



Vanessa de Souza Nogueira

**Síntese e caracterização de diidrazonas
para-substituídas e alguns dos seus complexos
binucleares de zinco(II) como potenciais
inibidores de fusão para o tratamento do HIV/AIDS**

TESE DE DOUTORADO

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química da PUC-Rio como requisito parcial para obtenção do título de Doutor em Química.

Orientador: Prof. Nicolás Adrián Rey

Rio de Janeiro
Março de 2016



Vanessa de Souza Nogueira

**Síntese e caracterização de diidrazonas *para-*
substituídas e alguns dos seus complexos
binucleares de zinco(II) como potenciais
inibidores de fusão para o tratamento do
HIV/AIDS.**

Tese apresentada como requisito parcial para
obtenção do grau de Doutor pelo Programa de Pós-
graduação em Química da PUC-Rio. Aprovada pela
Comissão Examinadora abaixo assinada.

Prof. Nicolás Adrián Rey

Orientador

Departamento de Química – PUC-Rio

Prof^a. Ana Cecília González Baró

UNLP-Argentina

Prof. Jones Limberger

Departamento de Química – PUC-Rio

Prof^a. Marciela Scarpellini

UFRJ

Prof^a. Camilla Djenne Buarque Muller

Departamento de Química – PUC-Rio

Prof^a. Tatiana Santana Ribeiro

UFScar

Prof. Márcio da Silveira Carvalho

Coordenador Setorial do Centro

Técnico Científico – PUC-Rio

Rio de Janeiro, 30 de março de 2016

Todos os direitos reservados. É proibida a reprodução total ou parcial do trabalho sem autorização da universidade, da autora e do orientador.

Vanessa de Souza Nogueira

Graduou-se em Licenciatura Química no Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Rio de Janeiro (IFRJ) em 2008. Em 2009, ingressou no Mestrado em Química Inorgânica na PUC-Rio.

Ficha Catalográfica

Nogueira, Vanessa de Souza

Síntese e caracterização de diidrazonas *para*-substituídas e alguns dos seus complexos binucleares de zinco(II) como potenciais inibidores de fusão para o tratamento do HIV/AIDS / Vanessa de Souza Nogueira; orientador: Nicolás Adrián Rey. – 2016.

185 f. : il. color. ; 30 cm

Tese (doutorado) – Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro, Departamento de Química, 2016.

Inclui bibliografia

1. Química – Teses. 2. AIDS. 3. AMD 3100. 4. Diidrazonas. 5. Zinco(II). I. Rey, Nicolás Adrián. II. Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro. Departamento de Química. III. Título.

CDD: 540

Agradecimentos

Ao Prof. Nicolás A. Rey, muito obrigada pela atenção, e apoio ao longo desses sete anos. Sinto-me agradecida por ter tido a oportunidade de ter sido sua aluna de disciplina (a sua aula é sensacional!), e pelos trabalhos que incluem a minha dissertação, artigo e tese.

Especialmente a Deus por seu cuidado com a minha vida e por me capacitar a todo instante.

Aos meus pais, Fátima J.J.de Souza Nogueira e Jorge Luiz Nogueira pelo incentivo, amor ao longo da vida.

Ao Fábio Melo agradeço o amor, compreensão e incentivo durante todos esses anos. Agradeço por sempre acreditar em mim, por estar ao meu lado nos momentos mais incríveis da minha vida e também nos momentos de “aperto”. Obrigada mais uma vez pelo o que você representa à minha família.

Ao meu amigo Leonardo Viana pelo companheirismo ao longo de todos esses anos na PUC. Agradeço pelos momentos divertidos e pelas histórias que sempre serão lembradas. Agradeço pelos momentos em que estive ao meu lado estudando. E, por fim, por sempre estar ao meu lado, por torcer e acreditar em mim!

À Rafaela dos Santos Moraes por sua amizade, pelos ótimos momentos de convívio e distração e por toda a ajuda prestada ao longo desses anos. Iniciamos essa trajetória juntas no mesmo laboratório e, enfim chegou o momento tão esperado de finalizarmos mais uma etapa da nossa vida. Foram momentos de altos e baixos, tantas histórias engraçadas, e são esses momentos bons que eu espero recordar com muito carinho.

À Flávia Wandekoken, como sempre, por sua amizade e companheirismo. Muito obrigada por estar sempre presente em minha vida desde a época a Graduação. Obrigada pelos momentos em que estudamos para as disciplina, pelo apoio nos momentos de aflição e pela companhia durante todos esses anos.

À Fátima Almeida pela atenção, carinho, paciência e serviços prestados.

À Zuleide Lopes pelo carinho e abraços, que eu recebi ao longo desses anos.

À Tatiana Santana Ribeiro pela contribuição científica, companheirismo, atenção, persistência, dedicação e boa vontade na resolução dos mais diversos problemas ao longo das sínteses dos centros precursores ao longo do mestrado.

Wellington Cruz por sua companhia e por sua participação neste trabalho.

À Aline Nogueira e Camila pelo convívio no laboratório.

Aos funcionários Caio, Pedro, Priscilla, Hebert, Ana Paula, Andréa, Pascoal pelas análises e por todos os favores realizados ao longo desses anos..

À Tatiana Saint'Pierre e Maurício Dupim pelas análises de ICP-OES.

A todos os alunos do laboratório LabSO-Bio, especialmente a Anna De Falco, Ana Beatriz Pinheiro, Daphne Schneider, Sergio Castiñeiras pelos auxílios e favores prestados nesse trabalho.

A todos os colegas e professores da pós-graduação.

A Maria Clara Ramalho e ao prof. Jackson Resende (UFF) pela análise de cristalografia.

A todos que de alguma forma tenham contribuído, o meu sincero muito obrigado.

A cada membro da banca examinadora por aceitarem o convite e por todas as contribuições.

À Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro, pelo suporte e oportunidade de realização desta Tese e pela bolsa de isenção.

À CAPES pelo apoio financeiro.

Resumo

Nogueira, Vanessa de Souza; Rey, Nicolás Adrián. **Síntese e caracterização de diidrazonas *para*-substituídas e alguns dos seus complexos binucleares de zinco(II) como potenciais inibidores de fusão para o tratamento do HIV/AIDS.** Rio de Janeiro, 2016. 185p. Tese de Doutorado - Departamento de Química, Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro.

A Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA/AIDS) é causada pelo HIV. De uma forma geral, o HIV é um retrovírus que ataca o sistema imunológico, principalmente os linfócitos T auxiliares (também chamados de linfócitos T4 ou T CD4+), que normalmente se encontram na corrente sanguínea e são responsáveis por toda a coordenação da defesa imunológica do organismo. Muitas estratégias de tratamento estão sendo desenvolvidas e testadas, incluindo o uso de medicamentos que impedem o vírus de entrar na célula (inibidores de fusão). Estes medicamentos representam uma abordagem muito interessante no tratamento do HIV/AIDS, uma vez que os outros tipos de fármacos atacam o vírus somente após a infecção no linfócito. Dentre os promissores candidatos a novos inibidores de fusão, destacam-se o maraviroc, vicriviroc, aplaviroc e o *para*-biciclo AMD 3100. Foi constatado que os biciclosexibem efeitos biológicos relevantes, toxicidade reduzida e que os substituintes ligados ao anel central interferem na atividade biológica desses compostos. Sendo assim, neste trabalho, o AMD 3100 foi considerado um protótipo para a síntese de diidrazonas, que representam uma classe de compostos orgânicos definidas pela presença do grupo funcional $R_1R_2C=N-NR_3R_4$. Estudos revelam que hidrazonas e várias hidrazonas substituídas estão associadas com uma ampla aplicabilidade biológica. Os espaçadores aromáticos utilizados foram os centros precursores 2,5-dimetoxitereftalaldeído, 2,5-diidroxitereftalaldeído e tereftalaldeído, os quais foram modificados em posições relativas *para* por compostos bioativos como a hidrazida do ácido furânico, hidrazida do ácido tiofênico e hidrazida do ácido isonicotínico através de uma reação de condensação. Dessa forma, nove diidrazonas foram obtidas e caracterizadas por análise elementar, pelas técnicas espectroscópicas IV, Raman e UV-Vis, termogravimetria e RMN de 1H . Um estudo preliminar *in silico* (computacional) de avaliação

farmacológica também foi realizado a fim de avaliar o desempenho relativo a algumas propriedades moleculares relevantes para a farmacocinética de uma droga no corpo humano. A estrutura cristalina foi obtida para apenas uma das di-hidrazonas. Baseando-se na constatação de que íons metálicos em metalofármacos contribuem para o aumento das potencialidades dos mesmos e de que os complexos de zinco com AMD3100 são os que apresentam melhores resultados biológicos, realizaram-se tentativas para obtenção de complexos de zinco para cada di-hidrazona sintetizada. Foram obtidos três complexos binucleares de zinco(II), uma vez que os demais ligantes apresentaram uma solubilidade muito baixa para se realizar as sínteses. Os complexos foram caracterizados por análise elementar, FT-IR, Raman e espectroscopia UV-Vis e termogravimetria. Concluiu-se que as di-hidrazonas relatadas nesse trabalho apresentam bons rendimentos, propriedades farmacocinéticas e moleculares importantes e que a estrutura cristalina obtida apresenta duas conformações diferentes. Nos complexos, a coordenação acontece pelo sistema N₂O-doador dos braços pendentes e os substituintes do anel aromático central participam da coordenação (no caso dos oxigênios dos grupos metoxila e fenol).

Palavras-chave

AIDS; AMD 3100; diidrazonas; zinco(II).

Abstract

Nogueira, Vanessa de Souza; Rey, Nicolás Adrián (Advisor). **Synthesis and characterization of *para*-substituted di-hydrazones and some of their dinuclear zinc(II) complexes as potential entry inhibitors for the treatment of HIV/AIDS**. Rio de Janeiro, 2016. 185p. PhD. Thesis - Departamento de Química, Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro.

The Acquired Immune Deficiency Syndrome (HIV/AIDS) is caused by HIV. In general, HIV is a retrovirus that attacks the immune system, primarily helper T lymphocytes (also called T4 or CD4 + T lymphocytes) which are normally found in the bloodstream and are responsible for all the coordination of the immune defense body. Several treatment strategies are being developed and tested, including the use of drugs that prevent the virus from entering the cell (entry inhibitor). These drugs represent a very interesting approach in the treatment of HIV/AIDS, since other types of drugs attack the virus only after the infection the lymphocytes. Among the promising candidates for new fusion inhibitors, the highlights are maraviroc, vicriviroc, aplaviroc and para-bicyclo AMD 3100. It was found that the bicyclic exhibit significant biological effects, and reduced toxicity to the central ring substituents attached to interfere in the activity these organic compounds. Thus, in this work, the AMD 3100 was considered a prototype for the synthesis of di-hydrazones, which represent a class of organic compounds defined by the presence of the functional group $R_1R_2C = N-NR_3R_4$. Studies have shown that several hydrazones and substituted hydrazones are associated with a broad biological applicability. The aromatic spacers used were the precursors centers 2,5-dimethoxyterephthalaldehyde, 2,5-dihydroxyterephthalaldehyde and terephthalaldehyde, which were modified in relative positions to a bioactive compounds such as furan acid hydrazide, thiophenic acid hydrazide and isonicotinic acid hydrazide by a condensation reaction. Thus, nine di-hydrazones were obtained and characterized by elemental analysis, by IR spectroscopic techniques, Raman and UV-Vis spectroscopy, thermogravimetric analysis and 1H NMR. A preliminary study in silico (computational) pharmacological evaluation was also conducted to evaluate the relative performance of some relevant molecular properties for the

pharmacokinetics of a drug in the human body. The crystal structure was obtained for only one of the di-hydrazone. Based on the fact that metal ions in metallodrugs contribute to increasing the potential of the same and that the zinc complexes with AMD3100 are those with best biological results, there were attempts to obtain zinc complexes for each di-hydrazone synthesized. Three complexes were obtained dinuclear zinc(II), since the other ligands showed very low solubility to carry out the synthesis. The compounds were characterized by elemental analysis, FT-IR, Raman and UV-Vis spectroscopy and thermogravimetric analysis. It was concluded that the di-hydrazone reported in this work have very good yields important farmocinéticas and molecular properties that the obtained crystal structure shows two different conformations. In the complex , the coordination takes place by the arms pending N₂O - donor system and the central aromatic ring substituents involved coordination (in the case of the oxygens of methoxyl groups and phenol).

Keywords

AIDS; AMD 3100; di- hydrazone; zinc(II).

Sumário

1. Introdução	22
1.1. Breve histórico da AIDS	22
1.2. Números da AIDS no mundo e no Brasil	24
1.3. Ciclo da replicação viral do HIV	26
1.4. Fármacos anti-HIV	29
1.5. Inibidores de fusão	33
1.6. Biciclos	38
1.7. Hidrazonas	43
2. Objetivos de trabalho	46
3. Procedimento experimental	47
3.1. Materiais e Métodos	47
3.1.1. Solventes, reagentes e sais de metais	47
3.2. Instrumentação e metodologia	47
3.3. Síntese dos precursores	50
3.3.1. Síntese do precursor 2,5-bis(clorometil)-1,4-dimetoxibezeno	50
3.3.2. Síntese do 2,5-dimetoxitereftalaldeído	54
3.3.3. Síntese do 2,5-diidroxitereftalaldeído	56
3.4. Sínteses das diidrazonas	57
3.4.1. Procedimento geral da síntese de obtenção das diidrazonas	57
3.5. Sínteses dos complexos	62
4. Resultados e Discussão – Diidrazonas	64
4.1. Caracterização das diidrazonas L1 , L2 e L3 (com braços furânicos)	64

4.1.1. Espectroscopia Vibracional (IV)	64
4.1.2. Ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN de ^1H)	69
4.1.3. Espectroscopia eletrônica (UV-Vis)	72
4.1.4. Análise termogravimétrica	78
4.2. Caracterização das diidrazonas L4 , L5 e L6 (com braços tiofênicos)	81
4.2.1. Análise Cristalográfica da diidrazona L4	81
4.2.2. Espectroscopia Vibracional (IV)	88
4.2.3. Ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN de ^1H)	92
4.2.4. Espectroscopia eletrônica (UV-Vis)	96
4.2.5. Análise termogravimétrica (TG)	99
4.3. Caracterização das diidrazonas L7 , L8 e L9 (com braços piridínicos)	103
4.3.1. Espectroscopia Vibracional (IV)	103
4.3.2. Ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN de ^1H)	107
4.3.3. Espectroscopia eletrônica (UV-Vis)	111
4.3.4. Análise termogravimétrica (TG)	113
4.4. Análise farmacológica <i>in silico</i> para as diidrazonas	116
4.4.1. Absorção e permeabilidade celular	117
4.4.2. Análise de toxicidade	121
4.4.3 Análise do metabolismo para as moléculas que apresentaram fragmentos moleculares com potenciais toxicológicos	123
5. Resultados e Discussão - Complexos binucleares C1 , C2 e C3	128
5.1. Espectroscopia Vibracional (IV)	129
5.2. Espectroscopia eletrônica (UV-Vis)	134

5.3. Análise termogravimétrica (TG)	136
6. Considerações finais	141
7. Referencias Bibliográficas	143
8. Anexos	154
8.1. Espectros de infravermelho dos braços	154
8.1.1. Espectro de infravermelho da hidrazida do ácido furânico	154
8.1.2. Espectro de infravermelho da hidrazida do ácido tiofênico	155
8.1.3. Espectro de infravermelho da INH	156
8.2. Espectros de infravermelho dos centros precursores	157
8.2.1. Espectro de infravermelho do 2,5-Bis(clorometil)- 1,4-dimetoxibenzeno	157
8.2.2. Espectro de infravermelho do 2,5-dimetoxitereftalaldeído	158
8.2.3. Espectro de infravermelho do 2,5-diidroxitereftalaldeído	159
8.2.4. Espectro de infravermelho do tereftalaldeído	160
8.3. Espectros de infravermelho e Raman das diidrazonas L1, L2, L3, L4, L5, L6, L7, L8, L9	161
8.3.1. Espectros de infravermelho e Raman da diidrazona L1	161
8.3.2. Espectros de infravermelho e Raman da diidrazona L2	162
8.3.3. Espectros de infravermelho e Raman da diidrazona L3	163
8.3.4. Espectros de infravermelho e Raman da diidrazona L4	164
8.3.5. Espectros de infravermelho e Raman da diidrazona L5	165
8.3.6. Espectros de infravermelho e Raman da diidrazona L6	166
8.3.7. Espectros de infravermelho e Raman da diidrazona L7	167
8.3.8. Espectros de infravermelho e Raman da diidrazona L8	168
8.3.9. Espectros de infravermelho e Raman da diidrazona L9	169

8.4. Espectros de infravermelho e Raman dos complexos C1, C2 e C3	170
8.4.1. Espectros de infravermelho e Raman do complexo C1	170
8.4.2. Espectros de infravermelho e Raman do complexo C2	171
8.4.3. Espectros de infravermelho e Raman do complexo C3	172
8.5. Espectros de RMN de ^1H	174
8.5.1. Espectro de RMN de ^1H para o 2,5 – Bis(clorometil) - 1,4 – dimetoxibezeno	174
8.5.2. Espectro de RMN de ^1H para 2,5 – dimetoxitereftalaldeído	175
8.5.3. Espectro de RMN de ^1H para 2,5 – diidroxitereftalaldeído	176
9. Publicação em Periódico	177

Lista de Figuras

Figura 1 - Lesões características do SK em um paciente com HIV	23
Figura 2 - Taxa de detecção de HIV em gestantes por mil (nascidos vivos) segundo região de residência e ano do parto. Brasil, 2005a 2014	25
Figura 3 - Organização estrutural do HIV-1	27
Figura 4 - Ciclo de vida do HIV	28
Figura 5 - AZT (3'-azido-2',3'-didesoxitimidina), também conhecido por azidotimidina, zidovudina ou retrovir	29
Figura 6 - Estrutura dos medicamentos IsTRN	31
Figura 7 - Estrutura dos medicamentos IsTRNN	32
Figura 8 -Estrutura dos medicamentos IsP	32
Figura 9 - Estrutura química do fármaco raltegravir	33
Figura 10 -Etapas da fusão entre o vírus HIV e a célula hospedeira, permitindo que o material genético viral seja introduzido na célula	34
Figura 11 -Estrutura do Fuzeon [®]	36
Figura 12 - Composição da Cianovirina [®]	37
Figura 13 - Estrutura Inibidores do processo de interação da gp120 com os co-receptores CXCR4 e CCR5	37
Figura 14 - Diagrama helicoidal da serpentina do receptor CXCR4 juntamente com a estrutura de AMD3100	38
Figura 15 - Estruturas dos bicíclios AMD3120, AMD 2763, AMD6037, AMD3390, AMD3100	39
Figura 16 - Estrutura dos bicícliosAMD3068, AMD3196, AMD3128, AMD3203, AMD3207, AMD3208, AMD3209	40
Figura 17 - Estrutura genérica dos complexos do AMD 3100	42
Figura 18 - Estruturas do pirrol, tiofeno e furano	44
Figura 19 - Estrutura dos tuberculostáticos	45
Figura 20 -Montagem para a síntese do 2,5-bis(clorometil)-1,4-dimetoxibezeno	51

Figura 21 - Borbulhamento de gás HCl no balão de reação 3	52
Figura 22 - Precipitado observado no balão 3 após a adição de HCl	52
Figura 23 - 2,5-bis(clorometil)-1,4-dimetoxibenzeno	53
Figura 24 - 2,5-dimetoxitereftalaldeído	55
Figura 25 - 2,5-diidroxitereftalaldeído	56
Figura 26 - Espectro de RMN de ^1H para a diidrazona L1 em DMSO- d_6 à temperatura ambiente	70
Figura 27 - Mapa de contornos COSY para a diidrazona L1 em DMSO- d_6 à temperatura ambiente	70
Figura 28 - Espectro de RMN de ^1H para a diidrazona L2 em DMSO- d_6 à temperatura ambiente	71
Figura 29 - Mapa de contornos COSY para a diidrazona L2 em DMSO- d_6 à temperatura ambiente	72
Figura 30 - Espectro de RMN de ^1H para a diidrazona L3 em DMSO- d_6 à temperatura ambiente	73
Figura 31 - Mapa de contornos COSY para a diidrazona L3 em DMSO- d_6 à temperatura ambiente	73
Figura 32 - Espectros de absorção eletrônica dos precursores 2,5-dimetoxitereftalaldeído (linha verde), hidrazida do ácido 2-furânico (linha preta) e L1 (linha vermelha) na região 280-550 nm. $[\] = 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$	76
Figura 33 - Espectros de absorção eletrônica dos precursores 2,5-diidroxitereftalaldeído (linha verde) hidrazida do ácido 2-furânico (linha preta) e L2 (linha vermelha) na região 280-550 nm. $[\] = 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$	76
Figura 34 - Espectros de absorção eletrônica dos precursores tereftalaldeído (linha verde), hidrazida do ácido 2-furânico (linha preta) e L3 (linha vermelha) na região 280-550 nm. $[\] = 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$	77
Figura 35 - Curva termogravimétrica (TG, vermelho) e primeira derivada (DTG, azul) para a diidrazona L1 . Atmosfera: nitrogênio; taxa de aquecimento: $10,00 \text{ }^\circ\text{C min}^{-1}$	79
Figura 36 - Curva termogravimétrica (TG, vermelho) e primeira derivada (DTG, azul) para a diidrazona L2 . Atmosfera: nitrogênio; taxa de aquecimento: $10,00 \text{ }^\circ\text{C min}^{-1}$	79
Figura 37 - Curva termogravimétrica (TG, vermelho) e primeira derivada (DTG, azul) para a diidrazona L3 . Atmosfera: nitrogênio; taxa de aquecimento: $10,00 \text{ }^\circ\text{C min}^{-1}$	81

Figura 38 - Esquema do mecanismo proposto para a decomposição térmica das diidrazonas L1 , L2 e L3	80
Figura 39. Representações ORTEP dos confômeros (a) e (b) na estrutura da diidrazona L4	82
Figura 40 - Superfícies de Hirshfeld, com as parcelas de impressões digitais correspondentes divididas em contribuições (%) de pares específicos de átomos, para as conformações (a), acima, e (b), parte inferior	83
Figura 41 - Representação da disposição ortogonal dos confômeros (a) e (b) na rede cristalina	84
Figura 42 - Espectro de RMN de ^1H para a diidrazona L4 em $\text{DMSO-}d_6$ à temperatura ambiente	93
Figura 43. Mapa de contornos COSY para a diidrazona L4 em $\text{DMSO-}d_6$ à temperatura ambiente	93
Figura 44 - Espectro de RMN de ^1H para a diidrazona L6 em $\text{DMSO-}d_6$ à temperatura ambiente	95
Figura 45 - Mapa de contornos COSY para a diidrazona L6 em $\text{DMSO-}d_6$ à temperatura ambiente	95
Figura 46 - Espectros de absorção eletrônica dos precursores 2,5-dimetoxitereftalaldeído (linha verde), hidrazida do ácido 2-tiofênico (linha preta) e L4 (linha vermelha) na região 280-550 nm. $[\] = 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$	97
Figura 47 - Espectros de absorção eletrônica dos precursores 2,5-diidroxitereftalaldeído (linha verde), hidrazida do ácido 2-tiofênico (linha preta) e L5 (linha vermelha) na região 280-550 nm. $[\] = 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$	97
Figura 48 - Espectros de absorção eletrônica dos precursores tereftalaldeído (linha verde), hidrazida do ácido 2-tiofênico (linha preta) e L6 (linha vermelha) na região 280-550 nm. $[\] = 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$	98
Figura 49 - Curva termogravimétrica (TG, vermelho) e primeira derivada (DTG, azul) para diidrazona L4 . Atmosfera: nitrogênio; taxa de aquecimento: $10,00 \text{ }^\circ\text{C min}^{-1}$	100
Figura 50 - Curva termogravimétrica (TG, vermelho) e primeira derivada (DTG, azul) para diidrazona L5 . Atmosfera: nitrogênio; taxa de aquecimento: $10,00 \text{ }^\circ\text{C min}^{-1}$	100
Figura 51 - Curva termogravimétrica (TG, vermelho) e primeira derivada (DTG, azul) para diidrazona L6 . Atmosfera: nitrogênio; taxa de aquecimento: $10,00 \text{ }^\circ\text{C min}^{-1}$	101

Figura 52 - Esquema do mecanismo proposto para a decomposição térmica das diidrazonas L4 , L5 e L6	101
Figura 53 - Espectro de RMN de ^1H para a diidrazona L7 em $\text{DMSO-}d_6$ à temperatura ambiente	108
Figura 54 - Mapa de contornos COSY para a diidrazona L7 em $\text{DMSO-}d_6$ à temperatura ambiente	108
Figura 55 - Espectro de RMN de ^1H para a diidrazona L9 em $\text{DMSO-}d_6$ à temperatura ambiente	109
Figura 56 - Mapa de contornos COSY para a diidrazona L9 em $\text{DMSO-}d_6$ à temperatura ambiente	110
Figura 57 - Os espectros de absorção eletrônica dos precursores 2,5-dimetoxitereftalaldeído (linha verde), INH (linha preta) e L7 (linha vermelha) na região 280-550 nm . [] = 10^{-4}mol L^{-1}	111
Figura 58 - Os espectros de absorção eletrônica dos precursores 2,5-diidroxitereftalaldeído (linha verde), INH (linha preta) e L8 (linha vermelha) na região 280-550 nm . [] = 10^{-4}mol L^{-1}	112
Figura 59 - Os espectros de absorção eletrônica dos precursores 2,5-tereftalaldeído (linha verde), INH (linha preta) e L9 (linha vermelha) na região 280-550 nm . [] = 10^{-4}mol L^{-1}	112
Figura 60 - Curva termogravimétrica (TG, vermelho) e primeira derivada (DTG, azul) para a diidrazona L7 . Atmosfera: nitrogênio; taxa de aquecimento: $10,00\text{ }^\circ\text{C min}^{-1}$	114
Figura 61 - Curva termogravimétrica (TG, vermelho) e primeira derivada (DTG, azul) para diidrazona L8 . Atmosfera: nitrogênio; taxa de aquecimento: $10,00\text{ }^\circ\text{C min}^{-1}$	114
Figura 62 - Curva termogravimétrica (TG, vermelho) e primeira derivada (DTG, azul) para diidrazona L9 . Atmosfera: nitrogênio; taxa de aquecimento: $10,00\text{ }^\circ\text{C min}^{-1}$	115
Figura 63 - Esquema do mecanismo proposto para a decomposição térmica das diidrazonas L7 , L8 e L9	115
Figura 64 - Interconversão entre as formas de coordenação, cetônica e enólica, das diidrazonas L7 , L8 e L9	129
Figura 65 - Estrutura proposta para o complexo C1	133
Figura 66 - Estrutura proposta para o complexo C2	133
Figura 67- Estrutura proposta para o complexo C3	134
Figura 68 - Espectros de absorção eletrônica da diidrazona L7 (linha preta) e C1 (linha vermelha). [] = 10^{-4}mol L^{-1}	135

Figura 69 - Espectros de absorção eletrônica da diidrazona L8 (linha preta) e C2 (linha vermelha). [] = 10^{-4} mol L ⁻¹	135
Figura 70 - Espectros de absorção eletrônica da diidrazona L9 (linha preta) e C3 (linha vermelha). [] = 10^{-4} mol L ⁻¹	136
Figura 71 - Curva termogravimétrica (TG, vermelho) e primeira derivada (DTG, azul) para o complexo C1 . Atmosfera: nitrogênio; taxa de aquecimento: 10,00 °C min ⁻¹	138
Figura 72 - Curva termogravimétrica (TG, vermelho) e primeira derivada (DTG, azul) para o complexo C2 . Atmosfera: nitrogênio; taxa de aquecimento: 10,00 °C min ⁻¹	138
Figura 73 - Curva termogravimétrica (TG, vermelho) e primeira derivada (DTG, azul) para o complexo C3 . Atmosfera: nitrogênio; taxa de aquecimento: 10,00 °C min ⁻¹	139

Lista de Tabelas

Tabela 1 - Atividade anti-HIV de alguns bicíclios	41
Tabela 2 - Atividade biológica dos complexos do AMD3100	43
Tabela 3 - Dados analíticos das diidrazonas	60
Tabela 4 - Características físicas das diidrazonas	61
Tabela 5 - Rendimentos das diidrazonas	61
Tabela 6 - Dados analíticos dos complexos C1 , C2 e C3	62
Tabela 7 - Características físicas dos complexos C1 , C2 e C3	63
Tabela 8 - Rendimentos C1 , C2 e C3	63
Tabela 9 - Absorções selecionadas no IV e Raman, com suas respectivas atribuições, para L1 , L2 e L3	68
Tabela 10 - Dados de RMN de ^1H (400 MHz) para o ligante L1 , em $\text{DMSO}-d_6$, à temperatura ambiente. As multiplicidades dos sinais, assim como as respectivas integrações e as constantes de acoplamento (J , em Hz) encontram-se entre parênteses	71
Tabela 11 - Dados de RMN de ^1H (400 MHz) para o ligante L2 , em $\text{DMSO}-d_6$, à temperatura ambiente. As multiplicidades dos sinais, assim como as respectivas integrações e as constantes de acoplamento (J , em Hz) encontram-se entre parênteses	72
Tabela 12 - Dados de RMN de ^1H (400 MHz) para o ligante L3 , em $\text{DMSO}-d_6$, à temperatura ambiente. As multiplicidades dos sinais, assim como as respectivas integrações e as constantes de acoplamento (J , em Hz) encontram-se entre parênteses	74
Tabela 13 - UV-Vis para as diidrazonas L1 , L2 e L3	77
Tabela 14 - Análise termogravimétrica para as diidrazonas L1 , L2 e L3	81
Tabela 15 - Dados cristalográficos para a diidrazona L4	84
Tabela 16 - Distâncias de ligação para as conformações (a) e (b) da diidrazona L4	85
Tabela 17 - Ângulos de ligação ($^\circ$) para as conformações (a) e (b) da diidrazona L4	86

Tabela 18 - Ângulos diedros (°) para as conformações (a) e (b) da diidrazona L4	87
Tabela 19 - Parâmetros das ligações de H intermoleculares para as conformações (a) e (b) da diidrazona L4	87
Tabela 20 - Absorções selecionadas do IV e Raman, com suas respectivas atribuições, para L4 , L5 e L6	91
Tabela 21 - Dados de RMN de ^1H (400 MHz) para o ligante L4 , em $\text{DMSO-}d_6$, à temperatura ambiente. As multiplicidades dos sinais, assim como as respectivas integrações e as constantes de acoplamento (J , em Hz) encontram-se entre parênteses	94
Tabela 22 - Dados de RMN de ^1H (400 MHz) para o ligante L6 , em $\text{DMSO-}d_6$, à temperatura ambiente. As multiplicidades dos sinais, assim como as respectivas integrações e as constantes de acoplamento (J , em Hz) encontram-se entre parênteses	96
Tabela 23- UV-Vis para as diidrazonas L4 , L5 e L6	98
Tabela 24 - Análise termogravimétrica para as diidrazonas L4 , L5 e L6	102
Tabela 25 - Absorções selecionadas do IV e Raman, com suas respectivas atribuições, para L7 , L8 e L9	106
Tabela 26 - Dados de RMN de ^1H (400 MHz) parao ligante L7 , em $\text{DMSO-}d_6$, à temperatura ambiente. As multiplicidades dos sinais, assim como as respectivas integrações e as constantes de acoplamento (J , em Hz) encontram-se entre parênteses	109
Tabela 27 - Dados de RMN de ^1H (400 MHz) parao ligante L9 , em $\text{DMSO-}d_6$, à temperatura ambiente. As multiplicidades dos sinais, assim como as respectivas integrações e as constantes de acoplamento (J , em Hz) encontram-se entre parênteses	110
Tabela 28 - UV-Vis para as diidrazonas L7 , L8 e L9	113
Tabela 29 - Análise termogravimétrica para as diidrazonas L7 , L8 e L9	116
Tabela 30 - Descritores físico-químicos calculados para predição na absorção e permeabilidade celular de acordo com as regras de Lipinski	118
Tabela 31 - Valores obtidos das propriedades <i>druglikeness</i> e <i>drug-score</i>	121
Tabela 32 - UV-vis para os complexos C1 , C2 e C3	136

1 Introdução

1.1. Breve histórico da AIDS

Os primeiros casos descobertos e definidos como Síndrome de Imunodeficiência Adquirida (SIDA / AIDS) apareceram nos EUA, Haiti e África Central no início década de 80 (1981)¹, em homossexuais masculinos. Ainda nesta mesma década, foi relatado em New York e Califórnia um aumento na incidência de homossexuais do sexo masculino acometidos com pneumonia severa, causada por *Pneumocystis carinii*, enquanto outros apresentavam um tipo de câncer raríssimo, o Sarcoma de Kaposi (SK)². Essas doenças já eram conhecidas e afetavam geralmente pessoas idosas ou aqueles com sistema imunológico fraco. A pneumonia ocorria em pacientes com câncer em estágios avançados e o Sarcoma de Kaposi era bem comum entre idosos procedentes da Bacia do Mediterrâneo. Entretanto, essas doenças estavam acometendo homens, saudáveis e jovens, sem histórico de outras doenças. Por este motivo, começou-se a desconfiar que se tratava de uma doença infecciosa e transmissível.

O Sarcoma de Kaposi é um tipo câncer muito raro, mas tornou-se relativamente comum a partir da década de 80 juntamente com o surgimento da AIDS e do aumento da incidência de tratamentos que envolvem drogas imunossupressoras, como é o caso dos transplantes de órgãos. O SK é uma neoplasia que pode desenvolver-se em qualquer fase da infecção pelo HIV e ao contrário da forma clássica, o SK na AIDS pode ser uma doença de rápida evolução. Atualmente, porém, devido à elevada eficácia dos anti-retrovirais no controle do HIV, o SK não costuma ser um tumor tão agressivo como nas décadas de 80 e 90. Os principais sintomas são: aparecimento de lesões de cor roxa, que podem variar em número e normalmente aparecem no pescoço e tronco³ (Figura 1). É também muito comum na mucosa oral, mas também pode surgir em qualquer órgão do corpo, incluindo ossos, pâncreas, testículos, fígado, coração e músculos.



Figura 1 - Lesões características do SK em um paciente com HIV⁴.

Em 1982, quando 14 países já relatavam casos da doença, cientistas do Instituto Pasteur, na França, e do Instituto Nacional do Câncer, nos Estados Unidos, isolaram o vírus que causa a AIDS, conhecido como Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV). Em 1984, já haviam sido registrados 7.699 casos da doença e 3.665 mortes nos Estados Unidos.

De uma forma geral, o HIV é um retrovírus (composto de RNA), que por este motivo, ataca o sistema de defesa humano conhecido como linfócito T auxiliar (principalmente T4 ou T CD4+) que normalmente encontra-se na corrente sanguínea e é responsável por toda a coordenação da defesa imunológica do organismo⁵. Com o sistema imunológico enfraquecido, a pessoa infectada fica mais vulnerável aos microorganismos (bactérias, protozoários, vírus e etc) causadores de algumas doenças oportunistas⁶. A doença é caracterizada por perda de peso acentuada, astenia e pela suscetibilidade a infecções⁷. Cerca de 70% dos portadores permanecem de duas a três décadas na chamada forma assintomática ou indeterminada da doença.

A transmissão do HIV pode ocorrer através da relação sexual, transfusão de sangue contaminado, secreção vaginal, leite materno, uso de drogas injetáveis, durante o período fetal ou perinatal e durante a amamentação⁸.

A confirmação dos primeiros casos de AIDS no Brasil também ocorreu na década de 80 (1982)⁹, em São Paulo. Como a doença foi identificada inicialmente em homossexuais do sexo masculino, foi associada a um castigo divino aos hábitos promíscuos dos gays. Nos jornais a doença era divulgada com o termo: doença dos 5H - Homossexuais, Hemofílicos, Haitianos, Heroinômanos (usuários de heroína injetável), Hookers (profissionais do sexo em inglês)¹⁰. Na mesma ocasião, heterossexuais, principalmente os hemofílicos, também foram atacados pelo HIV, via transfusões ou mesmo relações sexuais desprotegidas.

A AIDS tornou-se um problema de Saúde Pública que alcançou proporções pandêmicas⁹. Devido ao número elevado de pessoas infectadas pelo HIV, seu modo de transmissão e impacto na sociedade, tornou a AIDS uma das doenças mais pesquisadas do mundo¹¹. Ao longo década de 80, surgiram diversas organizações não governamentais voltadas para a divulgação das informações, principalmente para as pessoas infectadas pelo vírus HIV¹². As principais estratégias de prevenção são: a utilização de seringas e agulhas descartáveis, uso de preservativo durante as relações sexuais, uso de luvas para manipular feridas e líquidos corporais, testar previamente sangue e hemoderivados para transfusão. Além disso, as mães HIV-positivas devem usar antirretrovirais durante a gestação para prevenir a transmissão vertical e evitar amamentar seus filhos.

1.2. Números da AIDS no mundo e no Brasil

HIV/SIDA continua a ser um dos desafios mundiais em saúde pública, em particular nos países de baixa e média renda. Segundo dados da UNAIDS (2015), no ano de 2014, 36,9 milhões de pessoas viveram com o HIV e 17,1 milhões não sabiam que estavam com HIV. O número de pessoas vivendo com HIV continua a aumentar, esse fato pode ser justificado devido ao acesso que as pessoas infectadas tem a terapia anti-retroviral e como resultado estão vivendo mais tempo. Em junho de 2015, 15,8 milhões de pessoas tiveram acesso a terapia anti-retroviral⁶.

Apesar do número de novas infecções pelo HIV diminuírem, ainda há um elevado número de novas infecções por HIV e mortes relacionadas com a AIDS que ocorrem a cada ano. Em 2014, cerca de 2 milhões de pessoas foram infectadas com o HIV e 1,2 milhões de pessoas morreram de doenças relacionadas com a AIDS. Estima-se que 22 milhões de infetados não têm acesso ao tratamento de HIV, incluindo 1,8 milhões de crianças⁶.

Na África Subsaariana, estima-se que 1,4 milhões [1200000-1500000] de novas infecções pelo HIV ocorreram em 2014. Esse número equivale a uma queda de 41% desde 2000 - 2,3 milhões [2200000-2400000]. Já na América Latina, o número de novas infecções pelo HIV em 2014, 87 000 [70 000-100 000], foi 17% menor do que em 2000 - 100 000 [88 000-120 000].

Desde a década de 80 até junho de 2015, foram registrados no país 798.366 casos de AIDS no Brasil. Verifica-se que nos primeiros quinze anos da epidemia houveram 83.551 casos, com concentração mais acentuada no Sul e Sudeste. No período de 1995 a 2004, foram registrados 304.631 casos, verificando-se a expansão da concentração dos casos, principalmente, nas capitais da região Nordeste e Centro Oeste e Norte. Por sua vez, no período de 2005 a junho de 2015, foram registrados 410.101 casos, observando-se que a distribuição dos casos se expande para todo território nacional¹³. Foram registrados no Brasil ainda 519.183 (65,0%) casos de AIDS em homens e 278.960 (35,0%) em mulheres.

No Brasil, desde 2000 até junho de 2015, foram notificadas 92.210 gestantes infectadas com o HIV, a maioria destas residentes na região Sudeste (40,5%), seguida pelas regiões Sul (30,8%), Nordeste (15,8%), Norte (7,1%) e Centro-Oeste (5,7%). Em 2014, foram identificadas 7.668 gestantes no Brasil, sendo 35,1% na região Sudeste, 28,1% no Sul, 20,0% no Nordeste, 11,2% no Norte e 5,5% no Centro-Oeste. A taxa de detecção de gestantes com HIV no Brasil vem apresentando tendência de aumento nos últimos dez anos. Em 2005, a taxa observada foi de dois casos para cada mil nascidos vivos, a qual passou para 2,6 em 2014 (Figura2).

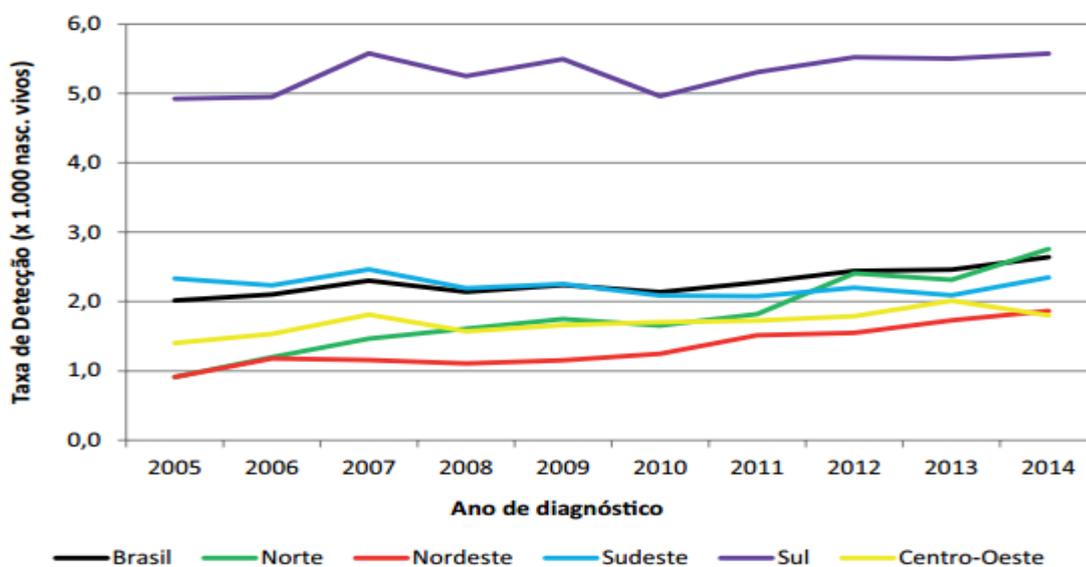


Figura 2 - Taxa de detecção de HIV em gestantes (por mil nascidos vivos) segundo região de residência e ano do parto. Brasil, 2005 a 2014.

Desde o início da epidemia de AIDS (1980) até dezembro de 2014 foram notificados 290.929 óbitos tendo como causa básica a AIDS, sendo a maioria na região Sudeste (61,0%), seguida do Sul (17,4%), Nordeste (12,3%), Centro-Oeste (5,0%) e Norte (4,2%). Em 2014, a distribuição proporcional dos 12.449 óbitos foi de 44,9% no Sudeste, 20,3% no Sul, 19,5% no Nordeste, 9,3% no Norte e 5,9% no Centro-Oeste¹³.

1.3. Ciclo da replicação viral do HIV

O HIV é um retrovírus com genoma RNA, da família Retroviridae. Devido à sua incapacidade de auto-reprodução (replicação), precisam infectar uma célula que servirá de hospedeira para a produção de novos vírus, ou seja, são parasitas intracelulares obrigatórios^{11; 14}. Para multiplicar-se, o vírus necessita de uma enzima denominada transcriptase reversa, responsável pela transcrição do RNA viral para uma cópia DNA, que pode, então, integrar-se ao genoma do hospedeiro. Quando entra no organismo humano, o vírus pode ficar silencioso e incubado por muitos anos e não apresentar nenhum sintoma¹⁵.

O HIV age no interior das células do sistema imunológico (responsável pela defesa do corpo), fazendo com que o vírus faça parte do seu código genético. Dessa forma, os alvos preferenciais de infecção do HIV nos humanos são células do sistema imunológico, destruindo os glóbulos brancos (linfócitos T CD4+). São esses glóbulos brancos que aprendem a memorizar, reconhecer e destruir os microorganismos estranhos que entram no corpo humano¹⁶.

O complexo glicoprotéico viral gp120-gp41 é usado pelo HIV para reconhecer e se ligar aos linfócitos¹⁷. Quando o HIV se liga a um receptor da célula CD4+, prende-se utilizando a subunidade de superfície gp120, provocando mudanças conformacionais nesta, possibilitando a fixação aos co-receptores CCR5 ou CXCR4.

A gp41 atua como um gancho e uma roldana (hook and pulley). À medida que se movimenta em direção aos receptores, dá um salto pra frente e penetra na membrana da célula humana – puxando o vírus na direção da célula desencadeando a fusão do vírus à membrana celular e a entrada do seu RNA e algumas enzimas importantes na célula hospedeira que serão utilizados para sua replicação na célula humana¹⁸ (Figura 3).

Com isso, o sistema de defesa vai pouco a pouco perdendo a capacidade de responder adequadamente, tornando o corpo mais vulnerável a doenças. Quando o organismo não tem mais forças para combater esses agentes externos, a pessoa começa a ficar doente mais facilmente e é nesse momento, que geralmente marca o início do tratamento com os medicamentos antirretrovirais, que combatem a reprodução do vírus.

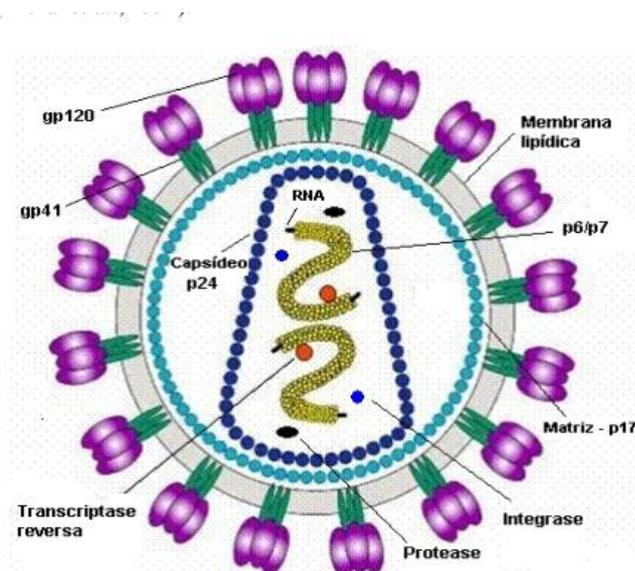


Figura3 - Organização estrutural do HIV-1 ¹⁹.

O ciclo replicativo do vírus inicia quando o HIV liga-se aos receptores CD4+ e co-receptores CXCR4 e CCR5 localizados na superfície dos linfócitos T auxiliar e libera seu nucleocapsídeo no interior da célula. Este se desfaz liberando as duas fitas de RNA e suas enzimas. Para que os genes do HIV entrem no DNA da célula hospedeira, o RNA viral tem primeiro de ser convertido em DNA. A enzima viral denominada de transcriptase reversa decodifica o material genético do HIV, ou seja, produz uma réplica de DNA de dupla cadeia no modelo do RNA original. A enzima integrase insere o DNA viral na célula hospedeira. O DNA do vírus fica integrado com o DNA humano, transformando a célula hospedeira numa "fábrica" de novos vírus. O RNA-m derivado do DNA viral usa os mecanismos celulares da célula hospedeira para produzir proteínas de vírus (proteínas centrais, proteínas de envelope, enzimas e proteínas reguladoras essenciais para a replicação do HIV). A enzima viral chamada

protease corta os blocos de construção das proteínas em partes menores, formando a estrutura da nova partícula do HIV. Na sequência, a nova partícula viral desenvolve-se na célula humana e sai desta, entrando na corrente sanguínea, podendo assim infectar outras células. Estima-se que aproximadamente 10,3 bilhões de novos vírions são formados diariamente em pessoas que não usam o HAART (terapia anti-retroviral altamente potente) (Figura 4). As novas partículas ainda estão imaturas quando entram na corrente sanguínea e, nesta fase, são incapazes de infectar outras células, tendo de passar por um processo de amadurecimento para se tornarem infecciosas. Normalmente, as células CD4 não sobrevivem à invasão do HIV. Desintegram-se devido ao elevado número de vírus germinados ou porque o sistema imunológico do corpo reconhece as proteínas de envelope viral na membrana da célula e destrói as células danificadas.

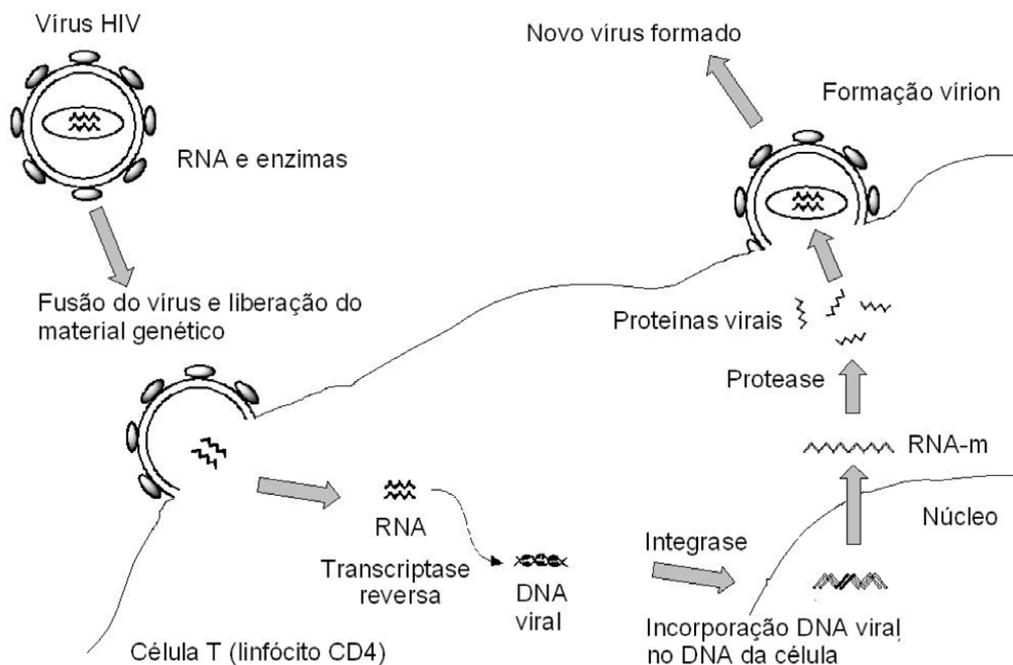


Figura 4 - Ciclo de vida do HIV. Figura extraída da referência²⁰.

1.4. Fármacos anti-HIV

Desde que a doença foi descoberta, pesquisadores vêm realizando estudos em busca de uma cura e avanços também no acesso à terapia antirretroviral. Os impactos sociais da AIDS são de extrema importância, devido ao aumento do número de infectados pelo HIV e pela letalidade da doença. Seus reflexos na economia também causam preocupações, pois na grande maioria dos casos, a doença atinge a população economicamente ativa, e os custos do tratamento são elevados.

Os medicamentos antirretrovirais surgiram na década de 1980, com o objetivo de atenuar a multiplicação do vírus no organismo da pessoa infectada²¹. Eles não matam vírus causador da AIDS, mas ajudam a evitar o enfraquecimento do sistema imunológico. Por isso, seu uso é fundamental para aumentar o tempo e a qualidade de vida de quem tem AIDS.

O tratamento com medicamentos antirretrovirais iniciou-se em 1986. A Zidovudina ou AZT foi o primeiro fármaco antirretroviral para tratar infecções do HIV medicamento. Foi aprovado pela FDA (U.S. Food and Drug Administration) dos USA em 19 de março 1987, para o tratamento da AIDS. Atualmente é combinado com outras drogas para evitar a mutação do vírus em formas resistentes ao AZT²²(Figura 5).

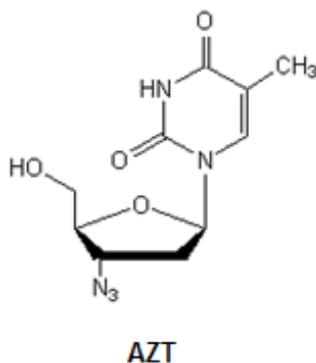


Figura 5 - AZT (3'-azido-2',3'-dideoximidocitidina), também conhecido por azidotimidina, zidovudina ou retrovir. Extraída da referência²³.

Desde 1996, o Brasil distribui gratuitamente o coquetel (HAART – Highly Active Antiretroviral Therapy) anti-HIV para todos que necessitam do tratamento(Lei 9.313)^{24; 25}. Segundo dados divulgados pelo Ministério da Saúde, em 2014, 22 mil pacientes fizeram o tratamento com o coquetel anti-HIV. O Brasil é referência mundial no combate ao vírus da AIDS. Hoje, 2 mil unidades de saúde, como hospitais públicos e postos de pronto-atendimento, oferecem essa medicação de graça.

O coquetel é composto de fármacos que podem desacelerar em até 100 vezes a produção do vírus. Dependendo do perfil do paciente, o tratamento pode incluir três ou mais medicamentos antiretrovirais concomitantes que atuam em diferentes momentos do ciclo de vida do HIV²⁶.

O tratamento com antiretrovirais reduzem as mortes e também o número de hospitalizações e custos de tratamentos associados às infecções oportunistas, como por exemplo: infecções recorrentes ocasionadas por fungos na pele (na boca e garganta), Tuberculose, Pneumonia, Pneumocistose, Neurotoxoplasmose, diarreia crônica há mais de trinta dias associada à perda de peso, Neurocriptococose, Citomegalovirose^{27; 28}.

Existem cinco classes de antiretroviral:

- Inibidores de transcriptase reversa análogos de nucleosídeos (ITRN);
- Inibidores de transcriptase reversa não análogos de nucleosídeos (ITRNN);
- Inibidores de protease (IP);
- Inibidores de integrase (II);
- Inibidores de fusão (IF)²⁰.

Apesar desses medicamentos não matarem o vírus do HIV, eles “protegem” sistema imunológico da pessoa infectada. Por este motivo, o seu uso é essencial, pois aumenta o tempo e a qualidade de vida de quem tem AIDS^{29; 30}.

Os ISTRN têm como princípio a atuação na enzima transcriptase reversa, age impedindo os vírus de fazer cópias de seus próprios genes. Ligam-se a cadeia de DNA que o vírus cria, causando mudanças estruturais de DNA tornando-a defeituosa. Com isso, o DNA viral incompleto não é capaz de realizar a replicação viral. São os medicamentos zidovudina, didanosina,

lamivudina, estavudina, zalcibatina, abacavir, emtricitabina, tenofovir e a combinação lamivudina/zidovudina³¹ (Figura 6).

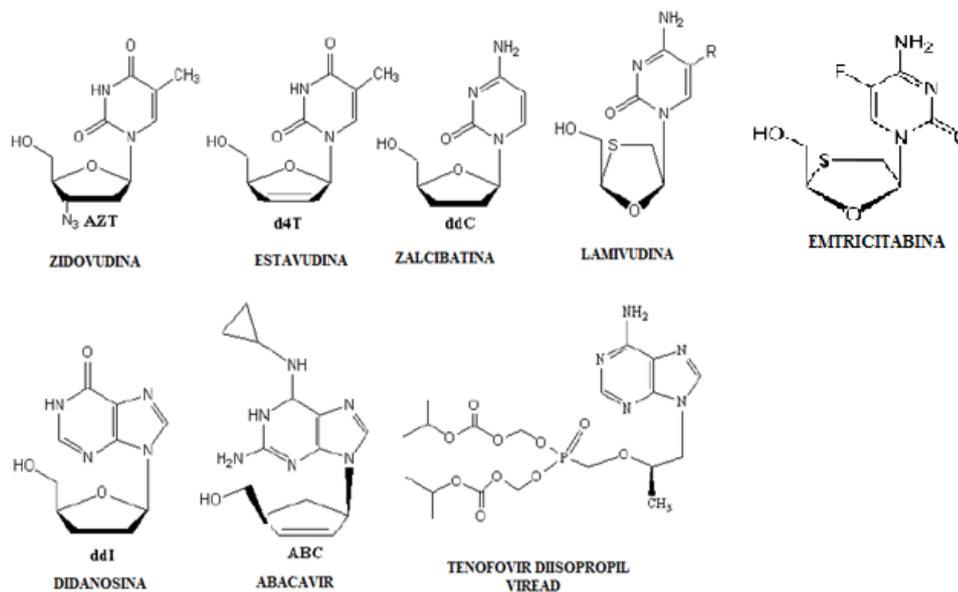


Figura 6 - Estruturas dos medicamentos IsTRN. Extraída da referência²³.

Semelhante a classe descrita anteriormente, os IsTRNN também agem na transcriptase reversa. Esses antiretrovirais bloqueiam a produção de HIV ligando-se à transcriptase reversa e, assim, evitam que a enzima converta o RNA do HIV em DNA³². São eles: efavirenz, nevirapina, delavirdina e etravirina (Figura 7).

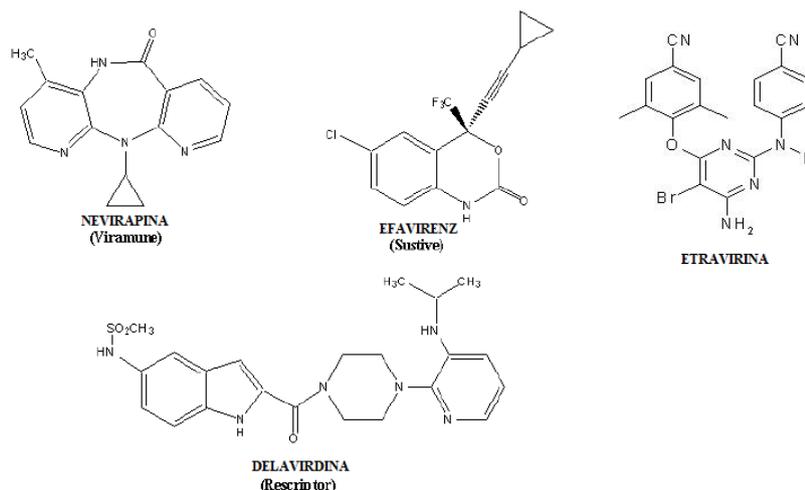


Figura 7 - Estruturas dos medicamentos IsTRNN. Extraída da referência²³.

