

UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALFENAS – UNIFAL-MG

CRISTIANE BATISTA GONÇALVES

**SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO E DETERMINAÇÃO ESTRUTURAL DE
COMPLEXOS DE COBRE(II) COM DERIVADOS DE HIDROXIBENZOFENONAS**

Alfenas/MG

2016

CRISTIANE BATISTA GONÇALVES

**SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO E DETERMINAÇÃO ESTRUTURAL DE
COMPLEXOS DE COBRE(II) COM DERIVADOS DE HIDROXIBENZOFENONAS**

Dissertação apresentada como parte dos requisitos para
a obtenção do título de Mestre em Química. Área de
concentração: Química Inorgânica
Orientação: Prof. Dr. Antônio Carlos Doriguetto
Coorientação: Prof^ª. Dr^ª. Maria Vanda Marinho

Alfenas/MG

2016

Dados Internacionais de Catalogação-na-Publicação (CIP)
Biblioteca Central da Universidade Federal de Alfenas

Gonçalves, Cristiane Batista.

Síntese, caracterização e determinação estrutural de complexos de cobre(II) com derivados de hidroxibenzofenonas. / Cristiane Batista Gonçalves. -- Alfenas/MG, 2016.

77 f.

Orientador: Antônio Carlos Doriguetto.

Dissertação (Mestrado em Química) - Universidade Federal de Alfenas, Alfenas, MG, 2016.

Bibliografia.

1. Benzofenonas. 2. Complexos metálicos. 3. Estrutura química. I. Doriguetto, Antônio Carlos. II. Título.

CDD-546

CRISTIANE BATISTA GONÇALVES

**SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO E DETERMINAÇÃO ESTRUTURAL DE
COMPLEXOS DE COBRE(II) COM DERIVADOS DE HIDROXIBENZOFENONAS**

A Banca examinadora abaixo-assinada aprova a
Dissertação apresentada como parte dos requisitos
para a obtenção do título de Mestre em Química pela
Universidade Federal de Alfenas. Área de
concentração: Química Inorgânica.

Aprovada em: 25/ 02 /2016

Assinatura: _____



Prof. Dr. Antônio Carlos Doriguetto
Instituição: Universidade Federal de Alfenas
UNIFAL-MG

Assinatura: _____



Dr. Alexandre Carvalho Bertoli
Instituição: Universidade Federal de Alfenas
UNIFAL-MG

Assinatura: _____



Profª. Drª. Charlane Cimini Corrêa
Instituição: Universidade Federal de Juiz de Fora
UFJF

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, pela saúde, por guiar meu caminho e pelas oportunidades oferecidas, por me presentear com anjos na Terra, pessoas que foram fundamentais para a realização deste trabalho.

Ao Prof. Dr. Antônio Carlos Doriguetto, pela exímia orientação, pela disponibilidade de tempo a mim atribuída, pela humildade, mostrando sempre estar disposto à discussão científica e a sugestões. Enfim, agradeço por todos os ensinamentos compartilhados. Sua orientação inteligível e parceria aprazível foram primordiais no meu processo construtivo de aprendizagem, enquanto discente na pós-graduação e pesquisadora. Obrigada!

À Prof. Dr^a. Maria Vanda Marinho, pela coorientação, pelo aprendizado, pela disponibilidade, por ser extremamente dedicada e por ter contribuído significativamente para o desenvolvimento deste trabalho.

Às Professoras: Danielle F. Dias e Marisi Soares pela colaboração, pelas discussões científicas que foram de fundamental importância para a publicação deste trabalho e também pela amizade.

Ao Antônio Ap. da Silva, meu companheiro de todos os dias, agradeço por acreditar e no meu potencial desde o meu ingresso na universidade. Agradeço pela compreensão, pelo afeto, pelo apoio, pela parceria, paciência e pela amizade. Muito obrigada!

À minha família e à minha amiga Tanilde M. Martins, por acreditarem e torcerem sempre por mim. Obrigada, principalmente pelas orações!

Aos meus amigos do laboratório de química (LabIQ), Raphael Antônio Borges, Elba Gois, Luana Giusto e Sueni dos Reis, pela amizade, parceria e por todos os ensinamentos. Especialmente à Iara Maria Landre e ao Laboratório de Cristalografia (LabCri-UFMG) por possibilitarem a realização das medidas de raios X por monocristal. Agradeço ainda, à Nathália Rodrigues de Campos e Rafael Salgado pela estimada amizade! Sou grata por ter conhecido todos vocês, facilitadores do meu caminho.

À Universidade Federal de Alfenas, à Capes e à FAPEMIG pelos recursos e oportunidades oferecidos. Agradeço também à coordenação do Programa de Pós-graduação em Química e aos técnicos do instituto de química. Enfim, agradeço a todos que contribuíram de alguma forma, para a realização deste trabalho, tornando mais fácil a minha caminhada. Muito obrigada a todos!

“O desejo é a chave para a motivação, mas é a determinação e o compromisso de uma busca incessante de seu objetivo, um comprometimento com a excelência, que lhe permitirá alcançar o sucesso que você procura.”

(Autor desconhecido)

RESUMO

Quatro complexos de cobre (II) inéditos de fórmula: [Cu (LFQM-115) ₂] (**1**), [Cu (LFQM-116) ₂] (**2**), [Cu (LFQM-117) ₂] (**3**) e [Cu (octiloxi) ₂] (**4**), [LFQM-115 = 2-hidroxi-4-O-metilbenzofenona (C₁₄H₁₁O₃), LFQM-116 = 2-hidroxi-4-N-butil-benzofenona (C₁₇H₁₈O₃) e LFQM-117 = 2-hidroxi-4-O-(3,3-dimetilalil) benzofenona (C₁₈H₁₈O₃) foram preparados e investigados por espectroscopia de infravermelho, análise térmica e técnicas de difração de raios X por pó e monocristal. Além disso, as estruturas cristalinas dos ligantes LFQM-116 e LFQM-117 foram também determinados pela técnica de difração de raios X de monocristal. Foram discutidas a pseudo-simetria translacional encontrada no LFQM-116 e o isomorfismo entre LFQM-115 e LFQM-117. Os complexos foram preparados a partir de uma reação de nitrato de cobre (II) trihidratado e o respectivo ligante em uma proporção molar (1: 2), em metanol (para **1** e **2**) ou THF (para **3** e **4**) com a adição de NaOH. Além disso, estudos cristalográficos mostraram que cada átomo de cobre (II) apresenta uma geometria quadrática e cada íon Cu^{II} é coordenado por quatro átomos de oxigênio de dois ligantes. A natureza e a estrutura cristalina, por meio das interações intermoleculares, são discutidas. Constatou-se que **2** e **3** são cristais isomórficos e todas as estruturas têm o mesmo synthon supramolecular.

Palavras-chave: Hidroxibenzofenas. Complexos de cobre. Estrutura cristalina.

ABSTRACT

Four new mononuclear copper(II) complexes of formula: [Cu(LFQM-115)₂] (**1**), [Cu(LFQM-116)₂] (**2**), [Cu(LFQM-117)₂] (**3**) and [Cu(octyloxy)₂] (**4**) [LFQM-115 = 2-hydroxy-4-*O*-methylbenzophenone (C₁₄H₁₁O₃), LFQM-116 = 2-hydroxy-4-*O*-butylbenzophenone (C₁₇H₁₈O₃) and LFQM-117 = 2-hydroxy-4-*O*-(3,3-dimethylallyl)benzophenone (C₁₈H₁₈O₃)] have been prepared and investigated by infrared spectroscopy, thermal analysis and powder and single crystal X-ray diffraction techniques. In addition, the crystal structures of LFQM-116 and LFQM-117 ligands were also determined by single crystal X-ray diffraction technique. The pseudo-translational symmetry found in LFQM-116 and the isomorphism between LFQM-115 and LFQM-117 were discussed. The complexes were prepared from a reaction of copper(II) nitrate trihydrate and the respective ligand in a (1:2) molar ratio in methanol (for **1** and **2**) or THF (for **3** and **4**) with addition of NaOH. Furthermore, crystallographic studies showed that each copper(II) atom exhibits a square planar geometry and each Cu^{II} ion is coordinated by four oxygen atoms of two ligands. The nature and crystal packing through of the intermolecular interactions are discussed. It was evidenced that **2** and **3** are isomorphic crystals and all structures have the same supramolecular synthon.

Keywords: Hydroxybenzophenone. Copper complexes. Crystal structures.

LISTA DE ABREVIACOES, SIGLAS E SMBOLOS

Å	Ångstrm
BZPs	Benzofenonas (Benzophenones)
CCDC	Cambridge Crystallographic Data Centre
CHN	Anlise percentual de carbono, hidrognio e nitrognio
v	Deformao Axial (Estiramento)
DMF	Dimetilformamida
DRX	Difraco de Raios X
DTA	Anlise Trmica Diferencial
LFQM-115	Ligante 2-Hidroxi-4-metoxibenzofenona
LFQM-116	Ligante 2-Hidroxi-4-O-butilbenzofenona
LFQM-117	Ligante 2-Hixroxi-4-O-(3,3-dimetil-alilbenzofenona)
IV	Infravermelho
Octiloxi	Ligante 2-Hidroxi-4-((octiloxi)fenil)fenilmetanona
THF	Tetrahidrofurano
TG	Termogravimetria
UV	Ultra-violeta

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	Representação das estruturas químicas da benzofenona seus derivados hidroxilados.....	14
Figura 2 -	Estrutura química da benzofenona	16
Figura 3 -	Benzofenonas polipreniladas.....	17
Figura 4 -	Derivados de hidroxibenzofenonas.....	19
Figura 5 -	Ciclo da Leishmaniose (<i>leishmania spp.</i>).....	20
Figura 6 -	Figura 6: Representação estrutural dos complexos [Cu(HBP4Ph-H)(OAc)] (A) e [Cu(HMBP4Ph-H)(OAc)] (B).....	22
Figura 7 -	Representação da estrutura molecular de [Cu (BPO) 2].....	23
Figura 8 -	Esquema representativo da rota sintética dos ligantes LFQM-116 e LFQM-117.....	26
Figura 9 -	Esquema representativo da rota sintética dos complexos (1-4)	27
Figura 10 -	Curva TG/DTA simultâneas do ligante LFQM-116.....	36
Figura 11 -	Curva TG/DTA simultâneas do ligante LFQM-117.....	36
Figura 12 -	Curva TG/DTA simultâneas do complexo (1).....	37
Figura 13 -	Curva TG/DTA simultâneas do complexo (2).....	38
Figura 14 -	Curva TG/DTA simultâneas do complexo (3).....	38
Figura 15 -	Curva TG/DTA simultâneas do complexo (4).....	39
Figura 16 -	Espectros de IV do ligante LFQM-115 e do complexo 1.....	40
Figura 17 -	Espectros de IV do ligante LFQM-116 e do complexo 2.....	41
Figura 18 -	Espectros de IV do ligante LFQM-117 e do complexo 3.....	41
Figura 19 -	Espectros de IV do ligante Octiloxi e do complexo 4.....	42
Figura 20 -	Difratogramas simulados (SIMU) e experimentais (EXP) do ligante LFQM-116 e do seu reagente precursor.....	43
Figura 21 -	Difratogramas simulados (SIMU) e experimentais (EXP) do ligante LFQM-117 e do seu reagente precursor.....	44
Figura 22 -	Difratogramas simulados (SIMU) e experimentais (EXP) do complexo 1 e difratograma (SIMU) do seu ligante precursor LFQM-115.....	45
Figura 23 -	Difratogramas simulados (SIMU) e experimentais (EXP) do complexo 2 e difratograma (SIMU) do seu ligante precursor LFQM-116.....	46

Figura 24 -	Difratogramas simulados (SIMU) e experimentais (EXP) do complexo 3 e difratograma (SIMU) do seu ligante precursor LFQM-117.....	47
Figura 25 -	Difratogramas simulados (SIMU) e experimentais (EXP) do complexo 4 e difratograma (SIMU) do seu ligante precursor Octiloxi.....	48
Figura 26 -	Estruturas cristalinas dos compostos sintetizados.....	49
Figura 27 -	Representação ORTEP das unidades assimétricas do ligante LFQM-116.....	51
Figura 28 -	Seção projetada normal ao plano (101) do arranjo supramolecular 2-D do ligante LFQM-116 considerando as duas possibilidades de cela unitária....	53
Figura 29 -	Sobreposição das moléculas A e B relacionados pelo centro de pseudo-inversão.....	55
Figura 30 -	Representação MERCURY dos dímeros centrossimétricos constituídos por moléculas A e B do ligante LFQM-116.....	56
Figura 31 -	Representação MERCURY do empacotamento parcial do ligante LFQM-116 no plano <i>ac</i>	57
Figura 32 -	Representação ORTEP da unidade assimétrica do ligante LFQM-117.....	57
Figura 33 -	Representação MERCURY dos planos formados para o ligante LFQM-117.....	58
Figura 34 -	Sobreposição do núcleo benzofenônico dos ligantes e da 2,4-dihidroxibenzofenona.....	59
Figura 35 -	Representação MERCURY do empacotamento da estrutura cristalina do ligante LFQM-117 no plano <i>ac</i>	60
Figura 36 -	Representação MERCURY do empacotamento da estrutura cristalina do ligante LFQM-115 no plano <i>ac</i>	61
Figura 37 -	Representação ORTEP para os complexos 1, 2, 3 e 4	62
Figura 38 -	Representação MERCURY da sobreposição dos complexos 1- 4 e do complexo [Cu(BPO) ₂].....	63
Figura 39 -	Representação MERCURY dos planos dos anéis fenílicos do [Cu(BPO) ₂].....	64
Figura 40 -	Representação MERCURY do empilhamento das estruturas dos complexos 1-4 e do [Cu(BPO) ₂].....	65
Figura 41 -	Representação MERCURY do empacotamento das estruturas 1, 2, 3 e 4 no plano <i>bc</i>	67

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Reagentes e solventes utilizados.....	25
Tabela 2 -	Principais dados cristalográficos dos ligantes (LFQM-116 e LFQM-117) e dos complexos (1-4).....	32
Tabela 3 -	Algumas características dos ligantes e dos complexos.....	33
Tabela 4 -	Dados de Análise Elementar (CHN) dos Compostos Obtidos.....	34
Tabela 5 -	Atribuições das principais bandas do espectro de IV dos ligantes e dos complexos.....	40
Tabela 6 -	Ligações de H para o ligante LFQM116.....	54

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	12
2	REVISÃO DA LITERATURA	15
2.1	HIDROXIBENZOFENONAS	15
2.1.1	Complexos de Hidroxibenzofenonas	20
2.2	COMPLEXOS DE COBRE	21
2.2.1	Complexos de Cobre com Hidroxibenzofenonas	22
3	OBJETIVO	24
4	MATERIAS E MÉTODOS	25
4.1	REAGENTES E SOLVENTES UTILIZADOS	25
4.2	PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL	26
4.2.1	Síntese do Ligante LFQM-116	26
4.2.2	Síntese do Ligante LFQM-117	27
4.2.3	Síntese do Complexo (1)	28
4.2.4	Síntese do Complexo (2)	28
4.2.5	Síntese do Complexo (3)	28
4.2.6	Síntese do Complexo (4)	29
4.3	Técnicas de Caracterização e Determinação Estrutural	29
4.3.1	Análise Elementar	29
4.3.2	Análise Térmica – Termogravimetria e Análise Térmica Diferencial	30
4.3.3	Espectroscopia Eletrônica na Região do Infravermelho	30
4.3.4	Difração de Raios X de por Pó	30
4.3.5	Difração de Raios X de por Monocristal	31
5	RESULTADOS E DISCUSSÃO	33
5.1	SÍNTESE DOS COMPOSTOS	33
5.2	CARACTERIZAÇÃO DOS COMPOSTOS	34
5.2.1	Análise Elementar	34
5.2.2	Análise Térmica – Termogravimetria e Análise Térmica Diferencial	35
5.2.3	Espectroscopia Eletrônica na Região do Infravermelho	39
5.2.4	Difração de Raio X por Pó	42

5.2.4.1	Difração de Raio X por Pó dos Ligantes.....	43
5.2.4.2	Difração de Raio X por Pó dos Complexos (1-4).....	44
5.3	DETERMINAÇÃO ESTRUTURAL.....	48
5.3.1	Descrição da Estrutura Cristalina dos Ligantes.....	50
5.3.2	Descrição da Estrutura Cristalina dos Complexos.....	61
6	CONCLUSÃO.....	69
7	PERSPECTIVAS.....	70
	REFERÊNCIAS	73

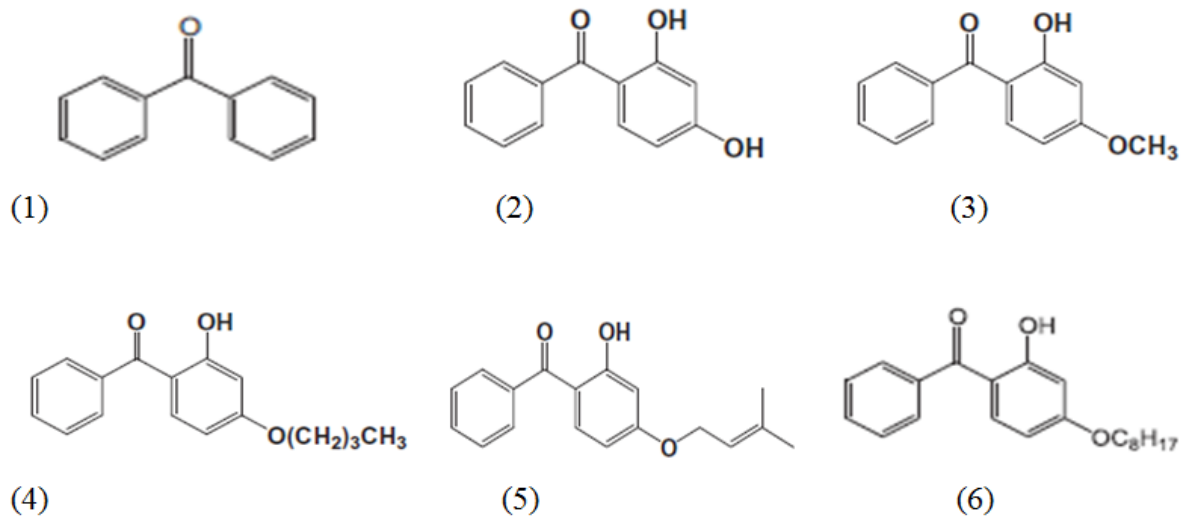
1 INTRODUÇÃO

A química do cobre(II) tem sido exaustivamente investigada em ambas as áreas da química e da bioinorgânica com potenciais funções bioativas e biocatalíticas ¹. O cobre é um elemento essencial em muitos processos biológicos ². Consequentemente, complexos de cobre são alvo de extensivos estudos por apresentam promissoras atividades biológicas, tais como antimicrobiana, antifúngica, antioxidante e antitumoral ³⁻⁵. Em específico, complexos de Cu(II) destacam-se como promissores agentes anticâncer uma vez que superam as atividades da cisplatina além de apresentarem menor toxicidade e maior resistência ².

