



**UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DO RIO DE JANEIRO
INSTITUTO DE QUÍMICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA**

**SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE NOVOS COMPOSTOS DE
COORDENAÇÃO CONTENDO LIGANTES PIRAZÓLICOS
FUNCIONALIZADOS**

ISAC MARINHO DIAS

Sob a Orientação do Professor

Guilherme Pereira Guedes

e Co-orientação do Professor

Claudio Eduardo Rodrigues dos Santos

Dissertação submetida como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre em Química, no Programa de Pós-Graduação em Química, Área de Concentração em Química.

Seropédica, RJ

Março de 2019

Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro
Biblioteca Central / Seção de Processamento Técnico

Ficha catalográfica elaborada
com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

D541s Dias, Isac Marinho, 1993-
 Síntese e caracterização de novos compostos de
coordenação contendo ligantes pirazólicos
funcionalizados / Isac Marinho Dias. - 2019.
 171 f.: il.

 Orientador: Guilherme Pereira Guedes.
 Coorientador: Claudio Eduardo Rodrigues dos
Santos.
 Dissertação (Mestrado). -- Universidade Federal
Rural do Rio de Janeiro, Programa de Pós-Graduação em
Química, 2019.

 1. Compostos de coordenação. 2. Estrutura
cristalina. 3. Pirazol. 4. Acetilcolinesterase. 5.
Anisotropia. I. Guedes, Guilherme Pereira, 1985-,
orient. II. dos Santos, Claudio Eduardo Rodrigues ,
1978-, coorient. III Universidade Federal Rural do
Rio de Janeiro. Programa de Pós-Graduação em Química.
IV. Título.

UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DO RIO DE JANEIRO
INSTITUTO DE QUÍMICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

ISAC MARINHO DIAS

Dissertação submetida como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre em Química, no Programa de Pós-Graduação em Química, Área de Concentração em Química.

DISSERTAÇÃO APROVADA EM 13/03/2019

Guilherme Pereira Guedes. Dr. UFRRJ
(Orientador)

Amanda Porto Neves. Dr^a. UFRRJ

Maria das Graças Fialho Vaz. Dr^a. UFF

Dedicatória

À minha mãe, Silvia e toda minha família que sempre me acolheram em todos os momentos da minha vida sejam estes felizes ou tristes.

À memória do meu amado primo Moacir Medina, que ao longo da sua vida me fez sentir um verdadeiro irmão e por me trazer grandes momentos de felicidade e alegria.

Aos meus professores e meu orientador Guilherme Guedes que me ensinaram a evoluir no caminho da ciência e criar um verdadeiro amor pela mesma.

Ao meu amigo Cassiano Pedro da Silva que em sua vida deixou um eterno legado para todos que o conheceram em sua verdadeira essência.

Agradecimentos

Agradeço primeiramente a Deus por me ajudar a percorrer o caminho até aqui com saúde, respeito e humildade diante todos os obstáculos da vida.

Agradeço à minha família por ajudar em momentos difíceis e me ensinar a ter humildade e amor por tudo que faço.

Agradeço ao meu orientador Guilherme Guedes por me orientar e me guiar ao longo de toda minha jornada acadêmica e se fazer como um espelho para o profissional que ainda pretendo alcançar.

Agradeço ao meu coorientador Claudio Rodrigues por dedicar um tempo precioso a me ajudar nas sínteses orgânicas e contribuir de forma efetiva para o trabalho. Além de me mostrar como trabalhar e melhorar minhas habilidades em química orgânica sintética.

Agradeço a todos os meus amigos do laboratório 19 por dividirem comigo os momentos acadêmicos difíceis, alegres e de estudo.

Agradeço ao professor Antonio Gerson por contribuir nas medidas de voltametria cíclica, e além disto, ter se tornado um verdadeiro amigo durante todo o período na UFRRJ.

Agradeço à professora Cristiane Cardoso e sua aluna Sabrina Coelho por contribuírem na análise de atividade biológica.

Agradeço ao professor Stéphane Soriano pelas medidas magnéticas.

Agradeço ao professor Dalber Candela por se disponibilizar a fazer a medida de espectroscopia Mössbauer.

Agradeço ao Professor Marcelo Marques por se disponibilizar a fazer o tratamento de de indexação dos máximos de intensidade para o complexo de níquel descrito.

Agradeço ao professor Gláucio Braga por me ensinar e ajudar a coletar os espectros de espectroscopia Raman e ultravioleta em estado sólido.

Agradeço ao aluno Henrique Castro Junior por fazer todos os cálculos teóricos descritos neste trabalho.

Agradeço às minhas amigas Patricia Saraiva e Roberta Fusco por me ajudarem no dia a dia do laboratório, dividindo suas experiências comigo e me ensinando a melhorar como profissional.

Agradeço a todos os professores que indiretamente contribuíram para o trabalho.

O presente trabalho foi realizado com o apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001.

DIAS, Isac Marinho. **Síntese e caracterização de novos compostos de coordenação contendo ligantes pirazólicos funcionalizados**. 2019. 170p. Dissertação (Mestrado em Química, Química Inorgânica). Instituto de Química, Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Seropédica, RJ, 2019.

RESUMO

Heterociclos aromáticos como os pirazóis são amplamente utilizados na construção de novas arquiteturas moleculares quando coordenados a íons do bloco d, levando a interessantes propriedades biológicas e tecnológicas. Desta forma, o presente trabalho visou a síntese e a caracterização de dois pré-ligantes pirazólicos funcionalizados: 5-amino-1-(benzotiazol-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxilato de potássio (L1) e 5-amino-1-(pirazin-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxilato de potássio (L2). Para a formação de cada pré-ligante foram realizadas três etapas reacionais, a saber: (1) formação do núcleo pirazólico funcionalizado com um grupamento éster, (2) hidrólise e (3) uma etapa de neutralização. Além disto, foi realizada a síntese de um terceiro ligante inédito, contendo contém o grupamento fotossensível azo (-N=N-), (E)-diazeno-1,2-diilbis(4,1-fenileno)bis(hidrazinocarboxilato), chamado de L3. A síntese deste composto foi realizada através da redução do 4-nitrofenol em meio básico para a formação do grupamento azo, seguida de duas reações envolvendo adições à carbonila. Todas as etapas reacionais para a formação dos compostos L1-L3 foram devidamente caracterizadas por espectroscopias na região do infravermelho, RMN-¹H e RMN-¹³C, além de análises como ponto de fusão e CG-MS. Após a formação dos pré-ligantes L1 e L2, estes foram utilizados na síntese de novos compostos de coordenação contendo os íons de Co^{II}, Fe^{II}, Mn^{II}, Cu^{II} e Ni^{II}. Através da metodologia de difusão lenta foram obtidas duas novas famílias de compostos de coordenação cuja fórmula molecular é *cis*-[M(L1)₂(OH₂)₄] (M= Fe^{II}, Co^{II} e Ni^{II}) e *trans*-[M(L2)₂(OH₂)₄] (Mn^{II} e Co^{II}). A estruturas cristalinas destes complexos foram elucidadas por difração de raios X por monocristal, verificando-se que ligante se coordenou de forma monodentada e que a esfera de coordenação do íon metálico foi completada por quatro moléculas de água. Foi verificado que os retículos cristalinos destes sistemas são estabilizados por ligações de hidrogênio intra e intermoleculares. Os complexos da família *cis*-[M(L1)₂(OH₂)₄] ainda foram estudados por voltametria cíclica onde foram observados picos de oxidação e redução referentes aos íons de Fe^{II}, Co^{II} e Ni^{II}. A espectroscopia Mössbauer para o complexo *cis*-[Fe(L1)₂(OH₂)₄] evidenciou o estado alto spin para o íon Fe^{II} no intervalo de temperatura de 4-300 K. As medidas magnéticas para os compostos *cis*-[Fe(L1)₂(OH₂)₄] (M=Co^{II} e Fe^{II}) mostraram um comportamento oriundo da anisotropia magnética axial e rômica para estes sistemas, uma vez que as interações de troca são desprezíveis devido à grande distância entre os sítios metálicos no empacotamento cristalino. A resposta frente à inibição da enzima acetilcolinesterase dos complexos da família *cis*-[M(L1)₂(OH₂)₄] revelou taxas de inibição entre 35 - 55% na concentração de 10 μmol L⁻¹. Utilizando a metodologia de difusão de vapor foram obtidos compostos de coordenação inéditos [Cu(L1)₂(Py)₂] e [Co(L1)₂(Py)₂]. Estes compostos também tiveram sua estrutura elucidada por difração de raios X por monocristal, sendo verificado que o complexo [Co(L1)₂(Py)₂] possui uma geometria tetraédrica distorcida onde o centro metálico e está coordenado a duas moléculas de piridina e dois átomos de grupos carboxilato de ligantes diferentes na forma monodentada. O complexo [Cu(L1)₂(Py)₂] possui um íon de Cu^{II} em uma geometria octaédrica distorcida, verificando-se a coordenação de dois ligantes L1 e duas moléculas de piridina.

Palavras-chave: Compostos de coordenação, estrutura cristalina, pirazol, acetilcolinesterase, anisotropia.

DIAS, Isac Marinho. **Synthesis and characterization of new coordination compounds containing functionalized pyrazole ligands**. 2019. 170p Dissertation (Master in Sciences, Inorganic Chemistry) Instituto de Ciências Exatas, Departamento de Química, Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Seropédica, RJ, 2018.

ABSTRACT

Aromatic heterocycles such as pyrazoles are widely used in the construction of new molecular architectures when coordinated to ions of the d block leading to interesting biological and technological properties. In this work we describe the synthesis and characterization of two functionalized pyrazole ligands: potassium 5-amino-1-(benzothiazol-2-yl)-1*H*-pyrazole-4-carboxylate (L1) and potassium 5-amino-1-(pyrazin-2-yl)-1*H*-pyrazole-4-carboxylate (L2). The syntheses of the ligands were performed in three steps: (1) formation of the pyrazole nucleus with an ester group, (2) hydrolysis and (3) neutralization. In addition, a new azo (-N=N-) photosensitive compound (E)-diazene-1,2-diylbis(4,1-phenylene)bis(hydrazinecarboxylate) (L3) was obtained. The synthesis of L3 was performed by reduction of 4-nitrophenol in alkaline conditions, affording the azo group, followed by two additions reactions in the phenol and carbonyl groups. All reactions steps were characterized by infrared, ¹H-NMR and ¹³C-NMR spectroscopies, as well as melting point and GC-MS analyzes. The L1 and L2 ligands were used to synthesize new coordination compounds containing Co^{II}, Fe^{II}, Mn^{II}, Cu^{II} and Ni^{II} ions. By using the slow diffusion methodology, two new families of coordination compounds were obtained, with molecular formulas *cis*-[M(L1)₂(OH₂)₄] (M= Fe^{II}, Co^{II} and Ni^{II}) and *trans*-[M(L2)₂(OH₂)₄] (Mn^{II} and Co^{II}). The crystal structures of these complexes were solved by X-ray diffraction and it was observed that the ligands are coordinated in a monodentate fashion. The crystal packing of these systems is stabilized by intra and intermolecular hydrogen bonds. The complexes *cis*-[M(L1)₂(OH₂)₄] were studied by cyclic voltammetry, which the oxidation and reduction peaks were observed with respect to the Fe^{II}, Co^{II} and Ni^{II} ions. The Mössbauer spectroscopy for *cis*-[Fe(L1)₂(OH₂)₄] showed a high spin state for the Fe^{II} ion in the temperature range 4-300 K. The magnetic measurements for the compounds *cis*-[Fe(L1)₂(OH₂)₄] (M = Co^{II}, Fe^{II}) showed a key role played by the axial and rhombic anisotropy from the metal ion, since the exchange interactions are negligible. Furthermore, this family was evaluated against the inhibition of the acetylcholinesterase showing good inhibition rates in a concentration of 10 μmol L⁻¹. Through the slow diffusion methodology, new coordination compounds [Cu(L1)₂(Py)₂] and [Co(L1)₂(Py)₂] were obtained. The crystal structures of the compounds were elucidated by single crystal X-ray diffraction; in the [Co(L1)₂(Py)₂] complex, the metal ion lies on a distorted tetrahedral geometry, coordinated to two pyridine molecules and two oxygen atoms from different carboxylate groups in a monodentate fashion. The complex [Cu(L1)₂(Py)₂] presented the Cu^{II} ion in a distorted octahedral geometry, with two L1 ligands coordinated in a bidentate fashion the coordination sphere of the metal ion was completed by two coordinated pyridine molecules.

Keywords: Coordination compounds, crystal packing, pyrazole, acetylcholinesterase, anisotropy.

LISTA DE ESQUEMAS

| | |
|---|----|
| Esquema 1 - Diferentes formas para a obtenção de pirazóis substituídos..... | 21 |
| Esquema 2 - Formação do núcleo pirazólico substituído na posição 4..... | 21 |
| Esquema 3 - Formação de um núcleo pirazólico funcionalizado..... | 22 |
| Esquema 4 - Síntese de pirazol 1,3,5-substituído..... | 22 |
| Esquema 5 - Síntese de pirazol por ciclocondensação seguida de uma oxidação..... | 23 |
| Esquema 6 - Sínteses de pirazóis por reações multicomponentes (RMC)..... | 23 |
| Esquema 7 - Síntese de derivados pirazólicos utilizando furanodionas..... | 24 |
| Esquema 8 - Fotoisomerização e oxidação/redução do m-ferrocenilazobenzeno..... | 36 |
| Esquema 9 - Efeito da isomerização no dímero de cobre. Figura adaptada da literatura (PRAKASH, SHODAI, <i>et al.</i> , 2008)..... | 37 |
| Esquema 10 - Rota reacional para a síntese dos compostos 1 e 2..... | 54 |
| Esquema 11 - Proposta mecanística para formação do núcleo pirazólico..... | 55 |
| Esquema 12 - Rota sintética para a formação dos compostos 1 e 2..... | 61 |
| Esquema 13 - Proposta mecanística para a formação dos compostos HL1 e HL2..... | 62 |
| Esquema 14 - Estruturas dos compostos 1 e 2 onde a numeração dos hidrogênios segue numeração da tabela 5..... | 64 |
| Esquema 15 - Formação dos pré-ligantes L1 e L2..... | 65 |
| Esquema 16 - Rota de síntese para a formação do composto 3..... | 70 |
| Esquema 17 - Proposta mecanística para a formação do composto 4..... | 71 |
| Esquema 18 - Proposta mecanística para a síntese do pré-ligante (L3)..... | 72 |
| Esquema 19 - Estruturas dos compostos 1, 2 e pré-ligante (L3) onde a numeração dos átomos de hidrogênio segue a numeração da tabela 9..... | 74 |
| Esquema 20 - Estruturas dos compostos 1 (R1), 2 (R2) e L3 (R3) onde a numeração dos átomos de carbono segue a numeração da tabela 10..... | 76 |
| Esquema 21 - Síntese de novos precursores através do método de Knorr..... | 78 |

LISTA DE FIGURAS

| | |
|---|----|
| Figura 1 - Heterociclos aromáticos de 5 membros..... | 20 |
| Figura 2 - Estruturas dos fármacos fomepizol, ribonamanto e citrato de sildenafila..... | 24 |
| Figura 3 - Derivado pirazólico inibidor da DNA girasse..... | 25 |
| Figura 4 - Derivados de -aril-4-(4,5-dihidro-1 <i>H</i> -imidazol-2-il)-1 <i>H</i> -pirazóis..... | 26 |
| Figura 5 - Em (A) molécula do celecoxib, em (B) derivados sintetizados reportados (ABDELLATIF, FADALY, <i>et al.</i> , 2019)..... | 26 |
| Figura 6 - Derivado de tiofeno-pirazol sintetizado por Mohareb e colaboradores (MOHAREB, ABDALLAH e ABDELAZIZ, 2014)..... | 27 |
| Figura 7 - Derivado de pirazol interagindo com a enzima acetilcolinesterase. Imagem adaptada de (CHIGURUPATI, SELVARAJ, <i>et al.</i> , 2016)..... | 29 |
| Figura 8 - Principais modos de coordenação dos pirazóis (acima) e principais modos de coordenação para o grupo carboxilato (abaixo)..... | 30 |
| Figura 9 - Interconversão entre os estados de alto spin e baixo spin para o íon d^6 . $T =$ temperatura, $P =$ pressão e $h\nu =$ luz..... | 31 |
| Figura 10 - Espectro de absorção na região do ultravioleta para o ligante livre. A linha sólida representa o espectro do ligante na forma trans, as linhas pontilhadas representam os espectros de absorção do ligante na forma cis a medida que este é exposto ao comprimento de onda 365 nm. Imagem adaptada da referência (HASEGAWA, KUME e NISHIHARA, 2009)..... | 33 |
| Figura 11 - Estrutura do complexo que alterna entre os estados de baixo spin e alto spin em decorrência da fotoisomerização do ligante. Imagem adaptada da referência (HASEGAWA, KUME e NISHIHARA, 2009)..... | 33 |
| Figura 12 - Complexo que funciona como uma tesoura molecular. Imagem retirada da literatura (MURAOKA, KINBARA e AIDA, 2007)..... | 34 |
| Figura 13 - Estrutura do composto fotossensível sintetizado por Muraoka, omagem adaptada da literatura (MURAOKA, KINBARA e AIDA, 2007)..... | 35 |
| Figura 14 - Estruturas para os compostos 1 e 2 onde a numeração dos átomos de hidrogênio segue a mesma numeração da tabela 2..... | 57 |
| Figura 15 - Estruturas para os compostos 1 e 2 onde a numeração dos átomos de carbonos segue a numeração da Tabela 3..... | 59 |
| Figura 16 - Unidade assimétrica do composto HL1..... | 66 |

| | |
|---|----|
| Figura 17 – Principal interação que estabiliza o estado cristalino do composto 2. Interações intramoleculares (verde) e as interações intermoleculares (amarelo). Códigos de simetria: (i) $x+1, y, z$ | 67 |
| Figura 18 - Unidade assimétrica do composto 2. | 68 |
| Figura 19 - Interações que estabilizam a rede cristalina do composto 2. Interações intramoleculares em verde e as interações intermoleculares amarelo. Códigos de simetria: (i) $-x-1, -y+1$ | 69 |
| Figura 20 – Imagem da síntese do complexo do <i>cis</i> -[Fe(L1) ₂ (OH ₂) ₄]. | 79 |
| Figura 21 - Espectros de absorção na região do infravermelho médio para os compostos L1 e <i>cis</i> -[M(L1) ₂ (OH ₂) ₄] (M= Fe ^{II} , Co ^{II} , Ni ^{II}). | 80 |
| Figura 22 - Espectros de absorção na região do infravermelho distante para os compostos <i>cis</i> -[M(L1) ₂ (OH ₂) ₄]. | 80 |
| Figura 23 - Espectroscopia Raman para o pré-ligante L1 e os complexos <i>cis</i> -[M(L1) ₂ (OH ₂) ₄]. | 82 |
| Figura 24 - Espectros Mossbauer para o sistema <i>cis</i> -[Fe(L1) ₂ (OH ₂) ₄] em 300 K e 3 K..... | 84 |
| Figura 25 - Estrutura molecular dos complexos <i>cis</i> -[M(L1) ₂ (OH ₂) ₄] (M = Fe ^{II} ou Co ^{II}). Moléculas de solvente de cristalização foram omitidos para facilitar a visualização. | 85 |
| Figura 26 - Principais ligações de hidrogênio intra e intermoleculares para o composto <i>cis</i> -[Fe(L1) ₂ (OH ₂) ₄] (A) e <i>cis</i> -[Co(L1) ₂ (OH ₂) ₄] (B). Códigos de simetria: (i) $-x, -y, -z$. Os contatos para a expansão da estrutura foram omitidos para facilitar a visualização. Ambas as estruturas crescem em direção ao eixo cristalográfico b..... | 88 |
| Figura 27 - Difratoograma experimental para os complexos <i>cis</i> -[M(L1) ₂ (OH ₂) ₄] (M =Fe ^{II} , Co ^{II} e Ni ^{II}). | 90 |
| Figura 28 - Voltamogramas cíclicos do pré-ligante e dos complexos <i>cis</i> -[M(L1) ₂ (OH ₂) ₄] obtidos em DMF seco contendo 10 ⁻³ mol.L ⁻¹ de PTBA a 100 mV.s ⁻¹ , utilizando um eletrodo de três arranjos: ET: disco de Pt; ER: fio-Ag; EA: fio-Pt e ferroceno como referência. | 92 |
| Figura 29 - Curva de $\chi_M T$ em função de T para o composto <i>cis</i> -[CoL1) ₂ (OH ₂) ₄], sob um campo magnético de 1000 Oe. | 94 |
| Figura 30 - Esquema dos orbitais moleculares para um sistema genérico de Co ^{II} | 95 |
| Figura 31 - Curva de $\chi_M T$ em função da temperatura no intervalo de 4 - 300 K, sob um campo magnético de 1000 Oe. | 97 |
| Figura 32 - Espectros de ultravioleta para o L1 e complexos <i>cis</i> -[M(L1) ₂ (OH ₂) ₄] (M = Fe ^{II} , Co ^{II} , Ni ^{II})..... | 99 |

| | |
|--|-----|
| Figura 33 - Ensaio de inibição para enzima acetilcolinesterase, onde 1, 2, 3 e L1 são os compostos $cis-[Fe(L1)_2(OH_2)_4]$, $cis-[Co(L1)_2(OH_2)_4]$, $cis-[Ni(L1)_2(OH_2)_4]$ e ligante, respectivamente. Diferenças significativas: *** $P \leq 0,001$ grande diferença estatística; ** $P \leq 0,01$; ns= nenhuma diferença estatística. | 100 |
| Figura 34 - Ensaio de inibição para enzima acetilcolinesterase, onde 1, 2, 3 são os compostos $cis-[Fe(L1)_2(OH_2)_4]$, $cis-[Co(L1)_2(OH_2)_4]$, $cis-[Ni(L1)_2(OH_2)_4]$ respectivamente. Diferenças significativas: *** $P \leq 0,001$ grande diferença estatística; ** $P \leq 0,01$; ns= nenhuma diferença estatística. | 101 |
| Figura 35 - Espectros de infravermelho médio para o L2 e complexos $trans-[M(L2)_2(OH_2)_4]$ (Co^{II} e Mn^{II}). | 103 |
| Figura 36 - Espectros de infravermelho distante dos complexos $trans-[M(L2)_2(OH_2)_4]$ (Co^{II} e Mn^{II}). | 103 |
| Figura 37 - Unidade molecular para os compostos $trans-[Co(L2)_2(OH_2)_4]$ e $trans-[Mn(L2)_2(OH_2)_4]$. As esferas em vermelho, azul, branco, cinza claro, roxo e verde claro são representações para os átomos de oxigênio, nitrogênio, carbono, cobalto ou manganês, respectivamente. | 104 |
| Figura 38 - Interações intramoleculares (verde) e intermoleculares (amarelo) que estabilizam o estado cristalino dos complexos $trans-[M(L2)_2(OH_2)_4]$ (Co^{II} ou Mn^{II}). Códigos de simetria: (i) $-x+2, -y+1, -z+1$; (ii) $x, -y+1/2, z-1/2$; (iii) $-x+1, -y+1, -z+1$; (iv) $x, -y+3/2, z-1/2$. A estrutura cresce em direção ao eixo cristalográfico c. | 106 |
| Figura 39 - Mapa de susceptibilidade eletrofílica para o pré-ligante (L3). | 108 |
| Figura 40 - Mapa de susceptibilidade eletrofílica para o complexo $trans-[Co(L2)_2(OH_2)_4]$ | 109 |
| Figura 41 - Espectro de ultravioleta para o L2 (A), $trans-[Co(L2)_2(OH_2)_4]$ (B) e $trans-[Mn(L2)_2(OH_2)_4]$ (C). | 110 |
| Figura 42 - Imagem referente ao procedimento de difusão de vapor. | 111 |
| Figura 43 - Espectros de infravermelho médio de HL1 e complexos $[M(L1)_2(Py)_2]$ ($M= Co^{II}$ e Cu^{II}). | 112 |
| Figura 44 - Espectro de infravermelho distante para os complexos $[M(L1)_2(Py)_2]$ (Co^{II} e Cu^{II}). | 112 |
| Figura 45 - Estrutura molecular do complexo $[Co(L1)_2(Py)_2]$. As cores branco, vermelho, roxo, cinza claro, azul e amarelo representam os átomos de hidrogênio, oxigênio, cobalto, carbono, nitrogênio e enxofre, respectivamente. Códigos de simetria: (i) $-x, y, -z+1/2$ | 114 |

| | |
|--|-----|
| Figura 46 - Principais ligações intermoleculares (em amarelo) e intramoleculares (em verde) do $[\text{Co}(\text{L1})_2(\text{Py})_2]$. Apenas os átomos relevantes para estas interações foram evidenciados. Códigos de simetria: (iii) $x, y+1, z$. O crescimento da estrutural está direcionada no eixo cristalográfico b. | 116 |
| Figura 47 - Unidade molecular do composto $[\text{Cu}(\text{L1})_2(\text{Py})_2]$. As cores vermelho, azul, branco, cinza claro, roxo e verde são representações dos átomos de oxigênio, nitrogênio, carbono e cobre, respectivamente. | 117 |
| Figura 48 - Interações que estabilizam o estado cristalino no complexo $[\text{Cu}(\text{L1})_2(\text{Py})_2]$. Apenas os átomos relevantes foram evidenciados. Códigos de simetria: (iii) $(-x, -y, -z)$. As linhas em verde e amarelo são interações intra e intermoleculares, respectivamente. A estrutura cresce em direção ao eixo cristalográfico c. | 119 |
| Figura 49 - Espectros de ultravioleta do HL1 (A), $[\text{Cu}(\text{L1})_2(\text{Py})_2]$ (B) e $[\text{Co}(\text{L1})_2(\text{Py})_2]$ (C). | 120 |

LISTAS DE TABELAS

| | |
|--|-----|
| Tabela 1 - Principais absorções na região do infravermelho dos compostos 1 e 2. | 56 |
| Tabela 2 - Tabela referente aos espectros de RMN- ¹ H (400 ou 500 MHz, dms _o -d ₆) para os compostos 1 e 2. Legenda: δ ¹ H = deslocamento em ppm, m= multiplicidade, J = acoplamento em Hertz. | 57 |
| Tabela 3 - Deslocamentos químicos referentes aos espectros de (RMN- ¹³ C 100 ou 125 MHz, dms _o -d ₆) para os compostos 1 e 2..... | 59 |
| Tabela 4 - Principais absorções na região do infravermelho dos compostos HL1 e HL2..... | 63 |
| Tabela 5 - Tabela referente aos espectros de RMN- ¹ H (400 MHz, dms _o -d ₆) para os compostos HL1 e HL2. Legenda: δ ¹ H = deslocamento em ppm, m= multiplicidade, J = acoplamento em Hertz. | 64 |
| Tabela 6 - Principais absorções na região do infravermelho para os pré-ligantes L1 e L2..... | 66 |
| Tabela 7 - Comprimentos de ligações para as substâncias orgânicas HL1 e composto 2. | 69 |
| Tabela 8 - Principais absorções na região do infravermelho para o 4-nitrofenol, composto 3, composto 4 e pré-ligante (L3) | 72 |
| Tabela 9 - Tabela referente aos espectros de RMN- ¹ H (500 MHz, dms _o -d ₆) para os compostos composto 3, 4 e pré-ligante L3. Legenda: δ ¹ H = deslocamento em ppm, m = multiplicidade, J = acoplamento em hertz..... | 74 |
| Tabela 10 - Deslocamentos químicos referentes RMN- ¹³ C (100 MHz, dms _o -d ₆) para os compostos 3, 4 e pré-ligante (L3)..... | 76 |
| Tabela 11 - Principais absorções na região do infravermelho para o L1 e os complexos <i>cis</i> -[M(L1) ₂ (OH ₂) ₄]. | 81 |
| Tabela 12 - Parâmetros hiperfinos da espectroscopia Mössbauer para o sistema <i>cis</i> -[Fe(L1) ₂ (OH ₂) ₄] em 300 K (A) e 3 K (B). O parâmetros são temperatura T, deslocamento isomérico IS, divisão de quadrupolo ΔEQ, espessura da linha Γ e área de absorção A(proporcional com a concentração de Fe)..... | 85 |
| Tabela 13 - Comprimento e ângulos para as principais ligações dos complexos <i>cis</i> -[Fe(L1) ₂ (OH ₂) ₄] e <i>cis</i> -[Co(L1) ₂ (OH ₂) ₄]..... | 87 |
| Tabela 14 - Dados eletroquímicos (vs Fc/Fc ⁺) para o pré-ligante (L1) e os complexos <i>cis</i> -[M(L1) ₂ (OH ₂) ₄]. | 93 |
| Tabela 15 - Absorções na região do infravermelho dos complexos <i>trans</i> -[M(L2) ₂ (OH ₂) ₄] (M= Co ^{II} e Mn ^{II}) e L2. | 102 |

| | |
|--|-----|
| Tabela 16 - Principais comprimentos de ligações para os compostos <i>trans</i> -[M(L2) ₂ (OH ₂) ₄] (Co ^{II} e Mn ^{II}). Códigos de simetria: (i) $-x+2, -y+1, -z+1$ | 105 |
| Tabela 17 - Principais absorções do HL1 e complexos [M(L1) ₂ (Py) ₂] (Co ^{II} e Cu ^{II}). | 113 |
| Tabela 18 - Principais comprimentos de ligações e ângulos para o composto [Co(L1) ₂ (Py) ₂]. Códigos de simetria: (i) $-x, y, -z+1/2$ | 115 |
| Tabela 19 - Principais ângulos e comprimentos e ligações para o complexo [Cu(L1) ₂ (Py) ₂]. | 118 |
| Tabela 20 - Parâmetros geométricos das ligações hidrogênio do composto 2. Todas as distâncias estão em ângstrons (Å). Onde D = átomo ligado ao hidrogênio, H=hidrogênio, A= átomo que interage com o hidrogênio. Códigos de simetria: (i) $-x, -y, -z$ | 139 |
| Tabela 21 - Parâmetros geométricos das ligações hidrogênio dos complexos <i>cis</i> -[Fe(L1) ₂ (OH ₂) ₄] e <i>cis</i> -[Fe(L1) ₂ (OH ₂) ₄]. Todas as distâncias estão em ângstrons (Å). Onde D = átomo ligado ao hidrogênio, H=hidrogênio, A= átomo que interage com o hidrogênio. Códigos de simetria: (i) $-x, -y, -z$ | 139 |
| Tabela 22 - Parâmetros geométricos das ligações de hidrogênio dos complexos <i>trans</i> -[Mn(L2) ₂ (OH ₂) ₄] e <i>trans</i> -[Co(L2) ₂ (OH ₂) ₄]. Todas as distâncias estão em angstrons (Å), onde D = átomo ligado ao hidrogênio, H= hidrogênio, A= átomo que interage com o hidrogênio. Códigos de simetria dos átomos para o complexo <i>trans</i> -[Mn(L2) ₂ (OH ₂) ₄]: (i) $-x+2, -y+1, -z+1$; (ii) $x, -y+1/2, z-1/2$; (iii) $-x+1, -y+1, -z+1$. Códigos de simetria para os átomos do complexo <i>trans</i> -[Co(L2) ₂ (OH ₂) ₄]: (i) $-x+1, -y, -z$; (ii) $x+1, y, z$; (iii) $x, -y+1/2, z-1/2$ | 140 |
| Tabela 23 - Parâmetros das ligações de hidrogênio para os complexos [Co(L1) ₂ (py) ₂] e [Cu(L1) ₂ (py) ₂]. Códigos de simetria do complexo [Co(L1) ₂ (py) ₂]: (iii) $x, y+1, z$. Códigos de simetria complexo Códigos de simetria complexo [Cu(L1) ₂ (py) ₂]: (iii) $(-x, -y, -z)$ | 140 |

LISTA DE EQUAÇÕES

- Equação 1** - Equações utilizadas no cálculo dos parâmetros axiais (D_{str}), rômbo (E_{str}) e deformação angular (Σ). Onde $d_i = 2,085 \text{ \AA}$; d_i ligação $\text{Co}^{\text{II}}\text{-O}$ no eixo escolhido; Φ_i ângulo da ligação $\text{O-Co}^{\text{II}}\text{-O}$ 96
- Equação 2** - Hamiltoniano de Figgs utilizado para o ajuste dos dados magnéticos do complexo *cis*- $[\text{Co}(\text{L})_2(\text{OH}_2)_4]$. S = momento magnético de spin; B = campo magnético aplicado; g = fator de Landé; $g_L = -Ak$ (constante de Figgis, k fator de redução orbital); Δ_{ax} = desdobramento do campo cristalino; $J_{12} = -(\xi/2S)Ak$. Os parâmetros Δ_{ax} , J_{12} , g e g_L são as variáveis ajustadas. 96
- Equação 3** - Hamiltoniano para descrever o comportamento magnético para o complexo *cis*- $[\text{Fe}(\text{L})_2(\text{OH}_2)_4]$. S = momento magnético de spin; B = campo magnético aplicado; g = fator de Landé; $\hbar = h/2\pi$; D = parâmetro anisotrópico axial; E = parâmetro anisotrópico rômbo; μ_B = magneton de Bohr. 97
- Equação 4** - Cálculo do parâmetro τ_4 e tabela com os valores para cada geometria. 115

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

CG-EM – Cromatografia Gasosa acoplada ao Espectrômetro de Massas

CHN – análise elementar de carbono, hidrogênio e nitrogênio

cis-[M(L1)₂(OH₂)₄] – *cis*-tetraaquadi(5-amino-1-(benzotiazol-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxilato)metal(II) onde (M= Fe^{II}, Co^{II} e Ni^{II})

composto 1 – 5-amino-1-(benzo[*d*]tiazol-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxilato de etila

composto 2 – 5-amino-1-(pirazin-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxilato de etila

composto 3 – 4-4'-dihidroxiazobenzeno

composto 4 – (*E*)-diazonio-1,2-diilbis(4,1-fenileno)dietilbis(carbonato) (composto 4)

dmf – dimetilformamida

dmsO-d6 – dimetilsulfóxido

dntb – 5,5'-ditio-bis-2-nitrobenzoato

IV – Espectroscopia na região do infravermelho

δ – deslocamento químico

ν – estiramento

HL1 – ácido 5-amino-1-(benzotiazol-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxílico

HL2 – ácido 5-amino-1-(pirazin-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxílico

LIESST – Light Induced Excited Spin Trapping

L1 – 5-amino-1-(benzotiazol-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxilato de potássio

L2 – 5-amino-1-(pirazin-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxilato de potássio

L3 – (*E*)-diazono-1,2-diilbis(4,1-fenileno)bis(hidrazinocarboxilato)

Py – piridina

ptba – perclorato de tetrabutilamônio

RMN-¹H – Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio

RMN-¹³C – Ressonância Magnética Nuclear de Carbono

UV-Vis – ultravioleta-visível

χ_m – susceptibilidade magnética molar

ZFS – *Zero Field Splitting*

SUMÁRIO

| | | |
|--------|--|----|
| 1 | INTRODUÇÃO..... | 20 |
| 1.1 | Pirazol | 20 |
| 1.2 | Síntese de pirazóis..... | 20 |
| 1.3 | Atividades biológicas contendo núcleos pirazólicos | 24 |
| 1.3.1 | Pirazol e o mal de Alzheimer | 27 |
| 1.4 | Derivados de pirazóis como blocos construtores de compostos de coordenação..... | 29 |
| 1.5 | Transição de Spin (<i>spin crossover</i>)..... | 31 |
| 1.5.1 | Spin crossover e a luz | 32 |
| 1.6 | Compostos de coordenação contendo ligantes do tipo azobenzeno | 34 |
| 2 | JUSTIFICATIVA | 38 |
| 3 | OBJETIVOS | 39 |
| 3.1 | Objetivo geral..... | 39 |
| 3.2 | Objetivos específicos. | 39 |
| 4 | METODOLOGIA..... | 40 |
| 4.1 | Reagentes e solventes | 40 |
| 4.2 | Cromatografia a Gás/Espectrômetro de Massas – CG/EM..... | 40 |
| 4.3 | Difração de raios X por monocristal e policristal | 40 |
| 4.4 | Espectroscopias na região do infravermelho médio (MID), distante (FAR), ultravioleta visível e Raman | 41 |
| 4.5 | Voltametria cíclica | 41 |
| 4.6 | Ponto de fusão..... | 42 |
| 4.7 | Análises elementares da porcentagem de carbono, hidrogênio e nitrogênio | 42 |
| 4.8 | Ressonância Magnética Nuclear de hidrogênio e carbono (RMN- ¹ H e RMN- ¹³ C) .. | 42 |
| 4.9 | Medidas magnéticas..... | 42 |
| 4.10 | Espectroscopia Mössbauer..... | 43 |
| 4.11 | Estudo de inibição da enzima acetilcolinesterase | 43 |
| 4.12 | Sínteses | 44 |
| 4.12.1 | Síntese dos compostos 5-amino-1-(benzo[<i>d</i>]tiazol-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxilato de etila (composto 1) e 5-amino-1-(pirazin-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxilato de etila (composto 2)..... | 44 |
| 4.12.2 | Síntese do ácido 5-amino-1-(benzo[<i>d</i>]tiazol-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxílico (HL1) e ácido 5-amino-1-(pirazin-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxílico (HL2)..... | 45 |
| 4.12.3 | Síntese do pré-ligante 5-amino-1-(benzo[<i>d</i>]tiazol-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxilato de potássio (L1) e 5-amino-1-(pirazin-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxilato de potássio (L2) . | 47 |
| 4.12.4 | Síntese do composto 4-4'-dihidroxiazobenzeno (composto 3) | 48 |
| 4.12.5 | Síntese do (<i>E</i>)-diazônio-1,2-diilbis(4,1-fenileno)dietilbis(carbonato) (composto 4)..... | 48 |

| | | |
|--------|---|----|
| 4.12.6 | Síntese do composto (E)-diazeno-1,2-diilbis(4,1-fenileno)bis(hidrazinecarboxilato) pré-ligante (L3) | 49 |
| 4.12.7 | Síntese dos complexos <i>cis</i> -tetraaquadi(5-amino-1-(benzotiazol-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxilato)metal(II) <i>cis</i> -[M(L1) ₂ (OH ₂) ₄] (M = Fe ^{II} , Co ^{II} e Ni ^{II})..... | 50 |
| 4.12.8 | Compostos de coordenação di(5-amino-1-(benzotiazol-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxilato)dipiridinametá(II) [M(L1) ₂ (Py) ₂] onde (M= Co ^{II} e Cu ^{II}) | 51 |
| 4.12.9 | Síntese dos complexos <i>trans</i> -tetraaquadi[5-amino-1-(pirazin-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxilato]metal(II) <i>trans</i> -[M(L2) ₂ (OH ₂) ₄] onde (M = Co ^{II} e Mn ^{II})..... | 52 |
| 5 | Resultados e Discussão..... | 54 |
| 5.1 | Síntese e caracterização dos compostos 1 e 2..... | 54 |
| 5.1.1 | Caracterização espectroscópica por infravermelho para os compostos 1 e 2..... | 55 |
| 5.1.2 | Caracterização espectroscópica por Ressonância Magnética Nuclear de ¹ H para os compostos 1 e 2..... | 57 |
| 5.1.3 | Caracterização espectroscópica por Ressonância Magnética Nuclear ¹³ C para os compostos 1 e 2 | 58 |
| 5.2 | Síntese e caracterização dos compostos HL1 e HL2 | 61 |
| 5.2.1 | Caracterização espectroscópica na região do infravermelho para os compostos HL1 e HL2..... | 62 |
| 5.2.2 | Caracterização espectroscópica por Ressonância Magnética Nuclear de ¹ H dos compostos HL1 e HL2..... | 64 |
| 5.3 | Síntese e caracterizações dos compostos L1 e L2 | 65 |
| 5.3.1 | Estruturas cristalinas de HL1 e composto 2 | 66 |
| 5.4 | Sínteses e caracterizações dos compostos 3, 4 e pré-ligante (L3) | 70 |
| 5.4.1 | Caracterização espectroscópica na região do infravermelho para os compostos 3, 4 e pré-ligante L3..... | 72 |
| 5.4.2 | Caracterização espectroscópica por Ressonância Magnética Nuclear de RMN- ¹ H para os compostos 3, 4 e pré-ligante (L3) | 74 |
| 5.4.3 | Caracterização espectroscópica de RMN- ¹³ C para o composto 3, composto 4 e L3..... | 75 |
| 5.5 | Utilização do pré-ligante (L3) como precursor..... | 77 |
| 5.6 | Síntese dos complexos <i>cis</i> -[M(L1) ₂ (OH ₂) ₄] (M= Fe ^{II} , Co ^{II} e Ni ^{II}) | 78 |
| 5.7 | Caracterização dos complexos <i>cis</i> -[Fe(L1) ₂ (OH ₂) ₄] onde (M= Fe ^{II} , Co ^{II} e Ni ^{II})..... | 79 |
| 5.7.1 | Espectroscopia na região do infravermelho médio e distante dos complexos <i>cis</i> -[Fe(L1) ₂ (OH ₂) ₄] (M= Fe ^{II} , Co ^{II} e Ni ^{II})..... | 79 |
| 5.7.2 | Espectroscopia Raman para os complexos <i>cis</i> -[M(L1) ₂ (OH ₂) ₄] (M= Fe ^{II} , Co ^{II} e Ni ^{II})..... | 82 |
| 5.7.3 | Espectroscopia Mössbauer para o complexo <i>cis</i> -[Fe(L1) ₂ (OH ₂) ₄]..... | 83 |
| 5.7.4 | Estruturas cristalinas dos complexos <i>cis</i> -[Fe(L1) ₂ (OH ₂) ₄] e <i>cis</i> -[Co(L1) ₂ (OH ₂) ₄]..... | 85 |
| 5.7.5 | Difração de raios X de pó dos complexos <i>cis</i> -[M(L1) ₂ (OH ₂) ₄](Fe ^{II} , Co ^{II} e Ni ^{II})..... | 89 |

| | | |
|--------|--|-----|
| 5.7.6 | Voltametria cíclica do pré-ligante (L1) e complexos <i>cis</i> -[M(L) ₂ (OH ₂) ₄] (M = Fe ^{II} , Co ^{II} e Ni ^{II}) | 91 |
| 5.7.7 | Propriedades magnéticas dos complexos <i>cis</i> -[M(L1) ₂ (OH ₂) ₄](M = Fe ^{II} e Co ^{II}) | 93 |
| 5.7.8 | Ultravioleta no estado sólido dos complexos <i>cis</i> -[M(L1) ₂ (OH ₂) ₄](M= Fe ^{II} , Co ^{II} , Ni ^{II})..... | 98 |
| 5.7.9 | Estudo da inibição dos complexos <i>cis</i> -[M(L1) ₂ (OH ₂) ₄] (M= Fe ^{II} , Co ^{II} e Ni ^{II}) frente a enzima acetilcolinesterase..... | 99 |
| 5.8 | Síntese dos complexos <i>trans</i> -[M(L2) ₂ (OH ₂) ₄] (Co ^{II} e Mn ^{II})..... | 102 |
| 5.8.1 | Espectroscopia na região do infravermelho médio e distante dos complexos <i>trans</i> -[M(L2) ₂ (OH ₂) ₄] (Co ^{II} e Mn ^{II}) | 102 |
| 5.8.2 | Estruturas cristalinas dos complexos <i>trans</i> -[M(L2) ₂ (OH ₂) ₄](Co ^{II} e Mn ^{II}) | 103 |
| 5.8.3 | Mapa de susceptibilidade eletrofílica dos pré-ligantes (L1), (L2) e do composto <i>trans</i> -[Co(L2) ₂ (OH ₂) ₄]..... | 107 |
| 5.9 | Espectroscopia na região do ultravioleta dos compostos <i>trans</i> -[M(L2) ₂ (OH ₂) ₄] (Co ^{II} e Mn ^{II})..... | 109 |
| 5.10 | Sínteses dos complexos [M(L1) ₂ (Py) ₂] (Cu ^{II} e Co ^{II}) | 110 |
| 5.11 | Espectroscopia na região do infravermelho dos complexos [M(L1) ₂ (Py) ₂](M = Co e Cu)..... | 111 |
| 5.11.1 | Estrutura cristalina do complexo [Co(L1) ₂ (Py) ₂] | 114 |
| 5.11.2 | Caracterização estrutural por difração de raios X por monocristal do complexo [Cu(L1) ₂ (Py) ₂] | 116 |
| 5.11.3 | Espectroscopia na região do ultravioleta dos complexos [M(L1) ₂ (Py) ₂] (Co ^{II} e Mn ^{II})..... | 119 |
| 6 | CONCLUSÕES | 121 |
| 7 | REFERÊNCIAS | 123 |

1 INTRODUÇÃO

1.1 Pirazol

Heterociclos aromáticos têm despertado o interesse de pesquisadores em diversas áreas como a farmacologia e na química dos materiais. Segundo Neto, os azóis são uma classe de compostos aromáticos de cinco membros, no qual possuem dois heteroátomos dispostos na forma 1-2 substituídos, conforme os núcleos básicos mostrados na **Figura 1**. Os heteroátomos constituintes podem variar entre enxofre, oxigênio e nitrogênio (NETTO e GALVÃO, 2008).

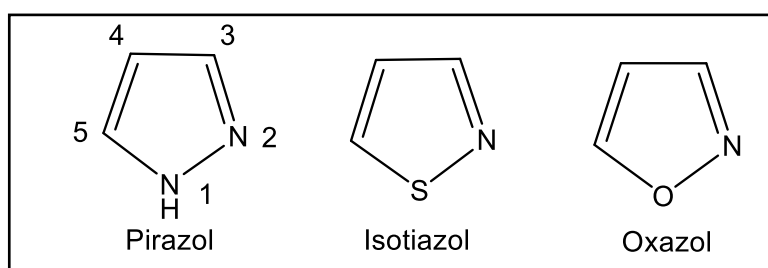


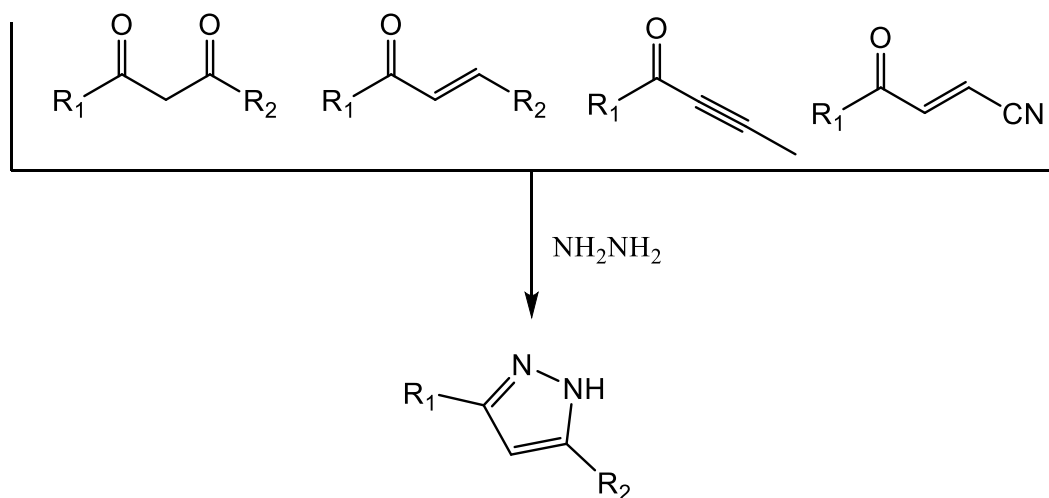
Figura 1 - Heterociclos aromáticos de 5 membros.

Dentre estes heterociclos, os pirazóis e seus derivados constituem a classe de compostos orgânicos associados com diversas propriedades químicas e farmacológicas, ocupando um lugar único na química medicinal. Este sistema é constituído por um nitrogênio chamado de pirazólico (1) e outro nitrogênio chamado de piridínico (2). Dependendo do pH em que se encontra, este heterociclo pode ser desprotonado gerando uma carga negativa deslocalizada no anel ou em caso de pH ácido pode ser protonado adquirindo uma carga formal positiva (BERNARDINO, GOMES, *et al.*, 2006).

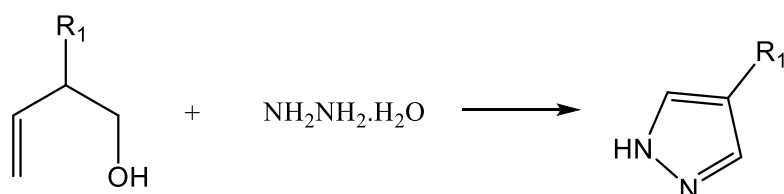
1.2 Síntese de pirazóis

Os primeiros pirazóis foram obtidos a partir do isolamento de produtos naturais das sementes de melancia e da planta *Houttuynia cordata* originária da Ásia (BEHR, FUSCO e JARBOE, 1967). Do ponto de vista sintético, a primeira rota para a obtenção de um núcleo pirazólico foi a síntese do 1*H*-pirazol através da descarboxilação do 1*H*-pirazol-3,4,5-tricarboxílico. A partir desta síntese, foram estudadas novas metodologias para a formação de variados sistemas pirazólicos substituídos. Por exemplo, a síntese estabelecida por Knorr visa a formação de núcleos pirazólicos onde os átomos de carbono (3) e (5) são substituídos (**Esquema 1**). Esta síntese, ocorre a partir da reação do hidrato de hidrazina com compostos 1-3-dicarbonilados, ou ainda, com compostos carbonílicos α,β insaturados em meio ácido

(KNORR, 1883). Uma variação desta metodologia foi proposta por Villsmejer (**Esquema 2**), onde o uso de compostos 1-3 dicarbonilados alfa substituídos geraram núcleos pirazólicos substituídos nos átomos de carbono (4) (ELKANZI, 2013).

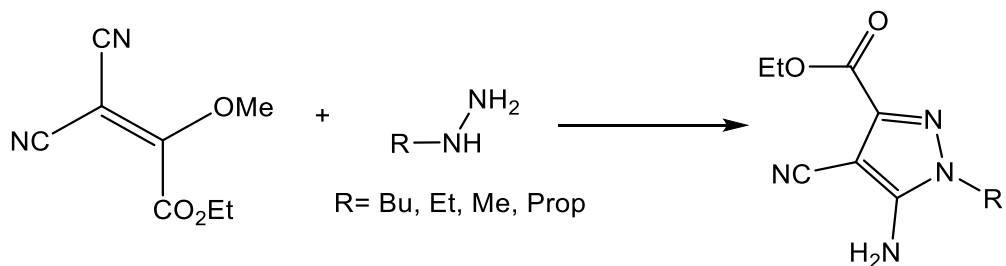


Esquema 1- Diferentes formas para a obtenção de pirazóis substituídos.



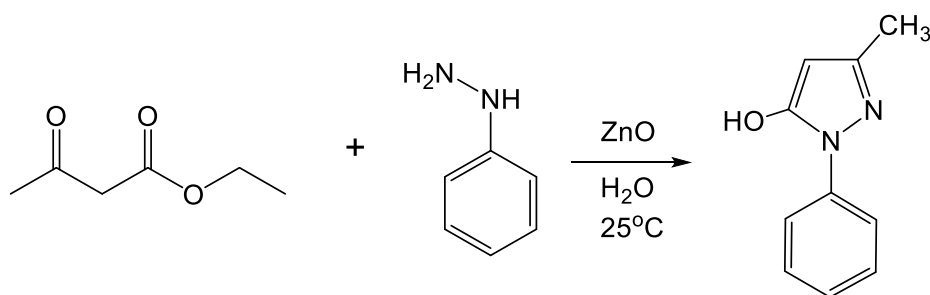
Esquema 2 - Formação do núcleo pirazólico substituído na posição 4.

Núcleos pirazólicos também podem ser formados em estado sólido. Por exemplo, Suryakiran e colaboradores desenvolveram uma rota sintética para síntese de pirazóis, que se processa na ausência de solventes, reagindo-se a benzoilacetonitrila e fenil hidrazina, na presença de ácido metanossulfônico (SURYAKIRAN, REDDY, *et al.*, 2006). Outra rota sintética que se mostrou promissora para a síntese de pirazóis substituídos foi a reação descrita por Ge e colaboradores, onde hidrazinas substituídas foram reagidas com derivados do 2-metoxiacrilato para a obtenção de 3-carboetoxi-4-ciano-5-aminopirazóis (**Esquema 3**). Nesta reação, quatro dos cinco átomos do núcleo pirazólicos foram substituídos dependendo do reagente utilizado (GE, CLINE e YANG, 2006). Isto mostra como a capacidade de funcionalização dos núcleos pirazólicos pode propiciar o desenvolvimento de diversas rotas sintéticas com variados tipos de substituição.



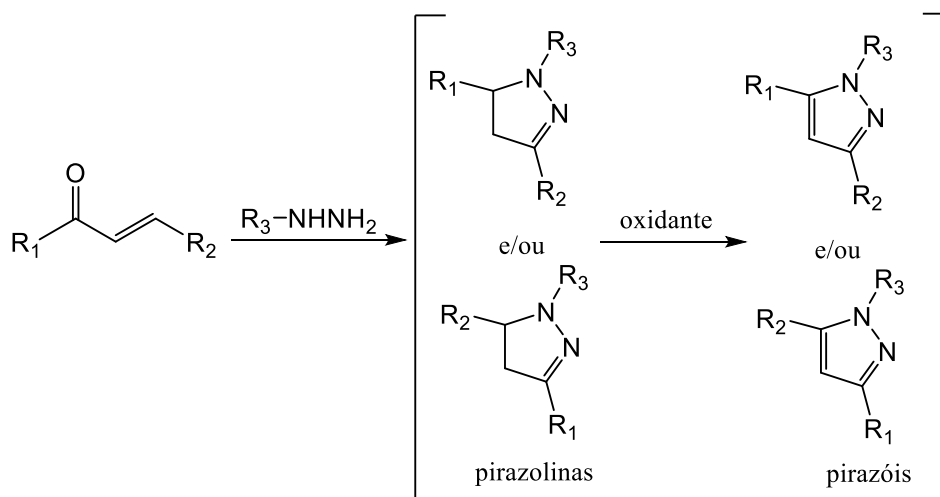
Esquema 3 - Formação de um núcleo pirazólico funcionalizado.

Do ponto de vista de “química verde” a síntese de pirazóis também se destacam pela possibilidade de altos rendimentos reacionais, assim como o uso de solventes que prejudiquem menos o meio ambiente. Assim, Girish e colaboradores protocolaram a síntese de pirazóis 1,3,5-substituídos utilizando nanopartículas de óxido de zinco como catalisador. A reação está ilustrada no **Esquema 4** e foi realizada reagindo-se acetoacetato de etila com fenilhidrazina. O rendimento da síntese chegou próximo a 97 %, onde esta reação foi classificada do ponto de vista “quimicamente verde” devido ao uso de água como solvente, ao alto rendimento de síntese e o curto tempo de duração sem formação de subprodutos (GIRISH , KUMAR, *et al.*, 2014).



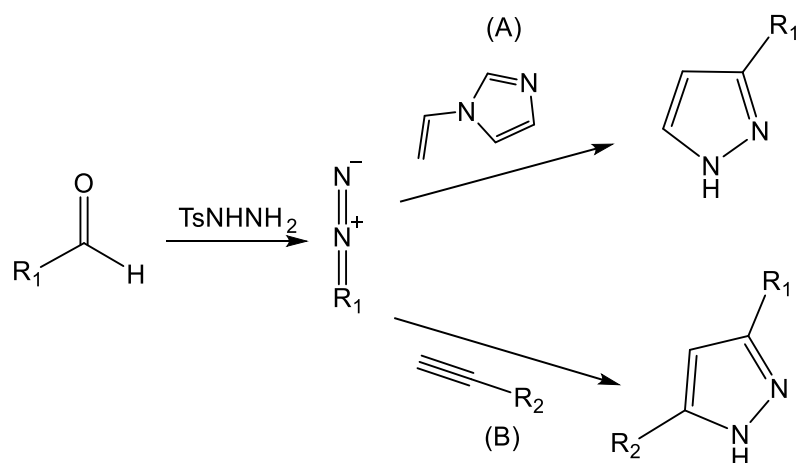
Esquema 4 - Síntese de pirazol 1,3,5-substituído.

A formação de sistemas pirazólicos também pode ocorrer via ciclocondensação, seguida por oxidação de intermediários pirazolinás como mostrado no **Esquema 5**. A reação descrita por Kameshwara e colaboradores consistiu em duas etapas: 1) a primeira foi realizada através da reação de derivados de cetonas vinílicas com hidrazinas substituídas formando por ciclocondensação dois possíveis regioisômeros de núcleo pirazolina 1,3,5-substituído; 2) a segunda etapa reacional consistiu na oxidação destes sistemas gerando os núcleos pirazólicos (KAMESHWARA , TIWARI, *et al.*, 2013).



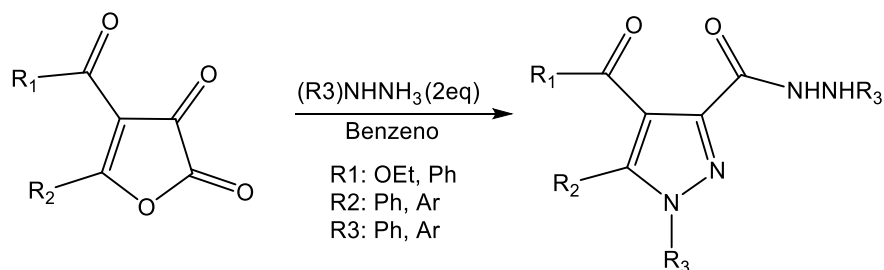
Esquema 5 - Síntese de pirazol por ciclocondensação seguida de uma oxidação.

As reações multicomponentes (RMC) são interessantes alternativas para a síntese de derivados pirazólicos, pois são versáteis e geralmente levam a uma grande variedade de derivados, otimizam o processo sintético com um menor número de etapas reacionais e processos de purificação, além de não formarem intermediários reacionais. Nesse contexto, Aggarwal e colaboradores desenvolveram uma metodologia para a síntese de novos compostos pirazólicos em uma reação conhecida por *one-pot*, reagindo-se um azocomposto com *N*-vinilimidazol ou derivados de alcinos terminais (**Esquema 6**). Nesta síntese, o derivado de azocomposto foi formado *in situ* pela reação do aldeído substituído com tosil-hidrazina. Após a formação do azocomposto, este reage com *N*-vinilimidazol (**A**) levando a formação de um núcleo pirazólico monossustituído na posição três. Quando o azocomposto foi reagido com um alcino terminal substituído (**B**) formou-se o núcleo pirazólico dissustituído nas posições três e cinco. (AGGARWAL, BANSAL, *et al.*, 2012)



Esquema 6 - Sínteses de pirazóis por reações multicomponentes (RMC).

Ilhan e colaboradores demonstraram uma via alternativa para a síntese de pirazóis através da utilização de derivados de furan-2-3-dionas com arilhidrazinas utilizando benzeno como solvente sob refluxo (**Esquema 7**). Os autores lograram rendimentos de síntese entre 45 e 65% para seus derivados (ILHAN, SARIPINAR e AKÇAMUR, 2005).



Esquema 7 - Síntese de derivados pirazólicos utilizando furanodionas

1.3 Atividades biológicas contendo núcleos pirazólicos

Fármacos baseados nestes heterociclos já foram desenvolvidos e continuam sendo estudados para o tratamento de diversas doenças. Por exemplo, o Fomepizol (4-aminopirazol) atua na inibição da enzima álcool desidrogenase, que atua quando o organismo é submetido ao envenenamento alcoólico. Além deste exemplo, pode-se citar o rimonabanto, utilizado no tratamento da obesidade, e o citrato de sildenafil fármaco utilizado por homens no tratamento da disfunção erétil comercializado como o nome de ViagraTM. A **Figura 2** mostra a estrutura molecular para estes compostos (MERT, KASIMOĞULLARI, *et al.*, 2014).

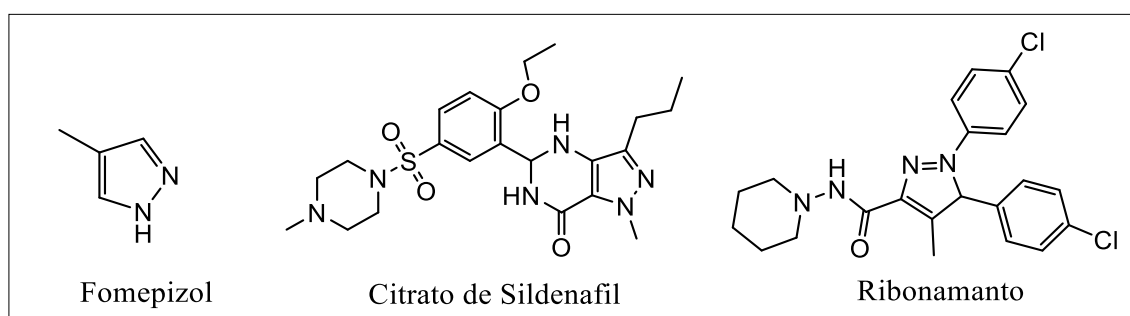


Figura 2 - Estruturas dos fármacos fomepizol, ribonamanto e citrato de sildenafil.

Uma das principais rotas para o tratamento da depressão é a procura de compostos que possam inibir a monoamina oxidase (MAO) no organismo humano. Essa flavoproteína existe como duas isoformas MAO-A e MAO-B, e se localiza na membrana mitocondrial de animais e plantas. A MAO catalisa a desaminação oxidativa de monoaminas no organismo e, por isto, se torna o principal alvo de fármacos antidepressivos. Somado a este fator, a MAO ainda é responsável por transformar a molécula de 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetraidropiridina em 1-metil-

4-fenilpiridina que é um dos principais causadores do mal de Parkinson nos tecidos neuronais. Desta forma, Palaska e colaboradores sintetizaram uma série de N1-tiocarbamoil-3,5-diaril-4,5-dihidro-(1H)-pirazóis onde estas espécies exibiram uma potente inibição para as duas isoformas da flavoproteína MAO isolada de fígados de ratos e também de plaquetas humanas (GEHA, CHEN, *et al.*, 2002) (RIEDERER e LAUX, 2011) (FOLEY , GERLACH , *et al.*, 2000) (PALASKA, AYDIN , *et al.*, 2008).

Na bacteriologia, pirazóis também se destacam pois possuem interessantes propriedades antibacterianas. O composto mostrado na **Figura 3**, sintetizado por Gomez e colaboradores demonstrou atividade antibacteriana para bactérias Gram-negativas (*E. coli*) e bactérias Gram-positivas (*S. aureus* e *S. pneumoniae*) (GOMEZ, HACK, *et al.*, 2007). Além disto, esta molécula foi efetiva na inibição da DNA girase uma enzima bacteriana que é vital nos processos de replicação e transcrição do RNA (ácido ribonucleico) e recombinação do DNA (ácido desoxirribonucleico). Khalilullah e colaboradores sintetizaram derivados de pirazol contendo anéis 1,4-benzodioxano como agentes anti-hepatotóxicos. Estes compostos foram avaliados através da indução da contaminação do dano hepático em ratos por tetracloreto de carbono (KHALILULLAH, KHAN, *et al.*, 2011).

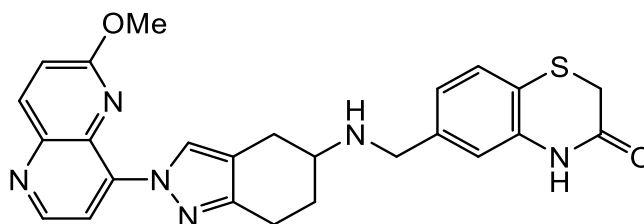


Figura 3 - Derivado pirazólico inibidor da DNA girasse.

Sistemas pirazólicos funcionalizados também se demonstram ativos contra as doenças tropicais negligenciadas como a Leishmania. Por exemplo, os derivados de 1-aryl-4-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)-1H-pirazóis reportados por Santos e colaboradores foram testados frente aos estados promastigotas dos parasitas *L. amazonenses* e *L. braziliensis* onde os resultados demonstraram menor citotoxicidade que o fármaco de referência *pentamidina* em concentrações de IC₅₀ entre 15-60 µM. Estes compostos estão demonstrados na **Figura 4** (SANTOS, OLIVEIRA, *et al.*, 2011).

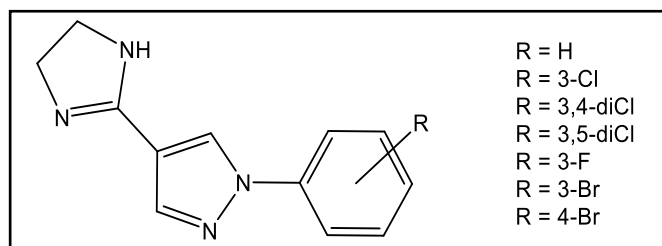


Figura 4 - Derivados de -aril-4-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)-1H-pirazóis.

Núcleos pirazólicos também têm sido estudados como agentes antiinflamatórios do metabolismo humano. A inflamação generalizada no organismo tem causa multifatorial que ocasiona inchaços, dores de cabeça, vermelhidão, inflamações crônicas e agudas. As drogas anti-inflamatórias podem possuir acentuados efeitos colaterais a longo prazo, assim, a busca por novos fármacos que aumentem a ação anti-inflamatória, além de minimizar efeitos colaterais se torna interessante do ponto de vista clínico. O Celecoxib é uma droga de referência cujo grupo farmacofórico é ligado ao núcleo pirazólico, sendo este composto o primeiro inibidor seletivo da enzima ciclooxigenase 2 (COX-2), que está associada a processos de inflamação no organismo. Com este objetivo, Abdellatif e colaboradores sintetizaram novos compostos baseados em núcleos pirazólicos (**Figura 5**) onde se mostraram mais eficazes para inibição da COX-2 com valores de IC_{50} na faixa de 0,48-1,92 μ M se comparados a droga de referência Celecoxib ($IC_{50} = 0,84 \mu$ M). Os autores atribuíram esta eficácia devido as interações do tipo ligação de hidrogênio, interações do tipo π - π e interações do tipo cátion- π que estes compostos fizeram com a COX-2 (ABDELLATIF, FADALY, *et al.*, 2019).

