



Universidade Federal de Juiz de Fora

Pós-Graduação em Química

Mestrado em Química

Paulo Victor Pinto dos Santos

**SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO E ESTUDO BIOLÓGICO DE
COMPLEXOS DE Ag(I) COM
N-ACILIDRAZONAS DERIVADAS DE ALDEÍDOS NATURAIS
E ISONIAZIDA**

Juiz de Fora, 2017

PAULO VICTOR PINTO DOS SANTOS

**SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO E ESTUDO BIOLÓGICO DE
COMPLEXOS DE Ag(I) COM N-ACILIDRAZONAS DERIVADAS DE
ALDEÍDOS NATURAIS E ISONIAZIDA**

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

ORIENTADOR: PROF. DR. ALEXANDRE CUIN

JUIZ DE FORA, 2017

Dedico este trabalho aos meus tão amados pais, Maria das Graças P. dos Santos e Antônio M. dos Santos, os quais sempre me apoiaram e não mediram esforços para me fornecer tudo o que precisei nesses anos, de grande importância, como acadêmico.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, devo agradecer A Deus, meu SENHOR, em Quem creio e deposito toda minha confiança. Sendo ELE que me permitiu o privilégio de ser capacitado a romper as barreiras de um ensino médio, a graduação e agora pós-graduação em química, louvado seja o nome do SENHOR!

Não poderia deixar de agradecer aos meus pais, Maria das Graças P. dos Santos e Antônio M. dos Santos, que sempre incentivaram a mim, não só com palavras, orações e conselhos, mas principalmente com seus esforços e atitudes que possibilitaram não somente essa minha conquista na área acadêmica, mas também a conquista de hoje poder dizer que fui instruído a caminhar com humildade, caráter e perseverança em todos os momentos de minha vida. Dessa forma, agradeço a Deus todos os dias por ter esse privilégio de ser participante de uma família junto a eles, aos quais também quero expressar todo o meu sentimento de honra e orgulho em tê-los em minha vida.

Ao meu irmão Leonardo pelo companheirismo e incentivo ao longo desses anos.

À minha namorada Flávia pelo companheirismo, paciência e compreensão. Pois mesmo participando somente da parte final desta minha etapa de vida (mestrado), buscou incentivar-me a perseverar e esforçar-me ao máximo, confiando que no final tudo daria certo.

Ao meu orientador Prof. Dr. Alexandre Cuin, primeiramente, por ter aberto as portas de seu laboratório de pesquisa desde a graduação, onde aprendi e amadureci bastante como pesquisador e ser humano. Por também ter aceito orientar-me durante esses dois anos no mestrado, não somente com uma relação de orientador/orientando, mas um grande conselheiro, o qual sempre incentivou-me a acreditar em meu potencial e minha capacidade para superar todas as dificuldades e desafios que surgem, e que certamente, virão em minha vida.

Ao professor Dr. Pedro Paulo Corbi (Unicamp) e seu doutorando Fernando R. G. Bergamini por toda colaboração.

Aos professores Dr.(a) Mara Rúbia Costa Couri (UFJF), Dr.(a) Ana Paula Soares Fontes (UFJF) e Dr. Richard Michael Grazul (UFJF) pelas contribuições que foram essenciais para a realização do trabalho.

A todas as pessoas do laboratório de pesquisa o qual faço parte, onde abrange os grupos LQBIN e LabNano. Gostaria de agradecer também ao Silvioney A. da Silva, Thaeny C. Amaral, Gustavo Senra, Igor Ferreira, Leonã S. Flores, William Caneshi, Fábio Balbino e Angelina Almeida que mesmo não tendo envolvimento direto em meu projeto de mestrado, exerceram papéis importantes para mim ao longo desses dois anos.

Aos professores do Departamento de Química da UFJF que contribuíram para minha formação acadêmica.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pela concessão da bolsa de estudos.

De forma geral, desejo agradecer a todos que de alguma forma contribuíram, com grande ou pequena ajuda, para o meu desenvolvimento.

*“Não sabes, não ouviste que o eterno Deus, o Senhor, o Criador dos fins da terra, nem se cansa nem se fatiga?
É inescrutável o seu entendimento.
Dá força ao cansado, e multiplica as forças ao que não tem nenhum vigor.
Os jovens se cansarão e se fatigarão, e os moços certamente cairão;
Mas os que esperam no Senhor renovarão as forças, subirão com asas como águias; correrão, e não se cansarão; caminharão, e não se fatigarão. ”*

Isaias 40:28-31

RESUMO

No presente trabalho são descritas as sínteses e as caracterizações dos ligantes salizid, *o*-vanizid, *m*-vanizid e *p*-vanizid e de seus respectivos complexos de prata(I), na proporção 1:2 (M:L). Todos os compostos foram analisados por métodos analíticos, técnicas espectroscópicas, como RMN de ^1H e de ^{13}C e por difração de raios X, porém somente para o complexo $[\text{Ag}(\textit{o}\text{-vanizid})_2(\text{NO}_3)]\cdot\text{H}_2\text{O}$ foi obtida a estrutura cristalina pura, através dos métodos por monocristal e por policristais. Pôde-se concluir que para todos os complexos sintetizados a coordenação ocorre através do átomo de nitrogênio do anel piridínico, e mesmo que os complexos $\text{Ag}(\textit{m}\text{-vanizid})$ e $\text{Ag}(\textit{p}\text{-vanizid})$ não tiveram suas estruturas cristalinas determinadas, os resultados das análises espectroscópicas no IV e RMN de ^1H e ^{13}C realizadas para esses compostos corroboram para uma afirmação nesse sentido. Ao comparar-se a estrutura obtida pela difração por policristais com a difração por monocristal do composto $\text{Ag}(\textit{o}\text{-vanizid})_2(\text{NO}_3)\cdot\text{H}_2\text{O}$, verificou-se que ocorreu empacotamento em sistemas e grupo espaciais diferentes, uma vez que na primeira técnica citada o complexo apresenta-se em um grupo espacial P-1, enquanto que na segunda, o complexo apresenta-se em grupo espacial Pbcn. Isso se deve, possivelmente, pela diferença dos solventes utilizados em cada síntese. Notou-se também que as estruturas obtidas por esses dois métodos de difração se diferenciam pelo tipo de coordenação, uma vez que na forma policristalina há um íon nitrato coordenado à prata. Porém na forma de monocristal, o íon nitrato não se coordena à prata. Assim, pode-se dizer que se trata de um caso de isomeria de coordenação. Foram realizados testes biológicos *in vitro* para todos os compostos sintetizados, nos quais determinou-se a concentração inibitória mínima (CIM₉₀) dos compostos frente ao *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv (ATCC 27294). Através dos dados obtidos nesse teste biológico pode-se afirmar que todos os compostos apresentaram atividade antimicobacteriana sobre esta bactéria, sendo que para os compostos com substituições nas posições 1,3 (*meta*) e 1,4 (*para*) no anel aromático notou-se CIM₉₀ abaixo de 0,09 mg/L indicando um maior impacto na atividade antimicobacteriana que os compostos com substituintes na posição 1,2 (*orto*).

Palavras-chave: *N*-acilidrazonas. Complexos de prata. *Mycobacterium tuberculosis*.

ABSTRACT

In the present work, syntheses and characterizations of the salizid, *o*-vanizid, *m*-vanizid and *p*-vanizid ligands and their respective silver complexes in the ratio 1:2 (M:L) have been described. All compounds were analyzed by analytical methods, spectroscopic techniques, such as ^1H and ^{13}C NMR and by X-ray diffraction, All compounds were analyzed by analytical methods, spectroscopic techniques such as ^1H and ^{13}C NMR and by X-ray diffraction, but only for the complex $[\text{Ag}(\textit{o}\text{-vanizid})_2(\text{NO}_3)]\cdot\text{H}_2\text{O}$ was obtained the pure crystalline structure, through single crystal and polycrystalline methods. The Ag(I) coordination of all the synthesized complexes occurs by the nitrogen atom of the pyridine ring, and even considering the absence of crystallography model for Ag(*m*-vanizid) and Ag(*p*-vanizid) complexes the obtained results of IR and ^1H and ^{13}C NMR spectroscopic analyzes corroborate the coordination about silver(I) ions through N of the pyridine moiety. The $[\text{Ag}(\textit{o}\text{-vanizid})_2(\text{NO}_3)]\cdot\text{H}_2\text{O}$ crystalline structure has been solved by X Ray diffraction in both monocrystal and polycrystalline methods. The structure obtained by powder diffraction belongs to triclinic system and P-1 space group while the single-crystal method provide us a structure in orthorhombic system and Pbcn as space group. However, the basic structure is the same in both models. It was also observed that the structures obtained by these two methods of diffraction are differentiated by the type of coordination, since in the polycrystalline form there is a nitrate ion coordinated to silver. However in monocrystal form, the nitrate ion does not coordinate with silver. Thus, it can be said that this is a coordination isomerism case. Biological assays, *in vitro*, were performed for all the compounds synthesized, in which the minimum inhibitory concentration (MIC_{90}) of compounds against *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv (ATCC 27294) was determined. Higher antibacterial activities against *M. tuberculosis* were found when the compounds have substitutions in the 1,3 (*meta*) and 1,4 (*para*) positions in comparing with ortho (1,2) position in the aromatic ring, showing MIC_{90} below than 0.09 mg/L.

Keywords: *N*-acylhydrazones. Silver complexes. *Mycobacterium tuberculosis*.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Representação do processo de contaminação da Tuberculose	19
Figura 2: Estimativa de novos casos de tuberculose por ano no mundo	20
Figura 3: Estrutura da isoniazida	24
Figura 4: Fármacos mais comuns utilizados no tratamento da tuberculose.....	24
Figura 5: Estrutura genérica de uma hidrazona	26
Figura 6: Esquema geral de formação de N-acilidrazonas.....	27
Figura 7: Compostos necessários para sínteses das N-acilidrazonas desta dissertação..	29
Figura 8: Estrutura das N-acilidrazonas obtidas nesta dissertação	30
Figura 9: Esquema da reação de sínteses dos ligantes.....	34
Figura 10: Esquema de síntese dos complexos de Ag(I) obtidos nesta dissertação	36
Figura 11: Espectro no infravermelho do ligante salizid	41
Figura 12: Espectro no infravermelho do ligante o-vanizid.....	41
Figura 13: Espectro no infravermelho do ligante m-vanizid.....	42
Figura 14: Espectro no infravermelho do ligante p-vanizid.....	42
Figura 15: Espectro de RMN de ^1H do ligante salizid (DMSO- d_6 , 400 MHz)	44
Figura 16: Expansão do espectro de RMN de ^1H do ligante salizid.....	44
Figura 17: Espectro de RMN de ^1H do ligante o-vanizid (DMSO- d_6 , 500 MHz).....	45
Figura 18: Expansão do espectro de RMN de ^1H do ligante o-vanizid	45
Figura 19: Espectro de RMN de ^1H do ligante m-vanizid (DMSO- d_6 , 400 MHz).....	46
Figura 20: Expansão do espectro de RMN de ^1H do ligante m-vanizid	46
Figura 21: Espectro de RMN de ^1H do ligante p-vanizid (DMSO- d_6 , 500 MHz).....	47
Figura 22: Expansão do espectro de RMN de ^1H do ligante p-vanizid	47
Figura 23: Espectro de RMN de ^{13}C do ligante salizid (DMSO- d_6 , 100 MHz)	48
Figura 24: Expansão do espectro de RMN de ^{13}C do ligante salizid.....	49
Figura 25: Espectro de RMN de ^{13}C do ligante o-vanizid (DMSO- d_6 , 125 MHz).....	49
Figura 26: Expansão do espectro de RMN de ^{13}C do ligante o-vanizid	50
Figura 27: Espectro de RMN ^{13}C do ligante m-vanizid (DMSO- d_6 , 100 MHz)	50
Figura 28: Expansão do espectro de RMN de ^{13}C do ligante m-vanizid	51
Figura 29: Espectro de RMN ^{13}C do ligante p-vanizid (DMSO- d_6 , 125 MHz)	51
Figura 30: Expansão do espectro de RMN ^{13}C do ligante p-vanizid.....	52
Figura 31: Espectros do complexo $[\text{Ag}(\text{salizid})_2(\text{H}_2\text{O})]\text{NO}_3$ e seu respectivo ligante no infravermelho	57

Figura 32: Espectro do complexo [Ag(o-vanizid) ₂ (NO ₃)] · H ₂ O no infravermelho	57
Figura 33: Espectro do complexo [Ag(m-vanizid)] no infravermelho	58
Figura 34: Espectro do complexo [Ag(p-vanizid)] no infravermelho	58
Figura 35: Espectro de RMN ¹ H do complexo [Ag(salizid) ₂ (H ₂ O)]NO ₃ (DMSO-d ₆ , 400 MHz).....	60
Figura 36: Expansão do espectro de RMN de ¹ H do complexo [Ag(salizid) ₂ (H ₂ O)]NO ₃	60
Figura 37: Espectro de RMN ¹ H do complexo [Ag(o-vanizid) ₂ (NO ₃)] · H ₂ O (DMSO-d ₆ , 500MHz).....	61
Figura 38: Expansão do espectro de RMN de ¹ H do complexo [Ag(o-vanizid) ₂ (NO ₃)] · H ₂ O	61
Figura 39: Espectro de RMN ¹ H do complexo [Ag(m-vanizid)] (DMSO-d ₆ , 400MHz)	62
Figura 40: Expansão do espectro de RMN do complexo [Ag(m-vanizid)]	62
Figura 41: Espectro de RMN ¹ H do complexo [Ag(p-vanizid)] (DMSO-d ₆ , 500MHz)	63
Figura 42: Expansão do espectro de RMN de ¹ H do complexo [Ag(p-vanizid)].....	63
Figura 43: Espectro de RMN ¹³ C do complexo [Ag(salizid) ₂ (H ₂ O)]NO ₃ (DMSO-d ₆ , 100 MHz).....	64
Figura 44: Expansão do espectro de RMN de ¹³ C do complexo [Ag(salizid) ₂ (H ₂ O)]NO ₃	65
Figura 45: Espectro de RMN ¹³ C do [Ag(o-vanizid) ₂ (NO ₃)] · H ₂ O (DMSO-d ₆ , 125MHz).....	65
Figura 46: Expansão do espectro de RMN ¹³ C do complexo [Ag(o-vanizid) ₂ (NO ₃)] · H ₂ O	66
Figura 47: Espectro de RMN ¹³ C do complexo [Ag(m-vanizid)] (DMSO-d ₆ , 100MHz)	66
Figura 48: Expansão do espectro de RMN ¹³ C do complexo [Ag(m-vanizid)]	67
Figura 49: Espectro de RMN ¹³ C do complexo [Ag(p-vanizid)] (DMSO-d ₆ , 125 MHz)	67
Figura 50: Expansão do espectro de RMN ¹³ C do complexo [Ag(p-vanizid)]	68
Figura 51: Estrutura obtida por difração de raios X por policristais do complexo [Ag(o-vanizid) ₂ (NO ₃)] · H ₂ O.....	70
Figura 52: Estrutura obtida por difração de raios X por monocristal do [Ag(o-vanizid) ₂](NO ₃) ₂ ·H ₂ O	71
Figura 53: Difratoograma do composto salizid na faixa de 10 a 33º (2θ) A linha azul representa os dados experimentais enquanto os dados calculados estão representados	

pela linha vermelha. A linha cinza representa a diferença entre experimental e calculado. Os picos de Bragg (hkl) são representados como barras verticais azuis. .	85
Figura 54: Difratoograma do composto o-vanizid na faixa de 10 a 33o (2θ). A linha azul representa os dados experimentais enquanto os dados calculados estão representados pela linha vermelha. A linha cinza representa a diferença entre experimental e calculado. Os picos de Bragg (hkl) são representados como barras verticais azuis ..	85
Figura 55: Difratoograma do composto m-vanizid na faixa de 9 a 33o (2θ). A linha azul representa os dados experimentais enquanto os dados calculados estão representados pela linha vermelha. A linha cinza representa a diferença entre experimental e calculado. Os picos de Bragg (hkl) são representados como barras verticais azuis ..	86
Figura 56: Difratoograma do composto p-vanizid na faixa de 8 a 33° (2θ) A linha azul representa os dados experimentais enquanto os dados calculados estão representados pela linha vermelha. A linha cinza representa a diferença entre experimental e calculado. Os picos de Bragg (hkl) são representados como barras verticais azuis ..	86
Figura 57: Difratoograma do composto [Ag(salizid) ₂ (H ₂ O)]NO ₃ na faixa de 8 a 33° (2θ). A linha azul representa os dados experimentais enquanto os dados calculados estão representados pela linha vermelha. A linha cinza representa a diferença entre experimental e calculado. Os picos de Bragg (hkl) são representados como barras verticais azuis.....	87
Figura 58: Difratoograma do composto [Ag(o-vanizid) ₂ (NO ₃)]·H ₂ O na faixa de 4 a 50° (2θ). difratoograma do composto Ag(o-vanizid) na faixa de 4 a 50° (2θ), no detalhe a faixa de 50 a 105° (2θ) é descrita. A linha azul representa os dados experimentais enquanto os dados calculados estão representados pela linha vermelha. A linha cinza representa a diferença entre experimental e calculado. Os picos de Bragg (hkl) são representados como barras verticais azuis.....	88
Figura 59: Molécula o-vanizid e seus respectivos ângulos de torção numerados de τ ₁ a τ ₄	90

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Números de novos casos de TB no Brasil nos anos de 2001-2010.....	21
Tabela 2: Taxa de incidência casos de TB no Brasil nos anos de 2001-2010.....	22
Tabela 3: Fármacos contra tuberculose e seus respectivos alvos	25
Tabela 4: Análise elementar dos ligantes salizid, o-vanizid, m-vanizid e p-vanizid.....	40
Tabela 5: Atribuições e bandas observadas no espectro no IV dos ligantes.....	43
Tabela 6: Dados cristalográficos sobre os ligantes utilizados nessa dissertação	53
Tabela 7: Análise elementar dos complexos [Ag(salizid) ₂ (H ₂ O)]NO ₃ , [Ag(o-vanizid) ₂ (NO ₃)]·H ₂ O, [Ag(m-vanizid)] e [Ag(p-vanizid)].....	56
Tabela 8: Bandas observadas nos espectros no IV dos ligantes e seus respectivos dos complexos	59
Tabela 9: Dados cristalográficos dos complexos [Ag(Salizid) ₂ (H ₂ O)]NO ₃ e [Ag(o-vanizid) ₂ (NO ₃)]·H ₂ O	69
Tabela 10: Dados das distâncias e ângulos de ligação obtidos pela difração de raios X por policristais e monocristal do complexo [Ag(o-vanizid) ₂ (NO ₃)]·H ₂ O	72
Tabela 11: Resultados dos testes de atividade antimicobacteriana frente ao Mycobacterium tuberculosis.....	73
Tabela 12: Análise elementar do complexo [Ag(o-vanizid) ₂ (PPh ₃) ₂]NO ₃	94
Tabela 13: Análise elementar do complexo [Ag(o-vanizid) ₂ Byp]NO ₃	94
Tabela 14: Análise elementar do complexo [Ag(o-vanizid) ₂ Fen]NO ₃	95
Tabela 15: Análise elementar do complexo [Ag(o-vanizid) ₂ Batofen]NO ₃	95

LISTA DE ABREVIATURAS

A.E: Análise Elementar
AIDS: Acquired Immune Deficiency Syndrome
AR: Aromático
BATOFEN: Batofenantrolina
BRICS: Brazil, Russia, India, China e South Africa
BYP: 2,2'-Bypiridine
CIM: Concentração Inibitória Mínima
DMSO-*d*₆: Dimetilsulfóxido deuterado
DNA: Deoxyribonucleic Acid
FEN: Fenantrolina
HIV: Human Immunodeficiency Virus Infection
IV: Infravermelho
IZD: Isoniazida
OMS: Organização Mundial da Saúde
P.F: Ponto de Fusão
RNA: Ribonucleic Acid
RMN: Ressonância Magnética Nuclear
TB: Tuberculose
UFJF: Universidade Federal de Juiz de Fora
UNESP: Universidade Estadual Paulista
UNICAMP: Universidade Estadual de Campinas

LISTA DE SÍMBOLOS

s: singleto

d: duplete

dd: duplo duplete

td: triplo duplete

δ : deslocamento químico

v: estiramento

v_{sim} : estiramento axial simétrico

v_{assim} : estiramento axial antissimétrico

Sumário

1. INTRODUÇÃO.....	17
1.1- Tuberculose	18
1.1.1- Fármacos	23
1.2- Hidrazonas.....	26
1.2.1- <i>N</i> -Acilhidrazonas	27
1.3- Complexos de Prata	28
1.4- Justificativa.....	28
2. OBJETIVOS	31
2.1- Objetivo Geral	31
2.2- Objetivos específicos	31
3- PARTE EXPERIMENTAL.....	32
3.1- Reagentes.....	32
3.2- Métodos instrumentais	32
3.2.1- Espectroscopia de ressonância magnética nuclear (RMN)	32
3.2.2- Espectroscopia vibracional de absorção na região do infravermelho (IV)	32
3.2.3- Análise elementar	33
3.2.4- Ponto de Fusão.....	33
3.2.5- Difração de raios X	33
3.2.6- Ensaio biológicos	33
3.3- Síntese dos ligantes.....	34
3.3.1- (<i>E</i>)- <i>N'</i> -isonicotinoil-2-hidroxibenzenohidrazona (<i>salizid</i>)	34
3.3.2- (<i>E</i>)- <i>N'</i> -isocotinoil-2-hidroxi-3-metoxibenzenohidrazona (<i>o-vanizid</i>)	34
3.3.3- (<i>E</i>)- <i>N'</i> -isocotinoil-2-hidroxi-3-metoxibenzenohidrazona (<i>m-vanizid</i>)	35
3.3.4- (<i>E</i>)- <i>N'</i> -isonicotinoil-4-hidroxi-3-metoxibenzenohidrazona (<i>p-vanizid</i>).....	35
3.4- Sínteses dos complexos de Ag(I).....	36
3.4.1- [Ag(<i>salizid</i>) ₂ (H ₂ O)]NO ₃	36

3.4.2-di(<i>E</i>)- <i>N'</i> -isocotinoil-2-hidroxi-3-metoxibenzenohidrazonanitratoprata(I) monohidratado [Ag(NO ₃)(<i>o</i> -vanizid) ₂]·H ₂ O	37
3.4.3- [Ag(<i>m</i> -vanizid)]	37
3.4.4- [Ag(<i>p</i> -vanizid)]	37
3.5- Caracterização dos ligantes	38
3.5.1- Análise elementar	40
3.5.2- Espectroscopia vibracional de absorção na região do Infravermelho.....	40
3.5.3- Espectroscopia de ressonância magnética nuclear de ¹ H.....	43
3.5.4- Espectroscopia de ressonância magnética nuclear de ¹³ C.....	48
3.5.5- Difração de raios X	53
3.6- Caracterização dos complexos de Ag(I)	54
3.6.1- Análise elementar	56
3.6.2- Espectroscopia vibracional de absorção na região do Infravermelho.....	56
3.6.3- Espectroscopia de ressonância magnética nuclear de ¹ H.....	59
3.6.4- Espectroscopia de ressonância magnética nuclear RMN de ¹³ C	64
3.6.5- Difração de raios X	68
4- RESULTADOS DOS ENSAIOS BIOLÓGICOS	73
5- CONCLUSÃO.....	75
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	77
PERSPECTIVAS.....	82
ANEXO A – DIFRAÇÃO DE RAIOS X (POLICRISTAIS).....	83
ANEXO B – METODOLOGIA DOS TESTES BIOLÓGICOS	91
ANEXO C – TENTATIVAS DE SÍNTESES	93

1. INTRODUÇÃO

Na atualidade, tem-se o conhecimento que grande parte das enfermidades mundiais é devido a doenças parasitárias e de efeito infeccioso, segundo a ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). Essas doenças são muito comuns em países tropicais, afetando principalmente, populações em condições de pobreza e miséria. Como os países de maior poder financeiro não são afetados de forma preocupante, infelizmente, não há grande interesse do mercado farmacêutico para investir em pesquisas nesse sentido.

A OMS divulgou dados de 126 países, os quais abrangem 97% dos casos notificados de TB no mundo em 2016, onde esses 126 países dispuseram um valor aproximado de US\$ 6,6 bilhões para prevenção, diagnóstico e tratamento da TB. Apesar desse valor superar ao dos anos anteriores, ainda assim é considerado um investimento inferior ao necessário, uma vez que esse valor está ao menos defasado em US\$ 2 bilhões de dólares.

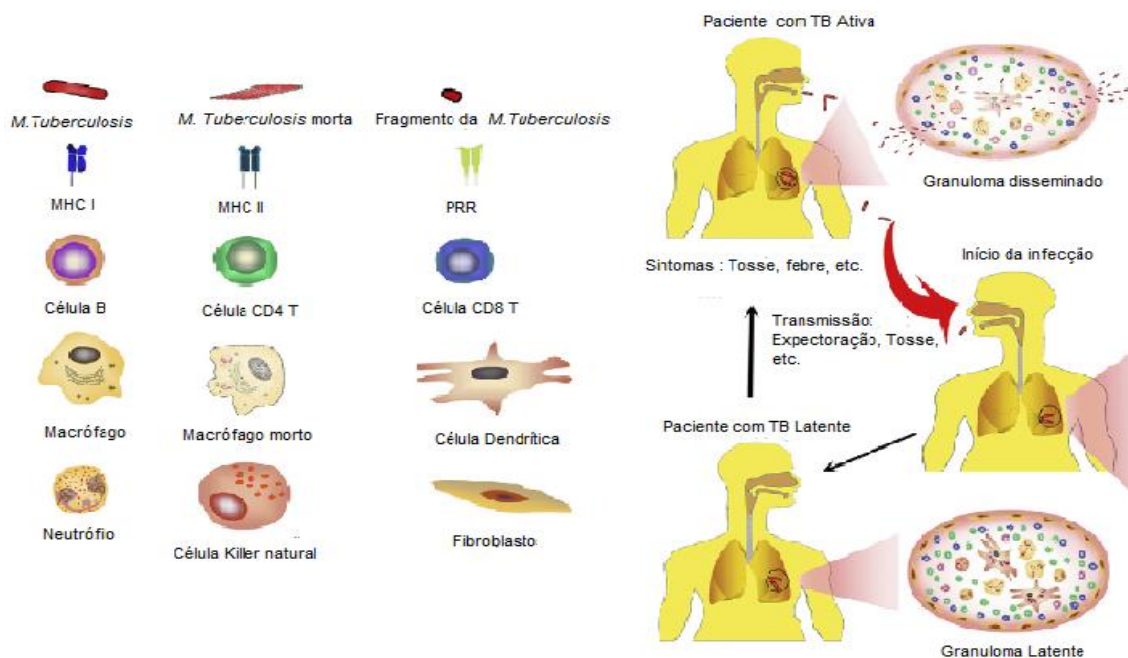
Os fatos mencionados anteriormente evidenciam uma maior necessidade de convergência de esforços nacionais em conjunto com os esforços internacionais para que se consiga atingir os valores reais necessários para um combate com maior eficácia. Isso fica claro uma vez que dos US\$ 6,6 bilhões disponíveis no combate a TB, 84% desse valor investido proveio de fontes nacionais. Esses números estão relacionados de forma majoritária aos países que compõem o bloco econômico BRICS (Brasil, Rússia, Índia, China e África do Sul) que, em conjunto, representam cerca de 50% dos casos mundiais de tuberculose e dependem principalmente ou exclusivamente (exceto Índia) de financiamento interno. Porém em grupo de 25 países que não constituem o BRICS, mas também apresentam altos índices de incidência de TB, 75% do financiamento provêm de doações internacionais. Hoje se sabe que a mais importante fonte de financiamento de doações internacionais advém do Fundo Global de Combate à AIDS, Tuberculose e Malária (RAVIGLIONE, FLOYD, *et al.*, 2016).

1.1- TUBERCULOSE

A tuberculose (TB, também conhecida por Bacilo de Koch, uma vez que foi descoberto pelo cientista alemão Robert Koch no ano de 1882) é uma doença que na década de noventa, do século XX, causou grande impacto, chegando até ao *status* de doença de emergência global segundo a OMS, e até os dias de hoje causa grande preocupação. A tuberculose é causada por bactérias do gênero *Mycobacterium tuberculosis*, é altamente infecciosa e transmitida por aerossol, apresenta como sintomas tosse, produção de escarro sangrento, fraqueza, perda de peso, febre e suores noturnos. A TB pode apresentar-se no estado latente ou ativo e esses dois estados causam lesões internas, porém a diferença consiste que no estado de latência o indivíduo não apresenta os sintomas característicos citados anteriormente, enquanto que no estado ativo o indivíduo terá os sintomas de forma evidente (Gomez & McKinney, 2004).

A *Mycobacterium tuberculosis* ingressa no corpo humano, principalmente, por inalação de bacilos exalados por pacientes com TB ativa através de tosse ou expectoração (Figura 1). Há uma estimativa de que 2-3 bilhões de pessoas infectadas com *Mycobacterium tuberculosis*, uma faixa de 5 a 15% irá desenvolver a TB durante o decorrer de suas vidas, sendo que a probabilidade de desenvolver TB é maior entre pessoas infectadas pelo HIV (RAVIGLIONE, FLOYD, *et al.*, 2016).

Figura 1: Representação do processo de contaminação da Tuberculose



Fonte: Adaptado de TANG, YAM e CHEN (2016)

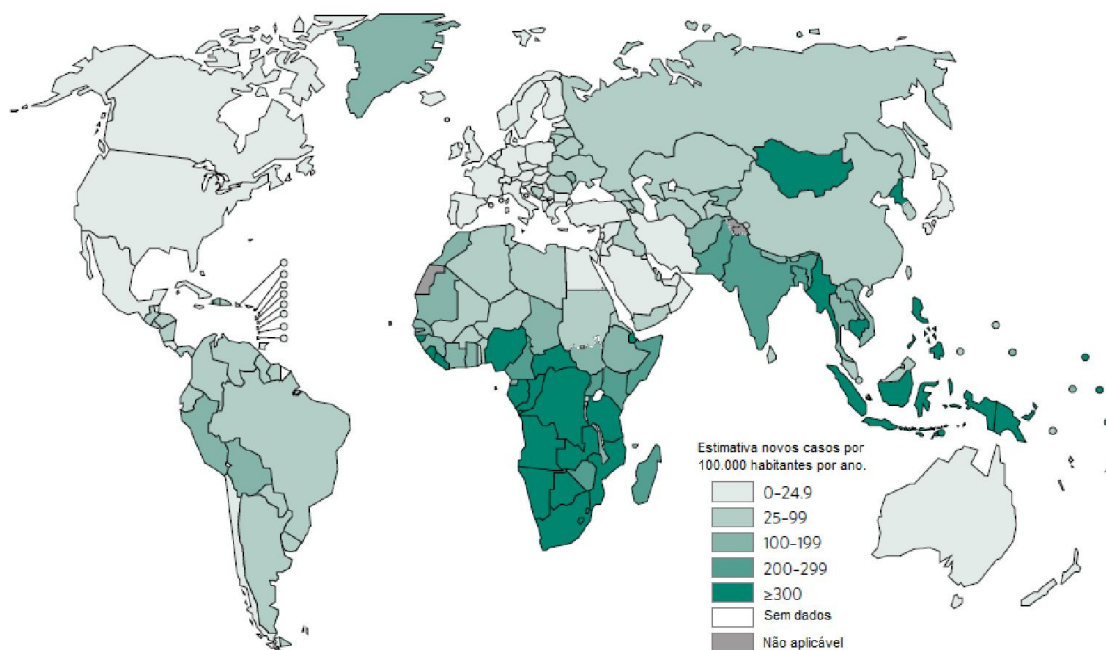
Apesar de atualmente ser uma doença curável, na maioria dos casos, os tratamentos existentes são morosos, onde o intervalo de tempo varia de 6 meses a 1 ano para que o tratamento seja finalizado e se obtenha a cura (MENDES & FENSTERSEIFER, 2004; RAVIGLIONE, et al., 2015). Devido ao longo prazo de tratamento, muitas pessoas não o seguem de forma rígida, favorecendo então o surgimento de cepas cada vez mais resistentes da *Mycobacterium tuberculosis* (MENDES & FENSTERSEIFER, 2004). Dessa forma, há uma preocupação e evidente necessidade em desenvolver novos compostos que possam realizar o combate de forma mais eficiente e em um intervalo de tempo mais curto (JANIN, 2007; LOURENÇO, FERREIRA, de SOUZA, HENRIQUES, & HENRIQUES, 2008; MACCARI, OTTANA, & VIGIOTA, 2005).

A população mundial no início do ano de 2016 estava em torno de 7,2 bilhões. Para o ano de 2016 a estimativa foi de 1,4 milhões de mortes por TB e mais 400 mil mortes resultantes da TB entre pessoas soropositivas. Dessa forma, as melhores estimativas para 2015 foram que haviam 10,4 milhões de novos casos de TB (incluindo 1,2 milhões entre pessoas soropositivas), dos quais 5,9 milhões entre homens, 3,5 milhões entre mulheres e 1,0 milhão entre crianças. Assim, de forma geral, 90% dos casos foram adultos e 10% crianças, e

fazendo-se uma comparação entre homem e mulher, a relação foi de 1,6:1 (Homem/Mulher) (RAVIGLIONE, FLOYD, *et al.*, 2016).

