

Universidade Federal de Juiz de Fora
Pós-Graduação em Química
Mestrado em Química

Maria Clara Ramalho Freitas

**Estudos Estruturais por Difração de Raios X de Complexos
Metálicos de Fe(II), Co(II), Ni(II), Cu(II) e Zn(II) com Drogas
Utilizadas no Tratamento da Tuberculose**

Juiz de Fora
2011

Maria Clara Ramalho Freitas

**Estudos Estruturais por Difração de Raios X de Complexos
Metálicos de Fe(II), Co(II), Ni(II), Cu(II) e Zn(II) com Drogas
Utilizadas no Tratamento da Tuberculose**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química, área de concentração: Físico-Química, da Universidade Federal de Juiz de Fora, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Química.

Orientadora: Prof^a. Dra. Renata Diniz

Co-orientador: Prof. Dr. Nicolás Adrián Rey

Juiz de Fora

2011

Dedico esse trabalho à minha família, Por todo apoio e ensinamentos em especial a Adriana (mãe), Moreno (irmão), Nicinha (vó), Júlia (irmã), Alexandre e Victor.

AGRADECIMENTOS

Os meus profundos agradecimentos aos meus orientadores e agora amigos; Renata Diniz, que desde a graduação confiou e acreditou no meu trabalho, me dando força, ensinando com muita calma e amor, além de apoiar ou mesmo criticar minhas decisões. Assim como ao Nicolás, que sempre contribuiu de forma a engrandecer o trabalho, além de me acolher com todo carinho durante o meu estágio na PUC-Rio, sempre brincalhão.

Agradecimento especial aos alunos de iniciação Lucas, Bruna e Gabi, que em cada fase do meu trabalho foram fundamentais para o desenvolvimento do mesmo, devido a sua dedicação, além da amizade que levarei para sempre.

Aos colaboradores, prof^a. Dra. Maria Irene Yoshida (UFMG), assim como ao mestre Luciano Honorato Chagas (UFJF) pelas análises termogravimétricas, à prof^a. Dra. Roberta L. Zioli (UNIRIO), pelos teste biológicos e ao prof. Dr. Heitor Havelino de Abreu (UFMG) pelas discussões científicas. Ao prof. Dr Carlos Basílio Pinheiro, do LabCri (UFMG), pelas discussões científicas e ensinamentos.

A todos os colegas do NEEM, Vanessa (pelos ensinamentos na época da iniciação científica) Grande, Betinho, Renatinha, Harlem, Lipi, Charlane, Cris, Felipe, Gisele, Fly, Douglas, Stephane, Bob, em especial aos alunos Márcia e Weberton, assim como à Mariana que além de colega de trabalho foi um anjo em minha vida pessoal. Aos professores fundadores do grupo, Prof. Dr. Luiz Fernando Cappa de Oliveira e Prof^a. Dra. Flávia Cavalieri Machado. Agradeço também aos ex-integrantes, Felipe, Taty, Hello (integrantes do quarteto fantástico) e Leonardo, aos queridos amigos Cadu e Antônio Lenito Soares.

Aos meus amigos da graduação que me proporcionaram tantos momentos de alegria além de momentos de discussões científicas, Elgte, Matheus, Léo, Elínia, Cláudia, Brenda, Roberta, Bruno, Luana e Poly.

Aos irmãos da orgânica, Celso, Guto, Lucas, Bia, Camila, Fábio, Paty e Gustavo, por toda a amizade, festas, churrascos, passeios, além de muita troca de informação.

A prof^a. Dra. Judith Felcman e os seus alunos: Luciana, Aline, Léo, Luciene, Felipe, Nathali, Vanessa, Dani e aos Técnicos: Elaine, Débora, Caio e Jorge, por me receberem de forma tão carinhosa durante minha estadia no Rio, assim como as alunas do LABSO-Bio, Rafa e Vanessa.

Aos meus queridos irmãos que conquistei desde os tempos em que me entendo por gente (ou não) e tanta felicidade me proporcionam, mesmo que distantes, Gabi, Débora, Marília, Juliana, Diego, Thiago e Tchop.

À todos os professores da graduação; Renato, Ana Paula, Alexandre Leitão, Rosana, Hélio, Mauro, Mirreli, Adilson, Elgênio, Marcone e Mônica. Aos técnicos do laboratório, Fernando, Ilda, Maria Ângela, Gêdair e Serginho, assim como as secretárias Alice e Simone.

Aos órgãos de fomento, que desde a iniciação científica ofereceram suporte para que eu pudesse me aperfeiçoar, estudando, desenvolvendo pesquisa e participando de congressos: CAPES, CNPQ e FAPEMG, assim com à Universidade Federal de Juiz de Fora.

À família Felipe especialmente ao Victor por todo amor, compreensão e muita paciência dedicada desde a graduação.

Em especial, sem as quais este trabalho não seria possível, às pessoas que entenderam tantos momentos de ausência, sempre me incentivando, nunca me cobrando e além de tudo demonstrando orgulho do que escolhi para mim e conseqüentemente para elas, emfim..., à minha amada família; Adriana (mãe), Alexandre (pai emprestado), Nicinha (vó), Elzio (vô) Júlia (irmãzinha) Moreno (irmaozão, quem primeiro me apresentou à pesquisa científica), Rita (mãe 2) Juliana (Cunhada).

Este trabalho é dedicado em memória do querido vô bira assim como ao amigo Ronaldo.

*“Cada um que passa em nossa vida, passa sozinho,
pois cada pessoa é única e nenhuma substitui a outra.
Cada um que passa em nossa vida, passa sozinho, mas não vai só nem nos deixa sós.
Leva um pouco de nós mesmos, deixa um pouco de si mesmo.
Há os que levam muito, mas há os que não levam nada.
Essa é a maior responsabilidade de nossa vida, e a prova de que duas almas não se encontram ao
acaso.”*

Antonie de Saint Exupéry

RESUMO

Este trabalho consiste na síntese e caracterização de onze complexos formados entre os antituberculostáticos isoniazida (INH) e pirazinamida (PZA) com os íons metálicos bivalentes Fe, Co, Ni, Cu e Zn, em que todos foram caracterizados pela técnica espectroscópica vibracional, tanto de IV como Raman. Destes, cinco complexos foram caracterizados pela difração de raios X de mono cristais. Este trabalho se justifica uma vez que o entendimento da atividade biológica desempenhada por fármacos passa pela compreensão estrutural dos mesmos.

Dentre uma série de complexos com o ligante PZA, o único em que foi possível a obtenção de monocristais foi o formado com o íon Cu(II). A fórmula molecular desse complexo é igual à $[\text{Cu}(\text{PZA})_2](\text{ClO}_4)_2$, sendo este denominado $\text{PZACu}(\text{ClO}_4)_2$. Esta estrutura pertence ao sistema cristalino monoclinico, grupo espacial $\text{P2}_1/\text{c}$, em que o íon metálico adota geometria octaédrica apresentando distorção tetragonal. Os sítios do ligante PZA que se localizam nas posições equatoriais (O, N-alfa) apresentam menores distâncias de ligação quando comparados aos sítios que encontram-se em posição axial (N-delta). É formado um polímero de coordenação bidimensional com topologia (4,4). A partir da análise espectroscópica e estrutural proporcionada pela difração de raios X, do complexo formado entre o íon Cu(II) e o ligante PZA, pode-se racionalizar e propor por quais sítios o ligante PZA tenha se coordenado aos íons metálicos Co(II), Ni(II) e Zn(II), numa série formada em que os contra-íons foram os percloratos.

Com o ligante INH, por uma rota sintética em que foi utilizado aquecimento e os contra-íon dos sais metálicos era o cloreto, foi observada a termodecomposição do ligante, dando origem ao íon isonicotinato, que *in situ* coordenou-se aos íons bivalentes Co, Ni e Zn, cuja fórmula molecular destes complexos é $[\text{M}(\text{INA})_2(\text{H}_2\text{O})_4]$, sendo estes compostos denominadas genericamente de INAM. Estas estruturas pertencem ao sistema triclinico e grupo espacial $\text{P}\bar{1}$. Ao centro metálico estão coordenados, em posição trans, dois íons isonicotinato, através dos átomos de nitrogênio do anel piridínico. Estão presentes interações de hidrogênio assim como empacotamento π , que são responsáveis pela estabilidade do arranjo sólido. Foi proposto um mecanismo para o caminho de reação da termodecomposição do ligante INH.

Na síntese do complexo de zinco com o ligante INH utilizou-se como contra-íon do sal metálico de Zn(II) o íon perclorato, o que evita a termod decomposição do ligante e possibilitou a obtenção de monocristais que submetido à difração de raios X revelou que a estrutura pertence ao sistema cristalino monoclinico e grupo espacial $P2_1$. A fórmula molecular desse complexo é $[Zn(INH)_2](ClO_4)_2 \cdot 6H_2O$, sendo o mesmo denominado de INHZn. Esta estrutura é não centrossimétrica, com parâmetro de Flack igual à 0,013(8). Ao centro metálico coordenam-se quatro ligantes INH, dois deles em posição equatorial, de forma quelato tanto pelo átomo de oxigênio como pelo de nitrogênio, ambos do grupamento hidrazida, enquanto que dois outros ligantes INH, que ocupam as posições axiais, coordenando-se pelo nitrogênio do anel piridínico. O íon Zn(II) adota geometria octaédrica, estando localizado nos nós de um polímero de coordenação bidimensional de topologia 4,4.

Obteve-se uma série com o ligante INH e os íons metálicos bivalentes Fe, Co e Ni, com os respectivos contra-íons, sulfato, cloreto e nitrato. A proposta molecular foi realizada com base nos dados espectroscópicos comparados com o complexo INHZn, assim como pelos resultados das análises termogravimétricas.

Para a avaliação da toxicidade dos complexos, foram realizados testes biológicos com *Artêmia salina*, com os complexos formados entre o ligante INH e os íons bivalentes Co Ni e Zn. O que revelou que a toxicidade dos mesmos é superior ao ligante livre, apresentando LC_{50} igual à 116, 61,5 e 269 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ respectivamente.

Palavras-Chave: Tuberculose. Isoniazida. Pirazinamida. Complexos metálicos. Difração de raios X

ABSTRACT

This work deals with synthesis and characterization of eleven complexes formed between antituberculostatic isoniazid (INH) and pyrazinamide (PZA) with divalent metal ions Fe, Co, Ni, Cu and Zn, which were characterized by vibrational spectroscopic (IV as Raman). Five of these compounds were characterized by single crystal X-ray diffraction. This work is justified since the understanding of biological activity of drugs can be explained by the understanding of its structure.

The PZA complexes series was only possible to obtain single crystals with Cu(II). The molecular formula of this complex is equal to $[\text{Cu}(\text{PZA})_2](\text{ClO}_4)_2$, and it is called $\text{PZACu}(\text{ClO}_4)_2$. This structure belongs to monoclinic crystal system, space group $\text{P2}_1/\text{c}$, where the metal ion adopts an octahedral geometry showing tetragonal distortion. The sites of the ligand PZA which are located in equatorial positions (O, N-alpha) have lower bond distances when compared to sites which are in axial position (N-delta). This interactions perform a two-dimensional coordination polymer with (4.4) topology.

The Spectroscopic and structural analysis, from the complex formed between Cu(II) and PZA can be rationalized and proposing, which sites of the ligand PZA has coordinated to the metal ions Co (II), Ni (II) and Zn (II), formed a series in which the counter ions were the perchlorates.

A synthetic route that was used heating and chlorid as counter-ions of metal salts to the ligand INH give rise to the ligand thermodecomposition, forming the ion isonicotinate that *in situ* coordinated to the bivalent ion Co, Ni and Zn, whose molecular formula of these complexes is $[\text{M}(\text{H}_2\text{O})_4(\text{INA})_2]$, and these structures named INAM. These structures belong to the triclinic system and space group $\text{P}\bar{1}$. This ligand is coordinated to the metal center in trans position, which two isonicotinato ions through the nitrogen atoms of pyridine. The hydrogen interactions are present as well as π -stacking, which are responsible for the solid stability. We proposed a mechanism for the reaction path of ligand thermodecomposition.

In the sintesis of zinc(II) complexes with INH was used as counter-ion perchlorate in metallic salts of Zinc(II). This strategy was efficient to avoid the termodecomposition of ligand and to obtain single crystals subjected to X-ray diffraction, revealed that this structure belongs to monoclinic crystal system and space group P2_1 . The molecular formula of this

complex is $[\text{Zn}(\text{INH})_2](\text{ClO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, which is named as INHZn. This structure is asymmetric, with Flack parameter equal to 0.013 (8). Four ligands of INH coordinate to metal center, two of them in equatorial position, by oxygen and nitrogen atoms, both from hydrazid grouping, while two other ligands, which occupy the axial positions, coordinate to the nitrogen pyridine atom. The ion Zn (II) adopts octahedral geometry, being located at the nodes of a two-dimensional polymer topology (4.4).

A series with the ligand INH and divalent metal ion Fe, Co and Ni were obtained, with counter ions, sulfate, chloride and nitrate, respectively. The molecular proposal was based on spectroscopic data compared with the complex INHZn, as well as the results of thermogravimetric analysis.

Biological tests were carried out with *Artemia saline*, with the complexes formed between the ligand and INH for bivalent ions, Co, Ni and Zn. The results indicate that the LC_{50} is equal to 116, 61,5 e 269 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$, respectively, this toxicity is superior to free ligand.

Key-Words: Tuberculosis. Isoniazid. Pirazinamide. Metal-Complexes. X-ray diffraction.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1.1: No mapa, destacam-se os países que concentram 80% dos casos de tuberculose no mundo.....	20
Figura 1.2: Estruturas moleculares dos fármacos de primeira escolha no tratamento da tuberculose: a) isoniazida, b) pirazinamida, c) etambutol e d) rifampicina.....	22
Figura 1.3: Estruturas moleculares de algumas droga de segunda escolha utilizadas no tratamento da TB: a) ácido p-aminosalicílico, b) cicloserina, c) etinoamida, d) tiocetazona, e) amicacina e f) canamicina.....	22
Figura 1.4: Estrutura molecular da ciprofloxacina.....	23
Figura 1.5: Valores, dados em mm, dos diâmetros das zonas de inibição, para a atividade antimicrobiana da ciprofloxacina (1) que se mostrou inferior ao apresentado pelo complexo de cobre (2).....	23
Figura 1.6: Estrutura molecular da <i>cis</i> -platina.....	25
Figura 1.7: Alguns modos de coordenação do ligante PZA.....	26
Figura 1.8: Polímero bidimensional projetada ao longo do eixo c, para o complexo $[\text{Cu}(\text{PZA})_2](\text{ClO}_4)_2$	27
Figura 1.9: Polímero unidimensional, onde metal apresenta geometria octaédrica.....	28
Figura 1.10: Figura Ortep do complexo $[\text{Cu}(\text{PZA})_2]\text{CF}_3\text{SO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$, apresentando o centro de inversão que localiza-se no íon metálico.....	28
Figura 1.11: Figura Ortep demonstrando a geometria pirâmide de base quadrada no complexo $[\text{Cu}(\text{H}_2\text{O})(\text{IDA})(\text{PZA})] \cdot \text{H}_2\text{O}$, estabilizada por ligações de hidrogênio.....	29
Figura 1.12: a) Folhas de Cu(I) triconectadas à ligante azida. b) Conexão das folhas através de interações de hidrogênio do ligante PZA.....	30
Figura 1.13: Figura Ortep do empacotamento do complexo $[\text{Cu}(\text{PZA})_2\text{I}]_n$ ao longo de c.....	31
Figura 1.14: Coordenação monodentada, pelo nitrogênio delta do anel pirazínico, do ligante PZA ao centro metálico Ag(I).....	32
Figura 1.15: Estrutura molecular do PZCA.....	32
Figura 1.16: a) Geometria octaédrica adotada pelos complexos de PZCA com os centros metálicos Ni(II) e cobalto(II). b) Representação da extensão unidimensional em zig-zag dos referidos complexos.....	33
Figura 1.17: Figura Ortep do complexo de Mn(II), com distintas formas de coordenação do ligante PZCA em destaque.....	33
Figura 1.18: Alguns dos modos mais freqüentes de coordenação do ligante INH.....	35
Figura 1.19: Composto de coordenação formado entre o ligante INH e os cenros metálicos Cu(II), Co(II), Ni(II), Mn(II) e Zn(II)	36
Figura 1.20: Estrutura molecular proposta para os complexos com o ligante INH e os metais bivalentes Cu, Co, Ni e Zn].....	37
Figura 1.21: Estrutura molecular proposta para os complexos de coordenação formados com o ligante INH e os metais bivalentes Cu, Co, Ni, Zn e Mn].....	37
Figura 1.22: Diferentes modos de coordenação do íon isonicotinato (INA).....	38
Figura 1.23: Figura Ortep do composto de cordenação formado entre o liagente INA e o centro metálico Ni(II).....	39
Figura 1.24: Figura Ortep do composto de geometria quadrado planar entre o íon isonicotinato e o íon metálico Co(II).....	40
Figura 1.25: Composto octaédrico formado entre o INA e o íon metálico Co(II).....	40

Figura 1.26: Exemplo de estrutura onde o ligante INA atua como ligante espaçador, dando origem a microporos que podem ser preenchidos por gases ou mesmo solvente como no presente citado.....	41
Figura 2.1: Representação das ondas magnética (B) e elétrica (E), que se propagam perpendicularmente, originando a radiação eletromagnética.....	44
Figura 2.2: Espectro eletromagnético.....	45
Figura 2.3: Representação da diferença de percurso entre feixes de raios x espalhados por diferentes planos de átomos, que estão separados por uma distância d	47
Figura 2.4: Padrão de difração fornecido por uma amostra monocristalina.....	47
Figura 2.5: Incidência e espalhamento de raios x por uma distribuição unidimensional de átomos, que estão separados por uma distância a um do outro.....	49
Figura 2.6: Representação dos pontos de superposição construtiva na esfera de Ewald.....	49
Figura 2.7: Representação do espalhamento de raios X por dois centros espalhadores.....	51
Figura 2.8: Diagrama de fases para quatro centros espalhadores distintos.....	53
Figura 2.9: Fator de espalhamento atômico em função de $\sin\theta/\lambda$, para o átomo de carbono.....	54
Figura 2.10: Seqüência do refinamento, para o programa SHELXT.....	57
Figura 3.1: Esquema das sínteses dos complexos contendo o ligante PZA em que o contra-íon é o ânion perclorato.....	61
Figura 3.2: Esquema das sínteses dos complexos em que se partiu do ligante INH e foram utilizados como contra-íons dos sais metálicos os ânions cloreto.....	62
Figura 4.1: Espectros na região do infravermelho do ligante PZA e do complexo $[\text{Cu}(\text{PZA})_2](\text{ClO}_4)_2$	70
Figura 4.2: Espectros Raman do ligante livre PZA e do complexo $[\text{Cu}(\text{PZA})_2](\text{ClO}_4)_2$	71
Figura 4.3: Figura ORTEP do complexo $[\text{Cu}(\text{PZA})_2](\text{ClO}_4)_2$. Por razões de clareza, os contra-íons perclorato foram omitidos da estrutura.	75
Figura 4.4: Polímero de coordenação bidimensional no composto $[\text{Cu}(\text{PZA})_2](\text{ClO}_4)_2$ que se estende ao longo do eixo cristalográfico bc	79
Figura 4.5: Contra-íons perclorato entre cadeias poliméricas do complexo $[\text{Cu}(\text{PZA})_2](\text{ClO}_4)_2$	80
Figura 4.6: Anéis formados devido às interações de hidrogênio no complexo $[\text{Cu}(\text{PZA})_2](\text{ClO}_4)_2$	81
Figura 4.7: Espectros na região do infravermelho dos complexos $\text{PZAM}(\text{ClO}_4)_2$	83
Figura 4.8: Espectros Raman dos complexos $\text{PZAM}(\text{ClO}_4)_2$	83
Figura 4.9: Proposta estrutural para os complexos $\text{PZAM}(\text{ClO}_4)_2$ [$M = \text{Co}(\text{II}), \text{Ni}(\text{II})$ ou $\text{Zn}(\text{II})$].....	88
Figura 4.10: Difractogramas de pó das amostras policristalinas $\text{PZAM}(\text{ClO}_4)_2$, juntamente com o difratograma simulado do $\text{PZACu}(\text{ClO}_4)_2$	89
Figura 4.11: Espectros vibracionais na região do infravermelho dos complexos INACo , INANi e INAZn , contendo o íon isonicotinato como ligante.....	90
Figura 4.12: Espectros Raman dos complexos INACo , INANi e INAZn	91
Figura 4.13: Análise termogravimétrica dos complexos INACo , INANi	95
Figura 4.14: Ilustração dos complexos INAM , em que $M = \text{Co}(\text{II}), \text{Ni}(\text{II})$ ou $\text{Zn}(\text{II})$	97
Figura 4.15: Interações de hidrogênio intermoleculares na estrutura dos complexos INACo , INANi e INAZn	99
Figura 4.16: Interações de empacotamento π presentes na estrutura dos complexos INAM	99
Figura 4.17: Proposta de mecanismo para a termodecomposição do ligante INH, levando à formação do ácido isonicotínico.	101
Figura 4.18: Espectros vibracionais na região do infravermelho do ligante INH e do complexo metálico INHZn	102

Figura 4.19: Espectros Raman do ligante livre INH e do complexo metálico INHZn.....	103
Figura 4.20: Curva TG do complexo INHZn e sua respectiva derivada (DTG).....	106
Figura 4.21: Fragmento da estrutura cristalina do composto INHZn destacando-se a geometria octaédrica do sítio metálico.	107
Figura 4.22: Polímero de coordenação bidimensional no composto INHZn.....	111
Figura 4.23: Representação das interações de hidrogênio bifurcadas, presentes na estrutura de INHZn.	112
Figura 4.24: Célula unitária do complexo INHZn.....	114
Figura 4.25: Espectros vibracionais na região do infravermelho do ligante livre INH e dos complexos INHFe, INHCo, INHNI e INHZn.	115
Figura 4.26: Espectros Raman do ligante INH e dos complexos INHFe, INHCo, INHNI e INHZn.....	115
Figura 4.27: Análise termogravimétrica do complexo INHFe.	120
Figura 4.28: Análise termogravimétrica do complexo INHCo.	120
Figura 4.29: Proposta de estrutura molecular para o complexo INHFe.	121
Figura 4.30: Estrutura molecular proposta para o complexo INHCo.	123
Figura 4.31: Proposta de estrutura molecular do complexo INHNI.....	124

LISTA DE TABELAS

Tabela 4.1: Prováveis Atribuições de alguns modos vibracionais, infravermelho e Raman, para o ligante PZA e para o complexo $[\text{Cu}(\text{PZA})_2](\text{ClO}_4)_2$.	71
Tabela 4.2: Resultado de CHN para o complexo $[\text{Cu}(\text{PZA})_2](\text{ClO}_4)_2$.	72
Tabela 4.3: Dados cristalográficos do complexo $[\text{Cu}(\text{PZA})_2](\text{ClO}_4)_2$.	73
Tabela 4.4: Distâncias e ângulos de ligação selecionados para o complexo $[\text{Cu}(\text{PZA})_2](\text{ClO}_4)_2$.	75
Tabela 4.5: Distâncias de ligação inter-atômicas para o complexo de cobre(II) do ligante PZA comparadas com as das formas polimórficas do ligante livre.	78
Tabela 4.6: Distâncias e ângulos de ligação do contra-íon perclorato no complexo $[\text{Cu}(\text{PZA})_2](\text{ClO}_4)_2$.	82
Tabela 4.7: Bandas vibracionais (cm^{-1}) e atribuições espectroscópicas para os principais modos ativos no IV e Raman dos complexos $\text{PZAM}(\text{ClO}_4)_2$, comparadas às do ligante livre, assim como às do complexo de referência $\text{PZACu}(\text{ClO}_4)_2$.	85
Tabela 4.8: Resultados de CHN para os complexos $\text{PZAM}(\text{ClO}_4)_2$.	88
Tabela 4.9: Números de onda (cm^{-1}) e atribuições espectroscópicas para os complexos INACo , INANi e INAZn .	92
Tabela 4.10: Análise elementar de CHN para os complexos INACo , INANi e INAZn .	93
Tabela 4.11: Propostas das perdas de massa para os termogramas dos complexos INAM .	94
Tabela 4.12: Dados cristalográficos dos complexos INAM .	96
Tabela 4.13: Distâncias e ângulos de ligação dos octaedros formados em torno dos centros metálicos nos complexos INAM .	97
Tabela 4.14: Distâncias e Ângulos de ligação do anel piridínico do ligante INA nos complexos INAM .	98
Tabela 4.15: Interações de hidrogênio presentes nos complexos INAM .	100
Tabela 4.16: Distâncias observadas nas interações de empacotamento π dos complexos INAM .	100
Tabela 4.17: Números de onda (cm^{-1}) e atribuições espectroscópicas para o complexo INHZn e para o ligante livre INH .	104
Tabela 4.18: Resultado da análise elementar de CHN para o composto INHZn .	105
Tabela 4.19: Dados cristalográficos do composto INHZn .	108
Tabela 4.20: Distâncias de ligação do octaedro distorcido em torno da espécie central do complexo INHZn .	109
Tabela 4.21: Algumas distâncias entre os átomos participantes de interações de hidrogênio convencional.	113
Tabela 4.22: Algumas distâncias entre átomos envolvidos em interações de hidrogênio não convencionais.	113
Tabela 4.23: Número de onda (cm^{-1}) e atribuições espectroscópicas, Raman e na região do infravermelho, dos complexos INHM .	117
Tabela 4.24: Resultados de CHN para os complexos INHM , teores indicados em porcentagem.	119
Tabela 4.25: Propostas das perdas de massa para o termograma do complexo INHFe .	121
Tabela 4.26: Propostas de atribuição das perdas de massa para a curva TG do complexo INHCo .	123
Tabela 4.27: Resultados dos testes biológicos com <i>Artemia salina</i> , realizados em	

água.....	125
-----------	-----

LISTA DE SIGLAS E ABREVIACÕES

PZA = Pirazinamida

INH = Isoniazida

IN = Ácido Isonicotínico

INA = Isonicotinato

CHN = Análise Elementar de Carbono, Hidrogênio e Nitrogênio

DRX = Difração de Raios X

TGA = Análise Termogravimétrica

DTG = Diferencial da Análise Térmica

IV = Infravermelho

R = Raman

ν = modo de estiramento

δ = Deformação no plano

γ = Deformação fora do plano

τ = Modo vibracional de torção

o = Ombro

mf = Muito Fraca

f = Fraca

m = Média

F = Forte

mF = Muito Forte

R = Coeficiente de correlação

wR = Coeficiente de correlação ponderado

S = Qualidade do ajuste

1D = Unidimensional

2D = Bidimensional

3D = Tridimensional

EtOH = Etanol

LD₅₀ = Dose letal (Lethal Dose)

LC₅₀ = Concentração letal (Lethal Concentration)

LabCri = Laboratório de Cristalografia do Departamento de Física da Universidade Federal de Minas Gerais

LDRX = Laboratório de Cristalografia do Instituto de Física da Universidade Federal Fluminense

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO E OBJETIVOS DO TRABALHO	18
1.1 TUBERCULOSE, FÁRMACOS ANTITUBERCULOSTÁTICOS E COMPOSTOS DE COORDENAÇÃO.....	19
1.1.1 Tuberculose.....	19
1.1.2 Tuberculose no Brasil.....	20
1.1.3 Fármacos Utilizados no Tratamento da Tuberculose.....	21
1.1.4 Compostos de Coordenação.....	24
1.1.5 Bioinorgânica.....	24
1.1.6 Pirazinamida (PZA).....	26
1.1.7 Isoniazida (INH).....	34
1.1.8 Ácido Isonicotínico (IN).....	38
1.2 OBJETIVO.....	42
2 DIFRAÇÃO DE RAIOS X POR MONOCRISTAIS	43
2.1 CARACTERIZAÇÃO ESTRUTURAL.....	44
2.1.1 Cristalografia.....	45
2.1.2 Difração de Raios X.....	46
2.1.3 Lei de Bragg.....	46
2.1.4 Equações de Laue.....	48
2.1.5 Espalhamento de Raios X.....	50
2.1.6 Fator de Espalhamento Atômico.....	53
2.1.7 Fator de Estrutura.....	54
2.1.8 Solução e Refinamento.....	56
3 SISTEMA EXPERIMENTAL	59
3.1. SÍNTESES.....	60
3.1.1 Síntese dos Complexos Contendo o Ligante Pirazinamida (PZA) Com Perclorato Como Contra-íon:.....	60
3.1.2 Síntese dos Complexos de Isonicotinato (Sintetizados A Partir do Ligante Isoniazida, INH), Com os Íons Metálicos Co(II), Ni(II) e Zn(II):.....	61
3.1.3 Síntese dos Complexos Contendo o Ligante Isoniazida (INH) Sintetizados Com os Centros Metálicos Fe(II), Co(II), Ni(II) e Zn(II) e Os Respetivos Contra-íons:.....	62
3.1.3.1 INH Com Zn(II): $[Zn(INH)_2](ClO_4)_2 \cdot 6H_2O$	62

3.1.3.2 INH Com Fe(II): $[\text{Fe}(\text{H}_2\text{O})_2(\text{INH})]\text{SO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	63
3.1.3.3 INH Com Co(II): $[\text{Co}(\text{H}_2\text{O})_2\text{Cl}_2(\text{INH})] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	63
3.1.3.4 INH Com Ni(II): $[\text{Ni}(\text{H}_2\text{O})_2(\text{INH})_2](\text{NO}_3)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$	63
3.2 INSTRUMENTAÇÃO.....	64
3.2.1 Análise Elementar de Carbono Hidrogênio e Nitrogênio (CHN):.....	64
3.2.2 Análise Termogravimétrica:.....	64
3.2.3 Análise de Espectroscopia Vibracional:.....	64
3.2.4 Análise de Difração de Raios X:.....	65
3.2.4.1 Análise de Difração de Raios X de Amostras Monocristalinas:.....	65
3.2.4.2 Análise de Difração de Raios X de Amostras Policristalinas:.....	66
3.3 TESTES BIOLÓGICOS:.....	66
4 RESULTADOS E DISCUSSÕES.....	68
4.1 COMPLEXOS CONTENDO O LIGANTE PIRAZINAMIDA (PZA):.....	69
4.1.1 $[\text{Cu}(\text{PZA})_2](\text{ClO}_4)_2$:	69
4.1.2 $\text{PZACo}(\text{ClO}_4)_2$, $\text{PZANi}(\text{ClO}_4)_2$ e $\text{PZAZn}(\text{ClO}_4)_2$:	82
4.2. COMPLEXOS CONTENDO O ÍON ISONICOTINATO (INA).....	90
4.3. COMPLEXOS CONTENDO O LIGANTE ISONIAZIDA (INH):.....	102
4.3.1 INHZn	102
4.3.2 INHFe , INHCo e INHNi	114
4.4 RESULTADOS DOS TESTES BIOLÓGICOS:.....	124
5 CONCLUSÕES.....	126
REFERÊNCIAS.....	129
ANEXOS.....	138

CAPÍTULO 1:
INTRODUÇÃO E OBJETIVO DO TRABALHO

1.1 TUBERCULOSE, FÁRMACOS ANTITUBERCULOSTÁTICOS E COMPOSTOS DE COORDENAÇÃO.

1.1.1 TUBERCULOSE

A tuberculose (TB) é uma doença infecto-contagiosa grave. Dados da organização mundial de saúde (WHO 2009) estimam que atualmente, a tuberculose mata no mundo aproximadamente 3,0 milhões de pessoas por ano, número este superior ao de adultos, vítimas da SIDA (síndrome da imunodeficiência adquirida, abreviada em inglês como AIDS) da malária e das doenças tropicais combinadas. O microorganismo causador da doença é o bacilo de Koch, cientificamente chamado *Mycobacterium tuberculosis*. Esta bactéria é muito antiga, acredita-se que já era conhecida no antigo Egito, devido à descoberta de múmias com resquício da doença (ZINK 2003). Entretanto, somente em 1882, a bactéria foi isolada pelo cientista Robert Koch (SOUZA 2005) e por isso, em homenagem ao pesquisador, o bacilo recebe esta nomenclatura. O bacilo de Koch se reproduz e se desenvolve rapidamente em várias áreas do corpo, entretanto, como a bactéria é aeróbica, ela se desenvolve preferencialmente em áreas com alta concentração de oxigênio, o que torna o pulmão o principal alvo da doença (FIOCRUZ).

A tuberculose continua sendo um grave problema de saúde pública, especialmente nos países em desenvolvimento, em destaque na Figura 1.1. Estima-se que cerca de 1,7 bilhões de indivíduos em todo o mundo estejam infectados pelo *M. tuberculosis*, o que corresponde a 30% da população mundial (COKER 2003).

TRANSMISSÃO E SINTOMAS

A tuberculose é transmitida pelo ar, o doente quando tosse, espirra ou fala, elimina bacilos que podem contaminar à pessoa que vier a respirá-los e por este motivo deve-se evitar aglomerações e utilizar objetos de pessoas contaminadas. Os sintomas mais freqüentes são tosse, cansaço excessivo, febre, sudorese, falta de apetite e emagrecimento. (REVISTA VIGOR)

1.1.3 FÁRMACOS UTILIZADOS NO TRATAMENTO DA TUBERCULOSE

O primeiro antibiótico capaz de atuar de maneira eficaz no combate à tuberculose foi a estreptomicina (SM), descoberta por Selman Waksman em 1944 (ISAUDE). Após esta descoberta, novos fármacos foram utilizados com sucesso, destacando-se a isoniazida (INH), em 1952; a rifampicina (RPM), em 1965; o etambutol (EMB), sintetizado em 1960 e empregado somente em 1968 e a pirazinamida (PZA), sintetizada em 1936, porém só utilizada em 1970 (FRIEDEN 2003). Na Figura 1.2 apresentam-se estruturas moleculares dos respectivos fármacos, que são comumente chamados de fármacos de primeira escolha, uma vez que são a primeira opção no tratamento da TB, podendo ser empregados com sucesso na grande maioria dos pacientes (SOUZA 2005). Este tratamento é capaz de curar mais de 95% dos casos; entretanto, um grande problema é a adesão do paciente, já que por ser um tratamento longo e os sintomas desaparecerem em um período de tempo relativamente curto, a grande maioria dos pacientes abandonam a terapia (FIOCRUZ). Caso isto ocorra, é necessário o reinício do tratamento e a utilização de outros fármacos, devido ao aparecimento de cepas resistentes. Esta outra classe de drogas é denominada de fármacos de segunda escolha, destacando-se a etionamida, a canamicina, a cicloserina, o ácido *p*-amino salicílico, a amicacina e a tioacetazona (SOUZA 2006). As estruturas moleculares de algumas destas drogas estão ilustradas na Figura 1.3.

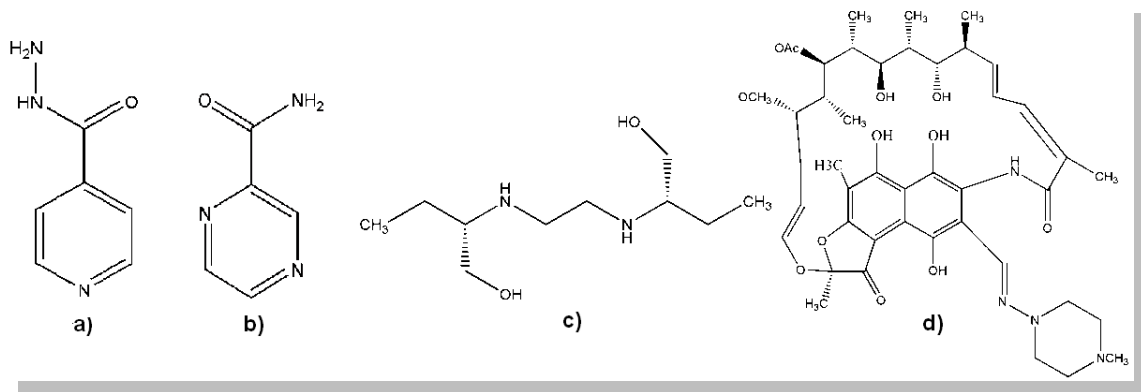


Figura 1.2: Estruturas moleculares dos fármacos de primeira escolha no tratamento da tuberculose: a) isoniazida, b) pirazinamida, c) etambutol e d) rifampicina.

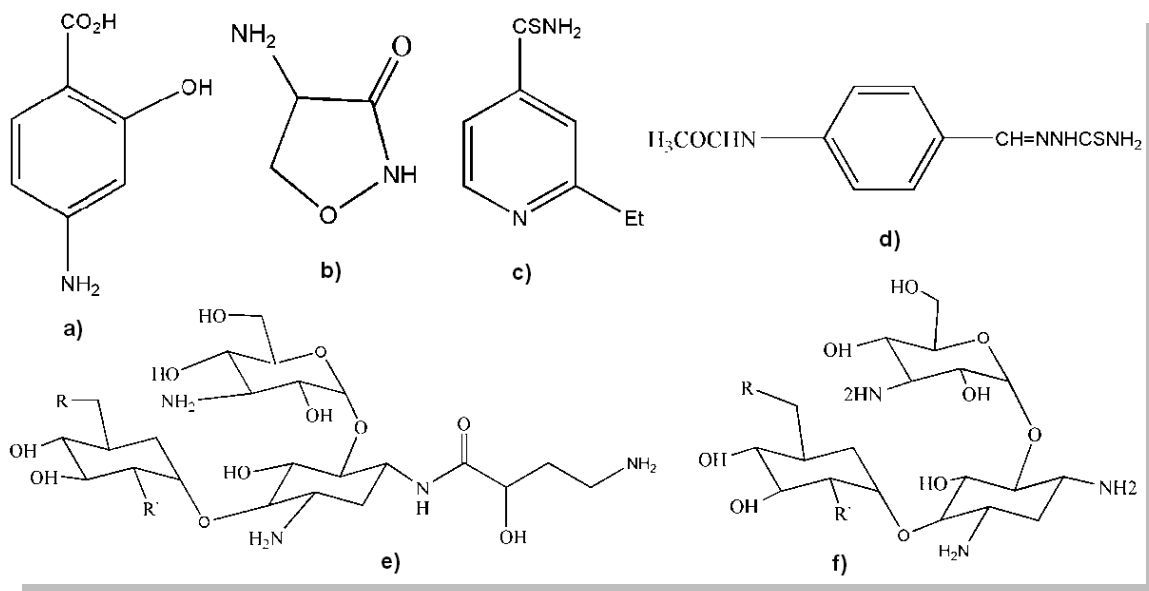


Figura 1.3: Estruturas moleculares de algumas droga de segunda escolha utilizadas no tratamento da TB: a) ácido p-aminosalicílico, b) cicloserina, c) etinoamida, d) tiocetazona, e) amicacina e f) canamicina.