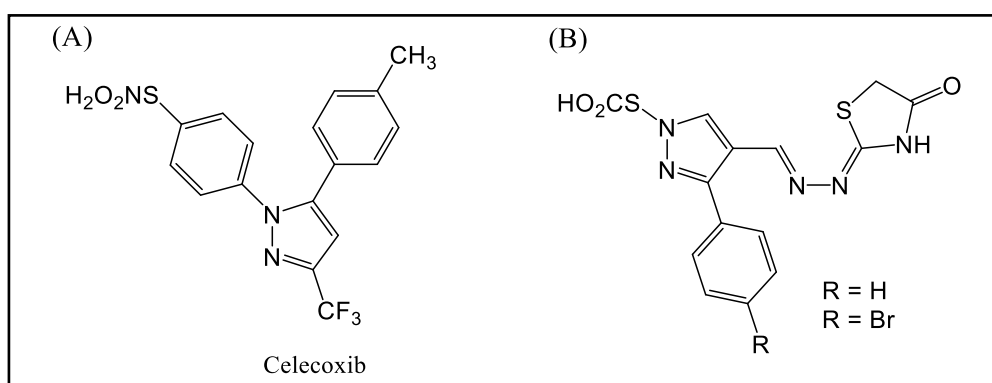


Figura 5 - Em (A) molécula do celecoxib, em (B) derivados sintetizados reportados (ABDELLATIF, FADALY, *et al.*, 2019).

O câncer é caracterizado pela reprodução desordenado de células de célula no organismo com a posterior formação de tumores que ocasionam necrose nos tecidos no organismo. A

Organização Mundial da Saúde (OMS) estima que o câncer é responsável por 13% das mortes por doença por ano no mundo. Desta forma, a busca por novos sistemas que atenuem ou proporcione tratamentos menos agressivos para este tipo de doença, se torna um tópico recorrente para bioquímicos e químicos sintéticos. Com esta finalidade, compostos orgânicos baseados em sistemas pirazólicos também demonstram uma interessante alternativa em relação aos fármacos já utilizados como quimioterápicos. Como exemplo, os derivados de tiofeno-pirazóis descritos por Mohareb e colaboradores foram avaliados frente a linhagens de células tumorais de adenocarcinoma da mama (MCF-7) e linhagens de câncer de pulmão (NCI-H460) demonstrando porcentagens de inibição consideravelmente maiores que a droga de referência *doxorubicina*®. A **Figura 6** mostra o derivado de tiofeno-pirazol mais ativo, onde a inibição deste atingiu valores de IC₅₀ de 0,01 para as linhagens de MCF-7 e 0,02 para as linhagens de NCI-H460 na concentração de 1 µmol L⁻¹, enquanto o controle positivo *doxorubicina*® inibiu 0,04 e 0,9 para as linhagens de MCF-7 e NCI-H460, respectivamente (MOHAREB, ABDALLAH e ABDELAZIZ, 2014).

Sistemas pirazólicos sintetizados por Nitulescu e colaboradores foram efetivos para mais de 60 linhagens de células cancerígenas, sendo o composto *N*-benzoil-*N*-(3-(4-bromofenil)-1*H*-pirazol-5-il)-tiouréia mais efetivo do que a droga de referência, a cisplatina. (NITULESCU, DRAGHICI e MISSIR, 2010).

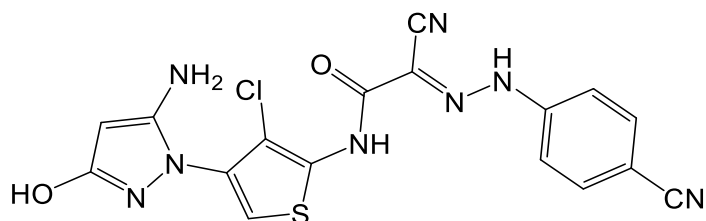


Figura 6 - Derivado de tiofeno-pirazol sintetizado por Mohareb e colaboradores (MOHAREB, ABDALLAH e ABDELAZIZ, 2014).

1.3.1 Pirazol e o mal de Alzheimer

O mal de Alzheimer é uma doença neurodegenerativa que compromete o sistema nervoso irreversivelmente através da degradação dos neurônios colinérgicos. (MASTERS, BATEMAN, *et al.*, 2015) A progressão dessa doença é mediada por três fases: inicial, moderada e severa. Na última, os principais sintomas são perdas irreversíveis das habilidades cognitivas, dificuldade de comunicação e total dependência das atividades diárias (MINATI, EDGINTON, *et al.*, 2009). Os fatores patológicos causadores do mal de Alzheimer são multifatoriais e são originados devido ao estresse oxidativo, acumulação do peptídeo beta amiloide (A β) e formação das placas neurofibrilares (NFT), que consiste na hiperfosforilação do microtúbulo associado

a proteína chamada Tau nas placas neuríticas (YANG, SONG e QING, 2017). Estas espécies anômalas diminuem os níveis de acetilcolina no tecido cerebral interrompendo a propagação da informação nas fendas sinápticas (JUNIOR, BOLZANI, *et al.*, 2004).

A acetilcolina é o principal neurotransmissor responsável pela transmissão da informação nos neurônios. Esta substância é biossintetizada no organismo através da catálise da enzima acetiltransferase utilizando a colina como substrato. Depois da síntese, a acetilcolina desempenha seu papel neuronal e é biodegradada pela enzima acetilcolinesterase novamente em colina, estabelecendo um ciclo que é regulado fisiologicamente pelo organismo. (NAIR e HUNTER, 2004). Uma das estratégias utilizadas para melhorar a qualidade de vida dos indivíduos com mal de Alzheimer é o uso de fármacos inibidores da enzima acetilcolinesterase, por exemplo os inibidores: tacrina, galantamina, donepezil e rivastigmina (MICHAELIS, 2003). Entretanto, estas drogas têm efeitos colaterais como náuseas, diarreia, insônia e nos casos mais graves falência hepática. Além disto, estas drogas não curam a doença, apenas atenuam seus sintomas. (SAMEEM, SAEEDI, *et al.*, 2017). Nesse contexto, os núcleos pirazólicos têm demonstrado um importante efeito como anticolinesterásicos. O composto reportado 1-[3-metil-5-(2,6,6-trimetil-ciclohex-1-enil)-4,5-dihidro-pirazol-1-il]-etanona foi ativo com um valor de $IC_{50} = 46 \mu M$ para butiricolinesterase e $IC_{50} = 157 \mu M$ para acetilcolinesterase. O uso do fármaco já utilizado como anticolinesterásico, tacrina, funcionalizado com um pirazol demonstrou baixas toxicidade, além de uma atividade de IC_{50} da ordem de nanomolar (POURABDI, KHOABI, *et al.*, 2016). Chigurupati e colaboradores sintetizaram e estudaram por cálculos teóricos de *docking* a interação entre a molécula de novos derivados de indolopirazóis com interessantes atividades anticolinesterásicas. O composto se liga ao sítio da enzima acetilcolinesterase estabelecendo uma ligação de hidrogênio entre carbonila e o resíduo Phe288 da enzima. Os grupos fenil do composto formam interação do tipo $\pi-\pi$ com o resíduo Trp279. O autor sugere que as principais interações que estabilizam a molécula no sítio da enzima são as do tipo hidrofóbica, que o grupo indol e o anel pirazol fazem com os resíduos Trp84, Phe330, Tyr121, Ile287, Tyr334 e Phe331. A **Figura 7** mostra a estrutura da molécula sintetizada pelo autor, assim como sua interação com a enzima acetilcolinesterase calculada por *docking* (CHIGURUPATI, SELVARAJ, *et al.*, 2016).

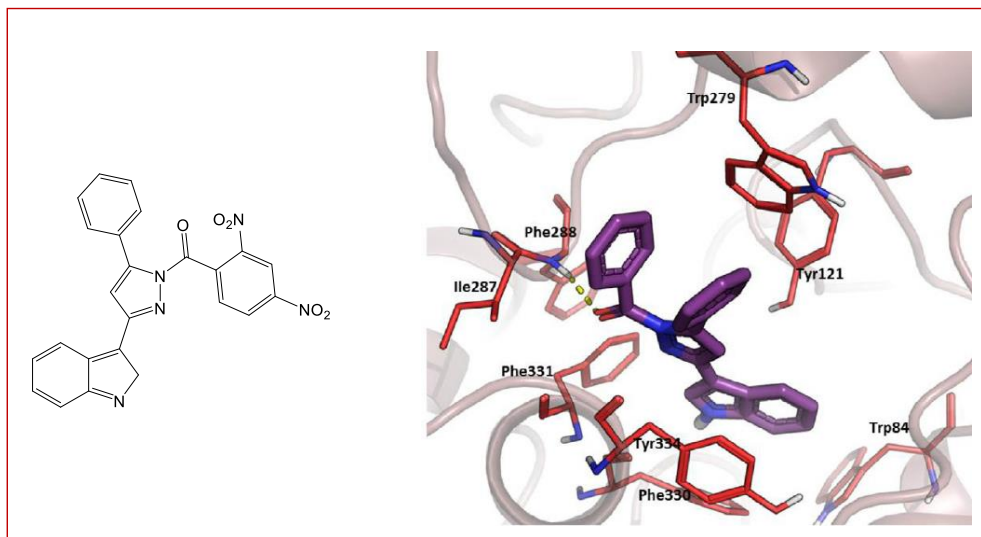


Figura 7 - Derivado de pirazol interagindo com a enzima acetilcolinesterase. Imagem adaptada de (CHIGURUPATI , SELVARAJ, *et al.*, 2016)

1.4 Derivados de pirazóis como blocos construtores de compostos de coordenação

Os núcleos pirazólicos são excelentes moléculas capazes de se coordenarem a diferentes íons metálicos. De acordo com o reportado pela literatura, o 1*H*-pirazol pode se coordenar de até 23 modos diferentes (HALCROW, 2009). Desta forma, estes núcleos, além das suas propriedades biológicas, são utilizados como bloco construtores de novos sistemas moleculares com aplicações no ramo do magnetismo (MILLER e GATTESCHI, 2011), separação de gases (JEROME, FATEEVA, *et al.*, 2014), catálise (CORMA, GARCIA e LIABRÉS, 2010) e ainda como compostos que podem propiciar termocromismo oriundo da transição de spin (MUNOZ, REAL e HALCROW, 2013). A **Figura 8** mostra os modos de coordenação mais comuns para núcleos pirazólicos sem substituição.

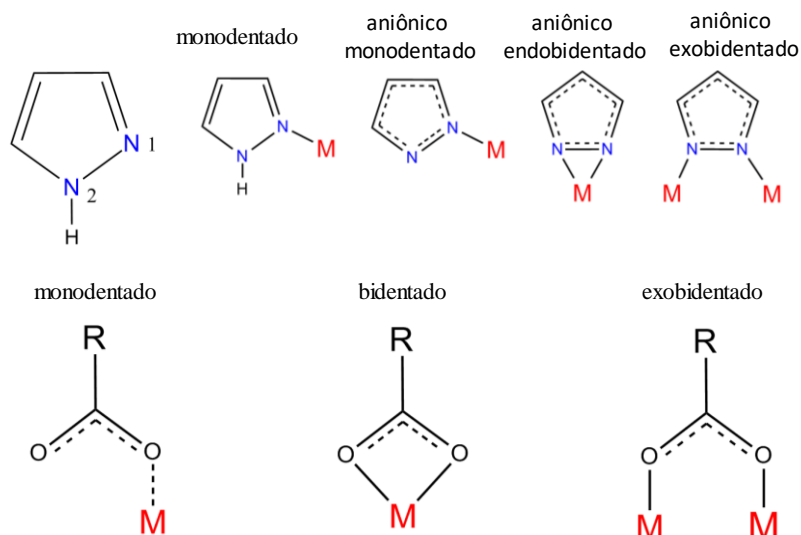


Figura 8 - Principais modos de coordenação dos pirazóis (acima) e principais modos de coordenação para o grupo carboxilato (abaixo)

A funcionalização destes núcleos também é uma estratégia utilizada para aumentar a versatilidade e a possibilidade de novas topologias moleculares. Por exemplo, a funcionalização com grupamentos carboxilados se torna uma nova opção devido aos modos de coordenação que estes grupamentos agregam aos núcleos pirazólicos **Figura 8**. Como exemplo, dois diferentes polímeros de coordenação foram obtidos através do uso de um ligante pirazólico funcionalizado com grupamentos carboxilatos coordenados a íons de Cu^{II} (GUEDES, SANTOS, *et al.*, 2015). Jian e colaboradores conseguiram sintetizar um polímero de coordenação tridimensional contendo os íons de Co^{II} e Ni^{II} , onde o ligante utilizado foi o derivado de pirazol ácido 5-fenil-1*H*-pirazol-3-carboxílico (JIAN, WANG, *et al.*, 2009).

Dentre os modos de coordenação possíveis do grupo carboxilato, o monodentado destaca-se devido à possibilidade de estabilização do retículo cristalino, uma vez que o átomo de oxigênio livre fica responsável por fazer ligações de hidrogênios com outros componentes do sistema tais como moléculas de solvente, contra-íons, ou até mesmo outros átomos coordenados no metal. Os sistemas descritos por ILKIMEN (2016) possuem grupos carboxilatos coordenados de maneira monodentada a íons Co^{II} , cuja estabilização da estrutura cristalina está fundamentalmente atrelada às ligações hidrogênios existentes entre as moléculas do solvente (H_2O) e o oxigênio do íon carboxilato livre (ILKIMEN, YENIKAVA, *et al.*, 2016). O modo exobidentado do carboxilato também se destaca uma vez que pode levar a sistemas de maior nuclearidade (LIN, MENG, *et al.*, 2019).

1.5 Transição de Spin (*spin crossover*)

Heterociclos aromáticos são moléculas capazes de propiciar fenômenos como a transição de spin (*spin-crossover*) em compostos de coordenação. Este fenômeno é caracterizado como a mudança reversível entre os estados de alto e baixo spin em compostos de coordenação. Para ocorrer o fenômeno, a distribuição eletrônica do íon metálico nestes compostos deve estar entre d^4 - d^7 (CAVALLINI, 2012). Fundamentalmente, um dos principais fatores que permeiam o fenômeno do spin-crossover, se trata do desdobramento do campo cristalino causado pela natureza do ligante e do íon metálico. Se o ligante proporcionar um grande desdobramento de campo cristalino no metal, o estado de baixo spin é favorecido. Isto é devido à grande diferença energética entre os orbitais de simetria t_{2g} e e_g , por exemplo, considerando-se um complexo com simetria O_h (BROOKER, 2015). Em um caso contrário, se o ligante exerce um fraco campo ligante no metal, a diferença energética entre os orbitais de simetria t_{2g} e e_g será pequena, de forma a favorecer o estado de alto spin. Assim, a literatura reporta que os heterociclos aromáticos nitrogenados são os principais ligantes que exercem uma força de campo ligante intermediária, onde esta diferença energética pode ser suprida através de estímulos externos como temperatura, pressão, luz ou campo magnético aplicado. A **Figura 9** exemplifica este processo para um composto de simetria octaédrica onde o íon metálico possui distribuição eletrônica d^6 . (HALCROW, 2014)

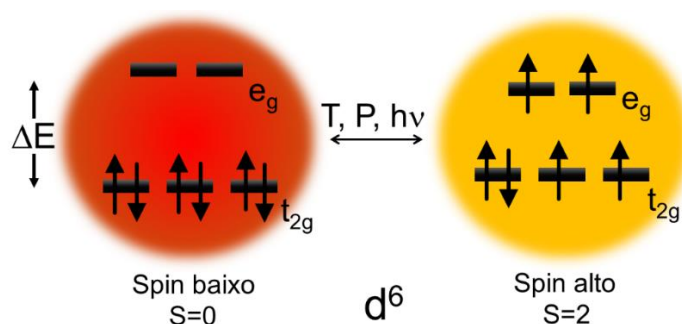


Figura 9 - Interconversão entre os estados de alto spin e baixo spin para o íon d^6 . T = temperatura, P = pressão e $h\nu$ = luz.

Compostos que sofrem o fenômeno da transição de spin alteram suas propriedades como condutividade, magnéticas, constante dielétrica, propriedades mecânicas e/ou coloração. Do ponto de vista químico, as ligações químicas também sofrem variações nos comprimentos, além de mudanças no empacotamento cristalino. Devido a transição de spin tratar-se de um processo que pode ser controlado e que importantes propriedades intrínsecas dos materiais são alteradas

reversivelmente, este fenômeno possui aplicações como sensores colorimétricos e armazenagens de dados a nível molecular. Por exemplo, o complexo polimérico de Fe^{II} baseado em um ligante aminotriazólico obtido por Braunlich e colaboradores, sofre termocromismo próximo a temperatura ambiente. Quando o composto está no estado alto spin sua cor é branca, ao ser resfriado sua cor se transforma em púrpura intenso, no estado de baixo spin (BRÄUNLICH, SÁNCHEZ-FERRER, *et al.*, 2014).

1.5.1 Spin crossover e a luz

Um dos estímulos externos que podem induzir a transição eletrônica para ocorrer a transição de spin é a luz, neste caso, é chamado de transição induzida pela luz ou do inglês “*Light Induced Excited Spin Trapping (LIESST)*” (GUTLICH e GOODWIN, 2004). Neste caso, o efeito que a luz exerce é relacionada diretamente com o íon metálico no complexo. Entretanto, a temperatura que ocorre este fenômeno é muito baixa para fins de aplicações em dispositivos. Alternativamente, uma nova estratégia utilizada para contrapor o obstáculo da temperatura, é a utilização de ligantes fotossensíveis nos quais a luz causa mudanças conformacionais diretamente nestas moléculas e, indiretamente, o íon metálico sofre o fenômeno da transição de spin. Esta abordagem é chamada de “Mudança de Estado de Spin Induzida pelo Ligante” ou do termo inglês “*ligand-driven light-induced spin change*” (*LD-LISC*”). Como *LD-LISC* está centrada em ligantes fotossensíveis a utilização de moléculas com grupamentos azo (-N=N-) se tornam potenciais candidatos para este tipo de aplicação. Estes compostos são conhecidos por sofrerem isomeria do tipo *cis-trans* à medida que são submetidos a luz ultravioleta em comprimentos de ondas específicos (KHUSNIYAROV, 2016).

Um notável exemplo foi reportado por Hasegawa e colaboradores onde o ligante L=fenil (2-piridin-2-il-3H-benzoimidiazol-5-il) diazeno foi estudado por espectroscopia na região do ultravioleta em diferentes comprimentos de onda. O autor mostrou que o sistema azo na conformação *trans* possuía duas bandas de absorções em 359 nm e 445 nm, que eram referentes as transições $\pi-\pi^*$ e $n-\pi^*$, respectivamente. Após a irradiação de luz no comprimento de onda em 365 nm foi observada uma diminuição da intensidade das bandas $\pi-\pi^*$ em detrimento do aumento das absorções $n-\pi^*$ (**Figura 10**). Esta mudança na intensidade destas bandas é característica da isomerização *cis-trans* do grupamento (-N=N-). Posteriormente, O grupo de pesquisa obteve o complexo carregado $[\text{Fe}(\text{L})_3](\text{BF}_4)_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$, através da reação entre o ligante e o sal, $\text{Fe}(\text{BF}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, na proporção: 3:1 respectivamente. Foi verificado que o espectro de absorção do complexo possuía as mesmas bandas do ligante livre, além de banda de absorção em 550 nm, que foi atribuída a uma banda de transferência de carga metal-ligante

(TCML), caracterizando-o como um complexo no estado baixo spin. Ao ocorrer a irradiação à 365 nm foi observado o aumento e a diminuição das bandas $n-\pi^*$ e $\pi-\pi^*$, respectivamente, além da diminuição da banda TCML em 550 nm. Este comportamento sugeriu a mudança para o estado alto spin no complexo. O estado baixo spin foi novamente obtido ao trocar o comprimento de onda incidido para 436 nm (**Figura 11**). É importante ressaltar que a mudança na coloração dos complexos de vermelho escuro (baixo spin) para amarelo (alto spin) também foi observada (HASEGAWA, KUME e NISHIHARA, 2009).

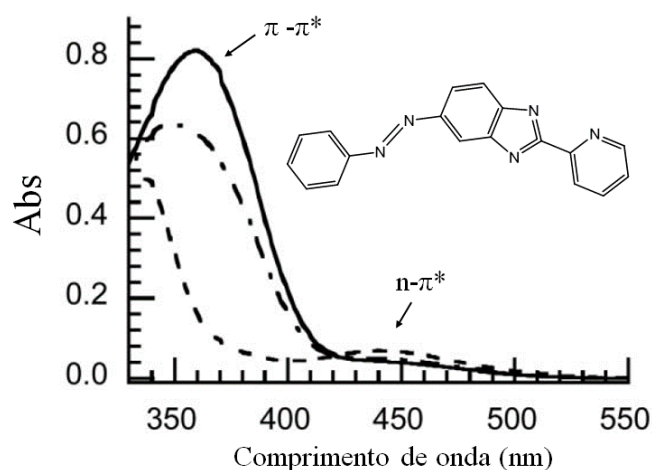


Figura 10 - Espectro de absorção na região do ultravioleta para o ligante livre. A linha sólida representa o espectro do ligante na forma *trans*, as linhas pontilhadas representam os espectros de absorção do ligante na forma *cis* a medida que este é exposto ao comprimento de onda 365 nm. Imagem adaptada da referência (HASEGAWA, KUME e NISHIHARA, 2009).

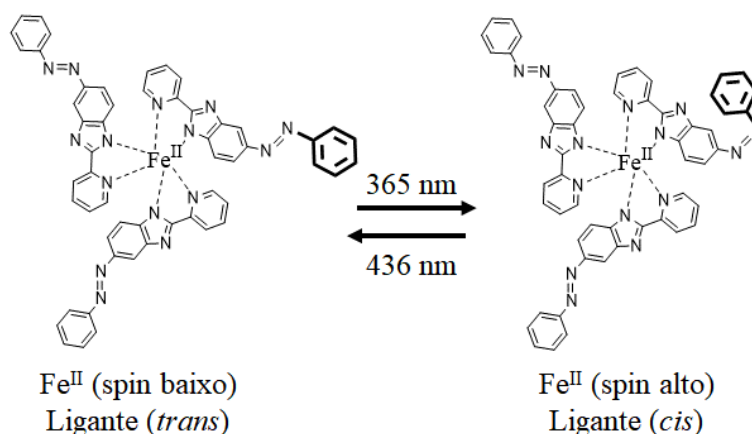


Figura 11 - Estrutura do complexo que alterna entre os estados de baixo spin e alto spin em decorrência da fotoisomerização do ligante. Imagem adaptada da referência (HASEGAWA, KUME e NISHIHARA, 2009).

1.6 Compostos de coordenação contendo ligantes do tipo azobenzeno

A criação de compostos que podem se movimentar ou responder a estímulos externos de forma controlada, têm se tornado peça chave para o desenvolvimento de máquinas e dispositivos moleculares. Neste quesito, os compostos de coordenação contendo ligantes do tipo “azo” têm se mostrado uma importante via para obtenção de sistemas que respondem através da fotoisomerização. Além disto, a mudança conformacional entre o isômero *trans*/*cis* geralmente ocasiona fenômenos como aumento do momento de dipolo e expansão/contração do sistema. Um notável exemplo foi sintetizado por Muraoka e colaboradores que desenvolveram um composto de coordenação quiral e fotoativo que funciona como uma “tesoura molecular” que faz um movimento de abrir e fechar quando submetido a determinado comprimento de onda (**Figura 12**).

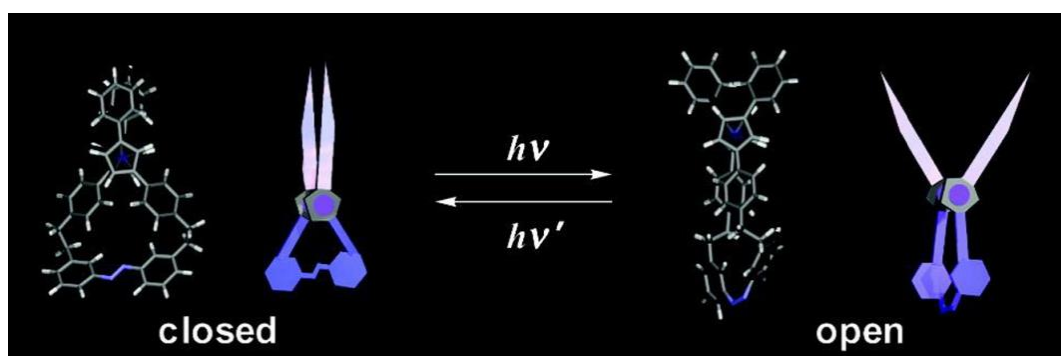


Figura 12 - Complexo que funciona como uma tesoura molecular. Imagem retirada da literatura (MURAOKA, KINBARA e AIDA, 2007).

O sistema descrito por Muraoka e colaboradores está mostrado em detalhes na **Figura 13** e pode ser dividido em três partes: A) dois grupamentos fenil, B) a parte inorgânica caracterizada pelo núcleo ferroceno, C) a parte responsável pela fotossensibilidade do sistema contendo o grupamento azobenzeno. A forma mais estável do sistema de acordo com os autores é o isômero *trans* (tesoura fechada) que é o mais estável, enquanto o isômero *cis* é o menos estável (tesoura aberta). Após irradiação com luz ultravioleta (350 nm), o isômero *trans* é convertido no isômero *cis*, induzindo assim um movimento angular da unidade contendo o ferroceno fazendo um movimento de tesoura aberta. A subsequente irradiação com luz visível (400 nm) resultou no retorno para a conformação *trans* (MURAOKA, KINBARA e AIDA, 2007).

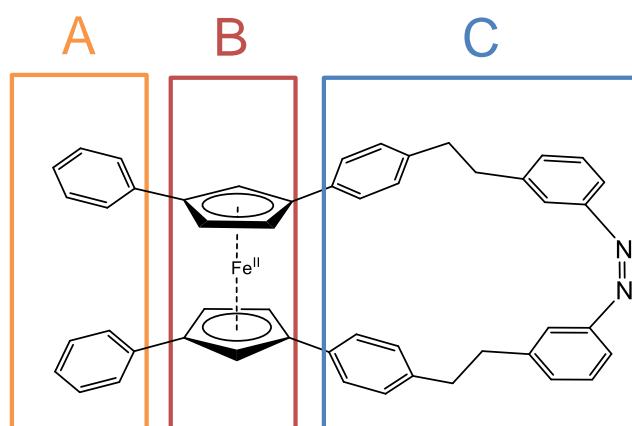
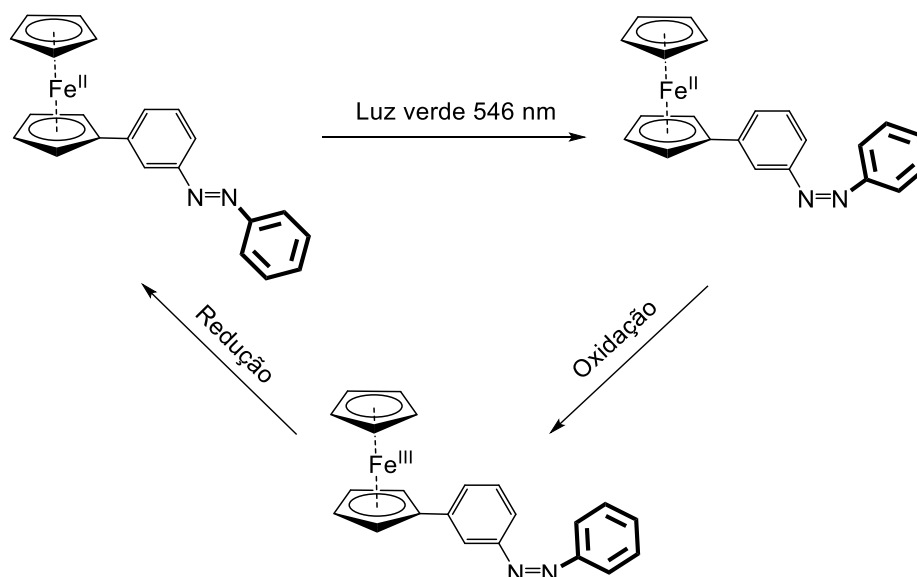


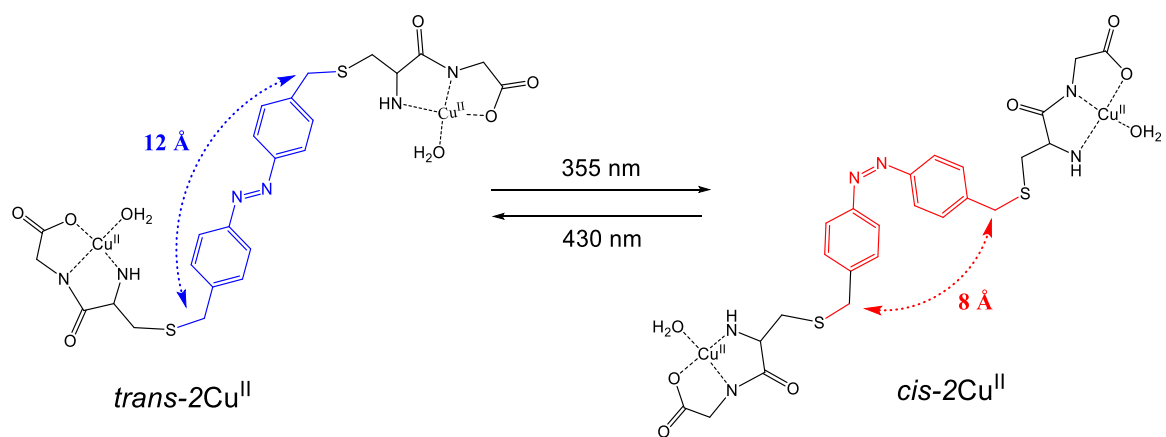
Figura 13 - Estrutura do composto fotossensível sintetizado por Muraoka, imagem adaptada da literatura (MURAOKA, KINBARA e AIDA, 2007).

A reversibilidade de estados junto com a sensibilidade frente a uma fonte de luz são as principais características dos dispositivos fotocromicos. Neste quesito, a isomerização *cis-trans* geralmente ocorre em um comprimento de luz energético na faixa do azul, Kuhihara e colaboradores foram os primeiros autores a desenvolverem um composto de coordenação da classe m-ferrocenilazobenzeno (**Esquema 8**), em que a fotoisomerização foi observada utilizando-se a luz verde (546 nm). Isto se torna significativo porque a luz azul pode degradar sistemas aromáticos e alguns grupamentos funcionais que seriam partes determinantes para alguma aplicação específica. Ao submeter o *trans*-m-ferrocenilazobenzeno ao efeito da luz verde foi verificada a mudança para a conformação *cis*. Com o objetivo de retornar à conformação *trans* original, realizou-se uma redução do íon metálico ($\text{Fe}^{\text{III}}/\text{Fe}^{\text{II}}$) forçando o sistema a retornar para a configuração original sem o uso de outro tipo de luz. O controle da isomerização *cis-trans* através da luz deste sistema com o grupo azobenzeno demonstrou uma possibilidade de chaveamento inteligente *on-off* com o uso de um único comprimento de onda (KURIHARA, HIROOKA, *et al.*, 2002).



Esquema 8 - Fotoisomerização e oxidação/redução do m-ferrocenilazobenzeno.

O uso de complexos contendo ligantes azobenzeno também tem se mostrado uma importante forma de induzir compostos a clivagem em bases nitrogenadas que compõem os ácidos ribonucleicos (RNA) e desoxirribonucleicos (DNA) para o tratamento de doenças como o câncer. A interação com a fita de dupla hélice do DNA é fundamentalmente dependente do grupo funcional e da conformação que este se liga na fita. Desta forma, Prakash e colaboradores sintetizaram um ligante baseado em um dipeptídeo cisteína/glicina (CisGli) funcionalizado com um cromóforo azobenzeno por modificação química do tiol da cadeia lateral do grupo CisGli. Este ligante posteriormente foi coordenado com dois centros metálicos de cobre em cada extremidade gerando uma conformação mais estável *trans* **Esquema 9**. Após a síntese o autor verificou que complexo na forma *cis*-2Cu^{II} foi ativo para a clivagem do DNA devido a possibilidade de intercalação com o mesmo por certas interações intermoleculares, enquanto a forma *trans* mostrou-se completamente inativa. Isto proporcionou uma forma controlada para a clivagem do DNA visto que a mudança conformacional deste sistema foi induzida pela luz (355 nm). A principal característica que levou o efeito da clivagem do DNA foi a localização e distância de aproximadamente 8 Å entre os átomos de dois átomos de carbonos ligados diretamente ao anel do azobenzeno, que direciona as moléculas do dipeptídeo (CisGli) para uma mesma direção, facilitando a intercalação com o DNA e a clivagem do mesmo. Quando o complexo está na conformação *trans*, a distância entre os mesmos átomos de carbonos mencionados é de aproximadamente 12 Å, com os peptídeos organizados de forma oposta; esta conformação inviabiliza a intercalação do DNA e a sua posterior clivagem (PRAKASH, SHODAI, *et al.*, 2008).



Esquema 9 - Efeito da isomerização no dímero de cobre. Figura adaptada da literatura (PRAKASH, SHODAI, *et al.*, 2008).

2 JUSTIFICATIVA

Como relatado, a versatilidade de síntese e as propriedades intrínsecas do núcleo pirazólico trazem novas perspectivas e projeções acerca deste sistema. A presença deste heterociclo em fármacos já é bem documentada na química medicinal e nas ciências biológicas, o que vem fomentando pesquisas utilizando diversos derivados pirazólicos atualmente (FARIA, VEGI, *et al.*, 2017) (IPPAGUNTA, POLLOCK, *et al.*, 2018). Além disso, o uso do pirazol ou pirazóis substituídos na química de coordenação tem levado a obtenção de novas arquiteturas moleculares de diferentes nuclearidades e dimensionalidades, abrindo assim uma importante via para o estudo na área de novos materiais ou ainda como metalofármacos. Um dos atrativos destes compostos é que estes podem ser sistemas multifuncionais, pois agregam as propriedades dos íons metálicos e ligantes, propiciando aplicações em magnetismo, catálise, dispositivos termocrômicos e sensores (SINHA, VIGALOK e RAWAT, 2018) (SILVA, JUNIOR, *et al.*, 2018) (CHEN, WU, *et al.*, 2019) (TIAN, YANG, *et al.*, 2018).

Além das propriedades citadas acima, existe um interesse em compostos de coordenação que sofrem fotoisomerização devido a possibilidade de mudança reversível das propriedades do sistema pela incidência de luz. Esta propriedade pode alternar características como momento de dipolo, estado de oxidação e tipos de interações intermoleculares nos sistemas. Isto traz uma grande perspectiva acerca da construção de sistemas que podem ser aplicados em *LD-LISC*, chaveamento inteligente e ainda com sistemas que interagem com o DNA por exemplo.

Pelo exposto acima, este trabalho terá como foco a síntese de novos pré-ligantes, através da funcionalização do anel pirazol, e o estudo de propriedades de seus respectivos complexos da primeira série de transição (Mn^{II} , Fe , Cu^{II} , Co^{II} , Ni^{II}). Adicionalmente, uma das propostas é sintetizar um novo ligante polidentado que agregue a já conhecida propriedade fotossensível do azobenzeno e do núcleo pirazólico.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Este trabalho tem como objetivo geral a síntese e caracterização de novos ligantes contendo grupamentos pirazólicos funcionalizados ou azobenzeno substituídos, assim como seus respectivos compostos de coordenação de metais do bloco d ($M=Cu^{II}$, Co^{II} , Ni^{II} e Fe^{II}).

3.2 Objetivos específicos.

- Síntese dos pré-ligantes 5-amino-1-(benzotiazol-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxilato de potássio (L1), 5-amino-1-(pirazin-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxilato de potássio (L2) e (E)-diazeno-1,2-diilbis(4,1-fenileno)*bis*(hidrazinocarboxilato) (L3).
- Caracterização estrutural dos pré-ligantes por espectroscopias de ressonância magnética nuclear de 1H e ^{13}C , infravermelho e espectrometria de massas.
- Síntese e caracterização dos novos compostos de coordenação por análise elementar, espectroscopias na região do infravermelho e ultravioleta, espectroscopia Raman, voltametria cíclica e difração de raios X por monocristal e policristais.
- Caracterizar, para o complexo de ferro, o estado de oxidação e de spin utilizando a espectroscopia Mössbauer.
- Investigação das propriedades magnéticas dos complexos.
- Investigação da atividade biológica dos pré-ligantes e compostos de coordenação frente à enzima acetilcolinesterase.

4 METODOLOGIA

4.1 Reagentes e solventes

Os reagentes utilizados 2-hidrazinopirazina, hidrazinobenzotiazol e etoximetilenocianoacetato de etila, 4-nitrofenol, cloroformiato de etila, hidrato de hidrazina, $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{COO})_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, $\text{Co}(\text{CH}_3\text{COO})_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, $\text{FeCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$, CoCl_2 , $\text{MnCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ e $\text{NiCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ foram obtidos comercialmente do fabricante SIGMA ALDRICH. Os solventes foram adquiridos nas indústrias SIGMA ALDRICH, ISODISTANTE e VETEC.

4.2 Cromatografia a Gás/Espectrômetro de Massas – CG/EM

Os espectros de massas para os compostos orgânicos foram obtidos por injeção em um cromatógrafo a gás acoplado a um espectrômetro de massas (CG/EM), da marca SHIMADZU modelo QP-2010 Plus. Para a obtenção do cromatograma foi utilizada uma coluna de sílica HP-5 (30,00mm x 0,25mm x 0,25mm). Os solventes utilizados como eluentes foram metanol, etanol, acetona e clorofórmio de grau espectroscópico. O fluxo de injeção utilizado foi de 1,00 mL/min, com temperatura de injeção de 250°C no modo “Split”. As medidas foram realizadas na Central Analítica da UFRRJ.

4.3 Difração de raios X por monocristal e policristal

A coleta de dados foi realizada em um equipamento D8-Venture da marca BRUKER, no Laboratório de Difração de Raios X da UFF (LDRX). A radiação utilizada foi $\text{MoK}\alpha$ ($\lambda = 0,7107 \text{ \AA}$). A coleta de dados foi realizada utilizando o programa Bruker Instrument Service v4.2.2. Os refinamentos dos parâmetros de célula unitária foram feitos no programa APEX2 (APEX2, 2013), enquanto que a redução dos dados foi feita utilizando o programa SAINT (SAINT, 2013). As correções de absorções foram feitas utilizando reflexões equivalentes através do programa SADABS (SHELDRICK, 1996). A resolução e refinamento da estrutura cristalina foram feitas nos programas SHELXS-2014 e SHELXL-2014, respectivamente (SHELDRICK, 2008). As imagens das estruturas cristalinas foram geradas utilizando o programa MERCURY (MACRAE, BRUNO, *et al.*, 2008). As tabelas com os dados referentes aos parâmetros de refinamentos de todos os compostos, encontram-se no APÊNDICE A.

As análises de difração por policristal foram obtidas em um aparelho Difractômetro Bruker D8 Advance no LDRX-UFF. A radiação utilizada foi do tipo $\text{CuK}\alpha$ ($\lambda = 1,545 \text{ \AA}$). As amostras foram analisadas em um intervalo de $2\theta = 3^\circ$ a 40° , com um incremento de ângulo de $0,02^\circ$ com um tempo de 0,5 segundos por passo.

4.4 Espectroscopias na região do infravermelho médio (MID), distante (FAR), ultravioleta visível e Raman

Para os dados coletados de absorção na região do infravermelho foram utilizados os equipamentos ALPHA-BRUKER, do Instituto de Química da Universidade Federal Fluminense (UFF) ou o equipamento BRUKER-VERTEX 70 da Central Analítica da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro (UFRRJ). Todas as análises foram realizadas em espectrômetros que operam com Transformada de Fourier (FT-IR), no modo de Reflectância Total Atenuada (ATR). Para a coleta dos espectros da região do infravermelho médio (MID) foi utilizada a região entre 3600-500 cm^{-1} . As análises na região do infravermelho distante (FAR) foram realizadas na faixa entre 650 e 200 cm^{-1} . As resoluções das medidas foram ajustadas para 2 cm^{-1} e foram utilizados 64 scans.

Os espectros de ultravioleta visível foram realizados em estado sólido, onde cada amostra foi diluída em óxido de magnésio. O aparelho utilizado foi um espectrômetro Cary 5000, da marca VARIAN no LAME-UFF. Para cada análise o aparelho foi ajustado para uma leitura de 1 nm. A região da varredura espectral foi entre 200 e 1000 nm.

Os espectros FT-Raman foram coletados em um espectrômetro Bruker Multi Ram em temperatura ambiente com um detector de germânio e linha de laser Nd-YAG (1064 nm) como fonte de excitação na região de 4000-100 cm^{-1} . As amostras foram medidas em um furo hemisférico de um suporte de alumínio. Estes foram adquiridos com uma potência de laser de 50 mW, 400 varreduras e resolução espectral de 4 cm^{-1} .

4.5 Voltametria cíclica

As medidas de voltametria cíclica foram realizadas em colaboração com o professor Antonio Gerson do Departamento de Química Fundamental (IQ-UFRRJ). Os voltamogramas cíclicos foram obtidos em dimetilformamida seca utilizando o equipamento Autolab PGSTAT302N potenciostato/galvanostato na UFRRJ. As medidas foram realizadas em temperatura ambiente sob atmosfera de argônio (cada solução foi degaseada por 10 minutos antes de cada medida), empregando uma célula eletroquímica (contendo 5 mL de solução) com três eletrodos, a saber: 1) eletrodo de trabalho utilizado foi de platina (ET); 2) fio de platina como eletrodo auxiliar (EA); 3) fio de prata (Ag) como eletrodo de referência (ER). O eletrólito de suporte utilizado foi o perclorato de tetrabutilamônio (ptba) em uma concentração de 0,10 mol L^{-1} . Ferroceno foi utilizado como padrão de referência interna e foi adicionado à solução eletrolítica ao final de cada medida. Todos os voltamogramas foram obtidos em modos de

varredura catódica sem uma queda ôhmica, iR, compensação na faixa de varredura de +1,6 a -1,2 V na taxa de varredura de 100 mV.s⁻¹.

4.6 Ponto de fusão

O ponto de fusão de cada amostra foi verificado em triplicata, utilizando um aparelho PFM-II das indústrias AAKER. Estas medidas foram realizadas no Instituto de Química da UFRRJ.

4.7 Análises elementares da porcentagem de carbono, hidrogênio e nitrogênio

As porcentagens da composição química de carbono, hidrogênio e nitrogênio (CHN) foram realizados na Central Analítica da Universidade de São Paulo, em duplicata, no equipamento Perkin Elmer 2400 series II.

4.8 Ressonância Magnética Nuclear de hidrogênio e carbono (RMN-¹H e RMN-¹³C)

Os espectros de ressonância magnética nuclear de hidrogênio e carbono (RMN-¹H e RMN-¹³C) foram obtidos no espectrômetro BRUKER-AC 500 MHz ou 400 MHz, na Central Analítica da UFRRJ. Os deslocamentos químicos de hidrogênio foram registrados em ppm utilizando como referência interna tetrametilsilano (TMS, $\delta = 0,00$ ppm). O solvente utilizado em todas as análises foi dimetilsulfoxido deuterado (dmsó-d₆). Para a interpretação dos espectros de RMN-¹H e RMN-¹³C foi utilizado o programa MESTRE NOVA (WILLCOTT, 2009).

4.9 Medidas magnéticas

As medidas magnéticas foram realizadas em colaboração com o professor Stéphane Soriano, no Laboratório de Magnetismo e Baixas Temperaturas (LMBT) do Instituto de Física da UFF. As medidas de magnetização em função da temperatura foram realizadas usando a opção VSM de um Quantum Design PPMS, na faixa de temperatura de 3 - 300 K sob um campo magnético estático de 1 kOe. Todos os compostos foram envolvidos em fita de politetrafluoroetileno e prensados na forma de pelet antes da coleta de dados. Os dados foram corrigidos a partir da contribuição diamagnética da amostra e do suporte. As massas utilizadas nas medidas dos compostos *cis*-[Co(L1)₂(OH₂)₄] e *cis*-[Fe(L1)₂(OH₂)₄] foram 11,2 mg e 12,7 mg, respectivamente.

4.10 Espectroscopia Mössbauer

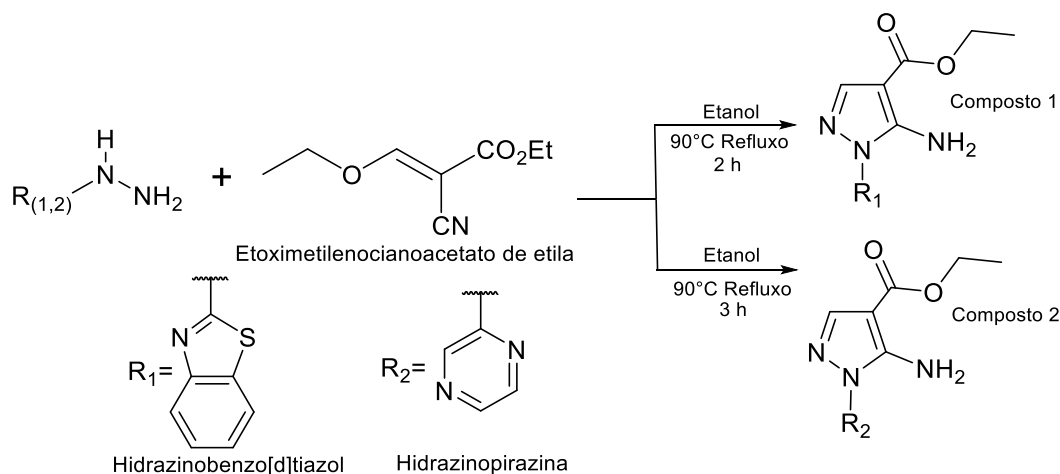
A medida de espectroscopia Mössbauer (^{57}Fe) do composto *cis*- $[\text{Fe}(\text{L}1)_2(\text{OH}_2)_4]$ foi realizada no Laboratório de Espectroscopia Mössbauer no Instituto de Física da UFF e foi obtida em colaboração com o professor Dalber Candela (IF-UFF). Para a coleta dos dados a medida foi realizada no intervalo de temperatura entre 3 – 300 K, utilizando uma fonte de Co-57 em uma matriz de Rh movendo-se em modo sinusoidal. Para as medidas em baixas temperaturas, a amostra foi colocada em um criostato JANIS e a fonte foi mantida à temperatura ambiente. Os valores do desvio isomérico (δ) são dados em relação ao ferro metálico.

4.11 Estudo de inibição da enzima acetilcolinesterase

Os ensaios de inibição da atividade da enzima acetilcolinesterase foram realizados pela aluna Sabrina Coelho orientada pela professora Cristiane Cardoso (IQ-UFRRJ). A fração enriquecida da acetilcolinesterase foi preparada através de cérebros de camundongos homogeneizados em 5 volumes de água destilada (em um triturador de tecidos Potter-Elvehjem). O homogeneizado foi centrifugado a 20 rpm por 60 minutos em uma temperatura de 4 °C. O sobrenadante foi descartado e o decantado foi adicionado a 2 volumes de Triton X-100 1% formando uma nova suspensão. Esta suspensão foi agitada por 30 minutos em temperatura ambiente e posteriormente centrifugada por 90 minutos a 4 °C. Então, o decantado foi descartado e o sobrenadante foi utilizado como fração enriquecida da acetilcolinesterase (CUNHA BASTOS, CUNHA BASTOS, *et al.*, 1991). A atividade da enzima acetilcolinesterase frente aos complexos da família *cis*- $[\text{M}(\text{L}1)_2(\text{OH}_2)_4]$ ($\text{M} = \text{Fe}^{\text{II}}$, Co^{II} e Ni^{II}) foi determinada usando o método de Ellman modificado em um leitor de microplacas ELISA. Os complexos foram solubilizados em uma mistura de água/dimetilsulfóxido (9:1 em 1 mL) e depois diluídos em uma solução tampão de fosfato até atingirem as concentrações de ensaio. A mistura do ensaio continha 63 μL de tampão fosfato (0,10 mol L^{-1} , pH 7.5), 100 μL de 5,5'-ditio-bis-2-nitrobenzoato (DTNB) 0,70 mol L^{-1} , 25 μL do extrato da enzima (0.2 U/mL) e 22 μL de inibidor (concentração final: 10 $\mu\text{mol L}^{-1}$). A mistura foi incubada por 10 minutos a temperatura ambiente. Em seguida, 10 μL de substrato (iodeto de acetilcolina, 0,33 mmol L^{-1}) foi adicionada e a mudança da absorvância foi medida a 412 nm por 1 minuto. Todos os experimentos foram realizados em um aparelho Thermo Scientific Multiskan Go em triplicata (ELLMAN, COURTNEY, *et al.*, 1961).

4.12 Sínteses

4.12.1 Síntese dos compostos 5-amino-1-(benzo[d]tiazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxilato de etila (composto 1) e 5-amino-1-(pirazin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxilato de etila (composto 2)



Em um balão de fundo redondo adaptado em um condensador de refluxo contendo 20,0 mL de etanol absoluto foram solubilizados 0,500 g ($3 \cdot 10^{-3}$ mol) de 2-hidrazinobenzotiazol, à quente. Posteriormente, foram adicionados 0,460 g ($3 \cdot 10^{-3}$ mol) de etoximetilenociano acetato de etila ao balão. Em seguida, adaptou-se um condensador de refluxo. Após 2 h de refluxo, houve a formação de um precipitado branco no meio reacional e a cor da solução resultante era castanho escuro. A suspensão foi resfriada até temperatura ambiente e armazenada na geladeira por 24 h. Após este tempo, observou-se o aumento significativo do precipitado e, então, este foi filtrado a vácuo e lavado com etanol gelado e seco ao ar.

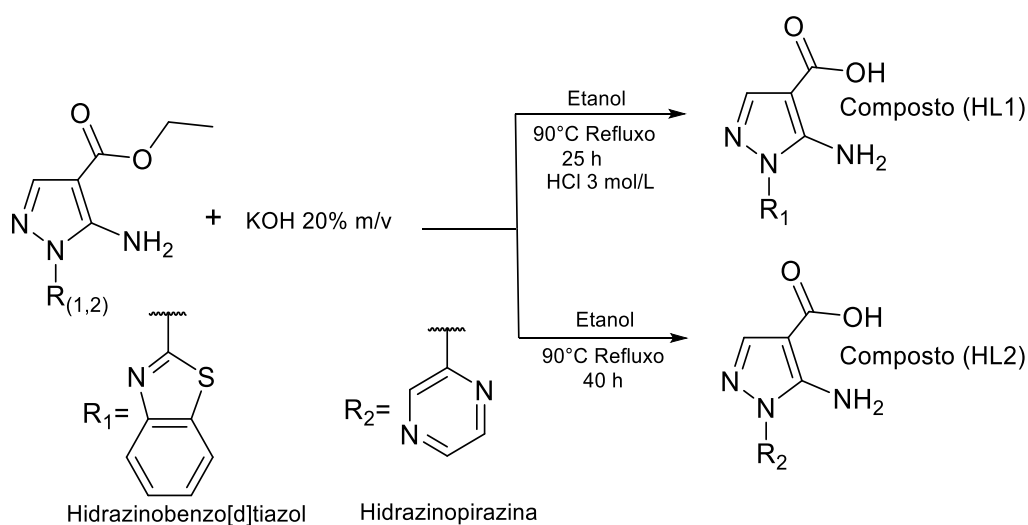
A síntese do composto 2 sucedeu-se solubilizando 1,00 g ($9,08 \cdot 10^{-3}$ mol) de hidrazinopirazina em 25,0 mL de etanol absoluto à quente em um balão de fundo redondo. Em seguida, foram adicionados 1,53 g ($9,08 \cdot 10^{-3}$ mol) de etoximetilenocianoacetato de etila ao balão reacional. A mistura reacional foi colocada em refluxo por 3 h. Após este tempo, a solução marrom resultante foi concentrada até um volume aproximado de 15 mL e armazenada na geladeira por 48 h. Após resfriamento, verificou-se a formação de um precipitado marrom escuro no meio reacional, que foi então filtrado e lavado com etanol gelado.

- Caracterização do composto 1: Rendimento (85%), ponto de fusão 167°C , sólido cristalino em forma de agulha de cor bege. Pico do íon molecular em 288 m/z. Infravermelho (ATR; ν em cm^{-1}): 3449 ($\nu\text{N-H}$); 3334 ($\nu\text{N-H}$); 3080 ($\nu\text{H-C}_{\text{sp}2}$); 2976 ($\nu\text{H-C}_{\text{sp}3}$); 2910 ($\nu\text{H-C}_{\text{sp}3}$);

1678 ($\nu_{\text{C=O}}$); 1600-1450 ($\nu_{\text{C=C}}$); 1550 ($\nu_{\text{C-N}}$). RMN- ^1H (400 MHz, dms o -d $_6$): δ 8,10 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H, H5); 7,95 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H, H8); 7,90 (s, 1H, H3); 7,66 (s, 2H, H4); 7,43 (dt, $J_1 = 7,4$ Hz, $J_2 = 1,2$ Hz, 1H, H6); 7,4 (dt, $J_1 = 7,4$ Hz, $J_2 = 1,2$ Hz, 1H, H7); 4,26 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H, H2); 1,31 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H, H1). RMN- ^{13}C (100 MHz, dms o -d $_6$): δ 163,13 (C=O, C3); 161,56 (C=N, C7); 151,06 (C-N, C6); 150,68 (C=C, C8); 143,98 (C-H, C5); 131,59 (C-S, C9); 127,33 (C-H, C12); 125,47 (C-H, C13); 122,74 (C-H, C11); 122,27 (C-H, C10); 95,12 (C=C, C4); 59,83 (C-H $_2$, C2); 14,90 (C-H $_3$, C1).

- Caracterização do composto 2: Rendimento (70%), ponto de fusão 132°C, sólido cristalino marrom escuro. Pico do íon molecular 233 m/z. Infravermelho (ATR; ν em cm^{-1}): 3459 ($\nu_{\text{N-H}}$); 3341 ($\nu_{\text{N-H}}$); 3059 ($\nu_{\text{H-C}_{\text{sp}2}}$); 2990 ($\nu_{\text{H-C}_{\text{sp}3}}$); 1681 ($\nu_{\text{C=O}}$); 1600-1450 ($\nu_{\text{C=C}}$); 1528 ($\nu_{\text{C-N}}$). RMN- ^1H (500 MHz, dms o -d $_6$): δ 9,15 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H, H7); 8,59 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H, H5); 8,53 (dd, $J_1 = 2,6$ Hz, $J_2 = 1,5$ Hz, 1H, H6); 7,86 (s, 1H, H3); 7,52 (s, 2H, H4); 4,24 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H, H2); 1,29 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H, H1). RMN- ^{13}C (125 MHz, dms o -d $_6$): δ 163,49 (C=O, C3); 152,30 (C-N, C6); 149,72 (C=C, C7); 142,65 (C-H, C8); 141,44 (C-H, C10); 141,40 (C-H, C9); 136,25 (C-H, C5); 94,91 (C=C, C4); 59,70 (C-H $_2$, C2); 14,95 (C-H $_3$, C1).

4.12.2 Síntese do ácido 5-amino-1-(benzo[d]tiazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico (HL1) e ácido 5-amino-1-(pirazin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico (HL2)



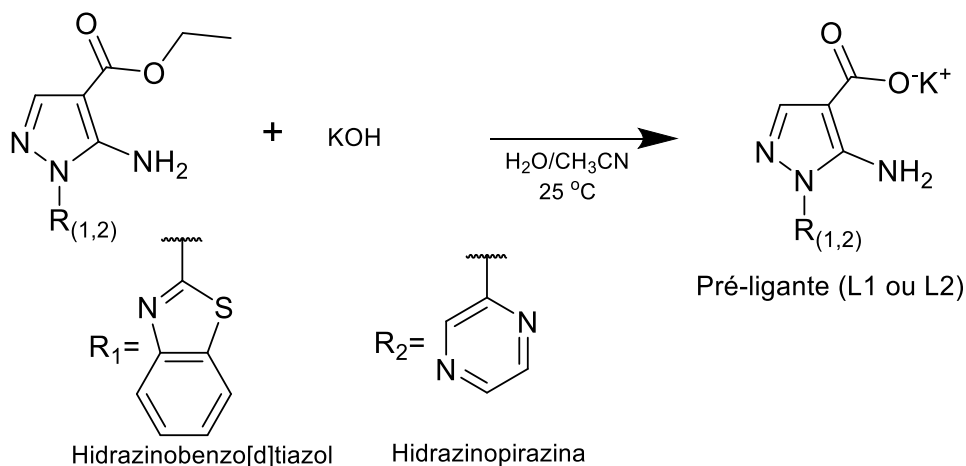
Para a hidrólise dos compostos **1** e **2** foi realizada uma adaptação do procedimento já reportado (ZIA-UR-REHMAN, ELSEGOOD, *et al.*, 2008). A massa de 0,864 g ($3,00 \cdot 10^{-3}$ mol) do composto **1** foi solubilizada em um balão de fundo redondo contendo 25,0 mL de etanol à

quente. Após a solubilização, acrescentou-se uma solução de 1,2 mL ($4,20 \cdot 10^{-3}$ mol) de KOH 20 % m/v. Em seguida, a solução permaneceu em refluxo por 25 h. Após o término da reação, observou-se uma suspensão branca que foi filtrada a vácuo. Então esta foi filtrada, o sólido foi transferido para um bécher e solubilizado em 20,0 mL água. Posteriormente, nesta solução, foi adicionada uma solução aquosa de HCl 3,00 mol/L até pH 2. A medida em que ocorreu a adição da solução de ácido clorídrico, verificou-se a formação de um precipitado branco. Este foi filtrado a vácuo, lavado com água gelada e seco ao ar.

A hidrólise do composto **2** foi realizada a partir da solubilização de 0,456 g ($1,95 \cdot 10^{-3}$ mol) em 20,0 mL de etanol à quente. Em seguida, foram adicionados 0,70 mL ($2,50 \cdot 10^{-3}$ mol) de uma solução KOH 20 % m/v. Após 44 h em refluxo, ocorreu a formação de um precipitado marrom claro. Após a filtração, o sólido obtido foi solubilizado em 20,0 mL de água. Em seguida, adicionou-se uma solução aquosa de HCl 3,00 mol L⁻¹ até pH 2. O precipitado formado foi filtrado, lavado com etanol gelado e seco ao ar.

- Caracterização do composto HL1: Rendimento (67%), sólido rosa, ponto de fusão 250°C. Pico de maior razão massa carga do espectro 216 m/z. Infravermelho (ATR; ν em cm⁻¹): 3453 (ν N-H); 3309 (ν N-H); 3059 (ν H-C_{sp2}); 1651 (ν C=O); 1595-1433 (ν C=C/C=N); 1543 (ν C-N); 3088–2555 (ν O-H). RMN-¹H (400 MHz, dmsO-d₆): δ 12,36 (s, 1H, H1); 8,09 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H, H7); 7,94 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H, H4); 7,87 (s, 1H, H2) 7,56 (m, 3H, H3 e H6); 7,43 (s, 1H, H5).
- Caracterização do composto HL2: Rendimento (60%), sólido marrom, ponto de fusão 230°C. Pico de maior razão massa carga do espectro 161 m/z. Infravermelho (ATR; ν em cm⁻¹): 3459 (ν N-H); 3341 (ν N-H); 3059 (ν H-C_{sp2}); 1652 (ν C=O), 1578-1433 (ν C=C); 1543 (ν C-N); 3088–2555 (ν O-H). RMN-¹H (125 MHz, mso-d₆): δ 12,26 (s, 1H, H1); 9,15 (s, 1H, H4); 8,58 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H, H6); 8,53 (s, 1H, H5); 7,83 (s, 1H, H2); 7,46 (s, 2H, H3).

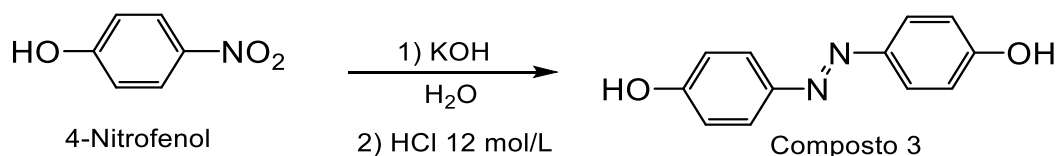
4.12.3 Síntese do pré-ligante 5-amino-1-(benzo[d]tiazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxilato de potássio (L1) e 5-amino-1-(pirazin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxilato de potássio (L2)



Em um bécher de 100 mL contendo 30,0 mL de água destilada, adicionou-se 1,15 g (3.10^{-3} mol) de HL1 sob agitação, levando-se a formação de uma suspensão branca. Paralelamente, uma quantidade estequiométrica de 0,168 g (3.10^{-3} mol) de KOH foi solubilizada em 3,00 mL de água destilada, que foi lentamente adicionada ao bécher contendo a suspensão de HL1. Ao ocorrer a adição da solução alcalina, notou-se o desaparecimento da suspensão branca, formando o sal correspondente. Em seguida, a solução foi concentrada sob pressão reduzida. A esta solução concentrada, adicionaram-se 30,0 mL de acetonitrila levando a formação de um precipitado bege. A solução permaneceu em repouso por 30 minutos em temperatura ambiente. Após este tempo, filtrou-se a solução e o precipitado bege foi lavado com acetonitrila gelada, seco em dessecador e armazenado. A síntese do L2 (marrom claro), procedeu-se da mesma forma que o realizado para o pré-ligante L1, entretanto, partiu-se de 0,400 g ($2,09.10^{-3}$ mol) do HL2.

- Caracterização do pré-ligante L1: Rendimento (85%), sólido bege, ponto de fusão 280°C . Infravermelho (ATR; ν em cm^{-1}): 3453 ($\nu\text{N-H}$); 3309 ($\nu\text{N-H}$); 3059 ($\nu\text{H-C}_{\text{sp}2}$); 1651 ($\nu\text{C=O}$); 1595-1433 ($\nu\text{C=C/C=N}$); 1543 ($\nu\text{C-N}$); 3088–2555 ($\nu\text{O-H}$).
- Caracterização para o pré-ligante L2: Rendimento (90%), sólido marrom claro, ponto de fusão 290°C . Infravermelho (ATR; ν em cm^{-1}): 3453 ($\nu\text{N-H}$); 3309 ($\nu\text{N-H}$); 3059 ($\nu\text{H-C}_{\text{sp}2}$); 1651 ($\nu\text{C=O}$); 1595-1433 ($\nu\text{C=C/C=N}$); 1543 ($\nu\text{C-N}$); 3088–2555 ($\nu\text{O-H}$).

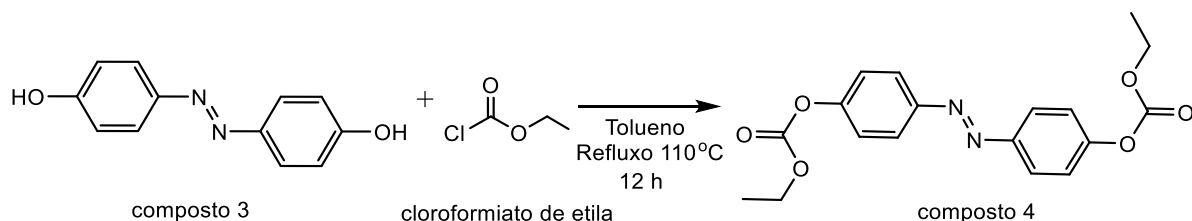
4.12.4 Síntese do composto 4-4'-dihidroiazobenzeno (composto 3)



O procedimento para a síntese do composto **3** foi realizado de acordo como reportado pela literatura (CHAKRABORTY, RAJPUT e DESIRAJU, 2014). 25,0g (0,446 mol) de KOH foi solubilizado em 10,0 mL de água em um béquer de 250 mL. Esta solução foi aquecida até 120 °C. Em seguida, foram adicionados 5,00 g (0,036 mol) de 4-nitrofenol na solução alcalina. A reação permaneceu em agitação a 120 °C por uma hora. Posteriormente, a mistura reacional foi aquecida gradativamente até 200°C. Nesta temperatura, a cor da suspensão era marrom escura e ocorreu desprendimento de gás. A reação foi resfriada até temperatura ambiente e o sólido formado foi ressolubilizado em 50,0 mL de água. A solução aquosa foi acidificada com HCl 12 mol/L até pH 3, levando a precipitação de um sólido laranja. Esta suspensão foi filtrada e o precipitado foi recristalizado em 70,0 mL de uma mistura de etanol:água (2:1).

- Caracterização do composto **3**: Rendimento (67%), sólido marrom cristalino, ponto de fusão 217°C. Íon molecular 214 m/z. Infravermelho (ATR; ν em cm^{-1}): 3301 ($\nu_{\text{O-H}}$); 3086 ($\nu_{\text{H-C}_{\text{sp}2}}$); 1589-1475 ($\nu_{\text{C=C}}$); 1247 ($\nu_{\text{N=N}}$). RMN-¹H (500 MHz, dms_o-d₆): δ 10,15 (s, 2H, H1); 7,73 (d, $J = 8,8$ Hz, 4H, H2); 6,92 (d, $J = 8,8$ Hz, 4H, H3). RMN-¹³C (125 MHz, dms_o-d₆): δ 160,55 (C=O, C1); 145,73 (C-N, C2); 124,64 (C-H, C3); 116,26 (C-H, C4).

4.12.5 Síntese do (E)-diazonio-1,2-diilbis(4,1-fenileno)dietilbis(carbonato) (composto 4)

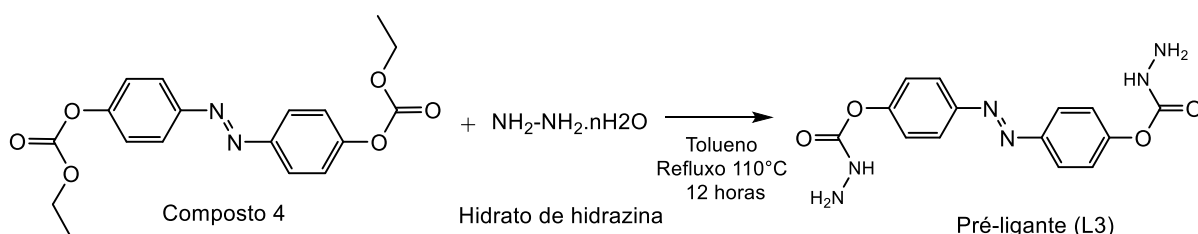


Em um balão de fundo redondo (500 mL) contendo 200 mL de tolueno quente, foram adicionados 1,5 g ($7,02 \cdot 10^{-3}$ mol) do composto **3** e 9,75 mL ($7,02 \cdot 10^{-2}$ mol) de trietilamina. A solução permaneceu em agitação por 30 minutos. Paralelamente, o volume de 2,65 mL ($2,8 \cdot 10^{-2}$

² mol) de cloroformiato de etila foi diluído previamente em 10,0 mL de tolueno e adicionado na solução ao balão reacional gota a gota. Em seguida, deixou-se a solução sob refluxo por 24 h. Após o término do tempo reacional, o precipitado formado foi filtrado, seco e armazenado. A solução filtrada foi concentrada sob pressão reduzida em um evaporador rotatório até a secura. Após seco, o sólido laranja formado foi recristalizado em uma mistura de etanol/H₂O.

