

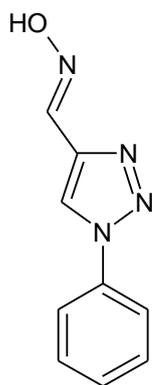
## 4

### Resultados e discussão – parte 1:

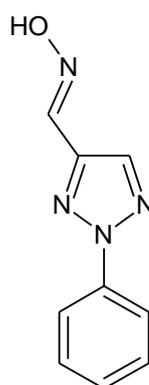
### Caracterização e estudo computacional dos ligantes

#### 4.1

#### Caracterização dos ligantes HL1 e HL2



HL1



HL2

Os ligantes HL1 e HL2 apresentam-se como formas isoméricas do composto de fórmula  $C_9H_8ON_4$ , diferindo apenas pela posição de substituição do hidrogênio pelo grupo aromático no centro 1,2,3-triazol. Antes que fossem utilizados na síntese dos complexos metálicos, os ligantes HL1 e HL2 foram submetidos a diversos métodos de caracterização, visando apenas estabelecer um padrão comparativo para as caracterizações dos complexos, visto que, como mencionado anteriormente, os ligantes já foram descritos na literatura. Dentre as técnicas utilizadas estão a análise elementar de CHN, espectroscopia vibracional na região do infravermelho (IV) médio e afastado, análise termogravimétrica e ressonância magnética nuclear de  $^1H$ , complementados por testes de solubilidade e ponto de fusão. Otimizações das geometrias e cálculos de frequências vibracionais foram realizados. HL1 também teve sua viabilidade celular testada nas linhagens tumorais leucêmicas U937 e THP-1 e também contra células sadias do tipo PBMC, os dados obtidos nestes testes serão reportados no capítulo referente à caracterização dos complexos de cobre(II).

Os resultados da análise elementar de CHN estão em pleno acordo com as estruturas esperadas, como pode ser observado na comparação entre os valores experimentais e aqueles calculados com base na fórmula  $C_9H_8ON_4$ .

**HL1:** [%expt. (teórica)]: C, 57,8 (57,4); H, 4,7 (4,3); N, 30,3 (29,8).

**HL2:** [%expt. (teórica)]: C, 57,4 (57,4); H, 4,4 (4,3); N, 31,2 (29,8).

O ligante *HL1* apresenta-se como um sólido branco com aspecto de algodão e faixa de fusão entre 168 e 170 °C. *HL2*, por sua vez, é um sólido bege claro e funde-se entre 110 e 111 °C. Ambos os compostos mostraram-se solúveis a temperatura ambiente em solventes orgânicos como metanol, etanol e acetona, sendo, insolúveis em água destilada, mesmo a quente.

#### 4.1.1 Espectroscopia vibracional

Os espectros vibracionais de *HL1* e *HL2*, obtidos na região do infravermelho médio e afastado, estão representados, respectivamente, pelas Figuras 24, 25, 26 e 27. Todas as bandas referentes às absorções destes compostos são listadas abaixo, acompanhadas pela discussão das principais características dos espectros.

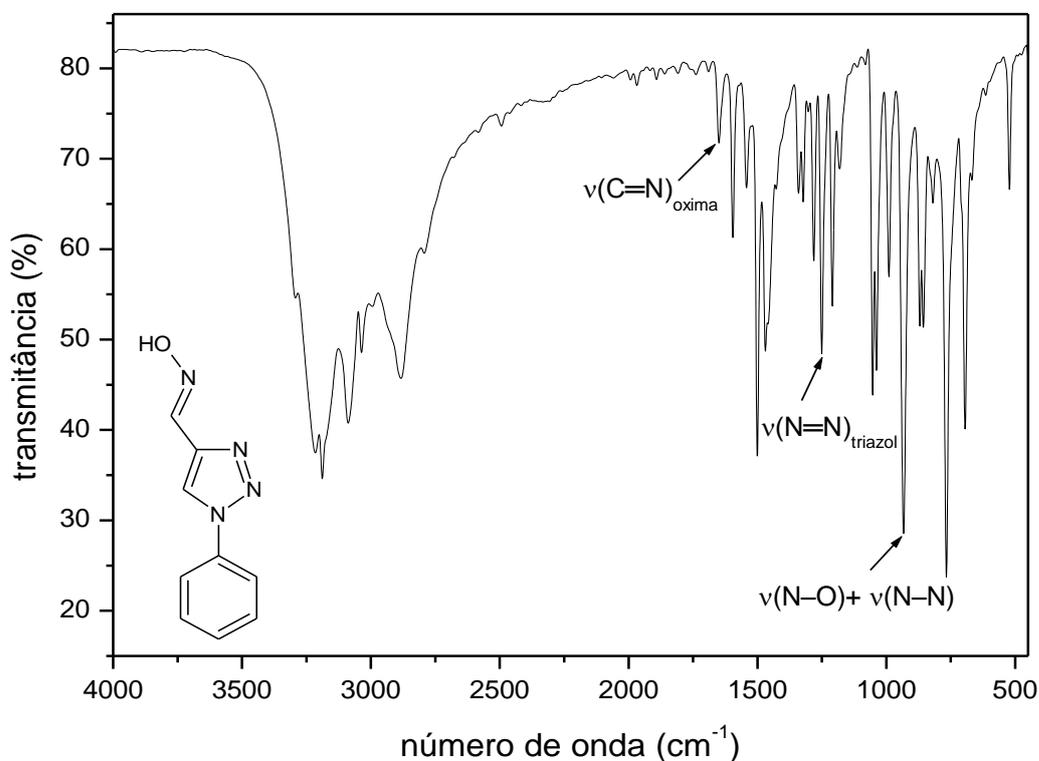
(F) banda forte; (m) banda média; (f) banda fraca; (o) ombro