A busca por complexos com ligantes que apresentem propriedades farmacológicas intrínsecas tem sido um grande desafio para os Químicos Inorgânicos Sintéticos, uma vez que o produto obtido deve agregar atividade no alvo terapêutico e apresentar baixa toxicidade ². Complexos de cobre(II) com derivados de hidroxibenzofenona estudados recentemente, mostrara a capacidade adicional das benzofenonas de ligarem-se ao DNA em modos diferentes, o permite a funcionalização destes compostos para gerar moléculas bioativas ^{6,7}. Mesmo considerando o ligante isoladamente, os compostos derivados de hidroxibenzofenona têm recebido atenção devido por apresentarem propriedades medicinal ^{8,9}, físico-químicas ¹⁰⁻¹³ e farmacológicas ^{14,15}. O interesse pelas hidroxibenzofenonas deve-se, em parte, às inúmeras possibilidades de modificações sintéticas de seus grupos carbonila e hidroxila. Alterando suas características estereoeletrônicas por diferentes substituintes, elas podem ter suas propriedades alteradas ¹⁶. Com esse mesmo objetivo, complexos metálicos de hidroxibenzofenonas candidatos a fármacos, têm sido sintetizados com o intuito de melhorar propriedades físico-químicas, como solubilidade e estabilidade, em comparação com o ligante isolado ¹⁷. Esta tem sido uma alternativa atual para pesquisar novos ligantes capazes de exibir propriedades desejadas ¹⁶⁻¹⁸ e atividades, como, por exemplo, no tratamento de doenças inflamatórias, viral, citotóxica e doenças microbianas ¹⁹⁻²³. Destaca-se uma série de derivados benzofenônicos, de baixa toxicidade, e que inibiram a proliferação do protozoário causador da Leishmaniose em células de mamíferos ⁸. Em particular, hidroxibenzofenonas alquil-substituídas apresentaram potencial ação Leishmanicida ²⁴⁻²⁷.

A Leishmaniose é uma parasitose que ocorre em regiões tropicais e é transmitida pelo protozoário do gênero *Leishmania*. Apesar dos esforços dirigidos para o desenvolvimento de uma vacina contra a doença, e o controle do inseto vetor, a quimioterapia, ainda é o método mais eficaz utilizado para tratar a leishmaniose ²⁷. Neste contexto, a necessidade do desenvolvimento de novas drogas contra a leishmaniose e que apresentem toxicidade relativamente baixa é considerado um grande desafio para área de pesquisa em Química Medicinal ²⁶. Espera-se, portanto, que estas atividades sejam potencializadas por meio da complexação de derivados alquil-substituídos de hidroxibenzofenonas com o cobre. A escolha do cobre deve-se ao fato desse metal de transição já possuir comprovada ação antifúngica ²⁹⁻³¹ atividade também vislumbrada para os complexo desse metal. Neste trabalho foram estudados complexos de cobre (II) com derivados de hidroxibenzofenonas. Foram escolhidos quatro ligantes, o LFQM-115 = 2-hidroxi-4-O-metilbenzofenona (C₁₄H₁₂O₃); LFQM-116 = 2-hidroxi-4-O butilbenzofenona(C₁₇H₁₈O₃); LFQM-117 = 2-hidroxi -4-O- (3,3 dimetilalil benzofenona (C₁₈H₁₈O₃) e octiloxi = 2-hidroxi-4-O octilbenzofenona(C₂₁H₂₆O₃). A Figura 1 mostra a representação estrutural dos derivados de benzofenona hidroxilados na posição 2 e alquil-substituídos na posição 4, que foram utilizados na realização deste trabalho. A escolha por estes ligantes deve-se ao fato dos mesmos não apresentarem impedimentos estéricos para a complexação quadrática planar na razão 2:1 ligante:cobre. Ou seja, a complexação de **3-6** é esperada ocorrer por meio da carbonila e a hidroxila na posição 2 e sem que haja impedimento do grupo alquila substituinte da hidroxila presente na posição 4. Mas mais do que isso, a escolha deve-se ao fato desses ligantes já terem mostrado ação leishmanicida ²⁷.

Figura 1- Representação das estruturas químicas da benzofenona seus derivados hidroxilados.



Nota: (1) Benzofenona; (2) 2,4 dihidroxibenzofenona (3) (LFQM-115) 2-Hidroxi-4-O-metilbenzofenona; (4) (LFQM-116) 2-Hidroxi-4-O-butilbenzofenona; (5) (LFQM-117) 2-hidroxi-4-O-(3,3,dimetil)-alilbenzofenona; (6) (Octiloxi) 2-Hidroxi-4-O-octililbenzofenona.

Fonte: Do autor.

2 REVISÃO DA LITERATURA

As benzofenonas (BZFs) podem ser obtidas por diversos produtos naturais ou sínteses químicas. Estes compostos constituem uma relevante classe química por apresentam uma grande variedade de propriedades químicas, biológicas e inúmeras aplicações medicinais de grande interesse científico, como propriedades inibitórias sobre o HIV ³⁴, atividades anti-inflamatória ¹⁹, antiviral ²⁰, carcinogênicas ²¹, antiproliferativa ^{22,34}, antimicrobiana e citotóxica ³⁵.

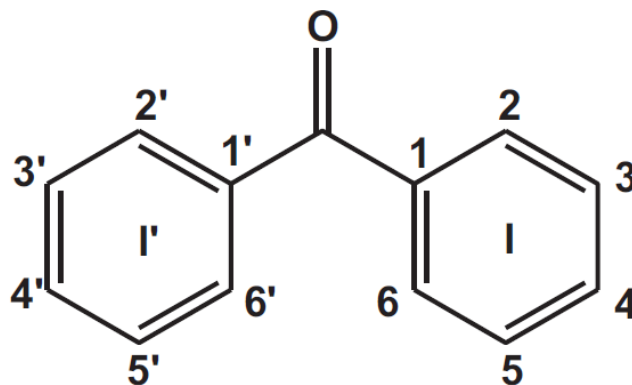
2.1 HIDROXIBENZOFENONAS

A benzofenona, ou difenilmetanona ou difenilcetona (Figura 2), é uma cetona formada por dois anéis aromáticos, ligados por um grupo carbonila. A benzofenona é insolúvel em água e solúvel em solventes orgânicos como metanol, acetona, éter, ácido acético e benzeno³².

A Benzofenona foi o primeiro material orgânico molecular a ser identificado como polimórfica, e cristaliza em duas formas, α (estável) e β (metaestável), com pontos de fusão de 321 K e 297 ± 299 K, respectivamente. A estrutura cristalina da fase estável é ortorrômbica com grupo espacial $P2_12_12_1$ a estrutura cristalina da fase metaestável é monoclinica com grupo espacial C_2/c ³³.

Devido às suas importantes propriedades biológicas, as BZFs são largamente utilizadas como intermediárias em sínteses na indústria farmoquímica ¹⁸. Uma vez que são formadas por dois anéis aromáticos ligados por um grupo carbonila, alterando suas características estereoeletrônicas por diferentes substituintes, elas podem ter suas propriedades alteradas ¹⁶.

Figura 2: Estrutura química da benzofenona.



Nota: Sinônimos: Benzofenona; benzoil; benzoilbenzeno; benzoilbenzenofenil; difenil cetona; difenilmetanona; metanona; α -oxodifenilmetano; fenil cetona.

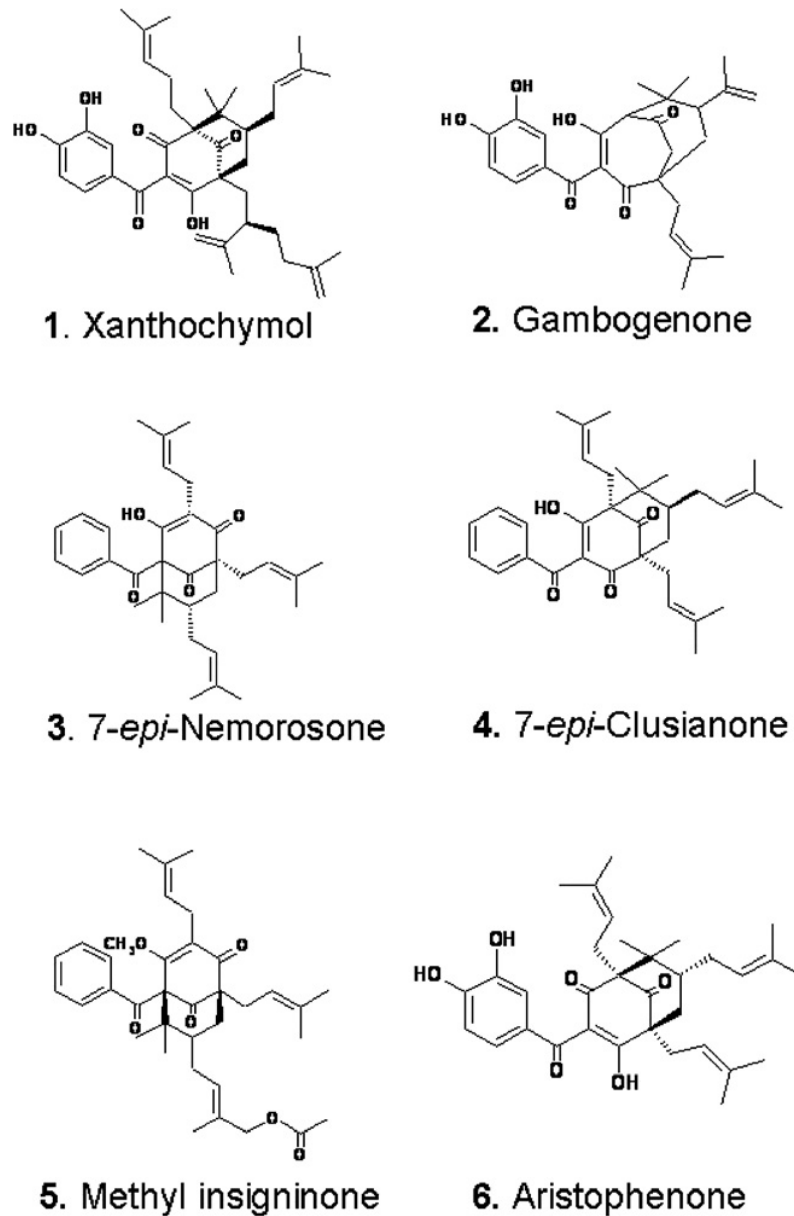
Fonte: Zhao et al, 2013.

As BZPs também são utilizadas na fabricação de inseticidas e produtos químicos agrícolas, como aditivos plásticos, adesivos e aromatizantes de alimentos. Devido à propriedade de absorver e dissipar a radiação ultravioleta (UV), as BZFs são de grande importância na fotoquímica ¹⁴. A absorção da radiação UV das benzofenonas é devido ao efeito ressonante causado pela deslocalização de elétrons entre os dois anéis ligados pelo grupo cetônico ³⁶. As BZFs são comumente utilizadas como filtros UV ¹⁵, particularmente devido à capacidade de absorverem eficientemente radiação UV em uma faixa abrangente de comprimento de onda, 200-350 nm ¹⁶. De fato, essa propriedade faz com que as BZFs sejam muito utilizadas na indústria de cosméticos, na medicina e na agricultura ^{11,32,37}.

Outra propriedade relevante das BZFs é a sua luminescência ¹¹. Também são utilizadas como fotoiniciadores, por serem fotoquimicamente reativas ^{12,38}. Essa característica tem motivado inclusive, estudos relacionados à sua fotoionização utilizando fonte de radiação de luz síncrotron ¹³.

As BZPs podem ser classificadas como: simples, prenilada e polipreniladas (Figura 3), de acordo com a estrutura do seu núcleo ^{23,34,39}. Tal classificação serve de base para análises farmacológicas de BZFs poliisopreniladas ⁴⁰, a exemplo de suas atividades antimicrobianas ²³. Essa classificação também é importante para o estudo das diferentes conformações apresentadas por complexos supramoleculares que incorporam estas BZFs ⁴¹.

Figura 3: Benzofenonas polipreniladas.



Fonte: Ishida et al, 2011.

Os estudos com derivados de benzofenona têm atraído significância particular, nos últimos anos, devido ao grande potencial biológico destes compostos. Como exemplo, derivados de benzofenonas que são considerados promissores candidatos no desenvolvimento de drogas contra a doença de Alzheimer, em alguns casos completamente desprovidos de efeitos toxicológicos⁹.

