

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA
CENTRO DE CIÊNCIAS NATURAIS E EXATAS
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA
CURSO DE QUÍMICA BACHARELADO**

Letícia Paiva Fioravanzo

**SÍNTESE, ANÁLISE ESTRUTURAL E AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE INIBITÓRIA
DA ENZIMA UREASE POR OXIDOVÂNADIO (IV) E DIOXIDOVANÁDIO (V)
COMPLEXOS DERIVADOS DE HIDRAZIDAS AROMÁTICAS.**

Santa Maria, RS

2019

Letícia Paiva Fioravango

**SÍNTESE, ANÁLISE ESTRUTURAL E AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE INIBITÓRIA
DA ENZIMA UREASE POR OXIDOVÂNADIO (IV) E DIOXIDOVANÁDIO (V)
COMPLEXOS DERIVADOS DE HIDRAZIDAS AROMÁTICAS.**

Trabalho de conclusão de curso ao
Curso de Química Bacharelado, da
Universidade Federal de Santa
Maria (UFSM, RS), como
requisito parcial para obtenção do
título de Química Bacharel

Orientador: Prof. Dr. Davi Fernando Back

Santa Maria, RS

2019

AGRADECIMENTOS

A minha família, principalmente meus pais, Marília e João que sorriram e choraram junto comigo e que me proporcionaram tudo que eu precisava para que eu pudesse chegar até aqui. A minha irmã e melhor amiga, Gabriela, por sempre estar perto mesmo estando longe.

A Judit por todo o carinho e paciência, por estar sempre ao meu lado me dando forças para nunca desistir, enfim, obrigada por tudo, sem você nunca teria chegado até aqui.

Ao professor Davi Back por todos os ensinamentos nesses dois anos de iniciação científica, mas principalmente por apoiar a realização desse trabalho. Obrigada por todos os puxões de orelhas e palavras de incentivo que me fizeram crescer.

A banca examinadora e grande amiga Josiéli, que sempre se mostrou compreensiva as minhas inúmeras dúvidas. Obrigada por toda a ajuda nesses últimos anos, sem você esse trabalho seria muito menor.

As colegas e amigas do laboratório, Jennyfer e Luiza que tornaram as horas de bancada mais divertidas e prazerosas e principalmente ao Sidnei pelas orientações e Francisco pela ajuda na reta final desse trabalho.

Ao professor João Batista pelo auxílio nas atividades biológicas.

A Universidade Federal de Santa Maria pelo espaço e oportunidade de realizar esse trabalho.

Ao CNPQ pela concessão de bolsa.

Finalmente a todos que fizeram parte desta jornada, meus sinceros agradecimentos. Muito Obrigada.

RESUMO

SÍNTESE, ANÁLISE ESTRUTURAL E AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE INIBITÓRIA DA ENZIMA UREASE POR OXIDOVÂNADIO (IV) E DIOXIDOVANÁDIO (V) COMPLEXOS DERIVADOS DE HIDRAZIDAS AROMÁTICAS.

AUTORA: Letícia Paiva Fioravanço

ORIENTADOR: Prof. Dr. Davi Fernando Back

Este trabalho apresenta a síntese e caracterização de complexos de vanádio e o potencial desses compostos para inibir a enzima urease. Os complexos foram obtidos a partir da condensação aldólica entre hidrazidas aromáticas substituídas e aldeídos (aldeído salicílico e cloridrato de piridoxal), resultando em seis complexos de vanádio. Os complexos foram caracterizados estruturalmente por difração de raios X, espectrometria de ultravioleta e na região do visível e infravermelho. Posteriormente os compostos serão avaliados quanto a sua atividade inibitória frente à enzima urease.

Palavras-chaves: complexo de vanádio, urease, piridoxal.

ABSTRACT

SYNTHESIS, STRUCTURAL ANALYSIS AND EVALUATION OF THE INHIBITORY ACTIVITY OF THE UREASE ENZYME BY OXIDOVANIA (IV) AND DIOXIDOVANADIUM (V) DERIVATIVE COMPLEXES OF AROMATIC HYDRAZIDES.

AUTHOR: Letícia Paiva Fioravanço

ADVISOR: Prof. Dr. Davi Fernando Back

This work presents the synthesis and characterization of vanadium complexes and the potential of these compounds to inhibit the enzyme urease. The complexes were obtained from the aldol condensation between substituted aromatic hydrazides and aldehydes (salicylic aldehyde and pyridoxal hydrochloride), resulting in six vanadium complexes. The complexes were characterized structurally by X-ray diffraction, ultraviolet spectrometry and in the visible and infrared region. Subsequently the compounds will be evaluated for their inhibitory activity against the enzyme urease.

Keywords: vanadium complex, urease, pyridoxal.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	11
2. OBJETIVOS	12
2.1. OBJETIVO GERAL.....	12
2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	12
3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	13
3.1. HIDRAZIDAS.....	13
3.2. VITAMINA B6 (PIRIDOXAL).....	14
3.3. VANÁDIO	17
3.4. UREASE	21
3.4.1. MECANISMO	22
3.4.2. INIBIDORES	25
4. MATERIAIS E MÉTODOS	29
4.1. PONTO DE FUSÃO	30
4.2. ESPECTROMETRIA NO INFRAVERMELHO.....	30
4.3. ESPECTROSCOPIA ELETRÔNICA UV/VISÍVEL	30
4.4. ESPECTROSCOPIA DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR.....	30
4.5. DIFRAÇÃO DE RAIOS X	30
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO	31
5.1. SÍNTESE DOS LIGANTES	31
5.2. SÍNTESE DOS COMPLEXOS C1-C6	34
5.3. RESULTADOS CRISTALOGRÁFICOS.....	38
5.4. AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE INIBITÓRIA.....	43
6. CONCLUSÕES	44
6.1. PERSPECTIVAS	44
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	46
8. ANEXOS	52
8.1. INFRAVERMELHO.....	52

8.1.1.	Espectro de infravermelho do ligante 1.....	52
8.1.2.	Espectro de infravermelho do ligante 2.....	52
8.1.3.	Espectro de infravermelho do ligante 3.....	53
8.1.4.	Espectro de infravermelho do ligante 4.....	53
8.1.5.	Espectro de infravermelho do ligante 5.....	54
8.1.6.	Espectro de infravermelho do ligante 6.....	54
8.2.	COMPLEXOS.....	55
8.2.1.	Espectro de infravermelho do complexo 1.....	55
8.2.2.	Espectro de infravermelho do 2.....	55
8.2.3.	Espectro de infravermelho do 3.....	56
8.2.4.	Espectro de infravermelho do 4.....	56
8.2.5.	Espectro de infravermelho do 5.....	57
8.2.6.	Espectro de infravermelho do 6.....	57
8.3.	UV-VIS.....	57
8.3.1.	Espectros de diferentes concentrações do ligante L1 em DMF, na região do UV-Vis.	58
8.3.2.	Espectros de diferentes concentrações do ligante L2 em DMSO, na região do UV-Vis.	58
8.3.3.	Espectros de diferentes concentrações do ligante L3 em DMF, na região do UV-Vis.	59
8.3.4.	Espectros de diferentes concentrações do ligante L4 em DMF, na região do UV-Vis.	59
8.3.5.	Espectros de diferentes concentrações do ligante L5 em DMSO, na região do UV-Vis.	59
8.3.6.	Espectros de diferentes concentrações do ligante L6 em DMF, na região do UV-Vis.	60
8.4.	COMPLEXOS.....	61
8.4.1.	Espectros de diferentes concentrações do complexo 1 em DMSO, na região do UV-Vis.	61
8.4.2.	Espectros de diferentes concentrações do complexo 2 em DMSO, na região do UV-Vis.	61
8.4.3.	Espectros de diferentes concentrações do complexo 3 em DMSO, na região do UV-Vis.	62
8.4.4.	Espectros de diferentes concentrações do complexo 4 em DMSO, na região do UV-Vis.	62
8.4.5.	Espectros de diferentes concentrações do complexo 5 em DMSO, na região do UV-Vis.	63
8.4.6.	Espectros de diferentes concentrações do complexo 6 em DMSO, na região do UV-Vis.	63
8.5.	ESPECTROS DE RMN.....	65
8.5.1.	Espectro de ¹ H RMN do ligante L1.....	65
8.5.2.	Espectro de ¹ H RMN do ligante L2.....	66

8.5.3.	Espectro de ^1H RMN do ligante L3.....	67
8.5.4.	Espectro de ^1H RMN do ligante L4.....	68
8.5.5.	Espectro de ^1H RMN do ligante L5.....	69
8.5.6.	Espectro de ^1H RMN do ligante L6.....	70
8.6.	PARAMETROS CRISTALOGRAFICOS	71
8.6.1.	Parâmetros cristalográficos dos complexos C1, C2 e C3.....	71
8.6.2.	Parâmetros cristalográficos dos complexos C4, C5 e C6.....	72

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1: Esquema simplificado do mecanismo de racemização de aminoácidos.....	14
Esquema 2: Captação e distribuição de compostos de vanádio no corpo.	18
Esquema 3: Esquema simplificado da ação da enzima urease.	21
Esquema 4: Mecanismo da ação da enzima urease.....	24
Esquema 5: Síntese do ligante, (i) = MeOH, sob agitação e refluxo por três horas.....	31
Esquema 6: Síntese do complexo 1, (i) = MeOH, sob agitação e refluxo por uma hora	34
Esquema 7: Síntese do complexo 2, (i) = MeOH, sob agitação e refluxo por uma hora	35
Esquema 8: Síntese do complexo 3, (i) = MeOH, sob agitação e refluxo por uma hora.	36
Esquema 9: Síntese do complexo 4, (i) = MeOH, sob agitação e refluxo por uma hora.	37
Esquema 10: Síntese do complexo 5, (i) = MeOH, sob agitação e refluxo por uma hora.	37
Esquema 11: Síntese do complexo 6, (i) = MeOH, sob agitação e refluxo por uma hora.	38
Esquema 12: Reação de formação de indofenol pela reação do fenol com amônia, hipoclorito	44

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Estrutura molecular do (2,6-dimetil-N-(2-hidroxifenilmetilideno)imidazol[2,1-b][1,3,4]tiodiazol-5-carbohidrazida (a) e do composto 3-[[[(6-cloro-3 fenil-4(3H)-quinazolinona-2-il)mercaptoacetil]hidrazona]-5-fluoro-1H-2-indolinona (b).....	13
Figura 2: Estruturas moleculares naturalmente derivatizadas da vitamina B6.....	14
Figura 3: Representação da estrutura molecular do complexo [Ni(pyr2rtile)].....	15
Figura 4. Representação da estrutura molecular do complexo de cobre (II).....	16
Figura 5: Estrutura molecular do composto [(UO ₂) ₂ (H ₆ pir2oxdihid-4H ⁺)(DMSO) ₄]	16
Figura 6: Estrutura molecular do composto [(VO) ₂ (H ₁₀ pir2sucdihid-4H ⁺)(MeO) ₂]	17
Figura 7: Representação da estrutura molecular do complexo [VO ₂ (L ₂ H)].....	17
Figura 8: Composto VO(alx) ₂	18
Figura 9: Metvan adaptado.....	19
Figura 10: Compostos que apresentaram atividade anti-HIV	20
Figura 11: Compostos com atividade antifúngica e antimicrobiana	21
Figura 12: Representação sítio ativo da enzima urease.....	22
Figura 13: Substâncias utilizadas contra H. pilory.....	25
Figura 14: 1- (4-clorofenil) -3-palmitoiltioureia	26
Figura 15: Estruturas representativas de barbituratos e os tiobarbituratos.....	26
Figura 16: Estrutura iminotiazolina (a), cianoacetamidas (b) e hidrazonas (c).....	27
Figura 17:Projeção da estrutura molecular do complexo C1. Elipsóides térmicos com nível de probabilidade de 50%.....	39
Figura 18:Projeção da estrutura molecular do complexo C2. Elipsóides térmicos com nível de probabilidade de 50%.....	39
Figura 19: Projeção da estrutura molecular do complexo C3. Elipsóides térmicos com nível de probabilidade de 50%.....	40
Figura 20:Projeção da estrutura molecular do complexo C4. Elipsóides térmicos com nível de probabilidade de 50%.....	41
Figura 21: Projeção da estrutura molecular do complexo C5. Elipsóides térmicos com nível de probabilidade de 50%.....	41

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Comprimento de ligação dos complexos C1 e C2.	39
Tabela 2: Comprimento de ligação dos complexos C3, C4, C5 e C6.	42

1. INTRODUÇÃO

A química bioinorgânica combina a química inorgânica e a bioquímica constituindo um campo da ciência que se dedica ao estudo de metais em sistemas biológicos. Entre outros fatores, procura entender como esses metais podem afetar os organismos, pois o seu acúmulo ou ausência pode levar à disfunção de outras funções orgânicas como infertilidade (Pieczyńska e Grajeta, 2015), recuperação de pacientes com traumas crânio cerebrais (Xu *et al.*, 2015), cirrose hepática (Nangliya *et al.*, 2015) e morte (Bhattacharya, Misra e Hussain, 2016).

Os metais de transição são comumente encontrados nos sítios ativos de proteínas e como cofatores em enzimas, desempenhando ampla variedade de funções associadas com a manutenção da vida (Xu *et al.*, 2015). Nesse sentido, podem ser citados os trabalhos de Paul Ehrlich usando organoarsênico no tratamento da sífilis (Bosch e Rosich, 2008), de Rosenberg, que revolucionou a medicina comprovando a atividade anticancerígena da cisplatina ($\text{cis-PtCl}_2(\text{NH}_3)_2$) (Rosenberg e VanCamp, 1970), e de Dorothy Crowfoot Hodgkin, que demonstrou a presença de cobalto na vitamina B₁₂, usada no tratamento da anemia perniciosa (Brink *et al.*, 1954).

As ureases são um grupo de metaloenzimas que possuem níquel em sua estrutura e são encontradas em plantas, bactérias, fungos, algas e invertebrados (Koniczna *et al.*, 2013). Elas são responsáveis pela transformação da ureia em amônia e estão presentes em bactérias ureopatógenicas causadoras de doenças humanas de longa duração, como a arteriosclerose e a artrite reumatoide (Follmer, 2010), além de infecções do trato urinário. A urease também é um alvo para o tratamento de infecções causadas pela *Helicobacter pylori* (Lonsdale *et al.*, 2017), (Hirmo *et al.*, 1998).

O presente trabalho investiga a complexação de ligantes orgânicos e o elemento vanádio para a formação de moléculas que possam inibir a enzima urease. Esses ligantes foram sintetizados através da reação da condensação aldólica do cloridrato de piridoxal com uma amina primária proveniente de hidrazidas aromáticas substituídas, onde é possível obter a função imínica, que apresenta elevada atividade biológica e facilidade de complexação com ampla variedade de metais (Gupta e Sutar, 2008), (Garnovskii, Nivorozhkin e Minkin, 1993).

2. OBJETIVOS

2.1. OBJETIVO GERAL

Sintetizar ligantes do tipo Base de Schiff utilizando aldeídos e aminas de hidrazidas aromáticas substituídas e complexar esses ligantes com sais de $\text{VO}(\text{acac})_2$ e V_2O_5 . Posteriormente, avaliar o potencial inibitório desses complexos frente à enzima urease.

2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- 1) Sintetizar ligantes a partir do aldeído salicílico e do cloridrato de piridoxal com uma série de aminas provenientes de hidrazidas aromáticas;
- 2) Caracterizar os ligantes obtidos;
- 3) Complexar os ligantes sintetizados com sais de vanádio;
- 4) Caracterizar os complexos por análises de espectroscopia de infravermelho e ultravioleta-visível;
- 5) Avaliar a atividade inibitória da enzima urease pela técnica de ELISA para determinação quantitativa de amônia no sistema.

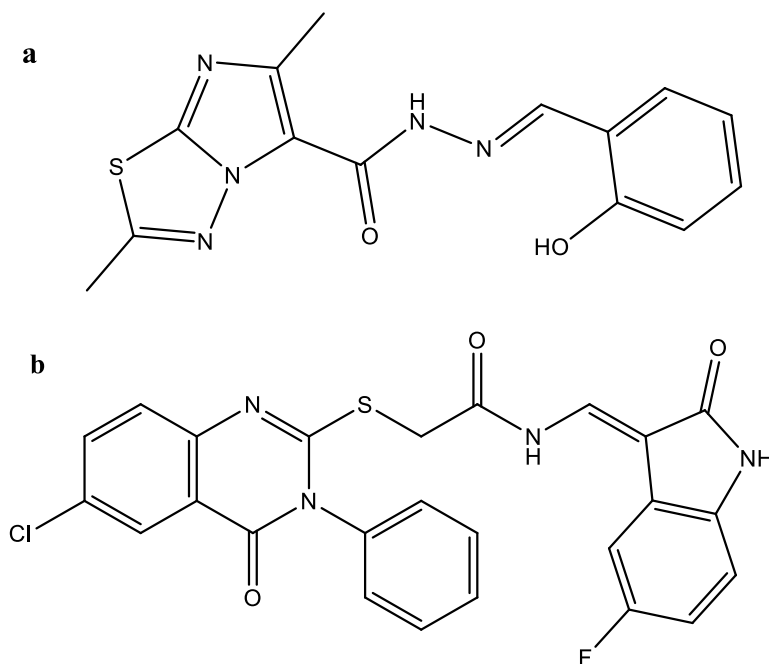
3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

3.1. HIDRAZIDAS

As hidrazidas são uma classe de compostos orgânicos caracterizados por uma ligação covalente nitrogênio-nitrogênio com 4 substituintes onde ao menos um deles é um grupo acilo.

As hidrazidas apresentam amplas propriedades biológicas tais como atividade antibacteriana (Rollas e Küçükgül, 2007), agentes antituberculosos (SAH e PEOPLES, 1954), anti-inflamatória (Todeschini *et al.*, 1998) e atividade antiviral (Abdel-Aal *et al.*, 2006). Além das propriedades citadas, as hidrazidas apresentam atividades antitumorais, sendo seguras no que diz respeito a sua toxicidade, frente a linhagens celulares variadas (Cocco *et al.*, 2006) (Imramovský *et al.*, 2007). Na Figura 1 os compostos (2,6-dimetil-N-(2-hidroxifenilmetilideno)imidazol[2,1-b][1,3,4]tiodiazol-5-carbohidrazida (a) e 3-[[[(6-cloro-3 fenil-4(3H)-quinazolinona-2-il) mercaptoacetil]hidrazona]-5-fluoro-1H-2-indolinona (b) são ativos, respectivamente contra células de câncer de ovário e renal (Gürsoy e Karali, 2003), (Gürsoy e Güzeldemirci, 2007).

Figura 1: Estrutura molecular do (2,6-dimetil-N-(2-hidroxifenilmetilideno)imidazol[2,1-b][1,3,4]tiodiazol-5-carbohidrazida (a) e do composto 3-[[[(6-cloro-3 fenil-4(3H)-quinazolinona-2-il) mercaptoacetil]hidrazona]-5-fluoro-1H-2-indolinona (b).

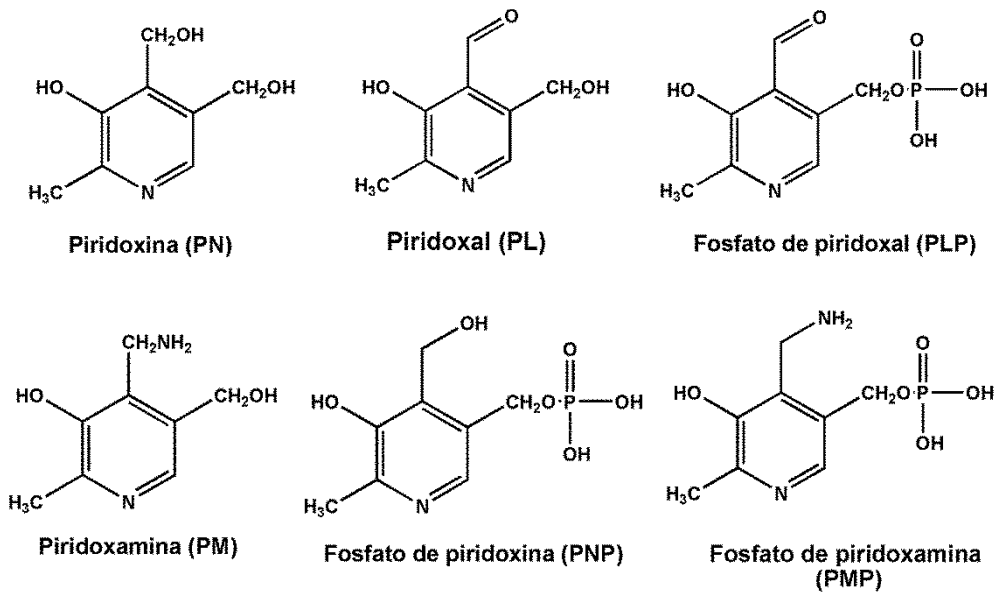


Fonte: Adaptado de Gürsoy, 2007

3.2. VITAMINA B6 (PIRIDOXAL)

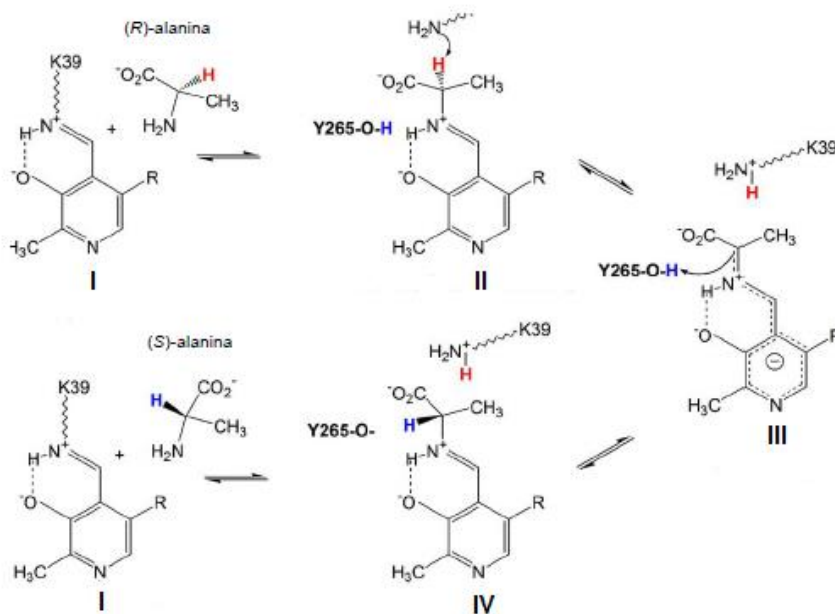
A vitamina B6 é um micronutriente essencial, hidrossolúvel, que compõe o grupo de vitaminas do complexo B. É composta pelos vitâmeros piridoxina, piridoxal, fosfato de piridoxal, piridoxamina, fosfato de piridoxina e fosfato de piridoxamina que no sistema biológico são interconvertidas (Acquaye e Richardson, 1992), (Aniceto e Fatibello-Filho, 2002).

Figura 2: Estruturas moleculares naturalmente derivatizadas da vitamina B6.



A piridoxina, composto predominante na vitamina B6, após a conversão em piridoxal-5'-fosfato, é incorporada em uma variedade de enzimas que catalisam os processos de biossíntese de aminoácidos, transaminação, descarboxilação bem como processos de racemização (Back et al., 2008), (Sharif et al., 2007). Este fosfato (a forma de piridoxal contendo uma função fosfato) atua como catalisador em uma variedade de reações nos carbonos α , β e γ dos aminoácidos (Nelson e Cox, 2013). Nas reações de racemização, por exemplo, ocorre a interconversão entre as formas L- e D- destes compostos, como mostrado no Esquema 1 (Nelson e Cox, 2013).

Esquema 1: Esquema simplificado do mecanismo de racemização de aminoácidos



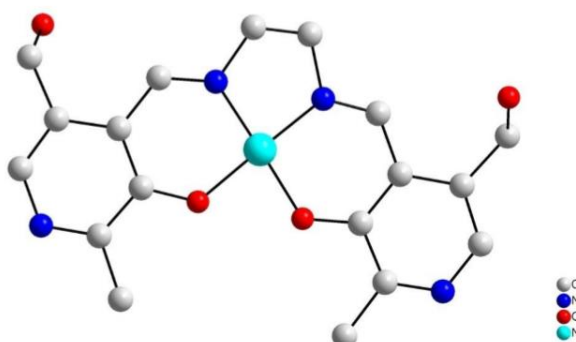
Fonte: Champe, Harvey e Ferrier, 2006

Metzler em 1954 comprovou que o piridoxal fosfato estava presente em enzimas que catalisavam reações contendo diferentes aminoácidos e demonstrou a sua importância na síntese de neurotransmissores como a noradrenalina, dopamina e serotonina (Ratnam et al., 2006).

Além da participação em processos biológicos, o piridoxal é interessante na química de coordenação devido às características de diferentes sítios com centros duros e intermediários, que tornam ligantes derivados do piridoxal ideais para a complexação, pois podem se ligar a diversos metais com os mais variados estados de oxidação (Back et al., 2008).

Em 2009 Patra e colaboradores apresentaram uma Base de Schiff derivada do piridoxal e da etilenodiamina coordenada ao centro metálico de níquel proveniente de um perclorato de níquel.

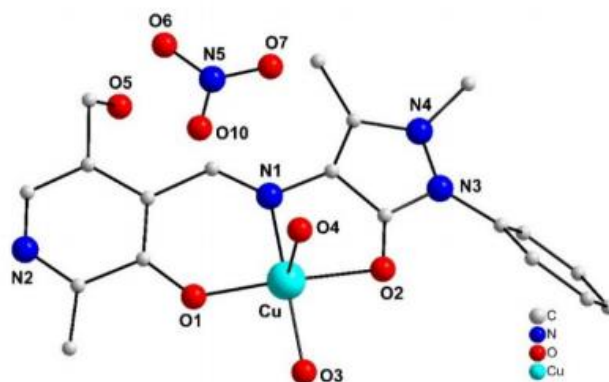
Figura 3: Representação da estrutura molecular do complexo [Ni(pyr2rtile)].