Devido à existência de cepas cada vez mais resistentes, têm sido de fundamental importância a descoberta e o desenvolvimento de novos fármacos para a cura desta doença. A disseminação da TB tem-se agravado bastante devido aos numerosos casos de portadores da síndrome da imunodeficiência adquirida, uma vez que quando um portador da SIDA contrai TB, raramente consegue resistir. Esse é outro motivo pelo qual há um grande apelo mundial pela descoberta de novas drogas para o tratamento dessa doença.

Existem na literatura, casos em que a formação do composto de coordenação com fármacos proporciona um aumento da atividade biológica dos mesmos, podendo-se citar o

caso da ciprofloxacina (cf), que pertence à classe das fluorquinolonas, antimicrobianos sintéticos que possuem destacada importância no combate a diferentes tipos de bactérias (SOUZA 2005). A cf também é utilizada no tratamento da tuberculose, onde a coordenação da molécula, cuja estrutura está exposta na Figura 1.4, ao íon metálico cobre (II), aumenta sua atividade biológica, como pode ser demonstrado pelo estudo que compara a eficácia do ligante livre com a do complexo, exposto em forma de gráfico na Figura 1.5 (SAHA 2002).

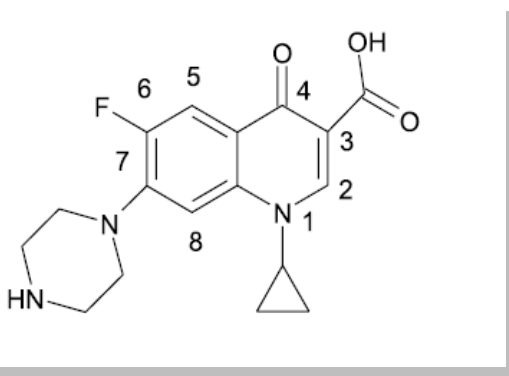


Figura 1.4: Estrutura molecular da ciprofloxacina (SAHA 2002).

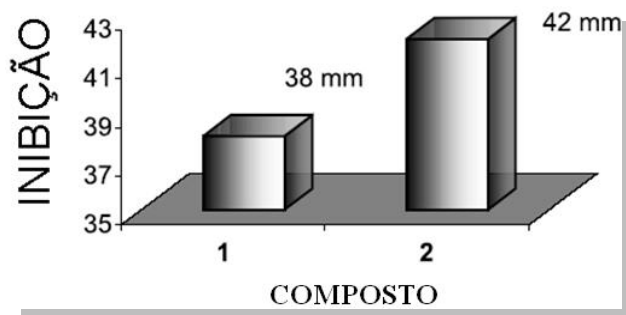


Figura 1.5: Valores, dados em mm, dos diâmetros das zonas de inibição, para a atividade antimicrobiana da ciprofloxacina (1) que se mostrou inferior ao apresentado pelo complexo de cobre (2) (SAHA 2002).

Apesar de tantos anos passados da descoberta dos fármacos utilizados no tratamento da tuberculose, o mecanismo de ação, assim como o mecanismo de resistência a estes, ainda não foram desvendados. A elucidação dos mesmos pode ser apontada como uma chave fundamental para a descoberta de novos fármacos. O entendimento dos mecanismos de ação está intimamente ligado ao estudo estrutural destes fármacos, levando ao entendimento das interações intermoleculares presentes nesta classe de compostos. Muitas são as técnicas

analíticas que vêm sendo amplamente utilizadas na determinação estrutural, podendo-se destacar a difração de raios X.

1.1.4 COMPOSTOS DE COORDENAÇÃO

Os estudos de compostos de coordenação com metais de transição são de grande importância tanto para o desenvolvimento científico quanto tecnológico. Os complexos metálicos contendo ligantes polidentados e deslocalização eletrônica são interessantes, uma vez que os mesmos podem apresentar propriedades de óptica não linear (LI 2003), propriedades magnéticas (MIN 2000), aplicações farmacológicas (SAHA 2002), entre muitas outras utilidades industriais. Tecnicamente, visam à compreensão dos processos catalíticos envolvendo metais de transição e da ação de semicondutores. Cientificamente, visam o conhecimento da forma de coordenação dos metais, a transferência de carga em complexos, a estrutura dos clusters metálicos e de substâncias minerais e organometálicos.

Dentre os ligantes comumente utilizados na síntese de compostos de coordenação destacam-se aqueles onde estão presentes anéis heterocíclicos, constituídos por carbono e nitrogênio. Nesta classe de ligantes, podem-se destacar aqueles que, além de apresentar sítios coordenantes, possuem também atividades biológicas, como por exemplo, os fármacos isoniazida (INH) e pirazinamida (PZA), que são utilizados no tratamento da tuberculose.

1.1.5 BIOINORGÂNICA

A bioinorgânica é uma área em crescente e notável desenvolvimento, ela pode ser entendida como uma área multidisciplinar, de confluência entre a química dos compostos de coordenação e a biologia (HARROWFIELD 2005). Esta ciência se interessa pelo estudo de compostos que apresentam em sua composição metais, sendo estes utilizados com a finalidade de realizar a manutenção, melhoria ou mesmo o entendimento das atividades metabólicas relacionadas com o funcionamento de seres vivos. Os metais apresentam a característica de perderem facilmente seus elétrons, formando cátions, que tendem a ser mais solúveis em fluidos biológicos (ORVIG 1999), sendo assim estes metais se tornam eletrodeficientes,

tornando viável sua associação, como por exemplo, à proteínas ou mesmo bases nitrogenadas, como as constituintes do DNA, que funcionam como fonte de elétrons.

As áreas de aplicação da bioinorgânica são várias (COHEN 2007), por exemplo no estudo de agentes reveladores, como o Gadolínio(III) em imagem de ressonância magnética; ou na compreensão do mecanismo de ação de doenças que envolvem em seu ciclo metabólico metaloproteínas, como no caso de doenças neurodegenerativas, como o mal de Alzheimer e Parkinson (SILVA 2008); na investigação de quelantes de metais tóxicos ao organismo; para o desenvolvimento de novos metalofármacos, podendo-se citar a *cis*-platina, que é uma das drogas mais aplicadas no combate ao câncer (Figura 1.6); ou como modelos de sistemas bioinorgânicos, que têm sido amplamente desenvolvidos para se realizar estudos comportamentais destes centros, e assim realizar o planejamento prévio de novos fármacos. Neste contexto, o presente trabalho, pretende fazer contribuição ao meio científico, apresentando o estudo estrutural dos compostos de coordenação formados entre os metais bivalentes Fe, Co, Ni, Cu e Zn com os fármacos INH e PZA.

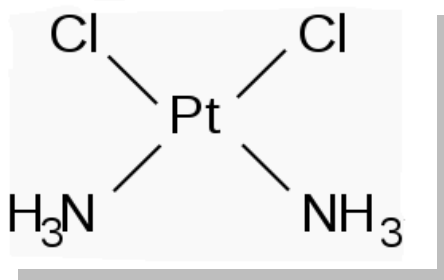


Figura 1.6: Estrutura molecular da *cis*-platina.

Os ligantes INH e PZA podem assumir diversos modos de coordenação e eles também podem atuar em ponte entre diferentes centros metálicos, originando polímeros de coordenação. Estes ligantes podem ser de grande utilidade na construção de redes supramoleculares, uma vez que os mesmos podem formar interações de hidrogênio em estruturas em que os mesmos estejam presentes, atuando tanto como doadores e/ou receptores de prótons. Além desta interação a presença de anéis aromáticos fortalece o arranjo sólido, quando ocorre formação de interações de empacotamento π por exemplo. Na seqüência será apresentada uma revisão bibliográfica das estruturas determinadas através da técnica de difração de raios X, contendo os respectivos ligantes.

1.1.6 PIRAZINAMIDA (PZA)

O composto pirazina-2-carboxamida [$C_6H_3N_3O$ - Figura 1.2b)] também conhecido como pirazinamida (PZA), é um fármaco que assim como a isoniazida, constituem o grupo de drogas ditas de primeira escolha no tratamento da tuberculose. Na literatura são descritos quatro polimorfos para esse fármaco sendo que a forma mais estável é a α (CHERUKUVADA 2010). O mecanismo de ação ainda é desconhecido, o que justifica a importância do desenvolvimento de estudos que levem a uma melhor compreensão da sua estrutura para que em trabalhos futuros, possa se determinar como o fármaco atua no combate à doença. O entendimento das estruturas de seus complexos possibilita revelar as propriedades do ligante frente a diferentes tipos de centros metálicos, pois o mesmo apresenta quatro sítios de coordenação, podendo coordenar-se tanto pelo oxigênio da carbonila, como pelo nitrogênio da amida e/ou pelos dois átomos de nitrogênio do anel pirazínico, sendo estes denominados, nitrogênio alfa e delta. Alguns modos de coordenação descritos na literatura estão expostos na Figura 1.7. A presença destes vários sítios de coordenação aumenta a habilidade do PZA para se coordenar a metais de transição. Esse ligante pode desta forma, atuar de modo quelante e/ou em ponte, entre diferentes centros, o que pode originar estruturas uni (1D), bi (2D) ou tridimensionais (3D).

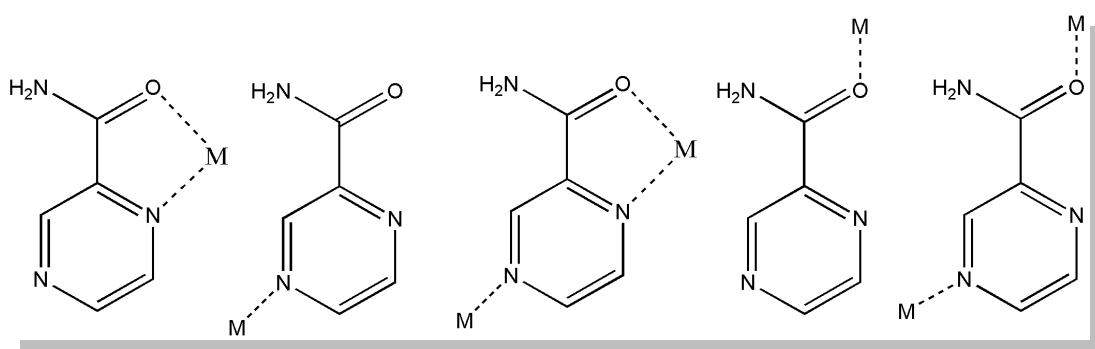


Figura 1.7: Alguns modos de coordenação do ligante PZA.

No complexo $[Cu(PZA)_2](ClO_4)_2$, o ligante PZA atua em ponte entre os centros metálicos (SEKISAKI 1973), que encontram-se em esfera octaédrica com dois ligantes PZA ocupando as posições equatoriais, atuando de forma quelato, ao se coordenarem pelo nitrogênio alfa e pelo oxigênio, enquanto que nas posições axiais, outras duas moléculas do ligante PZA coordenam-se de forma monodentada pelo nitrogênio delta do anel heterocíclico.

Uma vez que todos os ligantes atuam em ponte entre os sítios metálicos cristalograficamente dependentes, e à cada sítio metálico coordenam-se quatro moléculas do ligante, é formado um polímero de coordenação, com topologia (4,4) (Figura 1.8). Esta estrutura cristalina pertence ao sistema cristalino monoclinico e grupo espacial $P2_1/a$.

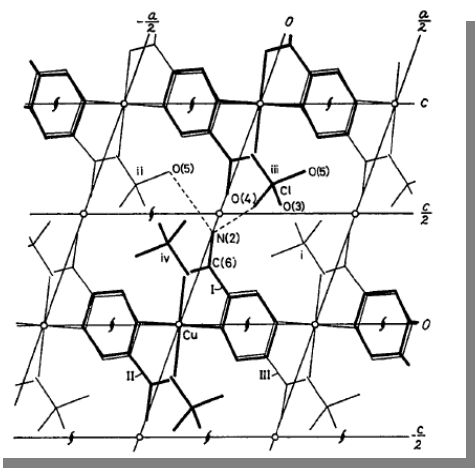


Figura 1.8: Polímero bidimensional projetada ao longo do eixo c , para o complexo $[Cu(PZA)_2](ClO_4)_2$ (SEKISAKI 1973).

Outro polímero formado entre o centro metálico cobre (II) e o ligante PZA foi descrito por Tanase e colaboradores (TANASE 2005). Neste polímero de coordenação 1D apresentado na Figura 1.9, cuja unidade monomérica é $\{[Cu(PZA)(CH_3CN)](ClO_4)_2 \cdot H_2O\}_n$, o centro metálico adota geometria octaédrica, levemente distorcida, devido ao efeito Jahn Teller, sendo que as duas posições axiais levemente alongadas, foram ocupadas por moléculas de acetonitrila, que coordena-se através de seus átomos de nitrogênio. Nas posições equatoriais, estão presentes quatro átomos; um átomo de nitrogênio da acetonitrila, um átomo de oxigênio (carbonila) e dois átomos de nitrogênio (um alfa e outro delta-pirazínico), pertencentes a dois ligante PZA, formando dois anéis de cinco membros. O ligante PZA atua em ponte entre os diferentes centro metálicos, coordenando-se também através do nitrogênio delta-pirazínico, o que origina o polímero unidimensional. A estabilização supramolecular é conseguida pela interação destas cadeias através de ligações de hidrogênio, ao longo do plano cristalográfico ab . Esta estrutura pertence ao sistema monoclinico e grupo espacial $P2_1/c$.

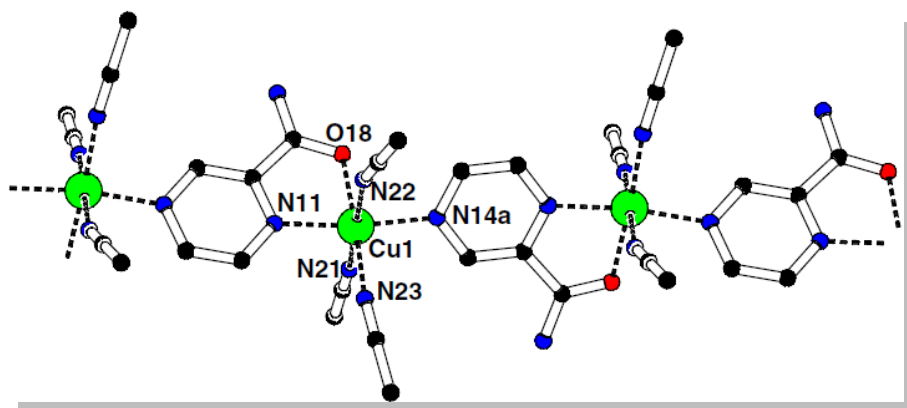


Figura 1.9: Polímero unidimensional, onde metal apresenta geometria octaédrica (TANASE 2005).

Também foi relatada por Kristiansson (KRISTIANSOON 2002) a estrutura cristalina do complexo $[\text{Cu}(\text{PZA})_2](\text{CF}_3\text{SO}_3^-)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ onde novamente o centro metálico assume geometria octaédrica distorcida. Equatorialmente, dois ligantes PZA coordenam-se de forma bidentada quelato, pelos átomos de oxigênio e nitrogênio (alfa do anel pirazínico), enquanto que as posições axiais são ocupadas por átomos de oxigênio do contra-íon. Esta estrutura cristalina pertence ao sistema cristalino ortorrômbico com grupo espacial Pbcn , onde o centro metálico $\text{Cu}(\text{II})$ localiza-se sobre o centro de inversão (Figura 1.10).

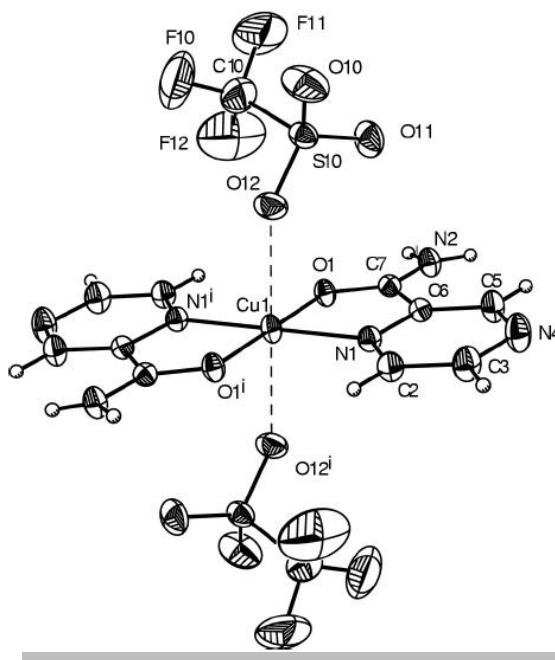


Figura 1.10: Figura Ortep do complexo $[\text{Cu}(\text{PZA})_2]\text{CF}_3\text{SO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$, apresentando o centro de inversão que localiza-se no íon metálico (KRISTIANSOON 2002).

Outro composto de coordenação, quaternário, formado entre o ligante PZA, o centro metálico Cu(II) e o ligante IDA (onde o IDA é o íon iminodiacetato), cuja fórmula molecular é $[\text{Cu}(\text{H}_2\text{O})(\text{IDA})(\text{PZA})]\cdot\text{H}_2\text{O}$, pode servir como um modelo de composto bioinorgânico (BLANCO 2003). Esta estrutura, pertence ao sistema cristalino triclinico com grupo espacial $P\bar{1}$. O átomo de cobre adota geometria piramidal de base quadrada, apresentando um índice de trigonalidade igual a 3.3%, onde na base o ligante IDA atua como ligante tridentado, enquanto que o PZA apresenta-se como ligante monodentado pelo nitrogênio delta do anel, e no topo da pirâmide está presente o átomo de oxigênio de uma molécula de água (Figura 1.11). Estão presentes ligações de hidrogênio que contribuem significativamente para a estabilidade do complexo, sendo classificadas como não convencionais do tipo $\text{C}\cdots\text{H}\cdots\text{O}$ (carbonila), que apesar de fracas, ajudam na estabilização do complexo de coordenação. A ligação de hidrogênio formada entre o $\text{N4-H4A}\cdots\text{N3}$ (alfa anel) fazem com que o grupamento amida fique quase coplanar ao plano formado pelo anel pirazínico.

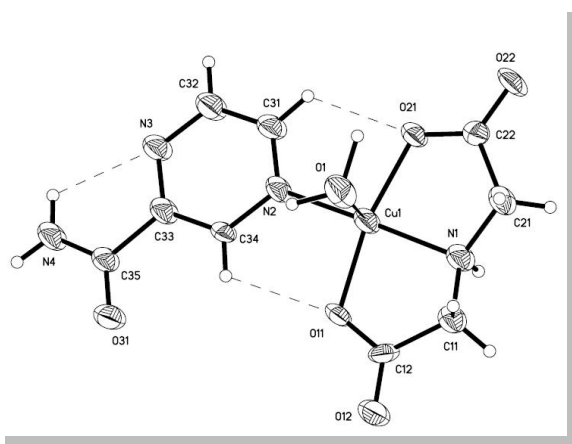


Figura 1.11: Figura Ortep demonstrando a geometria pirâmide de base quadrada no complexo $[\text{Cu}(\text{H}_2\text{O})(\text{IDA})(\text{PZA})]\cdot\text{H}_2\text{O}$, estabilizada por ligações de hidrogênio (BLANCO 2003).

O primeiro polímero de coordenação formado pelo Cu(I), que apresenta em sua esfera de coordenação o ligante PZA juntamente com o ligante azida (N_3), foi apresentado por Goher e Mautner em 1999 (GOHER 1999), e este apresenta-se como um polímero constituído por folhas do Cu(I) triconectadas a ligantes azida [Figura 1.12a)]. Estas folhas são conectadas pelo ligante PZA [Figura 1.12b)] que coordena-se de forma monodentada pelo nitrogênio beta do anel heterocíclico ao Cu(I) de uma das folhas do polímero e interage por ligação de hidrogênio com outra folha polimérica.

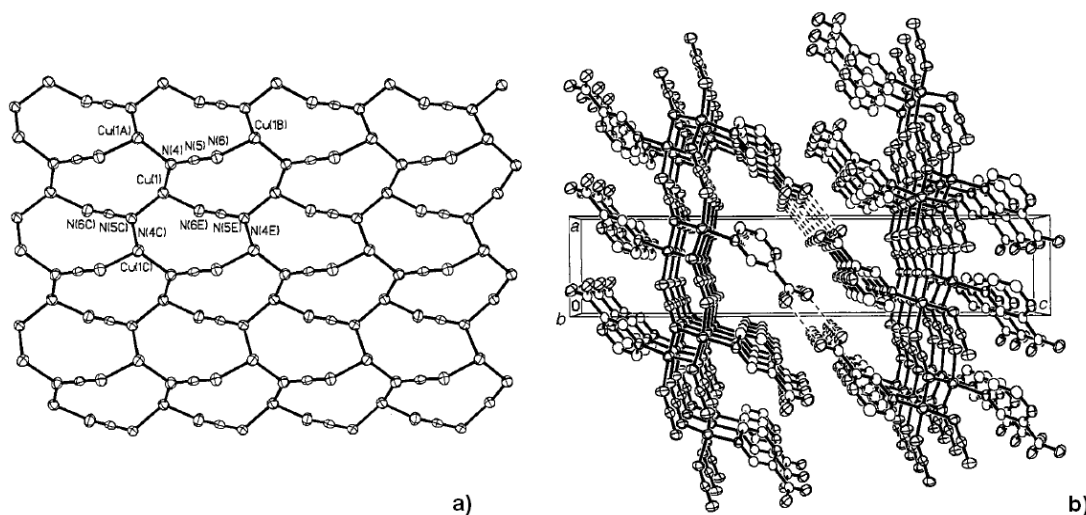


Figura 1.12: a) Folhas de Cu(I) triconectadas à ligante azida. b) Conexão das folhas através de interações de hidrogênio do ligante PZA (GOHER 1999).

Outro complexo de Cu(I) com o ligante PZA descrito pelos mesmos autores Goher e Mautner (GOHER 2000), onde aparecem na esfera de coordenação do centro metálico, que adota geometria tetraédrica levemente distorcida, dois ligante PZA, coordenando-se pelo nitrogênio delta do anel pirazínico além de dois iodetos. Esta estrutura apresenta-se como um polímero de coordenação e é estabilizada por interações intermoleculares do tipo ligação de hidrogênio, que ocorre entre os átomos pertencentes ao grupamento amida do PZA, do tipo N-H...O dando origem a um arranjo supramolecular (Figura 1.13).

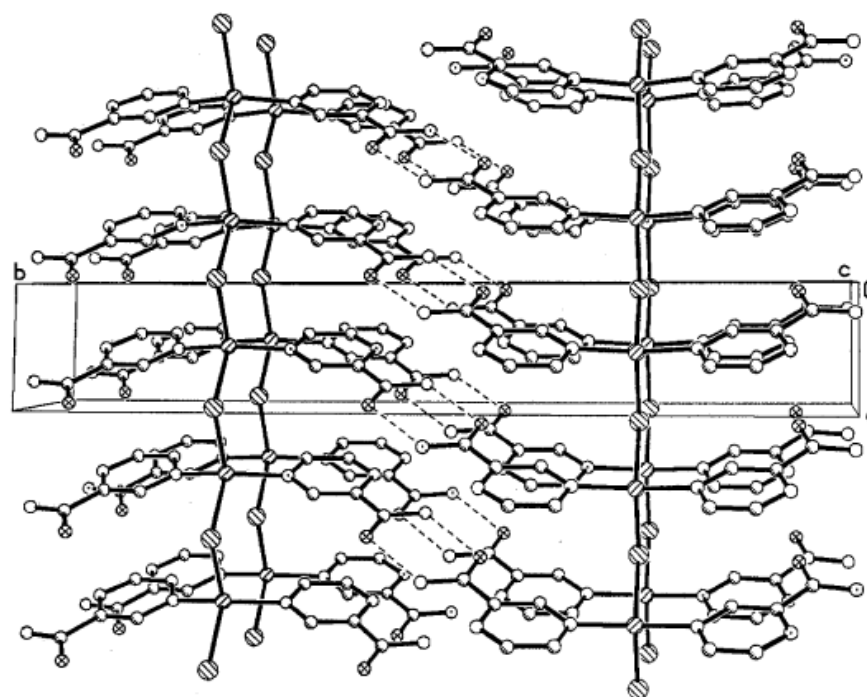


Figura 1.13: Figura Ortep do empacotamento do complexo $[\text{Cu}(\text{PZA})_2\text{I}]_n$ ao longo de c (GOHER 2000).

Além dos íons metálicos Cu(I) e Cu(II), o ligante PZA pode coordenar-se a outros centros metálicos. No complexo com Ag(I) (YLMAZ 2008 A), dois ligantes PZA coordenam-se de forma monodentada através do nitrogênio delta do anel pirazínico, além deste estão presente duas moléculas do ligante sacarina, sendo formada uma gaiola que pode ser visualizada na Figura 1.14. O metal adota geometria distorcida em forma de T. A estrutura pertence ao sistema cristalino triclinico e ao grupo espacial $P\bar{1}$.

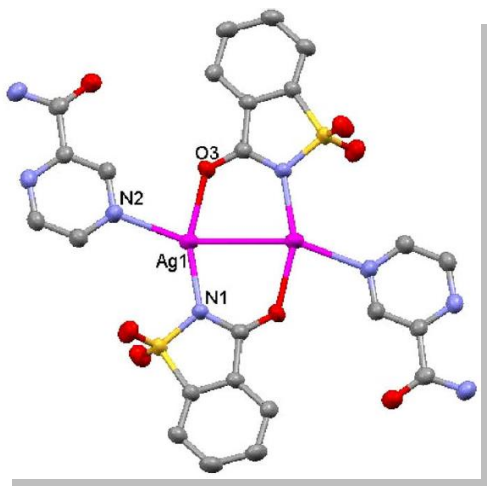


Figura 1.14: Coordenação monodentada, pelo nitrogênio delta do anel pirazínico, do ligante PZA ao centro metálico Ag(I) (YLMAZ 2008 A).

Complexos apresentando o ligante pirazinacarboxilato (PZCA) (Figura 1.15), cuja estrutura química é muito semelhante ao do PZA apresentam-se relatados na literatura, com os íons metálicos níquel (II) (SEWARD 2008) e cobalto (II) (LIANG 2002), ambos isoestruturais, onde o metal apresenta geometria octaédrica levemente distorcida, na posição apical está presente uma molécula de água, e na outra posição diretamente oposta ao mesmo, apresenta-se um átomo de nitrogênio delta do anel pirazínico. Equatorialmente dois ligantes PZCA, coordenam-se tanto pelos átomos de oxigênio quanto pelo nitrogênio alfa-anel, sendo a unidade monomérica representada por $\{[M(H_2O)(PZCA)_2]^{2-}\}_n$, representado na Figura 1.16a). As estruturas pertencem ao sistema ortorrômbico, grupo espacial $P2_12_12_1$. Sendo que ao longo do eixo 2_1 que se propaga na direção cristalográfica $[010]$, é observada a extensão do polímero em uma dimensão em forma de zig-zag [Figura 1.16b)]. Cada uma destas cadeias unidimensionais estão conectadas por interações de hidrogênio a outras quatro redes.

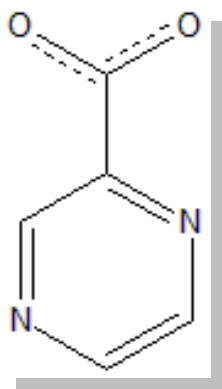


Figura 1.15: Estrutura molecular do PZCA.

1.1.7 ISONIAZIDA (INH)

A Isoniazida ($C_6H_7ON_3$ - INH) é uma hidrazida do ácido isonicotínico ($C_6H_5NO_2$) (TIBOA 2009) e foi sintetizada pela primeira vez em 1952 por Fox e Gibas (FERNANDES 2006). Dentre uma série de compostos, baseados em hidrazidas de ácido carboxílico, esta foi a mais potente contra o *M. Tuberculosis* (SLAYDEN 2000). Atualmente o INH é utilizado como pró-droga no tratamento da tuberculose e em vivo é ativada através de processos oxidativos catalisados pela enzima KatG (ARGYROU 2007). Essa enzima é endógena ao *Mycobacterium tuberculosis* (METCALFE 2008), entretanto o seu mecanismo de ação ainda não foi totalmente compreendido (ALLAN 1984). Neste sentido é muito importante o desenvolvimento de estudos estruturais desse fármaco, que podem ser realizados através de seus compostos de coordenação (ALLAN 1984) com metais de transição, como por exemplo, alguns metais da primeira série de transição (ABABEY 2010).

A estrutura cristalina do INH foi descrita em 1954 por Jensen (JENSEN 1954), apenas dois anos após a publicação do artigo que relatou a descoberta do composto. Esta estrutura pertence ao sistema ortorrômbico e ao grupo espacial $P2_12_12_1$. O valor médio das distâncias de ligação CC do anel piridínico são em média iguais a 1,390 Å, muito próximos ao apresentado pelo ácido isonicotínico (1,385 Å). Os ângulos de ligação CCC são em média iguais à 120,6°, sendo o menor valor (116 °) formado pelos átomos de carbono onde o átomo central se liga ao grupamento hidrazida. O ângulo CNC no anel piridínico é igual à 116°. A distância C(anel)-C(hidrazida) é igual a 1,48 Å, valor próximo ao apresentado pelo ácido salicílico (1,46 Å) e ao apresentado pelo ácido isonicotínico. A distância de ligação média N-N é igual a 1,410 Å, sendo estipulado que a presença de pares de elétrons não ligantes contribui para o aumento desta ligação, o que pode ser facilmente percebido quando essa distância é comparada à distância apresentada pela hidrazina (1,46-1,47 Å).

Em complexos metálicos descritos na literatura observa-se que o INH pode coordenar-se pela carbonila, pelo nitrogênio terminal da hidrazida ou através de nitrogênio piridínico (Figura 1.18). Como exemplo de composto de coordenação com o centro iônico Cu(II), o complexo $[Cu(Cl_2)(INH)] HCl$, cuja estrutura cristalina foi descrita em 1981 por Hanson (HANSON 1981), a coordenação ocorre pela carbonila e pelo nitrogênio terminal da hidrazida, o que dá origem à um anel de cinco membros. A coordenação pelo nitrogênio do anel piridínico não ocorreu uma vez que o mesmo encontra-se protonado. A coordenação ao íon metálico não alterou significativamente a conformação do ligante, o que pode ser

observado ao se comparar as distâncias e os ângulos interatômicos, aos da estrutura descrita por Jensen (JENSEN 1954). Sabe-se que a complexação do INH ao íon metálico Cu(II) aumenta sua atividade na cura contra a tuberculose (HANSON 1981). Este fato é muito relevante uma vez que o atual tratamento requer, como dito anteriormente, um longo tempo, de aproximadamente seis meses, além de ser acompanhada de muito efeitos colaterais (SOUZA 2005).

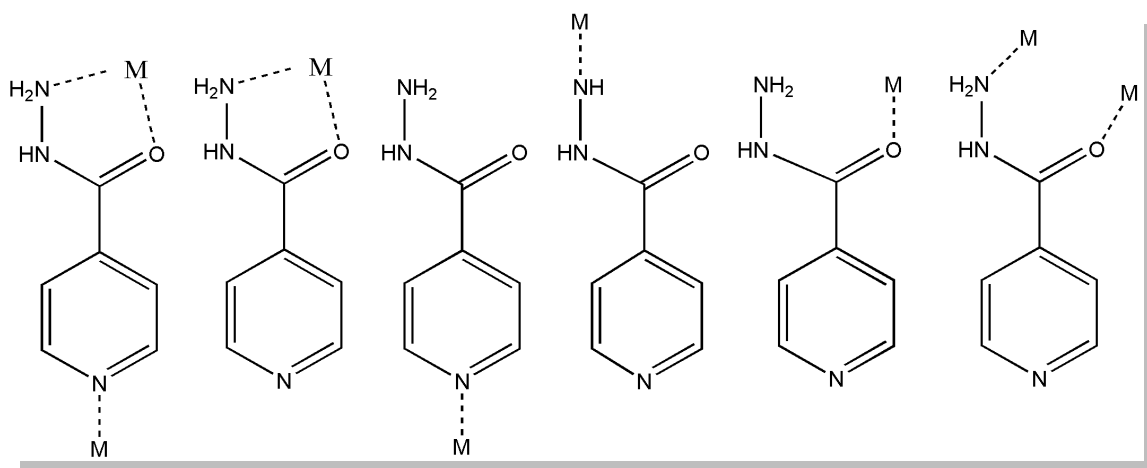


Figura 1.18: Alguns dos modos mais frequentes de coordenação do ligante INH.

Além da técnica de difração de raios X, podem-se encontrar propostas estruturais para os complexos utilizando-se das técnicas de espectroscopia vibracional e eletrônica. Trabalhos descritos em 1984 por Allan e colaboradores (ALLAN 1984), descreveram a síntese e caracterização de complexos formados entre o INH e os metais bivalentes Mn, Fe, Co, Ni, Cu e Zn, com os contra-íons cloreto e brometo, todos apresentaram geometria octaédrica, com exceção dos complexos de Zn(II) e dos complexos de Mn(II) e Fe(II) com o contra-íon cloreto. Nos complexos de Cobre ocorreu uma desprotonação do grupamento amina do ligante e o centro metálico apresentou-se no estado de oxidação 1+.

Em 2009, foi descrita por L. Ababey e colaboradores (KRIZA 2009), a síntese e a caracterização de complexos de INH com os metais bivalentes Cu, Co, Ni, Mn e Zn, onde o contra-íon foi o perclorato. Em todos os complexos propõem-se que o INH tenha coordenado-se através da carbonila e do nitrogênio terminal da amina, onde o centro metálico assumiu geometria octaédrica (Figura 1.19).

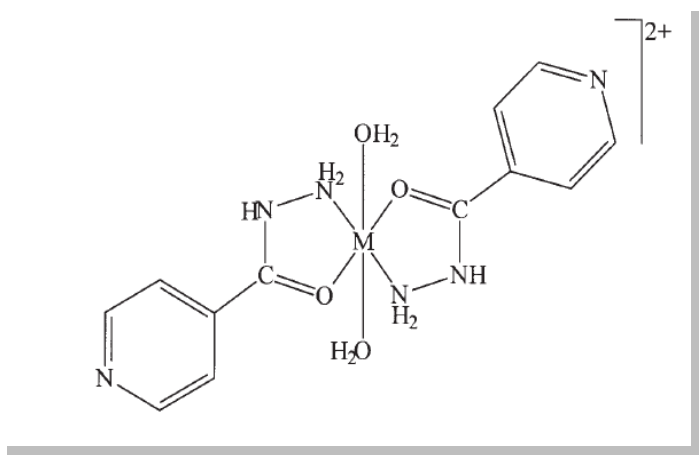


Figura 1.19: Composto de coordenação formado entre o ligante INH e os centros metálicos Cu(II), Co(II), Ni(II), Mn(II) e Zn(II) (KRIZA 2009) .

Dos mesmos autores em 2010, foram descritos em dois novos artigos, a síntese de outros quatro (KRIZA 2010 - A) e cinco (KRIZA 2010 - B) complexos respectivamente com os metais Cu(II), Co(II), Ni(II) e Zn(II), onde o contra-íon foi o sulfato (Figura 1.20) e para os complexos em que o contra-íon foi o acetato os metais utilizados foram os mesmos incluindo o Mn(II) (Figura 1.21). Em todos os casos o INH coordenou-se pelo átomo de oxigênio da carbonila e pelo nitrogênio terminal do grupamento hidrazida, não sendo observada a coordenação pelo nitrogênio do anel. O centro metálico em todos os casos apresentou geometria octaédrica.

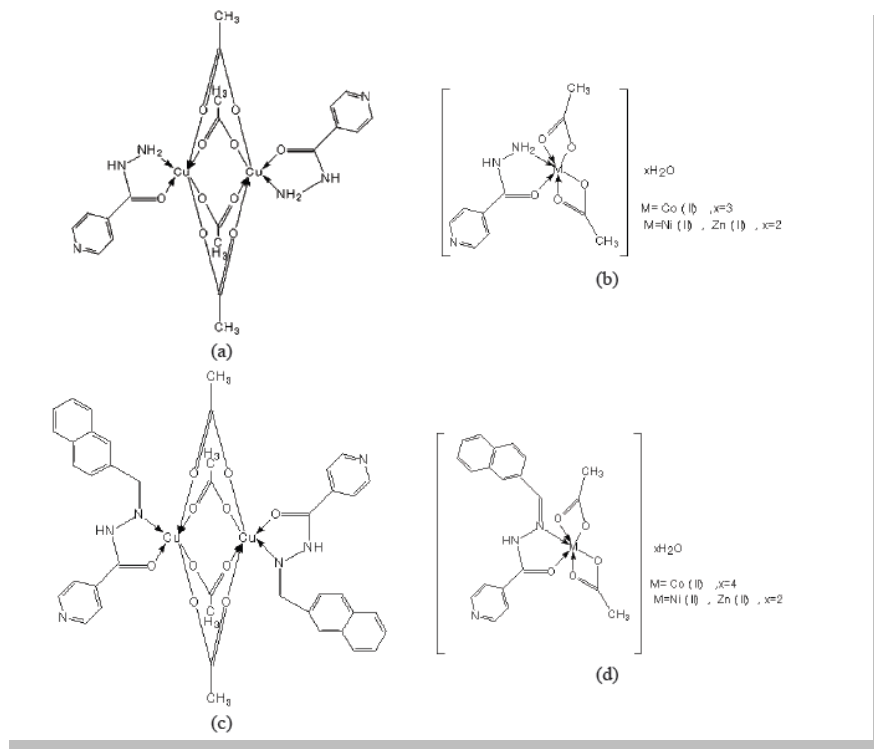


Figura 1.20: Estrutura molecular proposta para os complexos de coordenação formados com o ligante INH e os metais bivalentes Cu, Co, Ni, Zn e Mn (KRIZA 2010 - A).