##### Infravermelho médio

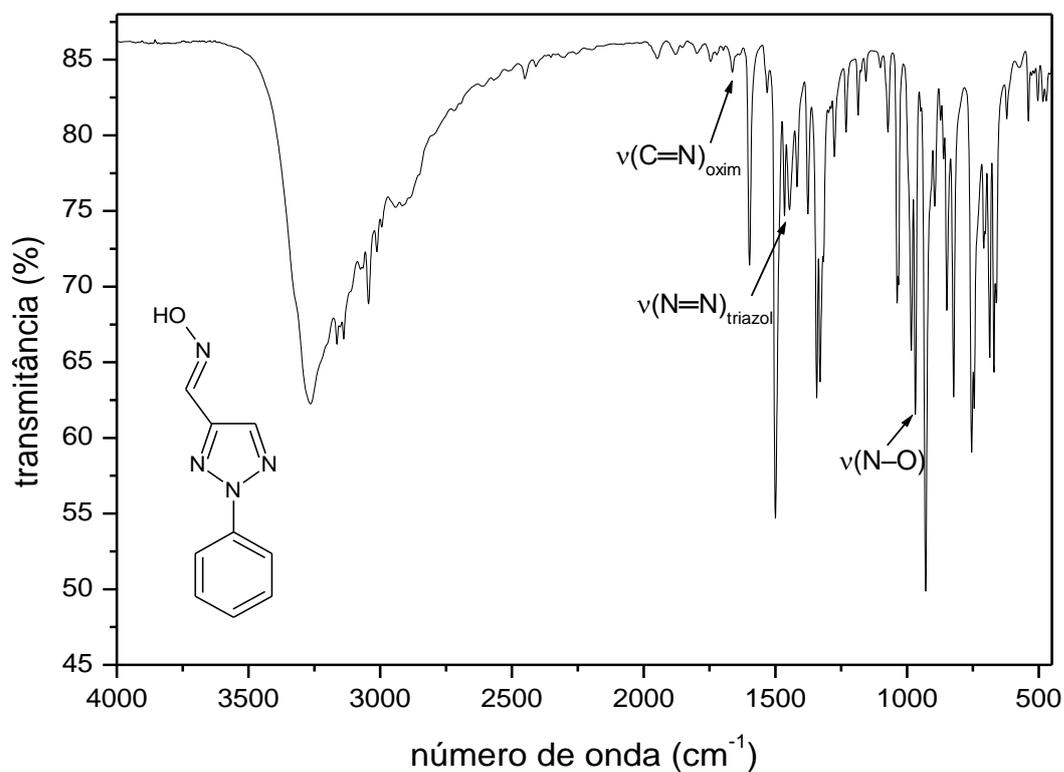
**HL1 (KBr,  $cm^{-1}$ ):** 3293 (m), 3215 (F), 3189 (F), 3089 (F), 3037 (m), 2993 (o), 2883 (F), 2793 (m), 1650 (m), 1596 (m), 1542 (m), 1501 (F), 1470 (F), 1459 (m), 1426 (m), 1341 (m), 1322 (m), 1303 (f), 1281 (m), 1251 (F), 1210 (F), 1182 (m), 1144 (o), 1081 (f), 1053 (F), 1038 (F), 990 (F), 933 (F), 870 (F), 857 (F), 829 (o), 819 (m), 767 (F), 694 (F), 667 (m), 614 (f), 563 (o), 522 (m).

**HL2 (KBr,  $cm^{-1}$ ):** 3265 (F), 3164 (F), 3139 (F), 3074 (F), 3044 (m), 3013 (m), 2994 (m), 1663 (f), 1598 (m), 1531 (f), 1542 (m), 1499 (F), 1465 (m), 1446 (m), 1417 (m), 1376 (m), 1343 (F), 1330 (F), 1276 (m), 1231 (m), 1186 (m), 1156 (f), 1101 (f), 1072 (m), 1035 (m), 984 (F), 968 (F), 929 (F), 895 (m), 848 (m), 823 (F),

754 (F), 707 (m), 687 (F), 669 (F), 628 (m), 575 (f), 539 (m), 483 (f), 472 (f), 458 (o), 427 (f).



**Figura 24.** Espectro na região do IV médio do ligante HL1 (amostragem: pastilha de KBr).



**Figura 25.** Espectro na região do IV médio do ligante HL2 (amostragem: pastilha de KBr).

### **Bandas relacionadas ao grupo oxima:**

Em ambos os espectros é possível observar uma banda alargada e assimétrica localizada na região entre 3300 e 3150  $\text{cm}^{-1}$  que, possivelmente, se deve à presença da hidroxila do grupamento oxima, visto que nenhum dos ligantes apresenta água de hidratação em suas estruturas, como poderá ser posteriormente verificado através das respectivas curvas TG. Para *HL1*, a vibração de estiramento  $\nu(\text{O-H})$  deste grupamento é caracterizada por uma forte absorção em 3215  $\text{cm}^{-1}$ , que para *HL2* aparece centrada em 3265  $\text{cm}^{-1}$ . [108] Outra absorção característica do grupamento oxima é correspondente ao modo de deformação axial  $\nu(\text{C=N})$ , que é observada no espectro de *HL1* como uma banda de média intensidade em 1650  $\text{cm}^{-1}$  e, no caso de *HL2*, como uma banda fraca em 1663  $\text{cm}^{-1}$ . *HL1* [109] apresenta ainda dois modos de estiramento provenientes da ligação N-O, os quais aparecem acoplados ao modo  $\nu(\text{N-N})$  do núcleo triazólico, e são responsáveis pelas duas bandas fortes observadas em torno de 990 e 933  $\text{cm}^{-1}$ . No caso de *HL2*, pode ser observada uma banda relacionada ao grupamento oxima em 968  $\text{cm}^{-1}$ , sendo correspondente ao modo  $\nu(\text{N-O})$ .