Fonte: Adaptado Patra et al., 2009.

Rosu e colaboradores (2012) sintetizaram um complexo de cobre coordenado ao ligante derivado do piridoxal e 4- aminoantipirina.

Figura 4. Representação da estrutura molecular do complexo de cobre (II).



Fonte: Adaptado de Rosu et al., 2012.

Back et al. (2014) sintetizaram e caracterizaram estruturalmente dois compostos contendo átomos de urânio e de vanádio, cujas estruturas estão representadas nas Figuras 5 e 6.

Figura 5: Estrutura molecular do composto $[(UO_2)_2(H_6pir2oxdihid-4H^+)(DMSO)_4]$

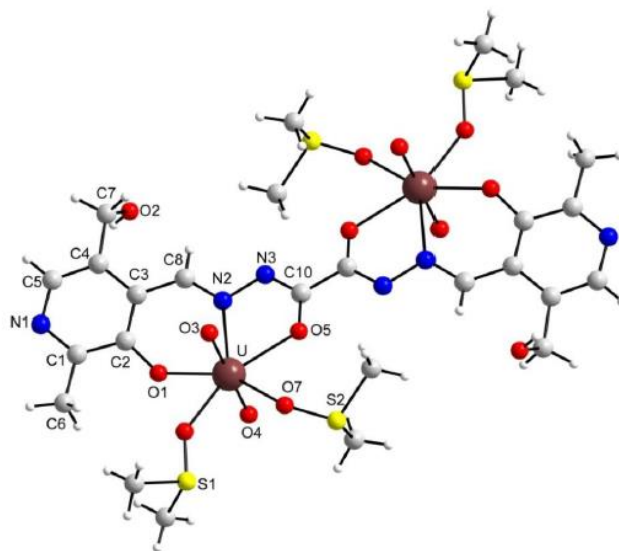
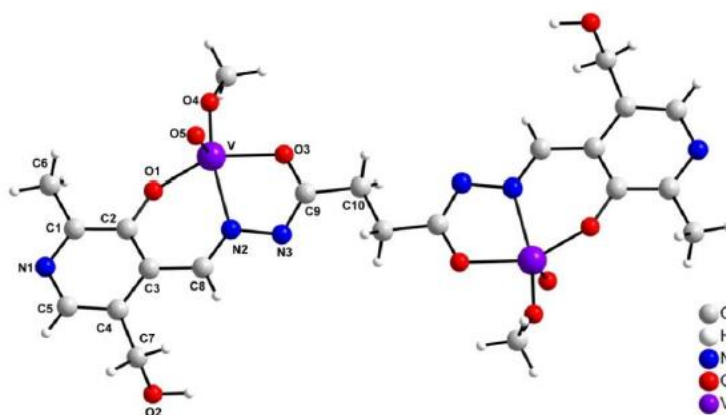
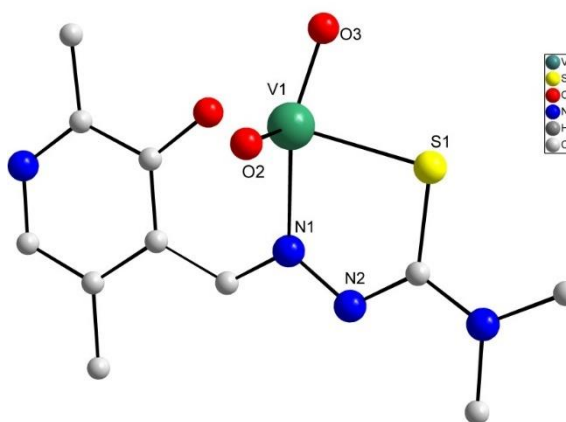


Figura 6: Estrutura molecular do composto $[(VO)_2(H10pir2sucdihid-4H^+)(MeO)_2]$



Em 2018 Jakusch e colaboradores obtiveram complexos de vanádio, partindo de ligantes derivados do piridoxal e de tiossemicarbazonas Figura 7.

Figura 7: Representação da estrutura molecular do complexo $[VO_2(L_2H)]$



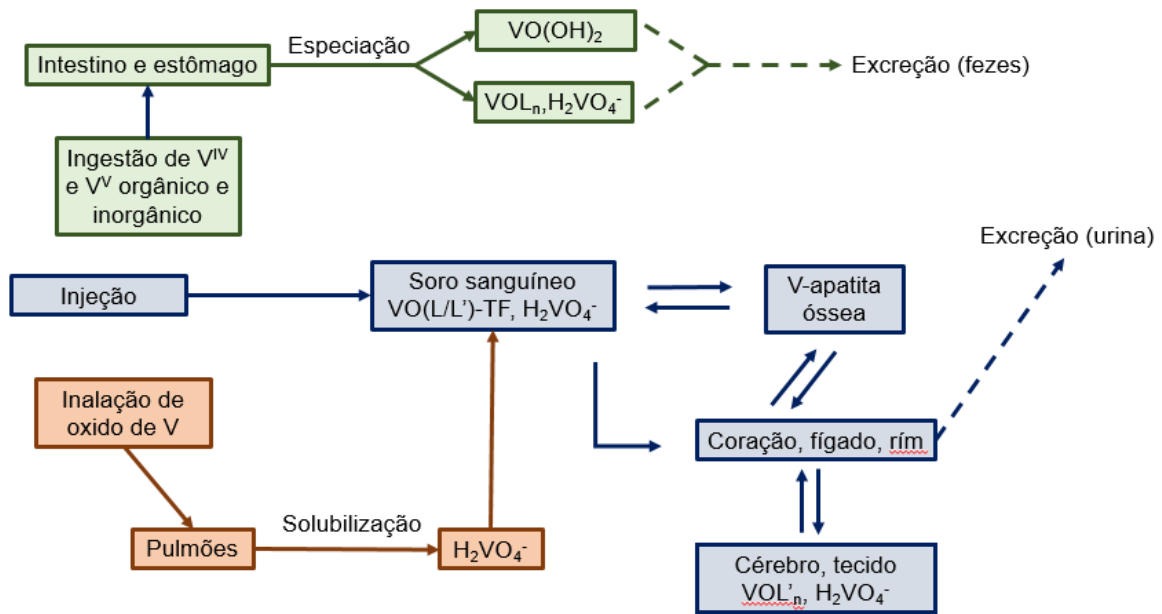
Fonte: Adaptado de (Jakusch et al., 2018)

3.3. VANÁDIO

O vanádio é o 18º elemento mais abundante da crosta terrestre (0,019%) e está amplamente distribuído no solo, em fósseis, na água, no ar e nos seres vivos (Rehder, Dieter, 2013). Nos últimos 15 anos ele, vem sendo foco de várias pesquisas medicinais para um potencial uso de compostos de vanádio (CV) para fins terapêuticos (Sakurai, 2008), (Rehder, Dieter, 2013), (Willsky, 2011).

Muitos organismos vivos acumulam ou utilizam o vanádio em seus processos biológicos. O ser humano obtém cerca de 0,01-0,03 mg V/dia pela alimentação e água potável (Sakurai, 2006). O Esquema 2 mostra as diversas rotas e distribuição no corpo humano (Rehder, Dieter, 2013).

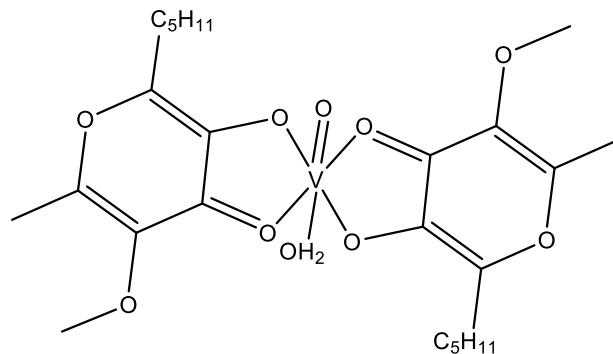
Esquema 2: Captação e distribuição de compostos de vanádio no corpo.



Fonte: adaptado de Rehder, 2013

Recentemente muitos estudos *in vitro* ou em modelos animais relataram que compostos de vanádio possuem efeitos miméticos aos da insulina, atividade que pode ser causada pela estimulação da autofosforilação do receptor da insulina. O grupo de Sakurai preparou vários CVs e avaliou suas funções biológicas *in vitro* e *in vivo* (Sakurai, 2006), (Kawabe, 2006). O composto $VO(alx)_2$ pode ser um dos mais promissores complexos para o tratamento da diabetes (Figura 8).

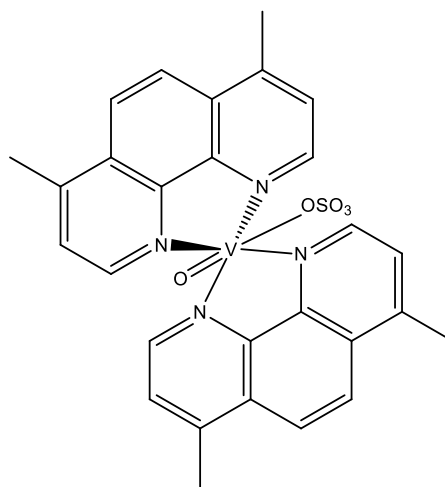
Figura 8: Estrutura molecular do complexo $VO(alx)_2$



Nos últimos anos, também tem se notado que os CV apresentam propriedades anticancerígenas, devido à produção de espécies reativas de oxigênio (EROs), que causam alterações em organelas celulares, como os lisossomos, as mitocôndrias e as proteínas globulares. Como consequência, interrompem o metabolismo celular e podem levar a apoptose. Além disso, a proliferação celular também pode ser perturbada por efeitos genotóxicos do vanádio exercido no núcleo das células e causando danos ao DNA (Pessoa, Etcheverry e Gambino, 2015).

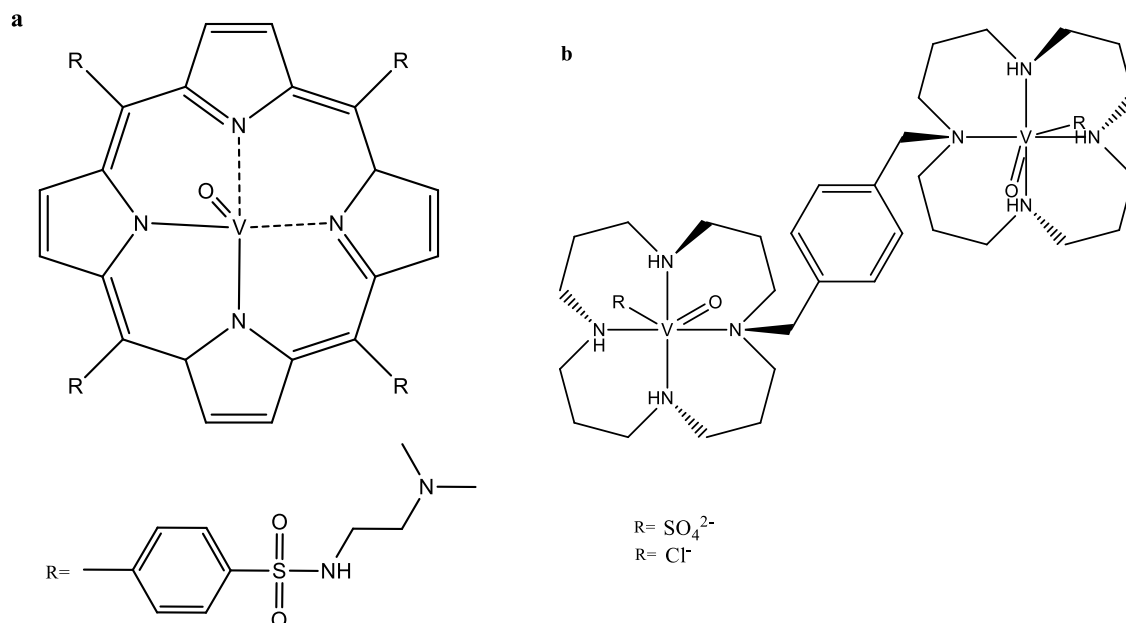
Metvan (Figura 9) foi identificado como um dos mais promissores anticancerígenos de múltiplos alvos. Ele induz a apoptose em diferentes linhagens de células tumorais de origem humana, como células de leucemia, mieloma múltiplo e células tumorais derivadas de glioblastoma (Evangelou *et al.*, 1997), câncer de mama (Dong *et al.*, 2000), ovário (Narla, Dong e Uckun, 2001), próstata e testículo (D’Cruz, 2003).

Figura 9: Estrutura molecular do complexo Metvan. Adaptado.



Compostos de vanádio também apresentaram atividade sobre certos vírus, bactérias e fungos. Complexos de vanádio-tiourea e polioxotungstato substituídos por vanádio exibem potentes propriedades antivirais contra HIV, influenza, dengue e SARS (síndrome respiratória aguda grave) (Shigeta, 2003), (Yamase, 2004). O complexo V^{IV} O-porfirínico (figura 10 - a), contendo grupos funcionais aminosulfonilo, exibiu uma inibição de 97% do retrovírus causador da HIV, enquanto os complexos xililciclâm (figura 10 - b), foram altamente ativos contra as cepas HIV-1 e HIV-2 (Wong, 2005).

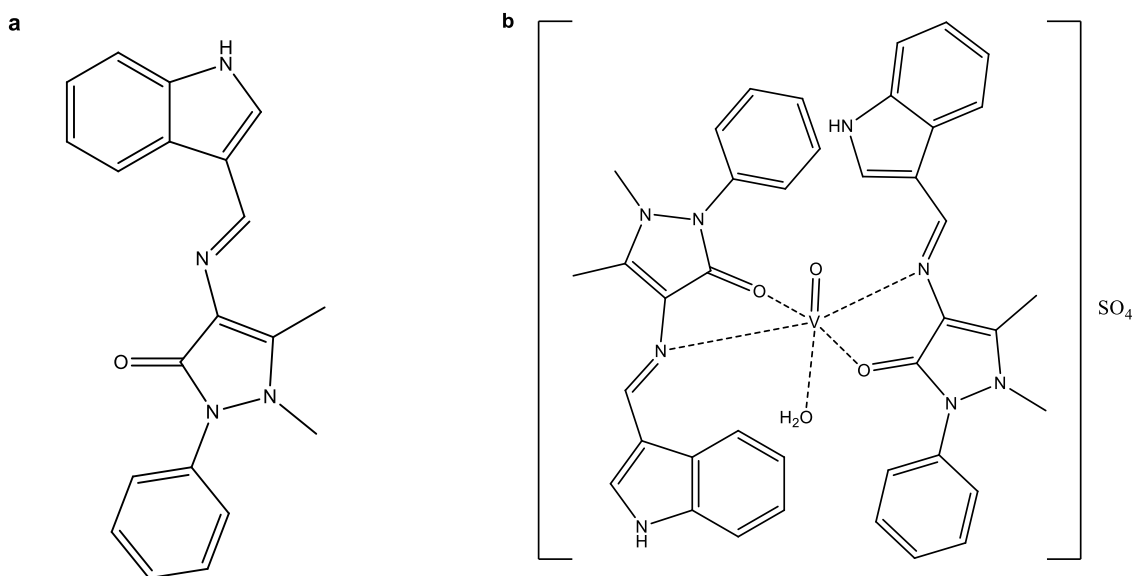
Figura 10: Estrutura molecular dos compostos que apresentaram atividade anti-HIV



Gambino, em 2011, publicou uma revisão abrangente sobre o estado atual da potencialidade dos compostos de vanádio no tratamento de doenças negligenciadas (Gambino, 2011). O trabalho analisou a pesquisa realizada até o final de 2010 sobre CVs como agentes prospectivos contra *Trypanosoma cruzi*, *Leishmania* spp e *Entamoeba histolytica*, os parasitas protozoários que são agentes causadores da tripanossomíase americana (doença de Chagas), leishmaniose e amebíase, respectivamente (Rehder, 2013), (Rehder, 2013).

Complexos metálicos contendo em sua estrutura bases de Schiff derivados da condensação de 1H-indole-3-carboxaldeído e 1-fenil-2,3-dimetil-4-amino-3-pirazolin-5-ona (HL) (figura 11 - a) foram testados quanto à atividade antimicrobiana in vitro contra bactérias gram-positivas (*Salmonella staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae* e *Listeria monocytogenes*), bactérias gram-negativas (*Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* e *S. typhimurium*) bem como atividade antifúngica contra fungos do tipo *Candida albicans* e *Aspergillus flavus*. Os metais de coordenação, em particular o V^{IV} em $[\text{VO}(\text{HL})_2(\text{H}_2\text{O})]\text{SO}_4$ (figura 11 - b), levaram a um aumento da atividade antibacteriana e antifúngica (Rosu *et al.*, 2012).

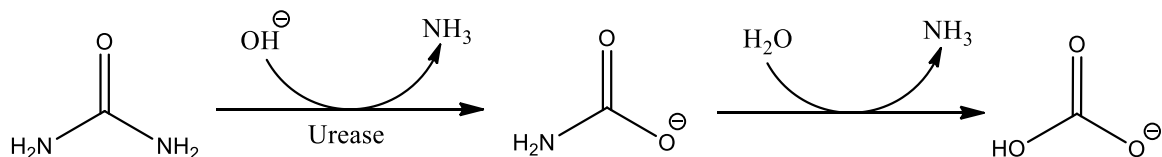
Figura 11: Compostos com atividade antifúngica e antimicrobiana



3.4. UREASE

Ureases (ureia amido-hidrolases, EC 3.5.1.5) são um grupo de enzimas difundidas na natureza entre plantas, bactérias, fungos, algas e invertebrados que desempenham uma função catalítica única, a hidrólise da ureia produzindo amônia e a sua produtos finais sendo amônia e ácido carbônico (Esquema 3) (Krajewska, 2009).

Esquema 3: Esquema simplificado da ação da enzima urease.



Fonte: Ciurli et al., 1999

Bactérias, fungos, leveduras e plantas produzem urease com a finalidade de fornecer a esses organismos uma fonte de nitrogênio para o crescimento. Portanto, não é de surpreender que várias bactérias patogênicas utilizem a urease na colonização de um organismo hospedeiro e na manutenção das células bacterianas nos tecidos. Sua atividade leva a várias implicações,

como a aparência de cálculos urinários, bloqueio de cateteres, pielonefrite, encefalopatia por amônia, coma hepático e gastrite (Konieczna *et al.*, 2013). Uma das urease bacterianas mais estudadas é a do *Helicobacter pylori*, um agente causador de gastrite e ulceração péptica e câncer de estômago(Kafarski e Talma, 2018)

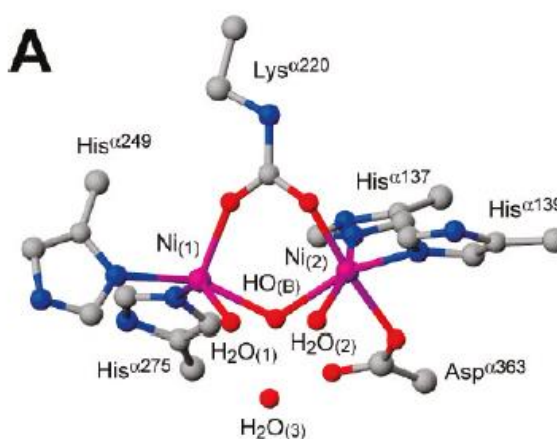
A aquisição de *H. pylori* ocorre por meio de uma fonte ambiental comum, sendo as principais fontes de infecção o contato com animais hospedeiros e a água não-potável.

3.4.1. MECANISMO

A hidrólise dos produtos de reação conduzida pela urease induz um aumento global do pH que tem implicações negativas tanto na saúde humana e animal, como na ecosfera.

O sítio ativo da urease (Figura 12) contém dois átomos níquel separados por 3,5 - 3,7 Å, ligados pelos átomos de oxigênio de um resíduo do aminoácido lisina carbamilada e ligado a duas histidinas (Kafarski e Talma, 2018). Este arranjo produz um íon Ni^{2+} penta-coordenado com uma geometria piramidal de base quadrada distorcida e um íon Ni^{2+} hexa-coordenado com uma geometria octaédrica distorcida (Kafarski e Talma, 2018).

Figura 12: Representação sítio ativo da enzima urease



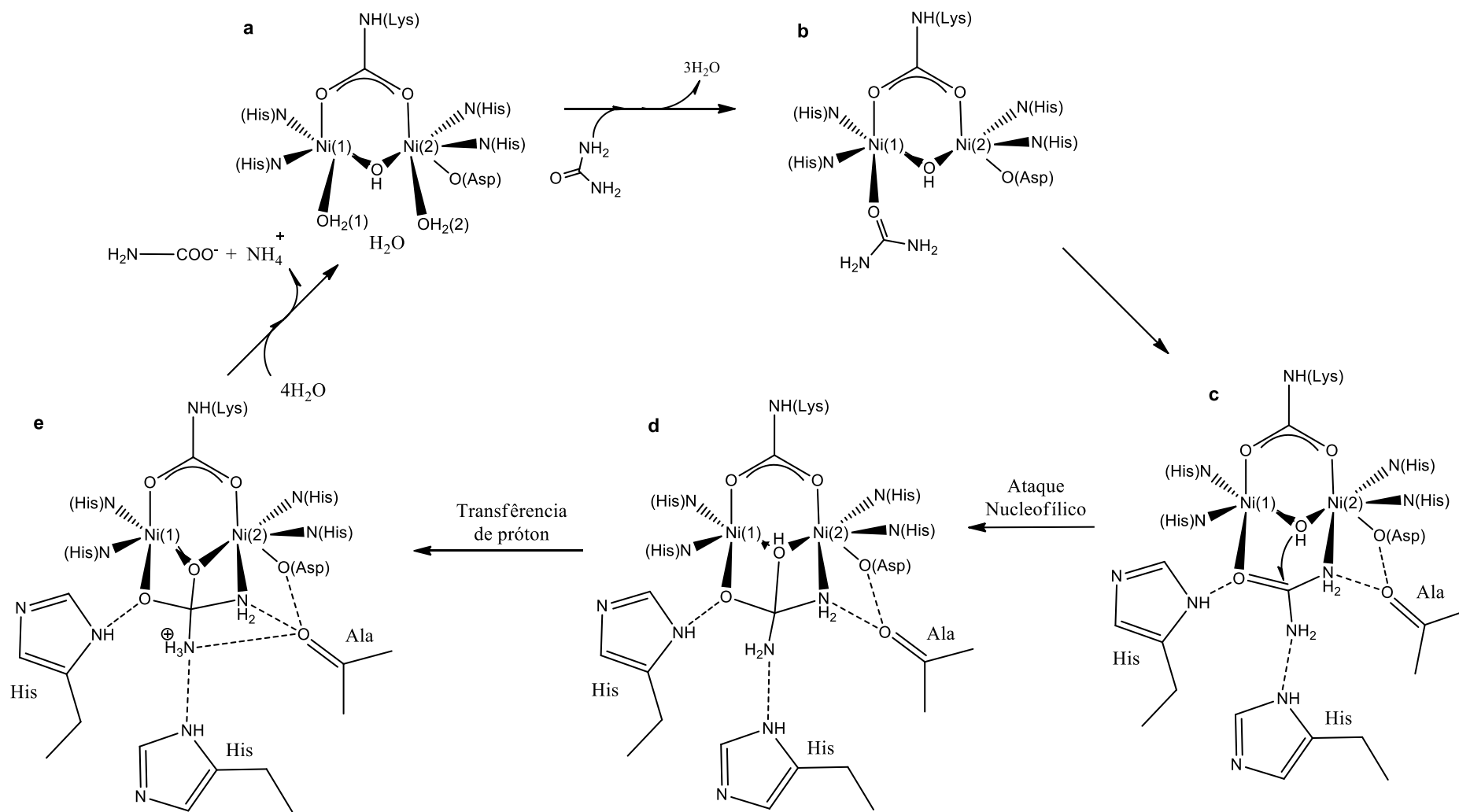
A molécula de água adicional faz parte de uma rede de ligação de hidrogênio completando um cluster tetraédrico de quatro moléculas de água nas proximidades dos íons de

Ni^{2+} , insinuando à existência de uma cavidade no sítio ativo para estabilizar o estado de transição tetraédrico (Benini *et al.*, 1999).

O mecanismo envolve um estado hidratado da enzima (Esquema 4a) que, na entrada de uréia evolui para dar origem a um intermediário inicial ligado ao substrato (Esquema 4b) ((Ciurli *et al.*, 1999)). A ureia liga-se ao Ni (1) usando o oxigênio da carbonila e desloca as moléculas de água (Esquema 4c), observa-se a coordenação da uréia ao Ni (2) pelo grupo NH_2 , estabilizado por uma rede de ligação de H (Musiani *et al.*, 2001). O átomo de carbono da ureia sofre um ataque nucleofílico pelo hidróxido em ponte entre os dois átomos de Ni (Esquema 4d). O grupo OH da ponte, agora parte de uma posição diamino (hidroxi) metanolato e, portanto, muito ácido, pode transferir o átomo de hidrogênio para o grupo NH_2 de ureia distal.

O resíduo de histidina estabiliza o grupo NH_3^+ (Esquema 4e). A ligação CN distal é quebrada e a amônia é liberada e o carbamato resultante se decompõe em NH_4 e bicarbonato. A liberação dos produtos permite que a água presente no meio reidrate o sítio ativo para produzir o estado nativo da enzima (Esquema 2a).