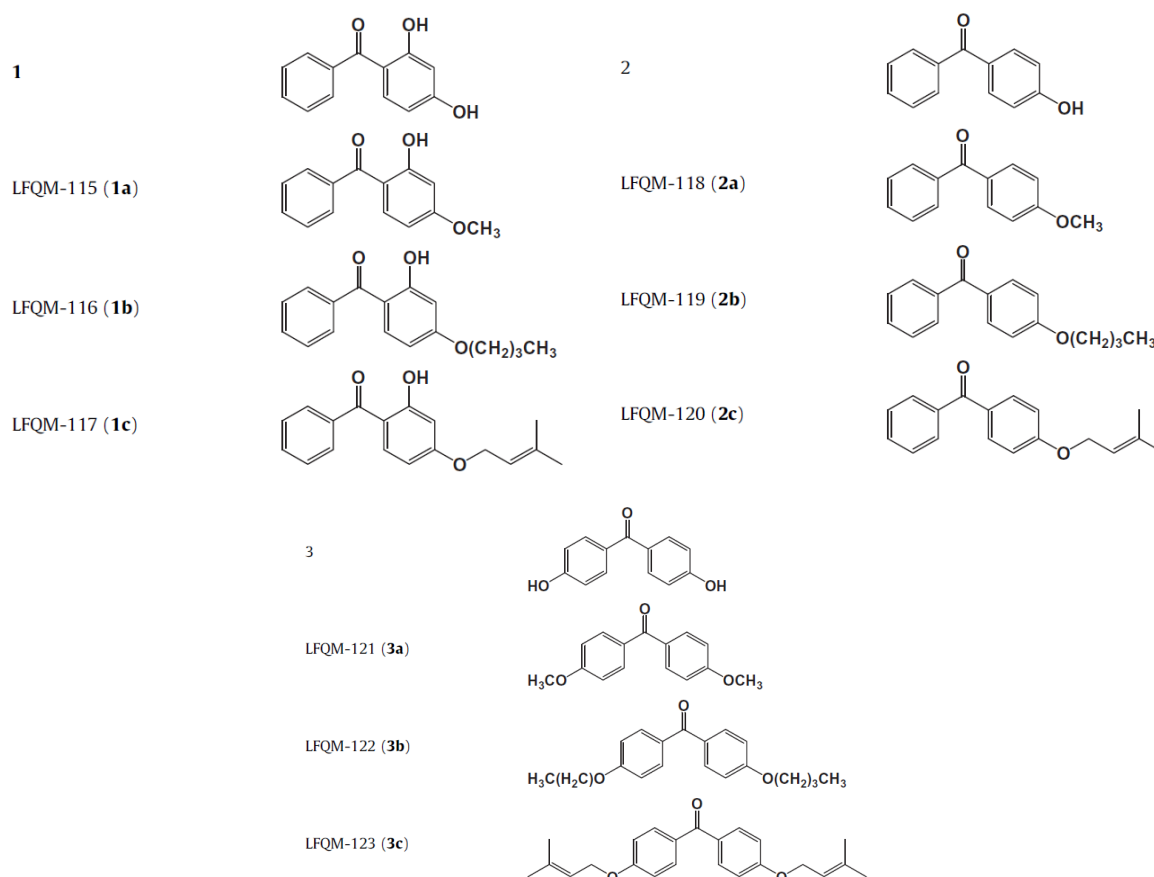
Entre os derivados de benzofenona com potencial biológico, destacam-se as hidroxibenzofenonas^{16,25}. Em particular a 2-hidroxibenzofenona exibe entre outras propriedades, as atividades anti-inflamatória e antioxidante³⁴. Além das propriedades

biológicas, os derivados de hidroxibenzofenonas são componentes de uma grande variedade de produtos químicos e farmacêuticos na forma de aditivos de fragrâncias e protetores UV³⁸. São também, largamente utilizados em uma grande variedade de produtos farmacêuticos, incluindo cosméticos, para a pele e cabelo, devido à sua capacidade intrínseca, a exemplo de outras benzofenonas, de absorver nas regiões do UV-B e UV-A¹¹. Estudos fotoquímicos e fotofísicos de hidroxibenzofenonas utilizadas como fotopolímeros e fotoiniciadores, via radicalar⁴², têm aumentado o interesse destes compostos na área de materiais. Outros estudos, destacando as propriedades luminescentes, investigam os efeitos dos substituintes nas propriedades fotofísicas de clusters com hidroxibenzofenona⁴³.

Dávalos¹⁸ realizou um estudo experimental e teórico relacionando os efeitos estruturais sobre a estabilidade termodinâmica de hidroxibenzofenonas *orto*, *meta* e *para* substituídas, bem como de seus respectivos ânions formados pela desprotonação do grupo hidroxila. Neste trabalho foi possível a determinação experimental da entalpia associada às ligações de hidrogênio intramoleculares em espécies queladas, destacando-se o efeito de estabilização destas ligações, o efeito estabilizador de grupos doadores de elétrons e o aumento do caráter ácido. Segundo Jantan²⁵, a elevada atividade antioxidante e antiplaquetária, encontrada em hidroxibenzofenonas, pode ser atribuída ao padrão de hidroxilação dos anéis fenílicos. Pois, o aumento do número de hidroxilas livres presentes nos anéis aromáticos destes compostos favoreceram as atividades avaliadas. Para uma benzofenona alquil-substituída, a presença de um grupo metoxila, também evidenciou uma contribuição significativa para a atividade antiplaquetária. Neste contexto, o interesse científico envolvendo as hidroxibenzofenonas, tem motivado a realização de pesquisas como as de Chen²⁴, que investigaram a funcionalização destes compostos para gerar complexos bioativos.

Um exemplo da versatilidade para modificações químicas usando hidroxibenzofenonas pode ser encontrado no trabalho publicado por Maciel-Resende²⁷, onde nove derivados alquil-substituídos foram preparados e testados contra *Leishmania amazonenses* (Figura 4). Os derivados preparados mostraram atividades maiores (em alguns casos 250 vezes) do que seus precursores hidroxilados além de possuírem menor toxicidade. Esses resultados sugerem que o aumento da lipofilicidade pode facilitar a permeação na membrana do protozoário, ressaltando, assim, a promissora utilização destes compostos para o desenvolvimento de novas drogas leishmanicidas. Além disso, estudos anteriores evidenciam que o aumento da lipofilicidade destes derivados, se comparados às benzofenonas precursoras, é um facilitador para esta atividade avaliada²⁶.

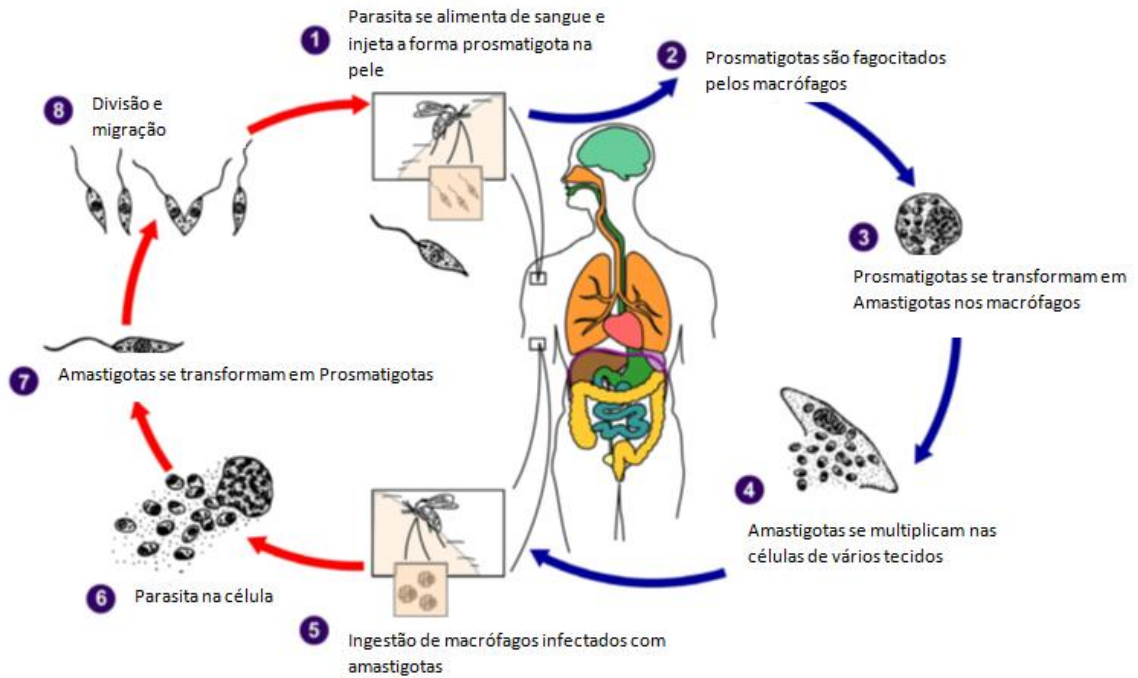
Figura 4: Derivados de hidroxibenzofenonas.



Fonte: Maciel Resende et al, 2013. Adaptada.

A Leishmaniose é uma doença infecciosa que ocorre em regiões tropicais e é transmitida por várias espécies do protozoário do gênero *Leishmania*⁸. Este parasita apresenta duas formas em seu ciclo de vida, a flagelar amastigota, e a prosmatigota (Figura 5). Esta parasitose ocorre de quatro formas clínicas principais: visceral, cutânea, muco-cutânea e cutânea difusa⁴⁴. Como ainda não existem vacinas para a prevenção da leishmaniose, a primeira opção para o tratamento é baseada nas drogas antimoniais pentavalentes, que são propensas à resistência. A anfotericina B e a pentamidina encontram-se como segunda opção de drogas, mas ambas, tem a sua eficácia terapêutica comprometida pela alta toxicidade apresentada. Isso tem demandado o desenvolvimento de drogas mais eficazes para o tratamento da Leishmaniose⁴⁵.

Figura 5: Ciclo da Leishmaniose (*leishmania spp*).



Fonte: Nagle et al, 2014.

2.1.1 Complexos de Hidroxibenzenonas

O potencial farmacológico das hidroxibenzenonas é evidenciado em vários estudos experimentais. Com esse mesmo objetivo, complexos metálicos de benzofenonas hidroxiladas têm sido descritos com o intuito de melhorar propriedades físico-químicas, como solubilidade e estabilidade, de moléculas candidatas a fármacos ²⁵. Outros estudos reportam a importância biológica de complexos de metais de transição Cu^{2+} , Co^{2+} , Mn^{2+} e Ni^{2+} com a base de Schiff 2-hidroxi-4-metoxibenzenona por mostrarem eficiente atividade antimicrobiana e interação com o DNA ⁶. Similarmente aos complexos sintetizados no presente trabalho, encontram-se estudos estruturais e cinéticos de complexos de Al(III) ⁴⁶ e estudos teóricos e térmicos de complexos de Co^{2+} , ambos utilizando como ligante 2-hidroxi-4-metoxibenzenona.

2.2 COMPLEXOS DE COBRE

Devido à reatividade amplamente diversificada, possibilitada pelos variados números de coordenação e geometrias, diferentes estados de oxidação, características termodinâmicas e cinéticas e propriedades intrínsecas conferidas ao cátion metálico, a área de Química Inorgânica associada à Química Medicinal, é suplementar para a obtenção de agentes terapêuticos. Como exemplo, o êxito da cisplatina no tratamento contra o câncer ².

Visto que o cobre está envolvido em muitos processos biológicos, por se tratar de um elemento essencial para a maioria dos organismos aeróbios, seus aspectos fundamentais no âmbito da química e da bioquímica têm sido extensivamente investigados, como os mecanismos de absorção, distribuição, metabolismo e excreção. Por exemplo, o cobre tem papel específico no tratamento de doenças como o câncer e doenças neurodegenerativas ².

São reportados na literatura uma considerável variedade dominante de complexos de cobre com estados de oxidação Cu^{2+} , seguida de importantes complexos de Cu^{1+} e poucos exemplos de Cu^{3+} . Nos complexos de Cu^{2+} o número de coordenação varia de quatro a seis, adotando as geometrias quadrática e tetraédrica, bipiramidal trigonal e pirâmide de base quadrada, e octaédrica, respectivamente ⁴⁷. Essa propriedade, associada à variedade de arranjos possíveis, permite uma diversificada possibilidade de escolha para os ligantes (variando de mono a hexadentados e de átomos doadores (N, O, S, e halogênios). O potencial redox $\text{Cu}^{\text{I}} / \text{Cu}^{\text{II}}$ pode variar radicalmente dependendo do ligante, do átomo doador, geometria, efeitos eletrônicos e estéricos substituintes, e quelação ⁴⁷.

Sabe-se que tanto o Cu^{I} como o Cu^{II} ligam-se fortemente a ligantes biológicos ⁴⁸. O cobre (II) é o sítio ativo de muitos compostos de coordenação dentro da área de Bioinorgânica, tais como metalo-proteínas e metaloenzimas responsáveis por controlar várias funções biológicas ^{47,49}. A título de exemplo, considerando a rica literatura nesse tema, podem-se citar as seguintes atividades apresentadas por estes complexos: antibacteriana e antifúngica ^{30,31}.

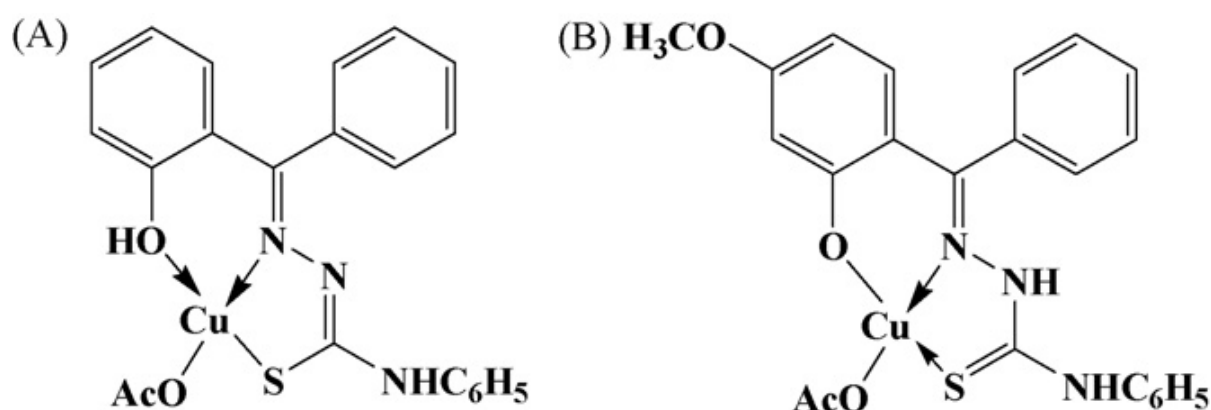
Desde 1969 é reconhecida a afinidade de ligação do cobre com o DNA, de forma semelhante à cisplatina, motivando contínuos estudos desse metal como alvos metalofármacos de DNA ². Em um recente artigo de revisão ² destacou-se que as pesquisas acerca dos compostos de coordenação de cobre (I, II) como agentes antiproliferativos, aumentaram

consideravelmente nos últimos anos. Tal afirmação baseou-se na grande variedade de ligantes utilizados para sintetizar drogas potencialmente ativas, bem como o grande interesse no desenvolvimento de compostos à base de cobre candidatos a fármacos antitumorais fracamente tóxicos e altamente ativos. Foram destacados alguns complexos de cobre como promissores agentes anticâncer, em particular um complexo de Cu^{2+} , $\text{Cu(L)(bipy)(H}_2\text{O)}_2(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$, capaz de superar 27 vezes a atividade das drogas de cisplatina por apresentar um espectro de atividade mais amplo e menor toxicidade.

2.2.1 Complexos de Cobre com Hidroxibenzofenonas

A importância dos complexos de cobre com hidroxibenzofenonas é fundamentada pela grande variedade encontrada de complexos, como complexos de Cu^{2+} com 2-hidroxibenzofenona e 2-hidroxi-4-metoxibenzofenona substituídas (Figura 6) ⁵⁰. Neste contexto, uma série de complexos de Cu^{2+} monoméricos e pentacoordenados com ligantes derivados de hidroxibenzofenonas foi sintetizada ⁵¹. Destacam-se também trabalhos que retratam a importância de complexos de Cu^{2+} com hidroxibenzofenonas biologicamente ativos, os quais apresentaram interações com o DNA e atividade antibacteriana ⁶

Figura 6: Representação estrutural dos complexos $[\text{Cu}(\text{HBP4Ph-H})(\text{OAc})]$ (A) e $[\text{Cu}(\text{HMBP4Ph-H})(\text{OAc})]$ (B).

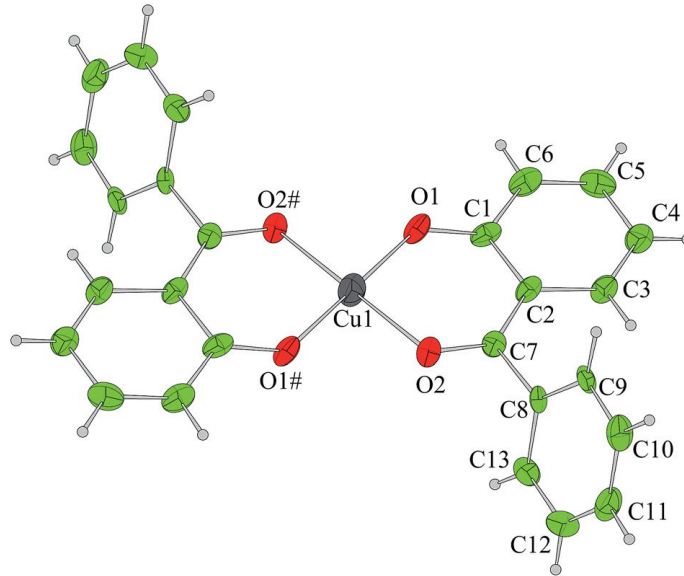


Fonte: ASMY et al, 2009.

É crescente o interesse científico relacionado à interação com o DNA de complexos de metais de transição, especificamente com o cobre, que desempenha um papel biológico muito importante na fisiologia celular ⁵⁰. A exemplo de complexos muito semelhantes aos

sintetizados neste trabalho encontra-se o $[\text{Cu}(\text{BPO})_2]^{50}$ (Figura 7), um complexo de cobre(II) com 2-hidroxibenzofenona.

Figura 7: Representação da estrutura molecular de $[\text{Cu}(\text{BPO})_2]$.



Fonte: Zianna et al, 2015.