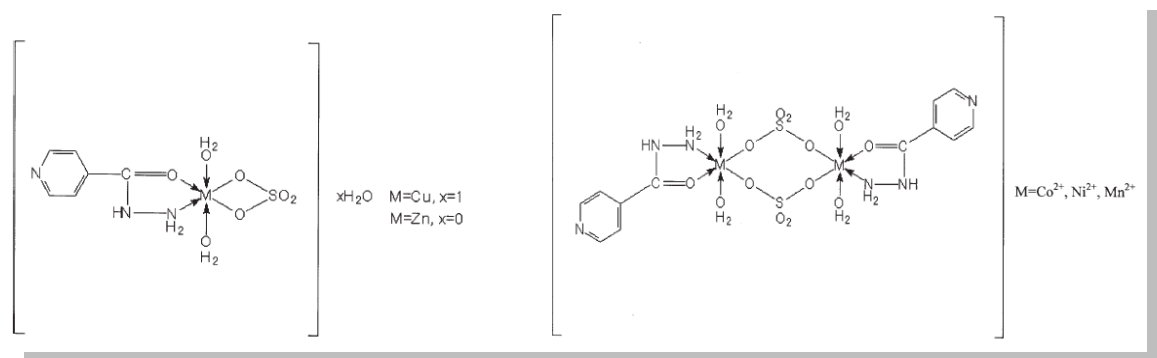


Figura 1.21: Estrutura molecular proposta para os complexos com o ligante INH e os metais bivalentes Cu, Co, Ni e Zn (KRIZA 2010 - B).

Estudos revelam que a isoniazida tem atividade microbiana associada à inibição da síntese de ácidos micólicos, um importante constituinte da parede celular de bactérias. A atividade estaria relacionada com a inibição das enzimas enoil-ACP (ANDRADE 2008), pela formação *in vivo*, de derivados radicalares ou moleculares. Atualmente, muitos trabalhos são desenvolvidos na tentativa de determinar a estrutura do aduto formado entre o fármaco (ou seus derivados) com enzimas ativadoras do processo de resistência à tuberculose, podendo

citar os trabalhos de Argyrou (ARGYROU 2007), que descreveu a estrutura formada entre o radical isonicotinoil com os enoil redutases (NAD^+ e NADP^+), que inibem a síntese de ácidos graxos (FERNANDES 2006). Além deste Metcalfe e colaboradores (CLIVE 2008) determinaram a estrutura do INH com sAPX (soybean ascorbate peroxidase) e CcP (*Saccharomyces cerevisiae*), que apresentam estruturas similares ao KatG (colocar o que é o KatG) e são enzimas capazes de ativar a isoniazida. Estes trabalhos não serão abordados de maneira mais profunda por fugir do interesse do presente trabalho.

1.1.8 ÁCIDO ISONICOTÍNICO (IN)

O ligante isoniazida pode dar origem ao ácido isonicotínico (IN). O IN tem sido apresentado como um ligante versátil altamente coordenante. Este ligante também pode ser empregado na síntese de estruturas supramoleculares, pois pode atuar tanto como doador como receptor nas interações de hidrogênio, também pode formar interações do tipo empacotamento π pela presença de anéis com deslocalização eletrônica. Este ao perder o próton do grupamento carbonila pode originar o íon isonicotinato (INA), que apresenta como modos de coordenação mais comuns as estruturas expostas na Figura 1.22.

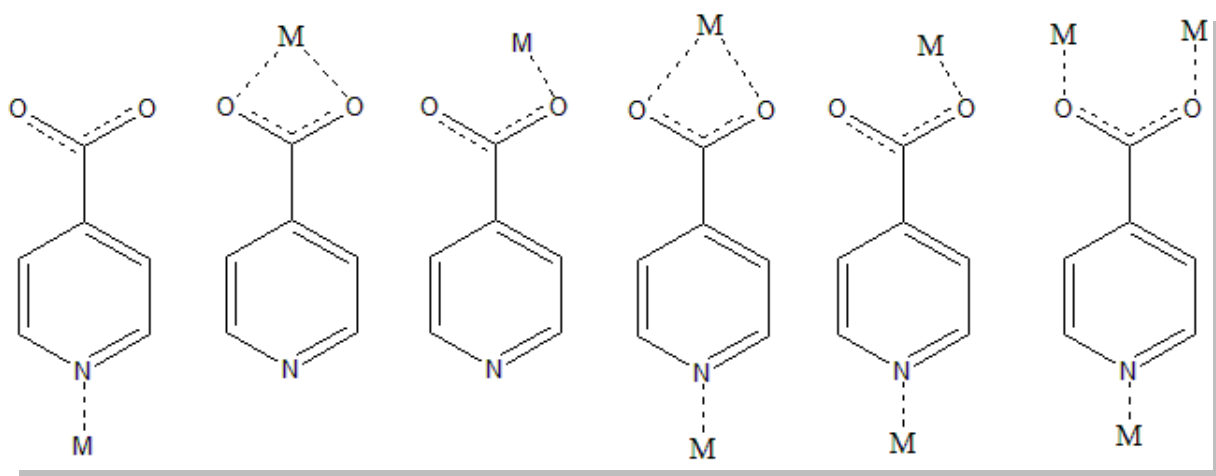


Figura 1.22: Diferentes modos de coordenação do íon isonicotinato (INA).

Na literatura são relatados compostos isoestruturais em que um mol de complexo é formado entre dois mols de íons isonicotinato, um mol de íons bivalentes Mn (HAUPTMANN 2000), Fe (LIU 1999), Co (YAN 2004), Ni (BATTEN 2001), Cu (OKABE

1993), Zn e Cd (SHEN 2002), juntamente com quatro mols de água de coordenação (Figura 1.23). Nesses complexos o ligante INA coordena-se de forma monodentada pelo nitrogênio do anel piridínico. O centro metálico assume geometria octaédrica, posicionando-se no centro de inversão o que faz com que o grupo espacial seja $P\bar{1}$ uma vez que o sistema é triclinico. Não é formado um polímero de coordenação, mas sim um arranjo supramolecular, que se estende por ligações de hidrogênio e empacotamento π .

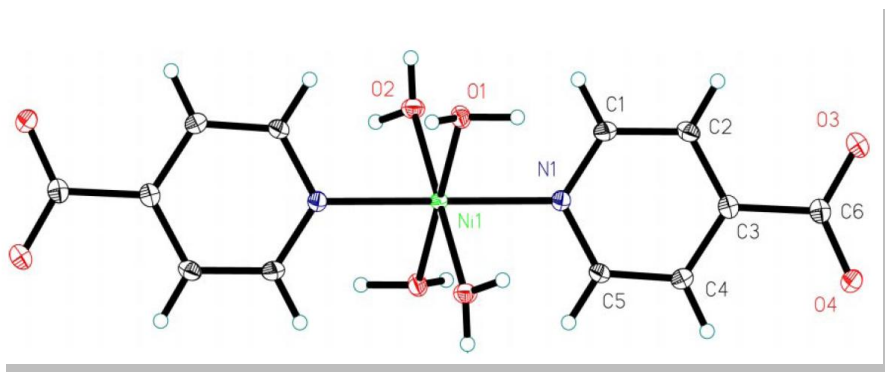


Figura 1.23: Figura Ortep do composto de cordenação formado entre o ligante INA e o centro metálico Ni(II) (BATTEN 2001).

Um caso interessante entre os compostos iso-estruturais citados é o que apresenta como centro metálico Co(II), formado por dois ligantes INA e quatro moléculas de águas, os autores do artigo sugerem que devido à grande distância de ligação entre o centro metálico e dois oxigênios de duas águas desta moléculas são consideradas apenas como água de hidratação, sendo as duas outras consideradas de coordenação (YAN 2004). A diferença entre a distância metal ligante para as moléculas de água de coordenação e de hidratação é de meio angstrom na distância entre o íon metálico Co(II) e o oxigênio da água. O íon metálico situa-se no centro de inversão, com geometria atribuída pelos autores como quadrática plana (Figura 1.24).

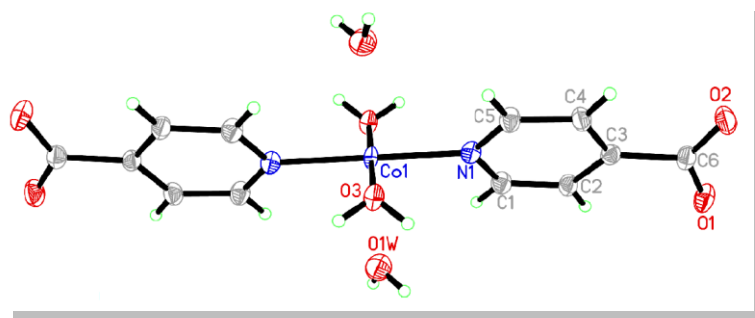


Figura 1.24: Figura Ortep do composto de geometria quadrado planar entre o íon isonicotinato e o íon metálico Co(II) (YAN 2004).

Existem outros exemplos de complexos de Co(II) com o ligante INA, como o composto descrito por H. Hao e colaboradores (HAO 2007). Nesta estrutura o ligante INA coordena-se de forma bidentada, pelo átomo de nitrogênio assim como quelato, pelos átomos de oxigênio, dando origem a um polímero de coordenação bidimensional devido a atuação do INA em ponte. O centro metálico adota geometria octaédrica, situando-se sobre o eixo de ordem dois (Figura 1.25). O sistema cristalino ao qual esta estrutura pertence é o tetragonal e o grupo espacial $P4_32_12$.

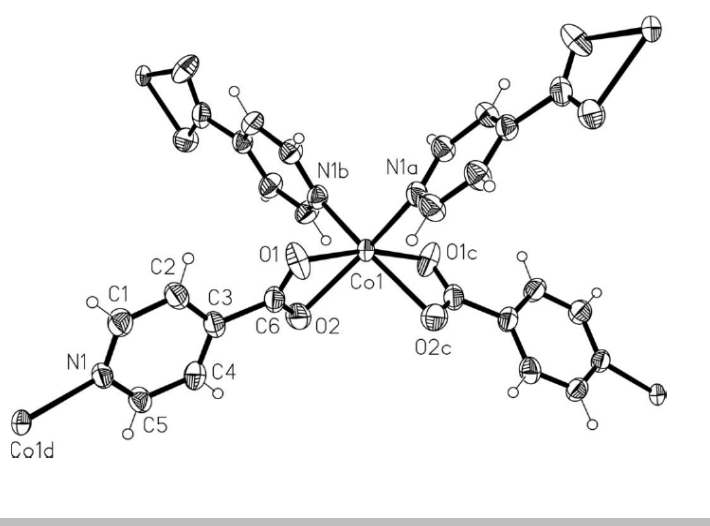


Figura 1.25: Composto octaédrico formado entre o INA e o íon metálico Co(II) (HAO 2007).

O INA vem sendo muito empregado como ligante espaçador na síntese de polímeros de coordenação, pelo fato de possuir sítios coordenantes linearmente opostos e assim atuar em ponte como ligante rígido entre diferentes sítios metálicos, dando origem a compostos contendo microporos. Como exemplo pode-se citar os polímeros sintetizados por L. James e colaboradores (WEI 2004) como demonstrado na Figura 1.26. Nesse trabalho foi verificado

que a utilização do ligante INA que coordena-se em ponte entre centros metálicos de Co(II), dá origem a um polímero tridimensional, contendo cavidades que são ocupadas por moléculas de etanol que com a passagem de N₂ por um período de 1-5h, dá origem a um polímero estruturalmente idêntico ao inicial porém sem as moléculas de solvente, além de ser observada leve contração na distância de ligação metal-metal e modificação no ângulo de torção do anel piridínico.

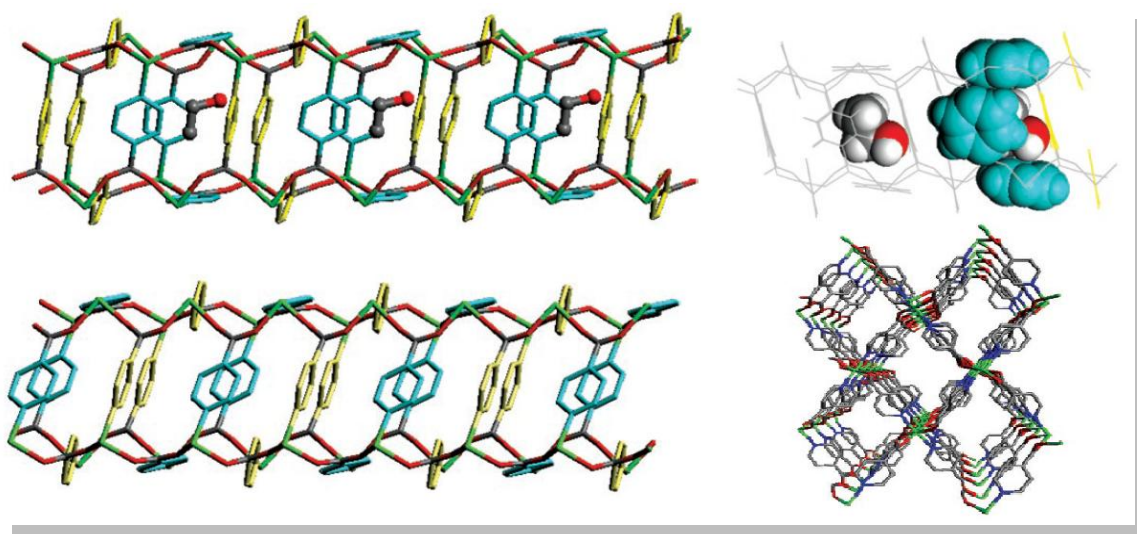


Figura 1.26: Exemplo de estrutura onde o ligante INA atua como ligante espaçador, dando origem a microporos que podem ser preenchidos por gases ou mesmo solvente como no presente citado (WEI 2004).

O ligante INA pode levar a formação de estruturas supramoleculares pela formação de interações de hidrogênio ou mesmo de empacotamento π .

1.2 OBJETIVO

Este projeto tem como objetivo principal o estudo da estrutura cristalina de complexos de ferro(II), cobalto(II), níquel(II), zinco(II) e cobre(II) dos medicamentos isoniazida (INH) e pirazinamida (PZA). Esta investigação buscará o entendimento dos modos de coordenação dos ligantes com os respectivos íons metálicos, a proporção metal:ligante no complexo formado, bem como o estudo das interações intermoleculares que governam o empacotamento cristalino nesses compostos.

Espera-se que, muitos dos compostos de coordenação sintetizados apresentem atividades biológicas eficientes e superiores aos dos ligantes puros. Além disso, objetiva-se que o entendimento das estruturas dos compostos formados possa, futuramente, ajudar na compreensão de como se dá o mecanismo de ação dos presentes fármacos.

CAPÍTULO 2:
DIFRAÇÃO DE RAIOS X POR MONOCRISTAIS

2.1 CARACTERIZAÇÃO ESTRUTURAL

A radiação eletromagnética pode interagir com a matéria e dessa interação é possível obter informações a respeito da estrutura molecular e atômica de vários compostos, possibilitando o desenvolvimento de inúmeros trabalhos de pesquisa, como os cristalográficos, cujo objetivo é obter informações estruturais. A radiação eletromagnética pode ser descrita pela teoria corpuscular ou pelo ponto de vista ondulatório. Como uma onda, a radiação apresenta ciclos periódicos, que se repetem a cada unidade de tempo dada pelo período (T), ou em unidade de espaço, dado pelo comprimento de onda (λ). A quantidade de ciclos, por unidade de tempo, denominado frequência é o que ao variar irá caracterizar diferentes tipos de onda. A radiação é composta por dois campos que oscilam perpendicularmente entre si (Figura 2.1), que são o campo elétrico e o magnético.

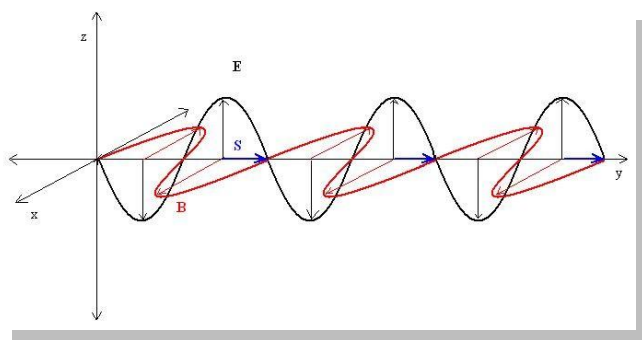


Figura 2.1: Representação das ondas magnética (B) e elétrica (E), que se propagam perpendicularmente, originando a radiação eletromagnética. (INFOESVOLA)

A radiação eletromagnética pode ser gerada por diferentes fontes, naturais ou sintéticas, pode possuir diferentes energias, que é dada matematicamente pela multiplicação de sua frequência pela constante de Planck (Equação 1). Sendo assim é possível ordenar os diferentes tipos de radiação em uma escala crescente de energia, que é comumente denominada de espectro eletromagnético, que está ilustrado na Figura 2.2. Como a frequência é a razão entre a velocidade da luz (c) pelo comprimento de onda (λ) da radiação, pode-se ordenar no espectro eletromagnético, os diferentes tipos de onda, em função dos seus respectivos λ .

$$E = h \times \nu \quad [1]$$

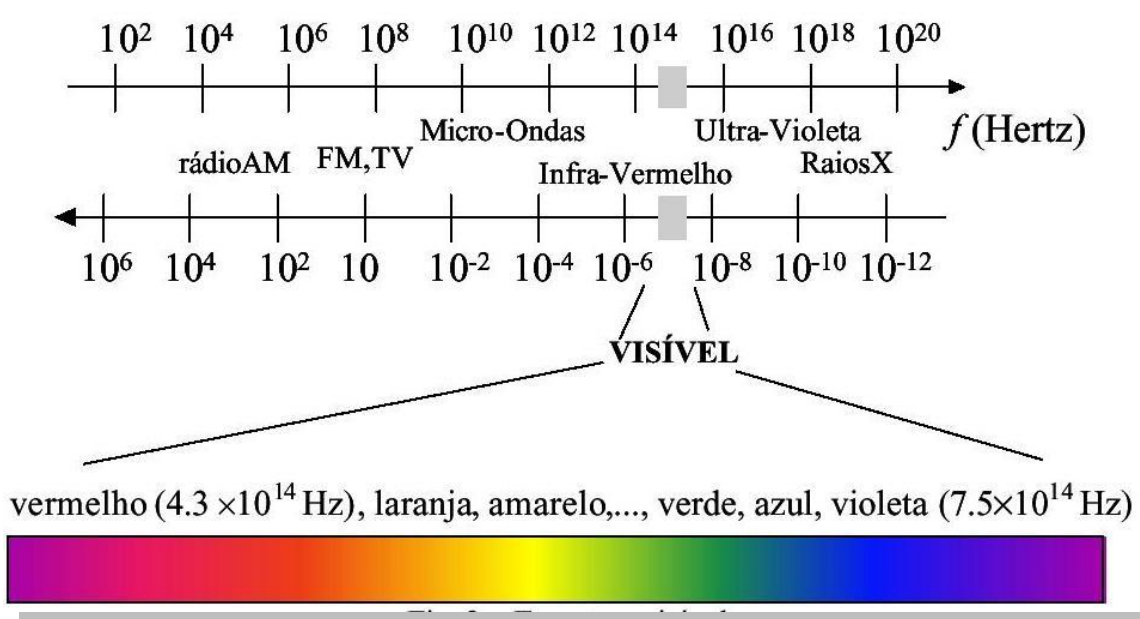


Figura 2.2: Espectro eletromagnético. (HASHIMOTO 2003)

No presente trabalho o interesse está em aplicar a difração de raios X e a espectroscopia vibracional, que são técnicas que se utilizam da interação da radiação com a matéria, para obter informações estruturais de diferentes tipos de materiais. Em cada uma das técnicas, tanto o fenômeno físico quanto o tipo de radiação a ser utilizada são diferentes, mas muito úteis na investigação estrutural de compostos.

2.1.1 CRISTALOGRAFIA

A classificação dos cristais segundo suas diferentes formas definidas por René Just Haüy, foi determinante para que a cristalografia se tornasse uma ciência exata. Essa é a área da ciência que se interessa pelo estudo de arranjos atômicos e moleculares em cristais e se utiliza principalmente da ferramenta da difração para descrição desses arranjos no estado sólido. Nestes estudos podem ser utilizadas as técnicas de difração de

elétrons, nêutrons e de raios X. Estas fornecem informações geométricas como ângulos e distâncias de ligação (DINIZ 2003).

2.1.2 DIFRAÇÃO DE RAIOS X

A difração é um fenômeno físico, em que a radiação eletromagnética, ao encontrar em seu percurso de propagação, uma fenda, tem a sua direção de propagação modificada, entretanto a sua energia permanece inalterada. O fenômeno de difração pode ser entendido como a combinação de espalhamento e interferência. Para que o fenômeno de difração ocorra é imprescindível que o tamanho da fenda por onde a radiação passa, seja da mesma dimensão do comprimento de onda da radiação eletromagnética.

Este fenômeno foi inicialmente estudado por Max Von Laue em 1912, e posteriormente através de estudos de W. L. Bragg. Nessas investigações foi possível perceber que materiais, que possuíam certa organização a longo alcance, como os cristais, funcionavam como redes de difração (LADD 2003) para os raios X, uma vez que os mesmos possuem comprimento de onda da ordem de angstroms. Desta forma, os cristais funcionam como redes de difração, pois as dimensões das ligações químicas dos átomos constituintes do material são da dimensão do comprimento de onda dos raios X.

2.1.3 LEI DE BRAGG

Em 1913 estudos de W. L. Bragg revelaram que era possível prever as direções de espalhamento (2θ) de uma radiação eletromagnética monocromática conhecida, espalhadas por diferentes planos cristalográficos espaçados por uma distância d , em que a combinação das ondas espalhadas dessem origem a superposições construtivas (GIACOVAZZO 2002). Bragg propôs que a diferença de caminho percorrida por dois feixes de raios X espalhados por diferentes centros espalhadores, somente iriam se sobrepor de forma construtiva, caso a diferença de caminho, até o ponto em que ocorre a combinação das ondas, fosse um múltiplo inteiro (n) do comprimento de onda (λ), o

que fica matematicamente enunciado na Equação 2. Os planos espalhadores aqui referidos são os planos de átomos que constituem o cristal, como representado na Figura 2.3. Ao se utilizar um anteparo onde os raios difratados irão incidir, pode-se observar intensidades pontuais no mesmo, que correspondem às superposições construtivas, sendo o conjunto das mesmas, denominado padrão de difração, como o demonstrado na Figura 2.4.

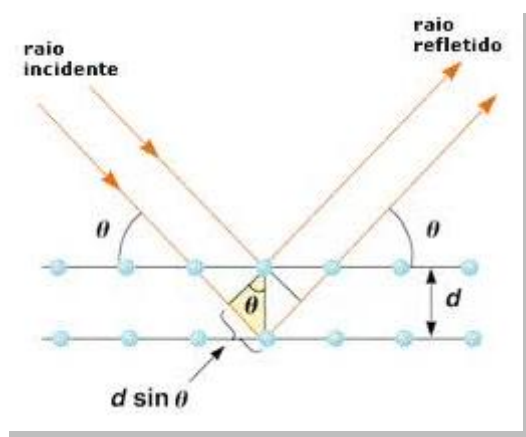


Figura 2.327: Representação da diferença de percurso entre feixes de raios x espalhados por diferentes planos de átomos, que estão separados por uma distância d .
(PORTAL DE ESTUDOS EM QUÍMICA).

$$n\lambda = 2d\sin\theta \quad [2]$$

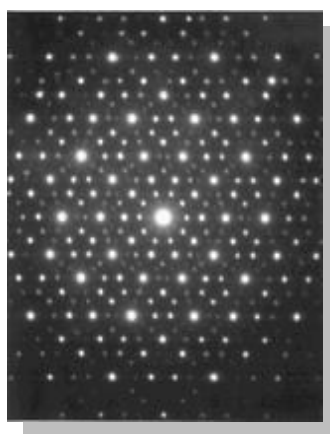


Figura 2.4: Padrão de difração fornecido por uma amostra monocristalina. (STOA WIKI)

2.1.4 EQUAÇÕES DE LAUE

As equações de Laue apresentadas na Equação 3, são uma outra forma de se abordar a lei de Bragg. Pelas equações de Laue é possível determinar os valores de h , k e l , que são sempre números inteiros, e que estão relacionados a máximos construtivos, que por sua vez, darão origem aos pontos de rede do espaço recíproco (WOOLFSON 1997).

$$\begin{aligned} a(\cos \varphi_1 - \cos \varphi_2) &= h\lambda \\ b(\cos \varphi_1 - \cos \varphi_2) &= k\lambda \\ c(\cos \varphi_1 - \cos \varphi_2) &= l\lambda \end{aligned} \quad [3]$$

Cones coaxiais à direção dos centros espalhadores, distanciados periodicamente pela distância \underline{a} (Figura 2.5), no caso de se tratar de um sistema unidimensional, são gerados pela difração de feixes de raios X, que incidem com ângulo φ_1 sobre os centros espalhadores, e são espalhado por um ângulo φ_2 formando superposições construtivas. Os pontos de rede para um sistema tridimensional são aqueles em que as bordas dos cones formados pela difração dos raios X espalhados nas três diferentes direções, se interceptam no espaço recíproco (Figura 2.6). Este conjunto de pontos forma o que é denominado de esfera de Ewald, como ilustrado na Figura 2.6. Os pontos de rede podem definir uma célula unitária deste mesmo espaço que relaciona-se à célula do espaço real através das Equações 4. A célula unitária do espaço recíproco está atrelada à do espaço real, entretanto no espaço real podem existir inúmeras possibilidade de escolha de célula, porém a escolha definida pela comunidade cristalográfica como correta é a de maior simetria. Os eixos cristalográficos \mathbf{a} , \mathbf{b} e \mathbf{c} assim como os respectivos ângulos formados entre os mesmos, α , β e γ , irão delimitar o volume ocupado pela célula unitária no espaço real e os parâmetros \mathbf{a}^* , \mathbf{b}^* , \mathbf{c}^* , α^* , β^* e γ^* definem no espaço recíproco. No espaço recíproco, a célula unitária possui pontos de rede, no real a célula unitária será constituída por moléculas e/ou átomos, que são os centros espalhadores de raios X. É a translação infinita da célula unitária real que dará origem ao cristal. Portanto, um cristal é um sólido que apresenta ordem interna a longo

alcance, possuindo ou não faces externas, e que apresenta intensidades pontuais no padrão de difração de raios X (BEM-ABRAHAM 2007).

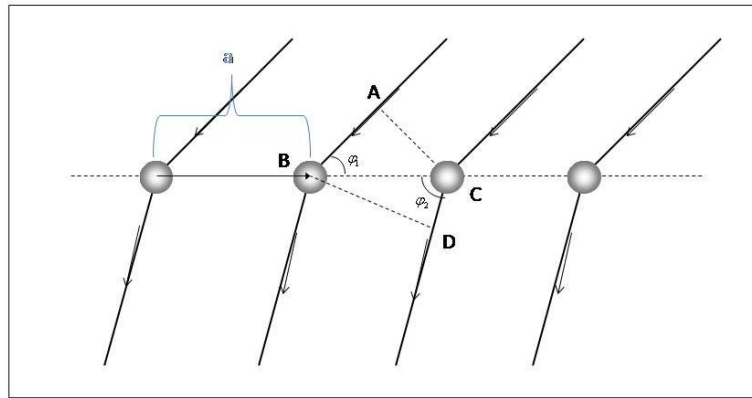


Figura 2.5: Incidência e espalhamento de raios X por uma distribuição unidimensional de átomos, que estão separados por uma distância a um do outro. (WOOLFSON 1997).

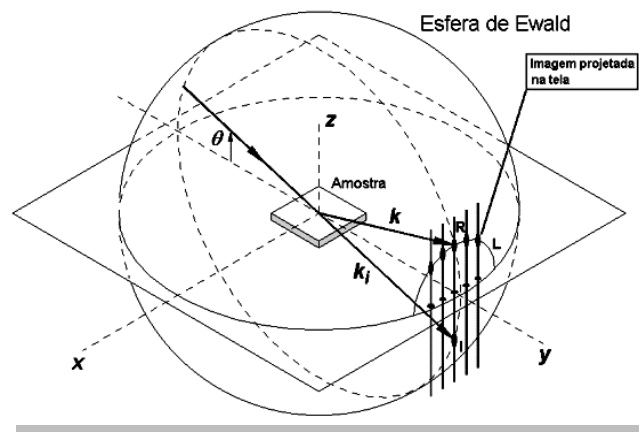


Figura 2.6: Representação dos pontos de superposição construtiva na esfera de Ewald (WOOLFSON 1997).

$$\begin{aligned}
 a.a^* &= 1 & a.b^* &= 0 & a.c^* &= 0 \\
 b.a^* &= 0 & b.b^* &= 1 & b.c^* &= 0 \\
 c.a^* &= 0 & c.b^* &= 0 & c.c^* &= 1
 \end{aligned}
 \tag{4}$$

Os raios X ao incidirem sobre a matéria podem interagir com prótons e elétrons. A relação entre a intensidade da radiação espalhada e a da radiação incidente é dada pela Equação 5. Observa-se que a intensidade da radiação espalhada é inversamente proporcional ao quadrado da massa do centro espalhador (m), assim pode-se entender por que os elétrons interagem mais fortemente com os raios X do que os prótons, que

apresentam massa 1837 vezes maior que os primeiros. Os nêutrons não irão interagir com o campo elétrico, uma vez que não apresentam carga (e), logo a força resultante causada pela oscilação do campo elétrico é nula sobre os mesmos (GIACOVAZZO 2002). Sendo assim, é de se esperar que materiais ricos em elétrons (alta densidade eletrônica), interajam mais com os raios X. A intensidade pontual do padrão de difração está relacionada com o fator de estrutura, que é característico de cada material. O fator de estrutura por sua vez relaciona-se com o fator de espalhamento atômico, e este está relacionado à densidade eletrônica do material.

$$I_e = I_i \frac{e^4}{m^2 r^2 c^4} \text{sen}^2 \varphi \quad [5]$$

Onde I_e é a intensidade da radiação espalhada, I_i é a intensidade da radiação incidente, m a massa r distância, c velocidade da luz, φ é o ângulo que relaciona a radiação espalhada com a incidente.

2.1.5 ESPALHAMENTO DE RAIOS X:

Considerando dois feixes de raios X, que se propagam na direção \vec{S}_0 , cuja função de onda é dada pela Equação 6, cada onda incide sobre um centro espalhador, distantes r um do outro, sendo que o feixe que incide sobre o centro A é espalhado antes que o feixe que incide sobre o centro B. A nova direção dos feixes difratados é dada por \vec{S} , que faz um ângulo igual a 2θ com a direção de incidência, como exposto na Figura 2.7.

$$y = A \cos(2\pi vt) \quad [6]$$

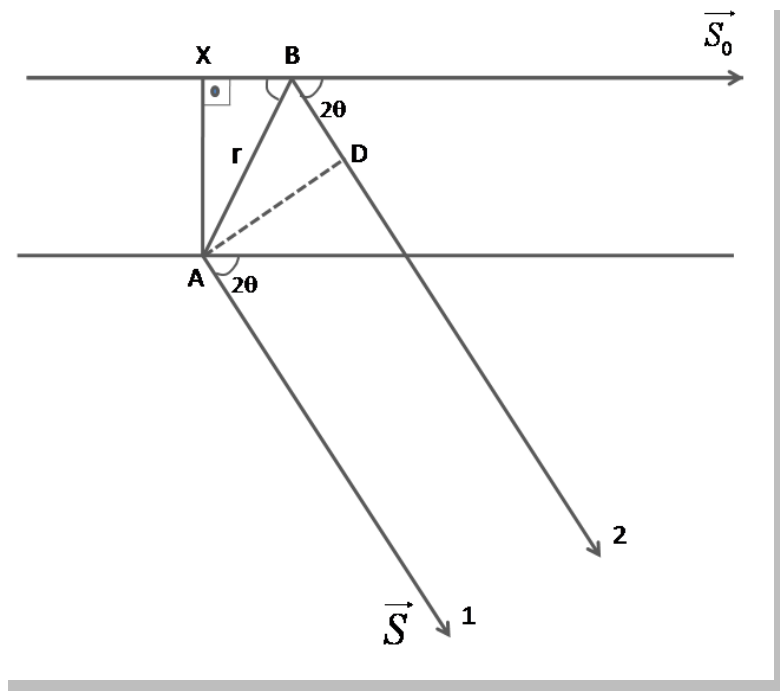


Figura 2.7: Representação do espalhamento de raios X por dois centros espalhadores.

Quando os feixes forem combinados a uma distância muito grande comparada com r , a amplitude final será função da eficiência da interação dos raios X com os centros espalhadores ($f_{2\theta}$), da distância percorrida até o ponto em que as mesmas forem combinadas (D), assim como da diferença de fase apresentada pelos feixes.

A diferença de fase entre as ondas espalhadas por centros distintos é proveniente de dois fatores, do próprio processo de espalhamento (α_e) e da diferença de caminho percorrida pelos feixes, que é dada como a soma das distâncias \overline{XB} com \overline{BD} , esta diferença de fase α_{AB} , é dada pela Equação 7:

$$\alpha_{AB} = 2\pi r \cdot s \quad [7]$$

onde s é dado pela diferença entre as direções de espalhamento e de incidência, divididos pelo comprimento de onda, representado na Equação 8.

$$s = \left(\frac{\hat{S} - \hat{S}_0}{\lambda} \right) \quad [8]$$

A fim de facilitar os cálculos para vários centros espalhadores (j), ao invés de considerá-los aos pares r (distância entre os j centros espalhadores) considera-se a distância dos j centros espalhadores até a origem descrita como r_j . A amplitude da onda espalhada por um conjunto de espalhadores é dada em função da diferença de fase apresentada na combinação das ondas espalhadas pelos mesmos. Para combinação de dois centros espalhadores tem-se (Equação 9):

$$f_2 = f_{20} \frac{A}{D} [\exp(2\pi i \vec{r}_1 \cdot \vec{s}) + \exp(2\pi i \vec{r}_2 \cdot \vec{s})] \quad [9]$$

em que $2\pi i \vec{r}_j \cdot \vec{s}$ é a diferença de fase para cada espalhador e \vec{r}_j é a distância do espalhador até a origem que pode ser dada em coordenadas como descrito na Equação 10.

$$\vec{r}_j = xa + yb + zc \quad [10]$$

Pela condição de Laue, s deve ser tal que obedeça a Equação 11.

$$\begin{aligned} a \cdot s &= h \\ b \cdot s &= k \\ c \cdot s &= l \end{aligned} \quad [11]$$

Assim a equação da combinação de dois feixes espalhados por centros espalhadores iguais, pode ser reescrita como (Equação 12):

$$f_2 = f_{20} \frac{A}{D} [\exp 2\pi i (hx_1 + ky_1 + lz_1) + \exp 2\pi i (hx_2 + ky_2 + lz_2)] \quad [12]$$

Para N' centros espalhadores distintos a combinação das ondas pode ser dada como um somatório em N' (Equação 13):

$$f_{N'} = \sum_{j=1}^{N'} f_{j,2\theta} \frac{A}{D} \exp 2\pi i(hx_j + ky_j + lz_j) \quad [13]$$

Esta equação pode ser interpretada em forma de um diagrama de vetores de fase dado na Figura 2.8.

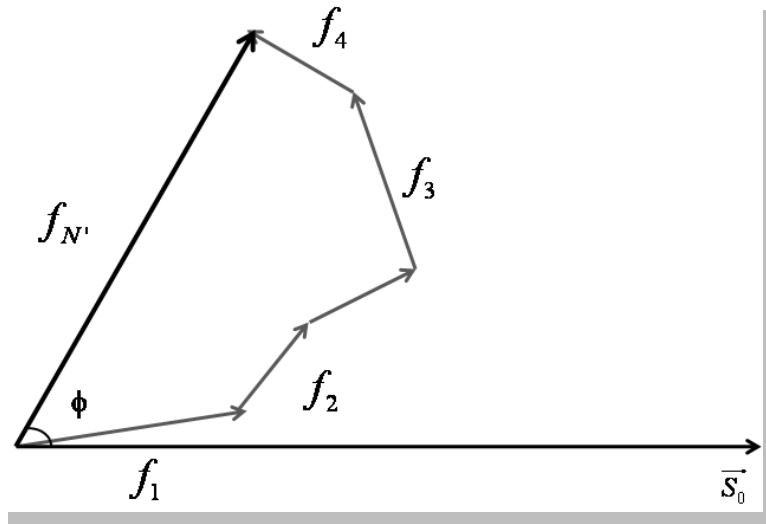


Figura 2.8: Diagrama de fases para quatro centros espalhadores distintos.