A OMS realizou uma estatística de novos casos de tuberculose no mundo que surgiram no ano de 2015 (). De forma geral, nota-se que os melhores índices estão no México, EUA, Canadá, Austrália e a maioria dos países europeus com valores menores de 25 casos. Porém os países localizados na região centro-sul do continente Africano e região sul da Ásia apresentaram os piores índices, uma vez que ocorreram mais de 300 novos casos.

Figura 2: Estimativa de novos casos de tuberculose por ano no mundo



Foi feito um estudo entre os anos de 2001-2010 por DE OLIVEIRA, TORRENS, *et al.*, (2013), onde mostra os números de casos (Tabela 1) e a taxa de incidência (Tabela 2) da maioria dos estados brasileiros durante esse intervalo de tempo.

Tabela 1: Números de novos casos de TB no Brasil nos anos de 2001-2010

Estados	Número de casos									
	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010
Região Norte	6776	6890	6888	7117	6942	6893	6953	7014	7321	7252
Rondônia	561	536	548	532	541	448	473	481	571	477
Acre	325	305	305	278	267	352	282	274	322	307
Amazonas	2273	2105	2035	2135	2085	2164	2274	2380	2278	2360
Roraima	131	145	161	185	130	122	121	136	132	129
Pará	3024	3278	3410	3544	3477	3343	3351	3398	3597	3601
Amapá	194	252	211	224	230	230	244	233	220	192
Tocantins	268	269	218	219	212	234	208	172	201	186
Região Nordeste	22,228	21,561	22,775	22,877	23,157	20,980	20,250	20,568	20,688	19,622
Maranhão	2637	2725	2623	2668	2760	2544	2478	2212	2163	2112
Piauí	1168	1103	1035	1102	1088	992	848	804	851	813
Ceará	3545	3593	3915	3855	3997	3525	3497	3838	3871	3631
Rio Grande do Norte	1041	1080	1128	1169	1083	997	926	1020	971	910
Paraíba	1137	1150	1186	1219	1214	991	1009	1074	1067	1061
Pernambuco	3810	4043	4309	4465	4433	4067	4081	4209	4202	4128
Alagoas	1141	1146	1196	1183	1258	1141	1177	1204	1187	1154
Sergipe	434	457	527	491	676	594	504	589	571	518
Bahia	7315	6264	6856	6725	6648	6129	5730	5618	5805	5295
Região Sudeste	32,638	36,269	35,645	34,742	33,514	32,820	32,714	32,776	32,919	32,724
Minas Gerais	1187	5029	5152	5189	5044	4691	4686	4545	4254	3867
Espírito Santo	1335	1333	1321	1276	1270	1201	1259	1378	1274	1298
Rio de Janeiro	13,670	13,584	13,279	12,943	12,329	11,582	11,554	11,848	11,633	11,310
São Paulo	16,446	16,323	15,893	15,334	14,871	15,346	15,215	16,005	15,758	16,249
Região Sul	8203	8913	9214	8975	8741	8308	8748	8996	9151	9095
Paraná	2635	2800	2872	2616	2676	2437	2592	2540	2406	2393
Santa Catarina	1352	1526	1576	1516	1485	1540	1579	1670	1650	1730
Rio Grande do Sul	4216	4587	4766	4843	4580	4331	4577	4786	5095	4972
Região Centro-Oeste	3412	3181	3336	3096	3293	3181	3110	3185	3054	3181
Mato Grosso do Sul	838	767	880	863	895	778	825	888	897	820
Mato Grosso	1217	1055	1049	955	1119	1152	1017	1099	985	1186
Goiás	1012	1014	1034	935	921	873	860	844	887	884
Distrito Federal	345	345	373	343	358	378	408	354	285	291
Brasil	73,797	77,496	78,606	77,694	76,468	72,213	71,825	73,598	73,190	71,930

Fonte: DE OLIVEIRA, TORRENS, *et al.* (2013)

Tabela 2: Taxa de incidência casos de TB no Brasil nos anos de 2001-2010

Taxa de Incidência										
Estados	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010
Região Norte	51,2	51,0	50,0	50,6	47,2	45,9	45,3	46,3	47,7	45,7
Rondônia	39,8	37,4	37,6	35,9	35,3	28,7	29,7	32,2	38,0	30,5
Acre	56,6	52,0	50,8	45,3	39,9	51,3	40,1	40,3	46,6	41,9
Amazonas	78,4	71,1	67,1	68,9	64,5	65,4	67,1	71,2	67,1	67,7
Roraima	38,8	41,8	45,1	50,3	33,2	30,2	29,1	32,9	31,3	28,6
Pará	47,7	50,8	51,9	52,9	49,9	47,0	46,2	45,6	48,4	47,5
Amapá	38,9	48,8	39,5	40,5	38,7	37,4	38,3	38,0	35,1	28,7
Tocantins	22,6	22,3	17,7	17,5	16,2	17,6	15,3	13,4	15,6	13,4
Região Nordeste	46,0	44,1	46,1	45,9	45,4	40,7	38,8	38,7	38,6	37,0
Maranhão	46,0	47,0	44,7	44,9	45,2	41,1	39,6	35,1	34,0	32,1
Piauí	40,7	38,1	35,4	37,4	36,2	32,7	27,7	25,8	27,1	26,1
Ceará	47,0	46,9	50,5	49,0	49,4	42,9	42,0	45,4	45,3	43,0
Rio Grande do Norte	37,0	37,9	39,1	40,0	36,1	32,8	30,0	32,8	30,9	28,7
Paraíba	32,8	32,9	33,7	34,4	33,8	27,4	27,6	28,7	28,3	28,2
Pernambuco	47,6	50,0	52,8	54,2	52,7	47,8	47,5	48,2	47,7	46,9
Alagoas	39,9	39,7	41,0	40,1	41,7	37,4	38,2	38,5	37,6	37,0
Sergipe	23,9	24,8	28,1	25,8	34,4	29,7	24,8	29,5	28,3	25,0
Bahia	55,4	47,0	51,0	49,6	48,1	43,9	40,7	38,7	39,7	37,8
Região Sudeste	44,4	48,7	47,3	45,5	42,7	41,3	40,6	42,1	40,7	40,7
Minas Gerais	6,5	27,4	27,8	27,7	26,2	24,1	23,8	22,9	21,2	19,7
Espírito Santo	42,3	41,6	40,6	38,7	37,3	34,7	35,8	39,9	36,5	36,9
Rio de Janeiro	93,9	92,3	89,2	86,1	80,1	74,4	73,4	74,6	72,7	70,7
São Paulo	43,7	42,8	41,1	39,1	36,8	37,4	36,5	39,0	38,1	39,4
Região Sul	32,2	34,6	35,4	34,1	32,4	30,4	31,6	32,7	33,0	33,2
Paraná	27,2	28,6	29,0	26,1	26,1	23,5	24,7	24,0	22,5	22,9
Santa Catarina	24,8	27,16	28,1	26,7	25,3	25,8	26,1	27,6	27,0	27,7
Rio Grande do Sul	40,9	44,1	45,3	45,6	42,2	39,5	41,3	44,1	46,7	46,5
Região Centro-Oeste	28,7	26,3	27,1	24,7	25,3	24,0	23,0	23,3	22,0	22,6
Mato Grosso do Sul	39,7	35,8	40,6	39,3	39,5	33,9	35,4	38,0	38,0	33,5
Mato Grosso	47,5	40,5	39,6	35,4	39,9	40,3	34,9	37,2	32,8	39,1
Goias	19,8	19,5	19,5	17,3	16,4	15,2	14,7	14,4	15,0	14,7
Distrito Federal	16,4	16,1	17,0	15,4	15,3	15,9	16,8	13,8	10,9	11,3
Brasil	42,8	44,4	44,4	43,4	41,5	38,7	37,9	38,8	38,2	37,7

Fonte: DE OLIVEIRA, TORRENS, *et al.* (2013)

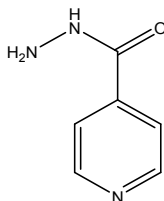
Nesse estudo pode-se notar que, de forma geral, houve uma diminuição de 1,4% ao ano entre 2001-2010, porém esse valor não foi uniforme ao longo do país. Isso fica claro quando nota-se que no ano de 2001 as regiões Norte e Nordeste apresentaram as maiores taxas de incidência no país (51,2/100.000 hab. e 46,0/100.000 hab., respectivamente), porém em 2010 foram as regiões Norte (45,7/100.000 hab.) e Sudeste (40,7/100.000 hab.). Pode-se concluir que todas as regiões, exceto o Sul do Brasil, apresentaram um decréscimo na taxa de incidência ao longo desses dez anos em que foi realizado o estudo.

1.1.1- Fármacos

Esquemas de tratamento da tuberculose no Brasil foram padronizados desde o final da década de 70, do século XX, pelo Ministério da Saúde. A isoniazida (IZD) (Figura 3) é um dos fármacos mais antigos a ser sintetizado e que apresentou eficácia contra a *M. tuberculosis* (BARRY III, SLAYDEN, & MDLULI, 1998). O fato de apresentar uma concentração inibitória mínima muito baixa (0.02 – 0.05 mg/L) (CAMPOS, 1999) é de grande relevância, sendo que um dos principais fatores que contribuem de forma direta para sua eficácia é a versatilidade de atuação do fármaco em relação a diversas regiões da célula micobacteriana.

Uma das primeiras ações verificadas da IZD foi o enfraquecimento da parede bacteriana, isso porque a IZD pode inibir a síntese de ácidos micólicos (estes ácidos são excepcionalmente longos, provavelmente, parte da chave para possibilitar a capacidade de resistência das micobactérias a uma lesão química, tal como a produzida pelo fagolisossoma de um macrófago) e por esses ácidos serem exclusivos de micobactérias são alvos específicos para medicamentos, ou seja, são alvos de ação seletiva no combate à tuberculose (CAMPOS, 1999; SLAYDEN & BARRY III, 2000).

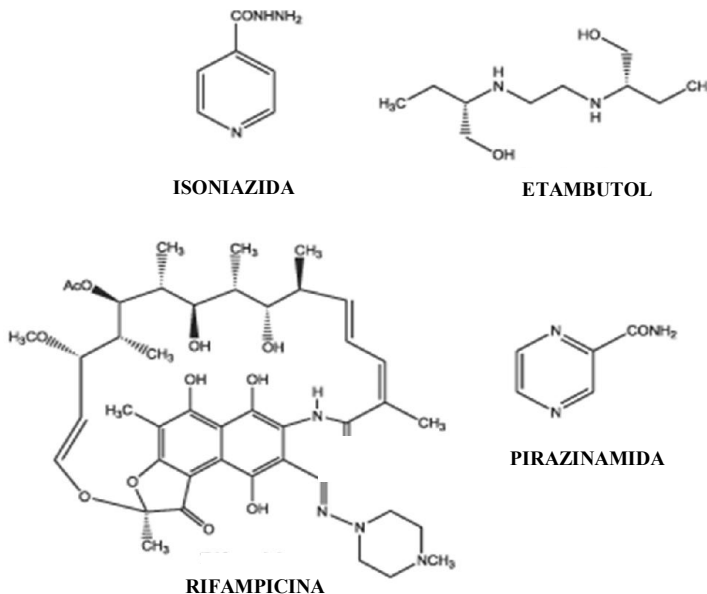
Figura 3: Estrutura da isoniazida



Fonte: O próprio autor

Na última norma técnica (outubro de 2009) a orientação em relação ao tratamento para novos casos de tuberculose pulmonar e extrapulmonar, e de retorno após abandono, é a utilização de quatro fármacos em um único comprimido com dose fixa combinada: Rifampicina, Isoniazida, Pirazinamida e Etambutol (e Tabela 3) por um período de dois meses e, numa segunda fase, Isoniazida e Rifampicina por mais quatro meses. Sem tratamento, a taxa de mortalidade por TB é alta. Estudos ao longo do tempo sobre a ausência de tratamento com medicamentos anti-TB (que foram conduzidos antes dos tratamentos por drogas se tornarem disponíveis) estabeleceram que cerca de 70% das pessoas com TB pulmonar com baciloscopia positiva morreram dentro de 10 anos, assim como cerca de 20% das pessoas com TB pulmonar positiva à cultura (mas com baciloscopia negativa) (RAVIGLIONE, FLOYD, *et al.*, 2016; ARBEX, VARELLA, *et al.*, 2010).

Figura 4: Fármacos mais comuns utilizados no tratamento da tuberculose



Fonte: O próprio autor

Os 24 alvos de fármacos conhecidos estão envolvidos nas funções biológicas vitais de *M. tuberculosis*, sendo esses:

- a) síntese da parede celular (síntese de ácido micólico, síntese de peptidoglicano ou síntese de arabinogalactano);
- b) vias responsáveis por informação (replicação, transcrição ou tradução);
- c) fosforilação oxidativa;
- d) síntese de ácido fólico.

Tabela 3: Fármacos contra tuberculose e seus respectivos alvos

Fármacos	Descrição	Gene Alvo	Processo Biológico / Região afetada
Isoniazida	Derivado do ácido isicotínico, usado como importante fármaco de primeira linha	inhA (Rv1484)	Parede Celular
Rifampicina	Importante fármaco de primeira linha contra tuberculose, foi isolado pela primeira vez do <i>Streptomyces mediterrane</i>	rpoB (Rv0667)	Síntese do RNA
Etambutol	Fármaco de primeira linha utilizada contra tuberculose	embC(Rv3793) embA(Rv3794) embB (Rv3795)	Síntese da parede celular
Pirazinamida	Derivado sintético da niacinamida e utilizada como fármaco de primeira linha	Gene alvo ainda desconhecido	Provavelmente, biosíntese do ácido micólico e membrana de transporte
Rifabutina	Fármaco da classe da Rifamicina, utilizada como um dos fármacos de primeira linha anti-tuberculose em pacientes com HIV	rpoB (Rv0667)	Síntese de RNA
Rifapentina	Uma Rifampicina ciclopentil utilizada em combinação com a isoniazida por 3 meses na prevenção da tuberculose em indivíduos de alto risco	rpoB (Rv0667)	Síntese de RNA
Estreptomicina	Um aminoglicosídeo, utilizado em baciloscopia positiva recaída, falha ou pacientes padrão (formalmente utilizado como fármaco de primeira linha contra tuberculose)	rpsL (Rv0682)	Síntese proteica

Fonte: Adaptado de SUNDARAMURTHI, HANNA, *et al.* (2016)

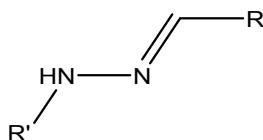
Apesar do avanço nas pesquisas para tratamento da TB, ainda existe um número significativo de casos de pacientes portadores de bacilos resistentes aos fármacos de primeira linha (), sendo classificados como portadores de tuberculose multirresistente. Pacientes que apresentam o quadro de tuberculose extensivamente resistente devem ser encaminhados para centros de referência terciários e utilizarem esquemas individualizados com fármacos de reserva, que incluem capreomicina, moxifloxacina, ácido *para-*aminossalicílico e etionamida.

Isso deixa em evidência que ainda há uma necessidade de busca e estudos para síntese de novos compostos e novas metodologias de tratamento as quais não sejam susceptíveis à resistência dos bacilos.

1.2- HIDRAZONAS

As hidrazonas são compostos que apresentam estrutura básica $R_2C=N-NHR_1$ (Figura 5) e constituem uma importante classe de ligantes *N*-doadores. Uma de suas características é a versatilidade de obtenção, com rendimentos satisfatórios, podendo também ser utilizados como intermediários de outros compostos com núcleos importantes. A síntese das hidrazonas envolve uma reação de condensação entre hidrazinas e aldeídos ou cetonas, mediante catálise (LOURENÇO, FERREIRA, de SOUZA, HENRIQUES, & HENRIQUES, 2008; NAVEENKUMAR H. S., SADIJUN, IBRAHIM, GOH, & FUN, 2010; NAVEENKUMAR H. S., SADIJUN, IBRAHIM, GOH, & FUN, 2010).

Figura 5: Estrutura genérica de uma hidrazona



Fonte: O próprio autor

1.2.1- *N*-Acilidrazonas

Quando ocorre uma reação entre uma hidrazida e um aldeído ou cetona, ao composto formado dá-se o nome de *N*-acilidrazona (Figura 6) e essa reação pode ser realizada utilizando-se catalise básica ou ácida. Porém, no caso da última dependendo do solvente utilizado não será necessária uma adição do ácido, isso porque pequenas quantidades do íon hidrônio em solução são suficientes para exercer o papel de catalisador.

Figura 6: Esquema geral de formação de *N*-acilidrazonas



Fonte: O próprio autor

A importância das *N*-acilidrazonas tem grande destaque na parte biológica, por ter-se apresentado eficaz em diversas aplicações para a saúde humana, como antibacteriano, antidepressivo, anti-inflamatório, antitumoral, anti-HIV, antidiabético, entre outras (ASIF & HUSAIN, JOURNAL OF APPLIED CHEMISTRY, 2013; ASIF, INTERNACIONAL JOURNAL OF ADVANCED CHEMISTRY, 2014). Dentre essas atividades biológicas, destaca-se a atividade anticâncer. O mecanismo de ação anticâncer está relacionado com a formação de quelatos com íons metálicos, que é crucial tanto para as funções como o crescimento e a divisão das células cancerosas. Outros mecanismos de ação possíveis incluem a inibição das enzimas responsáveis pela biossíntese de RNA e DNA, geração de sistemas redox que produzem espécies reativas de oxigênio e toxicidade para metabólitos. O mecanismo de ação das *N*-acilidrazonas é, geralmente, uma combinação dos mecanismos acima, uma vez que o processo todo ainda não tem sua totalidade esclarecida (BUSS, TORTI, & TORTI, CURRENT MEDICINAL CHEMISTRY, 2003; KAPLÁNEK, et al., 2015; LIU & HIDER, 2002; MACKOVA, HRUSKOVA, & BENDOVA, 2012; RICHARDSON, KALINOWSKI, & LAU, 2009; TAM, LEUNG-TONG, & LI, 2003).

O crescimento do número de casos que têm apresentado resistência bacteriana vem causando um problema generalizado para o tratamento de várias infecções. Nesse sentido, as *N*-acilidrazonas também têm apresentado atividade antimicrobiana de destaque. Muitos antibacterianos estão agindo na biossíntese do ácido graxo, como nos ácidos

micólicos. Assim esses compostos se tornam eficazes contra a *M. tuberculosis* (JANIN, 2007; NGUYEN & PIETERS, 2005).

1.3- COMPLEXOS DE PRATA

A prata é definida como ácido mole e interage mais fortemente com ligantes *P*- e *S*-doadores, embora tenha também na literatura compostos onde a prata interage com ligantes *N*-doadores (em particular) e *O*-doadores (CLEMENT & JARRETT, 1994).

A prata, assim como seus respectivos sais têm sido utilizados na Medicina, tanto para o controle de crescimento microbiano, como para outros organismos em água. Sua atividade antibacteriana já é conhecida por vários séculos (LIAU, READ, PUGH, FURR, & RUSSEL, 1997), sendo que o mecanismo de ação dos íons Ag(I) está estreitamente relacionada com a sua interação com os grupos tiol, embora outros locais alvo também são possíveis.

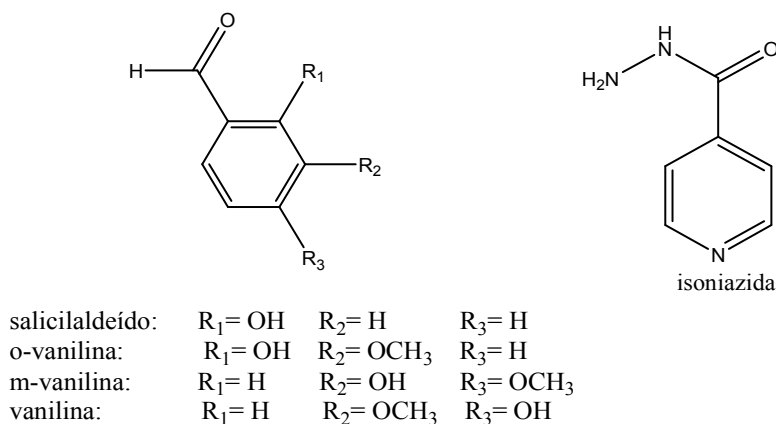
Há um desafio devido a não existência de uma padronização para métodos de ensaio antimicrobianos para complexos envolvendo íons de Ag(I). Em parte, isso é devido a problemas referente à solubilidade, afetando a biodisponibilidade dos íons de Ag(I), através da formação de vários complexos de haleto de prata aniônicos. Dessa forma, infere-se que a disponibilidade de íons de Ag(I) pode ser influenciada pelo teor de cloreto de sódio do meio microbiológico usado para os testes de susceptibilidade de produtos à base de prata (CHOPRA, 2007).

1.4- JUSTIFICATIVA

A partir das informações obtidas na literatura, mencionadas ao longo do texto acima, sobre o potencial da atividade biológica das *N*-acilidrazonas e considerando que, no caso de *N*-acilidrazonas que apresentam um grupo aromático em suas estruturas, o tipo e a posição dos substituintes tem influência direta na lipofilicidade e na concentração inibitória mínima (CIM) dos compostos (KANI e ATLIER, 2016; MALHOTRA, MONGA, *et al.*,

2012), nesta dissertação foram sintetizadas *N*-acilidrazonas, e essas foram obtidas a partir de uma reação de condensação entre a isoniazida com 2-hidroxibenzaldeído (salicilaldeído), 2-hidroxi-3-metoxibenzaldeído (*o*-vanilina), 3-hidroxi-4-metoxibenzaldeído (*m*-vanilina) e 4-hidroxi-3-metoxibenzaldeído (vanilina), que estão descritos na Figura 7.

Figura 7: Compostos necessários para sínteses das *N*-acilidrazonas desta dissertação



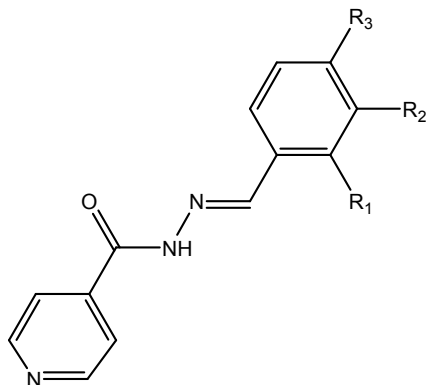
Fonte: O próprio autor

A *o*-vanilina é um candidato ideal para a síntese de várias bases de Schiff como *N*-acilidrazonas, e possui bioatividades significativas (MRUTHYUNJAYASWAMY, NAGESH, & MAHADEV, 2015), pois, além de ser um composto orgânico que está presente em muitos óleos essenciais de variadas plantas (ZEID & SLEEM, 2001), é também um composto que apresenta complexos estáveis com íons metálicos que possuem diversas atividades biológicas, como anti-inflamatória, analgésica, atividades antivirais e bactericidas. O salicilaldeído (que é o composto responsável pelo aroma característico do trigo sarraceno (*Fagopyrum esculentum*) ou também chamado de trigo-mourisco (JANES & KREFT, 2007) também tem sua relevância, uma vez que seus derivados apresentam atividades biológicas antifúngicas e antibacterianas (PELTTARI, KARHUMMAKI, LANGSHAW, PERAKYLA, & ELO, 2007; PELTTARI, LEHTINEN, & ELO, Z. NATURFORSCH, 2011).

Assim, almejou-se obter *N*-acilidrazonas com diferentes substituintes e em diferentes posições, como mostrado na Figura 8. Dessa forma, foram sintetizados complexos metálicos com Ag(I), realizando uma comparação entre os ligantes e seus respectivos complexos e também foi analisada a influência dos substituintes no grupo aromático presente

nos ligantes, de forma a verificar qual o impacto na atividade antibacteriana, sobre *Mycobacterium tuberculosis*, de todos os compostos.

Figura 8: Estrutura das *N*-acilidrazonas obtidas nesta dissertação



- (1) salizid: $R_1 = \text{OH}$ $R_2 = \text{H}$ $R_3 = \text{H}$
 (2) o-vanizid: $R_1 = \text{OH}$ $R_2 = \text{OCH}_3$ $R_3 = \text{H}$
 (3) m-vanizid: $R_1 = \text{H}$ $R_2 = \text{OH}$ $R_3 = \text{OCH}_3$
 (4) p-vanizid: $R_1 = \text{H}$ $R_2 = \text{OCH}_3$ $R_3 = \text{OH}$

Fonte: O próprio autor

As *N*-acilidrazonas, mostradas na Figura 8, possuem estruturas cristalinas já descritas na literatura (XU, Zhao, & Bi, 2007; YU, Chen, & Jing, 2005), assim como complexos envolvendo íons Ag(I) e VO(V) com a base de Schiff (1) (GHAMMAMY, SHEBALZAMANI, KHALIGH, & RAHIMI, 2010; MONFARED, ALAVI, FARROKHI, VAHEDPOUR, & MAYER, 2011). Em relação a complexos de Ag(I) com as *N*-acilidrazonas (2, 3 e 4), até a presente data, não foram relatados na literatura.

2. OBJETIVOS

2.1- OBJETIVO GERAL

Síntese, caracterização e avaliação da atividade antibacteriana dos complexos metálicos de Ag(I) com bases de *N*-acilidrazonas, obtidas a partir da condensação entre a isoniazida e aldeídos naturais.

2.2- OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- a) Preparar e caracterizar as *N*-acilidrazonas a partir da condensação entre isoniazida com o 2-hidroxibenzaldeído, 2-hidroxi-3-metoxibenzaldeído, 3-hidroxi-4-metoxibenzaldeído e 4-hidroxi-3-metoxibenzaldeído.
- b) Obter e caracterizar os complexos de prata (I) com as *N*-acilidrazonas (1) a (4), descritas na Figura 8;
- c) Realizar testes biológicos comparativos entre *N*-acilidrazonas e seus respectivos complexos;

3- PARTE EXPERIMENTAL

3.1- REAGENTES

Todos os reagentes químicos utilizados são de grau analítico e foram utilizados sem prévia purificação.

Os solventes utilizados foram acetonitrila 99,5 % (SYNTH) e álcool etílico 95,0 % (VETEC) e os reagentes isoniazida (99,0 %), *o*-vanilina (99,0 %), 3-hidroxi-4-metoxibenzaldeído (99,0 %), vanilina (99,0 %) e salicilaldeído (98,0 %), nitrato de prata (99,0 %), tetracloridoaurato(III) de potássio (98,0 %), cloreto de ouro(I) (98,0 %), trifenilfosfina (99,0 %), fenantrolina (99,0 %) e batofenantrolina (99,0 %) e 2,2'-bipiridina (99,5 %) foram adquiridos da SIGMA-ALDRICH®.

3.2- MÉTODOS INSTRUMENTAIS

3.2.1- Espectroscopia de ressonância magnética nuclear (RMN)

Os espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C foram obtidos utilizando-se espectrômetros de RMN modelo *Bruker Avance* III HD, 500 MHz, do Departamento de Química da UFJF e modelo *Bruker Avancer* III, 400 MHz, do Instituto de Química da UNICAMP. Os deslocamentos químicos foram expressos em parte por milhão (ppm) e o solvente utilizado para o preparo de todas as amostras foi o DMSO- d_6 .

3.2.2- Espectroscopia vibracional de absorção na região do infravermelho (IV)

Os espectros na região do infravermelho (IV) foram obtidos de 4000 a 400 cm^{-1} utilizando-se um espectrofotômetro *Bomem-MB-Series* Modelo *B100*, com resolução de 4 cm^{-1} , do Departamento de Química da UFJF e as amostras preparadas em pastilhas de KBr.

3.2.3- Análise elementar

As análises elementares para as porcentagens de carbono, hidrogênio e nitrogênio foram realizadas utilizando-se um equipamento *Perkin Elmer 2400 CHNS/O Analyzer*, do Instituto de Química da UNICAMP.

3.2.4- Ponto de Fusão

Os pontos de fusão foram determinados em um aparelho digital de ponto de fusão modelo MQAPF/Microquímica do Departamento de Química da UFJF.

3.2.5- Difração de raios X

Os dados de difração de raios X em amostras policristalinas foram obtidos com um difratômetro *Bruker AXS D8 da Vinci*, do Departamento de Química da UFJF, equipado com detector linear *Lynxeye position sensitive (PSD)* radiação $\text{CuK}\alpha$, filtro de Ni. Detalhes da rotina de obtenção, análise e refinamento dos dados obtidos estão descritos no Anexo A dessa dissertação. Os dados de difração de raios X em monocristais foram obtidos com um difratômetro *Shimadzu XRD-6000*, do Instituto de Química da UNICAMP, radiação $\text{MoK}\alpha$.

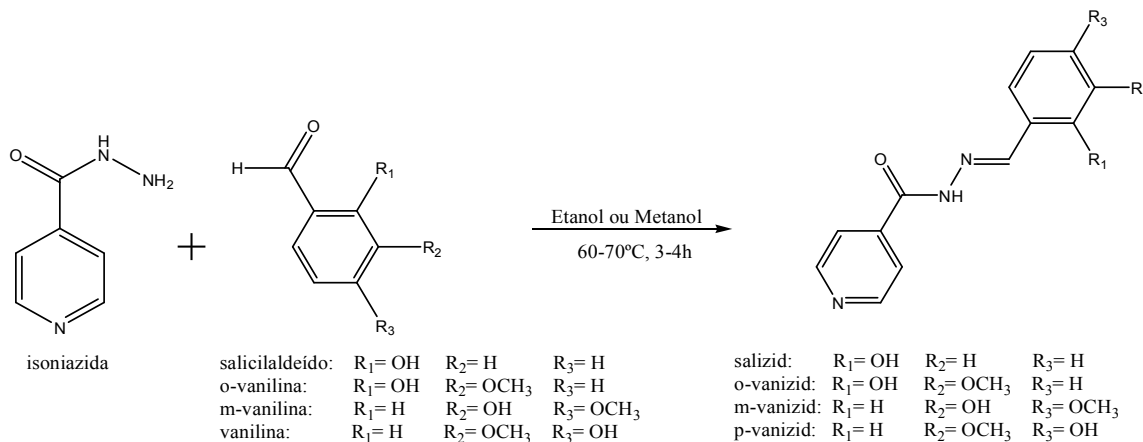
3.2.6- Ensaios biológicos

Os ensaios biológicos foram realizados em parceria com o Prof. Dr. Fernando R. Pavan Ribeiro e sua mestranda Camila Maringolo Ribeiro do Laboratório de micobacteriologia “Prof. Dr. Hugo David”, UNESP, Araraquara-SP. Detalhes sobre metodologia e para a determinação do CIM_{90} estão contidos no Anexo B desta dissertação.

3.3- SÍNTESE DOS LIGANTES

As reações de síntese de todos os ligantes ocorreram *via* condensação aldólica do aldeído correspondente com a isoniazida. Na Figura 9 está demonstrada, de forma genérica, o esquema reacional de síntese dos ligantes.

Figura 9: Esquema da reação de sínteses dos ligantes



Fonte: O próprio autor

3.3.1- (*E*)-*N'*-isonicotinoil-2-hidroxibenzenohidrazona (*salizid*)

A síntese desse ligante foi realizada baseando-se na rota de síntese descrita por XU, *et al.* (2007). O salicilaldeído (47,0 mmol, 5,0 mL) foi adicionado sobre uma solução etanólica de 40,0 mL contendo isoniazida (47,0 mmol, 6,44 g). A reação ficou sob agitação em temperatura de aproximadamente 60°C por 4 horas. Obteve-se o ligante na forma de um sólido branco, que foi separado da solução por filtração simples, com rendimento de 40%.

3.3.2- (*E*)-*N'*-isocotinoil-2-hidroxi-3-metoxibenzenohidrazona (*o-vanizid*)

A síntese desse ligante foi realizada baseando-se na rota de síntese descrita por YU, *et al.* (2005), onde uma solução etanólica de 20,0 mL com *o*-vanilina (20,0 mmol, 3,04 g) foi adicionada sobre uma solução contendo isoniazida (20,0 mmol, 2,74 g), dissolvida em 40,0 mL de etanol. A reação ficou sob agitação em temperatura de aproximadamente 60°C por 3 horas. Assim, obteve-se o ligante na forma de um sólido amarelo, que foi separado da solução por filtração simples, com rendimento de 85%.

3.3.3- (*E*)-*N'*-isocotinoil-2-hidroxi-3-metoxibenzenohidrazona (*m-vanizid*)

A síntese desse ligante foi realizada baseando-se na rota de síntese descrita por LIU, *et al.* (2005), onde uma solução metanólica de 30,0 mL com *o*-vanilina (2,00 mmol, 0,30 g) foi adicionada sobre uma solução contendo isoniazida (2,00 mmol, 0,27 g), dissolvida em 20,0 mL de metanol. A reação ficou sob agitação em temperatura de aproximadamente 60°C por 4 horas. Assim, obteve-se o ligante na forma de um sólido branco, que foi separado da solução por filtração simples, com rendimento de 69%.