Outro exemplo são os complexos de cobre com derivados benzofenônicos alquil-substituídos detentores de atividade antibacteriana, antifúngica, antioxidante, capacidade de ligação e clivagem de DNA ⁷.

3 OBJETIVO

Este trabalho teve como objetivo principal a síntese, a caracterização e a determinação estrutural de complexos de cobre (II) com derivados alquilados na posição 4 de 2,4-diidroxibenzofenonas. Dentro dos objetivos específicos destacaram-se as seguintes etapas:

- a) Otimizar a síntese e a purificação do ligante LFQM-116, 2-Hidroxi-4-O-butilbenzofenona;
- b) Otimizar a síntese e a purificação do ligante LFQM-117, 2-hidroxi-4-O-(3,3,dimetil)-alilbenzofenona;
- c) Sintetizar e purificar os complexos de Cu(II) com os ligantes LFQM-115, LFQM-116, LFQM-117 e Octiloxi;
- d) Caracterizar por análise elementar, espectroscopia vibracional na região do infravermelho, análises térmicas e difração de raios X por pó, os produtos de síntese desse trabalho;
- e) Recristalizar os ligantes LFQM-116, LFQM-117 e os quatro complexos alvos, para obter monocristais adequados para experimentos de difração de raios X por monocristal;
- f) Determinar as estruturas dos compostos supracitados a partir de dados de difração de raios X por monocristal.

4 MATERIAIS E MÉTODOS

Os ligantes 2-hidroxi-4-O-metilbenzofenona (LFQM-115) e 2-hidroxi-4-O-octililbenzofenona (Octiloxi) foram adquiridos comercialmente. Os ligantes 2-hidroxi-4-O-butirilbenzofenona (LFQM-116) e 2-hidroxi-4-O-(3,3-dimetilalil)benzofenona (LFQM-117) foram sintetizados por meio da derivatização na posição 4 da 2,4-dihidroxibenzofenona. Posteriormente, foram sintetizados complexos de cobre(II) inéditos com cada um dos quatro ligantes supracitados.

4.1 REAGENTES E SOLVENTES UTILIZADOS

A descrição dos reagentes e solventes utilizados neste trabalho encontra-se na Tabela 1.

Tabela 1- Reagentes e solventes utilizados

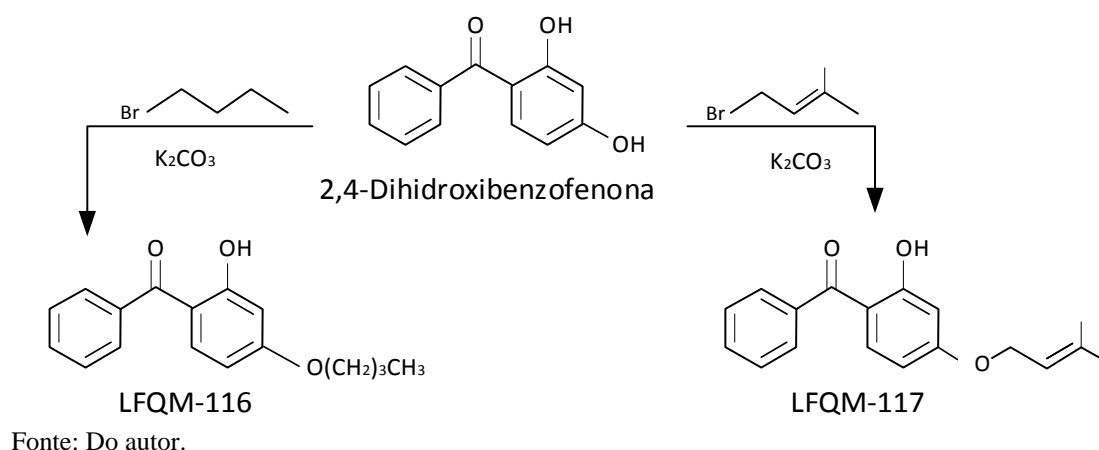
Reagentes e Solventes	Fórmula Empírica	Massa Molar (g.mol ⁻¹)	Densidade (g.cm ³)	Procedência
Sulfato de Potássio	K ₂ SO ₄	174,26	-	Dinâmica
Carbonato de Potássio	K ₂ CO ₃	138,2	-	Dinâmica
Hidróxido de Sódio	Na OH	40,0	-	Vetec
Nitrato de Cobre (II) Trihidratado	Cu(NO ₃) ₂ .3H ₂ O	242,60	-	Vetec
2,4 Dihidroxibenzofenona	C ₁₃ H ₁₀ O ₃	214,22	-	Sigma Aldrich
2-hidroxi-4-O-metilbenzofenona	C ₁₄ H ₁₂ O ₃	228,24	-	Sigma Aldrich
2-hidroxi-4-O-octililbenzofenona	C ₂₁ H ₂₆ O ₃	326,43	-	Sigma Aldrich
1-Bromobutano	C ₄ H ₉ Br	137,02 1,276	-	Sigma Aldrich
3,3-Dimetilalil	C ₅ H ₉ Br	149,03 1,29	-	Sigma Aldrich
Acetona	C ₃ H ₆ O	58,08	0,791	Vetec
DMF	C ₃ H ₇ NO	73,1	0,949	Vetec
Metanol	CH ₄ O	32,04	0,791	Sigma Aldrich
THF	C ₄ H ₈ O	72,11	0,889	Vetec
Hexano	C ₆ H ₁₄	86,14	0,6548	Vetec
Acetato de Etila	C ₄ H ₈ O ₂	88,11	0,897	Sigma Aldrich
Acetona	C ₃ H ₆ O	58,08	0,791	Vetec

Fonte: Do autor.

4.2 PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL

As reações de alquilação a partir da 2,4-dihidroxibenzofenona para obter os ligantes LFQM116 e LFQM117 foram realizadas de acordo com a síntese descrita na literatura²⁷. No presente trabalho, as reações foram monitoradas por cromatografia em camada delgada (CCD), realizada em sílica gel 60 F254 (Merck). É importante ressaltar que a adição dos solventes mencionados na seção 4.2.1 e 4.2.2 para cristalização dos ligantes LFQM-116 e LFQM-117, respectivamente, principal modificação em relação ao método descrito na literatura²⁷, foi o fator chave para o crescimento de monocristais adequados para experimentos de difração de raios X. Representações esquemáticas das sínteses dos ligantes e dos complexos são dadas nas Figuras 8 e 9, respectivamente.

Figura 8: Esquema representativo da rota sintética dos ligantes LFQM-116 e LFQM-117.



4.2.1 Síntese do 2-hidroxi-4-O-butilbenzofenona - (LFQM-116)

À solução do ligante 2,4-dihidroxibenzofenona (1,00 g, 4,67 mmol) em acetona (10 mL) e dimetilformamida (5 mL) foi adicionado carbonato de potássio, sob agitação contínua e aquecimento a 60 °C, durante 30 min. Em seguida, 1-bromobutano (0,8 mL, 1,5 equiv) foi adicionado e a mistura reacional foi novamente mantida a 60 °C até ao consumo total de benzofenona de partida para a formação do derivado de benzofenona alquilado. Essa última etapa foi monitorada por CCD. Em seguida, a mistura reacional foi partilhada em acetato de

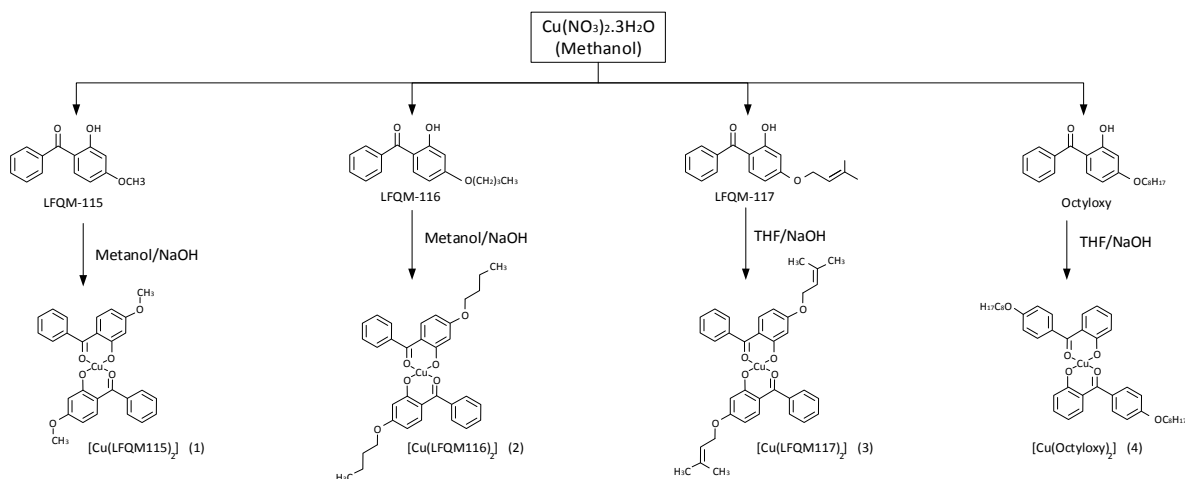
etila e H₂O, e a fase orgânica foi recolhida e seca com Na₂SO₄ anidro, filtrada e evaporada sob pressão reduzida. O filtrado obtido, uma solução amarelo-límpida, cristalizou-se espontaneamente. A massa sólida obtida foi recristalizada em metanol, a 19 ° C, pelo método de evaporação lenta de solvente. Após 20 dias aproximadamente, cristais amarelo-claros em forma de agulhas foram formados. Rendimento: 1.090g (86%).

4.2.2 Síntese do 2-hidroxi-4-O- (3,3-dimetilalil) - benzofenona (LFQM-117)

O ligante LFQM-117 foi sintetizado de modo semelhante ao descrito anteriormente para o LFQM-116, exceto pela utilização do brometo de 3,3- dimetilalil como reagente de alquilação e a utilização de DMF como solvente de recristalização. Cristais de cor amarelo-pálido em forma de agulhas foram obtidas após 30 dias aproximadamente. Rendimento: 0,800 g (61%).

As sínteses de todos os complexos foram realizadas à temperatura ambiente. Um esquema geral da rota sintética dos complexos é apresentado na Figura 9.

Figura 9: Esquema representativo da rota sintética dos complexos (1-4).



Fonte: Do autor.

4.2.3 Síntese do bis (2-hidroxi-4-O-metilbenzofenona) cobre (II) - (1)

Uma solução de (8 ml) do ligante LFQM-115 (0,457 g, 2 mmol) em metanol (20 mL) foi ajustada para pH 6-7 por adição de NaOH (solução aquosa a 0,1 mol / l). A esta mistura reacional foi adicionada uma solução metanólica (20 mL) contendo $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (0,243 g, 1 mmol), seguida de agitação constante por 2 horas. A solução verde resultante foi cristalizada por evaporação lenta do solvente a 19 °C, durante 20 dias aproximadamente. Obteve-se uma mistura física de fases cristalinas constituída de cristais verdes e amarelos, atribuídos, respectivamente, ao complexo e ao ligante precursor. As duas fases cristalinas foram previamente separadas, de forma manual, com o auxílio de uma pinça e um microscópio. Para assegurar a pureza da fase sólida contendo o complexo, após a separação mecânica, a alíquota contendo os cristais verdes foram lavados com 20 mL de metanol com o intuito de dissolver cristais remanescentes do ligante (solúvel no metanol) aderidos aos cristais do complexo (insolúvel no metanol). Após filtração, obtendo-se um material sólido constituído de cristais de cor verde-escuro, aparentemente homogêneo sob inspeção em microscópio. Posteriormente, o ligante foi recuperado por evaporação lenta do filtrado da solução de lavagem dos cristais verdes. Rendimento: 0,060 g (25%).

4.2.4 Síntese do bis (2-hidroxi-4-O-butylbenzophenone) cobre (II) - (2)

Este complexo foi sintetizado utilizando o mesmo procedimento descrito para o complexo **1**, mas usando o ligante LFQM-116 (0,540, 2 mmol). Cristais verde-escuros foram obtidos por recristalização em 20 mL de DMF. Rendimento: 0,170 g (71%).

4.2.5 Síntese do bis (2-hidroxi-4-O- (3,3-dimetilalil) benzofenona) cobre (II) - (3)

Preparado utilizando um procedimento semelhante ao descrito para a preparação de **2**, mas utilizando uma solução do ligante LFQM-117 (0,564 g, 2 mmol) em THF (20 mL). O Complexo **3** também era constituído de uma mistura de fases cristalinas, cristais verde e

amarelos, correspondentes ao complexo e ao ligante. Utilizou-se o procedimento detalhado para **1** de separação manual seguida de lavagem dos cristais do complexo. O único diferencial é que a fase cristalina correspondente ao complexo foi lavada com 20 ml de DMF em vez de metanol. Foram obtidos cristais verde-escuros. Rendimento: 0,037 g (15%).

4.2.6 Síntese do bis (2-hidroxi-4-O-octylbenzophenone) cobre (II) - (**4**)

O Complexo **4** foi preparado seguindo o mesmo procedimento utilizado para **1**, exceto pelo ligante (octiloxi) 4- hidroxi-benzofenona (0,653 g, 2 mmol) em 20 mL de THF. Uma única fase cristalina, constituída de cristais verde-escuros, foi obtida pelo método de evaporação lenta do solvente. Rendimento: 0,180 g (75%).

4.3 TÉCNICAS DE CARACTERIZAÇÃO E DETERMINAÇÃO ESTRUTURAL

A caracterização dos compostos isolados foi baseada nos resultados de análise elementar (CHN), análise termogravimétrica e análise térmica diferencial simultâneas (TG/DTA), espectroscopia vibracional na região do infravermelho (IV), difração de raios X por pó, e difração de raios X por monocristal. Os pontos de fusão (°C) foram determinados utilizando um aparelho de ponto de fusão (Mettler).

4.3.1 Análise Elementar

As medidas de análise elementar para detecção dos teores de carbono e hidrogênio contidos na amostra foram realizadas com a utilização do Analisador Elementar da Leco Instrumentos LTDA, modelo TruSpec CHNS-O. Foi utilizado como padrão a acetanilida (C₈H₉NO - 71,06% C, 6,73% H, 10,36% N, 11,84% O), e os resultados foram obtidos utilizando aproximadamente 1,8 mg de cada amostra.

4.3.2 Análise Térmica – Termogravimetria (TG) e Análise Térmica Diferencial (DTA)

Utilizando o equipamento EXSTAR SII TG/DTA 7300, foram obtidas as curvas TG/DTA de modo simultâneo. As análises foram realizadas usando O₂ como gás de arraste (100 mL/min) e razão de aquecimento 20°C/min. em um porta-amostra de alumina.

4.3.3 Espectroscopia Vibracional na Região do Infravermelho

Os dados de absorção na região do infravermelho foram coletados em um espectrômetro Thermo Scientific IS50 FT-IR, com contato direto da amostra sob o feixe de infravermelho (Espectroscopia de Refletância Atenuada - ATR). Os espectros vibracionais foram registrados no modo de transmitância (%), na região entre 400 a 4000 cm⁻¹, com resolução de 4 cm⁻¹ e 140 varreduras.

4.3.4 Difração de Raios X por pó

As medidas de DRX por pó dos compostos obtidos foram realizadas no Laboratório de Cristalografia da UNIFAL-MG, em um difratômetro automático de pó da marca Rigaku modelo ULTIMA IV de geometria Bragg-Bretano. As medidas foram realizadas utilizando o comprimento de onda do Cu_{Kα} ($\lambda = 1,5418 \text{ \AA}$) monocromatizada por cristal de grafite. A varredura foi no modo contínuo com velocidade de varredura de 1,00° 2 θ /min, entre 3 a 33° 2 θ , gravando-se a contagem a cada 0,01° 2 θ . Foi usado uma voltagem de 40 kV e corrente de 30 mA.