Os IsP atacam no estágio em que o RNA e as proteínas virais são formados, pois se ligam à enzima protease e não permitem que essa enzima exerça a sua função³³. Com isso, são formadas partículas virais imaturas e não infecciosas e assim não se tornam funcionais. Os medicamentos desta classe utilizados são: indinavir, ritonavir, saquinavir, nelfinavir, amprenavir, lopinavir, atazanavir, darunavir, tipranavir (Figura 8).

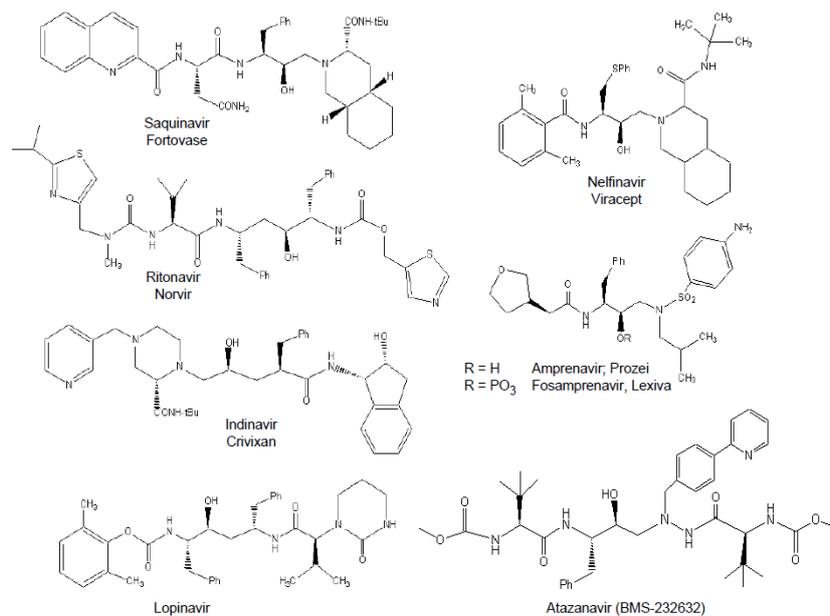


Figura 8 - Estruturas dos medicamentos IsP. Extraída da referência^{23; 34}.

Os inibidores da integrase impedem que o DNA viral, recém-formado, se integre ao DNA da célula no organismo humano através da enzima viral chamada integrase³⁵. O primeiro medicamento dessa classe, o raltegravir³⁴- N-[(4-fluorofenil)metil]-1, 6- diidro- 5- hidroxil-1- metil - 2 - [1 - metil-1-[(5-metil-1,3,4 -oxadiazol-2il) carbonil] amino] etil]-6-oxo-4-pirimidinocarboxamida (Figura 9), foi aprovado pela FDA em outubro de 2007 e pela Anvisa em janeiro de 2008 em combinação com outros fármacos²⁰.

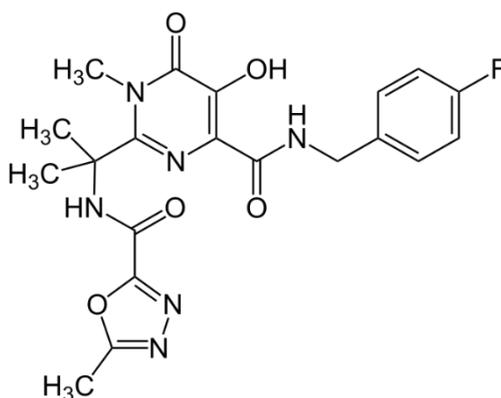


Figura 9 - Estrutura química do fármaco raltegravir. Extraída da referência³⁴.

Os antiretrovirais citados anteriormente atuam no vírus depois que ele consegue infectar a célula alvo. Esses medicamentos apresentam algumas limitações como efeitos colaterais adversos e resistência ao tratamento apresentada por alguns pacientes. O conhecimento científico sobre o vírus e sobre a resposta imunológica do ser humano evolui constantemente. A cada ano, há novos aspectos reveladores dessa interação vírus-homem. Paralelamente, o advento de novos fármacos antiretrovirais tem sido contínuo, quer das classes já existentes, quer de novas classes de medicamentos conhecidos como inibição de fusão (IF). Os IF impedem a replicação do vírus, pois não permitem a sua entrada nas células que possuem a molécula de CD4+ na superfície.

1.5. Inibidores de fusão

Os IF ou antagonista CCR5 apresentam uma nova abordagem no combate ao vírus por impedir de se alojar nas células CD4+ ao aderir a proteínas

que ficam do lado de fora do HIV. Quando o HIV entra em uma célula T, a primeira disfunção que provoca é na molécula CD4 do linfócito. Ainda hoje não foi descoberto claramente qual é o mecanismo pelo qual o HIV atinge e destrói os linfócitos. Há vários modelos para explicitar este mecanismo. O mais aceito é o da ligação intracelular entre o receptor CD4 da célula T e a proteína gp120 do HIV.

O vírus HIV apresenta uma bicamada lipídica de glicoproteínas, a gp41 e a gp120^{36,37}. A gp120 atua na primeira etapa do processo de infecção de uma nova célula pelo HIV-1. Esta se liga ao receptor CD4+, uma glicoproteína existente na superfície de alguns linfócitos T, macrófagos e outras células do sistema imunitário³⁸. Uma vez unido à CD4+, o HIV ativa as proteínas da superfície da célula alvo: CCR5 e CXCR4. Posteriormente, há o acoplamento da gp41 à célula para que o material genético entre na célula³⁹ (Figura 10).

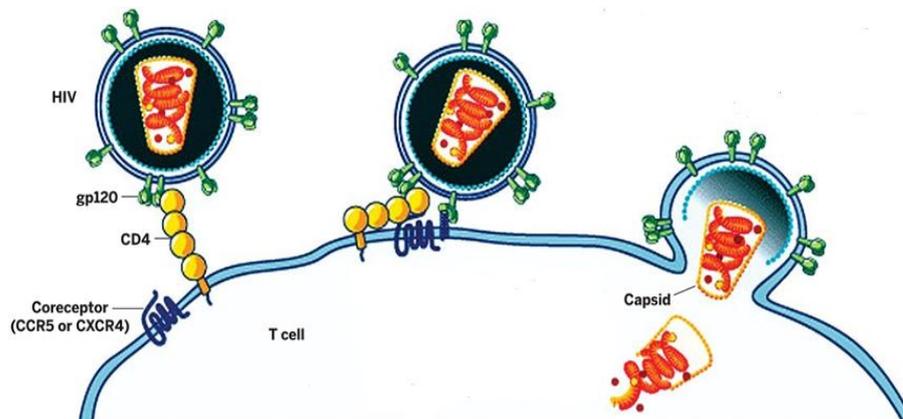


Figura 10 - Etapas da fusão entre o vírus HIV e a célula hospedeira, permitindo que o material genético viral seja introduzido na célula. Figura extraída da referência²³.

Atualmente há três tipos de inibidores de fusão:

a) Inibidores do processo de interação com a gp41

Esta classe de medicamentos impede que a glicoproteína gp41 entre em contato com a superfície celular, interferindo no rearranjo estrutural requerido

para o HIV invadir a célula⁴⁰. Esse mecanismo tem sido realizado utilizando-se os compostos T-20 e T-1249.

O inibidor T-20 (Enfuvirtude, Fuzeon®), é o primeiro medicamento dessa nova classe¹⁸(Figura 11). O T-20 é um polipeptídeo com fórmula e peso molecular $C_{204}H_{301}N_{51}O_{64}$ e 4492 g/mol, respectivamente. É constituído de 36 aminoácidos, que apresenta a seguinte sequência:CH₃CO-Tir-Tre-Ser-Leu-Ile-His-Ser-Leu-Ile-GluGlu-Ser-Gln-Asn-Gln-Gln-Glu-Lis-Asn-Glu-Gln-GluLeu-Leu-Glu-Leu-Asp-Lis-Trp-Ala-Ser-Leu-Trp-AsnTrp-Fenil-NH₂. T-20 interage com a gp41, impedindo a fusão do vírus com a membrana da célula.A constituição do Fuzeon é idêntica na membrana da gp41.

Em 2003, o T-20 foi aprovado pela FDA e nesse mesmo ano começou a ser comercializado nos EUA e Europa. Em 2004, devido à sua eficácia, o Fuzeon recebeu o prêmio Galien que é equivalente ao Nobel.

A terapia a base de Fuzeon® também apresenta algumas desvantagens, cada caixa custa em torno R\$ 73.000. O Fuzeon é considerado um dos medicamentos mais complexos já fabricados pela indústria farmacêutica devido à complexidade de sua síntese (são necessárias 106 etapas de síntese para a sua produção). Para a sua fabricação são necessários mais de 45 quilos de matérias-primas especiais. O alto preço final do medicamento vem da complexidade da produção, dos materiais empregados e dos altos custos dos testes clínicos a serem aplicados. O desenvolvimento do Fuzeon custou 614 milhões de dólares, sem incluir os gastos de marketing.Mais da metade dos custos deveu-se a realização dos testes clínicos. O resto foi gasto na instalação de um novo parque industrial e 1% apenas na pesquisa científica.

O valor, efeitos colaterais como cansaço, insônia e irritações locais causadas pelas injeções subcutâneas e a necessidade de baixa temperatura para a sua conservação estimularam a procura de novas substâncias.

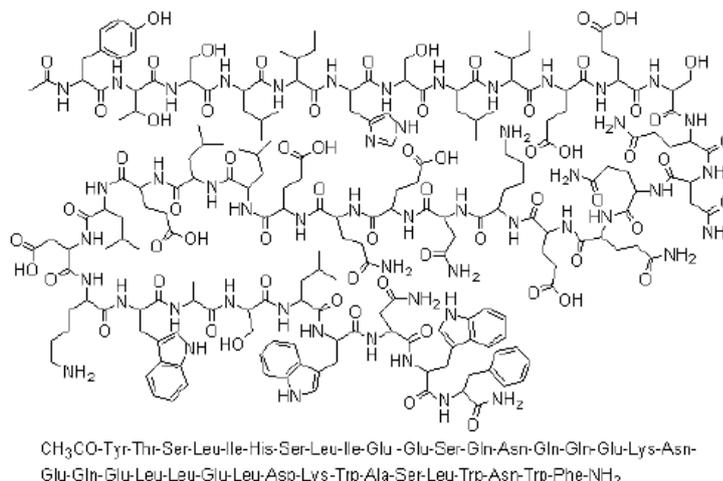


Figura 11 - Estrutura do Fuzeon^{®18}.

O T-1249 é a versão atualizada do T-20. É também é um peptídeo sintético composto por 39 aminoácidos e está sendo avaliado em testes clínicos I/II. Resultados preliminares indicam que este fármaco é cerca de 100 vezes mais ativo do que o T-20⁴¹.

b) Inibidores do processo de interação da gp120 com o CD4+

A fusão viral pode ser evitada, utilizando-se substâncias que inibem o acoplamento da gp120 e receptor CD4 das células do sistema imunológico⁴², como os anticorpos PRO-542 e BMS 80646.

Outro composto que possui afinidade pela gp120 é a Cianovirina[®]. A cianovirina é uma proteína presente em algas que é capaz de impedir a multiplicação do vírus HIV no corpo humano. Outra aplicação deste produto é como microbicida, que pode ser aplicada na vagina antes da relação sexual. Este composto é constituído pela a sequência de aminoácidos apresentada na Figura 12.

(H₂N)Leu-Gli-Lis-Fe-Ser-Gln-Thr-Cis-Tir-Asn-SerAla-Ile-Gln-Gli-Ser-Val-Leu-Thr-Ser-Thr-Cis-Glu-ArgThr-Asn-Gli-Gli-Tir-Asn-Thr-Ser-Ser-Ile-Asp-Leu-AsnSer-Val-Ile-Glu-Asn-Val-Asp-Gli-Ser-Leu-Lis-Trp-GlnPro-Ser-Asn-Fe-Ile-Glu-Thr-Cis-Arg-Asn-Thr-Gln-LeuAla-Gli-Ser-Ser-Glu-Leu-Ala-Ala-Glu-Cis-Lis-Thr-ArgAla-Gln-Gln-Fe-Val-Ser-Thr-Lis-Ile-Asn-Leu-Asp-AspHis-Ile-Ala-Asn-Ile-Asp-Ile-Asp-Gli-Thr-Leu-Lis-TirGlu(CO₂H).

Figura 12 - Composição da Cianovirina[®].

c) Inibidores do processo de interação da gp120 com os co-receptores CXCR4 e CCR5

Os co-receptores CCR5 e CXCR4 são proteínas presentes na superfície das células do sistema imunológico e são utilizadas para que ocorra a fixação do vírus⁴³. Alguns compostos têm mostrado bons resultados na inibição dos co-receptores, como por exemplo, Maraviroc, Aplaviroc, Vicriviroc, AMD3100 (ou JM3100), TAK 779, os anticorpos SCH-351125 e PRO-140^{18; 44} (Figura 13).

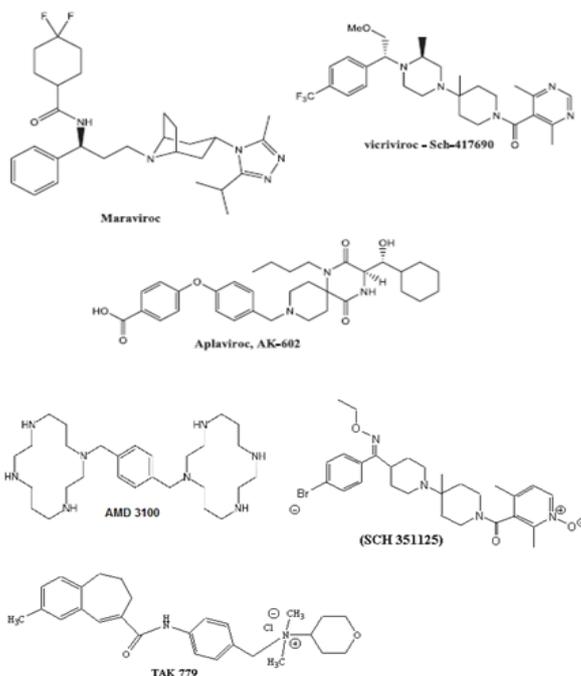


Figura 13 - Estrutura Inibidores do processo de interação da gp120 com os co-receptores CXCR4 e CCR5²³.

1.6.

Biciclos

O primeiro biciclo sintetizado foi JM1657⁴⁸, no qual os dois ciclos são interligados por dois carbonos. Com base na estrutura e resultados biológicos desse composto, foi produzido posteriormente o JM2763, JM2987, JM3100 (ou AMD3100)⁴⁹. De acordo com os testes realizados, o AMD3100 - [1,19-[1,4-phenylenebis (methylene)] - bis(1,4,8,11 tetrazacyclotetradecane) octahydrochloride dihydrate] - interage com o CXCR4 interferindo no processo inicial (entrada do vírus) do ciclo de replicação do HIV⁴⁵.

O AMD3100 é administrado por infusão intravenosa e foi aprovado para ensaios em humanos pela FDA dezembro de 2008 em pacientes com mieloma múltiplo (tipo de câncer que se desenvolve na medula óssea, pelo crescimento descontrolado de células plasmáticas), e também para uso em pacientes com linfoma e como anti-HIV. Por este motivo, o AMD3100 é classificado como inibidor de fusão e tem sido o protótipo no estudo de outros biciclos⁵⁰.

O AMD3100 é, comprovadamente, o antagonista mais específico para o receptor CXCR4, e o principal ponto de interação do AMD3100 com este receptor parece ser os resíduos de ácido aspártico, particularmente nas posições 171 e 262, localizados no lado extracelular do CXCR4. Esta interação é de natureza eletrostática entre o nitrogênio básico do anel (+) e o carboxilato (-)⁴⁵ (Figura14).

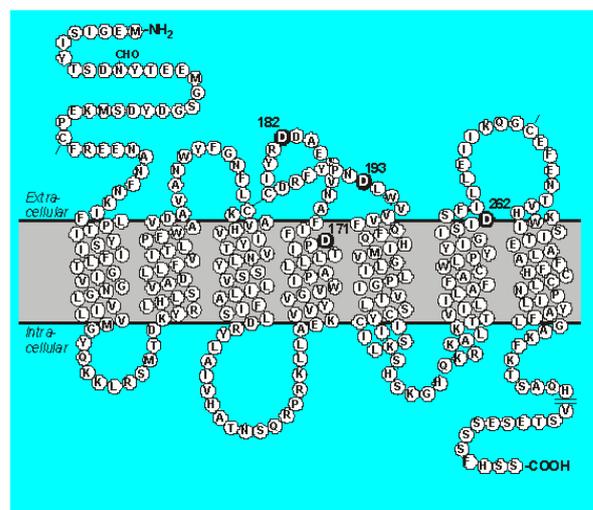


Figura 14 - Diagrama helicoidal da serpentina do receptor CXCR4. Extraída da referência⁴⁶.

Quando os biclos foram submetidos a testes anti-HIV observou-se que a interação com o CXCR4 está relacionada com a quantidade de átomos dos anéis laterais, com a distância entre esses anéis e também com o tipo de espaçador que os conectam. Como por exemplo, os compostos AMD3120 e AMD 2763 apresentam atividade notadamente menor que o AMD3100 por possuírem uma ponte alifática entre os anéis, ao invés do anel aromático. Já o AMD3390, apesar de apresentar um espaçador aromático, a distância entre os dois anéis laterais o tornou 6000 vezes menos ativos que o AMD3100⁴⁷. Alteração da disposição dos átomos de nitrogênio nas macrociclos também teve um efeito prejudicial sobre a potência anti – HIV. AMD6037 é menos ativo do que AMD3100. As estruturas dos biclos AMD3120, AMD 2763, AMD 3390 e AMD 3067 são apresentadas na Figura 15.

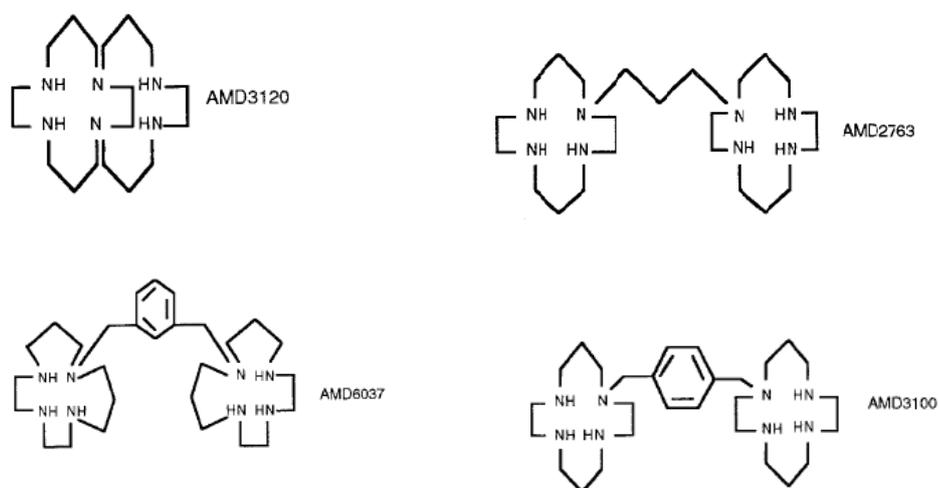


Figura 15 - Estruturas dos biclos AMD3120, AMD 2763, AMD6037, AMD3390, AMD3100.

Outro fator que interfere na atividade biológica dos biclos são os tipos de substituintes ligados ao anel aromático central. O AMD3068, AMD3196, AMD3128, AMD3203, AMD3207, AMD3208, AMD3209 (Figura 16)

apresentamatividade anti-HIV reduzida ou nenhuma quando comparada com AMD3100⁴⁷ (Tabela 1).

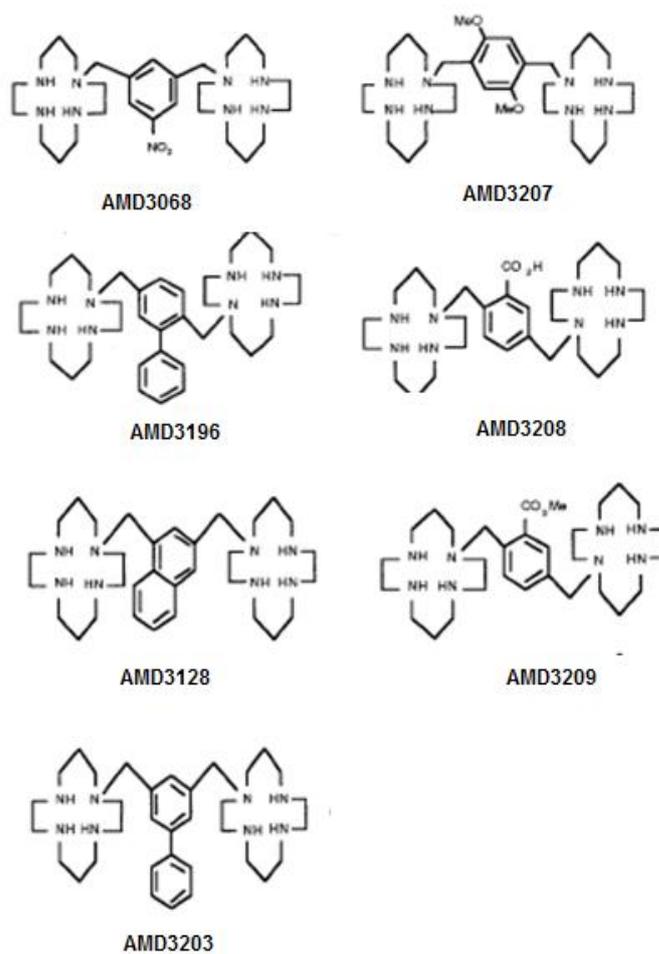


Figura 16 - Estrutura dos biclos AMD3068, AMD3196, AMD3128, AMD3203, AMD3207, AMD3208, AMD3209.

Tabela 1 - Atividade anti-HIV de alguns bicifos

Composto	EC ₅₀ ^a (µg/ml)						Resistência AMD310 (NL4-3)	CC ₅₀ ^b (µg/ml)
	NL4-3	AOM	RF	168.10 ^c	BaL ^d			
AMD2763	0,35	0,19	1,26	0,2	>25	>25	>250	
AMD3068	0,134	0,65	0,07	0,02	NT ^c	3,00	>250	
AMD3070	0,090	0,067	0,08	0,02	15	0,48	>250	
AMD3100	0,005	0,05	0,13	0,002	>25	0,41	>250	
AMD3109	0,100	0,05	0,08	0,24	>25	5,00	>250	
AMD3120	7,18	86,7	>250	6,0	>25	>50	>250	
AMD3128	0,20	0,22	0,36	0,24	>25	>25	>250	
AMD 3158	25,8	23,4	125	2,0	NT	>100	>250	
AMD3166	0,036	0,086	0,12	0,048	NT	0,68	>250	
AMD3196	0,134	0,34	0,39	0,24	>25	12,10	>250	
AMD3203	0,20	0,08	0,1	0,12	NT	0,42	>250	
AMD3207	0,020	0,03	0,07	0,01	NT	0,24	185	
AMD3208	>250	>10,0	>10	NT	NT	>250	>250	
AMD3209	0,81	0,87	1,4	1,2	NT	>25	>250	
AMD3390	30,4	5,6	>250	1,2	NT	>5	>250	
AMD3461	11,1	7,98	>250	6,0	NT	>50	>250	
AMD3462	0,008	0,028	0,08	0,048	NT	0,26	>250	
AMD3469	0,023	0,074	0,27	NT	NT	>1	>250	
AMD3479	0,007	0,015	0,023	<0,08	7	0,30	>250	
AMD6037	0,20	0,56	1,94	0,24	>25	>25	>250	
AMD6038	0,04	0,14	0,22	0,04	>25	2,65	>250	
SDF-1α	0,30	1,06	1,36	0,2	NT	>2,00	>250	

EC₅₀ - É a concentração do fármaco que induz metade do efeito máximo (EC₅₀) refere-se à concentração na qual uma droga, anticorpo ou toxina induz uma resposta na metade entre a taxa inicial e a máxima após um tempo especificado de exposição. É usada normalmente como medida da potência de uma droga.

CC₅₀ : 50 % de concentração citotóxica , ou a concentração do composto necessária para reduzir a viabilidade das células MT-4 por 50 % , tal como medido pelo ensaio MTT.

Os íons metálicos em metalofármacos podem interagir com os átomos doadores de um alvo biológico formando um complexo estável, melhorando assim a potência da droga e aumentando o tempo que o fármaco permanece ligado ao receptor. Resíduos de aspartato presente em CXCR4 estão associados à coordenação do íon metálico^{45; 48}. Propõe-se que uma ligação coordenada dos íons metálicos com os resíduos de aspartato expostos na superfície do receptor CXCR4. A geometria resultante dessa coordenação, controlada pela identidade do metal, favorece a rigidez e a estabilidade cinética frente à dissociação do complexo receptor – ligante⁴⁷ (Figura 17).

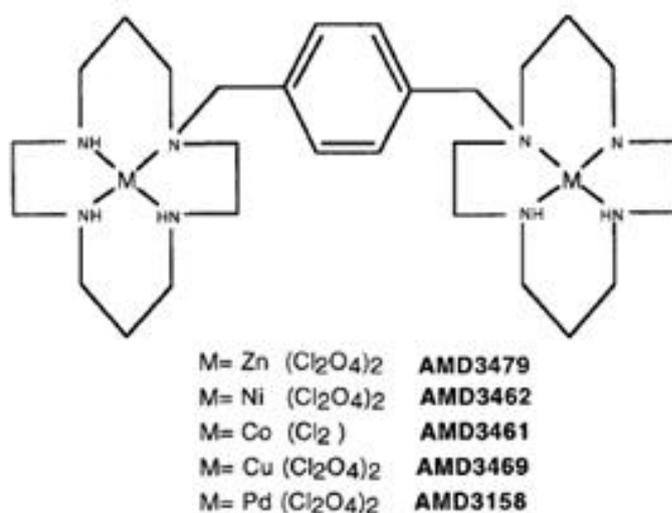


Figura 17 - Estrutura genérica dos complexos do AMD 3100⁴⁹.

Para os complexos de transição do AMD3100, a atividade depende do metal coordenado. O AMD3479 mostrou-se ligeiramente mais ativo que o AMD3100, já o AMD 3462 é tão ativo como o AMD3100. Os complexos de cobre e cobalto são menos ativos e o de paládio praticamente inativo (Tabela 2).

Tabela 2 - Atividade biológica dos complexos do AMD3100. Extraído da referência⁴⁷

Composto	EC ₅₀ ^a para HIV-1 (III B)	IC ₅₀ ^b 12G5 µg/ml	IC ₅₀ [Ca + +] I ^c
AMD3100 (Livre)	0,009	0,01	0,005
AMD3479 (Zn)	0,008	0,001	0,003
AMD3462 (Ni)	0,008	0,016	0,002
AMD3469 (Cu)	0,048	0,2	0,05
AMD3461 (Co)	0,74	0,5	0,6
AMD3158 (Pd)	68,62	12,5	70

1.7.

Hidrazonas

Devido aos bons resultados obtidos com os bicíclios, principalmente o AMD3100, este trabalho considerou-o um protótipo para a síntese de compostos classificados como di-hidrazonas. Hidrazonas representam uma classe de compostos orgânicos definidas pela presença do grupo funcional $R_1R_2C=N-NR_3R_4$ ⁵⁰. São sintetizadas por aquecimento através da reação de hidrazina ou hidrazida com aldeídos e cetonas em solventes como etanol, metanol, tetra-hidrofurano, butanol, ácido acético glacial e etanol⁵¹.

Estudos revelam que hidrazonas e várias hidrazonas substituídas estão associadas com um ampla aplicabilidade biológica tais como, analgésica⁵², anti-hipertensivos⁵³, anticonvulsivo⁵⁴, anti-inflamatório⁵⁵, anti-TB⁵⁶, anti-tumoral⁵⁷, anti-HIV⁵⁸, antimalárico⁵⁹, antidepressivo⁵² e vasodilatador⁶⁰. As propriedades biológicas das hidrazonas estão relacionadas a presença do farmacóforo $R_1R_2C=N-NH-CO$ ⁻⁵⁰, que desempenham um papel importante na química inorgânica, uma vez que podem formar complexos estáveis com a maioria dos metais de transição, que também são considerados compostos bioativos⁶¹.

Devido a estas características positivas das hidrazonas e tendo como modelo os bons resultados do *para*-biciclo AMD3100, foi planejado neste trabalho a síntese de nove diidrazonas e complexos de zinco (II). Os

espaçadores aromáticos utilizados foram os centros precursores 2,5-dimetoxitereftalaldeído, 2,5-diidroxitereftalaldeído e tereftalaldeído, os quais foram modificados em posições relativas *parap* por compostos biologicamente ativos como a hidrazida do ácido furânico, hidrazida do tiofênico, hidrazida do ácido isonicotínico.

Furano (C_4H_4O) e tiofeno (C_4H_4S) pertencem a uma classe de compostos heterocíclicos compostos contendo um anel de cinco membros. As suas estruturas são semelhantes ao do pirrol e constituem uma das importantes classes importantes de heterociclos (Figura 18). Furano e tiofeno apresentam uma variedade de ações, tais como inseticida, anti-bactericida, anti-fungo, anti-viral, anti-oxidante⁶². Ambos heterocíclicos podem ser ligados a vários outros sistemas heterocíclicos que vão dar origem a novos compostos, os quais podem exibir uma ampla gama de efeitos biológicos, e toxicidade reduzida⁶².

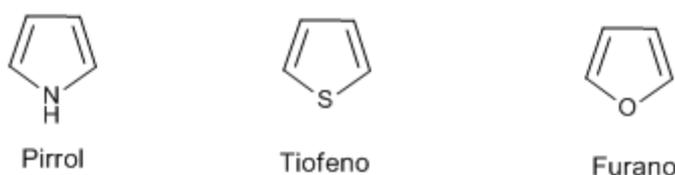
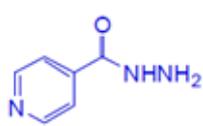


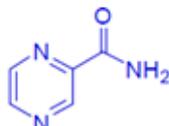
Figura 18 - Estruturas do pirrol, tiofeno e furano.

A hidrazida do ácido isonicotínico (isoniazida, INH) pertence ao grupo da primeira linha de drogas antituberculose⁶³. INH ($C_6H_7ON_3$) é uma droga antibacteriana que tem sido utilizada para evitar e para tratar a tuberculose (TB) desde a década de 1950⁶⁴. Foi a droga mais potente de uma série de compostos baseados em hidrazidas de ácido carboxílico. A TB é uma doença infecciosa causada por uma bactéria, *Mycobacterium tuberculosis*, o bacilo de Koch. Uma vez que a infecção é adquirida, geralmente permanece dormente nos pulmões por vários anos. Mais tarde, a infecção pode tornar-se ativa nos pulmões e, por vezes, se propaga por todo o corpo. Devido à resistência, a INH deve ser sempre associada a outros tuberculostáticos como a rifampicina (RF), etambutol (ETB) e pirazinamida (PZA)⁶⁵ (Figura 19). A utilização da INH provoca vários efeitos colaterais indesejáveis e pode até causar danos irreversíveis no fígado. Esse fato, aliado a possibilidade dos microorganismos desenvolver

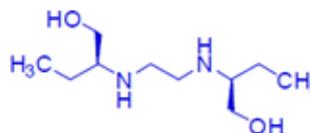
resistência contra estas drogas, incentivou a busca de novos compostos com efeitos terapêuticos.



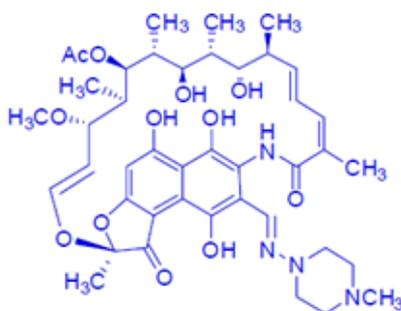
Isoniazida



**Pirazinamida
(PZA)**



Etambutol



Rifampicina

Figura 19 - Estrutura dos tuberculostáticos.

A Organização Mundial da Saúde (OMS) estima que um terço da população mundial está infectada. O risco de desenvolver tuberculose (TB) é estimada em entre 26 e 31 vezes maior em pessoas vivendo com HIV do que entre aqueles sem infecção pelo HIV. Em 2014, havia 9,6 milhões de novos casos de TB, dos quais 1,2 milhões estavam entre as pessoas que vivem com o HIV. A Organização Mundial de Saúde (OMS) recomenda a utilização de 300mg de INH por dia ao longo de seis meses, aos infectados (crianças, adolescentes e adultos) com HIV como proliferativo para TB⁶⁶.

2 Objetivos de trabalho

Na tentativa de se descobrir novas substâncias inibidoras de fusão com potenciais aplicações biológicas no tratamento do HIV/AIDS, e também da tuberculose como infecção oportunista, propomos neste trabalho de investigação:

1. O planejamento, síntese e caracterização de nove diidrazonas simétricas, derivadas das hidrazidas dos ácidos furânico, tiofênico e isonicotínico, contendo nitrogênios e oxigênios como átomos doadores e três diferentes centros precursores;
2. A preparação e caracterização de complexos binucleares inéditos de Zn(II) a partir das diidrazonas sintetizadas nesse trabalho;
3. A realização de estudos espectroscópicos para as diidrazonas e complexos obtidos;
4. A avaliação preliminar dos compostos orgânicos sintetizados através de uma análise farmacológica teórica (Lipinski, toxicidade e metabolismo) das nove diidrazonas.

3

Procedimento experimental

3.1.

Materiais e Métodos

3.1.1.

Solventes e reagentes

Os seguintes reagentes e solventes empregados nas sínteses e análises foram adquiridos de fontes comerciais e utilizados sem qualquer tipo de purificação prévia ou tratamento adicional.

Solventes

1,4-dioxano, ácido clorídrico concentrado, ácido sulfúrico concentrado, acetona PA, clorofórmio, ácido acético glacial, ácido bromídrico PA, metanol, metanol deuterado, dimetilsulfóxido deuterado.

Reagentes

1,4-dimetoxibenzeno, formaldeído, cloreto de sódio, urotropina, isoniazida, tereftalaldeído, hidróxido de sódio, hidrazida do ácido furânico, hidrazida do ácido tiofênico, isoniazida, acetato de zinco(II) diidratado.

3.2.

Instrumentação e metodologia

Análise elementar

A determinação do teor de carbono, hidrogênio e nitrogênio para os intermediários, ligantes e complexos sintetizados foi realizada em um analisador

CHN modelo Flash EA 1112 da ThermoElectron Corporation, no Laboratório de Caracterização Química – Departamento de Química – PUC-Rio.

Para os complexos de coordenação, a determinação dos teores de metais foi feita em um espectrômetro de ICP-OES, modelo Optima 7300 DV, Perkin-Elmer, no LABSPECTRO, em parceria com a Profa. Dra. Tatiana Dillenburg Sain't Pierre (Departamento de Química da PUC-Rio). As soluções foram preparadas com 20 mg de cada complexo. A abertura das amostras foi feita adicionando-se 2 mL de ácido nítrico 65% e diluindo-se com água destilada até 50 mL.

Temperatura de fusão

Os pontos de fusão foram medidos utilizando-se um aparelho da Microquímica Equipamentos LTDA, modelo MQAPF - 302.

Difração de raios X em monocristal

As determinações estruturais por difração de raios X em monocristal do composto obtido na forma cristalina foram realizadas pela Dra. Maria Clara Ramalho Freitas, sob supervisão do Prof. Dr. Jackson A. L. C. Resende, no Departamento de Física da Universidade Federal Fluminense. A análise foi realizada em um difratômetro Bruker D8 Venture a temperatura ambiente (298 K) equipado com tubo de molibdênio (Mo-K α , $\lambda = 0,71073 \text{ \AA}$). O cristal foi fixado a um goniômetro Kappa CCD e as reflexões foram coletadas usando um detector PHOTON 100. A coleta dos dados e o refinamento dos parâmetros da célula unitária foram realizados com o programa Bruker Instrument Service APEX 2 v.4.2.2. Os dados de integração foram trabalhados com o programa SAINT. A correção de absorções empíricas multicam envolvendo reflexões equivalentes foi realizada com o programa SADABS. A estrutura cristalina foi resolvida por métodos diretos com a coleta, redução dos dados e refinamento das células foram realizadas com o programa CrysAlis RED® (Oxford Diffraction Ltd., version 1.171.32.38)⁶⁷. As estruturas foram resolvidas e refinadas usando-se o programa SHELXL-2013 e os átomos que não eram de hidrogênio foram refinados anisotropicamente pelo método dos mínimos quadrados de matriz completa em F2 usando também esse programa. As posições a respeito dos átomos de hidrogênio foram restritas a valores de distância de difração neutra.

Espectroscopia vibracional (Infravermelho e Raman)

Os espectros de absorção na região do infravermelho médio (4000 a 400 cm^{-1}) foram obtidos em um espectrofotômetro Perkin-Elmer, modelo Spectrum 100 FT-IR 2000, no Laboratório de Biocombustíveis (LABIO) – Departamento de Química – PUC-Rio. As amostras sólidas foram analisadas por amostragem em pastilha de KBr (grau espectroscópico).

Os espectros Raman das amostras sólidas das diidrazonas foram feitos em um espectrofotômetro equipamento Perkin - Elmer Raman Station 400 Series, utilizando-se frequência de excitação igual a 780 nm. Os espectros foram obtidos com as amostras em estado sólido, com resolução de 4 cm^{-1} e 20 scans.

Ressonância magnética nuclear de ^1H

Os espectros RMN de ^1H (400 MHz) foram obtidos em um espectrômetro Bruker Avance III HD-400 (9,4 T, 400 MHz para núcleos de ^1H), usando-se uma sonda de 5 mm, na Central Analítica – Departamento de Química – PUC-Rio. Foi utilizado DMSO- d_6 como solvente para as análises. A calibração do espectro foi feita com o pico de solvente residual como referência (2,50 ppm). O tratamento dos espectros foi feito por meio do programa ACD LABS^{®68}. Experimentos 2D (COSY) também foram realizados.

Espectroscopia eletrônica (UV-vis)

Os espectros eletrônicos na região do UV-vis foram obtidos em um espectrofotômetro Varian, modelo Cary 50 Scan, no Laboratório de Síntese Inorgânica – Departamento de Química – PUC-Rio. As análises foram realizadas em solução de DMSO (concentração de $1,0 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$), em cubeta de quartzo com caminho óptico de 1,0 cm, à temperatura ambiente.

Termogravimetria

As análises termogravimétricas dos compostos foram realizadas em analisador Perkin-Elmer, modelo Pyris1 TGA, em atmosfera de nitrogênio, na faixa 20-900°C de temperatura, com taxa de aquecimento de 10 $^{\circ}\text{C min}^{-1}$. As

análises foram efetuadas no Laboratório de Biocombustíveis (LABIO)– Departamento de Química – PUC-Rio.

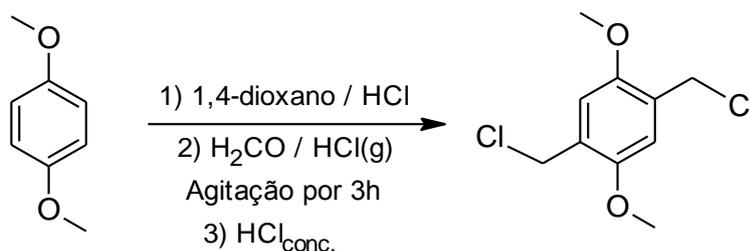
Análise farmacológica *in silico*

A análise farmacológica *in silico* constitui um estudo teórico de significativa importância quando se visa ao desenvolvimento de novos agentes terapêuticos, já que ela prevê as características farmacológicas e farmacocinéticas de novas moléculas com possíveis ações terapêuticas. Neste trabalho, fez-se a análise *in silico* para as diidrazonas em colaboração com o ex-aluno de doutorado de nosso grupo de pesquisa Wellington da Silva Cruz. Foram utilizados três programas computacionais, a saber, o SirisProperty Explorer⁶⁹ para a obtenção dos parâmetros log P, log S, massa molar, druglikeness, drug-score e toxicidade; Wavefunction Spartan 10⁷⁰ para os parâmetros HBA, HBD e PSA e SMARTCyp 2.4.2⁷¹ para a análise de metabolismo.

3.3. Síntese dos precursores

Para a preparação das diidrazonas desejadas, escolheu-se um protocolo que envolve a síntese de dois diferentes centros precursores simétricos contendo a função aldeído: 2,5-dimetoxitereftalaldeído⁷² e 2,5-diidroxitereftalaldeído⁷³, obtidos a partir do precursor 2,5-bis(clorometil)-1,4-dimetoxibenzeno⁷³. Este composto foi, por sua vez, preparado a partir do composto 1,4-dimetoxibenzeno.

3.3.1. Síntese do precursor 2,5-bis(clorometil)-1,4-dimetoxibenzeno



Para a síntese do intermediário 2,5-bis(clorometil)-1,4-dimetoxibenzeno montou-se, dentro de uma capela de exaustão, um sistema com três balões: dois de 500 mL (balões 1 e 2), e um outro, bitubulado, de 2000 mL (balão 3). Os balões foram presos aos suportes e conectados com borrachas, sendo que na borracha que leva ao balão 3 foi encaixada uma pipeta Pasteur (Figura 20).



Figura 20 - Montagem para a síntese do 2,5-bis(clorometil)-1,4-dimetoxibenzeno.

No balão 3, foram dissolvidos 103 g de 1,4-dimetoxibenzeno (0,750 mol) em uma mistura de 600 mL de dioxano e 100 mL de ácido clorídrico concentrado. A solução contida no balão 3 foi mantida sob agitação à temperatura ambiente.

No balão 1, foram adicionados 45g de NaCl sobre uma solução aquosa de H_2SO_4 (para a produção de gás HCl). O balão 1 foi acoplado a uma manta de aquecimento e, em poucos minutos, observou-se o desprendimento de bolhas da solução nele contida e o quase imediato borbulhamento de gás HCl no balão 3 (Figura 21). O balão 2 atua apenas como trap de segurança.

Em seguida, com o auxílio de uma pipeta Pasteur, o formaldeído (38%, 160 g, 2,0 mol) foi gotejado sobre a solução do balão 3, sob agitação constante, em intervalos de dez minutos contados a partir do início do borbulhamento do gás HCl. Após a adição de todo o formaldeído, a solução foi mantida sob agitação por três horas à temperatura ambiente. Por último, foram gotejados 450 mL de ácido clorídrico concentrado. Meia hora após a adição do ácido, foi observado um precipitado branco na solução do balão 3 (Figura 22).



Figura 21 - Borbulhamento de gás HCl no balão de reação 3.

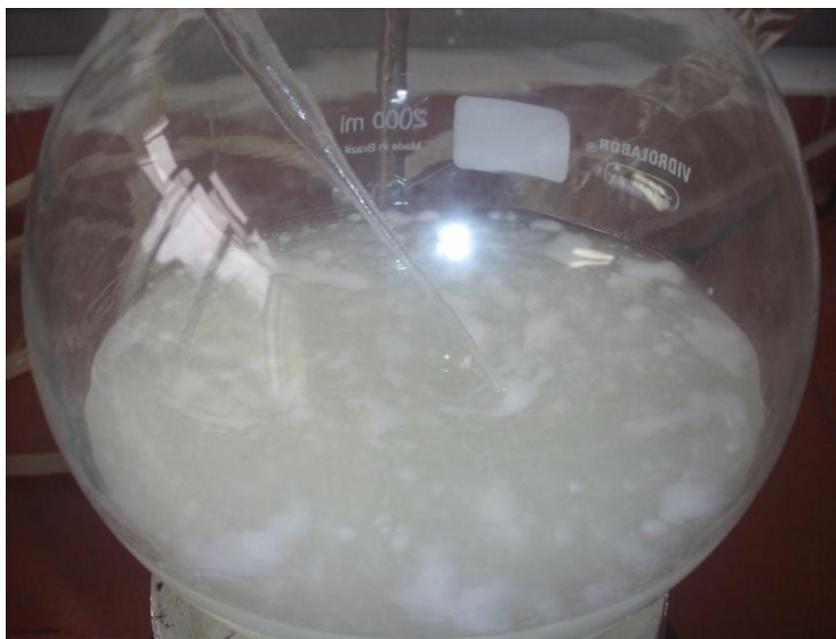


Figura 22 - Precipitado observado no balão 3 após a adição de HCl.

Este sólido foi separado por filtração em funil de Büchner, lavado com alíquotas de água destilada gelada e seco sob vácuo. O produto foi solubilizado

em quantidade mínima de acetona à quente e deixado em banho de gelo para recrystalizar. O composto purificado foi filtrado, lavado uma vez com acetona fria e seco à vácuo. Isolaram-se 39,3 g (0,17 mol, 235,2 g mol⁻¹, rendimento de 23%) do precursor 2,5-bis(clorometil)-1,4-dimetoxibezeno (C₁₀H₁₂Cl₂O₂), como um sólido branco (Figura 23). p.f.: 164°C, de acordo com o valor da literatura⁷². Análise elementar - Porcentagens encontradas: C 52,8; H 5,3. Calculadas com base na fórmula C₁₀H₁₂Cl₂O₂: C 51,1; H 5,2.

IV(KBr):3050, 3019, 2966, 2938, 2837, 1512, 1464, 1432, 1409, 1319, 1259, 1224, 1179, 1136, 1041, 913, 877, 736, 680, 609, 475 cm⁻¹.

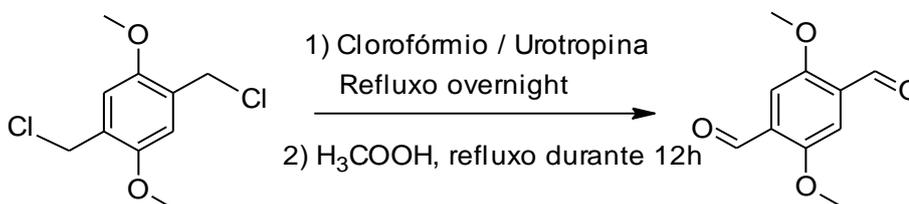
RMN de ¹H(DMSO-d₆, 300 MHz): 3,78 ppm (s, 6H, -OCH₃); 4,67 ppm (s, 4H, -CH₂Cl); 7,12 ppm (s, 2H, anel aromático).

OBSERVAÇÃO: Os espectros de IV e RMN de ¹H do 2,5-bis(clorometil)-1,4-dimetoxibezeno serão apresentados em anexo do presente trabalho.



Figura 23 - 2,5-bis(clorometil)-1,4-dimetoxibezeno.

3.3.2. Síntese do 2,5-dimetoxitereftalaldeído



Este centro precursor foi preparado em três etapas sintéticas, conforme descrito na literatura. Na primeira etapa, foram dissolvidos 24,1 g (0,10 mol) de 2,5-bis(clorometil)-1,4-dimetoxibezeno em 200 mL de clorofórmio, em um balão de reação de 500 mL. Adicionou-se então, lentamente, 30,0 g (0,21 mol) de urotropina, sob agitação constante, e a solução resultante foi aquecida até o refluxo, o qual foi mantido durante uma noite. Ao final desta primeira etapa, após deixar a mistura esfriar até a temperatura ambiente, o solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi solubilizado em 320 mL de uma solução de ácido acético 50%. Esta solução foi refluxada por 12 horas.

Na última parte do processo, 25 mL de HCl concentrado foram gotejados sobre a solução, a qual foi refluxada por mais 8 horas, à temperatura de 120°C. Após resfriamento, foi observada a formação de um precipitado amarelo, que foi filtrado em funil de Büchner, lavado com água e etanol gelados e seco sob vácuo.

Ao final de todo o processo, foram obtidos 1,61 g (8,3 mmol, 194,2 g mol⁻¹, rendimento de 8,3%) de 2,5-dimetoxitereftalaldeído (C₁₀H₁₀O₄), como um sólido amarelo fluorescente (Figura 24). p.f.: 207 °C, em concordância com o valor da literatura⁷². Análise elementar - Porcentagens encontradas: C 61,9; H 5,2. Calculadas com base na fórmula C₁₀H₁₀O₄: C 61,9; H 5,2.

IV (KBr): 3435, 3069, 3048, 2992, 2953, 2932, 2870, 2833, 1679, 1503, 1483, 1466, 1408, 1398, 1302, 1131, 1042, 878, 660 cm⁻¹.

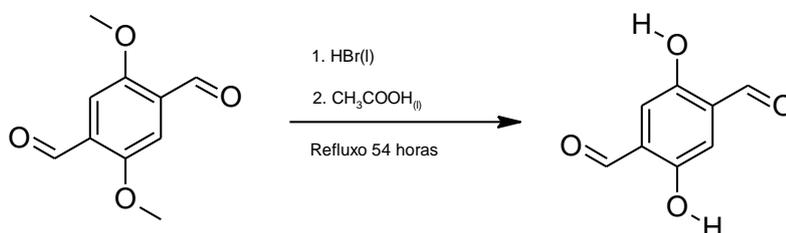
RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz): 3,93 ppm (s, 6H, -OCH₃); 7,44 ppm (s, 2H, anel aromático); 10,48 ppm (s, 2H, -CHO).

OBSERVAÇÃO: Os espectros de IV e RMN de ^1H do 2,5-dimetoxitereftaldeído serão apresentados em anexo do presente trabalho.



Figura 24 - 2,5-dimetoxitereftaldeído.

3.3.3. Síntese do 2,5-diidroxitereftaldeído



O 2,5-dimetoxitereftaldeído (1,61 g, 8,3 mmol) foi dissolvido em uma mistura de ácido acético glacial (100mL) e ácido bromídrico (48%, 80mL) e em seguida foi refluxada por 54 horas. Posteriormente, o solvente foi evaporado até a precipitação de um sólido marrom. Este sólido foi separado por filtração em

funil de Büchner e recristalizado, aquecido, em quantidade mínima de tolueno. Após o resfriamento do sistema, obteve-se um sólido marrom, que foi filtrado, lavado com tolueno gelado e seco sob vácuo (Figura 25).

Foram obtidos 0,21g (1,3 mmol, 166,1g mol⁻¹) do composto 2,5-diidroxitereftalaldeído, com rendimento igual a 16%. Análise elementar - Porcentagens encontradas: C 56,9; H 3,7, Calculadas com base na fórmula C₈H₆O₄: C 57,8; H 3,6.p.f.: 259°C (p.f.literatura: 258-260°C⁷²).



Figura 25 - 2,5-diidroxitereftalaldeído.

IV (KBr):3470, 3281, 3052, 2921, 2886, 2857, 1670, 1481, 1392, 1352, 1282,1186, 1133, 1017, 889, 833, 795, 760, 678, 619, 513 cm⁻¹.

RMN de ¹H(DMSO-*d*₆, 300 MHz): 10,35 ppm(s, 2H, -CHO); 10,15 ppm(s, 2H, -OH fenol); 7,22 ppm (s, 2H, anel aromático).

OBSERVAÇÃO: Os espectros de IV e RMN de ¹H do 2,5-diidroxitereftalaldeído será apresentado em anexo do presente trabalho.

3.4. Sínteses das diidrazonas

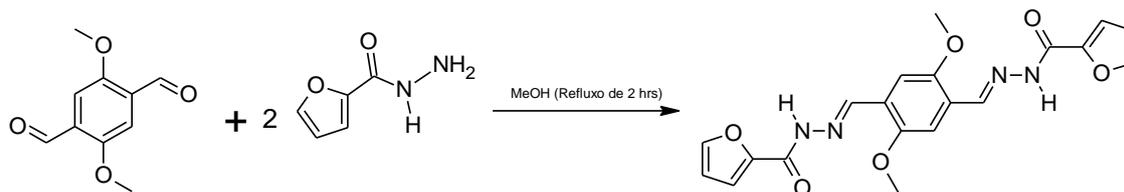
3.4.1. Procedimento geral da síntese de obtenção das diidrazonas

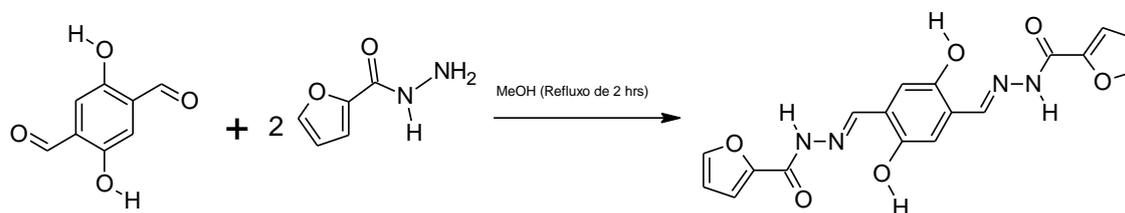
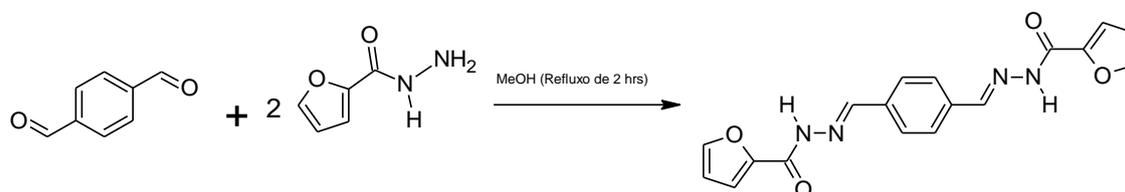
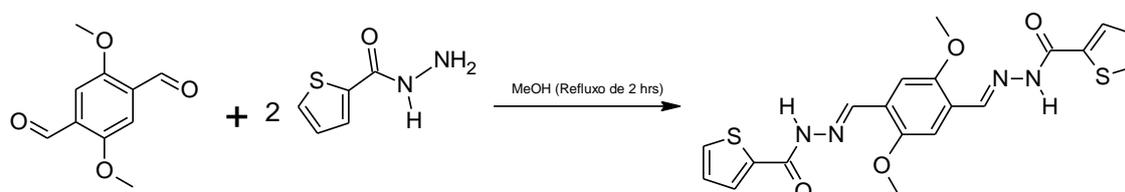
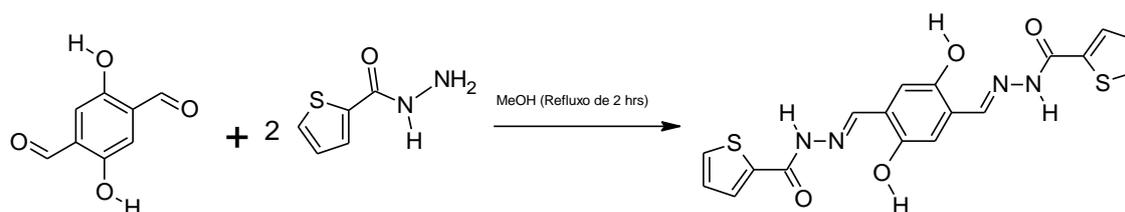
Todas as sínteses das diidrazonas foram realizadas de forma semelhante através da utilização dos centros precursores com função aldeído (2,5-dimetoxitereftalaldeído, 2,5-diidroxitereftalaldeído e tereftalaldeído) e braços pendentes contendo o grupo funcional hidrazida (hidrazida do ácido furânico, hidrazida do ácido tiofênico e isoniazida), através de reações de condensação.

Primeiramente, foi solubilizado em um balão de reação de 50 mL, 0,5mmol do centro precursor em aproximadamente 10 mL de metanol mantido em agitação constante. Logo em seguida, a solução do braço pendente (dois equivalentes, 1mmol) previamente preparada em um béquer foi gotejada sobre o centro precursor. A mistura foi refluxada por duas horas e ao término da reação, o precipitado formado foi filtrado em funil de Büchner e lavado com metanol gelado. A solução mãe foi transferida para um béquer de 40 mL, onde ficou em repouso para que, com a evaporação gradual do solvente, uma maior quantidade do produto pudesse precipitar, aumentando assim o rendimento. Essa quantidade adicional de produto foi filtrada em papel e lavada com pequenas quantidades de metanol gelado. A Tabela 3, 4 e 5 apresentam algumas informações analíticas, características físicas e rendimentos das diidrazonas, respectivamente.