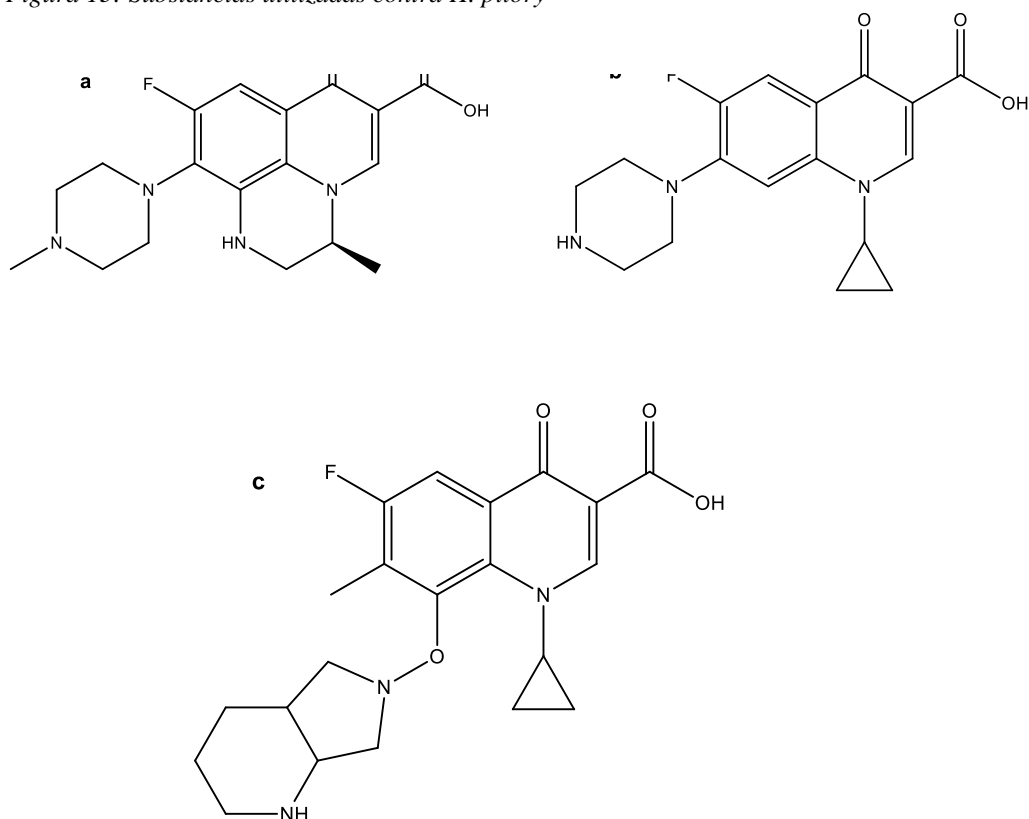
Esquema 4: Mecanismo da ação da enzima urease



3.4.2. INIBIDORES

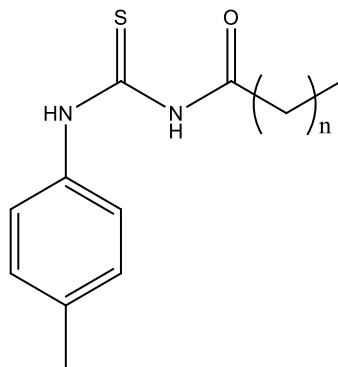
Atualmente o combate da *H. pilory*, é feito com o uso de antibiótico como Levofloxacin e Ciprofloxacina (Figura 13 a e b) (Abu-Sini *et al.*, 2017), (Abdullah *et al.*, 2016), e com seus análogos (Kathrotiya e Patel, 2013). Porém, recentemente, a moxifloxacina (Figura 13 c) tem sido usada para o revestimento de nanopartículas de prata e ouro e parece ser um inibidor excepcional da urease, mais potente que o próprio antibiótico (Nisar *et al.*, 2015).

Figura 13: Substâncias utilizadas contra *H. pilory*



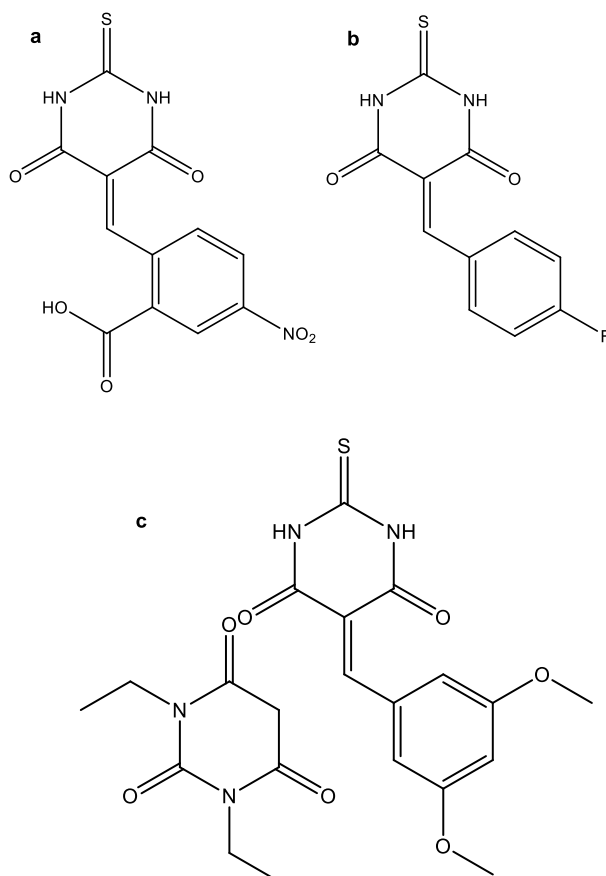
As ureases são inibidas por vários compostos. Os compostos contendo fragmento de ureia ou tioureia mostraram-se os melhores para inibição da enzima. Um bom exemplo é 1-(4-clorofenil) -3-palmitoiltioureia (Figura 14), o mais potente entre uma série de inibidores eficazes da urease presente no *Canavalia ensiformis* obtido recentemente (Saeed *et al.*, 2017). Esse composto, parece ser um inibidor não-competitivo e sua ligação determinada por modelagem molecular é diferente do esperado, uma vez que está ligada a uma distância bastante longa dos íons de níquel.

Figura 14: 1-(4-clorofenil)-3-palmitoiltiureia



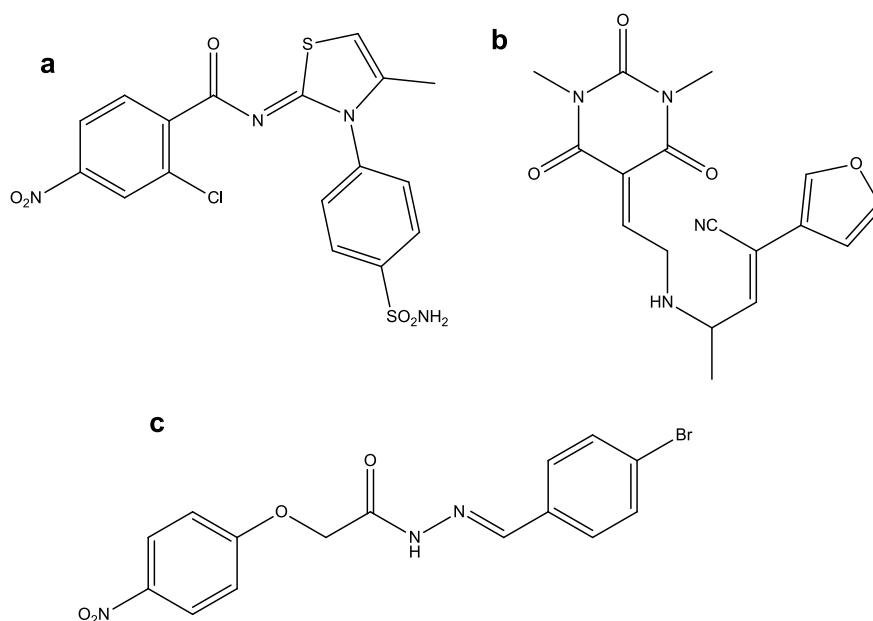
Os barbituratos e os tiobarbituratos também contêm fragmentos de ureia em suas estruturas (ver Fig. 3 para estruturas representativas: compostos 2, 3, 4 e 5) e são inibidores moderados, com constantes de inibição em micromolar (Rauf, Shahzad, *et al.*, 2015), (Khan *et al.*, 2011). Eles estão ligados por ureases de *C. ensiformis* e *S. pasteurii* de um modo análogo ao substrato com o fragmento de ureia ou tiourea sendo complexado por dois íons de níquel (II) (Barakat *et al.*, 2015), (Rahim *et al.*, 2016).

Figura 15: Estruturas representativas de barbituratos e os tiobarbituratos



Estruturas iminotiazolinas (composto a) (Saeed *et al.*, 2016), cianoacetamidas (composto b) (Rauf, Nazish, *et al.*, 2015) e hidrazonas (composto c) (Sheng *et al.*, 2015), possuindo fragmentos estruturais mimetizando a ureia, são mostrados na Figura 16. Eles pareciam, no entanto, ser inibidores fracos e moderados.

Figura 16: Estrutura iminotiazolina (a), cianoacetamidas (b) e hidrazonas (c)

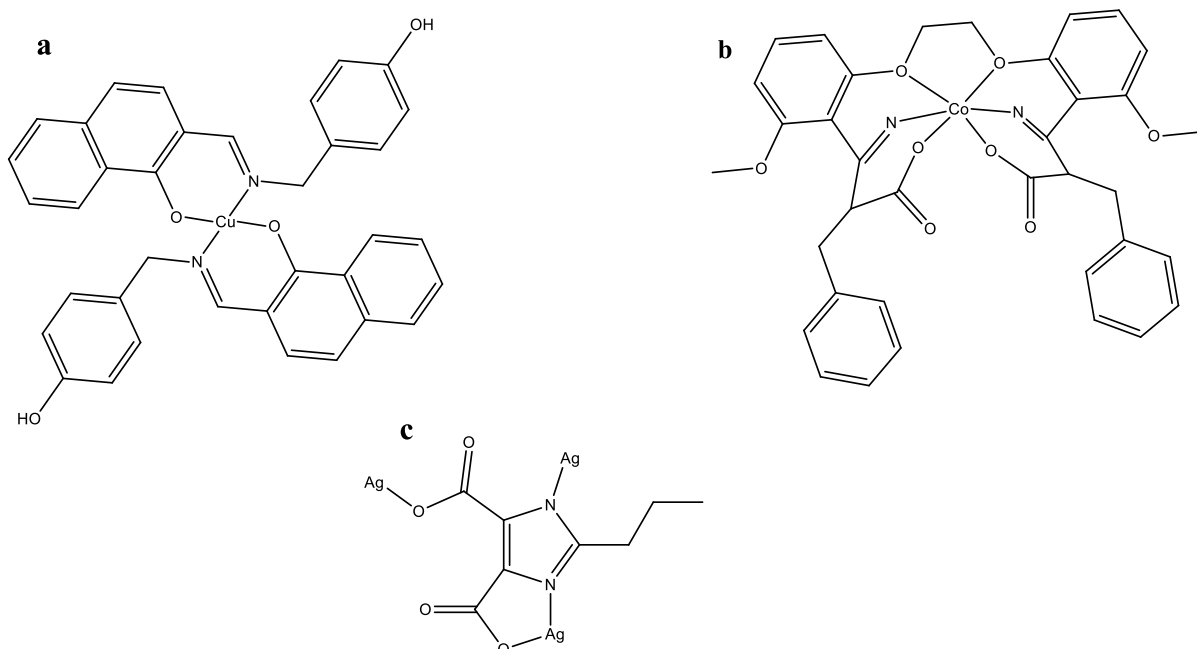


Complexos de moléculas orgânicas simples com íons metálicos são aplicados como inibidores de enzimas na premissa de que eles podem atuar através da substituição de um dos ligantes por cadeias laterais de aminoácidos específicos da enzima ou devido à capacidade dessas moléculas, relativamente simples, em complementar a estrutura dos sítios da enzima impedindo a entrada da ureia.

A complexação de íons cobre (II) e zinco (II) por bases de Schiff formadas entre análogos simples de aldeídos salicílicos e feniletilaminas resultou na formação de estruturas poliméricas (estas não são úteis como inibidoras) ou diméricas, nas quais duas moléculas de ligante estão ligadas ao átomo central de cobre (ver a estrutura representativa (a) na Figura 17) (Dong *et al.*, 2012). Esses, por sua vez, mostraram ser inibidores muito mais eficazes da urease da *C. ensiformis*. Complexos ternários simples de cobalto (II) com 1,2-bis (2-metoxi-6-formilfenoxi) etano (obtido por reação de vanilina com 1,2-dibromoetano) e fenilalanina,

triptofano (composto (b), Figura 17) ou metionina também são inibidores moderados da urease (Wang *et al.*, 2017).

Figura 17: Complexos de Cu^{2+} (a), Co^{2+} (b) e Ag^+ (c)



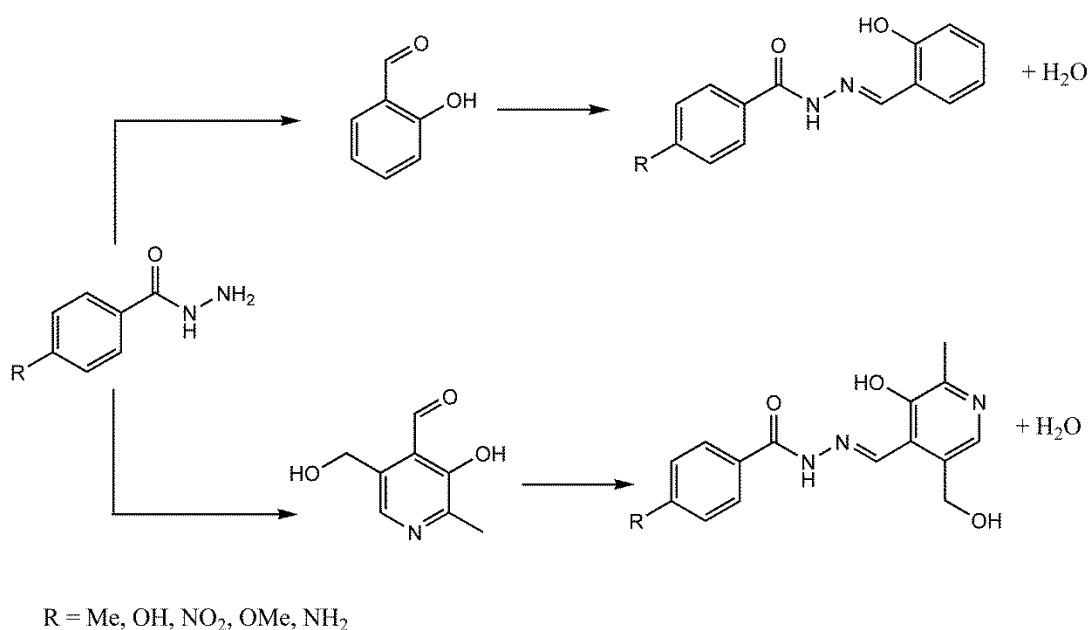
Uma estrutura bastante complexa é o quelato ternário composto de dois íons cobre (II) com quatro moléculas de ácido ((E) -3- (2,3-di-hidrobenzo [b] [1,4] dioxina-6-il) acrílico (simples derivado do ácido cinâmico) e duas moléculas de DMSO. Ele é um potente inibidor submicromolar da urease (Chen *et al.*, 2017).

Para a construção de várias estruturas supramoleculares, a prata como metal d10 é bastante usada devido à sua esfera de coordenação flexível e natureza fluida da interação entre prata e ligantes multifuncionais (Li *et al.*, 2014). Recentemente, complexos carboxilato de prata (I) baseados nos ácidos trans-cinâmicos substituídos, ácido 1,4-benzodioxano-6-carboxílico e ácido imidazol-4,5-dicarboxílico substituído com propilo (composto (c), Figura 17) são os candidatos promissores para inibidores da urease (Li *et al.*, 2015), (Li *et al.*, 2017).

4. MATERIAIS E MÉTODOS

1.1. ASPECTOS GERAIS

Os solventes: metanol, etanol, dimetilformamida e tetrahidrofurano utilizados nas sínteses dos ligantes e complexos e os demais reagentes comerciais: hidrazida benzoica, trietilamina, perclorato de cobre (II), foram usados sem tratamento prévio. As reações de síntese dos ligantes (Esquema 5) foram conduzidas sem controle de atmosfera inerte e os procedimentos de cristalização foram realizados através da lenta evaporação do solvente.



Para o teste da atividade inibitória dos complexos, os reagentes utilizados: fenol, nitroprussiato de sódio, sulfato de amônia, hidróxido de sódio, hipoclorito de sódio (10% de cloro) como reagentes de cor e uréia, foram usados sem tratamento prévio. Para a obtenção da enzima urease utilizou-se a técnica descrita por Eulálio *et al.*, 2016, com adaptações.

O procedimento experimental para determinação da atividade inibidora de urease seguiu o procedimento proposto por Weatherburn (1967).

4.1. PONTO DE FUSÃO

Os pontos de fusão de todos os compostos apresentados foram medidos em um aparelho digital MicroQuímica modelo MQAPEF-301 pertencente ao laboratório de Materiais Inorgânicos da Universidade Federal de Santa Maria. Os dados referentes aos pontos de fusão determinados seguem na seção 4.3.

4.2. ESPECTROMETRIA NO INFRAVERMELHO

A análise de espectroscopia no infravermelho dos ligantes e dos complexos realizou-se em um equipamento Bruker Vertex 70 que abrange uma janela espectral de 15-28000 cm^{-1} , localizado no departamento de química da Universidade Federal de Santa Maria.

4.3. ESPECTROSCOPIA ELETRÔNICA UV/VISÍVEL

Os espectros eletrônicos nas regiões do ultravioleta e do visível foram obtidos em um espectrofotômetro UV-Vis 1650-PC Shimadzu, em solução de DMF, localizado no Departamento de Química da Universidade Federal de Santa Maria.

4.4. ESPECTROSCOPIA DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR

Os espectros de RMN ^1H foram obtidos em espectrômetros Bruker DPX-400, à frequência de 400 MHz. Os equipamentos pertencem ao Laboratório de Ressonância Magnética Nuclear da Universidade Federal de Santa Maria. Os deslocamentos químicos (δ) estão relacionados em parte por milhão (ppm), em relação ao pico residual de tetrametilsilano (TMS), utilizado como padrão interno para os espectros de prótons e DMSO, colocando-se entre parênteses a multiplicidade (**s** = singlete, **d** = dubleto, **t** = tripleto, **quart** = quarteto, **quint** = quinteto, **sex** = sexteto, **m** = multiplete), o número de hidrogênios deduzido da integral relativa e a constante de acoplamento (J) em Hertz (Hz).

4.5. DIFRAÇÃO DE RAIOS X

A coleta de dados foi realizada por um difratômetro Bruker D8 Venture Photon 100 equipado com um tubo de raios X (Mo $K\alpha = 0,71073$) de alta luminosidade (Incoatec $I\mu\text{S}$). As

medidas foram efetuadas a baixa temperatura utilizando-se uma unidade Cryostream 800 da Oxford Cryosystems.

Todas as estruturas foram solucionadas empregando-se métodos diretos através do programa SHELXS-97. Os refinamentos realizaram-se com o pacote de programas SHELXL-97 através do método de matriz completa/mínimos quadrados dos fatores estruturais F_2 , com os parâmetros de deslocamento térmico anisotrópico para todos os átomos não hidrogenóides. Os átomos não hidrogenóides localizaram-se através de sucessivas diferenças de Fourier e refinamentos com parâmetros anisotrópicos. Já os átomos de hidrogênio refinaram-se isotropicamente na forma de grupos vinculados geometricamente aos respectivos átomos não hidrogenóides. As projeções gráficas das estruturas cristalinas foram executadas através dos programas ORTEP e DIAMOND.

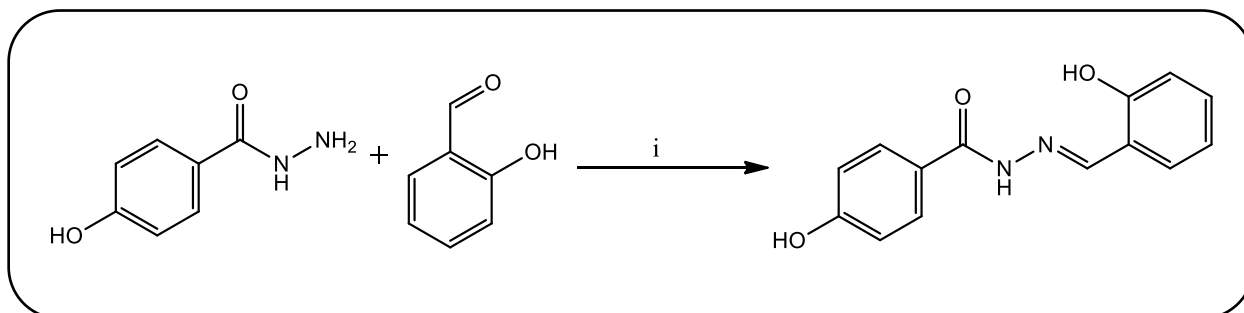
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1. SÍNTESE DOS LIGANTES

Os ligantes foram sintetizados utilizando uma proporção estequiométrica 1:1 da hidrazida benzoica substituída com o respectivo aldeído (aldeído salicílico e piridoxal). Na solução reacional foram utilizados como solvente o metanol, etanol e dimetilformamida, sob temperatura de 50 °C e agitação constante, variando o tempo reacional entre 2 e 6 horas. Abaixo estão descritas as condições reacionais para a obtenção de cada ligante.

Ligante 1: 4-Hidróxido (2- hidroxibenzilideno) hidrazida.

Esquema 1: Síntese do ligante, (i) = MeOH, sob agitação e refluxo por três horas.



Sólido amarelo, estável ao ar; decomposição em 172°C

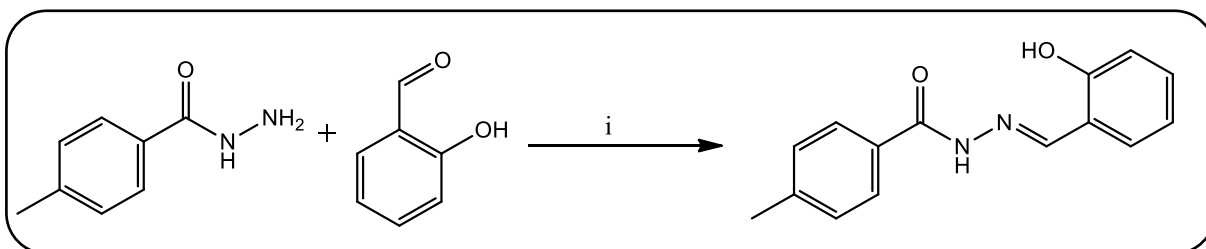
UV/VIS $\lambda_{\text{máx.}}$: 331 nm; ϵ : 8.694 M⁻¹.cm⁻¹ (DMF [] 1,4584x10⁻⁵)

Principais bandas verificadas no infravermelho (Pastilhas de KBr, cm^{-1}): 3442,41 [m, $\nu(\text{O-H})_{\text{álcool}}$]; 1610,48[s, $\delta(\text{C-N})_{\text{imina}}$].

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) 400 MHz: 6,91-7,86 m {8H} $\text{CH}_{\text{(aromático)}}$; 8,1 {1H} $\text{CH}_{\text{(imina)}}$.

Ligante 2: 4-Metil (2-hidroxibenzilideno) hidrazida

Esquema 2: Síntese do ligante, (i) = MeOH, sob agitação e refluxo por três horas.



Sólido amarelo, estável ao ar; decomposição em 172°C ,

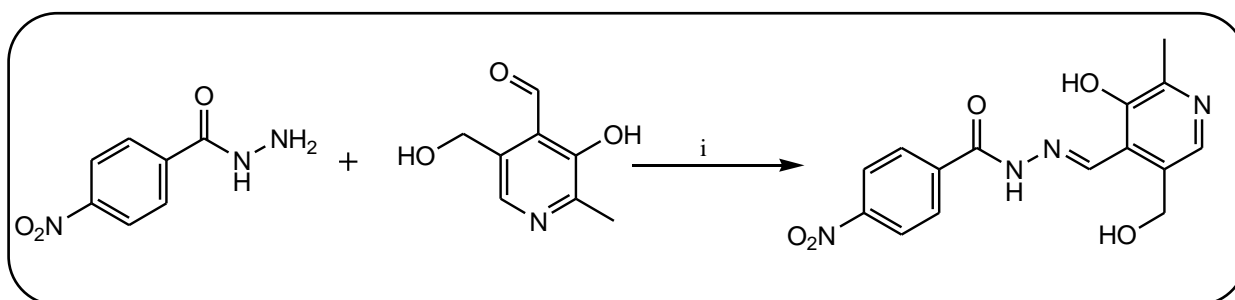
UV/VIS $\lambda_{\text{máx.}}$: 306 nm; ϵ : $9.875 \text{ M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$ (DMSO [] $4,24395 \times 10^{-05}$)

Principais bandas verificadas no infravermelho: 1610 [s, $\delta(\text{C-N})_{\text{imina}}$].

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) 400 MHz: 7,39 – 8,14m {6H} $\text{CH}_{\text{(aromático)}}$; 9,0m {1H} $\text{CH}_{\text{(imina)}}$.

Ligantes 3: 4-Nitro (3-Hidroxi-5(hidroxi metil)-2-metil-4-piridieno) hidrazida.

Esquema 3: Síntese do ligante, (i) = MeOH, sob agitação e refluxo por duas horas.