4.3.5 Difração de Raios X por monocristal

A coleta de dados de difração de raios X por monocristal para os ligantes LFQM-116 e LFQM-117 e os complexos de **2-4** foram realizadas em um difratômetro da marca Oxford-Diffraction, modelo GEMINI-Ultra, utilizando como fonte de radiação a Mo-K α ($\lambda = 0,71073$ Å). Os dados de difração de raios X foram coletados a 200(2) K para o LFQM-117 e 298 (2) K para os compostos LFQM-116, **2**, **3** e **4**. Os dados foram integrados e indexados com o programa CrysalisPro⁵¹. Utilizou-se o software CrysalisPro⁵¹ para a correção de absorção pelo método analítico baseado na indexação das faces dos cristais utilizados em cada medida. A coleta de dados de difração de raios X por monocristal para o complexo **1** foi realizada a 298(2) K com a fonte de radiação MoK α de um difratômetro da marca Bruker, modelo AXS-Kappa Duo. As imagens de difração dados foram coletados por meio de varreduras φ e ω usando software APEX2⁵² e o tratamento do conjunto de dados foi efetuada utilizando os programas SAINT e SADABS⁵² e a correção de absorção Multi-scan empregada para o conjunto de dados de para **1**⁵³. Todas as estruturas cristalinas foram resolvidas usando o software SIR2014⁵⁴. O refinamento pelo método de mínimos quadrados foi realizado em F² usando o programa SHELXL2013⁵⁵. Todos os átomos não-hidrogenóides foram refinados com parâmetros de deslocamento atômico anisotrópico. Todos os átomos de hidrogênio foram posicionados estereoquimicamente usando os modelos do programa SHELXL2013⁵⁵. Os parâmetros térmicos isotrópicos de todos os átomos de hidrogênios foram restringidos pelos deslocamentos térmicos isotrópicos aos quais estão ligados [Uiso (H) = 1.2Ueq (C-aromático, C-metilênico, C-metínico) ou 1.5Ueq (O-hidroxila e C-metílico)]. Os parâmetros geométricos finais foram tabulados pelo software WinGX⁵⁶ ao passo que as representações gráficas foram obtidas utilizando os programas Mercury^{57,58} e ORTEP⁵⁹. Um resumo dos dados cristalográficos e do refinamento dos ligantes LFQM-116, LFQM-117 e dos complexos **1-4** está apresentada na Tabela 2. O software Mercury também foi usado para calcular as posições e as intensidades dos picos de difração raios X por pó a partir dos parâmetros de célula unitária e de seus conteúdos fornecidos pelos resultados de determinação das estruturas cristalinas por monocristal. Os arquivos contendo tais dados (arquivos CIF), incluindo fatores de estrutura, foram depositados na base de dados *Cambridge Structural Data Base* (CCDC) com os códigos de depósito apresentados na Tabela 2. As cópias desses arquivos podem ser

obtidas de forma gratuita no CCDC: 12 Union Road, Cambridge, CB2 1EZ, Reino Unido, fax: + 44123-336-033; e-mail: deposit@ccdc.cam.ac.uk ou http: www.ccdc.cam.ac.uk

Tabela 2- Principais dados cristalográficos dos ligantes (LFQM-116 and LFQM-117) e dos complexos (1-4).

Compostos	LFQM-116	LFQM-117	(1)	(2)	(3)	(4)
Depósito CCDC	1450327	1450328	1450329	1450330	1450331	1450332
Fórmula Empírica	C ₁₇ H ₁₈ O ₃	C ₁₈ H ₁₈ O ₃	C ₂₈ H ₂₂ CuO	C ₃₄ H ₃₄ CuO	C ₃₆ H ₃₄ CuO	C ₄₂ H ₅₀ CuO
Peso Molecular	270,32	282,32	494,04	254,74	345,86	389,96
Temperature / K	293(2)	200(2)	298(2)	298(2)	298(2)	298(2)
λ / Å	0,71073 Å	0,71073	0,71073	0,71073	0,71073	0,71073
Sistema Cristalino	Triclinico	Ortorômbico	Monoclinic	Monoclinic	Monoclinic	Triclinico
Grupo Espacial	P-1	Pbca	Cc	P2 ₁ /c	P2 ₁ /c	P-1
a / Å	5,0529(5)	13,1235(4)	5,613(1)	5,9148(5)	6,0176(8)	6,1726(4)
b / Å	10,3153(9)	6,7511(2)	20,231(5)	18,1978(16)	18,196(2)	9,6755(9)
c / Å	16,357(1)	32,865(1)	20,383(5)	14,5368(12)	14,5805(17)	16,2641(12)
α / °	94,373(7)	90	90	90	90	83,320(7)
β / °	102,557(8)	90	90,16(1)	94,653(8)	95,817(13)	82925(6)
γ / °	115,114(9)	90	90	90	90	72,190(7)
V / Å ³	1451,4(3)	2911,78(16)	2314,5(9)	1559,5(2)	1588,3(3)	914,56(13)
Z/Z'	2/2	8/1	4/0,5	4/0,5	4/0,5	2/0,5
ρ / Mg.m ⁻³	1,282	1,288	1,487	1,282	1,309	1,297
μ (Mo, mm ⁻¹)	0,084	0,087	1,000	0,742	0,732	0,644
θ_{\min} - θ_{\max} , (°)	2,221- 29,523	1,986- 29,806	1,998- 25,404	1,797- 24,999	1,795- 24,994	2,219- 24,996
Índices de Miller	- 13<=h<=1 3 - 13<=k<=1 3 - 21<=l<=20	- 18<=h<=1 7 -8<=k<=8 - 42<=l<=45	-6<=h<=6, - 23<=k<=2 4, - 24<=l<=24	-7<=h<=7 - 21<=k<=2 1 - 17<=l<=17	-7<=h<=7 - 21<=k<=2 0 - 14<=l<=17	-7<=h<=7 - 11<=k<=1 1 - 19<=l<=19
Ref. Coletadas	16142	47964	7074	16958	6634	6828
Ref. Independentes	6966	3933	3749	2737	2790	3235
Unique data (R_{int})	0,0376	0,0528	0,0374	0,0984	0,0672	0,0476
Complet. até θ_{\max}	100,0	100,0	97,5	97,2	97,2	97,4
No. parâmetros	363	193	318	188	196	223
Qualid. do ajuste em F^2	0,993	1,019	1,080	1,034	1,033	1,065
$R1, wR1$ [$I > 2\sigma(I)$]	0,0586, 0,1228	0,0515, 0,1194	0,0544, 0,1346	0,0618, 0,1456	0,0618, 0,1461	0,0647, 0,1669
$R2, wR2$ (todos os dados)	0,1574, 0,1766	0,0712, 0,1321	0,0935, 0,1661	0,1021, 0,1739	0,1142, 0,1810	0,0930, 0,1896
Resíduos de dens. eletrônica (e ⁻ Å ³)	0,141, - 0,201	0,749, - 0,280	0,964, - 0,781	0,408, - 0,500	0,396, - 0,334	0,508, - 0,809

μ = Coeficiente de Absorção

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os ligantes LFQM-116, LFQM-117 e os complexos 1,2,3 e 4 foram caracterizados por CHN, TG, IV, difração de raios X por pó e tiveram suas estruturas determinadas por difração de raios X por monocristal.

5.1 SÍNTESE DOS COMPOSTOS

As reações envolvendo o nitrato de cobre(II) tri-hidratado com os ligantes derivados de hidroxibenzofenona alquil-substituídos, em uma proporção estequiométrica de 1:2 (metal:ligante) resultaram em complexos mononucleares com fórmula geral $[\text{Cu}(\text{ligante})_2]$: $[\text{Cu}(\text{LFQM115})_2]$ (**1**), $[\text{Cu}(\text{LFQM-116})_2]$ (**2**), $[\text{Cu}(\text{LFQM-117})_2]$ (**3**) e $[\text{Cu}(\text{octiloxi})_2]$ (**4**). Os produtos obtidos foram confirmados por estudos de difração de raios X por monocristal. Os complexos são estáveis ao ar e insolúveis em água e em diversos solventes orgânicos, mas são solúveis em acetona.

A rota sintética dos ligantes descrita na literatura ²⁷ foi otimizada de forma a obter-se melhor rendimento e menor tempo de reação, sem a necessidade de purificação por coluna cromatográfica. Foram obtidos valores próximos aos da literatura para os pontos de fusão dos ligantes LFQM-116 (70°C) e LFQM-117 (88°C) ²⁷, tanto os determinados pelo aparelho Mettler (70° e 92°), quanto pelas curvas TG (65° e 95°). A Tabela 3 apresenta as massas molares (no caso dos complexos supondo-se uma estequiometria 1:2 metal:ligante); as cores dos sólidos cristalinos; os pontos de fusão e decomposição dos ligantes e complexos obtidos.

Tabela 3- Algumas características dos ligantes e complexos obtidos

Ligante	Massa Molar (g.mol ⁻¹)	Cor do Sólido Cristalino	Pontos de Fusão (ligantes) / Decomposição (complexos)
LFQM-116	270,18	Amarelo-claro	70°C
LFQM-117	282,18	Amarelo-pálido	92°C
(1)	517,72	Verde-escuro	260°C
(2)	601,84	Verde-escuro	230°C
(3)	625,84	Verde-escuro	220°C
(4)	714,00	Verde-escuro	200°C

Fonte: Do autor.

5.2 CARACTERIZAÇÃO DOS COMPOSTOS

Os dois ligantes (LFQM-116 e LFQM-117) e os quatro complexos (**1-4**) obtidos na realização deste trabalho foram caracterizados por análise elementar, análise térmica, espectroscopia eletrônica na região do IV. Adicionalmente, tiveram a pureza de suas fases cristalinas confirmadas por difração de raios X por pó e suas estruturas determinadas por difração de raios X por monocristal.

5.2.1 Análise Elementar

Para a realização das medidas de CHN foi utilizada como substância padrão a acetanilida (C_8H_9NO - 71,06% C, 6,73% H, 10,36% N, 11,84% O). Os dados de análise elementar dos ligantes e dos complexos são apresentados na Tabela 4, os quais apontam para uma boa concordância dos valores experimentais com os valores teóricos calculados a partir das formula químicas esperadas para os compostos.

Tabela 4: Dados de Análise Elementar (CHN) dos Compostos Obtidos

Compostos	Fórmula Sugerida	Valores Experimentais (%)		Valores Teóricos (%)		Erro (%)	
		C	H	C	H	C	H
LFQM-116	$C_{17}H_{18}O_3$	75,78	6,69	74,50	6,73	0,37	0,59
LFQM-117	$C_{18}H_{18}O_3$	76,40	6,41	76,55	6,44	0,19	0,47
(1)	$C_{28}H_{22}O_6Cu$	64,60	4,25	64,90	4,29	0,46	0,93
(2)	$C_{34}H_{34}O_6Cu$	67,50	5,65	67,79	5,71	0,42	1,05
(3)	$C_{36}H_{34}O_6Cu$	68,03	5,39	69,03	5,49	1,45	1,82
(4)	$C_{42}H_{50}O_6Cu$	70,35	7,02	70,59	7,07	0,34	0,71

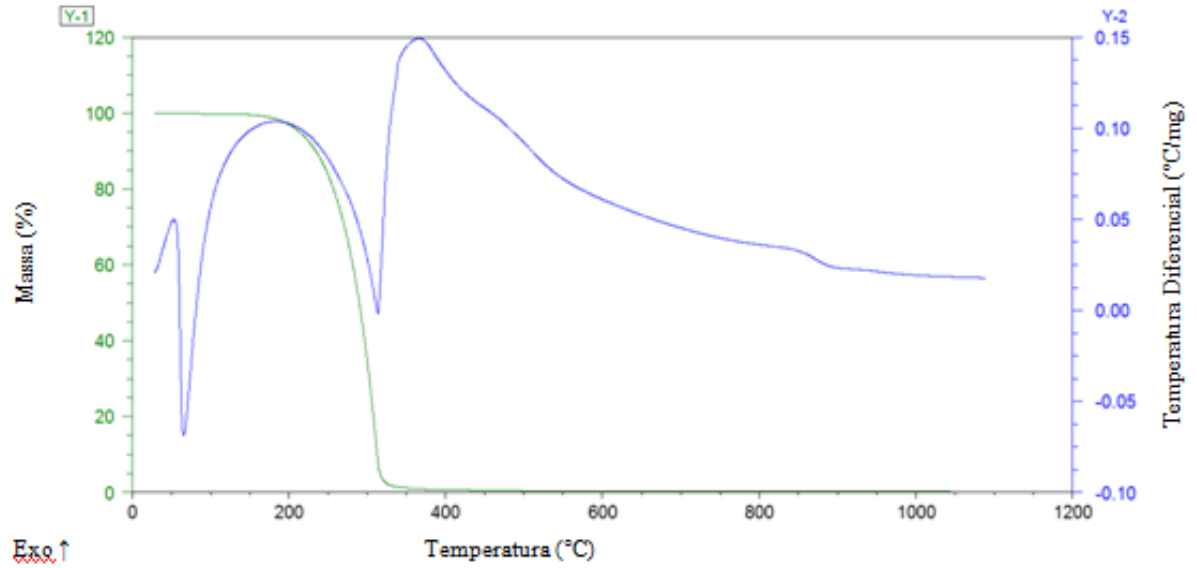
Fonte: Do autor.

5.2.2 Análise Térmica (Termogravimetria e Análise Térmica Diferencial Simultâneas).

De modo geral, os resultados de análise térmica dos compostos sintetizados mostram que a estabilidade térmica dos ligantes vai até 140°C e a dos complexos até 200°C, sugerindo a ausência de água nas suas estruturas, o que foi confirmado, posteriormente pela análise de DRX por monocristal. Os ligantes apresentam pontos de fusão e decomposição bem definidos ao passo que os complexos fundem com decomposição. Observou-se ainda, a formação de CuO como resíduo acima de 1000°C³⁹⁻⁴¹ pela decomposição dos complexos, correspondendo a percentuais em massas que variam de 11 a 15%. As curvas TG/DTA dos dois ligantes apresentam perfis comparáveis como consequência de suas semelhanças químicas. O mesmo também pode ser observado em relação às curvas apresentadas pelos complexos, exceto para **3**. O perfil de curva destoante de **3** em relação aos demais complexos é atribuído à presença do LFQM-117 como fase remanescente da síntese do complexo como contaminante no bulk obtido. Essa característica foi confirmada por difração de raios X por pó.

As curvas TG dos ligantes mostram uma perda de massa única entre às temperaturas de 153-523 °C, correspondentes as suas decomposições (Figuras 10 e 11). As Curvas DTA mostram dois eventos endotérmicos a 65 e 320°C para LFQM-116 e a 95 e 320 °C para LFQM-117 correspondentes a fusão e decomposição, de cada ligante, respectivamente (Figuras 10 e 11). O primeiro pico endotérmico mostrado nas curvas DTA dos respectivos ligantes não tem perda de massa correspondente nas curvas TG, indicando que ocorre fusão sem decomposição. Suas estabilidades térmicas vão até 143°C (LFQM-116) e 158°C (LFQM-117). As faixas de temperatura entre 143 a 542°C para a LFQM-116 e de 158 a 579°C para a LFQM-117 correspondem às perdas de massa total de 99% para ambos, o que evidencia a decomposição completa dos ligantes, sem a formação de resíduo. Estas perdas foram acompanhadas por eventos representados por picos exotérmicos.

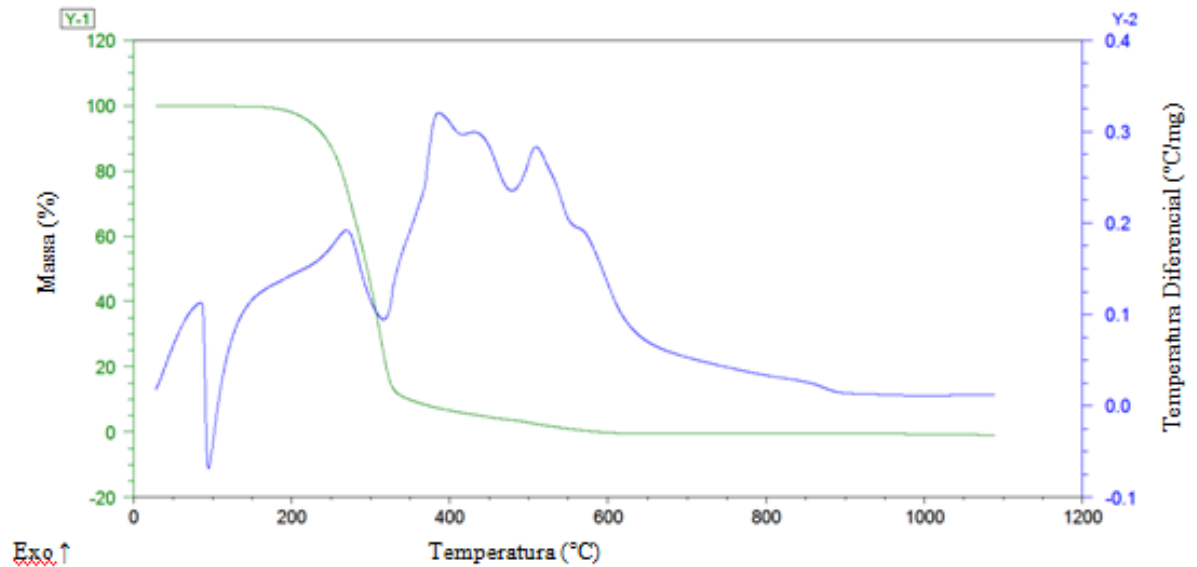
Figura 10- Curvas TG/DTA simultâneas do ligante LFQM-116.