Abaixo estão os esquemas das sínteses realizadas para as nove diidrazonas obtidas:

L1: 2,5-dimetoxitereftalaldeído bis(furano-2-carbonil-hidrazona)



L2:2,5-diidroxitereftaldeído bis(furano-2-carbonil-hidrazona)**L3:Tereftaldeídobis(furano-2-carbonil-hidrazona)****L4:2,5-dimetoxitereftaldeído bis(tiofeno-2-carbonil-hidrazona)****L5:2,5-diidroxitereftaldeído bis(tiofeno-2-carbonil-hidrazona)**

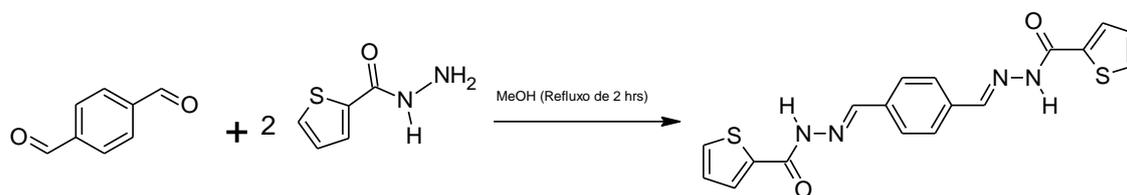
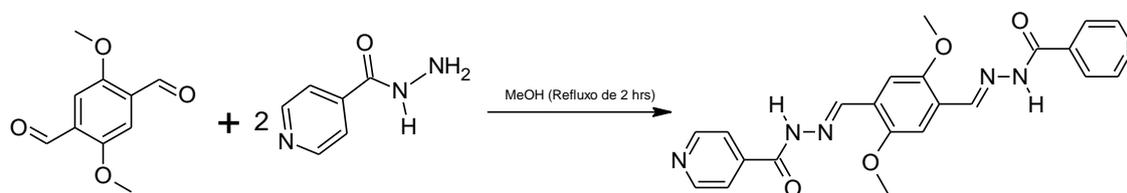
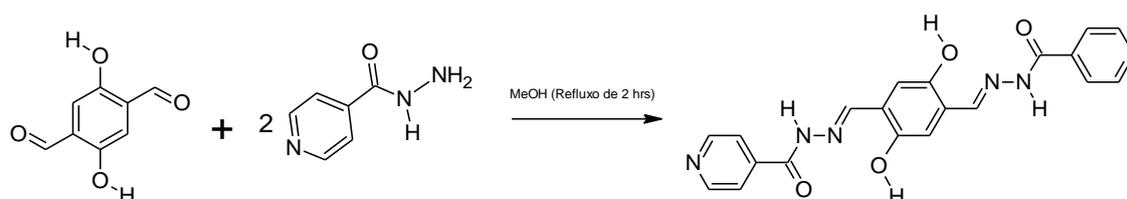
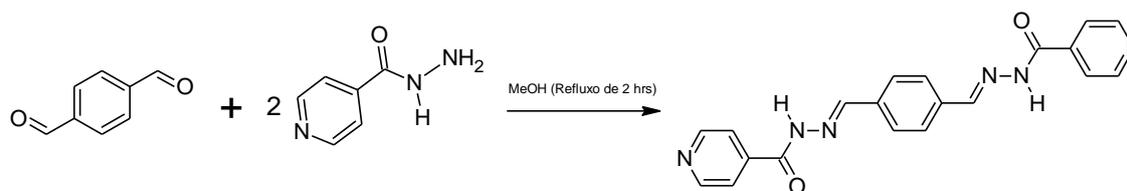
L6:Tereftaldeídobis(tiofeno-2-carbonil-hidrazona)**L7:2,5-dimetoxitereftaldeído bis(isonicotinoíl-hidrazona)****L8:2,5-diidroxitereftaldeído bis(isonicotinoíl-hidrazona)****L9:Tereftaldeídobis(isonicotinoíl-hidrazona)**

Tabela 3 - Dados analíticos das diidrazonas

Diidrazona	Fórmula Molecular	MM (g mol ⁻¹)	% Encontrada (% Calculada)			
			Carbono	Hidrogênio	Nitrogênio	Enxofre
L1	C ₂₀ H ₁₈ O ₆ N ₄	410,4	58,2 (58,5)	4,8 (4,4)	13,2 (13,7)	---
L2	C ₁₈ H ₁₄ O ₆ N ₄	382,3	54,6 (56,5)	3,8 (3,6)	14,0 (14,6)	---
L3	C ₁₈ H ₁₄ O ₄ N ₄	350,3	61,0 (61,7)	4,2 (4,0)	15,4 (15,9)	---
L4	C ₂₀ H ₁₈ O ₄ N ₄ S ₂	442,5	54,3 (54,3)	4,1 (4,1)	12,8 (12,7)	14,2 (14,5)
L5	C ₁₈ H ₁₄ O ₄ N ₄ S ₂	414,3	52,1 (52,2)	3,5 (3,4)	13,5 (13,5)	15,6 (15,5)
L6	C ₁₈ H ₁₄ O ₂ N ₄ S ₂	382,5	56,6 (56,6)	3,7 (3,6)	14,6 (14,6)	16,6(16,8)
L7	C ₂₂ H ₂₀ O ₄ N ₆	432,4	60,6 (61,1)	4,6 (4,7)	19,7 (19,4)	---
L8	C ₂₀ H ₁₆ O ₄ N ₆	404 + 4H ₂ O	50,2 (50,4)	5,5 (5,1)	17,3 (17,6)	---
L9	C ₂₀ H ₁₆ O ₂ N ₆	372,4	64,6 (64,5)	4,3 (4,3)	22,8(22,6)	---

Tabela 4 - Características físicas das diidrazonas

Diidrazona	Cor	Ponto de fusão (°C)	Ponto de fusão (°C) Literatura
L1	Amarelo	315-317	>300
L2	Amarelo	325-326	-----
L3	Branco	317-319	-----
L4	Amarelo	357-358	-----
L5	Amarelo	317-318	-----
L6	Amarelo	346-347	-----
L7	Amarelo	302-303	>300
L8	Marrom	393-394	-----
L9	Branco	384-385	>300

Tabela 5 - Rendimentos das diidrazonas

Diidrazona	Rendimento (%)
L1	75
L2	68
L3	84
L4	76
L5	78
L6	80
L7	70
L8	60
L9	85

3.5. Sínteses dos complexos

A síntese dos complexos de zinco(II) mostrou-se bastante difícil. A necessidade de elevar o pH do meio, para que houvesse a solubilização dos ligantes, favorecia a formação de hidróxidos do metal, o que dificultou o isolamento e a caracterização dos compostos. Por isso, apenas foi possível obter três complexos de coordenação a partir das diidrazonas **L7**, **L8** e **L9**.

Num balão de reação de 50 mL, foram suspensos 0,2 mmol da diidrazona em aproximadamente 10 mL de metanol e, então, foi lentamente gotejada, sob agitação, uma solução metanólica 0,1 mol L⁻¹ de KOH até a total solubilização do ligante (pH em torno de 10). Em seguida, adicionou-se vagarosamente 0,4 mmol de acetato de zinco diidratado. Após a adição do metal, observou-se a formação de precipitado de cor laranja para os complexos de **L7** e **L9**. Já o complexo da diidrazona **L8** possui cor avermelhada. Todos os produtos foram isolados através de filtração feita em papel e, posteriormente, lavados com metanol gelado.

As Tabelas 6, 7 e 8 apresentam informações analíticas, características físicas e rendimentos dos complexos sintetizados, respectivamente.

Tabela 6 - Dados analíticos dos complexos **C1**, **C2** e **C3**

Complexo	Fórmula Molecular	MM (g mol ⁻¹)	% Encontrada (% Calculada)			
			C	H	N	Zn
C1	[Zn ₂ (H ₂ O) ₄ (C ₂₂ H ₁₈ O ₄ N ₆)](CH ₃ COO) ₂ ·3H ₂ O	805,3	40,3 (41,6)	4,3 (4,3)	11,3 (11,2)	18,0 (17,4)
C2	[Zn ₂ (H ₂ O) ₄ (C ₂₀ H ₁₂ O ₄ N ₆)]·3H ₂ O	657,2	37,0 (36,5)	3,9 (3,9)	12,6 (12,8)	20,0 (19,9)
C3	[Zn ₂ (H ₂ O) ₆ (C ₂₀ H ₁₄ O ₂ N ₆)](CH ₃ COO) ₂ ·H ₂ O	745,3	39,7 (38,6)	4,6 (4,6)	11,8 (11,3)	18,0 (17,5)

Tabela 7 - Características físicas dos complexos **C1**, **C2** e **C3**

Complexo	Cor	Rendimento (%)	Ponto de fusão
C1	Laranja	50	---
C2	Vermelho	55	---
C3	Laranja	60	---

Tabela 8 - Rendimentos dos complexos **C1**, **C2** e **C3**

Complexo	Rendimento (%)
C1	50
C2	55
C3	60

4 Resultados e Discussão - Diidrazonas

As diidrazonas **L1**, **L2**, **L3**, **L4**, **L5**, **L6**, **L7**, **L8** e **L9** descritas neste trabalho foram caracterizadas por análise elementar de carbono, hidrogênio, nitrogênio e enxofre (este último elemento para **L4**, **L5**, **L6**), cujos resultados foram apresentados junto aos procedimentos experimentais referentes às sínteses de cada composto; difração de raios X em monocristal (para o composto **L4**); espectroscopia vibracional (Infravermelho e Raman); ressonância magnética nuclear de ^1H e COSY (**L1**, **L2**, **L3**, **L4**, **L6**, **L7** e **L9**); espectroscopia eletrônica (UV-Vis) e análise termogravimétrica (TG/DTG). A discussão dos ligantes será feita agrupando-os em tríades, de acordo com a natureza da hidrazida utilizada na síntese dos mesmos.

Vale ressaltar que apenas as diidrazonas **L1**, **L7** e **L9** não são inéditas, já tendo sido descritas por outros grupos de pesquisa^{63; 74; 75}. Os espectros no infravermelho da hidrazida do ácido furânico, da hidrazida do ácido tiofênico e INH estão localizados no anexo deste trabalho.

4.1. Caracterização das diidrazonas **L1**, **L2** e **L3** (com braços furânicos)

4.1.1. Espectroscopia Vibracional (IV)

Os espectros de infravermelho e Raman das diidrazonas **L1**, **L2** e **L3** podem ser observados no anexo do presente trabalho. A Tabela 9 apresenta algumas absorções do IV e Raman com as suas respectivas atribuições.

A seguir, é apresentada uma listagem completa de todas as absorções referentes a esses compostos (F, banda forte; m, banda média; f, banda fraca; o, ombro).

▪ L1

Infravermelho

3446 (f), 3233 (m), 3197 (o), 3119 (o), 3103(f), 3068 (f), 3004 (o), 2977(o), 2942 (o), 2836(o), 1656 (F), 1599 (F), 1584 (m), 1551 (F), 1491 (m), 1465 (m), 1413 (m), 1366 (m), 1297 (m), 1285 (m), 1233 (o), 1219 (m), 1182 (m), 1136 (f), 1081 (f), 1014 (m), 964 (o), 945 (f), 910 (o), 883 (o), 851 (m), 778 (m), 743 (f), 699 (f), 679 (o), 637 (f), 603(f), 493 (o) cm^{-1} .

Raman

1652 (o), 1583 (F), 1553 (m), 1478 (f), 1447 (o), 1384 (f), 1300 (m), 1254 (o), 1235 (o), 1220 (o), 1189 (f), 1152 (o), 1140 (o), 1124 (f), 1087 (o), 1070 (o), 953 (o), 624 (o), 607 (o) cm^{-1} .

▪ L2

Infravermelho

3495 (f), 3459 (f), 3365, (f), 3223 (f), 3094 (f), 3024 (f), 3008 (f), 2852 (o), 1642 (F), 1597 (m), 1580 (f), 1516 (m), 1502 (f), 1416 (m), 1355 (f), 1333 (m), 1317 (f), 1286 (m), 1216 (o), 1172 (f), 1147 (f), 1065 (f), 1044 (o), 971 (f), 896 (f), 861 (f), 821 (f), 805 (f), 735 (m), 721 (m), 705 (o), 663 (o), 547 (o) cm^{-1} .

Raman

1847 (o), 1672 (o), 1646 (f), 1609 (f), 1575 (o), 1551 (F), 1472 (f), 1397 (f), 1290 (f), 1211 (f), 1206 (o), 1134 (f), 1089 (o), 951(o), 959 (o), 945 (o) cm^{-1} .

▪ **L3**

Infravermelho

3441 (f), 3265 (f), 3192, (f), 3136 (f), 3039 (f), 3008 (f), 3120 (f), 3039 (f), 2815 (o), 1657 (F), 1604 (m), 1586 (m), 1568 (f) 1541 (m), 1507 (f), 1475 (m), 1415 (f), 1304 (o), 1364 (f), 1284 (m), 1228 (f), 1178 (m), 1134 (f), 1076 (f), 1058 (o), 1009 (f), 954 (f), 893 (f), 876 (f), 831 (f), 814 (f), 769 (f), 748 (f) 632 (o), 599 (f), 554 (o), 581 (m) cm^{-1} .

Raman

1653 (o), 1600 (F), 1565 (o), 1557 (m), 1520 (f), 1425 (f), 1405 (f), 1357 (o), 1311 (f), 1241 (f), 1227 (o), 1180 (f), 1160 (f), 1137 (o), 1104 (o), 1078 (o) cm^{-1} .

Os espectros IV das diidrazonas **L1**, **L2** e **L3** fornecem importantes informações a respeito das estruturas desses compostos. Os estiramentos C=N dos grupos azometina mostram absorções próximas às do estiramento do grupo carbonílico, de modo que uma atribuição exata pode ser complicada. Por exemplo, as bandas de estiramento C=N de bases de Schiff alquiladas são encontradas geralmente na faixa 1674-1659 cm^{-1} , dentro da região comum de absorção para $\nu(\text{C=O})$ ⁷⁶. As absorções para esses estiramentos foram atribuídas em 1656 cm^{-1} (**L1**), 1642 cm^{-1} (**L2**) e 1657 cm^{-1} (**L3**) no IV e 1652 cm^{-1} (**L1**), 1646 cm^{-1} (**L2**) e 1653 cm^{-1} (**L3**) no Raman. Observou-se, também, que as frequências associadas aos modos de deformação axial $\nu(\text{C-H})$ e $\nu(\text{C=O})$ do aldeído dos centros precursores, as quais estão localizadas, respectivamente, em 2870 cm^{-1} e 1680 cm^{-1} no caso do 2,5-dimetoxitereftalaldeído⁷⁷, 2888 cm^{-1} e 1671 cm^{-1} para o 2,5-diidroxitereftalaldeído e 2865 cm^{-1} e 1693 cm^{-1} para o tereftalaldeído não aparecem no espectro vibracional das diidrazonas **L1**, **L2** e **L3**.

A presença de grupos éter aromáticos na diidrazona **L1** é confirmada através dos modos de estiramento C–H das metilas (2977 , 2942 e 2836 cm^{-1}) e de estiramento assimétrico e simétrico $\nu(\text{C–O–C})$ do grupamento metoxila, encontradas em 1219 cm^{-1} (Raman: 1220 cm^{-1}) e 1014 cm^{-1} (Raman: 1019 cm^{-1})⁷⁸. As vibrações decorrentes do grupamento fenólico são influenciadas pelo alto grau de polaridade da hidroxila, que pode favorecer a interação com outras moléculas ou espécies polares (ligação de hidrogênio intermolecular) ou, ainda, com outras partes da própria molécula, através de ligações de hidrogênio intramoleculares. Desta maneira, somente no estado de vapor e em soluções diluídas em solventes não polares é que se torna possível verificar a absorção referente ao estiramento O–H livre, que ocorre na região de $3700\text{--}3500\text{ cm}^{-1}$. A frequência associada à vibração de deformação axial O–H de fenol no espectro de infravermelho de **L2** foi observada em 3495 cm^{-1} ⁷⁹. A posição dessa vibração sugere a existência de uma ligação de hidrogênio intramolecular envolvendo a hidroxila, que, segundo a literatura, desloca a absorção para a região $3570\text{--}3450\text{ cm}^{-1}$. Outras informações confirmam a presença das hidroxilas, como as bandas resultantes da interação entre a deformação angular do grupo C–O–H e o estiramento C–OH do fenol, observadas normalmente entre 1420 e 1330 cm^{-1} e entre 1310 e 1180 cm^{-1} , respectivamente. No espectro infravermelho de **L2**, essas bandas foram localizadas em 1355 cm^{-1} e 1286 cm^{-1} . No Raman, esses modos vibracionais aparecem em 1350 cm^{-1} e 1290 cm^{-1} ^{80; 81}.

Nos três espectros de infravermelho, o estiramento N–N foi atribuído em 1136 cm^{-1} (**L1**), 1147 cm^{-1} (**L2**) e 1134 cm^{-1} (**L3**)⁸². Já no Raman, as bandas correspondem àquelas em 1140 cm^{-1} (**L1**), 1151 cm^{-1} (**L2**) e 1137 cm^{-1} (**L3**). O modo $\nu(\text{N–H})$ da amida foi identificado no IV em 3233 cm^{-1} (**L1**); 3223 cm^{-1} (**L2**) e 3265 cm^{-1} (**L3**)^{55; 83}.

Anéis aromáticos geralmente exibem algumas bandas fracas na região $3100\text{--}3000\text{ cm}^{-1}$ nos espectros IV devido aos estiramentos C–H⁸⁴. Nas diidrazonas deste trabalho, essas vibrações do anel central são registradas em 3068 cm^{-1} e 3004 cm^{-1} (**L1**), 3094 cm^{-1} e 3024 cm^{-1} (**L2**) e 3039 cm^{-1} e 3008 cm^{-1} (**L3**). Já a deformação angular fora do plano de C–H aparece em 778 cm^{-1} (**L1**), 735 cm^{-1} (**L2**) e 769 cm^{-1} (**L3**). Nesses espectros, também é possível destacar bandas que aparecem próximas a 1600 cm^{-1} relacionadas aos estiramentos C=C dos anéis aromáticos. Estas vibrações aparecem como uma banda de média intensidade em 1599 cm^{-1} (**L1**), 1597 cm^{-1} (**L2**) e 1586 cm^{-1} (**L3**). Outra evidência

que comprova a formação das diidrazonas é a presença das demais bandas que caracterizam o anel furânico. No presente trabalho, este modo vibracional $\nu(\text{C-O-C})_{\text{furano}}$ foi identificado em 1233cm^{-1} (L1), 1216cm^{-1} (L2) e 1228cm^{-1} (L3)⁸⁵; ⁸⁶(IV) e 1235cm^{-1} (L1), 1211cm^{-1} (L2) e 1227cm^{-1} (L3) (Raman). Os estiramentos C=C do furano encontram-se em 1584cm^{-1} (L1), 1580 e 1516cm^{-1} (L2) e 1586 e 1568cm^{-1} (L3)(IV) e 1583cm^{-1} (L1), 1575cm^{-1} (L2) e 1565cm^{-1} (L3) (Raman).

Tabela 9 - Absorções selecionadas no IV e Raman, com suas respectivas atribuições, para L1, L2 e L3

IV (cm^{-1})			Raman (cm^{-1})			Atribuições
L1	L2	L3	L1	L2	L3	
-	3495	-	-	-	-	$\nu(\text{O-H})_{\text{fenol}}$
3233	3223	3265	-	-	-	$\nu(\text{N-H})$
68, 3004	3094, 3024	3039, 3008	-	-	-	$\nu(\text{C-H})_{\text{arom.}}$
77, 2942, 2836	-	-	-	-	-	$\nu(\text{C-H})_{\text{metoxila}}$
1656	1642	1657	1652	1646	1653	$\nu(\text{C=O}) + \nu(\text{C=N})_{\text{azometina}}$
1599	1597	1586	-	-	-	$\nu(\text{C=C})_{\text{aromatico}}$
1584	1580, 1516	1586, 1568	1583	1575	1565	$\nu(\text{C=C})_{\text{furano}}$
-	1355	-	-	1350	-	$\delta(\text{C-O-H})_{\text{fenol}}$
-	1286	-	-	1290	-	$\nu(\text{C-OH})_{\text{fenol}}$
1233	1216	1228	1235	1211	1227	$\nu(\text{C-O-C})_{\text{furano}}$
1219	-	-	1220	-	-	$\nu_{\text{ass}}(\text{C-O-C})_{\text{metoxila}}$
1136	1147	1134	1140	1151	1137	$\nu(\text{N-N})$
1014	-	-	1019	-	-	$\nu_{\text{s}}(\text{C-O-C})_{\text{metoxila}}$
778	735	769	-	-	-	$\delta(\text{C-H})_{\text{anel central}}$

4.1.2.

Ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN de ^1H)

A caracterização por RMN de ^1H foi feita utilizando-se DMSO- d_6 como solvente. Para uma melhor atribuição dos espectros de hidrogênio, foram usados mapas de contornos 2D COSY (HomonuclearCorrelationSpectroscopy), a fim de correlacionar hidrogênios geminais e vicinais. As Figuras 26, 27, 28, 29, 30 e 31 apresentam os resultados obtidos nessas análises e nas Tabelas 10, 11 e 12 estão todos os sinais dos espectros de RMN de ^1H respectivas atribuições para as diidrazonas **L1**, **L2** e **L3**. Os espectros de RMN de ^1H , bem como os mapas de contornos $^1\text{H} \times ^1\text{H}$ COSY confirmam as estruturas sugeridas através dos espectros de absorção no infravermelho e Raman, assim como pela análise elementar.

No espectro de RMN de ^1H da diidrazona **L1**, foi observado um simpleto a δ 11,97 referente aos hidrogênios N1H / N1H*. O sinal dos hidrogênios dos grupos imina H-C=N (H4 / H4*) aparece como um simpleto em δ 8,81. Os sinais referentes ao anel tiofeno aparecem como simpletos em δ 7,96 (H1 / H1*), δ 7,34 (H3 / H3*) e δ 6,72 (H2 / H2*). Os hidrogênios do anel aromático central (H5 / H5*) foram identificados a δ 7,51 e aqueles dos dois grupos metoxila (H6 / H6*), em δ 3,90.

No espectro de RMN de ^1H para a **L2**, o simpleto localizado em δ 12,08 refere-se aos hidrogênios N1H / N1H*. Os dois grupos hidroxila (H6 / H6*) foram identificados como um duplete a δ 10,24. O sinal dos hidrogênios dos grupos imina H-C=N (H4 / H4*) apareceu como um duplete em δ 8,63 e os sinais δ 7,97, δ 7,34 e δ 6,72 estão relacionados aos hidrogênios do anel furano (H3 / H3*), (H1 / H1*) e (H2 / H2*), respectivamente. Os hidrogênios do anel aromático central (H5 / H5*) encontram-se localizados em δ 7,23.

O espectro de RMN de ^1H para a **L3** apresenta um simpleto em δ 11,04 dos hidrogênios dos N1H / N1H* e um simpleto a δ 8,47 confirmam a presença dos grupos imina H-C=N (H4 / H4*). Os sinais referentes aos hidrogênios do anel central (H5 / H5* e H6 / H6*) foram identificados em δ 7,79. E os hidrogênios referentes ao anel do furano estão localizados em δ 7,96 (H3 / H3*), δ 7,32 (H1 / H1*) e δ 6,71 (H2 / H2*).

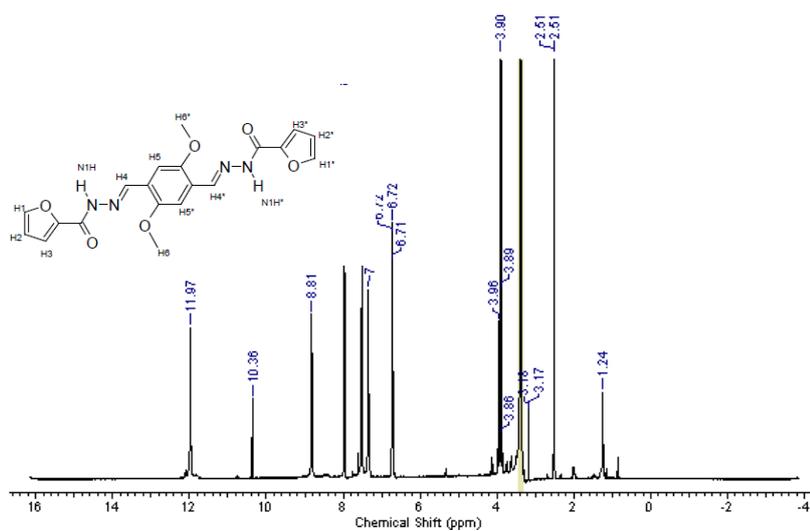


Figura 26 - Espectro de RMN de ^1H para a diidrazona **L1** em $\text{DMSO-}d_6$ à temperatura ambiente.

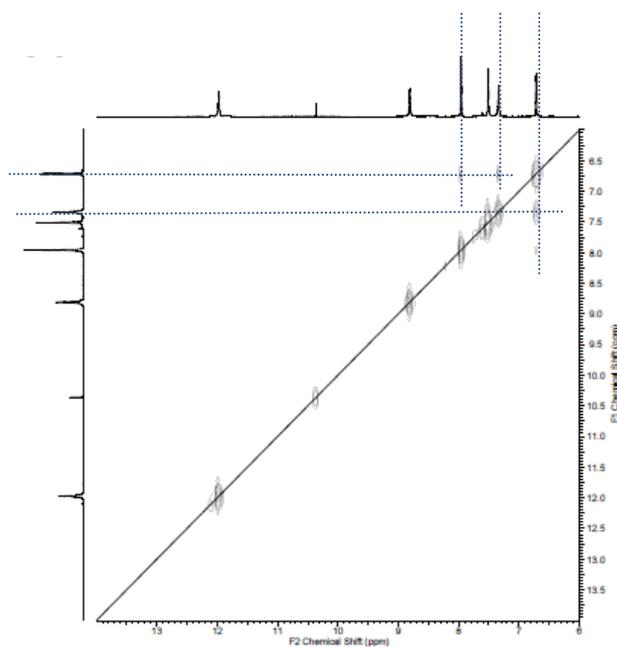


Figura 27 - Mapa de contornos COSY para a diidrazona **L1** em $\text{DMSO-}d_6$ à temperatura ambiente.

Tabela 10 - Dados de RMN de ^1H (400 MHz) para o ligante **L1**, em $\text{DMSO-}d_6$, à temperatura ambiente. As multiplicidades dos sinais, assim como as respectivas integrações e as constantes de acoplamento (J , em Hz) encontram-se entre parênteses

Átomo	δ
N1H / N1H*	11,97 (s, 2H)
H4 / H4*	8,81 (s, 2H)
H1 / H1*	7,96 (s, 2H)
H5 / H5*	7,51 (s, 2H)
H3 / H3*	7,34 (s, 2H)
H2 / H2*	6,72 (s, 2H)
H6 / H6*	3,90 (s, 6H)

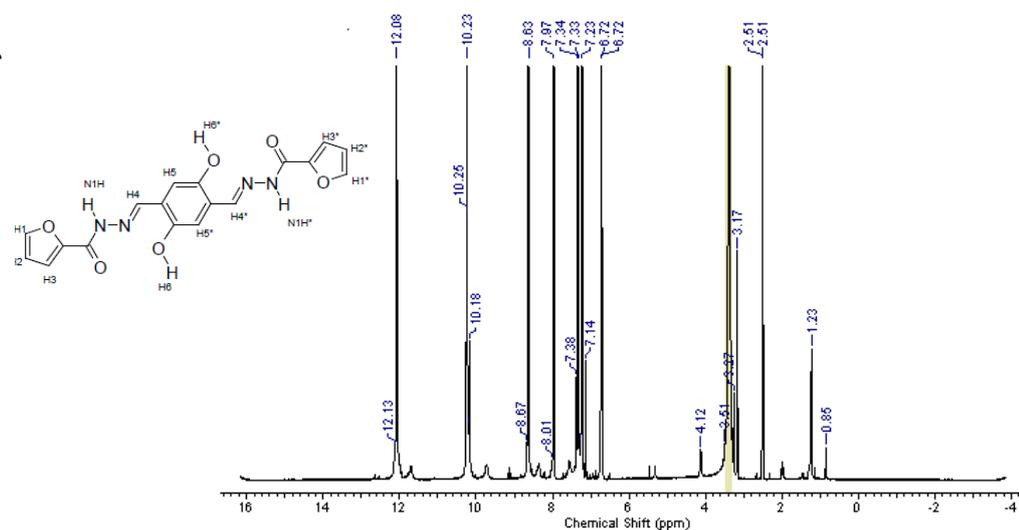


Figura 28 - Espectro de RMN de ^1H para a diidrazona **L2** em $\text{DMSO-}d_6$ à temperatura ambiente.

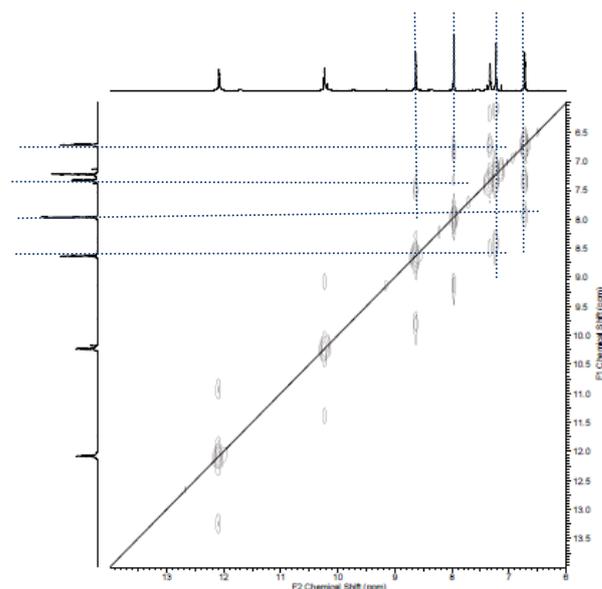


Figura 29. Mapa de contornos COSY para a diidrazona **L2** em DMSO- d_6 à temperatura ambiente.

Tabela 11 - Dados de RMN de ^1H (400 MHz) para o ligante **L2**, em DMSO- d_6 , à temperatura ambiente. As multiplicidades dos sinais, assim como as respectivas integrações e as constantes de acoplamento (J , em Hz) encontram-se entreparênteses

Átomo	δ
N1H / N1H*	12,08 (s, 2H)
H6 / H6*	10,24 (d, 2H, $^3J = 8$ Hz)
H4 / H4*	8,63 (s, 2H)
H3 / H3*	7,97 (s, 2H)
H1 / H1*	7,34 (s, 2H)
H5 / H5*	7,23 (s, 2H)
H2 / H2*	6,72 (s, 2H)

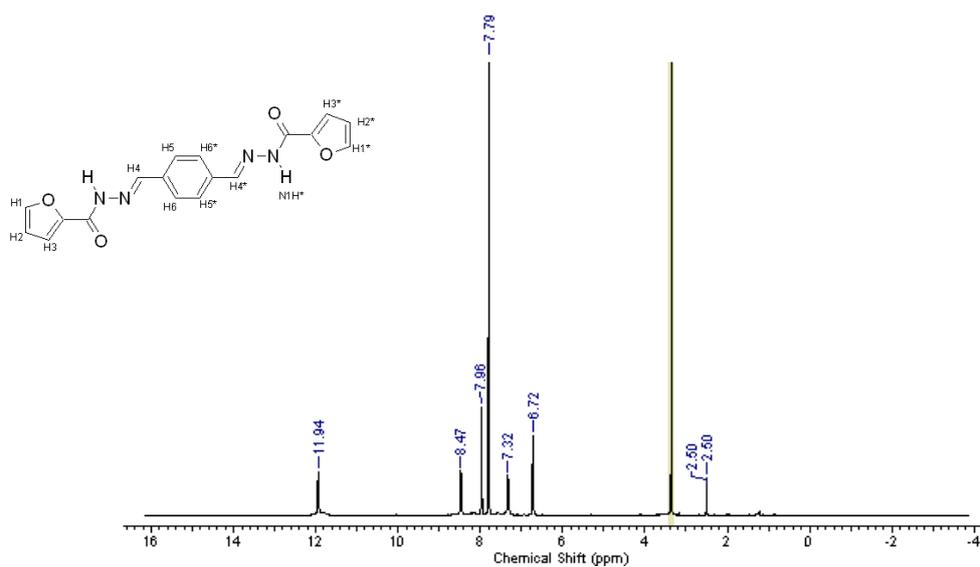


Figura 30. Espectro de RMN de ^1H para a diidrazona **L3** em $\text{DMSO-}d_6$ à temperatura ambiente.

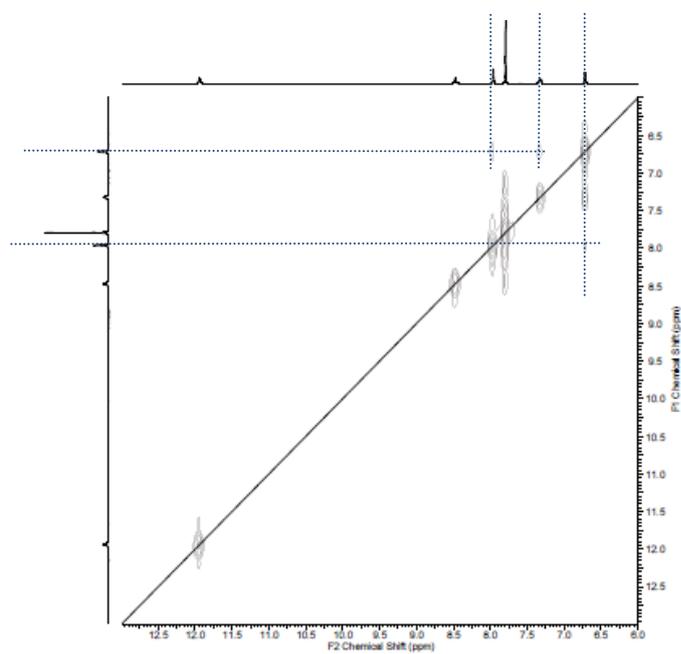


Figura 31 - Mapa de contornos COSY para a diidrazona **L3** em $\text{DMSO-}d_6$ à temperatura ambiente.

Tabela 12 - Dados de RMN de ^1H (400 MHz) para o ligante **L3**, em DMSO- d_6 , à temperatura ambiente. As multiplicidades dos sinais, assim como as respectivas integrações e as constantes de acoplamento (J , em Hz) encontram-se entre parênteses

Átomo	δ
N1H / N1H*	11,04 (s, 2H)
H4 / H4*	8,47 (s, 2H)
H3/ H3*	7,96 (s, 2H)
H5/ H5*	7,79 (s, 4H)
H6/ H6*	
H1 / H1*	7,32 (s, 2H)
H2 / H2*	6,71 (s, 2H)

4.1.3. Espectroscopia eletrônica (UV-Vis)

A espectroscopia de absorção no UV-Vis resulta das transições eletrônicas que ocorrem devido à absorção de radiação pelos elétrons nas ligações ou grupos funcionais específicos da molécula. O comprimento de onda da absorção é uma medida da energia necessária para a referida transição, enquanto a intensidade, em termos da absorvidade molar, é função da probabilidade da ocorrência da transição, ou seja, obtêm-se bandas de absorção correspondentes às transições eletrônicas do estado fundamental a um estado excitado. A espectroscopia de absorção, envolve a absorção de luz UV-Visível por uma molécula, promovendo a passagem de um elétron de um orbital molecular de menor energia (muitas vezes o HOMO) para uma orbital de maior energia (muitas vezes o LUMO). Sendo assim, esta técnica baseia-se na energia de excitação que é necessária para a transição de elétrons entre orbitais moleculares e permite obter informação sobre a estrutura do sistema. Por causa das restrições que controlam a intensidade das transições eletrônicas (regras de seleção baseadas na simetria da espécie), somente quatro tipos de transição são permitidas em compostos orgânicos. São elas: as transições dos elétrons de orbitais moleculares ligantes para orbitais moleculares antiligantes de mesma

simetria ($\sigma \rightarrow \sigma^*$) e ($\pi \rightarrow \pi^*$) e a de elétrons não-ligantes paraorbitais moleculares antiligantes ($n \rightarrow \sigma^*$) e ($n \rightarrow \pi^*$). As transições características de moléculas com insaturações são as do tipo ($n \rightarrow \pi^*$), menos energéticas, e ($\pi \rightarrow \pi^*$).

Nas azometinas, podem ser encontrados dois tipos básicos de transições eletrônicas, indicando as passagens de elétrons do orbital π para o orbital π^* assim como do orbital n para o orbital π^* , onde n é o orbital não-ligante, π é um orbital ligante e π^* é um orbital anti-ligante.

Os espectros de UV-Vis das diidrazonas **L1**, **L2** e **L3** são apresentados nas Figuras 32, 33 e 34, juntamente com os dos seus respectivos centros precursores e a hidrazida do ácido 2-furânico. Todas as soluções foram preparadas em DMSO, na concentração 10^{-4} mol L⁻¹.

Nos espectros das diidrazonas (linha vermelha) existem grupos bem definidos de bandas, centradas na região de 300 nm. As bandas 329 e 347 nm (**L1**); 329 e 344 nm (**L2**); 350, 338 e 368 nm (**L3**) foram caracterizadas como transições $n \rightarrow \pi^*$ das diidrazonas ($-\text{HC}=\text{N}-\text{N}$). Já o grupo de bandas centrado em 400-425 nm está relacionado aos substituintes localizados no anel aromático central, -OMe (**L1**) e -OH (**L2**). Essas bandas estão localizadas em 395 nm com um ombro a 414 nm (**L1**); 403 nm (**L2**). Vale destacar que no espectro da diidrazona **L3**, cuja solução não apresenta cor, não é possível observar bandas nessa região^{87,88}.

Todas essas informações encontram-se na Tabela 13.

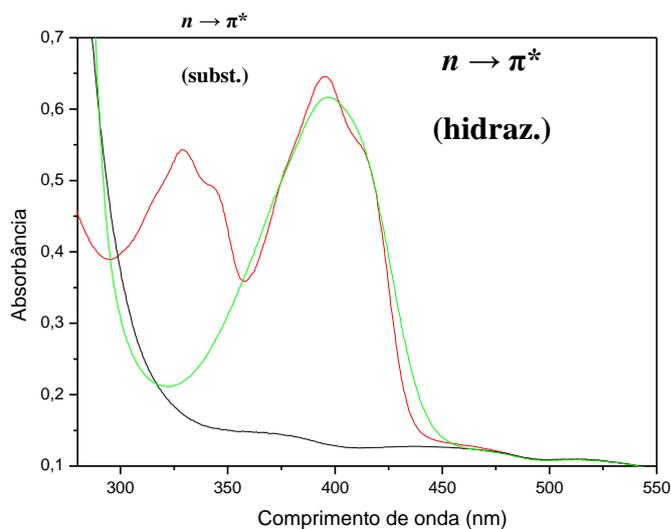


Figura 32 - Espectros de absorção eletrônica dos precursores 2,5-dimetoxitereftalaldeído (linha verde), hidrazida do ácido 2-furânico (linha preta) e L1 (linha vermelha) na região 280-550 nm. $[\] = 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$.

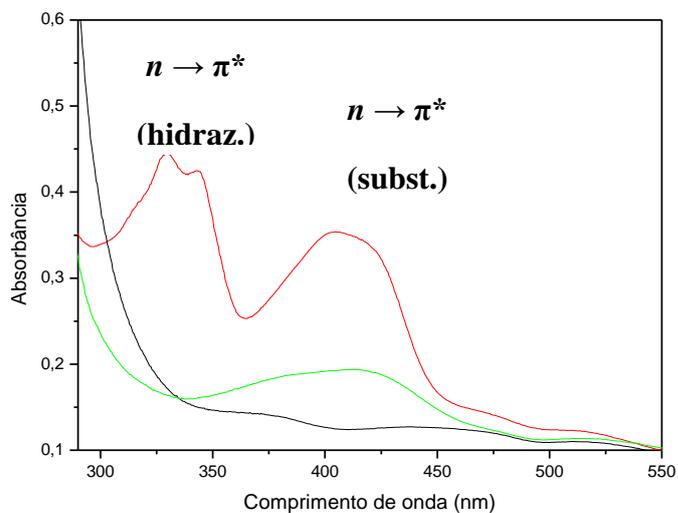


Figura 33 - Espectros de absorção eletrônica dos precursores 2,5-diidroxitereftalaldeído (linha verde), hidrazida do ácido 2-furânico (linha preta) e L2 (linha vermelha) na região 280-550 nm. $[\] = 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$.

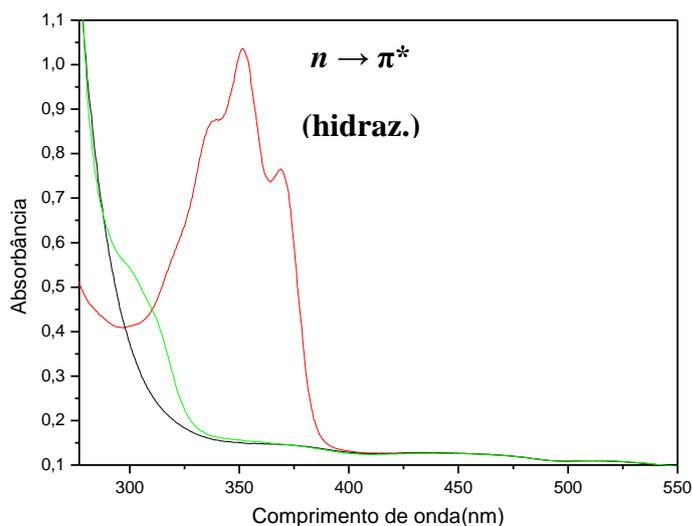


Figura 34 - Espectros de absorção eletrônica dos precursores tereftaldeído (linha verde), hidrazida do ácido 2-furânico (linha preta) e **L3** (linha vermelha) na região 280-550 nm. $[] = 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$.

Tabela 13 - UV-Vis para as diidrazonas **L1**, **L2** e **L3**

Diidrazona	Cor da solução	λ (nm)	Atribuição	ϵ ($\text{L mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$)
L1 (-OMe)	Amarela	329; 347	$n \rightarrow \pi^*$ (diidrazona)	6400; 4600
		395; 414	$n \rightarrow \pi^*$ (substituintes)	6500; 5200
L2 (-OH)	Amarela	329; 344	$n \rightarrow \pi^*$ (diidrazona)	4400; 4100
		403	$n \rightarrow \pi^*$ (substituintes)	3400
L3	Incolor	338; 350; 368	$n \rightarrow \pi^*$ (diidrazona)	8700; 10300; 7600

4.1.4. Análise termogravimétrica

Nas Figuras 35, 36 e 37, são apresentadas as curvas termogravimétricas das diidrazonas **L1**, **L2** e **L3**. A Tabela 12 mostra todas as perdas de massa para esses compostos, assim como suas respectivas propostas de atribuição. Pelas curvas TG, foi possível observar que as diidrazonas em questão não apresentam solvente de cristalização em sua estrutura, pois não se observam perdas de massa consideráveis abaixo dos 200°C.

Entre 300 e 490°C, há uma perda de massa importante e bem definida para todas as diidrazonas, a qual corresponde a 58,3% (**L1**); 58,5% (**L2**); 59,9% (**L3**) da massa inicial de amostra. O perfil dessas perdas independe da natureza dos grupos substituintes presentes no anel central (metóxi, hidróxi ou, ainda, não substituído), o que sugere que as perdas em questão estão relacionadas às porções hidrazônicas dos compostos. Ao relacionarmos com o ponto de fusão de cada diidrazona, isto é, 365-366°C (**L1**); 397-398°C (**L2**) e 364-365°C (**L3**), pode-se afirmar que essas transições ocorreram com perda de massa significativa para os três compostos em um intervalo de temperatura próximo aos respectivos pontos de fusão. Isso sugere que, além da mudança de fase, as diidrazonas sofreram decomposição, ainda que parcial, já que a perda de massa indica uma transformação química. Essas perdas foram atribuídas à termodecomposição das diidrazonas (Figura 38), com liberação de dois mols de furano e dois de ácido isociânico, HNCO, com uma porcentagem teórica de 54,3% (**L1**); 58,1% (**L2**); 63,4% (**L3**). Há uma perda de massa gradual após os 500 °C, correspondente a 17,3% (**L1**); 14,9% (**L2**); 11,5% (**L3**) da massa inicial, a qual se estende até 900 °C, não havendo estabilização nesta temperatura máxima, não sendo obtidos, pois, resíduos estáveis. Portanto, uma atribuição foi proposta apenas para a primeira perda de massa de cada composto.

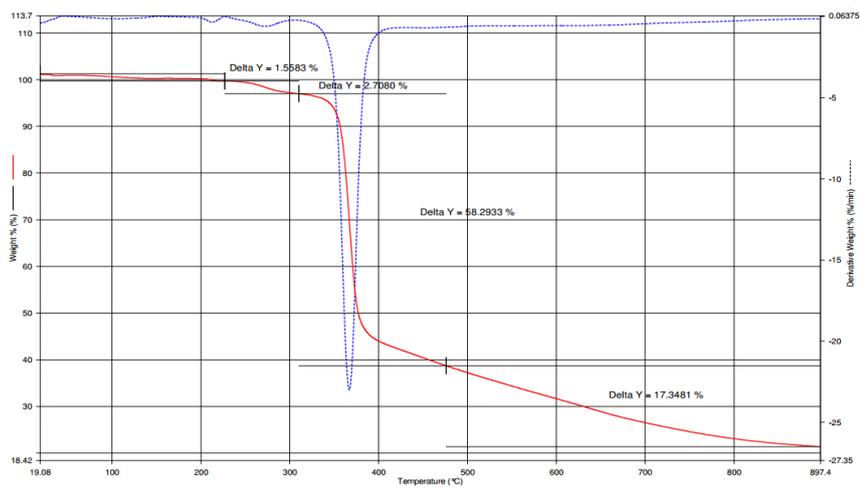


Figura 35 - Curva termogravimétrica (TG, vermelho) e primeira derivada (DTG, azul) para a diidrazona **L1**. Atmosfera: nitrogênio; taxa de aquecimento: 10,00 °C min⁻¹.

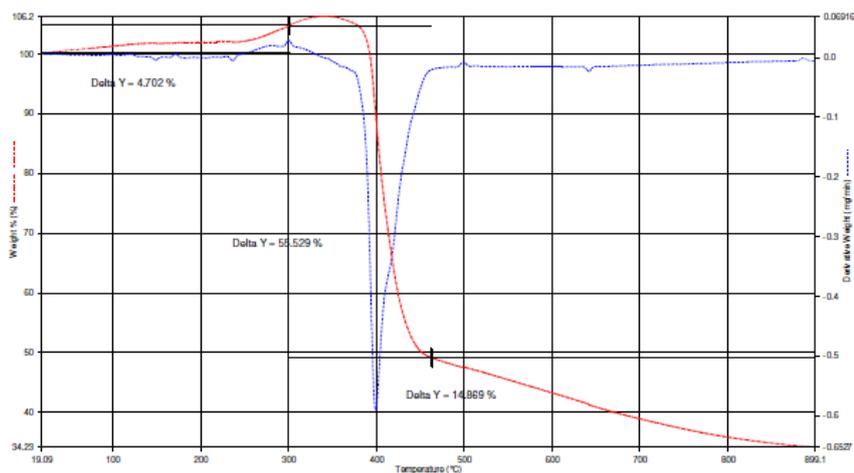


Figura 36 - Curva termogravimétrica (TG, vermelho) e primeira derivada (DTG, azul) para a diidrazona **L2**. Atmosfera: nitrogênio; taxa de aquecimento: 10,00 °C min⁻¹.

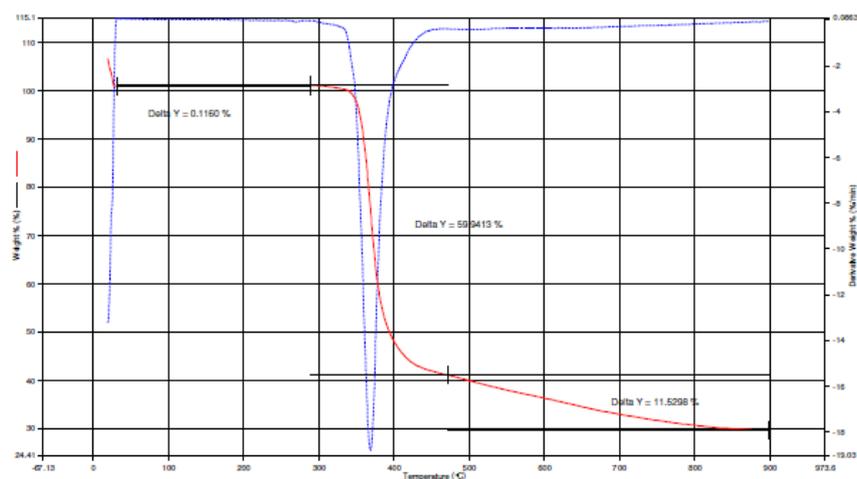


Figura 37 - Curva termogravimétrica (TG, vermelho) e primeira derivada (DTG, azul) para a diidrazona **L3**. Atmosfera: nitrogênio; taxa de aquecimento: 10,00 °C min⁻¹.

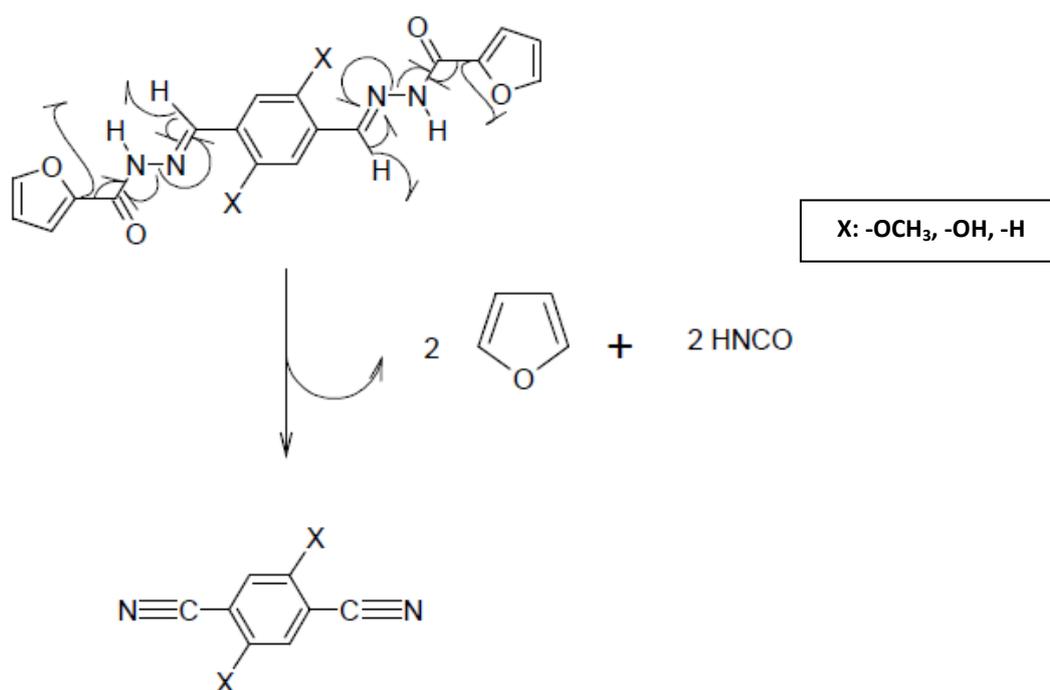


Figura 38 - Esquema do mecanismo proposto para a decomposição térmica das diidrazonas **L1**, **L2** e **L3**.

Tabela 14 - Análise termogravimétrica para as diidrazonas L1, L2 e L3

Diidrazona	Etapa	ΔT (°C)	Perda experimental (%)	Perda teórica (%)	Atribuições
L1	1	310-490	58,3	54,3	2C ₄ H ₄ O+ 2HNCO
	2	490-897	17,3	---	---
L2	1	320-480	58,5	58,1	2C ₄ H ₄ O+ 2HNCO
	2	480-899	14,9	---	---
L3	1	315-490	59,9	63,4	2C ₄ H ₄ O+ 2HNCO
	2	490-897	11,5	---	---

4.2.

Caracterização das diidrazonas L4, L5 e L6 (com braços tiofênicos)

4.2.1.

Análise Cristalográfica da diidrazona L4

Na Tabela 15, constam os dados cristalográficos referentes ao processo de coleta e refinamento da estrutura da diidrazona L4. A estrutura cristalina pertence ao sistema triclinico, grupo espacial P-1 e Z=2. Este composto hidrazônico cristaliza em duas conformações diferentes, a saber, (a) e (b), cujas representações ORTEP são apresentadas na Figura 39. A unidade assimétrica (representada em amarelo na figura) corresponde a duas semi-moléculas, cada uma delas relacionada com um dos confôrmeros. A natureza simétrica da molécula é revelada na estrutura cristalina, tal como as conformações estão localizadas em torno de um centro de inversão do grupo espacial. A Tabela 16

mostra as distâncias de ligação e a Tabela 17, alguns ângulos selecionados para ambos os confôrmeros.

Ligações simples, tais como C5–N1 e C4–C5, permitem a livre rotação dos grupos, proporcionando as conformações individuais. O confôrmero (a) é mais linear, enquanto que (b) é bem mais inclinado em torno de ambas as ligações C5–N1 e C5²–N1². Isso faz com que (b) fique muito mais compacto, como indicado pela curta distância S1B...S1B², igual a 10,709 Å. Em (a), a distância S1A...S1A é 17,585 Å.

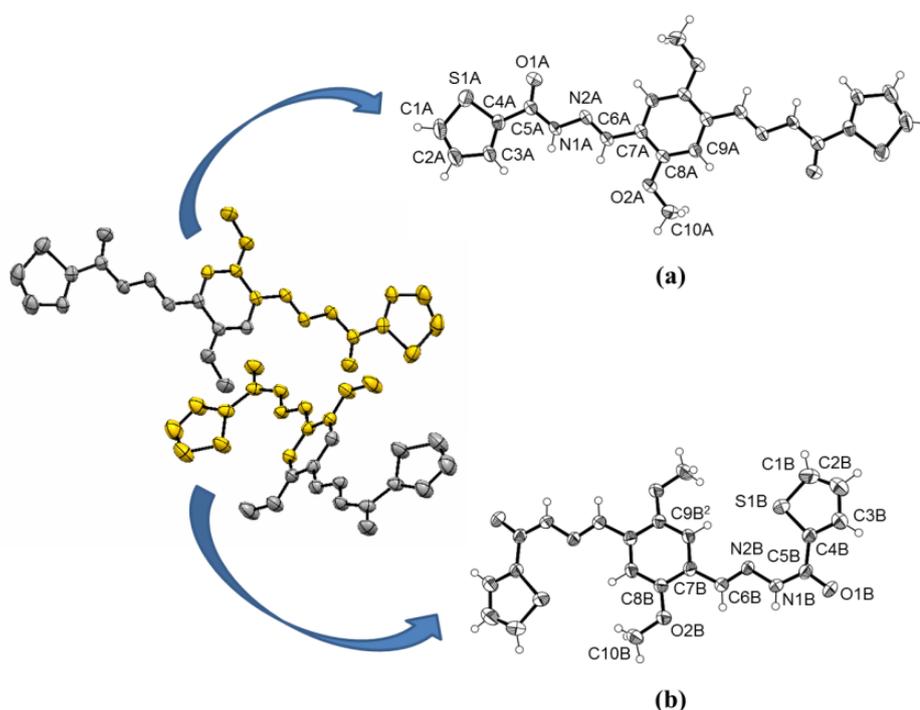


Figura 39 - Representações ORTEP dos confôrmeros (a) e (b) na estrutura da diidrazona **L4**.

A rotação carbonil-tiéfeno revela outra importante diferença: (a) adota uma configuração *syn*, enquanto (b) é o confôrmero *anti*. Isto é claramente observado nos ângulos de torção apresentados na Tabela 18. Vale ressaltar que o confôrmero (b) mostra uma interessante interação S1...N2. A evidência para esta constatação é a distância entre esses dois átomos, igual a 2,883 Å, o qual é menor do que a soma do raio de van der Waals de ambos os átomos envolvidos (3,35Å). A fim de validar esta possibilidade, foi realizada uma pesquisa no

“Database Center”, utilizando IsoStare definindo uma interação S-tiofeno com um átomo de nitrogênio sp^2 aromático. Os resultados apontaram que, de 1219 interações, apenas 418 (34%) apresentava uma distância S...N inferior à soma dos raios de van der Waals. Isso pode ser considerado um indicativo de interação S...N na diidrazona sintetizada.

Apesar das diferenças discutidas acima, existem alguns aspectos comuns a ambas as conformações: as distâncias C5–O1 e C5–N1 dos confôrmeros sugerem que (a) e (b) estão na forma ceto (amida). Além disso, todas as ligações N2–C6 hidrazônicas correspondem ao isômero (*E*). Ambas as conformações são quase planas, uma vez que os ângulos de desvio dos heterociclos tiofênicos em relação ao anel aromático central são iguais a 9,3 e 26,3° para (a) e (b), respectivamente.