### **Bandas relacionadas ao anel triazólico:**

Compõem ainda os espectros vibracionais dos compostos bandas provenientes do heterociclo 1,2,3-triazol. No espectro do ligante *HL1*, a deformação axial  $\nu(\text{C-H})$  do heterociclo dá origem a um par de bandas centradas em 3189  $\text{cm}^{-1}$  e 2883  $\text{cm}^{-1}$ . Outra absorção pode ser vista em 1542  $\text{cm}^{-1}$ , estando associada ao acoplamento dos modos de estiramento  $\nu(\text{C=C})$  e  $\nu(\text{N=C-C})$ . Os modos acoplados  $\nu(\text{C-N}) + \nu(\text{N=N})$  e  $\nu(\text{N=N}) + \delta(\text{C=C-N})$  são responsáveis pelas bandas observadas, respectivamente, em 1426 e 1322  $\text{cm}^{-1}$ . A deformação axial  $\nu(\text{N=N})$  dá origem a uma forte absorção em 1251  $\text{cm}^{-1}$ . Aparecem também, em 1182 e 1053  $\text{cm}^{-1}$ , bandas relacionadas, respectivamente, ao estiramento  $\nu(\text{N-N-C})$  e à deformação angular  $\delta(\text{C-N=N})$ . [110]

No espectro vibracional de *HL2*, é possível se destacar uma banda média em 1446  $\text{cm}^{-1}$ , correspondente ao estiramento  $\nu(\text{C=N})$  e, em 929  $\text{cm}^{-1}$ , pode ser vista uma forte absorção associada à deformação angular  $\delta(\text{N-N-N})$ . O acoplamento destes dois modos vibracionais origina a banda forte observada em 1330  $\text{cm}^{-1}$ . Bandas não menos importantes podem ser vistas em 1376, 1343 e

1231  $\text{cm}^{-1}$ , estando relacionadas aos estiramentos  $\nu(\text{C}-\text{C})$ ,  $\nu(\text{C}=\text{N})$  e  $\nu(\text{N}-\text{N}-\text{N})$ , respectivamente. Já o modo de vibração  $\delta(\text{N}=\text{C}-\text{C})$  aparece na forma de uma banda forte presente em 823  $\text{cm}^{-1}$ . [110]

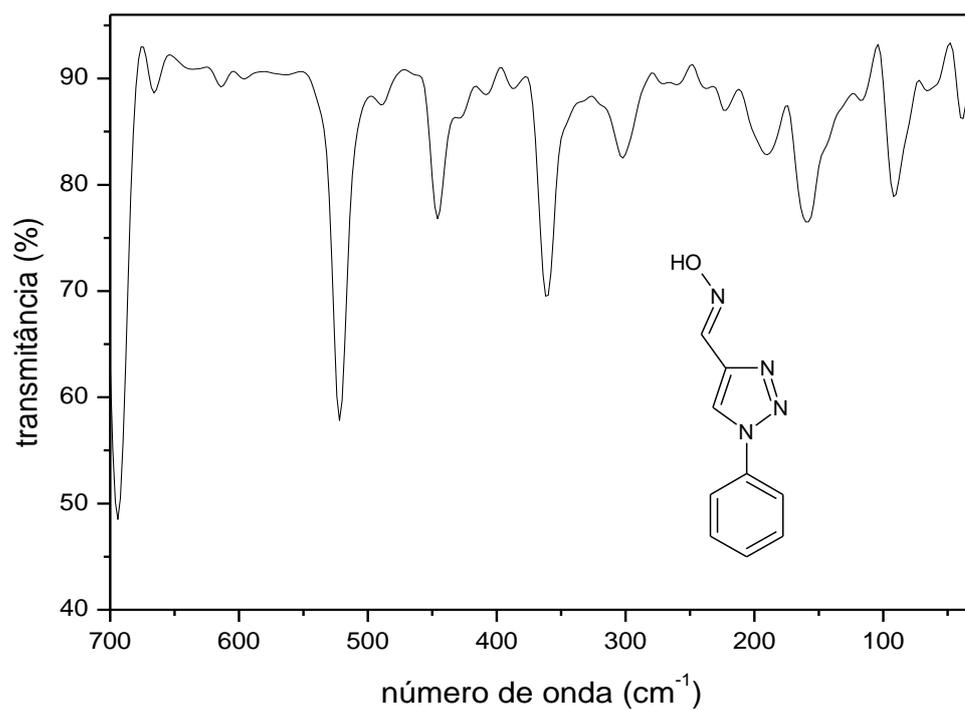
### **Bandas relacionadas ao grupo fenila:**

As demais absorções expressivas observadas no espectro estão associadas às vibrações do anel benzênico das estruturas. As bandas observadas em 1596, 1501 e 1470  $\text{cm}^{-1}$  no espectro de HL1, que para HL2 aparecem em 1598, 1499 e 1465  $\text{cm}^{-1}$ , estão relacionadas a modos de estiramento  $\nu(\text{C}=\text{C})$ . Absorções correspondentes aos estiramentos assimétrico e simétrico  $\nu(\text{C}-\text{H})_{\text{aromático}}$  de HL1 estão em 3089 e 3037  $\text{cm}^{-1}$ , respectivamente, podendo ser observados em 3139 e 3074  $\text{cm}^{-1}$  no espectro de HL2. Em 767 e 694  $\text{cm}^{-1}$ , estão presentes, no espectro de HL1, um par de bandas associadas à deformação angular  $\delta(\text{C}-\text{H})_{\text{aromático}}$ , características do padrão monossubstituído do anel, que podem ser observadas em 754 e 687  $\text{cm}^{-1}$  no espectro de HL2. Harmônicas de combinação completam os espectros dos ligantes. [109]