Fonte: Do autor.

Considerando picos exotérmicos com concavidade para cima (Exo).

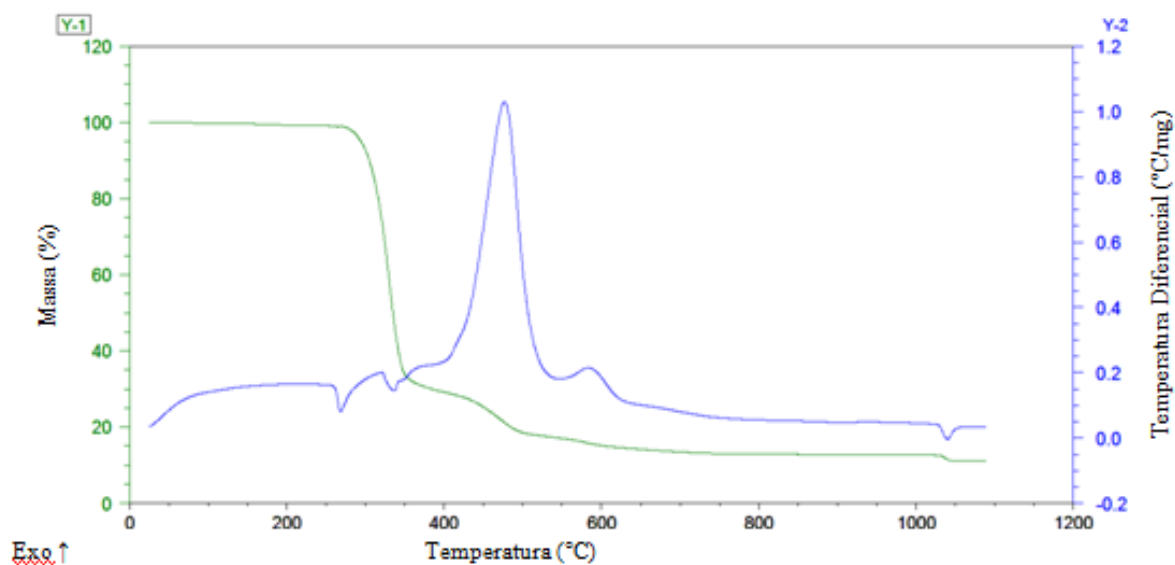
Figura 11- Curvas TG/DTA simultâneas do ligante LFQM-117.



Fonte: Do autor.

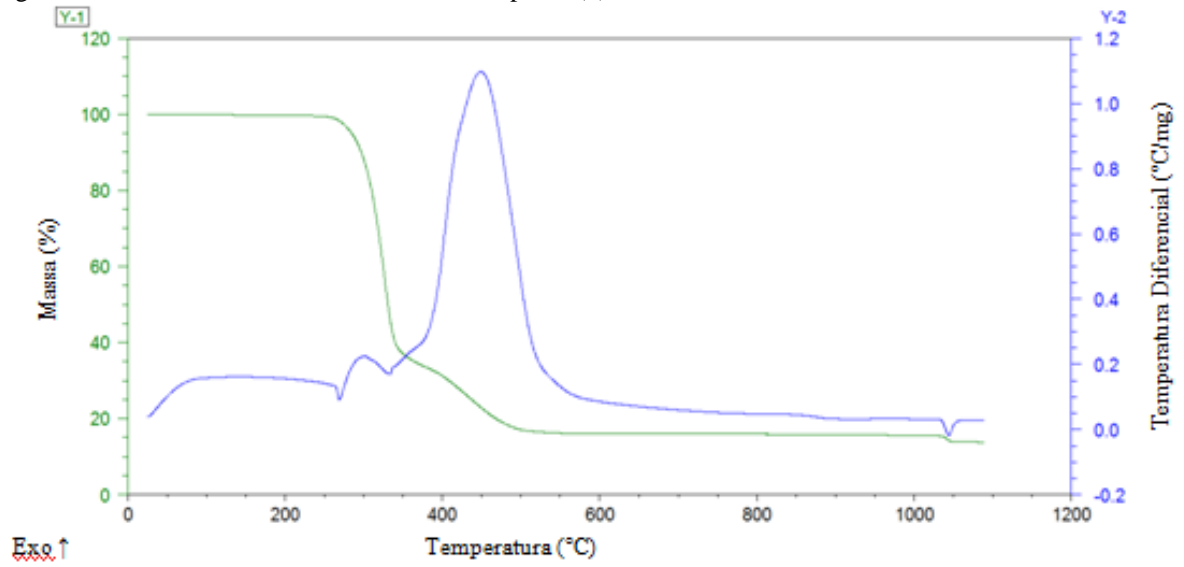
Uma vez que as curvas TG/TGA dos complexos (Figuras 12-15) são muito semelhantes, apenas a do complexo **1** será discutido em detalhe sendo representativa dos outros três complexos. A Figura 6 mostra que a estabilidade térmica do composto **1** vai até 260°C sugerindo a ausência de água e ou solvente na estrutura. Entre 260 e 739 °C observa-se a perda de massa correspondente a 86,03% da massa inicial, o que sugere a decomposição da parte orgânica ($C_{28}H_{22}O_5$, teórico = 84,64%). Este evento é representado por picos exotérmicos. O resíduo de 13,17% observado a partir de 739°C é atribuído ao CuO (valor teórico = 15,35%). Entre 1015 a 1051 °C observa-se um pico endotérmico correspondendo a uma perda de massa de 1,47% atribuídos à redução do CuO a Cu_2O ⁶⁰⁻⁶². As diferenças percentuais observadas nas curvas de todos os complexos encontram-se dentro da margem de erro aceita pelo equipamento que é de 4%.

Figura 12- Curvas TG/DTA simultâneas do complexo (1).



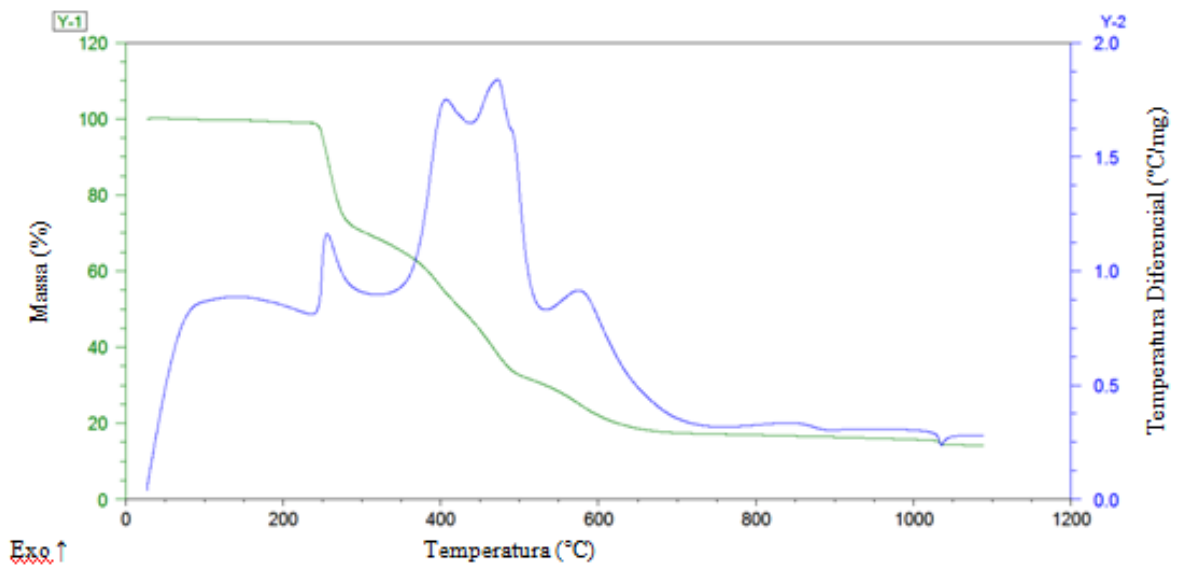
Fonte: Do autor.

Figura 13- Curvas TG/DTA simultâneas do complexo (2).



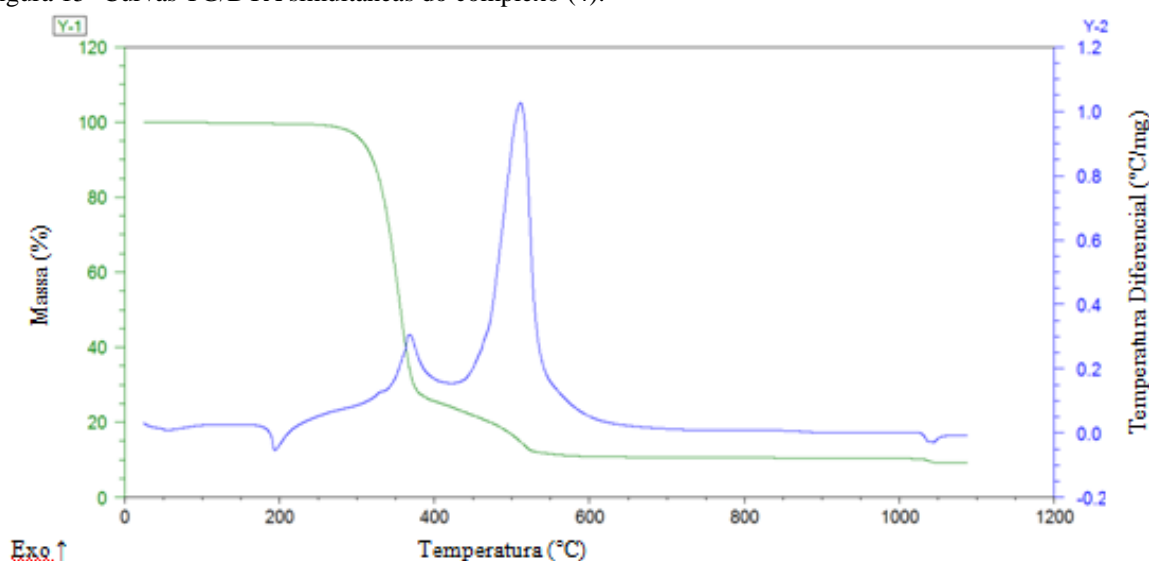
Fonte: Do autor.

Figura 14- Curvas TG/DTA simultâneas do complexo (3).



Fonte: Do autor.

Figura 15- Curvas TG/DTA simultâneas do complexo (4).



Exo ↑
Fonte: Do autor.

5.2.3 Espectroscopia Vibracional na Região do Infravermelho (IV)

Os espectros de IV dos ligantes com os seus respectivos complexos são apresentados nas Figuras 16-19. Não se observa diferenças marcantes quando se compara os espectros dos complexos com seus respectivos ligantes. A exceção observada poderia ser atribuída ao fato do bulk do composto 3 ter como fase sólida contaminante o ligante, o que foi confirmado pelo resultados de difração de raios X por pó. Entretanto, o espectro do bulk do complexo não matem as características do espectro da LFQM-117. Assim, suspeita-se que outros motivos resultaram nas diferenças espectrais mostradas na Figura 18. Uma das hipóteses, sustentada pela presença de um pico largo na região de 3600 cm^{-1} é que o bulk contenha alguma fase cristalina hidratada. Outro ponto a ser destacado, é a ausência do estiramento de O-H da hidroxila dos ligantes. Tal fato pode ser explicado pela forte ligação de hidrogênio intramolecular que ocorre para todas as benzofenonas hidroxiladas na posição 2^{63,64}. As atribuições das demais principais bandas dos complexos e dos respectivos ligantes são apresentadas na Tabela 5.

Tabela 5: Atribuições das principais bandas dos ligantes e dos seus respectivos complexos (1-4).

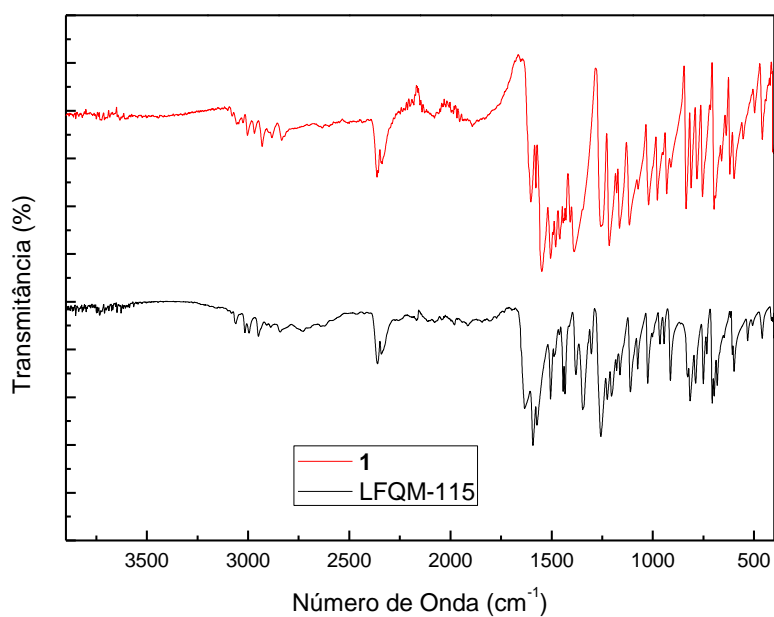
Atribuições das bandas	Número de onda (cm ⁻¹)							
	LFQM-115	1	LFQM-116	2	LFQM-117	3	Octyloxy	4
v C-H de aromático	3007	3012	3042	3017	3017	3030	3041	3017
v C-H de metila (A)	2948	2933	2956	2951	2933	2926	2913	2920
v C-H de metila (S)	2845	2835	2860	2866	2872	2866	2853	2847
v C=O de carbonila	1620	1606	1610	1607	1624	1618	1623	1605
v C=C aromático	1575-1436	1551-1430	1563-1436	1545-1461	1570-1424	1563-1430	1560-1436	1545-1449
v C-O-C de éter aromático	1224	1212	1224	1206	1254	1249	1260	1254
δ aromáticos monosubstit.	746	751	733	751	746	733	739	745
δ aromáticos trissubstituídos	820	830	849	837	824	824	848	836

Nota: (A) - Antissimétrico; (S) – Simétrico.

Fonte: Do autor.

Os espectros de IV do ligante LFQM-115 e do complexo 1 estão representados na Figura 16.

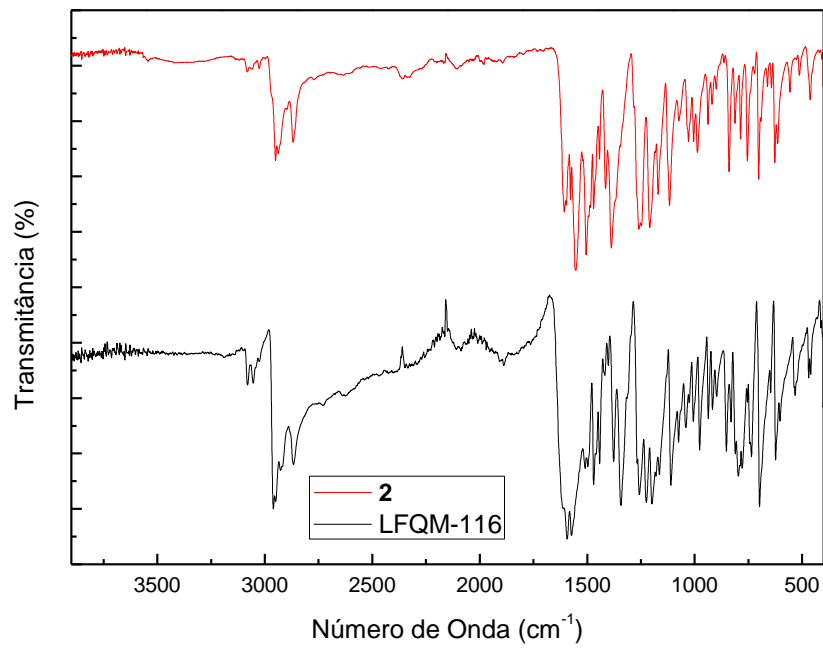
Figura 16- Espectros de IV do ligante LFQM-115 e do complexo (1).



Fonte: Do autor.

Os espectros de IV do ligante LFQM-116 e do complexo 2 estão representados na Figura 17.