Interações intermoleculares provenientes das ligações de hidrogênio (Tabela 19) dão origem a uma estrutura supramolecular 3D. Uma análise de superfície de Hirshfeld (Figura 40) indica que as principais contribuições para a estabilização da estrutura vêm das interações H...H, O...H e C...H. Os confôrmeros (a) e (b) encontram-se perpendicularmente orientados entre si na estrutura (Figura 41) e há interações de empilhamento π - π envolvendo os anéis centrais e os grupos tiofeno de (a), com uma distância centróide-centróide igual a 3,798 Å.

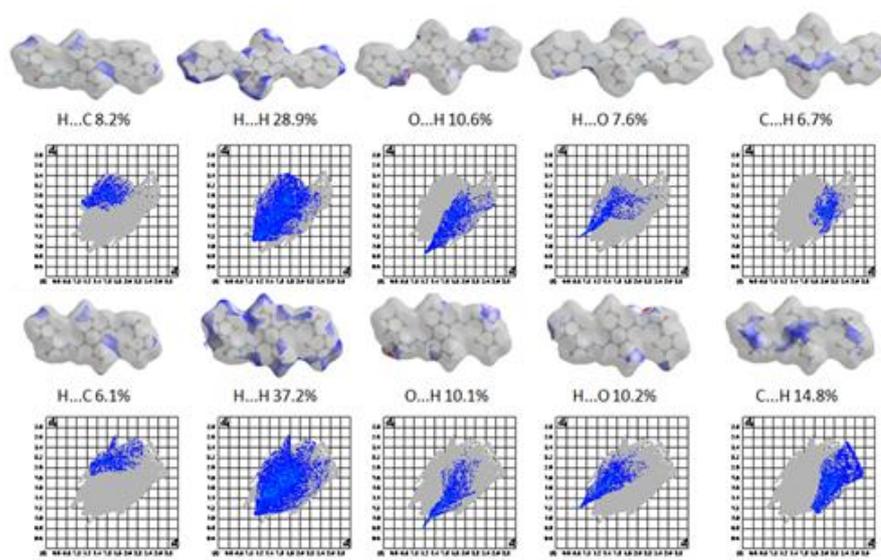


Figura 40 - Superfícies de Hirshfeld, com as parcelas de impressões digitais correspondentes divididas em contribuições (%) de pares específicos de átomos, para as conformações (a), acima, e (b), parte inferior.

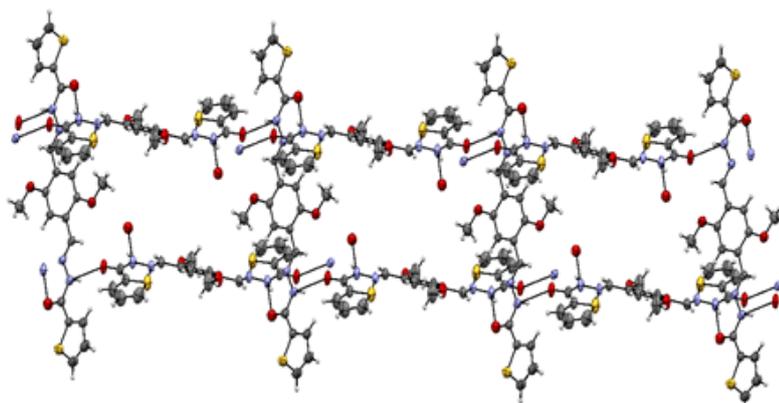


Figura 41 - Representação da disposição ortogonal dos confôrmeros (a) e (b) na rede cristalina.

Tabela 15 - Dados cristalográficos para a diidrazona **L4**

Fórmula	$C_{20}H_{18}O_4N_4S_2$
Massa molecular (g mol ⁻¹)	442,5
Sistemacristalino	Triclínico
Grupo espacial	P -1
<i>a</i> (Å)	8,8631(6)
<i>b</i> (Å)	9,6956(7)
<i>c</i> (Å)	12,6422(8)
α (°)	79,850(2)
β (°)	80,813(2)
γ (°)	71,011(2)
<i>V</i> (Å ³)	1005,06(12)
<i>Z</i>	2
$d_{calc.}$ (g cm ⁻³)	1,462
μ (MoK α = 0,71073) (mm ⁻¹)	0,301
$I_{obs} / I_{obs} > 2\sigma(I_{obs})$	3950/3104
Número de parâmetros refinados	271
$R(F_o^2 / F_o^2 > 2\sigma F_o^2)$	0,0708/0,0531
wR	0,1442
<i>S</i>	1,056
RMS _{peak} (e ⁻ Å ⁻³)	0,072

Tabela 16 - Distâncias de ligação para as conformações (a) e (b) da diidrazona L4

Confômero (a)		Confômero (b)	
Ligação	Distância (Å)	Ligação	Distância (Å)
S1A-C1A	1,689(4)	S1B-C1B	1,700(4)
S1A-C4A	1,707(3)	S1B-C4B	1,712(3)
C1A-C2A	1,338(5)	C1B-C2B	1,347(5)
C2A-C3A	1,424(4)	C2B-C3B	1,386(5)
C3A-C4A	1,383(4)	C3B-C4B	1,392(4)
C4A-C5A	1,477(3)	C4B-C5B	1,474(4)
C5A-O1A	1,221(3)	C5B-O1B	1,232(3)
C5A-N1A	1,354(3)	C5B-N1B	1,346(3)
N1A-N2A	1,380(3)	N1B-N2B	1,374(3)
N2A-C6A	1,271(3)	N2B-C6B	1,275(3)
C6A-C7A	1,463(3)	C6B-C7B	1,467(4)
C7A-C8A	1,402(3)	C7B-C8B	1,402(4)
C7A-C9A ¹	1,395(3)	C7B-C9B ²	1,391(4)
C8A-C9A	1,378(3)	C8B-C9B	1,382(4)
C8A-O2A	1,371(3)	C8B-O2B	1,365(3)
C9A-C7A ¹	1,395(3)	C9B ² -C8B ²	1,382(4)
O2A-C10A	1,406(4)	O2B-C10B	1,419(4)

Códigos de simetria: ¹1-x,1-y,-z; ²1-x,-y, 1-z

Tabela 17 - Ângulos de ligação (°) para as conformações (a) e (b) da diidrazona L4

Confôrmere(a)		Confôrmere (b)	
Átomos	Ângulos (°)	Átomos	Ângulos (°)
C1A-S1A-C4A	91,81(15)	C1B-S1B-C4B	91,67(16)
C2A-C1A-S1A	112,7(2)	C2B-C1B-S1B	112,6(3)
C1A-C2A-C3A	113,1(3)	C1B-C2B-C3B	112,6(3)
C2A-C3A-C4A	110,7(3)	C2B-C3B-C4B	113,0(3)
C3A-C4A-S1A	111,61(19)	C3B-C4B-S1B	110,1(2)
C3A-C4A-C5A	130,2(2)	C3B-C4B-C5B	121,1(3)
C5A-C4A-S1A	118,1(2)	C5B-C4B-S1B	128,8(2)
O1A-C5A-C4A	122,2(2)	O1B-C5B-C4B	119,5(2)
O1A-C5A-N1A	123,3(2)	O1B-C5B-N1B	118,8(2)
N1A-C5A-C4A	114,5(2)	N1B-C5B-C4B	121,7(2)
C5A-N1A-N2A	119,6(2)	C5B-N1B-N2B	122,6(2)
C6A-N2A-N1A	114,4(2)	C6B-N2B-N1B	115,4(2)
N2A-C6A-C7A	121,9(2)	N2B-C6B-C7B	120,2(2)
C8A-C7A-C6A	118,7(2)	C8B-C7B-C6B	120,4(2)
C9A ¹ -C7A-C6A	122,2(2)	C9B ² -C7B-C6B	120,6(2)
C9A ¹ -C7A-C8A	119,1(2)	C9B ² -C7B-C8B	119,0(2)
C9A-C8A-C7A	120,5(2)	C9B-C8B-C7B	119,8(2)
O2A-C8A-C7A	115,1(2)	O2B-C8B-C7B	116,5(2)
O2A-C8A-C9A	124,4(2)	O2B-C8B-C9B	123,7(2)
C8A-C9A-C7A ¹	120,4(2)	C8B ² -C9B ² -C7B	121,2(2)
C8A-O2A-C10A	118,4(2)	C8B-O2B-C10B	117,3(2)

Códigos de simetria: ¹ 1 -x, 1 -y, -z, ² 1 -x, -y, 1 -z

Tabela 18 - Ângulos diedros (°) para as conformações (a) e (b) da diidrazona **L4**

Átomos	Confômero (a)	Confômero (b)
C4-C5-N1-N2	-174,0(2)	-7,1(4)
O1-C5-N1-N2	5,3(4)	172,6(2)
S1-C4-C5-O1	0,0(4)	172,8(2)
S1-C4-C5-N1	179,3(2)	-7,4(4)
C3-C4-C5-O1	-177,4(3)	-5,9(4)
C3-C4-C5-N1	1,9(4)	173,8(3)
C5-N1-N2-C6	178,4(2)	-167,9(2)
N1-N2-C6-C7	-179,7(2)	178,5(2)

Tabela 19 - Parâmetros das ligações de H intermoleculares para as conformações (a) e (b) da diidrazona **L4**

Doador-H	Aceptor	d(D-H)/Å	d(H...A)/Å	d(D-A)/Å	<DHA/°
N1B-H	O1A	0,86	2,19	3,017(3)	160,4
N1B-H	N2A	0,86	2,53	3,115(3)	126,4
C6B-H6B	O1A	0,93	2,63	3,381(3)	138,1
N1A-H	O1B [*]	0,86	2,17	3,003(3)	162,1
C3A-H3A	O1B [*]	0,93	2,59	3,463(4)	157,4
C6A-H6A	O1B [*]	0,93	2,44	3,281(3)	149,7
C10A-H10A ^{''}	S1A [*]	0,96	2,91	3,691(4)	139,0
C10A-H10A ^{'''}	S1B ^{**}	0,96	2,98	3,818(4)	146,6
C3B-H3B	S1A ^{***}	0,93	2,87	3,741(3)	155,6

Códigos de simetria: ^{*}-x, 1-y, -z; ^{**}1-x, 1-y, -z; ^{***}x, 1+y, z

4.2.2. Espectroscopia Vibracional (IV)

Os espectros de infravermelho e Raman das diidrazonas **L4**, **L5** e **L6** podem ser observados no anexo deste trabalho. A Tabela 20 apresenta algumas absorções importantes do IV e Raman com as suas respectivas atribuições.

A seguir, uma listagem completa de todas as absorções referentes a esses compostos (F, banda forte; m, banda media; f, banda fraca; o, ombro).

▪ L4

Infravermelho

3440(f), 3282 (o), 3162 (o), 3078 (o), 3045 (o), 2999 (o), 2953 (o), 2937 (o), 2903 (o), 1640 (F), 1591 (f), 1554 (f), 1518 (f), 1465 (f), 1454 (f), 1416 (m), 1388 (m), 1357 (f), 1330 (m), 1219 (m), 1179 (f), 1135 (o), 1067 (o), 1043 (f), 946 (f), 869 (o), 858 (o), 845 (o), 795 (o), 757 (o), 748 (f), 728 (f), 703 (f), 676 (f), 574 (o), 508 (o) cm^{-1} .

Raman

1640 (o), 1594 (F), 1559 (f), 1554 (o), 1520 (f), 1499 (o), 1450 (o), 1431 (f), 1226 (o), 1431 (f), 1404 (o), 1357 (o), 1330 (o), 1307 (m), 1256 (o), 1223 (o), 1177 (o), 1130 (f), 1077 (o), 1124 (f), 1076 (o), 1040 (o), 948 (o), 861 (o), 817 (o), 756 (o), 713 (o), 643 (o), 628 (f), 550 (o) cm^{-1} .

▪ L5

Infravermelho

3495 (m), 3459 (m), 3355 (m), 3223 (m), 3189 (f), 3094 (m), 3024 (m), 2952 (f), 1642 (F), 1595 (m), 1589 (m), 1516 (f), 1502 (f), 1416 (m), 1355 (m), 1333 (m), 1317 (m), 1287 (m), 1243 (f), 1216 (o), 1172 (f), 1141 (f), 1065 (f), 1044 (o), 971 (f), 898 (f), 860 (f), 821 (f), 805 (f), 750 (f), 735 (m), 721 (m), 706 (f), 603 (f), 547 (o) cm^{-1} .

Raman

1847 (o), 1665 (o), 1641 (o), 1610 (o), 1590 (o), 1551 (F), 1520 (o), 1419 (m), 1360 (f), 1279 (f), 1241 (o), 1140 (o), 1133 (f), 1090 (o), 955 (o), 864 (o), 852 (o), 847 (o), 842 (o), 757 (o), 745 (o), 725 (o), 711 (o), 667 (o) cm^{-1} .

- **L6**

Infravermelho

3436 (f), 3260 (f), 3230 (f), 3147 (f), 3075 (f), 3042 (o), 3024 (o), 2936 (m), 2882 (m), 2844 (m), 2551 (o), 2445 (o), 2255 (o), 1983(o), 1925 (o), 1895 (o), 1860 (o), 1828(o), 1767 (o), 1632 (F), 1599 (m), 1561 (f), 1557 (f), 1514 (m), 1422 (m), 1391 (m), 1352 (m), 1328 (m), 1301 (f), 1223 (f), 1159 (f), 1100 (o), 1075 (o), 1035 (f), 368 (o), 938 (f), 857 (m), 826 (f), 763 (f), 748 (f), 727 (m), 717 (m), 662 (f), 581 (f), 534 (f) cm^{-1} .

Raman

1637 (f), 1604 (F), 1595 (o), 1589 (F), 1552 (F), 1539 (f), 1426 (m), 1382 (f), 1312 (f), 1288 (f), 1241 (f), 1170 (m), 1164 (o), 1159 (o), 1136 (m), 1080 (f), 1063 (f), 1013 (o), 971 (f), 956 (f), 940 (f), 893 (o), 883 (o), 860 (o), 753 (o), 730 (o), 680 (o), 634 (o) cm^{-1} .

O surgimento e o desaparecimento de algumas bandas evidenciam a formação das diidrazonas **L4**, **L5** e **L6**. Assim, o aparecimento das absorções observadas em 1640 cm^{-1} (**L4**), 1642 cm^{-1} (**L5**) e 1632 cm^{-1} (**L6**)⁸⁹ nos espectros no IV e 1640 cm^{-1} (**L4**), 1641 cm^{-1} (**L5**) e 1637 cm^{-1} (**L6**) no Raman estão relacionadas às vibrações $\nu(\text{C}=\text{N})$ associada ao $\nu(\text{C}=\text{O})$. Além disso, é importante destacar a ausência nos espectros vibracionais das diidrazonas, das bandas relacionadas aos grupos aldeído dos centros precursores, $\nu(\text{C}-\text{H})$ e $\nu(\text{C}=\text{O})$, que aparecem em 2870 e 1680 cm^{-1} (2,5-dimetoxitereftalaldeído); 2888 e 1671 cm^{-1} (2,5-diidroxitereftalaldeído) e 2865 e 1693 cm^{-1} (tereftalaldeído).

A presença de grupos éter no anel central de **L4** é confirmada através da deformação axial C–H de metila (2953 , 2937 e 2903 cm^{-1}) e estiramentos

assimétrico e simétrico $\nu(\text{C}-\text{O}-\text{C})$ do grupamento metoxila encontradas em 1219 cm^{-1} (Raman: 1223 cm^{-1}) e 1043 cm^{-1} (Raman: 1040 cm^{-1})⁷⁸. As hidroxilas no anel central de **L5** podem ser identificadas através dos modos $\nu(\text{O}-\text{H})$, em 3495 cm^{-1} ⁹⁰, $\delta(\text{C}-\text{O}-\text{H})$, em 1355 cm^{-1} (Raman: 1360 cm^{-1}), $\nu(\text{C}-\text{OH})$ em 1243 cm^{-1} ⁹¹ (Raman: 1241 cm^{-1}).

Os espectros IR apresentam ainda algumas outras bandas características de hidrazonas, como $\nu(\text{N}-\text{H})$, em 3162 cm^{-1} (**L4**), 3189 cm^{-1} (**L5**) e 3147 cm^{-1} (**L6**)⁹². Já o modo vibracional $\nu(\text{N}-\text{N})$ foi identificado nos espectros de infravermelho em 1135 cm^{-1} (**L4**), 1141 cm^{-1} (**L5**) e 1159 cm^{-1} (**L6**)⁸². Já no Raman, essas bandas correspondem aos deslocamentos de 1130 cm^{-1} (**L4**), 1140 cm^{-1} (**L5**), 1164 cm^{-1} (**L6**).

Nos espectros IV, os estiramentos C-H do anel central são registrados a 3078 e 3045 cm^{-1} (**L4**); 3094 e 3024 cm^{-1} (**L5**); 3075 e 3042 cm^{-1} (**L6**). Nesses mesmos espectros, as deformações axiais C=C do anel aromático central aparecem em 1465 , 1454 , 1416 cm^{-1} (Raman: 1450 cm^{-1}) (**L4**); 1416 cm^{-1} (Raman: 1419 cm^{-1}) (**L5**) e 1422 cm^{-1} (Raman: 1426 cm^{-1}) (**L6**)⁹³. Já a deformação angular fora do plano C=C do anel está localizada em 676 cm^{-1} (**L4**); 603 cm^{-1} (**L5**) e 662 cm^{-1} (**L6**), enquanto a deformação angular fora do plano de C-H é observada a 795 cm^{-1} (**L4**); 735 cm^{-1} (**L5**) e 763 cm^{-1} (**L6**).

A análise paralela dos espectros IR das diidrazonas **L4**, **L5** e **L6** e da hidrazida do ácido 2-tiofênico nos auxiliou nas atribuições das bandas do heterociclo. A presença do tiofeno nas diidrazonas é confirmada através das absorções C=C, em 1591 , 1554 e 1518 cm^{-1} (**L4**); 1595 , 1589 e 1516 cm^{-1} (**L5**); 1599 , 1561 e 1557 cm^{-1} (**L6**) (IV) e 1594 , 1559 e 1520 cm^{-1} (**L4**); 1590 , 1520 cm^{-1} (**L5**); 1595 , 1552 cm^{-1} (**L6**) cm^{-1} (Raman). Além dessas bandas, existem outras que envolvem os átomos de enxofre. As absorções no IV para $\nu_{\text{ass}}(\text{C}-\text{S}-\text{C})$, em 858 cm^{-1} (**L4**); 860 cm^{-1} (**L5**) e 857 cm^{-1} (**L6**), são observadas no Raman a 861 cm^{-1} (**L4**); 864 cm^{-1} (**L5**) e 860 cm^{-1} (**L6**); por outro lado, $\nu_{\text{s}}(\text{C}-\text{S}-\text{C})$, que aparecem no IV a 845 cm^{-1} (**L4**); 821 cm^{-1} (**L5**) e 826 cm^{-1} (**L6**) cm^{-1} ^{89, 94} não são observadas no Raman e, finalmente, $\nu(\text{C}-\text{S})$, presentes em 757 cm^{-1} (**L4**), 750 cm^{-1} (**L5**) e 748 cm^{-1} (**L6**) cm^{-1} ⁹⁵ no IV, se correlacionam com os deslocamentos Raman a 756 cm^{-1} (**L4**), 745 cm^{-1} (**L5**), 753 cm^{-1} (**L6**)⁹⁴.

Tabela 20 - Absorções selecionadas do IV e Raman, com suas respectivas atribuições, para L4, L5 e L6

IV (cm ⁻¹)			Raman (cm ⁻¹)			Atribuições
L4	L5	L6	L4	L5	L6	
-	3495	-	-	-	-	$\nu(\text{O-H})_{\text{fenol}}$
3162	3189	3147	-	-	-	$\nu(\text{N-H})$
3078, 3045	3094, 3024	3075,3042	-	-	-	$\nu(\text{C-H})_{\text{arom.}}$
2953, 2937, 2903	-	-	-	-	-	$\nu(\text{C-H})_{\text{metoxila}}$
1640	1642	1632	1640	1641	1637	$\nu(\text{C=O}) + \nu(\text{C=N})_{\text{azometina}}$
91, 1554, 1518	1595, 1589, 1516	1599, 1561, 1557	1594, 1559, 1520	1590, 1520	1595, 1552	$\nu(\text{C=C})_{\text{tiofeno}}$
65, 1454, 1416	1416	1422	1450	1419	1426	$\nu(\text{C=C})_{\text{anel central}}$
-	1355	-	-	1360	-	$\delta(\text{C-O-H})_{\text{fenol}}$
-	1243	-	-	1241	-	$\nu(\text{C-OH})_{\text{fenol}}$
1219	-	-	1223	-	-	$\nu_{\text{ass}}(\text{C-O-C})_{\text{metoxila}}$
1135	1141	1159	1130	1140	1164	$\nu(\text{N-N})$
1043	-	-	1040	-	-	$\nu_{\text{s}}(\text{C-O-C})_{\text{metoxila}}$
858	860	857	861	864	860	$\nu_{\text{ass}}(\text{C-S-C})_{\text{tiofeno}}$
845	821	826	-	-	-	$\nu_{\text{s}}(\text{C-S-C})_{\text{tiofeno}}$
795	735	763	-	-	-	$\delta(\text{C-H})_{\text{anel central}}$
757	750	748	756	745	753	$\nu(\text{C-S})_{\text{tiofeno}}$

4.2.3.

Ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN de ^1H)

Apesar da natureza simétrica do composto **L4**, dois conjuntos bem definidos de sinais associados são observados no espectro 1D, indicando que a simetria da molécula é quebrada por algum tipo de interação intra ou intermolecular. O mencionado efeito provavelmente envolve rotação em torno de ligações simples, assim como foi visto na estrutura cristalina do composto. Esse fenômeno gera confôrmeros com pequenas diferenças de energia entre eles. Os sinais mais afetados são aqueles relacionados com os hidrogênios da azometina (H4 / H4*), seguidos pelos do anel central (H5 / H5*), alguns dos pertencentes aos anéis de tiofeno (H1 / H1* e H3 / H3*) e, finalmente, os hidrogênios –NH. Já os hidrogênios das metoxilas (H6 / H6*) e, principalmente, os átomos de hidrogênio H2 / H2* do anel de tiofeno são praticamente equivalentes.

No espectro de RMN de ^1H da diidrazona **L4**, foram observados dois simpletos de integração 3 cada um em δ 3,93 e δ 3,89, referentes aos seis hidrogênios dos dois grupos metoxila e dois simpletos de integração 1 a δ 7,69 e δ 7,52 que confirmam a presença dos hidrogênios 5 e 5* do anel aromático central. Também foram observados dois dupletos referentes aos hidrogênios do anel tiofeno H1 / H1* em δ 7,98, $^3J_{\text{HH}} \sim 4,0$ e 7,88 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}} \sim 4,0$), um tripleto a δ 7,23 (2H, $^3J_{\text{HH}} \sim 4,0$) dos átomos H2 / H2* e dois dupletos em δ 8,06 (1H, $^3J_{\text{HH}} \sim 4,0$) / δ 7,95 (1H, $^3J_{\text{HH}} \sim 4,0$) dos átomos H3 / H3*. Os hidrogênios dos grupos imina H–C=N (H4 / H4*) foram observados na forma de dois simpletos de integração 1 a δ 8,79 e δ 8,43 (Tabela 21). O RMN de ^1H COSY da diidrazona **L4** podem ser observados nas Figuras 42 e 43, respectivamente.

No espectro de RMN de ^1H da **L6**, os hidrogênios N1H / N1H* foram identificados em δ 11,95 e os hidrogênios imínicos (H4 / H4*) em δ 8,47. Os hidrogênios do anel central em δ 8,00 (H5 / H5*), δ 7,94 e δ 7,90 (H6 / H6*) e aqueles referentes ao anel do tiofeno em δ 7,85 (H1 / H1*), δ 7,25 (H2 / H2*) e δ 8,16 e 8,08 (H3 / H3*) (Tabela 22). O RMN de ^1H e COSY da diidrazona **L6** podem ser observados nas Figuras 44 e 45, respectivamente.

Não foi possível obter o espectro de **L5** devido à baixa solubilidade em DMSO- d_6 .

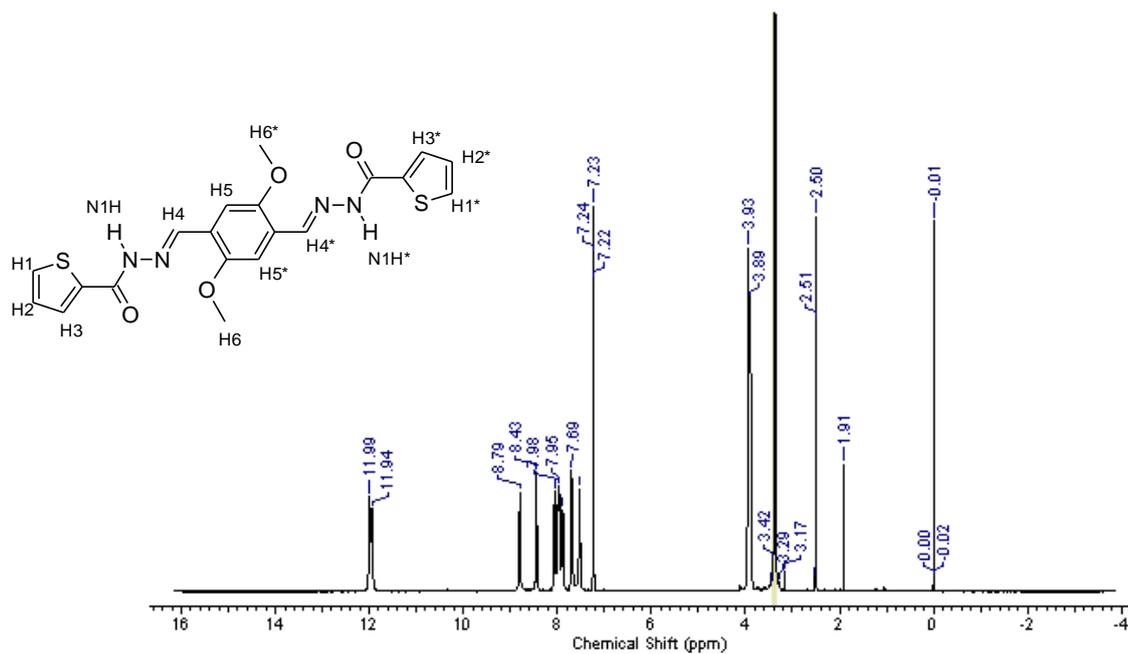


Figura 42 - Espectro de RMN de ^1H para a diidrazona **L4** em DMSO- d_6 à temperatura ambiente.

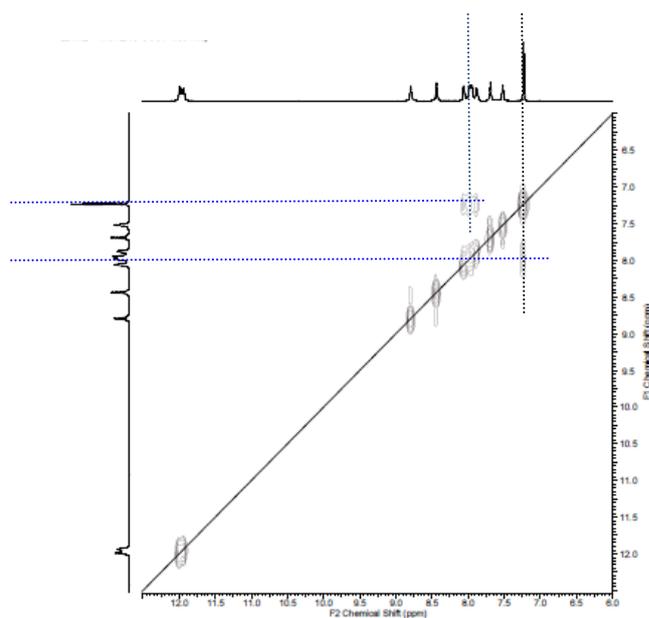


Figura 43 - Mapa de contornos COSY para a diidrazona **L4** em DMSO- d_6 à temperatura ambiente.

Tabela 21 - Dados de RMN de ^1H (400 MHz) para o ligante **L4**, em $\text{DMSO-}d_6$, à temperatura ambiente. As multiplicidades dos sinais, assim como as respectivas integrações e as constantes de acoplamento (J , em Hz) encontram-se entre parênteses

Átomo	δ
N1H / N1H*	11,99 (s, 1H) / 11, 94 (s, 1H)
H4 / H4*	8,79 (s, 1H) / 8, 43 (s, 1H)
H3 / H3*	8,06 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}} \sim 4,0$) / 7,95 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}} \sim 4,0$)
H1 / H1*	7,98 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}} \sim 4,0$) / 7,88 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}} \sim 4,0$)
H5 / H5*	7,69 (s, 1H) / 7,52 (s, 1H)
H2 / H2*	7,23 (t, 2H, $^3J_{\text{HH}} \sim 4,0$)
H6 / H6*	3,93 (s, 3H) / 3,89 (s, 3H)

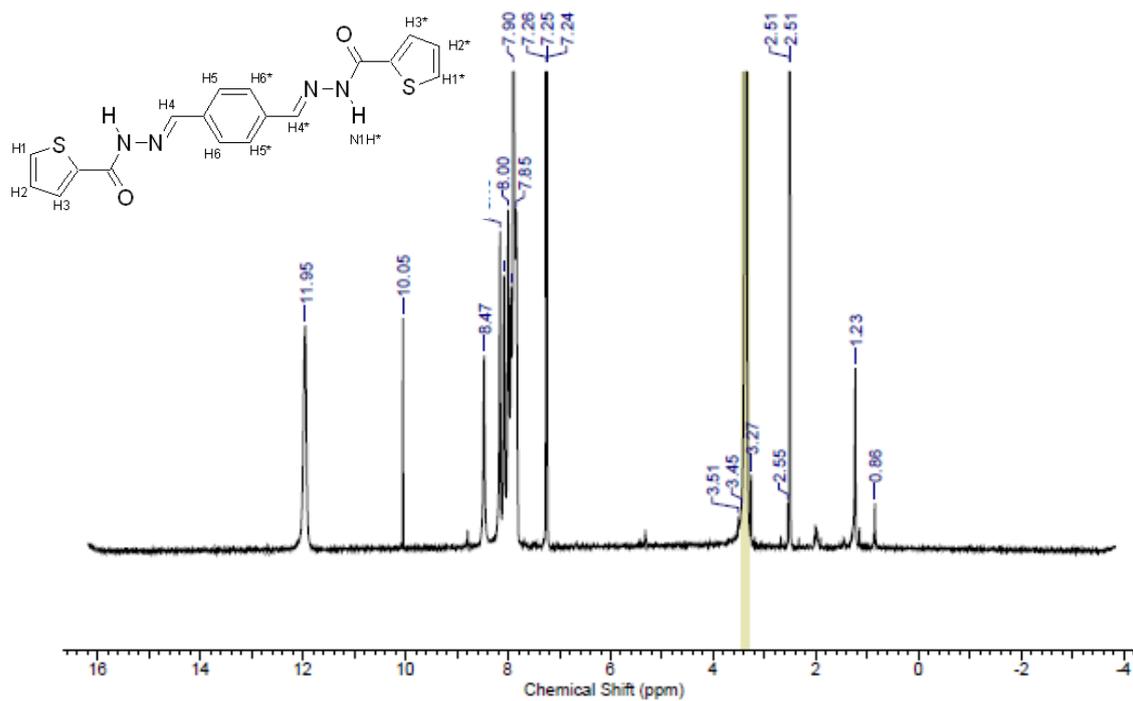


Figura 44 - Espectro de RMN de ^1H para a diidrazona **L6** em DMSO- d_6 à temperatura ambiente

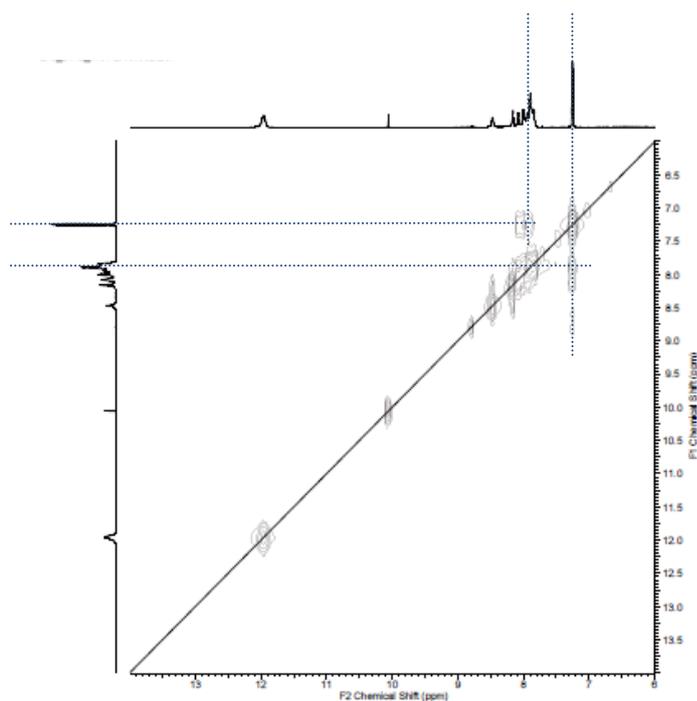


Figura 45 - Mapa de contornos COSY para a diidrazona **L6** em DMSO- d_6 à temperatura ambiente.

Tabela 22 - Dados de RMN de ^1H (400 MHz) para o ligante **L6**, em $\text{DMSO-}d_6$, à temperatura ambiente. As multiplicidades dos sinais, assim como as respectivas integrações e as constantes de acoplamento (J , em Hz) encontram-se entre parênteses

Átomo	δ
N1H / N1H*	11,95 (s, 2H)
H4 / H4*	8,47 (s, 2H)
H3/ H3*	8,16-7,85 (m)*
H5/ H5*	7,90 (s, 4H)
H6/ H6*	
H1 / H1*	8,16-7,85 (m)*
H2 / H2*	7,25 (t, 2H, $^3J_{\text{HH}} \sim 5,0$)

*Sobrepostos em um multipeto de integração total 4

4.2.4.

Espectroscopia eletrônica (UV-Vis)

Os espectros UV-Vis das diidrazonas **L4**, **L5** e **L6** são apresentados nas Figuras 46, 47 e 48. A Tabela 23 apresenta todas as bandas e suas respectivas atribuições. As soluções foram preparadas com DMSO, na concentração 10^{-4} mol L^{-1} .

É possível constatar que nos espectros das diidrazonas obtidas (linha vermelha) existem grupos bem definidos de bandas mais energéticas, centradas em 329 nm e 342 nm (**L4**); 332 nm e 347 nm (**L5**) e 339 nm, 353 nm e 370 nm (**L6**). Essas absorções foram caracterizadas como transições permitidas $n \rightarrow \pi^*$ das diidrazonas.

As bandas correspondentes presentes na região de 400 nm foram relacionadas aos substituintes localizados no anel central de **L4** (395 e 414 nm) e **L5** (403 nm).

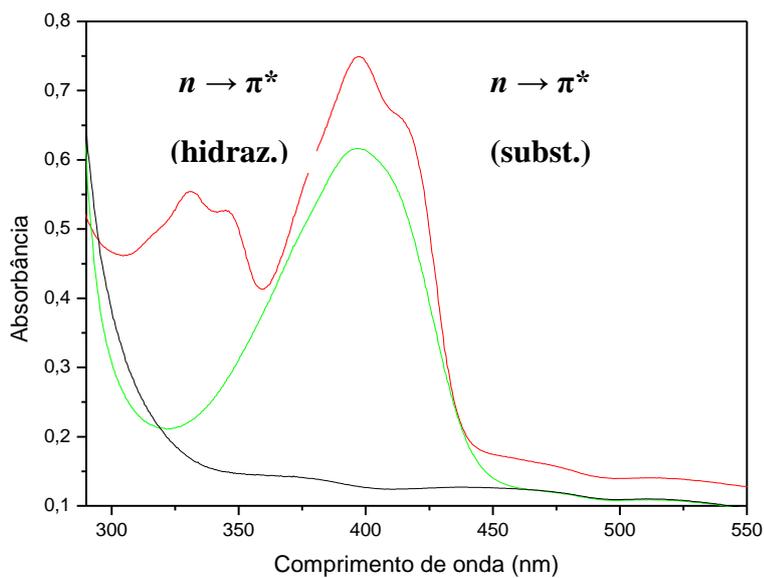


Figura 46 - Espectros de absorção eletrônica dos precursores 2,5-dimetoxitereftalaldeído (linha verde), hidrazida do ácido 2-tiofênico (linha preta) e **L4** (linha vermelha) na região 280-550 nm. $[] = 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$.

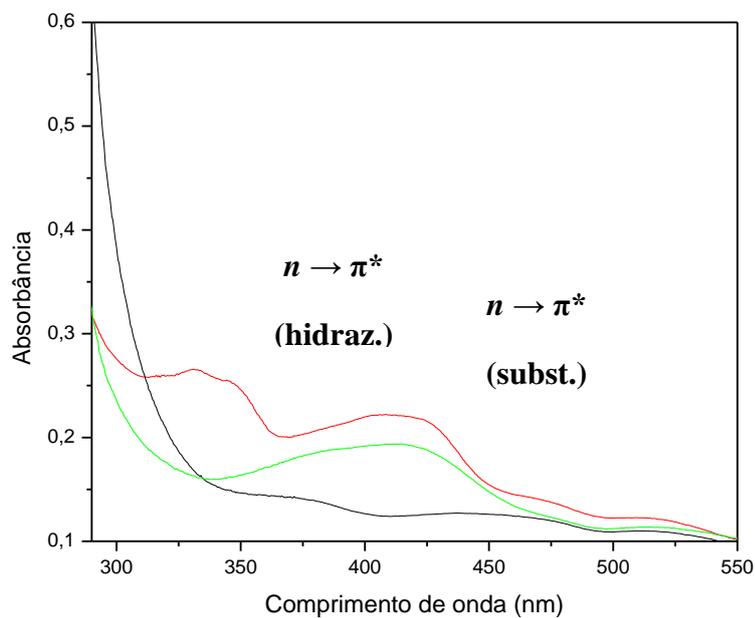


Figura 47 - Espectros de absorção eletrônica dos precursores 2,5-diidroxitereftalaldeído (linha verde), hidrazida do ácido 2-tiofênico (linha preta) e **L5** (linha vermelha) na região 280-550 nm. $[] = 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$.

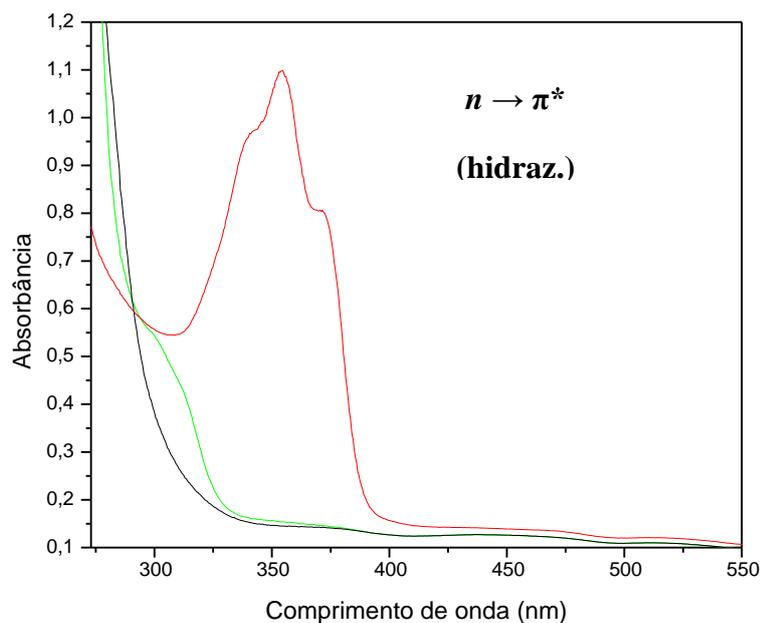


Figura 48 - Espectros de absorção eletrônica dos precursores tereftaldeído (linha verde), hidrazida do ácido 2-tiofenico (linha preta) e L6 (linha vermelha) na região 280-550 nm. $[] = 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$.

Tabela 23 - UV-Vis para as diidrazonas L4, L5 e L6

Diiidrazona	Cor	λ (nm)	Atribuição	ϵ ($\text{L mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$)
L4(-OMe)	Amarela	329; 342	$n \rightarrow \pi^*$ (diiidrazona)	5500; 5300
		395; 414	$n \rightarrow \pi^*$ (substituintes)	7500; 6600
L5(-OH)	Amarela	332; 347	$n \rightarrow \pi^*$ (diiidrazona)	2700; 2500
		403	$n \rightarrow \pi^*$ (substituintes)	2200
L6	Amarela	339; 353; 370	$n \rightarrow \pi^*$ (diiidrazona)	9600; 10900; 8000

4.2.5. Análise termogravimétrica (TG)

Nas Figuras 49, 50 e 51 são apresentadas as curvas termogravimétricas das diidrazonas **L4**, **L5** e **L6**. A Tabela 24 mostra todas as perdas de massa para esses compostos.

Pelas curvas TG, foi possível observar que **L5** apresenta solvente de cristalização em suas estruturas (4,3%), que corresponde a meio mol de metanol, 3,8% (**L5**). Em aproximadamente 315°C (**L5**) e 350°C (**L6**) inicia-se uma perda de massa correspondente a 56,3% e 67,3%, respectivamente. Essa perda foi atribuída à termodecomposição dessas diidrazonas, com a liberação de dois mols de tiofeno e dois de ácido isociânico, HNCO, com uma porcentagem teórica de 61,4% (**L5**) e 66,5% (**L6**). Uma proposta de mecanismo para esta etapa é mostrada na Figura 52.

A diidrazona **L4** apresenta uma perda de massa em 320°C (72,3%), no entanto não foi possível atribuir uma proposta para essa etapa.

Há uma perda de massa gradual após 600 °C (**L4**), 480 °C (**L5**) e 510 °C (**L6**), a qual corresponde a 7,7%, 14,9% e 8,8% da massa inicial da amostra (até aproximadamente 900 °C). Não há estabilização nesta temperatura máxima, não sendo obtidos, portanto, resíduos estáveis. Por essa razão, uma atribuição foi proposta apenas para a primeira perda de massa importante de cada composto.

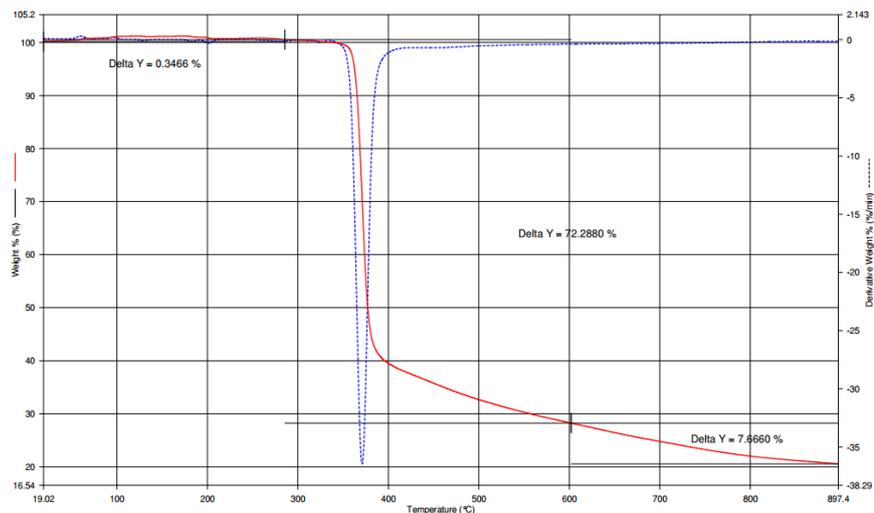


Figura 49 - Curva termogravimétrica (TG, vermelho) e primeira derivada (DTG, azul) para diidrazona **L4**. Atmosfera: nitrogênio; taxa de aquecimento: $10,00 \text{ }^\circ\text{C min}^{-1}$.

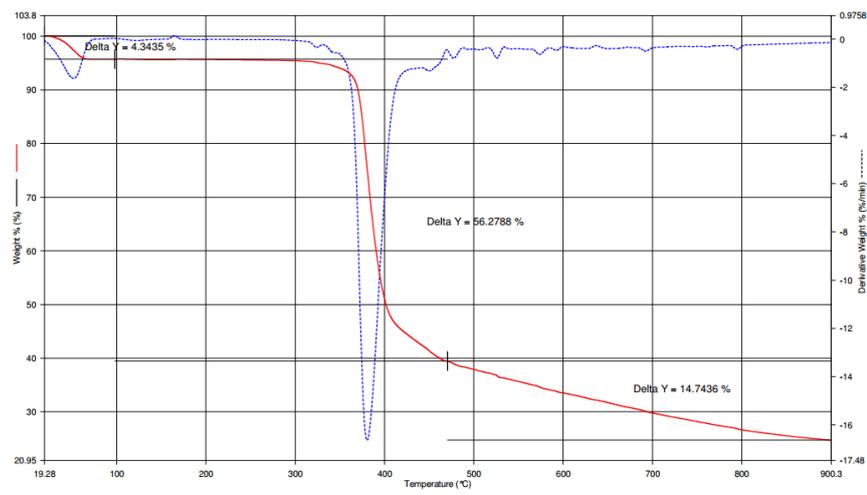


Figura 50 - Curva termogravimétrica (TG, vermelho) e primeira derivada (DTG, azul) para diidrazona **L5**. Atmosfera: nitrogênio; taxa de aquecimento: $10,00 \text{ }^\circ\text{C min}^{-1}$.

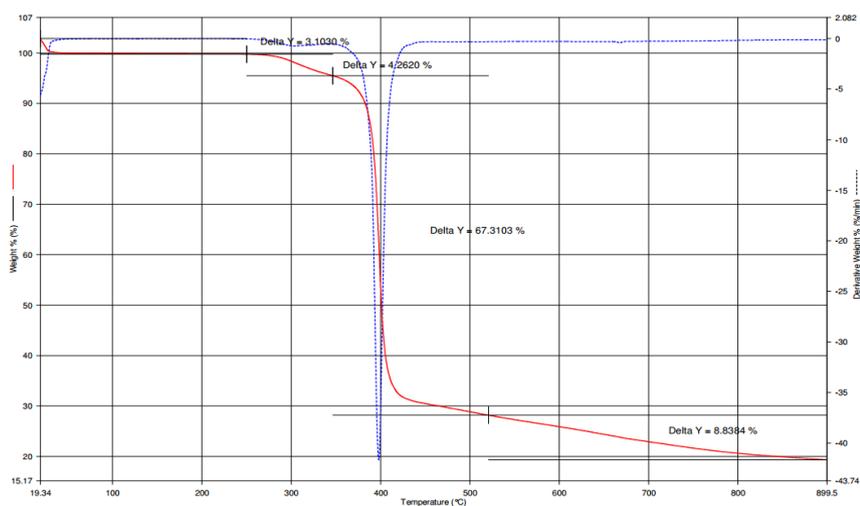


Figura 51 - Curva termogravimétrica (TG, vermelho) e primeira derivada (DTG, azul) para diidrazona **L6**. Atmosfera: nitrogênio; taxa de aquecimento: 10,00 °C min⁻¹.

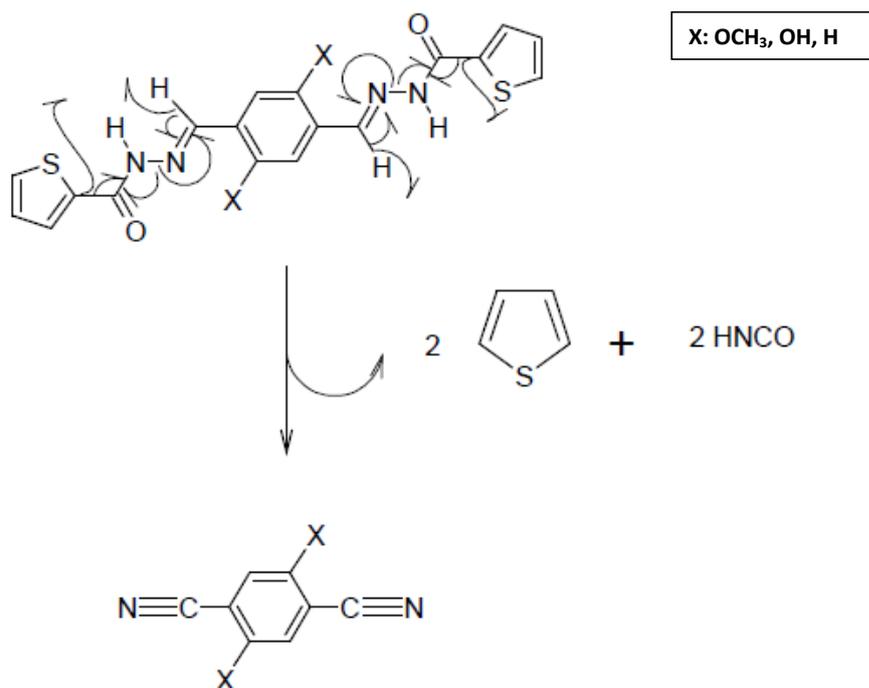


Figura 52 - Esquema do mecanismo proposto para a decomposição térmica das diidrazonas **L4**, **L5** e **L6**.

Tabela 24 - Análise termogravimétrica para as diidrazonas L4, L5 e L6

Diidrazona	Etapa	ΔT (°C)	Perda experimental (%)	Perda teórica (%)	Atribuições
L4	1	350-600	72,3	---	---
	2	600-897	7,7	---	---
L5	1	19-30	4,3	3,8	$\frac{1}{2}$ CH ₃ OH
	2	315-480	56,3	61,4	2C ₄ H ₄ S + 2HNCO
	3	480-900	14,9	---	---
L6	1	280-350	4,3	---	---
	2	350-510	67,4	66,5	2C ₄ H ₄ S+2HNCO
	3	510-899	8,8	---	---

4.3. Caracterização das diidrazonas L7, L8 e L9 (com braços piridínicos)

4.3.1. Espectroscopia Vibracional (IV)

Os espectros de infravermelho e Raman das diidrazonas **L7**, **L8** e **L9** podem ser observados no anexo deste trabalho. A Tabela 25 apresenta algumas absorções no IV e Raman com as suas respectivas atribuições.

A seguir, é apresentada uma listagem completa de todas as absorções referentes a esse composto (F, banda forte; m, banda media; f, banda fraca; o, ombro).

▪ L7

Infravermelho

3435 (f), 3209 (m), 3055 (f), 3030 (o), 3010 (o), 2986 (o), 2946 (o), 2923 (o), 2829 (o), 1657 (F), 1595 (f), 1543 (m), 1491 (f), 1466 (f), 1460 (m), 1358 (m), 1288 (m), 1219 (m), 1172 (f), 1135 (f), 1069 (f), 1032 (m), 956 (f), 889 (o), 863 (o), 841 (o), 754 (o), 694 (f), 681 (f), 664 (f) cm^{-1} .

Raman

1657 (f), 1594 (F), 1560 (f), 1544 (f), 1507(o), 1442 (f), 1408 (o), 1354 (f), 1326 (o), 1297 (F), 1220 (f), 1168 (f), 1159 (o), 1127 (f), 1077 (f), 996 (f), 959 (f), 913 (f), 857 (o), 826 (o), 796 (o), 763 (o), 748 (o), 686 (o), 627 (f) cm^{-1} .

- **L8**

Infravermelho

3612 (f), 3516 (f), 3414 (f), 3288 (m), 3192 (m), 3174 (m), 3100 (m), 3019 (m), 2857 (f), 1659 (F), 1575 (m), 1554 (m), 1500 (f), 1437 (m), 1357 (m), 1332 (m), 1302 (m), 1288 (f), 1243 (f), 1221 (f), 1201 (f), 1171 (f), 1141 (f), 1066 (f), 1004 (o), 958 (o), 927 (o), 891 (f), 849 (f), 748 (f), 689 (m), 629 (f), 566 (f), 539 (f), 527 (f) cm^{-1} .

Raman

1847 (o), 1665 (o), 1641 (o), 1610 (m), 1590 (o), 1551 (F), 1520 (o), 1419 (m), 1360 (o), 1279 (m), 1241 (o), 1140 (o), 1133 (f), 1090 (o), 755 (o), 864 (o), 847 (o), 745 (o), 640 (o), 663 (o) cm^{-1} .

- **L9**

Infravermelho

3435 (f), 3248 (m), 3068 (f), 3051 (f), 2985 (o), 2825 (O), 1656 (F), 1600 (m), 1544 (F), 1507 (m), 1459 (m), 1326 (m), 1292 (F), 1216 (f), 1159 (f), 1107 (f), 1015 (o), 993 (o), 969 (f), 923 (f), 868 (o), 839 (f), 813 (f), 755 (f), 717 (f), 683 (m), 675 (m), 654 (m), 568 (f), 535 (f), 662 (m) cm^{-1} .

Raman

1637 (f), 1603 (F), 1595 (o), 1562 (m), 1552 (m), 1458 (o), 1426 (o), 1298 (f), 1235 (f), 1219 (o), 1179 (f), 1172 (f), 1164 (o), 1154 (f), 1075 (f), 1066 (o), 996 (f), 949 (o), 926 (o), 860 (o), 856 (o), 765 (o), 753 (o), 665 (o) cm^{-1} .

As vibrações de estiramento das ligações C=C e C=N dos anéis piridínicos e central são observados simultaneamente em 1543 cm^{-1} (Raman: 1543 cm^{-1}) (**L7**); 1554 cm^{-1} (Raman: 1551 cm^{-1}) (**L8**); 1544 cm^{-1} (Raman: 1546 cm^{-1}) (**L9**). As frequências associadas aos modos de deformação axial $\nu(\text{C-H})$ e

$\nu(\text{C}=\text{O})$ do grupamento aldoxila presente no precursor 1,4-dimetoxitereftalaldeído (IV: 2870 e 1679 cm^{-1}), 1,4-diidroxitereftalaldeído (IR: 2888 e 1671 cm^{-1}) e tereftalaldeído (IV: 2865 e 1693 cm^{-1}) não aparecem no espectro vibracional das diidrazonas **L7**, **L8** e **L9**, respectivamente. Além disso, o aparecimento de uma banda fina e intensa em 1656 (Raman: 1657 cm^{-1}) (**L7**), 1659 (Raman: 1663 cm^{-1}) (**L8**) e 1656 (Raman: 1657 cm^{-1}) (**L9**) foram caracterizadas como estiramento $\nu(\text{C}=\text{N})$ associado às deformações axiais $\nu(\text{C}=\text{O})$, indica a formação de Base de Schiff.

A hidroxila no anel central no composto **L8** é identificada pelo $\nu(\text{O}-\text{H})$ em 3414 cm^{-1} , $\delta(\text{C}-\text{O}-\text{H})$ em 1357 cm^{-1} (Raman: 1359 cm^{-1}), $\nu(\text{C}-\text{OH})$ em 1288 cm^{-1} (Raman: 1284 cm^{-1}). Enquanto que as absorções de estiramento assimétrico e simétrico $\nu(\text{C}-\text{O}-\text{C})$ do grupamento metoxila na **L7** aparecem em 1214 e 1032 cm^{-1} (Raman: 1215 e 1033 cm^{-1}). Já as bandas de deformação axial C-H de metila ocorrem em 2986, 2946 e 2923 cm^{-1} , confirmando assim a presença dos grupos éter aromáticos provenientes do centro precursor 2,5-dimetoxitereftalaldeído.

Outras bandas características de hidrazonas como $\nu(\text{N}-\text{H})$ são identificadas em 3209 cm^{-1} (**L7**), 3288 cm^{-1} (**L8**) e 3248 cm^{-1} (**L9**)⁹⁶. Já o modo vibracional $\nu(\text{N}-\text{N})$ foi relacionado nos espectros de infravermelho em 1069 cm^{-1} (**L7**), 1065 cm^{-1} (**L8**) e 1015 cm^{-1} (**L9**), já no Raman essas bandas correspondem a 1073 cm^{-1} (**L7**), 1068 cm^{-1} (**L8**), 1016 cm^{-1} (**L9**).

Os estiramentos C-H aromático do anel central são registrados em 3055 e 3010 (**L7**); 3100 e 3019 (**L8**); 3068 e 3051 (**L9**) e as bandas referentes às deformações axiais C=C aparecem em 1491, 1466, 1460 cm^{-1} (Raman: 1493 cm^{-1}) (**L7**); 1500, 1437, 1357 cm^{-1} (Raman: 1359) (**L8**) e 1507, 1459, 1326 (Raman: 1459 cm^{-1}) (**L9**). Já a deformação angular fora do plano C=C do anel está localizada em 681 cm^{-1} (Raman: 686 cm^{-1}) (**L7**); 629 cm^{-1} (Raman: 628 cm^{-1}) (**L8**); e 654 cm^{-1} (Raman: 655 cm^{-1}) (**L9**), enquanto que a deformação angular fora do plano de C-H em 754 cm^{-1} (Raman: 756 cm^{-1}) (**L7**); 748 cm^{-1} (Raman: 750) (**L8**) e 755 cm^{-1} (Raman: 760 cm^{-1}) (**L9**).