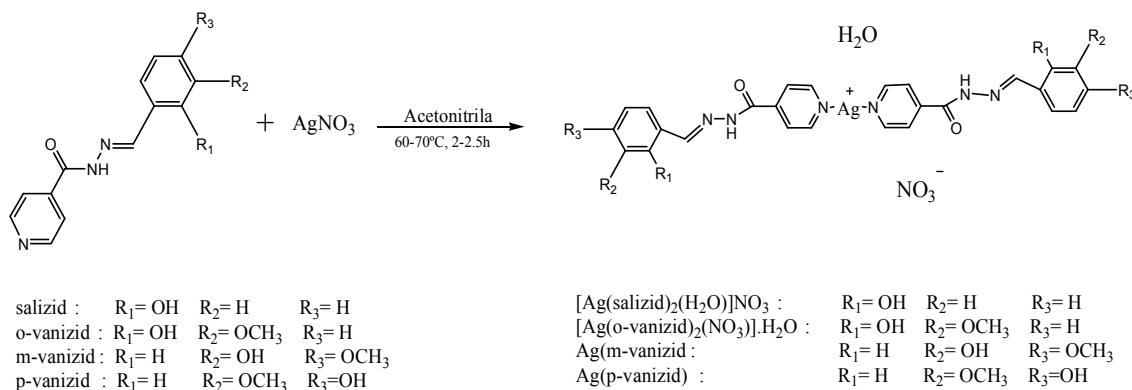
3.3.4- (*E*)-*N'*-isonicotinoil-4-hidroxi-3-metoxibenzenohidrazona (*p-vanizid*)

A síntese desse ligante foi realizada de forma semelhante ao ligante acima, conforme descrito por SHI, *et al.* (2007). Uma massa de 1,37 g de vanilina (10,0 mmol,) foi solubilizada em 20,0 mL etanol, então essa solução foi adicionada sobre 40,0 mL de uma solução contendo isoniazida (10,0 mmol, 1,52 g). A solução de síntese permaneceu sobre aquecimento por 3 horas em uma temperatura de 70°C, sob agitação. Após esse tempo, o sólido amarelo pálido foi separado da solução por filtração simples, com rendimento de 75%.

3.4- SÍNTESES DOS COMPLEXOS de Ag(I)

As reações de síntese de todos os complexos ocorreram por reação direta entre o nitrato de prata com o correspondente ligante. Na Figura 10 está demonstrada, de forma genérica, o esquema reacional de síntese dos complexos.

Figura 10: Esquema de síntese dos complexos de Ag(I) obtidos nesta dissertação



Fonte: O próprio autor

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

A síntese do nitrato de aqua(di(E)-N'-isonicotinoil-2-hidroxibenzenohidrazona) prata(I) foi realizada conforme descrito por GHAMMAMY, *et al.* (2010). Reagiu-se o ligante (0,50 mmol, 0,14 g) dissolvido previamente em 30,0 mL de metanol, com uma solução de 5,0 mL de acetonitrila contendo nitrato de prata (0,50 mmol, 0,10 g). A solução de síntese ficou sob agitação por 2,5 horas em uma temperatura de 60°C. Dessa forma obteve-se o complexo na forma de um sólido verde, que foi separado da solução por filtração simples, com rendimento de 45%.

3.4.2-di(E)-N'-isocotinoil-2-hidroxi-3-metoxibenzenohidrazonitratoprata(I) monohidratado [Ag(NO₃)(*o*-vanizid)₂]·H₂O

Inicialmente, dissolveu-se o ligante (3,00 mmol, 0,81 g) em 100,0 mL de acetonitrila. Em seguida, adicionou-se a essa solução 1,50 mmol de nitrato de prata (0,25 g), previamente dissolvido em 10,0 mL de acetonitrila. A reação ficou sob agitação e refluxo em uma temperatura de aproximadamente 70°C por 2 horas e sem contato com a luz. O produto formado, um sólido verde, foi separado da solução por filtração simples, com rendimento de 60%.

3.4.3- [Ag(*m*-vanizid)]

Reagiu-se nitrato de prata (0,50 mmol, 0,08 g), previamente solubilizado em 50,0 mL de acetonitrila, adicionando-o sobre uma solução de 10,0 mL de acetonitrila contendo o ligante (1,00 mmol, 0,28 g). A solução de síntese ficou sobre agitação e refluxo por 2,5 horas em uma temperatura de 60°C. Então o composto formado, isto é, um sólido verde, foi separado da solução por filtração simples, com rendimento de 50%.

3.4.4- [Ag(*p*-vanizid)]

A síntese desse complexo foi realizada de forma semelhante à rota de síntese para a obtenção do [Ag(*o*-vanizid)₂(NO₃)]H₂O. Porém nessa síntese reagiu-se o ligante *p*-vanizid (1,00 mmol, 0,27 g), previamente solubilizado em 20,0 mL em acetonitrila, com nitrato de prata (0,50 mmol, 0,08 g) dissolvido em 5,0 mL de acetonitrila. A solução de síntese ficou sobre agitação e refluxo por 3 horas em temperatura de 70°C. Obteve-se um composto na forma de um sólido verde claro, que foi separado da solução por filtração simples, com rendimento de 50%.

3.5- CARACTERIZAÇÃO DOS LIGANTES

As atribuições dos espectros de RMN e no infravermelho foram feitas de acordo com compostos semelhantes presentes na literatura (MANIKANDAN, *et al.*, 2011; KUMAR, *et al.*, 2004).

SALIZID

- Fórmula molecular: $C_{13}H_{11}N_3O_2$

- Massa molar: $241,25 \text{ g.mol}^{-1}$

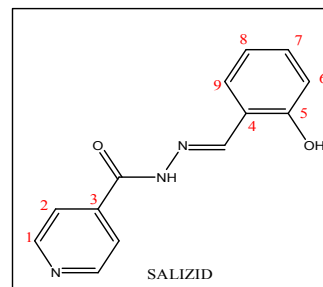
- Características físicas: Pó branco

- P.F: $256 \text{ }^\circ\text{C}$

- IV(cm^{-1}): 3440 (vOH), 3196 (vNH), 3004 (vC-H_{ar}), 1684 (vC=N)

- RMN (^1H , DMSO- d_6): δ 12,28 (s, 1H, OH), 11,08 (s, 1H, NH), 8,80 (d, 2H, $^3\text{J} = 6\text{Hz}$, H1), 8,68 (s, 1H, HC=N), 7,84 (d, 2H, $^3\text{J} = 6\text{Hz}$, H2), 7,60 (dd, 1H, $^3\text{J} = 7,6\text{Hz}$ e $^4\text{J} = 0,8\text{Hz}$, H6), 7,31 (td, 1H, $^3\text{J} = 8,4\text{Hz}$ e $^4\text{J} = 1,6\text{Hz}$, H8) e 6,94 (d, 1H, $^3\text{J} = 8,4\text{Hz}$, H9) e t, 1H, $^3\text{J} = 7,6\text{Hz}$, H7)

- RMN (^{13}C , DMSO- d_6): δ 161,13 (C=O), 157,74 (C5), 150,39 (C1), 148,95 (HC=N), 139,98 (C3), 131,73 (C7), 129,20 (C9), 121,49 (C2), 119,42 (C8), 118,69 (C6) e 116,43 (C4)



o-VANIZID

- Fórmula Molecular: $C_{14}H_{13}N_3O_3$

- Massa molar: $271,27 \text{ g.mol}^{-1}$

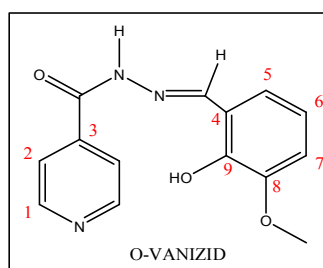
- Características físicas: Pó amarelo pálido

- P.F: $239 \text{ }^\circ\text{C}$

- IV(cm^{-1}): 3428(vOH), 3200(vNH), 3004(vC-H_{Ar}), 1690(vC=N), 1253(vC-O-C_{assim})

- RMN (^1H , DMSO- d_6): δ 12,2 (s, 1H, OH), 10,6 (s, 1H, NH), 8,80 (dd, 2H, $^3\text{J} = 6,5\text{Hz}$ e $^4\text{J} = 2\text{Hz}$, H1), 8,70 (s, 1H, HC=N), 7,84 (dd, 2H, $^3\text{J} = 6,5\text{Hz}$ e $^4\text{J} = 3\text{Hz}$, H2), 7,20 (dd, 1H, $^3\text{J} = 8\text{Hz}$ e $^4\text{J} = 1\text{Hz}$, H7), 7,05 (dd, 1H, $^3\text{J} = 6,5\text{Hz}$ e $^4\text{J} = 1,5\text{Hz}$, H5), 6,87 (t, 1H, H6) e 3,38 (s, 3H, OCH₃)

- RMN (^{13}C , DMSO- d_6): δ 161,51 (C=O), 150,47 (C1), 149,07 (C8), 148,09 (C9), 147,30 (HC=N), 140,12 (C3), 121,64 (C2), 120,60 (C5), 119,28 (C6), 119,04 (C4), 114,09 (C7) e 55,70 (OCH₃)



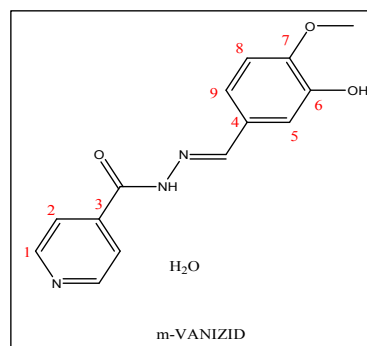
m-VANIZID

- Fórmula Molecular: $C_{14}H_{15}N_3O_4$

- Massa molar: $289,29 \text{ g.mol}^{-1}$

- Características físicas: Pó amarelo pálido

- P.F: 239°C



- IV(cm^{-1}): $3411(\nu\text{OH})$, $3245(\nu\text{NH})$, $3085(\nu\text{C-H}_{\text{ar}})$, $1660(\nu\text{C=N})$, $1257(\nu\text{C-O-C}_{\text{assim}})$

- RMN (^1H , $\text{DMSO-}d_6$): δ 11,90 (s, 1H, OH), 9,38 (s, 1H, NH), 8,31 (s, 1H, HC=N), 8,77 (dd, 2H, $^3\text{J}= 4,4\text{Hz}$ e $^4\text{J} = 1,6\text{Hz}$, H1), 7,80 (dd, 2H, $^3\text{J}= 4,8\text{Hz}$ e $^4\text{J}= 1,6\text{Hz}$, H2), 7,28 (d, 1H, $^4\text{J}= 2\text{Hz}$, H5), 7,08 (dd, 1H, $^3\text{J}= 8,4\text{Hz}$ e $^4\text{J}= 2\text{Hz}$, H9), 6,98 (d, 1H, $^3\text{J}= 8,4\text{Hz}$, H8) e 3,38 (s, 3H, OCH_3)

- RMN (^{13}C , $\text{DMSO-}d_6$): δ 161,41 (C=O), 150,33 (C1), 150,12 (C7), 149,27 (C6), 146,95 (HC=N), 140,69 (C3), 126,87 (C4), 121,54 (C2), 120,67 (C9), 112,44 (C5), 111,92 (C8) e 55,63 (OCH_3)

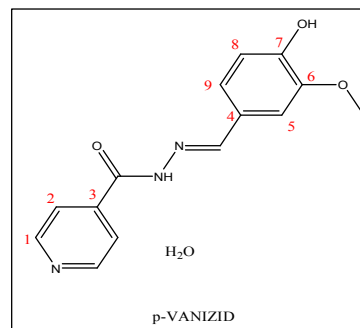
p-VANIZID

- Fórmula Molecular: $C_{14}H_{15}N_3O_4$

- Massa molar: $289,29 \text{ g.mol}^{-1}$

- Características físicas: Pó amarelo pálido

- P.F: 237°C



- IV(cm^{-1}): $3471(\nu\text{OH})$, $3238(\nu\text{NH})$, $3070(\nu\text{C-H}_{\text{ar}})$, $1666(\nu\text{C=N})$, $1280(\nu\text{C-O-C}_{\text{assim}})$

- RMN ^1H (ppm, $\text{DMSO-}d_6$): δ 11,90 (s, 1H, OH), 9,64 (s, 1H, NH), 8,77 (dd, 2H, $^3\text{J}= 4,5\text{Hz}$ e $^4\text{J} = 1,5\text{Hz}$, H1), 8,33 (s, 1H, HC=N), 7,80 (dd, 2H, $^3\text{J}= 4,0\text{Hz}$ e $^4\text{J} = 1,5\text{Hz}$, H2), 7,35 (1H, H5), 7,11 (dd, 1H, $^3\text{J}= 8 \text{ Hz}$ e $^4\text{J} = 2\text{Hz}$, H9), 6,85 (d, 1H, $^3\text{J}= 8\text{Hz}$, H8) e 3,82 (s, 3H, OCH_3)

- RMN (^{13}C , $\text{DMSO-}d_6$): δ 161,59 (C=O), 150,42 (C1), 149,80 (C6), 149,43 (C7), 148,25 (HC=N), 140,79 (C3), 125,51 (C4), 122,68 (C9), 121,65 (C2), 115,59 (C8), 109,22 (C5) e 55,71 (OCH_3)

3.5.1- Análise elementar

Na Tabela 4 estão descritos os resultados obtidos da análise elementar para os ligantes salizid, *o*-vanizid, *m*-vanizid e *p*-vanizid.

Tabela 4: Análise elementar dos ligantes salizid, *o*-vanizid, *m*-vanizid e *p*-vanizid

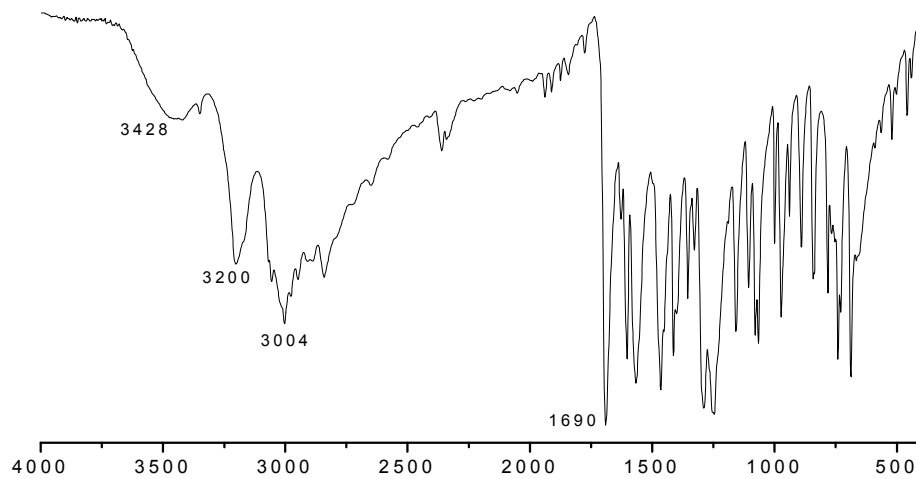
Composto	C(%)		H(%)		N(%)	
	Exp	Calc	Exp	Calc	Exp	Calc
salizid	64,6	64,7	4,57	4,60	17,4	17,4
<i>o</i> -vanizid	62,0	62,0	4,65	4,83	15,5	15,4
<i>m</i> -vanizid	57,2	58,1	5,20	5,23	14,2	14,5
<i>p</i> -vanizid	58,2		5,27		14,6	

Fonte: O próprio autor

3.5.2- Espectroscopia vibracional de absorção na região do Infravermelho

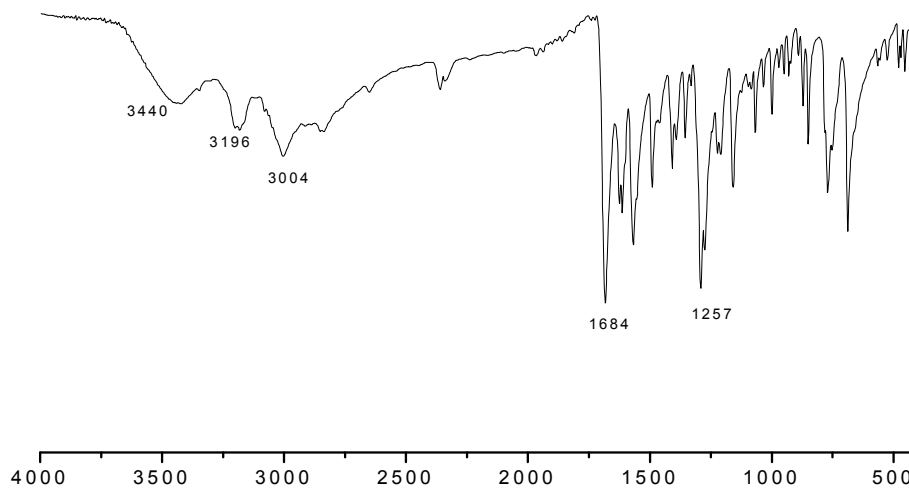
Os espectros dos ligantes na região do infravermelho estão apresentados nas Figura 11 a Figura 14, os quais apresentam bandas em comum na região de 3430 cm^{-1} referente ao estiramento da ligação OH, na região de 3200 cm^{-1} referente ao estiramento da ligação NH, na região de 3004 cm^{-1} a qual se refere aos estiramentos de CH de aromáticos, na região de 1685 cm^{-1} referente ao estiramento da ligação C=N. Para os ligantes *o*-vanizid, *m*-vanizid e *p*-vanizid há também a presença de uma banda na região de 1250 cm^{-1} referente ao estiramento antissimétrico da ligação C-O-C de éter. Na Tabela 5 estão as bandas observadas nos espectros no IV dos ligantes.

Figura 11: Espectro no infravermelho do ligante salizid



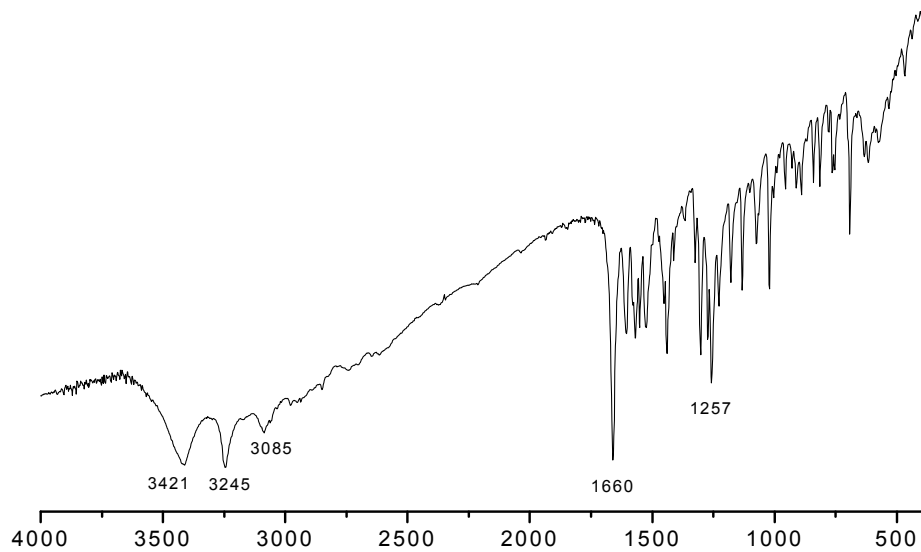
Fonte: O próprio autor

Figura 12: Espectro no infravermelho do ligante o-vanizid



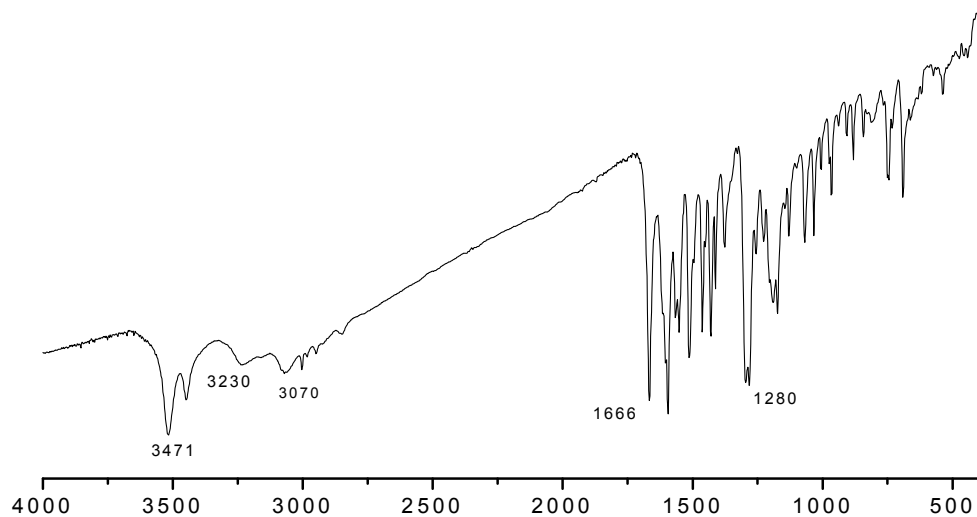
Fonte: O próprio autor

Figura 13: Espectro no infravermelho do ligante m-vanizid



Fonte: O próprio autor

Figura 14: Espectro no infravermelho do ligante p-vanizid



Fonte: O próprio autor

Tabela 5: Atribuições e bandas observadas no espectro no IV dos ligantes

salizid	<i>o</i> -vanizid	<i>m</i> -vanizid	<i>p</i> -vanizid	Atribuição ^[1] (cm ⁻¹)
3428	3440	3421	3471	vOH
3200	3196	3245	3230	vNH
3004	3004	3085	3070	vCH _{ar}
2346	2346	-	-	vCO ₂
1690	1684	1660	1666	vC=N
-	1257	1257	1280	vC-O-C _{assim}

[1] (PAIVA, LAMPMAN, *et al.*, 2009; BARBOSA, 2007)

Fonte: O próprio autor

3.5.3- Espectroscopia de ressonância magnética nuclear de ¹H

Os espectros de RMN de ¹H dos ligantes salizid, *o*-vanizid, *m*-vanizid e *p*-vanizid estão apresentados nas a 22, os quais apresentam sinais em comum nas regiões de 11,9-12,2 ppm um singlete referente ao hidrogênio da hidroxila fenólica, 9,3-10,7 ppm um singlete referente ao NH em 8,3-8,7 ppm um singlete referente ao hidrogênio imínico, em 8,7 um duplo duplete referente ao próton 1 e em 7,8 ppm um duplo duplete referente ao hidrogênio 2 do anel piridínico.

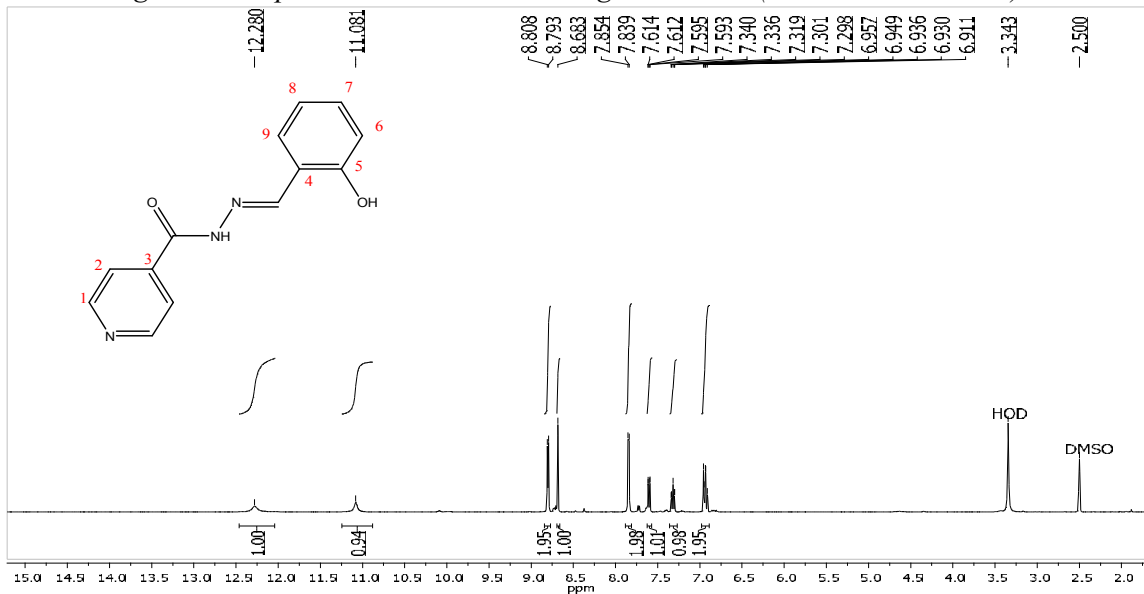
No espectro do ligante salizid há um triplo duplete centrado em 7,3 ppm, referente ao hidrogênio 8, esse sinal indica que há um acoplamento a longa distância entre os hidrogênios 8 e 6 do anel benzênico. Há também dois sinais na região de 6,9 ppm, sendo um duplete referente ao hidrogênio 9 e um tripleto referente ao hidrogênio 7.

Pode-se diferenciar o espectro do ligante *o*-vanizid dos espectros dos compostos análogos *m*-vanizid e *p*-vanizid observando o espectro do primeiro na região de 6,8 ppm, onde há um tripleto referente ao hidrogênio 6 e para os outros dois ligantes não há possibilidade de existir um sinal com essa multiplicidade.

Os ligantes *p*-vanizid e *m*-vanizid podem ser diferenciados, principalmente, observando-se o sinal referente ao hidrogênio 8, o qual apresenta-se como um duplete para ambos os ligantes. Porém, no ligante *p*-vanizid este sinal está na região de 6,8 ppm e possui

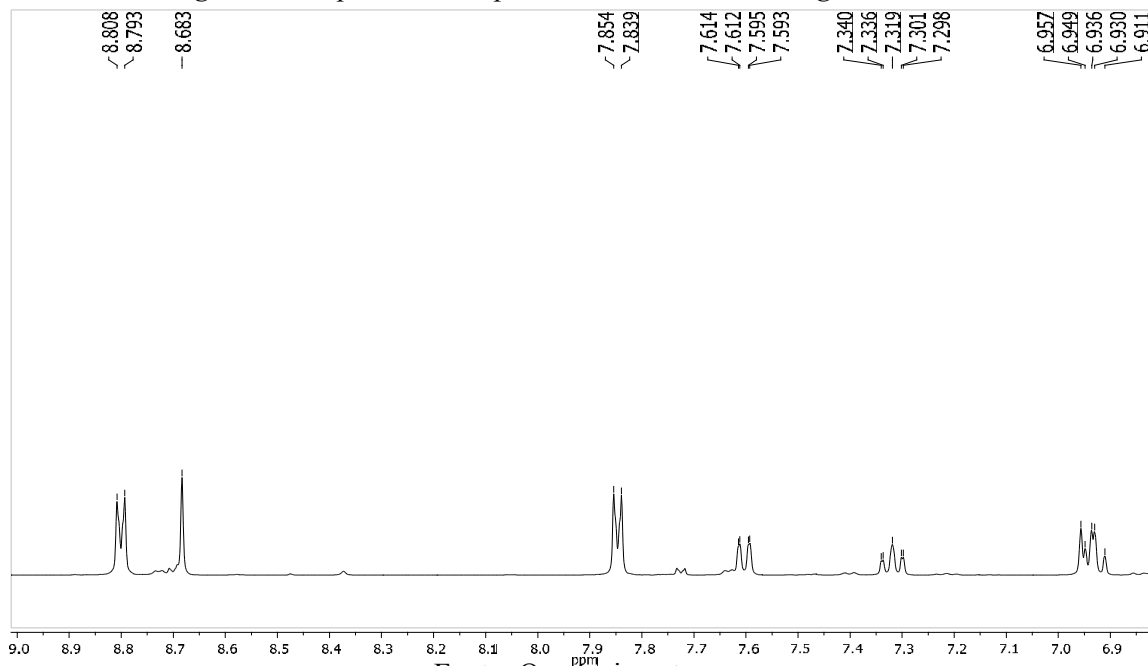
constante de acoplamento igual a 8Hz. Mas no ligante *m*-vanizid o mesmo sinal está na região de 6,9 ppm e com constante de acoplamento igual a 8,4Hz.

Figura 15: Espectro de RMN de ^1H do ligante salizid (DMSO- d_6 , 400 MHz)



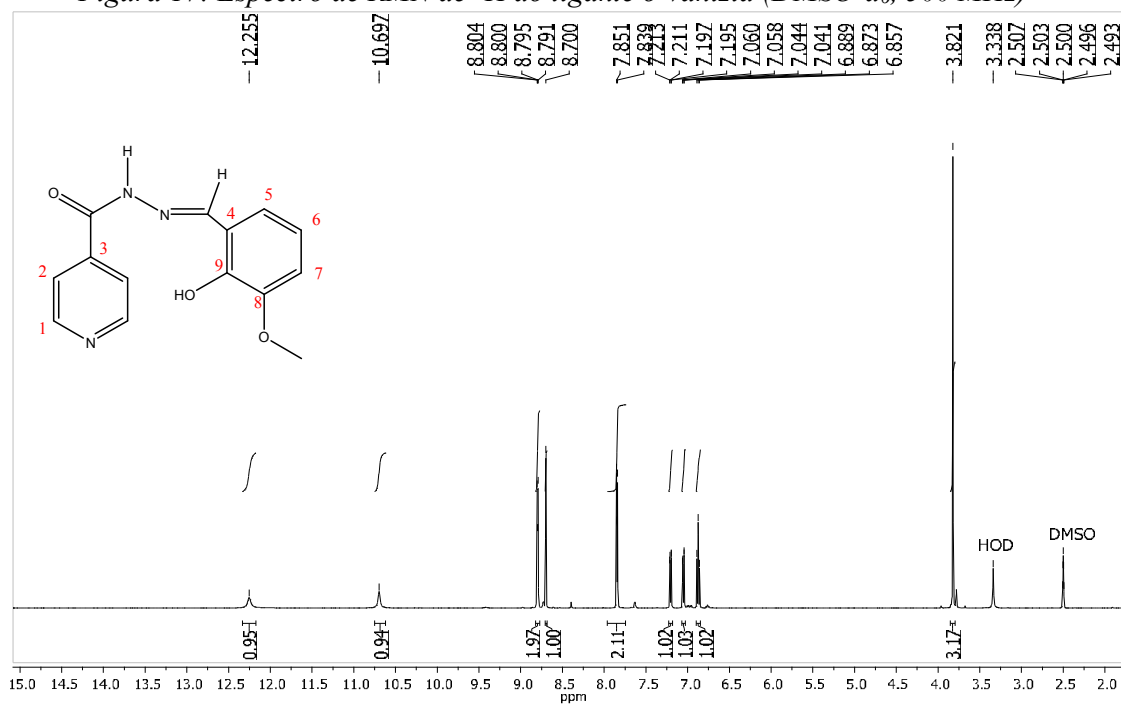
Fonte: O próprio autor

Figura 16: Expansão do espectro de RMN de ^1H do ligante salizid



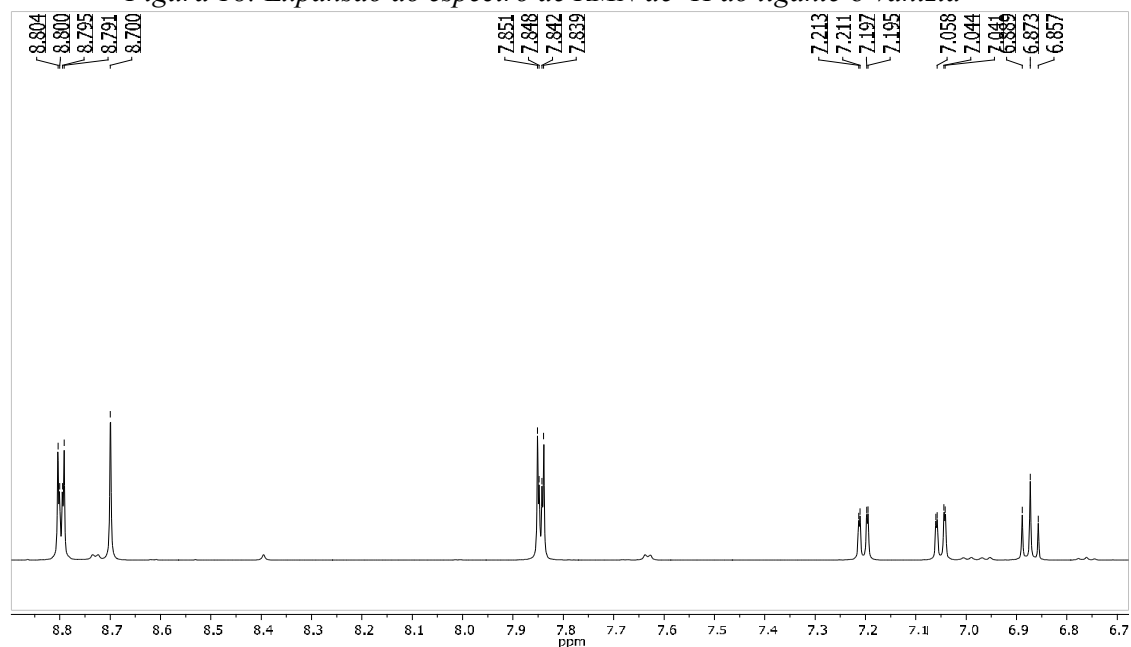
Fonte: O próprio autor

Figura 17: Espectro de RMN de ^1H do ligante *o*-vanizid (DMSO- d_6 , 500 MHz)