Óleo amarelo; estável ao ar; decomposição em 182°C

UV/VIS $\lambda_{\text{máx.}}$: 363 nm; ϵ : $6.5421 \text{ M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$ (DMF [] $1,8692 \times 10^{-5}$).

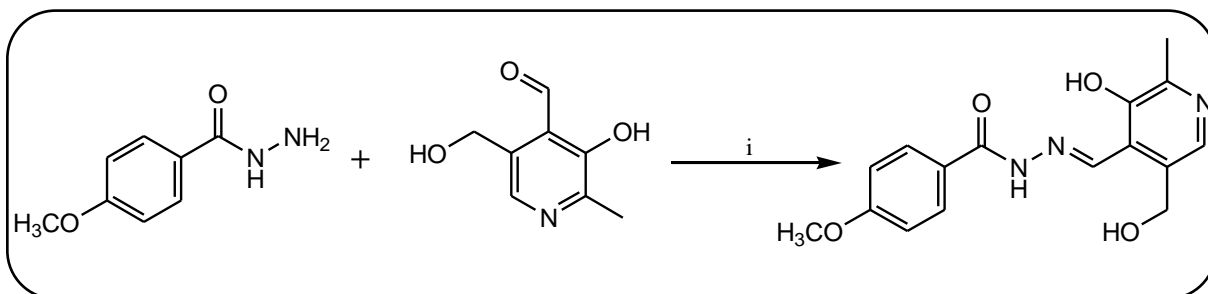
Principais bandas verificadas no infravermelho (Pastilhas de KBr, cm^{-1}): 3444,19 [m, $\nu(\text{O-H})_{\text{álcool}}$]; 1609,41 [s, $\delta(\text{C-N})_{\text{imina}}$].

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) 400 MHz: 2,93 s {3H} CH_3 ; 4,11 s {1H} CH_2 ; 6,04 – 6,41 m {5H}

$\text{CH}_{\text{(aromático)}}$; 7,34 s {1H} $\text{CH}_{\text{(imina)}}$; 11,10 s {1H} $\text{NH}_{\text{(hidrazida)}}$.

Ligante 4: 4-Metóxi (3-Hidroxi-5(hidroximetil)-2-metil-4-piridieno) hidrazida.

Esquema 4: Síntese do ligante, (i) = MeOH, sob agitação e refluxo por uma hora.



Sólido amarelo; estável ao ar; decomposição em 173°C.

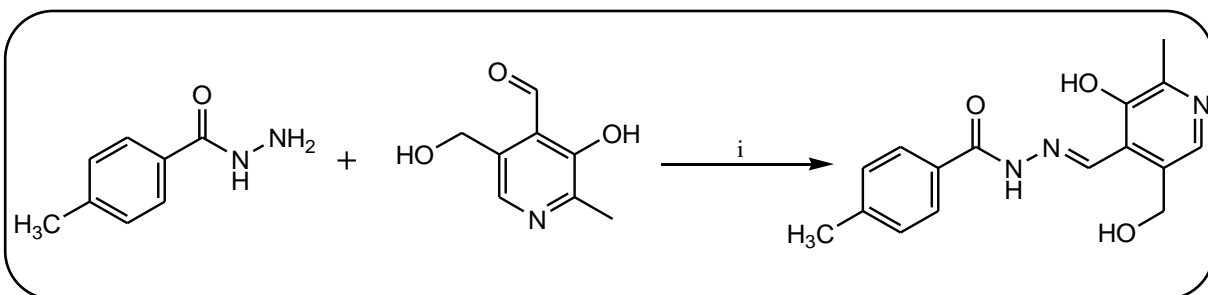
UV/VIS $\lambda_{\text{máx.}}$: 331 nm; ϵ : 3.8567 M⁻¹.cm⁻¹ (DMF [] 1,524x10⁻⁵).

Principais bandas verificadas no infravermelho (Pastilhas de KBr, cm⁻¹): 3412,23 [m, $\nu(\text{O-H})_{\text{álcool}}$]; 1610,22[s, $\delta(\text{C-N})_{\text{imina}}$].

¹H-RMN (DMSO-d₆) 400 MHz: 2,93 s {3H} CH₃; 4,34 s {2H} CH₂; 6,04 – 6,41 m {5H} CH_(aromático); 7,74 s {1H} CH_(imina); 10,53 s {1H} NH_(hidrazida); 11,10 s {1H} OH_(primário).

Ligante 5: 4 – Metil (3-Hidroxi-5(hidroximetil)-2-metil-4-piridieno) hidrazida

Esquema 5: Síntese do ligante, (i) = MeOH, sob agitação e refluxo por três horas.



Sólido amarelo, estável ao ar; decomposição em 172°C

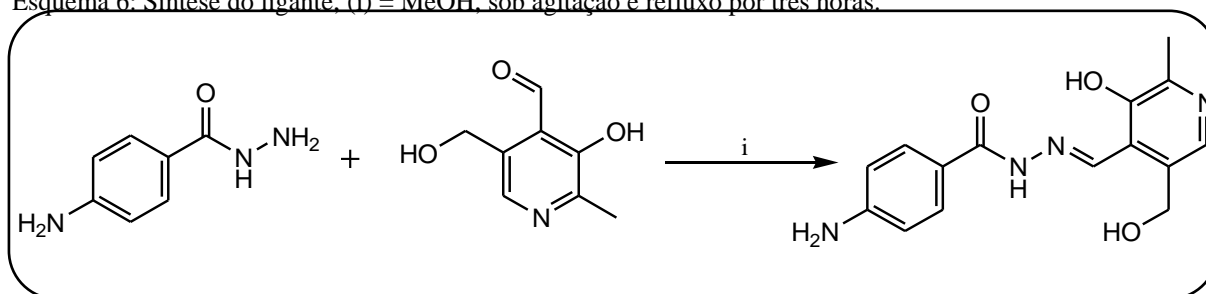
UV/VIS $\lambda_{\text{máx.}}$: 310 nm; ϵ : 8.694 M⁻¹.cm⁻¹ (DMSO [] 2,48245x10⁻⁰⁵)

Principais bandas verificadas no infravermelho: 3442,41 [m, $\nu(\text{O-H})_{\text{álcool}}$]; 1610,48[s, $\delta(\text{C-N})_{\text{imina}}$].

¹H-RMN (DMSO-d₆) 400 MHz: 4,75m {3H} CH₃; 9{1H} CH_(imina).

Ligante 6: 4-Amino (3-Hidroxi-5(hidroximetil)-2-metil-4-piridieno) hidrazida.

Esquema 6: Síntese do ligante. (i) = MeOH, sob agitação e refluxo por três horas.



Sólido laranja cristalino; estável ao ar; decomposição em 159°C

UV/VIS $\lambda_{\text{máx.}}$: 322 nm; ϵ : 8.5421 M⁻¹.cm⁻¹ (DMF [] 2,7534x10⁻⁵).

Principais bandas verificadas no infravermelho (Pastilhas de KBr, cm⁻¹): 3444,19 [m, $\nu(\text{O-H})_{\text{álcool}}$]; 1609,41 [s, $\delta(\text{C-N})_{\text{imina}}$].

¹H-RMN (DMSO-d₆) 400 MHz: 2,63 s {3H} CH₃; 4,78 s {2H} CH₂; 7,51-8,22 m {5H} CH_(aromático); 9,14 {1H} CH_(imina), 13,13 s {1H} NH_(hidrazida).

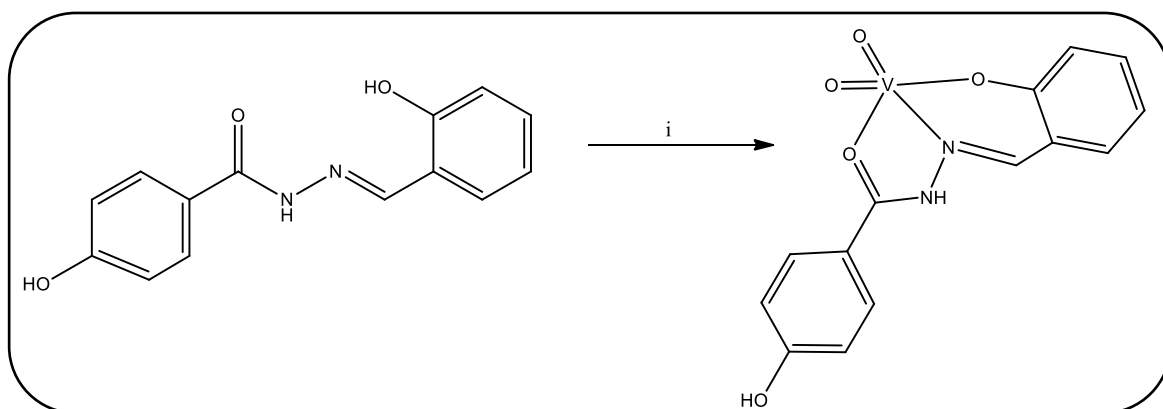
5.2. SÍNTESE DOS COMPLEXOS C1-C6

Complexo C1

Para a síntese dos compostos C1 adicionou-se em um balão de 50 mL, 1 equivalente de L1 previamente disperso em 10 mL de metanol para 1 equivalente de uma solução de VO(acac)₂ dissolvidos em 5 mL de metanol. Após, acrescentou-se 20 μl de trietilamina. A solução resultante permaneceu sob agitação, a uma temperatura de 60°C por 90 minutos.

Ao final da reação reduziu-se o volume de solvente à metade, arrefeceu-se à temperatura ambiente e transferiu-se para um frasco onde deixou-se para a evaporação do solvente em atmosfera aberta e sem controle de temperatura. Obteve-se monocristais apropriados para difração de raios X após 24 horas.

Esquema 7: Síntese do complexo C1, (i) = MeOH, sob agitação e refluxo por uma hora



Temperatura de fusão: decompõe em 97° C.

UV/VIS $\lambda_{\text{máx.}}$: 327 nm; ϵ : 35997 M⁻¹.cm⁻¹ (DMSO [] 2,34211x10⁻⁰⁵).

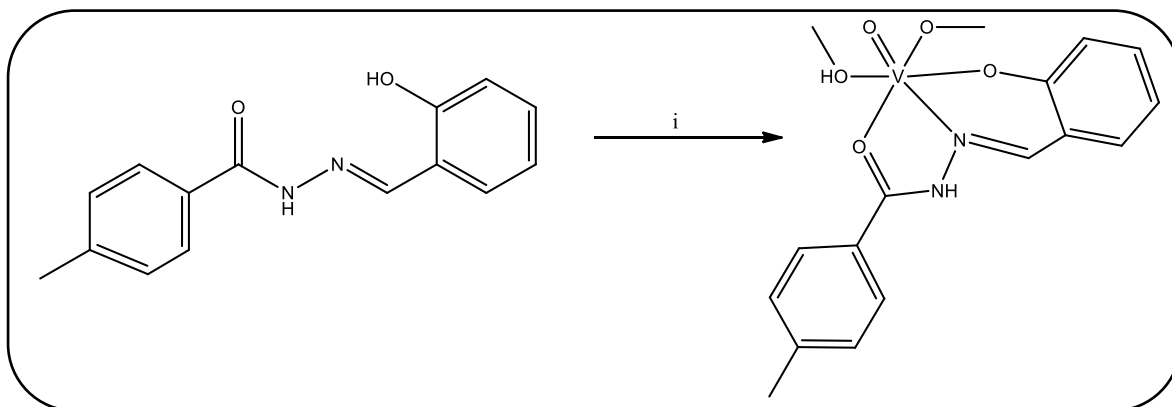
Principais bandas verificadas no infravermelho (Pastilhas de KBr, cm⁻¹): 3103 [m, $\nu(\text{O-H})_{\text{álcool}}$]; 1601 [s, $\delta(\text{C-N})_{\text{imina}}$].

Complexo C2

Para a síntese dos compostos C2 adicionou-se em um balão de 50 mL, 1 equivalente de L2 previamente disperso em 10 mL de metanol para 1 equivalente de uma solução de VO(acac)₂ dissolvidos em 5 mL de metanol. Após, acrescentou-se 20 μl de trietilamina. A solução resultante permaneceu sob agitação, a uma temperatura de 60°C por 90 minutos.

Ao final da reação reduziu-se o volume de solvente à metade, arrefeceu-se à temperatura ambiente e transferiu-se para um frasco onde deixou-se para a evaporação do solvente em atmosfera aberta e sem controle de temperatura. Obteve-se monocristais apropriados para difração de raios X após 48 horas.

Esquema 8: Síntese do complexo C2, (i) = MeOH, sob agitação e refluxo por uma hora



Temperatura de fusão: decompõe em 183° C.

UV/VIS $\lambda_{\text{máx.}}$: 306 nm; ϵ : 12363 M⁻¹.cm⁻¹ (DMSO [] 1,68349x10⁻⁵).

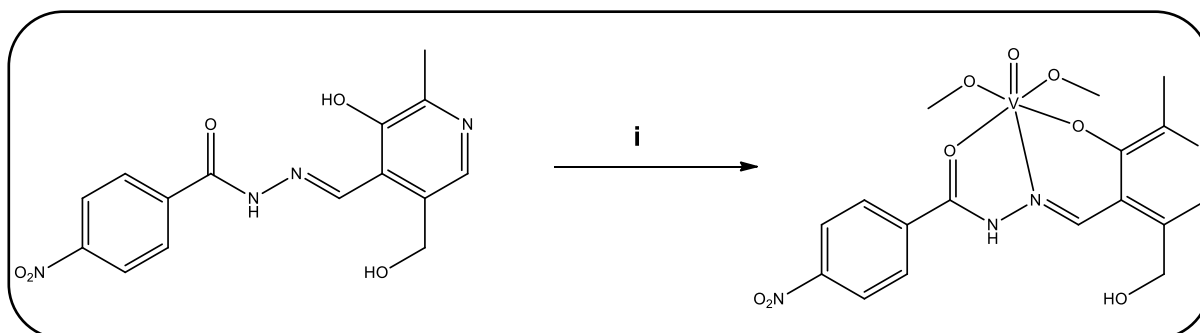
Principais bandas verificadas no infravermelho: 1610 [s, $\delta(\text{C-N})_{\text{imina}}$].

Complexo C3

Para a síntese dos compostos **C3** adicionou-se em um balão de 50 mL, 1 equivalente de L3 previamente disperso em 10 mL de metanol para 1 equivalente de uma solução de VO(acac)₂ dissolvidos em 5 mL de metanol. Após, acrescentou-se 20 μl de trietilamina. A solução resultante permaneceu sob agitação, a uma temperatura de 60°C por 90 minutos.

Ao final da reação reduziu-se o volume de solvente à metade, arrefeceu-se à temperatura ambiente e transferiu-se para um frasco onde deixou-se para a evaporação do solvente em atmosfera aberta e sem controle de temperatura. Obteve-se monocristais apropriados para difração de raios X após 48 horas.

Esquema 9: Síntese do complexo C3, (i) = MeOH, sob agitação e refluxo por uma hora.



Temperatura de fusão: decompõe em 203° C.

UV/VIS $\lambda_{\text{máx.}}$: 306 nm; ϵ : 16691 M⁻¹.cm⁻¹ (DMSO [] 4,81157x10⁻⁵).

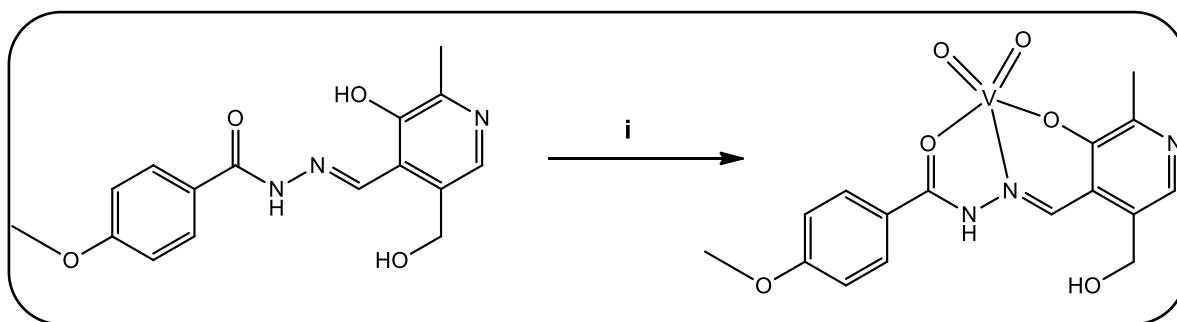
Principais bandas verificadas no infravermelho: 3392 [m, $\nu(\text{O-H})_{\text{álcool}}$]; 1585 [s, $\delta(\text{C-N})_{\text{imina}}$].

Complexo C4

Para a síntese dos compostos **C4** adicionou-se em um balão de 50 mL, 1 equivalente de L4 previamente disperso em 10 mL de metanol para 1 equivalente de uma solução de VO(acac)₂ dissolvidos em 5 mL de metanol. Após, acrescentou-se 20 μl de trietilamina. A solução resultante permaneceu sob agitação, a uma temperatura de 60°C por 90 minutos.

Ao final da reação reduziu-se o volume de solvente à metade, arrefeceu-se à temperatura ambiente e transferiu-se para um frasco onde deixou-se para a evaporação do solvente em atmosfera aberta e sem controle de temperatura. Obteve-se monocristais apropriados para difração de raios X após 24 horas.

Esquema 10: Síntese do complexo C4, (i) = MeOH, sob agitação e refluxo por uma hora.



Temperatura de fusão: decompõe em 207° C.

UV/VIS $\lambda_{\text{máx.}}$: 344 nm; ϵ : 2487 M⁻¹.cm⁻¹ (DMSO [] 1,69824x10⁻⁴).

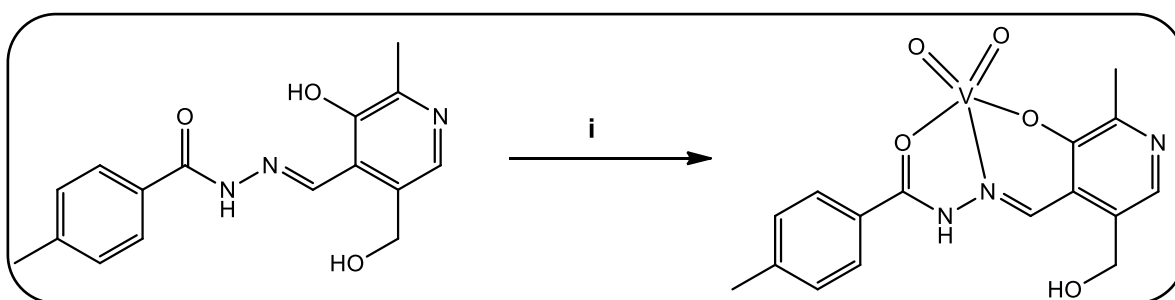
Principais bandas verificadas no infravermelho: 3383 [m, ν (O-H)_{álcool}]; 1606 [s, δ (C-N)_{imina}].

Complexo C5

Para a síntese dos compostos **C5** adicionou-se em um balão de 50 mL, 1 equivalente de L5 previamente disperso em 10 mL de metanol para 1 equivalente de uma solução de VO(acac)₂ dissolvidos em 5 mL de metanol. Após, acrescentou-se 20 μ l de trietilamina. A solução resultante permaneceu sob agitação, a uma temperatura de 60°C por 90 minutos.

Ao final da reação reduziu-se o volume de solvente à metade, arrefeceu-se à temperatura ambiente e transferiu-se para um frasco onde deixou-se para a evaporação do solvente em atmosfera aberta e sem controle de temperatura. Obteve-se monocristais apropriados para difração de raios X após 96 horas.

Esquema 5: Síntese do complexo C5, (i) = MeOH, sob agitação e refluxo por uma hora.



Temperatura de fusão: decompõe em 201° C.

UV/VIS $\lambda_{\text{máx.}}$: 428 nm; ϵ : 13782 M⁻¹.cm⁻¹ (DMSO [] 4,18768x10⁻⁵).

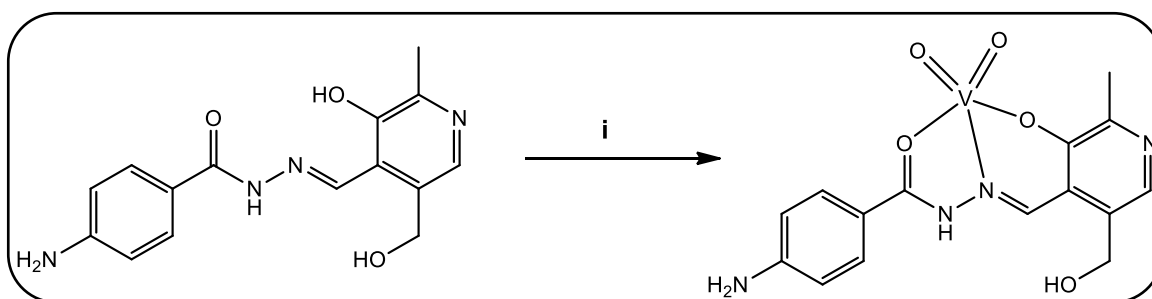
Principais bandas verificadas no infravermelho: 3363 [m, ν (O-H)_{álcool}]; 1596 [s, δ (C-N)_{imina}].

Complexo C6

Para a síntese dos compostos **C6** adicionou-se em um balão de 50 mL, 1 equivalente de L6 previamente disperso em 10 mL de metanol para 1 equivalente de uma solução de VO(acac)₂ dissolvidos em 5 mL de metanol. Após, acrescentou-se 20 µl de trietilamina. A solução resultante permaneceu sob agitação, a uma temperatura de 60°C por 90 minutos.

Ao final da reação reduziu-se o volume de solvente à metade, arrefeceu-se à temperatura ambiente e transferiu-se para um frasco onde deixou-se para a evaporação do solvente em atmosfera aberta e sem controle de temperatura. Obteve-se monocristais apropriados para difração de raios X após 48 horas.

Esquema 6: Síntese do complexo C6, (i) = MeOH, sob agitação e refluxo por uma hora.



Temperatura de fusão: decompõe em 183° C.

UV/VIS $\lambda_{\text{máx.}}$: 440 nm; ϵ : 25074 M⁻¹.cm⁻¹ (DMF [] 3,07637x10⁻⁵).

Principais bandas verificadas no infravermelho: 3406 [m, ν (O-H)_{álcool}]; 1602 [s, δ (C-N)_{imina}].

5.3. RESULTADOS CRISTALOGRÁFICOS

Nessa seção serão apresentadas discussões sobre os comprimentos e ângulos das ligações dos complexos obtidos, bem como a geometria de cada centro metálico, número de oxidação e coordenação. Para um melhor entendimento os complexos foram agrupados em dois grupos separados pelo tipo de aldeído utilizado.

Complexo C1 e complexo C2.

As figuras 18 e 19 mostram uma representação ORTEP dos complexos C1 e C2 respectivamente.

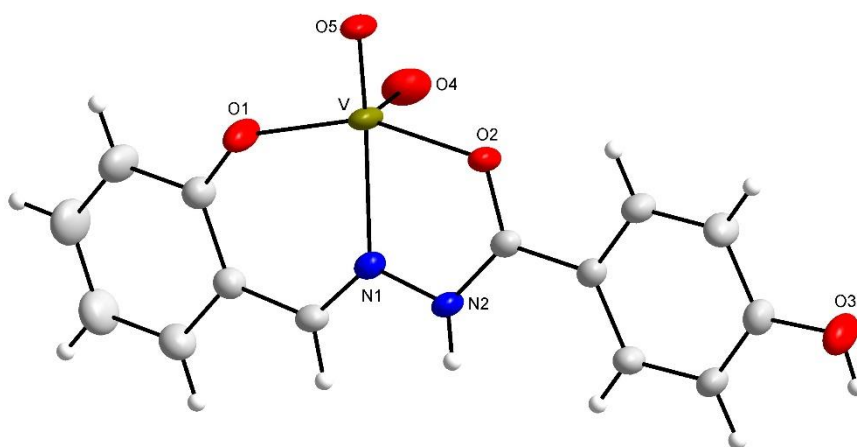


Figura 18: Projeção da estrutura molecular do complexo C1. Elipsóides térmicos com nível de probabilidade de 50%.

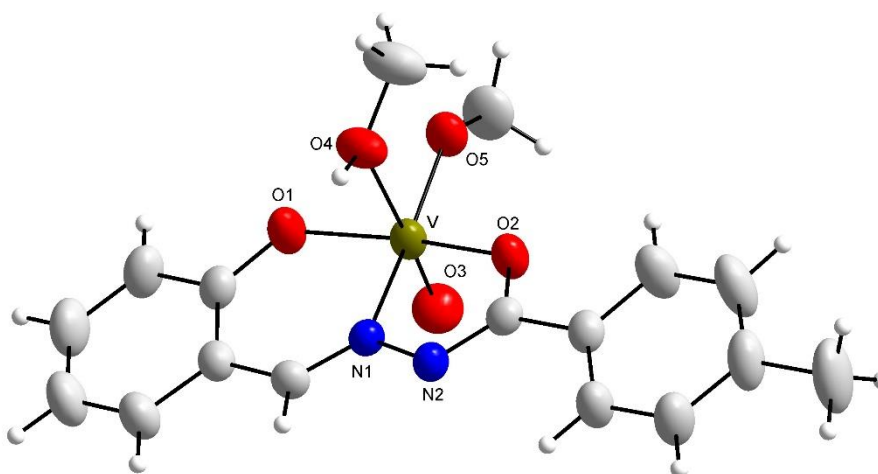


Figura 19: Projeção da estrutura molecular do complexo C2. Elipsóides térmicos com nível de probabilidade de 50%.

Na tabela 1 estão descritos os comprimentos de ligações desses complexos.

Tabela 1: Comprimento de ligação dos complexos C1 e C2.