Tabela 25 - Absorções selecionadas do IV e Raman, com suas respectivas atribuições, para L7, L8 e L9

IV (cm ⁻¹)			Raman (cm ⁻¹)			Atribuições
L7	L8	L9	L7	L8	L9	
-	3414	-	-	-	-	$\nu(\text{O-H})_{\text{fenol}}$
3209	3288	3248	-	-	-	$\nu(\text{N-H})$
3055, 3010	3100, 3019	3068,3051	-	-	-	$\nu(\text{C-H})_{\text{arom.}}$
2986, 2946, 2923	-	-	-	-	-	$\nu(\text{C-H})_{\text{metoxila}}$
1657	1659	1656	1657	1663	1657	$\nu(\text{C=O}) +$ $\nu(\text{C=N})_{\text{azometina}}$
1543	1554	1544	1543	1551	1546	$\nu(\text{C=C})_{\text{piridina}}$
91, 1466, 1460	1500, 1437, 1357	1507, 1459, 1326	1493	1359	1458	$\nu(\text{C=C})_{\text{anel central}}$
-	1357	-	-	1359	-	$\delta(\text{C-O-H})_{\text{fenol}}$
-	1288	-	-	1284	-	$\nu(\text{C-OH})_{\text{fenol}}$
1214	-	-	1215	-	-	$\nu_{\text{ass}}(\text{C-O-C})_{\text{metoxila}}$
1069	1066	1015	1073	1068	1016	$\nu(\text{N-N})$
1032	-	-	1033	-	-	$\nu_{\text{s}}(\text{C-O-C})_{\text{metoxila}}$
754	748	755	756	750	760	$\delta(\text{C-H})_{\text{anel central}}$
681	629	654	686	628	655	$\delta(\text{C-C})_{\text{anel central}}$

4.3.2.

Ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN de ^1H)

No espectro da diidrazona **L7**, foi observado um simpleto a δ 3,91, referente aos seis hidrogênios dos dois grupamentos metoxila e um simpleto em δ 7,55 referente aos hidrogênios do anel aromático central (H6 / H6*). Também foram observados dois dupletos referentes aos hidrogênios do anel piridínico, um sinal em δ 8,78 (H1 / H1* e H4 / H4*), δ 7,85 (H2 / H2* e H3 / H3*). O sinal dos hidrogênios dos grupos imina ($\text{H}-\text{C}=\text{N}$) apareceu como um simpleto a δ 8,84 (Figuras 53 e 54).

Não foi possível obter o espectro da diidrazona **L8** devido à baixa solubilidade em $\text{DMSO}-d_6$.

A diidrazona **L9** apresenta um simpleto em δ 12,17 dos hidrogênios (N1H / N1H*). A presença do anel aromático central é confirmada com o sinal em δ 7,86 (H6 / H6*, H7 / H7*). Os hidrogênios H5 / H5* foram identificados como um simpleto em δ 8,50. E por fim, os hidrogênios da piridina encontram-se em δ 8,80 (H1 / H1*, H4 / H4*) e δ 7,85 (H2 / H2*, H3 / H3*), Figuras 55 e 56.

Esses sinais, com as respectivas atribuições, encontram-se nas Tabelas 26 e 27.

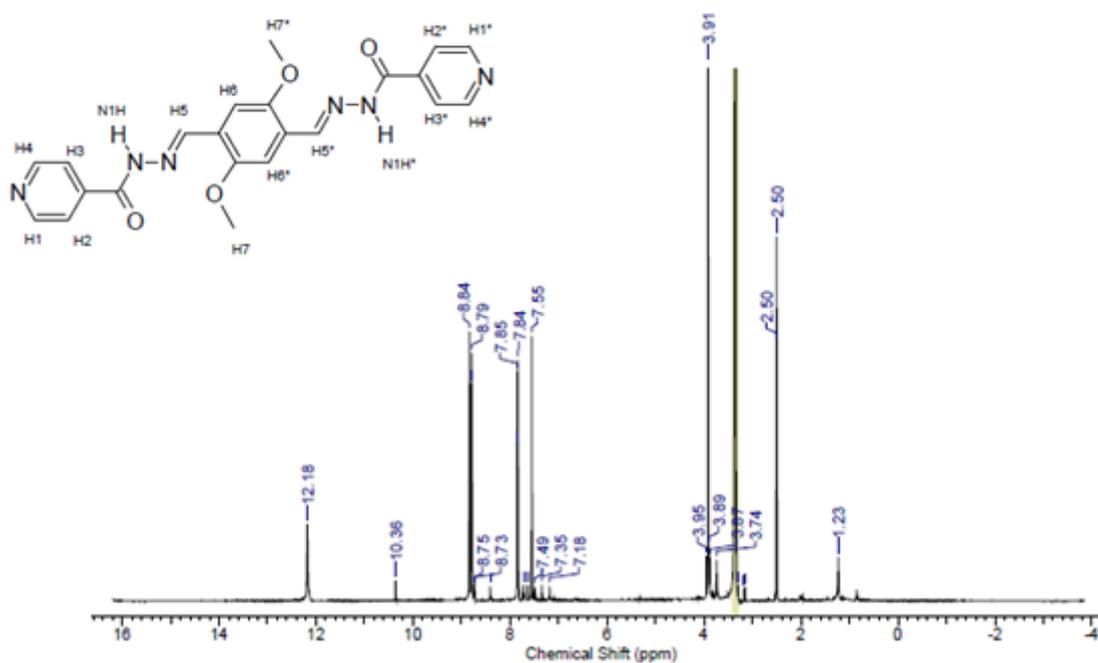


Figura 53 - Espectro de RMN de ^1H para a diidrazona **L7** em DMSO- d_6 à temperatura ambiente.

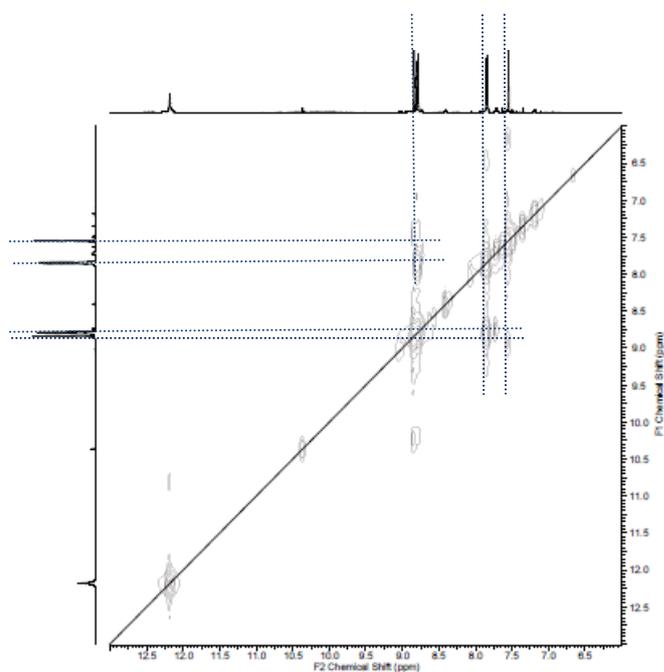


Figura 54 - Mapa de contornos COSY para a diidrazona **L7** em DMSO- d_6 à temperatura ambiente.

Tabela 26 - Dados de RMN de ^1H (400 MHz) parao ligante **L7**, em $\text{DMSO-}d_6$, à temperatura ambiente. As multiplicidades dos sinais, assim como as respectivas integrações e as constantes de acoplamento (J , em Hz) encontram-se entreparênteses

Átomo	δ
N1H / N1H*	12,18 (s, 2H)
H5 / H5*	8,84 (s, 2H)
H1 / H1*	8,78 (d, 4H, $^3J_{\text{HH}} \sim 2,9$)
H4 / H4*	
H2 / H2*	7,85 (d, 4H, $^3J_{\text{HH}} \sim 2,9$)
H3 / H3*	
H6 / H6*	7,55 (s, 2H)
H7 / H7*	3,91 (s, 6H)

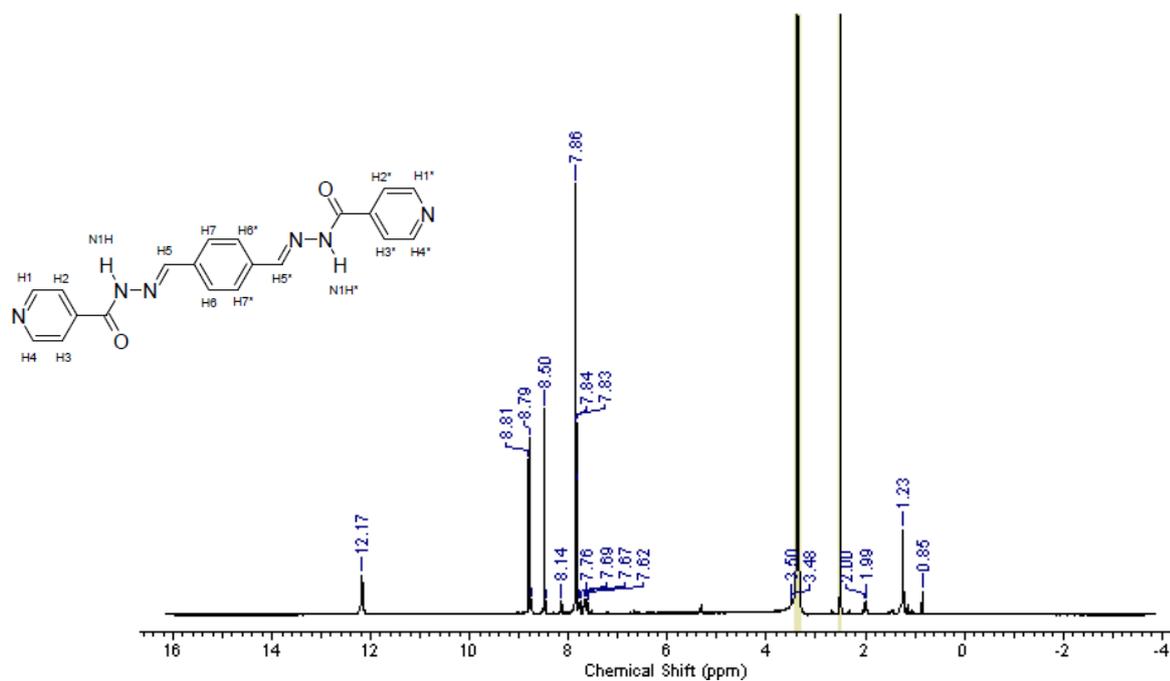


Figura 55 - Espectro de RMN de ^1H para a diidrazona **L9** em $\text{DMSO-}d_6$ à temperatura ambiente.

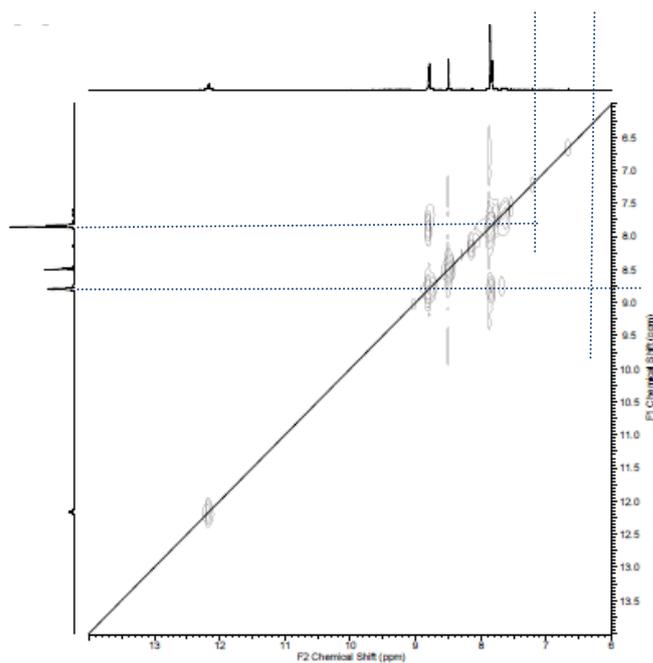


Figura 56. Mapa de contornos COSY para a diidrazona **L9** em DMSO- d_6 à temperatura ambiente.

Tabela 27. Dados de RMN de ^1H (400 MHz) parao ligante **L9**, em DMSO- d_6 , à temperatura ambiente. As multiplicidades dos sinais, assim como as respectivas integrações e as constantes de acoplamento (J , em Hz) encontram-se entreparênteses

Átomo	δ
N1H / N1H*	12,17 (s, 2H)
H1 / H1*	8,80 (d, 4H, $^3J_{\text{HH}} \sim 5,9$)
H4 / H4*	
H5 / H5*	8,50 (s, 2H)
H6 / H6*	7,86 (s, 4H)
H7 / H7*	
H2 / H2*	7,85 (d, 4H, $^3J_{\text{HH}} \sim 5,9$)
H3 / H3*	

4.3.3. Espectroscopia eletrônica (UV-Vis)

Os espectros de UV -Vis das diidrazonas **L7**, **L8** e **L9** são apresentados nas Figuras 57, 58 e 59, juntamente com os seus respectivos centros precursores e a hidrazida do ácido isonicotínico. A Tabela 28 apresenta todos os dados referentes aos resultados obtidos. As soluções foram preparadas com DMSO, na concentração 10^{-4} mol L⁻¹.

Os espectros das diidrazonas **L7**, **L8** e **L9** apresentam grupos bem definidos de bandas, localizadas em 344 nm e 329 nm (**L7**); 345 nm e 328 nm (**L8**); 368 nm 347 nm; 336 nm(**L9**). Essas absorções foram caracterizadas como $n \rightarrow \pi^*$ da diidrazona. Já as bandas correspondentes à transição $n \rightarrow \pi^*$ dos substituintes $-\text{OCH}_3$ (**L7**) e $-\text{OH}$ (**L9**) aparecem como uma banda intensa em 395 nm ($\epsilon = 4300$ L mol⁻¹ cm⁻¹) com um ombro a 411 nm ($\epsilon = 3800$ L mol⁻¹ cm⁻¹) (**L7**); 412 nm ($\epsilon = 3700$ L mol⁻¹ cm⁻¹) e um ombro em 469 nm ($\epsilon = 1700$ L mol⁻¹ cm⁻¹) (**L8**).

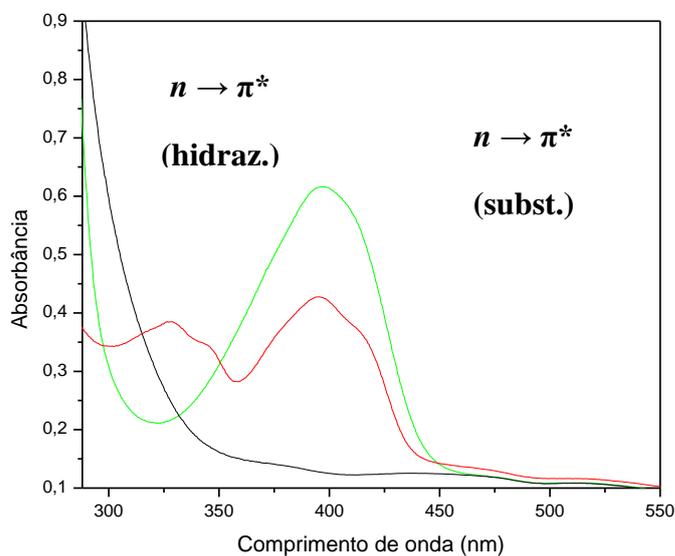


Figura 57 - Os espectros de absorção eletrônica dos precursores 2,5-dimetoxitereftalaldeído (linha verde), INH (linha preta) e **L7** (linha vermelha) na região 280-550 nm . [] = 10^{-4} mol L⁻¹ .

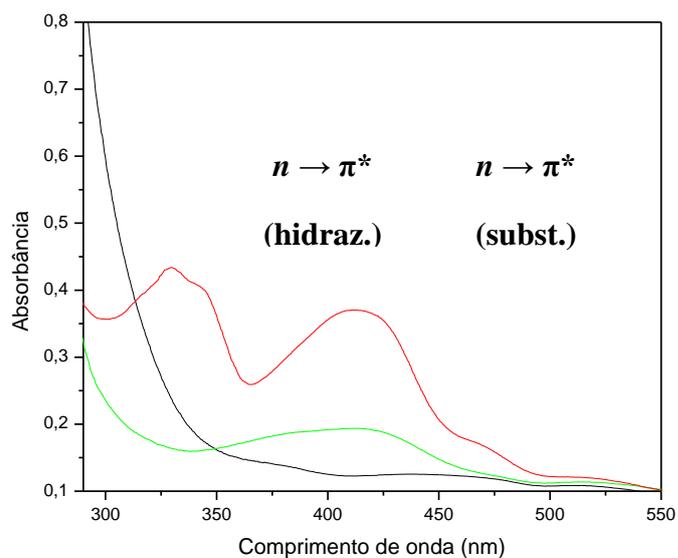


Figura 58 - Os espectros de absorção eletrônica dos precursores 2,5-dioidroxitereftalaldeído (linha verde), INH (linha preta) e **L8** (linha vermelha) na região 280-550 nm . $[] = 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$.

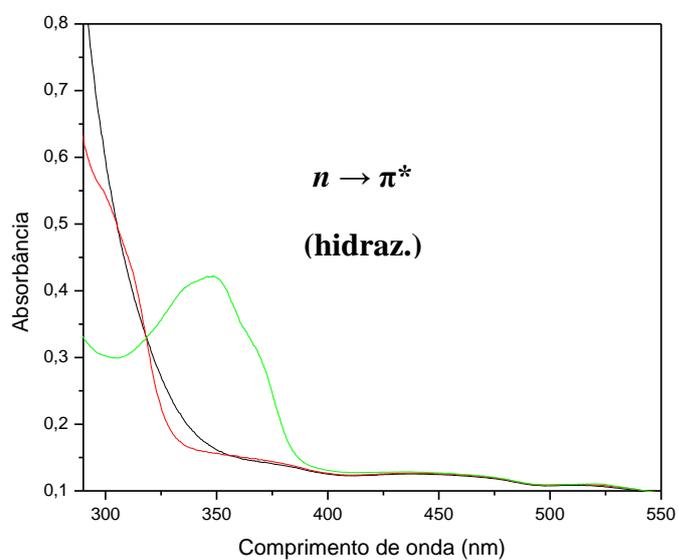


Figura 59 - Os espectros de absorção eletrônica dos precursores 2,5-tereftalaldeído (linha verde), INH (linha preta) e **L9** (linha vermelha) na região 280-550 nm . $[] = 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$.

Tabela 28 - UV-Vis para as diidrazonas **L7**, **L8** e **L9**

Diidrazonas	Cor	λ (nm)	Atribuições	ϵ (L mol⁻¹ cm⁻¹)
L7 (-OMe)	Amarelo	329; 344	$n \rightarrow \pi^*$ (diidrazona)	3800; 3400
		395; 411	$n \rightarrow \pi^*$ (substituintes)	4300; 3800
L8 (-OH)	Marrom	328; 345;	$n \rightarrow \pi^*$ (diidrazona)	4300; 4000
		412; 469	$n \rightarrow \pi^*$ (substituintes)	3700; 1700
L9	Branco	336; 347; 368	$n \rightarrow \pi^*$ (diidrazona)	4100; 4200; 3100

4.3.4.

Análise termogravimétrica (TG)

Nas Figuras 60, 61 e 62 são apresentadas as curvas termogravimétricas das diidrazonas **L7**, **L8** e **L9**. Na Tabela 29, estão todas as perdas e atribuições correspondentes a esses compostos, dentre as quais pode-se destacar a diidrazona **8** (Figura 61), que apresenta duas perdas no intervalo de 90 a 150°C, que totalizam 14,8% da massa inicial. Supõe-se que essa perda esteja relacionada a quatro mols de água de hidratação consideradas inicialmente nos cálculo do CHN (calculado: 17%). Já as diidrazonas **L7** e **L9** não apresentam solventes de hidratação em sua estrutura, pois não há perdas de massa consideráveis abaixo dos 200°C.

A decomposição das diidrazonas **L7**, **L8** e **L9** acontece em aproximadamente 400°C, e conclui-se que a diidrazona **L9** é mais estável que a **L7** e **L8** devido ao fato desse fenômeno ocorrer após 400°C. Nessa etapa, há perdas de massa de 59,4% (**L7**), 52,3% (**L8**) e 75,4% (**L9**). Essas perdas foram atribuídas à termodecomposição desses compostos, com liberação de dois mol de piridina e duas de ácido isociânico, HNCO, com uma porcentagem teórica de 60,5% (**L7**), 51,6% (**L8**), 65,6 (**L9**). Uma proposta de mecanismo para esta etapa é apresentada na Figura 63. Há uma perda de massa gradual após os 400 °C, correspondente a 12,6% (**L7**) e 13,2 (**L8**) da massa inicial das diidrazonas

(até aproximadamente 900°C). Entretanto, não foi observada estabilização da curva TG, sendo assim não foi possível fazer as atribuições correspondentes a essa etapa.

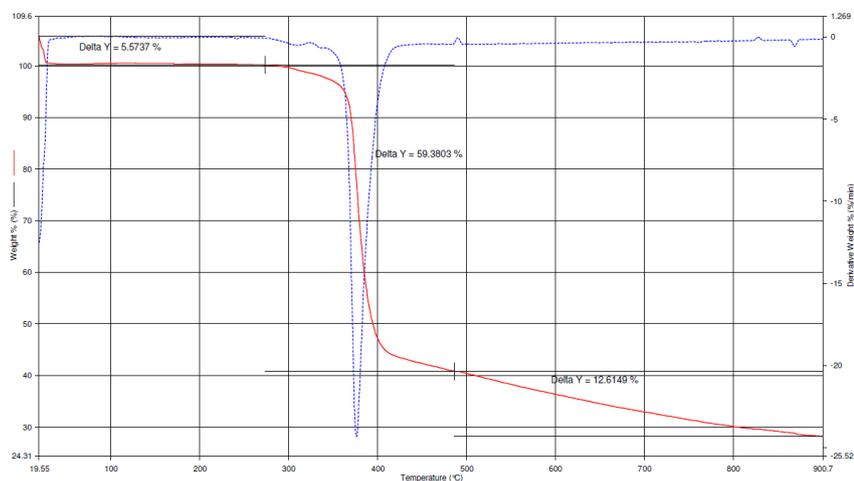


Figura 60 - Curva termogravimétrica (TG, vermelho) e primeira derivada (DTG, azul) para a diidrazona L7. Atmosfera: nitrogênio; taxa de aquecimento: 10,00 °C min⁻¹.

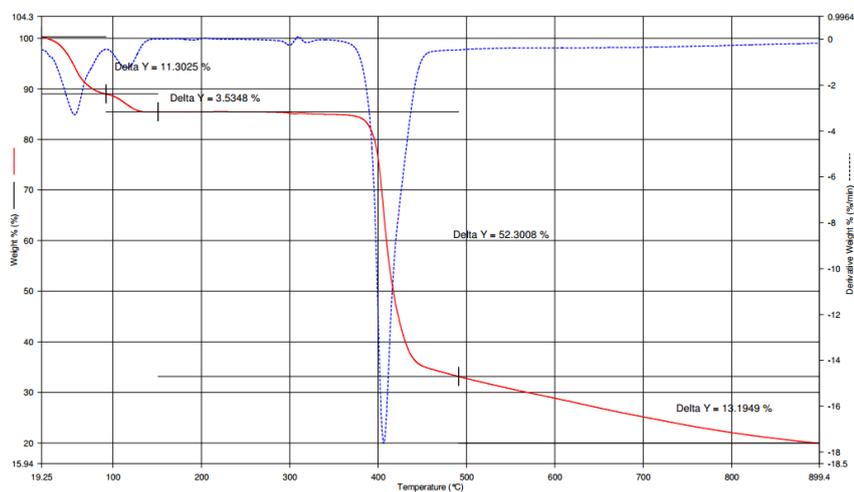


Figura 61 - Curva termogravimétrica (TG, vermelho) e primeira derivada (DTG, azul) para diidrazona L8. Atmosfera: nitrogênio; taxa de aquecimento: 10,00 °C min⁻¹.

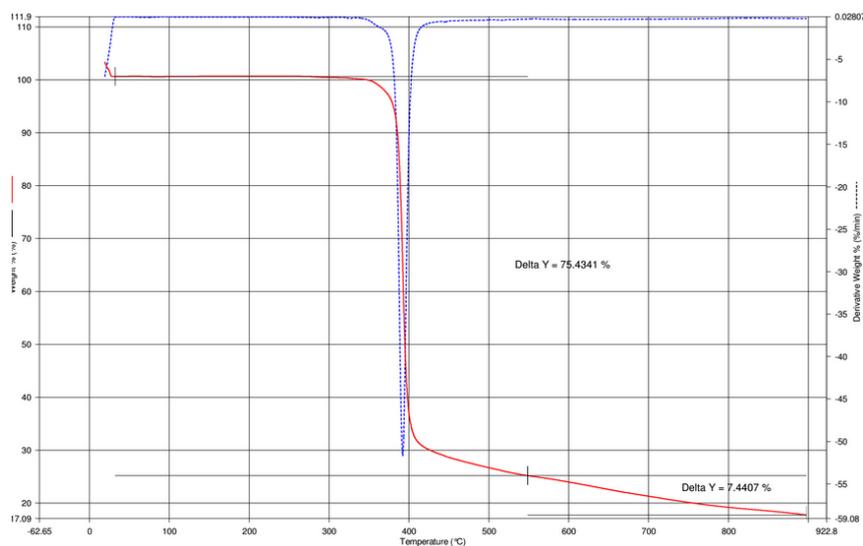


Figura 62 - Curva termogravimétrica (TG, vermelho) e primeira derivada (DTG, azul) para diidrazona **L9**. Atmosfera: nitrogênio; taxa de aquecimento: 10,00 °C min⁻¹

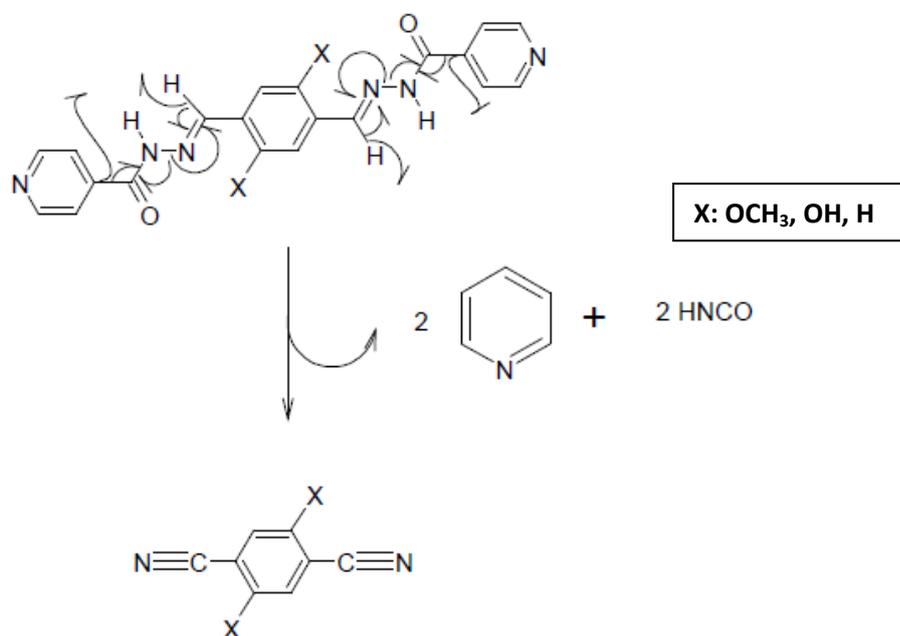


Figura 63 - Esquema do mecanismo proposto para a decomposição térmica das diidrazonas **L7**, **L8** e **L9**.

Tabela 29 - Análise termogravimétrica para as diidrazonas L7, L8 e L9

Diidrazona	Etapa	ΔT (°C)	Perda experimental (%)	Perda teórica (%)	Atribuições
L7	1	300-495	59,4	60,5	2 C ₄ H ₄ N+ 2 HNCO
	2	495-901	12,6	--	--
L8	1	19-98	11,3	17	4 H ₂ O
	2	98-150	3,5		
	3	390-497	52,3	51,6	2 C ₄ H ₄ N+ 2HNCO
	4	497-899	13,2	---	---
L9	1	385-550	75,4	65,6	2 C ₄ H ₄ N+ 2 HNCO
	2	550-923	7,4	---	---

4.4.

Análise farmacológica *in silico* para as diidrazonas

A análise farmacológica *in silico* é um estudo de fundamental importância para o desenvolvimento de novos agentes terapêuticos, tendo como objetivo a previsão das características farmacocinéticas e farmacodinâmicas de novas moléculas com possíveis ações farmacológicas⁹⁷.

A farmacocinética corresponde ao movimento temporal do fármaco no organismo, sendo dividida em processos como absorção, distribuição, metabolismo, eliminação e toxicidade. Ou seja, todas as etapas que incluem aquilo que o organismo faz com o fármaco. Já a farmacodinâmica estuda as interações do fármaco com os diversos alvos biológicos e seus efeitos decorrentes das ações agonistas (quando um fármaco liga-se a um receptor na membrana celular, ativando-o) ou antagonistas (quando o fármaco liga-se a um receptor impedindo que outra substância biológica que o ativaria exerça essa função), ações que alteram as funções moleculares e celulares correspondentes

desempenhando a ação terapêutica esperada. Em outras palavras, os processos que o fármaco faz com o organismo⁹⁸. Nesse estudo, fez-se a análise farmacológica teórica de absorção e permeabilidade celular, toxicidade e metabolismo para todas as di-hidrazonas.

4.4.1. Absorção e permeabilidade celular

A absorção de um fármaco e posterior permeabilidade celular (passagem pela membrana celular acontece por processos passivos ou por mecanismos facilitados por componentes da membrana, como os canais protéicos⁹⁹. O processo de absorção foi dividido em 3 etapas: absorção por via oral, solubilidade e permeabilidade celular e/ou permeabilidade pela barreira hematoencefálica. Para a obtenção desses resultados foi utilizado o método 1D-QSAR em associação com a regra de Lipinski.

A análise de QSAR corresponde a um estudo que relaciona a estrutura molecular com sua atividade farmacológica. Os parâmetros mais importantes obtidos são: Log P, Log S e pKa. O log P corresponde ao coeficiente de partição (ou equilíbrio hidrofílico-lipofílico), ou seja, a razão da concentração de uma substância na fase orgânica e na fase aquosa, com o objetivo de prever a afinidade do fármaco em ambos os meios a uma temperatura de 25 a 37°C. O log S refere-se à solubilidade do fármaco nos líquidos corporais, preferencialmente no estômago e intestino. Para ser absorvido, o fármaco deve ser solúvel nesses líquidos, no entanto, deve apresentar lipofilicidade adequada para ser permeável à membrana celular. O pKa nos processos farmacocinéticos refere-se ao pH onde 50% do fármaco está na forma ionizada e 50% na forma molecular. Quanto maior a proporção do fármaco na forma molecular, melhor sua absorção, uma vez que a forma ionizada é polar e hidrofílica, e, conseqüentemente, não atravessaria com facilidade as barreiras celulares.

Em relação à regra de Lipinski, ela foi desenvolvida por Lipinski e colaboradores fundamentada nas propriedades de aproximadamente 2500 fármacos, tendo como finalidade prever a biodisponibilidade do fármaco por via oral, sua permeabilidade celular e pela barreira hematoencefálica^{99; 100}. Os dados calculados para as diidrazonas foram comparados com AMD3100

A Tabela 30 apresenta os resultados obtidos a partir da análise de Lipinski para os ligantes em estudo nesse trabalho comparadas aos compostos supracitados.

Tabela 30 - Descritores físico-químicos calculados para predição na absorção e permeabilidade celular de acordo com as regras de Lipinski

LIGANTES / PARÂMETROS	HBD	HBA	PM	LogP	LogS	PSA	Ligações rotáveis
L1	2	10	410	2,98	-5,23	127,6	10
L2	4	10	382	2,43	-4,6	149,6	8
L3	2	8	350	3,12	-5,19	109,2	8
L4	2	10	422	4,34	-5,88	157,8	10
L5	4	10	414	3,79	-5,25	179,8	8
L6	2	8	382	4,48	-5,85	139,4	8
L7	2	10	432	2,6	-4,27	127,1	10
L8	4	10	404	2,05	-3,64	149,1	8
L9	2	8	372	2,74	-4,24	108,7	8
COMPARANDO							
AMD	0	8	502	-1,01	-0,73	78,66	4
VALORES REFERENCIAIS							
Permeabilidade celular	≤ 5	≤ 10	≤ 500	-1 a 5	≥ -4	≤ 140 Å	≤ 10
BHE	≤ 3	≤ 7	≤ 400	-1 a 5	≥ -4	≤ 90 Å	≤ 10

Nessa tabela, HBD indica os átomos que podem se ligar por ligação de hidrogênio por doação; HBA os átomos que podem se ligar por ligação de hidrogênio por acepção; MM é a massa molar; Log P é o coeficiente de partição, solubilidade hidrófilo-lipófilo; LogS é a solubilidade aquosa e PSA é a área de superfície polar.

Quanto aos parâmetros HBD e HBA seus valores são importantes uma vez que moléculas que apresentam um grande número de receptores ou

doadores por ligação de hidrogênio são de grande relevância para interagir com alvos biológicos, de modo que o tempo de ação no organismo torna-se aumentado. Por exemplo, no caso de interação com as proteínas plasmáticas, uma vez que estas funcionam como meio de reserva, auxiliando na liberação gradual do fármaco e aumentando sua meia-vida de eliminação e distribuição¹⁰¹;

¹⁰².

A massa molar está relacionada à facilidade com que um fármaco pode permear a membrana celular. Assim, quanto menor, mais facilmente ele poderia atravessá-la e até mesmo passar pelos poros celulares ou espaço intracelular, chamado de desmossomos. Desse modo, é comum que uma massa molar considerada ideal esteja abaixo de 500 g mol^{-1} ¹⁰³.

O coeficiente de partição (log P) é considerado um dos parâmetros de maior importância no contexto da permeabilidade celular. O LogP define a capacidade do fármaco ser solúvel em meio lipídico e aquoso. Um fármaco ideal deve ter um LogP equilibrado, se for muito lipofílico, ele permeia bem as barreiras celulares lipídicas, no entanto, fica preso nessa região não prosseguindo com a passagem (ou seja, um fármaco altamente lipofílico ficaria preso no espaço intramembranar celular, que é altamente lipídico). O mesmo acontece ao contrário, se for muito hidrofílico, o fármaco não consegue permear as regiões lipídicas, ou seja, não conseguiria entrar no tecido, uma vez que, para isso é necessário atravessar o meio lipídico das membranas celulares. Existe a possibilidade de atravessar poros proteicos aquosos celulares para moléculas hidrofílicas, assim como por passagem paracelular (entre células); no entanto a eliminação rápida por via renal do fármaco (uma vez que é muito hidrofílico) faz com que seja necessário aumento da concentração, o que pode ocasionar toxicidades sistêmicas. Outro ponto importante nessa relação é que, quanto maior a lipofilicidade, maior o volume de distribuição do fármaco no organismo (maior interação com proteínas plasmáticas e maior concentração do fármaco nos tecidos), assim como sua meia-vida de eliminação; vice-versa para o fármaco hidrofílico¹⁰¹.

O parâmetro log S, que avalia a solubilidade do fármaco em meio aquoso, faz-se importante já que para um fármaco ser absorvido, este deve estar solubilizado nos líquidos corporais do sistema gastrointestinal, além do fato de que uma boa solubilidade no líquido do plasma sanguíneo contribuiria para que o fármaco percorresse toda a região corporal, alcançando todos os tecidos¹⁰².

Á área de superfície polar (PSA) avalia o grau de polaridade de uma molécula, ou seja, quanto maior a concentração de cargas parciais em alguma região da molécula maior se torna o seu caráter hidrofílico, o que dificultaria a capacidade de penetração lipídica¹⁰³.

Quanto à barreira hematoencefálica (BHE), o resultado obtido na análise de todas as moléculas em estudo, todas são inadequadas para permear esta barreira, inclusive a molécula para comparação, o AMD3100.

Em relação à permeabilidade sistêmica, grande parte das moléculas extrapolam mais de dois parâmetros de Lipinski, mostrando ineficientes para uma absorção por via oral e permeabilidade celular sistêmica, no entanto, três ligantes em estudo podem ser interessantes para prosseguir com testes *in vivo*, são eles: as diidrazonas **L1**, **L2** e **L3**. Esses ligantes extrapolam apenas um dos parâmetros para uma absorção por via sistêmica, no entanto, essa diferença é pequena.

Para “druglikeness”, todos os fármacos apresentaram valores positivos nessa análise, isso significa que apresentam similaridades estruturais com fármaco comerciais, isso é bom, pois a similaridade estrutural é promissora a alguma atividade interessante. As diidrazonas que apresentaram melhores resultados na análise de Lipinski obtiveram resultados negativos nessa análise, isso significa que suas estruturas não são similares com fármacos comerciais, porém, de certa forma isso também é interessante, pois, pode significar duas coisas: (1), que suas estruturas são inovadoras e pode representar uma nova classe terapêutica, ou (2), que não funcionam como fármacos. Nesse caso, somente o teste *in vivo* pode confirmar.

O drug-score é uma análise crítica, pode-se dizer que ela sintetiza todos os resultados anteriores em uma probabilidade decisiva em continuar ou não com futuras análises. Como podem ser observados na tabela, todos os ligantes em estudo apresentaram resultados medianos, com exceção dos três primeiros, estes apresentam bons valores.

A molécula utilizada para comparação apresenta o melhor resultado. No entanto, como o AMD3100, que já é um fármaco comercial, isso mostra a importância desse valor, como pode ser visto, sua probabilidade é alta, 73% (Tabela 31).

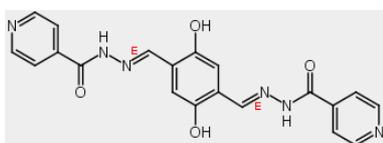
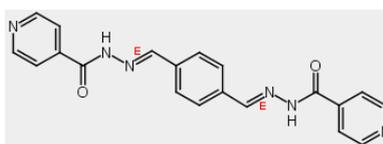
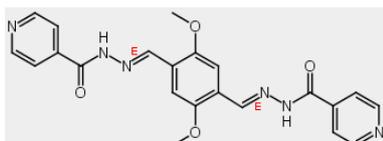
Tabela 31 - Valores obtidos das propriedades *druglikenesse drug-score*

PROPRIEDADE	DrugLikeness	Drug-Score
L1	4,88	0,59
L2	1,69	0,64
L3	4,42	0,63
L4	6,48	0,45
L5	3,41	0,54
L6	6,15	0,48
L7	6,1	0,24
L8	3,09	0,27
L9	5,83	0,26
COMPARANDO		
AMD	3,42	0,73
VALORES REFERÊNCIAS		
DrugLikeness	Valor positivo	
Drug-Score	0 – 1 (1 = 100%)	

4.4.2. Análise de toxicidade

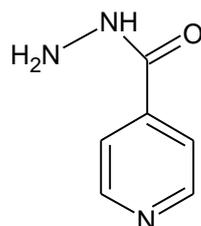
A análise é realizada em comparação com 3.300 fármacos comerciais e 15.000 substâncias químicas. Os parâmetros toxicológicos analisados são: efeitos mutagênicos, efeitos tumorigênicos, efeitos irritantes e efeitos no sistema reprodutor. Essas análises de predição toxicológica são realizadas de forma comparativa com fragmentos tóxicos de mais de 3000 fármacos comerciais.

Dentre as moléculas analisadas, todas se mostraram atóxicas ao organismo. No entanto, três delas apresentaram um fragmento com potencial toxicidade ao organismo. Caso esse fragmento seja gerado durante o trajeto farmacocinético, o potencial tóxico deve ser considerado. As moléculas que apresentaram o fragmento tóxico são:



O fragmento obtido dessas três moléculas foi considerado tumorigênico, ou seja, apresenta a capacidade de desenvolver tumor maligno no organismo; e apresenta efeito nocivo ao sistema reprodutor (esterilidade ou possibilidade de efeito teratogênico = alteração no desenvolvimento embrionário).

Estrutura molecular do fragmento:



4.4.3.

Análise do metabolismo para as moléculas que apresentaram fragmentos moleculares com potencias toxicológicos

Entre os ligantes analisados, três apresentaram pelo menos um fragmento tóxico ao organismo. No entanto, as moléculas em si não são tóxicas. O objetivo dessa análise é verificar possibilidade de formação desse fragmento decorrente do metabolismo hepático pelo citocromo P450. Produtos decorrentes de processos de metabolismo não enzimático, como oxidações, reduções e hidrólises que ocorrem no organismo não estão sendo considerados, isso porque 90% do metabolismo de xenobióticos ocorre por processo de oxidação enzimática pelo citocromo P450; os outros 10% estão fora da análise.

Para esse tipo de análise, consideramos somente os três primeiros resultados, estes são os que apresentam os melhores valores dos parâmetros analisados. Em resumo:

- Quanto menor a pontuação (score), maior a probabilidade de sofrer metabolismo naquela região;

- Quanto menor a energia de ativação (energy), maior a probabilidade de metabolismo naquela região, pois, segundo o programa, não sendo necessário fornecer muita energia para ativar o sistema, mas espontâneo e favorável ele ocorre (quanto menor a energia de ativação, maior a velocidade da reação);

- A acessibilidade é um parâmetro relativo à mensuração da distância topológica para um átomo central de uma molécula, ou na extremidade (0,5 para centro; 1 para a extremidade). Quanto mais externo estiver esse átomo, melhor posição estérica para oxidação enzimática.

O metabolismo de xenobióticos tem como objetivo tornar a molécula hidrossolúvel para posterior eliminação por via renal. Como a maioria dos fármacos é de caráter lipofílico, o metabolismo é essencial e acontece quase que exclusivamente no fígado. As reações são divididas em duas categorias: (1) fase I, ou biotransformação; essa fase envolve reações de oxidação, redução e

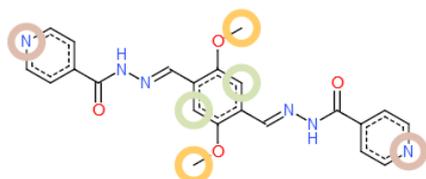
hidrólise. (2) fase II, ou conjugação; essa fase envolve as reações de conjugação com moléculas hidrofílicas, mais precisamente, ácido glicurônico, sulfato, glicina e glutationa. Em relação à fase I, um dos processos metabólicos mais ativos é a oxidação promovida por reações enzimáticas, destaque maior para hemeoproteína oxidativa – o citocromo P450, ou CYP450. Existe outra como a flavoproteína NADPH-citocromo-C redutase. A CYP450 é dividida em 5 isoformas mais importantes: CYP 1A2 (2%), CYP 2E1 (2%), CYP 2C (10%), CYP 2D6 (30%), CYP 3A4 (55%) e outras isoformas que somam 1%. A análise do metabolismo foi realizada com base nas CYPs 3A4, 2D6 e 2C; as mais expressivas do citocromo P450 (que contribui para o metabolismo de 90% de todos os fármacos). O objetivo é prever os pontos moleculares susceptíveis ao processo oxidativo e, juntamente com a análise de toxicidade, verificar a formação de estruturas secundárias tóxicas ao organismo.

O resultado do metabolismo das três moléculas pode ser visto abaixo:

Para

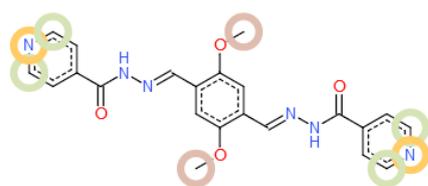
L7

Pela CYP3A4:



	Standard	CYP2C	CYP2D6		
1: Molecule from ChemDoodle Web Components					
Rank	Atom	Score	Energy	Accessibility	2DSASA
1	C.29	54.57	62.2	0.63	64.33
2	N.21	66.49	75.6	1	27.85
3	C.2	72.18	77.2	0.53	20.15
4	C.19	77.98	86.3	0.89	29.12
5	C.9	80.42	86.3	0.63	20.63
6	C.20	82.98	92.0	0.95	35.95
7	N.12	83.14	89.6	0.74	14.13
8	C.14	992.08	999	0.84	4.67
9	C.13	992.45	999	0.79	5.93
10	N.11	992.97	999	0.68	13.93
11	C.3	994.24	999	0.58	3.28
12	C.1	994.62	999	0.53	4.26

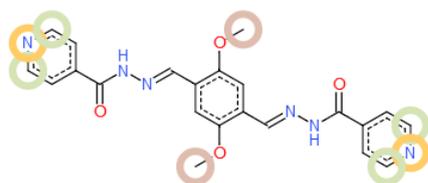
Pela CYP2C:



Standard CYP2C CYP2D6

1: Molecule from ChemDoodle Web Components

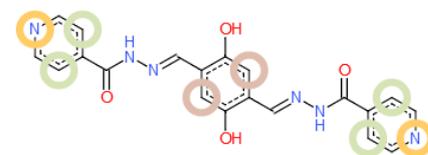
Rank	Atom	Score	Energy	S2End	COODist	2DSASA
1	N.21	74.49	75.6	0	-	27.85
2	C.29	83.3	62.2	7	-	64.33
3	C.20	96.46	92.0	1	-	35.95
4	C.19	96.94	86.3	2	-	29.12
5	C.2	100.08	77.2	9	-	20.15
6	C.9	109.14	86.3	7	-	20.63
7	N.12	112.68	89.6	5	-	14.13
8	C.14	1,016.51	999	3	-	4.67
9	N.11	1,022.1	999	6	-	13.93
10	C.13	1,022.4	999	4	-	5.93
11	C.1	1,022.52	999	9	-	4.26
12	C.3	1,022.55	999	8	-	3.28

Pela CYP2D6:

Standard CYP2C CYP2D6

1: Molecule from ChemDoodle Web Components

Rank	Atom	Score	Energy	S2End	N+Dist	2DSASA
1	N.21	74.49	75.6	0	-	27.85
2	C.29	86.5	62.2	7	-	64.33
3	C.20	97.26	92.0	1	-	35.95
4	C.19	98.54	86.3	2	-	29.12
5	C.2	103.28	77.2	9	-	20.15
6	C.9	112.34	86.3	7	-	20.63
7	N.12	115.88	89.6	5	-	14.13
8	C.14	1,018.91	999	3	-	4.67
9	N.11	1,025.3	999	6	-	13.93
10	C.13	1,025.6	999	4	-	5.93
11	C.1	1,025.72	999	9	-	4.26
12	C.3	1,025.75	999	8	-	3.28

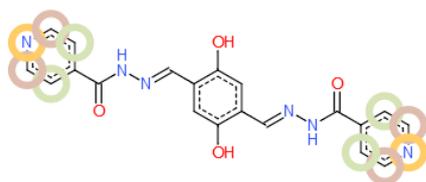
Para**L8***Pela CYP3D4:*

Standard CYP2C CYP2D6

1: Molecule from ChemDoodle Web Components

Rank	Atom	Score	Energy	Accessibility	2DSASA
1	N.21	66.49	75.6	1	27.85
2	C.2	72.07	77.2	0.53	22.89
3	C.19	77.98	86.3	0.89	29.12
4	C.9	80.39	86.3	0.63	21.45
5	C.20	82.98	92.0	0.95	35.95
6	N.11	83.14	89.6	0.74	14.13
7	C.13	992.08	999	0.84	4.67
8	C.12	992.45	999	0.79	5.93
9	N.10	992.97	999	0.68	13.93
10	C.3	994.21	999	0.58	3.9
11	C.1	994.58	999	0.53	5.29

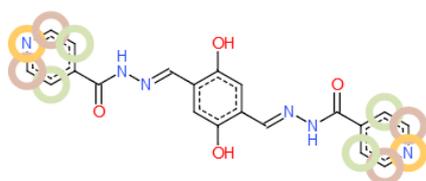
Pela CYP2C:



Standard CYP2C CYP2D6

1: Molecule from ChemDoodle Web Components

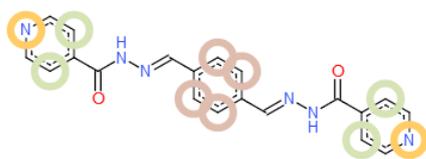
Rank	Atom	Score	Energy	S2End	COODist	2DSASA
1	N.21	74.49	75.6	0	-	27.85
2	C.20	96.46	92.0	1	-	35.95
3	C.19	96.94	86.3	2	-	29.12
4	C.2	99.97	77.2	9	-	22.89
5	C.9	109.11	86.3	7	-	21.45
6	N.11	112.68	89.6	5	-	14.13
7	C.13	1,016.51	999	3	-	4.67
8	N.10	1,022.1	999	6	-	13.93
9	C.12	1,022.4	999	4	-	5.93
10	C.1	1,022.48	999	9	-	5.29
11	C.3	1,022.52	999	8	-	3.9

Pela CYP2D6:

Standard CYP2C CYP2D6

1: Molecule from ChemDoodle Web Components

Rank	Atom	Score	Energy	S2End	N+Dist	2DSASA
1	N.21	74.49	75.6	0	-	27.85
2	C.20	97.26	92.0	1	-	35.95
3	C.19	98.54	86.3	2	-	29.12
4	C.2	103.17	77.2	9	-	22.89
5	C.9	112.31	86.3	7	-	21.45
6	N.11	115.88	89.6	5	-	14.13
7	C.13	1,018.91	999	3	-	4.67
8	N.10	1,025.3	999	6	-	13.93
9	C.12	1,025.6	999	4	-	5.93
10	C.1	1,025.68	999	9	-	5.29
11	C.3	1,025.72	999	8	-	3.9

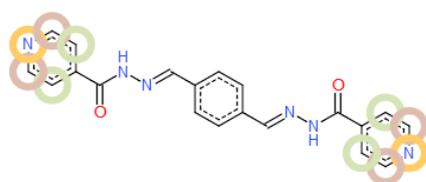
ParaL9*Pela CYP3A4:*

Standard CYP2C CYP2D6

1: Molecule from ChemDoodle Web Components

Rank	Atom	Score	Energy	Accessibility	2DSASA
1	N.19	66.49	75.6	1	27.85
2	C.1	75.48	80.8	0.53	27.79
3	C.17	77.98	86.3	0.89	29.12
4	C.7	80.28	86.3	0.63	24.2
5	C.18	82.98	92.0	0.95	35.95
6	N.9	83.14	89.6	0.74	14.13
7	C.11	992.08	999	0.84	4.67
8	C.10	992.45	999	0.79	5.93
9	N.8	992.94	999	0.68	14.75
10	C.3	994.16	999	0.58	5.19

Pela CYP2C:

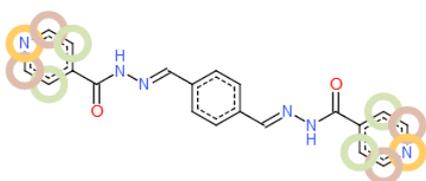


Standard CYP2C CYP2D6

1: Molecule from ChemDoodle Web Components

Rank	Atom	Score	Energy	S2End	COODist	2DSASA
1	N.19	74.49	75.6	0	-	27.85
2	C.18	96.46	92.0	1	-	35.95
3	C.17	96.94	86.3	2	-	29.12
4	C.1	103.38	80.8	9	-	27.79
5	C.7	109	86.3	7	-	24.2
6	N.9	112.68	89.6	5	-	14.13
7	C.11	1,016.51	999	3	-	4.67
8	N.8	1,022.07	999	6	-	14.75
9	C.10	1,022.4	999	4	-	5.93
10	C.3	1,022.47	999	8	-	5.19

Pela CYP2D6:



Standard CYP2C CYP2D6

1: Molecule from ChemDoodle Web Components

Rank	Atom	Score	Energy	S2End	N+Dist	2DSASA
1	N.19	74.49	75.6	0	-	27.85
2	C.18	97.26	92.0	1	-	35.95
3	C.17	98.54	86.3	2	-	29.12
4	C.1	106.58	80.8	9	-	27.79
5	C.7	112.2	86.3	7	-	24.2
6	N.9	115.88	89.6	5	-	14.13
7	C.11	1,018.91	999	3	-	4.67
8	N.8	1,025.27	999	6	-	14.75
9	C.10	1,025.6	999	4	-	5.93
10	C.3	1,025.67	999	8	-	5.19

Como podem ser analisado em todas as tabelas, os três primeiros valores correspondes aos valores de maiores probabilidades de ocorrer. O nome *Standart* refere-se a CYP3A4. Com base nessa análise, verifica-se que o átomo de nitrogênio não sofre metabolismo, o que, em decorrência de reações químicas futuras, poderia liberar o grupamento tóxico, com isso, teoricamente, os três ligantes não produzem o fragmento tóxico.

No entanto, não deve ser descartada alguma reação de hidrólise não enzimática (metabolismo de fase I não enzimático), nessa região, o que poderia sim, liberar o grupamento tóxico no organismo.

5 Resultados e Discussão - Complexos binucleares C1, C2 e C3

Os complexos **C1**, **C2** e **C3**, das diidrazonas derivadas da isoniazida **L7**, **L8** e **L9**, foram caracterizados por análise elementar (CHN e ICP-OES), espectroscopias IV, Raman e UV-Vis e termogravimetria. Os dados decorrentes dessas análises serão discutidos a seguir, com exceção do CHN e ICP, cujos resultados já foram abordados na parte experimental do trabalho.

Quanto à solubilidade, nenhum dos complexos obtidos apresentou boa solubilidade nos diversos solventes testados. Apenas em dimetilsulfóxido (DMSO), **C1**, **C2** e **C3** apresentaram solubilidade média. Em virtude desta dificuldade, não foi possível estudar os complexos através de RMN em solução. Por fim, é importante informar que apenas **C1** não é inédito, tendo sido descrito no trabalho de mestrado⁷⁵.

As diidrazonas estudadas neste trabalho apresentaram-se insolúveis nos solventes orgânicos usuais; dessa forma, foi necessário realizar a desprotonação dos nitrogênios com uma solução metanólica de KOH, apesar do fato de o sal utilizado nas sínteses dos complexos (devido à presença de contraíon acetato), já ser suficiente para gerar a forma enólica das diidrazonas. A seguir (Figura 64), estão apresentadas as interconvenções entre as formas de coordenação para as diidrazonas anteriormente citadas.

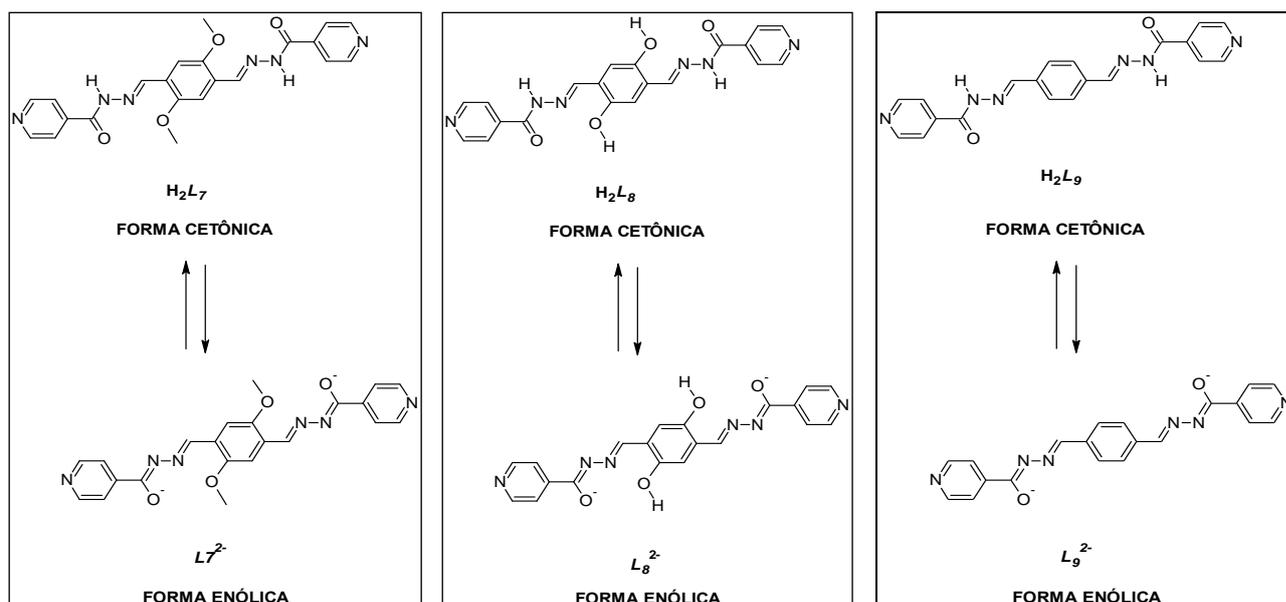


Figura 64 - Interconversão entre as formas de coordenação, cetônica e enólica, das diidrazonas **L7**, **L8** e **L9**.