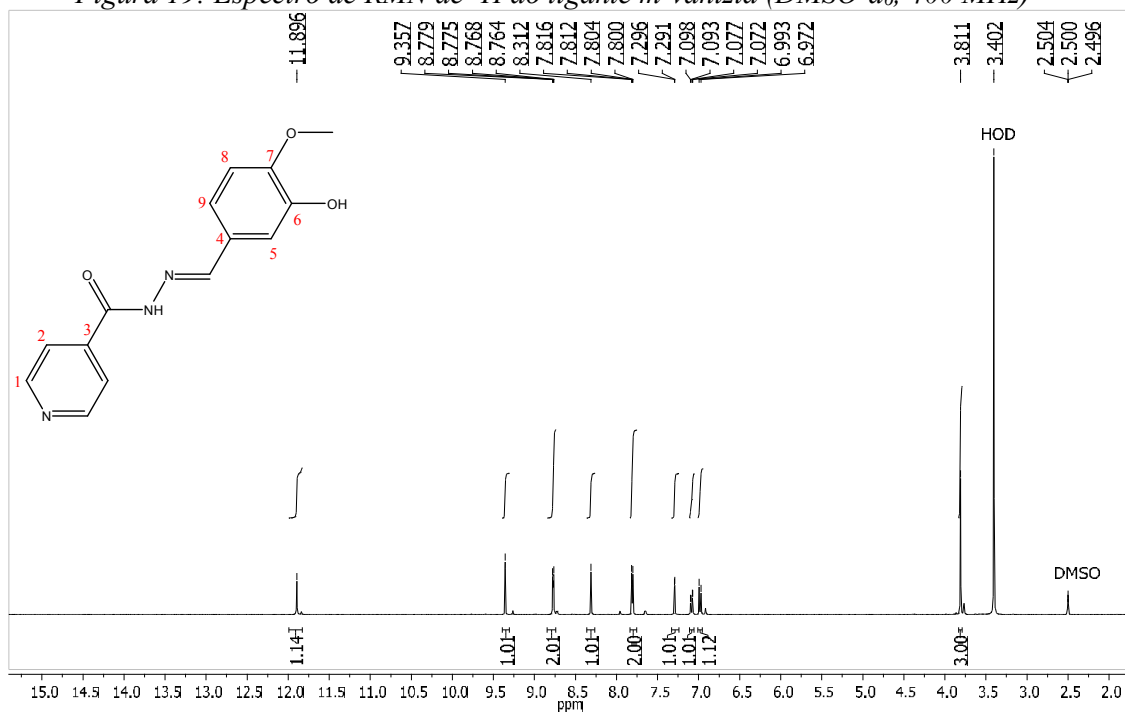
Fonte: O próprio autor

Figura 18: Expansão do espectro de RMN de ^1H do ligante *o*-vanizid



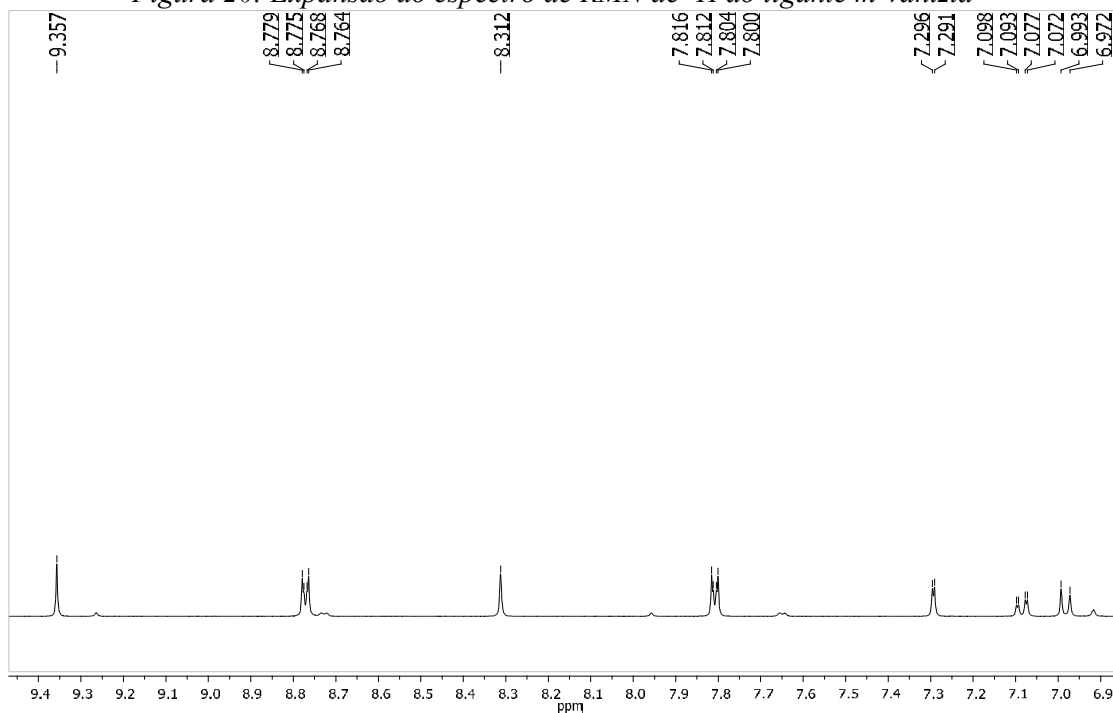
Fonte: O próprio autor

Figura 19: Espectro de RMN de ^1H do ligante *m*-vanizid (DMSO- d_6 , 400 MHz)



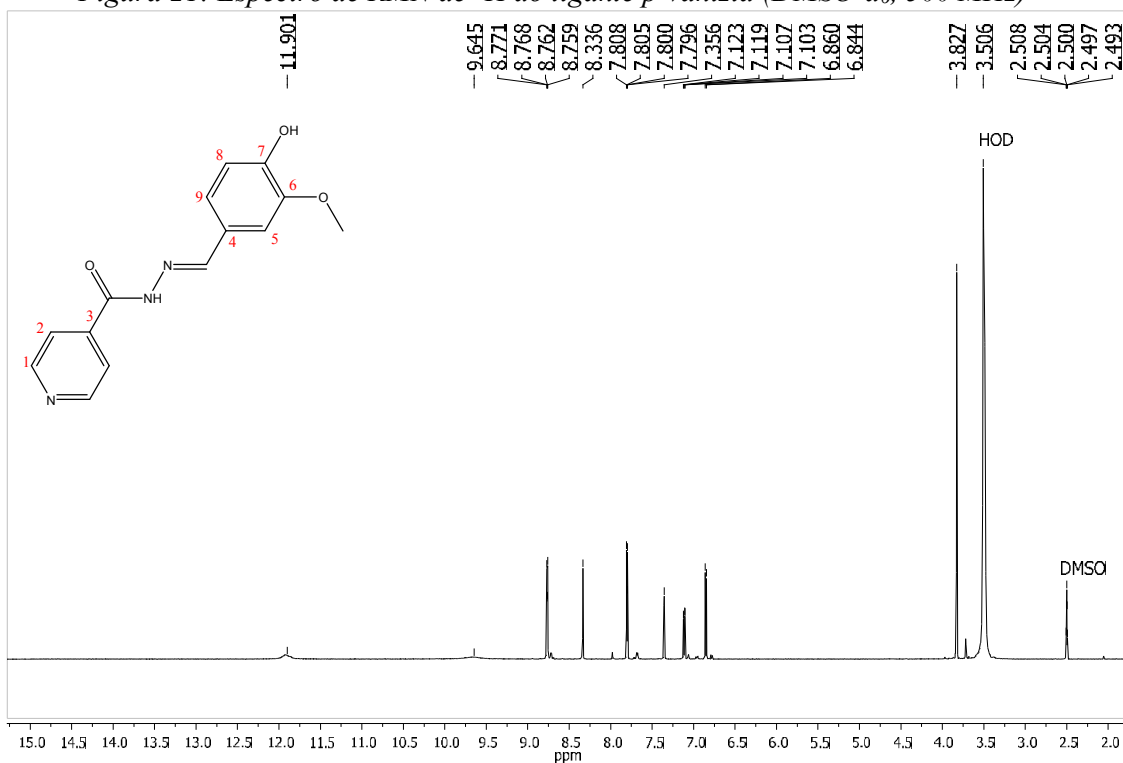
Fonte: O próprio autor

Figura 20: Expansão do espectro de RMN de ^1H do ligante *m*-vanizid



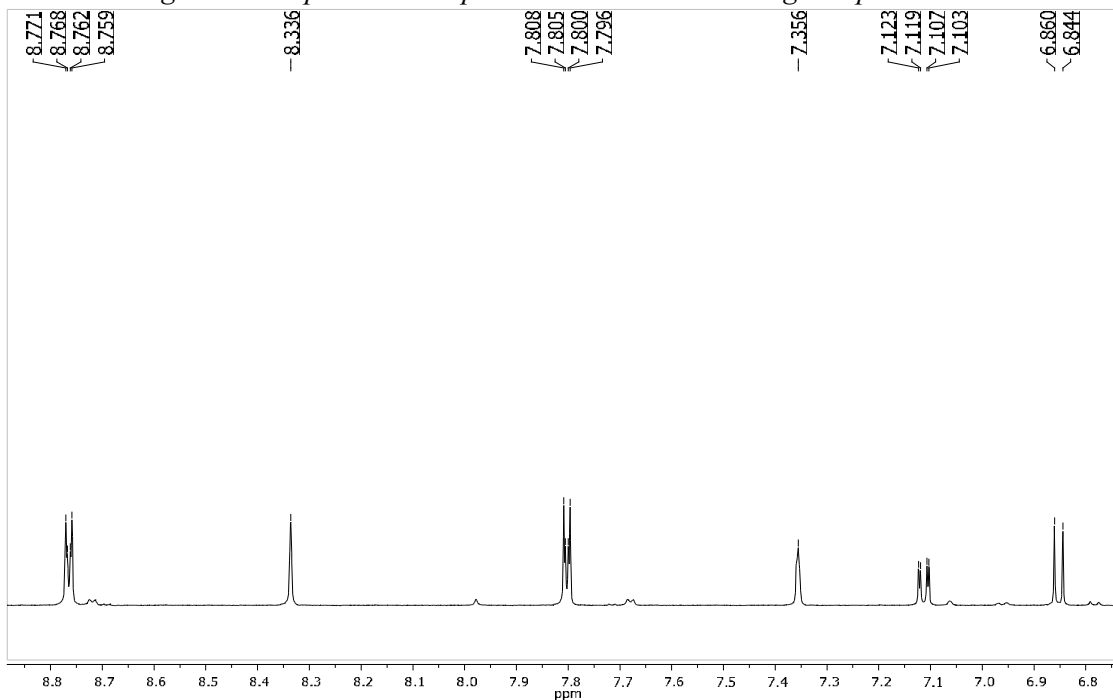
Fonte: O próprio autor

Figura 21: Espectro de RMN de ^1H do ligante *p*-vanizid (DMSO- d_6 , 500 MHz)



Fonte: O próprio autor

Figura 22: Expansão do espectro de RMN de ^1H do ligante *p*-vanizid

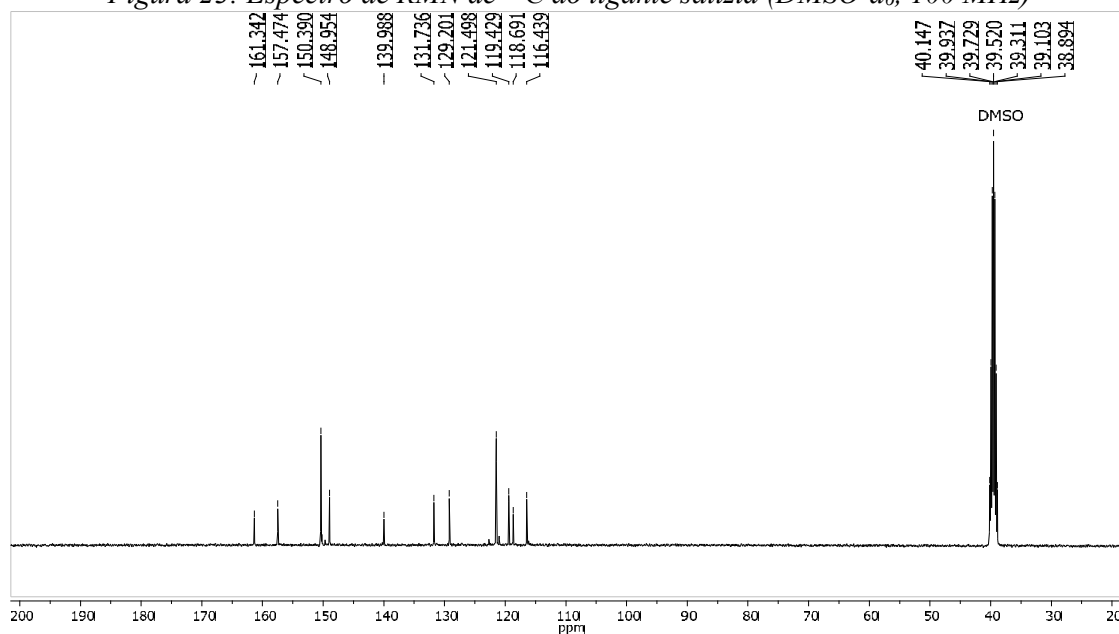


Fonte: O próprio autor

3.5.4- Espectroscopia de ressonância magnética nuclear de ^{13}C

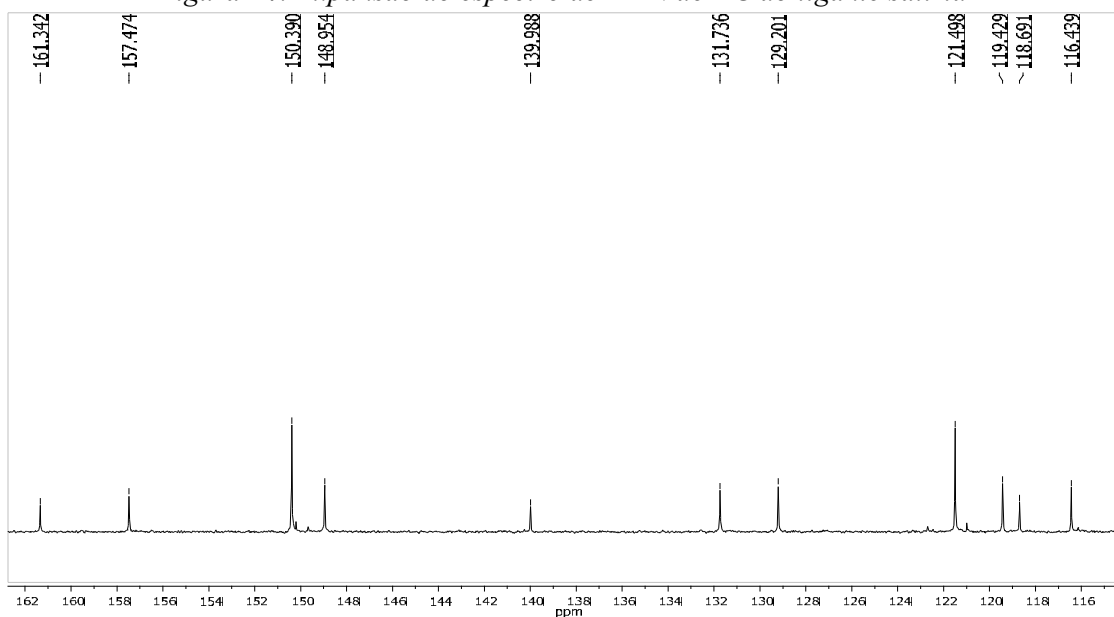
Os espectros de RMN de ^{13}C dos ligantes salizid, *o*-vanizid, *m*-vanizid e *p*-vanizid estão apresentados nas 23 a 30, os quais apresentam sinais em comum em 161 ppm referente ao carbono do grupo amida, 147 ppm referente ao carbono imínico e 140, 121,6, 150,4 ppm referentes aos carbonos do anel piridínico. Os sinais nas regiões de 110-127, 149 e 150 ppm são referentes aos carbonos do anel benzênico. Além desses sinais, para os ligantes *o*-vanizid, *m*-vanizid e *p*-vanizid há também a presença de um sinal em δ 55,7 ppm referente ao carbono metoxílico.

Figura 23: Espectro de RMN de ^{13}C do ligante salizid (DMSO- d_6 , 100 MHz)



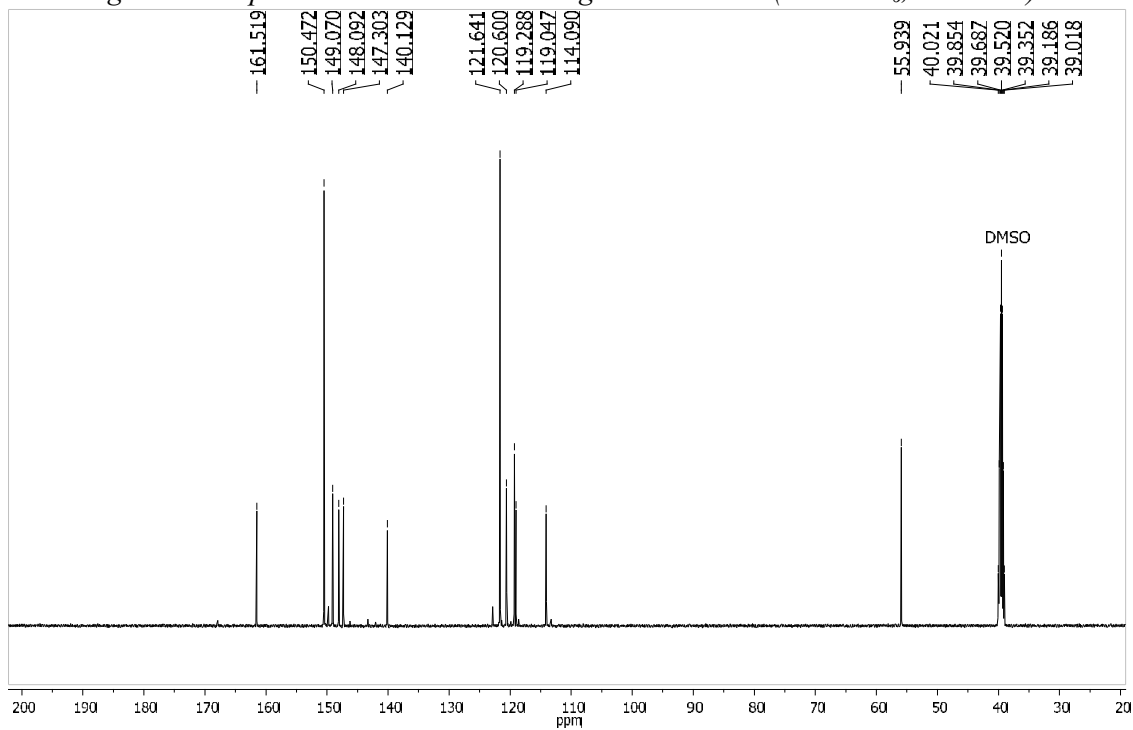
Fonte: O próprio autor

Figura 24: Expansão do espectro de RMN de ^{13}C do ligante salizid



Fonte: O próprio autor

Figura 25: Espectro de RMN de ^{13}C do ligante o-vanizid (DMSO- d_6 , 125 MHz)



Fonte: O próprio autor

Figura 26: Expansão do espectro de RMN de ^{13}C do ligante *o*-vanizid

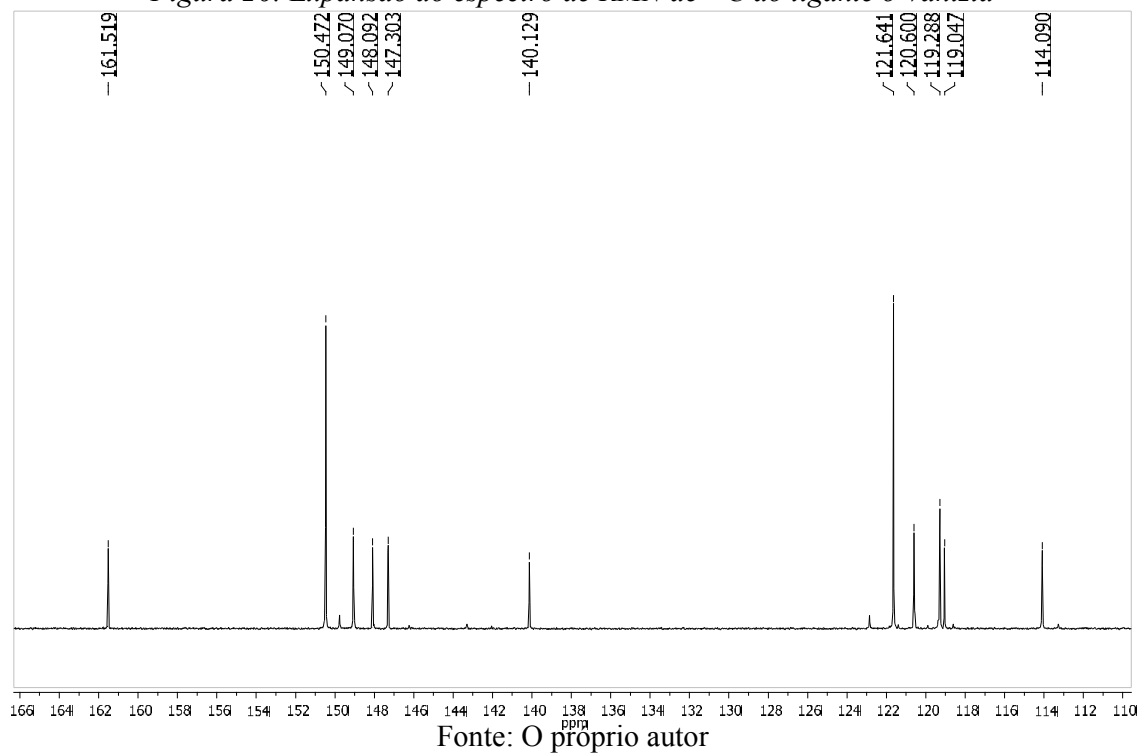


Figura 27: Espectro de RMN ^{13}C do ligante *m*-vanizid (DMSO- d_6 , 100 MHz)

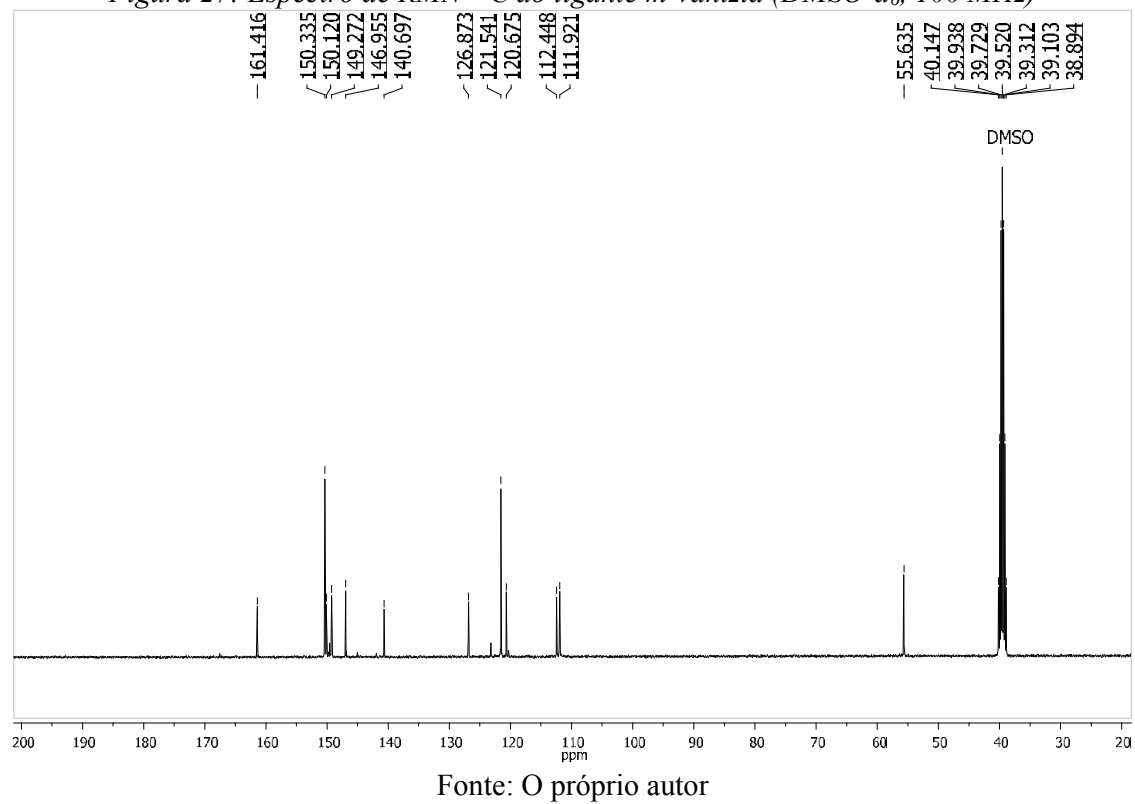
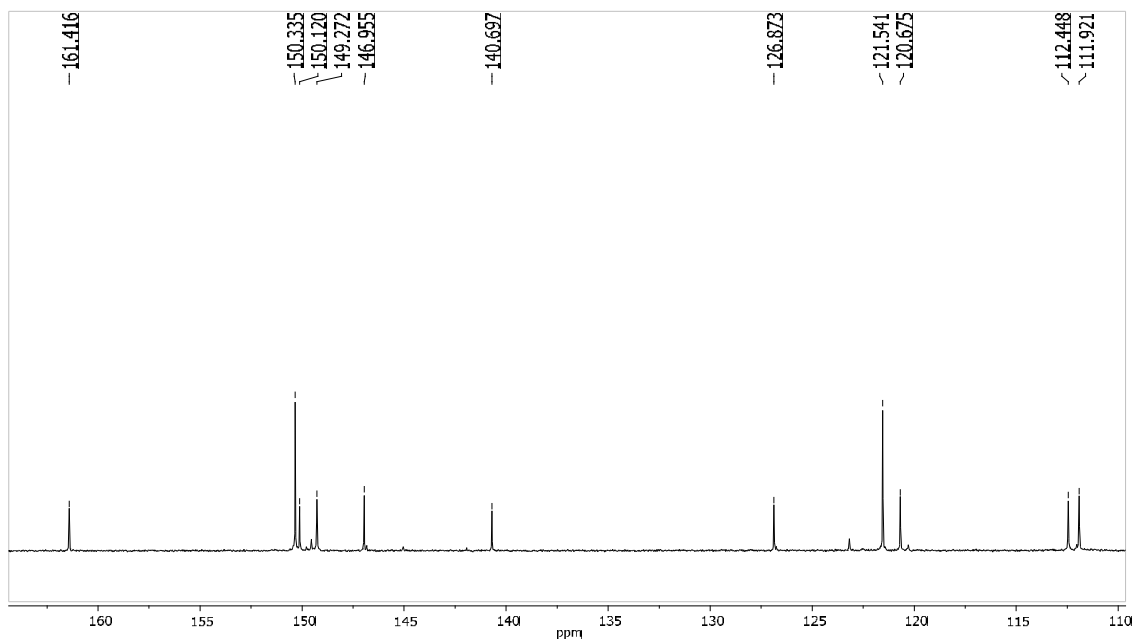
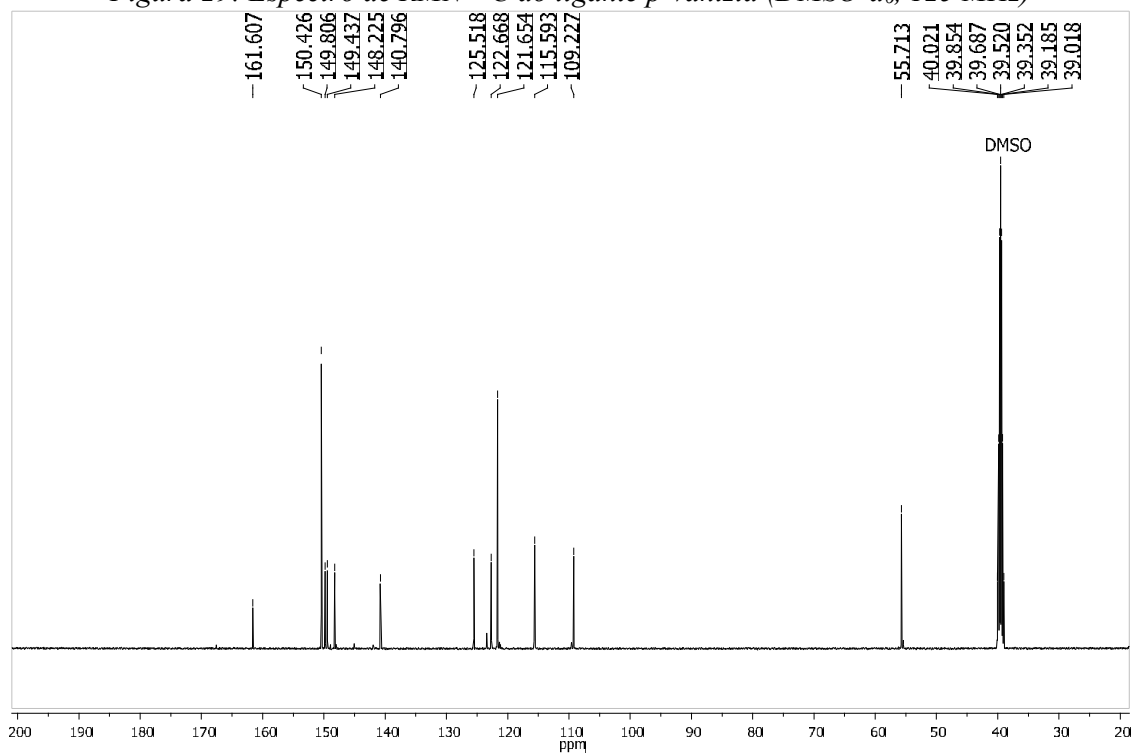


Figura 28: Expansão do espectro de RMN de ^{13}C do ligante *m*-vanizid



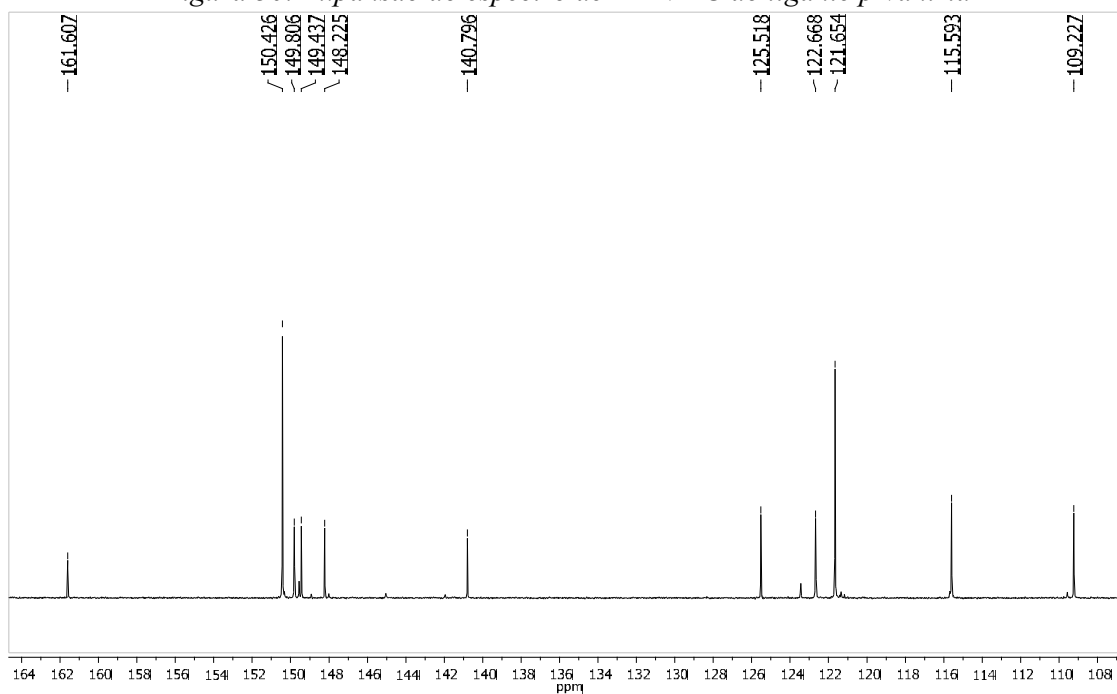
Fonte: O próprio autor

Figura 29: Espectro de RMN ^{13}C do ligante *p*-vanizid (DMSO- d_6 , 125 MHz)



Fonte: O próprio autor

Figura 30: Expansão do espectro de RMN ^{13}C do ligante *p*-vanizid



Fonte: O próprio autor

3.5.5- Difração de raios X

Após a síntese dos compostos orgânicos (ligantes), procedeu-se a caracterização desses compostos através da técnica de difração de raios X por policristais. Os difratogramas obtidos dos compostos salizid, *o*-vanizid e *m*-vanizid e *p*-vanizid estão descritos nas Figuras 53 a 56 (ver anexo A) e na Tabela 6 estão descritos os dados cristalográficos dos ligantes salizid, *o*-vanizid, *m*-vanizid e *p*-vanizid.