Ligação	C1	C2	Referência
V-O1	1.6166(15)	1,5827(16)	1,611(2) (Shi <i>et al.</i> , 2019)
V-O (aldeído)	1.8680(12)	1,8407(14)	1,904(2)
V-O (carboxila)	1.9974(11)	1,9401(13)	1,9732(19)
V1 -O2	1.6561(12)	•	1,611(2) (Shi <i>et al.</i> , 2019)
V-N (imina)	2.1514(13)	2,1248(15)	2,141(2)
V-O (metanol, protonado)	•	2,3915(15)	2,09 (Nachtigall <i>et al.</i> , 2017)
V-O (metanol)	•	1,7722(13)	1,76 (Chatterjee <i>et al.</i> , 2011)

- Não apresentou tal ligação.

Complexos C3, C4, C5 e C6.

As figuras 20-23 mostram uma representação ORTEP dos complexos C3, C4, C5 e C6 respectivamente.

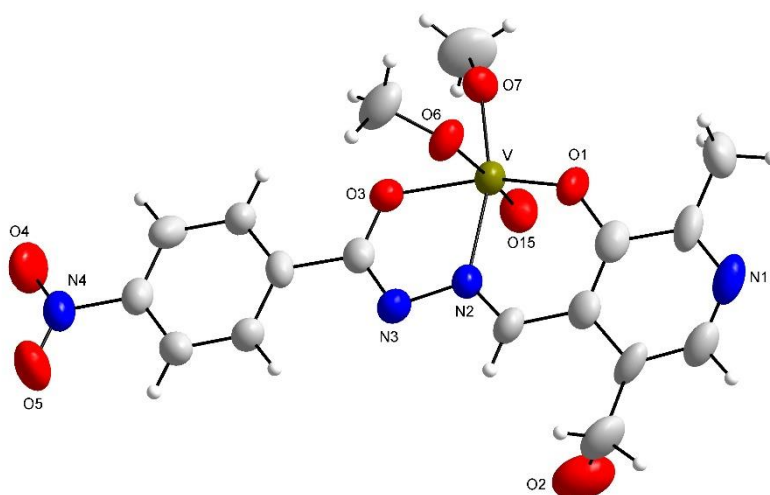


Figura 20: Projeção da estrutura molecular do complexo C3. Elipsóides térmicos com nível de probabilidade de 50%.

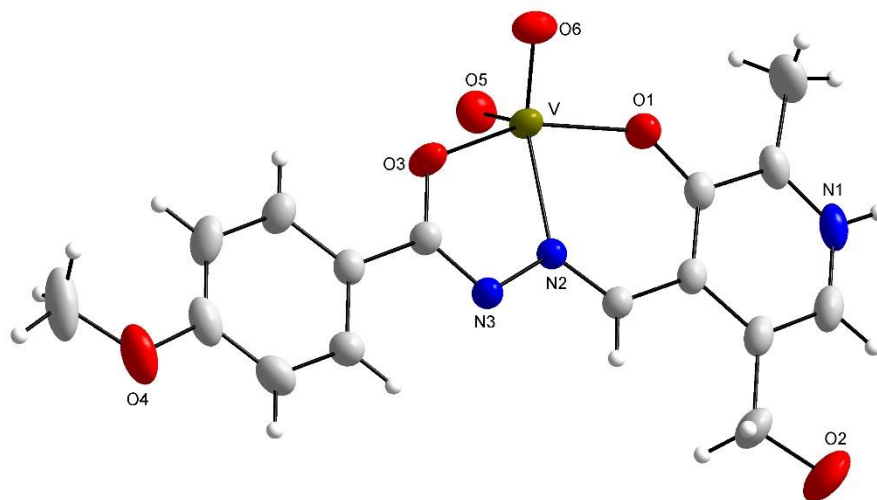


Figura 21: Projeção da estrutura molecular do complexo C4. Elipsóides térmicos com nível de probabilidade de 50%.

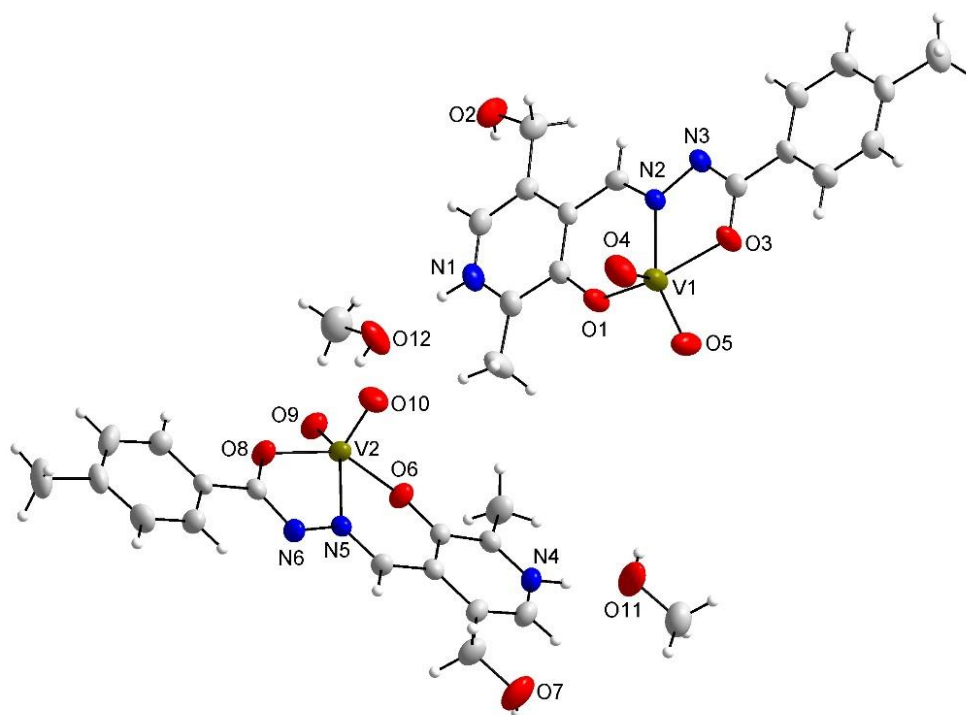


Figura 22: Projeção da estrutura molecular do complexo C5. Elipsóides térmicos com nível de probabilidade de 50%.

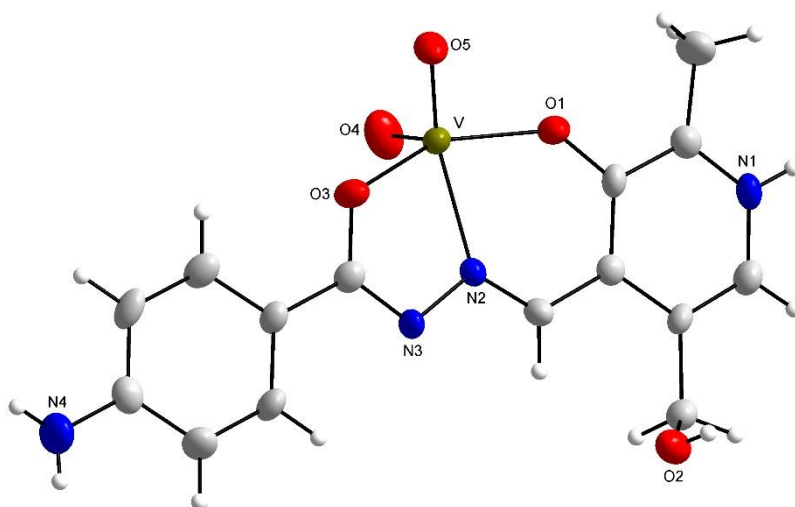


Figura 23: Projeção da estrutura molecular do complexo C6. Elipsóides térmicos com nível de probabilidade de 50%.

Na tabela 2 estão descritos os comprimentos de ligações desses complexos.

Tabela 2: Comprimento de ligação dos complexos C3, C4, C5 e C6.

Ligações	C3	C4	C5	C6	Referência
V-O1	1.587(6)	1,6063(19)	1.613(3)	1,598(3)	1,611(2) (Shi <i>et al.</i> , 2019)
V-O2	•	1,6462(18)	1.625(2)	1,643(3)	1,644(2)
V-O (aldeído)	1.844(5)	1,9216(18)	1.923(2)	1,917(2)	1,904(2)
V-O (carboxila)	1.959(7)	1,9678(17)	1.959(2)	1,951(3)	1,9732(19)
V-O (metanol)	1.767(5)	•	•	•	•
V-O (metanol)	2.283(6)	•	•	•	•
V-N (imina)	2.112(7)	2,1506(18)	2.156(3)	2,158(3)	2,141(2)

- Não apresentou tal ligação.

Todas as distâncias de ligação estão de acordo com a literatura, não apresentando qualquer desconformidade.

A tabela 3 mostra o número de oxidação e geometria dos complexos C1, C2, C3, C4, C5 e C6.

Tabela 3: Número de oxidação e geometria dos complexos.

Propriedade	Complexo C1	Complexo C2	Complexo C3	Complexo C4	Complexo C5	Complexo C6
Número de oxidação	5	4	5	5	5	5
Geometria	Bipirâmide trigonal	Octaédrica	Octaédrica	Octaédrica	Octaédrica	Octaédrica

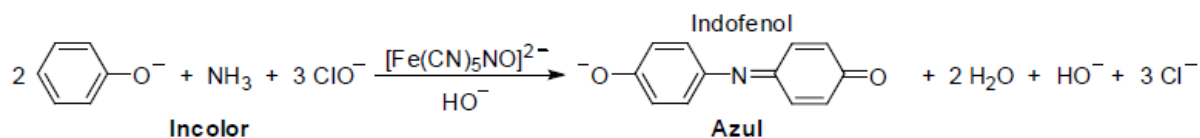
5.4. AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE INIBITÓRIA

Inicialmente foram preparados ensaios para a avaliação da atividade da urease da *Canavalia ensiformis* na transformação de ureia em amônia.

Os testes de inibição da urease foram realizados utilizando o método indofenol (WEATHERBURN, 1967). Cada composto à concentração final de 100 mM foi incubada em um meio de reação tamponado com 20 mM de tampão fosfato (pH 7,4), 10 mM de ureia e 100 mL de extrato de *Canavalia*. As reações foram mantidas a 37 °C por 30 minutos, seguido da adição de 100 mL de solução de fenol com nitroprussiato de sódio (NPS) e 100 mL de uma solução de NaOH e NaOCl para interromper a atividade enzimática. Em seguida, as reações foram novamente incubadas a 37 °C por 1 hora antes do mensuramento da absorbância do meio a 630 nm para determinação da quantidade de amônio (NH₄⁺) formado. Cloreto de mercúrio foi utilizado como referência para inibidor de urease. A inibição de urease foi determinada em função da porcentagem de NH₄⁺ formado nas reações contendo as benzoiltioureias em relação à atividade total da urease nas reações desprovidas de inibidores.

Os testes de inibição de urease de *Canavalia ensiformis* foram realizados conforme metodologia descrita por Khan et al. (2014), com algumas modificações. Neste ensaio, a amônia liberada foi monitorada e quantificada utilizando o método indofenol (inicialmente descrito por WEATHERBURN, 1967). Este método baseia-se na quantificação do produto de cor azul (indofenol), formado pela reação da amônia com fenol e hipoclorito de sódio, sob catálise de nitroprussiato de sódio (Esquema 18). A absorbância da solução, detectada em 630 nm, fornece de forma indireta a quantidade de amônia formada e a porcentagem de inibição da enzima.

Esquema 7: Reação de formação de indofenol pela reação do fenol com amônia, hipoclorito



Infelizmente, não houve resultados conclusivos, pois as amostras controle não converteram ureia em amônia, impossibilitando a mensuração da cor do indofenol. Além disso, os complexos de vanádio apresentaram intensa coloração alterando os resultados de absorção.

6. CONCLUSÕES

Observando os objetivos traçados para esse trabalho, os resultados obtidos de síntese e caracterização, e ainda dos testes de atividade realizados até o presente momento:

- 1- Foi possível sintetizar os ligantes derivados de hidrazidas benzoicas e dois diferentes aldeídos, e caracterizados por RMN H^1 , UV-Vis, IV .
- 2- Apartir dos ligantes sintetizados obtiveram-se seis novos complexos com centros metálicos vanádio que foram caracterizados por difração de raios X em monocristal, IV, UV-Vis.
- 3- A ação inibitória da enzima urease não foi determinada pelas dificuldades de extração da enzima urease da *Canavalia ensiformis* e sua expressão.

6.1. PERSPECTIVAS

Realização de novos ligantes contendo diferentes substituintes derivados das hidrazidas benzoicas e condensação com novos aldeídos. Além da complexação com outros centros metálicos como níquel, manganês, cobalto...

Aperfeiçoar a técnica de extração da enzima urease da *Canavalia ensiformis* para a realização de ensaios que avaliem a atividade inibitória dos complexos de vanádio desse trabalho.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABDEL-AAL, M. T.; EL-SAYED, W. A.; EL-ASHRY, E. S. H. Synthesis and antiviral evaluation of some sugar arylglycinoylhydrazones and their oxadiazoline derivatives. **Archiv der Pharmazie**, v. 339, n. 12, p. 656–663, dez. 2006.
- ABDULLAH, M. A. A. *et al.* Fluoroquinolones as Urease Inhibitors : Anti- *Proteus mirabilis* Activity and Molecular Docking Studies. **American Journal of Microbiological Research**, v. 4, n. 3, p. 81–84, 2016.
- ABU-SINI, M. *et al.* Synthesis of 1,2,3-triazolo[4,5-h]quinolone derivatives with novel anti-microbial properties against metronidazole resistant *Helicobacter pylori*. **Molecules**, v. 22, n. 5, p. 841, 20 maio 2017.
- ACQUAYE, J. H. K. A.; RICHARDSON, M. F. Palladium and platinum complexes with vitamin B6 compounds. **Inorganica Chimica Acta**, v. 201, n. 1, p. 101–107, 1 nov. 1992.
- ANICETO, C.; FATIBELLO-FILHO, O. Determinação espectrofotométrica por injeção em fluxo de paracetamol (acetaminofeno) em formulações farmacêuticas. **Química Nova**, v. 25, n. 3, p. 387–391, 2002.
- BACK, D. F. *et al.* Assembly of new Schiff base ligands derived from vitamin B6 and stabilization through complexation of N,N'-bis-(pyridoxylideneimine)-o-phenylene: Synthesis and X-ray structural features of pyridoxal/o-phenylenediamine adducts and of [UO₂(H₂pyr₂phen)]. **Polyhedron**, v. 27, n. 12, p. 2551–2556, ago. 2008.
- _____. Synthesis of symmetric N,O-donor ligands derived from pyridoxal (vitamin B6): DFT studies and structural features of their binuclear chelate complexes with the oxophilic uranyl and vanadyl(V) cations. **Inorganica Chimica Acta**, v. 412, p. 6–14, 1 mar. 2014.
- BARAKAT, A. *et al.* Synthesis and dynamics studies of barbituric acid derivatives as urease inhibitors. **Chemistry Central Journal**, v. 9, n. 1, p. 63, 17 dez. 2015.
- BENINI, S. *et al.* A new proposal for urease mechanism based on the crystal structures of the native and inhibited enzyme from *Bacillus pasteurii*: Why urea hydrolysis costs two nickels. **Structure**, v. 7, n. 2, p. 205–216, 15 fev. 1999.
- BHATTACHARYA, P. T.; MISRA, S. R.; HUSSAIN, M. Nutritional Aspects of Essential Trace Elements in Oral Health and Disease: An Extensive Review. **Scientifica**, v. 2016, p. 1–12, 2016.
- BOSCH, F.; ROSICH, L. **The contributions of paul ehrlich to pharmacology: A tribute on the occasion of the centenary of his nobel prize** Pharmacology Karger Publishers, , 2008.

Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18679046>>. Acesso em: 16 jun. 2019

BRINK, C. *et al.* Structure of vitamin B 12 : X-ray crystallographic evidence on the structure of vitamin B 12. **Nature**, v. 174, n. 4443, p. 1169–1171, 25 dez. 1954.

CHAMPE, P. C.; HARVEY, R. A.; FERRIER, D. R. Bioquímica Ilustrada. **Artmed**, 2006.

CHEN, X. *et al.* Molecular diodes with rectification ratios exceeding 10⁵ driven by electrostatic interactions. **Nature Nanotechnology**, v. 12, n. 8, p. 797–803, 3 ago. 2017.

CIURLI, S. *et al.* **Structural properties of the nickel ions in urease: Novel insights into the catalytic and inhibition mechanisms** *Coordination Chemistry Reviews. Anais...* 1999 Disponível em: <www.elsevier.com/locate/ccr>. Acesso em: 13 jun. 2019

COCCO, M. T. *et al.* Synthesis and in vitro antitumoral activity of new hydrazinopyrimidine-5- carbonitrile derivatives. **Bioorganic and Medicinal Chemistry**, v. 14, n. 2, p. 366–372, 15 jan. 2006.

DONG, X. *et al.* **Synthesis, structures and urease inhibition studies of copper(II) and nickel(II) complexes with bidentate N,O-donor Schiff base ligands** *Journal of Inorganic Biochemistry. Anais...Elsevier*, 1 mar. 2012 Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0162013411003862>>. Acesso em: 15 jun. 2019

DONG, Y. *et al.* Synthesis, X-ray structure, and anti-leukemic activity of oxovanadium(IV) complexes. **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 78, n. 4, p. 321–330, 31 mar. 2000.

EVANGELOU, A. *et al.* Comparison of the therapeutic effects of two vanadium complexes administered at low doses on benzo[a]pyrene-induced malignant tumors in rats. **Cancer Letters**, v. 119, n. 2, p. 221–225, nov. 1997.

FOLLMER, C. **Ureasas as a target for the treatment of gastric and urinary infections** *Journal of Clinical Pathology*, 1 maio 2010. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20418234>>. Acesso em: 16 jun. 2019

GAMBINO, D. **Potentiality of vanadium compounds as anti-parasitic agents** *Coordination Chemistry Reviews* Elsevier, , 1 out. 2011. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0010854511000130>>. Acesso em: 3 jun. 2019

GARNOVSKII, A. D.; NIVOROZHKIN, A. L.; MINKIN, V. I. Ligand environment and the structure of schiff base adducts and tetracoordinated metal-chelates. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 126, n. 1–2, p. 1–69, jul. 1993.

GUPTA, K. C.; SUTAR, A. K. **Catalytic activities of Schiff base transition metal complexes** *Coordination Chemistry Reviews*, jul. 2008. Disponível em:

- <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0010854507002093>>. Acesso em: 16 jun. 2019
- GÜRSOY, A.; KARALI, N. Synthesis and primary cytotoxicity evaluation of 3-[[3-phenyl-4(3H)-quinazolinone-2-yl]mercaptoacetyl]hydrazono]-1H-2- indolinones. **European Journal of Medicinal Chemistry**, 2003.
- GÜRSOY, E.; GÜZELDEMIRCI, N. U. Synthesis and primary cytotoxicity evaluation of new imidazo[2,1-b]thiazole derivatives. **European Journal of Medicinal Chemistry**, 2007.
- HIRMO, S. *et al.* Characterization of Helicobacter pylori interactions with sialylglycoconjugates using a resonant mirror biosensor. **Analytical Biochemistry**, v. 257, n. 1, p. 63–66, 1 mar. 1998.
- IMRAMOVSKÝ, A. *et al.* A new modification of anti-tubercular active molecules. **Bioorganic and Medicinal Chemistry**, v. 15, n. 7, p. 2551–2559, 1 abr. 2007.
- JAKUSCH, T. *et al.* Complexes of pyridoxal thiosemicarbazones formed with vanadium(IV/V) and copper(II): Solution equilibrium and structure. **Inorganica Chimica Acta**, v. 472, p. 243–253, mar. 2018.
- KAFARSKI, P.; TALMA, M. Recent advances in design of new urease inhibitors: A review. **Journal of Advanced Research**, v. 13, p. 101–112, 2018.
- KATHROTIYA, H. G.; PATEL, M. P. Synthesis and identification of β -aryloxyquinoline based diversely fluorine substituted N-aryl quinolone derivatives as a new class of antimicrobial, antituberculosis and antioxidant agents. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 63, p. 675–684, 1 maio 2013.
- KHAN, K. M. *et al.* Molecular modeling-based antioxidant arylidene barbiturates as urease inhibitors. **Journal of Molecular Graphics and Modelling**, v. 30, p. 153–156, 1 set. 2011.
- KONIECZNA, I. *et al.* Bacterial Urease and its Role in Long-Lasting Human Diseases. **Current Protein and Peptide Science**, v. 13, n. 8, p. 789–806, 1 dez. 2013.
- KRAJEWSKA, B. Ureasas I. Functional, catalytic and kinetic properties: A review. **Journal of Molecular Catalysis B: Enzymatic**, v. 59, n. 1–3, p. 9–21, 2009.
- LI, X. *et al.* Synthesis, characterization and biological evaluation of two silver(I) trans-cinnamate complexes as urease inhibitors. **Zeitschrift für Anorganische und Allgemeine Chemie**, v. 640, n. 2, p. 423–428, 1 fev. 2014.
- LI, Y. *et al.* Synthesis, solid state structures and urease inhibitory activities of two silver(I) complexes with 1,4-benzodioxane-6-carboxylate. **Transition Metal Chemistry**, v. 40, n. 7, p. 743–748, 20 out. 2015.
- _____. Synthesis, structures and antimicrobial activities of silver(I) complexes derived from 2-propyl-1H-imidazole-4,5-dicarboxylic acid. **Inorganica Chimica Acta**, v. 467, p. 117–122, 1

out. 2017.

LONSDALE, W. *et al.* Rapid measurement of urease activity using a potentiometric RuO₂ pH sensor for detection of *Helicobacter pylori*. **Sensors and Actuators, B: Chemical**, v. 242, p. 1305–1308, 1 abr. 2017.

METZLER, D. E.; IKAWA, M.; SNELL, E. E. A General Mechanism for Vitamin B₆-catalyzed Reactions. **Journal of the American Chemical Society**, 1954.

MUSIANI, F. *et al.* Structure-based computational study of the catalytic and inhibition mechanisms of urease. **Journal of Biological Inorganic Chemistry**, v. 6, n. 3, p. 300–314, mar. 2001.

NANGLIYA, V. *et al.* Study of Trace Elements in Liver Cirrhosis Patients and Their Role in Prognosis of Disease. **Biological Trace Element Research**, v. 165, n. 1, p. 35–40, 24 maio 2015.

NARLA, R. K.; DONG, Y.; UCKUN, F. M. Apoptosis Inducing Novel Anti-Leukemic Agent, Bis(4,7-Dimethyl-1,10 Phenanthroline) Sulfatooxovanadium(IV)[VO(SO₄)(Me₂-Phen)₂] Depolarizes Mitochondrial Membranes. **Leukemia and Lymphoma**, v. 41, n. 42130, p. 625–634, jan. 2001.

NELSON, D.; COX, M. **Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition**. [s.l: s.n.].

NISAR, M. *et al.* Moxifloxacin-capped noble metal nanoparticles as potential urease inhibitors. **New Journal of Chemistry**, v. 39, n. 10, p. 8080–8086, 29 set. 2015.

PATRA, A. *et al.* Synthesis and crystal structure characterization of iron(II), cobalt(II) and nickel(II) complexes with 1,3-bis(2-pyridylmethylthio)propane. **Polyhedron**, v. 28, n. 7, p. 1261–1264, maio 2009.

PESSOA, J. C.; ETCHEVERRY, S.; GAMBINO, D. Vanadium compounds in medicine. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 301–302, p. 24–48, 2015.

PIECZYŃSKA, J.; GRAJETA, H. **The role of selenium in human conception and pregnancy** *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology* Urban & Fischer, , 1 jan. 2015. Disponível em:

<<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0946672X14001345>>. Acesso em: 15 jun. 2019

RAHIM, F. *et al.* Development of bis-thiobarbiturates as successful urease inhibitors and their molecular modeling studies. **Chinese Chemical Letters**, v. 27, n. 5, p. 693–697, 1 maio 2016.

RATNAM, D. V. *et al.* **Role of antioxidants in prophylaxis and therapy: A pharmaceutical perspective** *Journal of Controlled Release*, jul. 2006. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0168365906002057>>. Acesso em: 16 jun. 2019

RAUF, A.; NAZISH, K. A.; *et al.* Synthesis of novel cyanoacetamides derivatives and their urease inhibition studies. **European Journal of Chemistry**, v. 6, n. 2, p. 163–168, 30 jun. 2015.

RAUF, A.; SHAHZAD, S.; *et al.* Design and synthesis of new barbituric- and thiobarbituric acid derivatives as potent urease inhibitors: Structure activity relationship and molecular modeling studies. **Bioorganic and Medicinal Chemistry**, v. 23, n. 17, p. 6049–6058, 1 set. 2015.

REHDER, DIETER. Vanadium. Its role for humans. **Metal Ions in Life Sciences**, v. 13, p. 139–169, 2013.

REHDER, D. Biological Activities of V and Cr. *In: Comprehensive Inorganic Chemistry II (Second Edition): From Elements to Applications.* [s.l.] Elsevier, 2013. v. 3p. 819–834.

ROLLAS, S.; KÜÇÜKGÜZEL, Ş. G. **Biological activities of hydrazone derivatives** *Molecules*, 2007.

ROSENBERG, B.; VANCAMP, L. The Successful Regression of Large Solid Sarcoma 180 Tumors by Platinum Compounds. **Cancer Research**, v. 30, n. 6, p. 1799–1802, 1 jun. 1970.

ROSU, T. *et al.* Synthesis, structural and spectral studies of Cu(II) and V(IV) complexes of a novel Schiff base derived from pyridoxal. Antimicrobial activity. **Polyhedron**, v. 31, n. 1, p. 352–360, 4 jan. 2012.