5.1. Espectroscopia Vibracional (IV)

A seguir, é apresentada uma listagem completa de todas as absorções referentes a esses compostos (F, banda forte; m, banda media; f, banda fraca; o, ombro).

▪ C1

Infravermelho

3431 (F), 3029 (o), 2949 (o), 2852 (o), 2522 (o), 2021 (o), 1668 (m), 1617 (m), 1596 (F), 1565 (m), 1517 (F), 1467 (f), 1408 (m), 1361 (m), 1318 (o) 1281 (f), 1240 (f), 1217 (f), 1172 (f), 1138 (o), 1057 (f), 1034 (f), 1014 (m), 962 (o), 930 (o), 877 (o), 854 (f), 830 (o), 811 (o), 778 (f), 757 (o), 712 (o), 699 (f), 684 (f), 669 (o),

652 (o), 636 (o), 619 (o), 603 (o), 586 (o), 570 (o), 553 (o), 536 (o), 520 (f), 505 (f) cm^{-1} .

Raman

1599 (F), 1570 (F), 1520 (F), 1500 (f), 1414 (f), 1365 (F), 1308 (f), 1211(f), 1180 (m), 1156 (f), 1003 (F), 967 (f), 950 (o), 940 (f), 800 (o), 707 (o), 670 (o), 657 (o), 565 (o), 508 (f) cm^{-1} .

▪ **C2**

Infravermelho

3393 (m), 3212 (m), 2829 (o), 2858 (o), 2554 (o), 2479 (o), 1600 (F), 1568 (m), 1501 (F), 1470 (f), 1465 (m), 1410 (f), 1369 (f), 1339 (f), 1316 (f), 1222 (f), 1667 (f), 1057 (f), 965 (f), 944 (o), 858 (f), 821 (f), 759 (f), 710 (f), 628 (o), 579 (o), 525 (o) cm^{-1} .

Raman

1604 (f), 1591 (f), 1563 (o), 1558 (f), 1487 (F), 1420 (f), 1367 (f), 1292 (o), 1236 (o), 1218 (o), 1143 (o), 1040 (o), 1031 (f) cm^{-1} .

▪ **C3**

Infravermelho

3375 (m), 3224 (m), 2985 (m), 2925 (m), 1600 (F), 1568 (F), 1516 (F), 1411 (m), 1359 (m), 1308 (f), 1210 (f), 1154 (f), 1084 (o), 1055 (f), 1018 (f), 1002 (f), 957 (f), 844 (f), 816 (f), 760 (f), 705 (m), 618 (o), 586 (o), 545 (o) cm^{-1} .

Raman

1619 (f), 1604 (f), 1591 (F), 1575 (F), 1519 (m), 1503 (m), 1412 (o), 1366 (F), 1327 (m), 1284 (m), 1208 (f), 1127 (f), 1051 (o), 1078 (o), 1020 (F), 962 (o), 668 (o), 650 (o) cm^{-1} .

As bandas de estiramento N–H, presentes nos espectros das diidrazonas em 3209 cm^{-1} (**L7**), 3288 cm^{-1} (**L8**) e 3248 cm^{-1} (**L9**) desapareceram nos espectros dos complexos **C1**, **C2** e **C3**. Conclui-se, pois, que essas diidrazonas se coordenam na forma enólica. As diidrazonas **L7**, **L8** e **L9** apresentam nitrogênios e oxigênios como átomos doadores, sendo ligantes do tipo NO_2^- (**L7** e **L8**) ou NO-doadores (**L9**).

As frequências associadas ao estiramento $\nu(\text{C}=\text{N})$ dos grupamentos imina podem ser observadas como uma banda fina e intensa em 1596 cm^{-1} (**C1**), 1600 cm^{-1} (**C2**) e 1600 cm^{-1} (**C3**) no infravermelho. No Raman, esse modo vibracional foi identificado em 1599 cm^{-1} (**C1**), 1591 cm^{-1} (**C2**) e 1604 cm^{-1} (**C3**). Essas absorções encontram-se deslocadas para regiões de menores frequências quando comparadas às absorções correspondentes nas diidrazonas livres: 1657 cm^{-1} (**L7**), 1659 cm^{-1} (**L8**) e 1656 cm^{-1} (**L9**). Uma justificativa encontrada para essa diminuição seria o envolvimento do grupamento C=N na coordenação ao zinco; além disso, essas diidrazonas desprotonadas encontram-se conjugadas aos anéis central e piridínicos.

Nos complexos, o modo $\nu(\text{C}=\text{O})$ encontra-se conjugado ao modo de estiramento da ligação C–N de amida, na forma $\nu_{\text{ass}}(\text{N}=\text{C}-\text{O})$, e é observado em 1408 cm^{-1} (**C1**), 1410 cm^{-1} (**C2**) e 1411 cm^{-1} (**C3**) (IV) e 1414 cm^{-1} (**C1**), 1420 cm^{-1} (**C2**) e 1412 cm^{-1} (**C3**) (Raman).

A banda relacionada à deformação axial assimétrica dos grupos metoxila, $\nu_{\text{ass}}(\text{C}-\text{O}-\text{C})$, presente em 1214 cm^{-1} em **L7**, parece não sofrer grandes modificações após a coordenação, pois se encontra em 1217 cm^{-1} (IV) e 1211 cm^{-1} (Raman) no complexo **C1**.

Nos espectros dos complexos, foram observadas bandas em aproximadamente 3400 cm^{-1} que podem estar associadas aos estiramentos O–H das moléculas de água, coordenadas ou presentes no retículo cristalino. Nos complexos de zinco, essas bandas foram identificadas em 3431 cm^{-1} (**C1**), 3393 cm^{-1} (**C2**) e 3375 cm^{-1} (**C3**). Nessa mesma faixa, encontram-se as bandas associadas à deformação axial do OH fenólico; no entanto, outros fatos reforçam

a proposta da desprotonação deste grupamento e sua participação na coordenação. Já as bandas relacionadas às deformações angulares das águas que se encontram coordenadas foram observadas, associadas a outros estiramentos, em 1517, 1408 e 1014 cm^{-1} (**C1**), 1501, 1410 e 1057 cm^{-1} (**C2**) e 1568, 1411 e 1055 cm^{-1} (**C3**).

No caso de **C2**, observou-se o desaparecimento da banda $\nu(\text{O-H})$ em 3414 cm^{-1} . Além disso, a absorção $\nu(\text{C-O})_{\text{fenol}}$ foi deslocada para 1222 cm^{-1} (**L8**: 1288 cm^{-1}), o que é indício de que o fenol encontra-se desprotonado e envolvido na coordenação.

Os espectros dos complexos poderiam apresentar bandas que caracterizassem formas de coordenação da ligação do ânion acetato em ponte ou quelantes. O íon acetato em solução aquosa é caracterizado por bandas em aproximadamente 1578 e 1414 cm^{-1} , que são atribuídas às vibrações de estiramento assimétricas (ν_{ass}) e simétricas (ν_{s}) do grupo carboxilato. Estas frequências e, em particular, a sua diferença $\Delta\nu = \nu_{\text{ass}} - \nu_{\text{s}}$, têm sido muito utilizadas como indicadores do modo de coordenação do grupo acetato. Uma diferença maior que 200 cm^{-1} indica uma coordenação monodentada. Por outro lado, uma diferença inferior a 150 cm^{-1} sugere uma coordenação em ponte. Além disso, admite-se que valores de $\Delta\nu$ menores que 100 cm^{-1} indicam um modo de coordenação bidentado. Nos espectros dos complexos obtidos, os estiramentos $\nu_{\text{ass}}(\text{COO})$ e $\nu_{\text{s}}(\text{COO})$ foram observados em 1565 e 1408 cm^{-1} (**C1**), 1568 e 1410 cm^{-1} (**C2**) e 1568 e 1411 cm^{-1} (**C3**). Vale ressaltar que essas bandas, como esperado, estão ausentes nos espectros das diidrazonas livres (não coordenadas). Através do cálculo da diferença, obteve-se: $\Delta\nu = 157 \text{ cm}^{-1}$ (**C1**), $\Delta\nu = 158 \text{ cm}^{-1}$ (**C2**) e $\Delta\nu = 157 \text{ cm}^{-1}$ (**C3**). Devido à semelhança destes valores com aquele do íon acetato em solução ($\Delta\nu = 164 \text{ cm}^{-1}$), conclui-se que o grupo acetato encontra-se na forma de ponte nos três complexos obtidos.

Por fim, através de uma comparação entre compostos **C1**, **C2** e **C3** é possível constatar que todos eles são compostos binucleares, nos quais um único ligante acomoda dois íons zinco(II). A esfera de coordenação de cada centro metálico é constituída por um sítio tridentado (**C1** e **C2**) ou bidentado (**C3**), relativo ao respectivo ligante hidrazônico. No caso da diidrazona **L7**, o oxigênio enólico, nitrogênio imínico e oxigênio metoxílico participam da coordenação. Já a **L8** apresenta sítios de coordenação compostos pelo oxigênio enólico, nitrogênio imínico e oxigênio fenólico. Duas moléculas de água completam a esfera de

coordenação dos íons Zn(II) em cada um desses compostos (**C1** e **C2**), resultando em complexos com NC = 5, de provável geometria trigonal bipiramidal. Por fim, no complexo da diidrazona **L9**, apenas o oxigênio enólico e o nitrogênio imínico deste ligante binucleante participam da coordenação ao metal, uma vez que **L9** não apresenta substituinte doador no anel aromático central. Propõe-se que três moléculas de água completem a esfera de coordenação dos íons Zn(II), devem apresentar NC = 5. As cargas positivas dos complexos são contrabalançadas por ânions acetato em **C1** e **C3**. Essas propostas são apresentadas nas Figuras 65, 66 e 67.

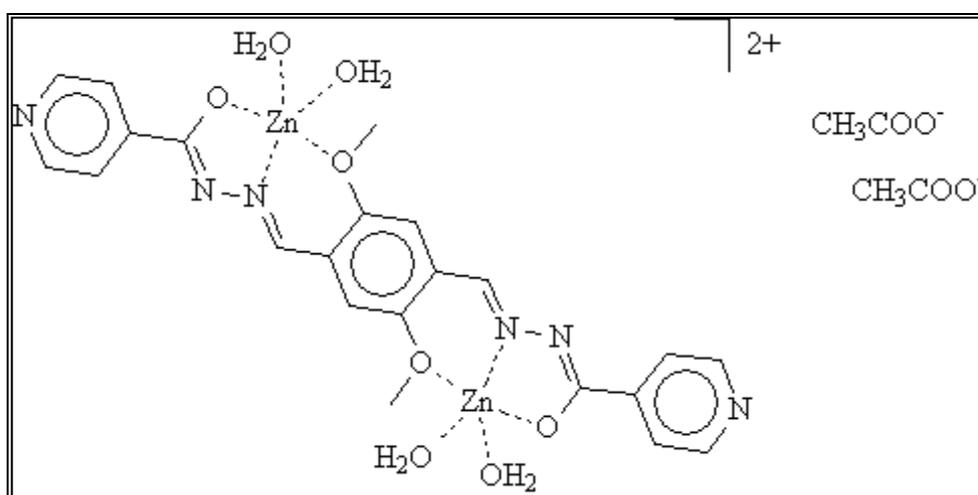


Figura 65 - Estrutura proposta para o complexo **C1**.

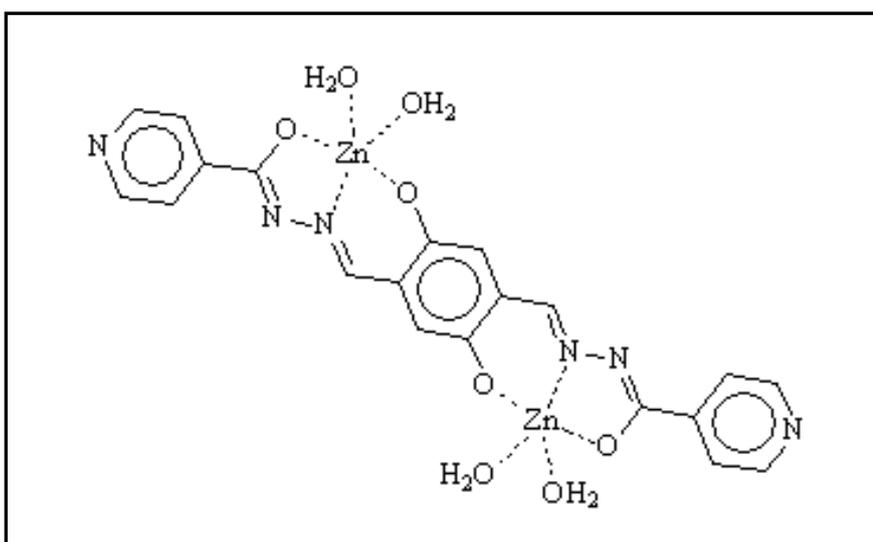


Figura 66 - Estrutura proposta para o complexo **C2**.

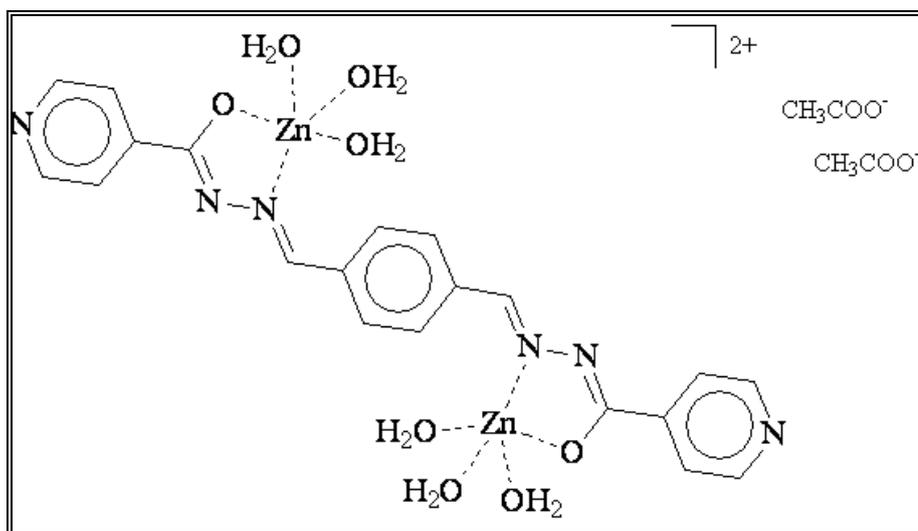


Figura 67 - Estrutura proposta para o complexo **C3**.

5.2. Espectroscopia eletrônica (UV-Vis)

Os espectros eletrônicos para os complexos **C1** (Figura 68), **C2** (Figura 69) e **C3** (Figura 70) foram obtidos em solução de DMSO, na concentração 10^{-4} mol L⁻¹.

Como Zn(II) tem a configuração eletrônica [Ar] $3d^{10}$, não é esperada nenhuma transição do tipo $d-d$ no espectro. Entretanto, esses compostos são coloridos, por presença de bandas do tipo intraligante na região do visível. Com isto, sugere-se que as principais absorções encontradas nos espectros de **C1**, **C2** e **C3** sejam referentes a transições que ocorrem nas diidrazonas ligante. Outro tipo de absorção que poderia ser levado em consideração está relacionado a transferências de carga do tipo Zn(II)→ligante.

Os espectros dos complexos apresentam bandas com máximos em comprimentos de onda muito semelhantes, porém com intensidades distintas. Observou-se bandas na região de 300-350 nm, como as descritas a seguir: 348 e 368 nm (**C1**); 328 e 344 nm (**C2**); 332 e 345 nm (**C3**), que podem ser atribuídas à transição $n \rightarrow \pi^*$ das diidrazonas **L7**, **L8** e **L9**, respectivamente. Apenas o

espectro de **C2** assemelha-se ao de seu respectivo ligante, **L8**, apresentando também bandas de menor energia a 397 e 413 nm.

A Tabela 32 apresenta informações complementares relativas a essa análise para todos os complexos sintetizados no presente trabalho.

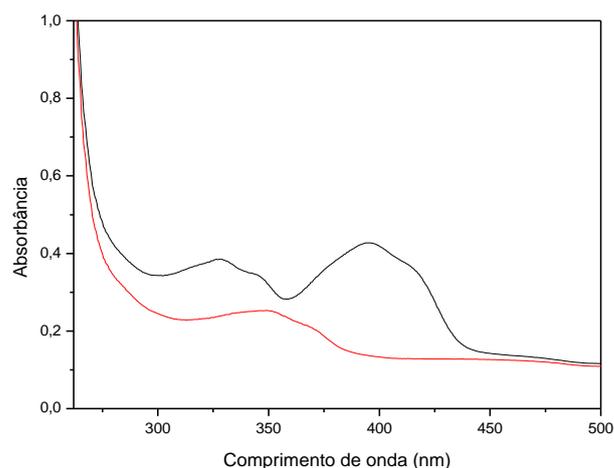


Figura 68 - Espectros de absorção eletrônica da diidrazona **L7** (linha preta) e **C1** (linha vermelha). $[] = 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$.

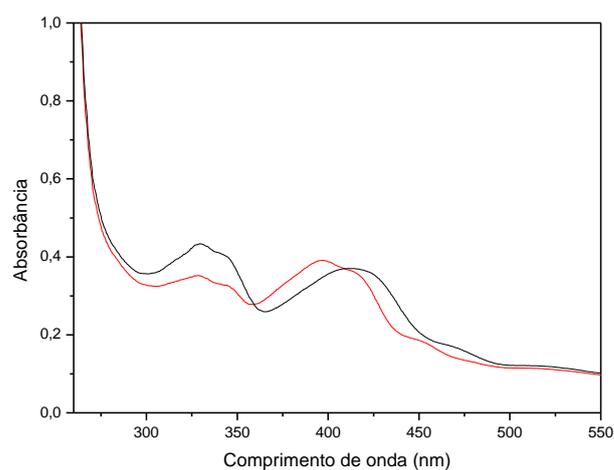


Figura 69 - Espectros de absorção eletrônica da diidrazona **L8** (linha preta) e **C2** (linha vermelha). $[] = 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$.

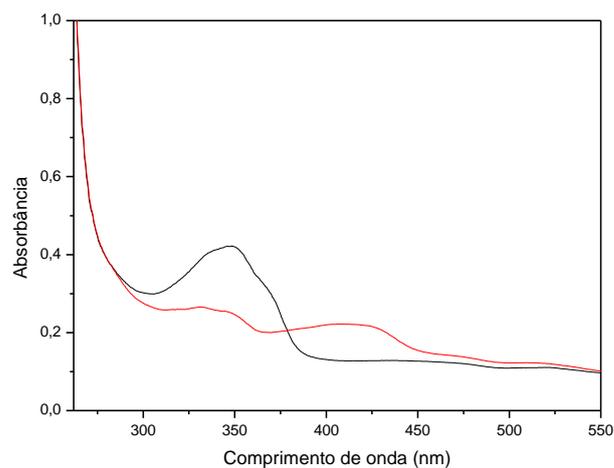


Figura 70 -Espectros de absorção eletrônica da diidrazona **L9** (linha preta) e **C3** (linha vermelha). [] = 10^{-4} mol L $^{-1}$.

Tabela 32. UV-vis para os complexos **C1**, **C2** e **C3**

Complexo	Cor	λ (nm)	Atribuição	ϵ (L mol $^{-1}$ cm $^{-1}$)
C1	Amarelo	348; 368	$n \rightarrow \pi^*$ (diidrazona)	2700; 2100
C2	Vermelho	328; 344	$n \rightarrow \pi^*$ (diidrazona)	3500; 3200
		397; 413	---	3900; 3600
C3	Amarelo	332; 345	$n \rightarrow \pi^*$ (diidrazona)	2700; 2500
		420	---	2100

5.3.

Análise termogravimétrica (TG)

As curvas TG dos complexos **C1**, **C2** e **C3** encontram-se nas Figuras 71, 72 e 73, respectivamente. Na Tabela 33, estão todas as perdas correspondentes a esses compostos.

Entre 19,3-110°C, **C1** perde 4,3% da sua massa inicial, o que, dentro do erro experimental, pode ser atribuído à saída de duas moléculas de água de

hidratação (calculado: 4,5%). O equivalente restante de água não-coordenada sai entre 110 e 200°C. Já os três mols de água coordenada saem em 200-280°C. A decomposição do **C1** propriamente dita inicia-se somente a partir de 280°C. Nesta etapa, que vai até 400°C (21,4 % - experimental) envolve a liberação de duas piridinas geradas a partir da porção terminal dos braços hidrazônicos e também de um mol de água coordenada (21,9 % - teórica). A partir de 400°C, inicia-se uma etapa que é ainda mais complexa, pois envolve a perda da última água de coordenação concomitante com a liberação dos dois contra-íons acetato, o qual se transforma no ânion hidróxido liberando dois mols de etilenona, $H_2C=C=O$, que possivelmente reaja com uma das águas liberadas formando ácido acético⁴⁹. A última etapa de decomposição ocorre no intervalo de 510-901°C correspondente a 30,1% da massa inicial de **C1**, a qual não pode ser atribuída.

No **C2**, a primeira perda (7,7%) é equivalente a três moléculas de água de hidratação (8,2%), que inicia em 19,3°C e vai até 110°C. Logo em seguida, as quatro moléculas de água de coordenação (10,9% - experimental; 10,9% - teórica) são liberadas até 400°C. A terceira etapa ocorre em 400-520°C e pode estar relacionada com a decomposição das duas unidades piridínicas (24,9% - experimental; 24,1% - teórica). Por fim, a etapa correspondente ao intervalo entre 520-899°C é a última perda de massa (20,1%).

C3 apresenta três etapas de decomposição. A primeira ocorre de 18,3 até 100°C e foi relacionada com a perda de uma molécula de água de hidratação (3,0% - experimental; 2,4% - teórica). A próxima etapa inicia em 320°C, com perda significativa de massa de complexo (49,6% da massa inicial). Esse processo foi atribuído à saída de duas moléculas de piridina, duas moléculas de etilenona e seis moléculas de água de coordenação (47,0%). A última perda inicia em 480°C e finaliza em 900 °C (perda de 22,0%), sem ser possível realizar a atribuição.

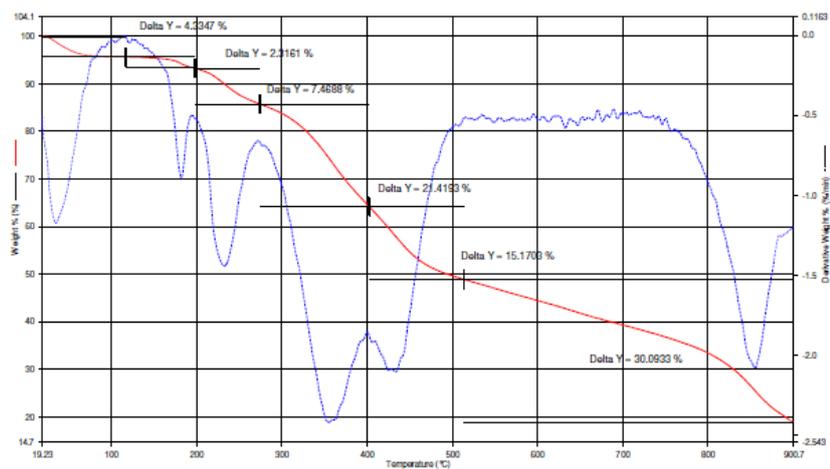


Figura 71- Curva termogravimétrica (TG, vermelho) e primeira derivada (DTG, azul) para o complexo **C1**. Atmosfera: nitrogênio; taxa de aquecimento: $10,00 \text{ } ^\circ\text{C min}^{-1}$.

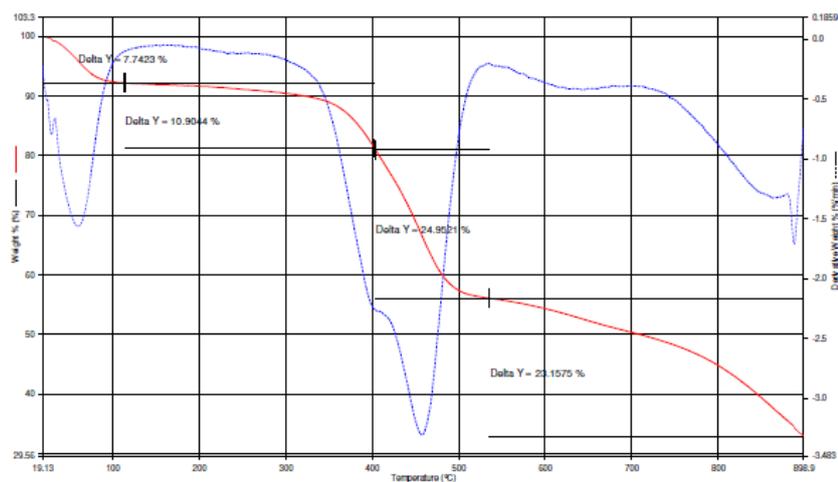


Figura 72 - Curva termogravimétrica (TG, vermelho) e primeira derivada (DTG, azul) para o complexo **C2**. Atmosfera: nitrogênio; taxa de aquecimento: $10,00 \text{ } ^\circ\text{C min}^{-1}$.

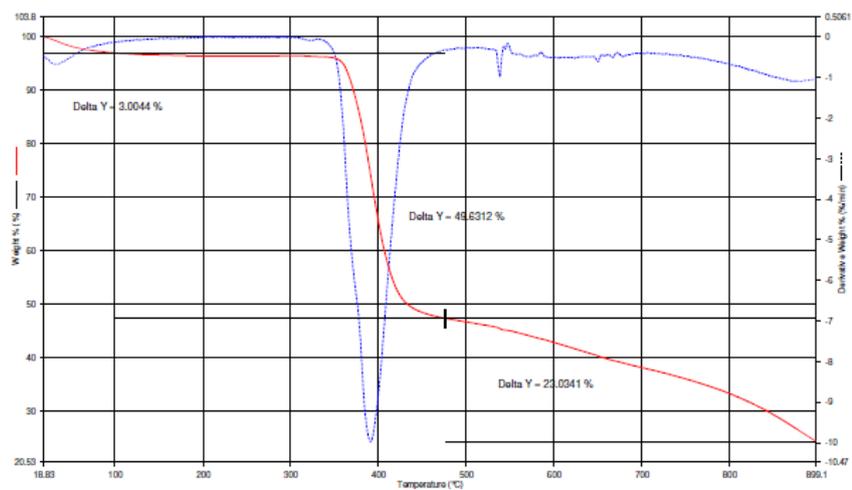


Figura 73 - Curva termogravimétrica (TG, vermelho) e primeira derivada (DTG, azul) para o complexo **C3**. Atmosfera: nitrogênio; taxa de aquecimento: 10,00 °C min⁻¹.

Tabela 33 - Análise termogravimétrica para os complexos **C1**, **C2** e **C3**

Complexo	Etapa	ΔT (°C)	Perda experimental (%)	Perda teórica (%)	Atribuições
C1	1	19,3-110	4,3	4,5	2 H ₂ O
	2	110-200	2,3	2,2	1H ₂ O
	3	200-280	7,5	6,7	3 H ₂ O
	4	280-400	21,4	21,9	2 C ₅ H ₅ N + 1 H ₂ O
	5	400-510	15,2	19,1	2 H ₂ C=C=O + 2 H ₂ O
	6	510-901	30,1	---	---
C2	1	19,3-110	7,7	8,2	3 H ₂ O
	2	110-400	10,9	10,9	4 H ₂ O
	3	400-520	24,9	24,1	2 C ₅ H ₅ N
	4	520-899	20,1	--	---
C3	1	18,3-100	3,0	2,4	1 H ₂ O
	2	320-480	49,6	47,0	2 C ₅ H ₅ N+ 2 H ₂ C=C=O+ 6 H ₂ O
	3	480-900	22	---	---

6 Considerações finais

Neste trabalho, foram sintetizados os centros precursores 2,5-bis(clorometil)-1,4-dimetoxibenzeno, 2,5-dimetoxitereftalaldeído e 2,5-diidroxitereftalaldeído. Esses compostos foram reagidos com a hidrazida do ácido furânico, hidrazida do ácido tiofênico e isoniazida. Dessa forma, nove ligantes binucleantes foram sintetizados, sendo seis inéditos, provenientes de reações de condensação, via formação de diidrazonas, em posições relativas *para*. As diidrazonas foram isoladas com rendimentos satisfatórios e caracterizadas por análise elementar de CHN, difração de raios-X em monocristal (**L4**), espectroscopia vibracional (IV e Raman) e eletrônica, RMN de ¹H (**L1**, **L2**, **L3**, **L4**, **L6**, **L7** e **L9**) e análise termogravimétrica. Uma análise farmacológica *in silico* foi realizada com o intuito de avaliar, ainda que de forma preliminar, o perfil biológico das diidrazonas sintetizadas. As diidrazonas mais promissoras são

L1, **L2** e **L3**, pois extrapolam apenas um dos parâmetros de Lipinski para uma absorção por via sistêmica, no entanto, essa diferença é pequena.

A partir dessas diidrazonas, foram realizadas inúmeras tentativas para a obtenção dos seus respectivos complexos de zinco(II). A principal dificuldade residiu na baixa solubilidade desses ligantes em solventes orgânicos usuais (com exceção do DMSO), o que obrigou, como estratégia alternativa, a desprotoná-los para então poder efetuar as reações de complexação. Evitou-se a utilização do DMSO como solvente nas sínteses devido ao fato desse solvente ser potencialmente coordenante. Foram obtidos três complexos binucleares de zinco(II), dois deles inéditos (**C2** e **C3**) e outro (**C1**) previamente sintetizado no trabalho de mestrado, do qual esta tese representa uma extensão. As caracterizações iniciais para os complexos foram feitas através da análise elementar de CHN e ICP-OES, espectroscopia vibracional (IV e Raman) e eletrônica e análise termogravimétrica. O estudo de ressonância magnética nuclear de ¹H não pôde ser feito devido à baixa solubilidade, o que tornou os complexos inadequados para essa análise. Com base nos resultados obtidos, foi possível propor estruturas para todos os três complexos de coordenação

preparados. Estes compostos apresentam algumas similaridades: os ligantes coordenam-se na sua forma enólica **L7²⁻**, **L8²⁻**, **L9²⁻**, o NC(= 5) de todos os sítios metálicos é o mesmo e há moléculas de água em posições lábeis das esferas de coordenação. Em **C1**, **L7²⁻** ocupa três das cinco posições disponíveis na esfera de coordenação dos metais. A esfera de coordenação é constituída pelos oxigênios enólico e metoxílico, nitrogênio imínico e duas moléculas de água, possivelmente envolvidas como doadores de hidrogênio em ligações de hidrogênio intramoleculares com o oxigênio enólico (como indicaram os cálculos teóricos realizados no trabalho de mestrado). **C2** apresenta uma esfera de coordenação semelhante à de **C1**, só que ao invés do oxigênio metoxílico, o oxigênio de fenolato participa da coordenação. A esfera de coordenação do **C3**, por sua vez, é constituída pelo oxigênio enólico, nitrogênio imínico e três moléculas de água. Apenas **C2** é neutro, sendo os demais complexos catiônicos. O fato de existirem posições lábeis nas esferas de coordenação dos íons zinco(II) nos permite aventar a hipótese de que isto possa auxiliar na ancoragem desses compostos na superfície dos co-receptores de membrana CXCR4, já que se especula que este processo seja favorecido pela formação de um complexo de coordenação envolvendo um resíduo de Asp deste co-receptor. Nesse sentido, pretende-se ainda realizar ensaios de atividade anti-CXCR4 com os compostos obtidos. A toxicidade aguda dos ligantes e complexos de coordenação em *Artemia salina* também será avaliada futuramente.

Esperamos, com a realização do presente estudo, termos contribuído para uma melhor compreensão da Química dos ligantes binucleantes hidrazônicos e seus complexos metálicos de zinco(II), abrindo assim novas perspectivas para o desenvolvimento de fármacos inibidores de fusão para o tratamento de infecções por HIV/AIDS.

7 Referencias bibliográficas

- 1 NASCIMENTO MAGALHÃES, K. D. **ESTUDO DOS PROBLEMAS FARMACOLÓGICOS EM PACIENTES HIV+ SOB TERAPIA ANTIRRETROVIRAL INICIAL EM UM CENTRO DE ESPECIALIDADES MÉDICAS DE FORTALEZA-CEARÁ**. 2011. 148 DEPARTAMENTO DE FISIOLOGIA E FARMACOLOGIA, UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
- 2 MOHANNA, S. et al. Classic Kaposi's sarcoma presenting in the oral cavity of two HIV-negative Quechua patients. **Med Oral Patol Oral Cir Bucal**, v. 12, n. 5, p. E365-8, Sep 2007. ISSN 1698-6946. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17767100>>.
- 3 FELLER, L. et al. HIV-associated Kaposi sarcoma in African children. **SADJ**, v. 65, n. 1, p. 20-2, Feb 2010. ISSN 1029-4864. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20411798>>.
- 4 LEÃO, J. SARCOMA DE KAPOSI. <http://medicinafontes.blogspot.com.br/2015/08/sarcoma-de-kaposi.html>, 2015. Acesso em: 05 de janeiro.
- 5 BOARD, S. AIDS - Past and Future. **The New England Journal of Medicine**, v. 344, p. 1788-1791, 2001.
- 6 GLOBAL AIDS RESPONSE PROGRESS REPORTING 2015. 2015. Disponível em: <http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/JC2702_GARPR2015guidelines_en.pdf>. Acesso em: 29 de dezembro.
- 7 HARRIES, A. Some clinical aspects of HIV infection in Africa. **Afr Health**, v. 13, n. 5, p. 25-6, Jul 1991. ISSN 0141-9536. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12316914>>.
- 8 MASUR, H.; LANE, C.; NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH (U.S.). CLINICAL CENTER. **AIDS in 2014 : what we know, what we think we know, and what we don't know**. CC grand rounds. Bethesda, Md.: National Institutes of Health ,: 1 online resource (1 streaming video file (1 hr., 1 min p. 2014.

- 9 FAUCI, A. S. The AIDS epidemic--considerations for the 21st century. **N Engl J Med**, v. 341, n. 14, p. 1046-50, Sep 1999. ISSN 0028-4793. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10502595>>.
- 10 DE SOUZA, M. V. N.; DE ALMEIDA, M. V. **Drogas anti-VIH: passado, presente e perspectivas futuras**. *Química Nova*. 26: 366-372 p. 2003.
- 11 **MELO, E. B. D.; BRUNI, A. T.; FERREIRA, M. M. C. Inibidores da HIV-integrase: potencial abordagem farmacológica para tratamento da AIDS**. 29: 555-562 p. 2006.
- 12 CHUN, T.-W.; FAUCI, A. S. **Latent reservoirs of HIV: Obstacles to the eradication of virus**. 20: 10958–10961 p. 1999.
- 13 Boletim Epidemiológico HIV AIDS. 2015. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/sites/default/files/anexos/publicacao/2015/58534/boletim_aids_11_2015_web_pdf_19105.pdf>. Acesso em: 29 de dezembro.
- 14 DE CLERCQ, E. HIV-chemotherapy and -prophylaxis: new drugs, leads and approaches. **Int J Biochem Cell Biol**, v. 36, n. 9, p. 1800-22, Sep 2004. ISSN 1357-2725. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15183346>>.
- 15 GOLDSCHMIDT, V.; MARQUET, R. Primer unblocking by HIV-1 reverse transcriptase and resistance to nucleoside RT inhibitors (NRTIs). **Int J Biochem Cell Biol**, v. 36, n. 9, p. 1687-705, Sep 2004. ISSN 1357-2725. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15183338>>.
- 16 MESTER, B. et al. HIV-1 peptide vaccine candidates: selecting constrained V3 peptides with highest affinity to antibody 447-52D. **Biochemistry**, v. 48, n. 33, p. 7867-77, Aug 2009. ISSN 1520-4995. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19552398>>.
- 17 **PEÇANHA, E. P.; ANTUNES, O. A. C. ESTRATÉGIAS FARMACOLÓGICAS PARA A TERAPIA ANTI-AIDS**. *Química Nova*. 25: 1108-1116 p. 2002.
- 18 SOUZA, M. V. N. D. **Fuzeon, o primeiro medicamento de uma nova classe anti-HIV denominada inibidores de fusão** *Rev. Bras. Farm.* 86: 112-116 p. 2005.
- 19 O Vírus da SIDA. <http://www.roche.pt/sida/virus/>, 2015. Acesso em: 30 de dezembro.

- 20 CUNICO, W.; GOMES, C. R. B.; JUNIOR, W. T. V. HIV – recentes avanços na pesquisa de fármacos. **Química Nova**, v. 31, p. 2111-2117, 2008.
- 21 HAMMES, R. N.; NUMMER, F. V. AS PERCEPÇÕES SOBRE A DOENÇA E O TRATAMENTO DE PACIENTES DOENTES DE AIDS QUE RETORNAM À TERAPIA ANTIRRETROVIRAL. **Revista Destaques Acadêmicos**, v. 3, p. 17-30, 2009.
- 22 SÁ, C. H. M. D.; KALIL, R. S. **AZT: a droga que mudou a AIDS** DST j. bras. doenças sex. transm. 10: 3-4 p. 1998.
- 23 SOUZA, M. V. N. D. **Fármacos Inibidores de Fusão: uma Nova Estratégia no Combate à Replicação do Vírus VIH** Acta Farm. Bonaerense. 24: 291-299 p. 2005.
- 24 **LEI Nº 9.313, DE 13 DE NOVEMBRO DE 1996.**, 1996. Disponível em: <http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/LEIS/L9313.htm>. Acesso em: 30 de dezembro.
- 25 GALVÃO, J. Access to antiretroviral drugs in Brazil. **Lancet**, v. 360, n. 9348, p. 1862-5, Dec 2002. ISSN 0140-6736. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12480377>>.
- 26 MEHELLOU, Y.; DE CLERCQ, E. Twenty-six years of anti-HIV drug discovery: where do we stand and where do we go? **J Med Chem**, v. 53, n. 2, p. 521-38, Jan 2010. ISSN 1520-4804. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19785437>>.
- 27 FORD, N. et al. Sustaining access to antiretroviral therapy in the less-developed world: lessons from Brazil and Thailand. **AIDS**, v. 21 Suppl 4, p. S21-9, Jul 2007. ISSN 0269-9370. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17620749>>.
- 28 ACCESS TO ANTIRETROVIRAL THERAPY IN AFRICA STATUS REPORT ON PROGRESS TOWARDS THE 2015 TARGETS. http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/20131219_AccessAfricainAfricaStatusReportProgressTowards2015Targets_en_0.pdf, 2015. Acesso em: 30 de dezembro.
- 29 CICCOLO, J. T.; JOWERS, E. M.; BARTHOLOMEW, J. B. The benefits of exercise training for quality of life in HIV/AIDS in the post-HAART era. **Sports Med**, v. 34, n. 8, p. 487-99, 2004. ISSN 0112-1642. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15248786>>.
- 30 LAWN, S. D.; BADRI, M.; WOOD, R. Tuberculosis among HIV-infected patients receiving HAART: long term incidence and risk factors in a South

- African cohort. **AIDS**, v. 19, n. 18, p. 2109-16, Dec 2005. ISSN 0269-9370. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16284460>>.
- 31 VLIEGHE, P. et al. Synthesis of new covalently bound kappa-carrageenan-AZT conjugates with improved anti-HIV activities. **J Med Chem**, v. 45, n. 6, p. 1275-83, Mar 2002. ISSN 0022-2623. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11881996>>.
- 32 DAS, K. et al. Crystallography and the design of anti-AIDS drugs: conformational flexibility and positional adaptability are important in the design of non-nucleoside HIV-1 reverse transcriptase inhibitors. **Prog Biophys Mol Biol**, v. 88, n. 2, p. 209-31, Jun 2005. ISSN 0079-6107. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15572156>>.
- 33 HUGHES, P. J. et al. Protease Inhibitors for Patients With HIV-1 Infection: A Comparative Overview. **P T**, v. 36, n. 6, p. 332-45, Jun 2011. ISSN 1052-1372. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21785550>>.
- 34 BRITO, M. A. **Fármacos recentes usados para o tratamento da infecção pelo HIV-1: enfuvirtida, maraviroc, raltegravir e etravirina.** Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada 32: 159-168 p. 2011.
- 35 SAVARINO, A. et al. Human immunodeficiency virus integrase inhibitors efficiently suppress feline immunodeficiency virus replication in vitro and provide a rationale to redesign antiretroviral treatment for feline AIDS. **Retrovirology**, v. 4, p. 79, 2007. ISSN 1742-4690. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17971219>>.
- 36 RUIBAL-ARES, B. H. et al. HIV-1 infection and chemokine receptor modulation. **Curr HIV Res**, v. 2, n. 1, p. 39-50, Jan 2004. ISSN 1570-162X. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15053339>>.
- 37 KWONG, P. D. et al. Structure of an HIV gp120 envelope glycoprotein in complex with the CD4 receptor and a neutralizing human antibody. **Nature**, v. 393, n. 6686, p. 648-59, Jun 1998. ISSN 0028-0836. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9641677>>.
- 38 WU, L. et al. CD4-induced interaction of primary HIV-1 gp120 glycoproteins with the chemokine receptor CCR-5. **Nature**, v. 384, n. 6605, p. 179-83, Nov 1996. ISSN 0028-0836. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8906795>>.
- 39 CHOI, W. T. et al. Drug discovery research targeting the CXC chemokine receptor 4 (CXCR4). **J Med Chem**, v. 55, n. 3, p. 977-94, Feb 2012. ISSN 1520-4804. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22085380>>.

- 40 PAN, C.; LIU, S.; JIANG, S. HIV-1 gp41 fusion intermediate: a target for HIV therapeutics. **J Formos Med Assoc**, v. 109, n. 2, p. 94-105, Feb 2010. ISSN 0929-6646. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20206833>>.
- 41 MARTINS DO CANTO, A. M. et al. T-20 and T-1249 HIV fusion inhibitors' structure and conformation in solution: a molecular dynamics study. **J Pept Sci**, v. 14, n. 4, p. 442-7, Apr 2008. ISSN 1075-2617. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18069719>>.
- 42 MARCON, L.; SODROSKI, J. gp120-independent fusion mediated by the human immunodeficiency virus type 1 gp41 envelope glycoprotein: a reassessment. **J Virol**, v. 68, n. 3, p. 1977-82, Mar 1994. ISSN 0022-538X. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8107258>>.
- 43 STEEN, A.; SCHWARTZ, T. W.; ROSENKILDE, M. M. Targeting CXCR4 in HIV cell-entry inhibition. **Mini Rev Med Chem**, v. 9, n. 14, p. 1605-21, Dec 2009. ISSN 1875-5607. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20088780>>.
- 44 ZHAN, W. et al. Discovery of small molecule CXCR4 antagonists. **J Med Chem**, v. 50, n. 23, p. 5655-64, Nov 2007. ISSN 0022-2623. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17958344>>.
- 45 DE CLERCQ, E. Inhibition of HIV infection by bicyclams, highly potent and specific CXCR4 antagonists. **Mol Pharmacol**, v. 57, n. 5, p. 833-9, May 2000. ISSN 0026-895X. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10779364>>.
- 46 _____. The AMD3100 story: the path to the discovery of a stem cell mobilizer (Mozobil). **Biochem Pharmacol**, v. 77, n. 11, p. 1655-64, Jun 2009. ISSN 1873-2968. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19161986>>.
- 47 ESTÉ, J. A. et al. Activity of different bicyclam derivatives against human immunodeficiency virus depends on their interaction with the CXCR4 chemokine receptor. **Mol Pharmacol**, v. 55, n. 1, p. 67-73, Jan 1999. ISSN 0026-895X. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9882699>>.
- 48 KHAN, A. et al. Binding optimization through coordination chemistry: CXCR4 chemokine receptor antagonists from ultrarigid metal complexes. **J Am Chem Soc**, v. 131, n. 10, p. 3416-7, Mar 2009. ISSN 1520-5126. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19231846>>.
- 49 DEBNATH, B. et al. Small Molecule Inhibitors of CXCR4. **Theranostics**, v. 3, n. 1, p. 47-75, 2013.

- 50 KOSTOVA, I.; SASO, L. Advances in research of Schiff-base metal complexes as potent antioxidants. **Curr Med Chem**, v. 20, n. 36, p. 4609-32, 2013. ISSN 1875-533X. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23834186>>.
- 51 ASIF, M.; HUSAIN, A. Analgesic, Anti-Inflammatory, and Antiplatelet Profile of Hydrazones Containing Synthetic Molecules. **Journal of Applied Chemistry**, p. 7, 2013.
- 52 VERMA, G. et al. A review exploring biological activities of hydrazones. **J Pharm Bioallied Sci**, v. 6, n. 2, p. 69-80, Apr 2014. ISSN 0976-4879. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24741273>>.
- 53 ROLLAS, S.; KÜÇÜKGÜZEL, S. G. Biological activities of hydrazone derivatives. **Molecules**, v. 12, n. 8, p. 1910-39, 2007. ISSN 1420-3049. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17960096>>.
- 54 KUMAR, S. et al. Synthesis and in vivo anticonvulsant evaluation of 2-chloroquinolinyl hydrazone derivatives. **Acta Pol Pharm**, v. 67, n. 5, p. 567-73, 2010 Sep-Oct 2010. ISSN 0001-6837. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20873428>>.
- 55 LIMA, P. C. et al. Synthesis and analgesic activity of novel N-acylarylhydrazones and isosters, derived from natural saffrole. **Eur J Med Chem**, v. 35, n. 2, p. 187-203, Feb 2000. ISSN 0223-5234. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10758281>>.
- 56 PAVAN, F. R. et al. Thiosemicarbazones, semicarbazones, dithiocarbazates and hydrazide/hydrazones: anti-Mycobacterium tuberculosis activity and cytotoxicity. **Eur J Med Chem**, v. 45, n. 5, p. 1898-905, May 2010. ISSN 1768-3254. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20163897>>.
- 57 EL-HAWASH, S. A.; ABDEL WAHAB, A. E.; EL-DEMELLAWY, M. A. Cyanoacetic acid hydrazones of 3-(and 4-)acetylpyridine and some derived ring systems as potential antitumor and anti-HCV agents. **Arch Pharm (Weinheim)**, v. 339, n. 1, p. 14-23, Jan 2006. ISSN 0365-6233. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16411172>>.
- 58 VICINI, P. et al. Anti-HIV evaluation of benzo[d]isothiazole hydrazones. **Eur J Med Chem**, v. 44, n. 4, p. 1801-7, Apr 2009. ISSN 1768-3254. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18614259>>.
- 59 MELNYK, P. et al. Design, synthesis and in vitro antimalarial activity of an acylhydrazone library. **Bioorg Med Chem Lett**, v. 16, n. 1, p. 31-5, Jan 2006. ISSN 0960-894X. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16263280>>.

- 60 SILVA, A. G. et al. **Synthesis and vasodilatory activity of new N-acylhydrazone derivatives, designed as LASSBio-294 analogues.** Bioorganic & Medicinal Chemistry. 13: 3431–3437 p. 2005.
- 61 SUVARAPU, L. N. et al. **Review on Analytical and Biological applications of Hydrazones and their Metal Complexes** E-Journal of Chemistry. 9: 1288-1304 p. 2012.
- 62 MEOTTI, F. C. et al. **Thiophenes and furans derivatives: a new class of potential pharmacological agents.** Environmental Toxicology and Pharmacology. 37 2003.
- 63 HEARN, M. J. et al. Preparation and antitubercular activities in vitro and in vivo of novel Schiff bases of isoniazid. **Eur J Med Chem**, v. 44, n. 10, p. 4169-78, Oct 2009. ISSN 1768-3254. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19524330>>.
- 64 HALL, R. G.; LEFF, R. D.; GUMBO, T. Treatment of active pulmonary tuberculosis in adults: current standards and recent advances. Insights from the Society of Infectious Diseases Pharmacists. **Pharmacotherapy**, v. 29, n. 12, p. 1468-81, Dec 2009. ISSN 1875-9114. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19947806>>.
- 65 FREITAS, M. C. R. et al. **Synthesis and structural characterization of a zinc(II) complex of the mycobactericidal drug isoniazid – Toxicity against Artemia salina** Polyhedron 2011.
- 66 **Recomendações para o Manejo da Coinfecção TB-HIV em Serviços de Atenção Especializada a Pessoas Vivendo com HIV/AIDS.** Ministério da Saúde: 28 p. 2013.
- 67 SHELDRIK, G. M. **Crystal structure refinement with SHELXL**, *Acta Crystallogr.* 2015. 3-8
- 68 **ACD LABs.** 2012.
- 69 **Osiris: OrganicChemistry Portal.** 2012. Acesso em: 5 de maio.
- 70 **Spartan: Wavefunction Inc. Spartan 10 – Tutorial and User's Guid**2012.

- 71 RYDBERG, S. S. F.-S. P. et al. **ACS Medicinal Chemistry Letters**.v. 1, p. 96-100,
- 72 **BORISENKO, K. B.; ZAUER, K.; HARGITTAI, I.**Intramolecular Hydrogen Bonding and Molecular Structure of 2,5-Dihydroxyterephthalaldehyde and 4,6-Dihydroxyisophthalaldehyde: A Gas-Phase Electron Diffraction and ab Initio Molecular Orbital Study. *J. Phys. Chem.* 50: 19303–19309 p. 1996.
- 73 ANDO, R. et al. **Spectroscopic characterization of mononuclear, binuclear, and insoluble polynuclear oxovanadium(IV)–Schiff base complexes and their oxidation catalysis** *Inorganica Chimica Acta*. 357: 817–823 p. 2004.
- 74 SHAKIR, M.; ABBASI, A. Synthesis and spectral characterization of hydrazone Schiff base ligand, L derived from condensation of terephthalaldehyde and 2-furoic acid hydrazide and its binuclear complexes with Co(II), Ni(II), Cu(II) and Zn(II) :Comparative in-vitro microbiological evaluation of L and its Zn(II) coordination complex. **Journal of Chemical and Pharmaceutical Research**, v. 7, n. 5, p. 375-382, 2015.
- 75 NOGUEIRA, V. D. S. **Novo ligante para-substituído derivado da isoniazida e seus complexos de binucleares de de cobre (II) ou zinco (II) como potenciais inibidores de fusão para o tratamento do HIV / AIDS**. 2011. 83 Departamento de Química, PUC-Rio, Rio de Janeiro.
- 76 AMATATSU, Y.; HAMADA, Y.; TSUBOI, M. Infrared spectrum of *N*-chloromethylenimine. **Journal of Molecular Spectroscopy**, v. 129, p. 364-370, 1988.
- 77 NOGUEIRA, V. D. S. et al. **Structural and spectroscopic investigation on a new potentially bioactive di-hydrazone containing thiophene heterocyclic rings** *Journal of Molecular Structure*. 1106: 121-129 p. 2016.
- 78 **WU, W.-C.; CHUANG, C.-C.; LIN, J.-L.**Bonding Geometry and Reactivity of Methoxy and Ethoxy Groups Adsorbed on Powdered TiO₂. *J. Phys. Chem.* 104: 8719–8724 p. 2000.
- 79 SALAM, M. A. et al. Synthesis, Characterization and In Vitro Antibacterial Studies of Organotin(IV) Complexes with 2-Hydroxyacetophenone-2-methylphenylthiosemicarbazone (H(2)dampt). **Bioinorg Chem Appl**, v. 2012, p. 698491, 2012. ISSN 1687-479X. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22611347>>.

- 80 SUBRAMANIAN, N. et al. Experimental and theoretical investigation of the molecular and electronic structure of anticancer drug camptothecin. **Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc**, v. 78, n. 3, p. 1058-67, Mar 2011. ISSN 1873-3557. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21233010>>.
- 81 COATES, J. **Interpretation of Infrared Spectra, A Practical Approach**. Encyclopedia of Analytical Chemistry: 10815–10837 p. 2000.
- 82 MOHAMED, E. A.; YOUNESS, K.; M., H. M. E. **Synthesis and Characterization of Salicylaldazine (H2L) and its mixedLigand complexes [ML(H2O)], [M(LH)2(cafn)] ; M= Zn2+, Cd2+, Ni2+, Cu2+,Co2+, Mn2+, Fe2+ ; n=1,2 ; Caf= caffeine**. Research Journal of Chemical Sciences. 4: 72-84 p. 2014.
- 83 DEVI, O. S.; SINGH, A. M. **Synthesis and Characterisation of Cobalt(II) Complexes with Benzillisonicotinoyl Hydrazone**. J. Chem. Pharm. Res. 3: 1055-1060 p. 2011.
- 84 JOSEPH, T. et al. Spectroscopic (FT-IR, FT-Raman), first order hyperpolarizability, NBO analysis, HOMO and LUMO analysis of *N*-[(4-(trifluoromethyl)phenyl)pyrazine-2-carboxamide by density functional methods. **Arabian Journal of Chemistry**, <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1878535213002657>, p. 1-14, 2013.
- 85 ZHANG, L.-X. et al. **Synthesis and Biological Activity of 3-(2-Furanyl)-6-Aryl-1,2,4-Triazolo[3,4-b]-1,3,4 -Thiadiazoles**. Molecules. 7: 681-689 p. 2002.
- 86 KHAN, M. A.; AGARWAL, R.; AHMAD, S. **Synthesis, structural characterization and biological activity of transitionmetal complexes of schiff base ligand-furan derivatives**. Journal of Chemical and Pharmaceutical Research,. 5: 1289-1296 p. 2013.
- 87 TAGHREED, H. A.-N.; GHANIM, F. H.; ALIEA, S. K. **Synthesis, Characterization, And Antibacterial activity Of Mn (II),Fe(II),Co(II),Ni(II),Cu(II),Zn(II),Cd(II),and Hg (II) Mixed- Ligand Complexes Containing Furan-2-carboxylicacid And (1,10-phenanthroline)**. Advances in Physics Theories and Applications. 29: 5-13 p. 2014.
- 88 KÖSE, M. et al. A novel Schiff base: Synthesis, structural characterisation and comparative sensor studies for metal ion detections. **Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc**, v. 136PC, p. 1388-1394, Oct 2014. ISSN 1873-3557. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25459697>>.

- 89 ZEMEDE, Y. B.; S., A. K. **Synthesis, Characterization, Corrosion inhibition and Biological Evaluation of Schiff Bases.** International Journal of ChemTech Research. 7: 279-286 p. 2014.
- 90 PATILA, B. R. et al. **Synthesis and anti-cancer evaluation of cyclotriphosphazenehydrazone derivatives.** Der Pharma Chemica. 3: 377-388 p. 2011.
- 91 KUMAR, K. R. et al. **Synthesis and Characterization of Iron Complexes of ResacetophenoneSalicyloyl Hydrazone.** Chemical Bulletin of "Politehnica" University of Timisoara. 57: 7-14 p. 2012.
- 92 GOVINDASAMI, T. et al. **Synthesis, Characterization and Antibacterial Activity of Biologically Important Vanillin Related Hydrazone Derivatives.** International Journal of Organic Chemistry. 1: 71-77 p. 2011.
- 93 KUDYAKOVA, Y. S.; BURGART, Y. V.; SALOUTIN, V. I. **Novel Polydentate Macroacyclic Schiff Base Ligands Based on 2,6-Diformylphenol.** Macroheterocycles. 7: 40-46 p. 2014.
- 94 ARORA, M. et al. **Synthesis, characterization and antimicrobial activity of some schiff bases of 2-amino-N-(P-acetamidophenyl carboxamido)-4,5,6,7-tetramethylene thiophenes** Int. J. Pharm. Pharm. Sci. . 5 2013.
- 95 MD YUSOF, E. N. et al. Synthesis, characterization and biological evaluation of transition metal complexes derived from N, S bidentate ligands. Int J Mol Sci, v. 16, n. 5, p. 11034-54, 2015. ISSN 1422-0067. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25988384>>.
- 96 PRASAD, S.; AGARWAL, R. K. **Synthesis, Magneto-Spectral, Electrochemical, Thermal Characterization and Antimicrobial Investigations of Some Nickel(II) Complexes of Hydrazones of Isoniazid.** Journal of the Korean Chemical Society. 53: 683-692 p. 2009.
- 97 CRAIG, C. R.; STITZEL, R. E. **Modern Pharmacology with Clinical Applications.** 2003.
- 98 GOODMAN, A. **As Bases Farmacológicas da Terapêutica.** 11. ed. . Rio de Janeiro: McGraw-Hill: 2006.
- 99 BRUNTON, L. E. **A Goodman and Gilman's – Manual of Pharmacology and Therapeutics.** 1. 2008.

- 100 LIPINSKI, A. C.; HOPKINS, A.; . **Navigating chemical space for biology and medicine. Nature**, v. 432, 2004.
- 101 THOMAS, G. **Medicinal Chemistry – An Introduction**. 2. 2007.
- 102 _____. **Fundamentals of Medicinal Chemistry** 2003.
- 103 HANG, H. P. E. A. **Pharmacology**. 6. ed.