Tabela 6: Dados cristalográficos sobre os ligantes utilizados nessa dissertação

Dados	salizid ^[1]	<i>o</i> -vanizid ^[2]	<i>m</i> -vanizid ^[3]	<i>p</i> -vanizid ^[4]
Massa Molecular (g/mol)	241,25	271,29	289,29	289,29
Sistema Cristalino/ Grupo espacial	Monoclínico / <i>P2₁/c</i>	Monoclínico / <i>P2₁/c</i>	Monoclínico / <i>P2₁/n</i>	Monoclínico / <i>P2₁/n</i>
<i>a</i> (Å)	8,146	7,671	9,168	13,342
<i>b</i> (Å)	15,562	16,268	11,489	6,527
<i>c</i> (Å)	10,745	10,884	13,889	16,005
β (°)	121,15	110,41	93,69	98,42
V (Å ³)	1165,9	1273,0	1459,9	1379,0
Z	4	4	4	4

[1] XU, *et al.* (2007), [2] YU, *et al.* (2005), [3] LIU, *et al.* (2005), e [4] SHI, *et al.* (2007)

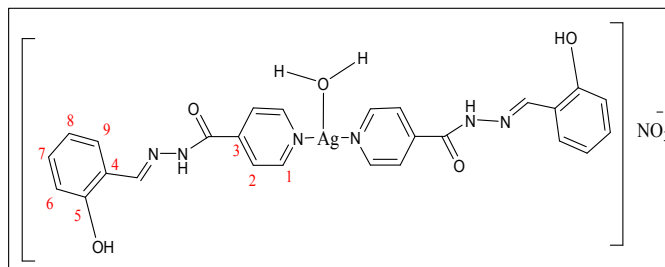
É possível notar nas Figuras 53 a 56 que os resultados experimentais obtidos estão em concordância com os dados da literatura (Tabela 6), indicando que os compostos obtidos são os mesmos compostos descritos na literatura. É interessante ressaltar que essa caracterização é conhecida como *finger print* ou ‘impressão digital’, ou seja, com algumas exceções, cada padrão de difração corresponde a um único composto, e também, é interessante notar que essa medida não é destrutiva e tem-se o resultado em 5 a 10 minutos.

3.6- CARACTERIZAÇÃO DOS COMPLEXOS DE Ag(I)

[Ag(salizid)₂(H₂O)]NO₃- Fórmula molecular: C₂₆H₂₄AgN₇O₈- Massa molar: 669,86 g.mol⁻¹

- Características físicas: Pó verde

- P.F: 250°C

- IV(cm⁻¹): 3444(vOH), 3191(vNH), 3010(vC-H_{ar}), 1684(vC=N) e 1384(vN-O_{sim} (NO₃))

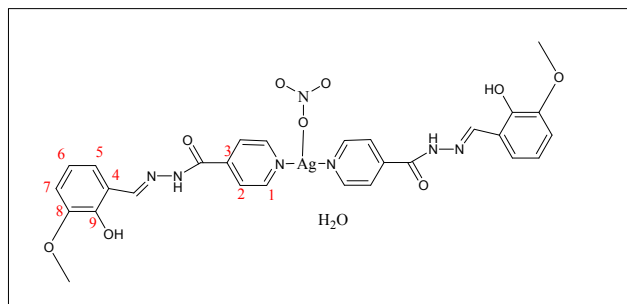
- RMN (¹H, DMSO-*d*₆): δ 12,31 (s, 1H, OH), 11,05 (s, 1H, NH), 8,80 (d, 2H, ³J= 5,6Hz, H1), 8,69 (s, 1H, HC=N), 7,87 (d, 2H, ³J= 6Hz, H2), 7,61 (dd, 1H, ³J= 7,6Hz e ⁴J= 1,2Hz, H6), 7,32 (td, 1H, ³J= 8,8Hz e ⁴J= 1,6Hz, H8), 6,94 (d, 1H, ³J= 8Hz, H9 e t, 1H, ³J= 7,6Hz, H7).

- RMN (¹³C, DMSO-*d*₆): δ 161,22 (C=O), 157,47 (C5), 150,58 (C1), 149,00 (HC=N), 140,31 (C3), 131,80 (C7), 129,11 (C9), 121,75 (C2), 119,45 (C8), 118,68 (C4) e 116,44 (C6)

[Ag(*o*-vanizid)₂(NO₃)]·H₂O- Fórmula Molecular: C₂₈H₂₈AgN₇O₁₀- Massa molar: 729.86 g.mol⁻¹

- Características físicas: Pó verde

- P.F: 234°C



- IV(cm⁻¹): 3426 (vOH), 3207 (vNH), 3016 (vC-H_{ar}), 1676 (vC=N), 1385 (vN-O_{sim} (NO₃)) e 1257 (vC-O-C *assim*)

- RMN (¹H, DMSO-*d*₆): δ 12,27 (s, 1H, OH), 10,66 (s, 1H, NH), 8,80 (d, 2H, ³J= 4,5Hz, H1), 8,70 (s, 1H, HC=N), 7,86 (d, 2H, ³J= 4,5 Hz e ⁴J= 1,5 Hz, H2), 7,20 (dd, 1H, ³J= 7,5 Hz e ⁴J= 1 Hz, H7), 7,05 (dd, 1H, ³J= 8 Hz e ⁴J= 1 Hz, H5), 6,87 (t, 1H, ³J= 8 Hz, H6) e 3,38 (s, 3H, OCH₃)

- RMN (¹³C, DMSO-*d*₆): δ 161,25 (C=O), 150,56 (C1), 148,84 (C8), 147,98 (C9), 147,16 (HC=N), 140,2 (C3), 121,66 (C2), 120,33 (C5), 119,15 (C6), 118,99 (C4), 113,99 (C7) e 55,85 (OCH₃)

[Ag(*m*-vanizid)]

- Fórmula Molecular: $C_{28}H_{28}AgN_7O_{10}$

- Massa molar: $729,86 \text{ g.mol}^{-1}$

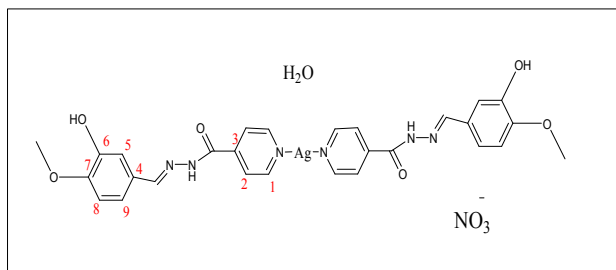
- Características físicas: Pó amarelo pálido

- P.F: 234°C

- IV(cm^{-1}): 3425 (νOH), 3263 (νNH), 3055 ($\nu\text{C-H}_{\text{ar}}$), 1650 ($\nu\text{C=N}$), 1384 ($\nu\text{N-O}_{\text{sim}}(\text{NO}_3)$) e 1278 ($\nu\text{C-O-C}_{\text{assim}}$)

- RMN (^1H , $\text{DMSO-}d_6$): δ 11,97 (s, 2H, OH), 9,53 (s, 2H, NH), 8,78 (d, 4H, $^3\text{J}= 4,5\text{Hz}$, H1), 8,32 (s, 2H, HC=N), 7,86 (dd, 4H, $^3\text{J}= 4,8\text{Hz}$ e $^4\text{J}= 1,6\text{Hz}$, H2), 7,29 (d, 2H, $^4\text{J}= 2\text{Hz}$, H5), 7,10 (dd, 2H, $^3\text{J}= 8,4\text{Hz}$ e $^4\text{J}= 2\text{Hz}$, H9), 6,98 (d, 2H, $^3\text{J}= 8,4 \text{ Hz}$, H8) e 3,81 (s, 6H, OCH_3)

- RMN (^{13}C , $\text{DMSO-}d_6$): δ 161,23 (C=O), 150,74 (C1), 150,18 (C7), 149,57 (C6), 146,94 (HC=N), 141,10 (C3), 126,71 (C4), 121,90 (C2), 120,71 (C9), 112,50 (C5), 111,92 (C8) e 55,63 (OCH_3)

[Ag(*p*-vanizid)]

- Fórmula Molecular: $C_{28}H_{28}AgN_7O_{10}$

- Massa molar: $729,86 \text{ g.mol}^{-1}$

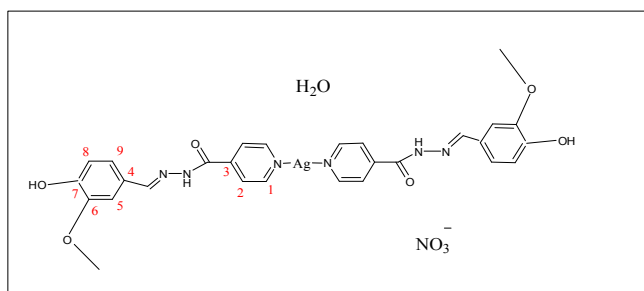
- Características físicas: Pó Verde claro

- P.F: 227°C

- IV(cm^{-1}): 3479 (νOH), 3228 (νNH), 3070 ($\nu\text{C-H}_{\text{ar}}$), 1666 ($\nu\text{C=N}$), 1384 ($\nu\text{N-O}_{\text{sim}}(\text{NO}_3)$) e 1294 ($\nu\text{C-O-C}_{\text{assim}}$)

- RMN (^1H , $\text{DMSO-}d_6$): δ 11,99 (s, 1H, OH), 9,67 (s, 1H, NH), 8,78 (dd, 2H, $^3\text{J}= 4,5\text{Hz}$ e $^4\text{J}= 1,5\text{Hz}$, H1), 8,36 (s, 1H, HC=N), 7,86 (dd, 2H, $^3\text{J}= 6\text{Hz}$ e $^4\text{J}= 1,5\text{Hz}$, H2), 7,35 (d, 1H, H5), 7,13 (dd, 1H, $^3\text{J}= 8,5\text{Hz}$ e $^4\text{J}= 2\text{Hz}$, H9), 6,85 (d, 1H, $^3\text{J}= 8\text{Hz}$, H8) e 3,82 (s 3H, OCH_3)

- RMN (^{13}C , $\text{DMSO-}d_6$): δ 161,38 (C=O), 150,76 (C1), 150,06 (C6), 149,51 (C7), 148,17 (HC=N), 141,08 (C3), 125,28 (C4), 122,68 (C9), 121,92(C2), 115,57 (C8), 109,23 (C5) e 55,67 (OCH_3)



3.6.1- Análise elementar

A Tabela 7 apresenta os resultados obtidos na análise elementar para os complexos $[\text{Ag}(\text{salizid})_2(\text{H}_2\text{O})]\text{NO}_3$, $[\text{Ag}(\text{o-vanizid})_2(\text{NO}_3)]\cdot\text{H}_2\text{O}$, $[\text{Ag}(\text{m-vanizid})]$ e $[\text{Ag}(\text{p-vanizid})]$, na qual nota-se que os valores obtidos experimentalmente estão de acordo com os valores calculados, sendo isto um forte indício de sucesso na síntese dos complexos almejados, exceto para o $[\text{Ag}(\text{m-vanizid})]$ pois os valores experimentais não condizem com os valores calculados, principalmente na porcentagem de carbono, onde a diferença ultrapassa uma margem de 5%.

Tabela 7: Análise elementar dos complexos $[\text{Ag}(\text{salizid})_2(\text{H}_2\text{O})]\text{NO}_3$, $[\text{Ag}(\text{o-vanizid})_2(\text{NO}_3)]\cdot\text{H}_2\text{O}$, $[\text{Ag}(\text{m-vanizid})]$ e $[\text{Ag}(\text{p-vanizid})]$

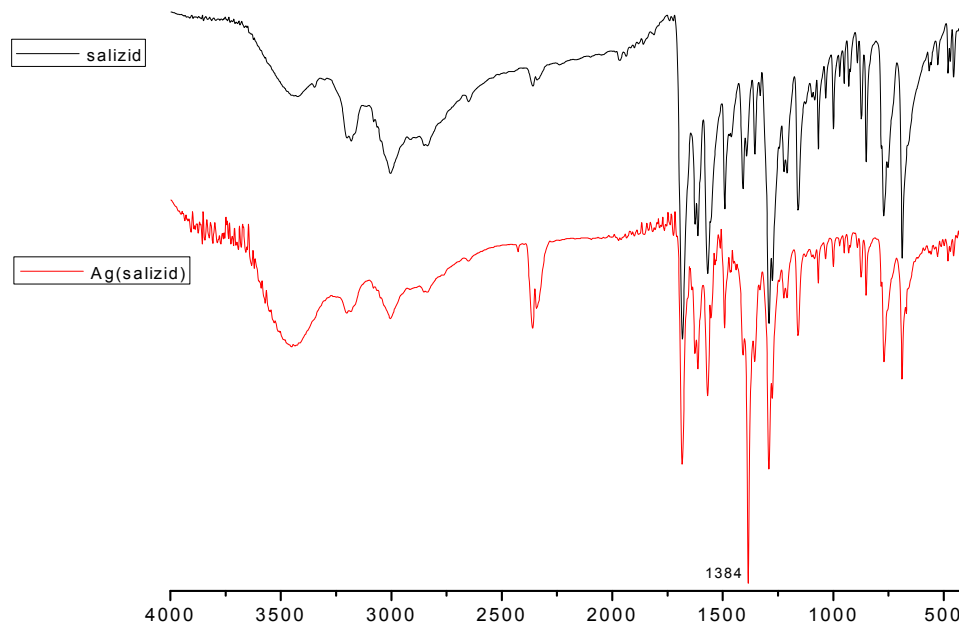
Composto	C(%)		H(%)		N(%)	
	Exp	Calc	Exp	Calc	Exp	Calc
$[\text{Ag}(\text{salizid})_2(\text{H}_2\text{O})]\text{NO}_3$	46,5	46,6	3,57	3,61	14,6	14,6
$[\text{Ag}(\text{o-vanizid})_2(\text{NO}_3)]\cdot\text{H}_2\text{O}$	47,7		3,61		13,7	
$[\text{Ag}(\text{m-vanizid})]$	39,7	47,2	3,32	3,68	12,3	13,8
$[\text{Ag}(\text{p-vanizid})]$	47,4		3,71		13,7	

Fonte: Próprio autor

3.6.2- Espectroscopia vibracional de absorção na região do Infravermelho

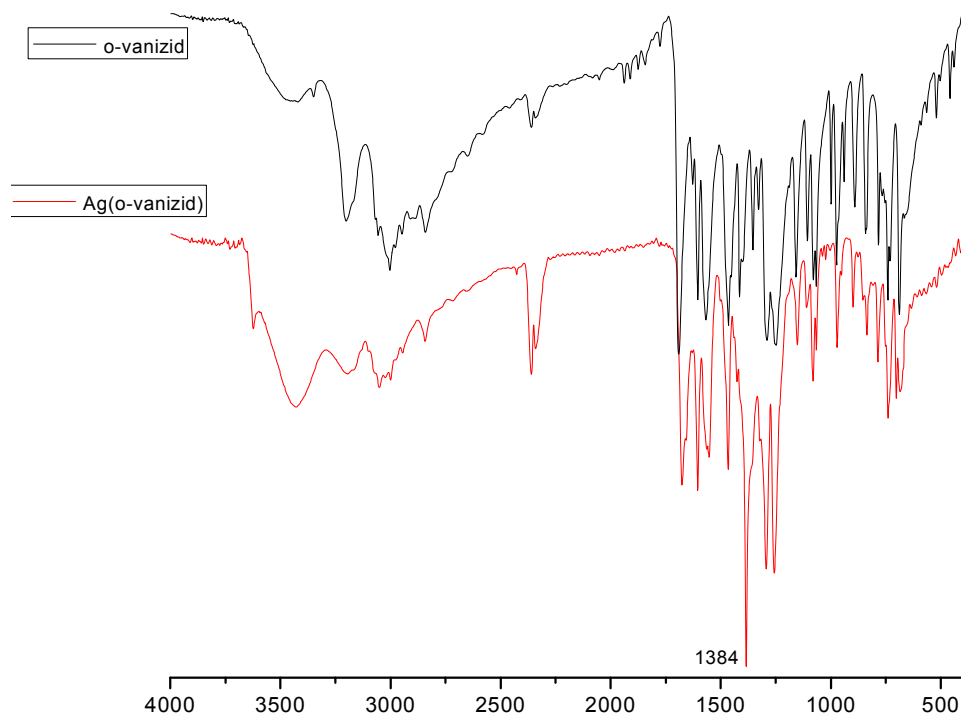
Os espectros dos complexos $[\text{Ag}(\text{salizid})_2(\text{H}_2\text{O})]\text{NO}_3$, $[\text{Ag}(\text{o-vanizid})_2(\text{NO}_3)]\cdot\text{H}_2\text{O}$, $[\text{Ag}(\text{m-vanizid})]$ e $[\text{Ag}(\text{p-vanizid})]$ na região do infravermelho estão apresentados nas Figuras 31 a 34, os quais apresentam bandas em comum em 3400 cm^{-1} referente ao estiramento da ligação OH, em 3200 cm^{-1} referente ao estiramento da ligação NH, em 3000 cm^{-1} a qual refere-se ao estiramento de CH de aromáticos, em 1680 cm^{-1} referente ao estiramento da ligação C=N e uma banda em 1385 cm^{-1} que é atribuída ao estiramento simétrico da ligação NO de nitrato. Há também nos espectros dos complexos $[\text{Ag}(\text{o-vanizid})_2(\text{NO}_3)]\cdot\text{H}_2\text{O}$, $[\text{Ag}(\text{m-vanizid})]$ e $[\text{Ag}(\text{p-vanizid})]$ a presença de uma banda em 1250 cm^{-1} referente ao estiramento antissimétrico da ligação C-O-C, característico de éter.

Figura 31: Espectros do complexo $[Ag(salizid)_2(H_2O)]NO_3$ e seu respectivo ligante no infravermelho



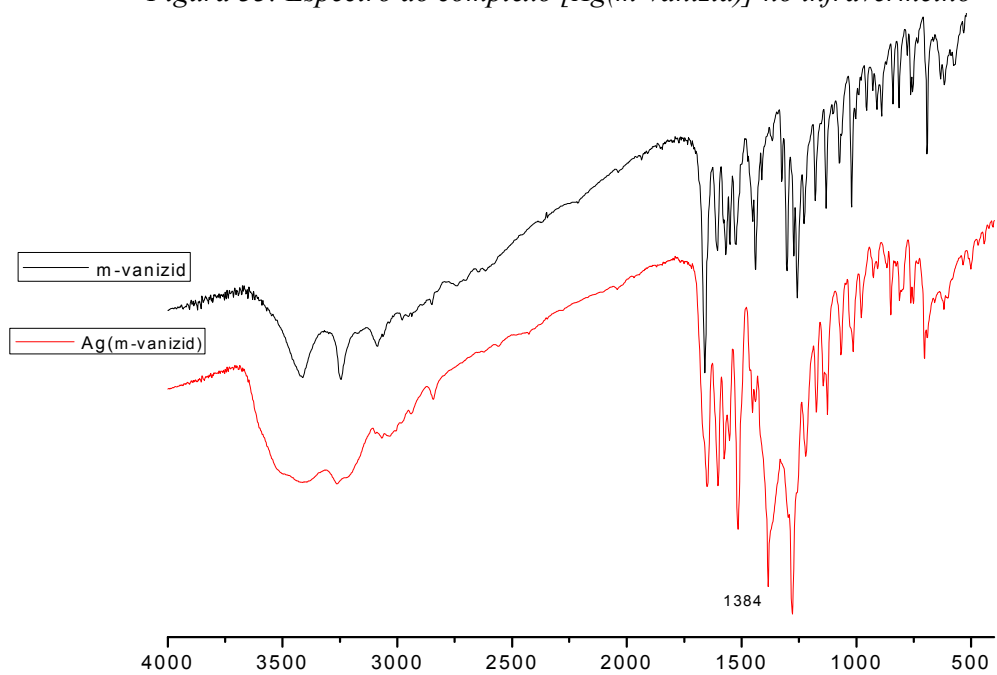
Fonte: O próprio autor

Figura 32: Espectro do complexo $[Ag(o-vanizid)_2(NO_3)] \cdot H_2O$ no infravermelho



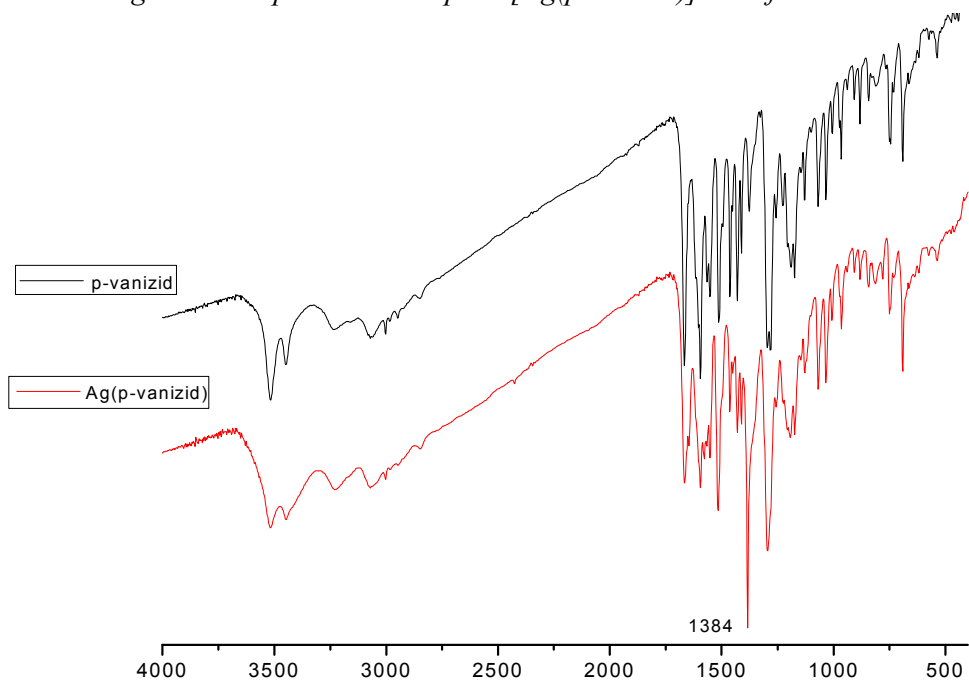
Fonte: O próprio autor

Figura 33: Espectro do complexo $[Ag(m\text{-vanizid})]$ no infravermelho



Fonte: O próprio autor

Figura 34: Espectro do complexo $[Ag(p\text{-vanizid})]$ no infravermelho



Fonte: O próprio autor

Ao se comparar os espectros obtidos dos ligantes em relação aos seus respectivos complexos na região do infravermelho, nota-se o surgimento de uma banda intensa nos espectros dos complexos em 1384 cm^{-1} , a qual se atribuiu ao estiramento simétrico característico da ligação N-O. Isso evidencia a presença do íon nitrato, possivelmente, em sua forma livre.

Nota-se também que as bandas referentes aos estiramentos νOH e νNH são observadas tanto nos espectros dos ligantes quanto dos complexos. Dessa forma, infere-se que a coordenação do íon Ag(I) não ocorre através desses sítios de coordenação. Na Tabela 8 estão as bandas observadas tanto nos espectros dos ligantes quanto dos seus respectivos complexos.

Tabela 8: Bandas observadas nos espectros no IV dos ligantes e seus respectivos dos complexos

Composto	Atribuição ^[1] (cm^{-1})						
	νOH	νNH	νCH_{ar}	νCO_2	$\nu\text{C}=\text{N}$	$\nu\text{N-O}_{\text{sim}}$	$\nu\text{C-O}_{\text{assim}}$
salizid	3440	3196	3004	2346	1684	-	-
$[\text{Ag}(\text{salizid})_2(\text{H}_2\text{O})]\text{NO}_3$	3444	3191	3010	2346	1684	1384	-
<i>o</i> -vanizid	3428	3200	3004	2346	1690	-	1253
$[\text{Ag}(\textit{o}\text{-vanizid})_2(\text{NO}_3)] \cdot \text{H}_2\text{O}$	3426	3207	3016	2346	1676	1384	1257
<i>m</i> -vanizid	3421	3263	3085	-	1660	-	1257
$[\text{Ag}(\textit{m}\text{-vanizid})]$	3425	3244	3055	-	1650	1384	1278
<i>p</i> -vanizid	3471	3238	3070	-	1666	-	1280
$[\text{Ag}(\textit{p}\text{-vanizid})]$	3479	3228	3070	-	1666	1384	1294

[1] (PAIVA, LAMPMAN, *et al.*, 2009; BARBOSA, 2007)

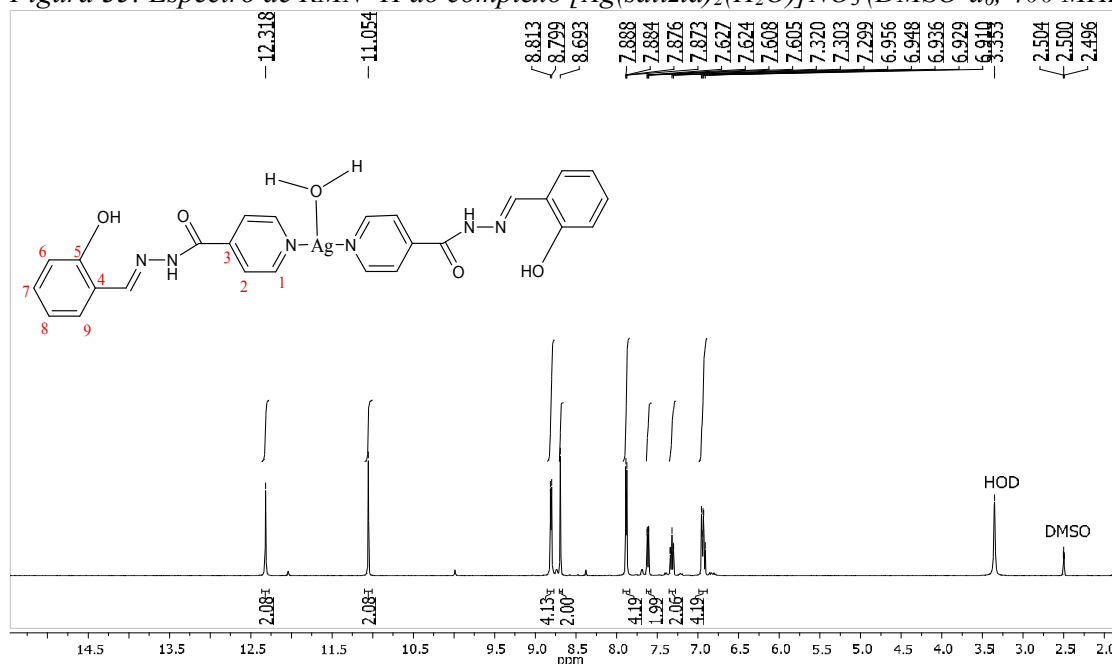
Fonte: O próprio autor

3.6.3- Espectroscopia de ressonância magnética nuclear de ^1H

Os espectros de RMN de ^1H dos complexos $[\text{Ag}(\text{salizid})_2(\text{H}_2\text{O})]\text{NO}_3$, $[\text{Ag}(\textit{o}\text{-vanizid})_2(\text{NO}_3)] \cdot \text{H}_2\text{O}$, $[\text{Ag}(\textit{m}\text{-vanizid})]$ e $[\text{Ag}(\textit{p}\text{-vanizid})]$ são apresentados nas Figuras 35 a 42, os quais apresentam sinais em comuns em 11,90 ppm um singlete referente hidrogênio da hidroxila fenólica, nas regiões entre 9,38-10,69 ppm um singlete referente ao NH e 8,30-8,70 ppm um singlete referente ao hidrogênio imínico, em 8,76 ppm um duplo duplete referente ao hidrogênio 1 e em 7,80 ppm um duplo duplete referente ao hidrogênio 2 do anel piridínico.

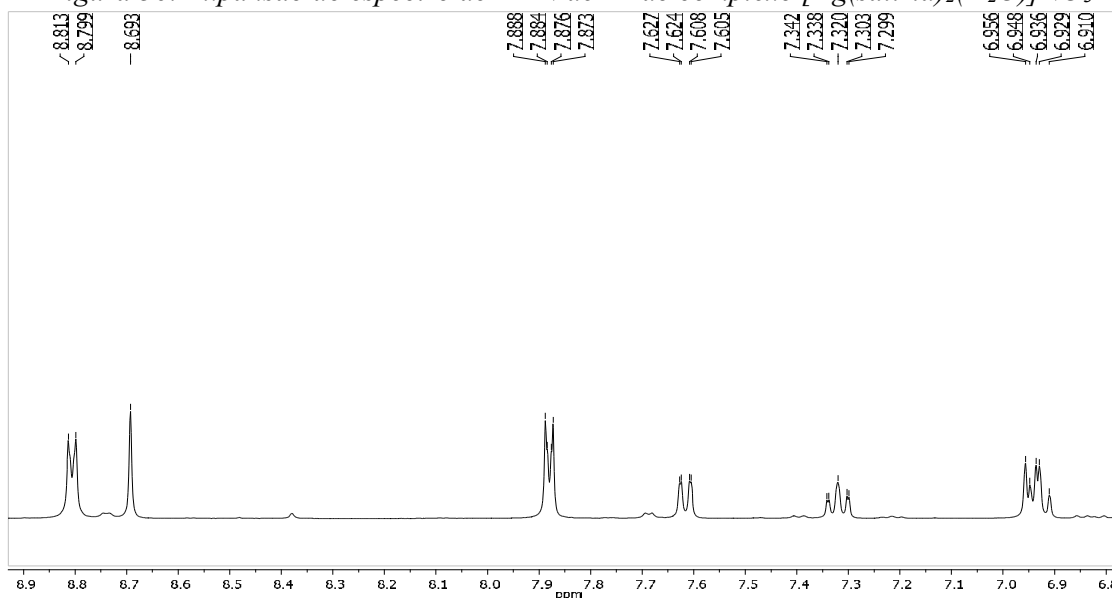
No espectro do complexo $[Ag(salizid)_2(H_2O)]NO_3$, há um triplo duplete centrado em 7,32 ppm, referente ao hidrogênio 8 que indica um acoplamento a longa distância entre os hidrogênios 8 e 6 do anel benzênico. Há também dois sinais na região de 6,94 ppm, sendo um duplete referente ao hidrogênio 9 e um triplo referente ao hidrogênio 7.