- Caracterização do composto 4: Rendimento (75%), sólido amarelo amorfo, ponto de fusão 85°C. Pico do íon molecular 358 m/z. Infravermelho (ATR; ν em cm^{-1}): 2994 ($\nu\text{C-H}_2$); 2920 ($\nu\text{C-H}_2$); 1747 ($\nu\text{C=O}$); 1593-1494 ($\nu\text{C=C}$); 1543 ($\nu\text{C-N}$); 1275 ($\nu\text{C-O}$). RMN-¹H (500 MHz, dms_o-d₆): δ 7,97 (d, $J = 8,6$ Hz, 4H, H₂); 7,49 (d, $J = 8,6$ Hz, 4H, H₁); 4,30 (q, $J = 7,0$ Hz, 4H, H₃); 1,32 (t, $J = 7,0$ Hz, 6H, H₄). RMN-¹³C (125 MHz, dms_o-d₆): δ 150,05 (C=O, C₃); 153,05 (C-O, C₄); 150,05 (C-N, C₇); 124,41 (C-H, C₅); 122,90 (C-H, C₆); 65,41 (C-H₂, C₂); 14,44 (C-H₃, C₁).

4.12.6 Síntese do composto (*E*)-diazeno-1,2-diilbis(4,1-fenileno)bis(hidrazinecarboxilato) pré-ligante (L3)

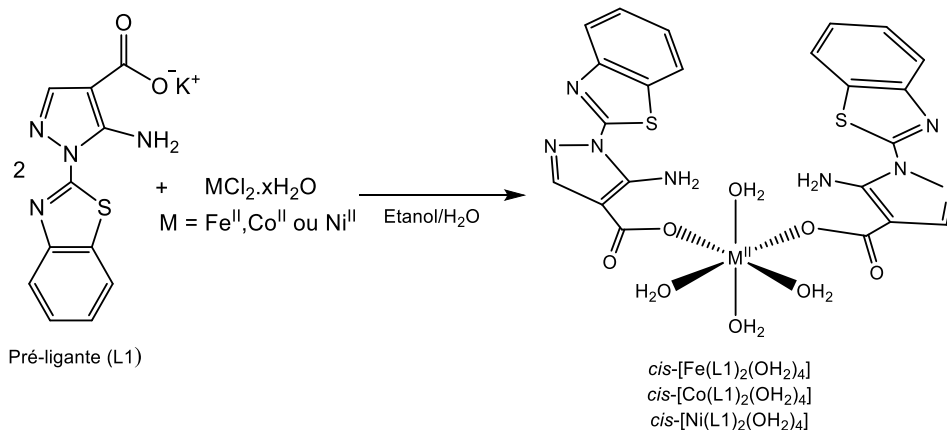


Em um balão de fundo redondo (250 mL) contendo 100,0 mL de tolueno foram solubilizados 0,200g ($5,58 \cdot 10^{-4}$ mol) do composto 4. Após a completa solubilização foram adicionados 0,544g ($4,46 \cdot 10^{-3}$ mol) de hidrato de hidrazina. Em seguida, adaptou-se um condensador de bolas e a solução permaneceu em refluxo por 12 h. Após o término do tempo reacional, a reação foi transferida à quente para um bécher e armazenada na geladeira. Após 24 h, formaram-se cristais amarelos claros que foram isolados por filtração.

- Caracterização do pré-ligante L3: Rendimento (75%), sólido amarelo pálido cristalino, ponto de fusão 145 °C. Infravermelho (ATR; ν em cm^{-1}): 3338 – 3278 ($\nu\text{N-H}_2$); 3174 ($\nu\text{N-H}$); 3278 ($\nu\text{C-H}_2$); 1612 ($\nu\text{C=O}$), 1593-1494 ($\nu\text{C=C}$); 1543 ($\nu\text{C-N}$); 1250 ($\nu\text{C-O}$). RMN-¹H (500 MHz, dms_o-d₆): δ 8,36 (s, 2H, H₃); 6,48 (d, $J = 8,6$ Hz, 4H, H₂); 6,42 (d, $J = 8,6$

Hz, 4H, H1); 4,38 (s, 4H, H4). RMN-¹³C (125 MHz, dmsO-d₆): δ 115,99 (C=O, C3); 148,68 (C-O, C4); 115,68 (C-H₂, C2); 141,13 (C-H₃, C1).

4.12.7 Síntese dos complexos *cis*-tetraaquadi(5-amino-1-(benzotiazol-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxilato)metal(II) *cis*-[M(L1)₂(OH₂)₄] (M = Fe^{II}, Co^{II} e Ni^{II})



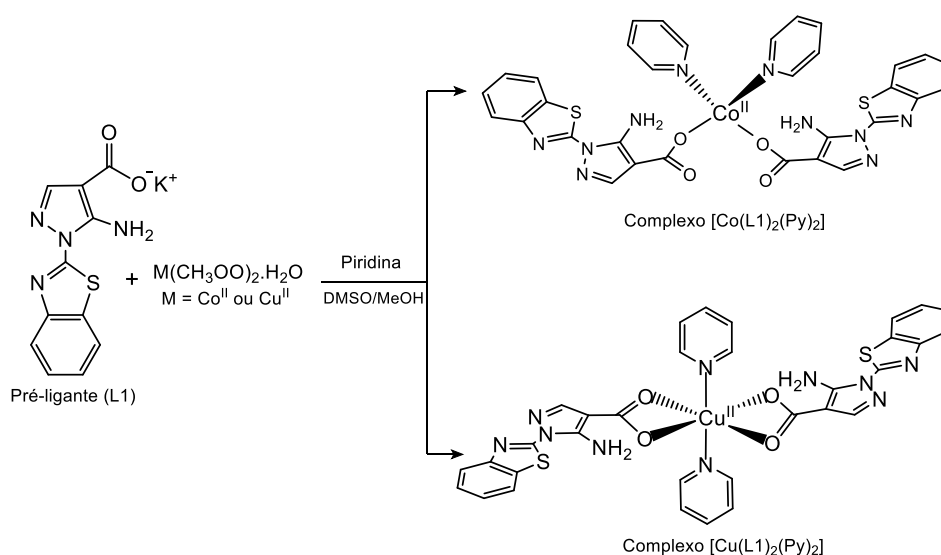
Foram solubilizados $7,5 \cdot 10^{-5}$ mol de $MCl_2 \cdot nH_2O$ (0,015 g $FeCl_2 \cdot 4H_2O$, 0,009 g de $CoCl_2$ ou 0,0015 g $NiCl_2 \cdot 4H_2O$) em 5,0 mL de água. Posteriormente, o tubo de ensaio foi mantido em repouso com uma inclinação de aproximadamente 45°. Paralelamente, foi preparada 5,0 mL de uma mistura de etanol/ H_2O (1:1) e, lentamente, com pipeta Pasteur, este volume foi adicionado ao tubo de ensaio que já continha o sal de metal solubilizado. Ao ocorrer a adição desta solução, observou-se a formação de duas fases. Paralelamente, 0,044 g ($1,5 \cdot 10^{-4}$ mol) de pré-ligante L1 foi solubilizado em 5,0 mL de uma mistura etanol/ H_2O (2:1) e, então, esta foi adicionada ao tubo de forma a criar uma terceira fase reacional. Em média, após 6 dias, monocristais amarelados, rosados e um sólido verde pálido formaram-se nas reações contendo $FeCl_2 \cdot 4H_2O$, $CoCl_2$ e $NiCl_2 \cdot 4H_2O$, respectivamente. Estes foram isolados por filtração e foram lavados com etanol.

- Caracterização do complexo *cis*-[Fe(L1)₂(OH₂)₄]: Rendimento da síntese de (30%). Monocristais amarelados em forma de agulha. Ponto de fusão acima de 300 °C. Infravermelho (ATR; ν em cm^{-1}): 3336 (ν_{N-H}); 3327 (ν_{N-H}); 3056 ($\nu_{H-C_{sp^2}}$); 1609 ($\nu_{C=O}$); 1435 ($\nu_{C=O}$); 1600-1433 ($\nu_{C=C/C=N}$); 3345 (ν_{O-H}). Fórmula molecular calculada $C_{22}H_{22}FeN_8O_8S_2$: C (40,87%); H (3,43%); N (17,33%). Análise elementar (CHN): C (40,25%); H (3,38%); N (16,90%).
- Caracterização do complexo *cis*-[Co(L1)₂(OH₂)₄]: Rendimento (56%). Monocristais rosas em forma de agulha. Ponto de fusão acima de 300 °C. Infravermelho (ATR; ν em cm^{-1}

¹): 3336 (ν N-H₂); 3327 (ν N-H₂); 3056 (ν H-C_{sp2}); 1609 (ν C=O); 1435 (ν C=O); 1600-1433 (ν C=C/C=N); 3345 (ν O-H). Fórmula molecular calculada C₂₂H₂₂CoN₈O₈S₂: C (40,68%); H (3,41%); N (17,25%). Análise elementar (CHN): C (40,34%); H (3,38%); N (16,98%).

- Caracterização do complexo *cis*-[Ni(L1)₂(OH₂)₄]: Rendimento (60%). Sólido cristalino verde pálido. Ponto de fusão acima de 300 °C. Monocristais rosas em forma de agulha. Infravermelho (ATR; ν em cm⁻¹): 3347 (ν N-H₂); 3327 (ν N-H₂); 3056 (ν H-C_{sp2}); 1609 (ν C=O); 1417 (ν C=O); 1600-1433 (ν C=C/C=N); 3445 (ν O-H). Fórmula molecular calculada C₂₂H₂₂NiN₈O₈S₂.2H₂O: C (38,55%); H (3,82%); N (16,35%). Análise elementar (CHN): C (38,64); H (3,57); N (16,13%).

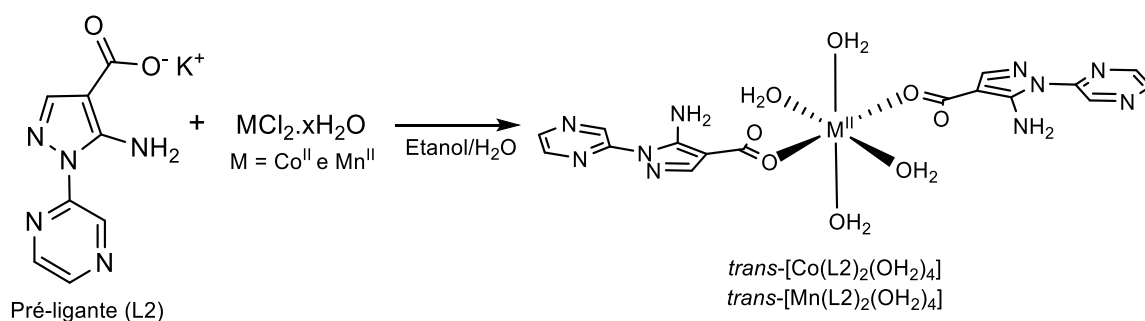
4.12.8 Compostos de coordenação di(5-amino-1-(benzotiazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxilato)dipiridinametálico(II) [M(L1)₂(Py)₂] onde (M= Co^{II} e Cu^{II})



Em um bécher de 25 mL foram solubilizados 0,186 g ($7,5 \cdot 10^{-4}$ mol) de Co(CH₃COO)₂.2H₂O ou 0,150 g ($7,5 \cdot 10^{-4}$ mol) Cu(CH₃COO)₂.2H₂O em 15,0 mL de metanol. Paralelamente, em outro bécher foram solubilizados 0,220 g ($7,5 \cdot 10^{-4}$ mol) de pré-ligante L1 em 25,0 mL de dimetilsulfóxido. A solução contendo o sal de metal foi adicionada na solução contendo o ligante de forma a criar duas fases. A mistura reacional foi colocada em um recipiente fechado contendo 5,0 mL de piridina. Após 4 dias, formaram-se monocristais de cor violeta ou azul nas reações contendo os sais de metais Co(CH₃COO)₂.2H₂O ou Cu(CH₃COO)₂.2H₂O, respectivamente. Os monocristais foram isolados por filtração e foram lavados com etanol.

- Caracterização do complexo $[\text{Co}(\text{L1})_2(\text{Py})_2]$: Rendimento (55%), monocristal roxo, ponto de fusão acima de 300 °C. Infravermelho (ATR; ν em cm^{-1}): 3407 ($\nu\text{N-H}$); 3297 ($\nu\text{N-H}$); 3062 ($\nu\text{H-C}_{\text{sp}2}$); 1614 ($\nu\text{C=O}$); 1421 ($\nu\text{C=O}$); 1600-1486 ($\nu\text{C=C/C=N}$); M-L(~ 322). Fórmula molecular calculada $\text{CoC}_{32}\text{H}_{24}\text{N}_{10}\text{O}_4\text{S}_2$: C (52,44%), H (3,28%), N (19,03%). Experimental: C (51,96%), H (3,13%), N (18,84%).
- Caracterização do complexo $[\text{Cu}(\text{L1})_2(\text{Py})_2]$: Rendimento (60%), monocristal azul. Infravermelho (ATR; ν em cm^{-1}): 3383 ($\nu\text{N-H}$); 3275 ($\nu\text{N-H}$); 3059 ($\nu\text{H-C}_{\text{sp}2}$); 1606 ($\nu\text{C=O}$); 1422 ($\nu\text{C=O}$); 1545-1486 ($\nu\text{C=C/C=N}$); 1543 ($\nu\text{C-N}$); M-L(~ 322). Fórmula molecular calculada $\text{CuC}_{32}\text{H}_{24}\text{N}_{10}\text{O}_4\text{S}_2$: C (51,91%); H (3,26%); N (18,92%). Experimental: C (51,35%); H (3,28%); N (18,22%).

4.12.9 Síntese dos complexos *trans*-tetraaquadi[5-amino-1-(pirazin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxilato]metal(II) *trans*- $[\text{M}(\text{L2})_2(\text{OH}_2)_4]$ onde (M = Co^{II} e Mn^{II})



Nestas sínteses, 0,0080 g de CoCl_2 ($1,23 \cdot 10^{-5}$ mol) ou 0,0015 g de $\text{MnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ($1,23 \cdot 10^{-5}$ mol) foi solubilizado em 5,0 mL de água destilada. Cada solução foi adicionada a um tubo em um suporte fixo de forma a mantê-lo em repouso. Posteriormente, foi preparada 5,00 mL de uma mistura de etanol/ H_2O (1:1) e, lentamente, com pipeta Pasteur, este volume foi adicionado a cada um dos respectivos tubos com os sais metálicos. Ao ocorrer a adição desta mistura de etanol/ H_2O (1:1), observou-se a formação de duas fases. Em seguida, 0,044 g ($1,5 \cdot 10^{-4}$ mol) do pré-ligante L2 foi solubilizado em 5,00 mL de etanol/ H_2O (2:1) e esta solução foi adicionada lentamente aos tubos, formando uma terceira fase. Após 10 dias, monocristais foram formados em ambas as soluções, estes foram isolados por diferença de densidade e posteriormente lavados com etanol.

- Caracterização do complexo *trans*- $[\text{Co}(\text{L2})_2(\text{OH}_2)_4]$: Rendimento (45%). Monocristal rosa de forma retangular. Ponto de fusão acima de 300 °C. Infravermelho (ATR; ν em cm^{-1}

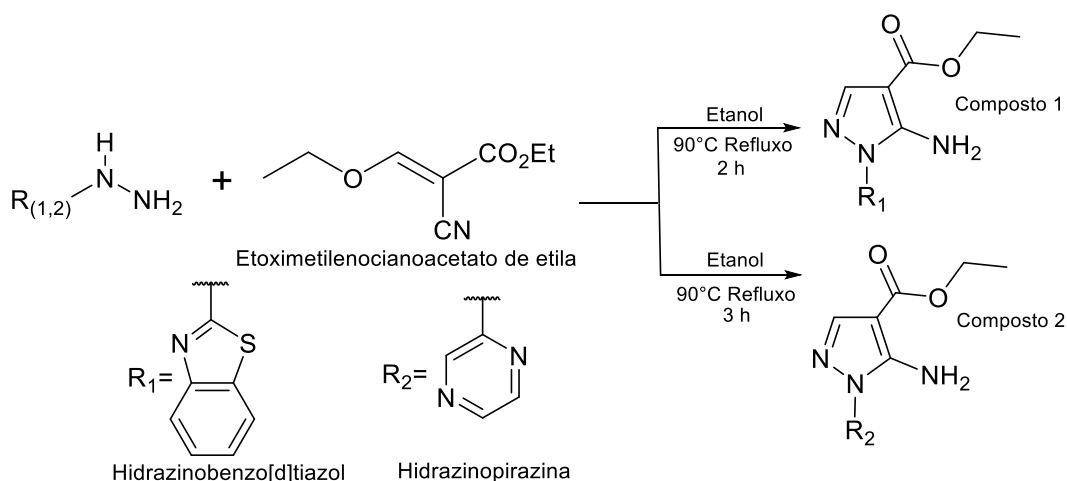
¹): 3451 (ν N-H); 3338 (ν N-H); 3059 (ν H-C_{sp2}); 1651 (ν C=O); 1582-1443 (ν C=C/C=N); 3167 (ν O-H). Fórmula molecular calculada CoC₁₆H₂₀N₁₀O₈: C (35,63%); H (3,73%); N (25,97%). Experimental: C (35,60%); H (3,55%); N (25,73%).

- Caracterização para o complexo *trans*-[Mn(L2)₂(OH₂)₄]: Rendimento (35%). Monocristal amarelo claro de forma retangular. Ponto de fusão acima de 300 °C. Infravermelho (ATR; ν em cm⁻¹): 3454 (ν N-H); 3338 (ν N-H); 3070 (ν H-C_{sp2}); 1611 (ν C=O); 1440 (ν C=O); 1595-1433 (ν C=C/C=N); 1543 (ν C-N); 3149 (ν O-H). Fórmula molecular calculada MnC₁₆H₂₀N₁₀O₈: C (35,89%); H (3,76%); N (26,16%). Experimental: C (35,85%); H (3,50%); N (26,13%).

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 Síntese e caracterização dos compostos 1 e 2

A síntese dos compostos 1 e 2 consiste da primeira etapa reacional para a obtenção dos pré-ligantes L1 e L2. Esta etapa trata-se na formação de um núcleo pirazólico, reagindo o 2-hidrazinobenzo[*d*]tiazol ou hidrazinopirazina com etoximetilenociano acetato de etila, formando o etil-5-amino-1-(benzo[*d*]tiazol-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxilato (composto 1) e o 5-amino-1-(pirazin-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxilato de etila (composto 2). O **Esquema 10** mostra a rota reacional para estes compostos. A reação foi realizada em etanol absoluto utilizando refluxo e a proporção dos reagentes utilizados foi estequiométrica. Em ambas as sínteses, o produto precipitou na forma de sólido cristalino e foi isolado por filtração. Os produtos de interesse foram purificados através de recristalização ou lavagem com etanol gelado.



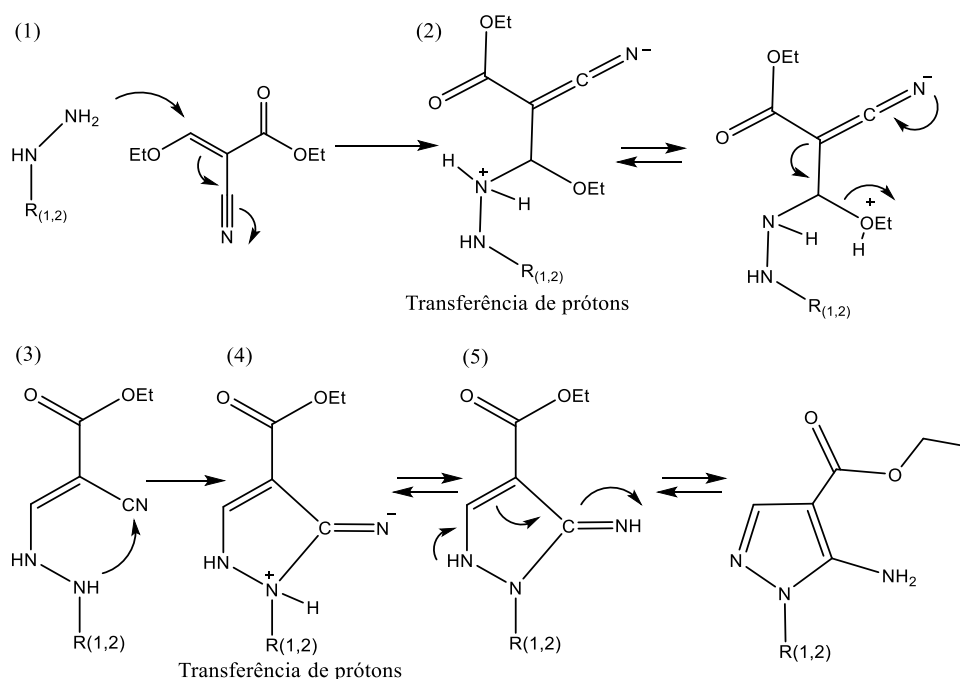
Esquema 10 - Rota reacional para a síntese dos compostos 1 e 2.

Os compostos 1 e 2 foram caracterizados por ponto de fusão, espectroscopia de absorção na região do infravermelho, ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN-¹H), ressonância magnética nuclear de carbono (RMN-¹³C) e cromatografia gasosa acoplada a um espectrômetro de massas (CG-EM). O composto 2 ainda foi analisado por difração de raios X por monocristal.

O rendimento reacional do composto 1 foi de 85% e o ponto de fusão deste é 167 °C. O rendimento reacional para a síntese do composto 2 foi de 70% e o ponto de fusão medido para este foi 132 °C. Através da espectrometria de CG-EM pode-se confirmar os picos dos íons moleculares para o composto 1 em 288 m/z e para o composto 2 em 233 m/z. Os cromatogramas e espectros de fragmentação para cada composto encontram-se no APÊNDICE B (páginas 154 e 155).

O

Esquema 11 mostra a proposta mecanística para a formação de ambos os compostos, supondo-se que no passo (1), ocorre o ataque nucleofílico dos pares de elétrons livres de cada respectiva hidrazina na dupla ligação, de caráter eletrofílico do composto etoximetilenociano acetato de etila. Em (2), ocorre uma transferência de prótons, deixando a etoxila com carga formal positiva. Em seguida, o nitrogênio do grupamento ciano com hibridização sp^2 tende a se reestruturar para ficar com hibridização sp eliminando o grupamento etoxila. No passo (3) ocorre um ataque nucleofílico intramolecular entre o nitrogênio e o carbono do grupamento ciano, levando então, a formação do núcleo pirazólico. No passo (4) ocorre uma transferência de prótons entre o nitrogênio pirrólico e o nitrogênio que antes pertencia ao grupamento ciano. Em seguida, há um rearranjo intramolecular e uma nova transferência de prótons para a formação dos compostos 1 ou 2.



Esquema 11 - Proposta mecanística para formação do núcleo pirazólico.

5.1.1 Caracterização espectroscópica por infravermelho para os compostos 1 e 2

A **Tabela 1** mostra os dados coletados das principais vibrações na região do infravermelho para os compostos 1 e 2. Os espectros de infravermelho para ambos os compostos estão mostrados no caderno de espectros no APÊNDICE B (páginas 142 e 145).

Tabela 1 - Principais absorções na região do infravermelho dos compostos 1 e 2.

| Atribuições (ν = estiramento cm^{-1}) | Composto 1 | Composto 2 |
|---|-------------------|-------------------|
| ν N-H amina primária | 3455 e 3339 | 3460 e 3341 |
| ν C-H em alifáticos | 2910 | 2978 |
| ν C-H em carbono sp^2 | 3083 | 3049 |
| ν C=C e C=N em aromáticos | 1601-1400 | 1577-1400 |
| ν C=O de carbonila | 1677 | 1681 |
| ν C-O | 1469 | 1451 |

No espectro de infravermelho foi observado os principais grupamentos funcionais para os compostos 1 e 2. Na região de maior número de onda, foi possível verificar que as bandas em 3455 e 3339 cm^{-1} são oriundas das deformações axiais simétricas e assimétricas do grupamento amino presentes no composto 1. Estas mesmas vibrações foram observadas em 3460 e 3341 cm^{-1} no composto 2. Os sistemas descritos por Hergold-Brundic e colaboradores possuem núcleos pirazólicos substituídos por grupamentos amino que absorvem energia em números de ondas semelhantes (HERGOLD-BRUNDIC, KAITNER e KAMENAR, 1991).

As deformações axiais simétricas e assimétricas dos átomos de hidrogênio alifáticos pertencentes ao grupamento etila nos compostos 1 e 2, foram observados próximos a 2950 cm^{-1} , enquanto as vibrações dos átomos de hidrogênio aromáticos foram observadas próximas a 3083 cm^{-1} . Estas atribuições estão condizentes com o relatado pela literatura. A região que comprova o esqueleto aromático (C=C e C=N) nos compostos 1 e 2 pode ser definida pelas bandas na proximidades entre 1400 e 1600 cm^{-1} nos compostos 1 e 2 (KRISHNAKUMARA, JAYAMANIB e MATHAMMAL, 2011).

O estiramento simétrico referente a vibração C-O foi observado em 1469 e 1451 cm^{-1} para os compostos 1 e 2, respectivamente. A deformação axial simétrica da carbonila pode ser observada como uma banda aguda e intensa em 1677 cm^{-1} no composto 1 e em 1681 cm^{-1} para o composto 2. Esta vibração foi observada em um intervalo menor que o esperado para carbonila de ésteres ($\sim 1720 \text{ cm}^{-1}$). Isto pode ser explicado por dois motivos, a saber: 1) a ressonância dos elétrons do grupamento amino que doam densidade eletrônica para a carbonila por conjugação, 2) uma possível ligação de hidrogênio que forma um anel de seis membros estável, que pode ocorrer entre o hidrogênio da amina e a carbonila. O efeito líquido desses fenômenos é a vibração em um menor número de onda para este grupamento (PAVIA, LAMPMAN, *et al.*).

5.1.2 Caracterização espectroscópica por Ressonância Magnética Nuclear de ^1H para os compostos 1 e 2

A Tabela 2 mostra os dados de ressonância magnética nuclear de RMN- ^1H para o composto 1 e para o composto 2. A **Figura 14** mostra a numeração dada para cada hidrogênio em seu respectivo ambiente químico. Os espectros obtidos e interpretados estão mostrados no caderno de espectros no APÊNDICE B (páginas 148 e 149). As multiplicidades e integrações estão condizentes com a estrutura proposta para as moléculas.

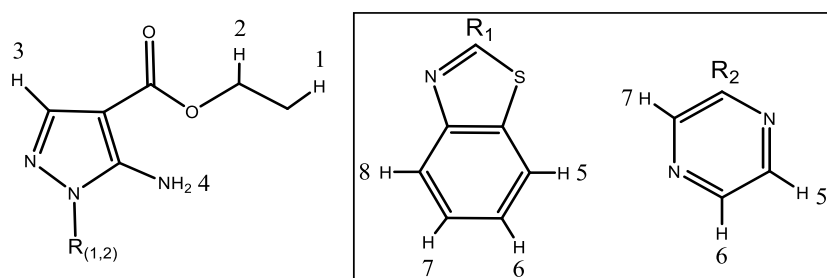


Figura 14 - Estruturas para os compostos 1 e 2 onde a numeração dos átomos de hidrogênio segue a mesma numeração da tabela 2.

Tabela 2 - Tabela referente aos espectros de RMN- ^1H (400 ou 500 MHz, dms o - d_6) para os compostos 1 e 2. Legenda: δ ^1H = deslocamento em ppm, m= multiplicidade, J = acoplamento em Hertz.

| Nº do H | Composto 1 (R ₁) | Composto 2 (R ₂) |
|-----------|---|---|
| | δ ^1H (m; J (Hz); integração) | δ ^1H (m; J (Hz); integração) |
| H1 | 1,31 (t; J = 7,1; 3H) | 1,29 (t; J = 7,1; 3H) |
| H2 | 4,26 (q; J = 7,1; 2H) | 4,24 (q; J = 7,1; 2H) |
| H3 | 7,90 (s; 1H) | 7,86 (s; 1H) |
| H4 | 7,66 (s; 2H) | 7,52 (s; 2H) |
| H5 | 8,10 (d; J = 8,0; 1H) | 8,59 (d; J = 2,6 ; 1H) |
| H6 | 7,43 (dt; J_1 = 7,4; J_2 =1,2; 1H) | 8,53 (dd; J_1 = 2,6; J_2 = 1,2 ; 1H) |
| H7 | 7,54 (dt; J_1 = 7,4; J_2 =1,2; 1H) | 9,15 (d; J = 1,2; 1H) |
| H8 | 7,95 (d; J_1 = 7,8) | - |

Através dos dados agrupados na **Tabela 2** verificou-se que o tripleto em campo alto, na região de δ 1,31 e 1,29 ppm com integração relativa para três hidrogênios são referentes aos átomos de hidrogênio da metila (H1) em ambos os compostos 1 e 2, respectivamente. O quarteto em δ 4,26 e 4,24 ppm com integração relativa para dois hidrogênios é caracterizado pelos átomos de hidrogênio metilênicos (H2). O deslocamento químico e o acoplamento dos átomos de hidrogênio referentes a estes sinais estão condizentes com o esperado, e corroboram com dados reportados por Abd-Allah Zordok (ABD-ALLAH ZORDOK, ATIA, *et al.*, 2017).

Os sinais de campo baixo entre δ 7,52 e 9,11 ppm são característicos da região de anel aromático. Este deslocamento ocorre devido a anisotropia do anel aromático em relação ao campo magnético aplicado, que desblinda os átomos de hidrogênio externos aos núcleos aromáticos (PAVIA, 2014). O sinal relativo ao átomo de hidrogênio do núcleo pirazólico (H3) foi observado como um singlete em δ 7,90 e 7,86 ppm para os compostos 1 e 2, respectivamente. A amina aromática do núcleo pirazólico foi observada como um singlete alargado com integração relativa para dois átomos hidrogênio em δ 7,66 ppm no composto 1 e δ 7,52 ppm no composto 2. Estes sinais são semelhantes aos 5-amino pirazóis já descritos pelos sistemas de Hea e colaboradores (HEA, LV, *et al.*, 2008).

Os sinais de duplo tripleto que foram observados no espectro do composto 1, ambos com integrações para um hidrogênio em δ 7,43 e 7,54 ppm, são representados pelos átomos de hidrogênio (H6) e (H7), respectivamente. Os dupletos observados em δ 7,95 e 8,10 ppm, ambos com integração para um hidrogênio, pertencem aos átomos de hidrogênio aromáticos representados por (H8) e (H5), respectivamente.

Os sinais referentes ao anel pirazínico do composto 2 estão representados pelos átomos de hidrogênio (H5), (H6) e (H7). O sinal de duplo duplete em δ 8,53 ppm com integração relativa para 1 hidrogênio é referente ao (H6) na estrutura, que se acopla via três ligações com o sinal de duplete sinalizado pelo hidrogênio (H7) em 9,15 ppm. O valor relativo a este acoplamento é de 2,6 Hz. O átomo de hidrogênio (H5) foi observado como um duplete em δ 8,59 ppm (SILVERSTEIN e WEBSTER, 2005).

5.1.3 Caracterização espectroscópica por Ressonância Magnética Nuclear ^{13}C para os compostos 1 e 2

A **Figura 15** mostra a numeração dada para cada carbono nos compostos 1 e 2 utilizada na interpretação do espectro de RMN- ^{13}C pelo método desacoplado DEPT-135. Estas numerações foram listadas na Tabela 3. Os dados desta tabela foram gerados a partir da interpretação do espectro de RMN- ^{13}C que se encontra no caderno de espectros no APÊNDICE B (páginas 152 e 153).

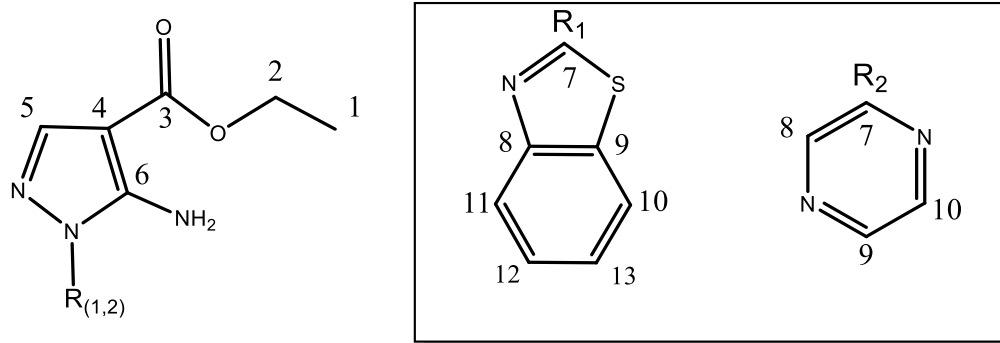


Figura 15 - Estruturas para os compostos 1 e 2 onde a numeração dos átomos de carbonos segue a numeração da Tabela 3.

Tabela 3 - Deslocamentos químicos referentes aos espectros de (RMN-¹³C 100 ou 125 MHz, dms^o-d₆) para os compostos 1 e 2.

| Nº do C | Composto 1 (R ₁) | Composto 2 (R ₂) |
|------------|------------------------------|------------------------------|
| | (ppm) | (ppm) |
| C1 | 14,90 | 14,95 |
| C2 | 59,83 | 59,70 |
| C3 | 163,13 | 163,49 |
| C4 | 95,12 | 94,91 |
| C5 | 143,98 | 136,25 |
| C6 | 151,06 | 152,30 |
| C7 | 161,56 | 149,72 |
| C8 | 150,68 | 142,65 |
| C9 | 131,59 | 141,40 |
| C10 | 122,74 | 141,44 |
| C11 | 122,27 | - |
| C12 | 127,33 | - |
| C13 | 125,47 | - |

Pelo método desacoplado DEPT-135 no RMN-¹³C, os átomos de carbono ligados a números ímpares de átomos de hidrogênio (CH₃ e CH) geraram sinais positivos no espectro, enquanto que os átomos de carbono sem ou ligados a números pares de átomos de hidrogênio (C, CH₂) geraram sinais invertidos (negativos), como pode ser verificado analisando os espectros interpretados no APÊNDICE B (páginas 152 e 153). Através da **Tabela 3**, em ambos os compostos foi possível notar que a quantidade de sinais obtidos em cada espectro de RMN¹³-C é igual à quantidade de átomos de carbono para cada molécula proposta. Isto é esperado, uma vez que as moléculas não possuem átomos de mesma simetria, ou seja, não são quimicamente equivalentes.

Os sinais verificados em δ 14,90 e 14,95 ppm são referentes aos átomos de carbono da metila (C1) nos compostos 1 e 2, respectivamente. Os sinais oriundos do átomo de carbono

metilênico (C2) foi verificado em δ 59,83 ppm para o composto 1 e em δ 59,70 ppm para o composto 2. Como o metileno está ligado diretamente ao oxigênio eletronegativo, este átomo de carbono fica desblindado gerando um sinal em campo mais baixo. O sinal mais desblindado do espectro é referente ao átomo de carbono carbonílico (C3) que pôde ser observado em δ 163,13 e 163,49 ppm, enquanto os sinais referentes ao átomo de carbono (C4) foram observados em δ 95,12 e 94,91 ppm para os compostos 1 e 2, respectivamente (ABD-ALLAH ZORDOK, ATIA, *et al.*, 2017).

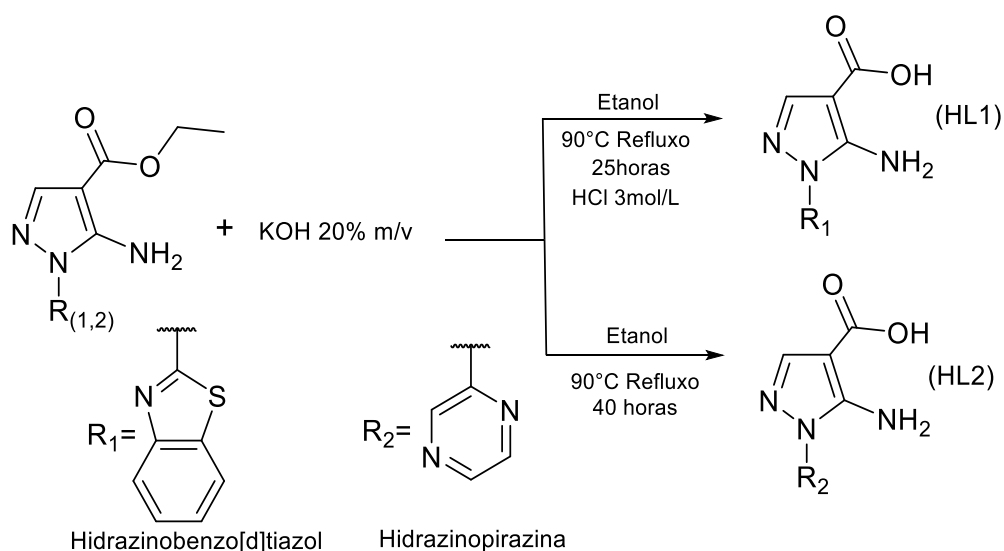
Os átomos de carbono pertencentes à núcleos aromáticos sofrem ressonância em regiões entre 110 e 150 ppm devido a anisotropia magnética gerada pela corrente do anel. Tais sinais encontram-se na faixa relatada por Pavia (PAVIA, *et al* 2010). O átomo de carbono (C5) foi observado em δ 143,98 ppm no composto 1 e em δ 136,25 ppm para o composto 2. O sinal referente ao átomo de carbono (C6) ligado a amina primária foi verificado em δ 151,06 ppm no composto 1 e δ 152,30 ppm para o composto 2 (PAVIA, *et al* 2010).

No espectro do composto 1, o átomo de carbono (C7) foi observado em δ 161,57 ppm, pois é um átomo de carbono com hibridização sp^2 ligado a um heteroátomo eletronegativo. Desta forma, é esperado que o sinal observado esteja próximo ao sinal do carbono (C3). O carbono (C8) no composto 1 foi observado na região de δ 150,68 ppm mais desblindada que se comparado ao sinal verificado para o carbono (C9) em δ 131,59 ppm. Esta diferença pode ser atribuída a maior proximidade do carbono C8 ao nitrogênio que é mais eletronegativo, enquanto que o carbono (C9) está ligado diretamente ao átomo de enxofre mais polarizável. Os sinais observados no espectro do composto 1 em δ 122,74, 122,27, 127,33 e 125,47 ppm foram atribuídos aos átomos de carbono secundários (C10), (C11), (C12) e (C13), respectivamente. Estes átomos de carbono muito próximos são característicos do esqueleto benzotiazol, pois estes possuem ambiente químicos semelhantes. Os derivados contendo este grupamento descritos por Aggarwal possuem sinais que ressonam em ambientes químicos semelhantes aos observados para o composto 1 (AGGARWAL, BANSAL, *et al.*, 2012).

Os sinais referentes ao núcleo pirazínico no composto 2 são mostrados como os átomos de carbono (C7), (C8), (C9) e (C10). Os sinais observados em δ 149,72 e 142,65 ppm foram atribuídos aos átomos de carbono (C7) e (C8), respectivamente. Os sinais em 141,40 ppm foi atribuído ao átomo de carbono (C10) e o sinal em δ 141,44 ppm ao átomo de carbono (C11). Estes possuem ambientes químicos semelhantes. O fato de o carbono (C10) estar em um ambiente químico ligeiramente mais desblindado, se deve a maior proximidade do nitrogênio pirazólico.

5.2 Síntese e caracterização dos compostos HL1 e HL2

A segunda etapa reacional para a formação dos pré-ligantes L1 e L2 foi realizada em etanol a partir de uma hidrólise em meio básico. O procedimento utilizado foi uma adaptação da literatura (ZIA-UR-REHMAN, ELSEGOOD, *et al.*, 2008). Esta reação ocorreu reagindo-se os compostos 1 ou 2 com uma solução de KOH 20% m/v. O tempo reacional foi um período de 25 h para a formação do composto HL1 e 40 h para a formação do composto HL2. Ambas reações foram monitoradas por cromatografia em camada fina e isto permitiu evidenciar que para tempos reacionais menores, ainda era possível constatar uma quantidade considerável dos reagentes no meio reacional. O **Esquema 12** mostra a rota de síntese para a formação dos compostos HL1 e HL2.



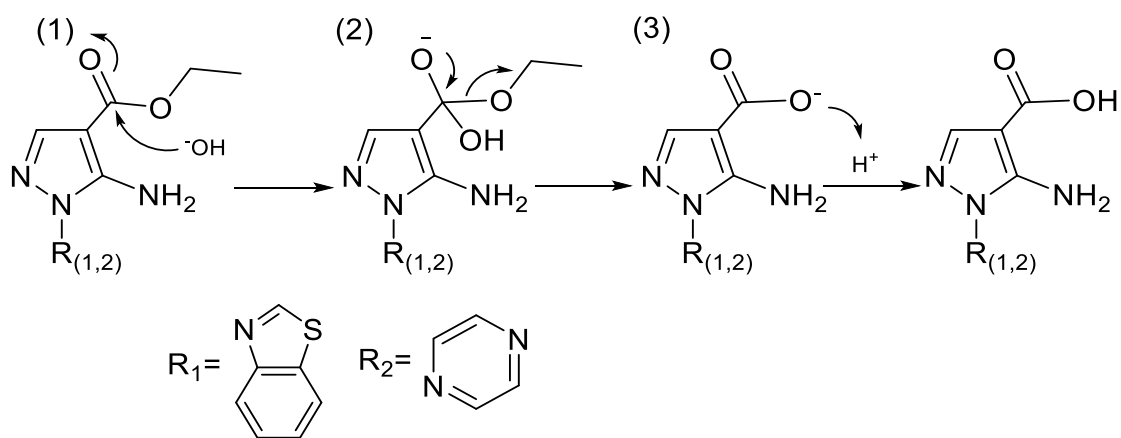
Esquema 12 - Rota sintética para a formação dos compostos 1 e 2.

Após o término das sínteses, verificou-se a formação de sólido em cada meio reacional. Estes sólidos tratavam-se dos respectivos sais de potássio (KL1) e (KL2) que se formaram em meio básico. Cada sólido, então, foi filtrado e ressolubilizados em água. Posteriormente, uma solução de HCl 3,00 mol L⁻¹ foi adicionada às soluções aquosas. Imediatamente após a adição da solução de ácido clorídrico, ocorreu a precipitação dos produtos na forma ácida (HL1 e HL2). Em seguida, estes foram isolados por filtração. O rendimento reacional para síntese do HL1 foi de 67% e o ponto de fusão encontrado foi de 250 °C. O rendimento reacional do composto HL2 foi de 60% e o ponto de fusão encontrado para este foi 230°C. Pela verificação do ponto de fusão foi constatado que ambos os compostos HL1 e HL2 na forma ácida, possuíam ponto de fusão maior que os seus respectivos precursores (compostos 1 e 2). Isto pode ser explicado devido ao maior número de ligações hidrogênio que compostos na forma ácida

conseguem fazer se comparados a seus análogos na forma éster (JIAN-HUA, CHEN, *et al.*, 2018).

Através da espectrometria de massas (CG-EM) não foi possível constatar diretamente a formação do pico do íon molecular para as estruturas propostas. Entretanto, foi possível verificar que os picos observados com a maior razão massa/carga e maior porcentagem relativa no espectro de fragmentação do HL1 foi 216 m/z e no HL2 foi 161 m/z. Esta fragmentação é condizente com a perda do grupo carboxila em ambos os compostos. Isto confirma a formação dos compostos por CG-EM. Os espectros podem ser encontrados no APÊNDICE B (páginas 156 e 157).

O mecanismo proposto para a formação dos compostos está ilustrado no **Esquema 13**. Em meio básico, no passo (1), ocorre o ataque nucleofílico dos íons hidroxila em solução, na carbonila polarizada do núcleo pirazólico. Após esse ataque, o átomo de carbono atacado modifica sua hibridização para sp^3 . No passo 2, com o reestabelecimento da hibridização sp^2 , ocorre a eliminação do grupamento etoxila. Em seguida, no passo (3), ocorre a protonação da espécie carboxilada formada, e a posterior formação do composto ácido.



Esquema 13 - Proposta mecanística para a formação dos compostos HL1 e HL2.

5.2.1 Caracterização espectroscópica na região do infravermelho para os compostos HL1 e HL2

Os espectros de caracterização espectroscópica na região do infravermelho para os compostos HL1 e HL2 estão no caderno de espectros no APÊNDICE B (páginas 143 e 146). As principais absorções foram agrupadas na **Tabela 4** para discussão.

Tabela 4 - Principais absorções na região do infravermelho dos compostos HL1 e HL2.

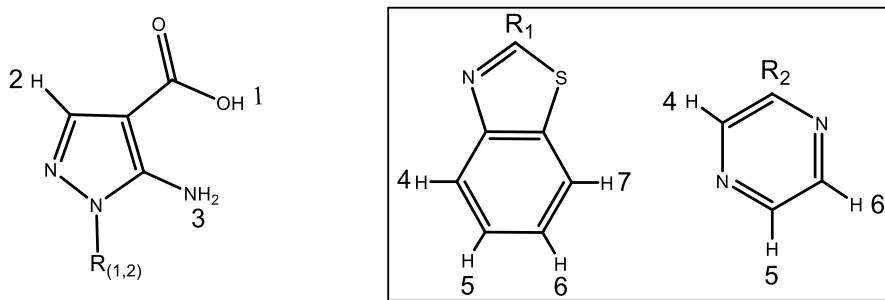
| Atribuições (ν = estiramento cm^{-1}) | HL1 | HL2 |
|---|-------------|-------------|
| ν N-H amina primária | 3455 e 3312 | 3441 e 3325 |
| ν C-H em carbono sp^2 | 3051 | 3088 |
| ν C=C e C=N em aromáticos | 1597-1453 | 1583-1429 |
| ν C=O de carbonila | 1651 | 1653 |
| ν C-O | 1276 | 1279 |
| ν O-H | 3186-2523 | 3088-2397 |

Pelo espectro na região do infravermelho foi possível verificar que as bandas em 3455 e 3312 cm^{-1} são oriundas das deformações axiais antissimétrica e simétrica da amina no HL1. Estas mesmas absorções foram verificadas em 3441 e 3325 cm^{-1} para HL2. Foi possível verificar uma mudança de absorção destas bandas se comparadas aos precursores de cada composto, o que indica uma possível mudança no ambiente químico que se encontram estas vibrações. As vibrações referentes aos átomos de hidrogênio alifáticos em HL1 e HL2 não puderam ser observadas. Este é um indício da mudança do grupamento funcional que ocorre na formação dos ácidos carboxílicos se comparado com os respectivos ésteres precursores. As deformações simétricas e assimétricas dos átomos de hidrogênio aromáticos foram evidenciadas próximas à região de 3050 cm^{-1} para ambos os compostos. As vibrações referentes ao esqueleto aromático foram observadas na região entre 1419 e 1677 cm^{-1} e estão condizentes com os sistemas reportados por Larkin e colaboradores (LARKIN, 2011).

A principal informação sobre a formação das estruturas propostas foram as mudanças vibracionais relacionados ao grupamento carbonílico. Isto pode ser comprovado pela deformação axial assimétrica da carbonila que foi verificada em 1651 cm^{-1} para o composto HL1 e 1653 cm^{-1} para o composto HL2. Esse deslocamento é devido a formação do grupamento de ácido carboxílico que vibra em um menor número de onda se comparada às carbonilas dos ésteres precursores. As vibrações relacionadas as deformações axiais simétricas e assimétricas da ligação C-O foram observadas em 1276 e 1279 cm^{-1} para HL1 e HL2, respectivamente. A confirmação da formação do grupamento ácido carboxílico foi através da banda alargada na região entre 3186-2523 cm^{-1} que corresponde a deformação axial da ligação O-H da carboxila no HL1 e em 3088-2397 cm^{-1} no HL2 (SILVERSTEIN e WEBSTER, 2005).

5.2.2 Caracterização espectroscópica por Ressonância Magnética Nuclear de ^1H dos compostos HL1 e HL2

O **Esquema 14** mostra as estruturas propostas para os compostos HL1 e HL2. Os dados coletados de ressonância magnética nuclear de RMN- ^1H para os compostos HL1 e HL2 foram reunidos na Tabela 5. As numerações dos átomos de hidrogênio da tabela são as mesmas representadas no **Esquema 14**. Os espectros obtidos e interpretados estão mostrados no APÊNDICE B (páginas 150 e 151).



Esquema 14 - Estruturas dos compostos 1 e 2 onde a numeração dos hidrogênios segue numeração da tabela 5.

Tabela 5 - Tabela referente aos espectros de RMN- ^1H (400 MHz, dms o -d $_6$) para os compostos HL1 e HL2.
Legenda: δ ^1H = deslocamento em ppm, m= multiplicidade, J = acoplamento em Hertz.

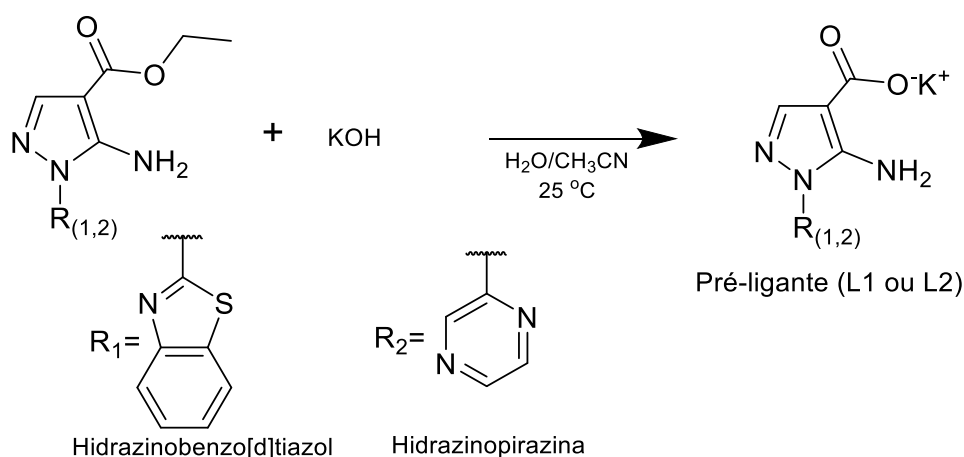
| Nº do H | Composto HL1 | Composto HL2 |
|-----------|---|---|
| | δ ^1H (m; J Hz; integração) | δ ^1H (m; J Hz; integração) |
| H1 | 12,36 (s; 1H) | 12,26 (s; 1H) |
| H2 | 7,87 (s; 1H) | 7,83 (s; 1H) |
| H3 | 7,56 (m; 2H) | 7,46 (s; 2H) |
| H4 | 7,94 (d; J = 6,9; 1H) | 9,15 (s; 1H) |
| H5 | 7,43(s; 1H) | 8,53 (m;1H) |
| H6 | 7,56 (s; 1H) | 8,58 (d; J = 2,5; 1H) |
| H7 | 8,09 (d; J = 7,0; 1H) | - |

O sinal alargado em δ 12,36 e 12,26 ppm foi caracterizado como o átomo de hidrogênio do grupamento ácido carboxílico (H1) nos compostos HL1 e HL2, respectivamente. O sinal do átomo de hidrogênio (H2) pertencente ao núcleo pirazólico foi observado como um singlete bem definido em δ 7,87 ppm no composto HL1 e em δ 7,83 ppm para HL2. Os átomos de hidrogênio relacionados ao grupamento amina (H3) foram observados como um singlete alargado em 7,56 ppm no composto HL2, enquanto que em HL1, o sinal destes átomos está presente em δ 7,46 ppm e se sobrepuseram com o sinal do átomo de hidrogênio (H6), formando

um multipeto com integração relativa para três hidrogênios. O átomo de hidrogênio (H6) foi verificado como um dupeto em 8,58 ppm no composto HL2. Os átomos de hidrogênio (H4), (H5) e (H7) do grupamento benzotiazol no composto HL1 foram observados em δ 7,94, 7,43 e 8,09 ppm, respectivamente. No composto HL2 os sinais em δ 9,15 e 8,53 ppm foram caracterizados como sendo oriundos dos átomos de hidrogênio do anel pirazínico (H4) e (H5) de acordo com o trabalho reportado por Andereson e colaboradores (ANDERSON, BEDELL e GROUNDWATER, 2004). A principal constatação de que a reação de hidrólise ocorreu com sucesso, deve-se a formação do sinal alargado do hidrogênio do grupamento ácido carboxílico em ambos os compostos na região δ 12,3 ppm. Além disso, verificou-se que os sinais que antes eram pertencentes ao grupamento etoxila nos compostos 1 e 2, desapareceram após a formação dos compostos HL1 e HL2.

5.3 Síntese e caracterizações dos compostos L1 e L2

Para a formação destes compostos foi realizada uma neutralização dos precursores HL1 e HL2 com uma solução estequiométrica de KOH 10 % m/v. O **Esquema 15** mostra a rota de síntese para os pré-ligantes L1 e L2. O ponto de fusão medido para o pré-ligante L1 foi 280°C e para o ligante L2 foi 290°C. Comparativamente com os seus precursores ácidos, a elevação do ponto de fusão encontrado para os produtos, se deve ao caráter iônico das ligações presentes na forma de sal de potássio para ambos os compostos. O rendimento de síntese foi de 85% para o pré-ligante L1 e 90% para o pré-ligante L2.



Esquema 15 - Formação dos pré-ligantes L1 e L2.

Os pré-ligantes foram caracterizados por espectroscopia na região do infravermelho. Os espectros para ambos os compostos se encontram nos cadernos de espectros no APÊNDICE B

(páginas 144 e 147). A **Tabela 6** mostra as principais absorções na região do infravermelho para os pré-ligantes L1 e L2. A comprovação da formação dos produtos foi a observação das deformações axiais assimétricas e simétricas do carboxilato em 1613 e 1426 cm^{-1} no pré-ligante L1, respectivamente. Para o pré-ligante L2 estas vibrações foram observadas em 1613 e 1420 cm^{-1} . As principais absorções dos grupamentos funcionais presentes nestes compostos foram listadas na **Tabela 6**.

Tabela 6 - Principais absorções na região do infravermelho para os pré-ligantes L1 e L2.

| Atribuições (ν = estiramento cm^{-1}) | L1 | L2 |
|--|-------------|-------------|
| ν N-H amina primária | 3418 e 3299 | 3447 e 3320 |
| ν C-H em carbono sp^2 | 3060 | 3080 |
| ν C=C e C=N em aromáticos | 1579-1495 | 1585-1400 |
| ν C=O de carbonila | 1613 | 1612 |
| ν C-O | 1426 | 1420 |
| ν O-H | - | - |

5.3.1 Estruturas cristalinas de HL1 e composto 2

A massa de 20 mg do composto HL1 foi solubilizado em 10,0 mL de dimetilformamida à quente e, posteriormente, a solução foi armazenada na geladeira; após 5 dias, monocristais em forma de agulha se formaram a partir desta solução. Ambos os monocristais foram adequados para a elucidação por difração de raios X por monocristal. Através desta técnica, pode-se confirmar a estrutura de HL1, proposta por técnicas espectroscópicas. O composto cristalizou no sistema triclinico com grupo de espaço $P\bar{1}$. A unidade assimétrica está mostrada na **Figura 16** e contém uma molécula do núcleo pirazólico e dimetilformamida com solvente de cristalização. Os dados cristalográficos da resolução da estrutura se encontram no APÊNDICE A (página 135).

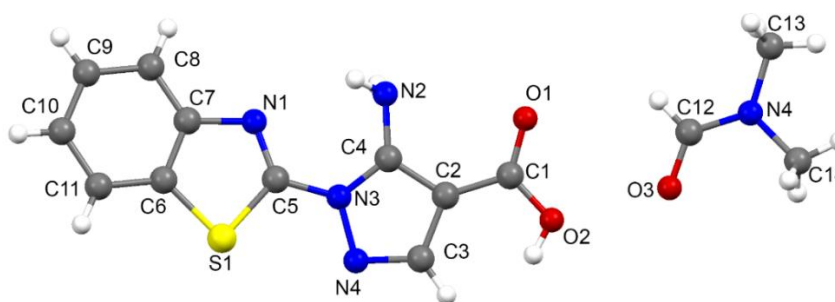


Figura 16 - Unidade assimétrica do composto HL1.

A molécula é plana visto que os ângulos de torção entre as ligações N4-N3-C5-S1 e N1-C5-N3-C4 possuem valores de $3,41(18)^\circ$ e $14(2)^\circ$, respectivamente. Isto é decorrente da

deslocalização eletrônica dos elétrons π na estrutura do núcleo pirazólico. O valor observado da ligação N3-N4 observado foi de 1,378(4) Å, enquanto que as ligações dos átomos de carbono com hibridização sp^2 C=C e C=N no núcleo pirazólico possuem valores de 1,422(4) Å para C2-C3, 1,421(3) Å para C2-C4, 1,351(3) Å para C3-N4 e 1,314(3) Å para C4-N3. Estes valores observados são similares aos já reportados para núcleos pirazólicos (SUSINDRAN, ATHIMOOLAM, *et al.*, 2010). O comprimento da ligação C4-N2 é 1,364(3) Å sendo esperado para sistemas de 5-aminopirazóis reportados por Hergold-Brundic (HERGOLD-BRUNDIC, KAITNER e KAMENAR, 1991). A ligação C1-O1 possui comprimento de 1,233(4) Å, enquanto o valor observado para a ligação C1-O2 foi 1,284(4) Å, sendo esperados para o grupamento ácido carboxílico (KOZLEVCAR, POCKAJ e NIVES, 2015). Devido a esta observação, foi possível verificar que a carbonila com caráter de ligação π possui um comprimento menor se comparado com a ligação simples C-O que possui um maior caráter de ligação σ . De uma forma geral, o tamanho das ligações C-X (onde X= C, N ou O) seguem o esperado teoricamente, onde, os átomos com menor raio atômico (mais eletronegativos nesta série) geraram comprimentos menores de ligação se comparados as ligações com os átomos menos eletronegativos. A **Tabela 7** mostra os valores encontrados para as distâncias e ângulos de ligações.

A principal interação que estabiliza a rede cristalina do composto HL1 é uma ligação de hidrogênio intermolecular existente entre os átomos N3-H \cdots S1ⁱ, levando a formação de um sistemas supramolecular 1D ao longo do eixo cristalográfico *b* (**Figura 17**).

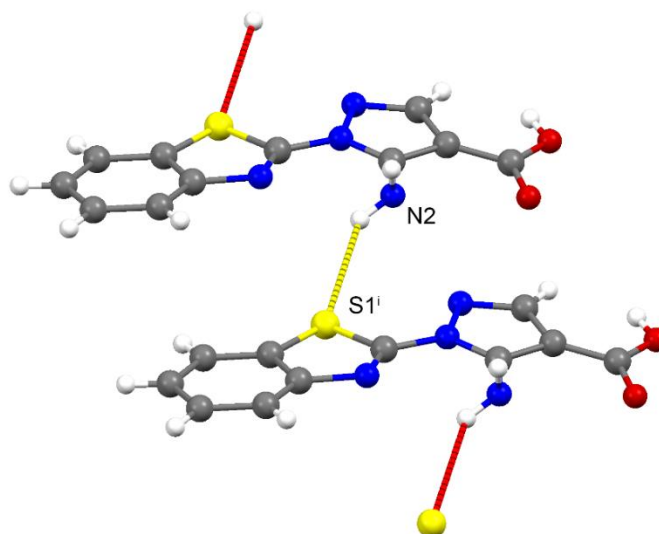


Figura 17 – Principal interação que estabiliza o estado cristalino do composto 2. Interações intramoleculares (verde) e as interações intermoleculares (amarelo). Códigos de simetria: (i) $x+1, y, z$.

Na síntese visando a formação do composto 2, o precipitado formado na reação foi isolado por filtração. A solução remanescente foi concentrada e armazenada na geladeira. Após

algumas semanas, monocristais em forma de cubo formaram-se nesta solução. Estes mostraram-se adequados para a elucidação estrutural por difração de raios X por monocristal. Pela medida realizada foi verificado que o composto cristalizou em um sistema triclinico com grupo de espaço $P\bar{1}$. A unidade assimétrica do composto está mostrada na **Figura 18**. Os dados cristalográficos encontram-se listados no APÊNDICE A (página 135).

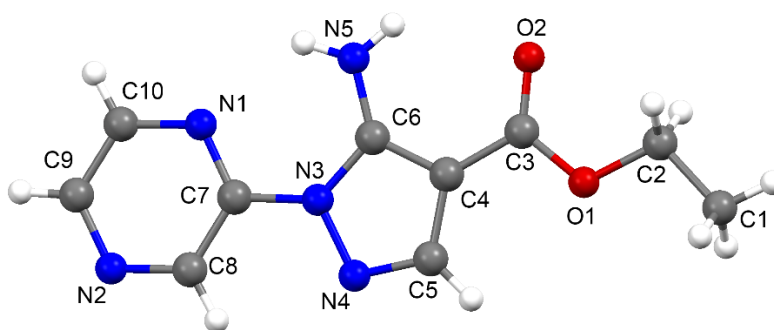


Figura 18 - Unidade assimétrica do composto 2.

O composto 2 possui uma estrutura plana devido aos ângulos de torsões das ligações N4-N3-C7-C8 e N1-C7-N3-C6 que possuem valores de $0,63(16)^\circ$ e $0,12(18)^\circ$, respectivamente. Para as ligações que constituem o núcleo pirazólico foram observados valores de 1,4105(17) e 1,3863(18) Å para as ligações C4-C5 e C4-C6, respectivamente. Para as ligações C6-N3 e C5-N5 foram observados os valores de comprimento de 1,3725(16) e 1,3083(17) Å. O valor do comprimento de ligação encontrado para as ligações C3-O1 e C3-O2 são 1,3473(16) e 1,2194(15) Å, que são típicos para o grupamento ácido carboxílico (ZIA-UR-REHMAN, ELSEGOOD, *et al.*, 2008). Os comprimentos de ligações do composto 2 estão listados na **Tabela 7**.

As principais ligações de hidrogênio que estabilizam o estado cristalino do composto 2 estão mostradas **Figura 19**. Observaram-se que as ligações de hidrogênio são centradas na amina aromática (N5). Esta por sua vez, faz simultaneamente ligações de hidrogênio intramoleculares com os átomos de nitrogênio (N1) e de oxigênio (O2), além de uma ligação de hidrogênio intermolecular com o átomo de nitrogênio (N5ⁱ). Os parâmetros para as ligações de hidrogênio mencionadas estão na **Tabela 19** no APÊNDICE A. (página 139).

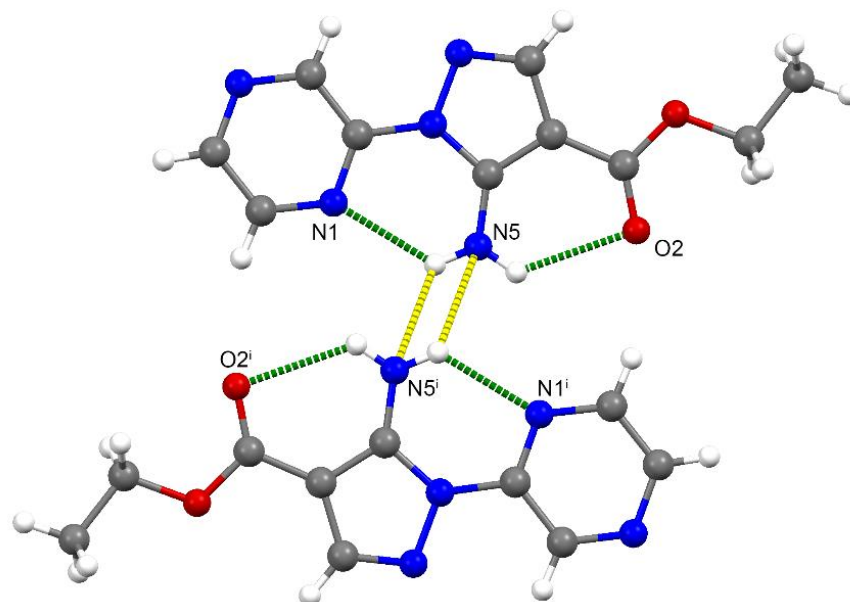


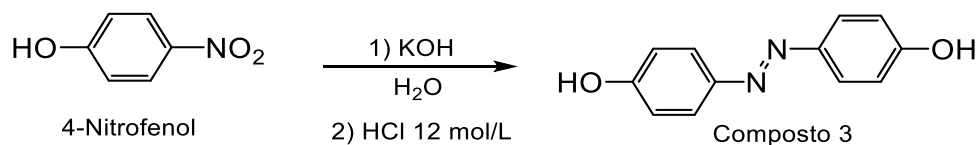
Figura 19 - Interações que estabilizam a rede cristalina do composto 2. Interações intramoleculares em verde e as interações intermoleculares amarelo. Códigos de simetria: (i)- $x-1$, $-y+1$.

Tabela 7 - Comprimentos de ligações para as substâncias orgânicas HL1 e composto 2.

| HL1 | | Composto 2 | |
|---------|-----------------|------------|-----------------|
| Legenda | Comprimento (Å) | Legenda | Comprimento (Å) |
| O2-C1 | 1,284(4) | O1-C3 | 1,3473(16) |
| O1-C1 | 1,233(4) | O1-C2 | 1,4477(15) |
| C1-C2 | 1,408(4) | O2-C3 | 1,2194(15) |
| C2-C4 | 1,421(3) | N3-C6 | 1,3725(16) |
| C4-N2 | 1,364(3) | N3-N4 | 1,3952(14) |
| C2-C3 | 1,422(4) | N3-C7 | 1,4025(16) |
| C3-N4 | 1,351(3) | N2-C8 | 1,3253(17) |
| N4-N3 | 1,378(4) | N2-C9 | 1,3422(18) |
| N3-C4 | 1,314(4) | N4-C5 | 1,3083(17) |
| N3-C5 | 1,394(4) | N1-C7 | 1,3250(17) |
| C5-S1 | 1,722(4) | N1-C10 | 1,3425(17) |
| C5-N1 | 1,395(4) | N5-C6 | 1,3406(16) |
| N1-C7 | 1,435(3) | C1-C2 | 1,4454(17) |
| C6-S1 | 1,723(4) | C3-C4 | 1,4105(17) |
| C4-C6 | 1,374(4) | C4-C6 | 1,3863(18) |
| C6-C11 | 1,419(4) | C4-C5 | 1,4105(17) |
| C11-C10 | 1,366(4) | C7-C8 | 1,4052(18) |
| C10-C9 | 1,368(4) | C9-C10 | 1,3819(19) |
| C9-C8 | 1,379(3) | - | - |
| C7-C8 | 1,372(3) | - | - |

5.4 Sínteses e caracterizações dos compostos 3, 4 e pré-ligante (L3)

A primeira etapa reacional foi a formação do grupamento azo, a partir do acoplamento de duas moléculas de 4-nitrofenol. **Esquema 16** mostra a rota sintética para a formação deste composto.