8

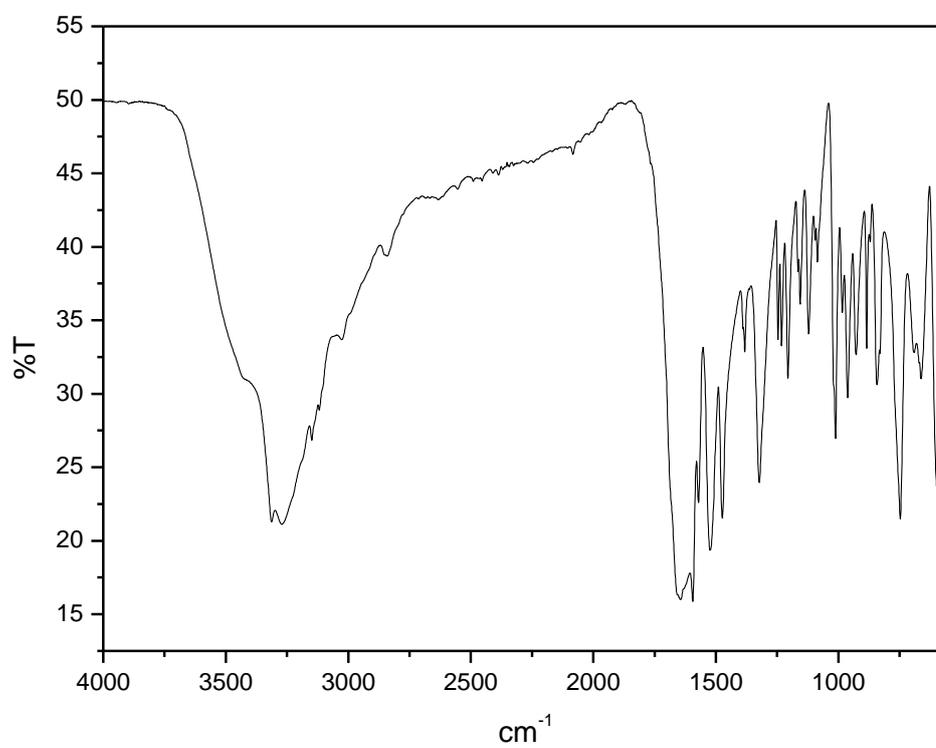
Anexos

8.1.

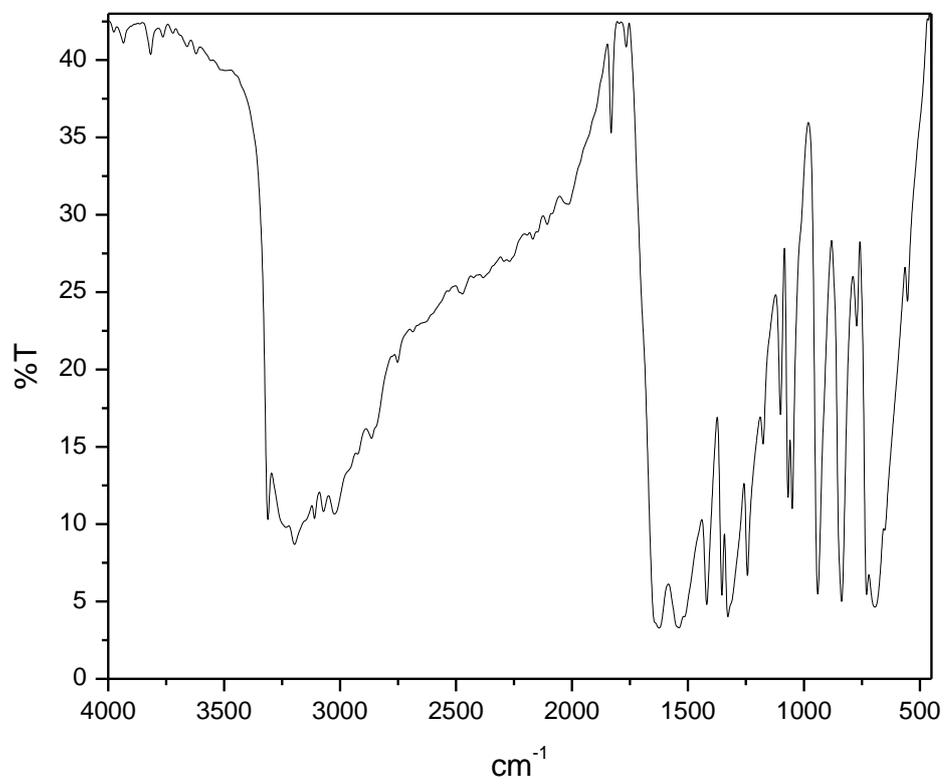
Espectros de infravermelho dos braços

8.1.1.

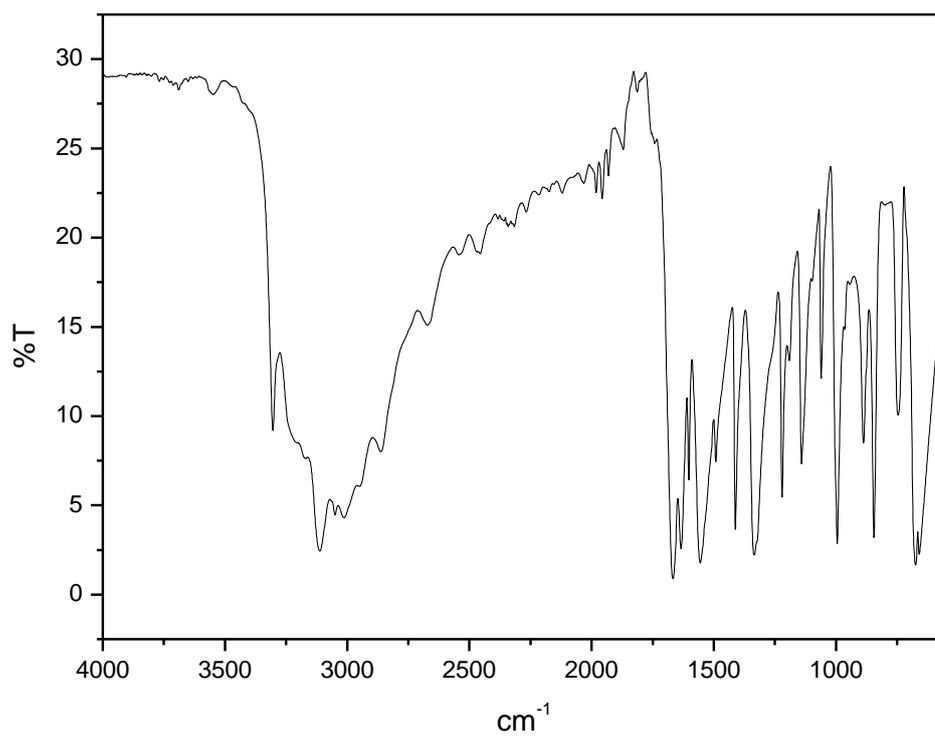
Espectro de infravermelho da hidrazida do ácido furânico



8.1.2. Espectro de infravermelho da hidrazida do ácido tiofênico

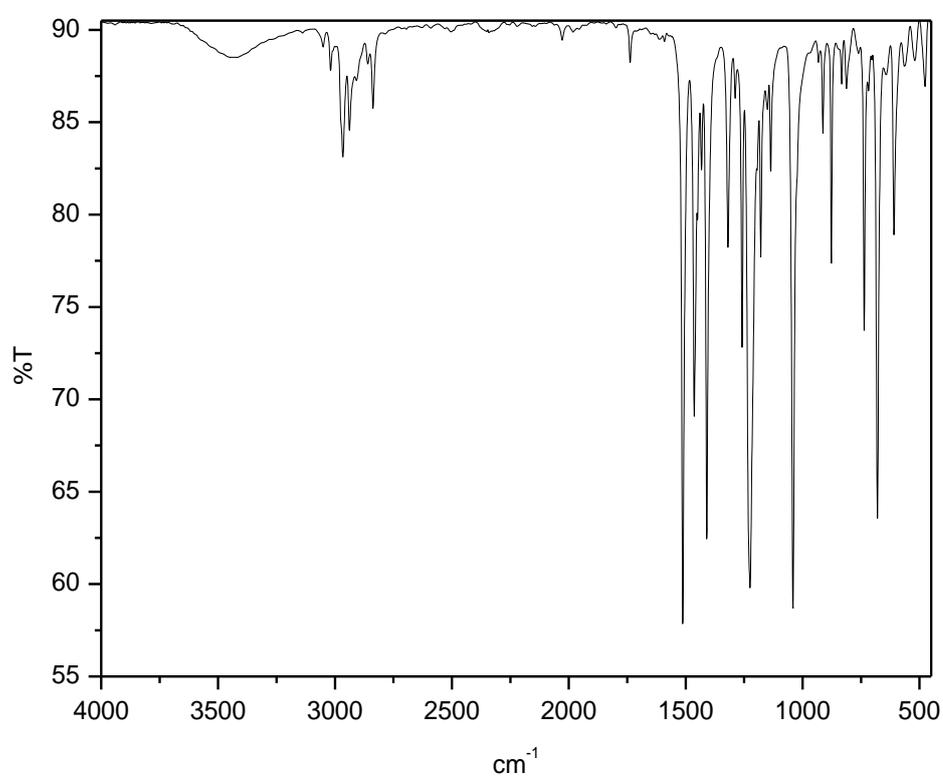


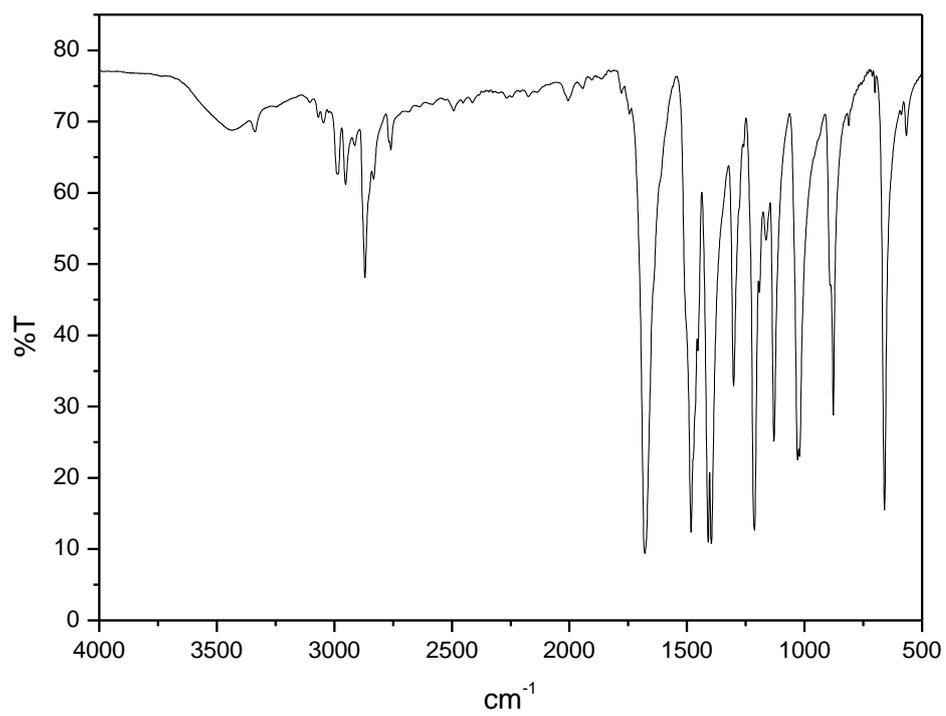
8.1.3. Espectro de infravermelho da INH

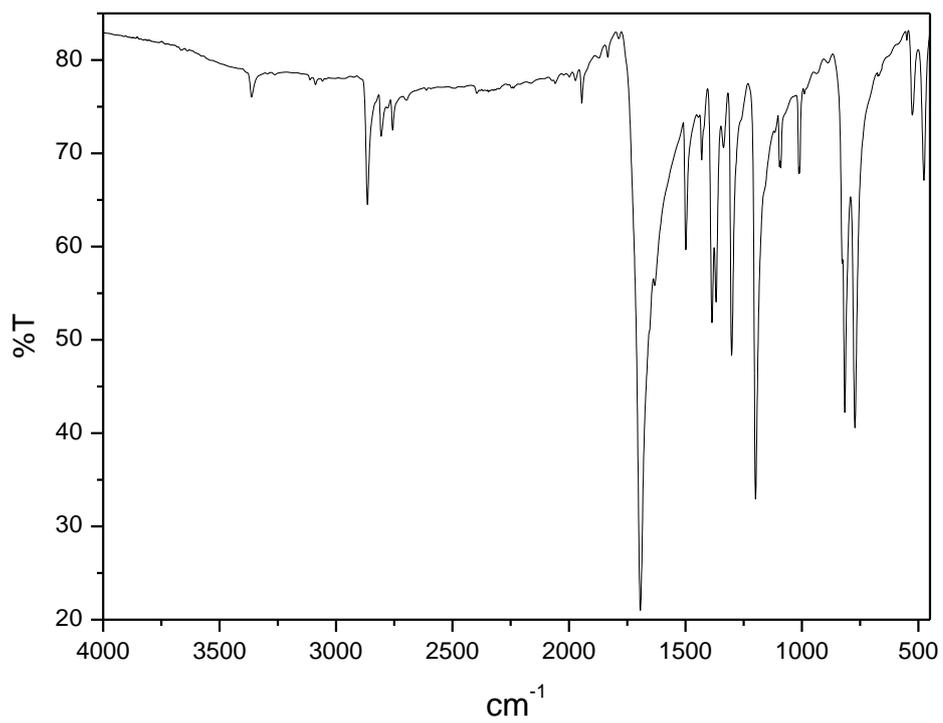


8.2 Espectros de infravermelho dos centros precursores

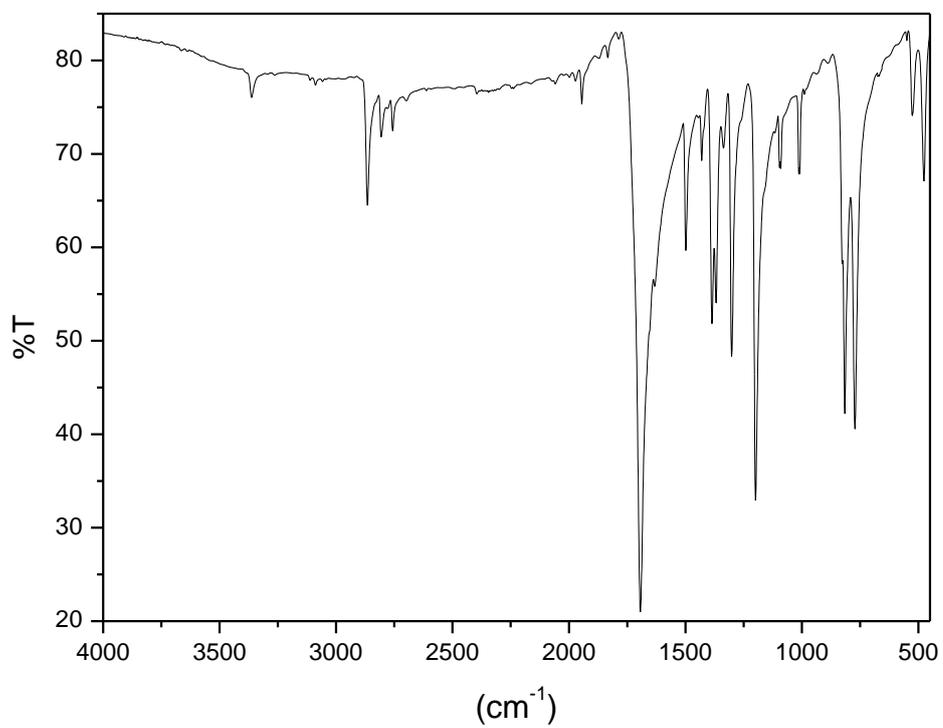
8.2.1. Espectro de infravermelho do 2,5-Bis(clorometil)-1,4-dimetoxibenzeno



8.2.2.**Espectro de infravermelho do 2,5-dimetoxitereftalaldeído**

8.2.3.**Espectro de infravermelho do 2,5-diidroxitereftalaldeído**

8.2.4. Espectro de infravermelho do tereftalaldeído

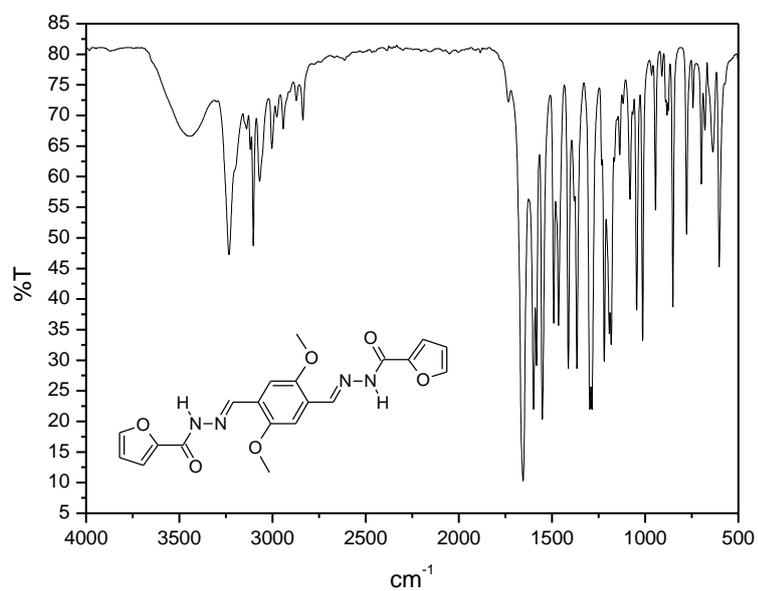


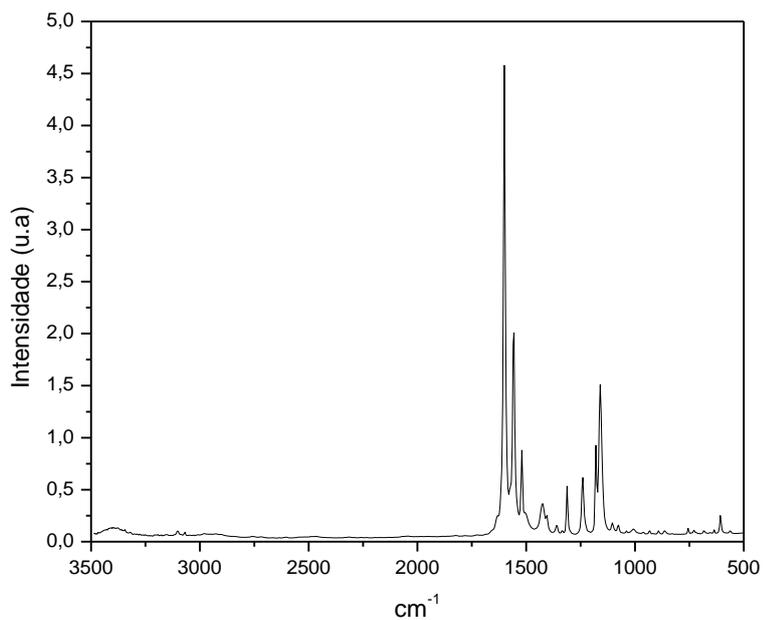
8.3

Espectros de infravermelho e Raman das diidrazonas L1, L2, L3, L4, L5, L6, L7, L8, L9

8.3.1.

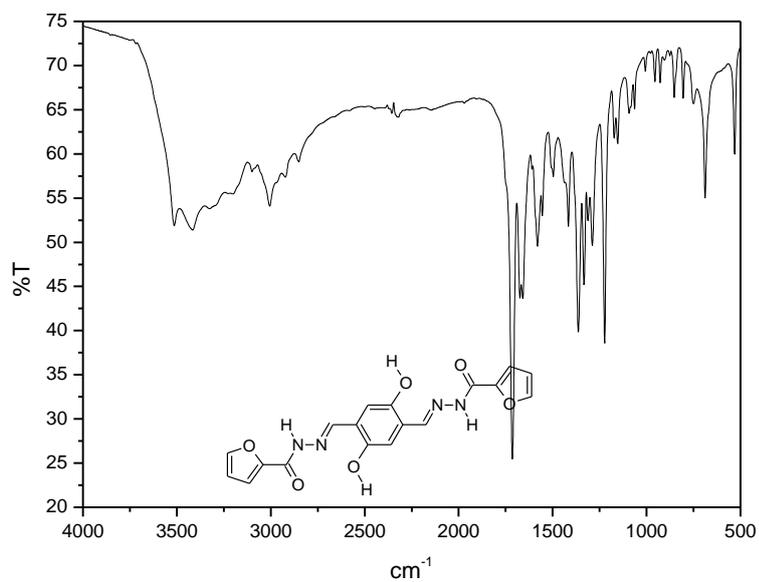
Espectros de infravermelho e Raman da diidrazona L1

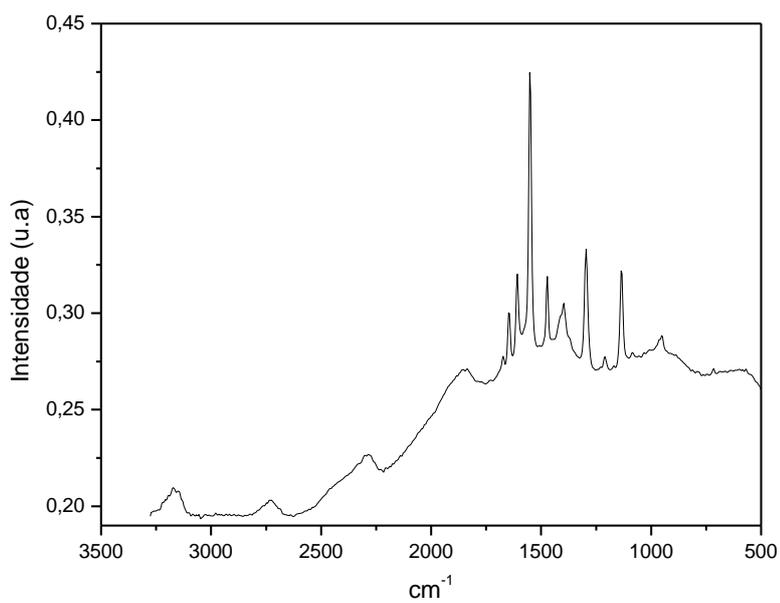




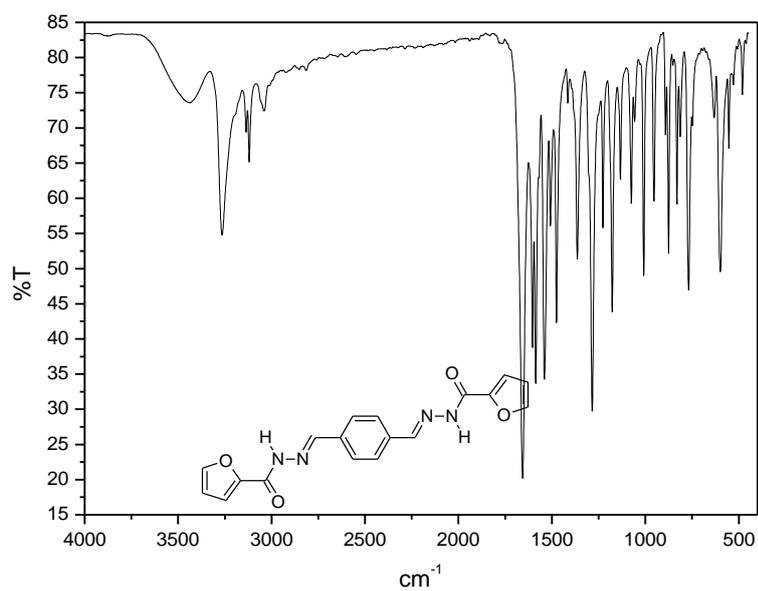
8.3.2.

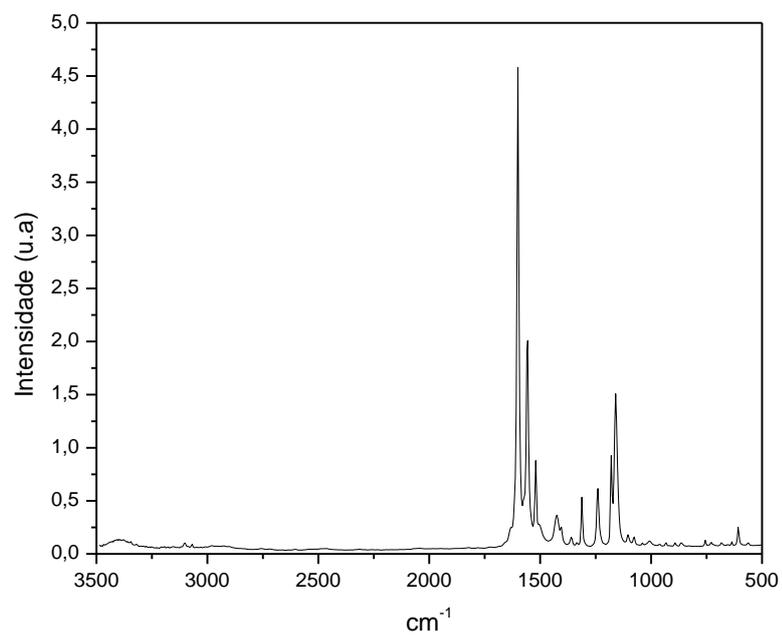
Espectros de infravermelho e Raman da diidrazona L2





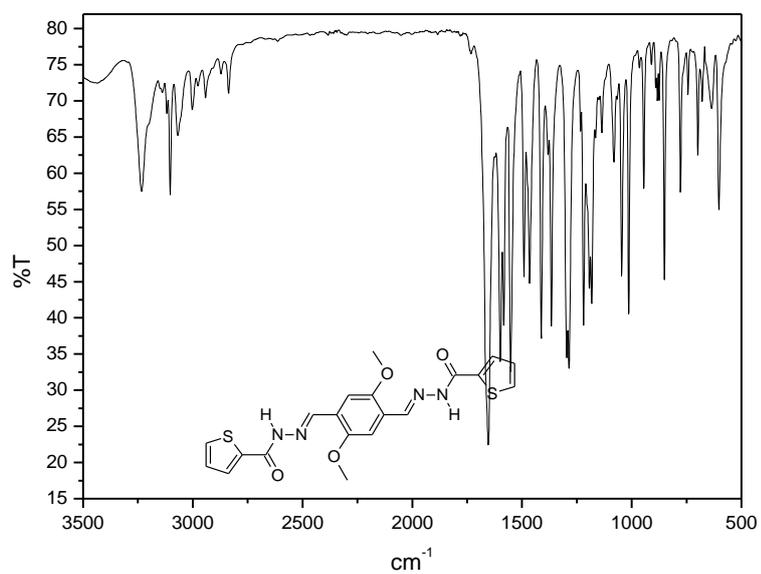
8.3.3. Espectros de infravermelho e Raman da diidrazona L3

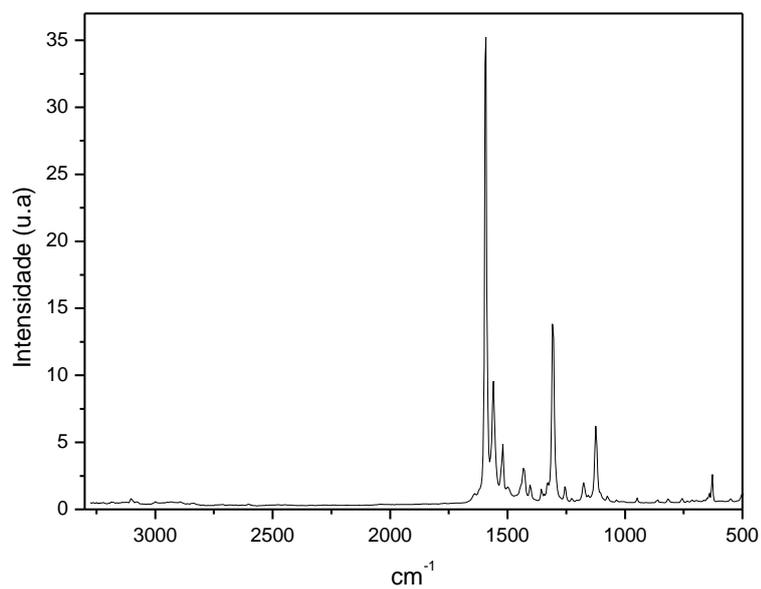




8.3.4.

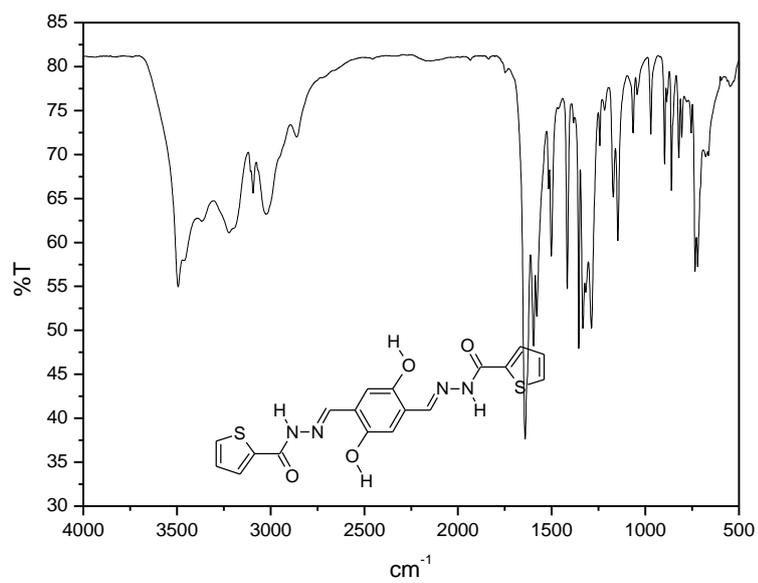
Espectros de infravermelho e Raman da diidrazona L4

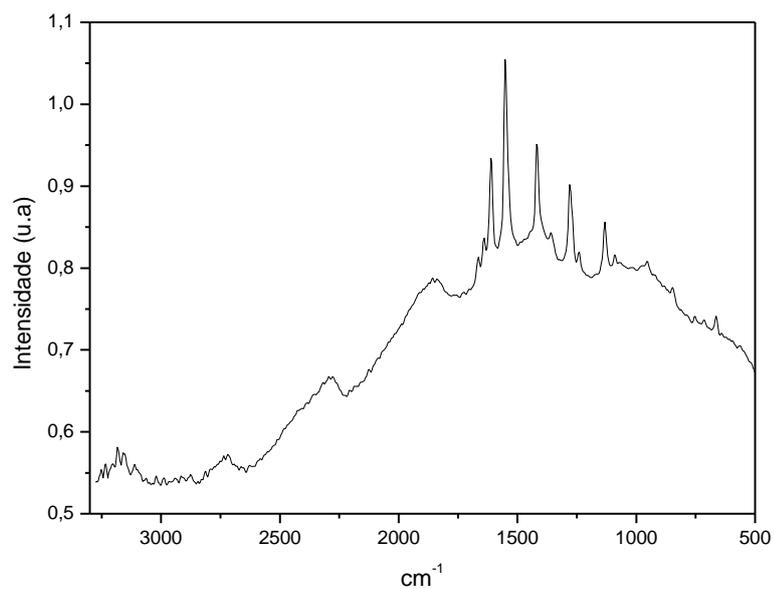




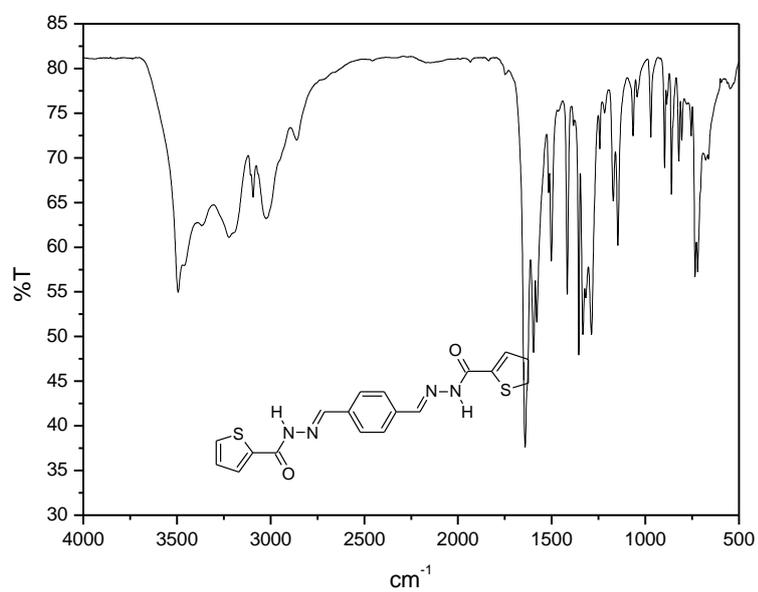
8.3.5.

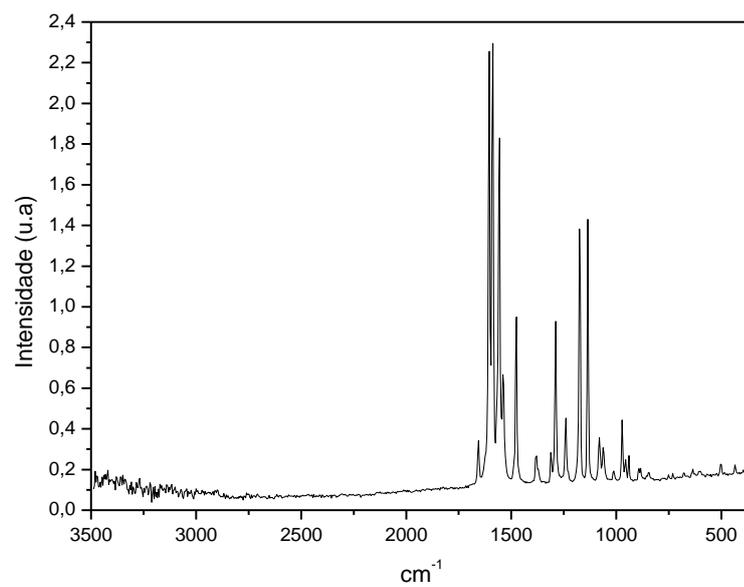
Espectros de infravermelho e Raman da diidrazona L5





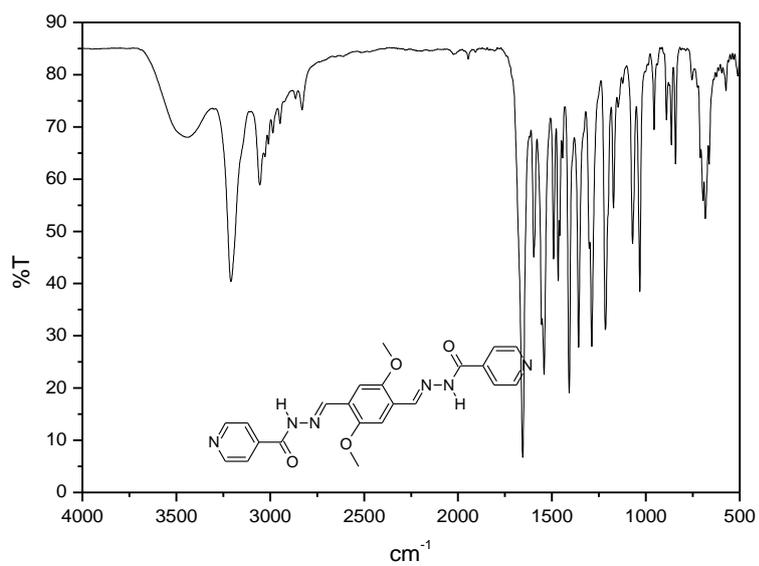
8.3.6. Espectros de infravermelho e Raman da diidrazona L6

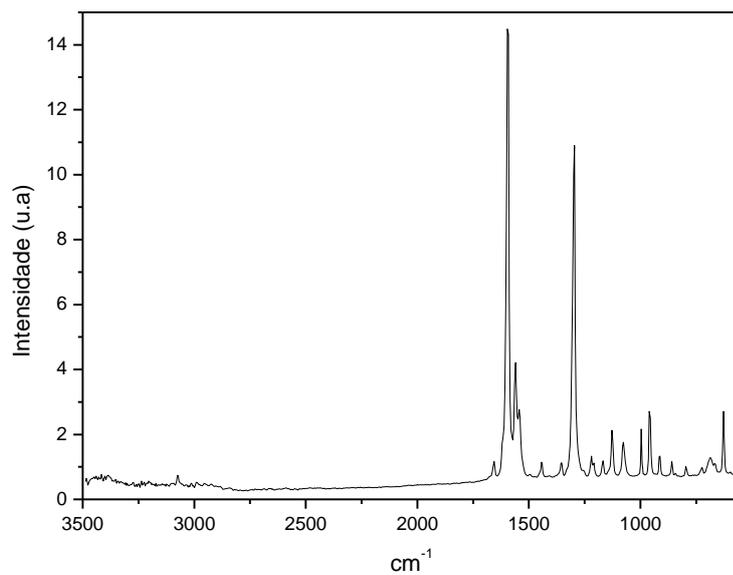




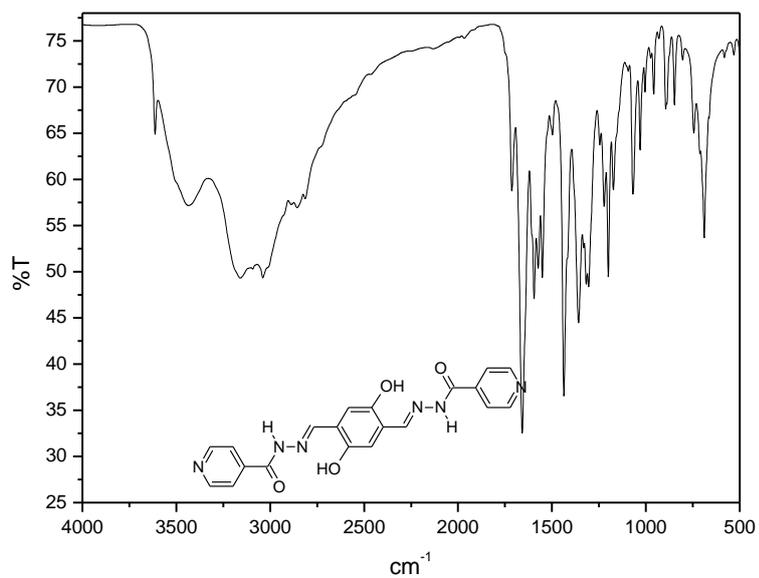
8.3.7.

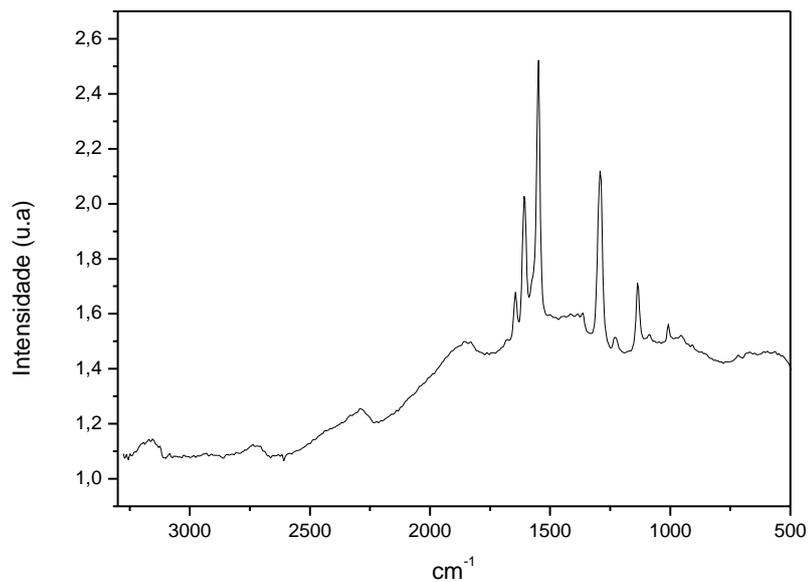
Espectros de infravermelho e Raman da diidrazona L7



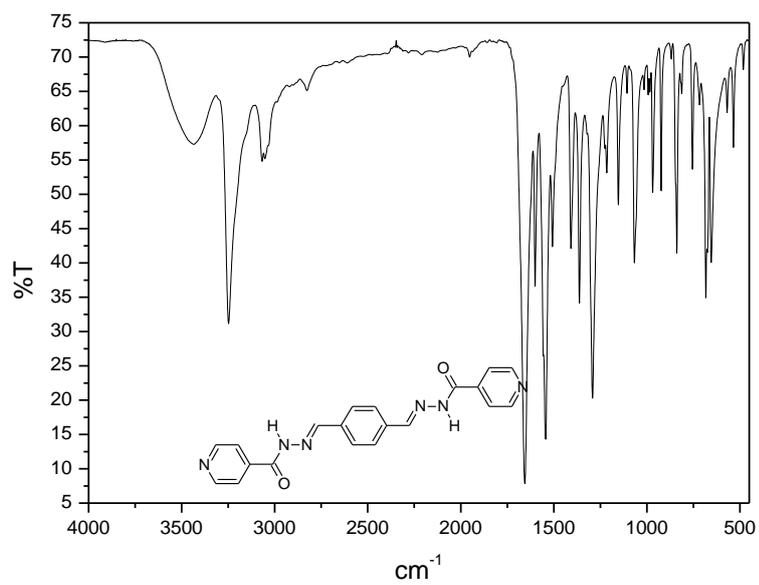


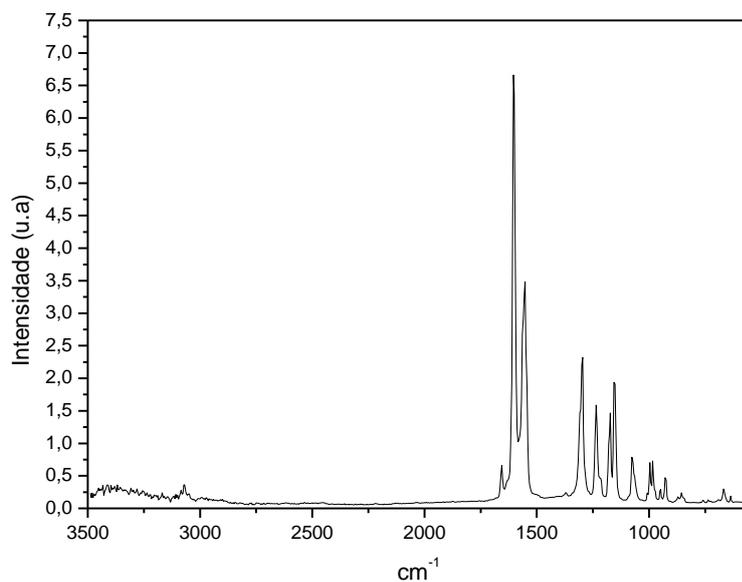
8.3.8. Espectros de infravermelho e Raman da diidrazona L8





8.3.9. Espectros de infravermelho e Raman da diidrazona L9



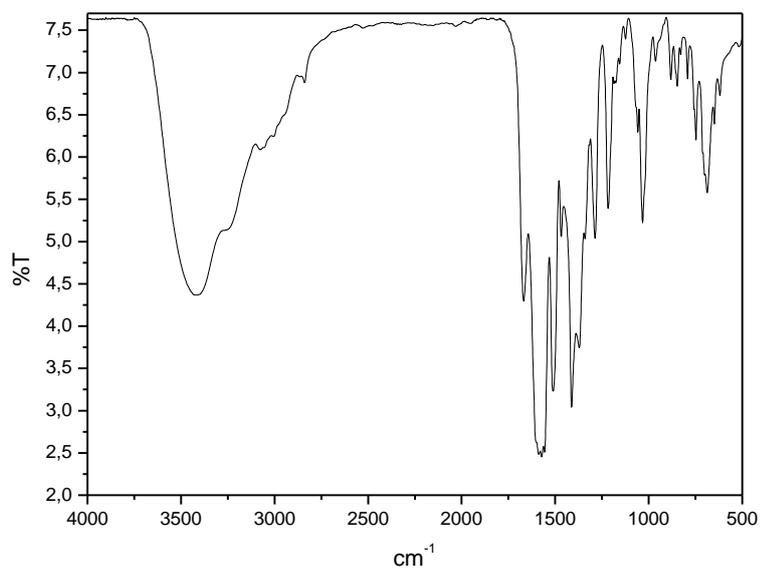


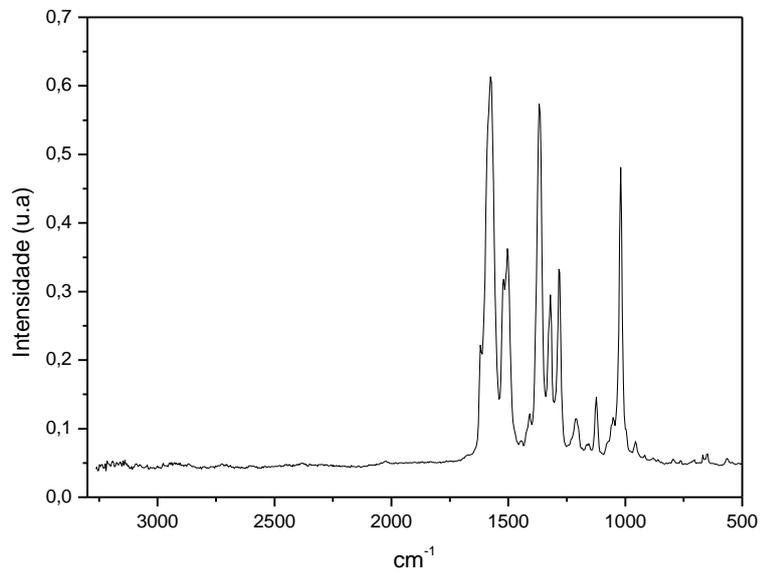
8.4

Espectros de infravermelho e Raman dos complexos C1, C2 e C3

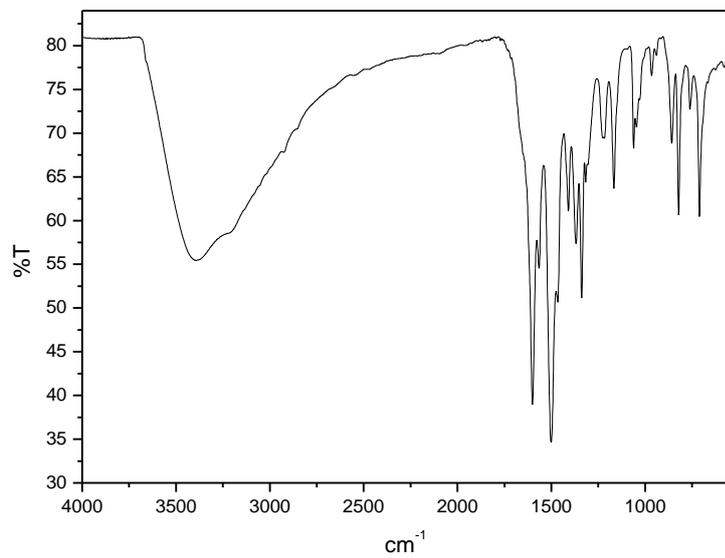
8.4.1.

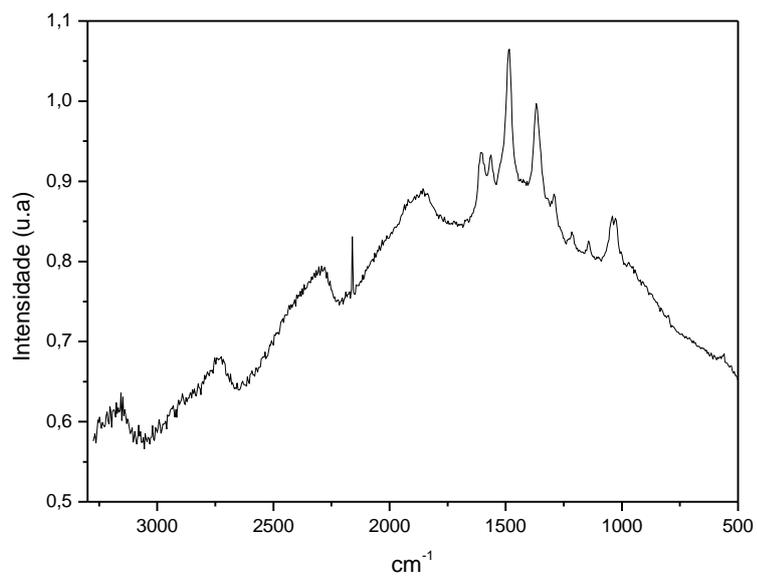
Espectros de infravermelho e Raman do complexo C1





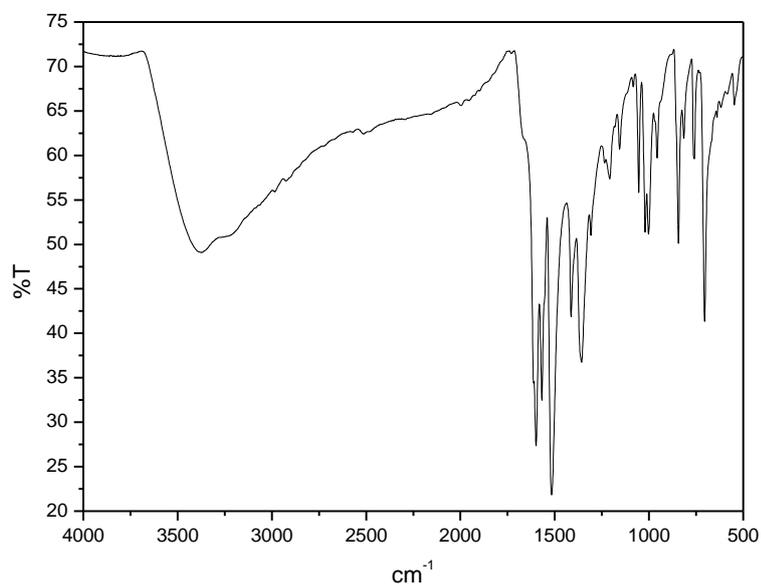
8.4.2. Espectros de infravermelho e Raman do complexo C2

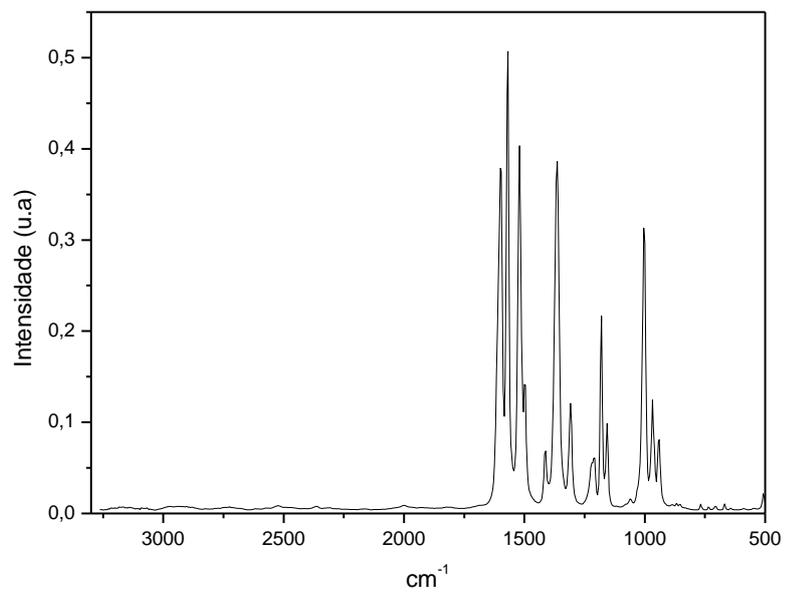




8.4.3.

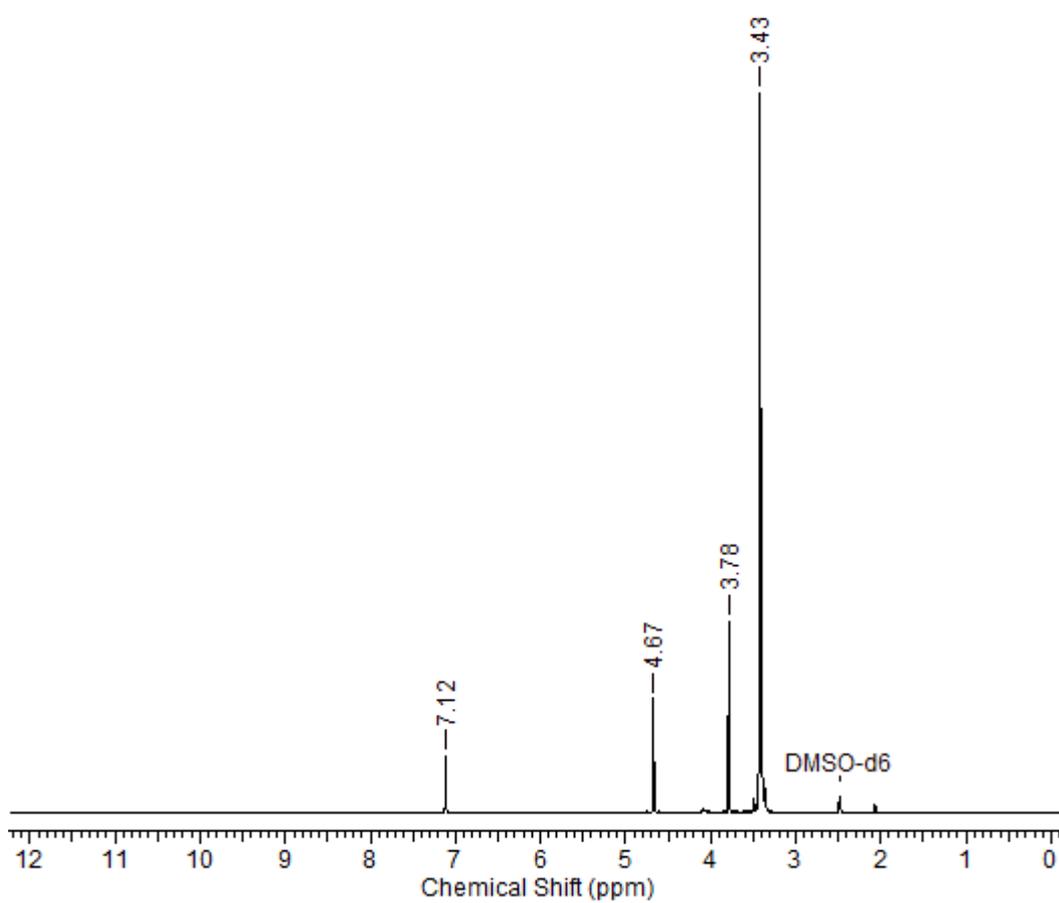
Espectros de infravermelho e Raman do complexo C3



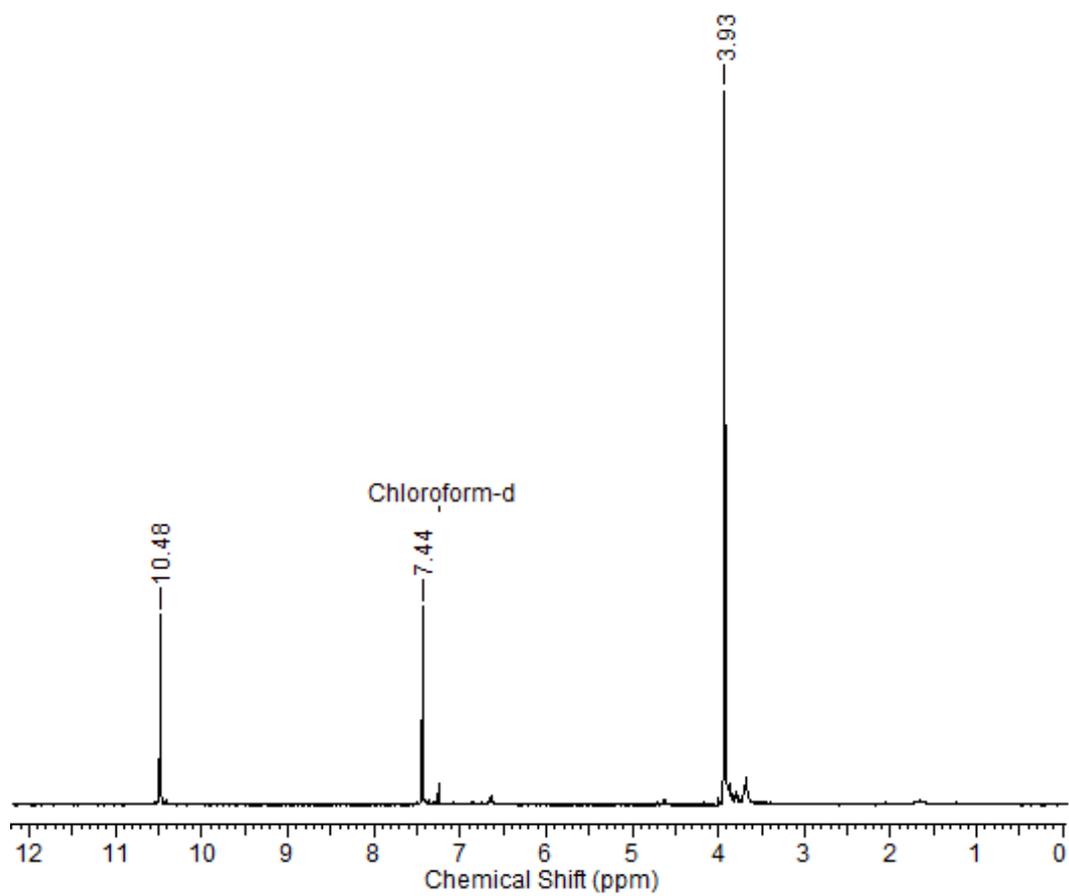


8.5. Espectros de RMN de ^1H

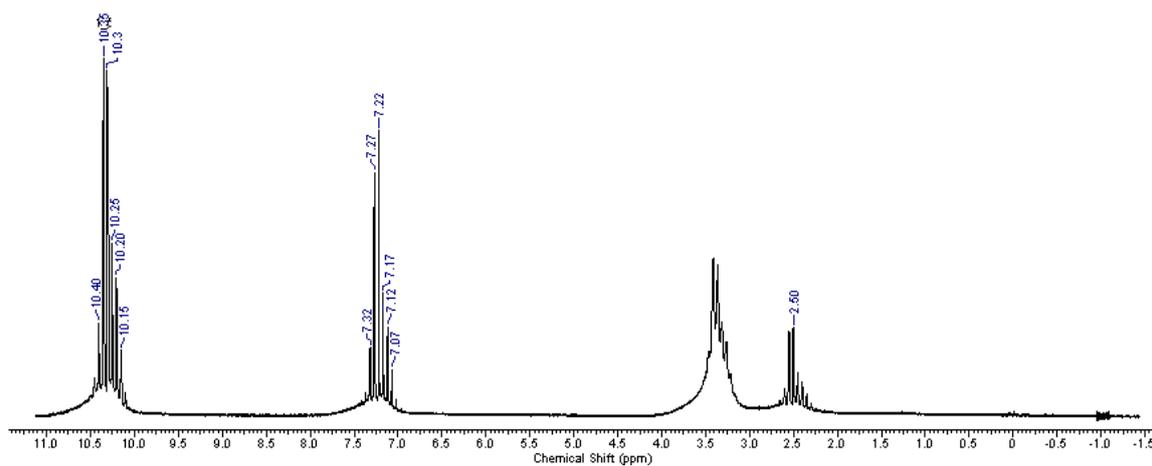
8.5.1. Espectro de RMN de ^1H para o 2,5 – Bis(clorometil) - 1,4 - dimetoxibezeno



8.5.2.
Espectro de RMN de ^1H para 2,5 – dimetoxitereftalaldeído



8.5.3. Espectro de RMN de ^1H para 2,5 – diidroxitereftalaldeído



9 Publicação em Periódico

Journal of Molecular Structure 1106 (2016) 121–129



Contents lists available at ScienceDirect

Journal of Molecular Structure

journal homepage: <http://www.elsevier.com/locate/molstruc>

Structural and spectroscopic investigation on a new potentially bioactive di-hydrazone containing thiophene heterocyclic rings



Vanessa de S. Nogueira^a, Maria Clara Ramalho Freitas^b, Wellington S. Cruz^a,
Tatiana S. Ribeiro^c, Jackson A.L.C. Resende^b, Nicolás A. Rey^{a,*}

^a Department of Chemistry, PUC-Rio, Rua Marquês de São Vicente, 225, 22453-900, Rio de Janeiro, RJ, Brazil

^b Institute of Chemistry, UFF, Outeiro de São João Batista, s/n, 24020-141, Niterói, RJ, Brazil

^c DCNME, UFSCar, Rodovia Anhanguera, km 174, 13600-970, Araras, SP, Brazil

ARTICLE INFO

Article history:

Received 22 July 2015

Received in revised form

21 October 2015

Accepted 26 October 2015

Available online 29 October 2015

Keywords:

Di-hydrazone

Thiophene

Synthesis

X-ray diffraction

Spectroscopy

ABSTRACT

Hydrazones and several substituted hydrazones are associated with a broad spectrum of biological activities, as well as compounds containing the thiophene ring. In this context, a novel di-hydrazone derived from 2-thiophenecarboxylic acid hydrazide was synthesized and completely characterized by elemental analysis, XRD, FT-IR, Raman and UV–Vis spectroscopies, thermogravimetry, ¹H NMR, ¹H–¹H COSY and ¹H–¹H ROESY. A preliminary *in silico* pharmacological evaluation was also performed in order to assess the performance of the new compound regarding some molecular properties relevant for a drug's pharmacokinetics in the human body.