O vetor que une o início do primeiro vetor (f_1) até o fim do último vetor (f_4) corresponde à amplitude final da combinação de ondas. E o ângulo ϕ é a diferença de fase entre a direção da radiação incidente com a direção do vetor final ($f_{N'}$). Através do diagrama de fases fica fácil entender que no caso de estruturas que contenham metais pesados, que são ricos em densidade eletrônica e por esse motivo irão espalhar bem os raios X, apresentam os maiores vetores no diagrama e terão uma contribuição maior na fase final (ϕ) do que os demais átomos. Entretanto para aqueles átomos que apresentam baixa densidade eletrônica como átomos de hidrogênio, a influência na fase final será muito pequena. É baseada nesta consideração de que átomos pesados espalham bem, é que se desenvolveu o método dos átomos pesados também conhecido como método de Patterson, para solucionar estruturas (PATTERSON 1934).

2.1.6 FATOR DE ESPALHAMENTO ATÔMICO

Para se avaliar a combinação dos raios X, espalhados em fase pelas células unitárias constituintes da estrutura, denominado fator de estrutura, é preciso determinar qual a contribuição individual de cada átomo, denominado fator de espalhamento atômico (f_a). Esse fator refere-se à eficiência da interação entre os raios X e os átomos de diferentes elementos e a fórmula matemática para o mesmo está apresentada na Equação 14. Esses valores foram estudados e tabelados em função de $\sin\theta/\lambda$, como representado na Figura 2.9, para o caso do átomo de carbono. O fator de espalhamento atômico é função da natureza do átomo (densidade eletrônica), da vibração térmica (que contribui para uma maior ou menor localização da densidade eletrônica) e da direção de espalhamento. Através da Figura 2.9, pode-se perceber que ocorre um decréscimo do fator de espalhamento atômico com o aumento do ângulo de difração (HANSON 1964).

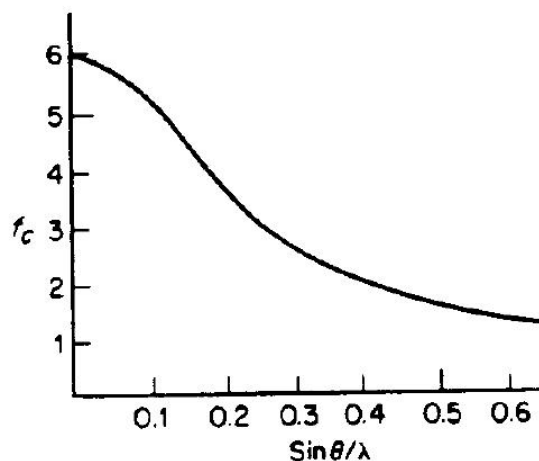


Figura 2.9: Fator de espalhamento atômico em função de $\sin\theta/\lambda$, para o átomo de carbono.(NONATO 1993)

$$f_a(s) = \int \rho(r) \exp(2\pi i r \cdot \vec{s}) d\tau \quad [14]$$

Onde $\rho(r)$ é a densidade eletrônica do átomo.

2.1.7 FATOR DE ESTRUTURA

O fator de estrutura é dado como o somatório de todos os fatores de espalhamento atômico dos N átomos constituintes do material, dado pela Equação 15. Para um volume definido de elétrons (espalhadores) contidos em dr , ocupando a posição $\vec{r}_j = xa + yb + zc$, com a densidade eletrônica correspondente dada por $\rho(r)$, a onda espalhada pelo volume dr tem fase dada por $\exp 2\pi i(hx_j + ky_j + lz_j)$ e a amplitude total da onda espalhada será a integral da densidade eletrônica pelo volume infinitesimal ocupada pelos mesmos (Equação 15).

$$F(r^*) = \int_v \rho(r) \exp 2\pi i(hx_j + ky_j + lz_j) dr = T[\rho(r)] \quad [15]$$

Pode-se perceber que o fator de estrutura nada mais é do que uma função matemática que se apresenta na forma de uma transformada de Fourier da densidade eletrônica. Então é de se esperar que a densidade eletrônica seja facilmente encontrada a partir da transformada de Fourier inversa do fator de estrutura, dada pela Equação 16.

$$\rho(r) = T^{-1}[F(r^*)] \quad [16]$$

É a partir deste ferramental matemático, que se obtêm os sítios atômicos dentro de um arranjo sólido, uma vez que experimentalmente é obtido o fator de estrutura. A energia associada a uma onda é proporcional ao quadrado da amplitude da onda, na difração de raios X a energia é expressa em termos da intensidade da onda espalhada, ou seja, a intensidade da onda espalhada é proporcional ao quadrado do fator de estrutura (Equação 17). Sendo o fator de espalhamento atômico tabelado (HANSON 1964), através de cálculos estabelecidos por softwares, determinam-se as posições atômicas na estrutura cristalina.

$$I \propto |F|^2 \quad [17]$$

Entretanto durante o processo de difração a fase das ondas que são combinadas é perdida, o que é conhecido como problema das fases. Para solucionar este problema, pode-se utilizar o método do átomo pesado (EGERT 1983), utilizado para estruturas com átomos metálicos, que são aqueles de alta densidade eletrônica (NONATO 1993), ou os métodos diretos (GIACOVAZZO 2002), utilizado principalmente para estruturas, em que estejam presentes, apenas átomos leves.

2.1.8 SOLUÇÃO E REFINAMENTO

A interpretação do padrão de difração é de grande utilidade nos estudos estruturais tanto de compostos orgânicos como de compostos inorgânicos. O refinamento de uma estrutura tem como objetivo, determinar os sítios de ocupação dos átomos constituintes do sólido. Este é um processo dinâmico que pode ser resumidamente explicado como um processo em que a cada ciclo, compara-se o fator de estrutura observado experimentalmente, com o fator de estrutura calculado através de dados fornecidos pelo analista.

Atualmente existem inúmeros softwares de livre acesso disponíveis para o tratamento dos dados de difração de raios X, que servem tanto para a solução da estrutura (determinação da fase - ϕ) e refinamento (determinação das posições atômicas), como no auxílio para a visualização das estruturas de pequenas e macro moléculas. Para a solução e refinamento pode-se citar os programas JANA (PETRICEK 2006), CRYSTALS (BETTERIDGE 2003), DIRDIF (PARTHASARATHI 1983), SIR (BURLA 1989) e SHELX (SHELDRICK 1997). Enquanto que alguns dos programas utilizados para a visualização são, KPLOT (HUNDT 1979), OLEX2 (DOLOMANOV 2003), STRUPLO (FISCHER 1985), TOPOS (LUDWING 2001), Mercury (MACRAE 2006) e ORTEP (FARRUGIA 1997), sendo estes dois últimos os mais utilizados. Existem inúmeros softwares com aplicações cristalográficas, como apresentado na terceira edição da lista divulgada pela União Internacional de Cristalografia (IUCR-Word List o Crystallography Computer Programs)

O processo de determinar as posições atômicas pode ser simplificado em três partes. A primeira delas consiste em combinar os parâmetros de rede fornecidos pelo software do difratograma, o arquivo denominado hkl, que apresenta os

índices de Miller das reflexões observadas no espaço recíproco com as respectivas intensidades, com fatores de espalhamento atômicos, que são informados pelo analista para que seja determinada a simetria presente no empacotamento sólido, como eixos, planos especulares, simples ou de deslizamento, entre outros elementos que combinados dão origem a um grupo espacial dentre as 230 possibilidades. Na segunda parte do processo consiste em encontrar a fase (ϕ), e a terceira e última consiste no processo dinâmico que a cada ciclo compara o fator de estrutura observado com o fator de estrutura calculado, através de informações do analista, ciclo este que perdura até que a convergência seja conseguida. Pode-se resumir o processo de determinação estrutural de uma amostra monocristalina como exposto no fluxograma da figura 2.10. Este Fluxograma segue os programas constituintes do pacote distribuído pela Bruker.

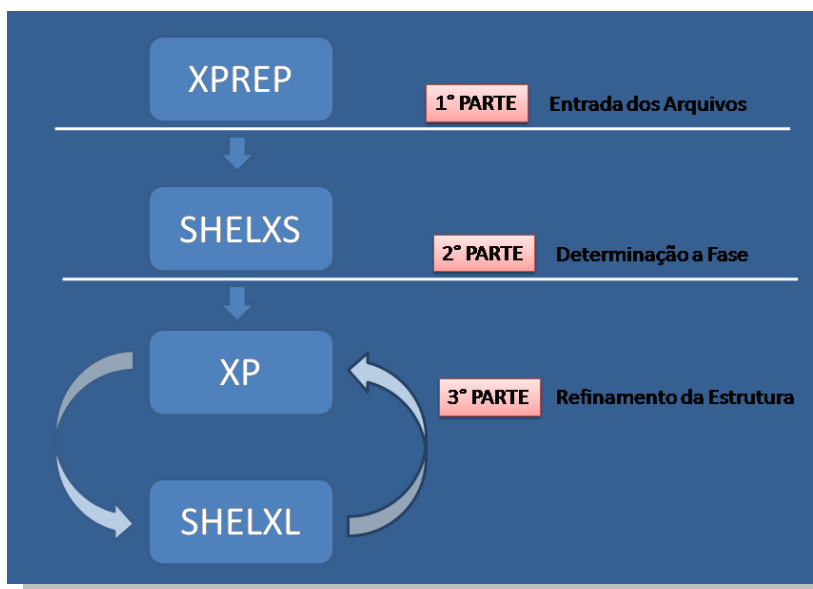


Figura 2.10: Seqüência do refinamento, para o programa SHELXT.(SHELDRICK 1997).

O refinamento converge sempre que o fator de estrutura calculado se aproxima do observado. Para se avaliar a convergência, parâmetros estatísticos são utilizados, como o coeficiente de correlação, R , o coeficiente de correlação ponderado, wR , e a qualidade do ajuste S , cujas respectivas Equações são 18, 19 e 20:

$$R = \frac{\sum |F_o| - |F_c|}{\sum |F_o|} \quad [18]$$

$$wR = \left(\frac{\sum [w(F_o^2 - F_c^2)^2]}{\sum w(F_o^2)^2} \right)^{\frac{1}{2}} \quad [19]$$

$$S = \left\{ \frac{\sum [w(F_o^2 - F_c^2)^2]}{(n - p)} \right\}^{\frac{1}{2}} \quad [20]$$

em que F_o , é o fator de estrutura observado e F_c , o fator de estrutura calculado, que estão relacionados aos átomos constituintes da estrutura; w , o peso dado para as reflexões; n , o número de reflexões utilizadas no refinamento e p , o número de parâmetros refinados. Um bom refinamento é obtido quando: R for menor que 0,05; wR for menor que 0,15 e S se aproximar de 1. Os softwares implementados na resolução de estruturas utilizam os métodos dos mínimos quadrados, para resolver o sistema de incógnitas sobre determinado, e assim obter como solução os melhores valores das coordenadas atômicas, assim como os fatores de vibração térmica.

CAPÍTULO 3:
SISTEMA EXPERIMENTAL

CONSIDERAÇÕES GERAIS:

Nesta seção, serão apresentados os reagentes utilizados e, posteriormente, as rotas sintéticas adotadas na síntese de cada um dos onze compostos de coordenação com os centros metálicos Fe(II) Co(II), Ni(II), Cu(II) e Zn(II) e os fármacos PZA e INH. Depois, serão descritos os modelos dos equipamentos utilizados nas caracterizações e o protocolo utilizado na realização dos ensaios biológicos. Foram sintetizadas duas séries de complexos que foram divididos de acordo com o fármaco utilizado: na primeira série utilizou-se o ligante pirazinamida (PZA), que são apresentados na seção 3.1.1 e na segunda série utilizou-se o ligante isoniazida (INH), que serão apresentados nas seções 3.1.2 e 3.1.3.

REAGENTES

Todos os reagentes empregados nas sínteses foram adquiridos de fontes comerciais e utilizados sem qualquer tipo de purificação ou tratamento prévio. Os ligantes, assim como os sais metálicos, são comerciais Aldrich, com exceção do cloreto de cobalto(II) hexaidratado que é da Vetec, e o nitrato de níquel(II) hexaidratado, da Ecibra, sendo todos especificados como de alto teor de pureza, assim como os solventes, que são comerciais Vetec.

3.1. SÍNTESES

3.1.1 SÍNTESE DOS COMPLEXOS CONTENDO O LIGANTE PIRAZINAMIDA (PZA) COM PERCLORATO COMO CONTRA-ÍON:

A fim de realizar um estudo estrutural dos complexos contendo o ligante PZA, foram empregadas nas rotas sintéticas as mesmas condições, como, sais metálicos, que

no caso foi o perclorato dos respectivos íons metálicos, assim como mesma estequiometria metal-ligante, igual a 1:1, além do mesmo solvente, que foi o metanol. Estas sínteses foram resumidas no esquema da Figura 3.1. O produto obtido recebe a nomenclatura genérica de PZAM(ClO₄)₂.

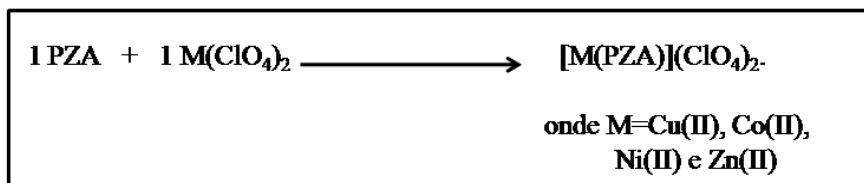


Figura 3.1: Esquema das sínteses dos complexos contendo o ligante PZA em que o contra-íon é o ânion perclorato.

Solubilizado em metanol (10 mL) 1mmol do ligante PZA, adicionou-se sobre essa solução incolor 1mmol de perclorato dos respectivos sais metálicos de Co(II), Ni(II), Cu(II) e Zn(II) hexaidratados, obtendo-se uma soluções límpidas de coloração rosa, verde, azul e incolor, respectivamente. Rotaevaporou-se as soluções em que os íons metálicos eram cobalto, níquel e zinco, obetendo-se respectivamente precipitados de coloração rosa, verde e branco, que foram analisados pela difração de raios X de policristais. A solução azul com o íon metálico Cu(II) foi deixada em repouso e após um período de nove dias observou-se a formação de cristais de coloração marrom-esverdeada, adequados para a caracterização por difração de raios X de monocristal.

3.1.2 SÍNTESE DOS COMPLEXOS DE ISONICOTINATO (SINTETIZADOS A PARTIR DO LIGANTE ISONIAZIDA, INH), COM OS ÍONS METÁLICOS Co(II), Ni(II) e Zn(II):

As sínteses dos complexos formados a partir da isoniazida (INH) com os íons metálicos cobalto(II), níquel(II) e zinco(II) foram realizadas solubilizando-se 1 mmol do ligante INH, assim como 1 mmol dos respectivos cloretos metálicos (todos hexaidratados, com exceção do cloreto de zinco, que era anidro.) em 6 mL de uma mistura água/etanol na proporção volumétrica de 1:1 (Figura 3.2). A solução do ligante, inicialmente incolor, ao ser misturada com as soluções dos sais dos respectivos metais,

apresentou colorações rosa - avermelhada para Co(II), verde para Ni(II), e manteve-se incolor para Zn(II), não sendo observada a formação de precipitado. A mistura foi acondicionada em um recipiente de teflon, que foi inserido em uma autoclave, levada a aquecimento em uma estufa a 120 °C por um período de três dias, após o qual o resfriamento até a temperatura de equilíbrio com a temperatura ambiente, se deu devido ao desligamento da estufa. Ao final do processo, foram recolhidos monocristais adequados para a análise por difração de raios X, que foram nomeados genericamente como INAM.

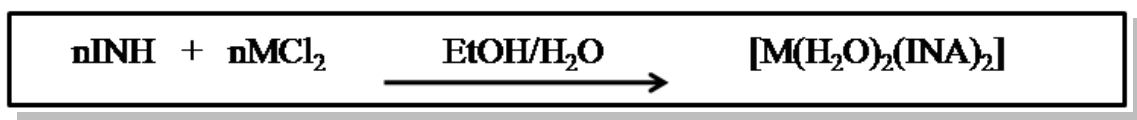


Figura 3.2: Esquema das sínteses dos complexos em que se partiu do ligante INH e foram utilizados como contra-íons dos sais metálicos os ânions cloreto.

3.1.3 SÍNTESE DOS COMPLEXOS CONTENDO O LIGANTE ISONIAZIDA (INH) COM OS CENTROS METÁLICOS Fe(II), Co(II), Ni(II) E Zn(II) E OS RESPECTIVOS CONTRA-ÍONS:

3.1.3.1 INH COM Zn(II): $[\text{Zn}(\text{INH})_2](\text{ClO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$

Realizou-se a solubilização de 1 mmol do ligante INH, assim como de 1 mmol de perclorato de zinco hexaidratado, em uma mistura com relação volumétrica 1:1 de água e etanol, obtendo-se duas soluções incolores de volume aproximadamente igual a 6 mL. As duas soluções foram adicionadas em um recipiente de teflon, que foi inserido em uma autoclave. Durante o período de três dias, a mistura foi aquecida a uma temperatura constante de 120 °C, após o qual o resfriamento até a temperatura de equilíbrio com a temperatura ambiente, se deu devido ao desligamento da estufa. Ao recolher o material, observou-se a formação de uma solução límpida e incolor, que foi deixada em repouso por um período de sete dias. Ao final do processo, observou-se a formação de monocristais adequados para a análise por difração de raios X.

3.1.3.2 INH COM Fe(II): $[\text{Fe}(\text{H}_2\text{O})_2(\text{INH})]\text{SO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$

Realizou-se a solubilização de 1mmol do ligante INH em uma mistura com proporção volumétrica de 1:1 de água e etanol, enquanto 1 mmol de sulfato ferroso heptaidratado foi solubilizado em água quente (35 °C), obtendo-se duas soluções, respectivamente, incolor e amarela. As duas soluções foram acondicionadas em um recipiente de teflon, que foi inserido em uma autoclave, a qual, durante o período de três dias, foi aquecida em uma estufa, a 120°C, após o qual o resfriamento até a temperatura de equilíbrio com a temperatura ambiente, se deu devido ao desligamento da estufa. Após este período, recolheu-se um precipitado de coloração amarelo-ouro.

3.1.3.3 INH COM Co(II): $[\text{Co}(\text{H}_2\text{O})_2\text{Cl}_2(\text{INH})] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$

Realizou-se a solubilização de 1 mmol do ligante INH em 15 mL de metanol a 30 °C, obtendo-se uma solução incolor. Adicionou-se sobre esta solução a massa correspondente a 1mmol de cloreto de cobalto(II) hexaidratado, obtendo-se uma solução inicialmente azul que, após agitação magnética, tornou-se roxa. Após um dia de repouso, observou-se a formação de um precipitado de coloração rosa.

3.1.3.4 INH COM Ni(II): $[\text{Ni}(\text{H}_2\text{O})_2(\text{INH})_2](\text{NO}_3)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$

Realizou-se a solubilização de 1 mmol do ligante INH em 10 mL de metanol a 30 °C, obtendo-se uma solução incolor. Adicionou-se sobre esta solução a massa correspondente a 1 mmol de nitrato de níquel(II) hexaidratado, obtendo-se precipitado de coloração verde.

3.2 INSTRUMENTAÇÃO

3.2.1 ANÁLISE ELEMENTAR DE CARBONO, HIDROGÊNIO E NITROGÊNIO (CHN):

As Análises dos teores percentuais de C, H e N (CHN) foram realizadas nos equipamentos Perkin-Elmer 2400, na central analítica da Universidade de São Paulo, e no modelo EA 1110, da CE Instruments, em colaboração com a PUC-Rio.

3.2.2 ANÁLISE TERMOGRAVIMÉTRICA:

Os dados das análises térmicas (TG) foram coletados nos equipamentos da TA Instruments, um SDT – 2960, em colaboração com a PUC-Rio, e também em um Shimadzu TG-60, em colaboração com a Professora Maria Irene Yoshida, do Departamento de Química da Universidade Federal de Minas Gerais. As amostras foram acondicionadas em cadinho de alumina, aquecidas a 5 e 10 °C / min da temperatura ambiente até 800 °C, respectivamente no equipamentos SDT e TG-60, em uma atmosfera dinâmica de ar (vazão = 100 mL / min).

3.2.3 ANÁLISE DE ESPECTROSCOPIA VIBRACIONAL:

Os espectros de absorção vibracional na região do infravermelho foram registrados nos equipamentos FT-IR Bomem MB102, como utilizando o modelo 2000 FT-IR, da Perkin Elmer, sendo este último da PUC-Rio. Todas as medidas foram feitas na região de 3500-400 cm^{-1} com uma média de 128 varreduras e 4 cm^{-1} de resolução espectral, utilizando como suporte pastilhas de KBr.

As análises de espectroscopia Raman foram realizadas utilizando um instrumento Bruker RFS 100 equipado com um laser Nd^{3+} / YAG operando em 1064

nm, no infravermelho próximo, e um detector CCD resfriado com nitrogênio líquido, com uma média de 256 acumulações e 4 cm^{-1} de resolução espectral.

3.2.4 ANÁLISE DE DIFRAÇÃO DE RAIOS X:

3.2.4.1 AMOSTRAS MONOCRISTALINAS:

Os dados de difração de raios X de monocristais do composto $\text{PZACu}(\text{ClO}_4)_2$ foram coletados no difratômetro Bruker Kappa CCD, com radiação $\text{K}\alpha\text{Mo}$ ($\lambda = 0,71073 \text{ \AA}$), à temperatura ambiente, no Laboratório de Cristalografia (LDRX) do Instituto de Física da Universidade Federal Fluminense. A coleta dos dados, a redução e o refinamento da célula unitária foram realizados utilizando-se os programas COLLECT (ERAF-NONIUS 1997-2000) EVALCCD (DUISENBERG 1992) e DIRAX (DUISENBERG 2003), respectivamente. Os compostos INACo , INANi , INAZn e INHZn foram medidos em um difratômetro Oxford GEMINI A Ultra com detector CCD, utilizando radiação $\text{K}\alpha\text{Mo}$ ($\lambda = 0,71073 \text{ \AA}$), em temperatura ambiente (298 K). Para coleta dos dados, redução e refinamento das células unitárias, utilizou-se o programa CrysAlis RED, Oxford diffraction Ltda – Versão 1.171.32.38 (CrysAlis). Este equipamento encontra-se no Laboratório de Cristalografia (LabCri) do Departamento de Física da Universidade Federal de Minas Gerais. As estruturas foram resolvidas e refinadas utilizando-se o programa SHELXL-97 (SHELDRICK 1997). O parâmetro empírico x de correção de extinção isotrópica foi refinado de acordo com o método descrito por Larson (LARSON 1970). Foi aplicada a correção de absorção multiscan (BLESSING 1995). Foram atribuídos os parâmetros de deslocamento anisotrópico a todos os átomos não-hidrogenóides. Átomos de hidrogênio foram localizados a partir dos mapas da diferença de Fourier e os parâmetros de deslocamento isotrópico foram refinados em grupo ou fixados.

3.2.4.2 AMOSTRAS POLICRISTALINAS:

As amostras foram analisadas à temperatura ambiente em um difratômetro Rigaku – Geiger Flex, com tubo de cobre ($K_{\alpha} = 1,54056 \text{ \AA}$), monocromador de grafite e geometria de Bragg-Brentano, no Laboratório de Cristalografia do Departamento de Física da UFMG. As fendas utilizadas em todas as medidas foram DS = 1°, SS = 1°, RS = 0,6° e RSm = 0,8°. A tensão aplicada foi de 40 kV e a corrente de 30 mA. As medidas foram realizadas na região de 5 a 75° em 2θ , com passo angular de 0,05° e tempo de contagem de 1 segundo por passo angular.

3.3 TESTES BIOLÓGICOS:

Artemia sp é um crustáceo que vive em lagos de água salgada e salinas de todo o mundo. Por ser amplamente utilizada como alimento vivo para peixes e outros crustáceos, seus ovos podem ser encontrados com facilidade em lojas de aquaristas. Seu ciclo de vida relativamente curto favorece seu uso em testes de toxicidade aguda e crônica. O ensaio de toxicidade aguda com *Artemia sp* é um teste rápido, de baixo custo, eficiente e que requer uma pequena quantidade de amostra (2 – 20 mg). A simplicidade desse teste, que não requer métodos assépticos, nem equipamentos especiais, favorece sua utilização rotineira, podendo ser desenvolvido no próprio laboratório. McLaughlin e colaboradores relatam que esse ensaio tem boa correlação com atividade citotóxica em alguns tumores humanos sólidos (MEYER 1982). Os mesmos autores observaram que os valores de ED₅₀ encontrados para citotoxicidade, em geral, eram 1/10 dos valores de LC₅₀ encontrados nos testes realizados com *Artemia sp*, sugerindo que tal teste pode ser utilizado como uma primeira análise do potencial citotóxico de novos compostos. Estes testes foram realizados em colaboração com a Prof^a. Dra. Roberta Lourenço Ziolli (ZIOLLI 2008).

Após o período de incubação, os organismos-testes (náuplios de *Artemia sp*) foram expostos às drogas de interesse por 48 horas, utilizando-se tubos de ensaio graduados, cada um contendo 10 náuplios de *Artemia sp*, previamente selecionados. Os testes foram feitos em triplicata para cada concentração de cada composto. Cada droga

foi testada, no mínimo, três vezes, totalizando um mínimo de 9 ensaios por concentração do composto. Determinou-se a faixa de concentração a ser testada, buscando sempre a maior concentração em que se observasse 0% de mortalidade e a menor concentração em que se deflagrasse 100% de mortalidade. As demais concentrações foram distribuídas dentro desse limite, de modo a obter a $CL_{50; 48h}$ (concentração letal para 50% da população em 48h) do composto testado. Os testes para o controle também foram realizados em triplicata. Os controles foram utilizados também para se ter certeza de que a mortalidade observada nos náuplios de *Artemia sp* foi resultante da toxicidade aos compostos e não devido à falta de alimentação. Após 48 horas de exposição foi realizada a contagem de náuplios vivos e mortos, sendo considerados vivos todos aqueles que apresentassem qualquer tipo de movimento quando observados próximos a uma fonte luminosa por 10 segundos. Só foram considerados válidos os testes nos quais o controle apresentou uma mortalidade igual ou inferior a 10 % da população. Os resultados foram submetidos a tratamento estatístico utilizando o ROBIT, o qual forneceu os valores de $CL_{50; 48h}$. (ZIOLLI 2008)

CAPÍTULO 4:
RESULTADOS E DISCUSSÕES

CONSIDERAÇÕES GERAIS:

Neste capítulo, serão apresentados os resultados das caracterizações realizadas, assim como as discussões a respeito dos dados obtidos para os complexos sintetizados segundo descrito no capítulo 3. Todos os complexos foram caracterizados pelas técnicas de espectroscopia vibracional (infravermelho e Raman), análise elementar de CHN, e por termogravimetria (com exceção dos complexos metálicos que se apresentaram explosivos ao aquecimento). Nos casos em que se obtiveram monocristais, utilizou-se a difração de raios X. Enquanto que para os complexos de PZA com os centros metálicos Co(II), Ni(II) e Zn(II), em que o ânion foi o perclorato, realizou-se análise por difração de raios X de policristais. Na mesma ordem em que as técnicas de caracterização foram citadas, serão expostas na discussão dos resultados.

4.1 COMPLEXOS CONTENDO O LIGANTE PIRAZINAMIDA (PZA):

4.1.1 [Cu(PZA)₂](ClO₄)₂:

Nas Figuras 4.1 e 4.2 encontram-se, respectivamente, os espectros na região do infravermelho e Raman tanto do ligante livre PZA como do complexo formado com o íon metálico cobre(II). Na Tabela 4.1, estão presentes as principais bandas assim como suas respectivas intensidades relativas, juntamente com as prováveis atribuições de alguns modos vibracionais, tanto para o ligante PZA como para o complexo.

Ao comparar o modo referente ao estiramento da carbonila, para o ligante livre e para o complexo [Cu(PZA)₂](ClO₄)₂, no espectro na região do infravermelho, observa-se um deslocamento para menores números de onda, o que pode ser um indício de que a coordenação do ligante PZA tenha ocorrido pelo oxigênio do grupamento amida. Outro resultado interessante obtido através da análise espectroscópica Raman, seria a coordenação do ligante pelo átomo de nitrogênio do anel, uma vez que o modo $\nu(\text{CN})$ sofre um deslocamento para maiores números de onda, $\Delta\bar{\nu} = + 27 \text{ cm}^{-1}$, o que vem

sendo apontado como indício de coordenação pelo nitrogênio em anéis heterocíclicos (CORRÊA 2007). Entretanto, apenas com base nos dados espectroscópicos não é possível confirmar por quais dos átomos de nitrogênio do anel, isto é, alfa ou delta tenha ocorrido a coordenação. A pequena variação dos modos atribuídos aos estiramentos simétricos NH (do grupamento NH_2), que se encontram dentro do erro associado ao aparelho, seriam indício da não coordenação do nitrogênio do grupo amida ao centro metálico. O modo atribuído ao estiramento assimétrico apresenta um deslocamento para maiores números de onda no espectro na região do infravermelho, o que não necessariamente relaciona-se à coordenação, uma vez que a presença de interações de hidrogênio intra ou intermoleculares pode ocasionar variações na força da ligação N-H, levando a pequenas variações no número de onda atribuído ao modo de estiramento da mesma.

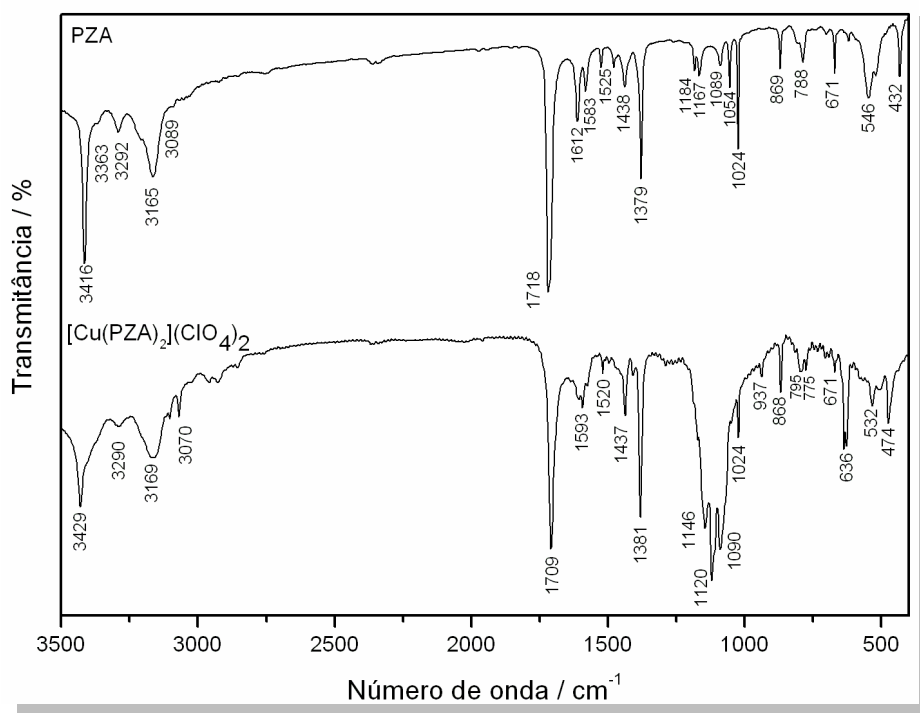


Figura 4.1: Espectros na região do infravermelho do ligante PZA e do complexo $[\text{Cu}(\text{PZA})_2](\text{ClO}_4)_2$.

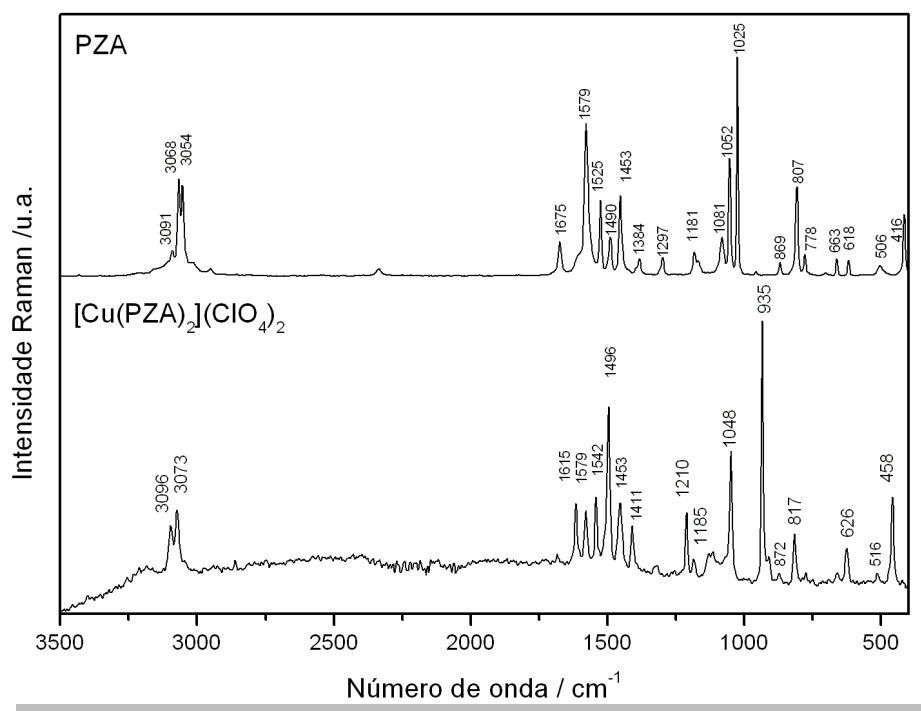


Figura 4.2: Espectros Raman do ligante livre PZA e do complexo $[\text{Cu}(\text{PZA})_2](\text{ClO}_4)_2$.

Tabela 4.1: Prováveis Atribuições de alguns modos vibracionais, infravermelho e Raman, para o ligante PZA e para o complexo $[\text{Cu}(\text{PZA})_2](\text{ClO}_4)_2$ (CHIS 2005) (AKYUZ 2003; AKYUZ 2007).

PZA		$[\text{Cu}(\text{PZA})_2](\text{ClO}_4)_2$		Atribuição
IV / cm^{-1}	Raman / cm^{-1}	IV / cm^{-1}	Raman / cm^{-1}	
3416mF	3432mf	3429F	-	$\nu_{\text{ass}}(\text{NH}_2)$
3292m	-	3290f	-	$\nu_{\text{s}}(\text{NH}_2)$
3165m	-	3163m	-	$\nu_{\text{s}}(\text{NH}_2)$
3089mf	3091f	-	3096m	$\nu(\text{CH})$
1718mF	-	1709mF	-	$\nu(\text{CO})$
-	1675f	-	1615m	$\delta(\text{NH}_2)$
1583m	1579mF	1593m	-	ν_{anel}
-	-	-	1579m	ν_{anel}
-	1384m	-	1411m	$\nu(\text{CN})$
1167f	-	-	1185f	$\nu(\text{CH})$
-	-	1120mF	-	perclorato (MARINHO 2009)
1054m	1052F	-	1048F	δ_{anel}
1024F	1025mF	1024m	-	Respiração do anel
-	957f	937f	935mF	$\gamma(\text{CH})$
788m	778f	775f	775mf	$\gamma(\text{NCC})$

Na Tabela 4.2, encontram-se os resultados da análise elementar de CHN para o

complexo $[\text{Cu}(\text{PZA})_2](\text{ClO}_4)_2$, assim como os valores esperados e os respectivos desvios relativos, com base na proposta metal-ligante de 1:2, com a presença de dois contra-íons perclorato, o que garantiria a neutralidade do complexo. Esta proposta difere da utilizada na síntese, em que a relação estequiométrica foi de 1:1. Uma vez que o composto apresentou-se explosivo ao aquecimento, não se obtiveram, neste caso, dados da análise termogravimétrica.

Tabela 4.2: Resultado de CHN para o complexo $[\text{Cu}(\text{PZA})_2](\text{ClO}_4)_2$.

	$[\text{Cu}(\text{PZA})_2](\text{ClO}_4)_2$		
	%C	%H	%N
Experimental	24,04	2,15	15,71
Calculado	23,52	1,98	16,46
Desvio %	2,21	8,59	-4,55

Como descrito anteriormente na seção 3.1.1 foi possível obter monocristais deste complexo, o que possibilitou o emprego da técnica de difração de raios X. Na Tabela 4.3, estão presentes os dados cristalográficos do composto, que é classificado dentro do sistema cristalino monoclinico, e devido à imposição gerada pela simetria do sólido, os eixos cristalográficos apresentam todos tamanhos diferentes entre si, $a = 8,6848(2)$, $b = 9,843(2)$ e $c = 10,306(2)$ Å, sendo que o ângulo formado entre os eixos b e c , denominado α , e o ângulo γ , formado entre os eixos cristalográficos a e b , são iguais a 90° , enquanto que o ângulo formado pelos eixos a e c , β , é igual a $100,79(3)^\circ$. Esta estrutura apresenta o elemento de simetria eixo parafuso (2_1), assim como plano especular de deslizamento do tipo c , os quais, combinados, geram um centro de inversão, caracterizando assim o grupo espacial $P2_1/c$.

Tabela 4.3: Dados cristalográficos do complexo [Cu(PZA)₂](ClO₄)₂.