Esquema 16 - Rota de síntese para a formação do composto 3.

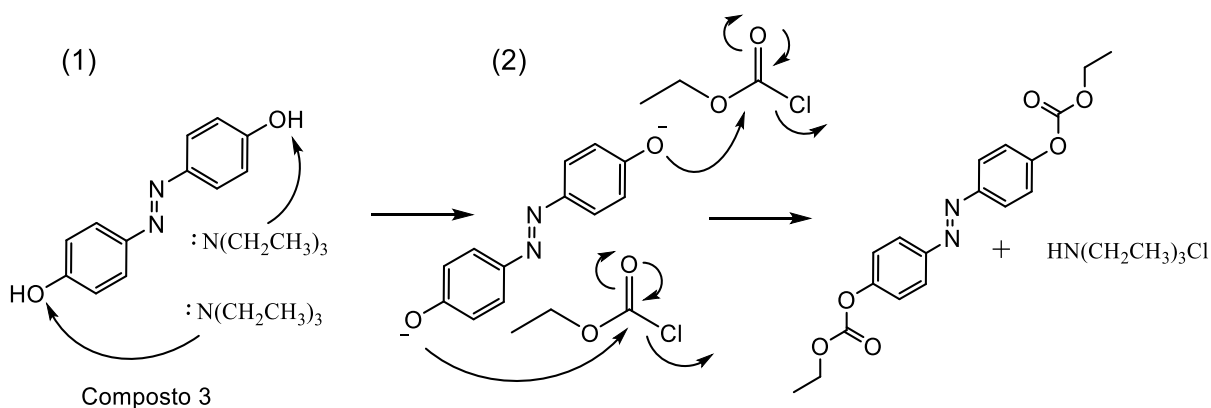
Esta é uma reação de redução do grupo nitro em meio básico, cujo rendimento obtido na síntese realizada foi de 55% para o produto recristalizado de acordo com o reportado. O ponto de fusão encontrado foi de 217 °C e está de acordo com o reportado na literatura (HAMON, DJEDAINI-PILARD, *et al.*, 2009). Visando otimizar a síntese do composto 3, ao invés de se fazer a extração com diclorometano, o sólido formado após a adição da solução de HCl foi filtrado e recristalizado diretamente com uma mistura de etanol/água (2:1). Isto proporcionou a redução da etapa de extração bem como o aumento do rendimento de síntese para 67%. Pela espectrometria de massas foi possível verificar o íon molecular para a estrutura proposta em 214 m/z no espectro de fragmentação APÊNDICE C (página 169), indicando a formação do composto.

Para a síntese do composto 4, foi necessário desprotonar o composto 3 com um excesso de trietilamina utilizando o tolueno como solvente. Após a desprotonação, ocorreu a formação de um precipitado em solução que se tratava do composto 3 na forma sal de amônio. Em seguida, ocorreu a adição de cloroformiato de etila na solução reacional, como eletrófilo. Se tratando de um cloreto de ácido com alta eletrofilicidade acabou propiciando o ataque nucleofílico do composto 3. Como o produto esperado (composto 4) consiste na introdução do grupamento etoxila nas duas extremidades do composto 3, foi necessário usar um excesso de quatro equivalentes de eletrófilo.

Posteriormente foi constatado por cromatografia em camada fina que o produto de interesse estava solúvel no solvente reacional. O composto 4 possui um grupamento etoxila em cada extremidade, o caráter apolar deste grupo proporcionou a solubilidade deste composto no solvente tolueno. Após o isolamento do produto, foi verificado um rendimento reacional de 75%. O ponto de fusão medido foi de 85°C. Pela análise do espectro de fragmentação foi

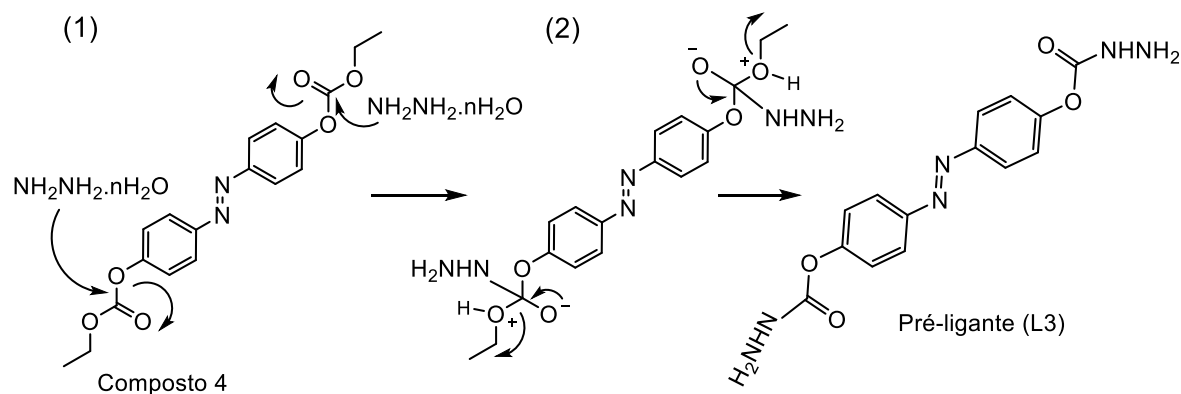
possível verificar o íon molecular em 358 m/z, além das fragmentações pertencentes a quebra do grupamento etoxila e dos grupos aromáticos APÊNDICE C (páginas 170).

O **Esquema 17** ilustra uma proposta mecanística para formação do composto 4. No passo (1) ocorre a desprotonação por parte da base trietilamina nos átomos de hidrogênio de caráter mais ácido do composto 3. Em seguida, no passo 2, ocorre o ataque de cada extremidade nucleofílica do composto 3 na carbonila do eletrófilo cloroformiato de etila. O produto de saída é o cloreto por ser uma base mais fraca se comparado ao grupamento etoxila.



Esquema 17 - Proposta mecanística para a formação do composto 4.

A síntese do pré-ligante (L3) foi realizada através da reação entre o composto 4 e quatro equivalentes de hidrato de hidrazina **Esquema 18**. O excesso de hidrazina utilizado foi para garantir a adição da hidrazina nas duas extremidades da molécula. A hidrazina foi escolhida devido alta nucleofílicidade e capacidade de ataque ao carbono carbonílico. Nesta etapa, como pode ser observado no esquema mecanístico proposto, a hidrazina é o reagente nucleofílico e as carbonilas do composto 4 atuam como centro eletrofílico. No passo (1), ocorre o ataque nucleofílico da hidrazina nas carbonilas do composto 4. Em seguida, no passo (2), ocorre uma transferência de prótons entre o nitrogênio da amina e o oxigênio do grupamento etoxila. A carga formal positiva agora neste oxigênio, o transforma em um bom grupo abandonador. Após a saída do grupamento etoxila nas duas extremidades da molécula é formado o produto de interesse pré-ligante (L3) inédito.



Esquema 18 - Proposta mecanística para a síntese do pré-ligante (L3).

Em uma primeira tentativa de síntese foi utilizado etanol como solvente e o rendimento obtido foi de apenas 10%. Visto a alta polaridade do produto, optou-se pelo uso de um solvente apolar que propiciasse a precipitação. O solvente utilizado foi tolueno e o rendimento otimizado foi de 56%. O pré-ligante (L3) precipitou na forma cristalina, não sendo necessária uma purificação adicional. O ponto de fusão encontrado para o pré-ligante (L3) foi 159 °C.

5.4.1 Caracterização espectroscópica na região do infravermelho para os compostos 3, 4 e pré-ligante L3

Os compostos obtidos em cada etapa reacional até a síntese do pré-ligante (L3), assim como o precursor 4-nitrofenol, foram analisados por espectroscopia na região do infravermelho. O espectro de infravermelho para cada composto pode ser encontrado no APÊNDICE C (páginas 159, 160, 161 e 162). Os dados referentes as principais absorções para cada composto foram agrupados e estão mostrados na **Tabela 8**.

Tabela 8 - Principais absorções na região do infravermelho para o 4-nitrofenol, composto 3, composto 4 e pré-ligante (L3)

| Atribuições (cm ⁻¹) | 4-nitrofenol | Composto 3 | Composto 4 | Pré-ligante (L3) |
|---------------------------------|--------------|------------|------------|-------------------|
| νN-H | - | - | - | 3338 e 3280, 3178 |
| νC-H(sp ³) | - | - | 2990 | - |
| νC-H(sp ²) | 3084 | 3051 | 3069 | 3029 |
| νC=C e C=N | 1612-1586 | 1589-1428 | 1594-1479 | 1507-1471 |
| νC=O | - | - | 1748 | 1613 |
| νC-O | - | 1248 | 1254 | 1210 |
| νO-H | 3319 | 3187 | - | - |
| νN-O | 1487-1320 | - | - | - |

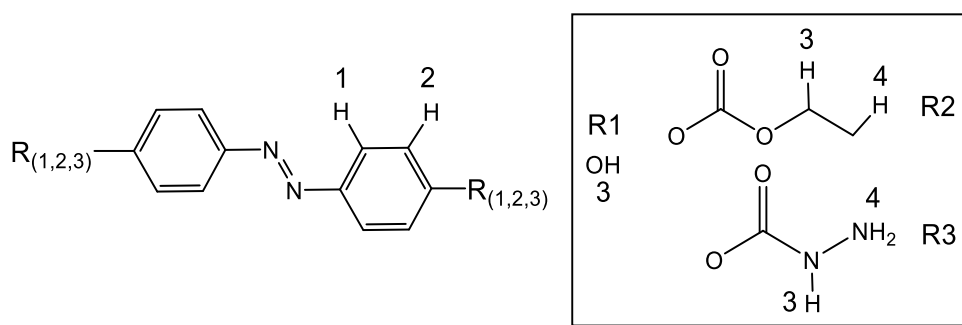
No espectro na região do infravermelho foi possível verificar a variação de grupamento funcional para cada etapa reacional. A principal evidência para a formação do composto 3 foi o desaparecimento das bandas referentes as deformações axiais antissimétricas e simétricas do grupamento nitro em 1487 e 1320 cm^{-1} do precursor 4-nitrofenol, atribuídas de acordo a literatura (ZARCHI e RAHMANI, 2011). Após ocorrer a formação do composto 3, ocorreu o desaparecimento destas duas bandas devido a formação do grupo azo. As vibrações do grupamento azo ocorrem na mesma região do esqueleto aromático. Desta forma, não foi possível verificar uma banda diferenciada pertencente a este grupo. As vibrações do esqueleto aromático foram observadas na região entre 1589-1428 cm^{-1} . A banda oriunda da vibração O-H foi observada na região de 3187 cm^{-1} no composto 3.

Através do espectro de infravermelho do composto 4 foi possível verificar as deformações axiais referentes aos átomos hidrogênio alifáticos próximos a 2990 cm^{-1} . A constatação destas bandas indica a presença do grupamento etoxila na estrutura proposta para o composto 4. As vibrações dos átomos hidrogênio aromático foram observadas na região de 3051 cm^{-1} , enquanto que a região de deformação axial do esqueleto aromático pôde ser observada entre 1594 e 1479 cm^{-1} . A principal informação sobre a formação do composto 4 é a constatação da deformação axial para a carbonila em 1748 cm^{-1} . Esta banda intensa é caracterizada pela literatura como sendo uma banda comumente encontrada para carbonilas de grupamento éster que vibra nesta região do infravermelho (SILVERSTEIN e WEBSTER, 2005).

O produto isolado da última etapa reacional foi analisado por infravermelho, podendo-se verificar as deformações axiais pertencentes ao grupamento amina primária e secundária em 3338, 3280 e 3178 cm^{-1} . A banda associada as vibrações da carbonila neste composto foi verificada em 1613 cm^{-1} . Estas são as principais alterações de grupamentos funcionais que sugerem a formação do pré-ligante (L3) (PRETSCH, BULMANN e AFFOLTER, 2000). As vibrações referentes aos átomos de hidrogênio aromáticos foram observadas na região de 3029 cm^{-1} . As deformações referentes ao esqueleto aromático foram observadas na região de 1507-1471 cm^{-1} .

5.4.2 Caracterização espectroscópica por Ressonância Magnética Nuclear de RMN-¹H para os compostos 3, 4 e pré-ligante (L3)

Os compostos 3, 4 e pré-ligante (L3) foram caracterizados por espectroscopia de RMN-¹H. Os sinais referentes para cada átomo hidrogênio para estes compostos foram listados na **Tabela 9** e estão em concordância com a numeração dada para os hidrogênio no **Esquema 19**.



Esquema 19 - Estruturas dos compostos 1, 2 e pré-ligante (L3) onde a numeração dos átomos de hidrogênio segue a numeração da tabela 9.

Tabela 9 - Tabela referente aos espectros de RMN-¹H (500 MHz, dmsO-d₆) para os compostos composto 3, 4 e pré-ligante L3. Legenda: δ ¹H = deslocamento em ppm, m = multiplicidade, J = acoplamento em hertz.

| Nº do H | Composto 3 (R ₁) | Composto 4 (R ₂) | L3 (R ₃) |
|---------|--|--|--|
| | δ ¹ H (m; J; integração) | δ ¹ H (m; J; integração) | δ ¹ H (m; J; integração) |
| H1 | 7,73 (d; J = 8,8; 4H) | 7,97 (d; J = 8,6; 4H) | 6,48 (d; J = 8,6; 4H) |
| H2 | 6,92 (d; J = 8,8; 4H) | 7,49 (d; J = 8,6; 4H) | 6,42 (d; J = 8,6; 4H) |
| H3 | 10,15 (s; 2H) | 4,30 (q; J = 7,0; 4H) | 8,36 (s; 2H) |
| H4 | - | 1,32 (t; J = 7,0; 6H) | 4,38 (s; 4H) |

Os espectros de ambos os compostos estão mostrados no APÊNDICE C (páginas 163, 164 e 165). Como estes compostos possuem simetria, os átomos de hidrogênio que possuem o mesmo ambiente químico foram observados como um único sinal no espectro, porém, com a quantidade de hidrogênio dobradas ou quadruplicadas dependendo do ambiente químico do átomo hidrogênio.

No espectro de RMN¹-H do composto 3 foram observados os sinais referentes aos átomos de hidrogênio (H2 e H1) em δ 6,92 e 7,73 ppm, respectivamente. O acoplamento destes átomos de hidrogênio é da ordem de 8,8 Hz e está em acordo com o previsto pela literatura (YILDIZ, RAY e BENELLIB, 2008). A integração relativa para cada sinal foi de quatro átomos de hidrogênio e comprova a estrutura proposta. O singlete alargado em δ 10,15 ppm com

integração relativa para dois hidrogênios foi atribuído aos átomos de hidrogênio da hidroxila. Os sinais encontrados estão condizentes com os sistemas descritos por Yildiz e colaboradores (YILDIZ, RAY e BENELLIB, 2008).

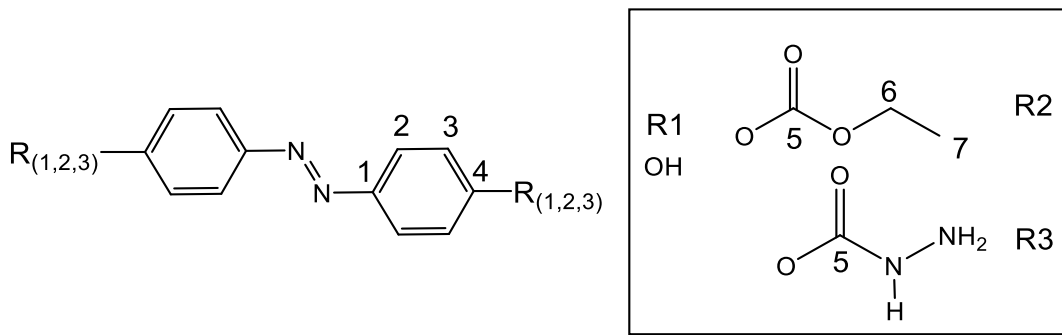
Para o composto 4 foi possível observar que os dupletos com integração para quatro hidrogênio em δ 7,47 e 7,97 ppm foram atribuídos aos átomos de hidrogênio aromáticos H2 e H1, respectivamente. A comprovação da estrutura do composto 4 foi possível devida a observação experimental dos sinais oriundos do grupamento etoxila no espectro de RMN-¹H. Estes foram observados como um tripleto com integração relativa para seis hidrogênio em δ 1,32 ppm e foram atribuídos como (H4). Os átomos hidrogênio metilênicos foram observados como um quarteto em δ 4,30 ppm com integração relativa de quatro átomos de hidrogênio. O acoplamento entre os átomos de hidrogênio H3 e H4 é da ordem de 7 Hertz, sendo este condizente com o esperado para átomos de hidrogênio alifáticos. A ausência do sinal do hidrogênio da hidroxila do composto 3 foi uma evidência experimental para provar a formação do composto 4, uma vez que o mecanismo reacional envolve a desprotonação do hidrogênio do composto 3 com posterior ataque a carbonila do reagente cloroformiato de etila.

A formação do pré-ligante (L3) inédito foi comprovada experimentalmente. Isto pode ser verificado espectro de RMN-¹H onde foi possível observar o desaparecimento dos sinais atribuídos ao grupamento etoxila no composto 4, indicando a eliminação deste grupo. De outra forma, foi possível constatar os sinais atribuídos a inserção do grupamento amino na carbonila do composto 4. Estes sinais foram verificados como dois singletos em δ 8,36 e 4,38 ppm atribuídos aos átomos de hidrogênio (H3) e (H4), que são ligados aos nitrogênios. Os átomos de hidrogênio aromáticos (H2 e H1) foram verificados como dois sinais de dupletos na região de δ 6,42 e 6,48 ppm, Estes mesmos sinais acomplam-se com uma constante de 8,6 Hertz característica para esse tipo de acoplamento.

5.4.3 Caracterização espectroscópica de RMN-¹³C para o composto 3, composto 4 e L3

Todas as etapas reacionais para síntese do pré-ligante (L3) foram caracterizadas por espectroscopia de RMN-¹³C. O espectro para cada composto pode ser encontrado no APÊNDICE C (páginas 167, 168 e 169). A **Tabela 10** mostra os deslocamentos químicos de carbono para cada composto. Os átomos de carbono no

Esquema 20 estão numerados de acordo com a **Tabela 10**.



Esquema 20 - Estruturas dos compostos 1 (R₁), 2 (R₂) e L3 (R₃) onde a numeração dos átomos de carbono segue a numeração da tabela 10.

Tabela 10 - Deslocamentos químicos referentes RMN-¹³C (100 MHz, dms_o-d₆) para os compostos 3, 4 e pré-ligante (L3).

| Nº do C | Composto 3 (R ₁) | Composto 4 (R ₂) | Pré-ligante (L3) |
|-----------|------------------------------|------------------------------|------------------|
| | (ppm) | | |
| C1 | 160,55 | 150,05 | 148,68 |
| C2 | 124,64 | 124,41 | 115,99 |
| C3 | 116,26 | 122,90 | 115,68 |
| C4 | 145,73 | 153,05 | 141,13 |
| C5 | - | 153,35 | Não observado |
| C6 | - | 65,41 | - |
| C7 | - | 14,44 | - |

Como os compostos 3, 4 e pré-ligante L3 possuem simetria, a quantidade de sinais observados nos espectros de RMN-¹³C foi menor que a quantidade total de átomos de carbono em ambos os compostos. As atribuições para o composto 3 foram dadas com base na literatura e os sinais observados confirmam a síntese do composto. Os átomos de carbono na região mais desblindada do espectro em δ 160,55 e 145,73 ppm foram atribuídos aos átomos de carbono (C4) e (C1) ligados aos átomos eletronegativos, respectivamente. O átomo de carbono (C2) foi observado na região de δ 124,64 ppm. Este carbono é mais desprotegido que o átomo de carbono (C3) em δ 116,26 devido a maior proximidade com o grupamento azo (-N=N-) que é retirador de elétrons (WANG, HUANG, *et al.*, 2010).

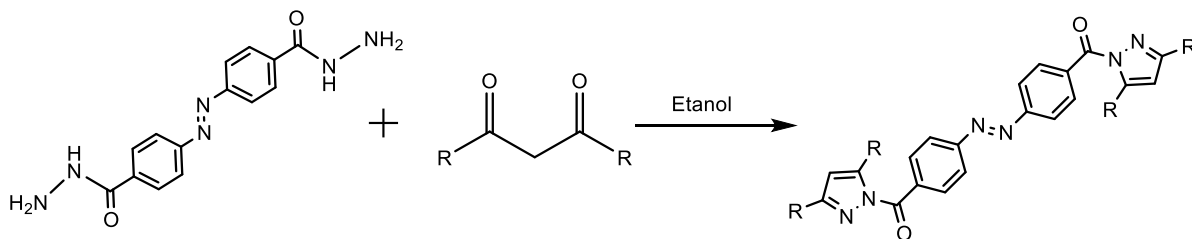
Através do espectro de RMN-¹³C para o composto 4 foi possível verificar a formação deste. Os átomos de carbono aromáticos foram observados na região em δ 124,64 e 122,90 ppm, estes sinais foram atribuídos aos átomos de carbono (C2) e (C3), respectivamente. Os átomos de carbono insaturados ligados ao oxigênio e nitrogênio foram observados na região de δ 153,35 e 153,05 ppm, respectivamente. Os sinais representativos do grupamento etoxila foram observados na região em campo mais alto do espectro; o átomo de carbono metilênico foi

observado δ 65,41 ppm, enquanto que o átomo de carbono da metila foi constatado em δ 14,44 ppm. Estes sinais confirmam o ataque nucleofílico do composto 3 no eletrófilo cloroformiato de etila.

Pelo espectro de RMN- ^{13}C para o pré-ligante L3 foi possível verificar o desaparecimento dos sinais do grupamento etoxila, que pertenciam ao composto 4. Os átomos de carbono insaturados aromáticos (C4 e C1) foram evidenciados na região de δ 148,68 e 141,13 ppm, respectivamente. O sinal do carbono carbonílico (C5), não foi evidenciado devido ao tempo da medida que foi insuficiente para a o aparecimento deste sinal. Os átomos de carbono terciários (C2 e C3) foram observados em δ 115,99 e 115,68 ppm, respectivamente.

5.5 Utilização do pré-ligante (L3) como precursor

Concluída a caracterização do pré-ligante L3, este foi utilizado na síntese de novos complexos com diferentes íons do bloco d. Entretanto, nos testes preliminares observou-se o imediato escurecimento da solução para uma coloração acastanhada, independentemente do íon metálico utilizado. Após evaporação do solvente reacional, foi feita a caracterização por espectroscopia na região do infravermelho, ultravioleta e ponto de fusão. Constatou-se que além de não haver a coordenação, a estrutura do ligante era modificada, sugerindo uma quebra do mesmo. Desta forma, no **Esquema 21** propomos a síntese de um novo ligante pirazólico através do método clássico de Knorr uma vez que o grupamento carbazida é reativo (KNORR, 1883). O objetivo da síntese será mesclar entre as propriedades intrínsecas do núcleo pirazólico e do grupo azo (-N=N-) fotossensível, conforme explicitado nas justificativas desse trabalho. Para tal, o pré-ligante L3 será utilizado como precursor, reagindo com um composto 1-3 dicarbonilado em que as variações do grupamento (R) podem gerar novos sistemas inéditos. As condições experimentais para a síntese destes sistemas ainda se encontram em fase de estudo, pois há necessidade de se adaptar as condições de KNORR para o sistema carbazida sintetizado. Estes por sua vez, poderão ser utilizados para a síntese de novos compostos de coordenação com diferentes íons metálicos.



Esquema 21 - Síntese de novos precursores através do método de Knorr.

5.6 Síntese dos complexos *cis*-[M(L1)₂(OH₂)₄] (M= Fe^{II}, Co^{II} e Ni^{II})

A metodologia de difusão lenta visa a formação de monocristais a partir do contato lento de duas fases reacionais contendo metal e ligante, evitando-se assim a formação de precipitado policristalino de imediato em alguns casos. Geralmente, são utilizados dois solventes miscíveis para favorecer o contato entre as fases reacionais do metal e do ligante. Por exemplo, a literatura reporta sistemas com H₂O/CH₃CN e DMF/MeOH (DHERS, FELTHAM e SALLY, 2015). A escolha do solvente está relacionada com a solubilidade do ligante e do sal de metal utilizado. Como nas sínteses utilizou-se os sais FeCl₂, CoCl₂, MnCl₂ ou NiCl₂ e ainda pelo fato do pré-ligante L1 estar na forma de sal de potássio, um solvente polar com uma elevada constante dielétrica como a água foi escolhido para garantir a solubilidade destes componentes. Posteriormente, o etanol (d = 0,789g/cm³) foi escolhido por possuir uma considerável diferença de densidade em relação a água (d = 1,00g/cm³), o que torna o contato dos reagentes mais lento.

Para estas sínteses, optou-se por usar uma fase intermediária, contendo apenas uma mistura dos solventes EtOH:H₂O (1:1). A **Figura 20** mostra como foi realizada a metodologia descrita. Esta fase evita a formação imediata de precipitado no meio reacional, pois garante que o contato das soluções contendo metal e o ligante aconteça de forma lenta. As sínteses então foram realizadas da seguinte forma: 1) solubilização do sal de metal em água, formando a primeira fase reacional; 2) formação de uma segunda fase contendo apenas H₂O/etanol (1:1); 3) formação da terceira fase contendo o ligante L1 solubilizado em uma mistura de H₂O/etanol (1:2).



Figura 20 – Imagem da síntese do complexo do *cis*-[Fe(L1)₂(OH₂)₄].

Do ponto de vista da química de coordenação, como os metais foram previamente solubilizados na fase contendo apenas H₂O, ocorre a formação dos aquacomplexos de Fe^{II}, Co^{II} ou Ni^{II}, que posteriormente, sofrerão uma reação de substituição. Então, pode-se esperar que moléculas de água estejam também na esfera de coordenação com o metal, visto que a proporção estequiométrica entre ligante e metal utilizada foi (2:1). Entretanto, ao alternar a proporção estequiométrica entre ligante e metal para (1:1) ou (1:2) os mesmos complexos foram formados, com menores rendimentos.

5.7 Caracterização dos complexos *cis*-[Fe(L1)₂(OH₂)₄] onde (M= Fe^{II}, Co^{II} e Ni^{II})

5.7.1 Espectroscopia na região do infravermelho médio e distante dos complexos *cis*-[Fe(L1)₂(OH₂)₄] (M= Fe^{II}, Co^{II} e Ni^{II})

Os sólidos isolados nas reações de síntese por difusão lenta utilizando o pré-ligante L1 e os sais de metais FeCl₂.4H₂O, CoCl₂ ou NiCl₂.H₂O foram separados e analisados por espectroscopia na região do infravermelho médio e distante. A **Figura 21** mostra espectros dos complexos e o ligante L1 na região do infravermelho médio. As principais absorções foram listadas na **Tabela 11**. A **Figura 22** mostra as absorções na região do infravermelho distante para os complexos descritos.

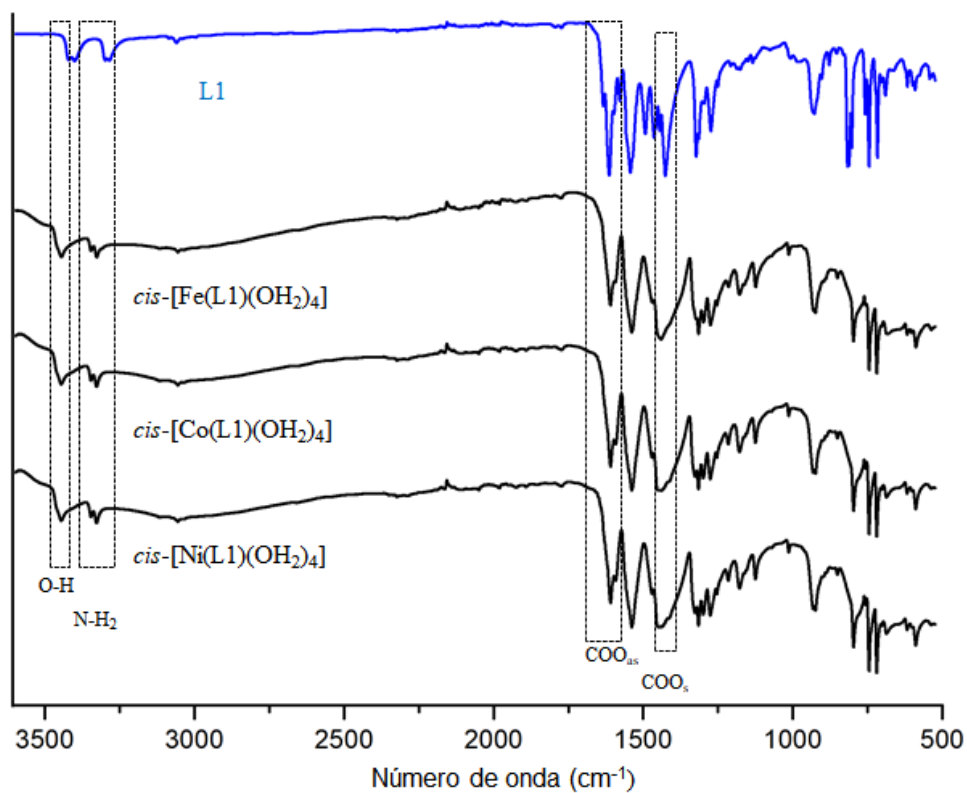


Figura 21 - Espectros de absorção na região do infravermelho médio para os compostos L1 e *cis*-[M(L1)₂(OH₂)₄] (M= Fe^{II}, Co^{II}, Ni^{II}).

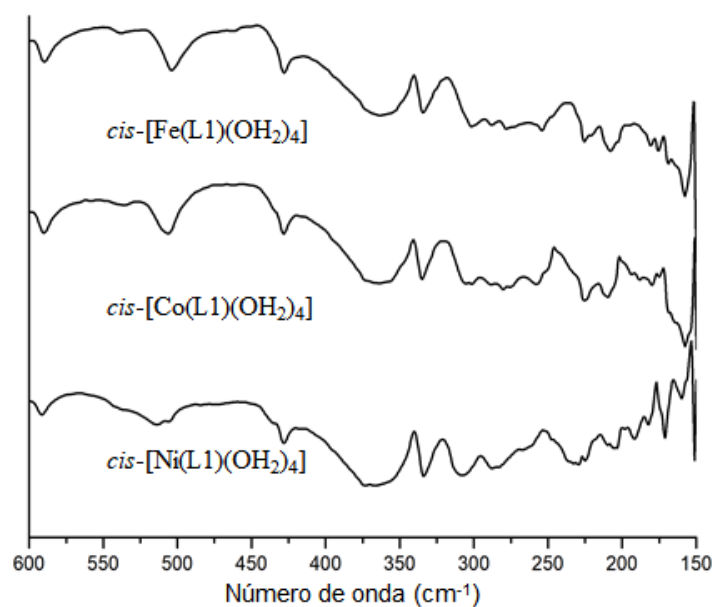


Figura 22 - Espectros de absorção na região do infravermelho distante para os compostos *cis*-[M(L1)₂(OH₂)₄].

Tabela 11 - Principais absorções na região do infravermelho para o L1 e os complexos *cis*-[M(L1)₂(OH₂)₄].

| Atribuições | L1 | <i>cis</i> -[Fe(L1) ₂ (OH ₂) ₄] | <i>cis</i> -[Co(L1) ₂ (OH ₂) ₄] | <i>cis</i> -[Ni(L1) ₂ (OH ₂) ₄] |
|--------------------------------------|-------------|--|--|--|
| ν N-H | 3400 e 3200 | 3346 e 3327 | 3346 e 3327 | 3346 e 3327 |
| ν C-H | 3045 | 3056 | 3060 | 3056 |
| ν C=C e C=N | 1620-1400 | 1600-1420 | 1587-1420 | 1598-1420 |
| ν COO ⁻ _{as} | 1614 | 1610 | 1609 | 1609 |
| ν COO ⁻ _s | 1427 | 1408 | 1409 | 1406 |
| ν O-H | - | 3445 | 3445 | 3445 |

Pela **Figura 21** foi possível constatar que a banda alargada observada em 3445 cm⁻¹ era característica das vibrações da ligação O-H para os complexos *cis*-[M(L1)₂(OH₂)₄] (M= Fe^{II}, Co^{II} e Ni^{II}) descritos. Esta vibração pode ser atribuída a moléculas dos solventes água ou etanol coordenados aos íons metálicos ou solventes de cristalização. O alargamento desta banda pode ser explicado devido a possíveis ligações de hidrogênio intra e intermoleculares que podem ocorrer nos monocristais medidos (MALEK, VALA, *et al.*, 2004). As deformações axiais antissimétricas e simétricas da amina primária foram observadas em 3346 e 3327 cm⁻¹ nos três complexos, indicando um deslocamento se comparado às mesmas vibrações para o ligante livre L1. Tal fato sugere uma mudança no seu ambiente químico e que L1 coordenou-se ao centro metálico.

As vibrações observadas na região entre 3050-3060 cm⁻¹ foram atribuídas aos átomos de hidrogênio ligados aos núcleos aromáticos, tanto no pré-ligante quanto no complexo. Não foram observadas absorções próximas a 2900 cm⁻¹, poderiam ser oriundas de hidrogênio ligados a carbono saturados. Desta forma, a possibilidade de etanol na estrutura dos compostos é pouco provável. As vibrações de esqueleto aromático para todos os complexos foram observadas na região de entre 1600 e 1420 cm⁻¹. Esta região se encontra deslocada para um menor número de onda se comparado ao L1 (DOJER, PEVEC, *et al.*, 2012).

A deformação axial antissimétrica do carboxilato foi observada na região de 1610 cm⁻¹ para o complexo *cis*-[Fe(L1)₂(OH₂)₄], 1609 cm⁻¹ para ambos os complexos *cis*-[Co(L1)₂(OH₂)₄] e *cis*-[Ni(L1)₂(OH₂)₄]. A deformação axial simétrica foi observada dentro do envelope de bandas como um ombro na região de ~1408 cm⁻¹ para ambos os compostos. A literatura relata que é possível inferir o modo de coordenação através da diferença energética (Δ) entre os modos de vibração do carboxilato. Desta forma, para os sistemas propostos o valor encontrado foi de Δ = 202 cm⁻¹ para o *cis*-[Fe(L1)₂(OH₂)₄], 200 cm⁻¹ para os complexos *cis*-[Co(L1)₂(OH₂)₄] e 203 *cis*-[Ni(L1)₂(OH₂)₄], respectivamente. Estes valores sugerem que o ligante se coordenou de forma monodentada aos íons metálicos (CHAWLA, ARORA, *et al.*, 2004) (ZHENG, WU,

et al., 2005). A similaridade dos espectros de infravermelho médio e distante para os complexos é um indicativo de um ambiente de coordenação similar para os íons metálicos. Como exemplo, os complexos de Zn^{II} e Mn^{II} coordenados a ligantes carboxilados descritos por Morzyk e colaboradores, possuem um espectro de infravermelho muito similares onde o mesmo ambiente de coordenação foi confirmado por difração de raios X por monocristal (MORZYK-OCIEPA, KOKOT, *et al.*, 2014).

Nos espectros de infravermelho distante para todos os complexos foram observadas bandas que se originam dos ligantes. Além disso, as ligações de hidrogênio existentes dificultaram a atribuição das bandas da ligação M-O. No entanto, comparando-se os espectros dos complexos, foi possível observar o aparecimento de uma banda em 332 cm^{-1} e um envelope de bandas entre $400\text{-}350\text{ cm}^{-1}$. Estas não foram observadas no espectro do ligante. Tais bandas foram atribuídas às ligações M-O em todos os complexos descritos (ONDREJKOVICOVA, GALKOVA, *et al.*, 2008) (UHRECKY, ONDREJKOVICOVA, *et al.*, 2014) (MEI-LING WANG, ZHONG e LING CHEN, 2016) (ABDEL-LATIF e MOUSTAFA, 2018).

5.7.2 Espectroscopia Raman para os complexos $cis\text{-}[M(L1)_2(OH_2)_4]$ ($M = Fe^{II}$, Co^{II} e Ni^{II})

Os espectros obtidos por espectroscopia Raman dos complexos $cis\text{-}[M(L1)_2(OH_2)_4]$ ($M = Fe^{II}$, Co^{II} e Ni^{II}) estão mostrados na **Figura 23**.

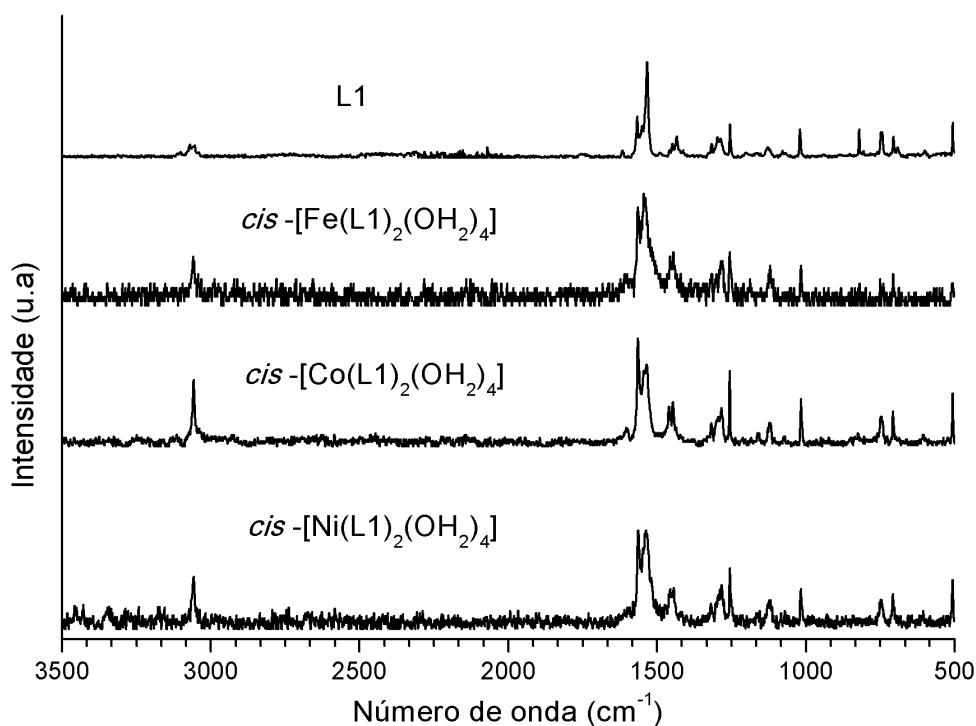


Figura 23 - Espectroscopia Raman para o pré-ligante L1 e os complexos $cis\text{-}[M(L1)_2(OH_2)_4]$.

No geral, o padrão do espectro para todos estes compostos é similar e sugerem um ambiente de coordenação similar os sistemas descritos assim como o observado por espectroscopia na região do infravermelho. Além disto, os espectros dos compostos de coordenação são similares se comparado ao do ligante, o que confirma a presença desta molécula coordenada aos íons metálicos.

As vibrações observadas em 3055 cm^{-1} no complexo *cis*-[Fe(L)₂(OH₂)₄] e em 3058 cm^{-1} para os *cis*-[Co(L)₂(OH₂)₄] e *cis*-[Ni(L)₂(OH₂)₄] foram atribuídas aos hidrogênios aromáticos (C-H_{sp2}). As vibrações simétricas e assimétricas do grupamento carboxilato foi verificado em $\nu_{\text{as}}/\nu_{\text{s}}$ (1610/1420), $\nu_{\text{as}}/\nu_{\text{s}}$ (1606/1422), $\nu_{\text{as}}/\nu_{\text{s}}$ (1613/1418) para os compostos *cis*-[Co(L)₂(OH₂)₄], *cis*-[Fe(L)₂(OH₂)₄] e *cis*-[Ni(L)₂(OH₂)₄], respectivamente. Isto comprova a formação deste grupo funcional por esta técnica, o que é somado com o observado por espectroscopia na região do infravermelho. As vibrações observadas estão de acordo com os sistemas carboxilados sintetizados por Tsutomo e colaboradores (TSUTOMU, SHIBATA, *et al.*, 1998). As vibrações do anel pirazólico (C=C e C=N) foram observadas na região de $1538\text{--}1400\text{ cm}^{-1}$ em todos os complexos e estão de acordo com os sistemas de 5-amino-4-ciano-3-(metiltio)-1*H*-pirazol-1-carbotioamida previamente reportados (MOHAMED, HASSAN, *et al.*, 2011).

5.7.3 Espectroscopia Mössbauer para o complexo *cis*-[Fe(L1)₂(OH₂)₄]

A espectroscopia Mössbauer é uma técnica aplicada na caracterização do estado de oxidação e o estado de spin de compostos contendo núcleos de ⁵⁷Fe. Além disso, esta técnica pode ainda informar sobre o ambiente químico no qual estes átomos estão inseridos através da variação dos parâmetros hiperfinos referentes a cada diferente sítio de Fe. Os dados aqui reportados foram obtidos em colaboração com o professor Dalber Candela, do Instituto de Física da Universidade Federal Fluminense. Os espectros Mössbauer do complexo *cis*-[Fe(L1)₂(OH₂)₄] a 300 K e 3 K estão mostrados na **Figura 24**. Os dados referentes a 300 K foram ajustados com 3 grupos de dubletos paramagnéticos diferentes cujos parâmetros hiperfinos estão agrupados na **Tabela 12**. Dois destes parâmetros com áreas relativas a 80,45 e 15,4% foram atribuídos a dois diferentes sítios de Fe^{II} no sistema, onde o segundo pode ser atribuído a possibilidade do complexo formado se quebrar com o tempo (HAO, BIN, *et al.*, 2018). O dubleto com uma área de absorção menor (4,5%) possui parâmetros hiperfinos compatíveis com o íon ferro no estado de oxidação (3+) que foi considerado uma impureza que se formou no meio reacional, e que após o processo de purificação do sistema *cis*-

[Fe(L1)₂(OH₂)₄] não foi possível a sua completa retirada. Portanto, desconsiderando a impureza de Fe^{III} todos os sítios de Fe^{II} estão no estado alto spin, somando 96% de área de absorção.

O espectro de a 3 K **Figura 24** foi ajustado somente com 2 dubletos paramagnéticos. O dubleto com área de absorção ~96% corresponde a um sítio Fe^{II} no estado alto spin e o outro dubleto com uma pequena área de absorção ~4% é o mesmo que foi observado a 300 K que foi relacionado a quebra do sistema. Como pode ser observado na Tabela 12 a divisão de quadrupolo ΔE_Q do íon Fe^{II} a 3 K é maior que o observado a temperature ambiente. O aumento deste parâmetro hiperfino é esperado sendo relacionado com o efeito do acoplamento vibrônico. Então, a baixas temperaturas não foram evidenciadas mudanças no estado de spin do íon Fe^{II}, o que sugere que este sistema não sofre o fenômeno da transição de spin. Estas medidas de espectroscopia Mossbauer são condizentes com o observado nas medidas de difração de raios X por monocristal e na medida de magnetização em função da temperatura. Na primeira foi observado que os comprimentos das ligações Fe-O típicos para o íon ferro no estado de oxidação 2+ no estado alto spin (ver abaixo). Na segunda foi possível verificar que o comportamento magnético é típico de um íon Fe^{II} no estado alto spin, que não sofre transição de spin em baixas temperaturas.

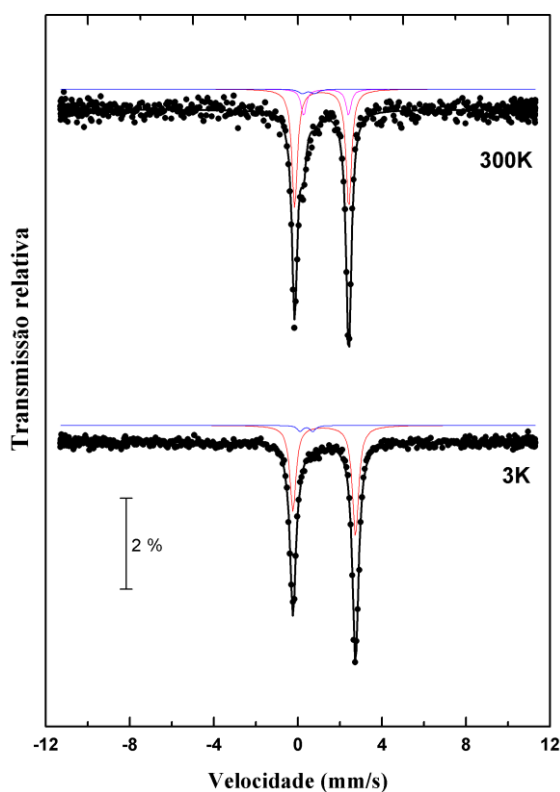


Figura 24 - Espectros Mossbauer para o sistema *cis*-[Fe(L1)₂(OH₂)₄] em 300 K e 3 K.

Tabela 12 - Parâmetros hiperfinos da espectroscopia Mössbauer para o sistema *cis*-[Fe(L1)₂(OH₂)₄] em 300 K (A) e 3 K (B). Os parâmetros são temperatura T, deslocamento isomérico IS, divisão de quadrupolo ΔE_Q , espessura da linha Γ e área de absorção A (proporcional com a concentração de Fe).

| Temperatura | Sítios | IS(mm/s) | ΔE_Q (mm/s) | Γ (mm/s) | A(%) |
|-------------|---------|----------|---------------------|-----------------|------|
| 300 K | Fe(II) | 1,24 | 2,59 | 0,32 | 80,4 |
| | | 1,45 | 2,13 | 0,30 | 15,1 |
| | Fe(III) | 0,61 | 0,59 | 0,40 | 4,5 |
| 3 K | Fe(II) | 1,36 | 2,98 | 0,35 | 95,8 |
| | Fe(III) | 0,51 | 0,60 | 0,35 | 4,2 |

5.7.4 Estruturas cristalinas dos complexos *cis*-[Fe(L1)₂(OH₂)₄] e *cis*-[Co(L1)₂(OH₂)₄]

Utilizando o método da difusão lenta no tubo de ensaio em uma proporção de 2:1 entre pré-ligante L1 e sal de metal (MCl₂.4H₂O, M= Fe^{II} ou Co^{II}) houve a formação de monocristais amarelos ou rosas, adequados para a medida de difração de raios X por monocristal. Através desta técnica, pode-se verificar que os monocristais amarelos se tratavam do complexo *cis*-[Fe(L1)₂(OH₂)₄], enquanto que os cristais rosas tratavam-se do complexo *cis*-[Co(L1)₂(OH₂)₄]. A **Figura 25** ilustra as imagens de ambos os complexos. Os dados dos cristais, coleta e refinamento estão apresentados no APÊNDICE A (página 136).

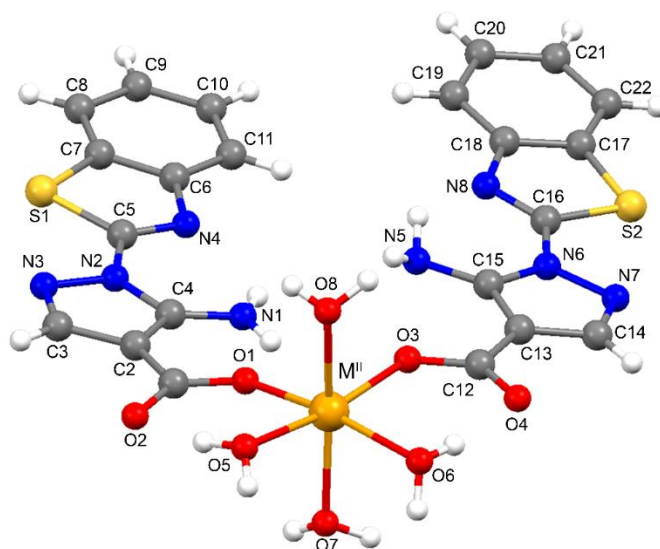


Figura 25 - Estrutura molecular dos complexos *cis*-[M(L1)₂(OH₂)₄] (M = Fe^{II} ou Co^{II}). Moléculas de solvente de cristalização foram omitidas para facilitar a visualização.

Os complexos cristalizaram em um sistema monoclinico com grupo de espaço P2₁/n. Os parâmetros de célula para o complexo *cis*-[Fe(L1)₂(OH₂)₄] são: a= 6,4866(2)Å, b=54,451(2) Å, c=7,9255(3) Å, β =99,454(1)^o e V = 2761,28(17) Å³. O complexo *cis*-[Co(L1)₂(OH₂)₄] possui parâmetros de célula: a=6,4310(5) Å, b=54,238(5) Å, c=7,7941(7) Å, β =98.548(4)^o e V =

2688,4(4) Å³. Ambos os complexos são inéditos na literatura. Os complexos *cis*-[Fe(L1)₂(OH₂)₄] e *cis*-[Co(L1)₂(OH₂)₄] são mononucleares neutros, nos quais os íons Fe^{II} ou Co^{II} encontram-se em uma geometria octaédrica distorcida. A esfera de coordenação de ambos os íons metálicos é constituída por quatro moléculas de água e dois átomos de oxigênio de dois grupos carboxilatos coordenados de maneira monodentada, dispostos na forma *cis*. A confirmação do estado de oxidação +2 dos íons metálicos, pode ser verificada pela inexistência de contra-íons na esfera de coordenação dos compostos. Desta forma, para manter a neutralidade do sistema, existe o balanço de carga entre os dois grupamentos carboxilatos dos ligantes e os íons Fe^{II} ou Co^{II}.

Os comprimentos das ligações M^{II}-O para ambos os complexos estão mostrados na **Tabela 13**. Pelos comprimentos listados foi possível verificar que as ligações M^{II}-O no complexo *cis*-[Co(L1)₂(OH₂)₄] são menores se comparado as suas análogas no complexo *cis*-[Fe(L1)₂(OH₂)₄]. Isto pode ser explicado devido ao efeito da maior carga nuclear efetiva sofrida pelos elétrons do íon Co^{II} se comparado ao íon Fe^{II}. Desta forma, ocorre uma diminuição no raio iônico do Co^{II} e, como consequência, as ligações metal-ligante no complexo *cis*-[Co(L1)₂(OH₂)₄] tornam-se menores.

O comprimento das ligações metal-ligante verificados no complexo *cis*-[Fe(L1)₂(OH₂)₄] estão entre 2,084(2) e 2,199(2) Å, sendo característico de um íon Fe^{II} no estado alto spin. Esta atribuição foi baseada nos sistemas já reportados de [{Fe(oda)(H₂O)₂}.H₂O]_n (oda = O(CH₂COO)₂⁻²), no qual os íons metálicos são hexacoordenadas por seis átomos de oxigênio. O comprimento das ligações metal-ligante observado pelos autores estão na faixa de 2.027-2.168 Å e são semelhantes aos do complexo *cis*-[Fe(L1)₂(OH₂)₄] (GRIRRANE, PASTOR, *et al.*, 2004). Estes dados de comprimento de ligação corroboram com as atribuições feitas nos espectros Mössbauer.

Para o complexo *cis*-[Co(L1)₂(OH₂)₄] foi observado que as ligações Co^{II}-O possuem comprimento entre 2,093(18) - 2,157(18) Å e foram caracterizadas como sendo de um íon de Co^{II} no estado de alto spin. O complexo [Co(OH₂)₆][H₂L] (ácido H₄L=1,2,4,5-benzenotetracarboxílico) relatado por Wang e colaboradores possui uma esfera de coordenação semelhante a do composto *cis*-[Co(L1)₂(OH₂)₄], com comprimentos das ligações metal-ligante entre 2,14-2,22 Å. Os principais ângulos de ligação foram agrupados na **Tabela 13** para ambos os compostos (WANG, ZHU, *et al.*, 2002).

A geometria octaédrica distorcida para ambos os íons metálicos pode ser atribuída devido aos ângulos das ligações O-M-O serem consideravelmente diferentes de 90° ou 180° nos

dois complexos. Como exemplo, o ângulo ao longo das ligações O8-M-O7 é 169,37(8)° para o complexo *cis*-[Fe(L1)₂(OH₂)₄] e 170,45(8)° para o *cis*-[Co(L1)₂(OH₂)₄]. De outra forma, a geometria distorcida também é atribuída devido as ligações faciais serem consideravelmente do poliedro regular. Tomando apenas um caso para cada molécula como exemplo, as ligações O6-M-O7 possuem valores de ângulo de 83,58(8)° no complexo de ferro e 82,18(7)° no complexo de cobalto. Os demais ângulos O-M-O estão listados na **Tabela 13**.

Tabela 13- Comprimento e ângulos para as principais ligações dos complexos *cis*-[Fe(L1)₂(OH₂)₄] e *cis*-[Co(L1)₂(OH₂)₄]

| Legenda | Comprimento (Å) | |
|---------|--|--|
| | <i>cis</i> -[Fe(L1) ₂ (OH ₂) ₄] | <i>cis</i> -[Co(L1) ₂ (OH ₂) ₄] |
| M-O8 | 2,154(2) | 2,0948(19) |
| M-O3 | 2,084(2) | 2,0715(18) |
| M-O6 | 2,139(2) | 2,0975(18) |
| M-O7 | 2,148(3) | 2,1001(19) |
| M-O5 | 2,196(2) | 2,1572(18) |
| M-O1 | 2,100(3) | 2,0934(18) |
| Legenda | Ângulo (°) | |
| | <i>cis</i> -[Fe(L1) ₂ (OH ₂) ₄] | <i>cis</i> -[Co(L1) ₂ (OH ₂) ₄] |
| O8-M-O3 | 89,57(8) | 88,45(8) |
| O8-M-O1 | 98,59(8) | 98,89(8) |
| O8-M-O5 | 82,12(8) | 84,35(7) |
| O8-M-O6 | 98,1(8) | 89,75(8) |
| O8-M-O7 | 169,37(8) | 170,45(8) |
| O3-M-O6 | 99,16(8) | 90,80(7) |
| O3-M-O1 | 87,2(8) | 86,36(7) |
| O3-M-O7 | 99,79(8) | 96,72(7) |
| O3-M-O5 | 171,13(8) | 171,98(8) |
| O6-M-O7 | 83,58(8) | 82,18(7) |
| O6-M-O5 | 91,08(8) | 92,70(7) |
| O6-M-O1 | 171,28(8) | 170,82(8) |
| O7-M-O5 | 88,97(8) | 90,91(8) |
| O7-M-O1 | 86,97(8) | 89,48(7) |
| O5-M-O1 | 90,98(8) | 91,25(7) |

Do ponto de vista supramolecular, as redes cristalinas dos complexos *cis*-[Fe(L1)₂(OH₂)₄] e *cis*-[Co(L1)₂(OH₂)₄] foram estabilizadas por uma série de ligações de hidrogênio. Na **Figura 26 (A) e (B)** estão mostradas as ligações de hidrogênio intra e intermoleculares para os dois sistemas. Embora os complexos descritos possuam ambientes de

coordenação similares, o posicionamento das águas de cristalização em cada complexo é diferente, o que muda o direcionamento das interações intermoleculares. Os parâmetros das ligações de hidrogênio mostradas na **Figura 26 (A) e (B)** encontram-se no **APÊNDICE A** na **Tabela 21** (página 139). Na **Figura 26 (A)**, foi possível verificar ligações de hidrogênio intramoleculares entre os átomos de nitrogênios aromáticos N1-H \cdots N4 e N5-H \cdots N8, as quais levam os anéis a se posicionarem de forma planar na estrutura, de forma semelhante ao observado na estrutura cristalina do HL1 descrita acima. Ainda, pode-se verificar uma ligação de hidrogênio intramoleculares que ocorre entre o átomo de oxigênio do carboxilato O3, com o átomo de hidrogênio ligados ao nitrogênio N5. Os átomos de oxigênio livres do grupo carboxilato (O2 ou O4) ficam responsáveis por promover uma ligação de hidrogênio intramolecular com os átomos de hidrogênio das moléculas de água (O2 e O5), que estão coordenadas no plano equatorial. Então, esta ligação de hidrogênio pode ser vista, como um fator direcionador para a coordenação monodentada do ligante. Ainda na **Figura 26 (A)** foram ilustradas duas unidades do complexo *cis*-[Fe(L1)₂(OH₂)₄] e suas respectivas ligações de hidrogênio com as moléculas de águas de cristalização (O1w e O2w). Cabe ressaltar, que a menor distância entre os íons metálicos de Fe^{II} é de 8,405(3) Å (Fe \cdots Feⁱ).

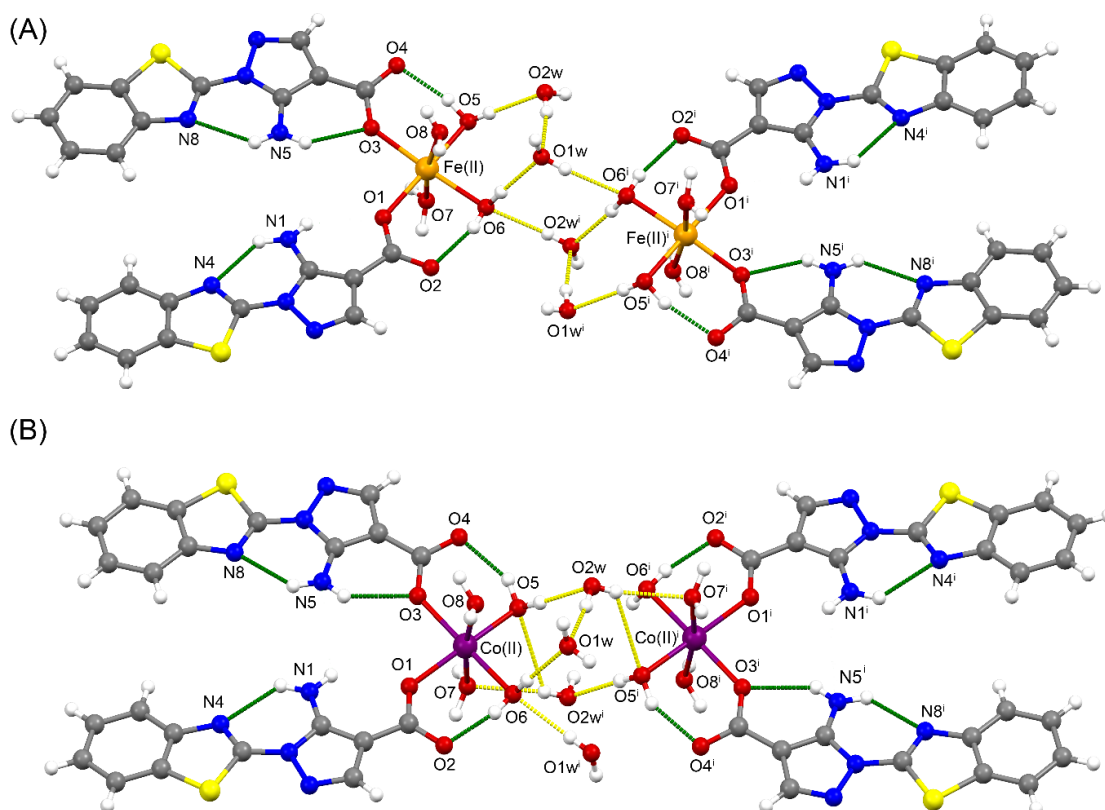


Figura 26 - Principais ligações de hidrogênio intra e intermoleculares para o composto *cis*-[Fe(L1)₂(OH₂)₄] (A) e *cis*-[Co(L1)₂(OH₂)₄] (B). Códigos de simetria: (i) -x, -y, -z. Os contatos para a expansão da estrutura foram omitidos para facilitar a visualização. Ambas as estruturas crescem em direção ao eixo cristalográfico b.

Na rede cristalina do composto *cis*-[Co(L1)₂(OH₂)₄], mostrada na **Figura 26 (B)**, foi possível observar ligações de hidrogênio intramoleculares que ocorrem entre os átomos de nitrogênios N1-H⁺⋯N4 e N5-H⁺⋯N8, que conferem planaridade à estrutura do ligante L1, assim como no compostos de ferro. A ligação coordenada monodentada do ligante no complexo *cis*-[Co(L1)₂(OH₂)₄] também foi favorecida pela interação que os átomos de oxigênio livre dos carboxilatos (O4 e O2) fazem com as águas de coordenação (O5 e O6).

Ainda foi possível observar ligações de hidrogênio entre a molécula de água coordenada axialmente ao íon Co^{II}, simbolizadas por O7, com a molécula de água de cristalização O2wⁱ. Estas interações não foram observadas no retículo cristalino do complexo *cis*-[Fe(L1)₂(OH₂)₄]. Existem moléculas de água de cristalização (O1w e O2w) que são responsáveis pelas ligações de hidrogênio intermoleculares que conectam duas unidades adjacentes. Na rede cristalina do sistema *cis*-[Co(L1)₂(OH₂)₄] os centros metálicos de Co^{II} estão espaçados por uma distância de 8,326(1) Å entre as duas unidade moleculares mostradas (Co^{II}⋯Co^I) na **Figura 26 (B)**.

5.7.5 Difração de raios X de pó dos complexos *cis*-[M(L1)₂(OH₂)₄](Fe^{II}, Co^{II} e Ni^{II})

Os padrões de difração de pó experimentais dos complexos *cis*-[M(L1)₂(OH₂)₄] estão mostrados na **Figura 27**. Através dos padrões observados pode-se inferir que as estruturas cristalinas dos complexos de ferro e cobalto são distintas, podendo-se ser atribuídas principalmente ao posicionamento das moléculas de água de cristalização, como visto na estrutura cristalina obtida difração de raios X por monocristal. Este diferente posicionamento destas moléculas levou a uma diminuição das distâncias dos centros metálicos na rede cristalina.

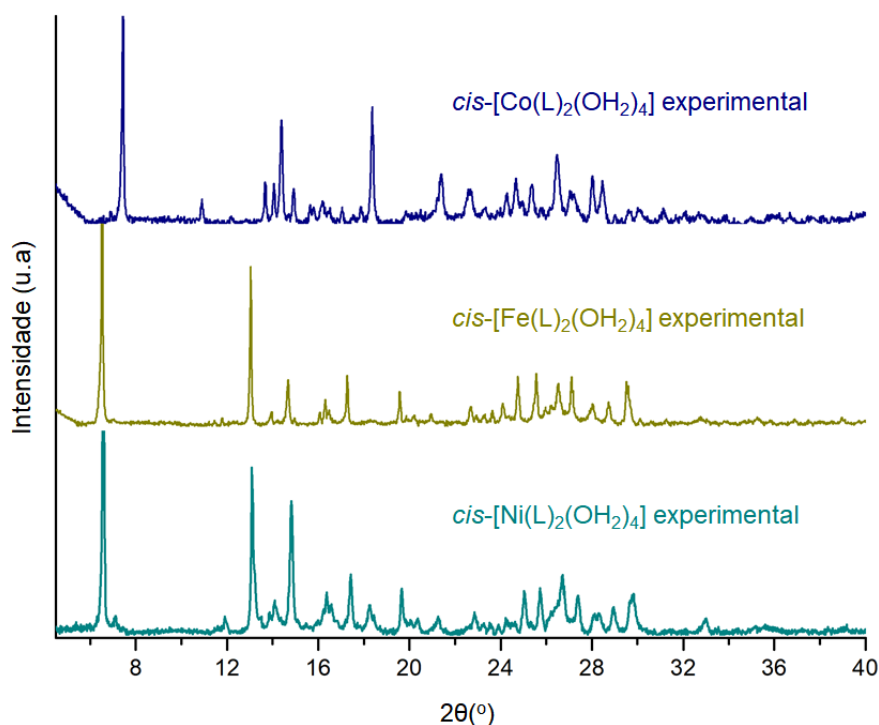


Figura 27 - Difratoograma experimental para os complexos cis -[M(L)₂(OH₂)₄] (M = Fe^{II}, Co^{II} e Ni^{II}).

O padrão do difratograma de pó do composto cis -[Ni(L1)₂(OH₂)₄] é muito similar ao do composto cis -[Fe(L1)₂(OH₂)₄] sugerindo que estes sistemas são isoestruturais. Desta forma, optou-se por fazer o procedimento de indexação de máximos, visando a obtenção de parâmetros de célula do complexo de Ni^{II}. A indexação dos máximos foi realizada em colaboração com o professor Dr. Marcelo Marques do (Coluni-UFF). Para a realização do procedimento de indexação, foi selecionada a região entre (3 - 30°), que contém ~ 22 reflexões, e foi utilizado o software DICVOL91 implementado no pacote de software EXPO (LOUER e BOULTIF, 1991) (ALTOMARE , CORRIERO, *et al.*, 2015). O resultado da indexação foi uma célula monoclinica, grupo de espaço P2₁/n com $a = 6,95307$, $b = 54,59418$ Å, $c = 7,79993$ Å, $\beta = 93,542^\circ$ and $V = 2955,5$ Å³. Estes parâmetros são próximos aos obtidos experimentalmente para o complexo cis -[Fe(L1)₂(OH₂)₄] que é monoclinico com grupo de espaço $a = 6,487(5)$ Å, $b = 54,451(5)$ Å, $c = 7,925(7)$ Å, $\beta = 99,454(1)^\circ$ e $V = 2761,28(3)$ Å³. A elucidação estrutural do complexo de níquel por difração de raios X por pó está em andamento, visto que não foram obtidos após diversas tentativas monocristais de qualidade para a elucidação estrutural.