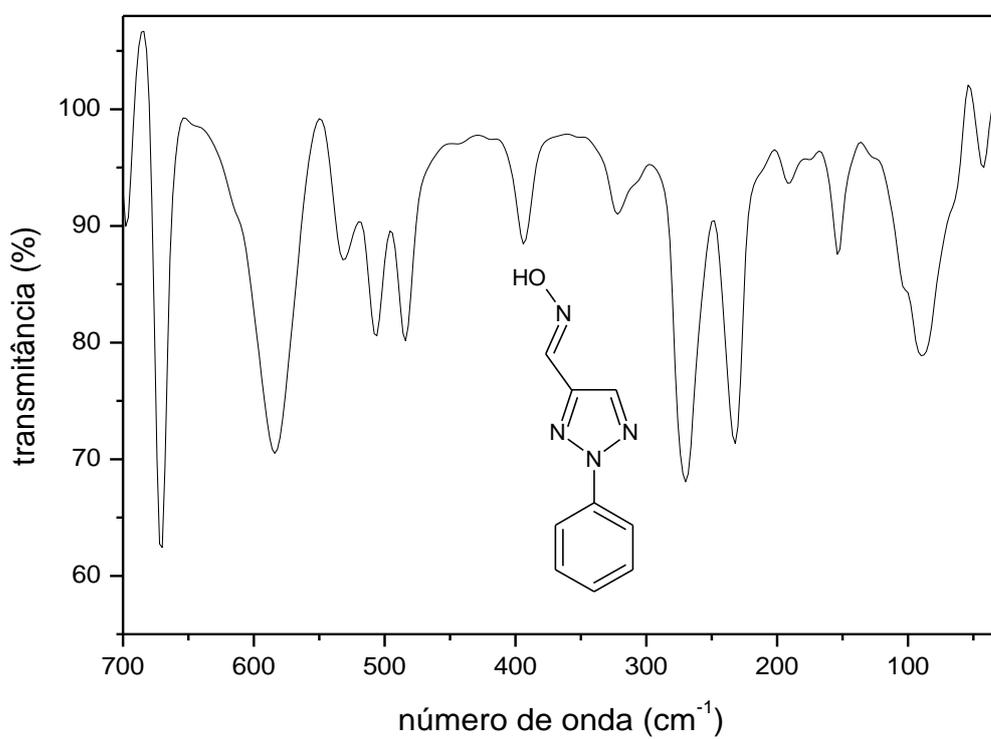
### **Infravermelho afastado**

**HL1 (polietileno,  $\text{cm}^{-1}$ ):** 694 (F), 686 (f), 613 (f), 596 (o), 522 (F), 489 (f), 446 (m), 429 (o), 408 (f), 387 (f), 361 (F), 302 (m), 270 (o), 260 (o), 223 (f), 190 (m), 159 (m), 117 (f), 91 (m), 66 (f), 38 (m).

**HL2 (polietileno,  $\text{cm}^{-1}$ ):** 687 (F), 667 (f), 620 (m), 580 (o), 539 (m), 503 (m), 483 (o), 470 (m), 426 (m), 389 (m), 352 (o), 326 (o), 294 (o), 275 (m), 216 (m), 176 (m), 151 (m), 136 (m), 127 (o), 76 (m), 64 (o), 40 (m).