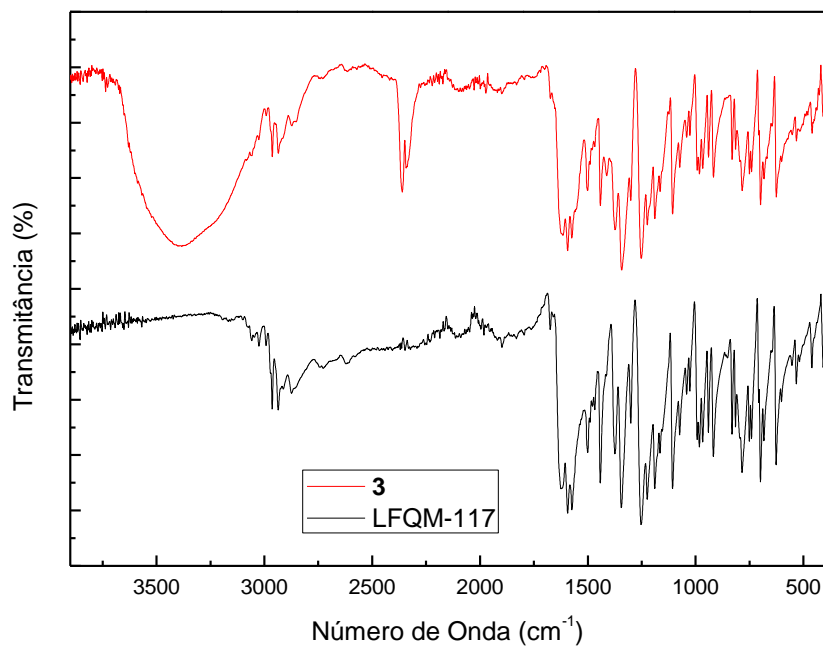
Figura 17- Espectros de IV do ligante LFQM-116 e do complexo (2).



Fonte: Do autor.

Os espectros de IV do ligante LFQM-117 e do complexo 3 estão representados na Figura 18.

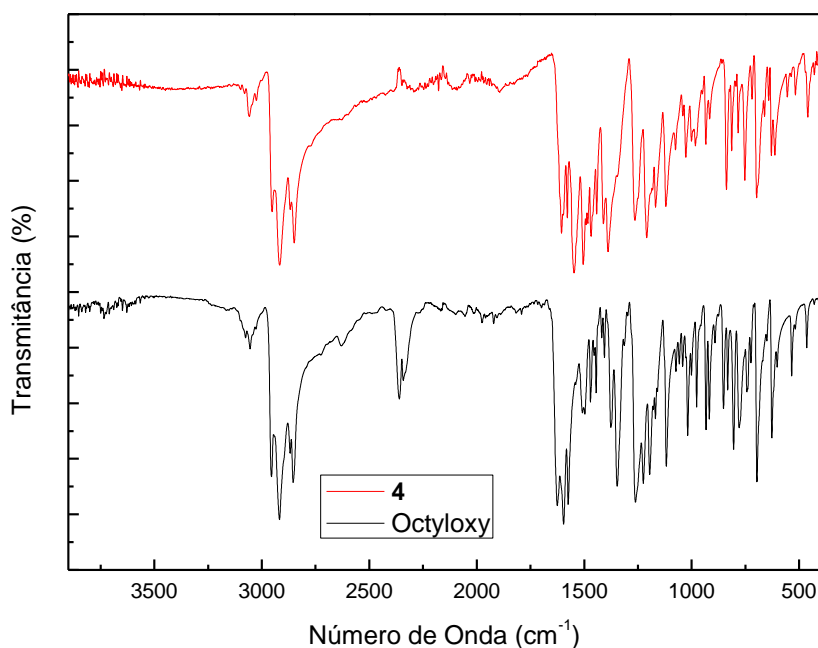
Figura 18- Espectros de IV do ligante LFQM-117 e do complexo (3).



Fonte: Do autor.

Os espectros de IV do ligante Octiloxi e do complexo 4 estão representados na Figura 19.

Figura 19- Espectros de IV do ligante Octiloxi e do complexo (4).



Fonte: Do autor.

5.2.4 Difração de raios X por pó

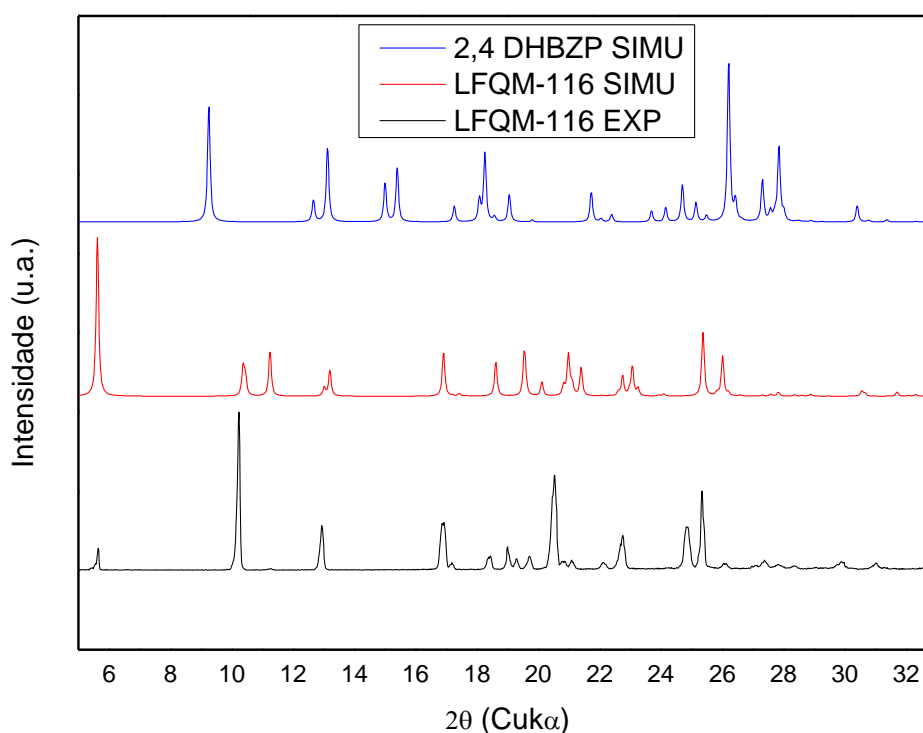
As análises de difração de raios X por pó (DRXP) foram realizadas com o intuito de confirmar a pureza dos produtos obtidos em cada síntese. Os difratogramas experimentais foram comparados aos difratogramas calculados a partir dos arquivos CIF dos refinamentos finais das estruturas determinadas nesse trabalho ou provenientes da literatura (LFQM-115 e octiloxi). Os padrões experimentais e calculados de DXRP dos complexos (Figuras 22-25) e dos dois ligantes (Figuras 20-21) mostram boa concordância da posição e da intensidade dos picos de Bragg indicando que a massa sólida finita de cada síntese tem a estrutura cristalina das fases determinada por difração de raios X por monocristal. Embora observe-se o fenômeno de orientação preferencial, não há alargamento de picos pronunciados indicativos de fases sólidas amorfas nos padrões de DXRP experimentais. Quando comparado aos

padrões de DXRP experimentais coletados à temperatura ambiente, as posições dos picos de difração de raios X calculados a partir de estruturas cristalinas determinadas a baixa temperatura (200 K para LFQM-117, Tabela 2) são, como esperado, um pouco deslocados para ângulos maiores, devido à contração da célula unitária.

5.2.4.1 PXDR dos ligantes

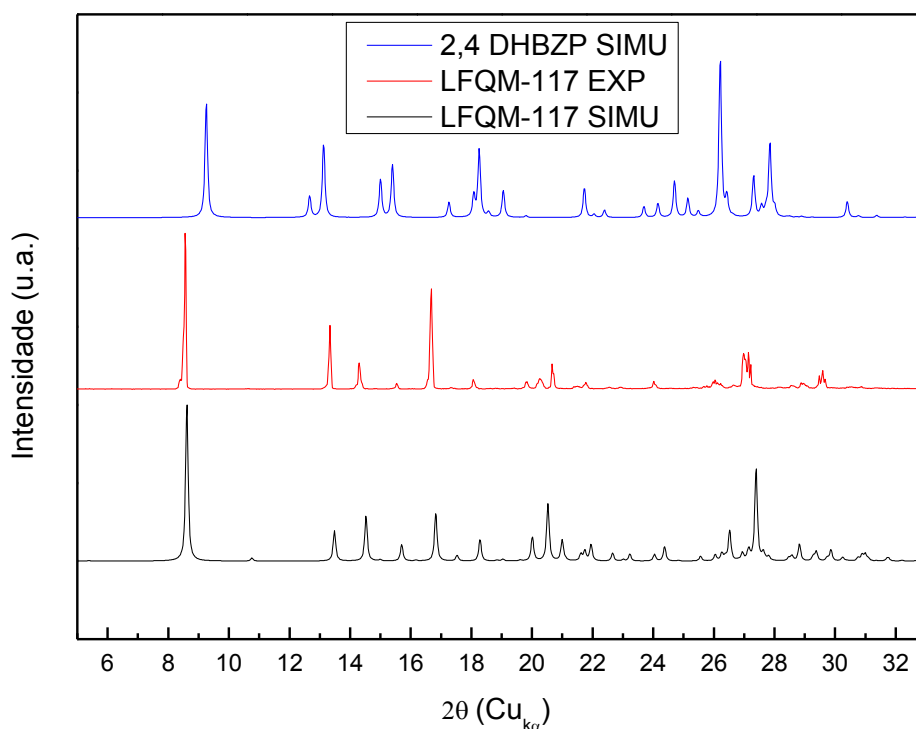
As experiências de difração de raios X por pó dos ligantes LFQM-116 e LFQM-117 foram realizadas com o intuito de confirmar a pureza dos produtos de alquilação a partir da 2,4-dihidroxibenzofenona. Difrátogramas calculados a partir das estruturas aqui determinada para os ligantes LFQM-116 e LFQM-117, bem como a partir da estrutura conhecida da 2,4-dihidroxibenzofenona foram comparados aos produtos das reações para obter a LFQM-116 e LFQM-117. As Figuras 20 e 21 mostram que há uma boa sobreposição dos padrões experimentais, com os respectivos padrões calculados para a LFQM-116 e LFQM-117.

Figura 20- Difrátogramas simulados (SIMU) e experimentais (EXP) do ligante LFQM-116 e do seu reagente precursor.



A ausência de picos previstos para a 2,4-dihidroxibenzofenona bem como de outras fases espúrias permite inferir que as massas sólidas finitas obtidas em cada síntese são puras e correspondente a LFQM-116 e LFQM-117.

Figura 21- Difratomogramas simulados (SIMU) e experimentais (EXP) do ligante LFQM-117 e do seu reagente precursor.



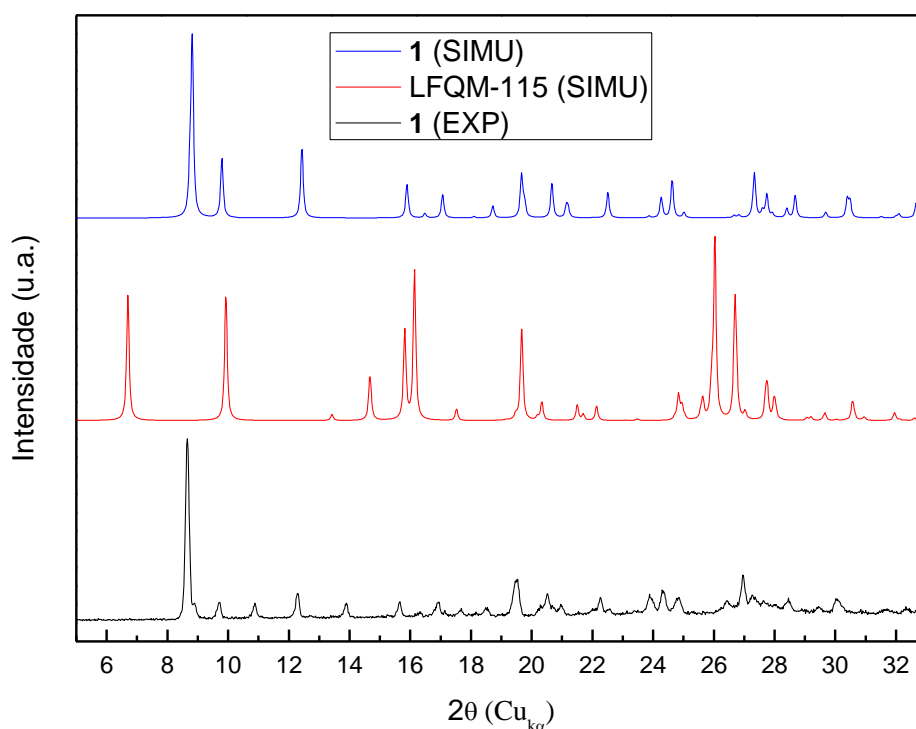
Fonte: Do autor.

5.2.4.2 PXDR dos complexos (1-4)

O padrão de raios X experimental do produto de síntese do complexo **1** (Figura 22) não mostra boa concordância com os picos de Bragg do difratograma calculado a partir da estrutura cristalina determinada nesse trabalho. O padrão experimental não apresentou os picos intensos previstos para a estrutura do ligante LFQM-115 o que sugere que todo o ligante foi consumido ou separado durante o processo de síntese e cristalização do complexo. Contudo, alguns picos espúrios (por exemplo, em 10,8 e 13,9° 2θ) à fase determinada para o

composto **1** são observados no difratograma experimental, sugerindo que o bulk do material não é monofásico. Como esses picos não correspondem à fase do ligante, sua origem pode ser decorrente da formação de diferentes polimorfos do complexo ou do ligante ou de diferentes formas de complexação (geometria, presença de solvente, proporção metal-ligante, etc) do metal com o ligante.

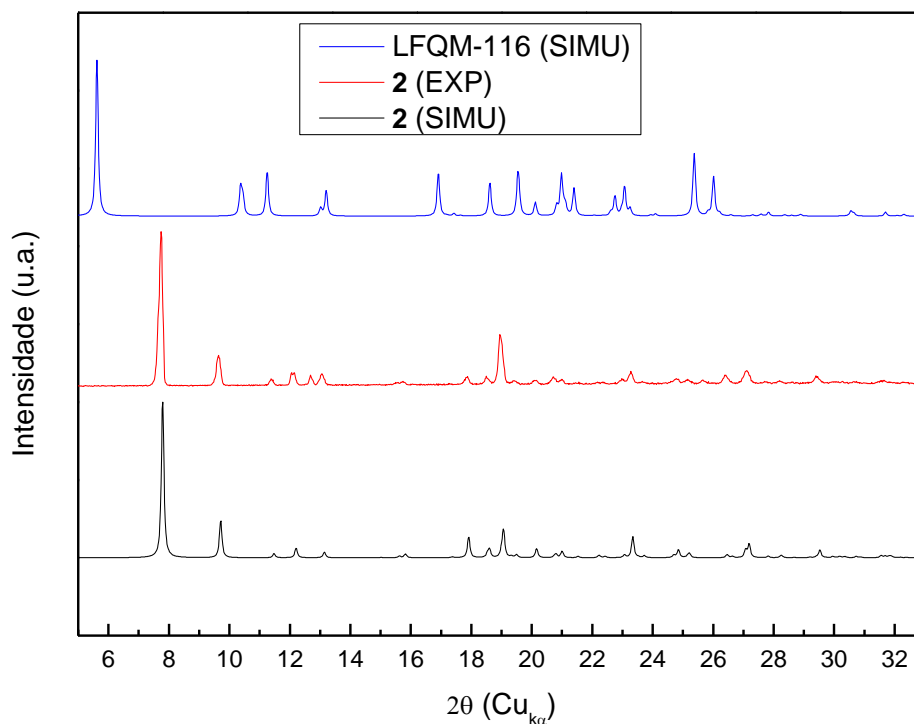
Figura 22- Difratogramas simulados (SIMU) e experimentais (EXP) do complexo **1** e difratograma (SIMU) do seu ligante precursor LFQM-117.



Fonte: Do autor.

Os difratogramas experimentais e simulados (Figura 23) referentes ao complexo **2** mostram que os principais picos previstos para a estrutura determinada por monocristal, aparecem no difratograma de pó experimental, confirmando assim, a pureza do complexo obtido. A ausência de picos espúrios, principalmente nos ângulos previstos para os picos do ligante LFQM116, também mostrada na Figura 23, permite afirmar que a massa total do produto obtido é pura e constituída pelo complexo **2**.