© 2015 Elsevier B.V. All rights reserved.

1. Introduction

Hydrazones are a class of organic compounds defined by the presence of the functional group R₁R₂C=N–NR₃R₄ [1]. Literature studies reveal that hydrazones and several substituted hydrazones are associated with a broad spectrum of biological activities, such as analgesic [2], antihypertensive [3], anticonvulsant [4], anti-inflammatory [5], anti-TB [6,7], antitumor [8,9], anti-HIV [10,11], antimalarial [12], antidepressant [13], and vasodilatory [14]. Very recently, anti-Alzheimer activity was also reported for hydrazones derived from 8-hydroxyquinoline-2-carboxaldehyde [15,16]. It is known that the interesting biological properties of carbonyl-containing hydrazones are related to the presence of the R₁R₂C=N–NH–CO– pharmacophore [1], which also allows for those compounds to act as bidentate ligands, coordinating biometal through the azomethine nitrogen and the carbonyl oxygen. Our research group at the Pontifical Catholic University of Rio de Janeiro (PUC-Rio) has some experience in the synthesis of heterocyclic hydrazones [17,18].

On the other hand, thiophene belongs to a class of heterocyclic sulfur compounds containing a five-membered ring [19]. Its structure is similar to that of pyrrole and constitutes one of the most important classes of heterocycles, presenting a variety of actions [20], such as antimicrobial [21,22], antitumoral [23], analgesic and anti-inflammatory [24], antihypertensive [25], anti-diabetes [26], inhibitory activity of cholesterol [27], anti-allergic [28], insecticide [29] and antioxidant [30]. Thiophene can be attached to various heterocyclic systems giving rise to new compounds, which exhibit a broad range of biological effects, and reduced toxicity [31].

In view of the intrinsic biological relevance of both hydrazones and thiophene, and based on the well-known concept of hybrid drugs, this paper reports on the synthesis of a novel di-hydrazone, obtained by condensation between 2,5-dimethoxyterephthalaldehyde and 2-thiophenecarboxylic acid hydrazide. This compound was characterized by elemental analysis, X-ray crystallography, FT-IR, Raman and UV–Vis spectroscopies, thermogravimetry, ¹H NMR, ¹H–¹H COSY and ¹H–¹H ROESY experiments. A preliminary *in silico* (computational) pharmacological evaluation was also performed in order to assess the performance of the synthesized compound regarding some molecular properties relevant for a drug's pharmacokinetics in the human body.

* Corresponding author.

E-mail address: nicoarey@puc-rio.br (N.A. Rey).

2. Experimental methods

2.1. Syntheses of the target compound and its precursors

For the preparation of the desired di-hydrazone, we chose a protocol that involves the synthesis of a symmetrical precursor center, namely, 2,5-dimethoxyterephthalaldehyde, which is obtained from 2,5-bis(chloromethyl)-1,4-dimethoxybenzene. This compound was, in turn, prepared from the starting material 1,4-dimethoxybenzene (Scheme 1, top). All chemicals were purchased from commercial sources and used without further purification.

2.1.1. 2,5-bis(chloromethyl)-1,4-dimethoxybenzene (I)

This compound was prepared in the way described in literature [32]. Yield: 39.3 g (23%) of a white powder, m.p. 164 °C (literature m.p.: 165 °C). **Main IR bands** (KBr): 3050, 3019, 2966, 2938, 2837, 1512, 1464, 1432, 1409, 1319, 1259, 1224, 1179, 1136, 1041, 913, 877, 736, 680, 609, 475 cm^{-1} . **$^1\text{H NMR}$** (DMSO- d_6 , 300 MHz): 3.78 ppm (s, 6H, $-\text{OCH}_3$); 4.67 ppm (s, 4H, $-\text{CH}_2\text{Cl}$); 7.12 ppm (s, 2H, aromatic ring).

2.1.2. 2,5-dimethoxyterephthalaldehyde (II)

This precursor center was prepared in three synthetic steps, from a procedure involving small modifications of the method already reported [33]. Initially, we dissolved 24.1 g (0.10 mol) of I and 30.0 g (0.21 mol) of urotropine (hexamethylenetetramine) in 200 mL of chloroform. The mixture was refluxed overnight. At the end of this first stage, after leaving the mixture cool to room temperature, the solvent was removed under reduced pressure and the solid residue obtained was dissolved in 320 mL of a 50% acetic acid aqueous solution, being refluxed subsequently for 12 h. In the last part of the process, 25 mL of concentrated HCl was dropwise added to the solution, which was then refluxed for 8 h. After cooling, we observed the formation of a yellow precipitate, which was filtered off, washed with cold water and ethanol and dried under vacuum. Yield: 2.1 g (~10%), m.p. 207 °C (literature m.p.: 207 °C). From the filtrate, an additional 0.8 g of the product could be obtained; its m.p. was 200 °C. The substance was used in the next step without further purification. **Elemental analysis** – Percentages found: C, 61.9; H, 5.2. Calcd. for $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{O}_4$: C, 61.9; H, 5.2. **Main IR bands** (KBr): 3435, 3069, 3048, 2992, 2953, 2932, 2870, 2833, 1679, 1503, 1483, 1466, 1408, 1398, 1302, 1131, 1042, 878, 660 cm^{-1} . **$^1\text{H NMR}$** (CDCl_3 , 300 MHz): 3.93 ppm (s, 6H, $-\text{OCH}_3$); 7.44 ppm (s, 2H, aromatic ring); 10.48 ppm (s, 2H, $-\text{CHO}$).

2.1.3. 2,5-dimethoxyterephthalaldehyde bis(thiophene-2-carbonyl hydrazone)

A 1.0 mmol (0.142 g) 2-thiophenecarboxylic acid hydrazone methanolic solution was added, under constant stirring, to another solution containing 0.5 mmol (0.097 g) of II in 10 mL of methanol (Scheme 1, bottom). The mixture was refluxed for 2 h and a yellow solid was formed during this time. The precipitated was filtered off and washed with cold methanol. The resulting yellow solution was maintained at room temperature and, after 7 days, pale orange crystals suitable for X-ray diffraction were separated by filtration. Yield: 0.17 g (76%), m.p. 357–358 °C. **Elemental analysis** – Percentages found: C, 54.3%; H, 4.1%; N, 12.8%; S, 14.2%. Calcd. for $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{O}_4\text{N}_4\text{S}_2$: C, 54.3%; H, 4.1%; N, 12.7%; S, 14.5%. The infrared spectrum of this compound, as well as the 1D and 2D NMR assignments, will be discussed in the **Results and Discussion** section.

2.2. Instruments and methodology

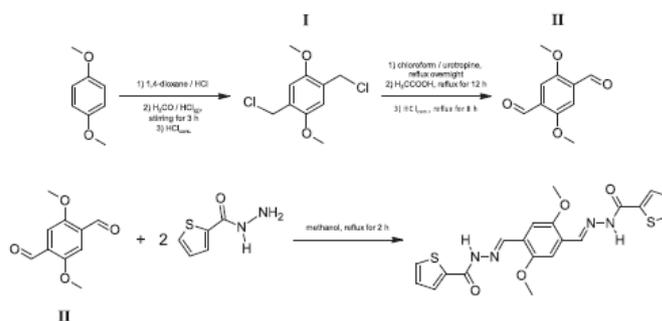
The determination of carbon, hydrogen, nitrogen and sulfur were performed on a Thermo Electron Corporation CHNS analyzer, model Flash EA 1112. Melting point was determined with a MS TECNOPON Additional equipment LTDA, PMF-11 model, and series 8276.

2.2.1. X-ray crystallography

Single crystal X-ray diffraction (XRD) data for the di-hydrazone were collected on a Bruker D8 Venture diffractometer at room temperature, using Incoatec I μ S microfocus X-ray source, MoK α radiation ($\lambda = 0.71069 \text{ \AA}$). The crystal was mounted on a Kappa Goniometer, and reflections collected using a PHOTON 100 detector. Data collection and cell refinement were performed with Bruker Instrument Service APEX2 v4.2.2 [34]. Data integration was carried out using SAINT [35]. Empirical multiscan absorption correction employing equivalent reflections was achieved with the SADABS program [36]. The structure solutions and full-matrix least-squares refinements based on F^2 were performed with the SHELXS-2013 and SHELXL-2013 program packages [37]. Anisotropic parameters were refined to all non-hydrogen atoms. Positions concerning the hydrogen atoms were constrained to neutral diffraction distances values [38].

2.2.2. Spectroscopic analyses (FT-IR, Raman, UV–Vis and NMR)

Infrared spectra were recorded on a Perkin–Elmer FT-IR 2000 apparatus. Samples were measured from 4000 to 450 cm^{-1} as KBr pellets. Raman spectra of the solid sample of the di-hydrazone were performed on a Perkin–Elmer Raman Station 400, using the 785 nm line for excitation. Electronic spectra were obtained on a



Scheme 1. Chemical synthesis of 2,5-dimethoxyterephthalaldehyde bis(thiophene-2-carbonyl hydrazone).

Table 1
Crystallographic data for the target di-hydrazone.

Formula	C ₂₀ H ₁₈ O ₄ N ₄ S ₂
Weight (g mol ⁻¹)	442.5
Crystal System	Triclinic
Space Group	P - 1
a (Å)	8.8631(6)
b (Å)	9.6956(7)
c (Å)	12.6422(8)
α (°)	79.850(2)
β (°)	80.813(2)
γ (°)	71.011(2)
V (Å ³)	1005.06(12)
Z	2
d _{calc} (g cm ⁻³)	1.462
μ (MoKα = 0.71073) (mm ⁻¹)	0.301
I _{obs} /I _{calc} > 2σ(I _{obs})	3950/3104
No. of refined parameters	271
R (F _o ² /F _c ² > 2σ(F _o ²))	0.0708/0.0531
wR	0.1442
S	1.056
RMS _{peak} (e ⁻ Å ⁻³)	0.072

Varian spectrophotometer, model Cary 50 Scan. These analyses were carried on in DMSO solution (10⁻⁴ mol L⁻¹) at room temperature, by using a 1.0 cm quartz cells. ¹H NMR spectrum and the ¹H–¹H COSY and ¹H–¹H ROESY (rotating-frame nuclear Overhauser effect spectroscopy, with a mixing time of 200 ms) contour plots of the di-hydrazone were obtained at room temperature in a Bruker Avance III HD-400 spectrometer (9.4 T, 400 MHz for the ¹H nuclei) using a 5 mm probe and d₆-DMSO as solvent. Calibration of the spectrum was made with the solvent residual peaks as references (2.50 ppm) [39].

2.2.3. Thermogravimetry

Thermogravimetric analysis of the target compound was performed in a Perkin–Elmer analyzer; model Pyris 1 TGA, under an

atmosphere of flowing nitrogen. Temperature was varied from 20 to 900 °C at a heating rate of 10 °C min⁻¹.

2.3. In silico pharmacological evaluation

Theoretical pharmacological analyses include, as a key process, the investigation of a compound's absorption by the organism. For the target di-hydrazone, this was performed by calculating certain parameters by a 1D-QSAR methodology and then applying the Lipinski rule of five [40]. The calculations involving log P, drug score and theoretical solubility were conducted using the Osiris[®] Property Explorer software. The Wavefunction Spartan 10 v. 1.1.0 package was used for the calculation of the surface electrostatic potential, and structural and QSAR analyses.

3. Results and discussion

3.1. X-ray crystal analysis

Table 1 presents the crystallographic data for 2,5-dimethoxyterephthalaldehyde bis(thiophene-2-carbonyl hydrazone). The crystalline structure belongs to the triclinic system, space group P - 1 and Z = 2. This hydrazoneic compound crystallizes in two different conformations, namely, (a) and (b), whose ORTEP representations are displayed in Fig. 1. The asymmetric unit corresponds to two half-molecules, each of them related to one of the conformers (depicted in yellow in the figure). The symmetrical nature of the molecule is revealed in the crystal structure, as the conformations are located around an inversion center of the space group. Table 2 shows the bond distances and Table 3, some selected angles for both conformers. Simple bonds, such as C5–N1 and C4–C5, allow for free rotation, providing the cited individual conformations. Conformer (a) is more linear, while (b) is bent around

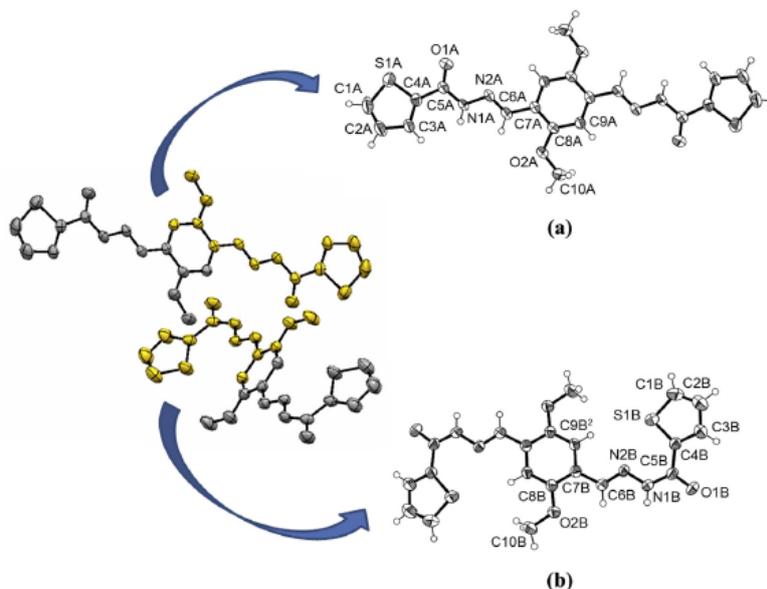


Fig. 1. ORTEP representations of conformers (a) and (b) in the structure of 2,5-dimethoxyterephthalaldehyde bis(thiophene-2-carbonyl hydrazone). Thermal ellipsoids are shown at 50% probability level. Asymmetric units, with the hydrogen atoms omitted for the sake of clarity, are highlighted in yellow (left side). (For interpretation of the references to color in this figure legend, the reader is referred to the web version of this article.)

Table 2
Bond distances (Å) for conformations (a) and (b) of the target di-hydrazone.

Conformer (a)		Conformer (b)	
Bond	Distance	Bond	Distance
S1A–C1A	1.689(4)	S1B–C1B	1.700(4)
S1A–C4A	1.707(3)	S1B–C4B	1.712(3)
C1A–C2A	1.338(5)	C1B–C2B	1.347(5)
C2A–C3A	1.424(4)	C2B–C3B	1.386(5)
C3A–C4A	1.383(4)	C3B–C4B	1.392(4)
C4A–C5A	1.477(3)	C4B–C5B	1.474(4)
C5A–O1A	1.221(3)	C5B–O1B	1.232(3)
C5A–N1A	1.354(3)	C5B–N1B	1.346(3)
N1A–N2A	1.380(3)	N1B–N2B	1.374(3)
N2A–C6A	1.271(3)	N2B–C6B	1.275(3)
C6A–C7A	1.463(3)	C6B–C7B	1.467(4)
C7A–C8A	1.402(3)	C7B–C8B	1.402(4)
C7A–C9A ¹	1.395(3)	C7B–C9B ²	1.391(4)
C8A–C9A	1.378(3)	C8B–C9B	1.382(4)
C8A–O2A	1.371(3)	C8B–O2B	1.365(3)
C9A–C7A ¹	1.395(3)	C9B ² –C8B ²	1.382(4)
O2A–C10A	1.406(4)	O2B–C10B	1.419(4)

Symmetry codes: ¹ 1 – x, 1 – y, –z; ² 1 – x, –y, 1 – z.

both C5–N1 and C5²–N1² linkages. This makes (b) much more compact, displaying a S1B...S1B² distance equal to 10.709 Å. In (a), the distance between S1A and S1A¹ is 17.585 Å. The carbonyl-thiophene rotation reveals another important difference: (a) adopts a *syn* configuration, while the conformation is *anti* in conformer (b). This can clearly be observed in the torsion angles presented in Table 4. Noteworthy, conformer (b) shows an interesting S1...N2 interaction. The key evidence for this is the atoms distance, equal to 2.883(2) Å, which is smaller than the van der Waals radii of both atoms involved (3.35 Å). In order to validate this possibility, we conducted a search in the database center, using IsoStar [41] and defining a S–thiophene interaction with an aromatic sp² nitrogen atom. The results pointed out that, from 1219 interactions, just 418 (34%) display a S...N distance lower than the van der Waals radii. This can be considered as an indicative of nonbonding S...N interaction in the synthesized di-hydrazone.

Despite the differences discussed above, there are some common aspects to both conformations: C5–O1 and C5–N1 distances

Table 3
Bond angles (°) for conformations (a) and (b) of the target di-hydrazone.

Conformer (a)		Conformer (b)	
Atoms	Angle	Atoms	Angle
C1A–S1A–C4A	91.81(15)	C1B–S1B–C4B	91.67(16)
C2A–C1A–S1A	112.7(2)	C2B–C1B–S1B	112.6(3)
C1A–C2A–C3A	113.1(3)	C1B–C2B–C3B	112.6(3)
C2A–C3A–C4A	110.7(3)	C2B–C3B–C4B	113.0(3)
C3A–C4A–S1A	111.61(19)	C3B–C4B–S1B	110.1(2)
C3A–C4A–C5A	130.2(2)	C3B–C4B–C5B	121.1(3)
C5A–C4A–S1A	118.1(2)	C5B–C4B–S1B	128.8(2)
O1A–C5A–C4A	122.2(2)	O1B–C5B–C4B	119.5(2)
O1A–C5A–N1A	123.3(2)	O1B–C5B–N1B	118.8(2)
N1A–C5A–C4A	114.5(2)	N1B–C5B–C4B	121.7(2)
C5A–N1A–N2A	119.6(2)	C5B–N1B–N2B	122.6(2)
C6A–N2A–N1A	114.4(2)	C6B–N2B–N1B	115.4(2)
N2A–C6A–C7A	121.9(2)	N2B–C6B–C7B	120.2(2)
C8A–C7A–C6A	118.7(2)	C8B–C7B–C6B	120.4(2)
C9A ¹ –C7A–C6A	122.2(2)	C9B ² –C7B–C6B	120.6(2)
C9A ¹ –C7A–C8A	119.1(2)	C9B ² –C7B–C8B	119.0(2)
C9A–C8A–C7A	120.5(2)	C9B–C8B–C7B	119.8(2)
O2A–C8A–C7A	115.1(2)	O2B–C8B–C7B	116.5(2)
O2A–C8A–C9A	124.4(2)	O2B–C8B–C9B	123.7(2)
C8A–C9A–C7A ¹	120.4(2)	C8B ² –C9B ² –C7B	121.2(2)
C8A–O2A–C10A	118.4(2)	C8B–O2B–C10B	117.3(2)

Symmetry codes: ¹ 1 – x, 1 – y, –z; ² 1 – x, –y, 1 – z.**Table 4**
Selected torsion angles (°) for conformations (a) and (b) of the target di-hydrazone.

Atoms	Conformer (a)	Conformer (b)
C4–C5–N1–N2	–174.0(2)	–7.1(4)
O1–C5–N1–N2	5.3(4)	172.6(2)
S1–C4–C5–O1	0.0(4)	172.8(2)
S1–C4–C5–N1	179.3(2)	–7.4(4)
C3–C4–C5–O1	–177.4(3)	–5.9(4)
C3–C4–C5–N1	1.9(4)	173.8(3)
C5–N1–N2–C6	178.4(2)	–167.9(2)
N1–N2–C6–C7	–179.7(2)	178.5(2)

suggest that conformers (a) and (b) are in the *keto* (amide) form. Moreover, all the hydrazoneic N2=C6 bonds correspond to the (E) isomer. Both conformations are almost planar, since the angle deviation of the thiophene heterocycles in relation to the aromatic central ring is equal to 9.3(3) and 26.3(3)° for (a) and (b), respectively.

An intricate network of conventional and unconventional moderate to weak intermolecular H-bonds (Table 5) gives rise to a 3D supramolecular structure. The Hirshfeld surface analysis (Fig. 2) indicates that the foremost contributions to the lattice stabilization come from H...H, O...H and C...H interactions. Conformers (a) and (b) are perpendicularly oriented in the structure (Fig. 3) and there are π–π stacking interactions involving the central and the thiophene rings of (a), with a centroid–centroid distance equal to 3.798(1) Å.

3.2. Vibrational spectroscopy

Fig. 4 displays the infrared (top) and Raman (bottom) spectra of the di-hydrazone, while Table 6 lists some selected (stretching) vibrational absorptions, along with their respective assignments.

A comparative analysis of the infrared spectra of 2,5-dimethoxyterephthalaldehyde bis(thiophene-2-carbonyl hydrazone) and that of its di-aldehyde precursor II (Fig. S1, Supplementary material) provides important information concerning the obtention of the target compound. For example, the frequencies related to the aldehydes' ν(C–H) and ν(C=O) modes, appearing at, respectively, 2870 and 1679 cm^{–1} in the spectrum of II are not observed in the FT-IR spectrum of the di-hydrazone indicating the absence of such groups in the final product. Instead, a rather broad and intense IR band at 1640 cm^{–1} (observed as a weak peak in the Raman spectrum) associated to the ν(C=O) and ν(C=N) modes of carbonyl hydrazones, which are in this case overlapped, prove the attachment of the 2-thiophenecarbonyl-derived arms to the precursor center II through a condensation reaction. In fact, the C=N stretching modes of azomethine groups show absorptions close to that of carbonyl stretchings [42]. This fact can sometimes difficult an accurate assignment. Also, the IR spectrum of the target

Table 5
Intermolecular H-bonding parameters for conformations (a) and (b) of the target di-hydrazone.

Donor–H	Acceptor	d(D–H)/Å	d(H...A)/Å	d(D–A)/Å	<DHA/°
N1B–H	O1A	0.86	2.19	3.017(3)	160.4
N1B–H	N2A	0.86	2.53	3.115(3)	126.4
C6B–H6B	O1A	0.93	2.63	3.381(3)	138.1
N1A–H	O1B*	0.86	2.17	3.003(3)	162.1
C3A–H3A	O1B*	0.93	2.59	3.463(4)	157.4
C6A–H6A	O1B*	0.93	2.44	3.281(3)	149.7
C10A–H10A**	S1A*	0.96	2.91	3.691(4)	139.0
C10A–H10A**	S1B**	0.96	2.98	3.818(4)	146.6
C3B–H3B	S1A***	0.93	2.87	3.741(3)	155.6

Symmetry codes: * –x, 1 – y, –z; ** 1 – x, 1 – y, –z; *** x, 1 + y, z.

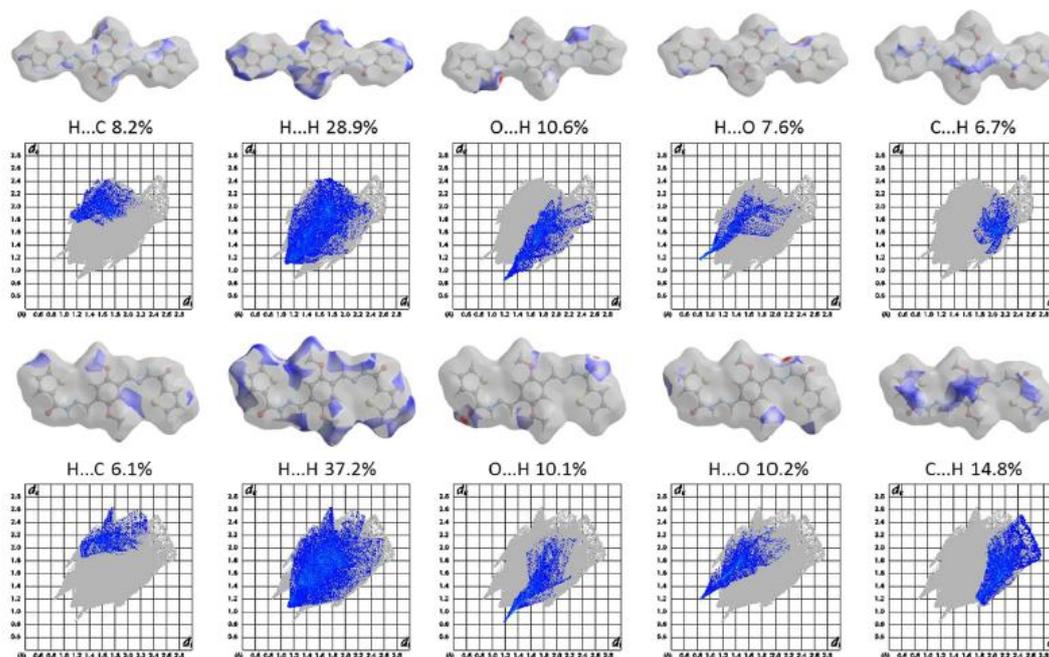


Fig. 2. Hirshfeld surfaces, with the corresponding fingerprint plots broken down into contributions (%) from specific pairs of atom-types, for conformations (a), top, and (b), bottom, of the target di-hydrazone.

compound shows characteristic hydrazone bands at 3162 and 1135 (1124 cm^{-1} in Raman) cm^{-1} , which can be ascribed, correspondingly, to the $\nu(\text{N-H})$ and $\nu(\text{N-N})$ frequencies. These values are in agreement with those observed for similar compounds [43,44].

The carbon-carbon stretching modes of the thiophene rings and the benzene central ring are very well separated in the vibrational spectra of the di-hydrazone, with those related to the heterocycles being observed at higher wavenumbers. The parallel analysis of the IR spectra of the precursors II and 2-thiophenecarboxylic acid hydrazide (Fig. S2, Supplementary material) assisted us in the assignment of these bands. Whereas the thiophene rings originate absorptions at 1591, 1554 and 1518 cm^{-1}

(1594, 1560 and 1520 cm^{-1} in the Raman spectrum), the central ring is associated to a series of bands at 1465, 1454 and 1416 cm^{-1} . Hydrogen-containing aromatic rings usually exhibit multiple weak bands in the region 3100–3000 cm^{-1} due to C–H stretching vibrations. In the present case, these vibrations are registered at 3078 and 3045 cm^{-1} in the IR spectrum [45].

The presence of the thiophene ring was confirmed by its characteristic stretching bands involving the sulfur atom. The IR absorptions at 858 [$\nu_{\text{as}}(\text{C-S-C})$], 845 [$\nu_{\text{s}}(\text{C-S-C})$] and 757 cm^{-1} [$\nu(\text{C-S})$] were, in this context, fundamental in order to identify the heterocycle in the target compound [46].

On the other hand, the asymmetric and symmetric stretching

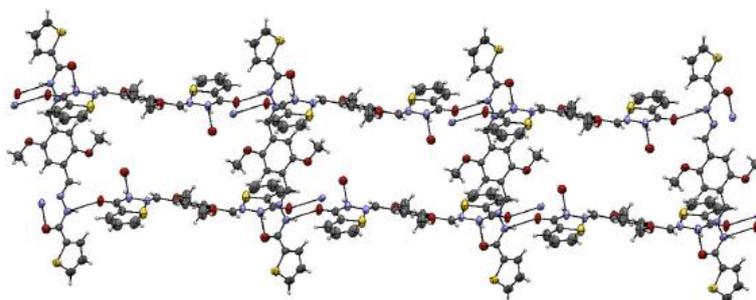


Fig. 3. Representation of the perpendicular disposition that conformations (a) and (b) adopt in the lattice.

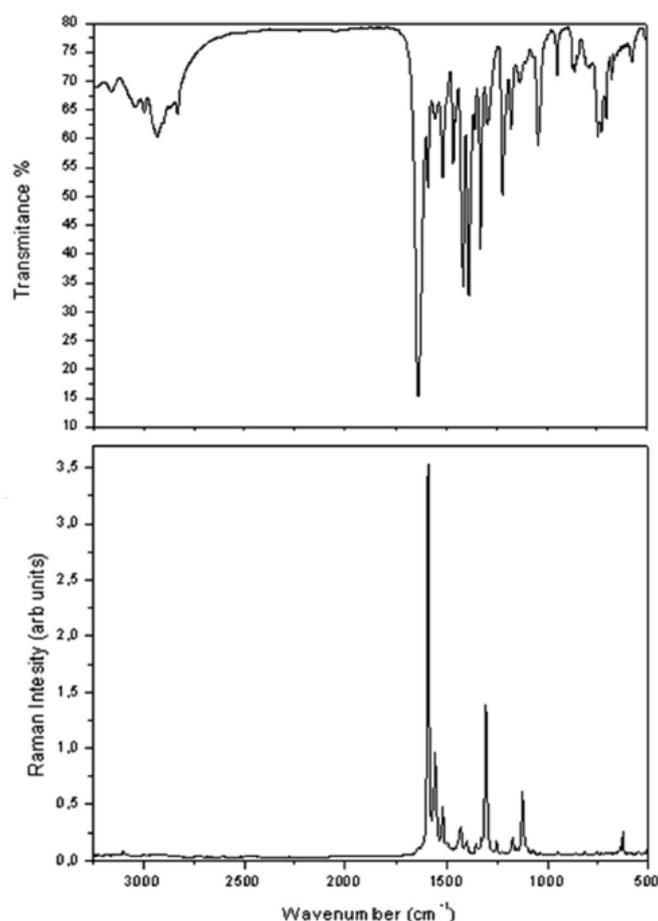


Fig. 4. Infrared (top) and Raman (bottom) spectra of the target di-hydrazone in the range 3250–500 cm^{-1} .

modes of the methoxyl substituents in the central ring are observed, respectively, at 1219 and 1043 cm^{-1} in FT-IR. These modes appear, correspondingly, at 1226 and 1037 cm^{-1} in the Raman spectrum. The C–H stretching vibrations of the methoxyl groups occur at 2999, 2953, 2937, and 2903 cm^{-1} [47].

3.3. Electronic spectroscopy

The UV–Vis spectrum of 2,5-dimethoxyterephthalaldehyde bis(thiophene-2-carbonyl hydrazone) is shown in Fig. 5, along with those of its synthetic precursors **II** and 2-thiophenecarboxylic acid hydrazide. In a similar way to that observed for the previously published isonicotinoyl hydrazone of *o*-vanillin [17], there are two well-defined groups of bands, being the more energetic absorptions related to $\pi \rightarrow \pi^*$ transitions. These bands, detected at 329 ($\epsilon = 5600 \text{ L mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$) and 347 nm ($5300 \text{ L mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$), are red-shifted when compared to those of the compound in the cited reference due to the more delocalized nature of a di-hydrazone.

On the other hand, $n \rightarrow \pi^*$ transitions (responsible for the color

of the di-hydrazone) appear as an intense band at 395 nm ($\epsilon = 7500 \text{ L mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$) with a shoulder at 414 nm ($6400 \text{ L mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$). The band is closely related to that observed in the spectrum of precursor **II** (395 nm, $2100 \text{ L mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$).

Table 6
Selected infrared and Raman absorptions, with their respective assignments.

FT-IR (cm^{-1})	Raman (cm^{-1})	Assignment
3162	–	$\nu(\text{N-H})$
3078, 3045	–	$\nu(\text{C-H})_{\text{arom}}$
2999	–	$\nu_{\text{as}}(\text{C-H})_{\text{methyl}}$
2953, 2937, 2903	–	$\nu_{\text{s}}(\text{C-H})_{\text{methyl}}$
1640	1640	$\nu(\text{C=O}) + \nu(\text{C=N})_{\text{azomethine}}$
1591, 1554, 1518	1594, 1560, 1520	$\nu(\text{C=C})_{\text{thiophene}}$
1465, 1454, 1416	–, 1448, –	$\nu(\text{C=C})_{\text{central ring}}$
1219	1226	$\nu_{\text{as}}(\text{C-O-C})$
1135	1124	$\nu(\text{N-N})$
1043	1037	$\nu_{\text{s}}(\text{C-O-C})$
858	860	$\nu_{\text{as}}(\text{C-S-C})_{\text{thiophene}}$
845	–	$\nu_{\text{s}}(\text{C-S-C})_{\text{thiophene}}$
757	756	$\nu(\text{C-S})$

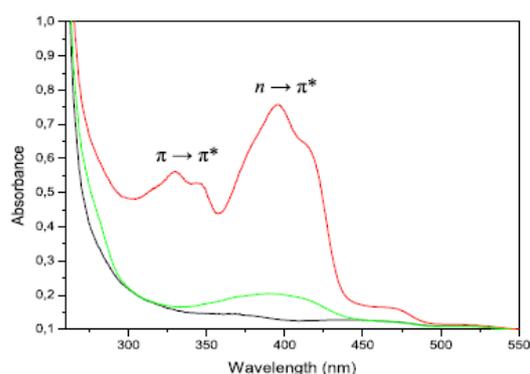


Fig. 5. Electronic absorption spectra of the precursors **II** (green line) and 2-thiophenecarboxylic acid hydrazide (black line), as well as that of the resulting di-hydrazone (red line) in the range 280–550 nm [$c = 10^{-4}$ mol L $^{-1}$]. (For interpretation of the references to color in this figure legend, the reader is referred to the web version of this article.)

3.4. NMR spectral studies

For a better allocation of the di-hydrazone ^1H NMR spectrum, a 2D COSY contour plot (Fig. 6) was used in order to correlate vicinal hydrogens. All the hydrogens present in the molecule were found and Table 7 shows the proposed assignments, along with other

useful information.

Despite the symmetric nature of the compound, two well-defined sets of associated signals are observed in the 1D spectrum of the di-hydrazone, indicating that the symmetry of the molecule is broken by some kind of intra- or intermolecular interactions. This effect probably involves rotation around single bonds, which, as seen from the crystal structure of the compound, lead to conformers with small energy differences between them. The most affected, i.e. more separated, signals are those related to the azomethine (H6/H6*) hydrogens, followed by the central ring (H9/H9*), some of the thiophene rings (H1/H1* and H3/H3*) and, finally, the –NH hydrogens. On the other hand, the methoxyl (H10/H10*) and, mainly, the thiophene-related H2/H2* hydrogen atoms are virtually equivalent. With the help of a ^1H – ^1H ROESY contour plot, we were able to observe through-space correlations between H6/H6* and –NH hydrogens, as well as between –NH and H3/H3*. The latter implies that, in solution, the hydrazoneic lateral chains of the molecule are in a conformation similar to the one in conformer (a), i.e. a *syn* configuration. Another hypothesis is that free-rotation around single bonds exceed the NMR chemical shift timescale. However, the reason behind the non-equivalency of some hydrogens in this symmetric di-hydrazone remains unclear.

3.5. Thermogravimetric analysis

From the thermal decomposition curve of the compound, we observed the absence of crystallization solvent in the structure, because there is no significant mass loss below 300 °C. This information is confirmed by the XRD analysis, as discussed above.

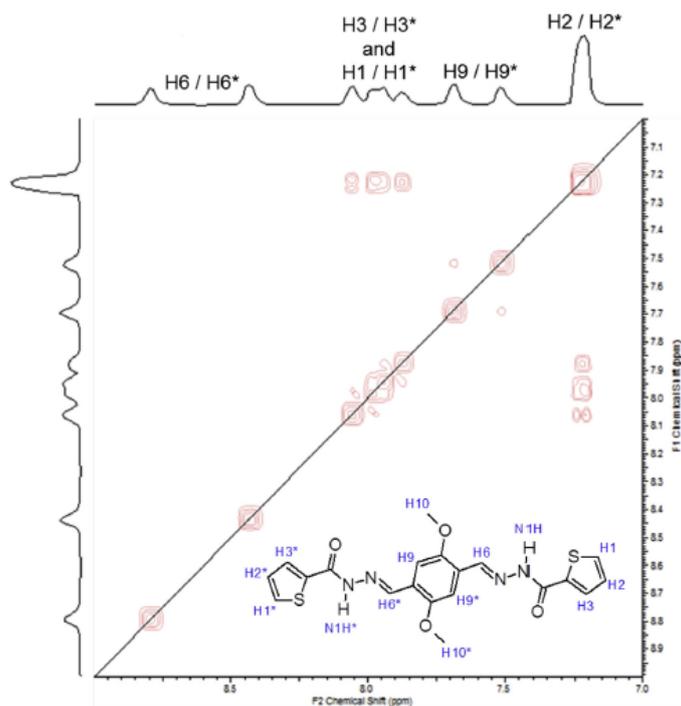


Fig. 6. Section of the ^1H – ^1H COSY contour plot of the target di-hydrazone, displaying the aromatic region.

Table 7

¹H NMR chemical shifts, in ppm, for the target di-hydrazone (*d*_c-DMSO) at room temperature. See Fig. 6, inset, for a complete atom labeling scheme, which is in agreement with the crystallographic number system.

Atom	δ
N1H/N1H*	11.99 (s, 1H)/11.94 (s, 1H)
H6/H6*	8.79 (s, 1H)/8.43 (s, 1H)
H3/H3*	8.06 (d, 1H, ³ J _{HH} - 4.0)/7.95 (d, 1H, ³ J _{HH} - 4.0)
H1/H1*	7.98 (d, 1H, ³ J _{HH} - 4.0)/7.88 (d, 1H, ³ J _{HH} - 4.0)
H9/H9*	7.69 (s, 1H)/7.52 (s, 1H)
H2/H2*	7.23 (t, 2H, ³ J _{HH} - 4.0)
H10/H10*	3.93 (s, 3H)/3.89 (s, 3H)

The signal multiplicities, as well as their respective integration and coupling constants (*J*, Hz) are in parentheses.

Between 350 and 390 °C, with a maximum decomposition rate at 372 °C, an important and well-defined weight loss, corresponding to 72.3% of the initial mass, takes place. As the observed melting point for the compound is around 357–358 °C, this phase transition is certainly associated to chemical transformations of the di-hydrazone.

3.6. Computational pharmacological evaluation

Table 8 presents some important theoretical parameters calculated for the di-hydrazone, along with some reference values. Most parameters are within the desired ranges for good oral bioavailability, with the polar surface area (PSA) being a little higher than the upper limit. On the other hand, the calculated aqueous solubility of the compound is too low, which can be overcome through the use of an adequate delivery system or by a salt (for example, hydrochloride) formation strategy. Based on these parameters, the drug score of the compound, an estimate of the probability the substance has to become an actual drug, can be calculated. This di-hydrazone displays a drug score of 45%.

Altogether, the *in silico* results indicate that the synthesized compound possesses some molecular properties important for a drug's pharmacokinetics in the human body. However, the Lipinski rule does not predict if a specific compound is pharmacologically active.

4. Conclusions

A novel di-hydrazone derived from 2-thiophenecarboxylic acid hydrazide was synthesized in good yields through a protocol involving a condensation reaction with a terephthalaldehyde derivative. The compound crystallizes in two different conformations, one more linear and the other, bent. Interesting intramolecular S...N interactions seem to be involved in the stabilization of the latter. All the hydrazonic bonds correspond, however, to (*E*) isomers. There is no crystallization solvent. Distinctive IR and Raman

Table 8

Performance of the target di-hydrazone concerning some molecular properties relevant for a drug's pharmacokinetics in the human body, along with reference values.

	di-hydrazone	Reference values
MW (g mol ⁻¹)	442	≤500
HBD	2	≤5
HBA	10	≤10
PSA (Å ²)	157.8	≤140
Calcd. log <i>P</i>	4.34	≤5
Calcd. log <i>S</i>	-5.88	≥-4
Rotatable bonds	10	≤10
Drug score	0.45	-

MW – molecular weight; HBD – H-bond donors; HBA – H-bond acceptors; PSA – polar surface area.

bands denote hydrazone formation, as well as the presence of the thiophene rings. This compound melts at 357–358 °C in a process that comprises an important loss of weight (thermal decomposition). The solution ¹H NMR spectrum of the substance exhibits two well-defined sets of signals, which is, *a priori*, unexpected for such a symmetric molecule. The ¹H–¹H ROESY experiment suggests a *syn* configuration for the hydrazonic lateral chains. Finally, this di-hydrazone performs quite well concerning the Lipinski rule of five, presenting a drug score of 45%. The compound is being screened towards a series of biological activities and the results will be the subject of future reports.

Acknowledgments

Nicolás A. Rey wishes to thank FAPERJ (Fundação Carlos Chagas Filho de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro, Brazil) and CNPq (Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico, Brazil) for the research fellowships awarded. The authors are indebted to Rosana Garrido Gomes for her invaluable help in the NMR analyses, performed in the Central Analytical Facility of the Department of Chemistry (PUC-Rio).

Appendix A. Supplementary data

Supplementary data related to this article can be found at <http://dx.doi.org/10.1016/j.molstruc.2015.10.081>.

References

- I. Kostova, L. Saso, Advances in research of Schiff-base metal complexes as potent antioxidants, *Curr. Med. Chem.* 20 (2013) 4609–4632.
- M. Asif, A. Husain, Analgesic, anti-inflammatory, and antiplatelet profile of hydrazones containing synthetic molecules, *J. Appl. Chem.* 2013 (2013) 1–7.
- S. Rollas, S.G. Kucukguzel, Biological activities of hydrazone derivatives, *Molecules* 12 (2007) 1910–1939.
- P.C. Lima, L.M. Lima, K.C.M. da Silva, P.H.O. Leda, A.L.P. de Miranda, C.A.M. Fraga, E.J. Barreiro, Synthesis and analgesic activity of novel N-acylhydrazone and isosters, derived from natural safrrole, *Eur. J. Med. Chem.* 35 (2000) 187–203.
- S. Kumar, S. Bawa, S. Drabu, R. Kumar, L. Machawal, synthesis and *in vivo* anticonvulsant evaluation of 2-chloroquinolinyl hydrazone derivatives, *Acta Pol. Pharm.* 67 (2010) 567–573.
- F.R. Pavan, P.L.D. Maia, S.R.A. Leite, V.M. Deflon, A.A. Batista, D.N. Sato, S.G. Franzblau, C.Q.F. Leite, Thiosemicarbazones, semicarbazones, dithiocarbazates and hydrazide/hydrazones: anti-mycobacterium tuberculosis activity and cytotoxicity, *Eur. J. Med. Chem.* 45 (2010) 1898–1905.
- A. Ozdemir, Z.A. Kaplançikil, G. Turan-Zitouni, G. Reviel, Synthesis of some novel hydrazone derivatives and evaluation of their antituberculosis activity, *Marmara Pharm. J.* 14 (2010) 79–83.
- S.A.M. El-Hawash, A.E.A. Wahab, M.A. El-Demellawy, Cyanoacetic acid hydrazones of 3-(and 4-)acetylpyridine and some derived ring systems as potential antitumor and anti-HCV agents, *Arch. Pharm.* 339 (2006) 14–23.
- P. Vicini, M. Incerti, I.A. Doytchinova, P. La Colla, B. Busonera, R. Loddo, Synthesis and antiproliferative activity of benzo[d]isothiazole hydrazones, *Eur. J. Med. Chem.* 41 (2006) 624–632.
- L. Savini, L. Chiasserini, V. Travagli, C. Pellerano, E. Novellino, S. Cosentino, M.B. Pisano, New alpha-(N)-heterocyclic hydrazones: evaluation of anticancer, anti-HIV and antimicrobial activity, *Eur. J. Med. Chem.* 39 (2004) 113–122.
- P. Vicini, M. Incerti, P. La Colla, R. Loddo, Anti-HIV evaluation of benzo[d]isothiazole hydrazones, *Eur. J. Med. Chem.* 44 (2009) 1801–1807.
- P. Melynk, V. Leroux, C. Sergheraert, P. Grellier, Design, synthesis and *in vitro* antimalarial activity of an acylhydrazone library, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 16 (2006) 31–35.
- R.M. Mohareb, K.A. El-Sharkawy, M.M. Hussein, H.M. El-Sehrawi, Synthesis of hydrazide-hydrazone derivatives and their evaluation of antidepressant, sedative and analgesic agents, *J. Pharm. Sci. Res.* 2 (2010) 185–196.
- A.G. Silva, G. Zapata-Sudo, A.E. Kummerle, C.A.M. Fraga, E.J. Barreiro, R.T. Sudo, Synthesis and vasodilatory activity of new N-acylhydrazone derivatives, designed as LASSBio-294 analogues, *Bioorg. Med. Chem.* 13 (2005) 3431–3437.
- L.M.F. Gomes, R.P. Vieira, M.R. Jones, M.C.P. Wang, C. Dyrager, E.M. Souza-Fagundes, J.G. Da Silva, T. Storr, H. Beraldo, 8-Hydroxyquinoline Schiff-base compounds as antioxidants and modulators of copper-mediated A beta peptide aggregation, *J. Inorg. Biochem.* 139 (2014) 106–116.
- R.A. Hauser-Davis, L.V. de Freitas, D.S. Cukierman, W.S. Cruz, M.C. Miotto, J. Landeira-Fernandez, A.A. Valiente-Gabioud, C.O. Fernandez, N.A. Rey,

- Disruption of zinc and copper interactions with A beta(1–40) by a non-toxic, isoniazid-derived, hydrazone: a novel biometal homeostasis restoring agent in Alzheimer's disease therapy? *Metallomics* 7 (2015) 743–747.
- [17] A.C. Gonzalez-Baro, R. Pis-Diez, B.S. Parajon-Costa, N.A. Rey, Spectroscopic and theoretical study of the o-vanillin hydrazone of the mycobactericidal drug isoniazid, *J. Mol. Struct.* 1007 (2012) 95–101.
- [18] L.V. de Freitas, C.C.P. da Silva, J. Ellena, L.A.S. Costa, N.A. Rey, Structural and vibrational study of 8-hydroxyquinoline-2-carboxaldehyde isonicotinoyl hydrazone – A potential metal-protein attenuating compound (MPAC) for the treatment of Alzheimer's disease, *Spectrochim. Acta A Mol. Biomol. Spectrosc.* 116 (2013) 41–48.
- [19] R. Mishra, K.K. Jha, S. Kumar, I. Tomer, Synthesis, properties and biological activity of thiophene: a review, *Pharm. Chem.* 3 (2011) 38–54.
- [20] A. Chaudhary, K.K. Jha, S. Kumar, Biological diversity of thiophene: a review, *J. Adv. Sci. Res.* 3 (2012) 3–10.
- [21] S. Bondock, W. Fadaly, M.A. Metwally, Synthesis and antimicrobial activity of some new thiazole, thiophene and pyrazole derivatives containing benzo-thiazole moiety, *Eur. J. Med. Chem.* 45 (2010) 3692–3701.
- [22] R. Mishra, I. Tomer, S. Kumar, Synthesis and antimicrobial evaluation of novel thiophene derivatives, *Pharm. Sin.* 3 (2012) 332–336.
- [23] R.A. Forsch, J.E. Wright, A. Rosowsky, Synthesis and in vitro antitumor activity of thiophene analogues of 5-chloro-5,8-dideazafoolic acid and 2-methyl-2-desamino-5-chloro-5,8-dideazafoolic acid, *Bioorg. Med. Chem.* 10 (2002) 2067–2076.
- [24] K.I. Molvi, K.K. Vasu, S.G. Yerande, V. Sudarsanam, N. Haque, Syntheses of new tetrasubstituted thiophenes as novel anti-inflammatory agents, *Eur. J. Med. Chem.* 42 (2007) 1049–1058.
- [25] K.K. Jha, S. Kumar, I. Tomer, R. Mishra, Thiophene: the molecule of diverse medicinal importance, *J. Pharm. Res.* 5 (2012) 560–566.
- [26] J.L. Duffy, B.A. Kirk, Z. Konteatis, E.L. Campbell, R. Liang, E.J. Brady, M.R. Candelore, V.D.H. Ding, G.Q. Jiang, F. Liu, S.A. Qureshi, R. Saperstein, D. Szalkowski, S. Tong, L.M. Tota, D. Xie, X.D. Yang, P. Zafian, S. Zheng, K.T. Chapman, B.B. Zhang, J.R. Tata, Discovery and investigation of a novel class of thiophene-derived antagonists of the human glucagon receptor, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 15 (2005) 1401–1405.
- [27] W.W. Wardakhan, O.M.E. Abdel-Salam, G.A. Elmegeed, Screening for antidepressant, sedative and analgesic activities of novel fused thiophene derivatives, *Acta Pharm.* 58 (2008) 1–14.
- [28] O.I. Abd El-Salam, A.M. Shalaby, A.A. El-Sawy, S. Elshihaby, M. Abdulla, Synthesis of some N-[(4-substituted-1-piperazinyl)-oxo(alkyl and ethyl-carbamoyl)]-3-(2-thiophenyl)acrylamides as non-steroidal anti-allergic and anti-inflammatory agents, *Open J. Synth. Theory Appl.* 2 (2013) 63–72.
- [29] Y. Tian, X. Wei, H. Xu, Photoactivated insecticidal thiophene derivatives from *Xanthopappus subcaulis*, *J. Nat. Prod.* 69 (2006) 1241–1244.
- [30] A.A. Fadda, M.A. Berghot, F.A. Amer, D.S. Badawy, N.M. Bayoumy, Synthesis and antioxidant and antitumor activity of novel pyridine, chromene, thiophene and thiazole derivatives, *Arch. Pharm.* 345 (2012) 378–385.
- [31] A. Dreiem, F. Fonnun, Thiophene is toxic to cerebellar granule cells in culture after bioactivation by rat liver enzymes, *Neurotoxicology* 25 (2004) 959–966.
- [32] R. Ando, H. Ono, T. Yagyu, M. Maeda, Spectroscopic characterization of mononuclear, binuclear, and insoluble polynuclear oxovanadium(IV)–Schiff base complexes and their oxidation catalysis, *Inorg. Chim. Acta* 357 (2004) 817–823.
- [33] K.B. Borisenko, K. Zauer, I. Hargittai, Intramolecular hydrogen bonding and molecular structure of 2,5-dihydroxyterephthalaldehyde and 4,6-dihydroxyisophthalaldehyde: a gas-phase electron diffraction and ab initio molecular orbital study, *J. Phys. Chem.* 100 (1996) 19303–19309.
- [34] Bruker, APEX2 User Manual Version 1.22, 2004.
- [35] Bruker, SAINT Integration Software, v8.34A. Bruker AXS Inc., Madison, Wisconsin, USA, 1999.
- [36] G.M. Sheldrick, SADABS, Program for Empirical Absorption Correction of Area Detector Data, University of Göttingen, Germany, 1996.
- [37] G.M. Sheldrick, Crystal structure refinement with SHELXL, *Acta Crystallogr. C Struct. Chem.* 71 (2015) 3–8.
- [38] International Tables for Crystallography C, 2006, pp. 790–811.
- [39] S. Hingorani, B.V. Agarwala, Structural elucidation of O-vanillin isonicotinoyl hydrazone and its metal-complexes, *Transit. Metal. Chem.* 18 (1993) 576–578.
- [40] C.A. Lipinski, F. Lombardo, B.W. Dominy, P.J. Feeney, Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings, *Adv. Drug Deliv. Rev.* 23 (1997) 3–25.
- [41] Cambridge Crystallographic Data Centre – IsoStar User Guide and Tutorials, 2014.
- [42] A.A.R. Despaigne, L.F. Vieira, L.C. Mendes, F.B. da Costa, N.L. Speziali, H. Beraldo, Organotin(IV) complexes with 2-acetylpyridine benzoyl hydrazones: antimicrobial activity, *J. Braz. Chem. Soc.* 21 (2010) 1247–1257.
- [43] S. Devi, A.M. Singh, Synthesis and characterisation of cobalt(II) complexes with benzil isonicotinoyl hydrazone O, *J. Chem. Pharm. Res.* 3 (2011) 1055–1060.
- [44] E.A. Mohamed, K. Kennouche Youness, M. Hamidi, M. El, Synthesis and characterization of salicylaldehyde (H₂L) and its mixed ligand complexes [ML(H₂O)] [M(LH)₂(ca)]_n; M= Zn²⁺, Cd²⁺, Ni²⁺, Cu²⁺, Co²⁺, Mn²⁺, Fe²⁺; n=1,2; Ca= caffeine, *Res. J. Chem. Sci.* 4 (2014) 72–84.
- [45] H.W. Thompson, R.B. Temple, *The infra-red spectra of furan and thiophene*, in: E.M. Frieth (Ed.), 1944.
- [46] M. Arora, J. Saravanan, S. Mohan, S. Bhattacharjee, Synthesis, characterization and antimicrobial activity of some schiff bases of 2-amino-N-(p-acetamidophenyl)carboxamido)-4,5,6,7-tetramethylene thiophenes, *Int. J. Pharm. Pharm. Sci.* 5 (2013).
- [47] W.C. Wu, C.C. Chuang, J.L. Lin, Bonding geometry and reactivity of methoxy and ethoxy groups adsorbed on powdered TiO₂, *J. Phys. Chem. B* 104 (2000) 8719–8724.