**Figura 26.** Espectro na região do IV afastado do ligante HL1 (amostragem: polietileno).

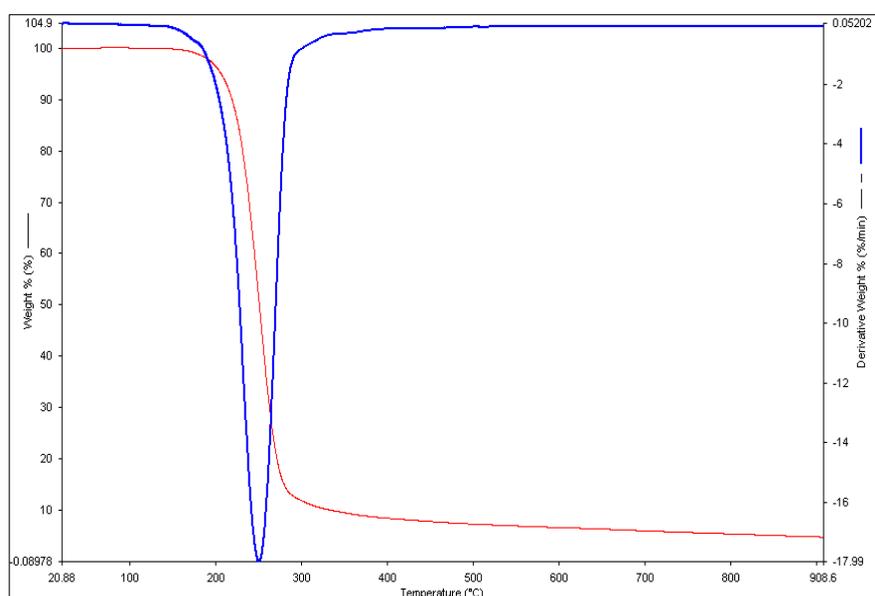


**Figura 27.** Espectro na região do IV afastado do ligante HL2 (amostragem: polietileno).

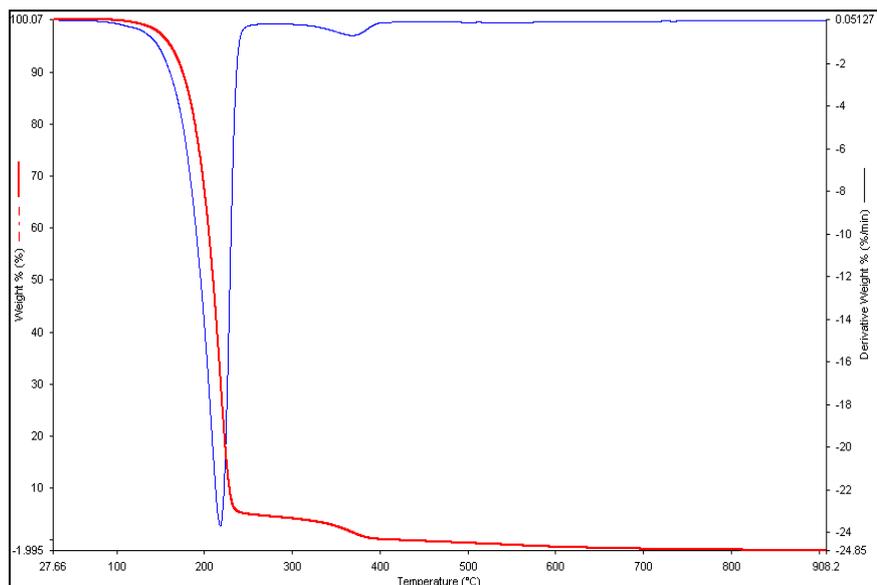
Nos espectros obtidos na região do infravermelho afastado dos dois compostos é possível verificar a existência de banda associada ao modo vibracional das oximas. Esta absorção, observada em 361 e 390  $\text{cm}^{-1}$ , respectivamente, para os espectros de HL1 e HL2, está associada ao modo de torção (deformação angular) da ligação O–H. [111] As absorções relacionadas ao triazol aparecem em regiões de maior frequência no espectro: em 694 e 666  $\text{cm}^{-1}$  para HL1, sendo correspondentes aos modos de deformação,  $\delta(\text{C–N=N})$  e  $\delta(\text{N–N–C})$ , respectivamente. Já para HL2, têm-se duas bandas fortes em 687 e 667  $\text{cm}^{-1}$ , associadas aos modos de deformação angular fora do plano  $\delta(\text{C–C=N})$  e  $\delta(\text{N–N–N})$ , respectivamente.

#### 4.1.2 Análise termogravimétrica

As curvas de decomposição térmica, acompanhadas das respectivas derivadas (TG/DTG), de HL1 e HL2 podem ser observadas nas Figuras 28 e 29.



**Figura 28.** Curva termogravimétrica (TG, em vermelho) e primeira derivada (DTG, em azul) do ligante HL1 em atmosfera de nitrogênio e com taxa de aquecimento de 10  $^{\circ}\text{C min}^{-1}$ .



**Figura 29.** Curva termogravimétrica (TG, em vermelho) e primeira derivada (DTG, em azul) do ligante HL2 em atmosfera de nitrogênio e com taxa de aquecimento de  $10\text{ }^{\circ}\text{C min}^{-1}$ .

A observação da curva de decomposição térmica dos ligantes permite afirmar que os mesmos não apresentam solvente de cristalização em suas estruturas, visto que, em ambos os casos, a primeira etapa de perda de massa ocorre somente após os  $100\text{ }^{\circ}\text{C}$  e corresponde à aproximadamente 95,0% da massa total. Tanto HL1 quanto HL2 apresentam um padrão de decomposição bastante simples, composto por uma e duas etapas de perda de massa, respectivamente. Na curva termogravimétrica de HL1 a única etapa de perda de massa observada corresponde a 95,3% da massa e tem seu máximo próximo a  $250\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Para HL2, a primeira perda de massa já corresponde a 95,9% de sua massa total, etapa esta que tem início em  $100\text{ }^{\circ}\text{C}$ , com perda máxima tendo sido verificada em torno de  $220\text{ }^{\circ}\text{C}$ , e se estende até os  $300\text{ }^{\circ}\text{C}$ , onde tem início a segunda e última etapa de decomposição. A amostra foi totalmente consumida no intervalo de temperatura considerado.

Não foram feitas atribuições para as perdas verificadas, fazendo-se necessário para tal o uso de técnicas complementares como DSC e EGA-FTIR ou EGA-MS.

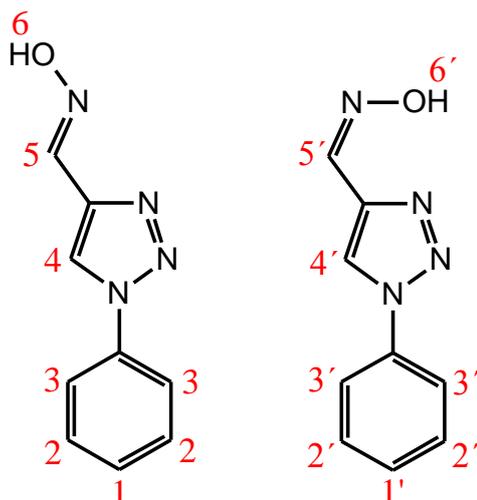
### 4.1.3 Ressonância magnética nuclear de hidrogênio

A análise dos espectros de RMN de  $^1\text{H}$  dos ligantes, mostrados nas Figuras 31 e 33, permite confirmar as estruturas propostas para os mesmos.