5.7.6 Voltametria cíclica do pré-ligante (L1) e complexos *cis*-[M(L)₂(OH₂)₄] (M = Fe^{II}, Co^{II} e Ni^{II})

A voltamogramas cíclicos para o pré-ligante (L1) assim como para os complexos *cis*-[M(L)₂(OH₂)₄] (M = Fe^{II}, Co^{II} e Ni^{II}) estão mostrados na **Figura 28**. No voltamograma do pré-ligante L1 foi observado picos bem definidos em -162,5 e 401 mV que foram caracterizados como processos de oxidação irreversíveis. O perfil do voltamograma obtido para a oxidação do pré-ligante L1 é similar ao observado por Costea e colaboradores para seus derivados pirazólicos 1*H*-3-metil-4-etoxicarbonil-5-(benzilideno-hidrazino)pirazóis (COSTEA, BERCEAN, *et al.*, 2006). Também foi observado um pico de redução irreversível no potencial de -750,8 mV, que pode ser uma possível atribuição da redução do esqueleto pirazólico. O primeiro pico anódico pode estar associado à formação de um cátion radical. A irreversibilidade deste processo deve-se à instabilidade do cátion radical inicialmente formado pela transferência de elétrons. Como o cátion radical é instável, sofre uma reação química subsequente, possivelmente algum processo de desprotonação. O segundo pico de oxidação pode corresponder a outro passo da formação de um intermediário catiônico, através do processo de protonação. Assim, o mecanismo de oxidação do ligante L1 pode ser descrito como seguindo um mecanismo EiCiEi onde durante a primeira etapa eletroquímica (pico anódico 1) ocorre a formação de um cátion radical seguido por uma etapa química homogênea envolvendo a desprotonação da última e, então perde mais um elétron formando o intermediário de carga positiva (pico anódico 2).

Os potenciais de picos anódicos para o ligante livre foram observados em uma região mais catódica quando comparados à literatura. Isso pode ser explicado pela maior basicidade da DMF quando comparada à acetonitrila com base no valor do seu número doador (111 kJ / mol para DMF e 59,0 kJ/mol para acetonitrila (SAWYER e ROBERTS, 1974). Conseqüentemente, em acetonitrila um cátion radical pode mostrar uma estabilidade maior que em DMF e os processos de oxidação ocorrem mais lentamente (HAMMERICH e SPEISE, 2016).

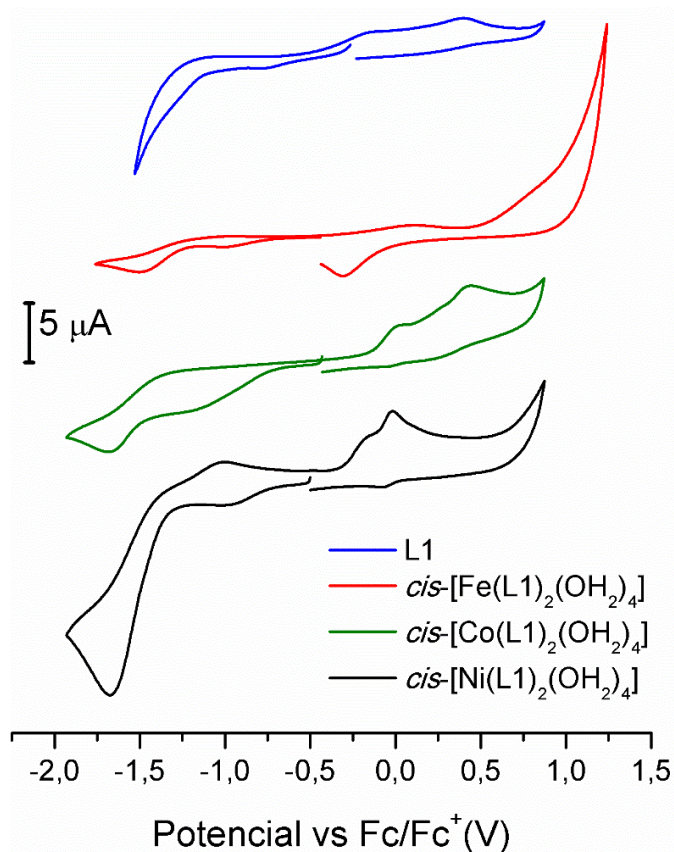


Figura 28 - Voltamogramas cíclicos do pré-ligante e dos complexos cis -[M(L1)₂(OH₂)₄] obtidos em DMF seco contendo 10⁻³ mol.L⁻¹ de PTBA a 100 mV.s⁻¹, utilizando um eletrodo de três arranjos: ET: disco de Pt; ER: fio-Ag; EA: fio-Pt e ferroceno como referência.

Os voltamogramas cíclicos dos complexos, cis -[M(L1)₂(OH₂)₄] foram obtidos em DMF contendo perclorato de tetrabutyl amônio (0.1 mol.L⁻¹). O voltamograma do complexo cis -[Fe(L1)₂(OH₂)₄] (**Figura 28**, linha sólida vermelha) exibiu um pico quase-irreversível com um potencial de meia onda, $E_{1/2}$ de -106,0 mV relacionado a redução do par Fe^{III}/Fe^{II}. A razão i_{p_a}/i_{p_c} pode ser usado como um indicativo da estabilidade do produto redox. Uma razão menor que a unidade indica que o produto oxidado não é eletroquimicamente estável. Três outros processos irreversíveis foram observados em potenciais de pico de 747,4 mV (oxidação), -972,4 e -1412,3 mV (redução). Estes picos podem ser atribuídos a processos redox centrados no ligante e/ou reações acopladas que ocorrem na superfície do eletrodo.

No voltamograma cíclico do complexo cis -[Co(L1)₂(OH₂)₄] (**Figura 28**) pode ser verificado dois processos redox quase-reversíveis com potenciais de meia onda de -1540,5 e 349,2 mV que foram caracterizados como Co^{II}/Co^I e para um processo de redução centrado no ligante. Foram observados um processo redox reversível em um potencial de meia onda em -13,5 mV que foi relacionada com a redução de um elétron para o par Co^{III}/Co^{II}, neste caso a razão i_{p_a}/i_{p_c} é maior que a unidade indicando que o produto da redução não é tão estável quanto

o produto oxidado. Podemos também observar uma terceira redução irreversível no potencial de pico de $-1129,1$ mV, que pode ser atribuído a alguma reação química acoplada que ocorre na superfície do eletrodo, sugerindo um mecanismo ErCiEr.

O voltamograma para o complexo *cis*-[Ni(L1)₂(OH₂)₄] revelou um processo redox quasi-reversível em um potencial de meia onda $-41,9$ mV com uma separação de pico, ΔE_p , de ~ 54 mV. Este processo redox reversível foi atribuído a redução do par Ni^{III}/Ni^{II}. Verificou-se que a relação i_{p_a}/i_{p_c} foi maior que a unidade, sugerindo que o produto reduzido é de baixa estabilidade. Também foi observado um processo redox irreversível em potenciais de pico de $-1677,7$ mV, que foi atribuído à redução de um elétron relacionado ao par Ni^{II}/Ni^I (SKYRIANOU, RAPTOPOULOU, *et al.*, 2009). O pico irreversível observado no potencial de pico de $-955,0$ mV foi caracterizado como um processo de redução centrado no ligante (anel pirazólico) ou devido a algumas reações acopladas que ocorrem na superfície do eletrodo. Todos os dados eletroquímicos relacionados aos potenciais de pico anódico (E_{pa}) e catódico (E_{pc}), bem como potenciais de meia onda, $E_{1/2} = (E_{pa} + E_{pc})/2$, e separação de potenciais de pico a pico, $\Delta E_p = |E_{pa} + E_{pc}|$, estão resumidos na **Tabela 14**.

Tabela 14 - Dados eletroquímicos (vs Fc/Fc+) para o pré-ligante (L1) e os complexos *cis*-[M(L1)₂(OH₂)₄].

| Compostos | E_{pa} (mV) | E_{pc} (mV) | $E_{1/2}$ (mV) | ΔE_p (mV) |
|--|-----------------------------|------------------------------------|-------------------------------|----------------------------|
| L1 | -162,5 401,5 | -750,8 - | - - | - - |
| <i>cis</i> -[Fe(L1) ₂ (OH ₂) ₄] | 83,3 747,4 - | -295,4 -972,4 -1462,7 | -106,0 - - | 378,7 - - |
| <i>cis</i> -[Co(L1) ₂ (OH ₂) ₄] | -1412,3 44 426,1 - | -1668,7 -17 272,3 -1129,1 | -1540,5 13,5 349,2 - | -256,4 61 153,8 - |
| <i>cis</i> -[Ni(L1) ₂ (OH ₂) ₄] | -1018,5 -186,0 -15,1 | -1677,7 -955,0 -68,8 | -1348,1 - -41,9 | 659,2 - 53,7 |

5.7.7 Propriedades magnéticas dos complexos *cis*-[M(L1)₂(OH₂)₄](M = Fe^{II} e Co^{II})

A medida de magnetização em função da temperatura, na presença de um campo magnético constante de 1000 Oe está representada na **Figura 29**. A medida está apresentada na forma do produto da susceptibilidade magnética molar pela temperatura ($\chi_M T$), em função da temperatura. O valor de $\chi_M T$ na temperatura ambiente é $2,9$ cm³mol⁻¹K, sendo maior do que o calculado para um S=3/2 de íon de cobalto(II) ($\chi_M T = 1,85$ cm³ mol⁻¹ K, considerando-se $g = 2,00$). Na faixa de temperatura de 290-130 K o valor de $\chi_M T$ permanece praticamente constante,

indicando um comportamento paramagnético. Abaixo de 130 K, o valor de χ_{MT} diminui continuamente até um mínimo de $1,9 \text{ cm}^3\text{mol}^{-1}\text{K}$ a 2 K, que pode ser resultado de dois fenômenos: i) interações antiferromagnéticas intermoleculares entre os centros metálicos ou ii) desdobramento a campo zero (zero-field splitting) causado pelo acoplamento spin-órbita. É sabido através da estrutura cristalina, que a menor distância entre os centros de Co^{II} é longa, sendo da ordem de $8,326(1) \text{ \AA}$, como visto na cristalografia de raios X. Sendo, espera-se que as interações magnéticas intermoleculares, mediadas por ligações de hidrogênio, sejam fracas ou desprezíveis frente ao ZFS do Co^{II} .

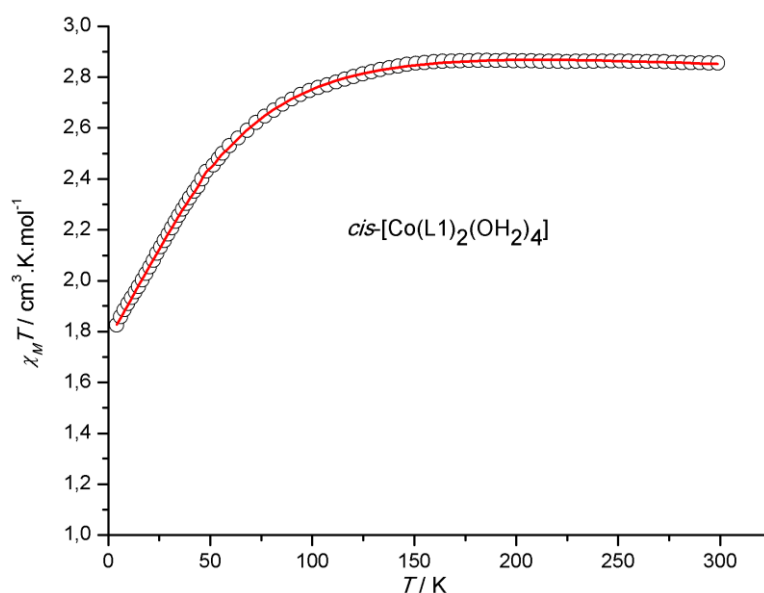


Figura 29 - Curva de χ_{MT} em função de T para o composto $\text{cis-[Co(L)}_2\text{(OH}_2\text{)}_4\text{]}$, sob um campo magnético de 1000 Oe.

O ZFS ocorre devido ao acoplamento entre o momento magnético de spin (S) e momento angular orbital (L) e resulta de uma mudança significativa no desdobramento dos orbitais moleculares dos compostos. O efeito líquido deste comportamento é uma direção preferencial da magnetização (anisotropia), devido ao fato de os orbitais d não serem esféricos, tendendo a se alinhar segundo o campo cristalino no qual está submetido o íon metálico (MURRIE, 2010). Para um melhor entendimento, a **Figura 30** mostra um sistema octaédrico de Co^{II} , o qual pode ter uma geometria comprimida ou alongada devido às distorções tetragonais do campo cristalino. O acoplamento spin-órbita leva a um novo desdobramento dos níveis 4E_g e ${}^4A_{2g}$, resultando em seis novos estados, os chamados dupletos de Kramer. Desta forma, para o caso em que a geometria do composto é comprimida o parâmetro anisotrópico é dado por $2D = E_{3/2} - E_{1/2}$; por outro lado, para o caso alongado essa magnitude é dada pela diferença energética de orbitais de mesma simetria $\delta = E_{1/2} - E_{1/2}$. Em ambos os casos, estes dupletos são

populados eletronicamente em baixas temperaturas, fazendo com que o íon Co^{II} se comporte como um spin efetivo $S=1/2$, com elevada anisotropia magnética. Esta população dos níveis de mais baixa energia leva a uma redução dos valores de $\chi_{\text{M}}T$ quando a temperatura é diminuída (Figura 29).

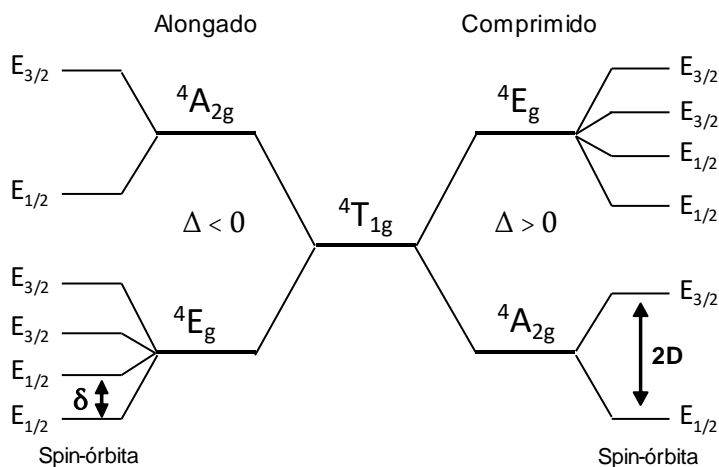


Figura 30 - Esquema dos orbitais moleculares para um sistema genérico de Co^{II} .

O composto de coordenação $\text{cis}[\text{Co}(\text{L}1)_2(\text{OH}_2)_4]$ é alongado na direção das ligações $\text{Co}^{\text{II}}\text{-O}5$. Segundo Titis e Boca, é possível inferir sobre o valor do alongamento ou compressão de um complexo octaédrico de Co^{II} através dos parâmetros axial (D_{str}), rômboico (E_{str}) e de deformação angular (Φ). A **Equação 1** mostra como é realizado o cálculo para estes parâmetros (TITIS e BOCA, 2011). Para o complexo $\text{cis}[\text{Co}(\text{L}1)_2(\text{OH}_2)_4]$ os valores encontrados foram +1,75 pm e 0,0975 pm para D_{str} e E_{str} , respectivamente. Estes valores indicam uma distorção tetragonal alongada no complexo $\text{cis}[\text{Co}(\text{L}1)_2(\text{OH}_2)_4]$. O valor do ângulo de distorção encontrado para o complexo $\text{cis}[\text{Co}(\text{L}1)_2(\text{OH}_2)_4]$ foi 3,38 indicando a assimetria de acordo com os ângulos $\text{O-Co}^{\text{II}}\text{-O}$. Caso o complexo fosse simétrico o valor do ângulo de distorção seria igual a 0.

$$\begin{aligned}
 D_{\text{str}} &= (d_i - \bar{d}_i)_z - [(d_i - \bar{d}_i)_x + (d_i - \bar{d}_i)_y]/2 \\
 E_{\text{str}} &= [(d_i - \bar{d}_i)_x - (d_i - \bar{d}_i)_y]/2 \\
 \Sigma &= (\sum |\Phi_i - 90|)/12
 \end{aligned}$$

Equação 1 - Equações utilizadas no cálculo dos parâmetros axiais (D_{str}), rômboico (E_{str}) e deformação angular (Σ). Onde $\bar{d}_i = 2,085$ Å; d_i ligação Co^{II}-O no eixo escolhido; Φ_i ângulo da ligação O-Co^{II}-O.

Desta forma, visto que a geometria do íon metálico no complexo *cis*-[Co(L1)₂(OH₂)₄] é alongada, deve-se utilizar o formalismo descrito pelo Hamiltoniano de Figgis (**Equação 2**) para o ajuste dos dados magnéticos do complexo *cis*-[Co(L1)₂(OH₂)₄] (FIGGIS, LEWIS, *et al.*, 1966) (FIGGIS, JACK, *et al.*, 1967). O ajuste dos dados foi feito utilizando-se o programa Magprop, disponível na plataforma DAVE (AZUAH, KNELLER, *et al.*, 2009).

$$\hat{H} = \Delta_{\text{ax}} [\hbar^{-2} \hat{L}_z^2 - L(L+1)/3] - \hbar^{-2} J_{12} (\vec{L} \cdot \vec{S}) + \hbar^{-1} \mu_b \vec{B} \cdot (g_L \vec{L} + g \hat{S})$$

Equação 2 - Hamiltoniano de Figgis utilizado para o ajuste dos dados magnéticos do complexo *cis*-[Co(L)₂(OH₂)₄]. S= momento magnético de spin; \vec{B} = campo magnético aplicado; g = fator de Landé; $g_L = -Ak$ (constante de Figgis, k fator de redução orbital); $\Delta_{\text{ax}} =$ desdobramento do campo cristalino; $J_{12} = -(\xi/2S)Ak$. Os parâmetros Δ_{ax} , J_{12} , g e g_L são as variáveis ajustadas.

O melhor ajuste utilizando-se a equação 2 foi obtido com $\Delta_{\text{ax}} = -430$ cm⁻¹, g = 2 (fixo), $J_{12} = -125$ cm⁻¹ e $g_L = -1,10$ (linha sólida vermelha, Figura 29). Estes resultados estão de acordo valores reportados por Titiš e Boča, considerando-se um valor negativo de desdobramento do campo cristalino, gerado pela diferença de energética entre os níveis ⁴A_{2g} e ⁴E_g no sistema alongado (**Figura 30**). Em seguida, com base nas energias dos termos gerados pela diagonalização do Hamiltoniano Figgis, foi observado um valor de 132 cm⁻¹ para o parâmetro anisotrópico $\delta = E_{1/2} - E_{1/2}$. A partir da estrutura cristalina do sistema do composto *cis*-[M(L1)₂(OH₂)₄], o aluno de doutorado Henrique Castro (IQ-UFF) utilizando cálculos de CASSCF na plataforma ORCA4.1 obteve o parâmetro de anisotropia $\delta = 115,07$ cm⁻¹. Este valor sugere uma boa aproximação entre os resultados teóricos e experimentais. (NEESE, 2018).

A curva do produto da susceptibilidade magnética molar pela temperatura, em função da temperatura do composto *cis*-[Fe(L1)₂(OH₂)₄], sob um campo magnético de 1000 Oe está mostrada na **Figura 31**.

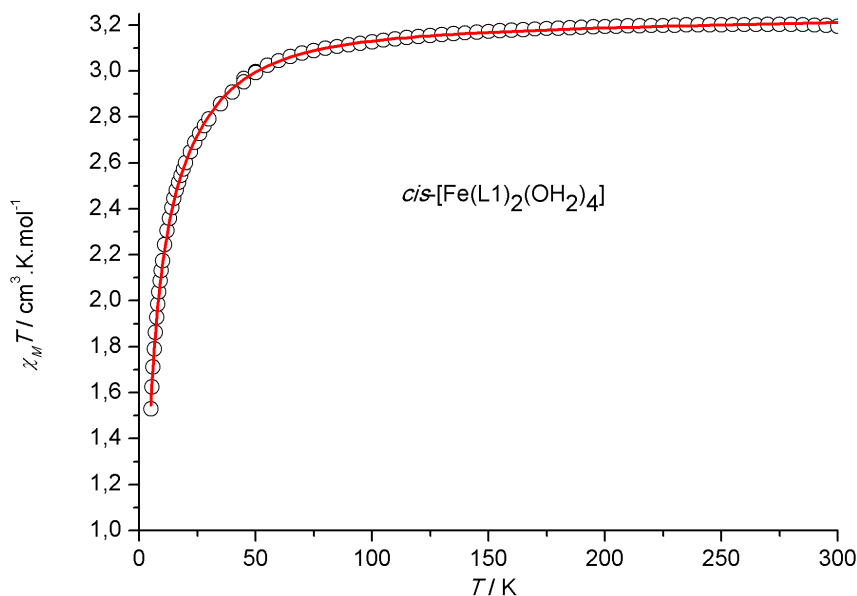


Figura 31 - Curva de $\chi_M T$ em função da temperatura no intervalo de 4 - 300 K, sob um campo magnético de 1000 Oe.

O valor de $\chi_M T$ na temperatura ambiente é igual a $3,10 \text{ cm}^3 \text{ K mol}^{-1}$, próximo ao calculado para um íon Fe^{II} no estado spin alto ($S = 2$) isolado magneticamente ($3,00 \text{ cm}^3 \text{ K mol}^{-1}$, considerando $g = 2,00$). Este resultado corrobora com os resultados da espectroscopia Mössbauer, que identificou este mesmo estado de spin para todo o intervalo de temperatura medido. Como não foi verificada na espectroscopia Mössbauer uma transição de spin para o estado spin baixo ($S = 0$), a redução dos valores de $\chi_M T$ a partir de 50 K pode ser atribuída a interações antiferromagnéticas intermoleculares ou ao fenômeno do ZFS. Conforme discutido para o complexo de cobalto, são esperadas interações antiferromagnéticas fracas devido às longas distâncias entre os centros portadores de momento magnético, $8,405(3) \text{ \AA}$ para os centros metálicos de Fe^{II} . Sendo assim, os dados magnéticos foram ajustados com o programa Magprop utilizando o Hamiltoniano descrito na Equação 3, que leva em consideração os parâmetros anisotrópicos axial e rômboico, D e E, e o efeito Zeeman (NIHEI, HAN, *et al.*, 2008).

$$H = D[\hat{S}_z^2 - S(S + 1)/3] + E(\hat{S}_x^2 - \hat{S}_y^2) + g\mu_B SB$$

Equação 3 - Hamiltoniano para descrever o comportamento magnético para o complexo $\text{cis-}[\text{Fe}(\text{L})_2(\text{OH}_2)_4]$. S= momento magnético de spin; \vec{B} = campo magnético aplicado; \bar{g} = fator de Landé; $\hbar = h/2\pi$; D = parâmetro anisotrópico axial; E = parâmetro anisotrópico rômboico; μ_B = magneton de Bohr.

Os valores encontrados para o parâmetro da anisotropia axial (D) e rômboica (E) foram $18,6 \text{ cm}^{-1}$ e $4,4 \text{ cm}^{-1}$ (linha sólida vermelha, **Figura 31**) respectivamente. O cálculo CASCSF resultou em um valor de $D = 10,970 \text{ cm}^{-1}$ e de $E = 0,7366 \text{ cm}^{-1}$. Como pode ser observado, os valores calculados foram subestimados em relação aos resultados obtidos pelo ajuste,

especialmente no que se refere ao parâmetro rômboico. Entretanto, verifica-se que a magnitude e sinal do parâmetro axial apresentam razoável concordância. Cálculos DFT realizados pelo aluno de doutorado Henrique Castro Junior (IQ-UFF) utilizando a metodologia *broken symmetry* (utilizando o funcional PBE e a base Def2-TZVP) mostraram interações antiferromagnéticas na ordem de $0,01 \text{ cm}^{-1}$ entre as unidades moleculares (JUNIOR, 2016).

Visto que os complexos de *cis*-[Fe(L1)₂(OH₂)₄] e *cis*-[Co(L1)₂(OH₂)₄] sofrem o fenômeno da anisotropia, estes sistemas tornam-se potenciais candidatos a compostos que sofrem relaxação lenta da magnetização. Entretanto, para se avaliar tal propriedade será necessário realizar uma medida magnética em um susceptômetro AC.

As propriedades magnéticas do composto *cis*-[Ni(L1)₂(OH₂)₄] ainda estão sendo avaliadas. A interpretação correta destes resultados dependerá da elucidação da estrutura cristalina, visto que é fundamental se conhecer as distorções no centro metálico, assim como feito para os compostos contendo os íons cobalto(II) e ferro(II).

5.7.8 Ultravioleta no estado sólido dos complexos *cis*-[M(L1)₂(OH₂)₄](M= Fe^{II}, Co^{II}, Ni^{II})

As bandas observadas na **Figura 32** na região entre 200 e 350 nm são oriundas das transições eletrônicas do tipo π - π^* ou n - π^* existentes no sistema aromático do pré-ligante. Os sistemas de bisferroceno pirazol já reportados possuem bandas similares nesta mesma região, estas foram caracterizadas como transições do tipo n - π^* dos núcleos pirazólicos (ZHANG, SONG, *et al.*, 2011). Estas absorções podem ser atribuídas devido as transições eletrônicas de grupamentos cromóforos, para os orbitais π^* de carbonos com hibridização sp^2 . Tie-Gang e colaboradores, para seus sistemas pirazólicos, caracteriza a região entre 250 e 340 nm como transições do tipo π - π^* e n - π^* . Entretanto, as primeiras transições sobrepõem as segundas, devido a maior probabilidade de ocorrência (TIE-GANG, HONG-BIN, *et al.*, 2012). Não foram observadas bandas na região do visível, o que comprova coloração branca do pré-ligante. No espectro de ultravioleta para todos os complexos na **Figura 32 (B), (C) e (D)** foram observadas bandas na região de 200 e 350 nm, comprova a presença do ligante. Como o ligante é branco, as transições d-d tornam-se responsáveis pela coloração nestes compostos inorgânicos, na ausência de bandas de transferência de carga. De acordo com os sistemas já descritos por Majumdar e Diaz, a banda em 430 nm que aparece dentro do envelope de bandas em (B) pode ser uma possível banda de transição d-d no complexo *cis*-[Fe(L)₂(OH₂)₄] (MAJUMDAR e BAG, 1959) (DIAZ, YUTONIC e WEISS, 1993). Em (C) foi possível observar duas novas bandas no espectro, que são características de transições d-d de sistemas octaédricos de Ni^{II}

oriundos das transições $3A_{2g}(F) \rightarrow 3T_{1g}(P)$ e $3A_{2g}(F) \rightarrow 3T_{1g}(F)$ (NARSIMHULU, ANIL KUMAR, *et al.*). No espectro do complexo *cis*-[Co(L)₂(OH₂)₄] (D) foi possível observar um aparecimento de uma banda larga com um máximo em 524 nm. (KARMAKAR, SARMA e BARUA, 2007) Complexos octaédrico de Co^{II} possuem bandas nesta região do espectro. O aparecimento das novas bandas observadas em todos os espectros dos complexos confirma a presença dos íons metálicos coordenados aos ligantes (DEKA, BAROOAH, *et al.*, 2007).

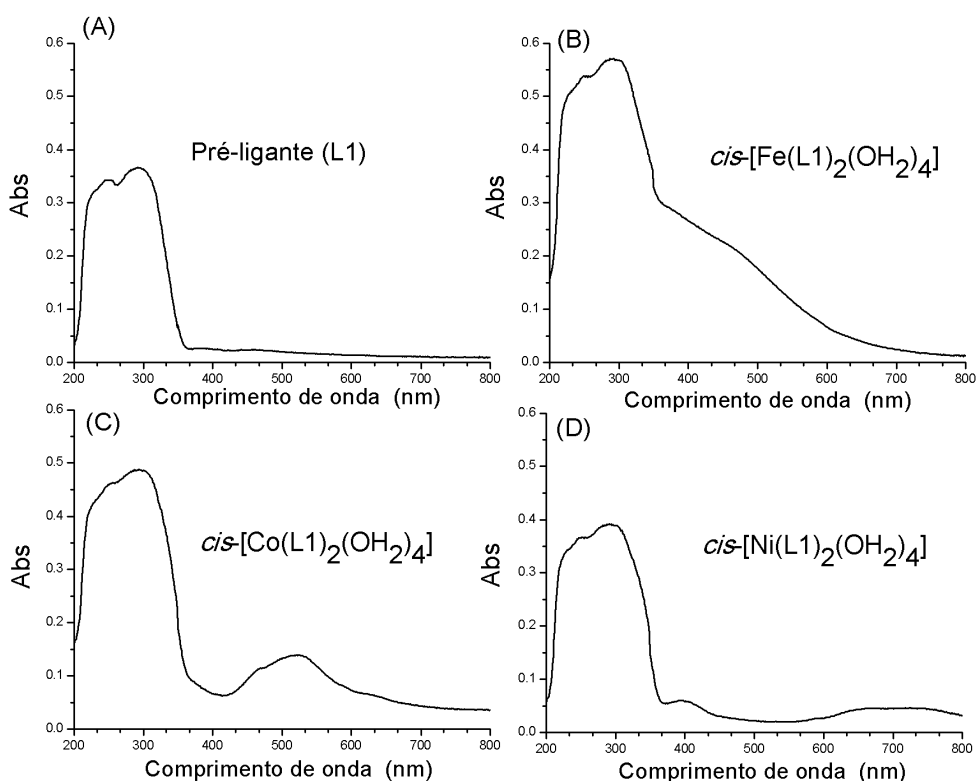


Figura 32 - Espectros de ultravioleta para o L1 e complexos *cis*-[M(L1)₂(OH₂)₄] (M = Fe^{II}, Co^{II}, Ni^{II}).

5.7.9 Estudo da inibição dos complexos *cis*-[M(L1)₂(OH₂)₄] (M= Fe^{II}, Co^{II} e Ni^{II}) frente a enzima acetilcolinesterase

Os ensaios para a inibição da enzima acetilcolinesterase foram realizados de acordo com a metodologia de Ellman. Os compostos que foram submetidos ao ensaio de inibição da enzima acetilcolinesterase (AChE) foram os complexos da família *cis*-[M(L1)₂(OH₂)₄] além do ligante L1. Em todas as vezes que o ligante foi analisado este inibiu 20% da atividade da enzima acetilcolinesterase numa concentração de 10 μmol L⁻¹, conforme ilustrado no gráfico da atividade residual da enzima acetilcolinesterase **Figura 33**. Este valor de inibição foi comparado com os sistemas de pirazóis funcionalizados baseados no fármaco tacrina (pirazol[4',3':5,6]pirano[2,3-b]quinolina) que demonstraram valores de inibição de 50% em

uma concentração na ordem de $0,2 \mu\text{mol L}^{-1}$. Isto mostra que o ligante L1 não possui uma alta taxa de inibição da enzima AChE se comparados a sistemas que possuem a droga de referência tacrina (POURABDI, KHOABI, *et al.*, 2016). Entretanto, comparando-se com compostos que possuem núcleos pirazólicos e tiazólicos reportados por Madni e colaboradores onde o sistema 3-(2-(3-fenil-5-p-tolil-4,5-di-hidropirazol-1-il)tiazol-4-il)-2H-chromen-2-ona apresentou $\text{IC}_{50} = 27,29 \mu\text{mol L}^{-1}$, enquanto que a droga padrão galantamina tem $\text{IC}_{50} = 44,02 \mu\text{mol L}^{-1}$ (MADNI, AHMED, *et al.*, 2018). Embora nossos resultados não sejam expressos na forma de IC_{50} o composto L2 inibiu a enzima em uma concentração de $10 \mu\text{mol L}^{-1}$.

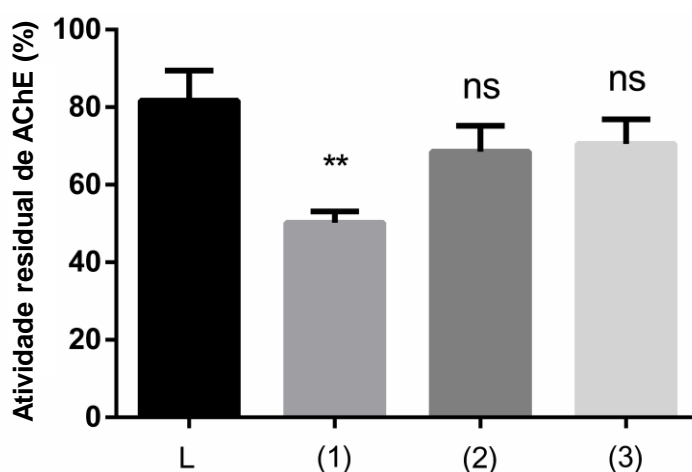


Figura 33 - Ensaio de inibição para enzima acetilcolinesterase, onde 1, 2, 3 e L1 são os compostos *cis*-[Fe(L1)₂(OH₂)₄], *cis*-[Co(L1)₂(OH₂)₄], *cis*-[Ni(L1)₂(OH₂)₄] e ligante, respectivamente. Diferenças significativas: ***P ≤ 0,001 grande diferença estatística; **P ≤ 0,01; ns= nenhuma diferença estatística.

Dentre os complexos da família *cis*-[M(L1)₂(OH₂)₄] o composto *cis*-[Fe(L1)₂(OH₂)₄] mostrou a maior porcentagem de inibição com redução de 56% da atividade da AChE, enquanto os compostos *cis*-[Co(L1)₂(OH₂)₄] e *cis*-[Ni(L1)₂(OH₂)₄] reduziram a atividade da enzima em 35 e 36%, respectivamente, como ilustrado no gráfico da atividade residual da enzima AChE **Figura 33**. Torna-se importante ressaltar que todos os complexos ensaiados demonstraram uma maior inibição se comparados com o ligante L1 livre. Os sais de metais FeCl₂, CoCl₂ e NiCl₂ também foram testados frente a inibição da acetilcolinesterase (**Figura 34**) como controles negativos e inibiram 22%, 5% e 17%, respectivamente. Isto prova a maior inibição dos complexos se comparados com seus precursores metálicos. Visto que os compostos de coordenação inibiram mais a AChE se comparados com o ligante L1 e seus precursores metálicos, pode-se atribuir que, de fato, a inibição da enzima AChE foi proveniente da estrutura molecular dos compostos da família *cis*-[M(L1)₂(OH₂)₄].

O estudo de complexos que possuem inibição da enzima AChE é escasso na literatura, o que torna difícil a comparação com compostos de coordenação já publicados. Desta forma, os complexos da família *cis*-[M(L1)₂(OH₂)₄] foram comparados com os complexos de Co^{II} e Cu^{II} contendo ligantes derivados de 4,5,6,7-tetrahidro-1-*H*-indazol que possuem o núcleo pirazólico condensados a anéis aromáticos reportados por Khan e colaboradores. Estes sistemas inibiram a atividade da enzima acetilcolinesterase entre 55-82%, no entanto, em altas concentrações de ensaio na faixa de 1404-1618 μmol L⁻¹ se comparados com os complexos descritos neste trabalho, que exibiram uma boa taxa de inibição na concentração de 10 μmol L⁻¹ (KHAN, GUL, *et al.*, 2017)

De acordo com o cálculo de Docking observado por Khoobi e colaboradores para os sistemas aril-diidropirano[2,3-*c*]pirazol, as principais interações que inibem a enzima acetilcolinesterase estão centradas por ligações de hidrogênio do núcleo pirazólico (KHOABI, GHANONI, *et al.*). Visto que o núcleo pirazólico exerce importantes interações com a enzima acetilcolinesterase, surge uma grande perspectiva para o sistema *cis*-[Fe(L1)₂(OH₂)₄] que possui este núcleo em sua estrutura. Além disto, estes sistemas se tornam diferenciados, por que estes compostos de coordenação são os primeiros sistemas contendo íons de Fe^{II}, Co^{II} e Ni^{II} coordenados a ligantes pirazólicos carboxilados que exibem tal comportamento na literatura.

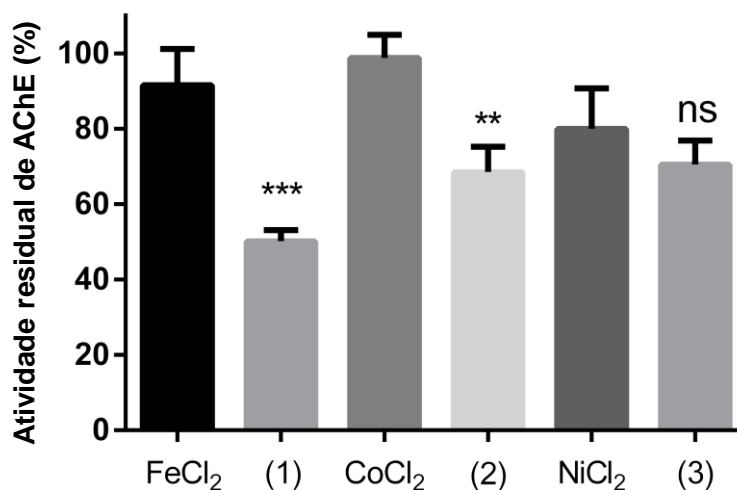


Figura 34 - Ensaio de inibição para enzima acetilcolinesterase, onde 1, 2, 3 são os compostos *cis*-[Fe(L1)₂(OH₂)₄], *cis*-[Co(L1)₂(OH₂)₄], *cis*-[Ni(L1)₂(OH₂)₄] respectivamente. Diferenças significativas: ***P ≤ 0,001 grande diferença estatística; **P ≤ 0,01; ns= nenhuma diferença estatística.

5.8 Síntese dos complexos *trans*-[M(L2)₂(OH₂)₄] (Co^{II} e Mn^{II})

As sínteses para estes sistemas ocorreram de forma análoga ao descrito para a família de complexos *cis*-[M(L2)₂(OH₂)₄] (Fe^{II}, Co^{II} e Ni^{II}), utilizando a metodologia de difusão lenta no tubo de ensaio.

5.8.1 Espectroscopia na região do infravermelho médio e distante dos complexos *trans*-[M(L2)₂(OH₂)₄] (Co^{II} e Mn^{II})

O espectros na região do infravermelho médio e distante para os complexos *trans*-[Co(L2)₂(OH₂)₄] e *trans*-[Mn(L2)₂(OH₂)₄], assim como para o pré-ligante L2 encontram-se sobrepostos nas figuras **Figura 35** e **Figura 36**, respectivamente.

Tabela 15 - Absorções na região do infravermelho dos complexos *trans*-[M(L2)₂(OH₂)₄] (M= Co^{II} e Mn^{II}) e L2.

| Atribuições | <i>trans</i> -[Co(L2) ₂ (OH ₂) ₄] | L2 | <i>trans</i> -[Mn(L2) ₂ (OH ₂) ₄] |
|---------------------------------|--|-------------|--|
| νN-H amina primária | 3481 e 3335 | 3455 e 3310 | 3447 e 3320 |
| νC-H em carbono sp ² | 3078 | 3045 | 3080 |
| νC=C e C=N em aromáticos | 1587-1435 | 1585-1400 | 1586-1432 |
| νCOO ⁻ assimétrico | 1611 | 1611 | 1611 |
| νCOO ⁻ simétrico | 1443 | 1419 | 1444 |
| νO-H | 3173 | - | 3167 |

As absorções em 3481 e 3335 cm⁻¹ foram atribuídas as deformações axiais assimétrica e simétrica do grupamento amino no complexo *trans*-[Co(L2)₂(OH₂)₄]. Estas mesmas absorções foram observadas 3447 e 3320 para o complexo *trans*-[Mn(L2)₂(OH₂)₄] e são uma comprovação da estrutura do ligante presente na esfera de coordenação dos íons metálicos. A banda referente as deformações axiais assimétricas da carbonila foram observadas em 1611 cm⁻¹ para todos os compostos. Isto comprova presença do ligante na esfera de coordenação dos íons metálicos, entretanto, não é possível afirmar sobre o modo de coordenação do carboxilato, uma vez que não houve deslocamento significativo desta banda. A região do esqueleto aromático (C=C e C=N) foi verificada na faixa entre 1590 e 1430 cm⁻¹ para todos os compostos. Os principais dados coletados por espectroscopia na região do infravermelho foram reunidos na **Figura 35**.

Os espectros na região do infravermelho distante para ambos os complexos são muito similares, diferindo apenas nas resoluções das bandas para cada composto. A região entre 250 e 320 nm foi atribuída para as ligações M-L, entretanto devido as ligações hidrogênios existentes no retículo cristalino não foi possível atribuir uma banda específica.

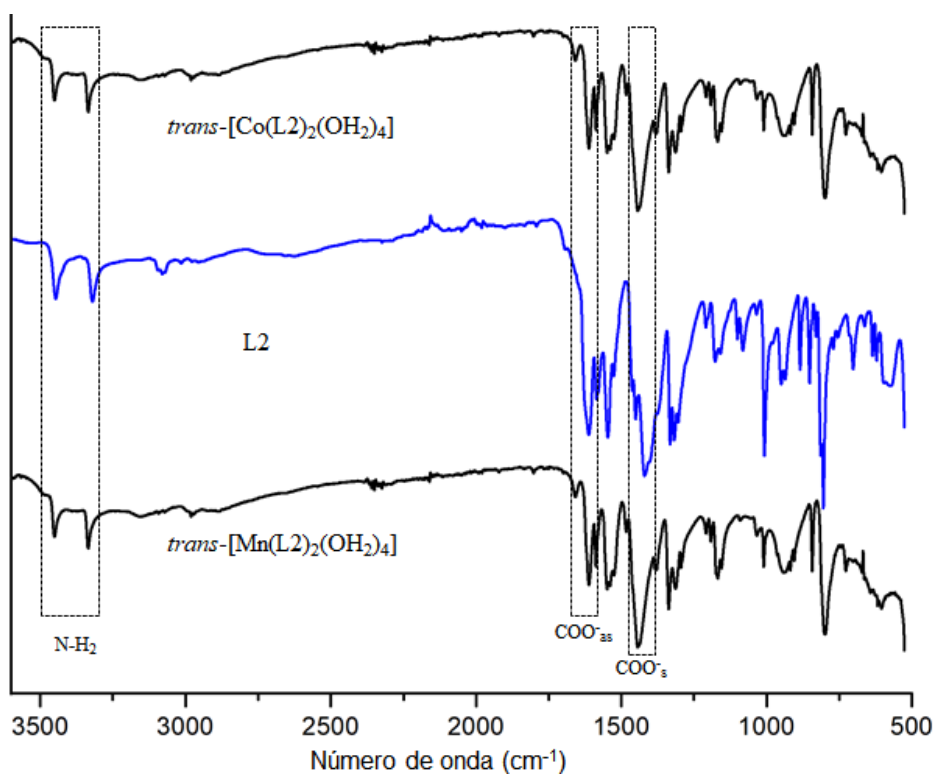


Figura 35 - Espectros de infravermelho médio para o L2 e complexos $trans$ -[M(L2)₂(OH₂)₄] (Co^{II} e Mn^{II}).

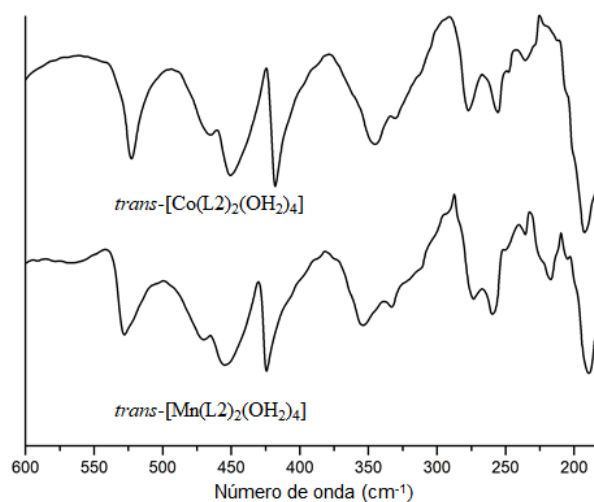


Figura 36 - Espectros de infravermelho distante dos complexos $trans$ -[M(L2)₂(OH₂)₄] (Co^{II} e Mn^{II}).

5.8.2 Estruturas cristalinas dos complexos $trans$ -[M(L2)₂(OH₂)₄] (Co^{II} e Mn^{II})

Através do método de síntese por difusão lenta no tubo de ensaio, monocristais rosas ou incolores em formato de cubo foram isolados das soluções reacionais contendo os sais CoCl₂ e MnCl₂, respectivamente. Ambos monocristais foram adequados para a elucidação estrutural por difração de raios X por monocristal. O monocristal rosa tratava-se do composto $trans$ -[Co(L2)₂(OH₂)₄], que cristalizou em um sistema monoclinico em um grupo de espaço P2₁/c,

com parâmetros de célula $a = 12,7353(7) \text{ \AA}$, $b = 7,1615(3) \text{ \AA}$; $c = 12,3527(7) \text{ \AA}$ e $\beta = 112,456(2)^\circ$. O monocristal transparente tratava-se de um composto isomórfico ao anterior, sendo o *trans*-[Mn(L2)₂(OH₂)₄] (P2₁/c e parâmetros de célula $a = 12,8509(5)$, $b = 7,2145(3) \text{ \AA}$, $c = 12,4475(5) \text{ \AA}$ e $\beta = 112,215(1)^\circ$. Os dados do cristal, coleta e parâmetros de refinamento se encontram no APÊNDICE A (página 137). A **Figura 37** mostra a unidade molecular para os complexos *trans*-[Co(L2)₂(OH₂)₄] e *trans*-[Mn(L2)₂(OH₂)₄], que são neutros. Os centros metálicos encontram-se em uma geometria octaédrica distorcida.

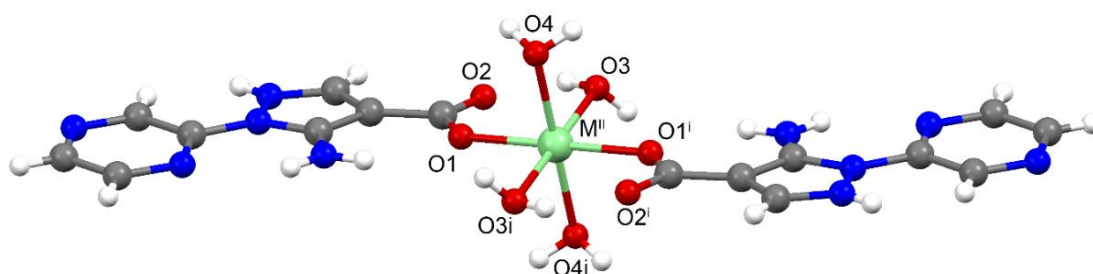


Figura 37 - Unidade molecular para os compostos *trans*-[Co(L2)₂(OH₂)₄] e *trans*-[Mn(L2)₂(OH₂)₄]. As esferas em vermelho, azul, branco, cinza claro, roxo e verde claro são representações para os átomos de oxigênio, nitrogênio, carbono, cobalto ou manganês, respectivamente.

Como mostrado na **Figura 37**, os íons Co^{II} ou Mn^{II} estão coordenados por seis átomos de oxigênio, sendo quatro átomos pertencentes às moléculas de água e dois átomos de oxigênios de grupamentos carboxilato do ligante L2. Cada ligante se coordenou de forma monodentada a ambos os centros metálicos.

O comprimento das ligações do complexo *trans*-[Co(L2)₂(OH₂)₄] são consideravelmente menores que os análogos para o complexo *trans*-[Mn(L2)₂(OH₂)₄]. Este efeito é justificado por conta do raio metálico da mesma forma que o já mencionado para os complexos *cis*-[Co(L1)₂(OH₂)₄] e *cis*-[Fe(L1)₂(OH₂)₄]. Entretanto, como os íons Co^{II} e Mn^{II} estão mais distantes na primeira série de transição, a diferença do comprimento de ligação tende a ser maior se comparada a mesma diferença observada nos íons Co^{II} e Fe^{II} nos *cis*-[Co(L1)₂(OH₂)₄] e *cis*-[Fe(L1)₂(OH₂)₄].

Os comprimentos das ligações Co^{II}-O observados no complexo *trans*-[Co(L2)₂(OH₂)₄] estão compreendidos entre 2,0773(16) - 2,1211(19) Å, sendo característicos do íon Co^{II} no estado alto spin. Este comprimentos foram comparados com os sistema já reportado *trans*-[M(H₂O)₄(O-gli)₂](gli = glicina) que possui valores entre 2,047 - 2,129 Å (TEPAVITCHAROVA, RABADJIEVA, *et al.*, 2018). O complexo *trans*-[Mn(L2)₂(OH₂)₄] possui comprimentos de ligações característico para o íon Mn^{II} com valores entre 2,148(15) e 2,2097(15) Å que foram comparados com os complexos octaédricos descritos por Carballo e

colaboradores de $[\text{Mn}(\text{HmL})_2(\text{H}_2\text{O})_2]$ ($\text{HmL} = 2\text{-metillactato}$) que possuem valores entre 2,1443(15) - 2,1725(15) Å (CARBALLO, COVELO, *et al.*, 2003). Os comprimentos e ângulos das ligações para os complexos *cis*- $[\text{Co}(\text{L1})_2(\text{OH}_2)_4]$ e *cis*- $[\text{Mn}(\text{L1})_2(\text{OH}_2)_4]$ encontram-se na **Tabela 16**. A geometria octaédrica levemente distorcida é constatada devido às ligações faciais O4-M-O1, O4-M-O3 e O3-M-O1 serem próximas a 90° diferindo por aproximadamente 2°. Além disto, os ângulos das ligações O-M-O opostas são exatamente 180°. Dentre os complexos hexacoordenados descritos neste trabalho, os complexos *trans*- $[\text{Co}(\text{L2})_2(\text{OH}_2)_4]$ e *trans*- $[\text{Mn}(\text{L2})_2(\text{OH}_2)_4]$ exibem a geometria mais próxima de um octaedro regular.

Tabela 16 - Principais comprimentos de ligações para os compostos *trans*- $[\text{M}(\text{L2})_2(\text{OH}_2)_4]$ (Co^{II} e Mn^{II}).
Códigos de simetria: (i) $-x+2, -y+1, -z+1$.

| Legenda | Comprimento (Å) | |
|------------------------------------|--|--|
| | <i>trans</i> - $[\text{Co}(\text{L2})_2(\text{OH}_2)_4]$ | <i>trans</i> - $[\text{Mn}(\text{L2})_2(\text{OH}_2)_4]$ |
| M-O4 | 2,1211(19) | 2,2097(18) |
| M-O3 | 2,0912(17) | 2,1861(16) |
| M-O1 | 2,0773(16) | 2,1480(15) |
| M-O4 ⁱ | 2,1211(19) | 2,2097(18) |
| M-O3 ⁱ | 2,0912(17) | 2,1861(16) |
| M-O1 ⁱ | 2,0773(16) | 2,1480(15) |
| Legenda | Ângulo (°) | |
| | <i>trans</i> - $[\text{Co}(\text{L2})_2(\text{OH}_2)_4]$ | <i>trans</i> - $[\text{Mn}(\text{L2})_2(\text{OH}_2)_4]$ |
| O1 ⁱ -M-O1 | 180,00 | 180,00 |
| O1 ⁱ -M-O3 | 88,87(6) | 87,35(5) |
| O1-M-O3 | 91,13(6) | 92,65(5) |
| O1 ⁱ -M-O3 ⁱ | 91,13(6) | 92,65(5) |
| O1-M-O3 ⁱ | 88,87(6) | 87,34(5) |
| O3-M-O3 ⁱ | 180,00 | 180,00 |
| O1 ⁱ -M-O4 ⁱ | 90,58(7) | 88,06(6) |
| O1-M-O4 ⁱ | 89,42(7) | 91,94(6) |
| O3-M-O4 ⁱ | 89,96(8) | 90,54(7) |
| O3 ⁱ -M-O4 ⁱ | 90,04(7) | 89,46(7) |
| O1 ⁱ -M-O4 | 89,42(7) | 91,94(6) |
| O1-M-O4 | 90,58(7) | 88,06(6) |
| O3-M-O4 | 90,04(7) | 89,46(7) |
| O3 ⁱ -M-O4 | 89,96(8) | 90,54(7) |
| O4 ⁱ -M-O4 | 180,00 | 180,00 |

Por uma questão de similaridade entre os compostos *trans*- $[\text{Mn}(\text{L2})_2(\text{OH}_2)_4]$ e *trans*- $[\text{Co}(\text{L2})_2(\text{OH}_2)_4]$, será descrita apenas a rede cristalina do primeiro. Esta é estabilizada por uma

série de ligações de hidrogênio como mostrado na **Figura 38**. Os parâmetros para as principais ligações de hidrogênio estão na Tabela que se encontra no APÊNDICE A (página 140).

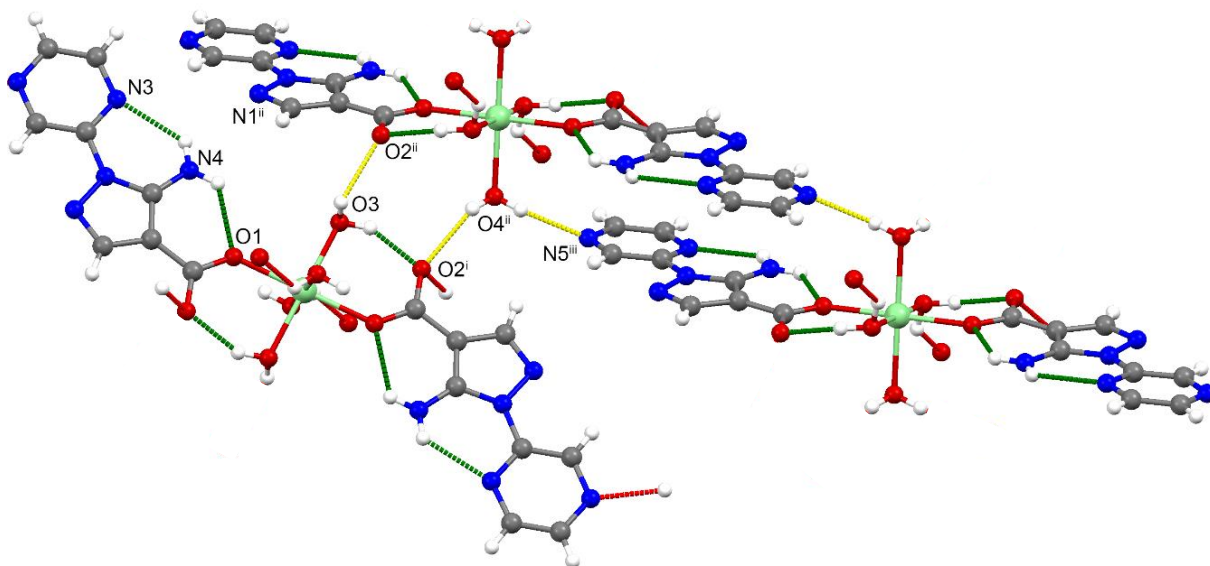


Figura 38 - Interações intramoleculares (verde) e intermoleculares (amarelo) que estabilizam o estado cristalino dos complexos *trans*-[M(L2)₂(OH₂)₄] (Co^{II} ou Mn^{II}). Códigos de simetria: (i) $-x+2, -y+1, -z+1$; (ii) $x, -y+1/2, z-1/2$; (iii) $-x+1, -y+1, -z+1$; (iv) $x, -y+3/2, z-1/2$. A estrutura cresce em direção ao eixo cristalográfico *c*.

Os carboxilatos dos ligantes nos complexos *trans*-[M(L2)₂(OH₂)₄](M^{II} = Mn^{II}, Co^{II}) estão dispostos na forma *trans* diferente do observado para os carboxilatos do sistema *cis*-[M(L1)₂(OH₂)₄](M = Co^{II}, Mn^{II}). Isto pode ser atribuído pela diferença do substituinte existente entre os ligantes L1 e L2. Para os complexos *trans*-[M(L2)₂(OH₂)₄], o ligante L2 possui um anel pirazínico onde o átomo de nitrogênio N5 (**Figura 38**) está conectado por uma ligação de hidrogênio intermolecular com a molécula de água de coordenação O4ⁱⁱ de outra unidade molecular. Esta interação permite a estabilização do ligante nesta posição e favorecendo a coordenação *trans* para estes sistemas. O ligante L1 possui um substituinte benzotiazol que não é capaz de fazer este tipo de interação, o que experimentalmente, favoreceu a coordenação na forma *cis* para os sistemas *cis*-[M(L1)₂(OH₂)₄].

Ainda foi observado na **Figura 38** que no complexo *trans*-[Mn(L2)₂(OH₂)₄] existem ligações de hidrogênio intramoleculares que ocorrem entre os átomos de hidrogênio da amina aromática sinalizada por N4 com o átomo de oxigênio do grupamento carboxilato O1. O grupamento amino também interage via ligação de hidrogênio com o nitrogênio N3 do núcleo pirazínico, enquanto que os átomos de oxigênio livre O2ⁱ do grupo carboxilato participam de ligações de hidrogênio intramolecular e intermolecular simultâneas com as moléculas de água

de coordenação O3 e O4ⁱⁱ, respectivamente. Outra importante ligação de hidrogênio intermolecular foi observada entre a água de coordenação O3 e com o átomo de oxigênio do carboxilato O2ⁱⁱ no sistema cristalino. Ainda foi possível verificar que existe uma distância entre dois íons Mn^{II} em moléculas distintas na rede cristalina é longa da ordem de 7,139(3) Å.

O empacotamento cristalino do composto *trans*-[Co(L2)₂(OH₂)₄] é muito similar ao verificado para o composto *trans*-[Mn(L2)₂(OH₂)₄], exceto por algumas interações que os diferenciam. Por exemplo, não existem ligações de hidrogênio que conectam as águas de coordenação (O3 e O4ⁱⁱ) com os átomos de oxigênio do carboxilato (O2ⁱ e O2ⁱⁱ) das duas unidades moleculares diferentes. As outras interações de hidrogênio que existem na estrutura cristalina do *trans*-[Co(L2)₂(OH₂)₄] possuem o mesmo posicionamento no sistema *trans*-[Mn(L2)₂(OH₂)₄].

Se torna importante ressaltar que o complexo *trans*-[Co(L2)₂(OH₂)₄] apresenta distorção tetragonal alongada ao longo das ligações O4-M-O4ⁱ Å. Na estrutura cristalina o íon Co^{II} está espaçado por uma longa distância onde a unidade molecular vizinha mais próxima está a 7,139(3) Å para este sistema. Esta distância verificada é igual a distância observada para os íons Mn^{II}-Mn^{II} na rede do complexo *cis*-[Mn(L1)₂(OH₂)₄]. Como visto para o complexo *cis*-[Co(L1)₂(OH₂)₄] estas distorções na rede cristalina podem induzir fenômenos importantes como a anisotropia decorrente do efeito da ZFS.

5.8.3 Mapa de susceptibilidade eletrofílica dos pré-ligantes (L1), (L2) e do composto *trans*-[Co(L2)₂(OH₂)₄]

Com a finalidade de estudar os possíveis modos de coordenação das moléculas dos pré-ligantes L1 e L2 foi realizado o cálculo da susceptibilidade eletrofílica destes sistemas. O cálculo foi realizado em colaboração com o aluno de doutorado Henrique Castro (IQ-UFF). Para tal, foi utilizado o nível de teoria DFT/PBE-D3 com função de base Def2-TZVP. O mapa gerado de susceptibilidade eletrofílica está mostrado na **Figura 39**. Por definição, a susceptibilidade eletrofílica é a capacidade que determinada região em uma molécula pode sofrer um ataque eletrofílico (HACKETT, 2010). Desta forma, regiões ricas em densidades eletrônicas se tornam mais suscetíveis a interações com centros eletrofílicos, por exemplo, metais da série de transição. Como as moléculas dos ligantes possuem potenciais sítios de coordenação, a saber: 1) átomos de oxigênio do carboxilato, 2) átomos de nitrogênio do núcleo pirazólico, 3) átomos de nitrogênio e enxofre do núcleo benzotiazólico no L1 e átomos de nitrogênio do núcleo pirazina. Visto a possibilidades de coordenação por parte destes diferentes sítios se torna importante compreender melhor o sistema.

Pelo mapa de densidade eletrônica na **Figura 39 (A)** e **(B)** é possível notar que as regiões que vão das cores quentes (vermelho) para as cores mais frias (azul) são as regiões com aumento gradual da densidade eletrônica, e por conta disto, regiões com maiores probabilidades de interações com os íons metálicos.

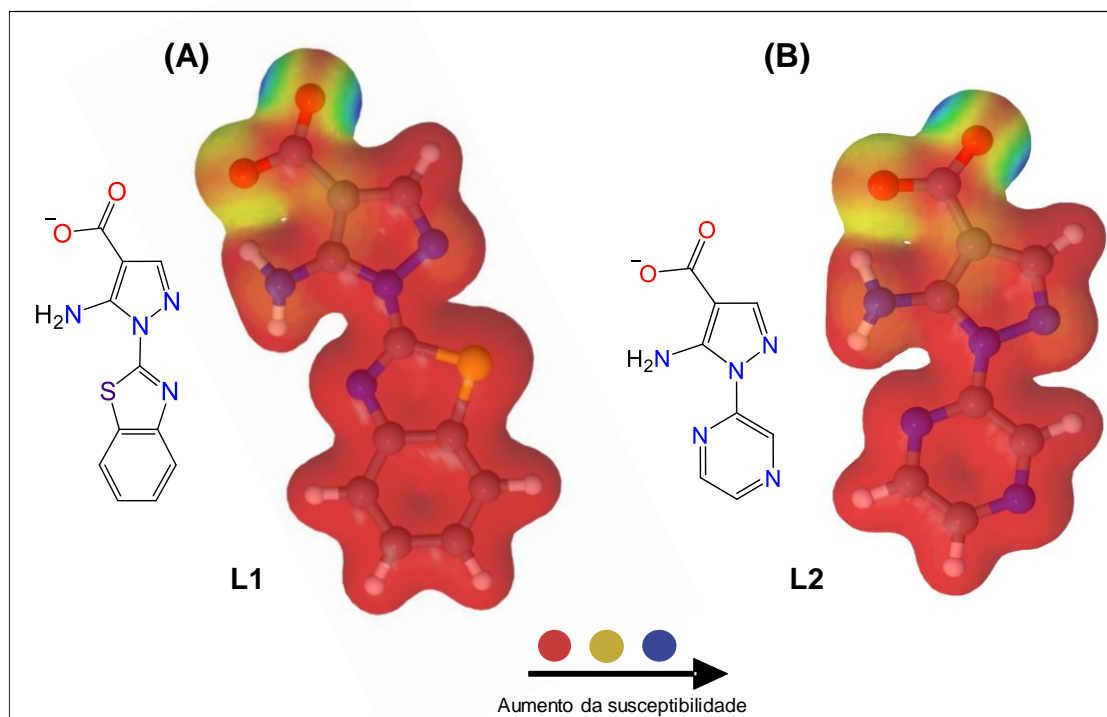


Figura 39 - Mapa de susceptibilidade eletrofílica para o pré-ligante (L3).

Assim, é possível observar que na estruturas dos pré-ligantes L1 **Figura 39 (A)** e L2 **Figura 39 (B)** que os átomos do oxigênio do carboxilato se tornam os potenciais candidatos para interagir com os íons metálicos uma vez que a carga negativa do carboxilato está localizada nestes átomos. De outra forma, também podemos observar que a possibilidade da coordenação do grupamento amino do núcleo pirazólico em ambos os ligantes encontram-se pouco disponível eletronicamente para interagir com centros metálicos, devido a deslocalização eletrônica. Também foi possível observar que o grupamento benzotiazólico e pirazínico nos pré-ligantes L1 e L2, respectivamente, encontram-se em vermelho sugerindo pouca possibilidade de interação com centros eletrofílicos.

Para o melhor entendimento da disponibilidade de densidade eletrônica do pré-ligante L2 após a coordenação, também foi realizado o cálculo do mapa de susceptibilidade eletrofílica do complexo *trans*-[Co(L2)₂(OH₂)₄] **Figura 40**. Os funcionais utilizados foram DFT/PBE-D3 com função de base Def2-TZVP.

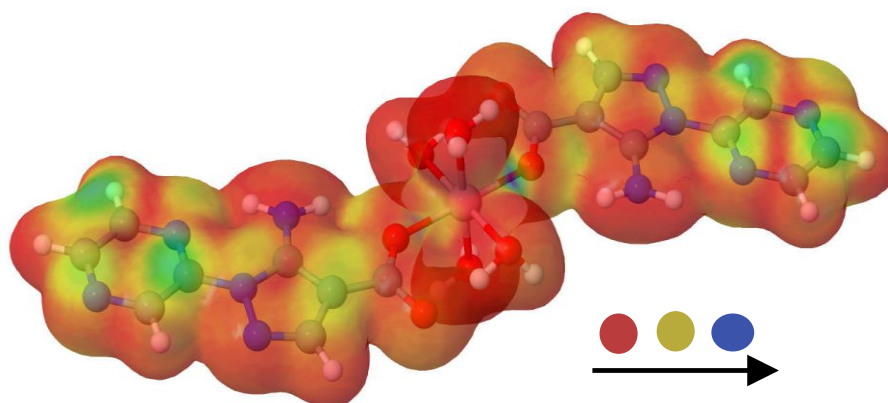


Figura 40 - Mapa de susceptibilidade eletrofílica para o complexo *trans*-[Co(L2)₂(OH₂)₄].

Pela **Figura 40** foi observado que o mapa da susceptibilidade eletrofílica para este sistema mudou drasticamente se comparado ao pré-ligante L2. Isto já era esperado devido ao resultado da mistura dos orbitais moleculares do ligante com o orbitais atômicos do íon de Co^{II}. Entretanto, podemos observar que agora existem pontos (mais frios) no anel pirazínico com maior susceptibilidade eletrofílica no sistema. Esta observação sugere um importante característica para esse sistema: sua utiliza na construção de novas arquiteturas moleculares que podem crescer controladamente a partir da coordenação de metais ao grupamento pirazínico.

5.9 Espectroscopia na região do ultravioleta dos compostos *trans*-[M(L2)₂(OH₂)₄] (Co^{II} e Mn^{II})

O espectro de absorção molecular no estado sólido para os compostos *trans*-[Co(L2)₂(OH₂)₄], *trans*-[Mn(L2)₂(OH₂)₄] e pré-ligante (L2) encontram-se na **Figura 41** (A), (B) e (C), respectivamente. Pelo espectro do pré-ligante, foi possível observar bandas referentes às transições n-π* e π-π* em 300 e 234 nm, respectivamente. No espectro de absorção para o complexo *trans*-[Mn(L2)₂(OH₂)₄] estas bandas de transição n-π* e π-π* estão presentes em 305 e 238 nm, o que comprova a presença do ligante (L3) na esfera de coordenação do íon metálico Co^{II}. Também foi possível observar uma banda de transição d-d em 524 nm característica de um íon Co^{II} em uma geometria octaédrica. O espectro deste complexo *trans*-[Co(L2)₂(OH₂)₄] é semelhante ao espectro do composto *cis*-[Co(L1)₂(OH₂)₄] que também possui uma banda de transição d-d nesta região de 524 nm, assim como bandas de transições n-π* e π-π* próximos a 300 e 280 nm. A semelhança entre estes espectros ocorre porque ambos possuem o mesmo íon metálico em uma geometria octaédrica, assim como ligantes que possuem estruturas com pontos de coordenação semelhantes e que se coordenaram da mesma maneira (monodentada) (KARMAKAR, SARMA e BARUA, 2007). Desta forma, transições em regiões próximas do

espectro do ultravioleta e visível podem ocorrer. No espectro do complexo *trans*-[Mn(L2)₂(OH₂)₄] foi possível observar as transições n-π* e π-π* centradas no ligante em 278 e 235 nm n-π* e π-π* o que comprova a estrutura do mesmo coordenado ao íon Mn^{II}. Não foi observada bandas na região do visível para este complexo, o que justifica o fato deste composto ser incolor.