Figura 35: Espectro de RMN 1H do complexo $[Ag(salizid)_2(H_2O)]NO_3$ (DMSO- d_6 , 400 MHz)



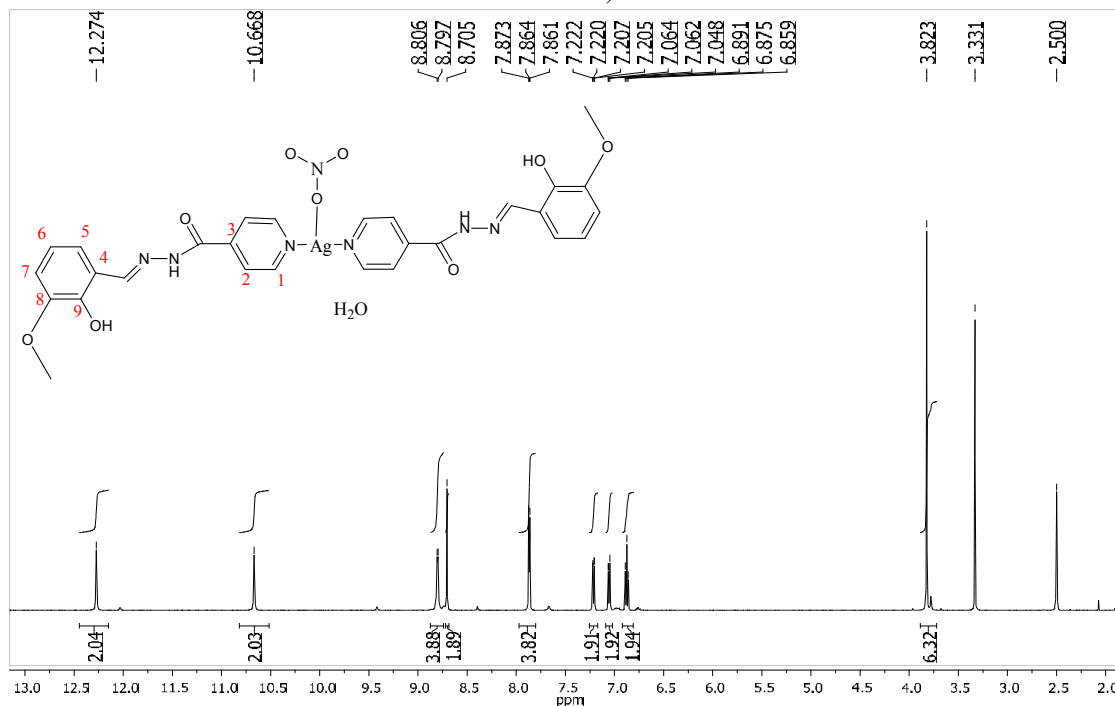
Fonte: O próprio autor

Figura 36: Expansão do espectro de RMN de 1H do complexo $[Ag(salizid)_2(H_2O)]NO_3$



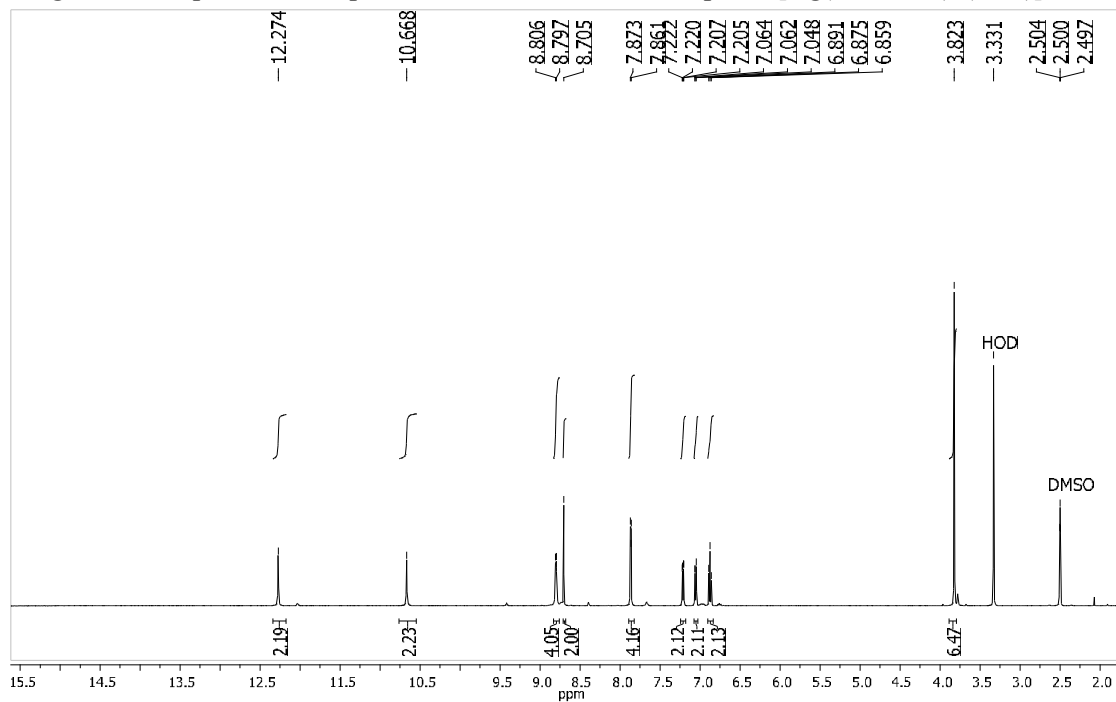
Fonte: O próprio autor

Figura 37: Espectro de RMN ^1H do complexo $[\text{Ag}(\text{o-vanizid})_2(\text{NO}_3)] \cdot \text{H}_2\text{O}$ (DMSO-d_6 , 500MHz)



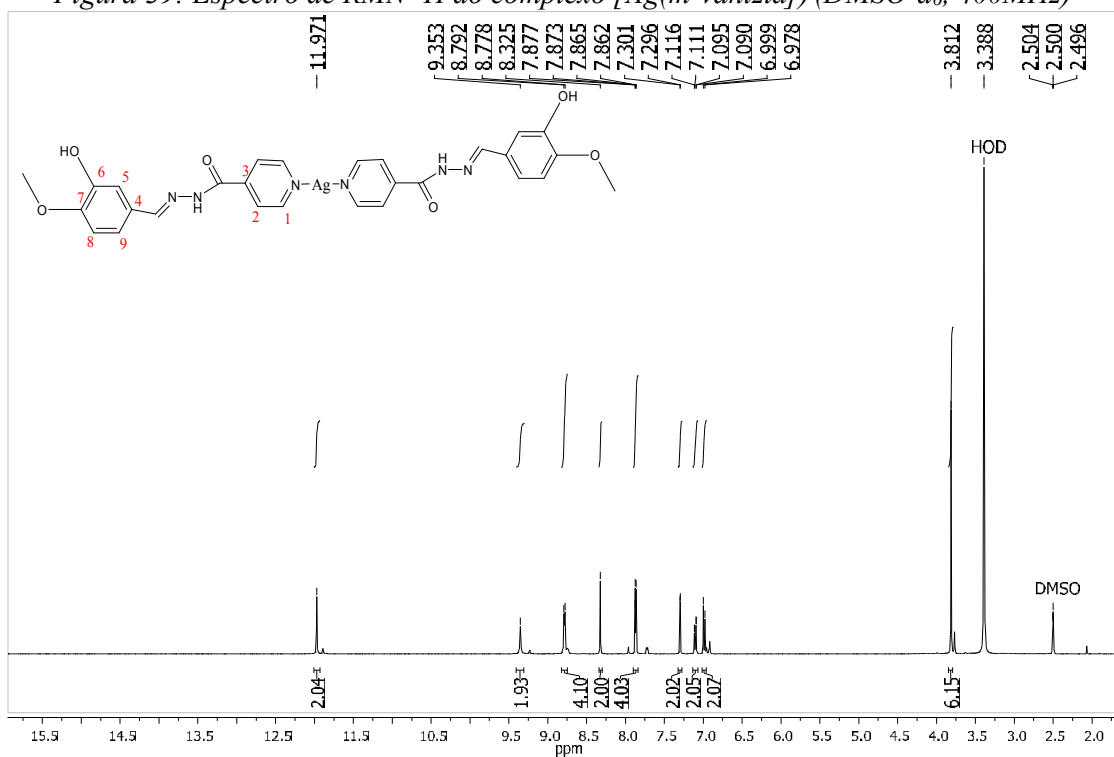
Fonte: O próprio autor

Figura 38: Expansão do espectro de RMN de ^1H do complexo $[\text{Ag}(\text{o-vanizid})_2(\text{NO}_3)] \cdot \text{H}_2\text{O}$



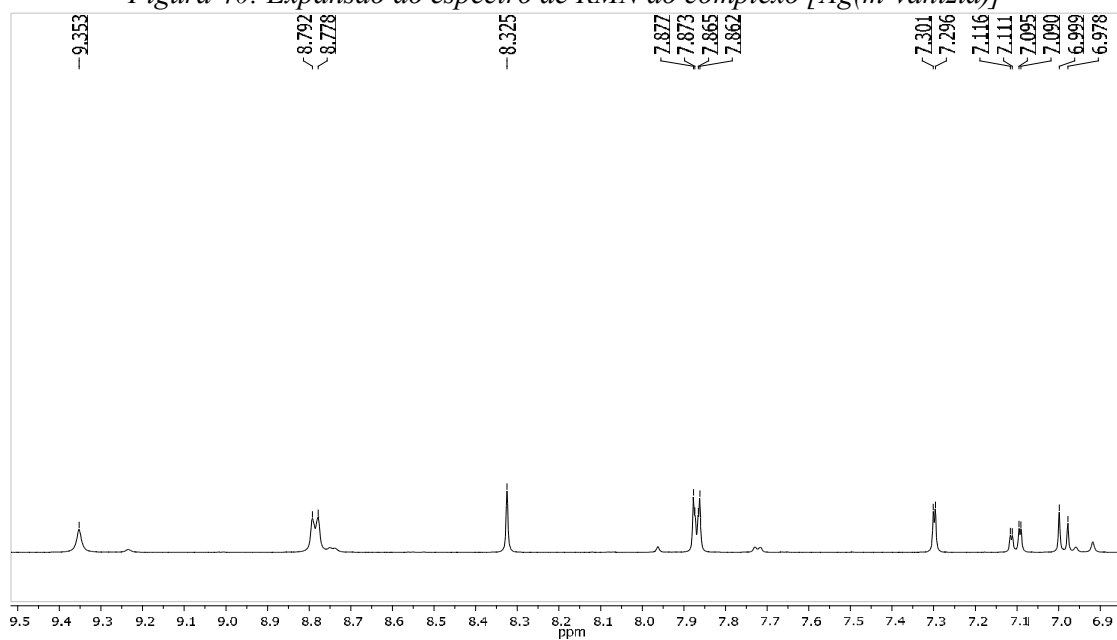
Fonte: O próprio autor

Figura 39: Espectro de RMN ^1H do complexo $[\text{Ag}(\text{m-vanizid})]$ (DMSO-d_6 , 400MHz)



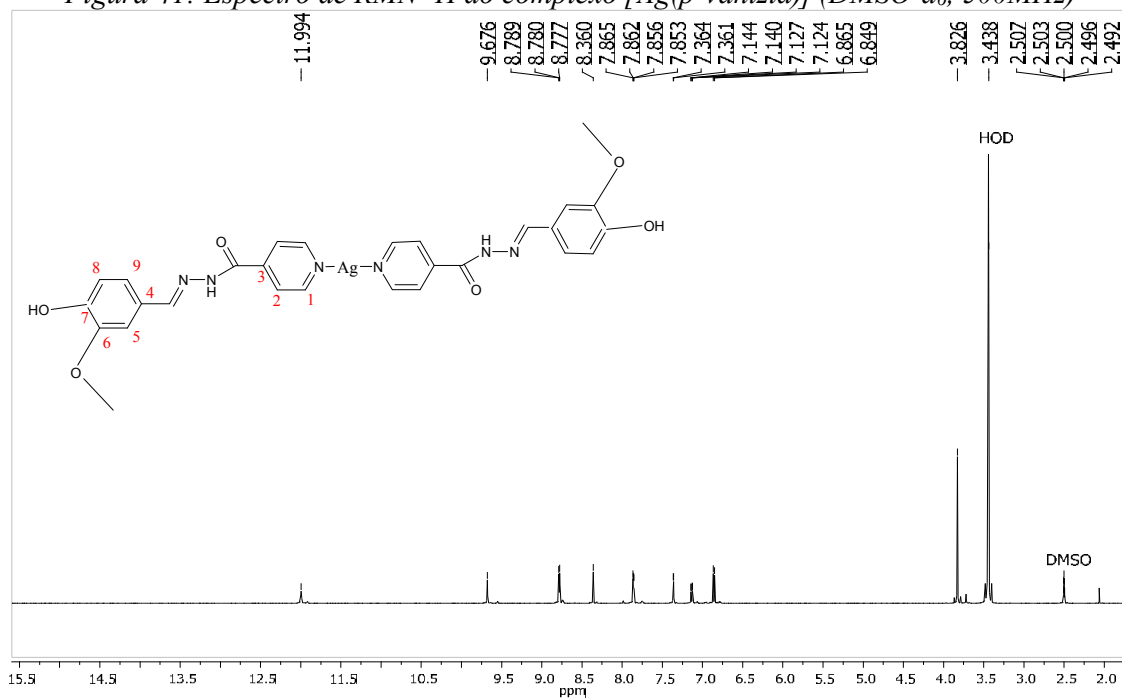
Fonte: O próprio autor

Figura 40: Expansão do espectro de RMN do complexo $[\text{Ag}(\text{m-vanizid})]$



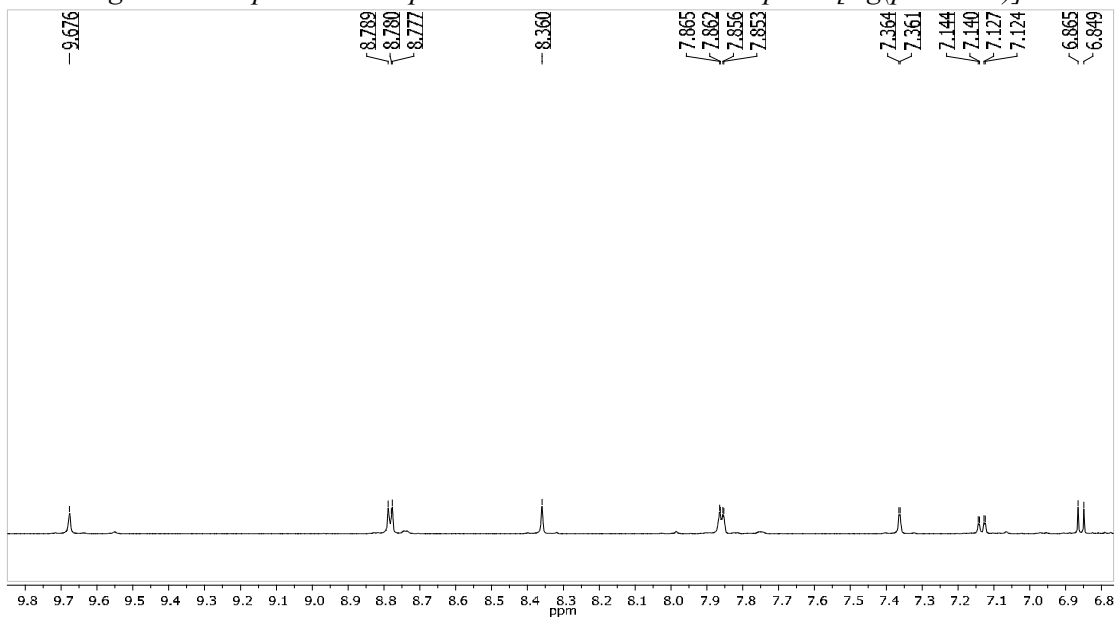
Fonte: O próprio autor

Figura 41: Espectro de RMN ^1H do complexo $[\text{Ag}(\text{p-vanizid})]$ (DMSO-d_6 , 500MHz)



Fonte: O próprio autor

Figura 42: Expansão do espectro de RMN de ^1H do complexo $[\text{Ag}(\text{p-vanizid})]$



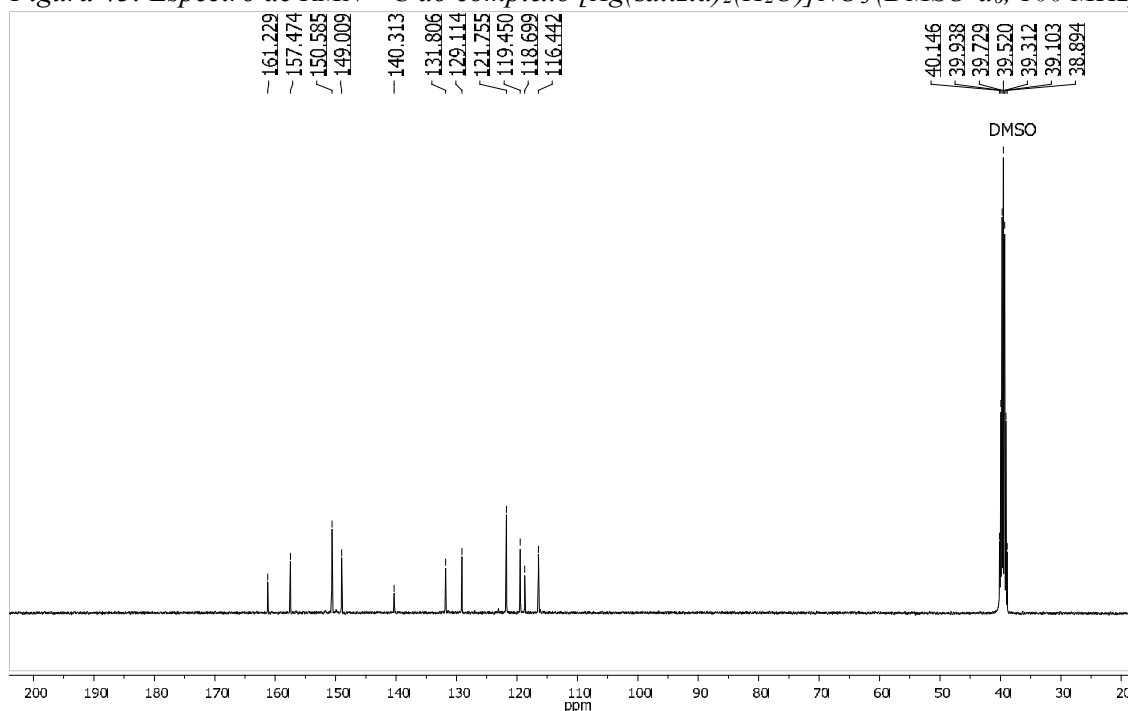
Fonte: O próprio autor

Ao analisar os espectros de RMN de ^1H dos complexos e compará-los com os espectros dos ligantes, nota-se, principalmente, um deslocamento dos sinais dos hidrogênios do anel piridínico para região de campo baixo. Pode-se observar também a manutenção da presença dos sinais referentes ao hidrogênio fenólico e da ligação NH. Isso, juntamente com os resultados obtidos pela espectroscopia na região do IV, permite afirmar que a coordenação não ocorre por esses sítios de coordenação mencionados anteriormente, mas sim pelo átomo de nitrogênio do anel piridínico.

3.6.4- Espectroscopia de ressonância magnética nuclear RMN de ^{13}C

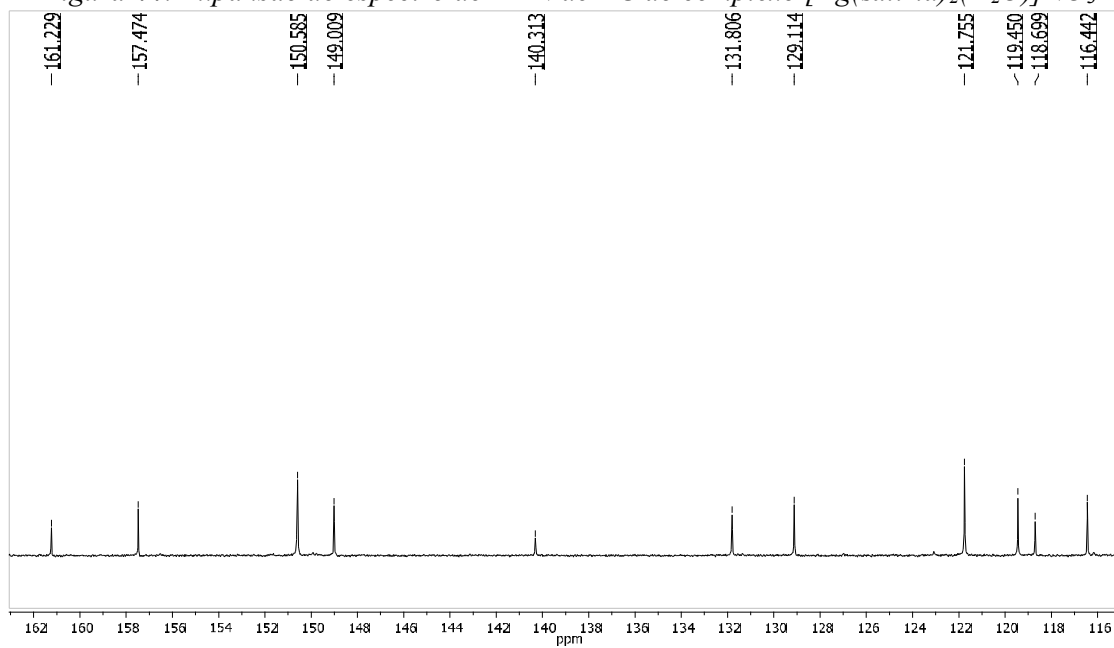
Os espectros de RMN de ^{13}C dos complexos $[\text{Ag}(\text{salizid})_2(\text{H}_2\text{O})]\text{NO}_3$, $[\text{Ag}(\text{o-vanizid})_2(\text{NO}_3)]\cdot\text{H}_2\text{O}$, $[\text{Ag}(\text{m-vanizid})]$ e $[\text{Ag}(\text{p-vanizid})]$ são apresentados nas 43 a 50, os quais apresentam sinais em comuns em 161 ppm referente ao carbono do grupo amida, em 147 ppm referente ao carbono imínico e em 140.8, 121.8, 150.7 ppm tem-se os sinais referentes ao carbonos do anel piridínico. Os sinais na região de 109-126, 148 e 150 ppm são referentes aos carbonos do anel benzênico. Além desses sinais, para os complexos $[\text{Ag}(\text{o-vanizid})_2(\text{NO}_3)]\cdot\text{H}_2\text{O}$, $[\text{Ag}(\text{m-vanizid})]$ e $[\text{Ag}(\text{p-vanizid})]$ há também a presença de um sinal em 55.7 ppm referente ao carbono metoxílico.

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



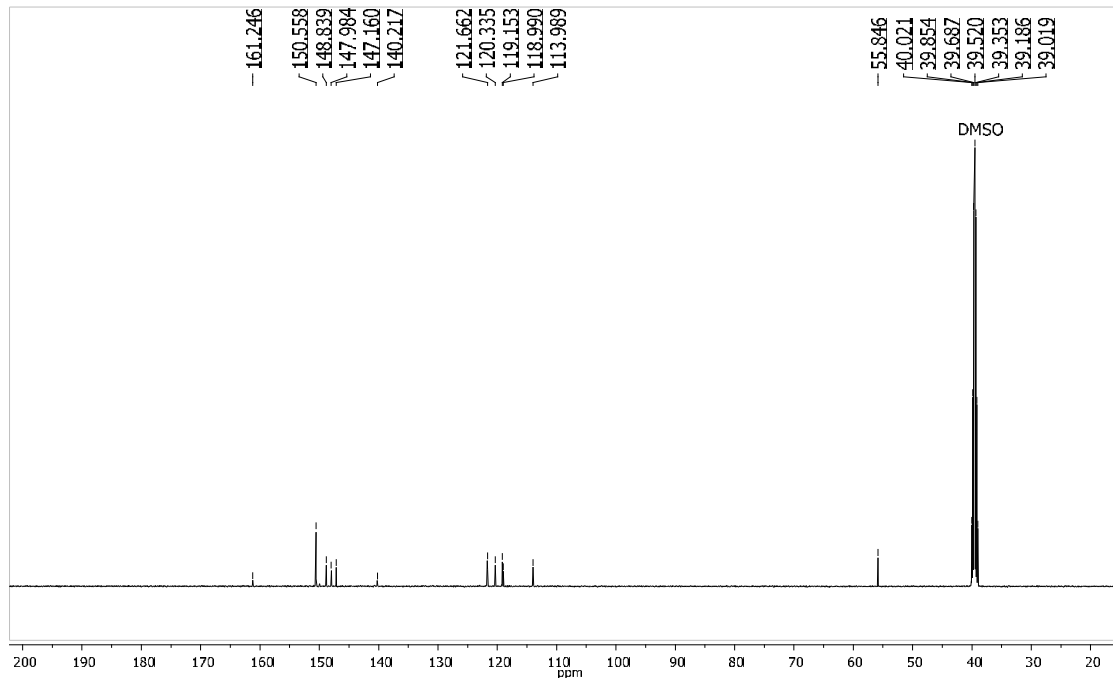
Fonte: O próprio autor

Figura 44: Expansão do espectro de RMN de ^{13}C do complexo $[\text{Ag}(\text{salizid})_2(\text{H}_2\text{O})]\text{NO}_3$



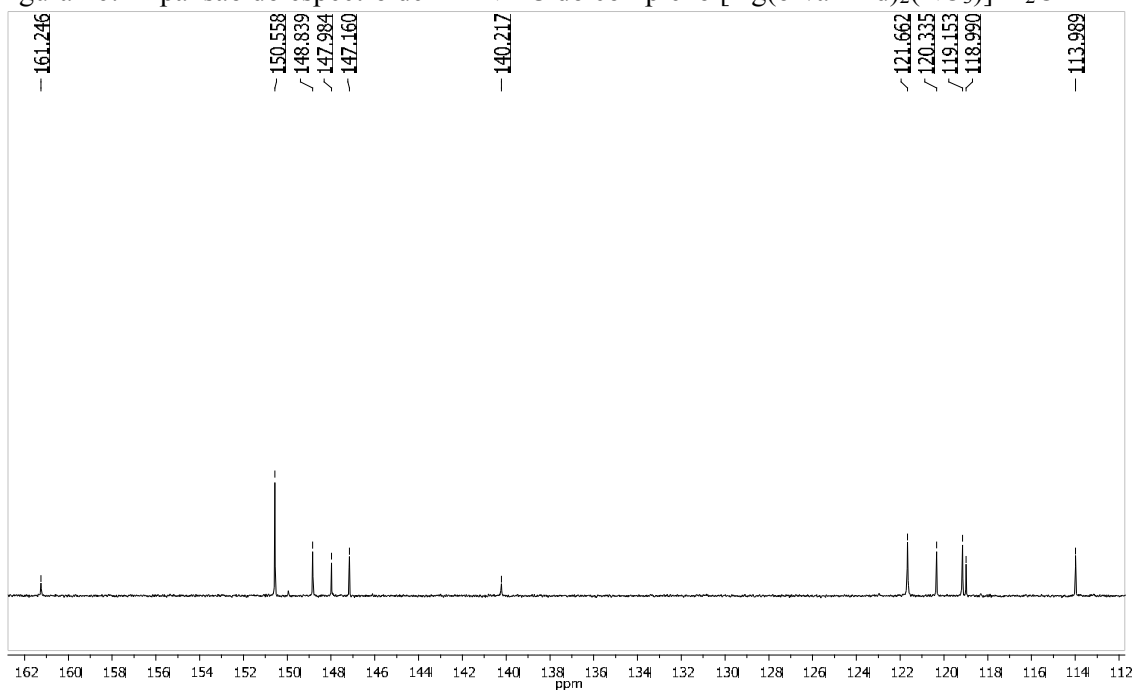
Fonte: O próprio autor

Figura 45: Espectro de RMN ^{13}C do $[\text{Ag}(\text{o-vanizid})_2(\text{NO}_3)] \cdot \text{H}_2\text{O}$ (DMSO- d_6 , 125MHz)



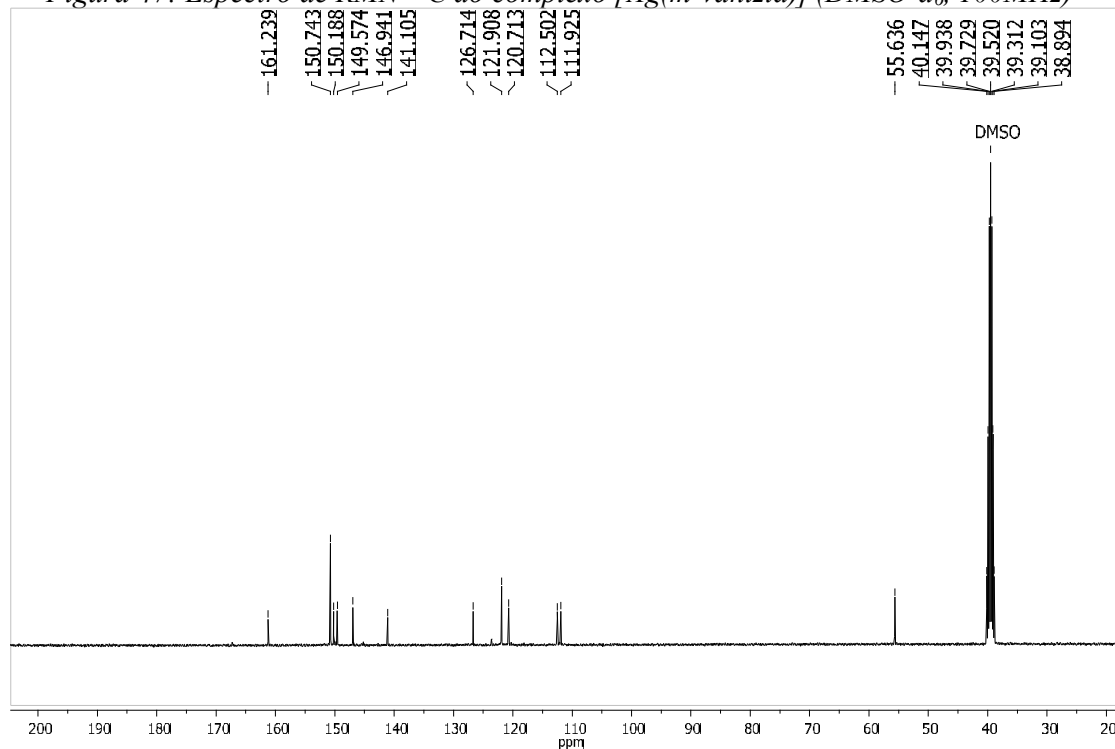
Fonte: O próprio autor

Figura 46: Expansão do espectro de RMN ^{13}C do complexo $[\text{Ag}(\text{o-vanizid})_2(\text{NO}_3)] \cdot \text{H}_2\text{O}$



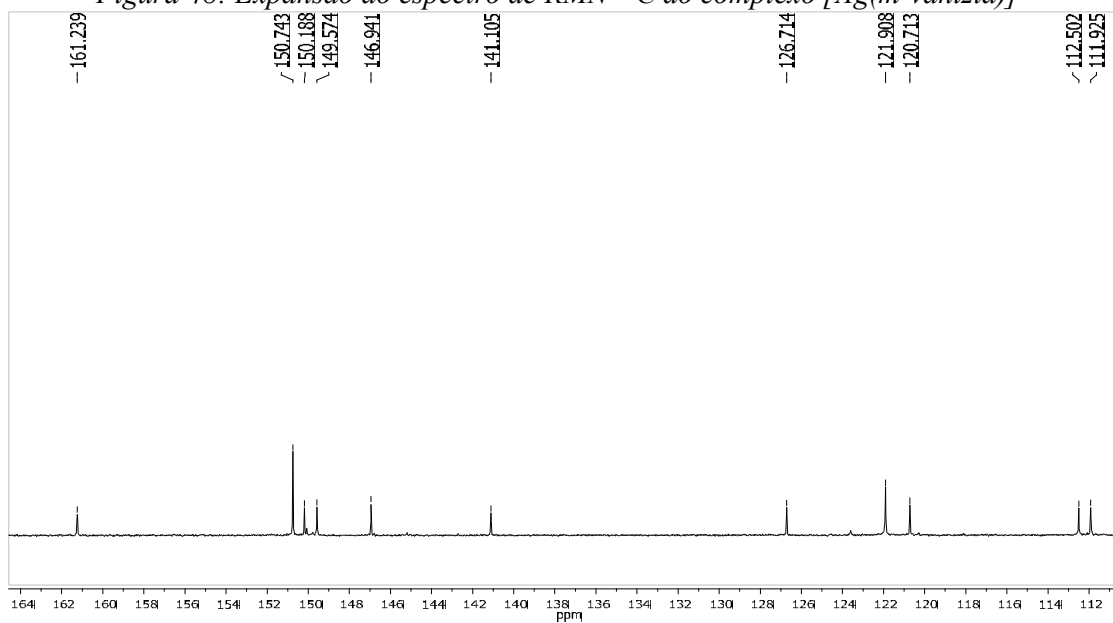
Fonte: O próprio autor

Figura 47: Espectro de RMN ^{13}C do complexo $[\text{Ag}(\text{m-vanizid})]$ (DMSO-d_6 , 100MHz)



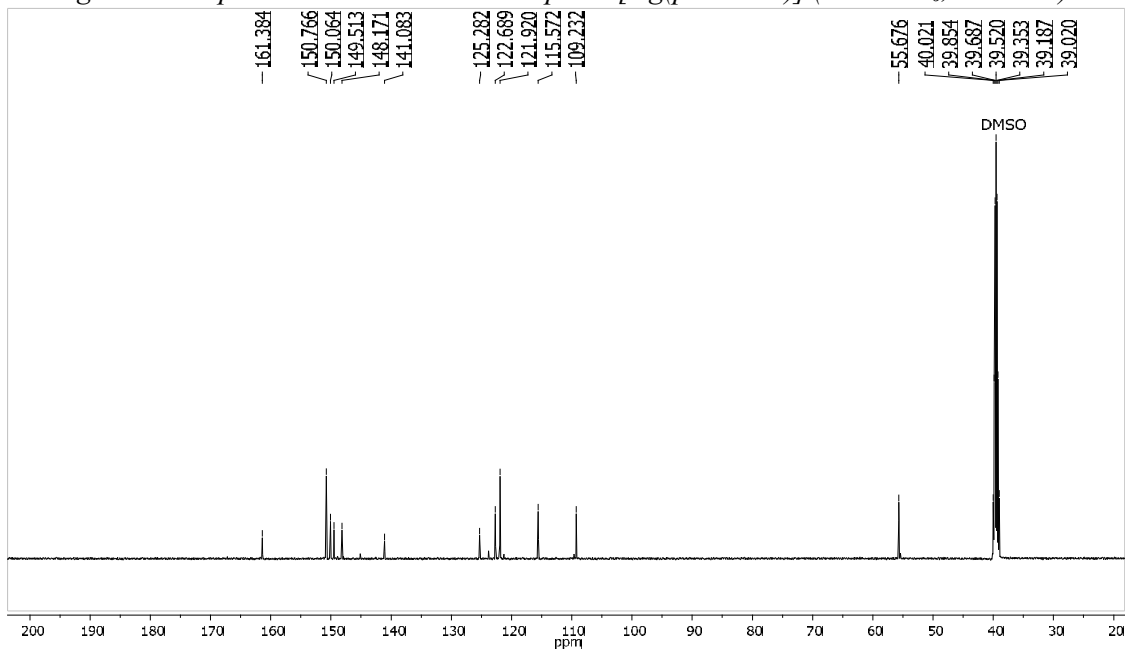
Fonte: O próprio autor

Figura 48: Expansão do espectro de RMN ^{13}C do complexo $[\text{Ag}(m\text{-vanizid})]$



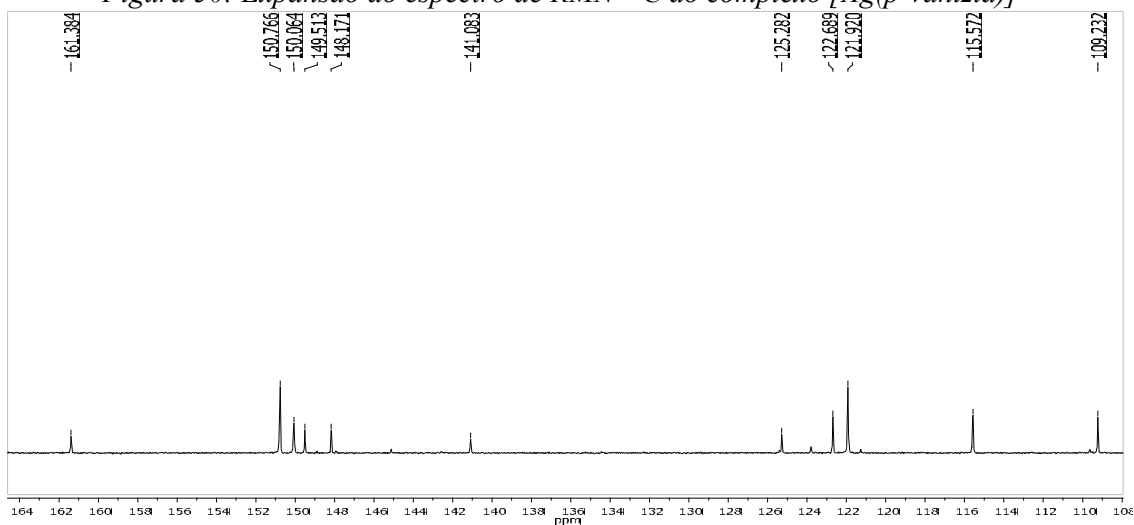
Fonte: O próprio autor

Figura 49: Espectro de RMN ^{13}C do complexo $[\text{Ag}(p\text{-vanizid})]$ ($\text{DMSO-}d_6$, 125 MHz)



Fonte: O próprio autor

Figura 50: Expansão do espectro de RMN ^{13}C do complexo $[\text{Ag}(p\text{-vanizid})]$



Fonte: O próprio autor

Ao realizar-se uma comparação entre os espectros dos ligantes livres com os espectros de seus respectivos complexos de Ag(I), pode-se observar que os sinais referentes aos carbonos 1e 2 do anel piridínico sofreram um deslocamento para região de campo baixo. Isto evidencia que a densidade eletrônica do anel piridínico foi deslocada, ocasionando a desblindagem dos átomos constituintes desse anel. Fato que corrobora para afirmação de que a coordenação do íon Ag(I) ocorreu pelo átomo de nitrogênio do anel heteroatômico.