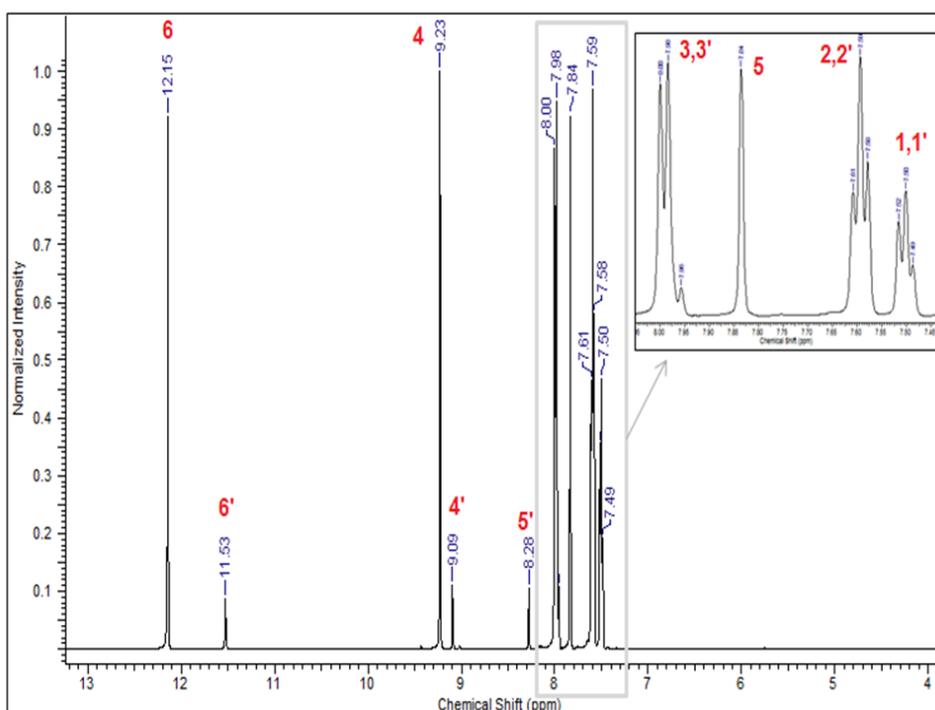
A partir do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de HL1 é possível afirmar que, em solução de DMSO, este se apresenta como uma mistura de suas formas isoméricas *cis* e *trans* (Figura 30). Por este motivo, os sinais correspondentes aos hidrogênios afetados pela mudança de configuração encontram-se duplicados, isto é, podem ser identificados dois conjuntos de sinais, e com integrações bem diferentes, indicando que existe uma preferência por uma das configurações, possivelmente a configuração *trans*. [112]

Na região mais desblindada do espectro, pode ser observado um singlete de integração 1 a  $\delta$  12,15, correspondente ao hidrogênio 6 (hidroxila) do isômero *trans*. Bem próximo a este sinal, com um pequeno deslocamento para região mais blindada, é observado outro sinal, proporcionalmente dez vezes menos intenso que o primeiro, atribuído ao correspondente hidrogênio 6' do isômero *cis*. O singlete de integração 1 a  $\delta$  9,23 pode ser atribuído ao sinal gerado pelo hidrogênio triazólico 4 (isômero *trans*) que, assim como o sinal da hidroxila, segue também acompanhado de um sinal dez vezes menos intenso a  $\delta$  9,09, 4' (*cis*), porém com uma diferença de deslocamento químico menos apreciável que no caso das hidroxilas, devido à maior distância em relação ao grupamento oxima. O hidrogênio 5 (azometínico) é outro núcleo bastante afetado pela diferença de conformação, sendo observado a  $\delta$  8,28 e  $\delta$  7,84 para os isômeros *cis* e *trans*, respectivamente.

Já no substituinte fenila, os hidrogênios na posição *orto* ao anel triazólico (3 e 3') aparecem no espectro como dois dubletos parcialmente superpostos, o maior deles de integração 2, a  $\delta$  7,99 (*trans*) e  $\delta$  7,87 (*cis*). Por outro lado, os hidrogênios *meta* (2 e 2') são observados na forma de um único triplete de integração aproximada 2 a  $\delta$  7,60. Finalmente, o sinal mais blindado do espectro, um triplete de integração aproximada 1 a  $\delta$  7,50, foi atribuído aos hidrogênios 1 e 1'.



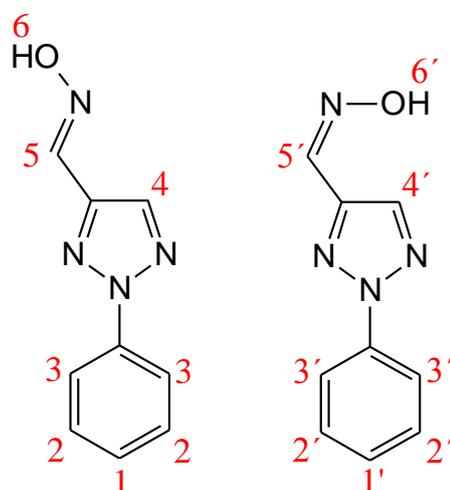
**Figura 30.** Formas isoméricas do ligante HL1, *trans*-HL1 (esquerda) e *cis*-HL1 (direita).