Dados cristalográficos	[Cu(PZA) ₂](ClO ₄) ₂
Fórmula molecular	C ₁₀ H ₁₀ N ₆ O ₁₀ Cl ₂ Cu
Peso molecular	579,58
Sistema cristalino	Monoclínico
Grupo espacial	P2 ₁ /c
<i>Z</i>	2
<i>a</i> /Å	8,6848(2)
<i>b</i> /Å	9,843(2)
<i>c</i> /Å	10,306(2)
α /°	90,00
β /°	100,79(3)
γ /°	90,00
<i>V</i> (Å ³)	823,7(3)
Reflexões medidas / únicas	8683/1875
Reflexões observadas [$F_o^2 > 2\sigma(F_o^2)$]	1587
No. de parâmetros refinados	133
R(%)	0,0399
wR	0,1270
S	0,941

Na Figura 4.3, encontra-se a imagem gerada pelo programa ORTEP (FARUGIA 1997) do complexo em questão. O centro metálico assume uma geometria octaédrica levemente distorcida (devida ao efeito Jahn-Teller no sítio de cobre), sendo a distorção classificada como do tipo tetragonal, o que pode ser visto pelas diferentes distâncias de ligação entre o metal e os distintos sítios de coordenação, assim como pelos desvios dos ângulos de ligação em relação ao valor de 90°. Algumas distâncias e ângulos estão presentes na Tabela 4.4. Cabe mencionar que esta estrutura não é inédita (SEKISAKI 1973). O centro metálico Cu(II) ocupa posição especial, estando localizado sobre eixo de ordem 2 (sendo o único átomo da estrutura que ocupa posição especial). O complexo é centro-simétrico, assim como a sua célula unitária. Alguns dos átomos que se

coordenam ao centro metálico, são os átomos originais encontrados no refinamento, logo não são gerados por simetria, enquanto alguns são gerados pelo elemento de simetria centro de inversão $(-x,-y,-z)$ ou pelo eixo parafuso combinado com plano de deslizamento do tipo c , combinado com translação em x $(-x+1, y+1/2, -z +1/2)$ ou sem translação $(x, -y+1/2, z+1/2)$, em que cada átomo gerado pelas respectivas operações é representado na Figura 4.3 com os índices i, ii e iii, respectivamente. Quatro ligantes, dois pares de moléculas de PZA que estão em posições relativas *trans*, relacionados por simetria ao ligante original, coordenam-se ao íon cobre(II). Dois desses ligantes estão fracamente conectados pelo nitrogênio delta do anel heterocíclico segundo as direções axiais do octaedro [2,4593(2) Å], enquanto que os dois outros ligantes, que ocupam posições equatoriais na esfera de coordenação do metal, coordenam-se de maneira quelato pelo átomo de oxigênio da amida [1,9432(2) Å] e pelo nitrogênio alfa do anel heterocíclico [1,9790(2) Å], formando assim anéis de cinco membros, como ilustrado na Figura 4.3, cujas distâncias e ângulos estão na Tabela 4.4. A formação do anel quelato de cinco membros também é observada para os complexos de cobre descritos por Tanase e colaboradores (TANASE 2005) e por Kristiansson (KRISTIANSSON 2002), assim como para o complexo de PZA com Ni(II) descrito por Seward e colaboradores (SEWARD 2008) e para o complexo de cobalto descrito por Liang e colaboradores (LIANG 2002). Em todos estes complexos são observados pequenos desvios em relação às distâncias M–O1 e M–N5, as quais apresentaram valores muito próximos a 2 Å, sendo os menores valores observados para o complexo de PZA com Cu(II) (TANASE 2005).

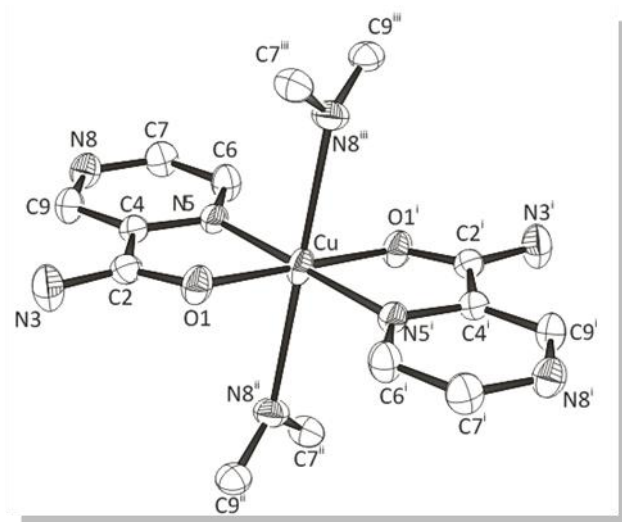


Figura 4.3: Figura ORTEP do complexo $[\text{Cu}(\text{PZA})_2](\text{ClO}_4)_2$. Por razões de clareza, os contra-íons perclorato foram omitidos da estrutura.

operações de simetria: i = $(-x, -y, -z)$; ii = $(-x+1, y+1/2, -z+1/2)$; iii = $(x, -y+1/2, z+1/2)$

Tabela 4.4: Distâncias e ângulos de ligação selecionados para o complexo $[\text{Cu}(\text{PZA})_2](\text{ClO}_4)_2$.

Átomos	Distância / Å
Cu–N5 equatorial	1,9790(2)
Cu–O1 equatorial	1,9432(2)
Cu–N8 ⁱⁱ axial	2,4593(2)
Átomos	Ângulo / °
O1–Cu–N8 ⁱⁱ	85,72(8)
O1–Cu–N8 ⁱⁱⁱ	94,28(8)
N5–Cu–N8 ⁱⁱ	90,99(8)
N5–Cu–N8 ⁱⁱⁱ	89,01(8)
O1–Cu–O1 ⁱ	180,00
N5–Cu–N5 ⁱ	180,00

operações de simetria i = $(-x, -y, -z)$; ii = $(-x, y+1/2, -z+1/2)$; iii = $(x, -y+1/2, z+1/2)$

A variação das distâncias de ligação entre o centro metálico e os átomos N5 e O1 são relativamente pequenas, revelando pequena diferença na superposição efetiva entre os orbitais atômicos dos átomos envolvidos. Entretanto, há uma grande diferença entre estas distâncias interatômicas e a distância Cu–N8 (posições axiais), a qual se apresenta na ordem de meio ângstrom maior, o que pode ser indício de uma superposição de orbitais não tão efetiva, para esta última ligação. Este processo pode ser explicado com base na termodinâmica (ATIKINS 2002), que prevê que a formação de compostos que se coordenam de forma quelato sejam entropicamente mais estáveis do que aqueles em que há ocorrência da coordenação de forma monodentada. Então, pode-se prever que, para o ligante PZA frente aos metais bivalentes da primeira série de transição, que são classificados como ácidos (HUHEEY 1993), caso não ocorram impedimentos de tipo estérico, a formação de anéis de cinco membros, devido à coordenação pelos átomos de oxigênio concomitantemente com o nitrogênio alfa do anel heterocíclico, que são classificados como bases duras e intermediárias respectivamente (HUHEEY 1993), será preferível à coordenação de forma monodentada. Outro fato que explica o alongamento das posições axiais seria a ocorrência do efeito Jahn-Teller (HUHEEY 1993).

As distâncias médias de ligação entre os átomos de carbono constituintes do anel pirazínico das formas polimórficas alfa, beta e delta do PZA são, respectivamente, 1,356 (TAKAKI 1960), 1,351(3) e 1,352(3) (RO 1972), ligeiramente menores que a distância média dos átomos do anel pirazínico no complexo de cobre(II), que é igual à 1,341(4) Å (Tabela 4.5). Este pequeno aumento das distâncias interatômicas pode ser explicado pela diminuição de densidade eletrônica entre os respectivos átomos, devido à coordenação ao centro metálico. Outra modificação observada é o aumento da distância de ligação C=O, que se aproxima do valor tabelado para o polimorfo delta, porém é maior que a dos polimorfos alfa e beta. Outra observação é a proximidade da ligação C2–C4 à do polimorfo delta, que se apresenta um pouco mais curta que para as formas alfa e beta. Esta verificação do aumento da distância de ligação C2–O1 (carbonila) com a diminuição de C2–C4, foi atribuída por Gisle e Sorum (RO 1972) a uma possível deslocalização eletrônica entre o grupamento amida e o anel heterocíclico, o que torna a ligação C2–C4 com um maior caráter de ligação dupla.

Já os ângulos de ligação apresentam pequenas variações quando comparados aos apresentados pelos respectivos polimorfos, sendo que, para os ângulos em que o átomo central é o átomo de nitrogênio do anel, ocorre um aumento do ângulo no complexo,

devido à coordenação, pois como descrito por Takaki e colaboradores (TAKAKI 1960), este ângulo deve ser pequeno caso o par de elétrons esteja livre e aumenta quando o par de elétrons não o está, o que estaria relacionado à hibridação do átomo de nitrogênio e ao fato de que pares de elétrons livres ocupam geralmente mais espaço que pares de elétrons ligantes (ATIKINS 2007). O ângulo formado entre o plano que define o anel pirazínico e o plano que define o grupamento amida é igual a $3,4(2)^\circ$, próximo ao do polimorfo delta ($3,2^\circ$) (RO 1972), porém menor que o da forma alfa (5°) (TAKAKI 1960) e maior que o da forma beta ($0,8^\circ$) (RO 1972).

Como pode ser observado na tabela 4.5, as distâncias de ligação CN do anel heterocíclico do complexo de cobre(II) são, na média, acompanhadas de uma variação negativa quando comparadas às do ligante livre, o que pode explicar a observação no infravermelho do deslocamento para maiores números de onda do modo atribuído ao estiramento CN no complexo, em relação ao ligante livre, já que a ocorrência da coordenação é acompanhada por uma diminuição da distância de ligação. Este raciocínio também pode ser aplicado, no sentido inverso, ao estiramento C=O, ligação que devido à coordenação tem seu tamanho aumentado (comparando aos dos polimorfos alfa e beta), o que explica a observação do deslocamento para menores números de onda.

Tabela 4.5: Distâncias de ligação inter-atômicas para o complexo de cobre(II) do ligante PZA comparadas com as das formas polimórficas do ligante livre.

Distâncias de ligação / Å				
[Cu(PZA) ₂](ClO ₄) ₂	α -PZA	β -PZA	δ -PZA	Átomos
1,249(3)	1,244	1,231(3)	1,258(3)	C2–O1
1,290(4)	1,312	1,327(4)	1,325(3)	C2–N3
1,485(4)	1,503	1,513(3)	1,489(4)	C4–C2
1,337(4)	1,350	1,333(3)	1,352(3)	C4–N5
1,315(4)	1,356	1,334(3)	1,318(4)	N5–C6
1,377(4)	1,357	1,384(4)	1,385(3)	C6–C7
1,308(4)	1,355	1,333(3)	1,337(3)	C7–N8
1,338(4)	1,331	1,335(3)	1,329(4)	N8–C9
1,368(4)	1,389	1,386(4)	1,390(3)	C9–C4
Ângulos de ligação / °				
118,6(2)	115,5	116,3(4)	116,3(3)	C4–N5–C6
119,8(2)	122,5	121,9(4)	123,6(4)	N5–C6–C7
122,8(2)	121,5	122,0(3)	120,3(3)	C6–C7–N8
117,1(3)	116,0	115,9(4)	116,7(4)	C7–N8–C9
121,1(3)	122,5	122,3(4)	122,9(4)	N8–C9–C4
120,5(2)	122,0	121,5(3)	120,1(3)	C9–C4–N5

Uma vez que os ligantes coordenam-se através de dois sítios diferentes (isto é, o sítio bidentado constituído pelo O da carbonila e pelo N-alfa pirazínico e o sítio monodentado constituído pelo N-gama pirazínico) atuando como ponte entre diferentes centros metálicos, um arranjo unidimensional é formado. Como cada sítio metálico coordena-se a quatro ligantes, ou seja, é tetra-conectado, as redes unidimensionais são unidas, originando um polímero bidimensional de topologia 4,4; que se estende infinitamente ao longo do plano cristalográfico *bc* (Figura 4.4).

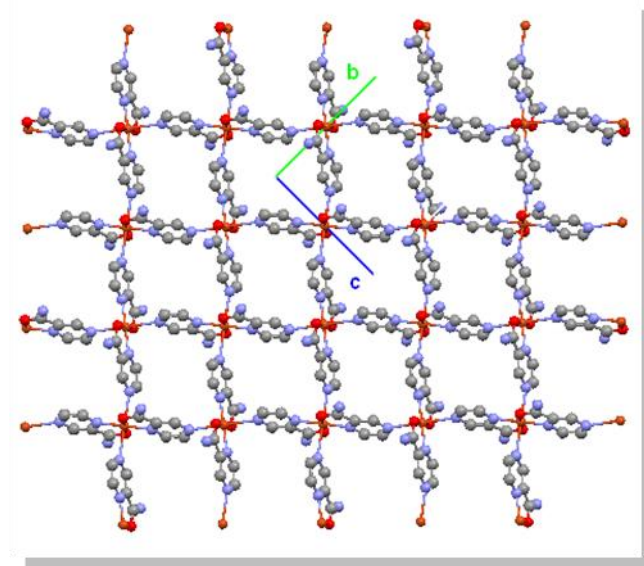


Figura 4.4: Polímero de coordenação bidimensional no composto $[\text{Cu}(\text{PZA})_2](\text{ClO}_4)_2$ que se estende ao longo do eixo cristalográfico bc .

Na estrutura, estão presentes interações de hidrogênio formadas entre os átomos de hidrogênio e nitrogênio e do grupamento amida (sendo o nitrogênio definido como doador, pois se liga covalentemente ao átomo de hidrogênio) e os átomos de oxigênio do contra-íon perclorato (denominados como receptores, pois interagem eletrostaticamente através de forças de Coulomb com o átomo de hidrogênio). A distância entre doador e receptor tem sido utilizada na literatura como uma forma de classificar em forte, média ou fraca a força deste tipo de interação, ou seja, uma medida geométrica pode revelar o conteúdo energético de uma interação de H (NOVAK 1974; EMSLEY 1980; EL-FAER 1992). As interações de hidrogênio no complexo $[\text{Cu}(\text{PZA})_2](\text{ClO}_4)_2$ são classificadas como fracas, pois as distâncias doador-receptor medidas são maiores do que 2,9 e menores que 3,1 Å, e formam uma estrutura supramolecular tridimensional, pois conectam dois ligantes pertencentes a cadeias poliméricas bidimensionais distintas, uma vez que cada conjunto de dois contra-íons ClO_4^- está inserido entre duas folhas adjacentes, formadas pela extensão do polímero bidimensional (Figura 4.5). Estas interações são cíclicas, dando origem a anéis fechados, como pode ser visualizado na Figura 4.6. Estes anéis podem ter sua topologia classificada como proposto por Etter e colaboradores (ETTER 1990), dada na forma de $G_d^a(r)$, em que G é o tipo de rede, que pode ser formada por interações intramoleculares ($G = S$), ou intermoleculares acíclicas do tipo finita ($G = D$), ou infinita ($G = C$), ou formando anéis ($G = R$), em que d representa o número de átomos

doadores de próton, e a o número de átomos receptores de próton, e r o número de átomos presentes na rede (não repetentes). Desta forma, os anéis representados na Figura 4.6 a), b) e c) são classificados como $R_4^8(22)$, $R_2^2(10)$ e $R_2^4(14)$, respectivamente.

Na estrutura, não estão presentes interações de empacotamento π , pois a distância entre os anéis aromáticos pertencentes à planos adjacentes são iguais 6,4(2) Å, maiores do que o valor de referência, igual a 4,0 Å(KHLOBYSTOV 2001).

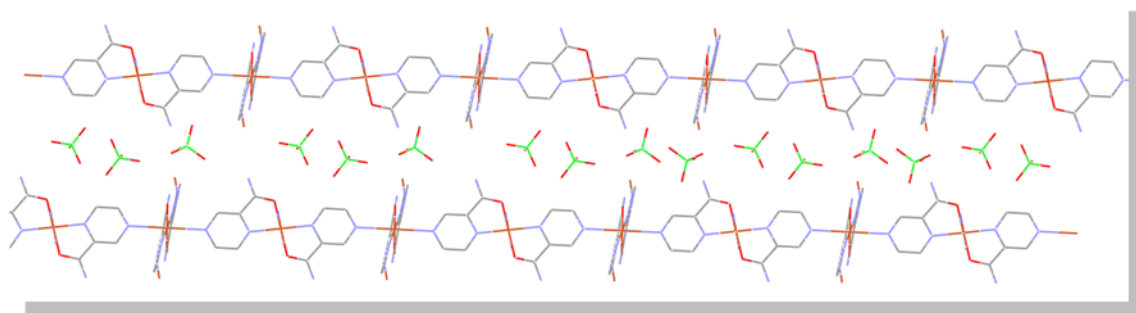


Figura 4.5: Contra-íons perclorato entre cadeias poliméricas do complexo $[\text{Cu}(\text{PZA})_2](\text{ClO}_4)_2$.

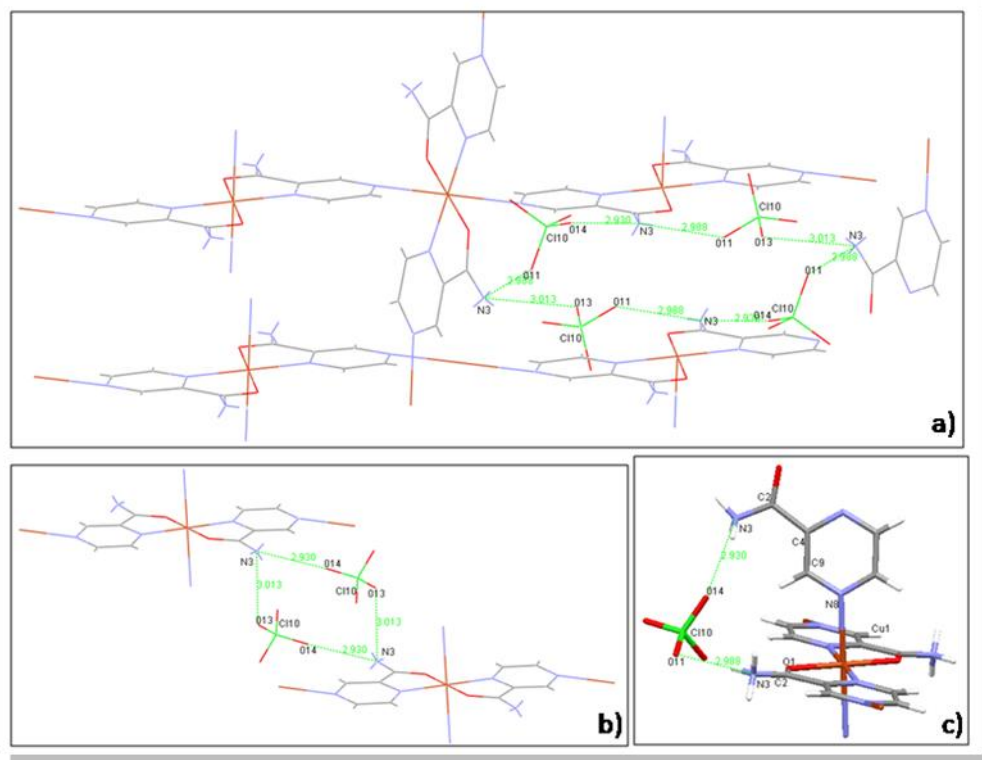


Figura 4.6: Anéis formados devido às interações de hidrogênio no complexo $[\text{Cu}(\text{PZA})_2](\text{ClO}_4)_2$.

Na Tabela 4.6, encontram-se as distâncias e os ângulos de ligação para o contra-íon perclorato. As médias das ligações e ângulos são, respectivamente, iguais a $1,410(2)\text{Å}$ e $109,4(2)^\circ$, mostrando pequenos desvios dos valores esperados para um tetraedro perfeito. Estes desvios podem ser explicados com base nas interações de hidrogênio formadas entre os átomos de oxigênio do contra-íon perclorato e os átomos de nitrogênio do grupamento amida.

Tabela 4.6: Distâncias e ângulos de ligação do contra-íon perclorato no complexo $[\text{Cu}(\text{PZA})_2](\text{ClO}_4)_2$.

Distância de ligação / Å	
Cl1–O11	1,403(3)
Cl1–O12	1,4219(3)
Cl1–O13	1,4238(3)
Cl1–O14	1,403(3)
Ângulo de ligação / °	
O11–Cl1–O12	109,7(2)
O11–Cl1–O14	108,5(2)
O12–Cl1–O14	106,6(2)
O13–Cl1–O11	110,7(2)
O13–Cl1–O10	109,7(2)
O13–Cl1–O14	111,2(2)

4.1.2 PZACo(ClO₄)₂, PZANi(ClO₄)₂ e PZAZn(ClO₄)₂:

Na Figura 4.7 e 4.8, apresentam-se os espectros vibracionais infravermelho e Raman, respectivamente, dos complexos abreviados genericamente como PZAM(ClO₄)₂, assim como os espectros do complexo $[\text{Cu}(\text{PZA})_2](\text{ClO}_4)_2$, aqui nomeado PZACu(ClO₄)₂, cuja discussão foi apresentada na seção 4.1.1. Na Tabela 4.7, são exibidas as principais bandas vibracionais, assim como as possíveis atribuições.

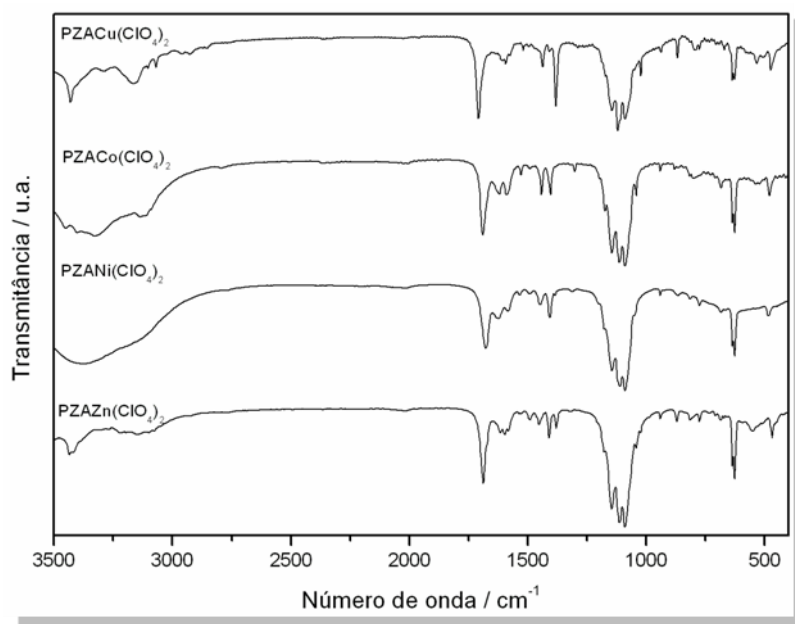


Figura 4.7: Espectros na região do infravermelho dos complexos $\text{PZAM}(\text{ClO}_4)_2$.

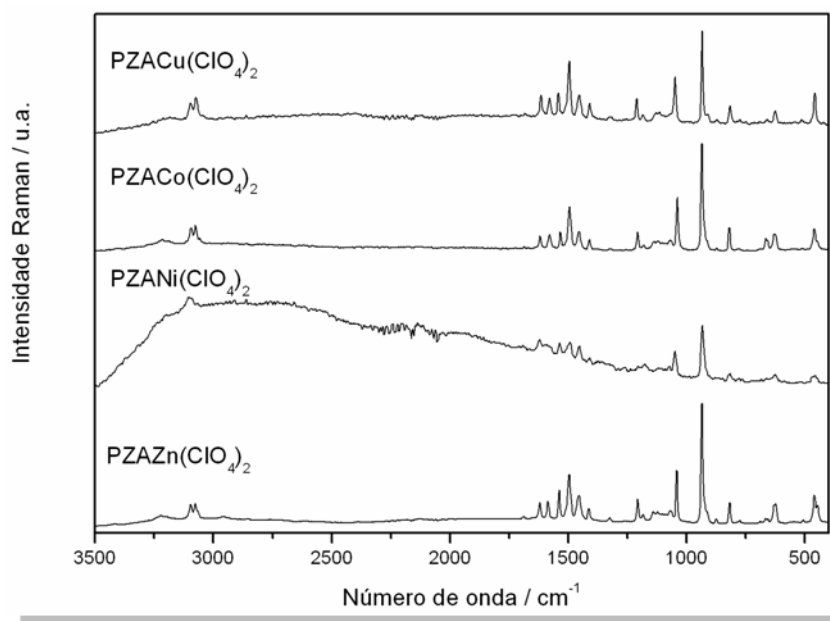


Figura 4.8: Espectros Raman dos complexos $\text{PZAM}(\text{ClO}_4)_2$.

Por simples inspeção visual dos espectros, pode-se perceber grande semelhança entre os perfis apresentados pelos respectivos complexos, tanto na análise de infravermelho quanto na Raman. Tal observação pode ser comprovada pela proximidade dos números de onda e intensidades relativas apresentados na Tabela 4.7. Esta semelhança nos espectros vibracionais revela uma possível igualdade da simetria

molecular. Esta conclusão, entretanto, não pode ser estendida para a simetria do empacotamento do sólido.

Tabela 4.7: Bandas vibracionais (cm^{-1}) e atribuições espectroscópicas para os principais modos ativos no IV e Raman dos complexos $\text{PZAM}(\text{ClO}_4)_2$, comparadas às do ligante livre, assim como às do complexo de referência $\text{PZACu}(\text{ClO}_4)_2$ (AKYUZ 2003; CHIS 2005; AKYUZ 2007).

PZA		$\text{PZACu}(\text{ClO}_4)_2$		$\text{PZACo}(\text{ClO}_4)_2$		$\text{PZANi}(\text{ClO}_4)_2$		$\text{PZAZn}(\text{ClO}_4)_2$		Atribuição
IV	R	IV	R	IV	R	IV	R	IV	R	
-	-	-	-	3450m	-	3357F	-	3435m	-	$\nu(\text{OH})$
3416mF	3432mf	3429F	-	-	-	-	-	3420m	-	$\nu_{\text{as}}(\text{NH}_2)$
3089mf	3091f	-	3096f	-	3095f	-	3102f	-	3094m	$\nu(\text{CH})$
1718mF	-	1709mF	-	1690F	-	1678F	-	1688F	-	$\nu(\text{C}=\text{O})$
-	1675m	-	1615m	-	1619m	-	1619m	-	1621m	$\delta(\text{NH}_2)$
1583m	1579m	1593m	-	1589m	-	1583m	-	1582m	-	ν_{anel}
-	-	-	1579m	-	1578m	-	1590f	-	1587m	ν_{anel}
1525f	1525m	1520f	-	1527m	1534m	-	1538m	1527f	1538m	ν_{anel}
-	1490m	-	1496F	-	1496F	-	1492m	-	1496mF	ν_{anel}
1479f	-	1473o	-	-	-	-	-	-	-	ν_{anel}
-	1453m	-	1453m	-	1456m	-	1456m	-	1456m	ν_{anel}
1438m	-	1437m	-	1443m	-	1448m	-	1452m	-	ν_{anel}
1379F	1384f	-	1411m	-	1411m	-	1411f	-	1413m	$\nu(\text{CN})$
1184f	1181m	-	1185m	1195o	1184m	-	-	-	1183f	$\delta(\text{CH})$
-	-	1171o	-	1175m	-	1178o	-	1176o	-	perclorato
-	-	1146F	-	1146F	-	1146F	-	1146F	-	perclorato (MARINHO 2009)

-	-	1121mF	1116f	1113mF	1120f	1111mF	1118mf	1113mF	1123f	perclorato (MARINHO 2009)
-	-	1090F	-	1090mF	-	1090F	-	1090mF	-	$\nu_3(\text{ClO}_4^-)$ (REY 2006; NAKAMOTO 2009)
1054m	1052F	-	1048F	-	1048F	-	1048F	-	1043F	δ_{anel} $\delta(\text{CH})$
-	-	1049o	-	1041m	-	1049o	-	1043m	-	perclorato (MARINHO 2009)
1024F	1025mF	1024m	-	-	-	-	-	1024m	-	respiração do anel
-	957	937f	935mF	941f	935mF	941f	932mF	-	935mF	$\gamma(\text{CH})$
-	869m	868m	873mf	879f	873mf	866m	-	-	873mf	$\tau(\text{NH}_2)$
788m	778f	775f	775f	746f	-	775f	-	775f	776mf	δ_{anel} $\gamma(\text{NCC})$
671m	663f	671f	661f	-	664f	-	-	671 f	666f	NH_2wag
-	-	629m	626m	627m	629m	627m	628m	627m	624m	$\nu_4(\text{ClO}_4^-)$ (REY 2009)
-	-	-	458m	-	460m	-	458m	-	460m	$\nu_2(\text{ClO}_4^-)$ (NAKAMOTO 2009)

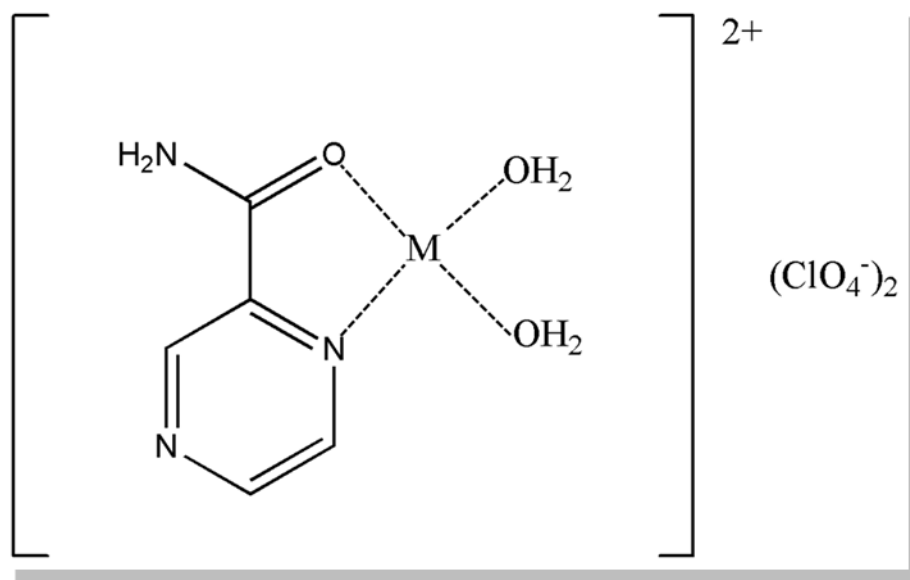
Nos espectros de todos os complexos genericamente denominados $\text{PZAM}(\text{ClO}_4)_2$, as bandas atribuídas ao estiramento $\text{C}=\text{O}$ foram deslocadas para menores números de onda quando comparadas à do ligante livre. Este fato pode ser indício da coordenação do ligante PZA aos centros metálicos pela carbonila. Esse aspecto já foi comprovado através da comparação entre os resultados de difração de raios X e os de espectroscopia vibracional para o complexo $[\text{Cu}(\text{PZA})_2](\text{ClO}_4)_2$. Outro sítio que aparentemente encontra-se coordenado aos centros metálicos seria o nitrogênio alfa do anel pirazínico, uma vez que o modo atribuído ao estiramento CN apresenta-se deslocado para maiores números de onda e, como citado anteriormente, este deslocamento positivo vem sendo descrito como consequência da coordenação do ligante ao centro metálico através deste sítio. Muito provavelmente, a coordenação deva ter ocorrido do mesmo modo que no complexo de cobre(II), em que o ligante PZA coordena-se pelo nitrogênio alfa assim como pelo oxigênio da carbonila, formando um anel quelato de cinco membros. Esta suspeita pode ser corroborada pela similaridade entre os espectros dos respectivos complexos.

Na Tabela 4.8, são apresentados resultados das análises elementares de CHN dos complexos $\text{PZAM}(\text{ClO}_4)_2$. Com base nesses resultados, propõe-se que, por mol do complexo, esteja presente apenas um mol do metal, um mol do ligante PZA (estequiometria $\text{M:L} = 1:1$), dois mols do contra-íon perclorato e dois mols de água, observando-se que a estequiometria metal-ligante utilizada na síntese manteve-se no produto final. Portanto, os complexos obtidos de cobalto(II), níquel(II) e zinco(II) não possuem a mesma fórmula molecular do que o apresentado pelo complexo $[\text{Cu}(\text{PZA})_2](\text{ClO}_4)_2$.

As estequiometrias propostas pela análise elementar não puderam ser confirmadas por análise termogravimétrica uma vez que os complexos apresentaram-se explosivos ao aquecimento. Na Figura 4.9, apresentam-se as propostas moleculares para os respectivos complexos.

Tabela 4.8: Resultados de CHN para os complexos PZAM(ClO₄)₂.

	PZACo(ClO ₄) ₂			PZANi(ClO ₄) ₂			PZAZn(ClO ₄) ₂		
	[Co(H ₂ O) ₂ (PZA)](ClO ₄) ₂			[Ni(H ₂ O) ₂ (PZA)](ClO ₄) ₂			[Zn(H ₂ O) ₂ (PZA)](ClO ₄) ₂		
	Exp.	Calc.	Desvio %	Exp.	Calc.	Desvio %	Exp.	Calc.	Desvio %
C%	14,95	14,41	3,82	13,42	14,41	-6,87	14,81	14,18	4,44
H%	2,26	2,18	3,67	3,16	2,18	44,95	3,11	2,15	44,65
N%	10,26	10,08	1,78	11,36	10,09	12,58	9,83	9,93	-1,01

**Figura 4.9:** Proposta estrutural para os complexos PZAM(ClO₄)₂ [M = Co(II), Ni(II) ou Zn(II)].

A fim de realizar um estudo estrutural dos respectivos complexos, foram realizadas as análises por difração de raios X de material policristalino, uma vez que não foi possível obter monocristais. Os difratogramas apresentam-se na Figura 4.10, juntamente com o difratograma simulado do complexo PZACu(ClO₄)₂, cuja estrutura foi determinada por difração de raios X em monocristal (seção 4.1.1).

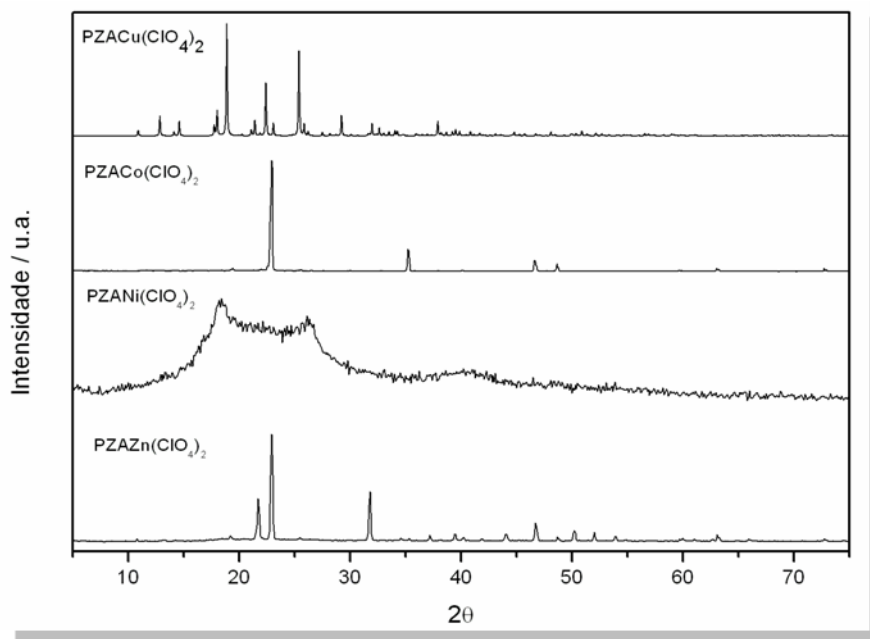


Figura 4.10: Difratogramas de pó das amostras policristalinas $\text{PZAM}(\text{ClO}_4)_2$, juntamente com o difratograma simulado do $\text{PZACu}(\text{ClO}_4)_2$.

Uma vez que as posições dos picos de Bragg, apresentados nos difratogramas, não coincidem, pode-se concluir que os empacotamentos cristalinos desses compostos não apresentam a mesma simetria, logo os grupos espaciais serão diferentes entre os mesmos. Outra conclusão a respeito das estruturas é que os complexos de $\text{Co}(\text{II})$ e $\text{Zn}(\text{II})$ apresentam maior simetria que o complexo de $\text{Cu}(\text{II})$, pois estes apresentam menor quantidade de picos de Bragg nos respectivos difratogramas. Além disso, o complexo de $\text{Ni}(\text{II})$ apresenta baixa cristalinidade, muito provavelmente por se tratar de uma amostra higroscópica, o que também pode ter levado à erros nas análises elementares de CHN.

Diferentemente do complexo de cobre, estes outros compostos apresentam em sua estrutura moléculas de água, como foi proposto pelos resultados das análises elementares assim como pela presença de bandas de estiramento OH nos espectros de infravermelho, o que pode ser um dos motivos destes não apresentarem o mesmo empacotamento cristalino. Uma análise prévia dos difratogramas revelou que o grupo espacial ao qual os complexos $\text{PZACo}(\text{ClO}_4)_2$ e $\text{PZAZn}(\text{ClO}_4)_2$, são respectivamente $\text{Pm}3\text{m}$ com parâmetros de rede $a = b = c = 9,5334$ e $\alpha = \beta = \gamma = 90,00$; e Pmmm com $a = 11,6053$, $b = 8,7274$, $c = 3,8929$ e $\alpha = \beta = \gamma = 90,00$. Não sendo possível indexar os picos para o complexo de níquel(II).

4.2. COMPLEXOS CONTENDO O ÍON ISONICOTINATO (INA)

As sínteses dos complexos intitulados INACo, INANi e INAZn, encontram-se descritas na seção 3.1.2. Foram realizadas as análises de espectroscopia vibracional e os espectros estão expostos nas Figuras 4.11 e 4.12, respectivamente, para a análise na região do infravermelho e Raman.

