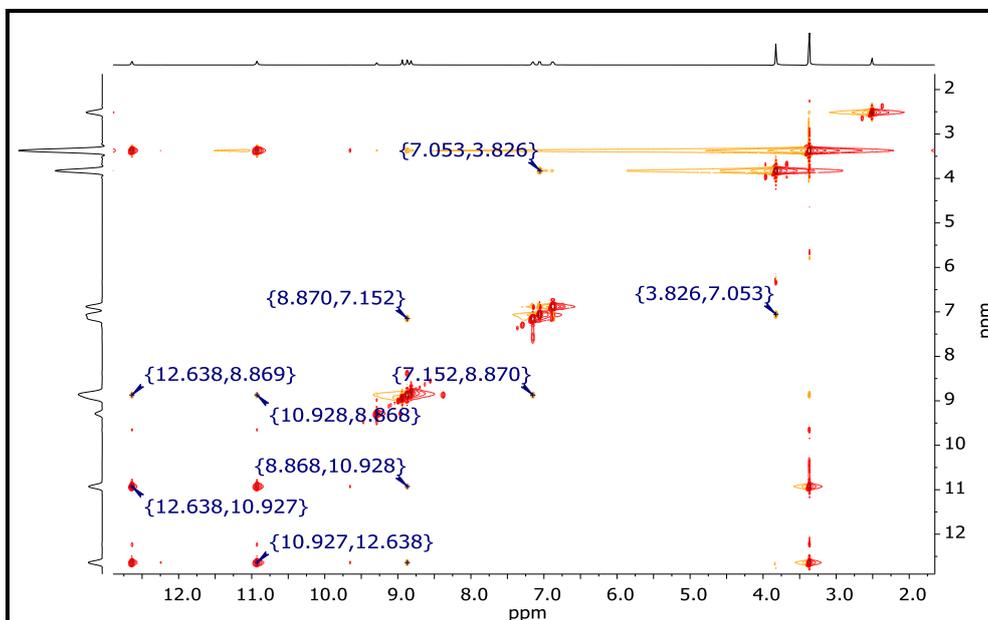
Figura 78 - Espectro de correlação heteronuclear  $^1\text{H}$ - $^{15}\text{N}$  do complexo  $[\text{Ag}(\text{PZALD-4})\text{NO}_3$  ( $\text{DMSO-}d_6$ , 400/100 MHz)



Fonte: Elaborado pela autora (2020)

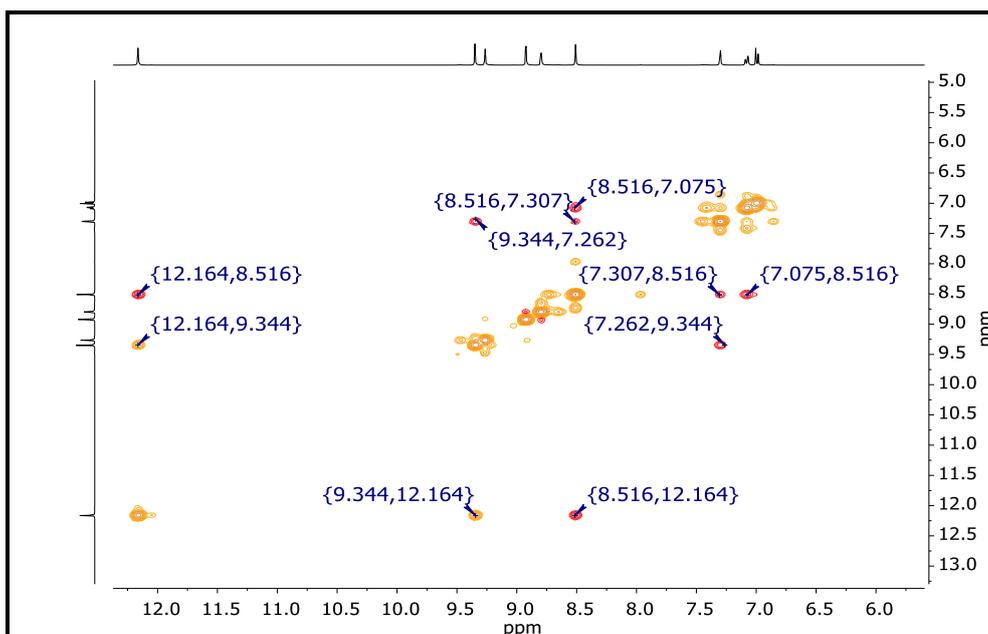
### ANEXO D - Espectrometria de correlação $^1\text{H}$ x $^1\text{H}$

Figura 79 - Mapa de contorno NOESY do complexo  $[\text{Ag}(\text{PZALD-1})(\text{H}_2\text{O})]\text{NO}_3$ ,  
(DMSO- $d_6$ , 500 MHz)