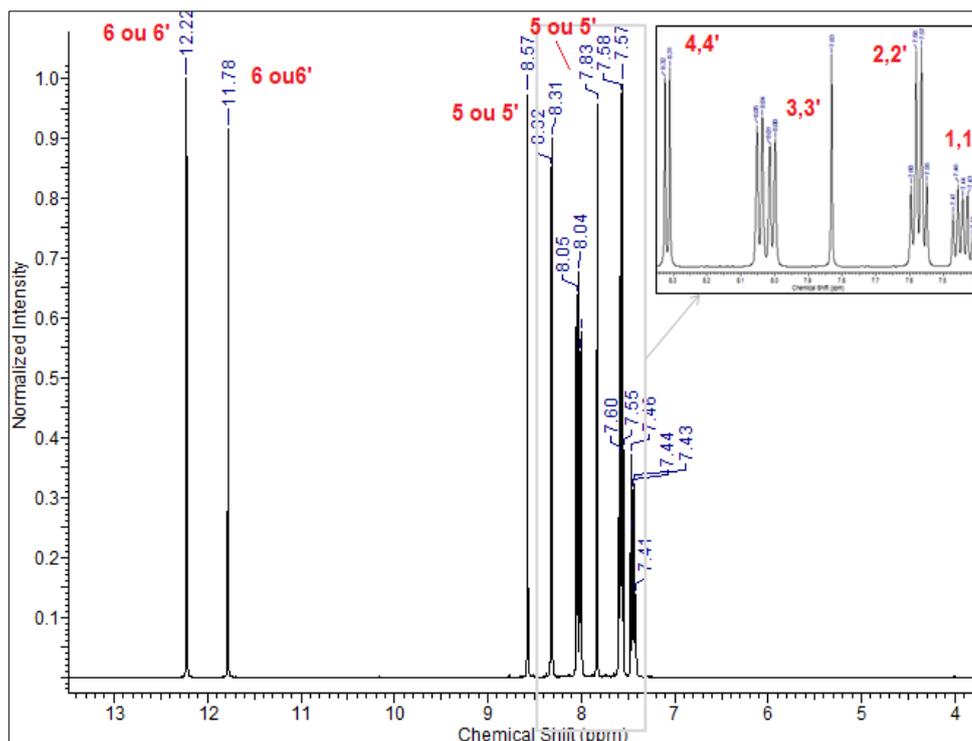
**Figura 31.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz) do ligante HL1 em solução de DMSO a 25 °C.

Algo similar parece ocorrer também para HL2; porém, neste caso, as formas *trans* e *cis* (Figura 32) apresentam praticamente a mesma abundância em solução, de modo que os sinais duplicados possuem intensidades próximas. Portanto, os sinais do espectro não serão atribuídos especificamente a um isômero, mas apenas às classes de hidrogênio presentes nas estruturas. Os

sinais de integração unitária observados a  $\delta$  12,22 e  $\delta$  11,78 podem ser associados aos hidrogênios hidroxílicos. Os hidrogênios 5 e 5' são observados a  $\delta$  8,57 e  $\delta$  7,83 (ou vice-versa), deslocamentos químicos estes similares àqueles registrados para esses mesmos núcleos no ligante HL1. Por outro lado, os hidrogênios 4 e 4' originam dois singletos muito próximos, a  $\delta$  8,32 e  $\delta$  8,31. Os dois dupletos, cada um deles de integração 2, observados na região entre  $\delta$  8,05 e  $\delta$  8,00 correspondem aos sinais gerados pelos hidrogênios 3 e 3'. Os dois sinais mais protegidos do espectro são os multipletos entre  $\delta$  7,60 e  $\delta$  7,55 e entre  $\delta$  7,48 e  $\delta$  7,40, os quais foram atribuídos, respectivamente, os hidrogênios 2 e 2' e 1 e 1'.



**Figura 32.** Formas isoméricas do ligante HL2, *trans*-HL2 (esquerda) e *cis*-HL2 (direita).



**Figura 33.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz) do ligante HL2 em solução de DMSO a 25  $^{\circ}\text{C}$

#### 4.1.4 Cálculo de modelagem computacional

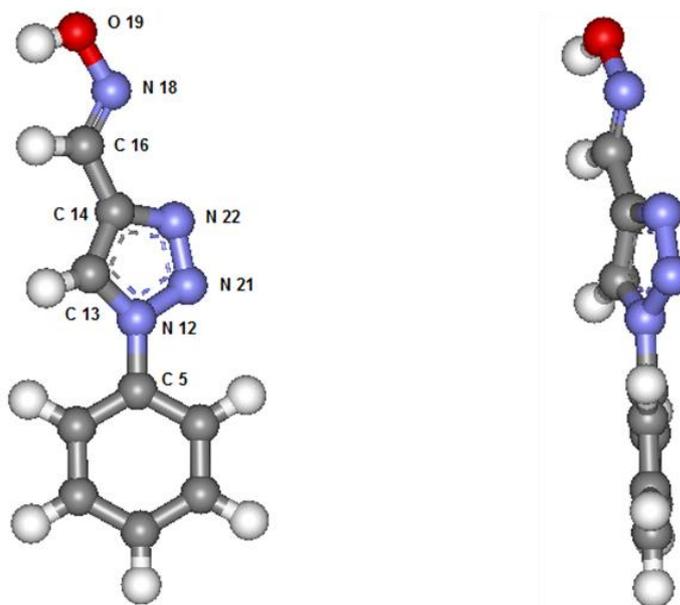
Os parâmetros estruturais, geométricos e espectroscópicos (vibracionais) dos ligantes em fase gás foram determinados via Teoria do Funcional da Densidade (DFT), no nível B3LYP/6-311G(d,p). [113] O fator de escala 0,966, correspondente à referida base, foi aplicado para a correção das frequências vibracionais. [107]

A fim de se chegar a parâmetros estruturais / conformacionais que descrevam corretamente as propriedades dos ligantes, um estudo comparativo foi realizado entre os espectros teóricos e os obtidos experimentalmente, de modo a tornar possível a atribuição das principais bandas que compõem o espectro.