SAEED, A. *et al.* Iminothiazoline-Sulfonamide Hybrids as Jack Bean Urease Inhibitors; Synthesis, Kinetic Mechanism and Computational Molecular Modeling. **Chemical Biology and Drug Design**, v. 87, n. 3, p. 434–443, 1 mar. 2016.

_____. Jack Bean Urease Inhibitors, and Antioxidant Activity Based on Palmitic acid Derived 1-acyl-3- Arylthioureas: Synthesis, Kinetic Mechanism and Molecular Docking Studies. **Drug Research**, v. 67, n. 10, p. 596–605, 3 out. 2017.

SAH, P. P.; PEOPLES, S. A. Isonicotinyl hydrazones as antitubercular agents and derivatives for identification of aldehydes and ketones. **Journal of the American Pharmaceutical Association. American Pharmaceutical Association**, v. 43, n. 9, p. 513–524, 1 set. 1954.

SHARIF, S. *et al.* Coupling of functional hydrogen bonds in pyridoxal-5'-phosphate- enzyme model systems observed by solid-state NMR spectroscopy. **Journal of the American Chemical Society**, v. 129, n. 14, p. 4440–4455, 2007.

SHENG, G. H. *et al.* Synthesis, crystal structures and urease inhibition of N'-(2-bromobenzylidene)-2-(4-nitrophenoxy) acetohydrazide and N'-(4-nitrobenzylidene)-2-(4-nitrophenoxy)acetohydrazide. **Acta Chimica Slovenica**, v. 62, n. 4, p. 940–946, 15 dez. 2015.

TODESCHINI, A. R. *et al.* Synthesis and evaluation of analgesic, antiinflammatory and antiplatelet properties of new 2-pyridylarylhydrazone derivatives. **European Journal of**

Medicinal Chemistry, 1998.

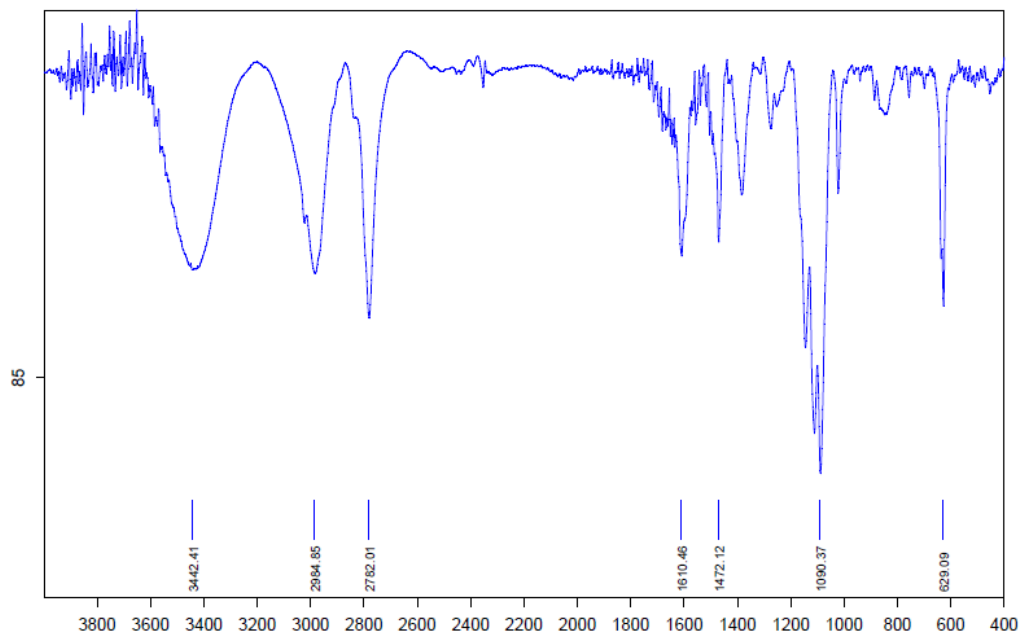
WANG, H. *et al.* Three Co(II) complexes with a sexidentate N₂O₄-donor bis-Schiff base ligand: Synthesis, crystal structures, DFT studies, urease inhibition and molecular docking studies. **Journal of Molecular Structure**, v. 1148, p. 496–504, 15 nov. 2017.

XU, G. *et al.* Trace Element Concentrations in Human Tissues of Death Cases Associated With Secondary Infection and MOF After Severe Trauma. **Biological Trace Element Research**, v. 168, n. 2, p. 335–339, 5 dez. 2015.

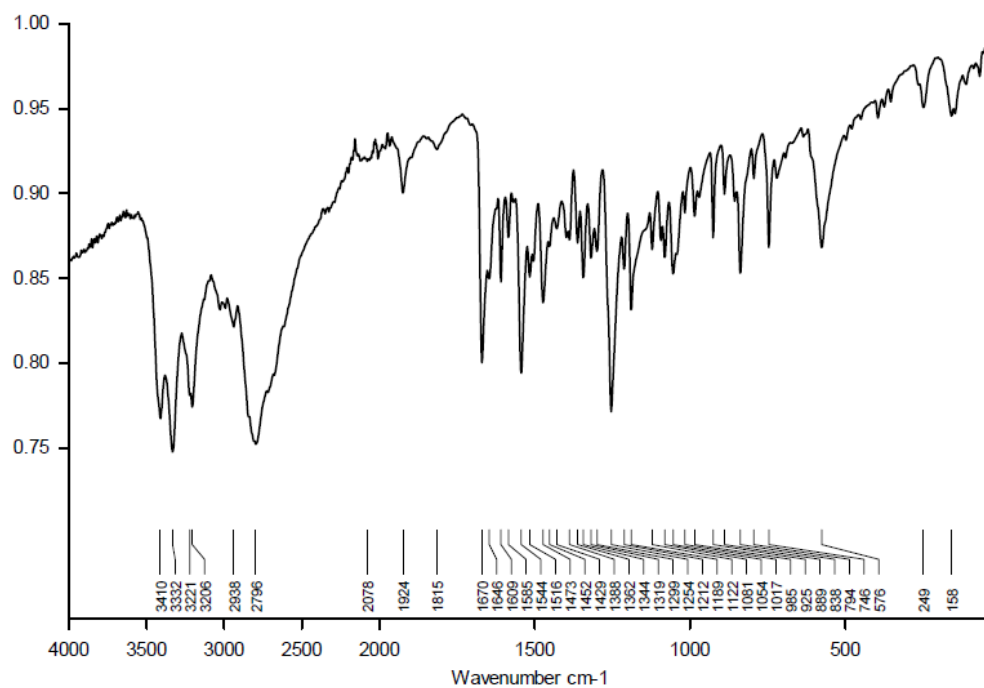
8. ANEXOS

8.1. INFRAVERMELHO

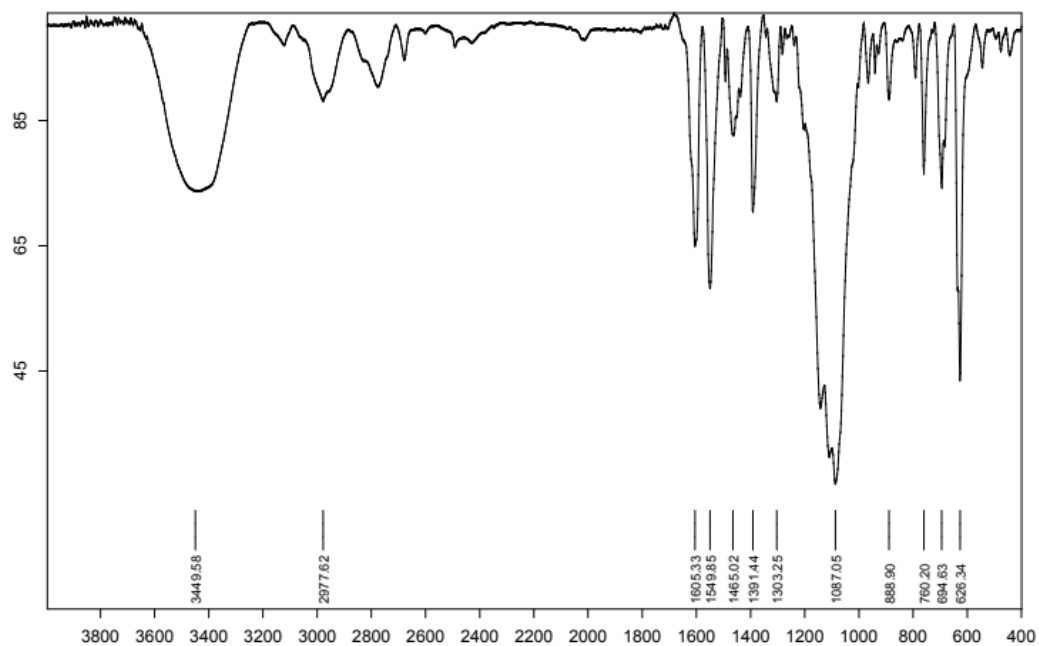
8.1.1. Espectro de infravermelho do ligante 1



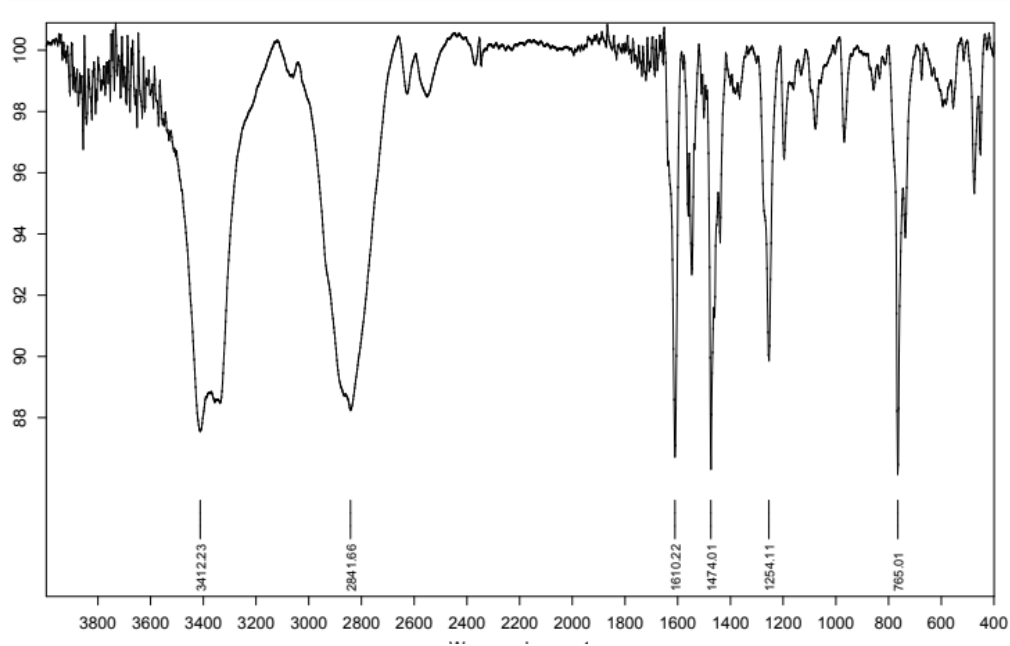
8.1.2. Espectro de infravermelho do ligante 2



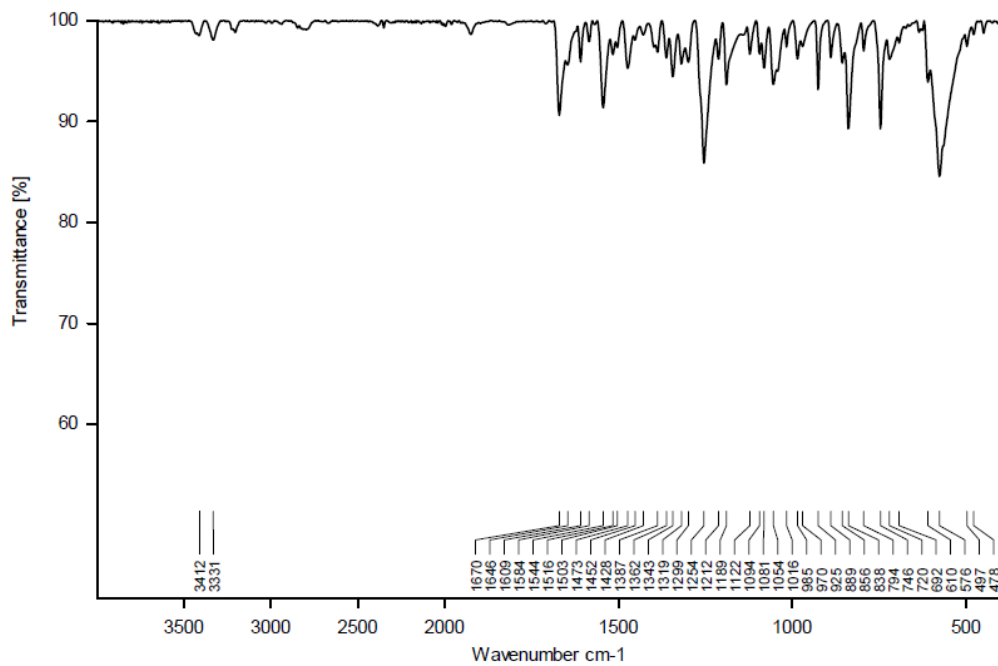
8.1.3. Espectro de infravermelho do ligante 3



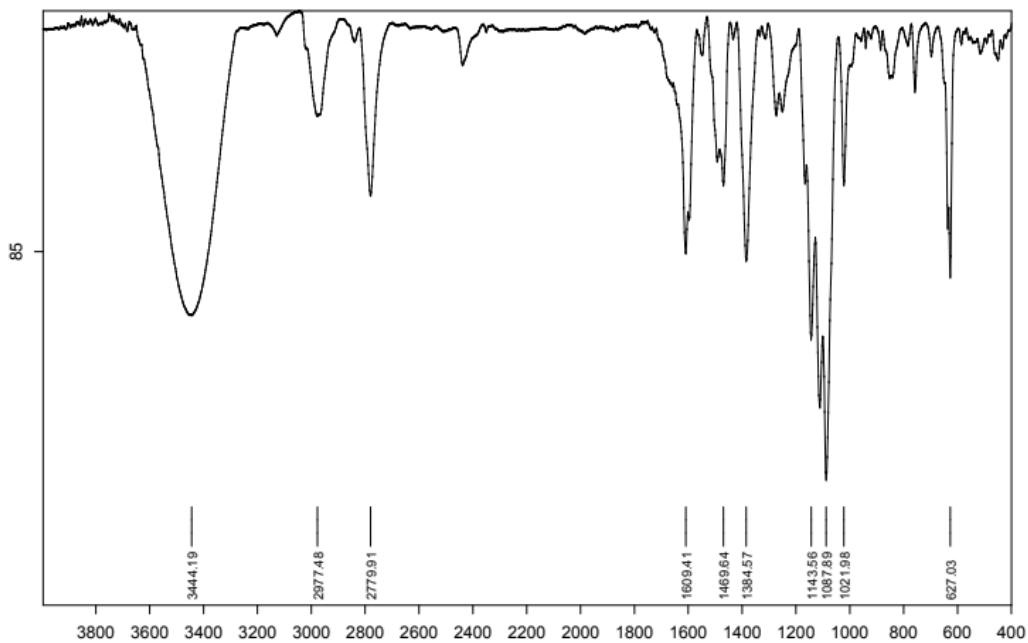
8.1.4. Espectro de infravermelho do ligante 4



8.1.5. Espectro de infravermelho do ligante 5

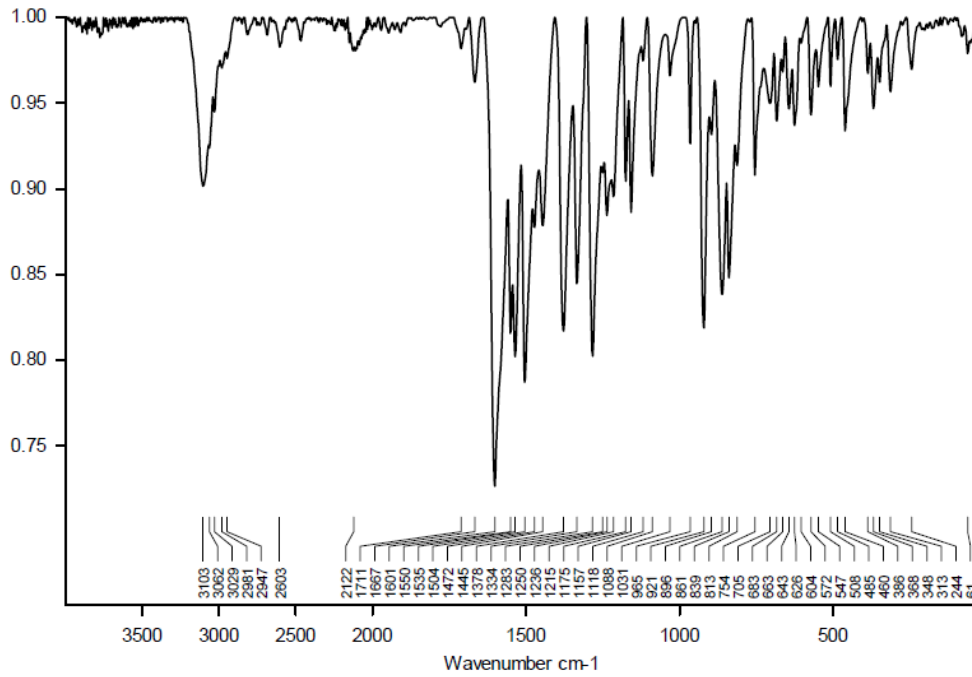


8.1.6. Espectro de infravermelho do ligante 6

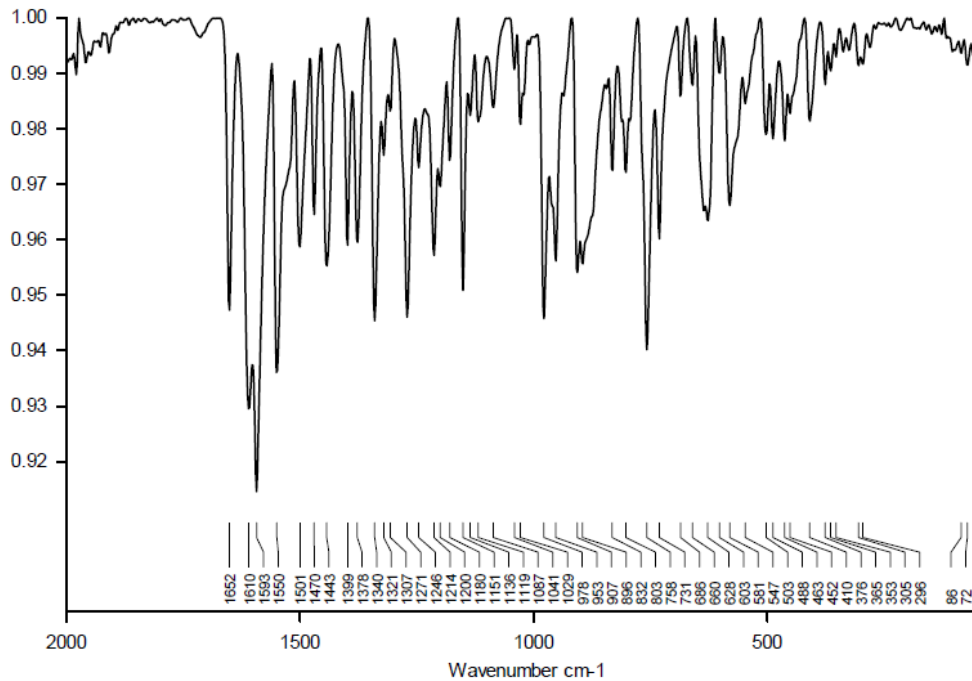


8.2. COMPLEXOS

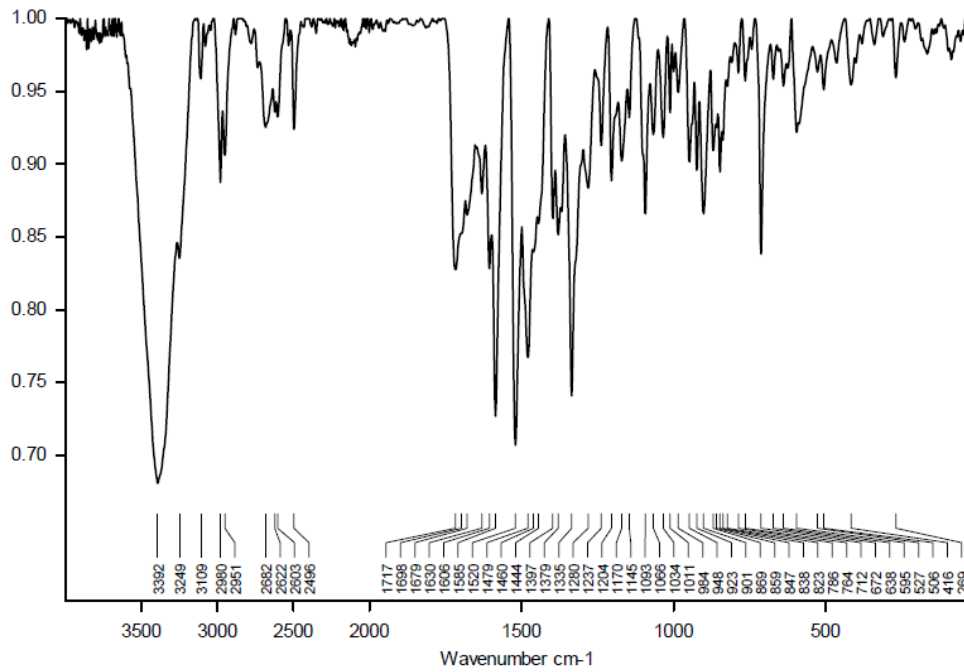
8.2.1. Espectro de infravermelho do complexo 1