3.6.5- Difração de raios X

O complexo $[\text{Ag}(o\text{-vanizid})_2(\text{NO}_3)]\cdot\text{H}_2\text{O}$ foi obtido como um pó cristalino e procedeu-se sua caracterização estrutural através da difração de raios X por policristais (ver anexo A). Após a obtenção e análise dos dados coletados, pode-se evidenciar que o complexo $[\text{Ag}(o\text{-vanizid})_2(\text{NO}_3)]\cdot\text{H}_2\text{O}$ cristaliza-se em um sistema triclinico e grupo espacial P-1. A estrutura cristalina desse complexo está descrita na 1, e os parâmetros cristalográficos e as principais distâncias e ângulos das ligações estão descritos nas Tabela 9 e Tabela 10.

Apesar da estrutura cristalina do complexo $[\text{Ag}(o\text{-vanizid})_2(\text{NO}_3)]\cdot\text{H}_2\text{O}$ ter sido elucidada através da difração de raios X – método policristais, um monocristal desse complexo foi obtido na solução preparativa para a análise de RMN de ^{13}C e de ^1H . Ao se

deixar em repouso uma solução de DMSO- d_6 contendo o complexo $[Ag(o\text{-vanizid})_2(NO_3)]\cdot H_2O$ em um béquer por alguns dias, notou-se a formação de cristais vermelhos (o mesmo composto em sua forma policristalina possui coloração verde). Foi feita uma análise de difração de raios X por monocristal e através da qual foi possível evidenciar que o complexo cristaliza-se em um sistema ortorrômbico com grupo espacial *Pbcn*. Apesar de sistema cristalino/grupo espacial diferentes entre os modelos cristalográficos obtidos através dos dois métodos, a estrutura básica do complexo $[Ag(o\text{-vanizid})_2]NO_3\cdot H_2O$ é a mesma que a obtida pelo método por policristais, ou seja, há um íon de Ag(I) sendo coordenado por dois ligantes, onde o centro metálico está posicionado no ponto de inversão em ambos os grupos espaciais. Ressaltando que em ambos os modelos cristalinos, o ligante possui a configuração E.

Na Tabela 9 são apresentados os dados cristalográficos dos complexos cujas estruturas foram determinadas e as 1 e 52 que apresentam a estruturas obtidas pelos métodos por policristais e monocristal do complexo $[Ag(o\text{-vanizid})_2(NO_3)]\cdot H_2O$, ressaltando que foram omitidos os átomos de hidrogênio das estruturas para possibilitar uma melhor visualização das mesmas.

Tabela 9: Dados cristalográficos dos complexos $[Ag(Salizid)_2(H_2O)]NO_3$ e $[Ag(o\text{-vanizid})_2(NO_3)]\cdot H_2O$

Dados	$[Ag(salizid)_2(H_2O)]NO_3^{[5]}$	$[Ag(o\text{-vanizid})_2(NO_3)]\cdot H_2O$ (policristais)	$[Ag(o\text{-vanizid})_2]NO_3\cdot H_2O$ (monocristal)
M.M. (g/mol)	670,39	732,15	732,15
Sistema Cristalino / Grupo espacial	Monoclinico / <i>P2₁/c</i>	Triclínico / <i>P-1</i>	Ortorrômbico / <i>Pbcn</i>
<i>a</i> (Å)	11,719	7,733	32,696
<i>b</i> (Å)	12,645	6,982	6,5607
<i>c</i> (Å)	18,571	16,635	13,997
α (°)	90	82,058	90
β (°)	104,738	103,399	90
γ (°)	90	126,750	90
<i>V</i> (Å ³)	2661,8	700,15	3002,56
<i>Z</i>	4	1	4

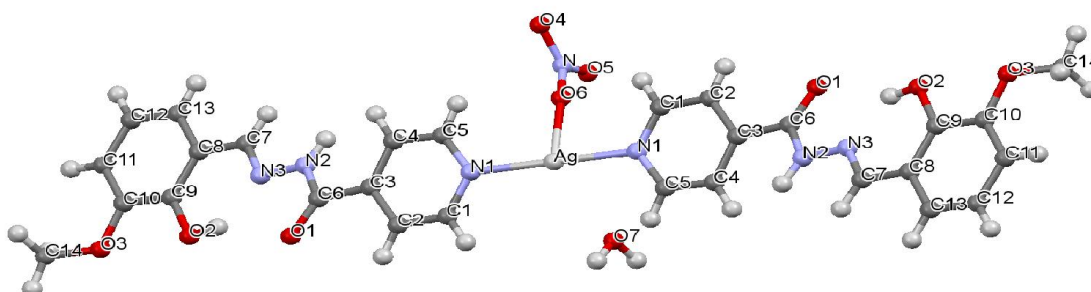
[5] GHAMMAMY, *et al.* (2010)

Fonte: O próprio autor

Na estrutura obtida pela difração por policristais do complexo $[Ag(o\text{-vanizid})_2(NO_3)]\cdot H_2O$, ressalta-se que a Ag(I) está em um ponto de simetria localizado na origem (0, 0, 0), portanto, por imposição cristalográfica, o ângulo entre N1-Ag-N'1 é igual a 180° , sendo a outra molécula do ligante gerada por simetria. No caso do íon nitrato, o átomo de nitrogênio também está fixado em posição especial da cela unitária (0,5x 0,5y, 0,0z), porém os oxigênios do íon nitrato apresentam uma desordem, onde cada oxigênio está a 60° em relação ao próximo oxigênio e todos os oxigênios estão no mesmo plano [1, 1, 0]. No entanto, pode-se afirmar que ao menos um dos oxigênios está diretamente ligado a uma Ag(I) (O6-Ag(I)) com uma distância de 2,081 Å e outros dois oxigênios interagem com uma outra Ag(I), assim um oxigênio está a 3,016 Å (O4-Ag'(I)) e o outro a 2,724 Å (O5-Ag'(I)). Há também uma molécula de água, na qual o oxigênio apresenta uma forte interação com a Ag(I), uma vez que a distância O7-Ag(I) é de 2,794 Å.

A estrutura desse complexo apresenta fortes interações intramoleculares entre a hidroxila fenólica e o nitrogênio imínico (N3), onde a distância O2-N3 é de 2,604 Å e a distância H2-N3 é 1,8 Å (ressaltando que este valor é uma estimativa, pois a posição exata do átomo de hidrogênio não pode ser estabelecida). Há também interações entre o oxigênio metoxílico (O3) e o hidrogênio (H11) do anel benzênico, sendo que a distância O3-H11 é de 2,662 Å, e também entre o hidrogênio imídico(H7) e o nitrogênio(N2) ligado à carbonila, o qual possui uma distância de 2,420 Å. As possíveis interações intermoleculares com o íon nitrato ao longo da rede cristalina não foram consideradas, pois o íon apresenta desordem, então é inviável definir-se uma distância exata do mesmo. Dessa forma, o complexo $[Ag(o\text{-vanizid})_2(NO_3)]\cdot H_2O$ na forma de policristais apresenta-se em um sistema cristalino triclinico, grupo espacial P-1 e geometria em T.

Figura 51: Estrutura obtida por difração de raios X por policristais do complexo $[Ag(o\text{-vanizid})_2(NO_3)]\cdot H_2O$



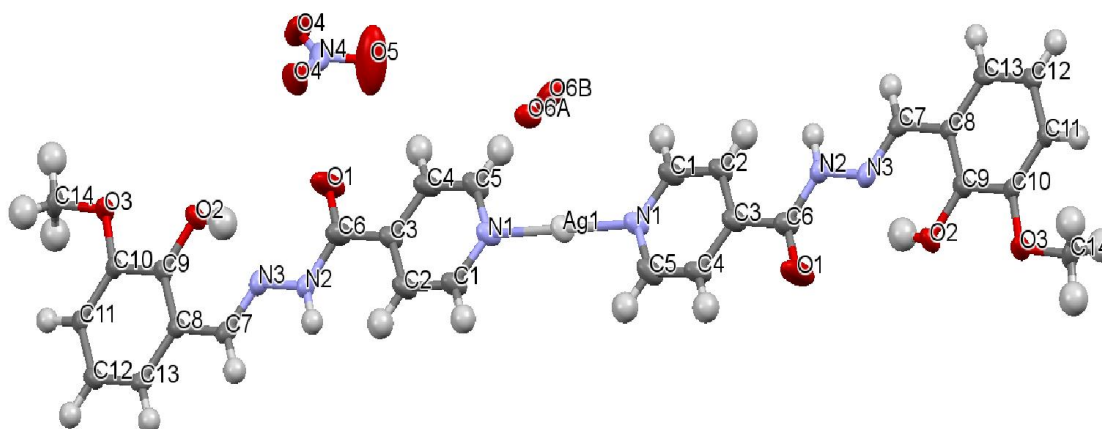
Fonte: O próprio autor

Na estrutura obtida pela difração por monocristal do complexo $[Ag(o\text{-vanizid})_2]NO_3 \cdot H_2O$, a Ag(I) também está localizada no centro de inversão, porém localizada agora no ponto (0, 1, 0). Em relação ao íon nitrato, tem-se que o nitrogênio (N4) e um oxigênio (O5) também estão em posições especiais, onde há um plano de simetria que passa entre esses átomos (N4-O5 1,254 Å), dessa forma além do oxigênio que está a 1,229 Å do nitrogênio (N4-O4), verificou-se que o outro oxigênio do íon nitrato (O'4) foi gerado por simetria. Na estrutura do complexo há também uma molécula de água, sendo que essa apresenta-se em desordem, com probabilidade de 59% do oxigênio estar na posição O6A e de 41% desse átomo estar na posição O6B.

Essa estrutura apresenta fortes interações intramoleculares entre a hidroxila fenólica e o nitrogênio imínico (N3), onde a distância O2-N3 é de 2,571 Å e a distância H2-N3 é 1,840 Å, e entre o oxigênio metoxílico (O3) e o hidrogênio (H11) do anel benzênico, sendo que a distância O3-H11 é de 2,670 Å. Também observa-se interação entre o hidrogênio imínico (H7) e o nitrogênio(N2) ligado à carbonila, com uma distância de 2,465 Å.

As possíveis interações intermoleculares com a molécula de água ao longo da rede cristalina não foram consideradas, uma vez que a mesma está em desordem, desta forma se torna inviável definir-se uma distância exata da mesma. Assim tem-se que o complexo $[Ag(o\text{-vanizid})_2]NO_3 \cdot H_2O$ na forma de monocristal apresenta-se em um sistema cristalino ortorrômbico, grupo espacial Pbcn e a geometria proposta para o íon Ag(I) é a linear.

Figura 52: Estrutura obtida por difração de raios X por monocristal do $[Ag(o\text{-vanizid})_2]NO_3 \cdot H_2O$



Fonte: O próprio autor

Tabela 10: Dados das distâncias e ângulos de ligação obtidos pela difração de raios X por policristais e monocristal do complexo $[Ag(o\text{-vanizid})_2(NO_3)] \cdot H_2O$

Ligação	$[Ag(o\text{-vanizid})_2(NO_3)] \cdot H_2O$ (Policristais)		$[Ag(o\text{-vanizid})_2]NO_3 \cdot H_2O$ (Monocristal)	
	Distância (Å)	Ângulo (°)	Distância (Å)	Ângulo (°)
N1-Ag	2,156	-	2,156	-
N'1-Ag	2,156	-	2,156	-
O4-Ag	3,016	-	7,189	-
O5-Ag	2,724	-	5,961	-
O6-Ag	2,081	-	-	-
O7-Ag	2,794	-	-	-
N1- Ag-O6	-	93,20	-	-
N'1-Ag-O6	-	86,80	-	-
N1-Ag-N'1	-	180	-	180

Fonte: O próprio autor

4- RESULTADOS DOS ENSAIOS BIOLÓGICOS

A atividade antimicobacteriana *in vitro* frente ao *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv (ATCC 27294) foi determinada através do método do *Resazurin microtiter assay* (REMA), no qual se utiliza microdiluição em placas de 96 poços e utiliza-se a resazurina como revelador da viabilidade celular. Desta forma se determina a concentração inibitória mínima (CIM₉₀), ou seja, a menor concentração do composto capaz de inibir 90% do crescimento bacteriano (PALOMINO, et al., 2002).

Tabela 11: Resultados dos testes de atividade antimicobacteriana frente ao Mycobacterium tuberculosis

Composto	MM(g.mol ⁻¹)	% Metal	CIM ₉₀ (mg/L)	CIM ₉₀ (μmol/L)
salizid	241,25	-	0,58	2,41
[Ag(salizid) ₂ (H ₂ O)]NO ₃	669,86	16,09	<0,09	<0,13
<i>o</i> -vanizid	271,27	-	0,43	1,60
[Ag(<i>o</i> -vanizid) ₂ (NO ₃)] · H ₂ O	729,86	15,14	0,30	0,41
<i>m</i> -vanizid	289,29	-	<0,09	<0,31
[Ag(<i>m</i> -vanizid)]	729,86	15,14	0,16	0,22
<i>p</i> -vanizid	289,29	-	0,10	0,35
[Ag(<i>p</i> -vanizid)]	729,86	15,14	0,12	0,16
Isoniazida	137,14	-	<0,09	<0,66
Rifampicina	822,94	-	<0,09	<0,11
Ofloxacino	361,37	-	0,38	1,05
Amicacina	585,60	-	0,56	0,96
Estreptomicina	581,57	-	0,27	0,46
Moxifloxacino	401,43	-	0,625	1,56
Sulfadiazina de prata (SSD)	357,0	30,2	7,80	21,8
AgNO ₃	170,0	63,5	12,5	73,6

Fonte: O próprio autor

Ao observar a Tabela 11, nota-se que dentre todos os compostos sintetizados, somente os ligantes *o*-vanizid e salizid não apresentaram resultados melhores de CIM₉₀ que a Amicacina, Ofloxacino e Moxifloxacino. Em relação à Estreptomicina, somente o ligante salizid, *o*-vanizid e o complexo [Ag(*o*-vanizid)₂(NO₃)]·H₂O que não obtiveram valores de CIM₉₀ superiores que esse fármaco. Para os fármacos Isoniazida e Rifampicina, somente o complexo [Ag(salizid)₂(H₂O)]NO₃ e o ligante *m*-vanizid obtiveram resultados melhores ou na mesma ordem de CIM₉₀.

Através dos dados obtidos nesse teste biológico pode-se afirmar que para essa série de compostos sintetizados, as substituições nas posições 1,3 (*meta*) e 1,4 (*para*) no anel aromático acarretam maior impacto na atividade biológica que os compostos com substituintes na posição 1,2 (*orto*), uma vez que todos os compostos que apresentam substituições nas posições *meta* e *para* obtiveram resultados de maior relevância contra a tuberculose.

5- CONCLUSÃO

Neste trabalho foram sintetizados quatro ligantes salizid, *o*-vanizid, *m*-vanizid e *p*-vanizid e seus respectivos complexos de prata(I), na proporção 1:2 (M:L), sendo que três complexos são inéditos $[Ag(o\text{-vanizid})_2(NO_3)] \cdot H_2O$, $[Ag(m\text{-vanizid})]$ e $[Ag(p\text{-vanizid})]$. Foi verificado que o tipo de solvente interfere de modo direto na síntese dos complexos, necessitando a utilização de solventes apróticos.

Para o complexo $[Ag(m\text{-vanizid})]$ os resultados das análises espectroscópicas (RMN de 1H e ^{13}C e IV) conflitam com os dados obtidos da análise elementar (CHN), uma vez que os resultados experimentais da CHN não condizem com os valores calculados, porém segundo as análises de ressonância magnética os sinais existentes estão de acordo com o esperado para o complexo em questão. Como a estrutura cristalina desse composto não foi determinada, não se pode então afirmar se o complexo $[Ag(m\text{-vanizid})]$ foi sintetizado com sucesso.

Todos os complexos foram analisados por técnicas espectroscópicas, como RMN de 1H , ^{13}C e difração de raios X, porém somente para o complexo $[Ag(o\text{-vanizid})_2(NO_3)] \cdot H_2O$ foi obtida a estrutura cristalina, onde utilizou-se tanto o método por monocristal quanto por policristais. Ao comparar-se a estrutura obtida pela difração por policristais com a difração por monocristal, verificou-se que ocorreu empacotamento em sistemas e grupo espaciais diferentes, uma vez que na primeira técnica citada o complexo apresenta-se em um grupo espacial P-1 (pó de coloração verde), enquanto que na segunda, o complexo apresenta-se em grupo espacial Pbcn (cristal de coloração vermelha), isso se deve, possivelmente, pela diferença dos solventes utilizados em cada síntese. Nota-se também que as estruturas obtidas por esses dois métodos de difração se diferenciam pelo tipo de coordenação, uma vez que na forma policristalina há um íon nitrato coordenado à prata. Porém na forma de monocristal, o íon nitrato não se coordena à prata. Assim, pode-se dizer que se trata de um fenômeno de isomeria de coordenação.

Pôde-se concluir também que a coordenação em todos os complexos ocorreu através do átomo de nitrogênio do anel piridínico. Importante ressaltar ainda que os complexos $[Ag(m\text{-vanizid})]$ e $[Ag(p\text{-vanizid})]$ não tiveram suas estruturas cristalinas

determinadas, os resultados das análises espectroscópicas de IV e RMN de ^1H e ^{13}C realizadas para esses compostos corroboram para uma afirmação nesse sentido.

Em relação aos testes biológicos realizados, os oito compostos testados apresentaram excelente atividade anti-*Mycobacterium tuberculosis*, com atividade semelhantes entre si e até superiores aos fármacos empregados atualmente na terapia, os quais foram utilizados como controle do experimento, e desta forma, esta classe de compostos mostra-se promissora como potenciais fármacos antituberculose. Particularmente destacam-se os composto $[\text{Ag}(\text{salizid})_2(\text{H}_2\text{O})]\text{NO}_3$ e *m*-vanizid que apresentaram CIM_{90} abaixo de 0,09 mg/L, necessitando novos testes com concentrações inferiores a 90 $\mu\text{g/L}$.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALTAF, M.; STOELCKLI-EVANS, H. Silver(I) tertiary phosphine complexes: Influence of the anion on the structural and spectroscopic properties. **Polyhedron**, v.29, p.701-708, 2010.
- ARBEX, A. A.; VARELLA, M. de C. L.; DE SIQUEIRA, H. R.; DE MELLO, F. A. F. Antituberculosis drugs: Drug interactions, Adverse effects and use in especial situations Part 1. **Jornal Brasileiro de Pneumatologia**, v.36, n.2, p.626-640, 2010.
- ASIF, M. Pharmacologically potentials of hydrazone containing compounds: a promising scaffold. **International Journal of Advanced Chemistry**, v.2, n.2, p.85-103, 2014.
- ASIF, M.; HUSAIN, A. Analgesic, Anti-Inflammatory, and Antiplatelet Profile of Hydrazones Containing Synthetic Molecules. **Journal of Applied Chemistry**, 2013.
- BARBOSA, LUIZ CLAUDIO DE ALMEIDA **Espectroscopia no Infravermelho na Caracterização de Compostos Orgânicos**, Viçosa, Universidade de Viçosa, 2007.
- BARRY III, C. E.; SLAYDEN, R. A.; MDLULI, K. Mechanisms of isoniazid resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. **Drug Resistance Update**, v.1, n.2, p.128-134, 1998.
- BOWMAKER, G. A.; EFFENDY; HANNA, J. V.; HEALY, P. C.; SKELTON, B. W.; WHITE, A. H. Crystal Structures and Spectroscopic Studies of the Mononuclear Complex [AgBr(PPh₃)₂] and Binuclear [Ag₂X₂(PPh₃)₄].2CHCl₃ (X = Cl or Br). **Dalton Transactions**, p.1387-1397, 1993.
- BOWMAKER, G. A.; EFFENDY; HARVEY, P. J.; SKELTON, B. W.; WHITE, A. H. Spectroscopic and structural studies on 1:1 adducts of silver(I) salts with tricyclohexylphosphine. **Dalton Transactions**, p.2459-2465, 1996.
- BUSS, J. L.; TORTI, F. M.; TORTI, S. V. The Role of Iron Chelation in Cancer Therapy. **Current Medicinal Chemistry**, v.10, n.12, 1021-1034, 2003.
- CAMPOS, H. S. *Mycobacterium Tuberculosis* Resistente: De onde vem a resistência?. **Boletim de Pneumologia Sanitária**, v.7, n.1, p.52-64, 1999.
- COELHO, A. Indexing of powder diffraction patterns by interactive use of singular value decomposition. **Journal of applied crystallography**, v.36, p.68-95, 2003.
- COELHO, A. Whole-profile structure solution from powder diffraction data using simulated annealing. **Journal of Applied Crystallography**, v.22, p.889-908, 2003.

- CHOPRA, I. The increasing use of silver-based products as antimicrobial agents: a useful development or a cause for concern?. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v.59, n.4, p.587-590, 2007.
- CLEMENT, J. L.; JARRETT, P. S. Antibacterial Silver. **School of Chemistry and Applied Chemistry**, v.1, p.467-482, 1994.
- DE OLIVEIRA, G. P.; TORRENS, A. W.; BARTHOLOMAY, P.; BARREIRA, D. Tuberculosis in Brazil: last ten years analysis – 2001–2010. **The Brazilian Journal of Infections Diseases**, v.27, n.2, p.218-233, 2013.
- GHAMMAMY, S.; SHEBALZAMANI, H.; KHALIGH, N.; RAHIMI, R. Aquabis[*N'*-(2-hydroxybenzylidene)isonicotinohydrazide-*kN*]silver(I) nitrate. **Acta Crystallographica**, v.E64, n. m294, 2010.
- GOMEZ, J. E.; MCKINNEY, J. D. *M. Tuberculosis* persistence, latency and drug. **Tuberculosis**, v.84, p.29-44, 2004.
- JANES, D.; KREFT, S. Salicylaldehyde is a characteristic aroma component of buckwheat groats. **Food Chemistry**, v.109, p.293-298, 2007.
- JANIN, Y. L. Antituberculosis Drug: Ten years of research. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v.15, p.2479-2513, 2007.
- KANI, I.; ATLIER, O. Mn(II) complexes with bipyridine, phenanthroline and benzoic acid: Biological and catalase-like activity. **Journal of the Chemical Society**, v.128, n.4, p.523-536, 2016.
- KAPLÁNEK, R., HAVLIK, M., DOLENSKY, B., RAK, J., DZUBAK, P., KONECNY, P., HAJDUCH, M., KRALOVA, J., KRAL, V. Synthesis and biological activity evaluation of hydrazone derivatives based on a Tröger's base skeleton. **Bioorganic Medicinal Chemistry**, v.23, p.1651-1659, 2015.
- KUMAR, K. N.; RAMESH, R. Synthesis, characterization, redox property and biological activity of Ru(II) carbonyl complexes containing *O,N*-donor ligands and heterocyclic bases. **Spectrochimica**, v.60A, p.2913-2918, 2004.
- LIAU, S. Y.; READ, D. C.; PUGH, W. J.; FURR, J. R.; RUSSEL, A. D. Interaction of silver nitrate with readily identifiable groups: relationship to the antibacterial action of silver ions. **Letters in Applied Microbiology**, v.25, p.279-283, 2007.
- LIU, H. M.; ZHANG, W. Q. 3-hydroxy-4-methoxybenzaldehydeisonicotinoylhydrazone monohydrate. **Acta Crystallographica**, v.E61, p.o3775-o3777, 2005.
- LIU, Z. D.; HIDER, R. C. Design of iron chelators with therapeutic application. **Coordination Chemistry Reviews**, v.232, n.1-2, p.151-171, 2002.

- LOURENÇO, M. C. D. S.; FERREIRA, M. de L.; de SOUZA, M. V. N.; PERALTA, M. A.; VASCONCELOS, T. R. A.; HENRIQUES, M. das G. M. O. Synthesis and antimycobacterial activity of (*E*)-*N'*-(monosubstituted-benzylidene)isonicotinohydrazide derivatives. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v.43, p.1344-1347, 2008.
- MACCARI, R.; OTTANA, R.; VIGIOTA, M. G. In vitro advanced antimycobacterial screening of isoniazid-related hydrazones, hydrazides and cyanoboranes: Part 14. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v.15, p.2509-2513, 2005.
- MACKOVA, E.; HRUSKOVA, K.; BENDOVA, P. Methyl and ethyl ketone analogs of salicylaldehyde isonicotinoyl hydrazone: novel iron chelators with selective antiproliferative action. **Chemico Biological Interactions**, v.197, n.2-3, p.69-79, 2012.
- MALHOTRA, M.; MONGA, V.; SHARMA, S.; JAIN, J.; SAMAD, A.; STABLES, J.; DEEP, A. Synthesis, characterization and pharmacological evaluation of (*E*)-*N'*-(substituted-benzylidene)isonicotinohydrazide derivatives as potent anticonvulsant agents. **Medicinal Chemistry Research**, v.21, n.9, p.2145-2152, 2012.
- MANIKANDAN, R.; VISWANATHAMURTHI, P.; MUTHUKUMAR, M. Ruthenium(II) hydrazone Schiff base complexes: Synthesis, spectral study and catalytic applications. **Spectrochimica Acta**, v.A83, p.297-303, 2011.
- MENDES, A. de M., FENSTERSEIFER, L. M. Tuberculose: porque os pacientes abandonam o tratamento?. **Boletim de Pneumologia Sanitária**, v.12, n.1, p.25-36, 2004.
- MONFARED, H. H.; ALAVI, S.; FARROKHI, A.; VAHEDPOUR, M.; MAYER, P. A novel 2D vanadium (V)-isonicotinohydrazide coordination polymer, C₁₅H₁₆AgN₄O₈V: Synthesis, structure, catalytic activity and DFT calculation. **Polyhedron**, v.30, n.11, p.1842-1848, 2011.
- MRUTHYUNJAYASWAMY, B. H. M.; NAGESH, G. Y.; MAHADEV, U. D. Mononuclear Metal(II) Schiff Base Complexes Derived from Thiazole and *o*-Vanillin Moieties: Synthesis, Characterization, Thermal Behaviour and Biological Evaluation. **Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research**, v.31, n.38, p.190-197, 2015.
- NAVEENKUMAR, H. S.; SADIJUN, A.; IBRAHIM, P.; GOH, J. H.; FUN, H. K. (*E*)-*N'*-(2,4,6-trimethylbenzylidene)-isonicotinohydrazide. **Acta Crystallographica**, v.E66, p.o1493, 2010.
- NAVEENKUMAR, H. S.; SADIJUN, A.; IBRAHIM, P.; GOH, J. H.; FUN, H. K. (*E*)-*N'*-(2,3,4-trihydroxybenzylidene)-isonicotinohydrazidedihydrate. **Acta Crystallographica**, v.E66, n.11, p.o3017-o3018, 2010.
- NGUYEN, L.; PIETERS, J. The Trojan horse: survival tactics of pathogenic mycobacteria in macrophages. **Trends in Cell Biology**, v.15, n.5, p.269-276, 2005.

- PAIVA, D. L.; LAMPMAN, G. M.; KRIZ, G. S.; VYVYAN, J. R. **Introduction of Spectroscopy**, 4^a Ed, BELLINGHAM, CENGAGE LEARNING, 2009.
- PALOMINO, J. C.; ANANDI, M.; CAMACHO, M.; GUERRA, H.; SWINGS, J.; PORTAELS, F. R. Microtitier Assay Plate: Simple and Inexpensive Method for Detection of Drug Resistance in *Mycobacterium Tuberculosis*. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v.46, p.2720-2722, 2002.
- PAWLEY, G. S. Unit Cell Refinement from Powder Diffraction Scans. **Journal of Applied Crystallography**, v.14, p.357-361, 1981.
- PELTTARI, E., KARHUMMAKI, E., LANGSHAW, J., PERAKYLA, H., ELO, H. Antimicrobial Properties of Substituted Salicylaldehydes and Related Compounds. **Z. NATURFORSCH**, v.62C, p.487-497, 2007.
- PELTTARI, E.; LEHTINEN, M.; ELO, H. Substituted Salicylaldehydes as Potential Antimicrobial Drugs: Minimal Inhibitory and Microbicidal Concentrations **Z. NATURFORSCH**, v.66C, p.571-580, 2011.
- RAVIGLIONE, M.; FLYOD, K. A. L.; DEAN, A.; FALZON, D.; BAENA, I. G.; GILPIN, C.; GLAZIOU, P.; HAMADA, Y. H.; KANCHAR, A.; LAW, I.; LIENHARDT, C.; NGUYEM, L.; SIROKA, A.; SISMANIDIS, C.; SYED, L.; TIMIMI, H.; GEMERT, W. V.; ZIGNOL, M. **Global Tuberculosis Report**, 21^a Ed, 2016.
- RAVIGLIONE, M.; FLYOD, K., A., L.; DEAN, A.; FALZON, D.; BAENA, I. G.; GILPIN, C.; GLAZIOU, P.; HAMADA, Y. H.; KANCHAR, A.; LAW, I.; LIENHARDT, C.; NGUYEM, L.; SIROKA, A.; SISMANIDIS, C.; SYED, L.; TIMIMI, H.; GEMERT, W. V.; ZIGNOL, M. **Global Tuberculosis Report**, 20^a Ed, 2015.
- RICHARDSON, D. R.; KALINOWSKI, D. S.; LAU, S. Cancer cell iron metabolism and the development of potent iron chelators as anti-tumour agents. **Biochemica et Biophysica Acta**, v.1790, n.7, p.702-717, 2009.
- SHI, X. F.; HA, L.; MA, G. Z.; YUAN, C.C. N'-(4-hydroxy-3-methoxybenzylidene)isonicotinohydrazidemonohydrate. **Acta Crystallographica**, v.E63, p.o1119-o1120, 2007.
- SLAYDEN, R. A.; BARRY III, C.E. The genetics and biochemistry of isoniazid resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. **Microbes and Infections**, v.2, n.6, p.659-669, 2000.
- SUNDARAMURTHI, J. C.; HANNA, L. E.; SELVARAJU, S.; BRINDHA, S.; GNANADOSS, J. J.; VINCENT, S.; SING, H.; SWAMINATHAN, S. TB Drugs e Database of drugs for tuberculosis. **Tuberculosis**, v.100, p.69-71, 2016.

- TAM, T.F.; LEUNG-TONG, R.; LI, W.; WANG, Y.; KARIMIAN, K.; SPINO, M. Iron Chelator Research: Past, Present, and Future. **Current Medicinal Chemistry**, v.10, n.12, p.983-995, 2003.
- TANG, J.; YAM, W.; CHEN, Z. *Mycobacterium tuberculosis* infection and vaccine development. **Tuberculosis**, v.98, p.30-41, 2016.
- XU, Y. J.; ZHAO, S.; BI, S. (*E*)-*N*-(2-hydroxybenzylidene)-isonicotino-hydrazide **Acta Crystallographica**, v.E63, p.o4633, 2007.
- YOUNG, R. A. “**The Rietveld Method**”, Ed5^a, NEW YORK, OXFORD UNIVERSITY PRESS, 1981.
- YU, M.; CHEN, X.; JING, Z. L. Isonicotinic acid(2-hydroxy-3-methoxybenzylidene)hydrazide. **Acta Crystallographica**, v.E61, p.o1345-o1346, 2005.
- ZEID, A. H. A.; SLEEM, A. A. Natural and Stress Constituents From *Spinacia Oleracea* L. Leaves and Their Biological Activities. **Bulletin of The Faculty of Pharmacy Cairo University**, v.40, n.2, p.153-167, 2002.

PERSPECTIVAS

Como perspectiva, pretende-se a recristalização dos complexos [Ag(*m*-vanizid)] e [Ag(*p*-vanizid)] e tentar, novamente determinar suas respectivas estruturas através da difração de raios X (policristais ou monocristais).

Almeja-se também a síntese de complexos com Au(I) utilizando os ligantes *o*-vanizid, *m*-vanizid e *p*-vanizid e também realizar testes biológicos e fazer comparação dos resultados entre os ligantes e os seus respectivos complexos.