A conformação mais estável encontrada para o HL1 (Figura 34) demonstra que o anel benzênico e o anel triazólico não estão contidos em um mesmo plano, havendo entre eles um ângulo de torção de aproximadamente 27,3 $^{\circ}$ , que está relacionado à ocorrência de repulsões entre os hidrogênios ligados a C13 e os do anel benzênico. Para o ligante HL2 (Figura 35), não existe

possibilidade deste tipo de interação, de modo que, neste caso, ambos os anéis são coplanares.

Nas Tabelas 1 e 4, é mostrada uma comparação entre as principais bandas dos espectros vibracionais experimentais e calculados para os ligantes. Algumas distâncias e ângulos de ligação selecionados são descritos nas Tabelas 2, 3, 5 e 6.



**Figura 34.** Visão frontal (esquerda) e lateral (direita) da estrutura otimizada em fase gás para ligante HL 1 [nível de teoria: B3LYP/6-311G(d,p)], com a numeração dos principais átomos.

**Tabela 1.** Principais bandas no IV médio, experimentais e teóricas, para o ligante HL 1

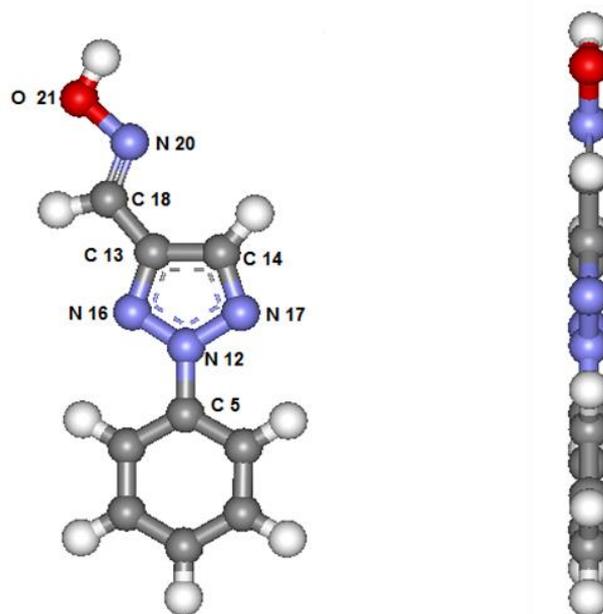
Atribuição	Valor experimental ( $\text{cm}^{-1}$ )	Valor teórico ( $\text{cm}^{-1}$ )
$\nu(\text{O-H})$	3215	3482
$\nu(\text{C=N})_{\text{oxima}}$	1650	1627
$\nu(\text{C=C})_{\text{triazol}} + \nu(\text{N=C-C})$	1542	1513
$\nu(\text{C-N}) + \nu(\text{N=N})$	1426	1412
$\nu(\text{N=N}) + \delta(\text{C=C-N})$	1322	1353
$\nu(\text{N=N})$	1251	1255
$\delta(\text{C-N=N})$	1053	1024

**Tabela 2.** Principais distâncias interatômicas calculadas para o ligante HL1

Ligação	Distâncias interatômicas
	(Å)
C5–N12	1,42
N12–C13	1,36
C13–C14	1,38
C14–C16	1,45
C16–N18	1,28
N18–O19	1,37
C14–N22	1,37
N22–N12	1,36

**Tabela 3.** Principais ângulos de ligação calculados para o ligante HL1

Ligação	Ângulos (°)
C5–N12–N21	120,66
N12–N21–N22	108,12
N21–N22–C14	109,27
N22–C14–C16	124,91
C14–C16–N18	122,42
C16–N18–O19	116,38
N22–C14–C13	108,08
C13–N12–N21	109,87



**Figura 35.** Visão frontal (esquerda) e lateral (direita) da estrutura otimizada em fase gás para ligante HL2 [nível de teoria: B3LYP/6-311G(d,p)], com a numeração dos principais átomos.

**Tabela 4.** Principais bandas no IV médio, experimentais e teóricas, para o ligante HL2

Atribuição	Valor experimental ( $\text{cm}^{-1}$ )	Valor teórico ( $\text{cm}^{-1}$ )
$\nu(\text{O-H})$	3265	3704
$\nu(\text{C=N})_{\text{oxima}}$	1663	1642
$\nu(\text{C=N})_{\text{triazol}}$	1446	1415
$\nu(\text{N-N-N})$	1231	1206
$\nu(\text{N-O})$	968	968
$\delta(\text{N-N-N})$	929	951
$\delta(\text{N=C-C})$	823	803

**Tabela 5.** Principais distâncias interatômicas calculadas para o ligante HL2

Ligação	Distâncias interatômicas
	(Å)
C5–N12	1,42
N12–N16	1,33
N16–C13	1,34
C13–C18	1,45
C18–N20	1,28
N20–O21	1,39
C13–C14	1,41
C14–N17	1,32
N17–N12	1,34

**Tabela 6.** Principais ângulos de ligação calculados para o ligante HL2

Ligação	Ângulos (°)
C5–N12–N15	122,54
N12–N16–C13	104,11
N16–C13–C18	120,99
C13–C18–N20	119,94
C18–N20–O21	111,24
C13–C14–N17	108,75
N17–N12–N16	115,06

Os dados vibracionais teóricos dos dois ligantes encontram-se em bom acordo com os valores obtidos experimentalmente, o que sugere que estes apresentam-se em uma conformação bastante próxima daquela das estruturas otimizadas, de modo que a base empregada [6-311G(d,p)] é capaz de descrever satisfatoriamente ambos os sistemas.

A principal exceção encontrada quanto ao nível de concordância, refere-se ao modo de estiramento  $\nu(\text{O-H})$ , o que provavelmente se deve ao fato de o cálculo não considerar possibilidade de ocorrência de interações de hidrogênio intermoleculares, visto que a molécula é simulada no vácuo.