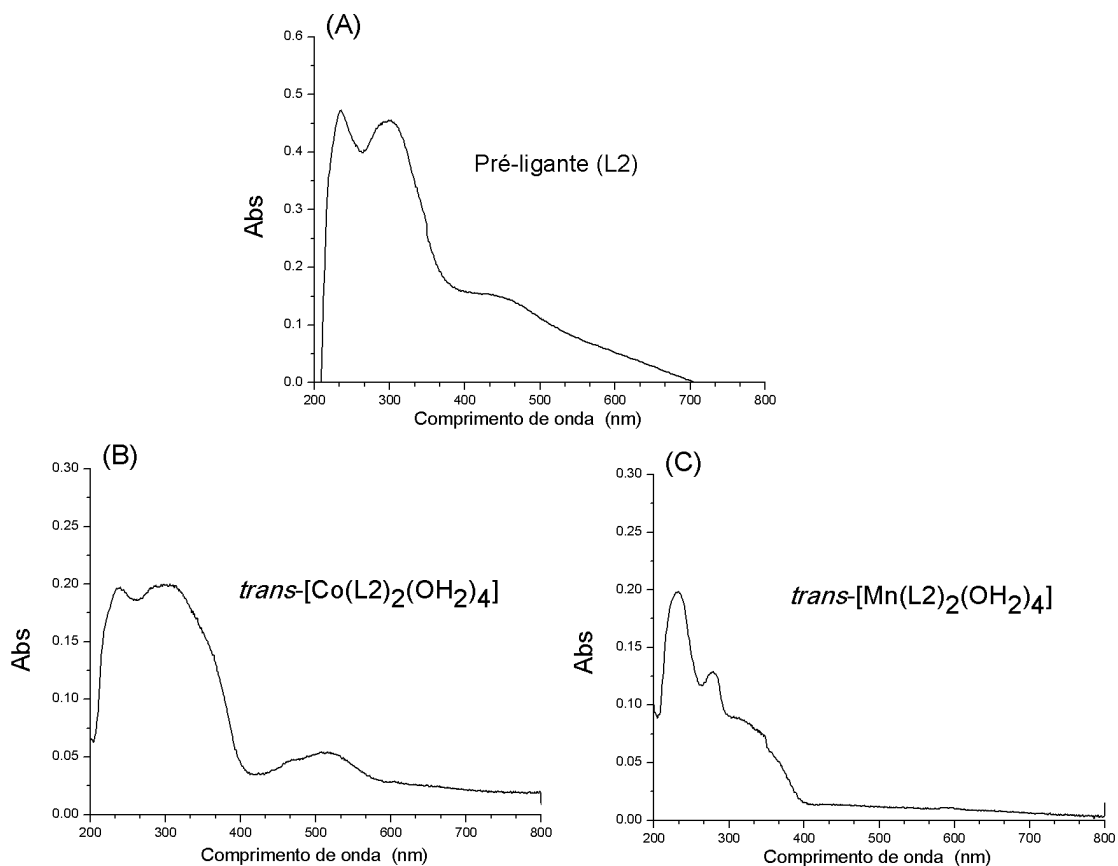


Figura 41 - Espectro de ultravioleta para o L2 (A), *trans*-[Co(L2)₂(OH₂)₄] (B) e *trans*-[Mn(L2)₂(OH₂)₄] (C).

5.10 Sínteses dos complexos [M(L1)₂(Py)₂] (Cu^{II} e Co^{II})

A metodologia para síntese destes compostos foi a difusão de vapor. Geralmente, esta técnica é utilizada como forma de cristalização de compostos. Para que ocorra a cristalização, o composto é solubilizado em um solvente adequado em um béquer. Este é então colocado em um recipiente fechado contendo o que é chamado de antisolvente (solvente volátil no qual o composto de interesse é insolúvel). A medida que ocorre a difusão do vapor do antisolvente para o interior do béquer contendo o composto de interesse, monocristais podem começar a se formar em solução (BERNHARD, TODOROVA e WILD, 2012).

Para a síntese dos compostos $[M(L1)_2(Py)_2]$ (Cu^{II} ou Co^{II}) reportados neste trabalho, foi realizada uma adaptação metodológica da técnica de cristalização por difusão de vapor. A **Figura 42** mostra como a síntese foi realizada. Para tal, o pré-ligante HL1 foi solubilizado em dimetilsulfóxido e adicionado em um béquer. Em seguida, o sal de metal previamente solubilizado em metanol foi adicionado lentamente ao béquer contendo a solução de HL1, formando-se duas fases. O béquer reacional foi colocado em um recipiente fechado contendo piridina. A medida que o vapor de piridina difunde no béquer ocorre a reação química responsável pela formação de ambos os complexos.

A piridina atua como uma base de Lewis, sendo responsável por desprotonar o ligante na forma ácida e como está em excesso no meio, também se coordenou ao centro metálico (ácido de Lewis). Ao ser desprotonado, o carboxilato (HL1) rico em densidade eletrônica também poder atuar como uma base de Lewis cedendo densidade eletrônica para o centro metálico.

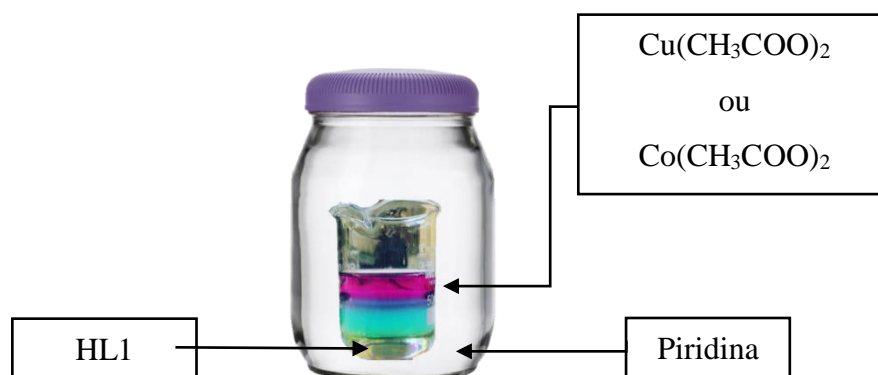


Figura 42 - Imagem referente ao procedimento de difusão de vapor.

5.11 Espectroscopia na região do infravermelho dos complexos $[M(L1)_2(Py)_2]$ ($M = Co$ e Cu)

Os produtos das sínteses por difusão de vapor entre o composto HL1 e os sais $Co(CH_3COO)_2 \cdot 2H_2O$ e $Cu(CH_3COO)_2 \cdot 2H_2O$ foram isolados e estudados por espectroscopia na região do infravermelho médio e distante, **Figura 43** e **Figura 44**, respectivamente.

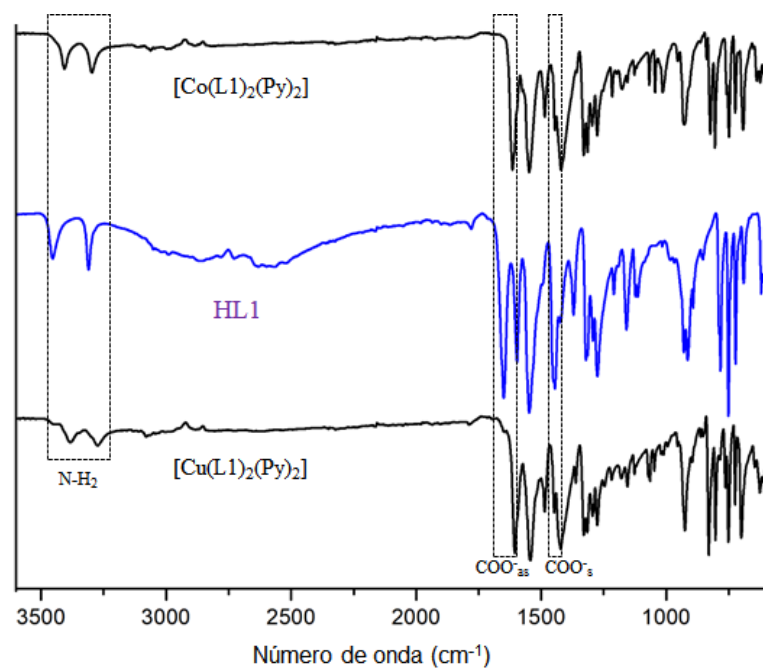


Figura 43 - Espectros de infravermelho médio de HL1 e complexos $[M(L1)_2(Py)_2]$ ($M= Co^{II}$ e Cu^{II}).

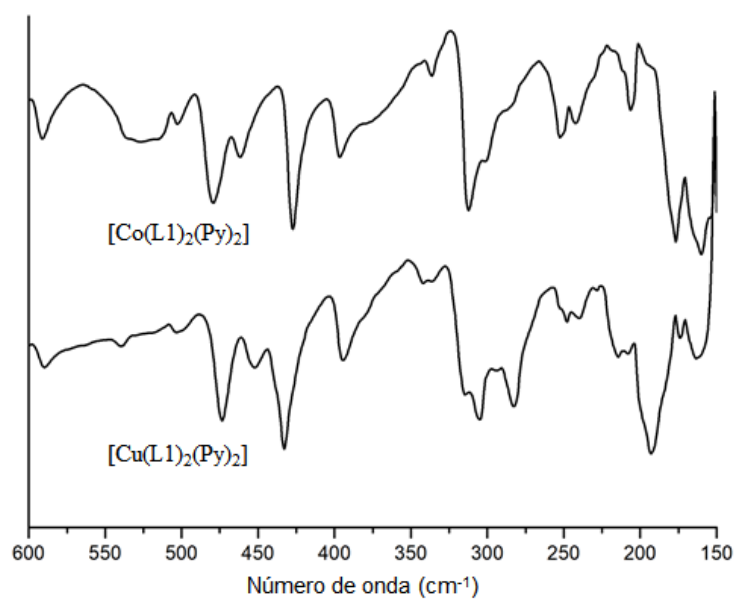


Figura 44 - Espectro de infravermelho distante para os complexos $[M(L1)_2(Py)_2]$ (Co^{II} e Cu^{II}).

Tabela 17 - Principais absorções do HL1 e complexos $[M(L1)_2(Py)_2]$ (Co^{II} e Cu^{II}).

| Atribuições | HL1 | $[Co(L1)_2(Py)_2]$ | $[Cu(L1)_2(Py)_2]$ |
|------------------------------------|-------------|--------------------|--------------------|
| ν N-H amina primária | 3455 e 3312 | 3382 e 3274 | 3406 e 3296 |
| ν C-H em carbono sp^2 | 3051 | 3080 | 3061 |
| C=C e C=N em aromáticos | 1597-1453 | 1600-1420 | 1600-1420 |
| ν COO ⁻ assimétrico | - | 1605 | 1614 |
| ν COO ⁻ simétrico | - | 1411 | 1410 |
| ν C=O | 1651 | - | - |
| ν C-O | 1276 | - | - |
| ν O-H | 3186-2523 | - | - |

Pelo espectro de infravermelho da **Figura 43** observou-se as deformações axiais antissimétricas e simétricas do grupamento amina primária em 3382 e 3274 cm^{-1} para o complexo $[Co(L1)_2(Py)_2]$, enquanto que no complexo $[Cu(L1)_2(Py)_2]$ estas vibrações estavam presentes em 3406 e 3296 cm^{-1} . Estes valores encontrados são diferentes se comparados aos mesmos para o ligante L1 como mostrado na **Tabela 17**, o que indica uma mudança no ambiente químico em que ocorrem essas estas vibrações e confirmam a estrutura do ligante no complexo.

Como o ligante utilizado estava na forma protonada (HL1), a formação do complexo envolve a desprotonação pela piridina com a posterior coordenação ao íon metálico. No pré-ligante (HL1) foi possível observar a vibração do grupamento carbonila em 1651 cm^{-1} e, após a coordenação, notou-se bandas referentes à deformação axial assimétrica do carboxilato em 1605 e 1614 cm^{-1} para os complexos $[Co(L1)_2(Py)_2]$ e $[Cu(L1)_2(Py)_2]$, respectivamente. As vibrações simétricas foram observadas em 1411 cm^{-1} para o composto $[Co(L1)_2(Py)_2]$ e 1410 cm^{-1} para o composto $[Cu(L1)_2(Py)_2]$. A diferença energética Δ entre a deformação axial assimétrica e simétrica da banda do carboxilato foi de 194 e 204 cm^{-1} para os complexos $[Co(L1)_2(Py)_2]$ e $[Cu(L1)_2(Py)_2]$ indicando uma coordenação monodentada. As vibrações do esqueleto aromático foram verificadas na região de 1600-1400 cm^{-1} para ambos os compostos.

No espectro na região do infravermelho distante **Figura 44** para o complexo $[Cu(L1)_2(Py)_2]$ foi possível observar duas bandas na região de 305 e 283 cm^{-1} , que foram atribuídas às vibrações das ligações M-O. Os sistemas contendo carboxilato coordenados a íons de Cu^{II} descritos por Lever possuem bandas nesta mesma região (LEVER e RAMAWAMY, 1973). No espectro do complexo $[Co(L1)_2(Py)_2]$, a banda observada em 312 cm^{-1} foi atribuída à vibração da ligação M-O, conforme reportado anteriormente (KUMAR, KACHROO e KANT, 1979).

5.11.1 Estrutura cristalina do complexo [Co(L1)₂(Py)₂]

Monocristais de cor violeta, isolados da solução reacional, foram adequados para difração de raios X por monocristal. A estrutura molecular do complexo [Co(L1)₂(Py)₂] está ilustrada na **Figura 45**. O composto cristalizou em um sistema monoclinico em um grupo de espaço C2/c. Os parâmetros de célula encontrados para o composto foram $a = 14,473(1) \text{ \AA}$, $b = 6,987(3)$, $c = 34,464(2) \text{ \AA}$ e $\beta = 93,448(2)^\circ$ e $V = 3185,99(3) \text{ \AA}^3$. Os dados do cristal, coleta e refinamento estão listados no APÊNDICE A (página 138).

A unidade molecular do complexo é composta por um íon Co^{II} tetracoordenado que está ligado por duas moléculas de piridina e dois grupos carboxilatos de moléculas diferentes do ligantes L1. O balanço de carga do sistema sugere o estado de oxidação 2+ para o íon cobalto. Isto foi observado porque o balanço de carga é realizado pelos íons carboxilato e o estado de oxidação 2+ do íon cobalto e não foi observado contra-íons de rede cristalina do composto.

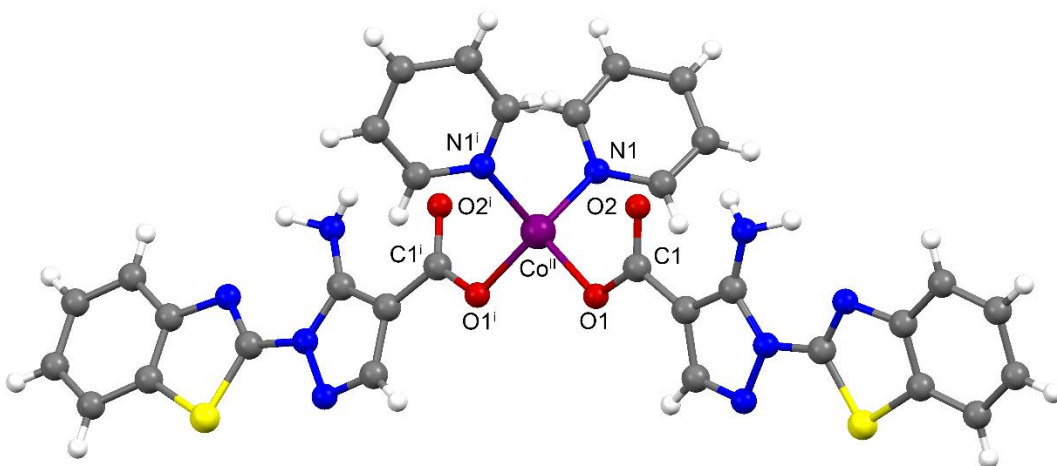


Figura 45 - Estrutura molecular do complexo [Co(L1)₂(Py)₂]. As cores branco, vermelho, roxo, cinza claro, azul e amarelo representam os átomos de hidrogênio, oxigênio, cobalto, carbono, nitrogênio e enxofre, respectivamente. Códigos de simetria: (i) $-x, y, -z+1/2$.

Os comprimentos das ligações Co-L também sugerem o íon no estado de oxidação 2+ visto que as ligações Co^{II}-N possuem valores de $2,002(5) \text{ \AA}$ enquanto que os valores observados para as ligações Co^{II}-O foram $1,955(4) \text{ \AA}$. Estes comprimentos são semelhantes ao do sistema tetraédrico de Co^{II} [Co(L)₂][L = 2-(4,5-difenil-1H-imidazol-2-il)fenol] já reportado cujos mesmos comprimentos possuem valores de $1,913 \text{ \AA}$ para a ligação Co^{II}-O e $1,976 \text{ \AA}$ para as ligações Co^{II}-N (BUCHHOLZ, ESEOLA e PLASS, 2012). A **Tabela 18** mostra os principais comprimentos da ligação para o complexo [Co(L1)₂(Py)₂].

Tabela 18 - Principais comprimentos de ligações e ângulos para o composto [Co(L1)₂(Py)₂]. Códigos de simetria: (i) $-x, y, -z+1/2$.

| [Co(L1) ₂ (Py) ₂] | | | |
|--|-----------------|---|-------------|
| Legenda | Comprimento (Å) | Legenda | Ângulo (o) |
| Co-O1 | 1,955 (4) | N1-Co-N1 ⁱ | 103,35 (19) |
| Co-O1 ⁱ | 1,955 (4) | N1 ⁱ -Co-O1 | 121,73 (19) |
| Co-N1 | 2,002 (5) | N1-Co-O1 | 107,35 (19) |
| Co-N1 ⁱ | 2,002 (5) | O1-Co-O1 ⁱ | 96,99 (2) |
| C1-O1 | 1,283 (7) | O1 ⁱ -Co-N1 ⁱ | 107,35 (19) |
| C1-O2 | 1,247 (7) | O1 ⁱ -Co-N1 | 121,73 (19) |
| C1 ⁱ -O1 ⁱ | 1,283 (7) | O1 ⁱ -C1 ⁱ -O2 ⁱ | 122,72 (5) |
| C1 ⁱ -O2 ⁱ | 1,247 (7) | O1-C1-O2 | 122,72 (5) |

Para confirmar a geometria do íon metálico, foi realizado o cálculo do parâmetro de tetragonalidade (τ_4) descrito por Yang e colaboradores através **Equação 4** (YANG, POWELL e HOUSER, 2007). O cálculo é função da soma dos dois maiores ângulos (α e β) existentes no íon tetracoordenado. Se o valor encontrado de τ_4 for igual a 1, a geometria verificada é a tetraédrica. Em outro extremo, se o valor encontrado de τ_4 for igual a 0 a geometria verificada é a quadrada. Para valores entre 0 e 1 existem as geometrias intermediárias que variam de gangorra à trigonal piramidal. Os maiores ângulos encontrados para as ligações L-Co-L foram os das ligações N1ⁱ-Co-O1 e N1-Co-O1 (**Tabela 18**) com valores de 121,73(19)° e 107,35(19)°, respectivamente. Logo, estes ângulos são os valores de α e β na equação de Yang. Assim, o valor do parâmetro τ_4 calculado para o complexo [Co(L1)₂(Py)₂] foi 0,92, o que sugere uma geometria mais próxima de um tetraedro. A **Tabela 18** mostra os principais comprimentos da ligação para o complexo [Co(L1)₂(Py)₂].

$$\tau_4 = \frac{360 - (\alpha + \beta)}{141}$$

| Geometria | τ_4 |
|---|----------|
| Tetraédrica | 1 |
| Trigonal piramidal | 0,85 |
| Gangorra (C_{3v}) ($\alpha + \beta$) = 90° | 0,64 |
| Gangorra (C_{2v}) ($\alpha + \beta$) = 109,5° | 0,50 |
| Gangorra (C_{2v}) ($\alpha + \beta$) = 154,4° | 0,18 |
| Gangorra (C_{2v}) ($\alpha + \beta$) = 170° | 0,07 |
| Quadrada (D_{4h}) | 0,00 |

Equação 4 - Cálculo do parâmetro τ_4 e tabela com os valores para cada geometria.

Na estrutura cristalina do composto **Figura 46** [Co(L1)₂(Py)₂] as principais interações que estabilizam o retículo cristalino são do tipo ligações de hidrogênio. A **Tabela 23** no

APÊNDICE A (página 141) mostra os parâmetros geométricos para estas interações. Na estrutura cristalina do composto Foi observado ligações de hidrogênio intramoleculares que acontecem entre os átomos de oxigênio livre de ambos os ligantes carboxilatos com um dos átomos de hidrogênio do grupamento amino ($N4-H\cdots O2$). Estas interações se tornam importantes, assim como o visto para os sistemas da família *trans*- $[Co(L_2)_2(OH_2)_4]$ que são direcionadoras da coordenação monodentada. Os átomos de hidrogênio dos grupamentos amino também interagem com átomo de nitrogênio aromáticos ($N1-H\cdots N3^{iii}$) e simultaneamente com o átomo de enxofre ($N1-H\cdots S1^{iii}$).

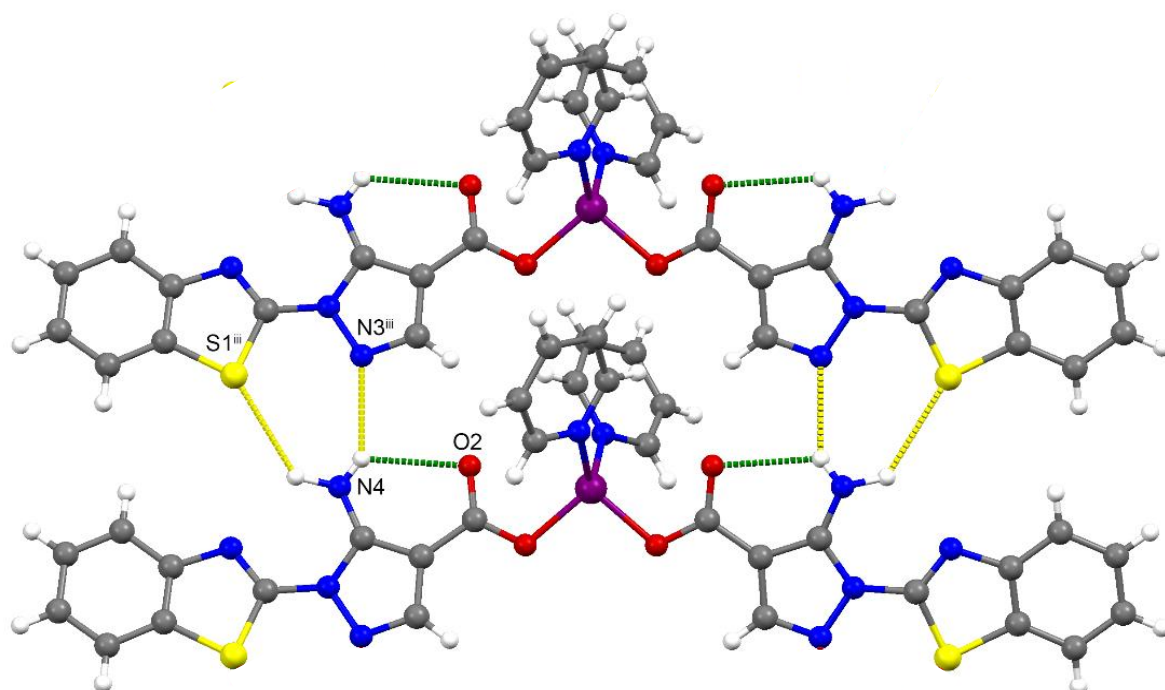


Figura 46 - Principais ligações intermoleculares (em amarelo) e intramoleculares (em verde) do $[Co(L1)_2(Py)_2]$. Apenas os átomos relevantes para estas interações foram evidenciados. Códigos de simetria: (iii) $x, y+1, z$. O crescimento da estrutural está direcionada no eixo cristalográfico b .

5.11.2 Caracterização estrutural por difração de raios X por monocristal do complexo $[Cu(L1)_2(Py)_2]$

Monocristais de qualidade foram isolados da síntese entre $Cu(CH_3COO)_2$ e o pré-ligante L1 utilizando o método da difusão de vapor. Através da elucidação estrutural por difração de raios X por monocristal, foi possível constatar que os monocristais se tratavam do complexo $[Cu(L1)_2(Py)_2]$. O complexo cristalizou em um sistema monoclinico, grupo de espaço $P2_1/c$. Os parâmetros de célula encontrados foram: $a = 17,322(3) \text{ \AA}$, $b = 6,2444(13) \text{ \AA}$, $c = 15,677(3)$

Å, $\beta = 111,189(6)^\circ$ e $V = 1581,1 (5) \text{ \AA}^3$. Os dados referentes ao cristal, coleta e parâmetros de refinamento podem ser encontrados no APÊNDICE A (página 138).

A **Figura 47** mostra a unidade molecular do composto $[\text{Cu}(\text{L1})_2(\text{Py})_2]$. Dois ligantes L1 coordenaram-se ao íon metálico de forma bidentada pelos átomos de oxigênios do grupamento carboxilato. A esfera de coordenação do íon metálico foi preenchida com duas moléculas de piridina. O íon metálico se encontra em uma geometria octaédrica distorcida. O complexo é neutro, onde o balanço de carga é realizado pelos dois ânions carboxilatos (1-) e o estado de oxidação (2+) do íon metálico.

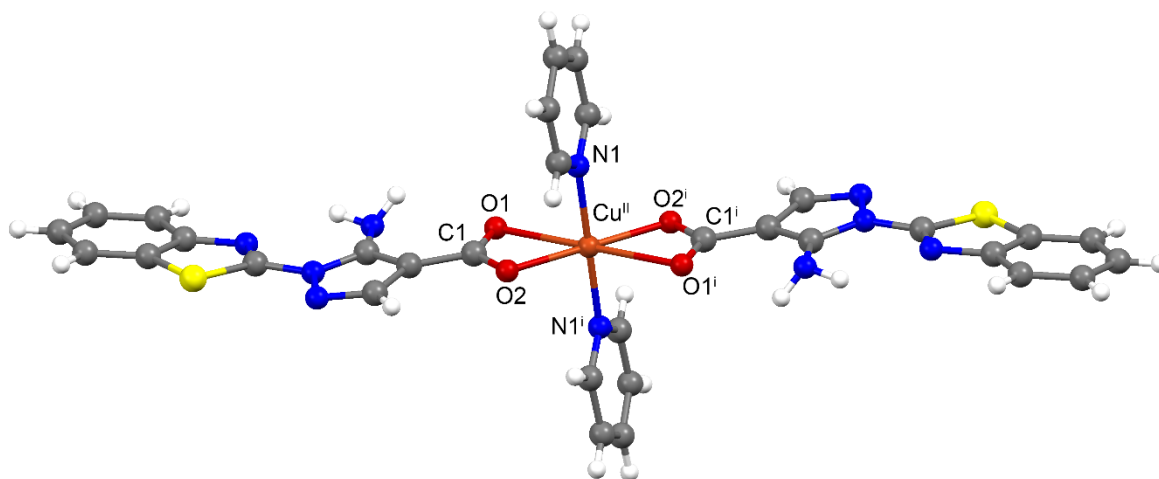


Figura 47 - Unidade molecular do composto $[\text{Cu}(\text{L1})_2(\text{Py})_2]$. As cores vermelho, azul, branco, cinza claro, roxo e verde são representações dos átomos de oxigênio, nitrogênio, carbono e cobre, respectivamente.

A

Tabela 19 lista os valores de comprimentos e ângulo de ligações. Observou-se que os comprimentos das ligações $\text{Cu}^{\text{II}}-\text{N1}$, $\text{Cu}^{\text{II}}-\text{O1}$ e $\text{Cu}^{\text{II}}-\text{O2}$ são $1,993(8) \text{ \AA}$, $1,998(6) \text{ \AA}$ e $2,4993(8) \text{ \AA}$, respectivamente. A diferença entre os valores observados para $\text{Cu}^{\text{II}}-\text{O1}$ e $\text{Cu}^{\text{II}}-\text{O2}$ é $0,5013 \text{ \AA}$, confirmando a coordenação antissimétrica do carboxilato. Este modo de coordenação bidentado não foi verificado no espectro de absorção na região do infravermelho, o qual indicou a coordenação monodentada. Esta discrepância está relacionada provavelmente o modo vibracional diferente ocasionado pela coordenação antissimétrica, visto que uma das ligações é consideravelmente mais longa.

Compostos em que o íon Cu^{II} está hexacoordenados apresentam distorção Jahn Teller (ou distorção tetragonal) que é a redução da simetria octaédrica acompanhada de um alongamento ou compressão de um eixo específico das ligações $\text{Cu}^{\text{II}}-\text{O}$. O íon Cu^{II} no composto $[\text{Cu}(\text{L1})_2(\text{Py})_2]$ é alongado na direção das ligações $\text{O2}-\text{Cu}-\text{O2}^i$ sendo consequência do efeito

mencionado. As ligações mais curtas na estrutura estão direcionadas ao longo das ligações O1-Cu^{II}-O1 e N1ⁱ-Cu^{II}-N1. A geometria do centro metálico é um octaedro significativamente mais distorcido que os complexos da família *cis*-[M(L1)₂(OH₂)₄] e *trans*-[M(L2)₂(OH₂)₄], visto que a coordenação bidentada antissimétrica induziu tal comportamento. Por exemplo, as ligações faciais do carboxilato coordenado O2-M-O1 possuem um ângulo fechado 58,15(3)^o enquanto que o ângulo das ligações opostas O2-M-O1ⁱ tem valor de 121,85(3)^o consideravelmente mais distante que o ideal para o poliedro regular 90^o.

Tabela 19 - Principais ângulos e comprimentos e ligações para o complexo [Cu(L1)₂(Py)₂].

| [Cu(L1) ₂ (Py) ₂] | | | |
|--|-----------------|---|------------|
| Legenda | Comprimento (Å) | Legenda | Ângulo (°) |
| Cu-O1 | 1,998(6) | O1-Cu-N1 | 90,51(3) |
| Cu-O2 | 2,4993(8) | O2-Cu-N1 | 91,12(3) |
| Cu-O1 ⁱ | 1,998(6) | O1-Cu-O2 | 58,15(3) |
| Cu-O2 ⁱ | 2,4993(8) | O1-Cu-N1 ⁱ | 89,49(3) |
| Cu-N1 | 1,993(8) | O2-Cu-N1 ⁱ | 88,88(3) |
| Cu-N1 ⁱ | 1,993(8) | O1 ⁱ -Cu-N1 | 89,49(3) |
| C1-O1 | 1,297 (11) | O2 ⁱ -Cu-N1 | 88,88(3) |
| C1-O2 | 1,250 (12) | O2 ⁱ -Cu-O1 ⁱ | 58,15(3) |
| C1-O1 ⁱ | 1,297 (11) | O2 ⁱ -Cu-N1 ⁱ | 91,12(3) |
| C1-O2 ⁱ | 1,250 (12) | O1 ⁱ -Cu-N1 ⁱ | 90,51(3) |
| | | O2-Cu-O1 ⁱ | 121,85(3) |
| | | O1-Cu-O2 ⁱ | 121,85 |
| | | O2-Cu-O2 ⁱ | 180,00 |
| | | O1-Cu-O1 ⁱ | 180,00 |
| | | N1-Cu-N1 ⁱ | 180,00 |
| | | O1-C1-O2 | 121,80(9) |
| | | O1 ⁱ -C1 ⁱ -O2 ⁱ | 121,80(9) |

A **Figura 48** mostra o retículo cristalino do composto que estabilizado principalmente por ligações de hidrogênio como mostrado. A **Tabela 23** no APÊNDICE A (página 140) mostra os parâmetros geométricos para estas ligações de hidrogênio. Pela figura, é possível verificar que existem interações de hidrogênio intermoleculares que acontecem entre os átomos de hidrogênio da amina N4 e o nitrogênio do anel pirazólico N2ⁱⁱⁱ. Estas interações intermoleculares estabilizam duas unidades consecutivas do composto [Cu(L1)₂(Py)₂] e são direcionadoras para o crescimento da estrutura cristalina ao longo do eixo cristalográfico (c). Outra importante interação observada é a ligação de hidrogênio intramolecular que acontece entre o átomo de nitrogênio N4 com o átomo de nitrogênio do substituinte benzotiazólico N3 no ligante.

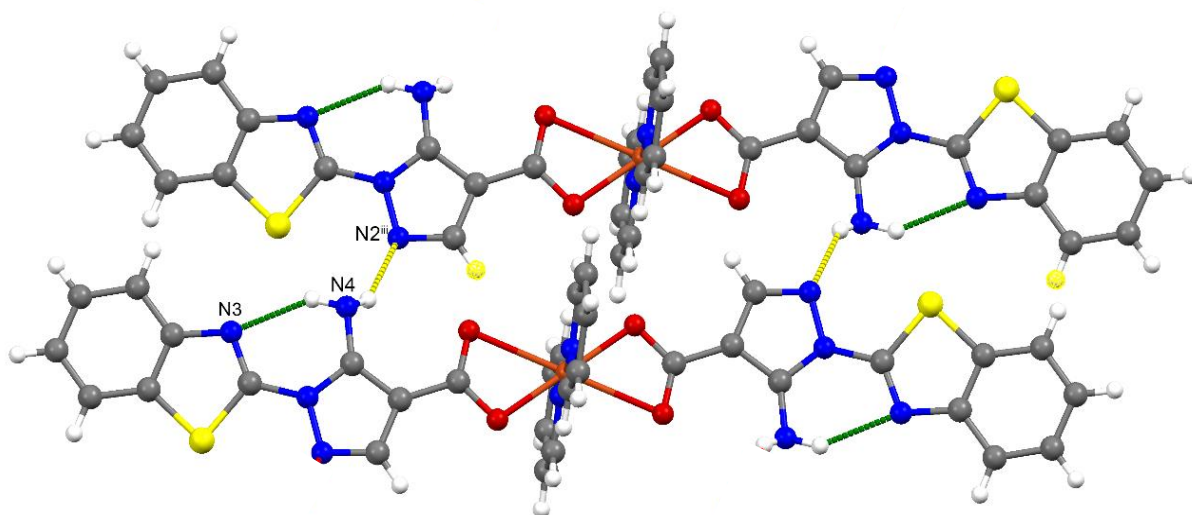


Figura 48 - Interações que estabilizam o estado cristalino no complexo $[\text{Cu}(\text{L1})_2(\text{Py})_2]$. Apenas os átomos relevantes foram evidenciados. Códigos de simetria: (iii) $(-x, -y, -z)$. As linhas em verde e amarelo são interações intra e intermoleculares, respectivamente. A estrutura cresce em direção ao eixo cristalográfico c .

5.11.3 Espectroscopia na região do ultravioleta dos complexos $[\text{M}(\text{L1})_2(\text{Py})_2]$ (Co^{II} e Mn^{II})

A **Figura 49 (A), (B) e (C)** mostram os espectros na região do ultravioleta obtidos a partir das amostras em estado sólido do pré-ligante na forma ácida HL1, complexo $[\text{Co}(\text{L1})_2(\text{Py})_2]$ e complexo $[\text{Cu}(\text{L1})_2(\text{Py})_2]$, respectivamente.

Na **Figura 49 (A)**, as bandas na região de 247 e 300 nm são caracterizadas como absorções do tipo $n-\pi^*$ e $\pi-\pi^*$, oriundas do esqueleto aromático dos núcleos pirazólico e benzotiazólico existentes na molécula do HL1. Se comparado com o composto L1 o espectro de absorção é semelhante, uma vez que a diferença estrutural entre as moléculas é a protonação do grupamento carboxilato.

Pelo espectro de absorção do complexo $[\text{Cu}(\text{L1})_2(\text{Py})_2]$ na **Figura 49 (B)**, foi possível observar um deslocamento hipsocrômico para as bandas $n-\pi^*$ e $\pi-\pi^*$ referentes ao ligante que foram observadas em 230 e 280 nm, respectivamente. Além disto, verificou-se o aparecimento de duas novas bandas em 426 e 610 nm que são referentes a transições d-d oriundas do íon metálico Cu^{II} em uma geometria octaédrica. Estas evidências confirmam a formação do complexo descrito (BISWAS, SUMIT, *et al.*, 2017).

O espectro de absorção para o complexo $[\text{Co}(\text{L1})_2(\text{Py})_2]$ está mostrado na **Figura 49 (C)**, no qual as bandas em 280 e 230 nm referem-se às transições $n-\pi^*$ e $\pi-\pi^*$ centradas no ligante, o que confirma a presença deste coordenado ao íon Co^{II} . Também se verificou o aparecimento de novas bandas de absorção na região de 587 e 512 nm que podem ser atribuídas

a transições d-d centradas no íon metálico. (AHMADIA, HASANVANDA, *et al.*, 2013) Em comparação com os sistemas octaédricos *cis*-[Co(L1)₂(OH₂)₄] e *trans*-[Co(L2)₂(OH₂)₄] que são de cor rosa claro, o complexo [Co(L1)₂(Py)₂] é violeta. Isto pode ser explicado pelas regras de seleção de Laporte (transições entre orbitais d de um complexo contendo centro de simetria são proibidas, por exemplo g → g). Como o complexo [Co(L1)₂(Py)₂] o íon Co^{II} se encontra em uma geometria tetraédrica onde não existe centro de simetria, desta forma a regra de Laporte é relaxada pois ocorre mistura entre os orbitais de paridade diferente (SHAYGAN, PASDAR, *et al.*, 2018).

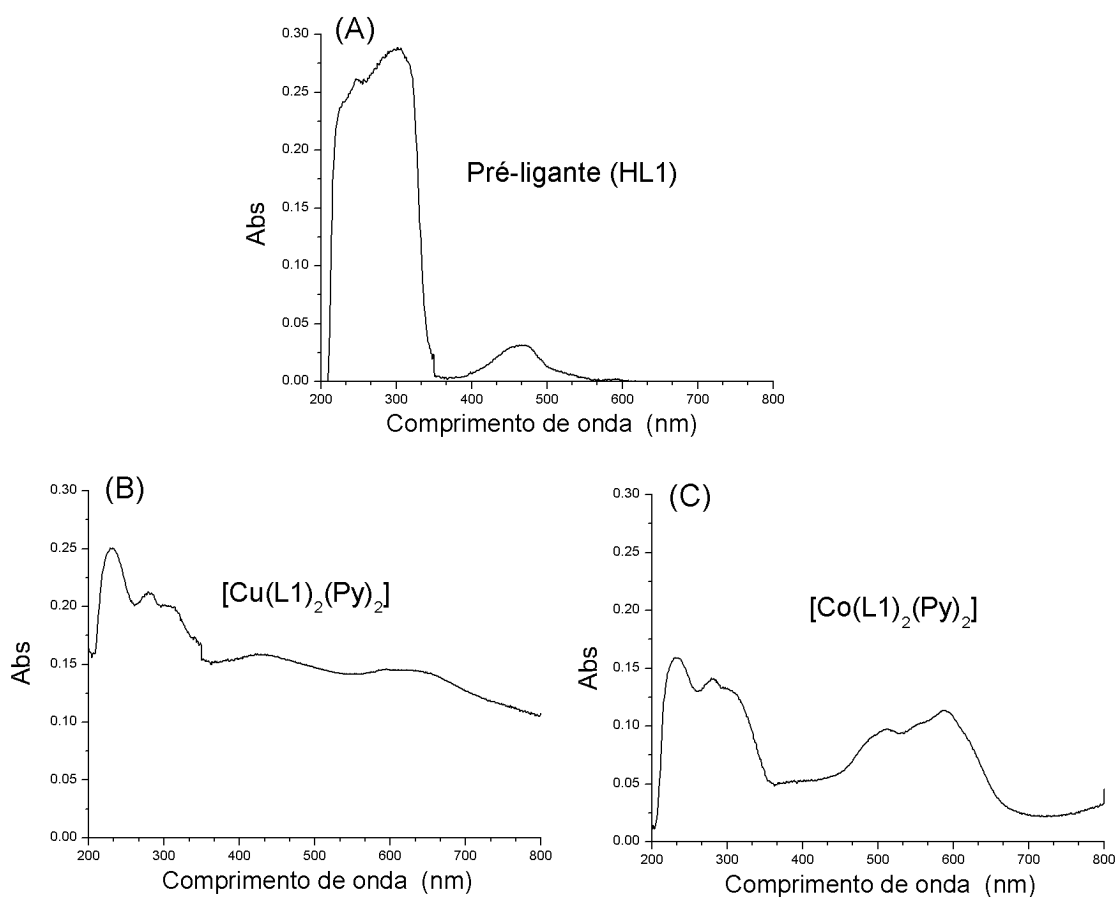


Figura 49 - Espectros de ultravioleta do HL1 (A), [Cu(L1)₂(Py)₂] (B) e [Co(L1)₂(Py)₂] (C).

6 CONCLUSÕES

A metodologia utilizada para a síntese dos pré-ligantes pirazólicos funcionalizados (L1 e L2) e para o ligante com grupamento azo L3 foram satisfatórias. Estas propiciaram a fácil purificação destes compostos, assim como bons rendimentos. Todas as etapas reacionais até a formação dos pré-ligantes propostos foram devidamente caracterizadas por técnicas como espectroscopias na região do infravermelho, RMN-¹H, RMN-¹³C e CG-MS. Destacando-se que os compostos 2 e HL1 ainda foram caracterizados por difração de raios X por monocristal. Os pré-ligantes L1 e L2 podem servir como base para a construção de variados tipos de arquiteturas moleculares com diferentes aplicabilidades, seja no âmbito biológico ou do ponto de vista aplicado a tecnologia. Isto é verificado devido a flexibilidade da coordenação do íon carboxilato presente, tornando os pré-ligantes sistemas suscetíveis a se coordenarem com íons metálicos mais duros ou moles. A obtenção do composto L3 foi um importante resultado visto que este possui um grupo fotossensível azo (-N=N-) que é capaz de sofrer isomerização do tipo *cis-trans* e ainda transportar essa característica quando funcionalizado com outras moléculas orgânicas. O L3 será utilizado como precursor de novos compostos orgânicos por possuir dois grupamentos carbazidas em suas extremidades. Visto esta possibilidade, propomos a síntese de novos derivados contendo o núcleo pirazólico utilizando o L3 como precursor, que serão posteriormente empregados na síntese de novos compostos de coordenação.

A utilização da difusão lenta e difusão de vapor foram métodos eficientes para a síntese de todos os complexos descritos no trabalho, uma vez que propiciaram a formação dos mesmos na sua forma pura. Os compostos de coordenação foram caracterizados por espectroscopias na região do ultravioleta visível, infravermelho médio e distante onde estas técnicas evidenciaram a coordenação do ligante aos centros metálicos, através do deslocamento e aparecimento de novas bandas. Os sistemas *cis*-[M(L1)₂(OH₂)₄](Fe^{II} e Co^{II}) foram caracterizados por difração de raios X por monocristal e foi verificado que os centros metálicos estão em uma geometria octaédrica distorcida. Pela indexação dos máximos de intensidade no difratograma de pó do composto *cis*-[Ni(L1)₂(OH₂)₄] foi possível mostrar que este sistema é isoestrutural do complexo *cis*-[Fe(L1)₂(OH₂)₄]. A caracterização por voltametria cíclica demonstrou que os complexos foram eletroquimicamente ativos comprovando o estado de oxidação 2+ para os mesmos. O estado de oxidação do íon Fe^{II} no complexo *cis*-[Fe(L1)₂(OH₂)₄] ainda foi verificado por espectroscopia Mössbauer onde o íon Fe^{II} permaneceu no estado alto spin no intervalo de 4-300 K.

As propriedades magnéticas dos complexos *cis*-[M(L1)₂(OH₂)₄] (M = Fe^{II} e Co^{II}) foram estudadas, e foi observado que o comportamento magnético nestes sistemas é relativo ao ZFS dos centros metálicos, uma vez que as interações de troca entre os íons metálicos são desprezíveis. Visto o efeito da anisotropia, uma perspectiva é a investigação das propriedades magnéticas no modo AC, afim de ser verificar se estes compostos podem ser novos *single-ion magnets* em baixa temperatura.

A família dos compostos *cis*-[M(L1)₂(OH₂)₄] demonstraram atividade inibitória significativa da enzima acetilcolinesterase, um do alvo promissor do mal de Alzheimer. O composto de Fe^{II} destacou-se entre os demais compostos, apresentando uma inibição de 57 % da atividade enzimática, todos compostos foram ensaiados a uma concentração relativamente baixa, 10 μmol L⁻¹. O levantamento realizado bibliográfico tem apontado que estes são os primeiros exemplos de complexos com núcleos pirazólicos com atividade inibitória da acetilcolinesterase. Estes resultados nos encorajam a realizar ensaios enzimáticos com a enzima acetilcolinesterase utilizando os sistemas *trans*-[M(L2)₂(OH₂)₄] e [M(L1)₂(Py)₂] em um momento oportuno.

Os complexos da família [M(L1)₂(Py)₂] já foram devidamente caracterizados e foi constatado que a estrutura cristalina do sistema [Co(L1)₂(Py)₂] se trata do íon Co^{II} em um ambiente de coordenação tetraédrico distorcido. O sistema contendo o íon Cu^{II} foi o único composto descrito no qual o ligante L2 se coordenou de forma bidentada. Para os sistemas *trans*-[M(L2)₂(OH₂)₄] foi verificado que após a coordenação monodentada este sistema ainda pode ser utilizado como bloco construtor de novas arquiteturas moleculares devido ao mapa de susceptibilidade eletrofílica que mostrou a possibilidade para este cunho.

7 REFERÊNCIAS

Journal of Molecular Structure 1178 (2019) 155e161, p. 155e161.

ABD-ALLAH ZORDOK, W. et al. Synthesis, Spectral, X-Ray Diffraction, DFT, and Nematicidal Activity of Mixed Ligand Complexes of Ethyl 2-(2-Hydroxybenzylidene)-Hydrazine Carboxylate and 1,10-Phenanthroline with Some Transition Metals. **Journal of the Chinese Chemical Society**, v. 64, p. 1478–1495, 2017.

ABDELLATIF, K. R. A. et al. Design, synthesis, modeling studies and biological evaluation of thiazolidine derivatives containing pyrazole core as potential anti-diabetic PPAR- γ derivatives containing pyrazole core as potential anti-diabetic PPAR- γ . **Bioorganic Chemistry**, v. 82, p. 86-99, 2019.

ABDEL-LATIF, S. A.; MOUSTAFA, H. Synthesis, spectroscopic properties, density functional theory calculations and nonlinear optical properties of novel complexes of 5-hydroxy-4,7-dimethyl-6-(phenylazo) coumarin with Mn(II), Co(II), Ni(II), Cu(II) and Zn(II) metal ions. **Applied Organometallic Chemistry**, v. 32, n. 4, 2018.

AGGARWAL, R. et al. Multi-component solvent-free versus stepwise solvent mediated reactions: Regiospecific formation of 6-trifluoromethyl and 4-trifluoromethyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridines. **Journal of Fluorine Chemistry**, v. 140, p. 31–37, 2012.

AHMADIA, R. A. et al. Synthesis, Spectroscopy, and Magnetic Characterization of Copper(II) and Cobalt(II) Complexes with 2-Amino 5-Bromopyridine as Ligand. **Russian Journal of Coordination Chemistry**, v. 39, n. 12, p. 867- 871, 2013.

ALTOMARE, A. et al. EXPO software for solving crystal structures by powder diffraction data: methods and application. **Crystal Research and Technology**, p. 737 - 742, 2015.

ANDERSON, J.; BEDELL, J.; GROUNDWATER, W. **Organic Spectroscopic Analysis**. Cambridge: The Royal Society of Chemistry, 2004.

ANSARI, A. et al. Review: biologically active pyrazole derivatives. **New Journal of Chemistry**, v. 41, p. 16-41, 2017.

ARMAREGO, W.; CHAI, C. L. L. **Purification Of laboratory Chemicals**. 5^a. ed. Burlington,: Butterworth-Heinemann, 2003.

AZUAH, R. T. et al. DAVE: A Comprehensive Software Suite for the Reduction, Visualization, and Analysis of Low Energy Neutron Spectroscopic Data. **Journal of research of the National Institute of Standards and Technology**, v. 114, p. 341-358, 2009.

BANDGAR, B. P. et al. Synthesis and biological evaluation of simple methoxylated chalcones as anticancer, anti-inflammatory and antioxidant agents. **Bioorganic Medicinal Chemistry**, v. 18, p. 1362-1370, 2010.

BEHR, L. C.; FUSCO, R.; JARBOE, C. H. **The Chemistry of Heterocyclic Compounds - Pyrazoles, Pyrazolines, Pyrazolidines, Indazoles and Condensed Rings**. 1^a ed. ed. New York: Interscience, 1967.

BERNARDINO, A. M. R. et al. Synthesis and leishmanicidal activities of 1-(4-X-phenyl)-N'-[(4-Y-phenyl)methylene]-1H-pyrazole-4-carbohydrazides. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 41, p. 80 - 87, 2006.

BERNHARD , S.; TODOROVA , ; WILD,. Some thoughts about the single crystal growth. **CrystEngComm**, v. 751, n. 14, p. 751-757, 2012.

BHATTACHARYA, S. et al. Construction of Bis-pyrazole Based Co(II) Metal–Organic Frameworks and Exploration of Their Chirality and Magnetic Properties. **Crystal Growth Design**, v. 14, p. 2853-2865, 2014.

BISWAS, N. et al. One new azido bridged dinuclear copper(II) thiosemicarbazide complex: synthesis, DNA/protein binding, molecular docking study and cytotoxicity activity. **New Journal of Chemistry**, v. 41, p. 12996 - 13011, 2017.

BRÄUNLICH, I. et al. Polynuclear Iron(II)–Aminotriazole Spincrossover Complexes (Polymers) In Solution. **Inorganic Chemistry**, v. 53, p. 3546-3557, 2014.

BROOKER, S. Spin crossover with thermal hysteresis: practicalities and lessons learnt. **Chemical Society Reviews**, v. 44, p. 2880-2892, 2015.

BUCHHOLZ , A.; ESEOLA , A. O.; PLASS, W. Slow magnetic relaxation in mononuclear tetrahedral cobalt(II) complexes with 2-(1H-imidazol-2-yl)phenol based ligands. **Comptes Rendus Chimie**, v. 15, p. 929-936, 2012.

CARBALLO , R. et al. **Polyhedron**, v. 22 , p. 1051-1057, 2003.

CAVALLINI,. Status and perspectives in thin films and patterning of spin crossover compounds. **Physical Chemistry Chemical Physics**, v. 14, p. 11867–11876 , 2012.

CHAKRABORTY, ; RAJPUT, ; DESIRAJU, R. Designing Ternary Co-crystals with Stacking Interactions and Weak Hydrogen Bonds. 4,4' -Bis-hydroxyazobenzene. **Crystal Growth e Design**, n. 14, p. 2571-2577, 2014.

CHAWLA, S. K. et al. Syntheses and crystal structures of three novel Cu(II) coordination polymers of different dimensionality constructed from Cu(II) carboxylates (carboxylate =

malonate (mal), 2 acetate (ac), fumarate (fum)) and conformationally flexible 1,4-bis(imidazole-1-yl). **Polyhedron**, v. 23, p. 3007–3019, 2004.

CHEN, P. Y. et al. Slow relaxation of the magnetization observed in mononuclear Ln–radical compounds with D_{4d} geometry configurations. **Dalton Transactions**, n. 10.1039/c8dt03809k, 2019.

CHIGURUPATI , S. et al. Identification of novel acetylcholinesterase inhibitors: Indolopyrazoline derivatives and molecular docking studies. **Bioorganic Chemistry**, v. 67, p. 9-17, 2016.

CORMA, A.; GARCIA, H.; LIABRÉS, F. X. Engineering Metal Organic Frameworks for Heterogeneous Catalysis. **Chemical Reviews**, v. 110, p. 4606–4655, 2010.

COSTEA, L. V. et al. Synthesis and Electrochemical Behavior of Some 1H-3-Methyl-4-ethoxycarbonyl-5-(benzylidenehydrazino)pyrazoles. **Monatshefte fur Chemie**, v. 137, p. 737–744, 2006.

CUNHA BASTOS, V. L. F. et al. Brain acetylcholinesterase as an ‘in vitro’ detector of organophosphorus and carbamate insecticides in water. **Water Research**, v. 25, p. 835-840, 1991.

DEKA, K. et al. Self-assembled carboxylate complexes of zinc, nickel and copper. **Journal of Molecular Structure**, v. 827, p. 44-49, 2007.

DHERS, S.; FELTHAM, H. L. C.; SALLY, B. A toolbox of building blocks, linkers and crystallisation methods used to generate single-chain magnets. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 296, p. 24-44, 2015.

DIAZ , C.; YUTONIC , N.; WEISS, B. Ionization of the Fe-X bond in polar solvents: A spectroscopic study of CpFe(dppe)X complexes, v. 12, n. 11, p. 1403-1407, 1993.

DOBZYNSKA, D. et al. Synthesis, Spectroscopy, and Magnetic Properties of FeII and CoII Quinoline-2-carboxylates: Crystal Structure of trans-Bis(quinoline-2-carboxylato)bis(propanol)iron(II). **European Journal Inorganic Chemistry**, p. 110-117, 2004.

DOJER, et al. Three new cobalt(II) carboxylates with 2-, 3- and 4-aminopyridine: Syntheses, structures and magnetic properties. **Inorganica Chimica Acta** , v. 83 , p. 98–104, 2012.

DUA, L. et al. Subtle differences in the hydrogen bonding of alcohol to divalent oxygen and sulfur. **Chemical Physics Letters**, v. 667, p. 146–153, 2017.

ELKANZI, N. A. A. Review on Synthesis of prazole and pyrazolines. **International Journal of Research in Pharmaceutical and Biomedical Sciences**, v. 4, 2013.

ELLMAN, G. L. et al. A New and Rapid Colorimetric Determination of Acetylcholinesterase Activity. **Biochemical Pharmacology**, v. 7, p. 88, 1961.

FARIA, J. V. et al. Recently reported biological activities of pyrazole compounds. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 25, p. 5891 - 5903, 2017.

FIGGIS, B. N. et al. The magnetic behaviour of cubic field 3T_{1g} terms. **Journal of the Chemical Society: Inorganic, Physical, Theoretical.**, v. 0, p. 1411-1421, 1966.

FIGGIS, B. N. et al. Magnetic behavior of cubic field 5T(sub 2g) terms in lower symmetry. **Journal of the Chemical Society A: Inorganic, Physical, Theoretical.**, v. 57, p. 198, 1967.

FOLEY, P. et al. MAO-B inhibitors: multiple roles in the therapy of neurodegenerative disorders. **Parkinsonism and Related Disorders**, v. 6, p. 25-47, 2000.

GE, M.; CLINE, E.; YANG, L. A general method for the preparation of 3-acyl-4-cyano-5-amino-pyrazoles. **Tetrahedron Letters**, v. 47, p. 5797–5799, 2006.

GEHA, R. M. et al. Analysis of Conserved Active Site Residues in Monoamine Oxidase A and B and Their Three-dimensional Molecular Modeling. **The Journal of Biological Chemistry**, v. 277, n. 19, p. 17209–17216, 2002.

GHORAB, M. M. et al. Synthesis of novel pyrazole and pyrimidine derivatives bearing sulfonamide moiety as antitumor and radiosensitizing agents. **Medicinal Chemistry Research**, v. 21, n. 7, p. 1376-1383, 2012.

GIRISH, Y. R. et al. ZnO: An Ecofriendly, Green Nano-catalyst for the Synthesis of Pyrazole Derivatives under Aqueous Media. **Journal of the Chinese Chemical Society**, v. 61, p. 1175–1179, 2014.

GOKHAN-KELEKÇI, N. et al. A new therapeutic approach in Alzheimer disease: Some novel pyrazole derivatives as dual MAO-B inhibitors and antiinflammatory analgesics. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 15, p. 5775–5786, 2007.

GOMEZ, L. et al. Novel pyrazole derivatives as potent inhibitors of type II topoisomerases. Part 1: Synthesis and preliminary SAR analysis. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 17, p. 2723–2727, 2007.

GRIRRANE, A. et al. Synthesis, structure, magnetic and electrochemical properties of an oxydiacetate iron(II) complex. **Inorganica Chimica Acta**, v. 357, p. 4215–4219, 2004.

GUEDES, G. P. et al. A new quartz-like metal-organic framework constructed from a versatile pyrazole-based spacer. **Crystal Growth and Design**, v. 15, p. 1027-1030, 2015.

GUTLICH, P.; GOODWIN, H. A. Spin Crossover - An Overall Perspective. **Topics in Current Chemistry**, v. 233, p. 1-47, 2004.

HACKETT, J. C. Chemical Reactivity Theory: A Density Functional View Edited by Pratim Kumar Chattaraj. **Journal of the American Chemical Society (2010)**, 132(21), 7558, v. 132, p. 7558, 2010.

HALCROW, M. A. Pyrazoles and pyrazolides—flexible synthons in self-assembly. **Dalton Transactions**, v. 12, p. 2059–2073, 2009.

HALCROW, M. A. Spin-crossover Compounds with Wide Thermal Hysteresis. **Chemistry Letters**, v. 14, p. 11867–11876, 2014.

HAMMERICH, O.; SPEISE, B. **Organic Electrochemistry: Revised and Expanded**. Fifth Edition. ed. USA: CR Press, 2016.

HAMON, F. et al. Azobenzenes-synthesis and carbohydrate applications. **Tetrahedron**, v. 65, p. 10105 -10123, 2009.

HAO, H. et al. Multiple spin phases in a switchable Fe(II) complex: polymorphism and symmetry breaking effects. **Journal Materials Chemistry C**, v. 6, p. 3352-3361, 2018.

HASEGAWA, Y.; KUME, S.; NISHIHARA, H. Reversible light-induced magnetization change in an azobenzene-attached pyridylbenzimidazole complex of iron(II) at room temperature. **Dalton Transactions**, p. 280–284, 2009.

HEA, et al. Synthesis and Characterization of a Novel Heterocycle: 1-Substituted-4-arylazamethylene-6-arylpyrazolo[5,4-d]-1,3-oxazine. **Journal Heterocyclic Chemistry**, v. 45, p. 365-368, 2008.

HERGOLD-BRUNDIC, A.; KAITNER, B.; KAMENAR, B. Metal complexes with pyrazole-derived ligands. Part I. Synthesis and crystal structures of 3-amino-4-acetyl-5-methylpyrazole (L) and of the tetrahedral complexes Zn(II), Cu(II) and Hg(II). **Inorganica Chimica Acta**, v. 188, p. 152-158, 1991.

HOWARD, D. L.; KJAERGAARD, H. G. Hydrogen bonding to divalent sulfur. **Physical Chemistry Chemical Physics**, v. 10, p. 4113–4118, 2008.

ILHAN, I. O.; SARIPINAR, E.; AKÇAMUR, Y. Synthesis of some pyrazole-3-carboxylic acid-hydrazide and pyrazolopyridazine compounds. **Journal of Heterocyclic Chemistry**, v. 42, p. 117–120, 2005.

ILKIMEN, H. et al. Synthesis and characterization of a novel proton salt of 2-amino-6-nitrobenzothiazole with 2, 6-pyridinedicarboxylic acid and its metal complexes and their

antimicrobial and antifungal activity studies. **Journal Of Molecular Structure**, v. 1120, p. 25-33, 2016.

IPPAGUNTA, S. K. et al. Identification of Toll-like receptor signaling inhibitors based on selective activation of hierarchically acting signaling proteins. **Science Signaling**, v. 11, p. 1077, 2018.

JEROME, C. et al. Water adsorption in MOFs: fundamentals and applications. **Chemical Society Reviews**, v. 43, p. 5594, 2014.

JIAN, F. F. et al. In situ synthesis of (5-phenyl-1H-pyrazole-3-carboxylic acid) metal complexes and their stable supramolecular microporous frameworks. **Inorganica Chimica Acta**, v. 362, p. 4219-4225, 2009.

JIAN-HUA, W. et al. Effects of hydrogen bond on the melting point of azole explosives. **Journal of Molecular Structure**, v. 1115, Fevereiro 2018.

JUNIOR, C. V. et al. Produtos naturais como candidatos a fármacos úteis no tratamento do mal de Alzheimer. **Química Nova**, v. 27, n. 4, p. 655-660, 2004.

JUNIOR, H. D. C. S. **Cálculos teóricos envolvendo sistemas magnéticos de baixa dimensionalidade**. Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro. Seropédica, p. 145. 2016.

KAMESHWARA , V. R. et al. Copper triflate-mediated synthesis of 1,3,5-triarylpyrazoles in [bmim][PF₆] ionic liquid and evaluation of their anticancer activities. **RSC Advances**, v. 3, p. 15396-15403, 2013.

KARMAKAR, A.; SARMA, R. J.; BARUA, J. B. Synthesis and characterisation of dinuclear and mononuclear cobalt (II) benzoate complexes. **Polyhedron 26 (2007) 1347–1355**, v. 26, p. 1347-1355, 2007.

KARROUCHI , K. et al. Synthesis and Pharmacological Activities of Pyrazole Derivatives: A Review. **Molecules**, v. 23, p. 134, 2018.

KHALIL, N. S. N- and S-alpha-l-arabinopyranosyl[1,2,4]triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazoles. First synthesis and biological evaluation. **European Journal Medicinal Chemistry**, v. 42, p. 1193-1199, 2007.

KHALILULLAH, H. et al. Synthesis and antihepatotoxic activity of 5-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxane-6-yl)-3-substituted-phenyl-4,5-dihydro1H-pyrazole derivatives. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 21, p. 7251–7254, 2011.

KHAN, et al. Coordination compounds of 4,5,6,7-tetrahydro-1 H -indazole with Cu(II), Co(II) and Ag(I): Structural, antimicrobial, antioxidant and enzyme studies. **Journal of Coordination Chemistry**, v. 70, p. 4054-4069, 2017.

KHOABI, et al. New tetracyclic tacrine analogs containing pyrano[2,3-c]pyrazole: Efficient synthesis, biological assessment and docking simulation study. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 89:296-303, p. 296 - 303.

KHUSNIYAROV, M. M. How to Switch Spin-Crossover Metal Complexes at Constant Room Temperature. **Chemistry - A European Journal**, v. 22, p. 15178-15191, 2016.

KNORR, L. Einwirkung von acetessigester auf phenylhydrazin. **European Journal of Chemistry**, v. 16, p. 2597–2599, 1883.

KOZLEVCAR, B.; POCKAJ, M.; NIVES, K. IR analyses of the carboxylate forms in structurally determined $[CuII(\kappa^3-L)_2]$ species isolated from different acidic solutions. **Macedonian Journal of Chemistry and Chemical Engineering**, v. 34, p. 133–138, 2015.

KRISHNAKUMARA, V.; JAYAMANIB, N.; MATHAMMAL, R. Molecular structure, vibrational spectral studies of pyrazole and 3,5-dimethyl pyrazole based on density functional calculations. **Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy**, v. 79, p. 1959– 1968, 2011.

KUMAR, N.; KACHROO, P. L.; KANT, R. Studies on Complexes of Metal(II) Carboxylates with Donor Molecules, Part III. Complexes of Cobalt(II) Alkanoates with Aromatic Amine N-oxides. **Transition Metal Chemistry**, v. 4, p. 315-318, 1979.

KURIHARA, M. et al. Redox-Conjugated Reversible Isomerization of Ferrocenylazobenzene with a Single Green Light. **Journal of American Chemical Society**, v. 124, p. 8800-8801, 2002.

LARKIN, P. **Infrared and Raman Spectroscopy: Principles and Spectral Interpretation**. 1. ed. [S.l.]: Elsevier, 2011.

LEVER, A. B. P.; RAMAWAMY, B. S. Isotopic Studies of the Metal-Ligand Bond. Part II. The Far Infrared Spectra of Some Binuclear and Polymeric Copper Carboxylate Derivatives; Variable Temperature and Isotopic Studies of the Copper-Ligand Vibrations. **Canadian Journal of Chemistry**, v. 51, 1973.

LI, et al. Two cobalt complexes derived from 1H-1,2,3-triazole-4,5-dicarboxylic acid: Syntheses, structures and magnetic properties. **Inorganic Chemistry Communications**, v. 65, p. 59-62, 2016.

LIN, J. et al. Insight into a hexanuclear cobalt complex: Strategy to construct efficient catalysts for visible light-driven water oxidation. **Applied Catalysis B: Environmental**, v. 241, p. 351-358, 2019.

LOUER , D.; BOULTIF, A. Indexing of powder diffraction patterns for low-symmetry lattices by the successive dichotomy method. **Journal of Applied Crystallography**, v. 24, p. 987-993, 1991.

MACRAE, C. F. et al. Mercury CSD 2.0 - New Features for the Visualization and Investigation of Crystal Structures. **Journal of Applied Crystallography**, v. 41, p. 466-470, 2008.

MADNI, et al. Synthesis, quantum chemical, in vitro acetyl cholinesterase inhibition and molecular docking studies of four new coumarin based pyrazolythiazole nuclei. **Journal of Molecular Structure**, v. 1168, p. 175-186, 2018.

MAJUMDAR, A. K.; BAG, S. P. Spectrophotometric determination of iron with quinolinic acid. **Analytical Chemical Acta**, v. 21, 1959.

MALEK, et al. Solid state study of the copper(II) complex of 2-hydroxyiminopropanoic acid. **New Journal of Chemistry**, n. 28, p. 477-483, 2004.

MASTERS, C. L. et al. Alzheimer's Disease. **Nature Reviews**, v. 1, p. 1 -15, 2015.

MEI-LING WANG, M.-L.; ZHONG, G.-Q.; LING CHEN, L. Synthesis, Optical Characterization, and Thermal Decomposition of Complexes Based on Biuret Ligand. **International Journal of Optics**, 2016.