ANEXO A – DIFRAÇÃO DE RAIOS X (POLICRISTAIS)

Considerações gerais

Neste trabalho, foi obtido o composto $[\text{Ag}(o\text{-vanizid})_2(\text{NO}_3)]\cdot\text{H}_2\text{O}$ na forma de cristais, que inicialmente não se mostraram adequados para a difração de raios X – método monocristais. No entanto, esse composto cristalino pode ser estudado pela difração de raios X em amostras policristalinas e importantes informações cristalográficas foram obtidas.

É importante ressaltar que os dados obtidos pela técnica de difratometria de raios X por monocristais gera, após o tratamento estatístico-matemático, um modelo cristalográfico. No caso dos dados obtidos pela difratometria de raios X por policristais, o modelo cristalográfico deve ser proposto pelo analista e, se for correto, os valores de translação, rotação e torção de ângulo serão encontrados. Nesse sentido, faz-se o uso extensivo de “corpos-rígidos”, como por exemplo, um anel aromático, estatisticamente, possui distância C...C de 1,37Å e ângulo C-C-C de 120°, outro exemplo, o íon nitrato, possui distância N...O de 1,25Å e ângulo ONO 120°. Há, basicamente, três formas de se desenhar esses grupos de átomos, através de coordenadas Cartesianas, matriz Z e coordenadas cartesianas geométricas.

Assim como descrito ao longo desse trabalho, o complexo $[\text{Ag}(o\text{-vanizid})_2(\text{NO}_3)]\cdot\text{H}_2\text{O}$ teve sua estrutura identificada através desta técnica. Assim como essa técnica foi utilizada para caracterizar, de forma inequívoca, os ligantes e o complexo $[\text{Ag}(\text{salizid})_2(\text{H}_2\text{O})]\text{NO}_3$.

Em todos os casos, inicialmente, o composto foi levemente macerado em almofariz de ágata até a obtenção de um pó com boa homogeneidade de tamanho/forma de cristalitos. O pó obtido foi depositado em uma lâmina de vidro, que serviu de porta-amostra cujo *background* é baixo. No caso da identificação de fases cristalinas – *finger print*, assim como para o caso do complexo $[\text{Ag}(o\text{-vanizid})_2(\text{NO}_3)]\cdot\text{H}_2\text{O}$, o difratograma de cada composto foi obtido acumulando-se o sinal por 2 a 3 horas na faixa de 4 a 55° 2θ, com passo de 0,02° (2θ), com tempo de 0,2 s em cada passo. Normalmente, utiliza-se DS (*Divergente Slit*) de 0,6 mm, mas DS=1,0 mm e 0,2 mm também podem ser utilizados. No caso dos ligantes e do complexo $[\text{Ag}(\text{salizid})_2(\text{H}_2\text{O})]\text{NO}_3$, que possuem estrutura conhecidas, utilizou-se diretamente

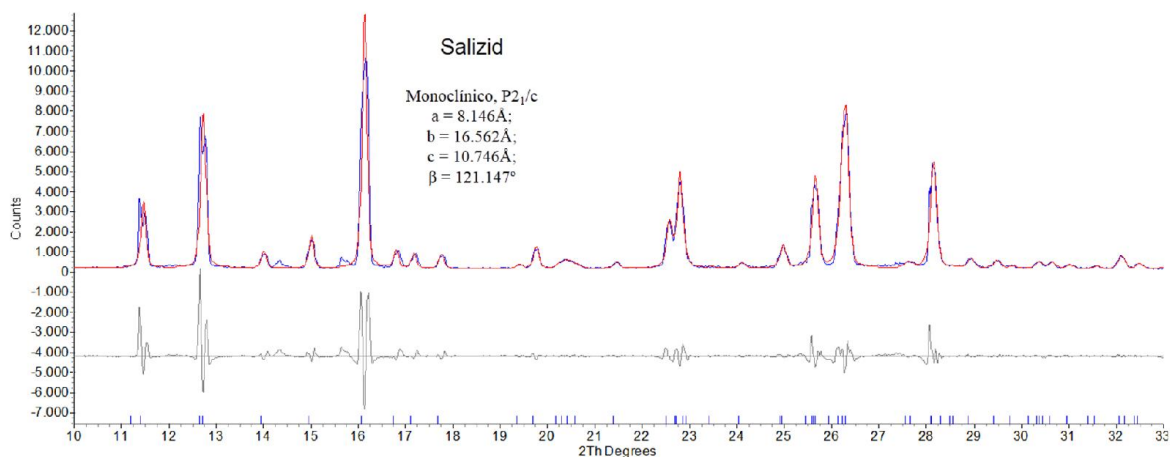
os parâmetros de rede descritos na literatura para cada composto, caso o composto sintetizado tiver o mesmo padrão de difração que os compostos descritos na literatura, tem-se a certeza de que se trata do mesmo composto. Os difratogramas dos ligantes salizid, *o*-vanizid, *m*-vanizid, *p*-vanizid e do complexo $[Ag(\text{salizid})_2(\text{H}_2\text{O})]\text{NO}_3$ estão descritos nas Figuras 53 a 57, respectivamente.

No caso de estruturas cristalinas ainda não conhecidas, a identificação das reflexões, seguido de indexação (COELHO A. , 2003) e determinação dos parâmetros aproximados da cela unitária foram realizadas através dos métodos disponíveis em *TOPAS-Academic* (TOPAS-R, v.4.2, 2009, Bruker AXS, Karlsruhe, Germany). Após a cela unitária plausível ser encontrada, uma nova e longa medida, normalmente, 15-17 horas de raios X da mesma amostra é realizada na faixa de 3 a $105^\circ 2\theta$ com passo $0,02^\circ$. Com este novo difratograma, procede-se a obtenção do grupo espacial através da *análise das abstenções sistemáticas* e o refinamento dos parâmetros de cela segue pelo método de *Pawley* (PAWLEY, 1981), na faixa de 3 a $50^\circ 2\theta$. Ainda utilizando-se o TOPAS, procede-se a processo de *Simulated Annealing* (COELHO A. , 2000). Se a estrutura proposta for correta e os valores rotacionais, translacionais e ângulos de torções (se existirem) também forem corretos, procede-se a última etapa dos tratamentos dos dados, utilizando-se a metodologia descrita por Rietveld (YOUNG, 1981), também disponível em TOPAS-Academic, com os dados de 3 a $105^\circ 2\theta$.

De modo geral, a preparação do composto (a amostra) a ser difratado seguiu a rotina descrita acima. Porém, cada composto possui particularidades estruturais e/ou experimentais e o tratamento matemático/estatístico dos dados pode seguir diferentes caminhos de análise. A seguir são descritos detalhes para cada uma das estruturas determinadas.

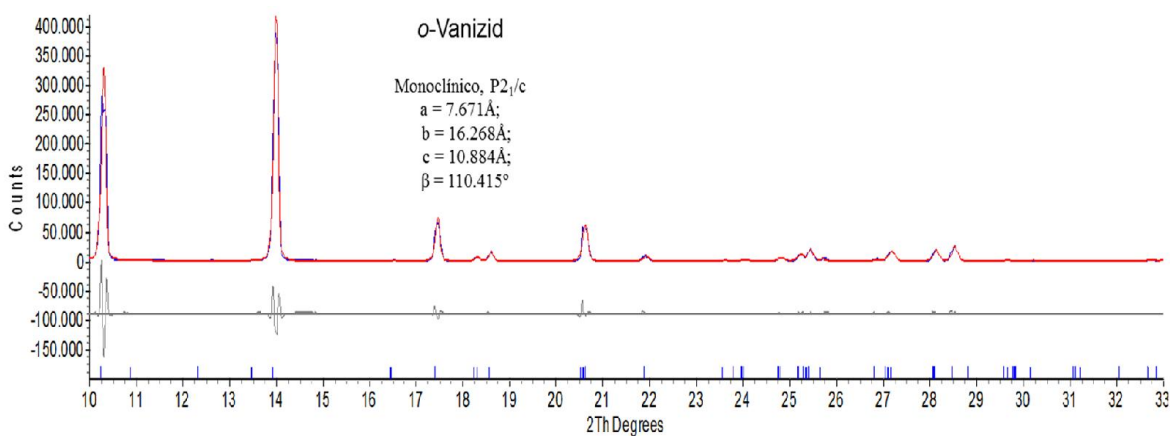
➤ *Finger print do ligante salizid*

Figura 53: Difratoograma do composto salizid na faixa de 10 a 33° (2θ). A linha azul representa os dados experimentais enquanto os dados calculados estão representados pela linha vermelha. A linha cinza representa a diferença entre experimental e calculado. Os picos de Bragg (hkl) são representados como barras verticais azuis.



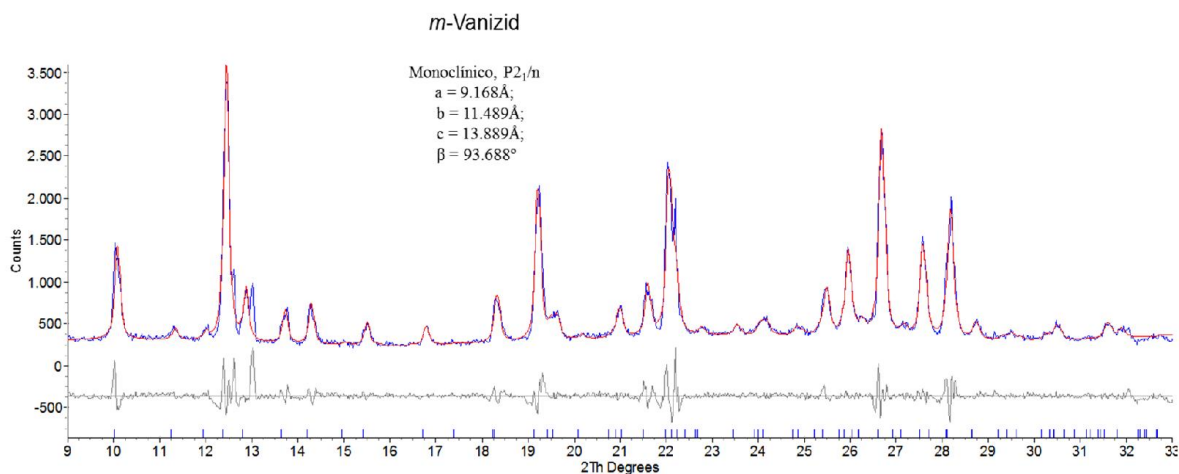
➤ *Finger print do ligante o-vanizid*

Figura 54: Difratoograma do composto o-vanizid na faixa de 10 a 33° (2θ). A linha azul representa os dados experimentais enquanto os dados calculados estão representados pela linha vermelha. A linha cinza representa a diferença entre experimental e calculado. Os picos de Bragg (hkl) são representados como barras verticais azuis



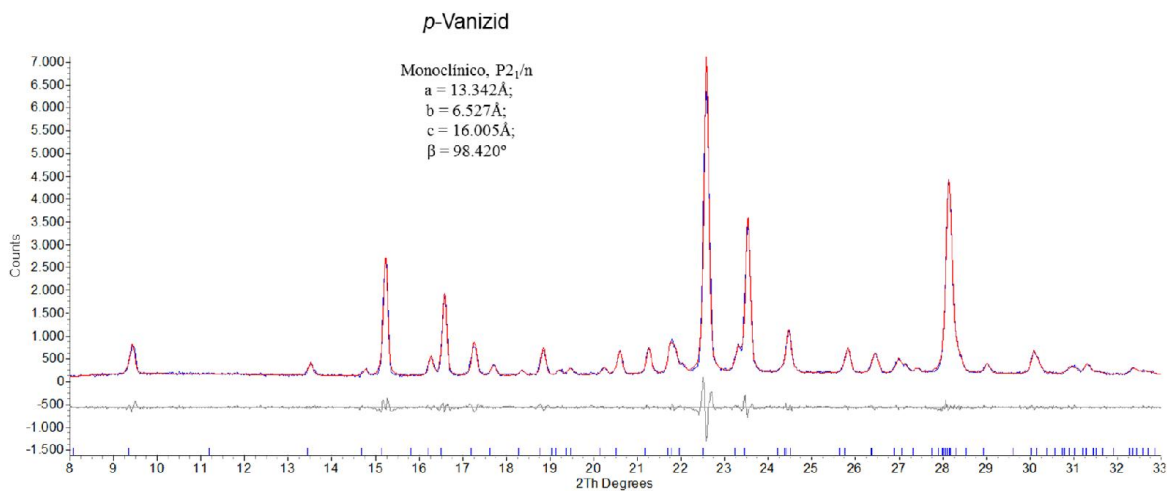
➤ *Finger print* do ligante *m*-vanizid

Figura 55: Difratoograma do composto *m*-vanizid na faixa de 9 a 33° (2 θ). A linha azul representa os dados experimentais enquanto os dados calculados estão representados pela linha vermelha. A linha cinza representa a diferença entre experimental e calculado. Os picos de Bragg (hkl) são representados como barras verticais azuis



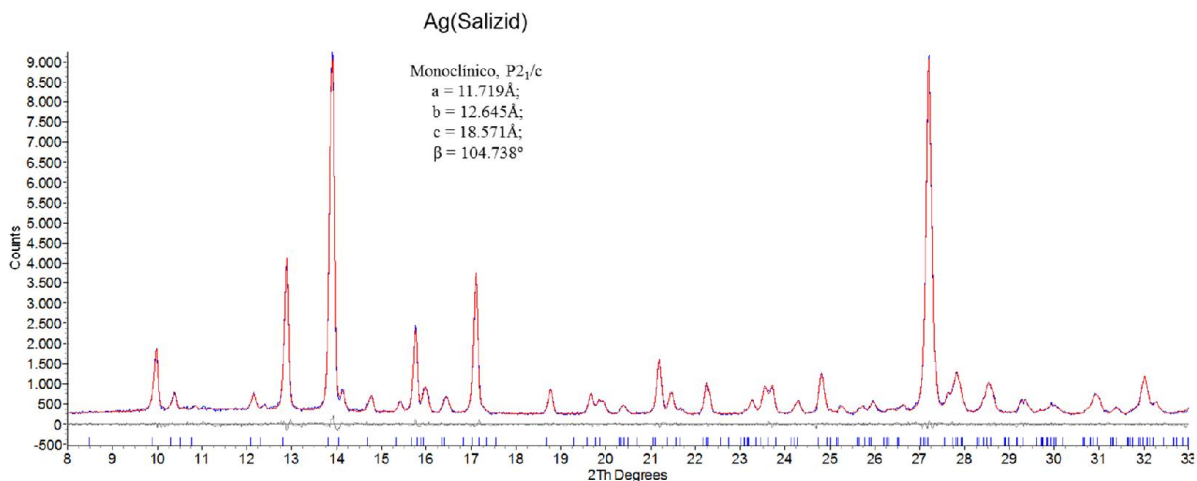
➤ *Finger print* do ligante *p*-vanizid

Figura 56: Difratoograma do composto *p*-vanizid na faixa de 8 a 33° (2 θ). A linha azul representa os dados experimentais enquanto os dados calculados estão representados pela linha vermelha. A linha cinza representa a diferença entre experimental e calculado. Os picos de Bragg (hkl) são representados como barras verticais azuis



Finger print do complexo $[Ag(\text{salizid})_2(\text{H}_2\text{O})]\text{NO}_3$

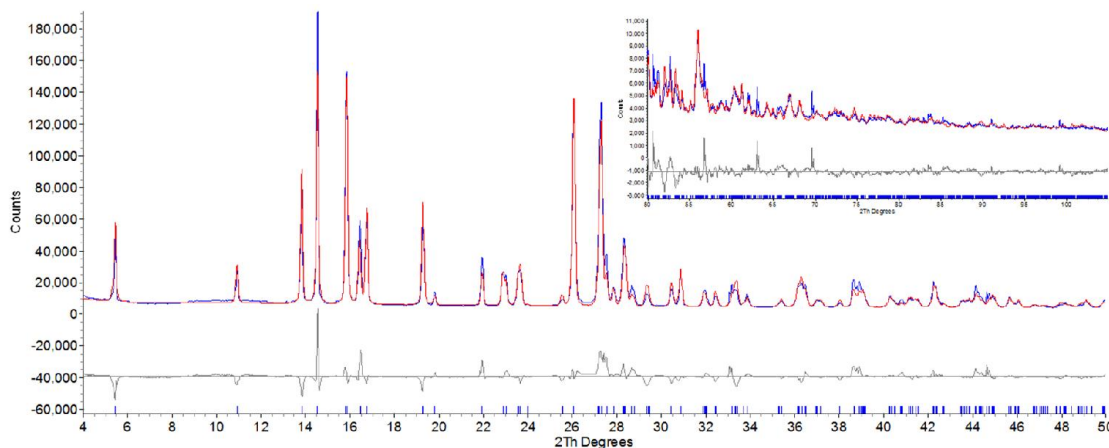
Figura 57: Difratoograma do composto $[Ag(\text{salizid})_2(\text{H}_2\text{O})]\text{NO}_3$ na faixa de 8 a 33° (2θ). A linha azul representa os dados experimentais enquanto os dados calculados estão representados pela linha vermelha. A linha cinza representa a diferença entre experimental e calculado. Os picos de Bragg (hkl) são representados como barras verticais azuis



➤ Determinação e refinamento da estrutura do composto $[Ag(o\text{-vanizid})_2(\text{NO}_3)]\cdot\text{H}_2\text{O}$

O difratograma do composto $[Ag(o\text{-vanizid})_2(\text{NO}_3)]\cdot\text{H}_2\text{O}$ na faixa de 5 a 105° (2θ) foi obtido seguindo-se a rotina descrita em acima o difratograma está representado na Figura A6. Os dados experimentais foram indexados para a obtenção dos parâmetros de rede fornecendo os valores de $a = 7,73\text{Å}$; $b = 6,98\text{Å}$, $c = 16,64\text{Å}$, $\alpha = 82,1^\circ$, $\beta = 103,4^\circ$, $\gamma = 126,7^\circ$ e volume de $700,2\text{Å}^3$ em um sistema cristalino triclinico, que possui dois grupos espaciais $P1$ e $P-1$ ambos os grupos não possuem abstenções sistemáticas, ou seja, todos os hkl são permitidos, portanto a análise de abstenção sistemática, neste caso, não revelaria o grupo espacial correto. No caso do grupo $P1$ não há elementos de simetria e o $Z=1$, e no grupo $P-1$ há um centro de inversão que gera uma 2^a molécula dentro da cela unitária ($Z=2$).

Figura 58: Difratoograma do composto $[Ag(o\text{-vanizid})_2(NO_3)] \cdot H_2O$ na faixa de 4 a 50° (2θ). difratograma do composto $Ag(o\text{-vanizid})$ na faixa de 4 a 50° (2θ), no detalhe a faixa de 50 a 105° (2θ) é descrita. A linha azul representa os dados experimentais enquanto os dados calculados estão representados pela linha vermelha. A linha cinza representa a diferença entre experimental e calculado. Os picos de Bragg (hkl) são representados como barras verticais azuis



O volume inicial da cela unitária é de $700,2 \text{ \AA}^3$ e, portanto, dentro desta cela unitária cabem, aproximadamente, $700,2/18 \sim 39$ átomos (sem contar os átomos de hidrogênio). Cada molécula do $[Ag(o\text{-vanizid})_2(NO_3)] \cdot H_2O$ ($C_{28}H_{28}AgN_7O_{10}$) possui 46 átomos, portanto, dentro da cela unitária cabe apenas 1 molécula do complexo $[Ag(o\text{-vanizid})_2(NO_3)] \cdot H_2O$. Como o grupo espacial P1 possui $Z=1$, inicialmente a etapa de “*simulated annealing*” foi testada com esse grupo, utilizando-se somente o átomos ‘pesado’, neste caso, o íon $Ag(I)$ e a parte alta do difratograma, entre 50 a 105° (2θ). Após alguns minutos de cálculos chegou-se que o íon $Ag(I)$ possuía a posição próxima a origem da cela unitária. O que remete que o grupo espacial correto pode ser o P-1. Outro fator, puramente estatístico, é que o grupo P1 é pouco comum, enquanto o grupo P-1 é muito popular para sistema triclinico. Por último baseando-se no complexo $[Ag(salizid)_2(H_2O)]NO_3$, percebe-se que o centro de simetria do complexo pode ser o íon $Ag(I)$, onde esse íon comportar-se como um pivô, caso esse ponto coincida com o ponto de inversão da cela unitária. Baseando-se nesses fatos, a estrutura do $[Ag(o\text{-vanizid})_2(NO_3)] \cdot H_2O$ foi determinada e refinada no grupo espacial P-1, porém utilizando-se apenas um ligante – *o*-vanizid e os íons $Ag(I)$ em posição especial em $0x, 0y, 0z$ e o nitrato com o nitrogênio também em posição especial $0,5x, 0,5y, 0,0z$, e nesse caso, há desordem no nitrato, onde cada oxigênio desse íon foi duplicado e todos foram refinados com 50% de ocupação cada, assim como a molécula de água também foi

refinada com 50% de ocupação. O corpo rígido do *o*-vanizid foi idealizado seguindo o formalismo de coordenadas Cartesianas de acordo com a literatura (YU, Chen, & Jing, 2005), como segue abaixo:

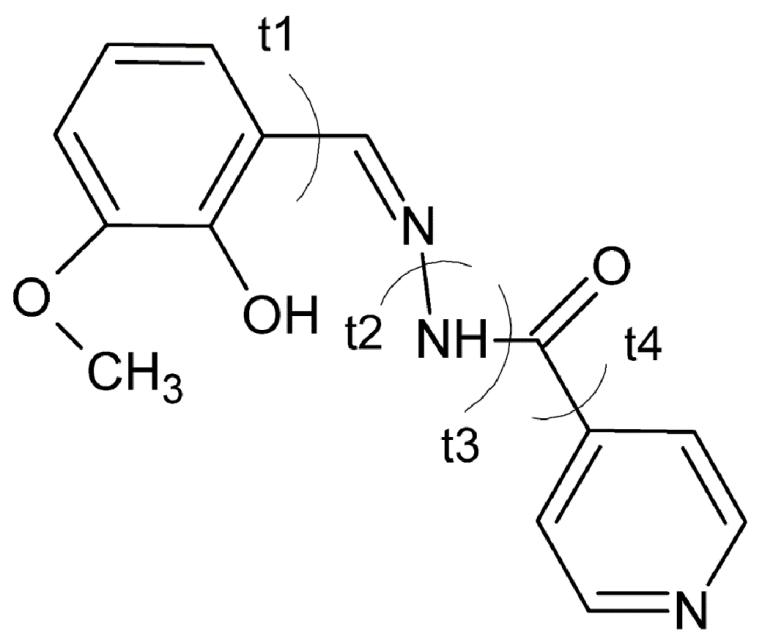
```

o-vanizid
point_for_site N1    ux 4.494239 uy 12.46193 uz -3.676320
point_for_site N2    ux 2.510985 uy 9.351660 uz -0.221246
point_for_site N3    ux 1.876773 uy 8.337838 uz 0.448103
point_for_site O1    ux 2.751774 uy 8.052985 uz -2.059457
point_for_site O2    ux 0.759725 uy 6.001265 uz 0.539192
point_for_site O3    ux -0.260298 uy 4.097421 uz 1.942153
point_for_site C1    ux 3.963781 uy 11.391179 uz -4.270901
point_for_site C2    ux 3.475630 uy 10.301548 uz -3.590025
point_for_site C3    ux 3.500008 uy 10.301223 uz -2.208689
point_for_site C4    ux 4.073359 uy 11.388739 uz -1.580957
point_for_site C5    ux 4.556968 uy 12.427288 uz -2.346496
point_for_site C6    ux 2.897737 uy 9.120492 uz -1.501496
point_for_site C7    ux 1.556313 uy 8.527035 uz 1.671843
point_for_site C8    ux 0.902067 uy 7.483768 uz 2.438300
point_for_site C9    ux 0.555432 uy 6.268711 uz 1.850656
point_for_site C10   ux 0.004761 uy 5.246918 uz 2.631495
point_for_site C11   ux -0.225405 uy 5.452871 uz 3.977436
point_for_site C12   ux 0.079160 uy 6.677038 uz 4.556511
point_for_site C13   ux 0.638553 uy 7.678008 uz 3.799643
point_for_site C14   ux -0.597611 uy 2.942230 uz 2.700042
point_for_site H2a   ux 2.584612 uy 10.118696 uz 0.166266
point_for_site H2b   ux 1.147555 uy 6.682894 uz 0.193807
point_for_site H2    ux 3.132691 uy 9.572091 uz -4.053632
point_for_site H1    ux 3.921492 uy 11.382720 uz -5.200156
point_for_site H4    ux 4.133322 uy 11.420136 uz -0.653845
point_for_site H5    ux 4.950092 uy 13.147798 uz -1.908492
point_for_site H7    ux 1.745408 uy 9.344339 uz 2.074758
point_for_site H11   ux -0.584608 uy 4.769778 uz 4.497349
point_for_site H12   ux -0.095362 uy 6.819546 uz 5.458225
point_for_site H13   ux 0.843734 uy 8.493523 uz 4.196438
point_for_site H14a  ux 0.089121 uy 2.773694 uz 3.348786
point_for_site H14b  ux -0.675032 uy 2.186419 uz 2.112499
point_for_site H14c  ux -1.433957 uy 3.086040 uz 3.147838

```

No caso das moléculas de água e do *o*-vanizid, a rotação e translação em x,y,z ficaram livres e no caso do íon nitrato, somente a rotação x, y, z ficou livre enquanto o íon Ag(I) teve sua translação fixada na origem. No caso do *o*-vanizid, além de translação e rotação, há três ângulos de torção que foram refinados, como descritos na Figura 5959.

Figura 59: Molécula o-vanizid e seus respectivos ângulos de torção numerados de τ_1 a τ_4



Fonte: O próprio autor

ANEXO B – METODOLOGIA DOS TESTES BIOLÓGICOS

Metodologia

Os compostos salizid, $[\text{Ag}(\text{salizid})_2(\text{H}_2\text{O})]\text{NO}_3$, *o*-vanizid, $[\text{Ag}(\textit{o}\text{-vanizid})_2(\text{NO}_3)]\cdot\text{H}_2\text{O}$, *m*-vanizid, $[\text{Ag}(\textit{m}\text{-vanizid})]$, *p*-vanizid, $[\text{Ag}(\textit{p}\text{-vanizid})]$ e os fármacos, utilizados como controle experimental, Moxifloxacino, Rifampicina, Ofloxacino foram solubilizados em dimetilsulfóxido (DMSO) e os antibióticos Amicacina, Isoniazida e Estreptomicina foram solubilizados em água e filtrados a 0,22 μm para garantir a esterilidade.

Todas as soluções estoque foram preparadas a 10.000,00 miligramas por litro e diluídas de acordo com as concentrações padronizadas no ensaio (o intervalo utilizado foi de 25 a 0,098 mg/L) em microplaca de 96 poços a um volume de 100 μL (diluição seriada 1:2). Para determinar a CIM₉₀ utilizou-se o método do REMA, (*Resazurin Microtiter Plate Assay*) descrito por PALOMINO, ANANDI, *et al.* (2002).

O *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv (ATCC 27294) foi cultivado em meio de cultura 7H9 (conferir) suplementado com OADC (Ácido oleico, albumina, dextrose e catalase) por 7-10 dias a 37°C, até atingir uma turvação igual à escala 1 Mcfarland (utilizou-se o densitômetro DEN-1, Biosan, comprimento de onda = 565 \pm 15 nm) e, em seguida, diluído no mesmo meio de cultura para atingir a concentração de 2 \times 10⁵ unidades formadoras de colônia(UFC)/mL para a utilização no experimento. Adicionou-se 100 μL deste inóculo aos 100 μL do fármaco diluído nas diferentes concentrações testadas.

As placas foram incubadas a 37°C por sete dias. Após este período de incubação, foram adicionados 30 μL da solução de resazurina a 0.01% em água destilada estéril em todos os poços da microplaca e incubação por 24h a 37°C. A resazurina é um indicador de oxirredução capaz de indicar a viabilidade celular.

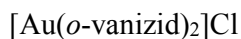
A leitura da placa após as 24h foi em um comprimento de onda de 530/570 nm (emissão/excitação) em espectrofotômetro (Cytation 5 Cell Imaging Multi-Mode Reader). As leituras de fluorescência indicam o crescimento bacteriano, sendo que o controle positivo é 100% de crescimento e o controle negativo é 0% de crescimento. A CIM₉₀ é definida como a

menor concentração do fármaco capaz de inibir o crescimento de 90% do inóculo comparado ao controle positivo.

Desta forma quando menor a concentração do composto capaz de inibir o crescimento bacteriano, mais potente é sua ação.

Os experimentos foram realizados em triplicata biológica e os resultados apresentados na forma da média obtida dos resultados e o desvio padrão.

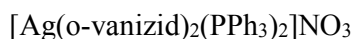
ANEXO C – TENTATIVAS DE SÍNTESES



Foi dissolvido, em metanol, AuCl (0,5 mmol) e imediatamente após a solubilização filtrou-se essa solução (com o intuito de evitar que a quantidade de ouro que já havia reduzido a Au(0) fosse para a solução que continha o ligante), de forma que somente a solução Au(I) fosse adicionada a solução (também metanólica) do ligante *o*-vanizid (1,0 mmol). Após um minuto de reação, sobre agitação e temperatura ambiente, a solução de coloração amarela tornou-se vinho e pouco tempo depois, ocorreu à formação de um óleo de coloração preta.

Compostos com trifenilfosfina, bipyridina, fenantrolina e batofenantrolina

Foram feitas sínteses utilizando trifenilfosfina (PPh₃), com intuito de aumentar a lipossolubilidade, e com composto nitrogenados, sendo estes 2,2'-bipyridina (Byp), 1,10-fenantrolina (Fen) e batofenantrolina (BatoFen) (ALTAF & STOELCKLI-EVANS, 2010; BOWMAKER, EFFENDY, HARVEY, SKELTON, & WHITE, 1996; BOWMAKER, et al., 1993)



Foi sintetizado previamente Ag(PPh₃)₃NO₃, então adicionou-se 0,25 mmol (0,17g) sobre o complexo *o*-vanizid, ambos foram solubilizados em etanol. A reação ficou sobre agitação em uma temperatura, de aproximadamente, 60°C por 2h. Foi obtido um composto sólido de coloração bege. Mas o resultado da análise elementar mostrou que o complexo desejado não foi obtido.

Tabela 12: Análise elementar do complexo $[Ag(o\text{-vanizid})_2(PPh_3)_2]NO_3$

Composto	C(%)		H(%)		N(%)	
	Exp	Calc	Exp	Calc	Exp	Calc
$[Ag(o\text{-vanizid})_2(PPh_3)_2]NO_3$	62,1	62,1	4,53	4,56	4,38	7,93

Fonte: O próprio autor

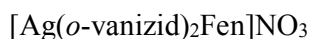


A 2,2'-Bipiridina (0,5 mmol) foi adicionada sobre a solução de nitrato de prata (0,5 mmol) e deixado reagir por 3h, sobre agitação e temperatura ambiente. Em seguida adicionou-se o ligante *o*-vanizid (1,0 mmol) sobre a solução de bipyridina com nitrato de prata (ambos reagentes foram solubilizados em acetronitrila). Após uma 1,5h de reação, ocorreu a precipitação de um sólido de coloração amarelo, que foi separado da solução por filtração a quente. Mas o resultado da análise elementar demonstrou que o complexo não foi obtido.

Tabela 13: Análise elementar do complexo $[Ag(o\text{-vanizid})_2Byp]NO_3$

Composto	C(%)		H(%)		N(%)	
	Exp	Calc	Exp	Calc	Exp	Calc
$[Ag(o\text{-vanizid})_2Byp]NO_3$	61,7	52,5	3,37	4,06	15,4	14,5

Fonte: O próprio autor

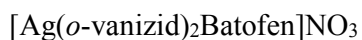


O nitrato de prata (0,5 mmol) foi adicionado sobre a solução 1,10-Fenantrolina (0,5 mmol) (ambos solubilizados em acetronitrila), ocorreu imediatamente à formação de um precipitado amarelo, essa solução permaneceu sobre agitação por 1h e então foi adicionado a essa solução o ligante *o*-vanizid (1,0 mmol) (o precipitado se desfez). Posteriormente, passado 6h de reação houve a precipitação de um sólido amarelo. Ao ser realizada uma análise elementar, foi verificado que não se tratava do complexo esperado.

Tabela 14: Análise elementar do complexo $[Ag(o\text{-vanizid})_2Fen]NO_3$

Composto	C(%)		H(%)		N(%)	
	Exp	Calc	Exp	Calc	Exp	Calc
$[Ag(o\text{-vanizid})_2Fen]NO_3$	58,5	53,8	2,83	3,95	14,5	14,1

Fonte: O próprio autor



A síntese desse complexo foi realizada de forma semelhante ao complexo $[Ag(o\text{-vanizid})_2Fen]NO_3$ em condições e tempo de reação. Porém nessa síntese reagiu-se $AgNO_3$ (0,40 mmol) com Batofenantrolina (0,40 mmol) e *o*-vanizid (0,80 mmol). Ocorreu a formação de um precipitado branco. Ao ser realizada uma análise elementar, através do resultado verificou-se que não se tratava do complexo esperado.

Tabela 15: Análise elementar do complexo $[Ag(o\text{-vanizid})_2Batofen]NO_3$

Composto	C(%)		H(%)		N(%)	
	Exp	Calc	Exp	Calc	Exp	Calc
$[Ag(o\text{-vanizid})_2Batofen]NO_3$	63,4	59,7	2,78	4,14	10,5	12,1

Fonte: O próprio autor