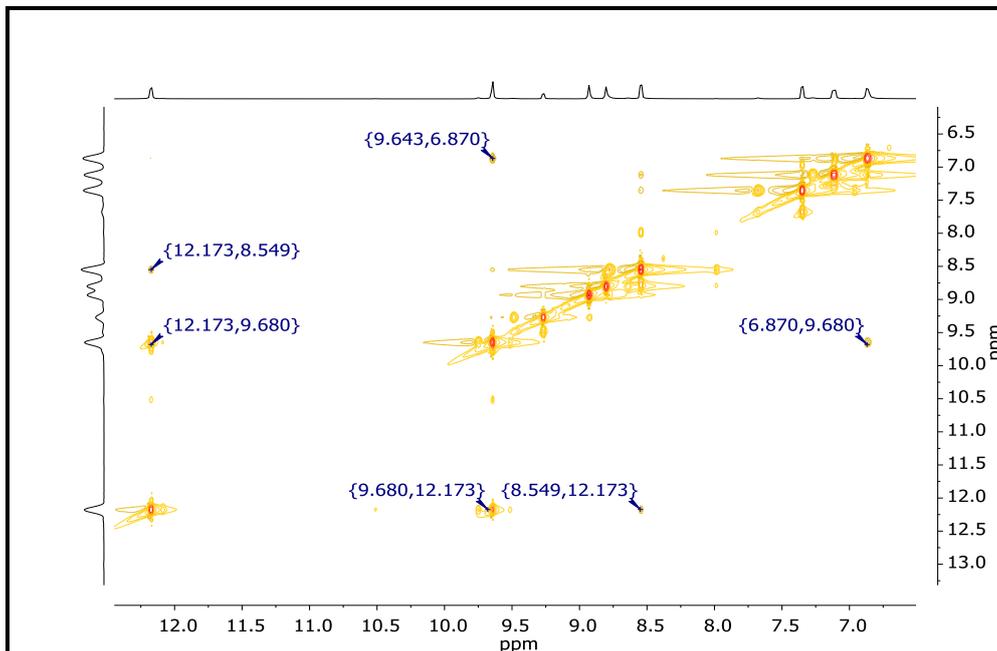
Fonte: Elaborado pela autora (2020)

Figura 80 - Mapa de contorno NOESY do complexo  $[\text{Ag}(\text{PZALD-2})(\text{H}_2\text{O})]\text{NO}_3$ ,  
(DMSO- $d_6$ , 500 MHz)



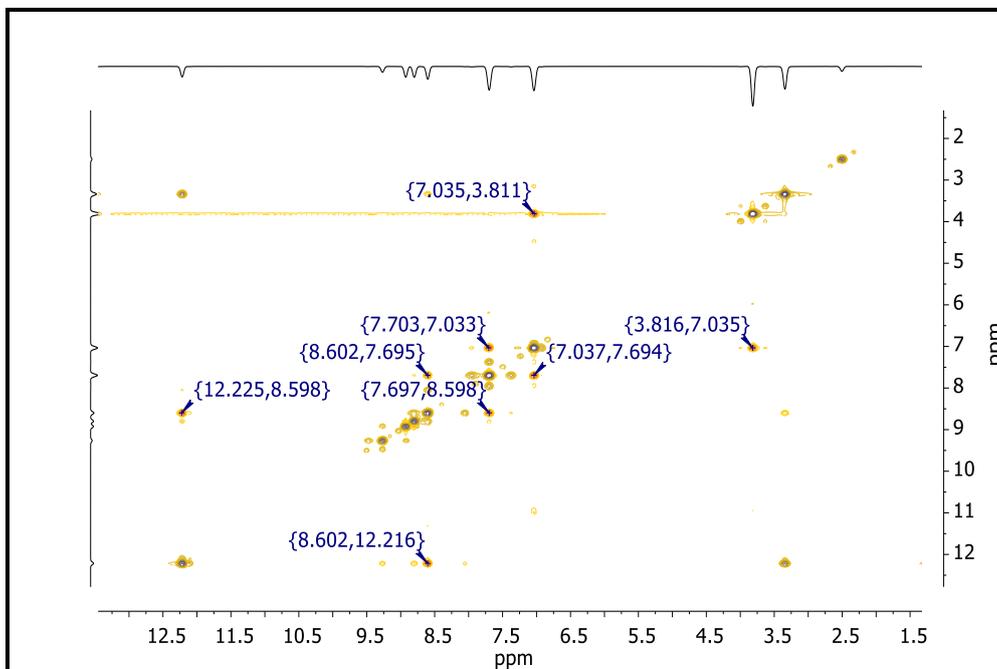
Fonte: Elaborado pela autora (2020)

Figura 81 - Mapa de contorno NOESY do complexo  $[\text{Ag}(\text{PZALD-3})(\text{H}_2\text{O})_2]\text{NO}_3$ ,  
(DMSO- $d_6$ , 500 MHz)



Fonte: Elaborado pela autora (2020)

Figura 82 - Mapa de contorno NOESY do complexo  $[\text{Ag}(\text{PZALD-4})]\text{NO}_3$   
(DMSO- $d_6$ , 400 MHz)



Fonte: Elaborado pela autora (2020)