MERT, S. et al. Synthesis, structureactivity relationships, and in vitro antibacterial and antifungal activity evaluations of novel pyrazole carboxylic and dicarboxylic acid derivatives. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 78, p. 86-96, 2014.

MICHAELIS, M. L. Drugs Targeting Alzheimer's Disease: Some Things Old and Some Things New. **The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 304, n. 3, p. 897-904, 2003.

MILLER, J. S.; GATTESCHI, D. Molecule-based magnets themed issue. **Chemical Society Reviews**, v. 40, p. 3157-3181, 2011.

MINATI, L. et al. Current Concepts in Alzheimer's Disease: A Multidisciplinary Review. **American Journal of Alzheimer's Disease & Other Dementias**, v. 24, n. 2, p. 95-121, 2009.

MOHAMED, T. A. et al. Infrared, Raman and NMR spectra, conformational stability, normal coordinate analysis and B3LYP calculations of 5-amino-4-cyano-3-(methylthio)-1H-pyrazole-1-carbothioamide. **Journal of Molecular Structure**, v. 985, p. 277-291, 2011.

MOHAREB, R. M.; ABDALLAH , A. E. M.; ABDELAZIZ, M. A. New approaches for the synthesis of pyrazole, thiophene, thieno[2,3-b]pyridine, and thiazole derivatives together with their anti-tumor evaluations, v. 23, p. 564-579, 2014.

MORZYK-OCIEPA , et al. Crystal structure, infrared and EPR spectra and anticancer activity in vitro of the novel manganese(II) complexes of indolecarboxylic acids. **Polyhedron** , v. 67, p. 464–470, 2014.

MUNOZ, M. C.; REAL, J. A.; HALCROW, M. A. **Spin-Crossover Materials: Properties and Applications**. Chichester: John Wiley & Sons, 2013.

MURAOKA, T.; KINBARA, K.; AIDA, T. Reversible operation of chiral molecular scissors by redox and UV light

MURRIE, M. Cobalt (II) single-molecule magnets. **Chemical Society Revs**, v. 39, p. 1986-1995, 2010.

NAIR, P. V.; HUNTER, J. M. Anticholinesterases and anticholinergic drugs. **Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care & Pain**, v. 4, n. 5, 2004.

NARSIMHULU, M. et al. Synthesis, crystal structure, thermal, photoluminescent and magnetic properties of a new material: $\text{Na}_2[\text{Ni}(\text{C}_2\text{O}_4)_2(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, p. 155 - 161.

NEESE,. Software update: the ORCA program system, version 4.0. **Wires Computational Molecular Science**, v. 8, p. 1327, 2018.

NETTO, A. V. G.; GALVÃO, R. C. A QUÍMICA SUPRAMOLECULAR DE COMPLEXOS PIRAZÓLICOS. **Química Nova**, v. 31, n. 5, p. 1208-1217, 2008.

NIHEI, et al. Syntheses, structures and magnetic properties of iron(II) complexes with bulky tridentate ligands. **Inorganica Chimica Acta**, v. 361, p. 3926–3930, 2008.

NITULESCU , G. M.; DRAGHICI , C.; MISSIR, A. V. Synthesis of new pyrazole derivatives and their anticancer evaluation. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 45, p. 4914–4919, 2010.

ONDREJKOVICOVA, I. et al. New polymeric thiocyanatoiron(II) complex with N-N'-diethylnicotinamide – Synthesis, structure, magnetic and spectral properties. **Inorganica Chimica Acta**, v. 361, p. 2483–2490, 2008.

PALASKA, et al. Synthesis and Monoamine Oxidase Inhibitory Activities of 1-Thiocarbamoyl-3,5-diphenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazole Derivatives. **Arch Pharm Chemistry in Life Sciences**, v. 341, p. 209–215, 2008.

PAVIA, D. L. et al. **INTRODUÇÃO À ESPECTROSCOPIA**. 4ª. ed. [S.l.]: Cengage Learning.

POURABDI , L. et al. Synthesis and structure-activity relationship study of tacrine-based pyrano[2,3-c]pyrazoles targeting AChE/BuChE and 15-LOX. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 123, p. 298-308, 2016.

POURABDI, L. et al. Synthesis and structure-activity relationship study of tacrine-based pyrano[2,3-c]pyrazoles targeting AChE/BuChE and 15-LOX. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 123, p. 298-308, 2016.

PRAKASH, H. et al. Photocontrol of Spatial Orientation and DNA Cleavage Activity of Copper(II)-Bound Dipeptides Linked by an Azobenzene Derivative. **Inorganic chemistry**, v. 47, p. 5045-5047, 2008.

PRETSCH, E.; BULMANN, P.; AFFOLTER, C. **Structure Determination of Organic Compounds**. 3^a. ed. New York: Springer-Verlag, 2000.

RIEDERER, P.; LAUX, G. MAO-inhibitors in Parkinson's Disease. **Experimental Neurobiology**, v. 20, p. 1-17, 2011.

SAINT V8.34A, S. Bruker AXS, Madison, Wisconsin, USA, 2013.

SAMEEM, B. et al. A review on tacrine-based scaffolds as multi-target drugs (MTDLs) for Alzheimer's disease. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 128, p. 332-345, 2017.

SANTOS, M. S. et al. Synthesis and antileishmanial evaluation of 1-aryl-4-(4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl)-1H-pyrazole derivatives. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 21, p. 7451-7454, 2011.

SAWYER, D. T.; ROBERTS, J. L. **Experimental Electrochemistry for Chemists**. [S.l.]: Verlag John Wiley & Sons Ltd, v. 435, 1974.

SHAYGAN, S. et al. Cobalt (II) Complexes with Schiff Base Ligands Derived from Terephthalaldehyde and ortho-Substituted Anilines: Synthesis, Characterization and Antibacterial Activity. **Applied Sciences**, v. 85, n. 8, p. 2 - 12, 2018.

SHELDRICK, G. M. SADABS: Program for Empirical Absorption Correction of Area Detector Data, University of Göttingen: Germany, 1996.

SHELDRICK, G. M. Crystal Structure Refinement with SHELXL. **Acta Crystallographica Section A: Found. Crystallogr**, v. 64, p. 112-122, 2008.

SILVA, C. P. et al. Synthesis, crystal structure, magnetic properties and DFT calculations of a mononuclear copper(II) complex: Relevance of halogen bonding for magnetic interaction. **Inorganica Chimica Acta**, v. 482, p. 395-401, 2018.

SILVERSTEIN, M.; WEBSTER, S. **Spectrometric Identification of Organic Compounds**. 7^a. ed. New York: John Wiley & Sons, 2005.

SINHA, A. K.; VIGALOK, ; RAWAT,. Catalytic application of zinc complex of oxygen depleted 1,3-bis(pyrazole)-p-tert-butylcalix[4]arene. **Tetrahedron Letters**, 2018. ISSN <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2019.02.017>.

SKYRIANOU, K. C. et al. Structure, cyclic voltammetry and DNA-binding properties of the bis(pyridine)bis(sparfloxacinato)nickel(II) complex. **Polyhedron**, v. 28, p. 3265–3271, 2009.

SOCRATES, G. **Infrared and Raman Characteristic Group Frequencies**. 3^a. ed. Baffins Lane: John Wiley & Sons, 2001.

SOLDEVILA-SANMARTÍN, J. et al. Mononuclear and binuclear copper(II) bis(1,3-benzodioxole-5-carboxylate) adducts with bulky pyridines. **Polyhedron**, v. 126, p. 184-194, 2017.

SOLOMONS, T. W. G.; FRYHLE, C. B. **Química Orgânica**. 10^a. ed. [S.l.]: Gen-LTC, v. 2, 2012.

SURYAKIRAN, N. et al. An expeditious synthesis of 3-amino 2H-pyrazoles promoted by methanesulphonic acid under solvent and solvent-free conditions. **Journal of Molecular Catalysis A: Chemical**, v. 258, p. 371 - 375, 2006.

SUSINDRAN, V. et al. (E)-3-(4-Chlorophenyl)-3-[3-(4-chloro-phenyl)-1H-pyrazol-1-yl]prop-2-enal. **Acta Crystallographica Section E**, n. 66, p. 2594 - 2595, 2010.

TEPAVITCHAROVA, S. et al. Crystallization and characterization of the compounds GlyMSO₄mH₂O (M = Mg²⁺, Mn²⁺, Fe²⁺, Co²⁺, Ni²⁺, Zn²⁺; m = 0, 3, 5, 6). **Journal of Molecular Structure**, v. 1018, p. 113 - 121, 2018.

TIAN, A. et al. Use of symmetrical and pendant pyrazole derivatives for the construction of two polyoxometalate-based complexes as electrochemical sensors. **Transition Metal Chemistry**, v. 43, p. 621 - 633, 2018.

TIE-GANG, R. et al. Synthesis of Benzimidazoles Containing Pyrazole Group and Quantum Chemistry Calculation of Their Spectroscopic Properties and Electronic Structure. **Journal of Fluorescence**, v. 22, p. 201-212, 2012.

TITIS, ; BOCA, R. Magnetostructural D Correlations in Hexacoordinated Cobalt(II) Complexes. **Inorganic Chemistry**, v. 50, p. 11838 -11845, 2011.

TSUTOMU, I. et al. Vibrational spectra and structures of zinc carboxylates. **Spectrochimica Acta Part A**, v. 54, p. 1827-1836, 1998.

UHRECKY, R. et al. New thiocyanato iron(II) complex with 3,5-bis(3-pyridyl)-1,2,4-thiadiazole: Synthesis, structure, magnetic and spectral properties. **Inorganica Chimica Acta**, v. 414, n. 33–38, 2014.

WANG, L.-Y. et al. Novel supramolecular compounds with three-dimensional hydrogen-bonded network [M(H₂O)₆][H₂L] (H₄L = 1,2,4,5- benzenetetracarboxylic acid, M=MnII and

CoII): syntheses characterization and crystal structure. **Journal of Molecular Structure**, v. 610, p. 191-196, 2002.

WANG, X. et al. Conformational Switching of G-Quadruplex DNA by Photoregulation. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 49, p. 5305 –5309, 2010.

WILLCOTT, M. R. MestRe Nova. **Journal of the American Chemical Society**, v. 131, n. 36, p. 13180-13180, 2009.

YANG, F. et al. Assembly of dinuclear copper(II) complexes based on a tridentatepyrazol–pyridine ligand: Crystal structures and magnetic properties. **Polyhedron**, v. 12i8, p. 104–111, 2017.

YANG, L.; POWELL, D. R.; HOUSER, R. P. Structural variation in copper(I) complexes with pyridylmethylamide ligands: structural analysis with a new four-coordinate geometry index, t4. **Dalton Transactions**, p. 955-967, 2007.

YANG, Q.; SONG, D.; QING,. Neural changes in Alzheimer’s disease from circuit to molecule: Perspective of optogenetics. **Neuroscience and Biobehavioral Reviews**, v. 79, p. 110-118, 2017.

YILDIZ, B.; RAY, S.; BENELLIB, T. Dithiolane ligands for semiconductor quantum dots. **Journal Material Chemistry**, v. 18, p. 3940–3947, 2008.

Z.-M, J. et al. Diethyl 3,8-dimethyl-4,7-diazadeca-2,8-dienedioate. **Acta Crystallographica Section C**, v. 60, p. 642-643, 2004.

ZARCHI, M. A. K.; RAHMANI, F. Regioselective and Green Synthesis of Nitro Aromatic Compounds Using Polymer-Supported Sodium Nitrite/KHSO₄. **Journal of Applied Polymer Science**, v. 120, p. 2830-2834, 2011.

ZHANG, Q. et al. Synthesis, crystal structure, electrochemistry and in situ FTIR spectroelectrochemistry of a bisferrocene pyrazole derivative. **Dalton Transactions**, v. 40, p. 3510-3516, 2011.

ZHANG, X. L.; SEIK WENG, N. Hexaaquacobalt(II) bis(6-hydroxypyridine-3-carboxylate). **Acta Crystallographica, Section E**, v. 61, p. m1140-m1141., 2005.

ZHENG, F. et al. Copper(II), nickel(II) and cobalt(II) complexes of 4-cyanobenzonic acid: syntheses, crystal structures and spectral properties. **Journal of Molecular Structure**, v. 740, p. 147–151, 2005.

ZIA-UR-REHMAN, M. et al. 5-Amino-1-phenyl-1H-pyrazole-4-carboxylic acid. **Acta Crystallographica Section E: Structure Reports Online**, v. 64, n. 7, 2008.

APÊNDICE A: Informação dos cristais e parâmetros de refinamento das estruturas cristalinas

| Dados cristalográficos | Composto 2 | HL1 |
|--|---|--|
| Fórmula química | C ₁₀ H ₁₁ N ₅ O ₂ | C ₁₁ H ₈ N ₄ O ₂ S |
| Sistema cristalino | Triclínico | Triclínico |
| Massa molar (g.mol ⁻¹) | 233,24 | 260,27 |
| Grupo de espaço | P $\bar{1}$ | P $\bar{1}$ |
| Temperatura (K) | 150 | 273 |
| ρ (mg.m ⁻³) | 1,474 | 1,412 |
| a; b; c (Å) | 6,6406(6); 7,6285(6); 11,3635(10) | 6,4675(8); 7,2187(13); 18,052(3) |
| α ; β ; γ (°) | 80,856 (3); 77,881 (3); 69,718 (3) | 79,315(8); 88,771(6); 71,426(7) |
| V (Å ³) | 525,59 (8) | V = 784,4(2) |
| Z | 2 | 2 |
| Tipo de radiação (Å) | MoK α , λ = 0,71073 | MoK α , λ = 0,71073 |
| μ (mm ⁻¹) | 0.11 | 0.34 |
| Dimensões do cristal (mm) | 0,39 × 0,24 × 0,14 | 0,28 × 0,17 × 0,06 |
| F(000) | 233,24 | 300 |
| Nº de reflexões coletadas | 11765 | 14175 |
| Reflexões com [$I > 2\sigma(I)$] | 1188 | 2433 |
| R[F ² > 2 σ (F ²)] | 0,034 | 0,205 |
| wR(F ²) | 0,090 | 0,530 |
| Reflexões independentes | 2168 | 2871 |
| R _{int} | 0,032 | 0,057 |
| S | 1,04 | 1,12 |
| $\Delta\rho_{\max}$; $\Delta\rho_{\min}$ (Å ⁻³) | 0,25; -0,22 | 1,39; -0,81 |
| Faixa de índices | h= -8 →8 k= -9 →9 l= -14 →14 | -7 →7 -8 →8 -21 →14 |

| Dados cristalográficos | <i>cis</i> -[Fe(L1) ₂ (OH ₂) ₄] | <i>cis</i> -[Co(L1) ₂ (OH ₂) ₄] |
|---|---|---|
| Fórmula química | C ₂₂ H ₂₆ FeN ₈ O ₁₀ S ₂ | C ₂₂ H ₂₆ CoN ₈ O ₁₀ S ₂ |
| Sistema cristalino | Monoclínico | Monoclínico |
| Massa molar (g.mol ⁻¹) | 682,48 | 685,56 |
| Grupo de espaço | P2 ₁ /n | P2 ₁ /n |
| Temperatura (K) | 293 | 150 |
| ρ(mg.m ⁻³) | 1,64 | 1,69 |
| a; b; c (Å) | 6,4866(5); 54,451(2); 7,9255(3) | 6,4310(5); 54,238(5); 7,7941(7) |
| β(°) | 99,454(1) | 98,548(4) |
| V (Å ³) | 2761,28(17) | 2688,4(4) |
| Z | 4 | 4 |
| Tipo de radiação (Å) | MoKα, λ = 0,71073 | MoKα, λ = 0,71073 |
| μ (mm ⁻¹) | 0,77 | 70,87 |
| Tamanho do cristal (mm) | 0.38 × 0.15 × 0.09 | 0.56 × 0.42 × 0.14 |
| F(000) | 1408 | 1412 |
| Nº de reflexões coletadas | 20236 | 70276 |
| Reflexões com [I > 2σ(I)] | 5115 | 4743 |
| R[F ² > 2σ(F ²)] | 0,043 | 0,039 |
| wR(F ²) | 0,093 | 0,085 |
| Reflexões independentes | 5651 | 5112 |
| Rint | 0,025 | 0,054 |
| S | 1,21 | 1,19 |
| Δρmax; Δρmin (Å ⁻³) | 0,39; -0,30 | 0,55; -0,36 |
| Faixa de índices | h= -8 →8 k= -59→68 l= -9→9 | h= -7 →7 k= -66→66 l= -9→9 |

| Dados cristalográficos | <i>trans</i> -[Co(L2) ₂ (OH) ₄] | <i>trans</i> -[Mn(L2) ₂ (OH) ₄] |
|--|--|--|
| Fórmula química | C ₁₆ H ₂₀ CoN ₁₀ O ₈ | C ₁₆ H ₂₀ MnN ₁₀ O ₈ |
| Sistema cristalino | Monoclínico | Monoclínico |
| Massa molar (g.mol ⁻¹) | 549,35 | 539,39 |
| Grupo de espaço | P2 ₁ /c | P2 ₁ /c |
| Temperatura (K) | 273 | 273 |
| ρ(mg.m ⁻³) | 1,546 | 1,677 |
| a; b; c (Å) | 12,7353(7);7,1615(3); 12,3527(7) | 12,8509(5);7,2145(3); 12,4475(5) |
| β(°) | 112,456 (2) | 112,215 (1) |
| V (Å ³) | 1041 (9) | 1068 (7) |
| Z | 4 | 4 |
| Tipo de radiação (Å) | MoKα, λ = 0,71073 | MoKα, λ = 0,71073 |
| μ (mm ⁻¹) | 0,89 | 0,69 |
| Dimensões do cristal (mm) | 0,39 × 0,24 × 0,14 | 0,33 × 0,23 × 0,05 |
| F(000) | 534 | 558 |
| Nº de reflexões coletadas | 15993 | 10794 |
| Reflexões com [I > 2σ(I)] | 1188 | 1731 |
| R[F ² > 2σ(F ²)] | 0,042 | 0,036 |
| wR(F ²) | 0,175 | 0,101 |
| Reflexões independentes | 2118 | 1869 |
| R _{int} | 0,065 | 0,080 |
| S | 1,52 | 1,06 |
| Δρ _{max} ; Δρ _{min} (Å ⁻³) | 0,95; -0,46 | 0,47; -0,55 |
| Faixa de índices | h= -15 →15 k= -8→8 l= -15→15 | h= -14→15 k= -8→8 l= -14→14 |

| Dados cristalográficos | [Cu(L1) ₂ (Py) ₂] | [Co(L1) ₂ (Py) ₂] |
|--|---|---|
| Fórmula química | C ₃₂ H ₂₄ CuN ₁₀ O ₄ S ₂ | C ₃₂ H ₂₄ CoN ₁₀ O ₄ S ₂ |
| Sistema cristalino | Monoclínico | Monoclínico |
| Massa molar (g.mol ⁻¹) | 740,26 | 740,26 |
| Grupo de espaço | P2 ₁ /c | C2/c |
| Temperatura (K) | 298 | 298 |
| ρ(mg.m ⁻³) | 1,546 | 2,023 |
| a; b; c (Å) | 17,322(3); 6,2444(13); 15,677(3) | 14,4735(10); 6,3987(3); 34,464(2) |
| β(°) | 111,189(6) | 93,448(2) |
| V (Å ³) | 1581,1(5) | 3186 (3) Å ³ |
| Z | 4 | 8 |
| Tipo de radiação (Å) | MoKα, λ = 0,71073 | MoKα, λ = 0,71073 |
| μ (mm ⁻¹) | 0,88 | 1,39 |
| Dimensões do cristal (mm) | 0,47 × 0,24 × 0,18 | 0,33 × 0,23 × 0,05 |
| F(000) | 750 | 1296 |
| Nº de reflexões coletadas | 6419 | 14902 |
| Reflexões com [I > 2σ(I)] | 2109 | 2220 |
| R[F ² > 2σ(F ²)] | 0,153 | 0,298 |
| wR(F ²) | 0,412 | 0,685 |
| Reflexões independentes | 2890 | 2919 |
| R _{int} | 0,065 | 0,054 |
| S | 1,72 | 5,83 |
| Δρ _{max} ; Δρ _{min} (Å ⁻³) | 1,84; -4,07 | 3,46; -4,00 |
| Faixa de índices | h= -20 →20 k= -6→7 l= -18→15 | h= -8 →8 k= -72→72 l= -10→10 |

Tabela 20 - Parâmetros geométricos das ligações hidrogênio do composto 2. Todas as distâncias estão em ângstroms (Å). Onde D = átomo ligado ao hidrogênio, H=hidrogênio, A= átomo que interage com o hidrogênio. Códigos de simetria: (i) -x, -y, -z.

| Legenda | Composto 2 | | | |
|-----------------------|------------|------|-----------|------|
| | D-H | H··A | D··A | DHA |
| N5-H··O2 | 0,86 | 2,34 | 2,9334(3) | 127° |
| N5-H··N4 | 0,87 | 2,20 | 2,7904(2) | 125° |
| N5-H··N5 ⁱ | 0,87 | 2,55 | 3,080(3) | 121° |
| - | - | - | - | - |

Tabela 21 - Parâmetros geométricos das ligações hidrogênio dos complexos *cis*-[Fe(L1)₂(OH₂)₄] e *cis*-[Co(L1)₂(OH₂)₄]. Todas as distâncias estão em ângstroms (Å). Onde D = átomo ligado ao hidrogênio, H=hidrogênio, A= átomo que interage com o hidrogênio. Códigos de simetria: (i) -x, -y, -z.

| Legenda | <i>cis</i> -[Fe(L1) ₂ (OH ₂) ₄] | | | | Legenda | <i>cis</i> -[Co(L1) ₂ (OH ₂) ₄] | | | |
|---------------------------------------|--|-------|-----------|------|--------------------------------------|--|-------|-----------|------|
| | D-H | H··A | D··A | DHA | | D-H | H··A | D··A | DHA |
| N5-H··N8 | 0,856 | 2,225 | 2,809(4) | 125° | N5-H··N8 | 0,867 | 2,173 | 2,810 (3) | 130° |
| N5-H··O3 | 0,845 | 2,215 | 2,830(4) | 129° | N1-H··N4 | 0,890 | 2,203 | 2,326 (3) | 127° |
| N1-H··N4 | 0,902 | 2,190 | 2,834(3) | 127° | N5-H··O3 | 0,816 | 2,224 | 2,834 (3) | 129° |
| O5-H··O4 | 0,891 | 1,854 | 2,729(3) | 166° | O5-H··O4 | 0,870 | 1,906 | 2,697 (3) | 150° |
| O5-H··O2w | 0,767 | 2,025 | 2,790(3) | 177° | O6-H··O2 | 0,802 | 1,816 | 2,605 (3) | 167° |
| O6-H··O2 | 0,775 | 1,873 | 2,629(3) | 165° | O1w ⁱ -H··O6 | 0,834 | 2,061 | 2,829 (3) | 120° |
| O2w ⁱ -H··O6 | 0,789 | 2,068 | 3,038(3) | 160° | O7-H··O2w ⁱ | 0,870 | 1,904 | 2,769 (3) | 172° |
| O6-H··O1w | 0,863 | 1,984 | 2,838(4) | 170° | O2w-H··O6 | 0,757 | 2,262 | 2,990 (3) | 163° |
| O2w-H··O1w | 0,816 | 2,023 | 2,829(3) | 169° | O2w-H··O7 | 0,757 | 2,678 | 3,169 (3) | 125° |
| O1w-H··O6 ⁱ | 0,789 | 2,068 | 2,824(4) | 160° | O6-H··O1w | 0,863 | 1,938 | 2,788 (3) | 168° |
| O6 ⁱ -H··O2w | 0,863 | 1,984 | 2,838(3) | 170° | O2w-H··O1w | 0,884 | 1,901 | 2,783 (3) | 175° |
| O1w ⁱ -H··O2w ⁱ | 0,816 | 2,023 | 2,8293(3) | 169° | O7 ⁱ -H··O2w | 0,870 | 1,904 | 2,769 (3) | 172° |
| O6i-H··O2i | 0,775 | 1,873 | 2,629(3) | 165° | O2w ⁱ -H··O7 ⁱ | 0,751 | 2,262 | 2,990 (3) | 163° |
| O5i-H··O1w | 0,767 | 2,025 | 2,800(2) | 177° | O2w-H··O7 | 0,751 | 2,678 | 3,169 (3) | 125° |
| O5i-H··O4 ⁱ | 0,891 | 1,854 | 2,729(3) | 166° | O6 ⁱ -H··O2 ⁱ | 0,802 | 1,816 | 2,607 (3) | 167° |
| N5 ⁱ -H··O3 ⁱ | 0,845 | 2,215 | 2,830(4) | 129° | O5 ⁱ -H··O4 ⁱ | 0,870 | 1,906 | 2,687 (3) | 150° |
| N5 ⁱ -H··N8 ⁱ | 0,856 | 2,225 | 2,809(4) | 125° | N5 ⁱ -H··O3 ⁱ | 0,816 | 2,244 | 2,834 (3) | 130° |
| N1 ⁱ -H··O1 ⁱ | 0,827 | 2,321 | 2,918(3) | 129° | N5 ⁱ -H··N8 ⁱ | 0,867 | 2,173 | 2,810 (4) | 130° |
| N1 ⁱ -H··N4 ⁱ | 0,902 | 2,190 | 2,834(3) | 127° | N1 ⁱ -H··N4 ⁱ | 0,890 | 2,203 | 2,326 (3) | 127° |
| N5-H··N8 | 0,856 | 2,225 | 2,809(4) | 125° | N5-H··N8 | 0,867 | 2,173 | 2,810 (3) | 130° |

Tabela 22 - Parâmetros geométricos das ligações de hidrogênio dos complexos *trans*-[Mn(L2)₂(OH₂)₄] e *trans*-[Co(L2)₂(OH₂)₄]. Todas as distâncias estão em angstroms (Å), onde D = átomo ligado ao hidrogênio, H= hidrogênio, A= átomo que interage com o hidrogênio. Códigos de simetria dos átomos para o complexo *trans*-[Mn(L2)₂(OH₂)₄]: (i) -x+2, -y+1, -z+1; (ii) x, -y+1/2, z-1/2; (iii) -x+1, -y+1, -z+1. Códigos de simetria para os átomos do complexo *trans*-[Co(L2)₂(OH₂)₄]: (i) -x+1, -y, -z; (ii) x+1, y, z; (iii) x, -y+1/2, z-1/2.

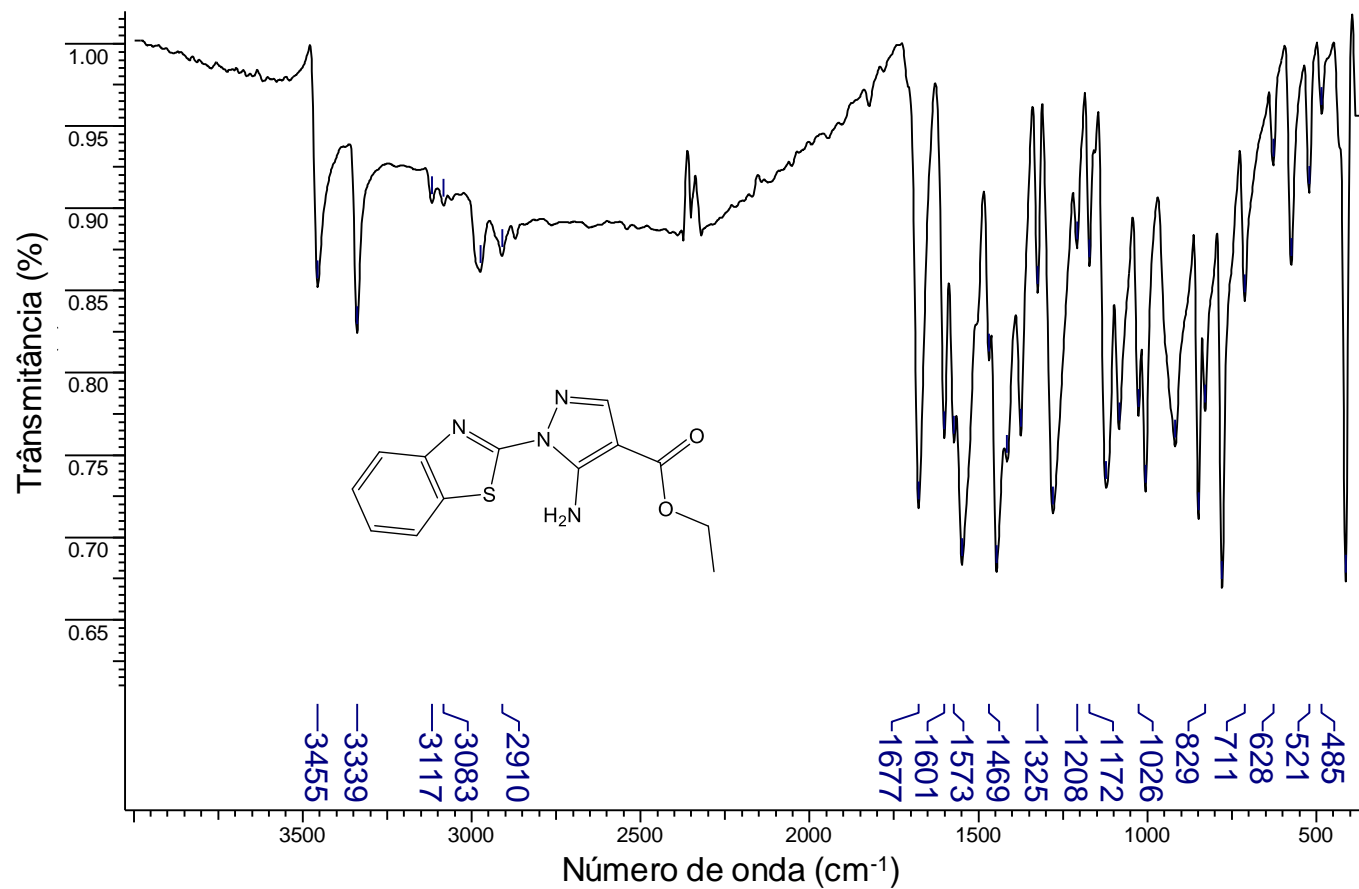
| Legenda | <i>trans</i> -[Mn(L2) ₂ (OH ₂) ₄] | | | | Legenda | <i>trans</i> -[Co(L2) ₂ (OH ₂) ₄] | | | |
|--------------------------|--|-------|----------|------|--------------------------|--|-------|----------|------|
| | D-H | H...A | D...A | DHA | | D-H | H...A | D...A | DHA |
| O3-H...O2 ⁱⁱ | 0,87 | 2,20 | 2,872(2) | 134° | N3-H...N4 | 0,84 | 2,30 | 2,819(3) | 130° |
| O3-H...O2 ⁱ | 0,87 | 1,86 | 2,656(2) | 152° | O3-H...O2 ⁱ | 0,85 | 1,85 | 2,639(2) | 127° |
| O4-H...N5 ⁱⁱⁱ | 0,85 | 2,09 | 2,841(2) | 146° | O4-H...N5 ⁱⁱ | 0,85 | 2,00 | 2,827(3) | 120° |
| O4-H...O2 ⁱ | 0,85 | 2,24 | 2,836(2) | 127° | N3-H...N1 ⁱⁱⁱ | 0,84 | 2,41 | 2,964(3) | 129° |
| N3-H...N4 | 0,86 | 2,23 | 2,818(2) | 126° | N3-H...O1 | 0,84 | 2,20 | 2,825(3) | 131° |
| N4-H...O1 | 0,86 | 2,27 | 2,834(2) | 123° | - | - | - | - | - |

Tabela 23 - Parâmetros das ligações de hidrogênio para os complexos [Co(L1)₂(py)₂] e [Cu(L1)₂(py)₂]. Códigos de simetria do complexo [Co(L1)₂(py)₂]: (iii) x, y+1, z. Códigos de simetria complexo [Cu(L1)₂(py)₂]: (iii) (-x, -y, -z).

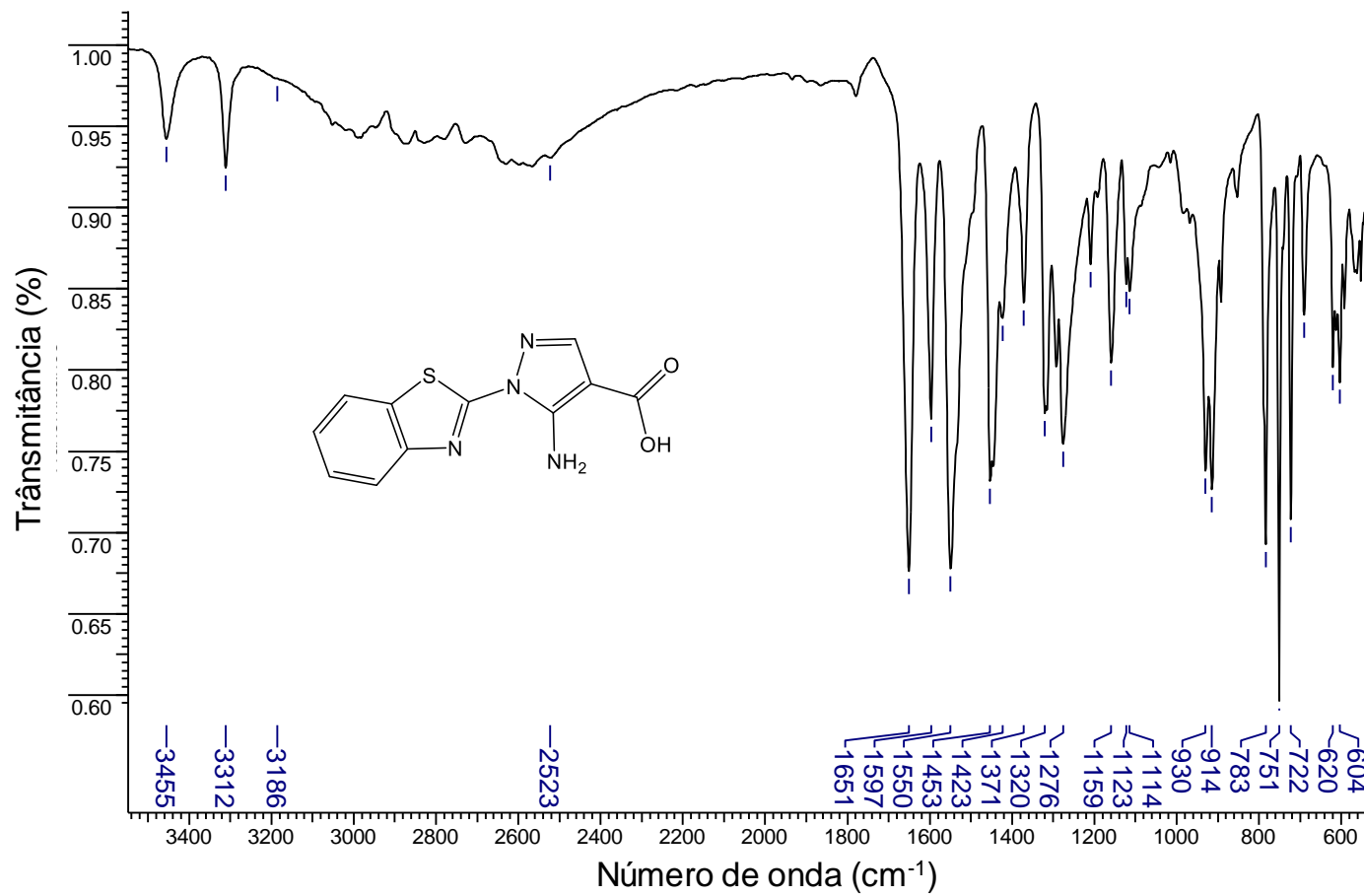
| Legenda | [Co(L1) ₂ (py) ₂] | | | | Legenda | [Cu(L1) ₂ (py) ₂] | | | |
|--------------------------|--|-------|----------|------|--------------------------|--|-------|-----------|------|
| | D-H | H...A | D...A | DHA | | D-H | H...A | D...A | DHA |
| N4-H...S1 ⁱⁱⁱ | 1,04 | 2,77 | 3,590(6) | 135° | N4-H...N2 ⁱⁱⁱ | 1,12 | 2,05 | 3,070(14) | 134° |
| N4-H...N5 | 1,04 | 2,18 | 2,811(8) | 117° | N4-H...N3 ⁱⁱⁱ | 0,81 | 2,09 | 2,829(13) | 151° |
| N4-H...O2 | 0,81 | 2,42 | 2,952(7) | 123° | - | - | - | - | -- |
| N4-H...N3 ⁱⁱⁱ | 0,81 | 2,43 | 3,118(8) | 143° | - | - | - | - | - |

APÊNDICE B: Espectros de IV, RMN-¹H, RMN-¹³C e CG-EM para os pré-ligantes L1, L2 e seus precursores

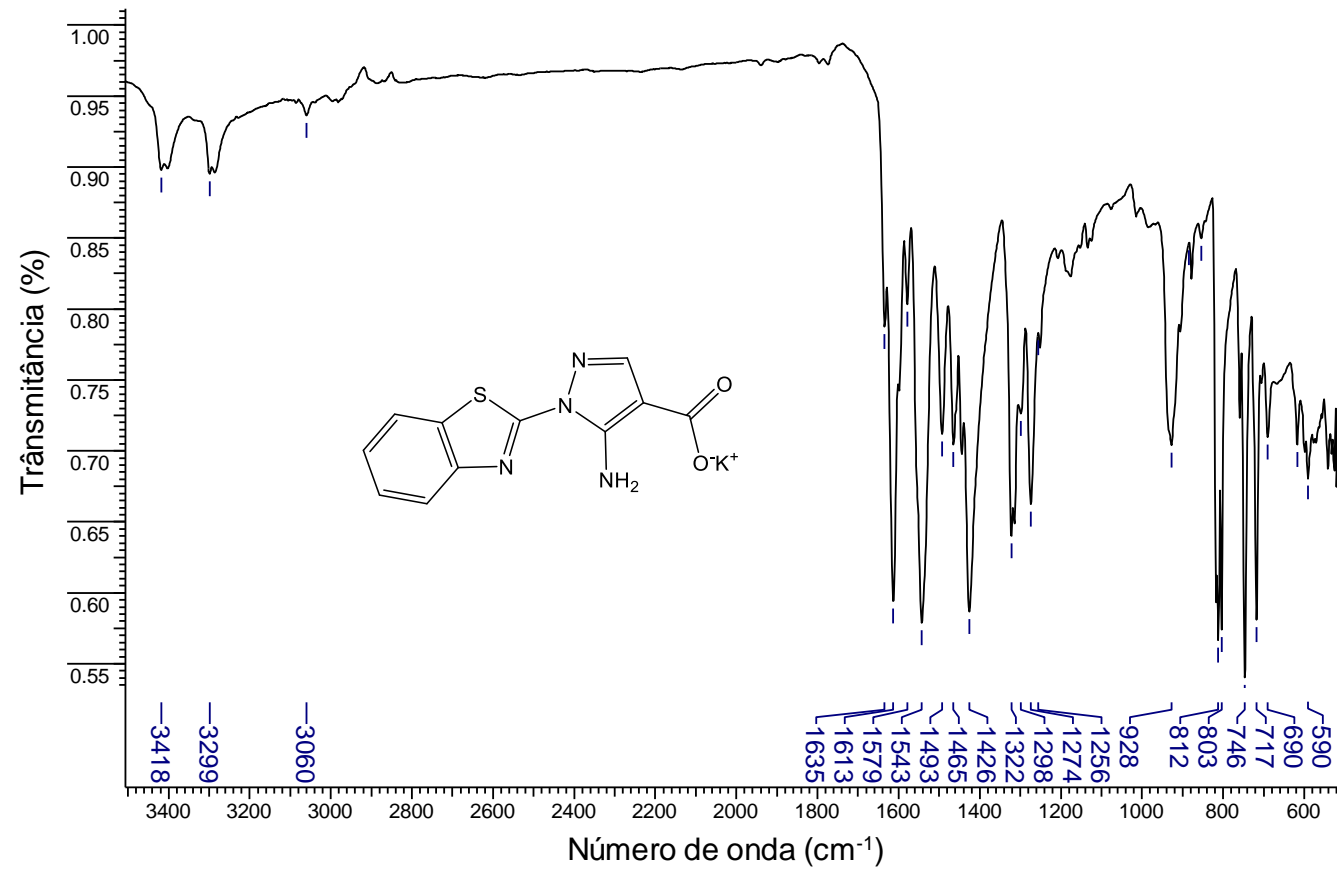
Espectro na região do infravermelho para o composto 1



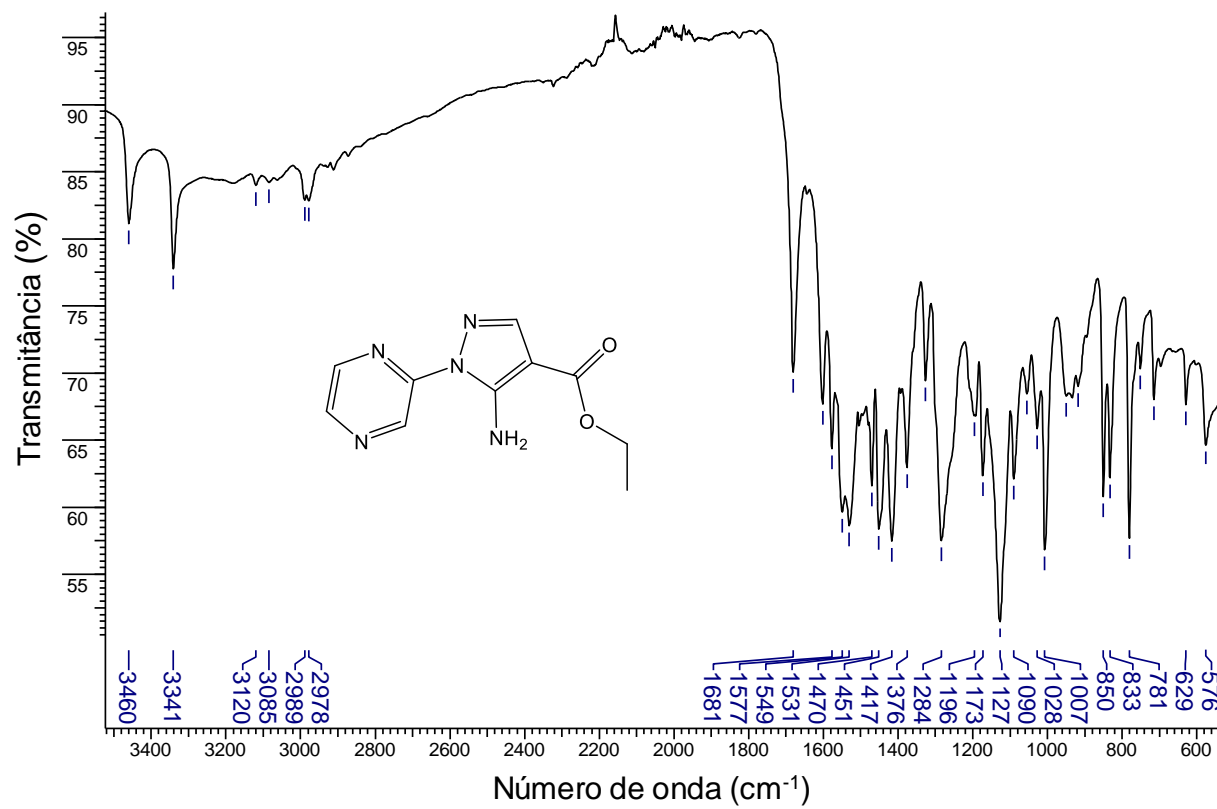
Espectro na região do infravermelho do composto HL1



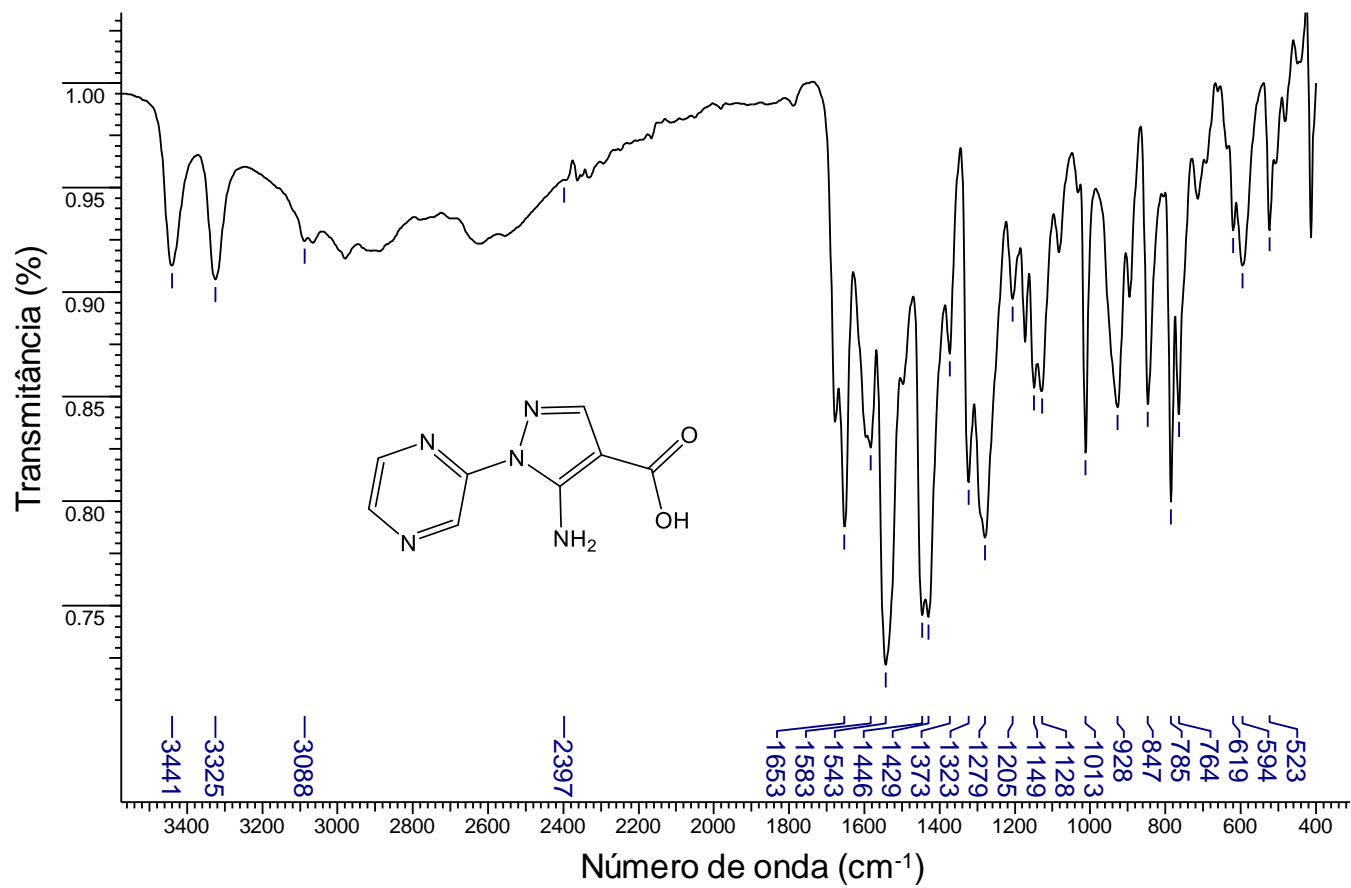
Espectro da região do infravermelho do pré-ligante (L1)



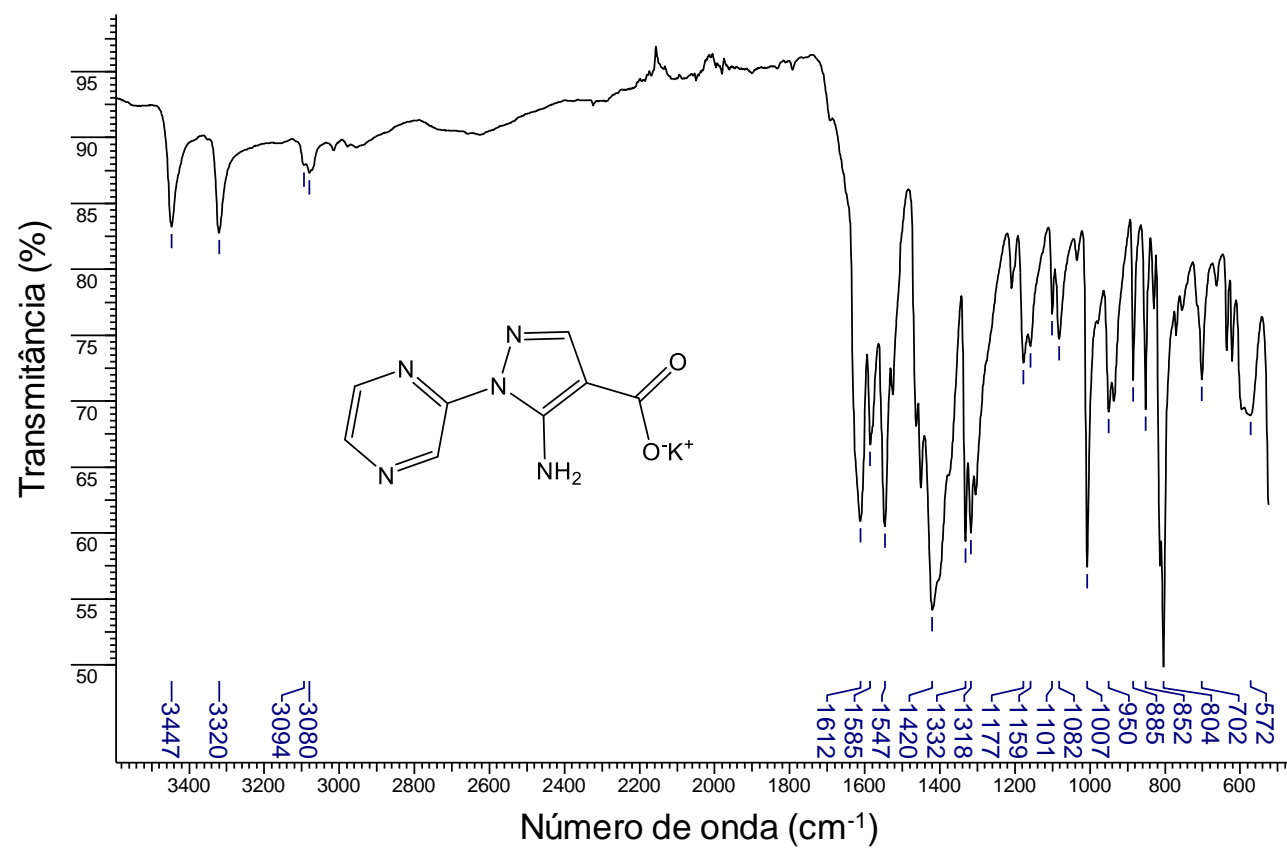
Espectro na região do infravermelho composto 2



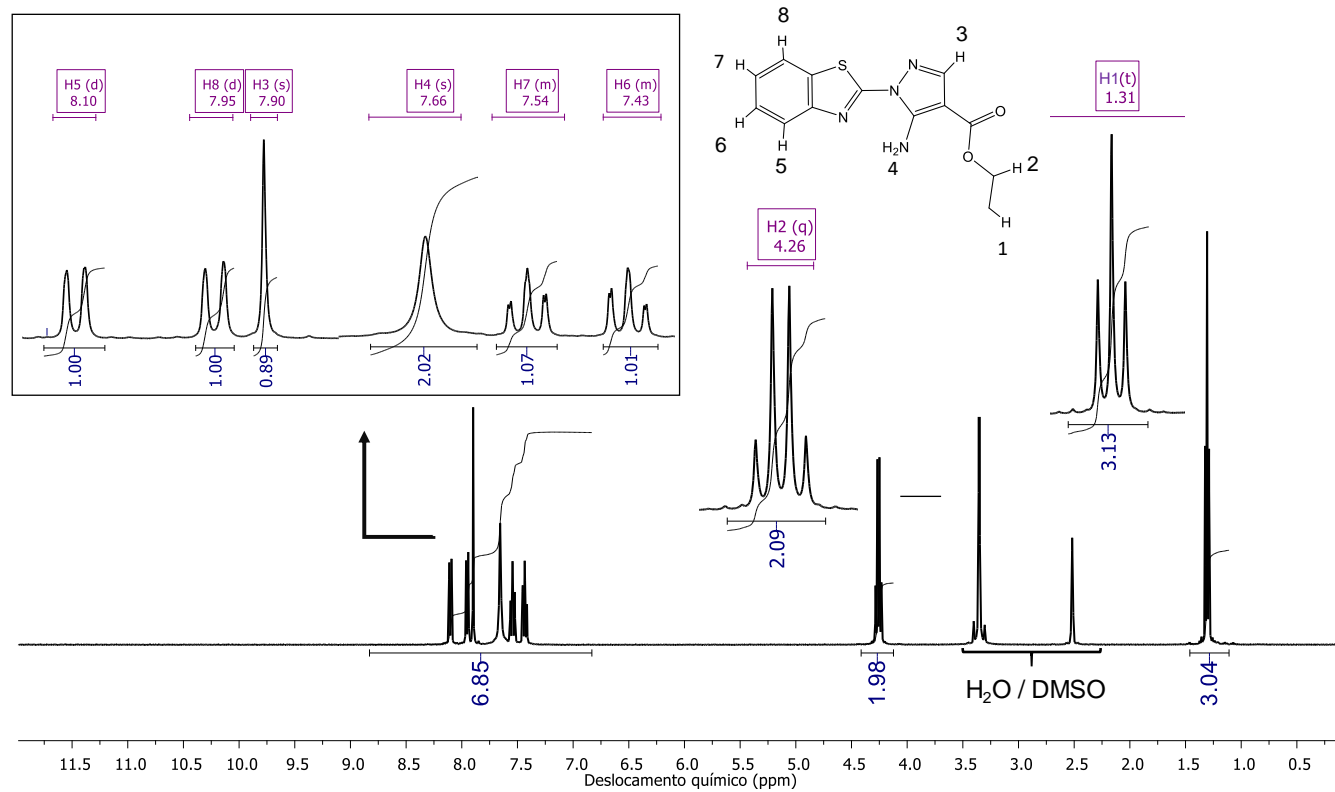
Espectro na região do infravermelho do composto HL2



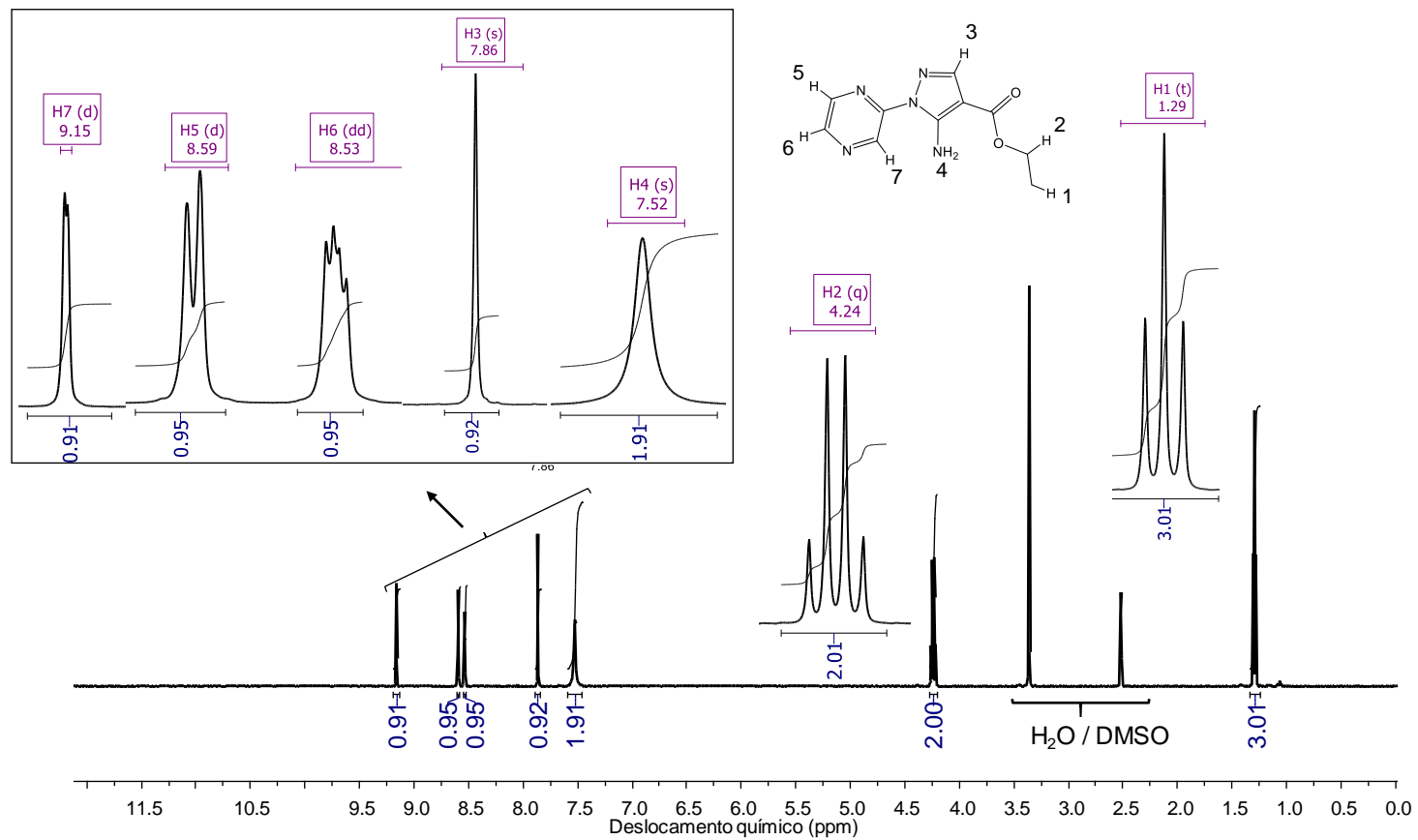
Espectro na região do infravermelho do pré-ligante (L2)



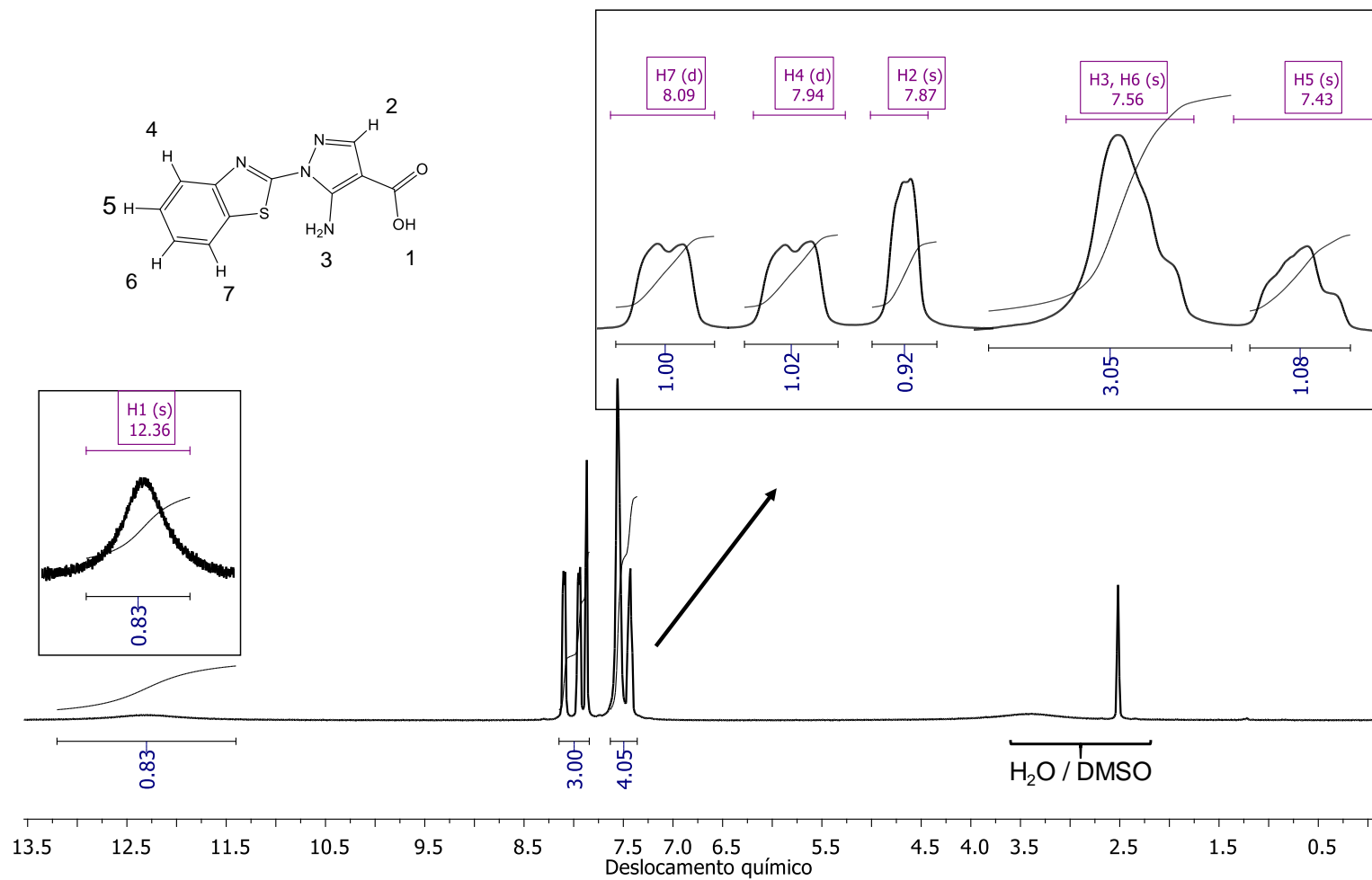
RMN-¹H (500 MHz, dms0-d6) do composto 1



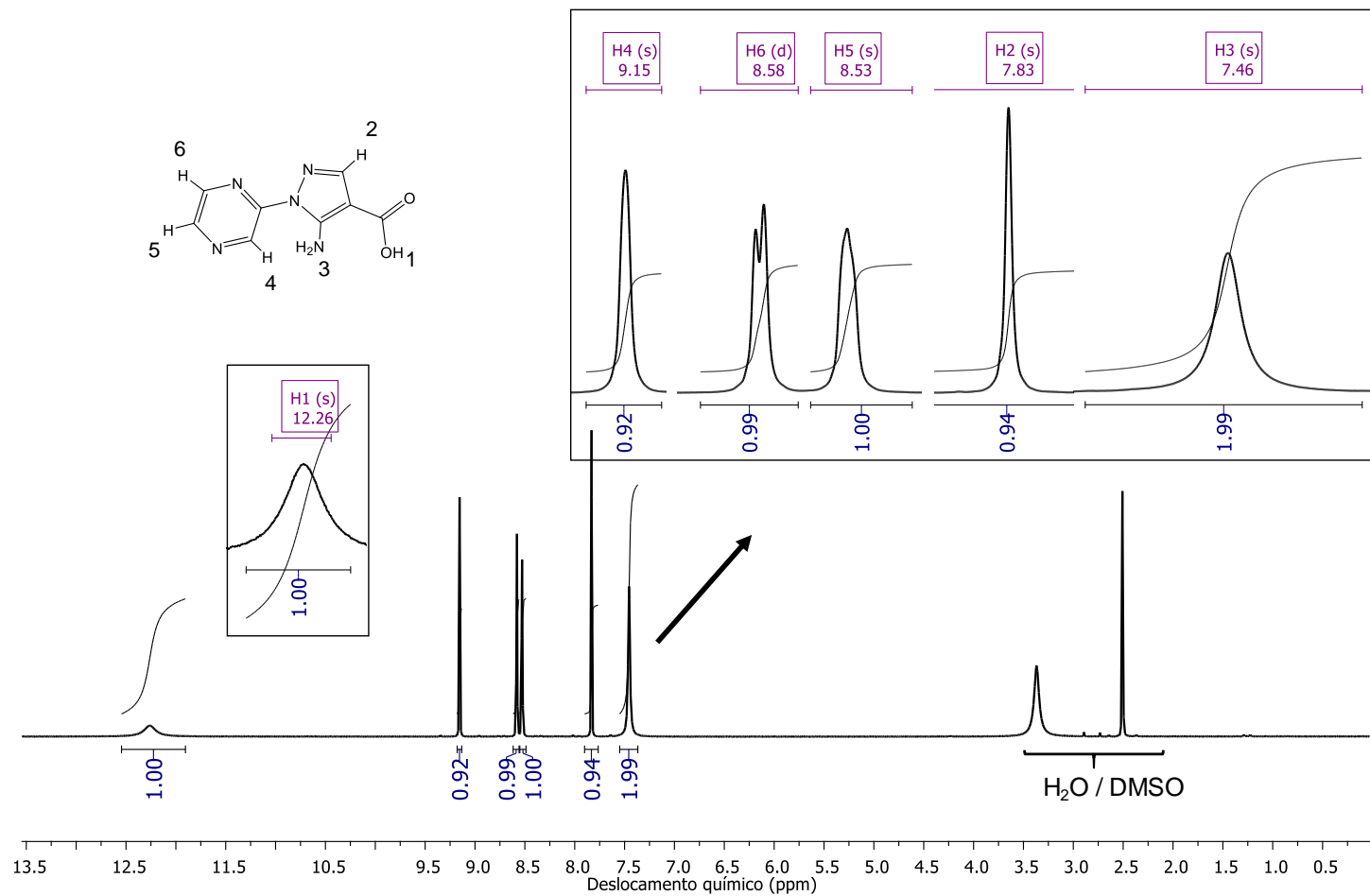
RMN-¹H (400 MHz, dmsO-d6) do composto 2



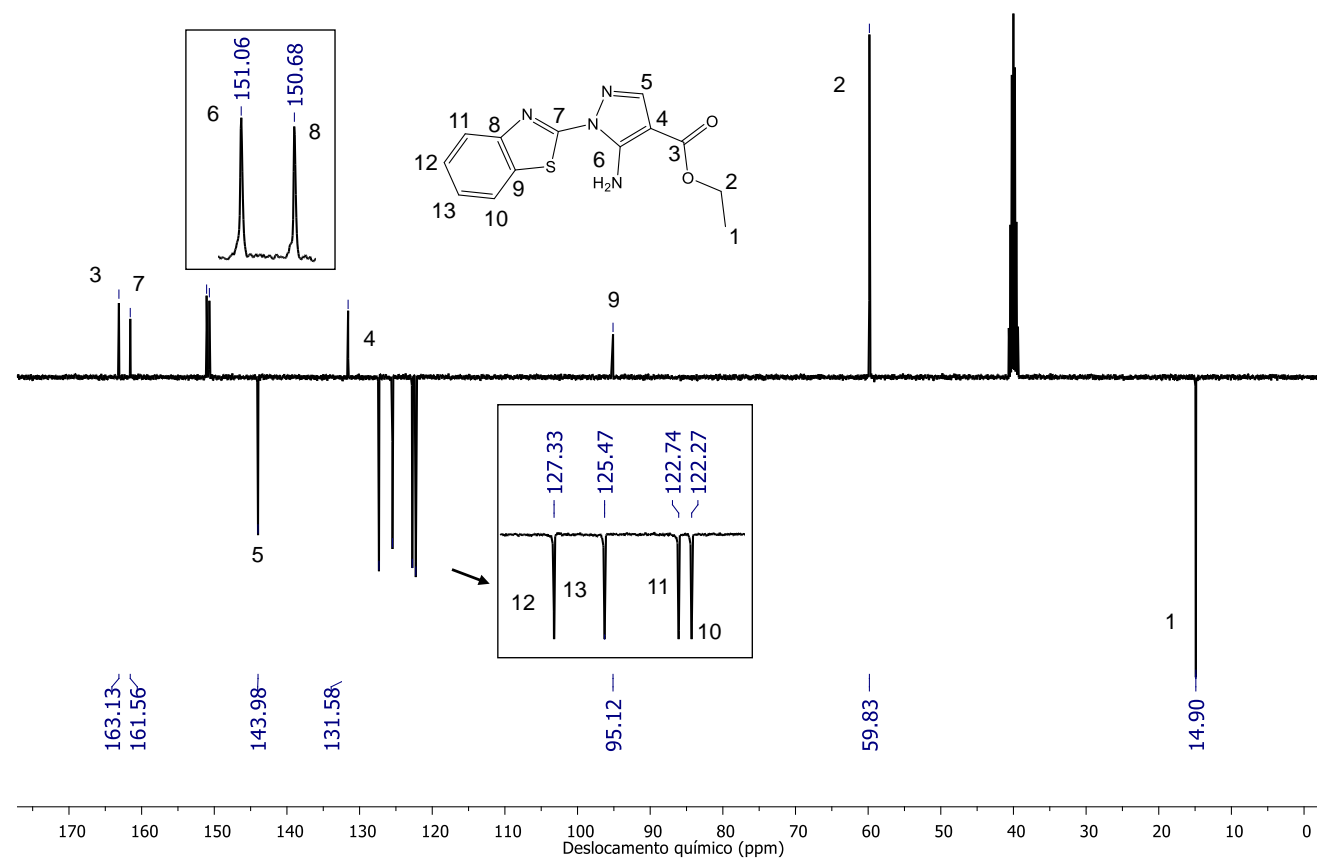
RMN-¹H (400 MHz, dmsO-d6) do composto HL1