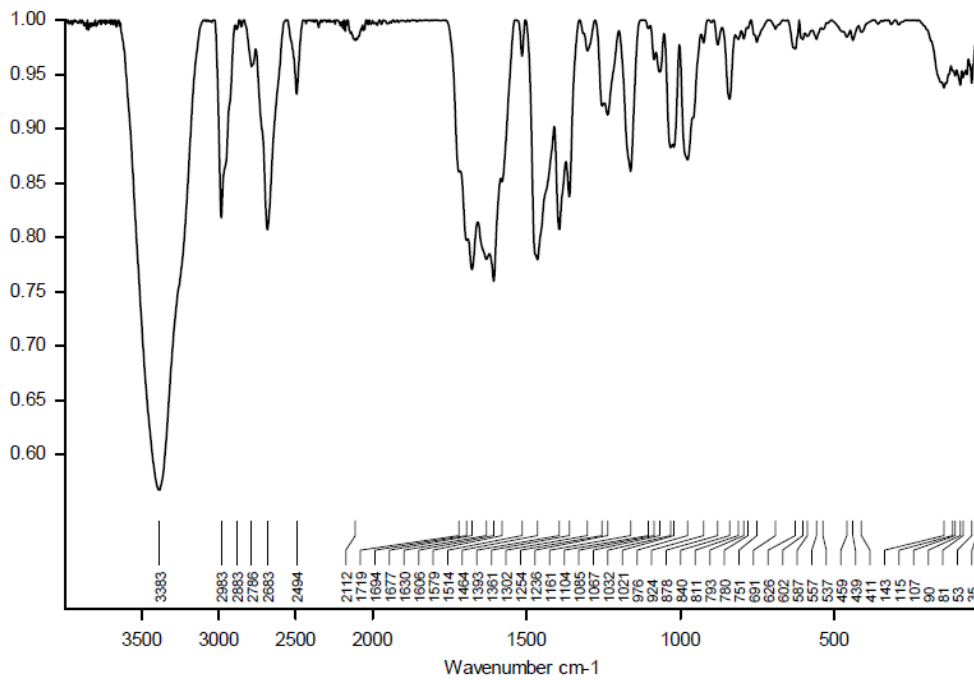
8.2.2. Espectro de infravermelho do 2



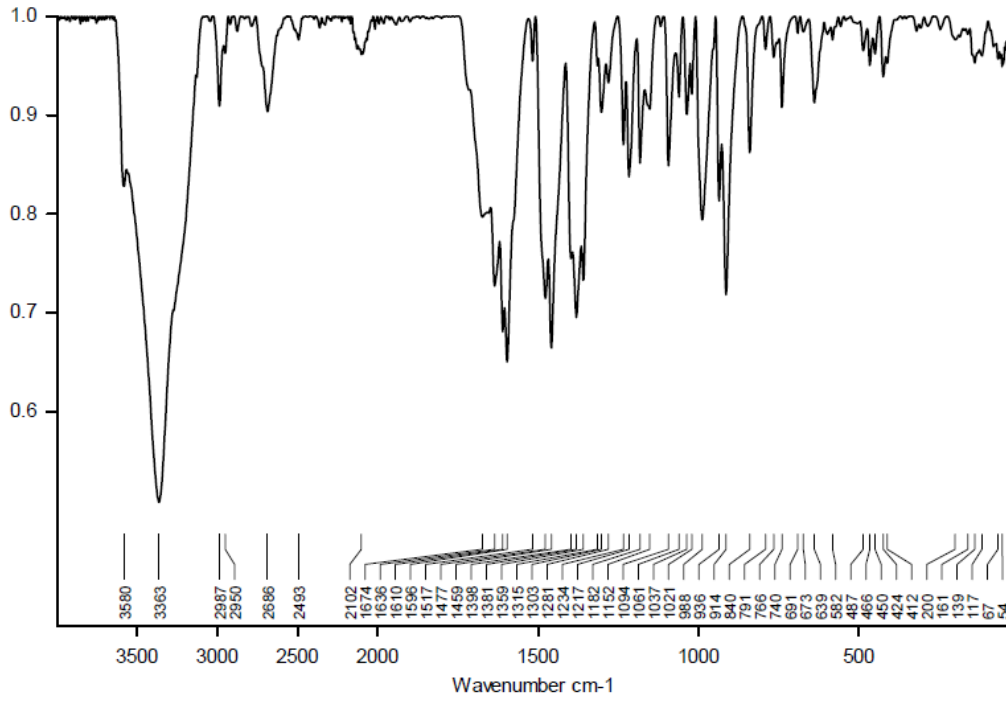
8.2.3. Espectro de infravermelho do 3



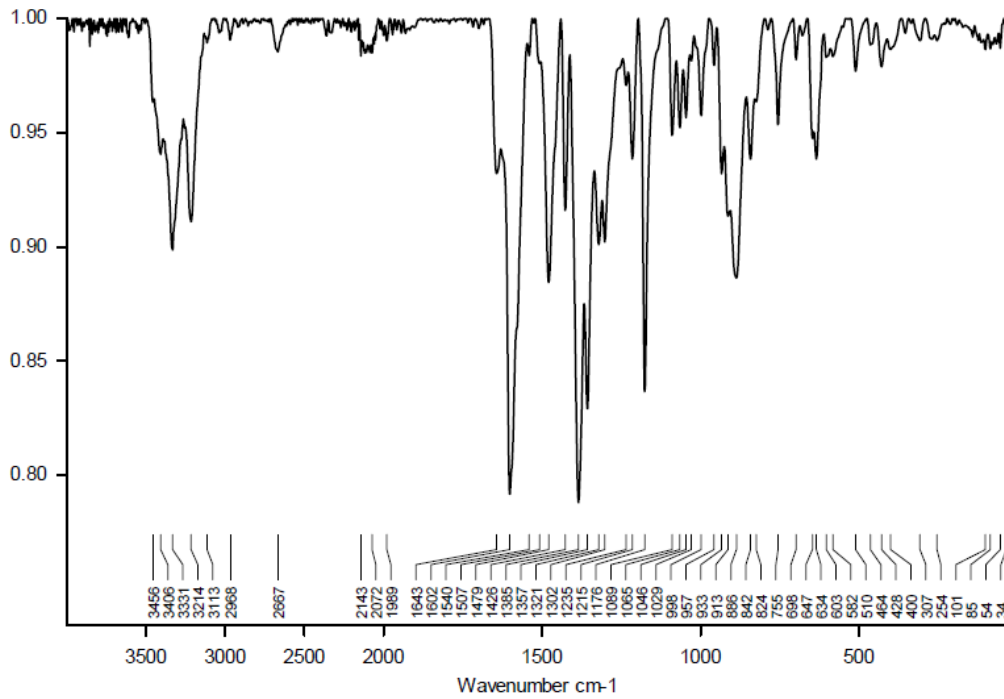
8.2.4. Espectro de infravermelho do 4



8.2.5. Espectro de infravermelho do 5

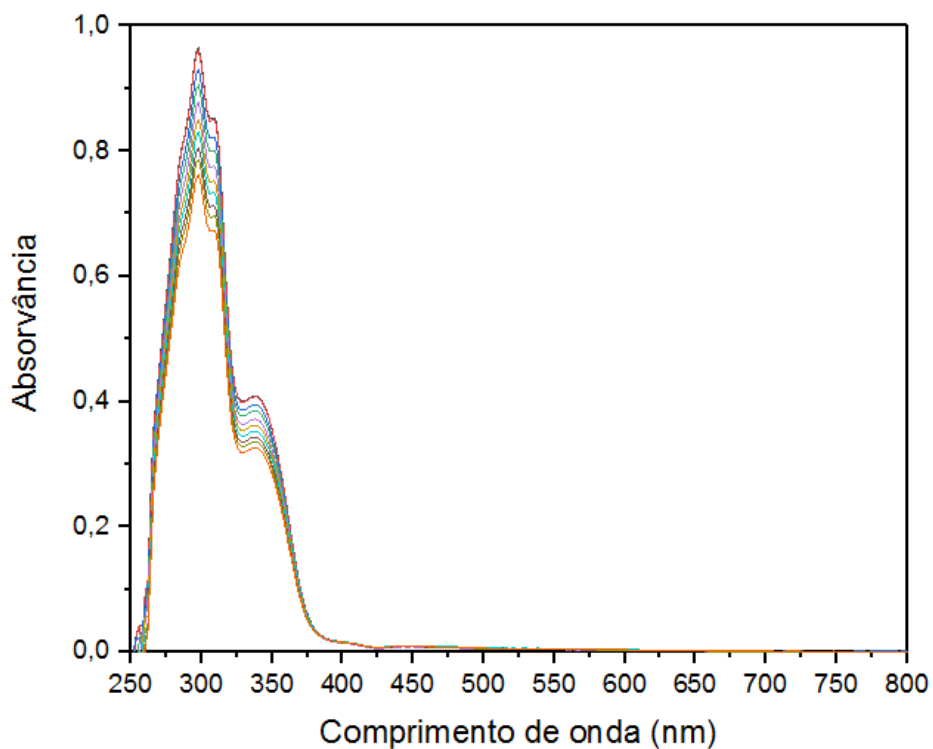


8.2.6. Espectro de infravermelho do 6

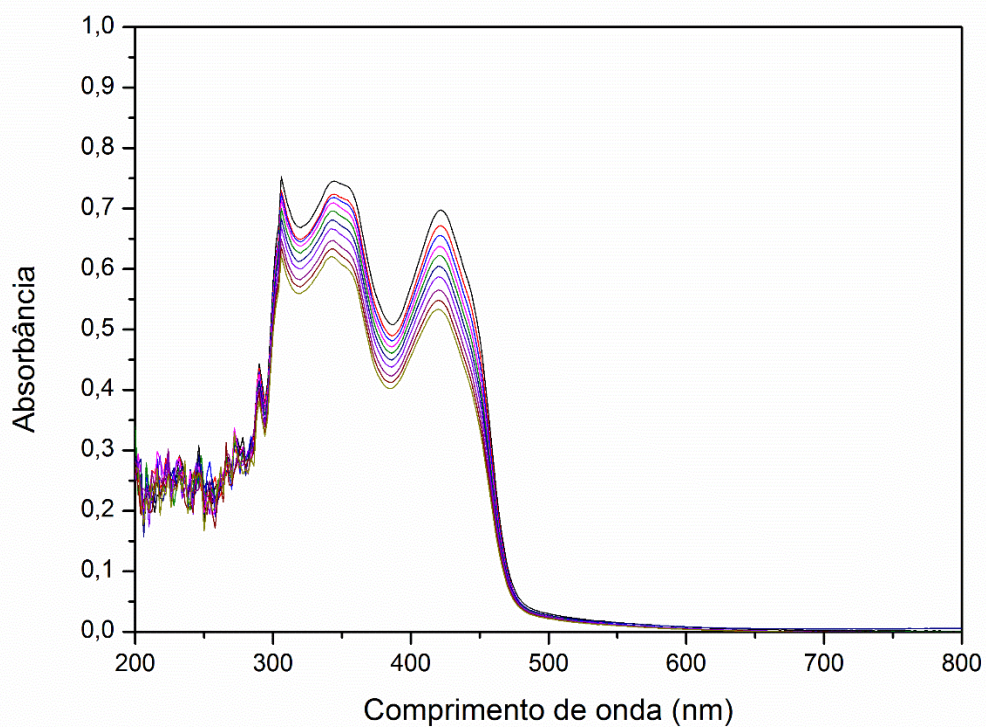


8.3. UV-VIS

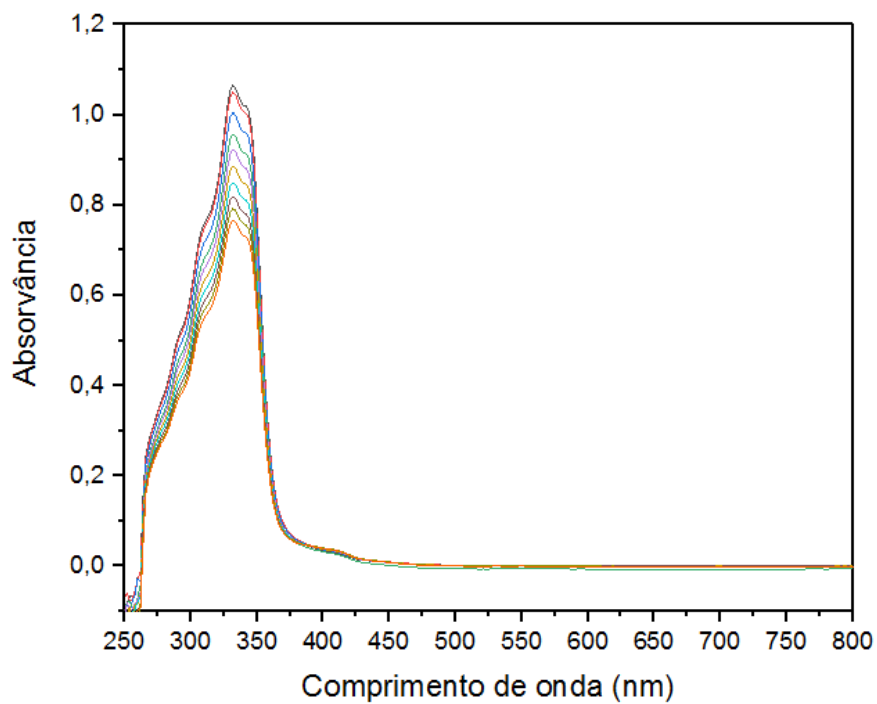
8.3.1. Espectros de diferentes concentrações do ligante L1 em DMF, na região do UV-Vis.



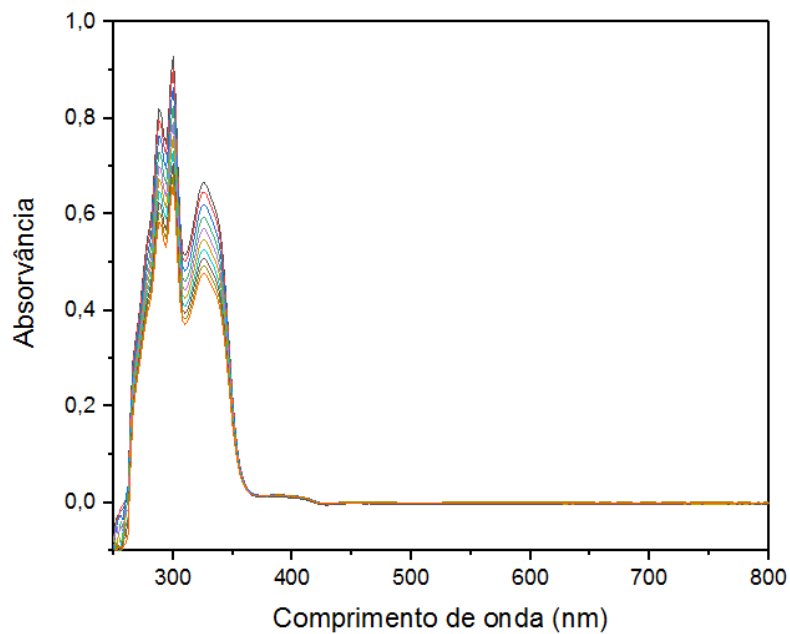
8.3.2. Espectros de diferentes concentrações do ligante L2 em DMSO, na região do UV-Vis.



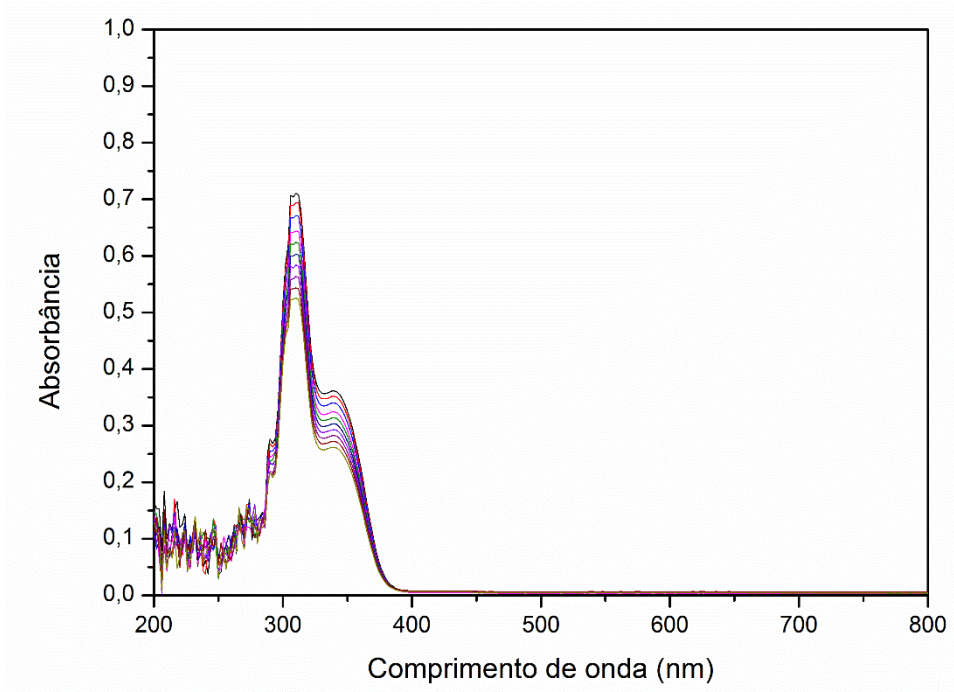
8.3.3. Espectros de diferentes concentrações do ligante L3 em DMF, na região do UV-Vis.



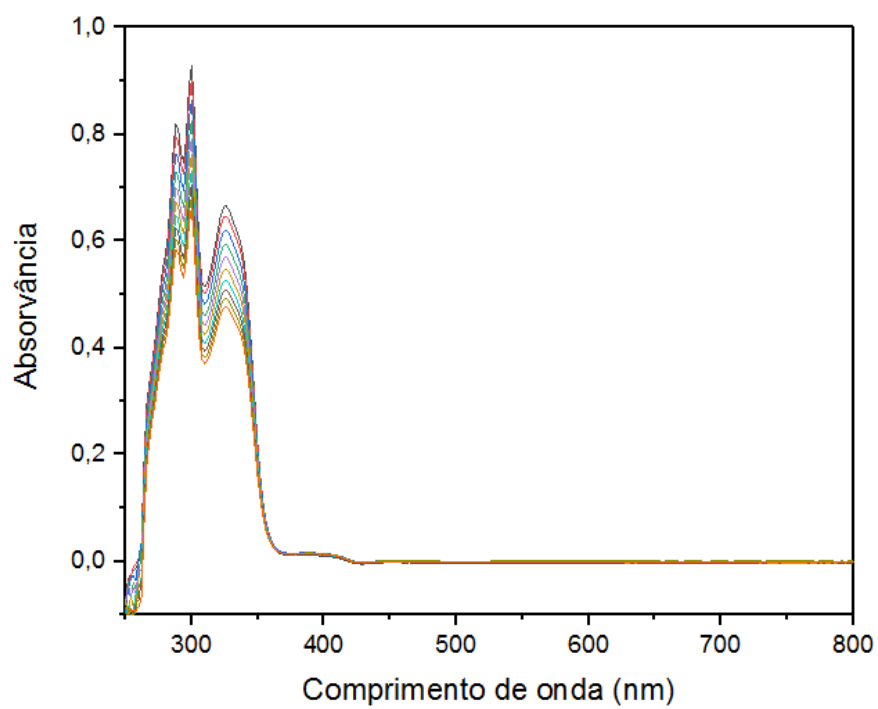
8.3.4. Espectros de diferentes concentrações do ligante L4 em DMF, na região do UV-Vis.



8.3.5. Espectros de diferentes concentrações do ligante L5 em DMSO, na região do UV-Vis.

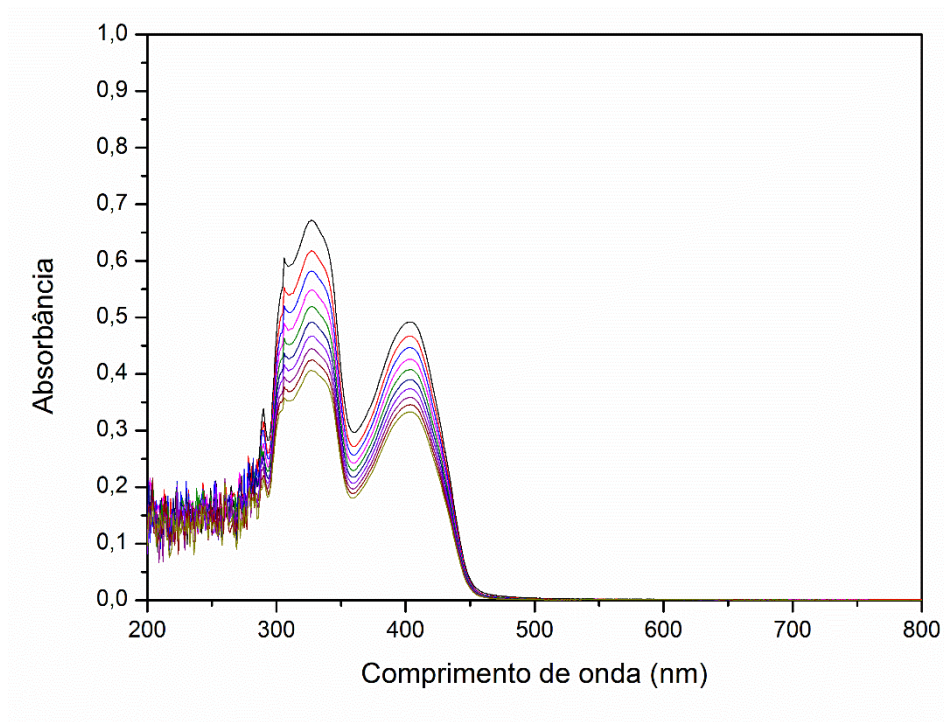


8.3.6. Espectros de diferentes concentrações do ligante L6 em DMF, na região do UV-Vis.

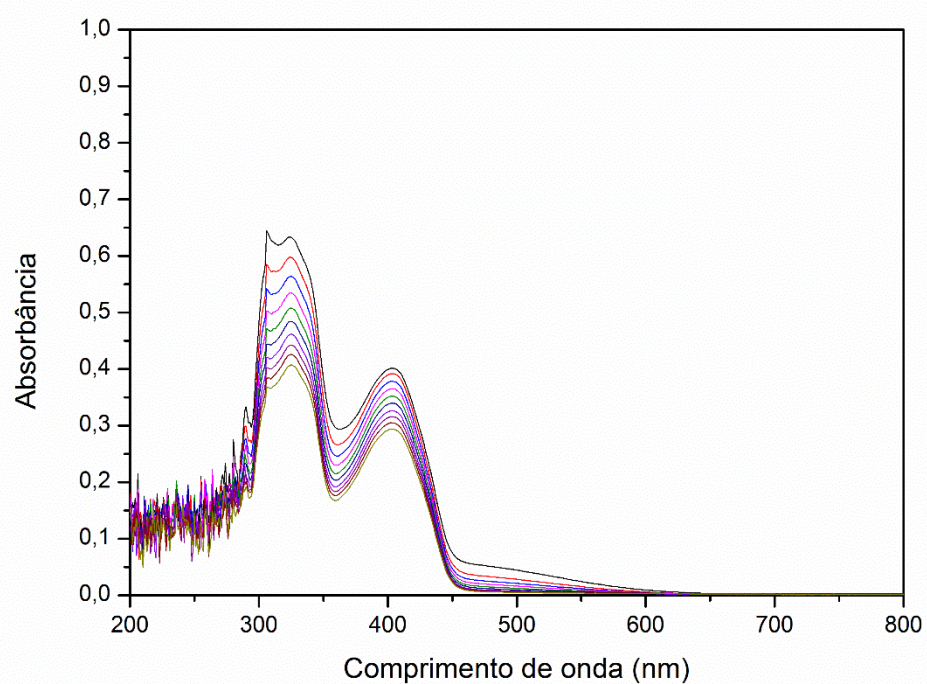


8.4. COMPLEXOS

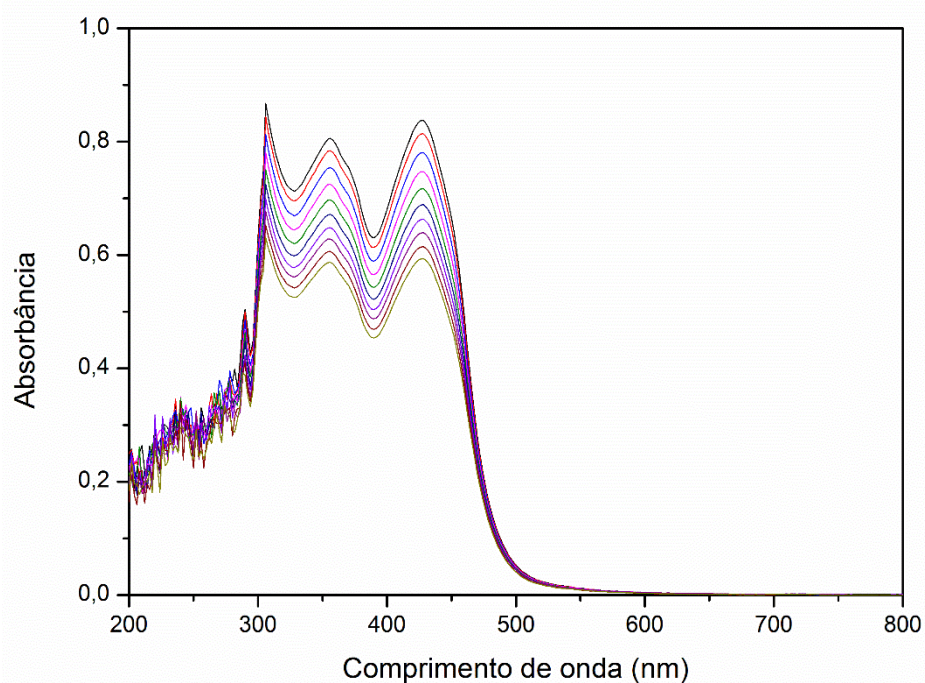
8.4.1. Espectros de diferentes concentrações do complexo 1 em DMSO, na região do UV-Vis.



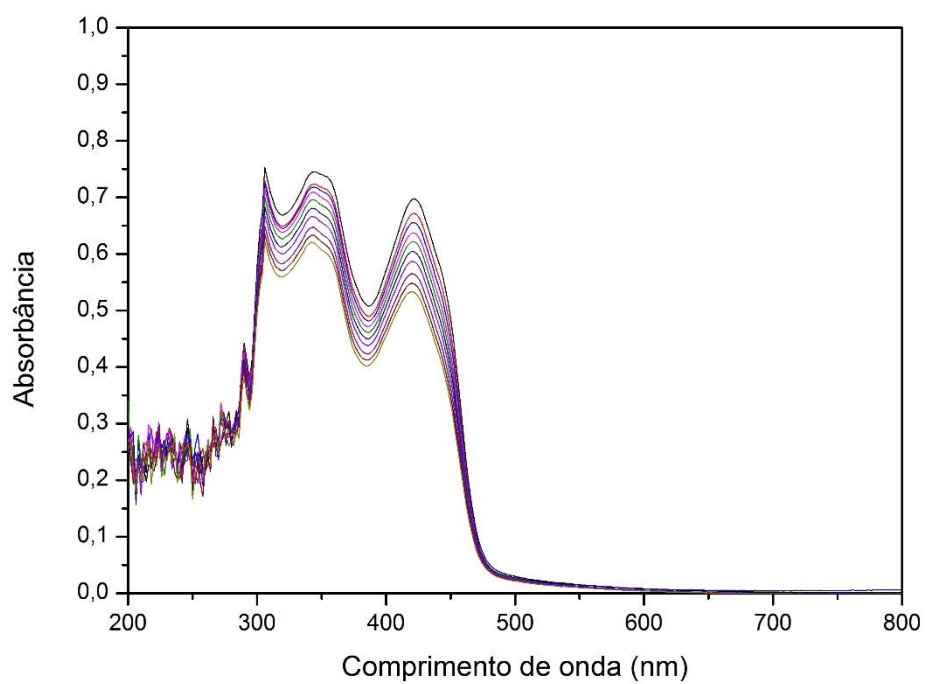
8.4.2. Espectros de diferentes concentrações do complexo 2 em DMSO, na região do UV-Vis.



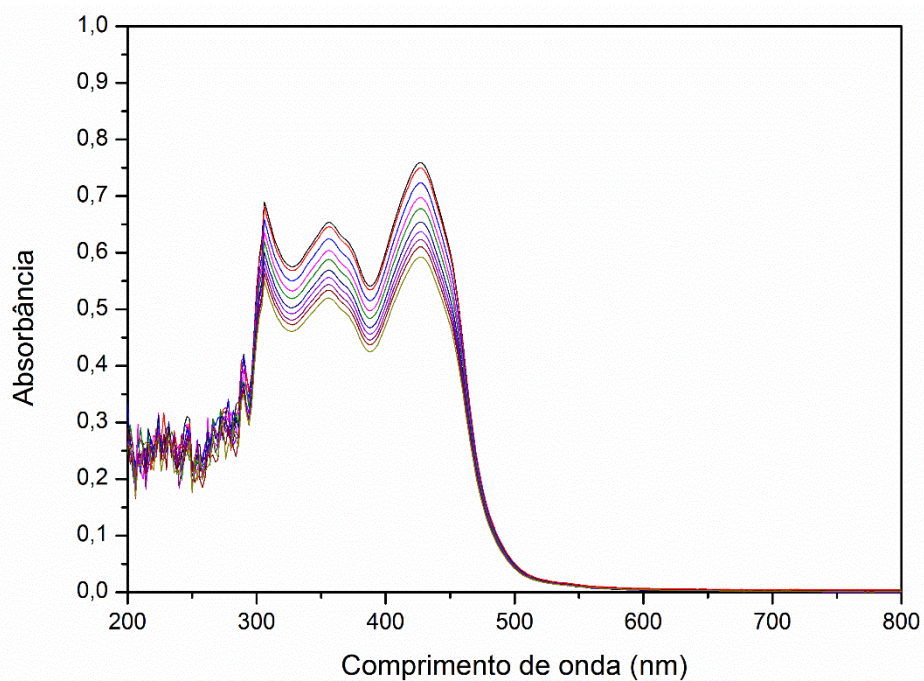
8.4.3. Espectros de diferentes concentrações do complexo 3 em DMSO, na região do UV-Vis.