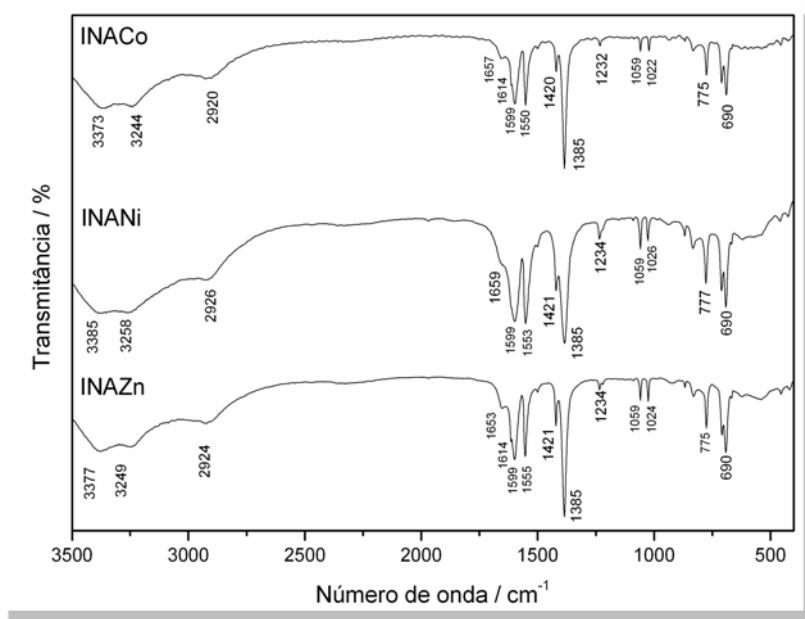


Figura 4.11: Espectros vibracionais na região do infravermelho dos complexos INACo, INANi e INAZn, contendo o íon isonicotinato como ligante.

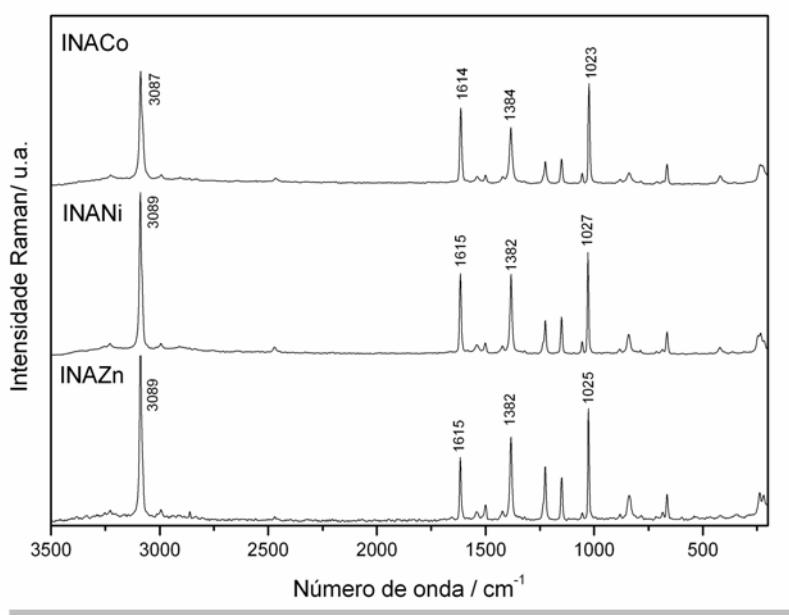


Figura 4.12: Espectros Raman dos complexos INACo, INANi e INAZn.

O primeiro resultado intrigante para todos estes complexos foi a ausência da banda forte, nos espectros na região do infravermelho, em torno de 3111 cm^{-1} , característico dos complexos de INH, referente ao modo vibracional $\nu(\text{NH})$ do grupamento NH_2 . Outro fato inesperado foi que o perfil dos espectros, tanto na região do infravermelho quanto no Raman, não era similar nem aos complexos de INH que serão discutidos na seção 4.3, nem ao ligante livre INH, o que levou à suspeita de que alguma modificação estrutural da isoniazida poderia ter ocorrido no meio reacional, gerando um novo ligante derivado desta molécula. O mesmo perfil foi apresentado nos espectros tanto IV quanto Raman para os complexos genericamente intitulados de INAM, com pequenas variações para os números de onda de algumas bandas assim como algumas diferenças de intensidades, indicando semelhança molecular entre os compostos. Como descrito anteriormente, nas sínteses (seção 3.1.2), após o período de aquecimento, na estufa, do ligante INH juntamente com os cloretos dos íons cobalto(II), níquel(II) e zinco(II), obteve-se monocristais, que foram adequados para a realização da difração de raios X. Os resultados dessa análise indicaram a presença do íon isonicotinato, confirmando-se assim a suspeita da ocorrência de modificação estrutural no ligante INH. Só então pode-se fazer a atribuição dos modos vibracionais, presentes nos complexos obtidos, com maior segurança. Na Tabela 4.9, encontram-se as atribuições espectroscópicas para os complexos INACo, INANi e INAZn

Tabela 4.9: Números de onda (cm^{-1}) e atribuições espectroscópicas para os complexos INACo, INANi e INAZn (KOCZON 2003 - A; K KOCZON 2003 - B; ATAÑ§ 2006).

INACo		INANi		INAZn		Atribuição
IV	R	IV	R	IV	R	
3373m	-	3385m	-	3377m	-	$\nu(\text{OH})$
3244m	-	3258m	-	3249m	-	$\nu(\text{OH})$
-	3087mF	-	3089mF	-	3089mF	$\nu(\text{CH})$
1657f	-	1659o	-	1653f	-	$\nu(\text{CC}+\text{CN})$
1614o	-	1616o	-	1614o	-	$\nu(\text{CC}+\text{CH})$
-	1614F	-	1615F	-	1615F	$\nu(\text{CC}+\text{CH})$
1599F	-	1599F	-	1599F	-	$\nu_{\text{anel}} + \delta(\text{CH})$
1550F	-	1553F	-	1555F	-	$\nu_{\text{ass}}(\text{CO})$
1420m	-	1421f	-	1421m	-	$\delta(\text{CH})$
1385mF	-	1385mF	-	1385mF	-	$\nu_{\text{s}}(\text{CO})$
-	1023mF	-	1027mF	-	1025mF	$\nu_{\text{anel}} + \delta_{\text{anel}}$
-	665m	-	665m	-	665m	δ_{anel}
-	420mf	-	420f	-	423mf	δ_{anel}

Na Tabela 4.10, encontram-se os valores experimentais e calculados, assim como os desvios relativos da análise de CHN para os complexos INACo, INANi e INAZn.

Tabela 4.10: Análise elementar de CHN para os complexos INACo, INANi e INAZn.

	INACo			INANi			INAZn		
	[Co(H ₂ O) ₄ (INA) ₂]			[Ni(H ₂ O) ₄ (INA) ₂]			[Zn(H ₂ O) ₄ (INA) ₂]		
	Exp.	Calc.	Desvio %	Exp.	Calc.	Desvio %	Exp.	Calc.	Desvio %
C%	38,44	38,41	-0,08	38,36	38,43	0,16	36,31	37,77	-3,86
H%	4,22	4,31	2,09	4,20	4,31	2,55	4,23	4,23	0
N%	7,36	7,47	1,33	7,30	7,47	2,28	7,37	7,34	0,41

A estequiometria proposta pela análise elementar de CHN dos complexos nomeados genericamente como INAM apontam para uma estequiometria metal ligante 1:2, com quatro mols de água por complexo, apresentando desvios relativos em relação aos teores de carbono, nitrogênio e hidrogênio inferiores a 4%.

As análises termogravimétricas dos complexos INACo, INANi e INAZn apresentando as porcentagens das perdas, atribuições e desvios encontram-se na Tabela 4.11, e os termogramas apresentam-se na Figura 4.13. Para um mol do complexo INACo, a primeira perda de massa corresponde à eliminação de água, na proporção de quatro mols para cada mol de complexo e a segunda perda de massa foi atribuída à termod decomposição dos ligantes isonicotinato (INA), sendo o resíduo resultante atribuído à espécie CoO, o que apresentou um erro relativo de apenas -0,36%. Como as moléculas de água são eliminadas a temperaturas superiores aos 100°C, conclui-se que elas estão coordenadas ao centro metálico. Para o composto INANi, a primeira perda de massa foi atribuída à eliminação de quatro água de coordenação, a segunda perda de massa foi atribuída à termod decomposição de um dos ligantes INA, provavelmente pela eliminação de dióxido de carbono e piridina; a terceira perda de massa foi atribuída à eliminação do restante do ligante INA, correspondente à fórmula C₆H₄NO (INA-O). O resíduo estável acima de 400°C foi atribuído ao óxido de níquel(II), apresentando um desvio relativo igual a 7,63%. Os resultados das análises termogravimétricas concordam com os resultados das análises elementares de CHN. Não foi possível realizar as atribuições de perda de massa para o complexo INAZn pois à uma temperatura em torno de 300°C o sólido parece sublimar.

Tabela 4.11: Propostas das perdas de massa para os termogramas dos complexos INAM.

[Co(H ₂ O) ₄ (INA) ₂]					
	Perda (%)	Perda (g)	Atribuição	Massa da atribuição (g)	Desvio relativo (%)
1° Perda	18,68	70,08	4H ₂ O	72,04	-2,72
2° Perda	60,33	226,33	INA +(INA-O)	228,19	-0,68
Resíduo	19,90	74,65	CoO	74,92	-0,36
[Ni(H ₂ O) ₄ (INA) ₂]					
	Perda (%)	Perda (g)	Atribuição	Massa da atribuição (g)	Desvio relativo (%)
1° Perda	16,59	62,20	4H ₂ O	72,04	-13,60
2° Perda	34,07	127,73	CO ₂ +Py	123,10	3,76
3° Perda	28,57	107,11	INA-O*	106,10	0,95
Resíduo	21,44	80,38	NiO	74,68	7,63

* = C₆H₄NO

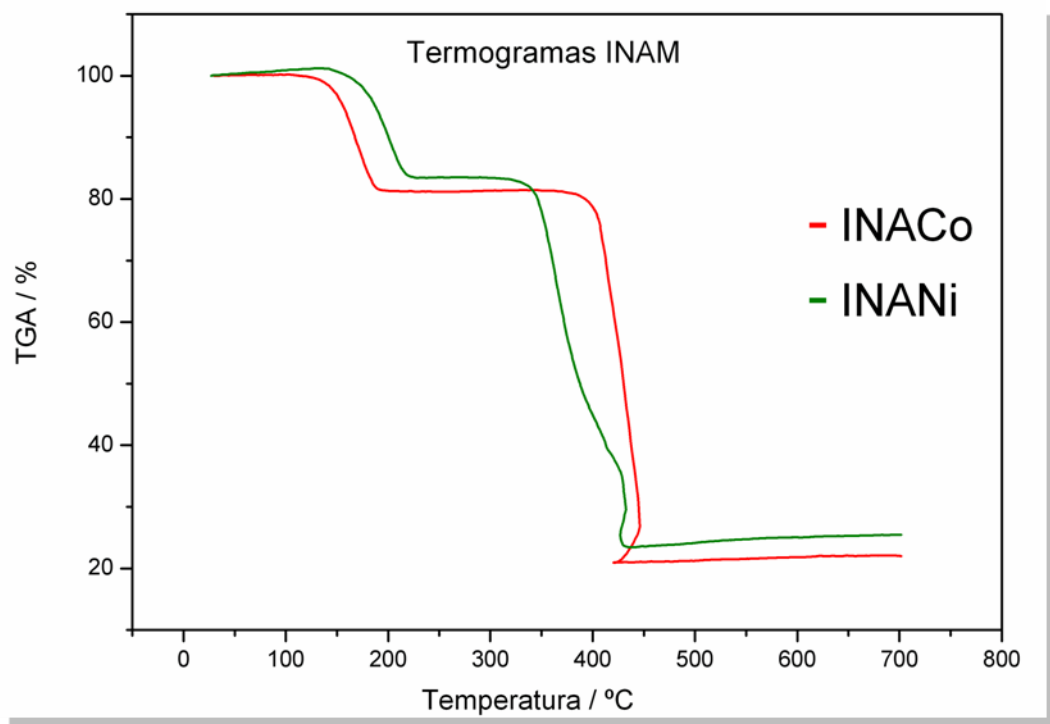


Figura 4.13: Análise termogravimétrica dos complexos INACo, INANi.

A difração de raios X revelou que os complexos iso-estruturais, pertencentes ao sistema cristalino triclinico, e grupo espacial $P\bar{1}$, como descrito na Tabela 4.12. Os parâmetros estatísticos estão de acordo com um bom ajuste dos dados, que após refinamento revelou que para cada molécula de complexo está presente um único centro metálico, que se encontra localizado em uma posição especial correspondente a um centro de inversão, ao qual quatro átomos de oxigênio de moléculas de água estão coordenados no plano equatorial, assim como dois átomos de nitrogênio, pertencentes aos anéis piridínicos do ligante INA, nas posições axiais. Na Figura 4.14, ilustra-se a estrutura cristalina dos complexos descritos como INAM. Estas estruturas já estão descritas na literatura (CINGI 1971; WAIZUMI 1998; BATTEN 2001). A geometria octaédrica apresenta-se levemente distorcida, estando os átomos de nitrogênio que ocupam a posições axiais, levemente mais afastados [2,14(3) Å] do que os átomos de oxigênio, que ocupam posições equatoriais [2,096(3) Å], sendo observado também um desvio dos ângulos em relação ao valor de 90°, que caracterizaria um octaedro perfeito (Tabela 4.13.).

As distâncias de ligação entre os átomos de carbono (aproximadamente iguais a 1,4Å) constituintes do anel piridínico de todos os complexos INAM, apresentam valores

próximos, que são típicos de ligações deslocalizadas, sendo o valor inferior ao de uma ligação simples C-C, que tem valores médios de 1,5 Å (HELMHOLDT 1972) e superior ao de uma ligação dupla C=C, cujo valor médio é em torno de 1,3 Å (Helmholdt, Ruysink et al. 1972), (Tabela 4.14). As distâncias de médias de ligação CN_{anel} [1,355(3) Å] são ligeiramente inferiores às distâncias CC do anel [1,390(3) Å]. Os ângulos C5-N1-C1, são inferiores a 120°, o que pode ser causado pela coordenação ao centro metálico, o que torna ligante o par de elétrons do átomo de nitrogênio.

Tabela 4.12: Dados cristalográficos dos complexos INAM.

Dados Cristalográficos	INACo	INANi	INAZn
Fórmula molecular	$C_{12}H_{16}N_2O_8Co$	$C_{12}H_{16}N_2O_8Ni$	$C_{12}H_{16}N_2O_8Zn$
Peso molecular	181,03	180,81	187,47
Sistema cristalino	Tricliníco	Tricliníco	Tricliníco
Grupo espacial	$P\bar{1}$	$P\bar{1}$	$P\bar{1}$
Z	2	2	2
a / Å	6,356(2)	6,356(2)	6,351(7)
b / Å	6,892(4)	6,892(4)	6,897(9)
c / Å	9,243(6)	9,243(6)	9,258(9)
α / °	96,05(1)	96,05(1)	96,09(9)
β / °	104,73(5)	104,73(5)	104,73(9)
γ / °	113,10(5)	113,10(5)	113,10(1)
V(Å ³)	350,5(3)	350,5(3)	350,9(7)
Reflexões medidas / únicas	3791 / 2310	2802 / 2301	2726 / 1633
Reflexões observadas [F _o ² > 2σ(F _o ²)]	2180	2184	1377
Número de parâmetros	122	122	122
R	0,0274	0,0248	0,0470
wR	0,0759	0,0679	0,1310
S	0,861	0,763	0,880

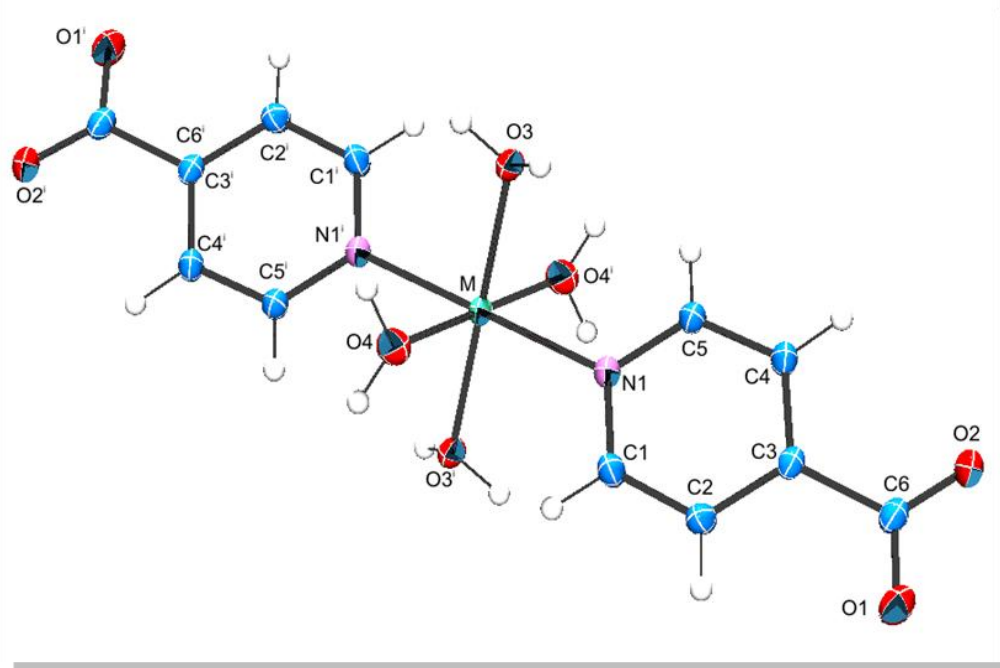


Figura 4.14: Ilustração dos complexos INAM, em que $M = \text{Co(II)}$, Ni(II) ou Zn(II) .

Operação de simetria $i = (-x, -y, -z)$

Tabela 4.13: Distâncias e ângulos de ligação dos octaedros formados em torno dos centros metálicos nos complexos INAM.

	INACo	INANi	INAZn
Átomos	Distâncias / Å		
M-O3	2,085(3)	2,068(1)	2,070(4)
M-O4	2,130(2)	2,100(2)	2,122(4)
M-N1	2,149(2)	2,112(2)	2,151(4)
Átomos	Ângulos / °		
O3-M-N1	91,64(5)	91,63(5)	92,02(2)
O4-M-N1	91,80(7)	89,84(7)	91,78(2)

Tabela 4.14: Distâncias e Ângulos de ligação do anel piridínico do ligante INA nos complexos INAM.

	INACo	INANi	INAZn
Átomos	Distâncias / Å		
C1-C2	1,387(2)	1,399(2)	1,378(5)
C2-C3	1,386(2)	1,389(2)	1,383(5)
C3-C4	1,394(2)	1,409(2)	1,399(5)
C4-C5	1,380(2)	1,392(2)	1,383(5)
C5-N1	1,343(2)	1,346(2)	1,338(5)
N1-C1	1,346(2)	1,362(2)	1,349(4)
Átomos	Ângulos / °		
C5-N1-C1	117,3(1)	117,2(1)	117,0(3)
N1-C1-C2	122,9(1)	123,8(1)	123,2(3)
C1-C2-C3	119,4(1)	118,6(1)	119,7(3)
C2-C3-C4	117,9(1)	117,7(1)	117,4(3)
C4-C5-N1	123,3(1)	122,4(1)	123,3(3)

Do ponto de vista estrutural, não é formado um polímero de coordenação, mas sim uma estrutura supramolecular que se estende em duas e três dimensões, através de interações de hidrogênio. Na Figura 4.15 e Tabela 4.15, foram apresentadas as interações de hidrogênio que se estendem em 2D no sentido do eixo cristalográfico *b*, em forma zig-zag. Além das representadas, também estão presentes interações de hidrogênio que se estendem em 2D no plano *ac*. Além de ligações de hidrogênio, há interações de empacotamento π (Figura 4.16), que são formadas entre anéis heterocíclicos pertencentes a planos paralelos adjacentes. Estas interações se estendem na mesma direção das ligações de hidrogênio representadas na Figura 4.15, no sentido do eixo cristalográfico *b*, reforçando assim a união das moléculas na estrutura cristalina. As distâncias centróide-centróide, assim como as distâncias interplanares e os deslocamentos horizontais para os complexos INAM apresentam-se na Tabela 4.16.

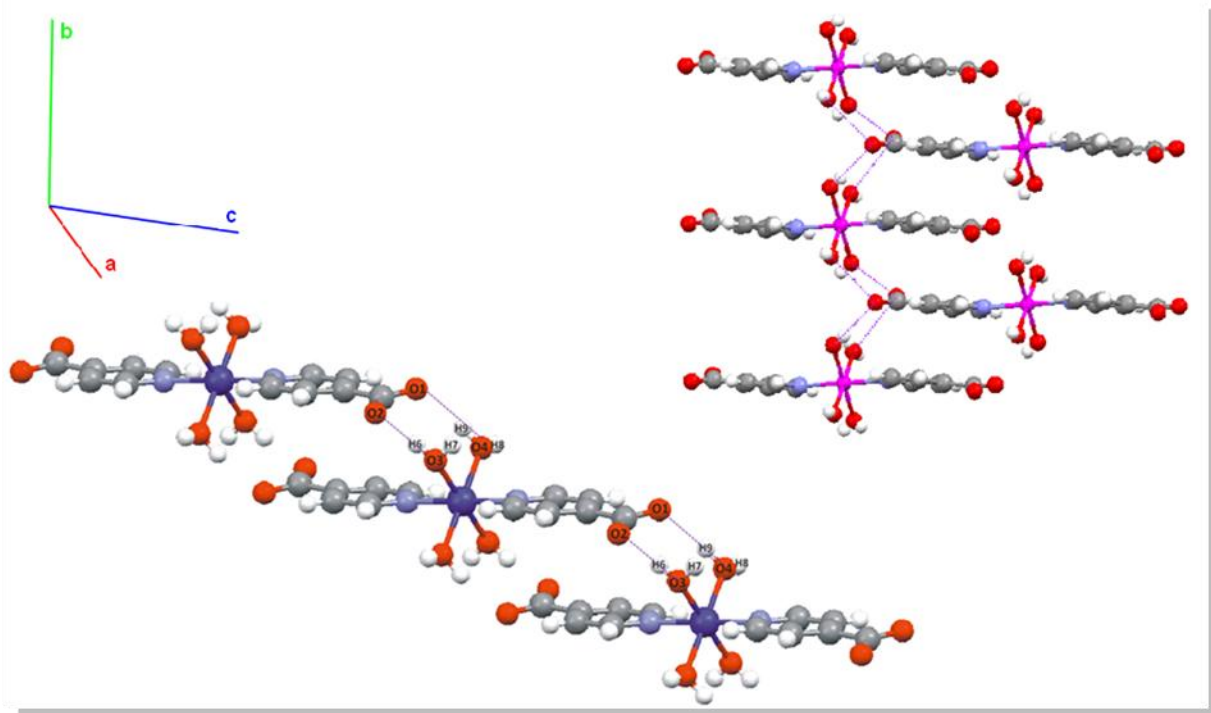


Figura 4.15: Interações de hidrogênio intermoleculares na estrutura dos complexos INACo, INANi e INAZn.

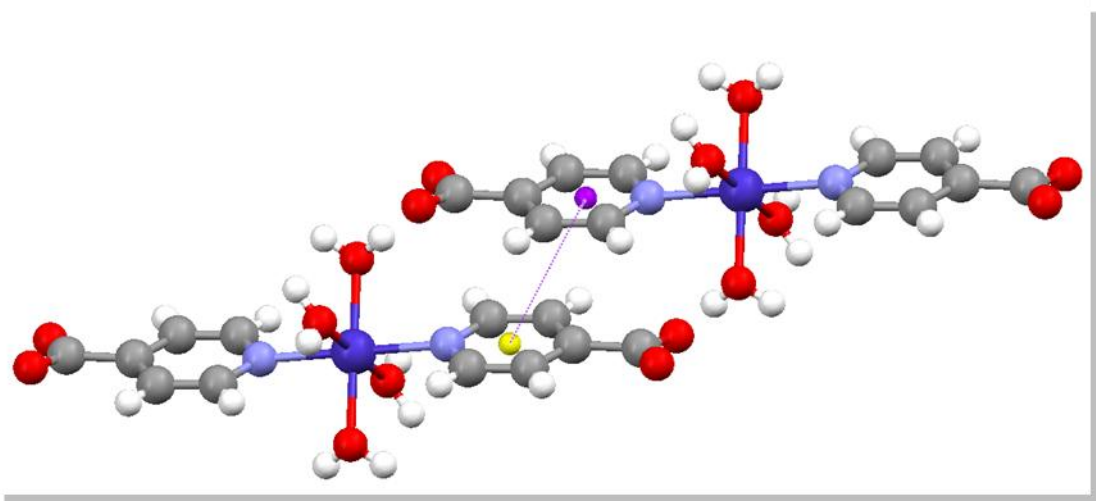


Figura 4.16: Interações de empacotamento π presentes na estrutura dos complexos INAM.

Tabela 4.15: Interações de hidrogênio presentes nos complexos INAM.

Átomos	D-H / Å	H...A / Å	D...A / Å	D-H...A / °
INACo				
O3-H6...O2	0,5(3)	1,79(3)	2,637(2)	176(3)
O3-H7...O1	0,82(3)	1,97(3)	2,785(2)	171(3)
O4-H8...O2	0,86(3)	1,92(3)	2,785(3)	175(2)
O4-H9...O1	0,90(3)	1,97(3)	2,848(3)	169(3)
INANi				
O3-H6...O2	0,86(3)	1,79(3)	2,650(2)	179(3)
O3-H7...O1	0,854(2)	1,967(19)	2,815(2)	172(3)
O4-H8...O2	0,84(3)	1,96(3)	2,804(3)	176(3)
O4-H9...O1	0,83(3)	2,05(3)	2,867(2)	168(3)
INAZn				
O3-H6...O2	0,66(5)	2,14(5)	2,789(6)	175(6)
O3-H7...O1	0,41(6)	2,25(6)	2,658(6)	175(13)
O4-H8...O2	0,47(6)	2,41(6)	2,866(6)	163(9)
O4-H9...O1	0,67(6)	2,12(6)	2,787(7)	180(7)

Tabela 4.16: Distâncias observadas nas interações de empacotamento π dos complexos INAM.

	INACo	INANi	INAZn
Centróide-centróide / Å	3,84	3,5	3,86
Interplanar / Å	3,26	3,35	3,30
Deslocamento horizontal / Å	2,04	1,013	2,01

A fim de explicar a transformação de INH em INA no meio reacional, propõe-se que a termodecomposição do ligante isoniazida ocorra inicialmente através de um mecanismo de adição-eliminação nucleofílica no carbono acílico, com ataque do nucleófilo Cl^- (proveniente do sal do metal) e a eliminação de hidrazina, gerando um cloreto de acila. O produto sofreria então hidrólise, como pode ser visto na Figura 4.17, originando o ácido isonicotínico (IN) que, no meio reacional, desprotona-se originando o íon isonicotinato, que, *in situ*, complexa os íons metálicos Co(II) , Ni(II) e Zn(II) .

Esta proposta é viável uma vez que a análise termogravimétrica do ligante INH exibe perdas de massa que podem evidenciar a eliminação do grupo hidrazina. A catálise da reação foi, provavelmente, realizada pelo íon cloreto e a presença dos metais de transição, que atuam como ácidos de Lewis retirando densidade eletrônica da carbonila, ativando o carbono acílico para o ataque. Existem muitos estudos que apresentam alguns dos produtos da decomposição da isoniazida, como o trabalho de Bhutani e Singh (BHUTANI 2007), sendo que alguns dos trabalhos descrevem que seria justamente um dos produtos da decomposição da isoniazida que inativa o processo metabólico do bacilo de Koch (ARGYROU 2007; ANDRADE 2008; METCALFE 2008).

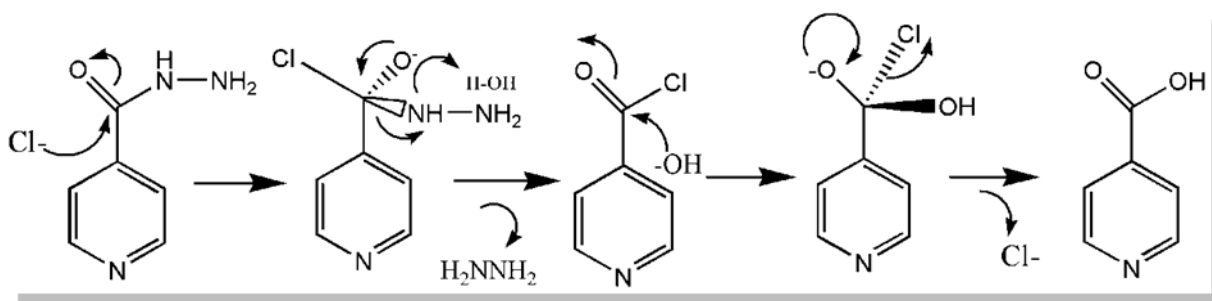


Figura 4.17: Proposta de mecanismo para a termodecomposição do ligante INH, levando à formação do ácido isonicotínico.

4.3. COMPLEXOS CONTENDO A ISONIAZIDA (INH):

4.3.1 INHZn

Com a finalidade de evitar a termodecomposição do ligante INH utilizou-se na síntese do composto de coordenação, o ânion perclorato como contra-íon do sal metálico, como descrito na seção 3.1.3.1. Nas Figuras 4.18 e 4.19 apresentam-se os espectros vibracionais (infravermelho e Raman, respectivamente) do ligante livre INH, e do composto de coordenação formado entre o ligante INH e o íon metálico zinco(II).

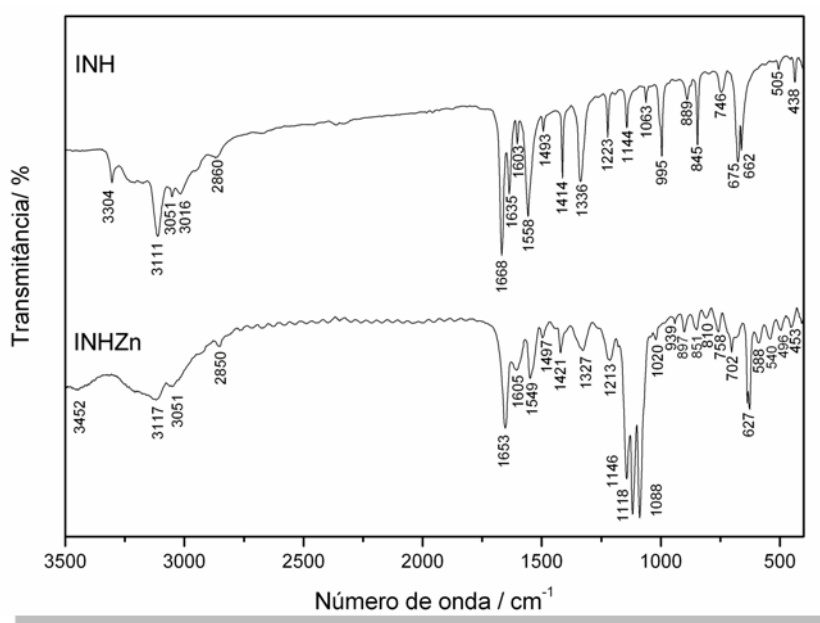


Figura 4.18: Espectros vibracionais na região do infravermelho do ligante INH e do complexo metálico INHZn.

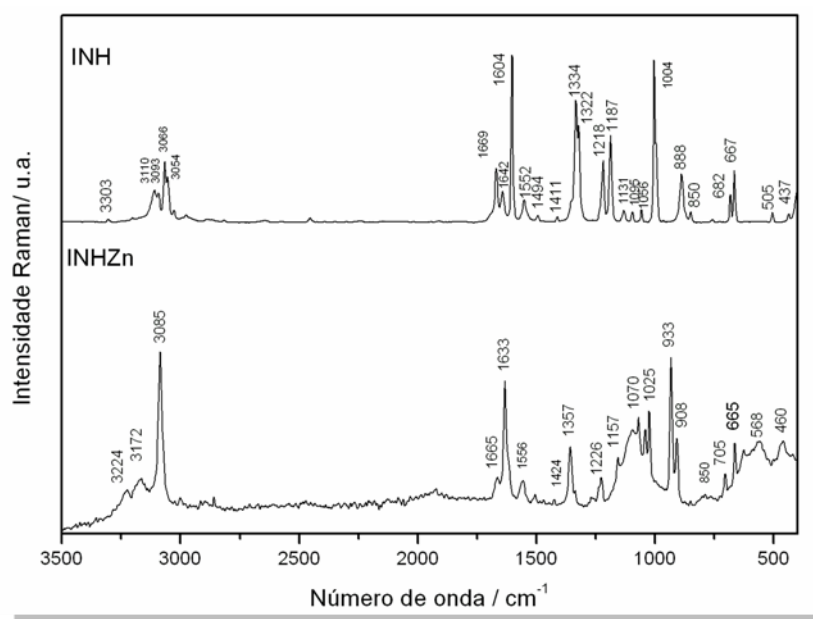


Figura 4. 19: Espectros Raman do ligante livre INH e do complexo metálico INHZn.

As atribuições espectroscópicas, tanto na região do infravermelho quanto no Raman, do complexo INHZn e do ligante INH encontram-se na Tabela 4.17. A banda forte presente, no complexo, em 3117 cm^{-1} foi atribuída ao modo de estiramento NH do grupamento NH_2 ; este modo é característico do ligante livre INH. Pelo deslocamento para menores números de onda do modo atribuído ao estiramento da carbonila ($\text{C}=\text{O}$) no espectro na região do infravermelho, modo este presente em 1668 cm^{-1} para o ligante livre e em torno de 1653 cm^{-1} para o complexo, pode-se inferir que o ligante coordenou-se ao centro metálico por esse sítio. A banda forte em 1118 cm^{-1} é típica do contra-íon perclorato, assim como as bandas fracas em 627 (IV) e 626 (R) , como discutido anteriormente para o composto $\text{PZACu}(\text{ClO}_4)_2$. No espectro Raman a banda em 1056 cm^{-1} para o ligante livre, apresenta-se deslocada para maiores números de onda no complexo (1070 cm^{-1}). Este deslocamento pode ser indício da coordenação do ligante INH pelo átomo de nitrogênio do anel heterocíclico. O mesmo pode-se dizer para os deslocamentos observados nas bandas do ligante livre presentes em 1414 (IV) e $1411\text{ (R)}\text{ cm}^{-1}$, as quais aparecem em 1421 (IV) e $1424\text{ (R)}\text{ cm}^{-1}$ nos espectros do complexo. Não foi possível pela espectroscopia vibracional atribuir por quais outros átomos doadores o ligante se coordenou ao centro metálico, uma vez que a banda referente ao estiramento NH do grupamento NH_2 , que no espectro de infravermelho do ligante livre encontra-se a 3111 cm^{-1} , não sofreu grande deslocamento após a complexação.

Tabela 4.17: Números de onda (cm^{-1}) e atribuições espectroscópicas para o complexo INHZn e para o ligante livre INH.(ALLAN 1984; AKALIN 2007; YILMAZ 2008 B; KRIZA 2009; KRIZA 2010 - A; KRIZA 2010 - B).

INH		ZnINH		atribuição
IV	R	IV	R	
-	-	3452	-	$\nu(\text{OH})_w$
3304m	3303w	-	-	$\nu(\text{NH})$
3111vs	3110m	3117s	-	$\nu(\text{NH}_2)$
3065vw	3066m	3061vw	3069sh	$\nu(\text{CH})$
3051m	3054m	3054w	3052sh	$\nu(\text{CH})$
3016m	3027w	-	3025w	$\nu(\text{CH})$
1668s	1669s	1653s	1665w	$\nu(\text{CO})$
1635s	1642m	1631sh	1633s	NH_2 scissoring
1603m	1604s	1605w	1606sh	vring
1558s	1552m	1549m	1556m	vring
1493w	1494w	1497w	1506w	$\delta(\text{CH}) + \text{vring} + \delta\text{NH}$
1414s	1411w	1421m	1424vw	νCN
1336s	1334s	1328w	1336w	$\delta(\text{CH}) + \text{vring}$
1323sh	1322s	1327w	-	NH_2 rock
1213vw	1218s	1213m	-	$\delta(\text{CH}) + \text{vring}$
1194w	1198s	-	-	νNN
1144m	1143sh	1146s	1157w	$\delta(\text{CH}) + \text{vring}$
-	-	1118vs	-	perclorato (MARINHO 2009)
-	1095m	-	1097m	$\delta(\text{CH}) + \text{vring}$
-	-	1088vs	-	$\nu_3(\text{ClO}_4^-)$ (Nakmoto 2009)
1063m	1056m	-	1070m	$\delta(\text{CH}) + \text{vring} + \delta\text{ring}$
995m	1004vs	-	-	vring + δring
889m	888m	897m	-	δCH
845m	850w	851w	850vw	γCH
746m	759w	758w	-	$\gamma\text{CH} + \gamma\text{CO} + \tau\text{ring}$
-	-	702m	705w	δring
675s	682m	678w	-	δring
662m	667m	-	665m	δring
505w	505w	496w	501vw	$\tau\text{HNNH} + \gamma\text{NH} + \delta\text{NCC}$

Na Tabela 4.18, apresentam-se os resultados experimentais de CHN para o

composto INHZn, juntamente com os valores propostos de CHN e os desvios relativos para uma estequiometria metal ligante 1:2 com a presença de dois contra-íons perclorato e seis mols de água por cada mol de complexo. Na Figura 4.20 está presente o termograma juntamente com sua respectiva derivada. A primeira perda de massa em torno de 60 °C até 100 °C, está em concordância com a eliminação de cinco mols de água por mol de complexo, após o qual um patamar é obtido até a temperatura de 250 °C, quando uma segunda perda de massa é observada, atribuída à termodecomposição de dois mols do ligante INH, assim como termodecomposição parcial do contra-íon. O resíduo foi atribuído ao sal ZnCl₂, o que apresentou um erro relativo de -3,92%. Pelo resultado da análise termogravimétrica propõe-se que a estequiometria metal-ligante seja de 1:2, com a presença de dois contra-íons perclorato, garantindo a neutralidade do composto e seis moléculas de água de hidratação (perda abaixo de 100 °C).

Tabela 4.18: Resultado da análise elementar de CHN para o composto INHZn.