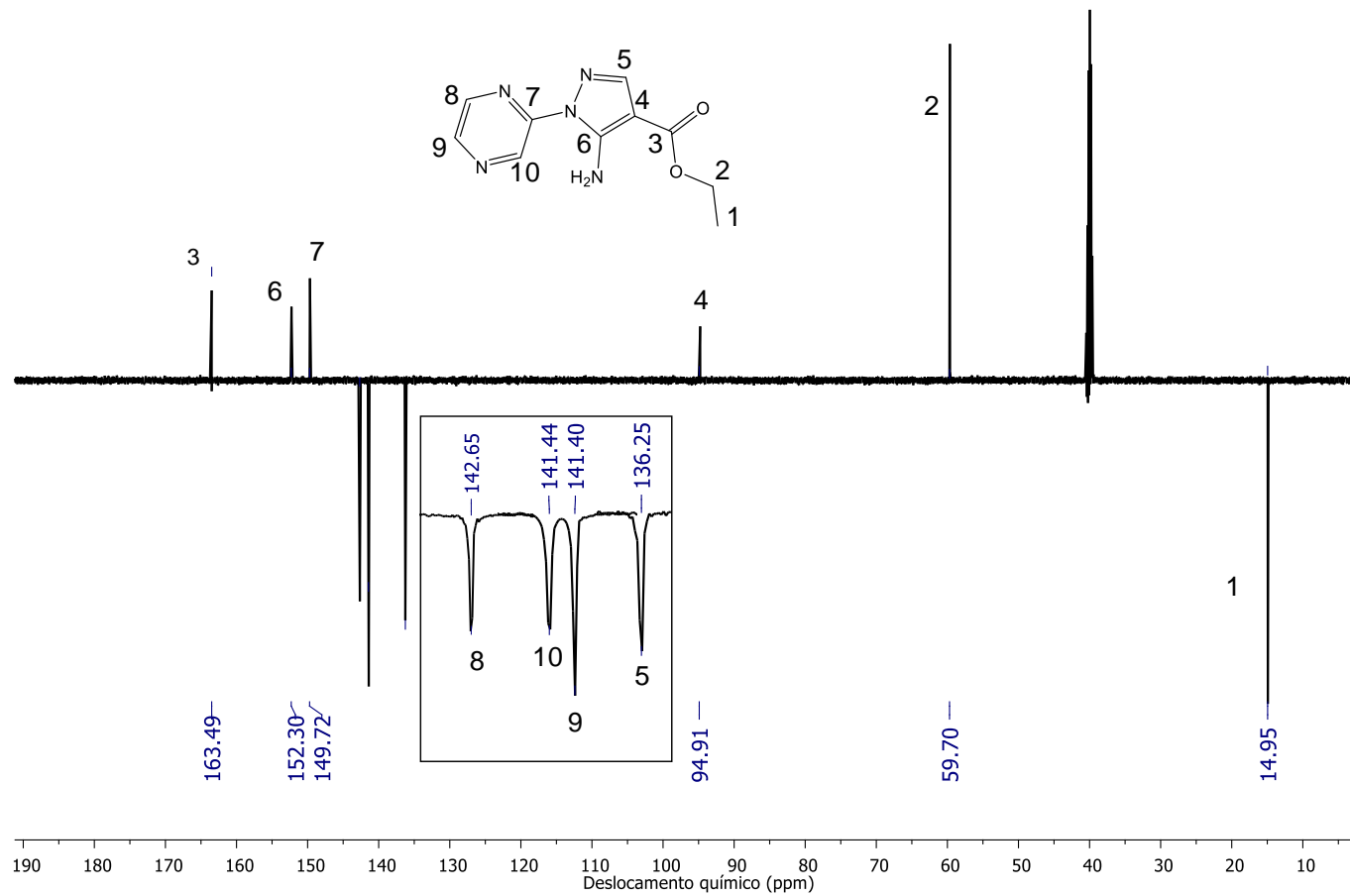
RMN-¹H (400 MHz, dms_o-d₆) do composto HL2



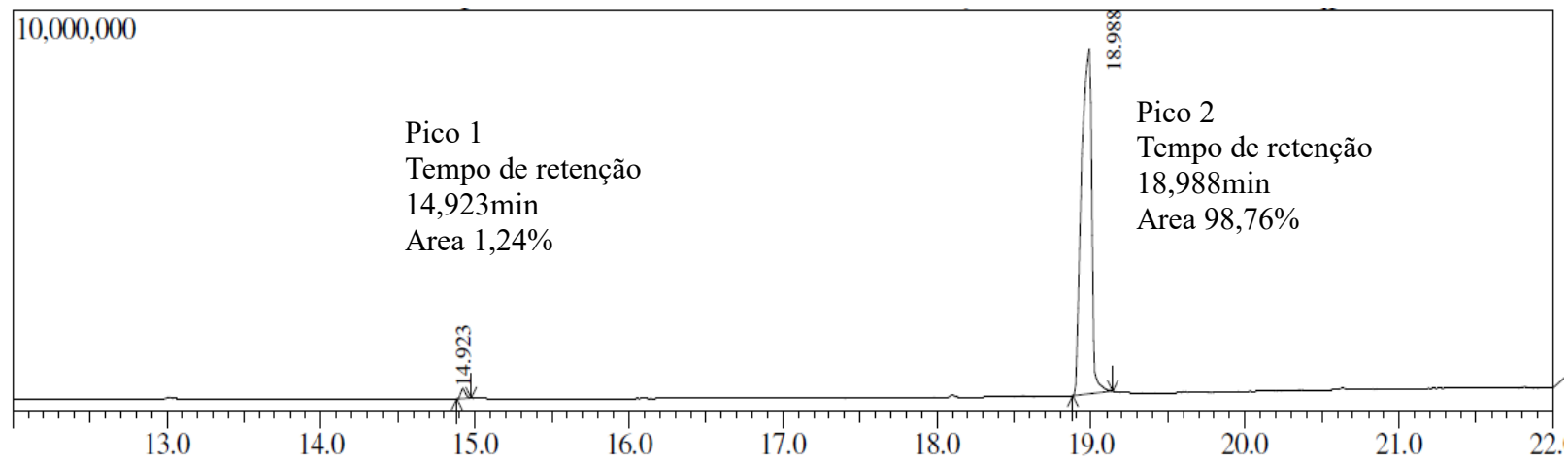
RMN-¹³C (100 MHz, dmsO-d₆) do composto 1



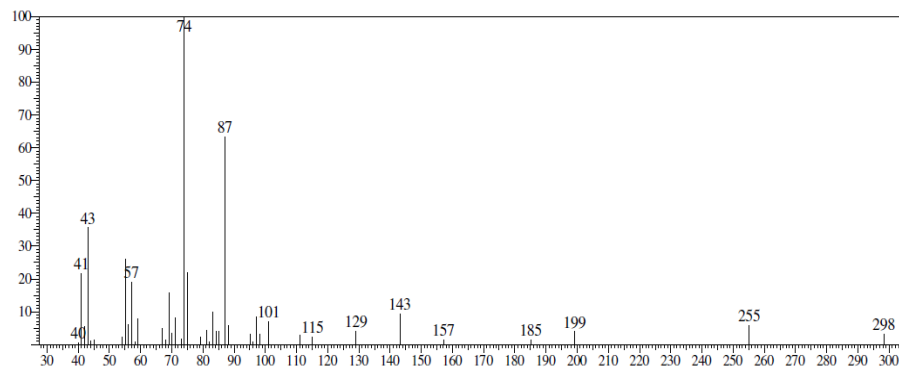
RMN-¹³C (125 MHz, dmsO-d₆) do composto 2



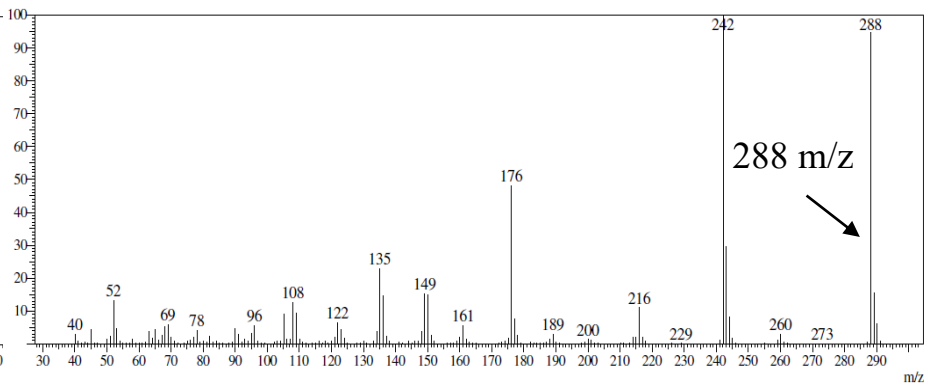
Espectro de CG-EM do (composto 1)



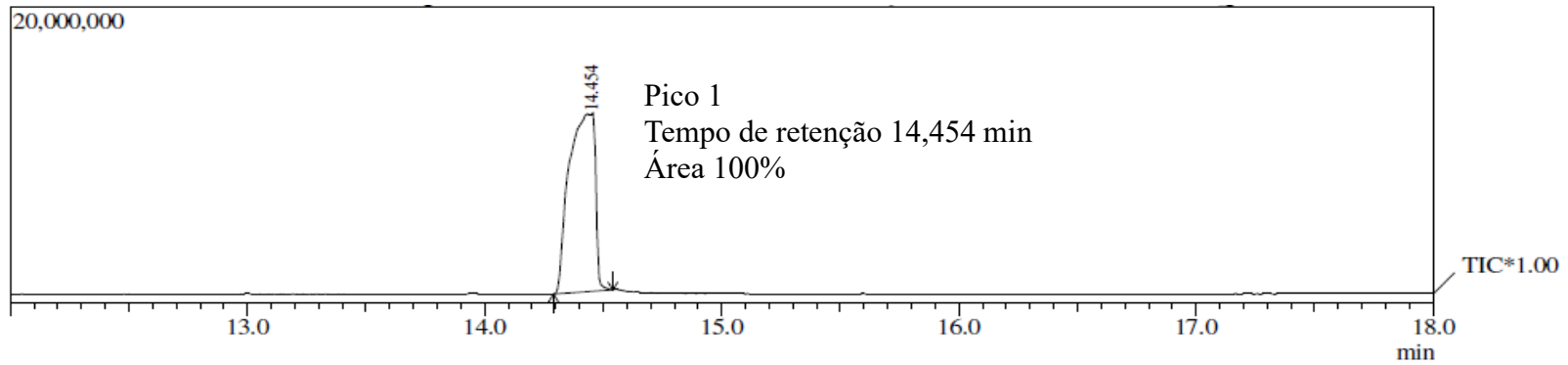
Fragmentação relacionada ao pico 1



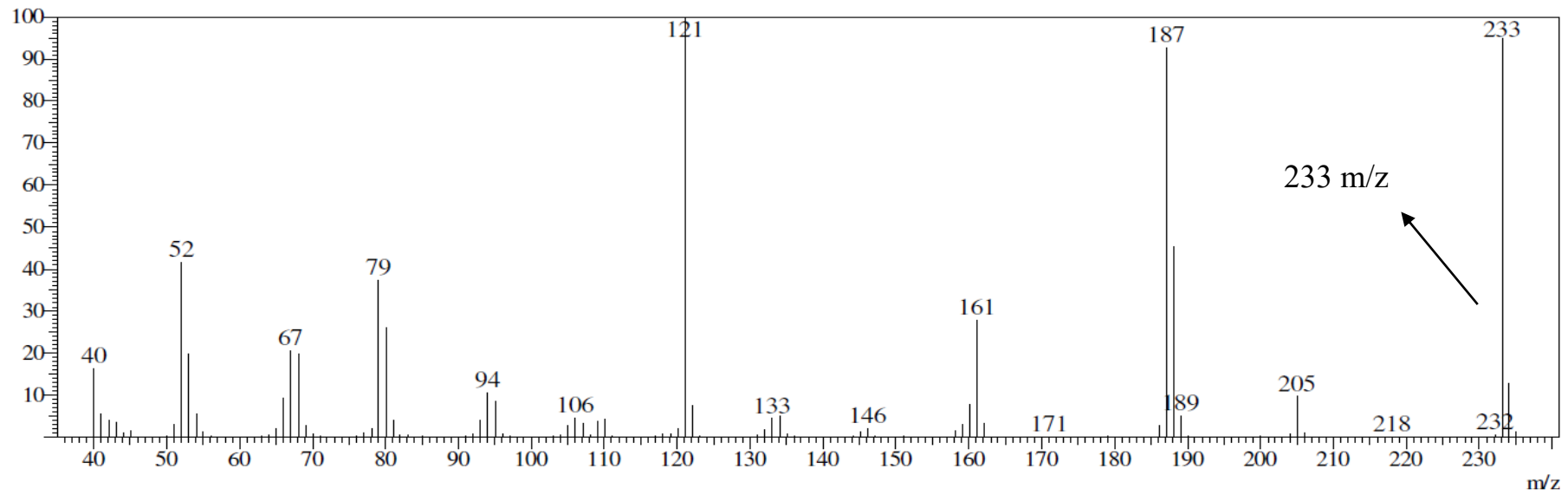
Fragmentação relacionada ao pico 2



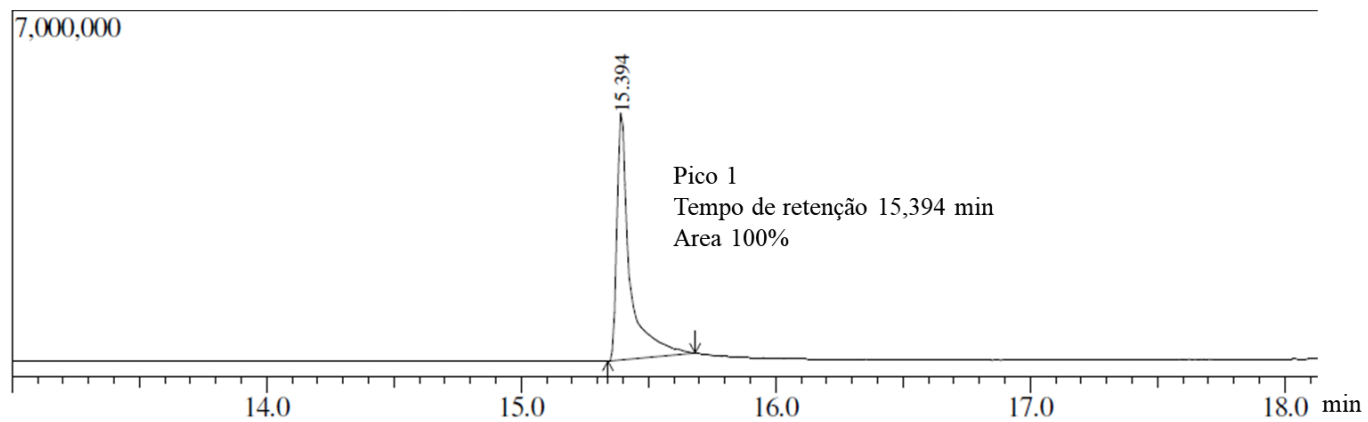
Espectro de CG-EM do (composto 2)



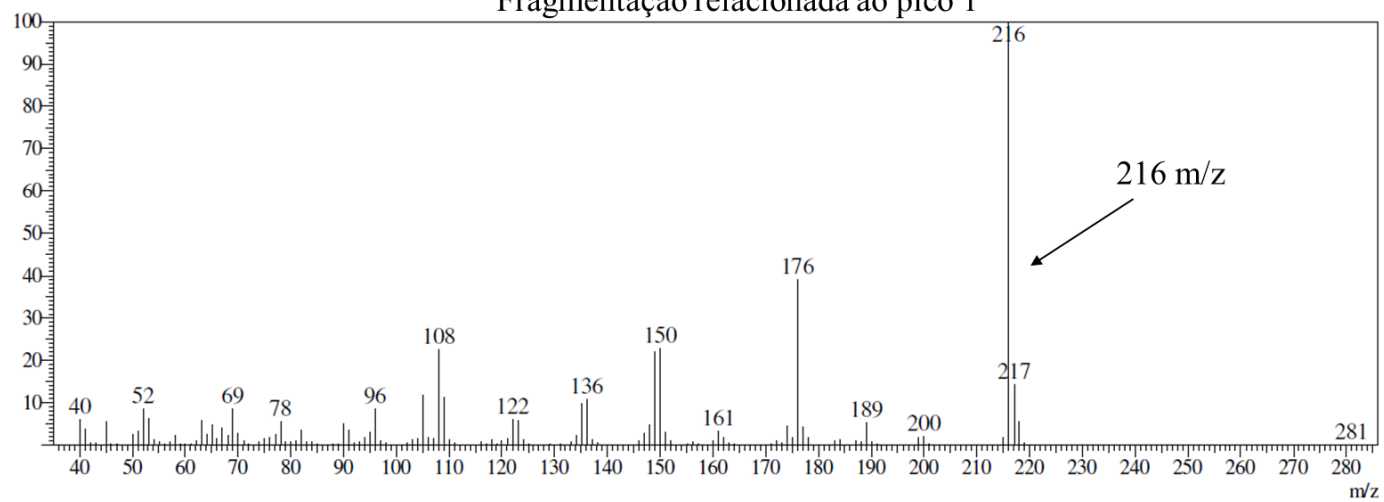
Fragmentação relacionado ao pico 1



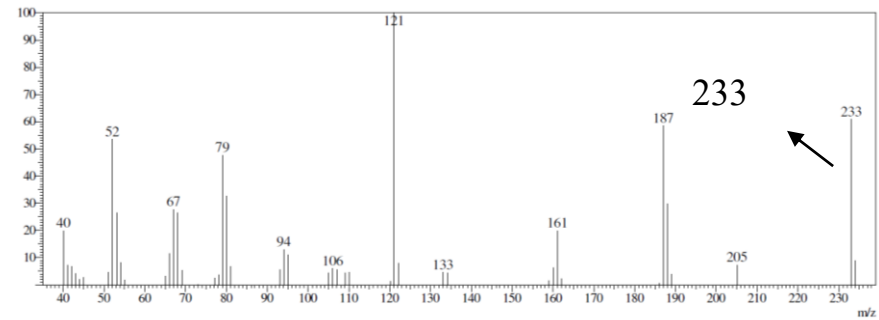
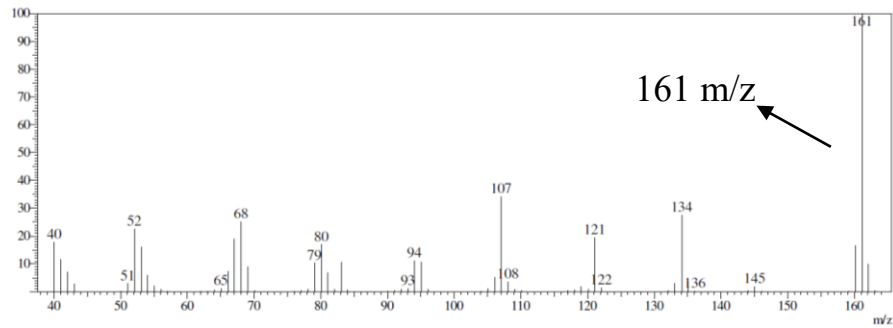
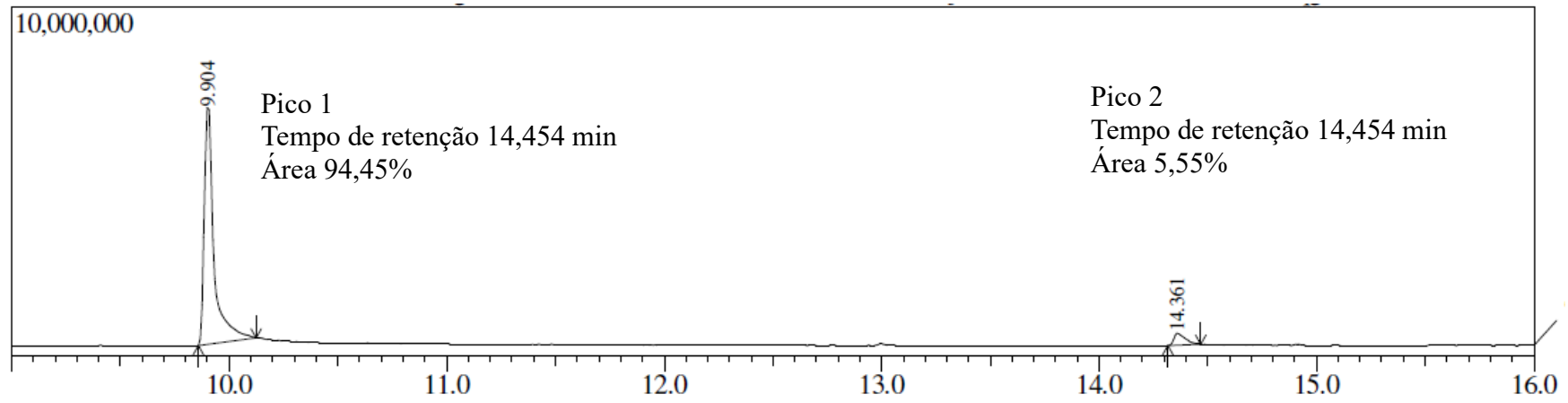
Espectro de CG-EM do (composto HL1)



Fragmentação relacionada ao pico 1

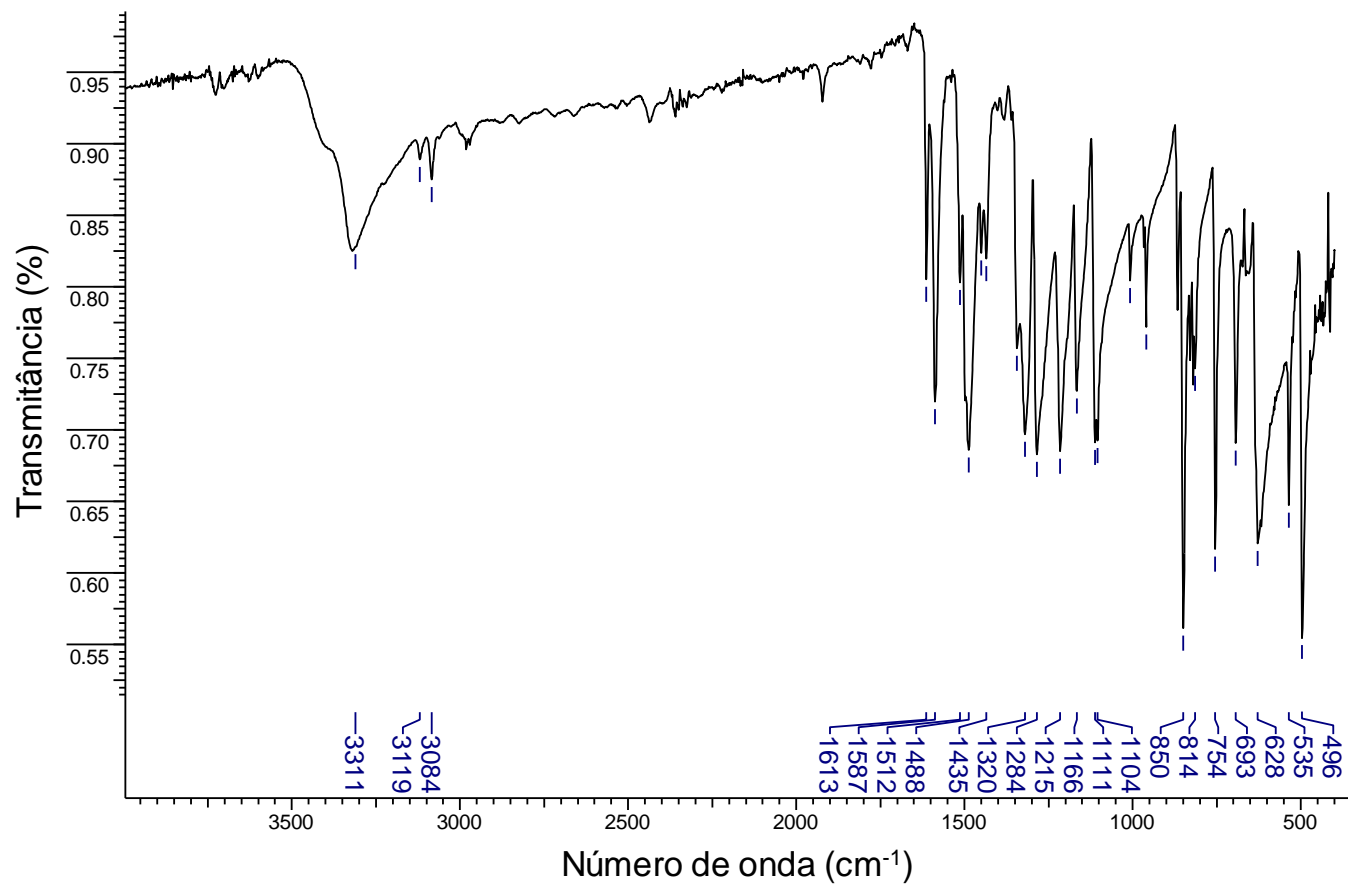


Espectro de CG-EM do (composto HL2)

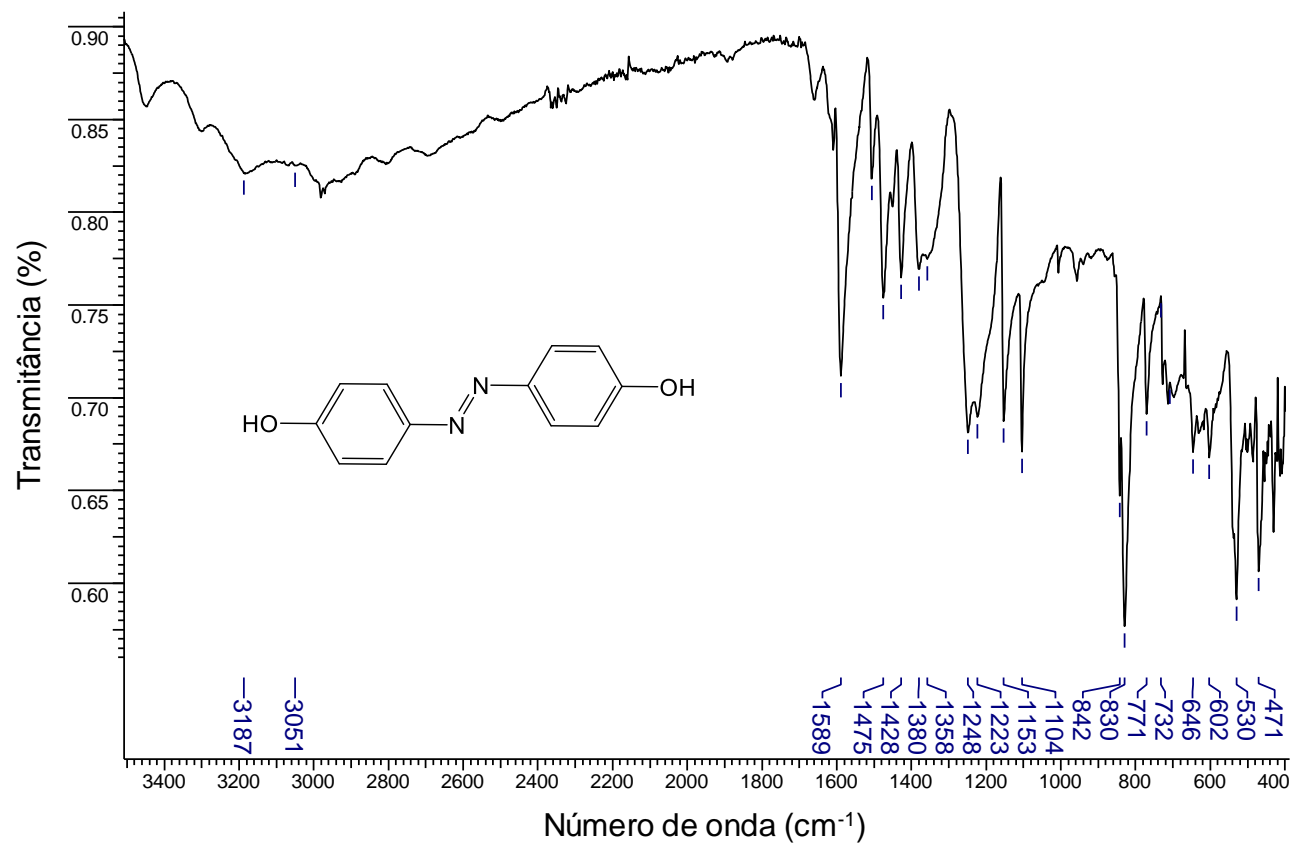


APÊNDICE C: Espectros de IV, RMN-¹H, RMN-¹³C e CG-EM para o pré-ligantes L3 e seus precursores

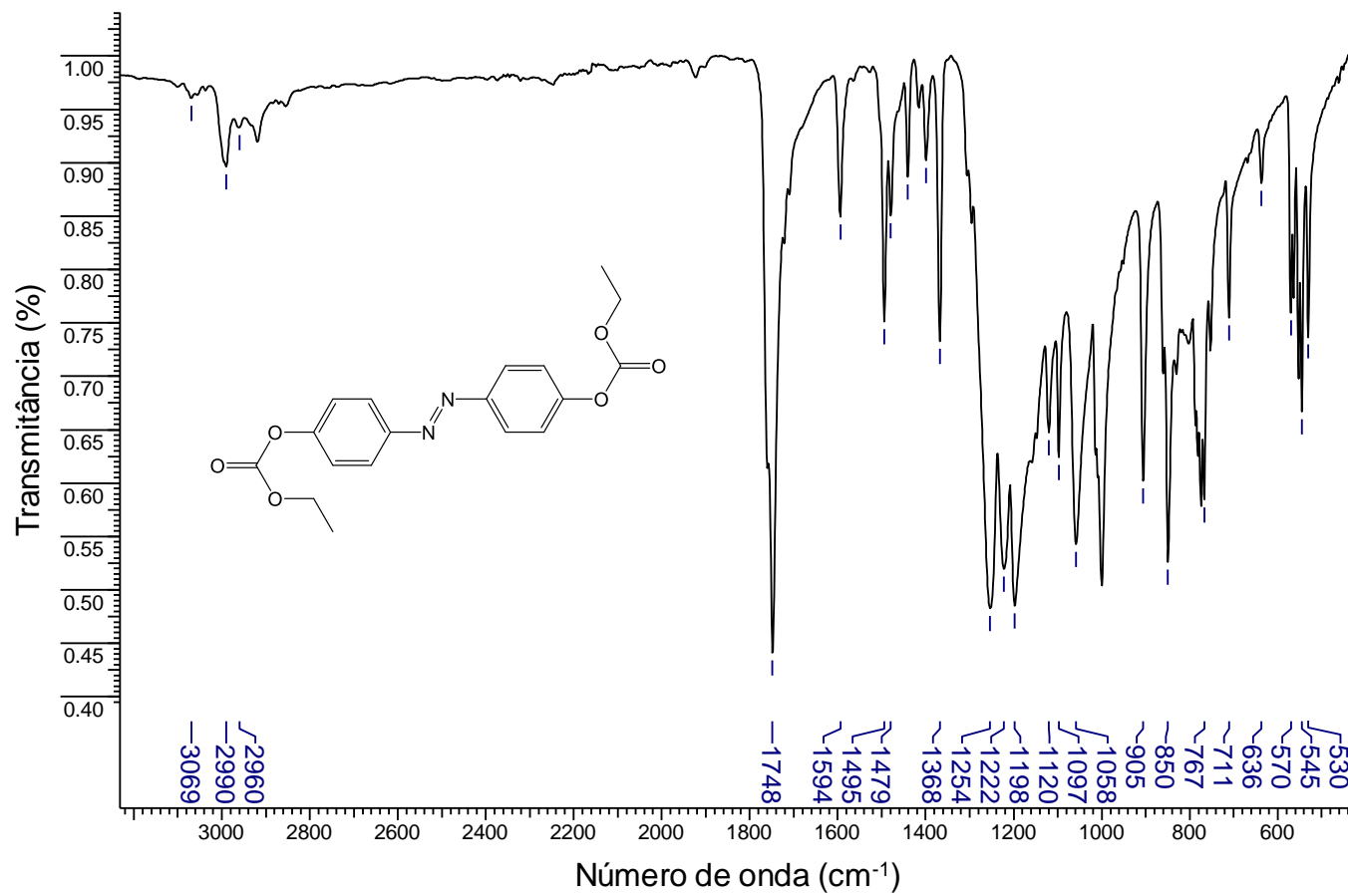
Espectro na região do infravermelho do 4-nitrofenol



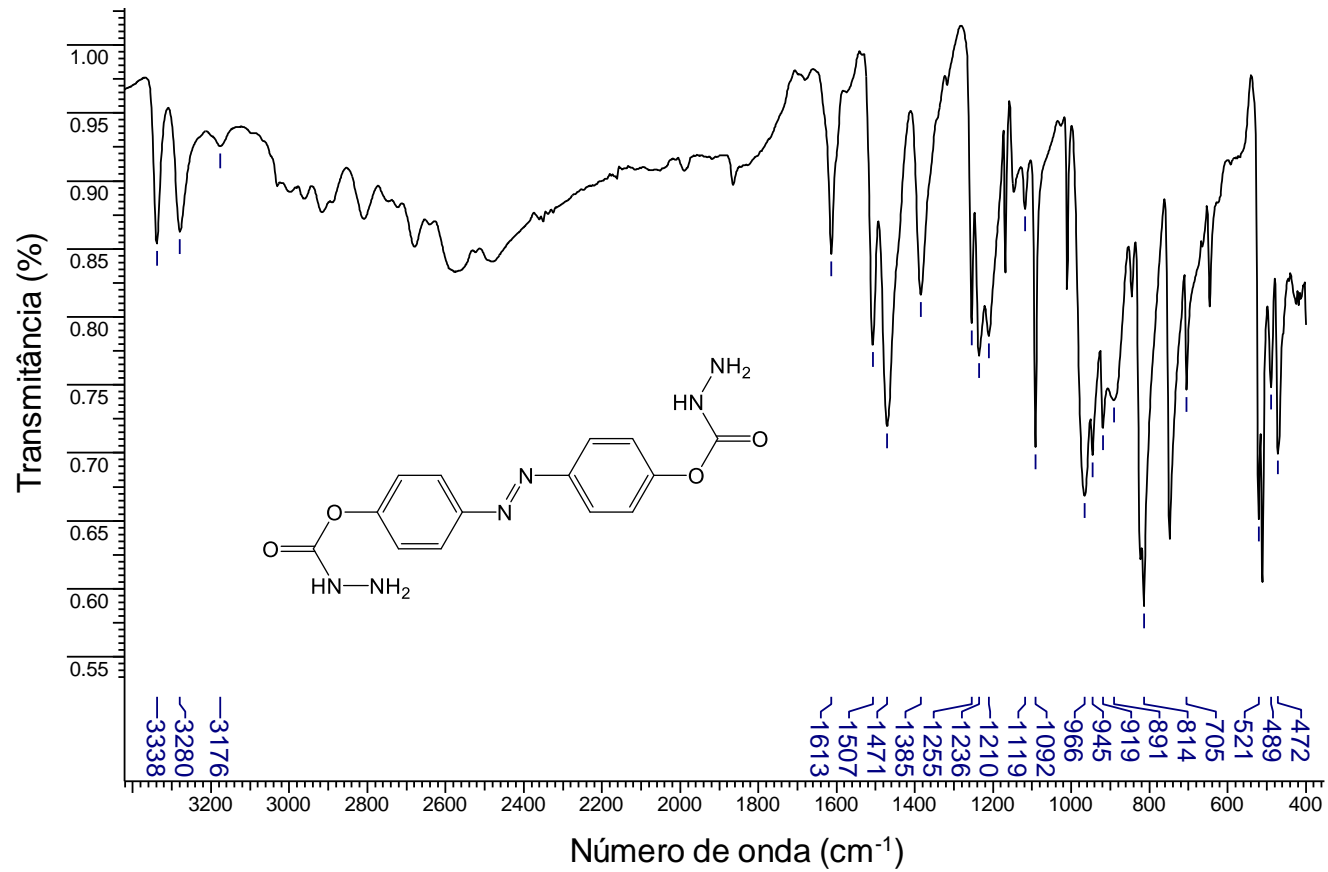
Espectro na região do infravermelho do composto 3



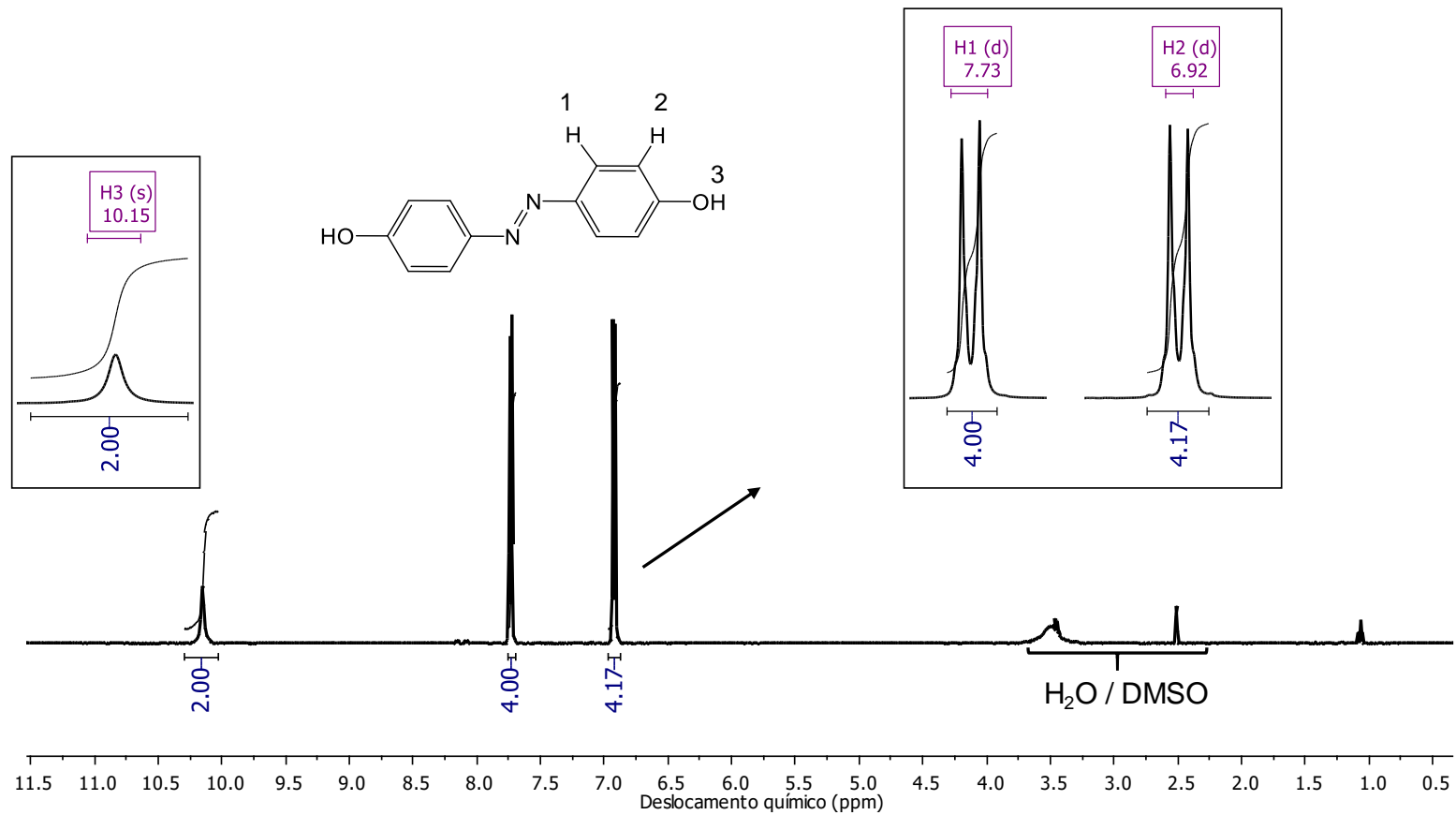
Espectro na região do infravermelho do (Composto 4)



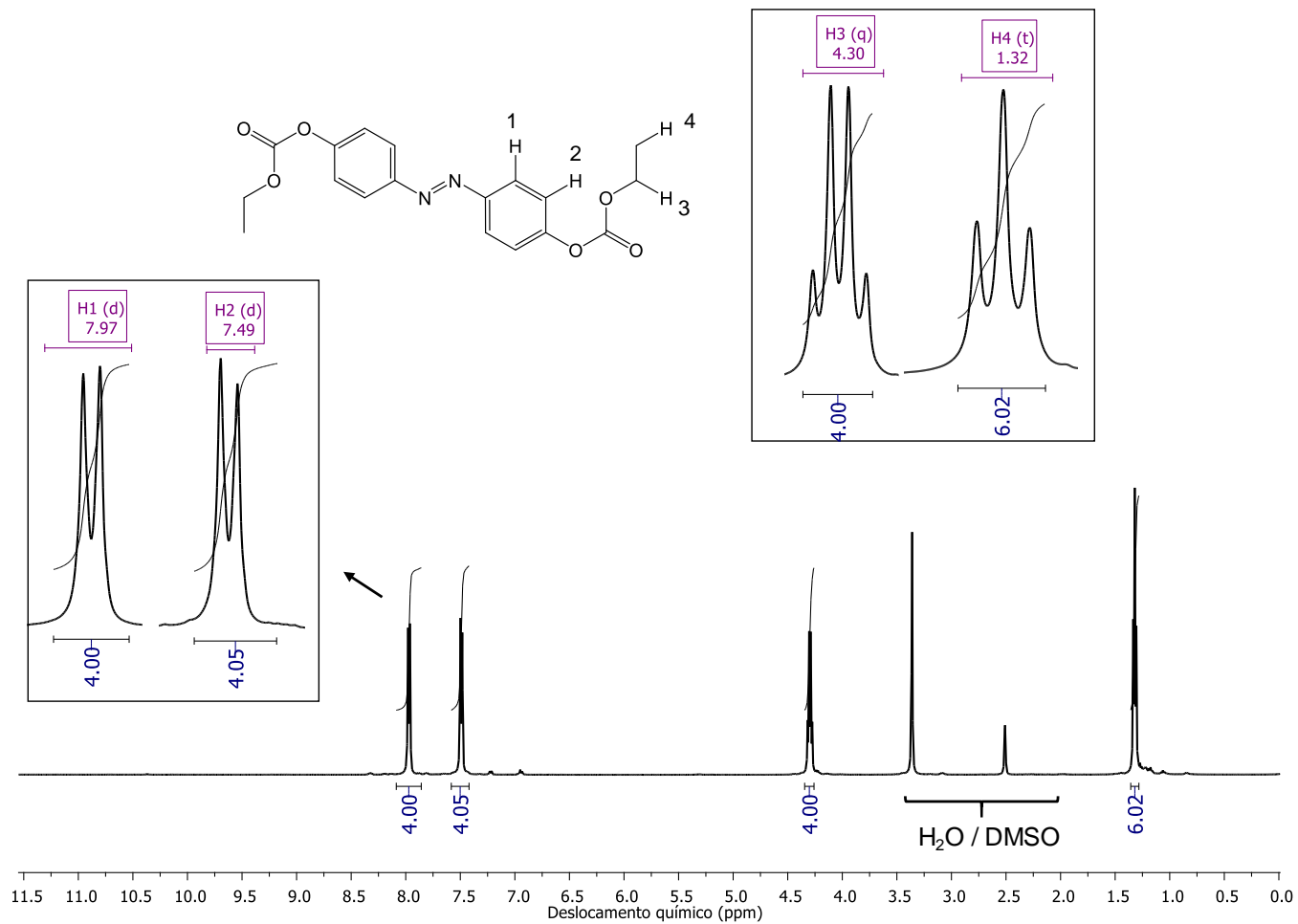
Espectro na região do infravermelho do (pré-ligante L3)



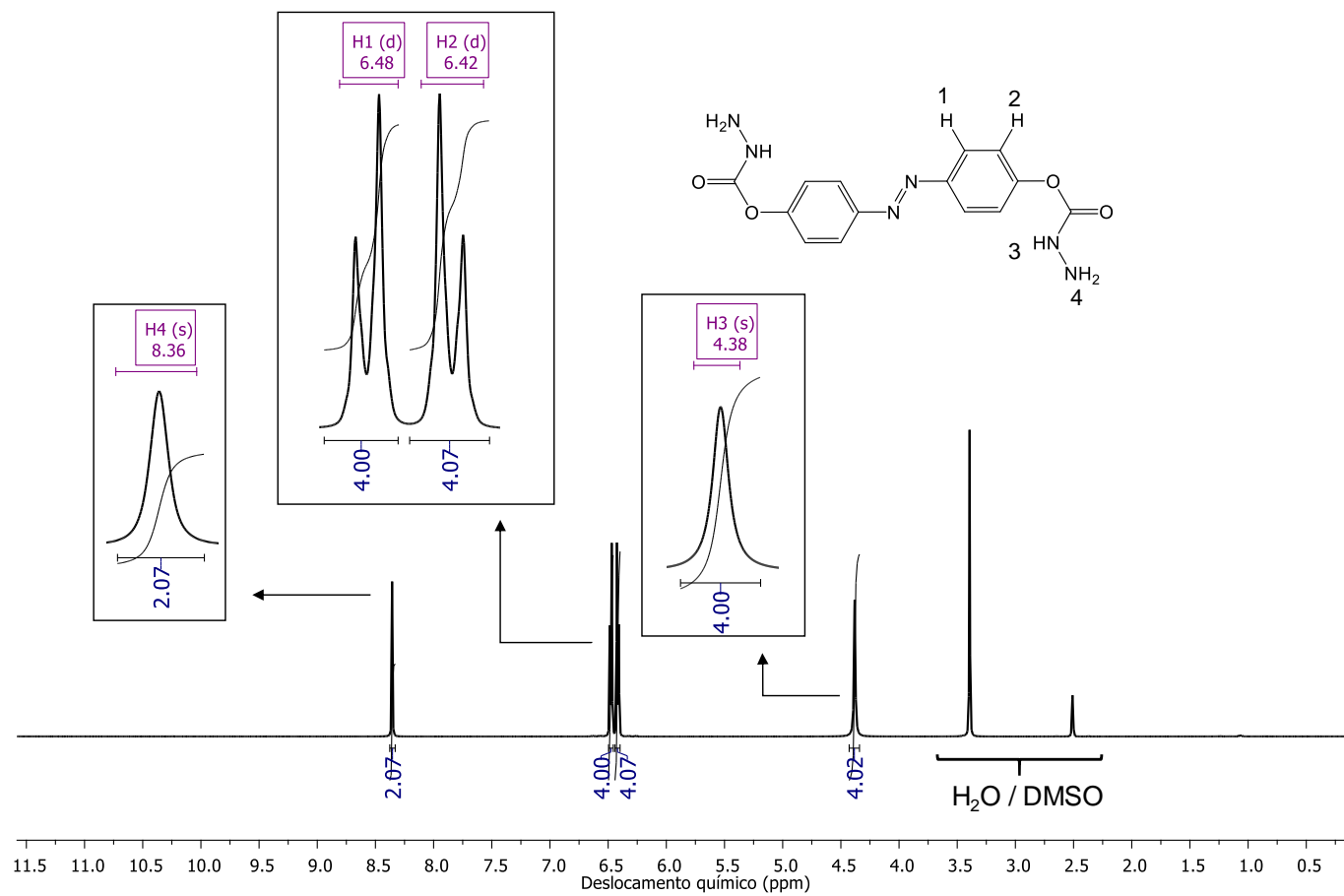
RMN-¹H (400 MHz, dms_o-d₆) do (composto 3)



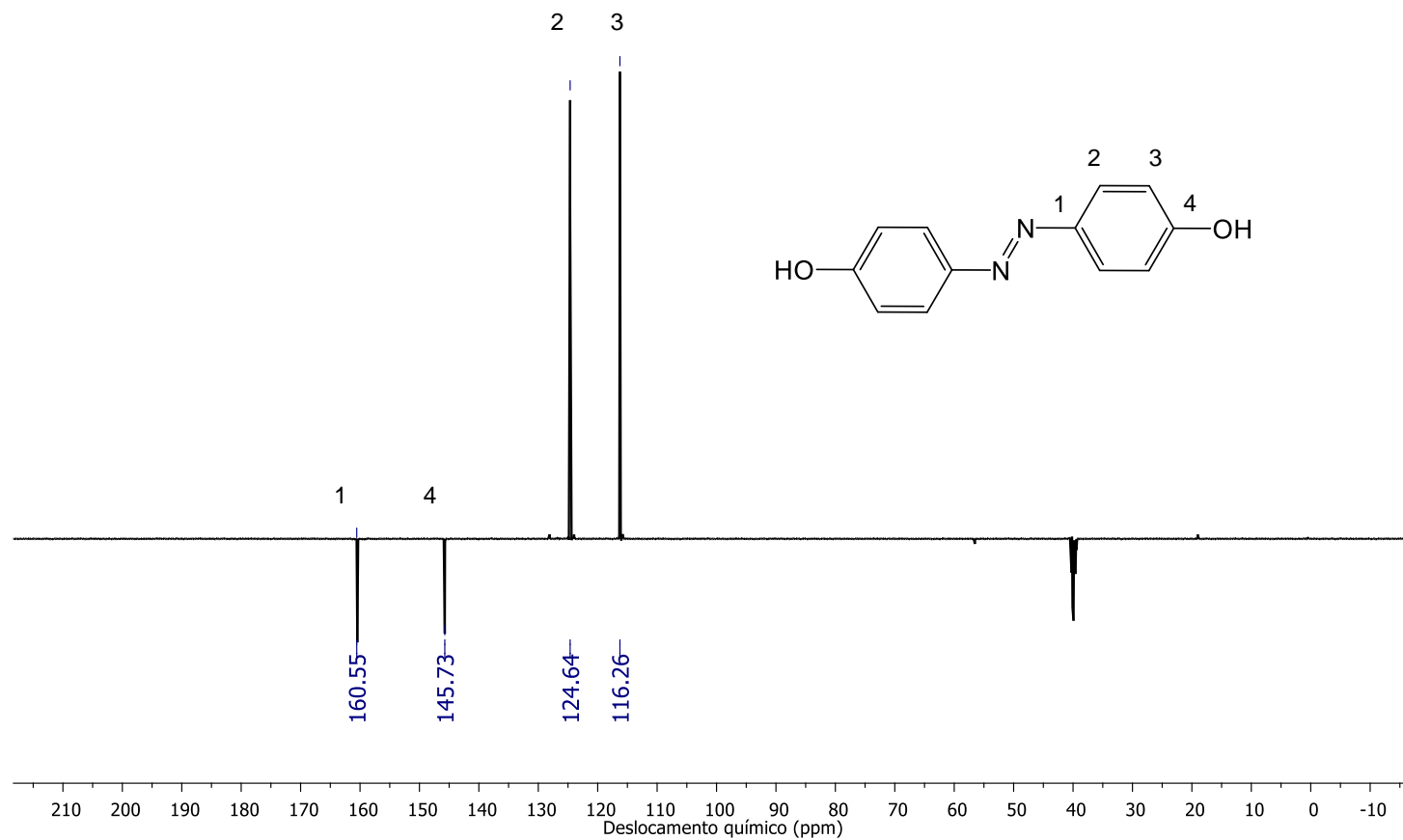
RMN-¹H (500 MHz, dmsO-d6) do composto 4



RMN-¹H (500 MHz, dmsO-d6) do pré-ligante L3



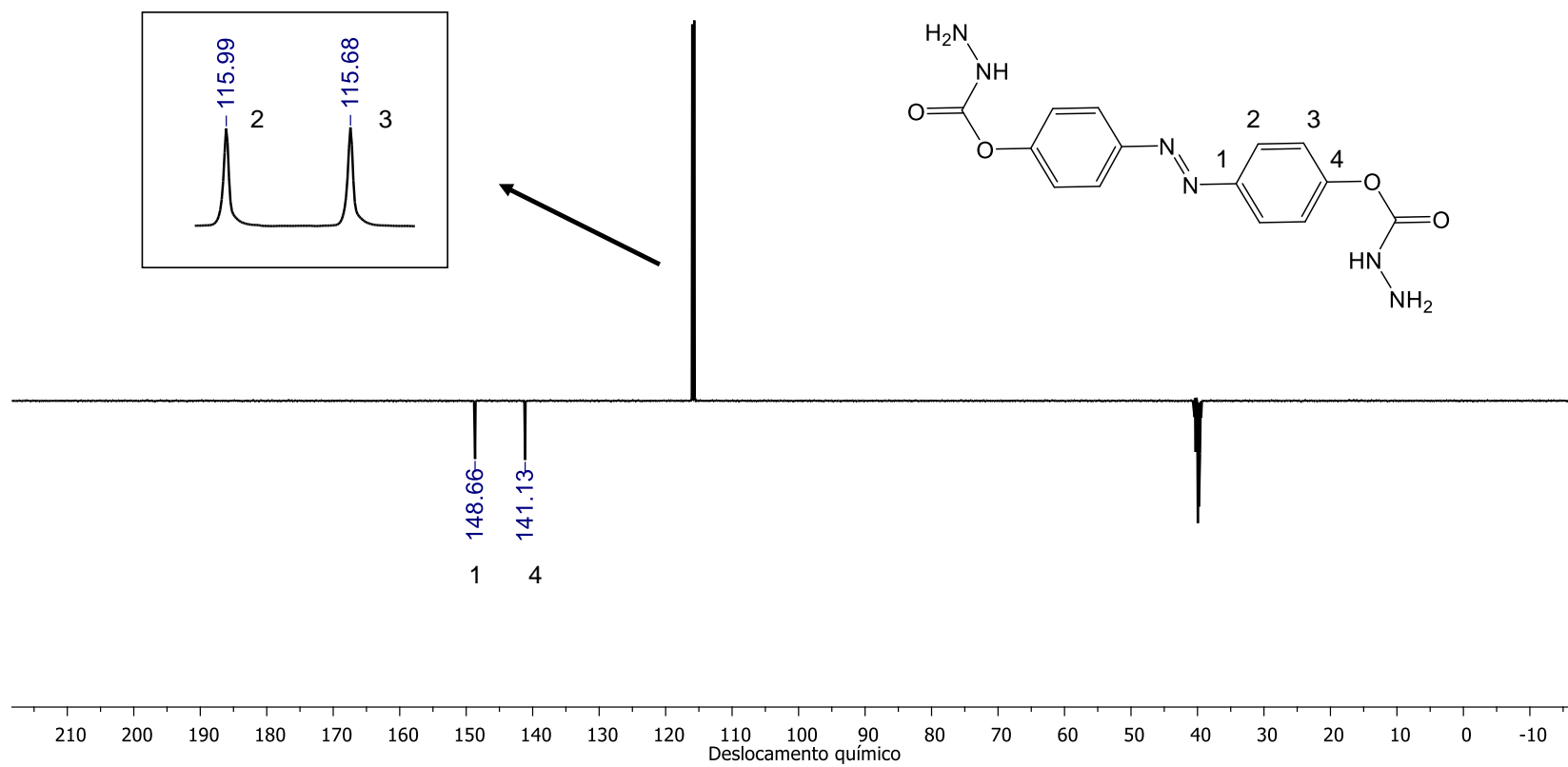
RMN-¹³C (125 MHz, dmsO-d₆) do composto 3



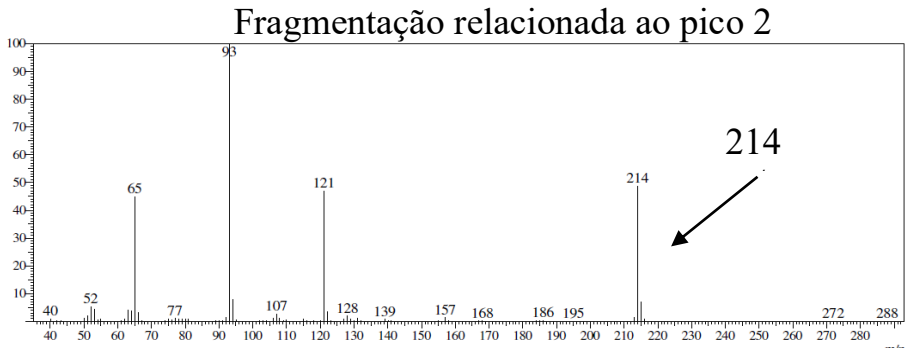
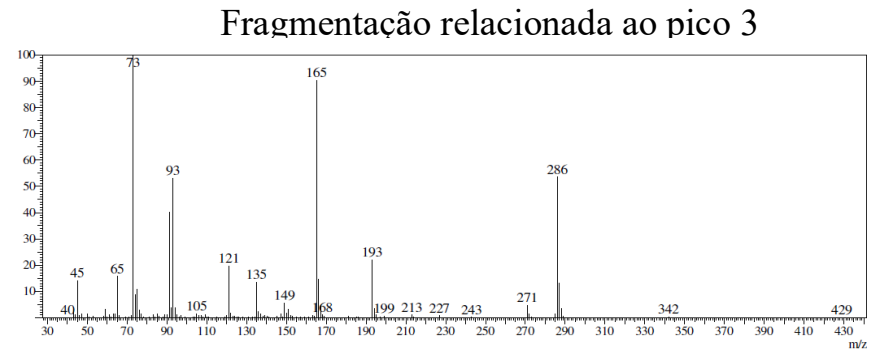
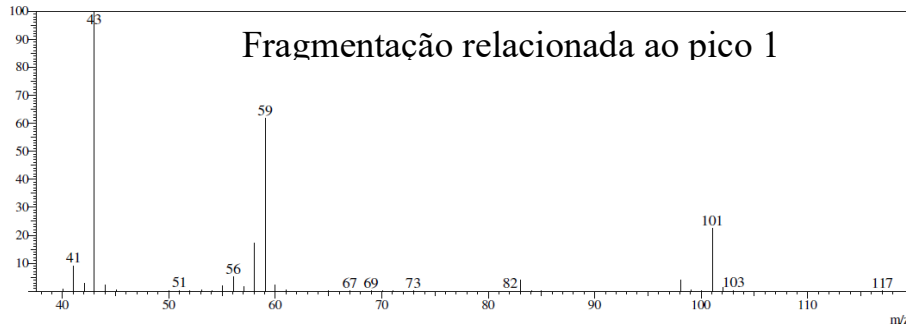
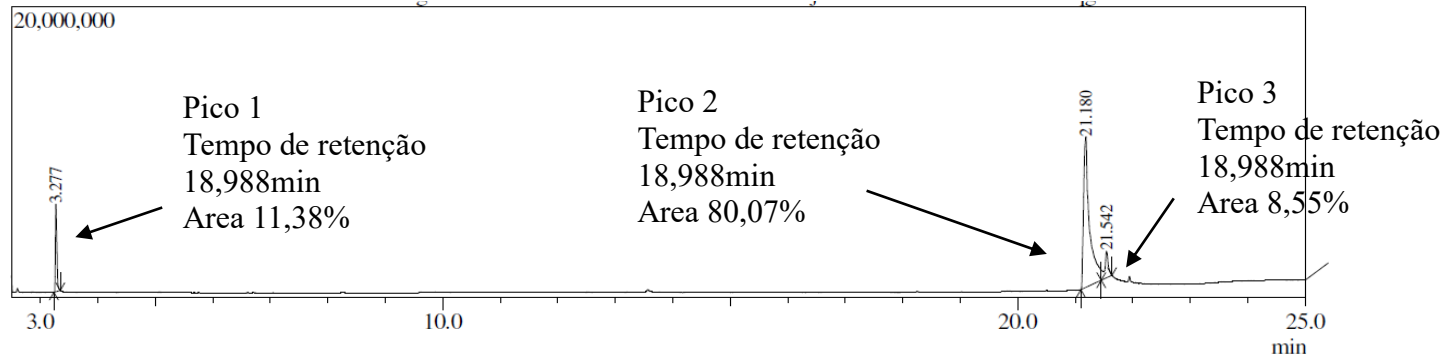
RMN-¹³C (125 MHz, dmsO-d₆) do composto 4



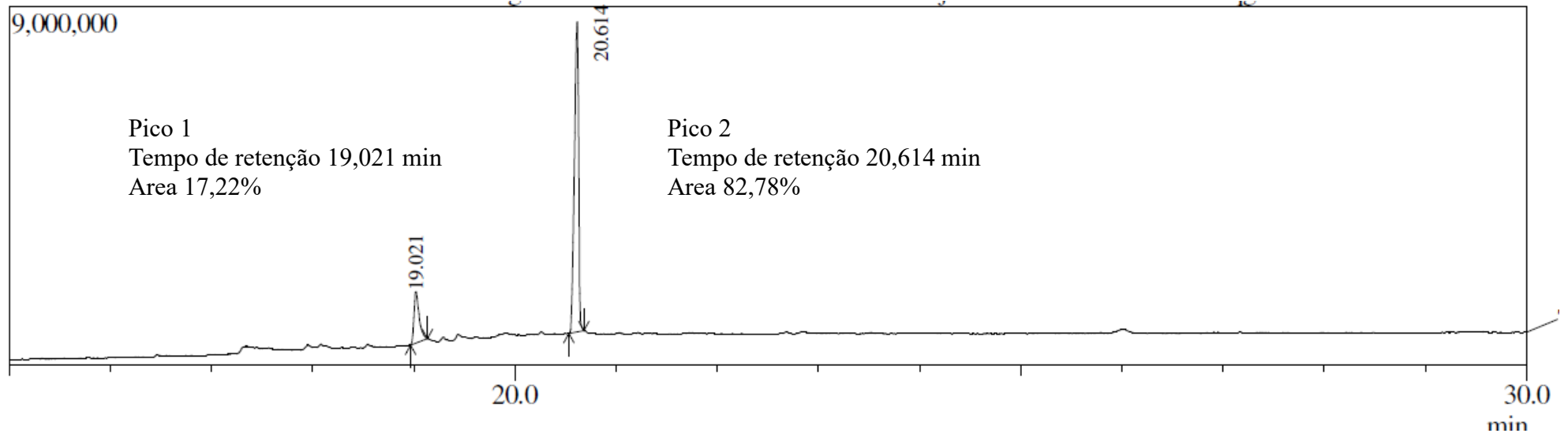
RMN-¹³C (125 MHz, dmsO-d6) do pré-ligante L3



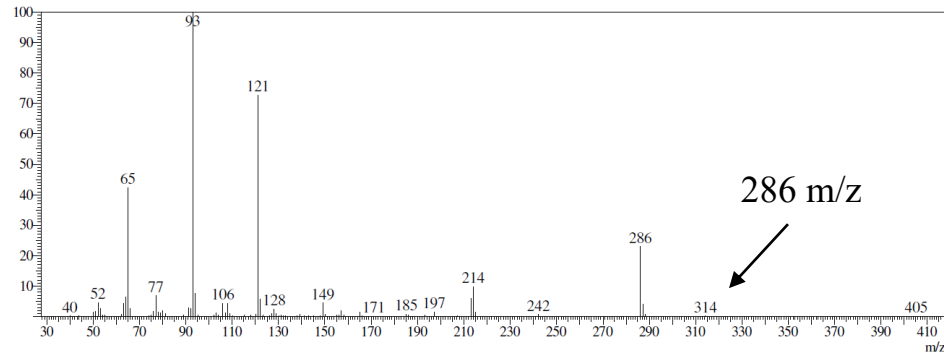
Espectro de CG-EM do (composto 3)



Espectro de CG-EM do composto 4



Fragmentação relacionada ao pico 1



Fragmentação relacionada ao pico 2