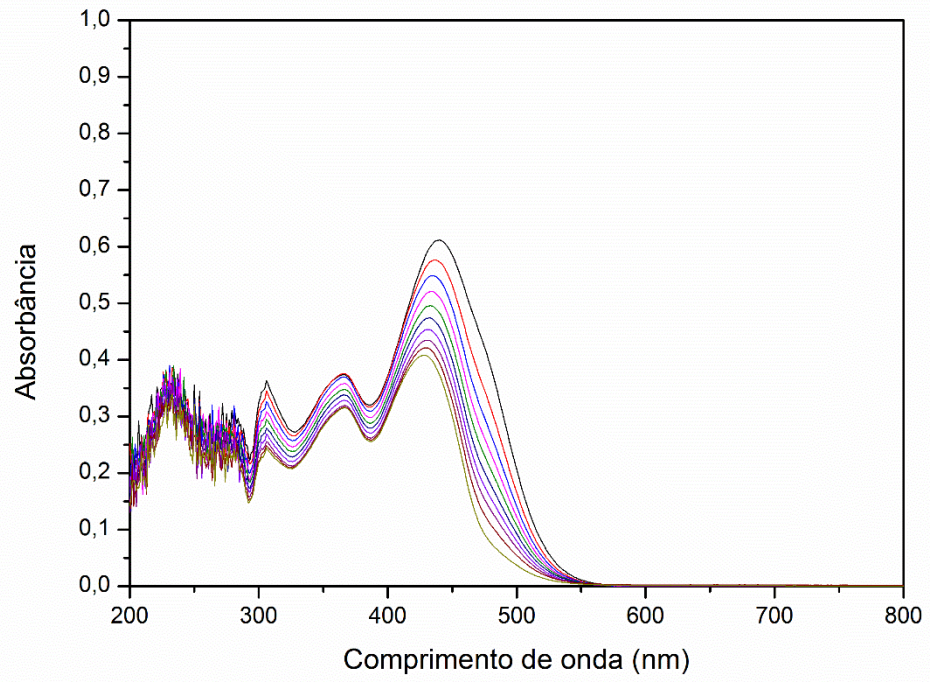
8.4.4. Espectros de diferentes concentrações do complexo 4 em DMSO, na região do UV-Vis.



8.4.5. Espectros de diferentes concentrações do complexo 5 em DMSO, na região do UV-Vis.

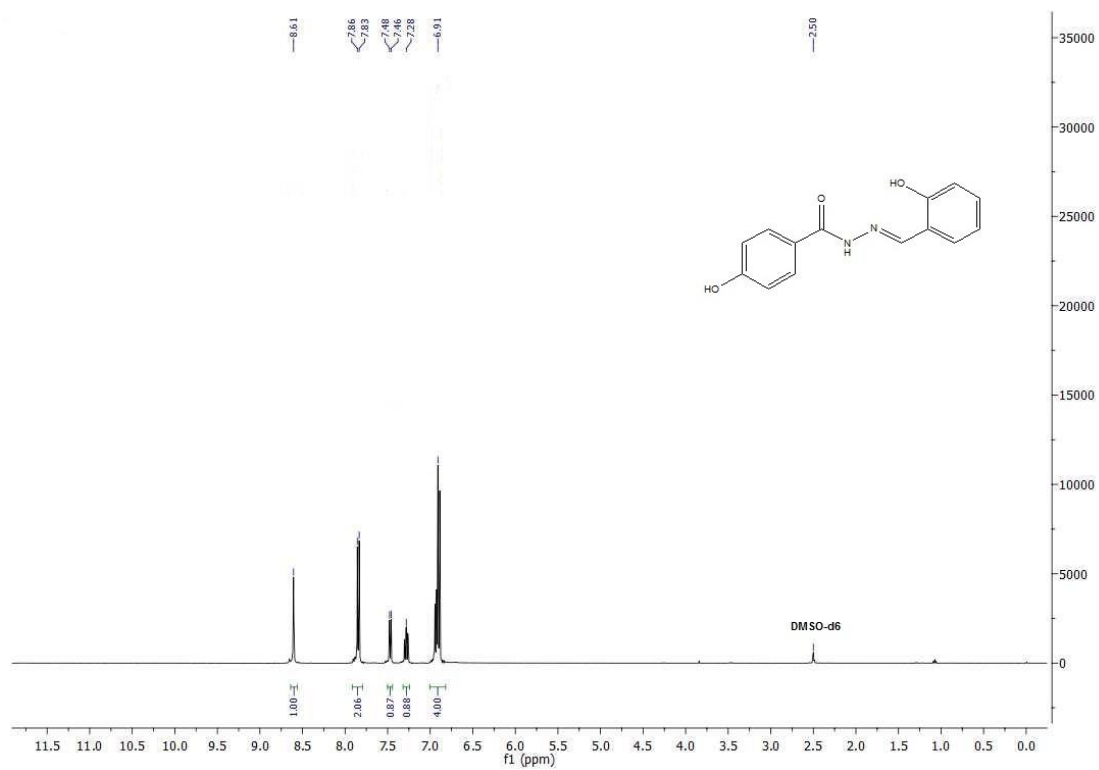


8.4.6. Espectros de diferentes concentrações do complexo 6 em DMSO, na região do UV-Vis.

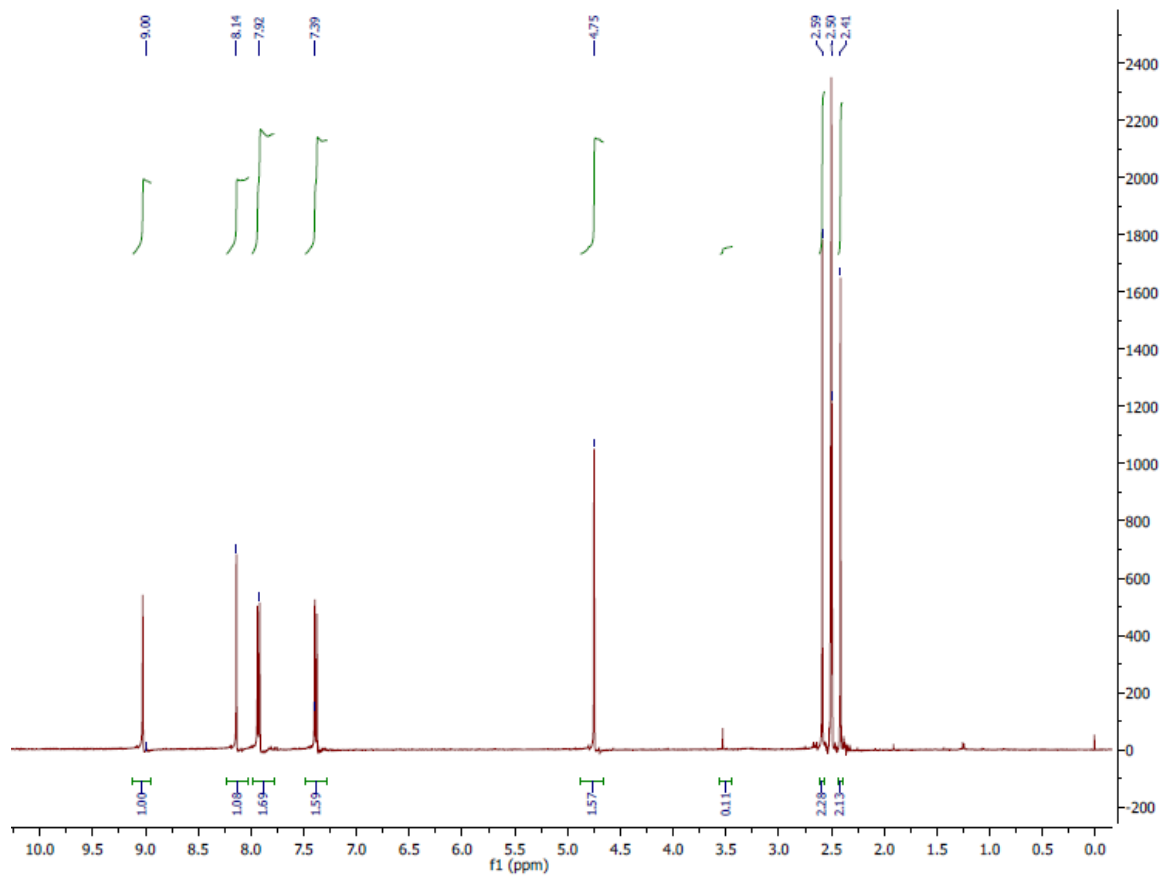
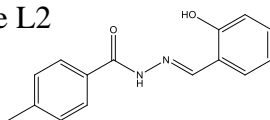


8.5. ESPECTROS DE RMN

8.5.1. Espectro de ^1H RMN do ligante L1.



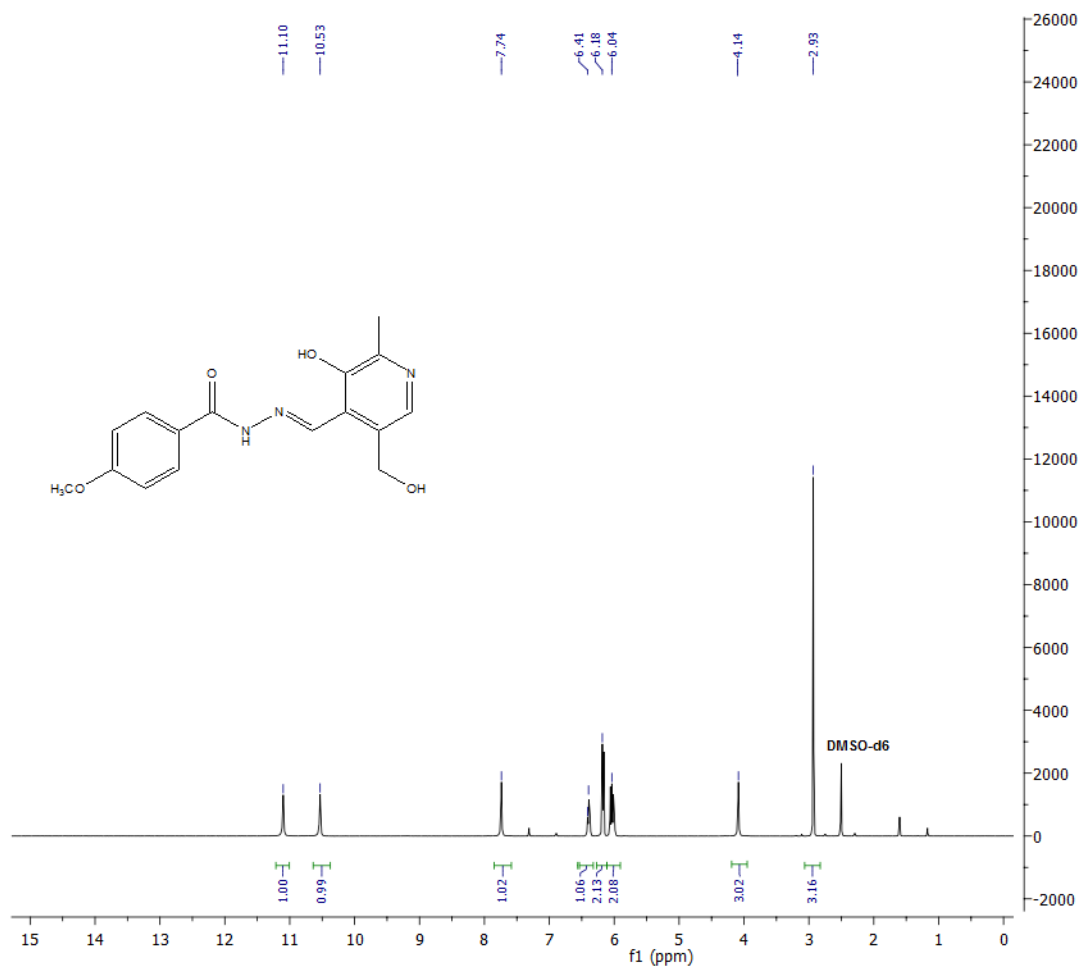
8.5.2. Espectro de ^1H RMN do ligante L2



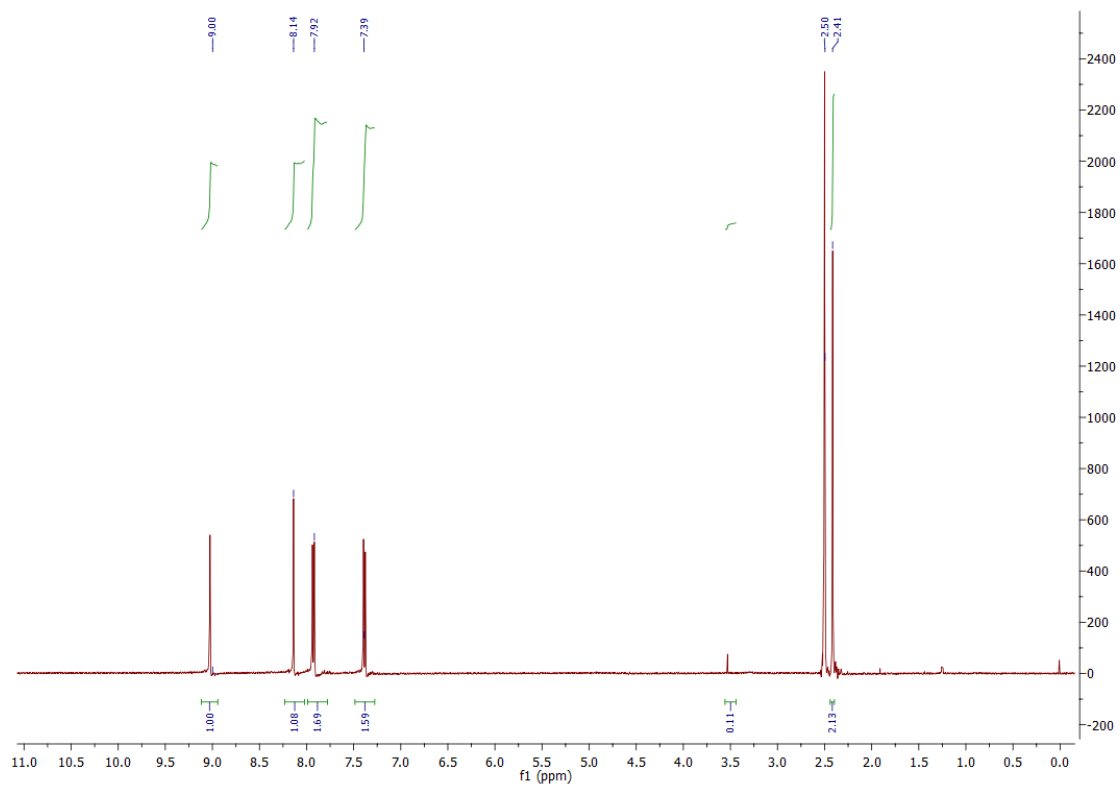
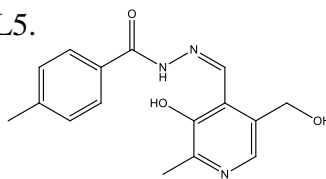
8.5.3. Espectro de ^1H RMN do ligante L3.



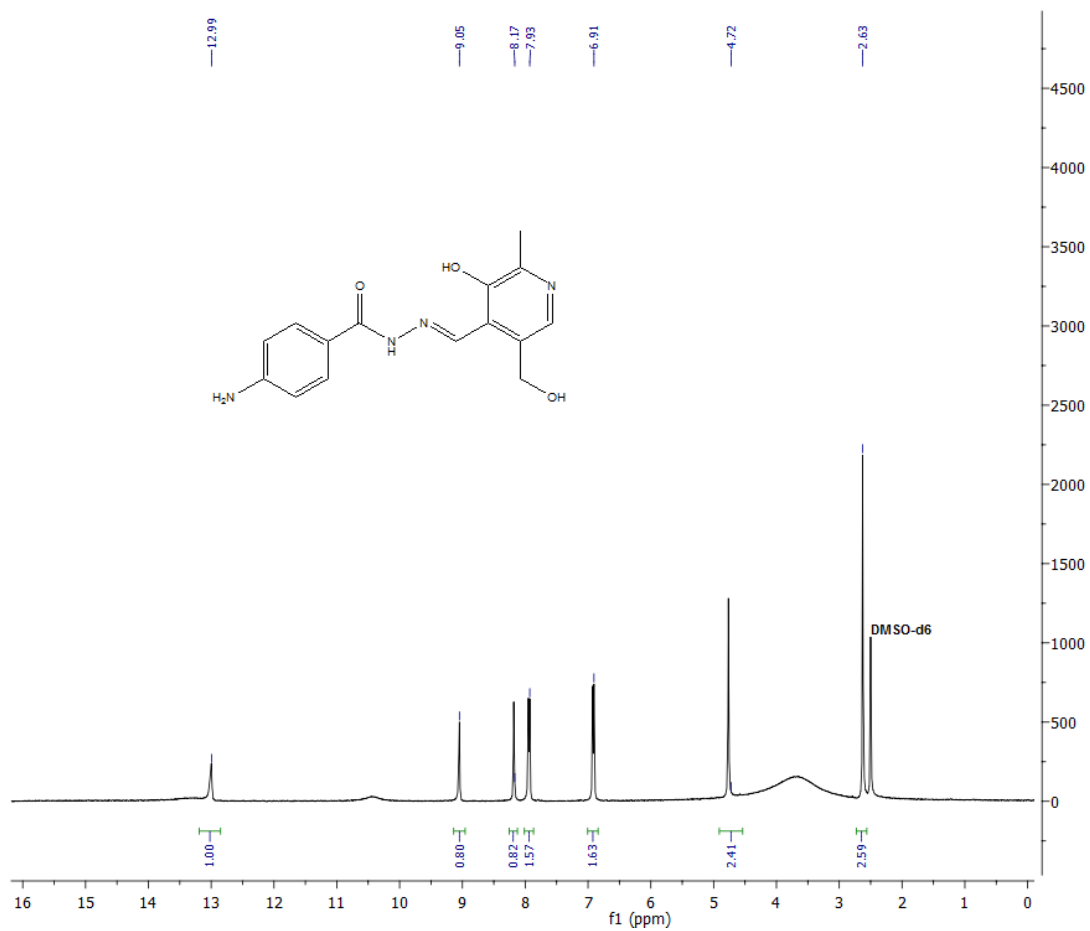
8.5.4. Espectro de ^1H RMN do ligante L4.



8.5.5. Espectro de ^1H RMN do ligante L5.



8.5.6. Espectro de ^1H RMN do ligante L6.



8.6. PARAMETROS CRISTALOGRAFICOS

8.6.1. Parâmetros cristalográficos dos complexos C1, C2 e C3.

Parâmetros / Complexo	C1	C2	C3
Fórmula Empírica	C ₁₄ H ₁₁ N ₂ O ₅ V	C ₁₇ H ₁₉ N ₂ O ₅ V	C ₃₄ H ₃₆ N ₈ O ₁₄ V
M M (g.mol ⁻¹)	338.19	382.28	984.47
Temperatura (K)	296(2)	293(2)	296(2)
Radiação, λ (Å)	0,71073	0,71073	0,71073
Sistema cristalino	Monoclínico	Monoclínico	Monoclínico
Grupo espacial	P ₂ ₁ /n	P ₂ ₁ /c	P ₂ ₁ /c
a (Å)	6.8682(11)	11.9829(7)	7.887(5)
b (Å)	13.342(2)	7.8344(4)	14.435(7)
c (Å)	14.758(2) A	18.9453(11)	19.084(11)
α (°)	90	90	97.932(14)
β (°)	90.811(5)	98.228(2)	90.259(16)
γ (°)	90	90	90.099(16)
Volume (Å ³)	1352.2(4)	1760.25(17)	2152(2)
Z	4	4	2
ρ _{calc.} (mg.m ⁻³)	1.661	1.443	1.519
Coef. de absorção linear (nm ⁻¹)	0.760	0.593	0.913
F (000)	688	792	1000
Tamanho do cristal (mm)	0.22 x 0.14 x 0.10	¿??????	0.27 x 0.22 x 0.04
Região de varredura angular θ (°)	2.76 a 29.64	2.16 a 29.19	2.41 a 26.85
Região de varredura dos índices	-9<=h<=9, -8<=k<=18, -20<=l<=20	-16<=h<=16, -10<=k<=10, -25<=l<=25	-10<=h<=10, -8<=k<=18, -24<=l<=24
Número de reflexões coletadas	83169	198246	46073
Número de reflexões independentes	3824	4760	9174
Integralidade da medida	99,7%	99,8%	99,4%
Correção de absorção	Semi-empírico de equivalentes	Semi-empírico de equivalentes	Semi-empírico de equivalentes
T _{min} / T _{máx}	0.9279 e 0.8506		0.9644 e 0.7906
Dados/restrições/parâmetros	3824 / 0 / 199	4760 / 0 / 226	9174 / 0 / 556
Goodness-of-fit em F ²	0.976	1.010	1.220
Índice R _{int}	0.0384	0.0569	0.1235
R ₁ [I>2σ(I)]	0.0344	0.0406	0.1207
wR ₂ [I>2σ(I)]	0.0975	0.1153	0.3331
R ₁ (todos os dados)*	0.0423	0.0554	0.2121
wR ₂ (todos os dados)*	0.1026	0.1244	0.3850
ρ _{max} (e ⁻ Å ⁻³) / ρ _{min} (e ⁻ Å ⁻³)	0.494 e -0.455	0.349 e -0.296	1.659 e -1.687

8.6.2. Parâmetros cristalográficos dos complexos C4, C5 e C6.

Parâmetros / Complexo	C4	C5	C6
Fórmula Empírica	C ₁₆ H ₁₅ N ₃ O ₈ V	C ₃₄ H ₄₀ N ₆ O ₁₂ V ₂	C ₁₆ H ₁₉ N ₄ O ₆ V
M M (g.mol ⁻¹)	428.25	826.60	414.29
Temperatura (K)	296(2)	296(2)	295(2)
Radiação, λ (Å)	0,71073	0,71073	0,71073
Sistema cristalino	Monoclínico	Monoclínico	Monoclínico
Grupo espacial	<i>P</i> 2 ₁ / <i>n</i>	<i>P</i> 2 ₁ / <i>c</i>	<i>P</i> 2 ₁ / <i>c</i>
<i>a</i> (Å)	8.0236(4)	25.7884(13)	8.2785(18)
<i>b</i> (Å)	13.1015(5)	8.0742(5)	12.249(2)
<i>c</i> (Å)	18.2525(6)	18.3422(13)	17.417(4)
α (°)	90	90	90
β (°)	91.9450(10)	106.707(2)	98.138(9)
γ (°)	90	90	90)
Volume (Å ³)	1917.62(14)	3658.0(4)	1748.4(6)
Z	4	4	4
ρ _{calc.} (mg.m ⁻³)	1.483	1.501	1.574
Coef. de absorção linear (nm ⁻¹)	0.566	0.582	0.611
<i>F</i> (000)	876	1712	856
Tamanho do cristal (mm)	0.31 x 0.15 x 0.09	¿??????	0.10 x 0.10 x 0.09
Região de varredura angular θ (°)	2.23 a 29.67	2.65 a 29.56	2.36 a 26.75
Região de varredura dos índices	-11<=h<=11, - 18<=k<=18, - 25<=l<=25	-32<=h<=25, - 6<=k<=11, -19<=l<=19	-10<=h<=10, - 15<=k<=15, - 21<=l<=22
Número de reflexões coletadas	59633	13620	15716
Número de reflexões independentes	5427	7325	3707
Integralidade da medida	99,9%	71.4%	99,7%
Correção de absorção	Semi-empírico de equivalentes	Semi-empírico de equivalentes	Semi-empírico de equivalentes
<i>T</i> _{min} / <i>T</i> _{máx}	0.9508 e 0.8441		0.9471 e 0.9415
Dados/restrições/parâmetros	5427 / 0 / 255	7325 / 0 / 491	3707 / 0 / 258
Goodness-of-fit em <i>F</i> ²	1.049	1.017	0.997
Índice <i>R</i> _{int}	0.0489	0.0468	0.0962
<i>R</i> ₁ [<i>I</i> >2σ(<i>I</i>)]	0.0535	0.0516	0.0598
<i>wR</i> ₂ [<i>I</i> >2σ(<i>I</i>)]	0.1497	0.1132	0.1211
<i>R</i> ₁ (todos os dados)*	0.0761	0.1127	0.1223
<i>wR</i> ₂ (todos os dados)*	0.1624	0.1338	0.1376
ρ _{max} (e ⁻ Å ⁻³) / ρ _{min} (e ⁻ Å ⁻³)	0.985 e -0.559	0.380 e -0.279	0.747 a -0.517