[Zn(INH) ₂](ClO ₄) ₂ .6H ₂ O			
	Exp.	Calc.	Desvio %
C / %	22,19	22,28	-0,40
H / %	4,06	4,06	0
N / %	12,43	13,00	-4,38

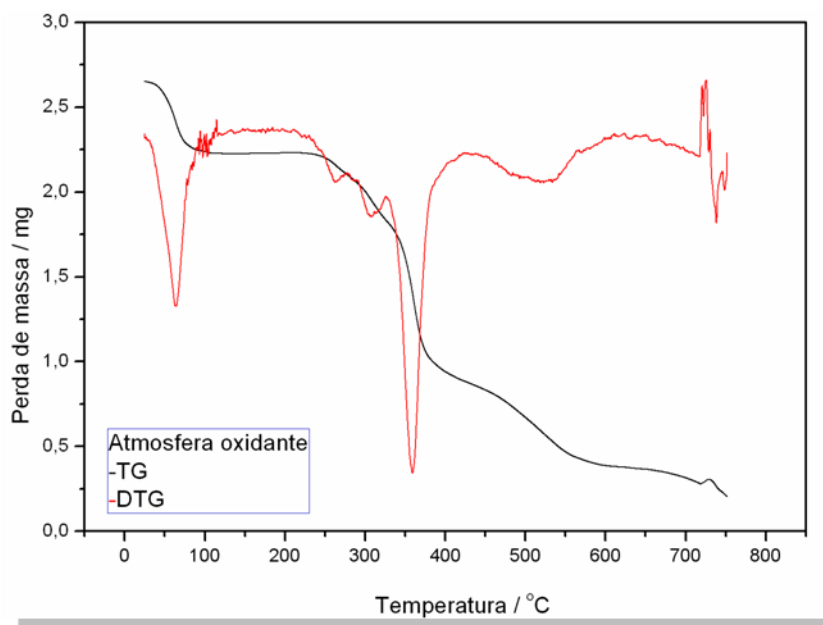


Figura 4.20: Curva TG do complexo INHZn e sua respectiva derivada (DTG).

Os resultados de difração de raios X concordam tanto com a estequiometria proposta pela TG, quanto com modo de coordenação sugerido pela espectroscopia vibracional. Na Tabela 4.19, encontram-se os dados cristalográficos referentes à estrutura do complexo INHZn, cuja molécula foi desenhada através do programa ORTEP (FARRUGIA 1997) e apresentada na Figura 4.21 A estrutura cristalina pertence ao sistema monoclinico, grupo espacial $P2_1$ (Tabela 4.19), sendo que o eixo parafuso do tipo 2_1 é paralelo ao eixo cristalográfico b , e a presença deste único elemento de simetria, além do elemento identidade, faz com que a estrutura seja acêntrica, com parâmetro de Flack igual à 0,013(8). O parâmetro de Flack é utilizado para avaliar a estrutura absoluta de células unitárias não centrossimétrica. Esse valor deve ser igual ou próximo de zero quando a estrutura refinada está na conformação correta; igual ou próximo de 1 em se a mesma estiver invertida e próximo de 0,5 para uma mistura racêmica (ou a escolha do grupo espacial está incorreta)(SHELDRICK 1997).

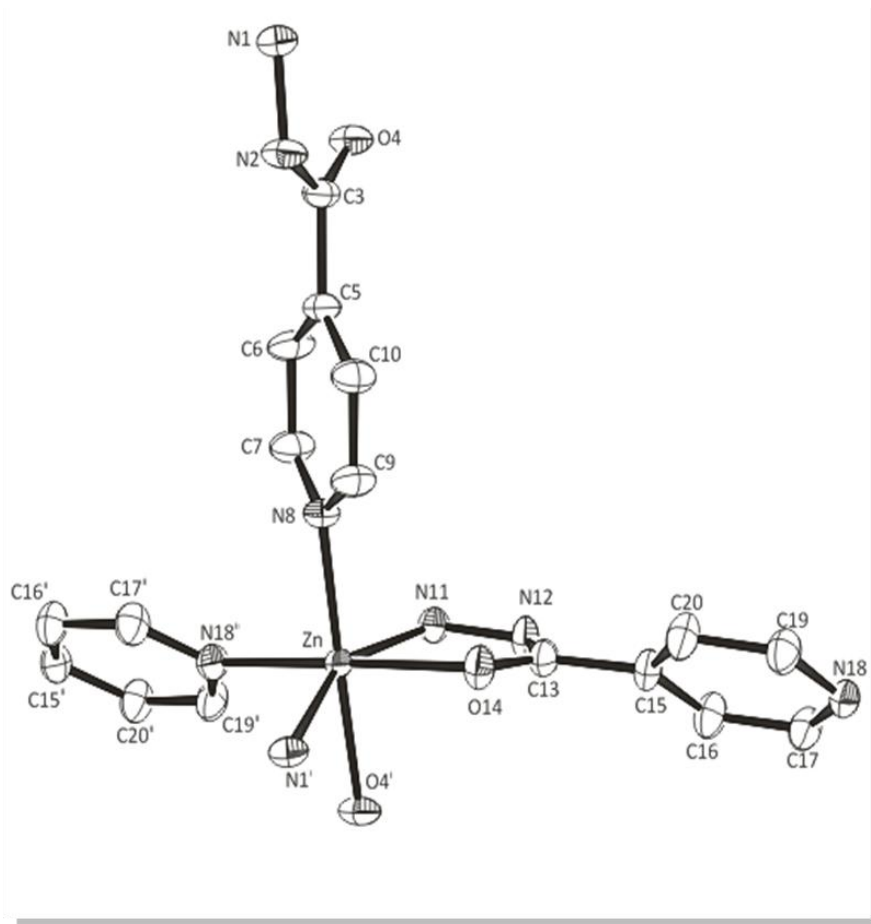


Figura 4.21: Fragmento da estrutura cristalina do composto INHZn destacando-se a geometria octaédrica do sítio metálico. operações de simetria: $i=(x, y, z+1)$; $ii=(-x+1, y-1/2, -z+2)$.

Tabela 4.19: Dados cristalográficos do composto INHZn

INHZn		$\beta / ^\circ$	100,87(3)
Fórmula Molecular	$C_{12}H_{26}N_6Cl_2O_{16}Zn$	$\gamma / ^\circ$	90,00
Massa Molar	646.68	$V / \text{Å}^3$	1305,1(4)
Sistema Cristalino	Monoclínico	Reflexões medidas / únicas	16569 / 7892
Grupo Espacial	$P2_1$	Reflexões observadas $[F_o^2 > 2\sigma(F_o^2)]$	6342
Z	2	Nº de parâmetros refinados	438
a / Å	8,119(2)	Parâmetro de Flack	0.013(8)
b / Å	17,977(4)	R(%)	0,0387
c / Å	9,105(2)	wR	0,0884
$\alpha / ^\circ$	90,00	S	0,953

A resolução da estrutura cristalina revelou que duas moléculas de isoniazida, coordenam-se ao centro metálico de forma bidentada, através da carbonila e do átomo de nitrogênio terminal do grupamento hidrazida, formando um anel quelato de cinco membros. Para completar a esfera de coordenação do Zn(II), que apresenta número de coordenação igual a 6, outros dois ligantes estão conectados ao metal de forma monodentada, através do átomo de nitrogênio do anel piridínico, como pode ser visto na Figura 4.21. O íon metálico adota geometria octaédrica levemente distorcida, como apresentado na Tabela 4.20, em que algumas distâncias e ângulos de ligação foram descritos. Para o complexo de INH com o íon metálico Cu(II) (HANSON 1981), as distâncias Cu-N(da hidrazida) e Cu-O são iguais à 2,016(2) e 2,039(2) X, respectivamente, enquanto que para o complexo de Zn aqui descrito, a distância média Zn-N (nitrogênio terminal da hidrazida) é 2,161(2) X, muito similar à média das distâncias Zn-O [2,155(2) X]. Entretanto, a distância média Zn-N (nitrogênio do anel heterocíclico) é ligeiramente menor [2,125(3) X]. Esta diferença observada pode ser

explicada devido a uma maior superposição dos orbitais atômicos do íon Zn(II) e do átomo de nitrogênio (anel), uma vez que o par de elétrons não ligados está mais direcionado, ou seja, apresenta melhor geometria para a superposição efetiva, dando origem a uma ligação química mais curta e forte, podendo-se assim dizer que este sítio de coordenação apresenta-se como uma melhor base de Lewis que os demais sítios.

Tabela 4.20: Distâncias de ligação do octaedro distorcido em torno da espécie central do complexo INHZn.

Átomos	Distâncias / Å
Zn-O14	2,159(2)
Zn-N11	2,172(2)
Zn-N8	2,124(2)
Zn-N18 ⁱⁱ	2,127(3)
Zn-N1 ⁱ	2,151(2)
Zn-O4 ⁱ	2,151(2)

Átomos	Ângulos / °
O14-Zn-O4 ⁱ	89,43(9)
O14-Zn-N11	76,73(8)
O14-Zn-N8	88,7(1)
O14-Zn-N1 ⁱ	85,17(8)

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

A média das distâncias das ligações inter-atômicas CC do anel heterocíclico é igual a 1,382 (4) Å, um pouco diferente da observada no ligante livre, em que este valor é 1,392 Å. Os ângulos formados pelos átomos C9-N8-C7 e C19-N18-C17 são, respectivamente, iguais a 118,7(2) ° e 118,0(3) °, similares ao observado para o ligante

livre (JENSEN 1954) (116°). Entretanto, diferentes do valor observado para o complexo de cobre(II) de INH (HANSON 1981), em que o nitrogênio do anel heterocíclico encontra-se protonado e este ângulo aumenta em 7° em comparação ao ligante livre (JENSEN 1954).

A principal diferença entre os dois ligantes INH que coordenam-se formando anéis de cinco membros, e são cristalograficamente distintos, é o desvio do ângulo formado entre o plano que define o anel heterocíclico e o plano que define o grupamento hidrazida, que são próximos de 37° (hidrazida- N11 N12 C13 O14, anel-C15 C16 C17 N18 C19 C20) e 45° (hidrazida- N1 N2 C3 O4, anel-C5 C6 C7 N8 C9 C10). Esse resultado difere do valor apresentado tanto pelo ligante livre como pelo complexo de cobre(II), que apresentam valores iguais a $4,4^\circ$ (JENSEN 1954) e $16,1^\circ$ (HANSON 1981), respectivamente. Esse desvio pode ser explicado com base em efeitos estéricos, uma vez que o ligante INH atua como ponte entre os centros metálicos, caso a distância metal-metal seja pequena ocorre uma maior repulsão entre estes grupamentos, o que torna este ângulo maior. Caso a distância aumente, proporcionalmente esta repulsão diminui, o que se traduz em menores ângulos. Para esta estrutura, quando a distância Zn-Zn é igual a $9,105(2)$ X, o desvio dos planos foi igual a $44,7(1)^\circ$, enquanto que quando esta distância é igual a $9,161(2)$ X, uma diminuição no ângulo foi observada, sendo este igual a $36,7(1)^\circ$, logo pode-se observar que a aproximação entre os centros metálicos é acompanhada de uma distorção na geometria do ligante INH.

Uma vez que todos os ligantes atuam como pontes entre dois centros metálicos cristalograficamente relacionados, e existem quatro ligantes isoniazida na esfera de coordenação do metal, é formado um polímero de coordenação bidimensional (2D), de topologia 4,4, que pode ser visualizado através da Figura 4.22.

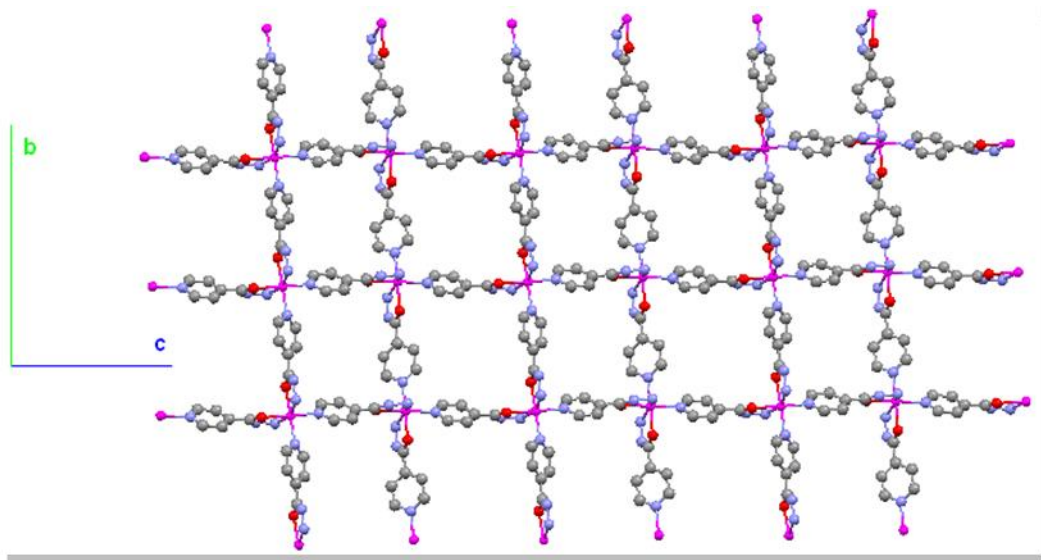


Figura 4.22: Polímero de coordenação bidimensional no composto INHZn.

Na célula unitária estão presentes doze moléculas de água, que interagem por ligação de hidrogênio com o átomo de nitrogênio terminal do grupamento hidrazida e com os átomos de oxigênio pertencentes aos contra-íons perclorato, o que gera um arranjo supramolecular tridimensional. Algumas distâncias dos átomos envolvidos nas interações de hidrogênio estão presentes na Tabela 4.21. Essas interações são classificadas como fracas e médias (ZAMIL 1992) (NOVAK 1974, EMSLEY 1980). Todos os átomos de nitrogênio terminais estão envolvidos em interações de hidrogênio (Tabela 4.21 e Figura 4.22). Algumas interações de hidrogênio classificam-se como não convencionais, uma vez que não são formadas apenas por átomos de alta eletronegatividade (Tabela 4.11). Na estrutura não estão presentes interações de empacotamento π , uma vez que os anéis pertencentes a planos adjacentes estão muito distantes, e entre estes planos estão presentes contra-íons perclorato, inviabilizando assim este tipo de interação. A perpendicularidade observada entre os ligantes INH originam buracos na estrutura bidimensional, e estas cavidades, tridimensionalmente, ocupam volume igual à $677,21 \text{ X}^3$, que estão ocupados por moléculas de água assim como por contra-íons perclorato. O espaço ocupado corresponde à 68,1% do volume total $888,77\text{X}^3$ da célula unitária. Estão disponíveis 18 X^3 por célula unitária, valor insuficiente para acomodar, por exemplo, uma molécula de água ou qualquer outro solvente.

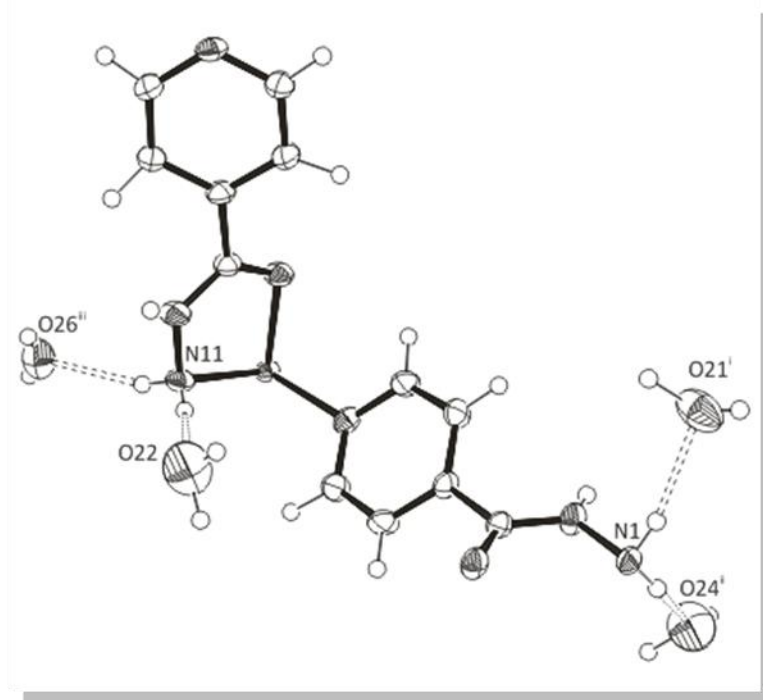


Figura 4.23: Representação das interações de hidrogênio bifurcadas, presentes na estrutura de INHZn. operações de simetria: $i=(x-1, y, z-1)$; $ii=(-x, y-1/2, -z+1)$; $iii=(x+1, y, z)$.

Tabela 4.21: Algumas distâncias entre os átomos participantes de interações de hidrogênio convencional.

D-H...A	D-H / Å	H...A / Å	D...A / Å	D-H...A / °
N1-H1A...O24 _w ⁱ	0,90(4)	2,05(4)	2,899(5)	158(3)
N1-H1B...O21 _w ⁱⁱ	0,85(4)	2,07(4)	2,907(4)	167(3)
N2-H2...O26 _w ⁱⁱⁱ	0,83(3)	2,03(3)	2,857(4)	174(4)
N11-H4A...O26 _w ⁱⁱ	0,78(4)	2,19(4)	2,935(4)	161(4)
N11-H4B...O22 _w ^{iv}	0,74(4)	2,27(4)	2,969(5)	157(5)
N12-H12...O21 _w ^v	0,58(4)	2,27(4)	2,837(4)	168(5)
O21 _w -H21A...O32 _{Percl} ^{vi}	0,68(8)	2,24(8)	2,893(11)	161(8)
O21 _w -H21B...O29 _{Percl} ⁱⁱ	1,03(5)	1,94(5)	2,906(9)	155(4)
O22 _w -H22A...O25 _w ⁱⁱ	0,65(6)	2,60(6)	3,177(8)	149(7)
O22 _w -H22B...O23 _w ^{vii}	0,93(7)	2,01(7)	2,919(8)	167(5)
O23 _w -H23A...O34 _{Percl} ⁱⁱⁱ	0,99(6)	2,42(7)	2,969(8)	115(5)
O23 _w -H23B...O28 _{Percl} ⁱⁱ	0,91(9)	2,34(9)	3,117(11)	144(6)
O24 _w -H24A...O33 _{Percl} ^{vi}	1,06(5)	2,06(5)	2,963(12)	142(4)
O25 _w -H25A...O30 _{Percl} ⁱⁱ	1,15(13)	2,19(14)	2,974(9)	123(10)
O26 _w -H26A...O23 ^{viii}	0,87(4)	2,07(4)	2,872(7)	153(4)
O26 _w -H26B...O25 _w ⁱⁱ	0,67(9)	2,52(9)	2,789(8)	107(8)

código de simetria: i = (-x,y-1/2,-z); ii = (x,y,z); iii = (x-1,y,z); iv = (x,y,z-1); v = (x+1,y,z); vi = (x-1,y,z-1); vii = (-x+1,y-5/2,-z+1);

viii = (x+1, y-3/2,-z+1).

Tabela 4.22: Algumas distâncias entre átomos envolvidos em interações de hidrogênio não convencionais.

D-H...A	D-H / Å	H...A / Å	D...A / Å	D-H...A / °
C7-H7...O27 _{percl} ⁱ	1,05(4)	2,36(4)	3,288(7)	147(3)
C16-H16...N12 _{INH}	1,05(5)	2,40(5)	2,90(4)	109(3)
C19-H19...O4 _{INH}	0,96(3)	2,59(3)	3,119(4)	115(18)
C20-H20...O33 _{percl} ⁱⁱ	1,02(4)	2,56(4)	3,368(8)	135(3)

código de simetria: i = (x+1, y-3/2,-z+1); ii=(x-1,y,z-1).

Uma vez que para cada unidade assimétrica, que coincide com a fórmula molecular no caso deste composto, igual a C₁₂H₂₆N₆Cl₂O₁₆Zn, a presença de dois centros metálicos dentro de uma unidade de repetição, que é a célula unitária, torna o número de unidades assimétricas, representado pela letra Z na Tabela 19, igual a 2. Este

valor também pode ser facilmente calculado ao se verificar a presença de quatro íons perclorato dentro de uma única célula unitária presente na Figura 4.24.

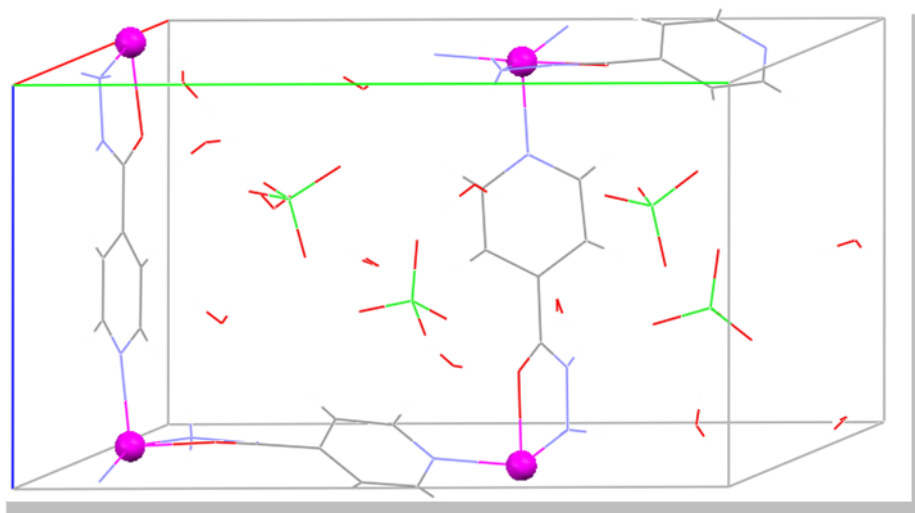


Figura 4.24: Célula unitária do complexo INHZn.

4.3.2 INHFe, INHCo e INHNi

Na Figura 4.25, assim como na Figura 4.26, encontram-se os espectros vibracionais na região do infravermelho e Raman, respectivamente, dos complexos formados entre o ligante INH e os metais Fe(II), Co(II), Ni(II) e Zn(II) (utilizado como referência, uma vez que a estrutura deste composto foi inequivocamente determinada por difração de raios X). Já na Tabela 4.23, são apresentados os principais números de onda das bandas e suas respectivas atribuições.

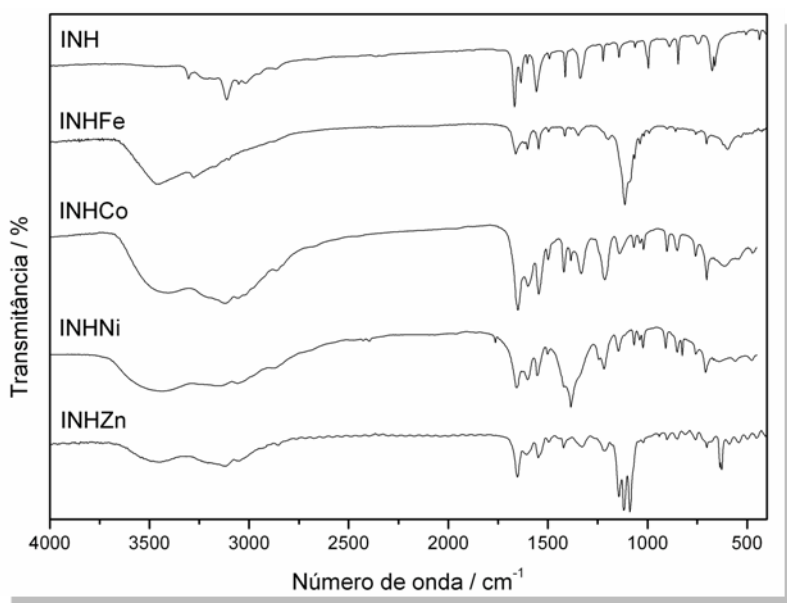


Figura 4.25: Espectros vibracionais na região do infravermelho do ligante livre INH e dos complexos INHFe, INHCo, INHNi e INHZn.

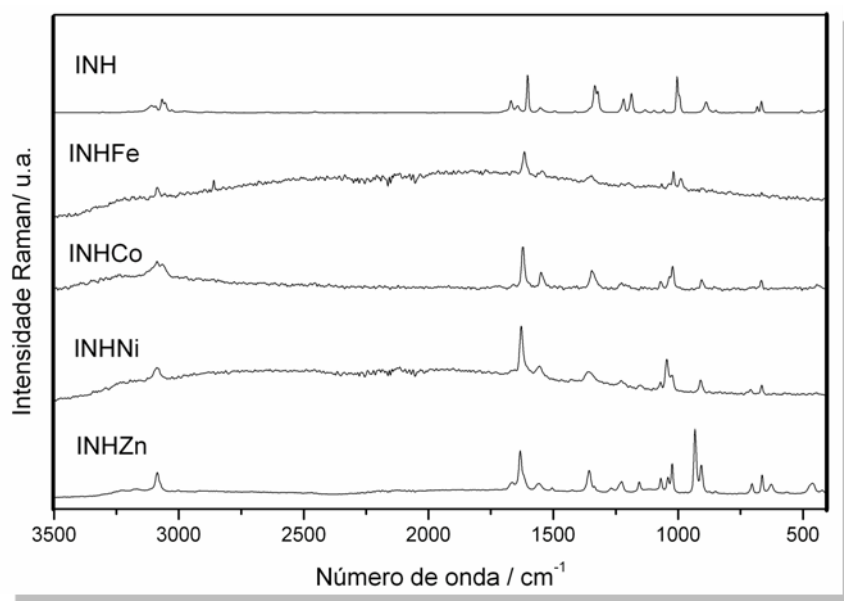


Figura 4.26: Espectros Raman do ligante INH e dos complexos INHFe, INHCo, INHNi e INHZn.

Em todos os complexos, observou-se uma banda de intensidade forte em torno de 3120 cm^{-1} a qual, para o ligante livre, encontra-se em 3111 cm^{-1} e é uma banda característica atribuída ao modo $\nu(\text{NH})$ do grupamento NH_2 . A exceção é o complexo INHFe, que apresenta esta banda em 3101 cm^{-1} e com intensidade fraca. Nos espectros na região do infravermelho, foi observado que para todos os complexos ocorreu um deslocamento

para menores números de onda do modo atribuído ao estiramento da carbonila, quando comparado ao ligante livre, presente em 1668 cm^{-1} , e em 1661 , 1650 , 1656 cm^{-1} , respectivamente, para os complexos INHFe, INHCo e INHNi. Isto pode ser um indício de que em todos os complexos o ligante tenha se coordenado pelo átomo de oxigênio carbonílico. O modo $\nu(\text{CO})$ sofreu deslocamento para menores números de onda no espectro vibracional na região do infravermelho do complexo de INHZn, e a coordenação desse sítio ao centro metálico foi confirmada pelos dados de difração de raios X, logo, espera-se que a coordenação do ligante INH pelo átomo de oxigênio seja acompanhada por esse tipo de deslocamento no número de onda associado ao modo $\nu(\text{CO})$. As quatro bandas presentes no espectro na região do infravermelho para o ligante livre (1603 , 1558 , 1493 e 1414 cm^{-1}), são atribuídas aos modos de estiramento referentes à vibração do anel piridínico. Estes modos estão presentes em todos os complexos, apresentando pequenos desvios, o que pode ser esperado uma vez que o heteroátomo nitrogênio, constituinte do anel piridínico, pode estar envolvido na coordenação. O modo em torno de 1414 cm^{-1} é o mais significativo para a atribuição do modo de coordenação pelo anel piridínico uma vez que este refere-se ao estiramento CN, e em todos os complexos a banda atribuída ao mesmo apresenta-se deslocada para maiores números de onda, o que já foi citado ser um indício de coordenação pelo anel.

Tabela 4.23: Número de onda (cm^{-1}) e atribuições espectroscópicas, Raman e na região do infravermelho, dos complexos INHM (ALLAN 1984, AKALIN 2007, KRIZA 2010, ABABEI 2010).

INH		INHFe		INHCo		INHNi		INHZn		Atribuição
IR	R	IR	Raman	IR	Raman	IR	Raman	IR	Raman	
3111mF	3110m	3101f	-	3120F	-	-	-	3117F	3172f	$\nu(\text{NH}_2)$
-	-	-	3087f	-	3087m	3058F	3087m	3051m	3085F	$\nu(\text{CH})$
1668F	1669F	1661m	-	1650mF	-	1656mF	-	1653F	1665f	$\nu(\text{CO})$
1635m	1642m	1616f	-	-	1621F	-	1629F	-	1633F	NH_2 scissoring
1603m	1604m	1603F	1615m	1598F	-	1601F	-	1605f	-	$\nu_{\text{anel}} + \delta(\text{CH})$
1558F	1552m	1546m	1546f	1454F	1550m	1552m	1556f	1549m	1556f	ν_{anel}
1493f	1494f	1497m	-	1480m	-	1500m	-	1497f	-	$\delta(\text{CH}) + \nu_{\text{anel}} + \delta\text{NH}$
1414F	1411f	1415m	-	1418m	-	1416o	-	1421m	1424mf	νCN
1336F	1334F	-	1347f	1384f	1345m	1384mF	1362m	1327m	1357m	$\delta(\text{CH}) + \nu_{\text{anel}}$
1223F	1218m	-	-	1214m	1226F	1218m	1228f	1213m	1226f	$\delta(\text{CH}) + \nu_{\text{anel}}$
1144m	1131m	1147mF	-	1139f	-	-	1151f	1146F	1157f	$\delta(\text{CH}) + \nu_{\text{anel}} + \nu\text{CN}$
-	-	1115mF	-	-	-	-	-	-	-	$\nu_3(\text{SO}_4^{2-})$ (Nakmoto 2009)

1063f	1056f	1065o	1070f	1068f	1070m	1067f	1070f	-	1070m	$v_{\text{anel}} + \delta(\text{CH}) + \delta_{\text{anel}}$
-	-	-	-	-	-	-	-	1088mF	-	$v_3(\text{ClO}_4^-)$ (Nakmoto 2009)
995m	1004mF	1018f	1020m	1019f	1021m	1022m	1023f	1020mf	1025m	$v_{\text{anel}} + \delta_{\text{anel}}$
-	-	-	989f	-	-	-	-	-	-	$v_1(\text{SO}_4^{-2})$ (Nakmoto 2009)
-	-	704m	709f	702m	-	708m	709f	702m	705f	δ_{anel}
662m	667m	-	665f	-	667f	-	665m	678o	665m	δ_{anel}
-	-	-	-	-	-	-	-	627f	626f	$v(\text{ClO}_4^-)$ (Nakmoto 2009)
-	-	619m	-	-	-	-	-	-	-	$v_4(\text{SO}_4^{-2})$ (Nakmoto 2009)

Na Tabela 4.24, encontram-se os resultados da análise elementar de CHN para os complexos INHFe, INHCo, e INHNi, juntamente com os valores calculados e os respectivos desvios relativos.

Tabela 4.24: Resultados de CHN para os complexos INHM, teores indicados em porcentagem.

	INHFe			INHCo			INHNi		
	[Fe(H ₂ O) ₂ (INH)]SO ₄ ·2H ₂ O			[Co(H ₂ O) ₂ Cl ₂ (INH)]·2H ₂ O			[Ni(H ₂ O) ₂ (INH) ₂].(NO ₃) ₂ .H ₂ O		
	Exp.	Calc.	Desvio %	Exp.	Calc.	Desvio %	Exp.	Calc.	Desvio %
C	20,71	19,96	3,76	27,41	26,99	1,56	27,14	27,24	-0,37
H	3,80	4,19	-9,31	3,99	2,65	50,56	3,53	3,82	-7,59
N	11,43	11,64	-1,80	15,87	15,74	0,83	20,84	21,93	-1,65

Foram feitas as análises termogravimétricas dos complexos INHFe e INHCo, cujos termogramas foram apresentados nas Figura 4.27 e 4.28 respectivamente. Não foi possível realizar as atribuições de termodecomposição para o complexo INHNi, pois este apresentou-se explosivo ao aquecimento, provavelmente devido à presença do contra-íon nitrato.

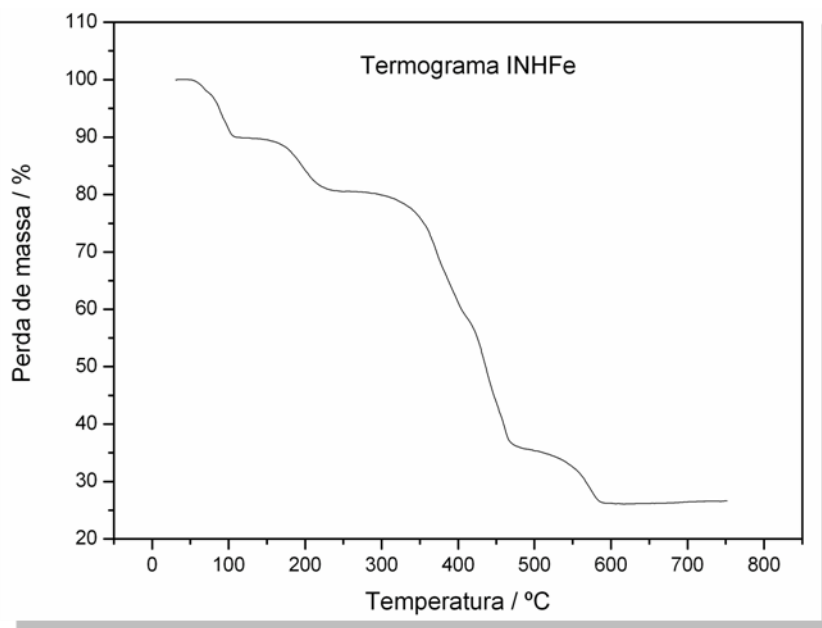


Figura 4.27: Análise termogravimétrica do complexo INHFe.

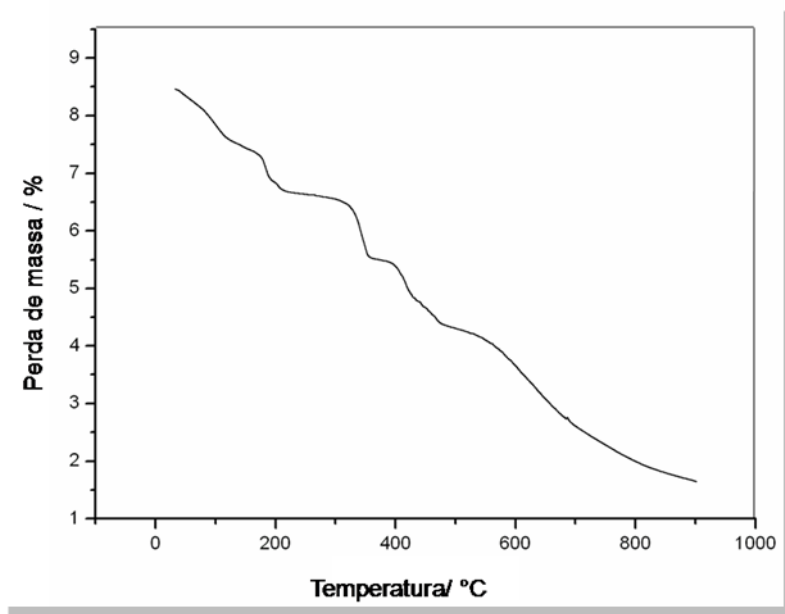


Figura 4.28: Análise termogravimétrica do complexo INHCo.

Para um mol do complexo INHFe, a primeira e a segunda perdas são atribuídas à eliminação de quatro mols de água (a diferença de temperatura entre estes processos indica que duas dessas águas são de hidratação e duas, de coordenação), a terceira e quarta perdas são atribuídas tanto à termodecomposição de um mol do ligante isoniazida quanto à eliminação de um mol do gás SO₂. O resíduo foi atribuído como óxido de Ferro(IV), apresentando desvio relativo de 7,32% (Tabela 4.25). Os resultados

de CHN e TG concordam com a estequiometria metal-ligante 1:1, e com a presença do contra-íon sulfato e de quatro mols de água para cada mol de complexo. Na Figura 4.29 apresenta-se a proposta estrutural para o complexo INHFe.

Tabela 4.25: Propostas das perdas de massa para o termograma do complexo INHFe.

$[\text{Fe}(\text{H}_2\text{O})_2(\text{INH})]\text{SO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$					
	Perda (%)	Massa (g)	Atribuição	Massa da atribuição (g)	Desvio relativo (%)
1° perda e	10,18% e	69,94	$4\text{H}_2\text{O}$	72,04	-2,91
2° perda	9,20%				
3° perda e	44,70% e	196,82	INH + SO_2	201,14	-2,15
4° perda	9,82%				
Resíduo	26,11%	94,26	FeO_2	87,83	7,32

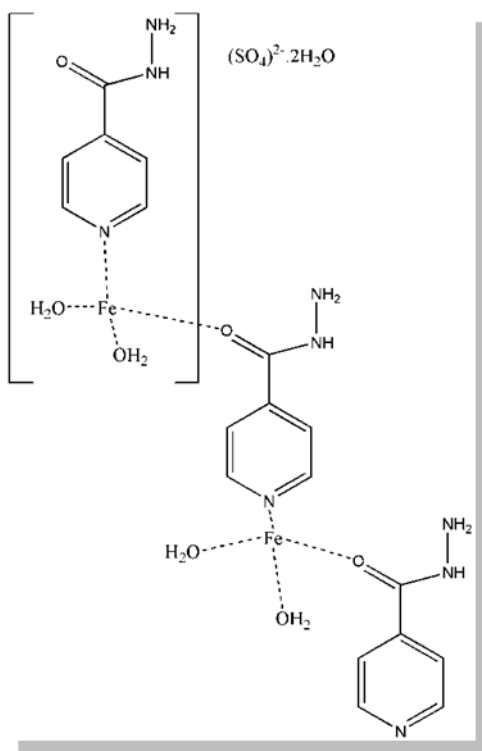


Figura 4.29: Proposta de estrutura molecular para o complexo INHFe.

Na análise termogravimétrica do complexo INHCo , a primeira perda de massa foi atribuída à eliminação de dois mols de água de hidratação (Tabela 4.26), a segunda perda de massa concorda com a eliminação de um mol de gás cloro, a terceira perda de massa com a de dois mols de água de coordenação, para cada mol de complexo. A quarta, quinta e sexta perdas de massa foram atribuída à termodecomposição do ligante INH , não sendo observada a formação de resíduo estável até a temperatura de 800°C .

Molecularmente, pela análise termogravimétrica, propõe-se que duas moléculas de água estejam coordenadas ao centro metálico enquanto que as duas outras moléculas de água estejam presentes no retículo cristalino na forma de água de hidratação, estabilizando o mesmo. Esta proposta pode ser justificada pela diferença de temperatura com que os diferentes tipos de moléculas de água são eliminados, as águas de hidratação estão mais fracamente ligadas ao complexo e por isso são eliminadas a uma temperatura inferior à 100°C , enquanto que as moléculas de água de coordenação estão mais fortemente ligadas e por isso, são eliminadas em temperaturas mais elevadas, próximas à 300°C . Na Figura 4.30, está presente a proposta de estrutura molecular do complexo intitulado INHCo .

Os resultados da análise termogravimétrica não estão em concordância com os resultados das análises dos teores de carbono, nitrogênio e hidrogênio, para o complexo INHCo . Esta discrepância pode ser explicada devido ao composto ser higroscópico e a análise de CNH ter sido realizada anteriormente à termogravimétrica. Além disso deve ser lembrado que a geometria octaédrica para compostos de cobalto(II) é preferencial à tetraédrica.

Tabela 4.26: Propostas de atribuição das perdas de massa para a curva TG do complexo INHCo.

[Co(H ₂ O) ₂ Cl ₂ (INH)].2H ₂ O					
	Perda (%)	Massa (g)	Atribuição	Massa da atribuição / (g)	Desvio relativo (%)
1° perda	10,41	35,29	2H ₂ O	36,02	-2,03
2° perda	20,17	68,38	Cl ₂	70,90	-3,55
3° perda	11,57	39,22	2H ₂ O	36,02	8,88
	13,80				
4°, 5° e 6° perda	11,62	112,90	INH	137,15	-17,68
	7,88				

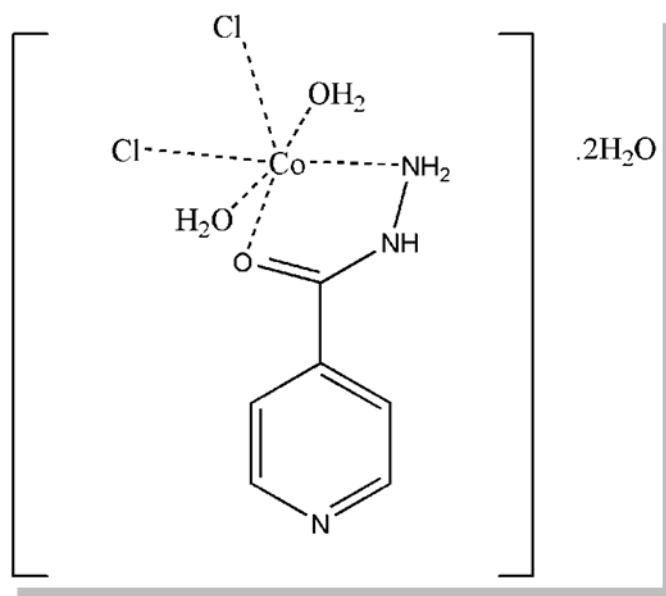


Figura 4.30: Estrutura molecular proposta para o complexo INHCo.

Para o complexo INHNi a proposta é de que a relação estequiométrica metal-ligante seja de 1:2 com a presença de dois contra-íons nitrato e três mols de água para cada mol de complexo. Não foi possível realizar a análise termogravimétrica, pois o composto apresentou-se explosivo ao aquecimento. A proposta de estrutura molecular encontra-se na Figura 4.31.

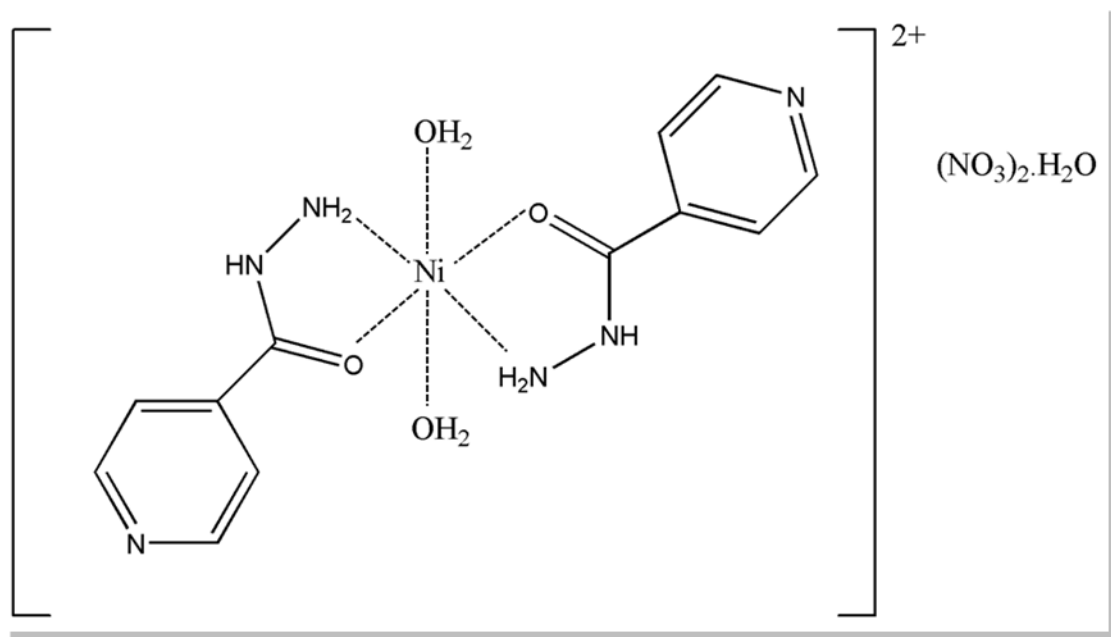


Figura 4.31: Proposta de estrutura molecular do complexo INHNi.

4.4 RESULTADOS DOS TESTES BIOLÓGICOS:

Os resultados dos testes biológicos, realizados em *Artemia salina* sob as mesmas condições para o ligante livre INH assim como para os complexos INHCo, INHNi e INHZn, revelaram que os valores de LD₅₀ são iguais a 308; 39,97; 30,34 e 174 mg·L⁻¹, respectivamente, valores estes que em unidades de μmol·L⁻¹, são iguais a 2250; 116; 61,5 e 269. De acordo com Meyer et. al. (MEYER 1982) todos os complexos podem ser classificados como tóxicos. O complexo de níquel foi o que apresentou maior atividade sendo quase 37 vezes mais ativo que o ligante livre INH. O complexo de Co(II) é o segundo mais ativo (aproximadamente 20 vezes mais ativo que o ligante livre), sendo o menos ativo o complexo de INHZn, cuja atividade é cerca de 8,5 vezes maior que do ligante livre. A toxicidade apresentada frente à *Artêmia salina* tem uma boa correlação com a atividade citotóxica para tumores humanos sólidos (PIMENTA 2003). Sendo assim, espera-se que os referidos complexos apresentem propriedades antitumorais. Além disso, estes complexos apresentam grande solubilidade em água, o que facilitaria os testes *in vivo*.

Tabela 4.27: Resultados dos testes biológicos com *Artemia salina*, realizados em água

	LC ₅₀ mg.L ⁻¹	LC ₅₀ mol.L ⁻¹	Nº vezes mais ativo que INH
INH	308	2250	-
INHCo	39,37	116	19,5
INHNi	30,34	61,5	37
INHZn	174	269	8,5

CAPÍTULO 5:
CONCLUSÕES

5 CONCLUSÕES:

Com o objetivo de realizar um estudo estrutural dos complexos de Fe(II), Co(II), Ni(II) e Zn(II) com os fármacos antituberculostáticos isoniazida (INH) e pirazinamida (PZA), foram sintetizados onze complexos, todos caracterizados pelas técnicas usuais de espectroscopia vibracional (IV e Raman), análise elementar de CHN e quando possível, análise termogravimétrica, sendo alguns destes caracterizados também pela técnica de difração de raios X de mono ou de policristais. Os resultados obtidos estão em boa concordância.

No caso do complexo $[\text{Cu}(\text{PZA})_2](\text{ClO}_4)_2$, os átomos de nitrogênio pertencentes ao anel pirazínico, que ocupam as posições axiais na esfera de coordenação do íon cobre(II) octaédrico (levemente distorcido), estão, devido ao efeito Jahn-Teller, mais fracamente ligados do que os átomos de oxigênio e de nitrogênio que ocupam as posições equatoriais, o que pode ser verificado pela diferença de quase 0,5 Å nas respectivas distâncias de ligação. O ligante PZA atua em ponte entre dois centros metálicos, o que torna estes últimos tetra-conectados, dando origem a um polímero de coordenação bidimensional de topologia (4,4). Também estão presentes ligações de hidrogênio, que contribuem para a estabilidade da estrutura supramolecular, formando anéis fechados. Esta estrutura pertence ao sistema cristalino monoclinico com grupo espacial $P2_1/c$.

O ligante pirazinamida parece coordenar-se de forma quelato, pelo átomo de oxigênio da carbonila e pelo nitrogênio alfa do anel heterocíclico, aos íons bivalentes Co(II), Ni(II), e Zn(II), formando anéis estáveis de cinco membros, cuja formação deve ser favorecida devido aos efeitos entrópicos. Apesar destes compostos, genericamente denominados $\text{PZAM}(\text{ClO}_4)_2$, aparentemente apresentarem a mesma simetria molecular, dado este sugerido pela espectroscopia vibracional, os mesmos não são isoestruturais, ou seja, cristalizam-se em diferentes grupos espaciais, fato este mostrado pela técnica de difração de raios X em policristais. Essa diferenciação nas simetrias estruturais deve-se, muito provavelmente, à inserção de moléculas de solvente no arranjo sólido.

Aparentemente, a formação de monocristais entre o PZA e os centros metálicos bivalentes Co(II), Ni(II) e Zn(II) não foi possível uma vez que a cristalização do ligante livre parece ser cineticamente mais favorável do que a formação dos complexos; logo, o longo tempo requerido para a formação dos mesmos, dificultaria a sua cristalização. A

facilidade com que o ligante PZA cristaliza pode ser verificada pelos seus diversos polimorfos descritos na literatura.

O ligante isoniazida, quando aquecido a 120 °C por um período de 3 dias, em uma mistura dos solventes água e etanol, na presença dos cloretos metálicos de Co(II), Ni(II), e Zn(II), sofre termodecomposição dando origem ao íon isonicotinato, que *in situ* coordena-se de forma monodentada aos íons metálicos, ocupando posições axiais na esfera de coordenação octaédrica dos metais. As posições equatoriais são ocupadas por quatro moléculas de água. Observou-se que os produtos sólidos das respectivas sínteses apresentaram-se cristalinos, sendo isoestruturais, pertencentes ao grupo espacial $P\bar{1}$, em que o centro metálico localiza-se no centro de inversão. Não é formado um polímero de coordenação, mas sim uma estrutura supramolecular, devido a ligações de hidrogênio e empacotamento π . Foi proposto um mecanismo que explicasse o caminho da reação na termodecomposição do ligante INH no meio reacional; sendo assim, concluiu-se que, de acordo com a proposta mecanística, o íon cloreto atua como catalisador desta reação.

Em condições diferentes de síntese (modificação de temperatura e/ou do contra-íon), o ligante isoniazida não sofre termodecomposição e, sendo assim, é possível a síntese de seus complexos com os centros metálicos bivalentes Fe(II), Co(II), Ni(II) e Zn(II), em que o mesmo coordena-se preferencialmente pela carbonila. Frente ao centro metálico Zn(II), o INH coordena-se tanto de forma bidentada pelo grupamento hidrazida (N,O), quanto de forma monodentada pelo nitrogênio do anel piridínico, atuando como ponte entre dois centros metálicos e, similarmente ao complexo $[Cu(PZA)_2](ClO_4)_2$, dando origem a uma estrutura bidimensional de topologia (4,4), que pertence ao grupo espacial não centrossimétrico $P2_1$, cujo parâmetro de Flack foi igual a 0,013(8).

Foi realizado ainda um ensaio biológico (do tipo pré-screening) em crustáceos da espécie *Artemia salina*, o qual tem apresentado uma boa correlação com a atividade citotóxica frente a alguns tumores sólidos humanos. Os complexos de Co(II), Ni(II) e Zn(II) da isoniazida se mostraram, respectivamente, 19,50, 36,60 e 8,50 vezes mais ativos do que o ligante livre. Isto significa que a complexação foi capaz de modular a atividade farmacológica da isoniazida. Sendo assim, pode-se concluir que a síntese de complexos metálicos das drogas antituberculostáticas PZA e INH constitui estratégia interessante no desenvolvimento de novos compostos que possam apresentar atividade antitumoral.

REFERÊNCIAS:

- AKALIN, E. e Akyuz S.; **Vibrational structure of free and hydrogen bonded complexes of isoniazid: FT-IR, FT-Raman and DFT study.** Journal of Molecular Structure, v. 834-836, p. 492-497, 2007.
- AKYUZ, S.; **The FT-IR spectra of pyrazinamide complexes of transition metal(II) tetracyanonickelate.** Journal of Molecular Structure, v. 651-653, p. 541-545, 2003.
- AKYUZ, S., *et al.*; **Vibrational spectroscopic study of two dimensional polymer compounds of pyrazinamide.** Journal of Molecular Structure, v. 834-836, p. 399-402, 2007.
- ALLAN, J. R., *et al.*; **Some 1st Row Transition-Metal Complexes of Isoniazid.** Journal of Coordination Chemistry, v. 13(2), p. 83-88, 1984.
- ANDRADE, C. H., *et al.*; **Abordagem racional no planejamento de novos tuberculostáticos: inibidores da InhA, enoil-ACP redutase do *M. tuberculosis*.** Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas, v. 44, p. 167-179, 2008.
- ARGYROU, A., *et al.*; **New Insight into the Mechanism of Action of and Resistance to Isoniazid: Interaction of Mycobacterium tuberculosis enoyl-ACP Reductase with INH-NADP.** Journal of the American Chemical Society, v. 129(31), p. 9582-9583, 2007.
- ATAÛŞ, A. e F. Bardak; **Synthesis and Vibrational Spectroscopic Study of Some Metal(II) Halide and Tetracyanonickelate Complexes of Isonicotinic Acid.** Turkish Journal of Chemistry, v. 30(5), p. 609-618, 2006.
- ATIKINS, L. J. P.; **Princípios de Química - Questionando a vida Moderna e o meio Ambiente.** New York, 2007.
- BATTEN, S. R. e Harris, A. R.; **Trans-Tetra-aqua-bis-(pyridine-3-carboxyl-ate- κ N)nickel(II).** Acta Crystallographica Section E, v. 57(1), p. m9-m11, 2001.
- BEN- ABRAHAM. I.; **What is a crystal? -follow-up.** Zeitschrift Fur Kristallographie, v. 222, p. 556, 2007.
- BETTERIDGE, P. W., *et al.*; **CRYSTALS version 12: software for guided crystal structure analysis.** Journal of Applied Crystallography, v. 36(6), p. 1487, 2003.
- BHUTANI, H., *et al.*; **LC and LC-MS study of stress decomposition behaviour of isoniazid and establishment of validated stability-indicating assay method.** Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, v. 43(4), p. 1213-1220, 2007.

BLANCO, P. B., *et al.*; **Two intra-molecular inter-ligand C(aromatic)-H...O(carboxyl) interactions reinforce the formation of a single Cu(II)-N4(pza) bond in the molecular recognition between pyrazine-2-carboxamide (pza) and the (iminodiacetato)copper(II) chelate. Synthesis, molecular and crystal structure and properties of [Cu(II)(IDA)(pza)(H₂O)]·H₂O.** *Inorganic Chemistry Communications*, v.6(3), p. 270-273, 2003.

BLESSING, R. H.; **An empirical correction for absorption anisotropy.** *Acta Crystallographica Section A*, v. 51(1), p. 33-38, 1995.

BURLA, M. C., *et al.*; **SIR88 - a direct-methods program for the automatic solution of crystal structures.** *Journal of Applied Crystallography*, v. 22(4), p. 389-393, 1989.

CHERUKUVADA, S., *et al.*; **Pyrazinamide Polymorphs: Relative Stability and Vibrational Spectroscopy.** *Crystal Growth & Design*, v.10(9), p. 3931-3941, 2010.

CHIS, V., *et al.*; **Experimental and DFT study of pyrazinamide.** *Chemical Physics*, v. 316(1-3), p. 153-163, 2005.

CINGI, M. B.; *Gazzta chimica acta*, v. 101, p. 815, 1971.

COHEN, S. M.; **New approaches for medicinal applications of bioinorganic chemistry.** *Current Opinion in Chemical Biology*, v.11(2), p. 115-120, 2007.

COKER, R. J.; **Public health impact of detention of individuals with tuberculosis: systematic literature review.** *Public Health*, v.117(4), p. 281, 2003.

CORRÊA, C. C., *et al.*; **Transition metal complexes with squarate anion and the pyridyl-donor ligand 1,3-bis(4-pyridyl)propane (BPP): Synthesis, crystal structure and spectroscopic investigation.** *Polyhedron*, v. 26(5), p. 989-995, 2007.

CrysAlis RED, Oxford Diffraction Ltda., Versão 1.171.32.38 (compilado 17 Nov 2008,13:58:09)

DINIZ, R.. **Ligação de Hidrogênio em Cristais: Sais Derivados do Ácido Piromelítico.** (Tese de doutorado), Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2003.

DOLOMANOV, O. V., *et al.*; **OLEX: new software for visualization and analysis of extended crystal structures.** *Journal of Applied Crystallography*, v. 36(5) p. 1283-1284, 2003.

DUISENBERG, A. J. M; **Indexing in single-crystal diffractometry with an obstinate list of reflections.** *Journal of Applied Crystallography*, v. 25(2), p. 92-96, 1992.

DUISENBERG, A. J. M., *et al.*; **An intensity evaluation method: EVAL-14**. Journal of Applied Crystallography, v. 36(2), p. 220-229, 2003.

EGERT, E.; **Patterson search - an alternative to direct methods**. Acta Crystallographica Section A, v. 39(6), p. 936-940, 1983.

El-FAER, M. Z.; . Journal of Coordination Chemistry 1992, v. 24, p. 283-289.

EMSLEY, J.; **Very Strong Hydrogen Bonding**. Journal of the American Chemical Society, v. 9, p. 91-123, 1980.

ERAF-NONIUS; **Nonius BV**. The Netherlands 1997-200.

ETTER, M. C., *et al.*; **Graph-set analysis of hydrogen-bond patterns in organic crystals**. Acta Crystallographica Section B, v. 46(2), p. 256-262, 1990.

FARRUGIA, L.; **ORTEP-3 for Windows - a version of ORTEP-III with a Graphical User Interface (GUI)**. Journal of Applied Crystallography, v. 30(5 Part 1), p. 565, 1997.

FERNANDES, J. P. S.; **Síntese e atividade antimicobacteriana de ésteres do ácido pirazinóico e quinolonas** (dissertação de mestrado). Universidade de São Paulo, Faculdade de Ciências Farmacêuticas, São Paulo, 2006.

FIOCRUZ-<http://www.foicruz.br/ccs/glosario/tuberculose.htm> acessado em 18/11/2010

FISCHER, R. X.; **STRUPLO84, a Fortran plot program for crystal structure illustrations in polyhedral representation**. Journal of Applied Crystallography, v. 18, p 258-262, 1985.

FRIEDEN, T. R. e DRIVER, C. R.; **Tuberculosis control: past 10 years and future progress**. Tuberculosis, v.83(1-3), p. 82-85, 2003.

GIACOVAZZO, C.; **Fundamentals of Crystallography**, 2ª edição.. IUCr Texts on Crystallography 7 Oxford: IUCr/Oxford University Press, 2002.

GOHER, M. A. S. e MAUTNER, F. A.; **A novel Polymeric copper(I) complex with an unusual azid bridge. Synthesis and crystal structure of [Cu(pyza)(m-1,1,3-N₃)]**. (pyza= pyrazinecarboxamide). Journal of the American Chemical Society - Dalton transaction, p.1535-1536, 1999.

GOHER, M. A. S. e MAUTNER, F. A.; **Spectral and structural characterization of copper(I) halide, nitrate and perchlorate complexes of pyrazine carboxamide**

(pyza) and X-ray crystal structure of polymeric [Cu(pyza)₂I]_n complex. Polyhedron, v. 19(6), p.601-606, 2000.

HANSON, H. P., *et al.*; **HFS atomic scattering factors.** Acta Crystallographica, v. 17(8), p. 1040-1044, 1964.

HANSON, J. C., *et al.*; **Structure of a Copper-Isoniazid Complex.** Journal of Medicinal Chemistry, v. 24(11), p. 1369-1371, 1981.

HAO, H. Q, *et al.*; **Poly[bis([mu]2-4-pyridinecarboxylato-[kappa]3N:O,O')cobalt(II)]: a triply interpenetrated structure with diamondoid topology.** Acta Crystallographica Section E, v.63(10), p. m2605, 2007.

HAUPTMANN, R., *et al.*; **Crystal structure of diisonicotinatotetraaquamanganese(II), [Mn(C₅H₄NCOO)(₂)(H₂O)(₄)].** Zeitschrift Fur Kristallographie-New Crystal Structures, v.215(1),p. 171-172, 2000.

HARROWFIELD, J. M.; **Biological coordination chemistry, a confluence of chemistry and biochemistry;** C. R. Chimie, v.8, 199–210, 2005.

HASHIMOTO, R. F.; **Visão e Processamento de Imagens.** Disponível em <http://www.vision.ime.usp.br/~ronaldo/mac0417-03/aula_02.html> acesso em 12 de jan 2011

HELMHOLDT, R. B., *et al.*; **Electron density distributions on single, double and triple C–C bonds.** Acta Crystallographica Section B, v. 28(1), p. 318-319, 1972.

HUHEEY, E. A. K. R. L. K. J. E.; **Inorganic Chemistry: Principles of Structure and Reactivity.** New York, Harper Collins Colege Publishers, 1993.

HUNDT, R.; **KPLOT: A Program for Plotting and Investigating Crystal Structures,** 1979; Disponível em: <http://www.crystalimpact.com/download/kplot.htm> - Acesso 12 jan 01 2011

INFOESVOLA , Navegando e Aprendendo. Disponível em <http://www.infoescola.com/fisica/radiacao-eletromagnetica/> - Acesso em 12 nov 2010.

IUCr - **Word List o Crystallography Computer Programs:** Disponível em <http://www.iucr.org/__data/assets/pdf_file/0005/7799/worldlistcrystallographiccomputereprogramed3.pdf> - Acesso em 12 jan 2011
ISAUDE, Disponível em: <http://www.isaude.net/pt-BR/noticia/5909/artigo/tuberculose-no-brasil-um-desafio-que-ja-mostra-resultados> - Acesso em: 18 nov 2010.

JENSEN, L. H.; **The Crystal Structure of Isonicotinic Acid Hydrazide**. Journal of the American Chemical Society, v. 76(18), p.4663-4667, 1954.

KÃJ: O Espectro Eletromagnético. Disponível em:
<<http://kajkrause.blogspot.com/2009/06/o-espectro-eletromagnetico.html>> - Acesso em 12 nov 2010.

KHLOBYSTOV, A. N., *et. al.*; **Supramolecular design of one-dimensional coordination polymers based on silver(I) complexes of aromatic nitrogen-donor ligands**. Coordination Chemistry Reviews, v. 222, p. 155-192, 2001.

KRISTIANSOON, O; **Bis-(pyrazine-2-carbox-amide)-bis-(tri-fluoro-methanesulfonato) copper(II) monohydrate**. Acta Crystallographica Section E, v. 58(3), p.m130-m132, 2002.

KRIZA, A., *et. al.*; **Complex combinations of some Transitional Metals With the Isonicotinic Acid Hydrazide**. Revista de Chimie, v. 60(8), p. 774-777, 2009.

KRIZA, A., *et. al.*; **Synthesis and Structural Studies of Complexes of Cu, Co, Ni and Zn with Isonicotinic Acid Hydrazide And Isonicotinic Acid (1-naphthylmethylene)hydrazide**. Journal of the Serbian Chemical Society, v.75(2), p. 229-242, 2010 - A.

KRIZA, A. *et. al.*; **Transitional Metals with Isonicotinic Acid Hydrazide**. Revista de Chimie, v. 61(1), p. 21-26, 2010 - B.

KOCZON, P., *et al.*; **Experimental and theoretical IR and Raman spectra of picolinic, nicotinic and isonicotinic acids**. Journal of Molecular Structure, v. 655(1), p. 89-95, 2003 - A.

KOCZON, P., *et al.* **Spectroscopic (Raman, FT-IR, and NMR) study of alkaline metal nicotines and isonicotines**. Vibrational Spectroscopy, v. 33(1-2), p. 215-222, 2003 - B.

LADD, R. P. M.; **Structure Determination by X-Ray crystallography**. New York, Kluwer Academic/ Plenum publishers, 2003.

LARSON, A. C.; In "**Crystallographic Computing**" Ed. F. R. Ahmed, Munksgaard, Copenhagen, 1970, pp. 291-294.

LIANG, Y.-C., *et al.*; **Hydrothermal syntheses, structural characterizations and magnetic properties of cobalt(II) and manganese(II) coordination polymeric complexes containing pyrazinecarboxylate ligand**. Inorganica Chimica Acta, v. 328(1), p. 152-158, 2002.

LI, L., B. C., *et al.*; **Synthesis, crystal structure and third-order nonlinear optical properties of a novel coordination polymer [Cd(en)(NO₃)₂(4,4'-bpy)]_n containing three kinds of ligands (en=ethylenediamine).** *Inorganica Chimica Acta*, v.344, p.95-101, 2003.

LIU, Q., *et al.*; **Tetraaquabis(4-pyridinecarboxylato-N)iron(II).** *Acta Crystallographica Section C*, v. 55(10), p. IUC9900127-IUC9900127, 1999.

LUDWIG, W., P. Cloetens, *et al.*; **Three-dimensional imaging of crystal defects by 'topo-tomography'.** *Journal of Applied Crystallography*, v. 34(5), p. 602-607, 2001.

MACRAE, C. F., *et al.*; **Mercury: visualization and analysis of crystal structures.** *Journal of Applied Crystallography*, v. 39(3), p. 453-457, 2006.

MARINHO, M. V., *et al.*; **Synthesis and characterization of two manganese(II) complexes containing di(4-pyridyl)sulfide (4-DPS) ligand: The effects of the counter ion and of the weak non-covalent interactions in the crystal structures of [Mn(4-DPS)4(H₂O)₂](ClO₄)₂·H₂O and {[Mn(4-DPS)₂(NCS)₂]·2H₂O}_n.** *Journal of Molecular Structure*, v. 923(1-3), p. 60-66, 2009.

MÉDICOS SEM FRONTEIRAS, disponível em:
<<http://msftuberculose.wordpress.com/tuberculose/>> Acesso em: 23 jan 2011.

METCALFE, C., I. K. M. R., Peter C. E. Moody; **The tuberculosis Prodrug Isoniazid Bound to Activating Peroxidases.** *Journal of Biological Chemistry*, v. 283(10), p. 6193-6200, 2008.

MEYER B. N., *et al.*; **Brine Shrimp: a convenient general bioassay for active plant constituents.** *Planta Med*, v. 45, p. 31-34, 1982.

MIN, K. S. e Suh, M. P. **Self-Assembly, Structures, and Magnetic Properties of Ladder-Like Copper(II) Coordination Polymers.** *Journal of Solid State Chemistry*, v.152(1), p. 183-190, 2000.

NAKAMOTO, K. . **Infrared and Raman Spectra of inorganic and coordination compound.** New Jersey John wiley e Sons, 2009.

NONATO, M. C.; **Análise da Estrutura Molecular de Compostos orgânicos por Difração de Raios X e Mecânica Molecular.** (Dissertação de mestrado) Departamento de Física e Ciência dos Materiais., Universidade de São Paulo - USP, São Carlos ,1993.

NOVAK, A.; **Hydrogen bonding in solids. Correlaton of Spectroscopic and Crystallographic Data.** *Structure and Bonding*, v. 18, p. 177-216, 1974.

OKABE, N., *et al.*; **Structure of the copper(II) complex isonicotinic acid.** Acta Crystallographica Section C, v.49(10), p. 1761-1762, 1993.

ORVIG, C. e Abrams, M. J.; **Medicinal Inorganic Chemistry: Introduction.** Chemical Reviews, v. 99, N. 9, 1999.

PARTHASARATHI, V., *et al.*; **A note on practical aspects of the application of DIRDIF, a procedure for structure elucidation when a part of the structure is known.** Acta Crystallographica Section A, v. 39(6), p. 860-864, 1983.

PATTERSON, A. L.; **A Fourier Series Method for the Determination of the Components of Interatomic Distances in Crystals.** Physical Review, v. 46(5), p. 372, 1934.

PETRICEK, V., Dusek, M. e Palatinus, L.; Jana2006. **The crystallographic computing system.** 2006

PIMENTA, L.P. S; *et. al.*; **Biological screening of Annonaceous Brazilian Medicinal Plants using Artemia salina (Brine Shrimp Test).** Phytomedicine, v. 10, p. 209, 2003.

PORTAL DE ESTUDOS EM QUÍMICA: Disponível em:
<http://profpc.com.br/Os_segredos_da_mumifica%C3%A7%C3%A3o.htm> - Acesso em 12 nov 2010.

PORTAL SAÚDE: Disponível em: <<http://portal.saude.gov.br>> Acesso em 12 nov 2010.

REVISTA VIGOR, Disponível em: <<http://www.revistavigor.com.br/2010/06/24/sao-paulo-e-recordista-de-casos-de-tuberculose-no-brasil/>> - Acesso em: 18 nov 2010.

REY, N. A., *et. al.*; **Two different modes for copper(II) ion coordination to quinine-type ligands.** Journal of the Brazilian Chemical Society, v. 17, p. 497-504, 2006.

RO, G. e H. Sorum; **Crystal and Molecular Structure of Delta-Pyrazincarboxamide.** Acta Crystallographica Section B-Structural Crystallography and Crystal Chemistry B, v. 28(6), p. 1677-&, 1972.

SAHA, D. K., S., *et al.*; **Hydrothermal synthesis, crystal structure, spectroscopy, electrochemistry and antimycobacterial evaluation of the copper (II) ciprofloxacin complex: [Cu(cf)₂(BF₄)₂].6H₂O.** Inorganic Chemistry Communications, v.5(12), p. 1022-1027, 2002.

SEKISAKI, M.; **The crystal structure of bis(pyrazine-2-carboxamide)copper(II) perchlorate.** Acta Crystallographica Section B, v. 29(2), p. 327-331, 1973.

SEWARD, K., *et al.*; **Nickel Pyrazinecarboxylate: A New 1D Coordination Polymer.** *Journal of Chemical Crystallography*, v. 38(4), p. 239-242, 2008.

SILVA, J. J. F. D. e SILVA, J. A. L. D., **Química Inorgânica do cérebro - Os Elementos Químicos e o Sistema Nervoso Central.** Lisboa, 2008.

SLAYDEN, R. A. e BARRY, R. C. E.; **The genetics and biochemistry of isoniazid resistance in *Mycobacterium tuberculosis*.** *Microbes and Infection*, v.2(6), p. 659-669, 2000.

SOUZA, M. V. N. e VASCONCELOS, T. R. A.; **Fármacos No Combate à Tuberculose: Passado, Presente e Futuro.** *Química Nova*, v. 28 n°4 , p.678-682, 2005.

SOUZA, M.V.N., *et. al.*; **Recent Patents on Anti-Infective Drug Discovery**, v. 4, p. 678-682, 2006.

SHELDRIK, G. M.; **SHELXL-97 – A Program for Crystal Structure Refinement.** Germany, 1997

STOA WIKI: Disponível em: <<http://wiki.stoa.usp.br/Usu%C3%A1rio:Clovisdsn>> – Acesso em 12 nov 2010.

TAKAKI, Y., *et al.*; **The Crystal Structure of Alpha-Pyrazinamide.** *Acta Crystallographica*, v. 13(9), p. 693-702, 1960.

TANASE, S., *et al.*; **A new polymeric copper(II) complex containing pyrazine-2-carboxamide (pzca): Synthesis and crystal structure of $\{[\text{Cu}(\text{pzca})(\text{CH}_3\text{CN})_3](\text{ClO}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}\}_n$.** *Inorganic Chemistry Communications*, v. 8(8), p. 680-683, 2005.

TIBOA, A. P. O. V. **Estudos de Compatibilidade entre a isoniazida e excipientes.** (Dissertação de mestrado), Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2009

ZAMIL, M., E.-F., A. R. Al-Arfaj and M. Sakhawat Hussain; **Short Intramolecular Hydrogen Bonds Proton-NMR and IR Spectra as a Function Of O---O Ditance."** *Journal of Coordination Chemistry*, v. 25, p. 283-289, 1992.

ZINK, A. R., *et al.*; **Characterization of *Mycobacterium tuberculosis* Complex DNAs from Egyptian Mummies by Spoligotyping.** *Journal of Clinical Microbiology*, v. 41(1), p. 359-367, 2003

WAIZUMI, K.; **Structures of Pyridine Carboxylate Complexes of Cobalt(II) and Copper (II).** *Journal of coordination chemistry*, v. 44, p. 269, 1998.

WEI, Q., *et al.*; **Guest sorption and desorption in the metal-organic framework [Co(INA)₂](INA = isonicotinate)-[space]evidence of intermediate phases during desorption.** Dalton Transactions, v.12, p. 1807-1811, 2004.

WHO- <http://www.who.int/tb/en/> - acessado em: 18/11/2010.

WOOLFSON, M. M. **An Introduction to X-ray Crystallography**, Cambridge University Press, 1997.

YAN, Z.-Q.; **Ttrans-Diaquabis(pyridine-4-carboxylato)cobalt(II) dihydrate.** Acta Crystallographica Section E, v.60(1), p. m116-m117, 2004.

YLMAZ, V. T., *et al.*; **Two fluorescent silver(I)-saccharinato complexes of 2-methylpyrazine and pyrazine-2-carboxamide with Ag...Ag interactions.** Inorganic Chemistry Communications, v. 11(11), p. 1330-1333, 2008 - A.

Yilmaz, A., *et al.*; **An experimental and theoretical vibrational spectra of isoniazide.** Journal of Molecular Structure, v. 872(2-3), p. 182-189, 2008 - B.

ZIOLLI, R. L.; **Avaliação do potencial citotóxico de N(4)-paratoluitiossemicarbazonas e de seus complexos de Fe(II) e de N-4-metil-tiossemicarbazonas e seus complexos de Mn(II) expostos à *Artemia sp.* 2008**

Disponível em < http://www.puc-rio.br/pibic/relatorio_resumo2008/relatorios/ctc/qui/qui_marianma.pdf > Acesso em Janeiro de 2011.

ANEXOS

ESTÁGIO:

- Maria Clara participou do projeto PROCAD, formado da parceria entre as universidades federais de Juiz de Fora e de Goiás e a Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro. A aluna foi matriculada no programa de pós-graduação da Universidade Católica do Rio de Janeiro (PUC-Rio), onde cursou a disciplina Inorgânica avançada, ministrada pela professora Doutora Judith Felcman.

COMUNICAÇÕES CIENTÍFICAS APRESENTADAS EM CONGRESSOS
PROVENIENTES DO PROJETO PROCAD:

- Sartori L. M.; Freitas, M. C. R., Diniz, R.; Rey, N. A.; “Síntese e Caracterização de um Complexo de Pt(II) da Pirazinamida.” 33º Reunião da sociedade Brasileira de química, águas de Lindóia, 2010.
- Pires, B. O.; Freitas M. C. R.; Diniz R.; Rey, N. A.; “Um Novo Complexo de Pt(II) da Isoniazida: Síntese e Caracterização.” 33º Reunião da sociedade Brasileira de química, águas de Lindóia, 2010.
- Moraes, R. S.; Freitas, M. C. R.; Diniz R., Rey N. A.; “A New Binucleating Ligand Derived from Isoniazid and Its First Dicopper(II) Complex.” XV Brazilian Meeting on Inorganic Chemistry and II Latin American Meeting on Biological Inorganic Chemistry. Angra dos Reis, 2010

COMUNICAÇÕES CIENTÍFICAS APRESENTADAS EM CONGRESSOS
PROVENIENTES DO TRABALHO DE MESTRADO:

- Freitas, M. C. R.; Yoshida, M. I.; Rey, N. A.; Diniz, R.; “Termodecomposição da Isoniazida e Complexação *in situ*: Caracterização por DRX e Espectroscopia Vibracional.” 33º Reunião da sociedade Brasileira de química. Águas de Lindóia, 2010.
- Freitas, M. C. R.; Yoshida, M. I.; Rey, N. A.; Diniz, R.; “Synthesis and Structural Characterization of Zinc(II) Complex of the Antituberculostatic Isoniazid.” XV Brazilian Meeting on Inorganic Chemistry and II Latin American Meeting on Biological Inorganic Chemistry. Angra dos Reis, 2010

ARTIGO ACEITO PARA PUBLICAÇÃO:

- Freitas, M. C. R.; António, J. M. S.; Ziolli, R. L.; Yoshida, M. I.; Rey, N. A.; Diniz, R.; Synthesis and Structural Characterization of a Zinc(II) Complex of the Antituberculostatic Drug Isoniazid - Toxicity Against *Artemia Salina*; **Polyhedron**.