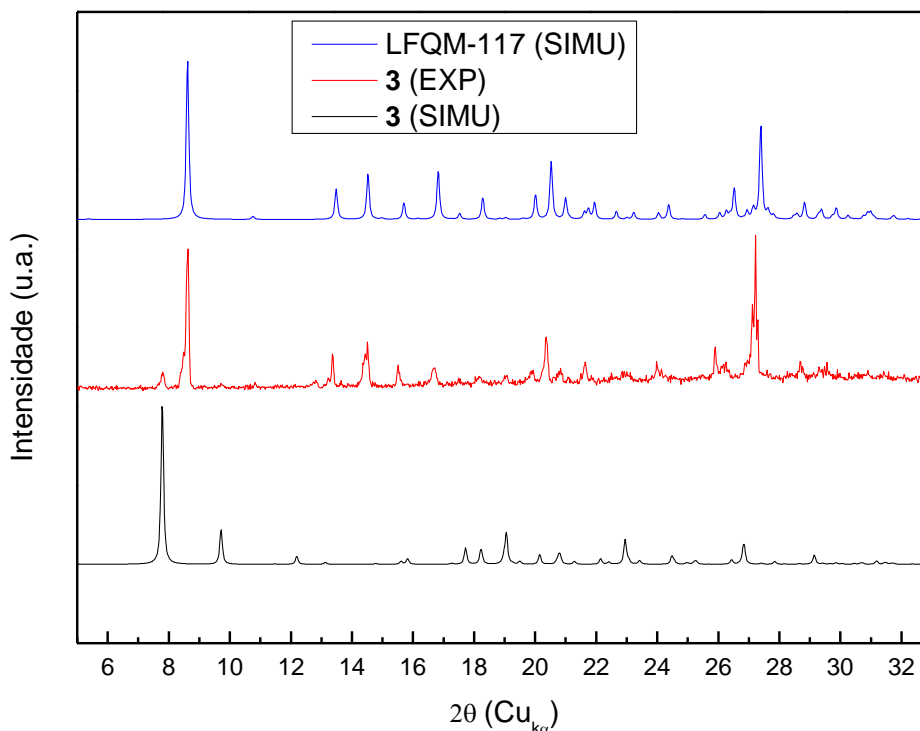
Figura 23- Difratomogramas simulado (SIMU) e experimental (EXP) do complexo **2** e difratograma simulado (SIMU) do seu ligante precursor LFQM-116.



Fonte: Do autor.

O difratograma de raios X experimental do produto de complexação do Cu(II) com o ligante LFQM-117 pode ser indexado com picos de Bragg provenientes do difratograma simulado do complexo **3** (por exemplo pico a $7,85^\circ 2\theta$) quanto do ligante LFQM117 (por exemplo pico a $8,45^\circ 2\theta$). Portanto, os dados de DXRP mostrados na Figura 24 apontam para um produto de reação constituído por um mistura física de cristais do complexo e cristais do ligante. Portanto, são necessários procedimentos extras de purificação do produto final para realizar os futuros testes biológicos.

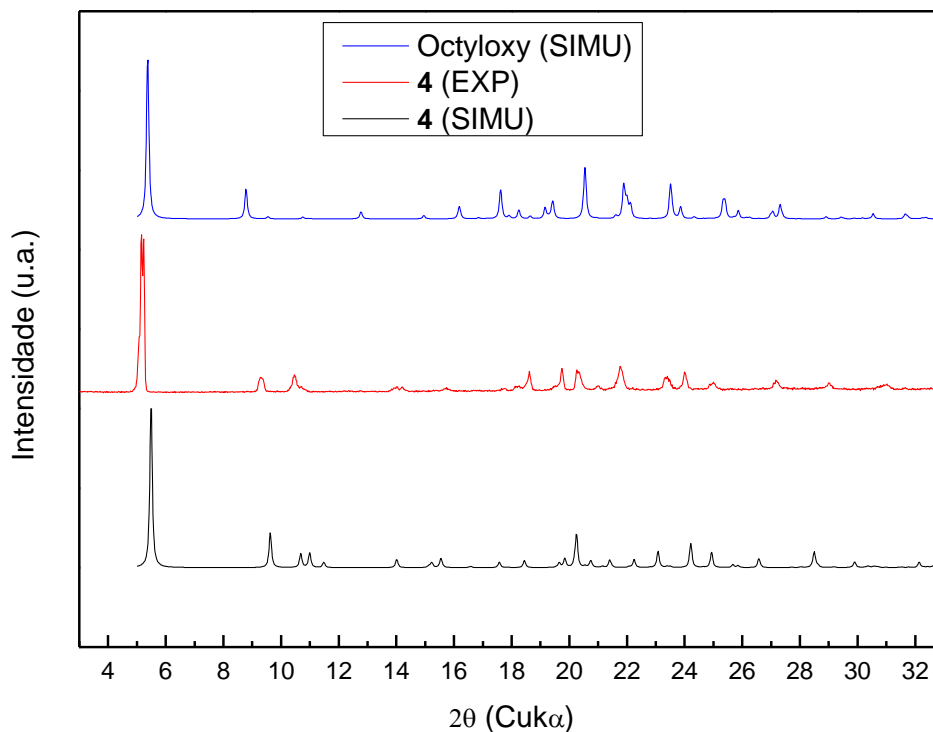
Figura 24- Difratogramas simulado (SIMU) e experimental (EXP) do complexo **3** e difratograma simulado (SIMU) do seu ligante precursor LFQM-117.



Fonte: Do autor.

A comparação do difratograma experimental do produto de síntese visando obter-se o complexo **4** é apresentada na Figura 25 juntamente com os difratogramas simulados do complexo esperado e do ligante usado na síntese. A comparação permite afirmar que a massa total da síntese trata-se do complexo devido a sobreposição dos picos de Bragg experimentais com os simulados a partir da estrutura determinada para **4**. O deslocamento dos picos do difratograma simulado do complexo para a esquerda em relação ao difratograma experimental pode ser explicado pelo fato dos dados de difração por policristais terem sido coletados a temperatura ambiente e o de difração por monocristal, que permitiu a resolução da estrutura, ter sido coletado a 200K (-73,15°C).

Figura 25- Difratomogramas simulado (SIMU) e experimental (EXP) do complexo **4** e difratograma simulado (SIMU) do seu ligante precursor Octyloxy.

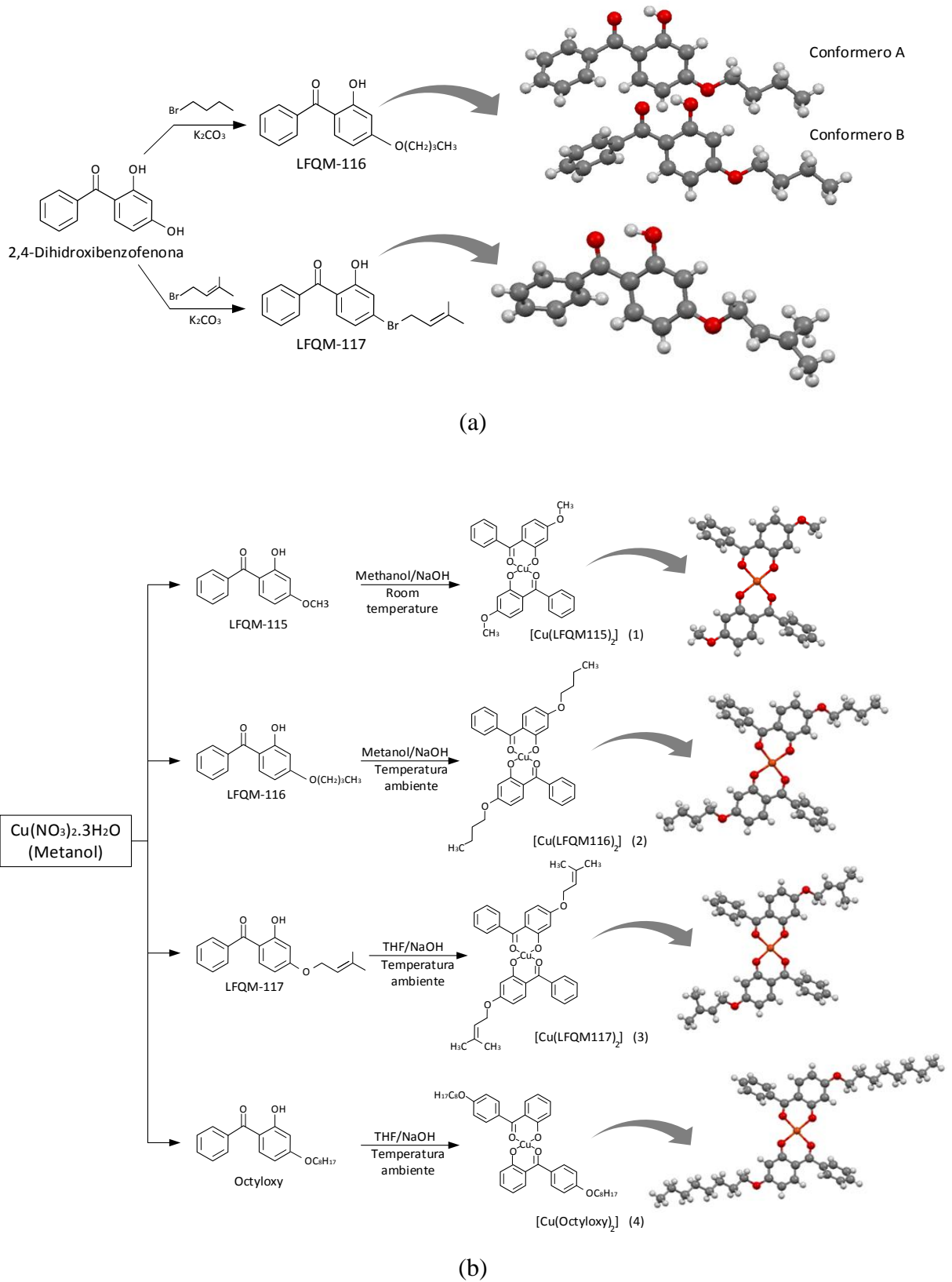


Fonte: Do autor.

5.3 DETERMINAÇÃO ESTRUTURAL

A estrutura cristalina dos quatro complexos inéditos e dos dois ligantes derivados de hidroxibenzofenonas alquil-substituídos sintetizados durante a condução desse trabalho, foram determinadas por difração de raios X por monocristal, como sumariza a Figura 26.

Figura 26- Estruturas cristalinas dos compostos sintetizados.



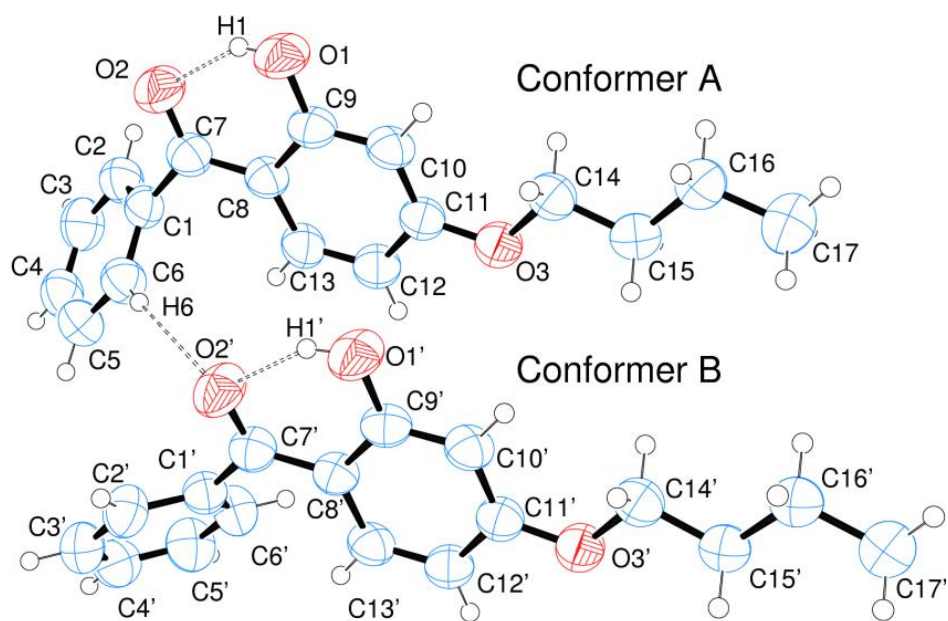
Nota: (a) Estruturas cristalinas dos ligantes sintetizados e (b) estruturas cristalinas dos complexos sintetizados.

Fonte: Do autor.

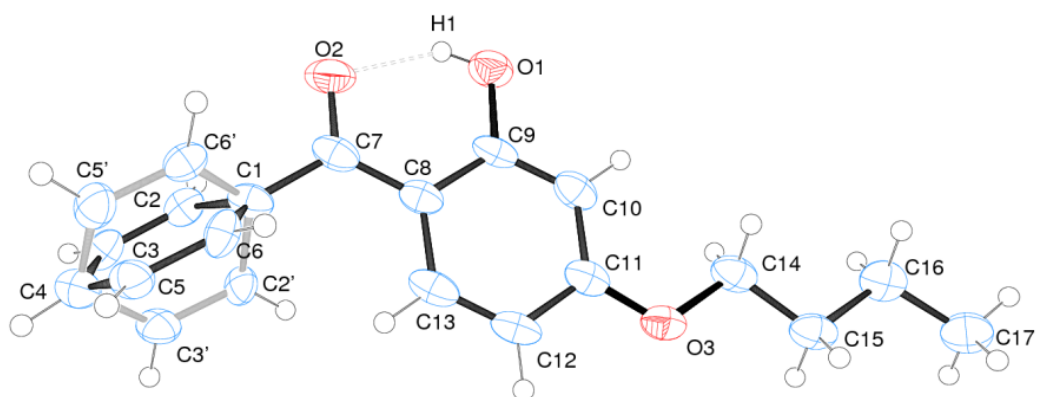
5.3.1 Descrição da estrutura cristalina dos ligantes

A representação da estrutura cristalina do ligante LFQM-116 é apresentada na Figura 27-(a), que mostra que ela contém duas moléculas cristalograficamente independentes na sua unidade assimétrica ($Z' = 2$). Ocorre uma pseudo-simetria translacional na estrutura ao longo do eixo b da célula unitária: existem duas moléculas que, exceto por seus anéis aromáticos não-substituídos, estão relacionadas por uma simetria translacional que levaria a uma célula unitária menor com $b/2$. Se reflexões fracas ao longo do eixo b^* da rede recíproca fossem ignorados uma célula unitária real com metade da dimensão seria retornada a qual demandaria um modelo de refinamento com desordem (Figura 27-(b)). Na verdade, um primeiro experimento de difração de raios X por monocristal tinha encontrado a célula menor e o modelo de desordem refinado convergiu para 50% de cada homólogo desordenado. Após a resolução e o refinamento estrutural que revelou tal desordem, outro experimento com maior resolução foi realizado e a célula maior foi encontrada. A célula maior foi escolhida ao invés da célula menor, uma vez que a última deixa de fora reflexões fracas presentes no espaço recíproco que não pode ser negligenciadas.

Figura 27- Representação ORTEP das unidades assimétricas do ligante LFQM-116.



(a)



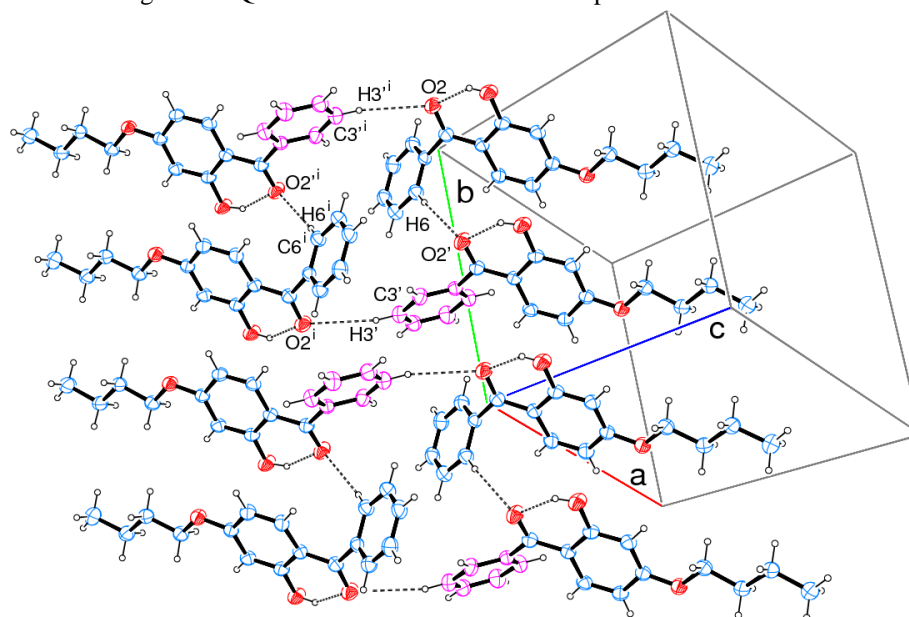
(b)

Nota: Estrutura refinada utilizando a célula unitária (a) maior e (b) menor. Os átomos de H são representados como esferas de raio arbitrário e os elipsoides dos átomos não-hidrogenóides com probabilidade de 50%. As ligações de hidrogênio são mostradas como linhas tracejadas.

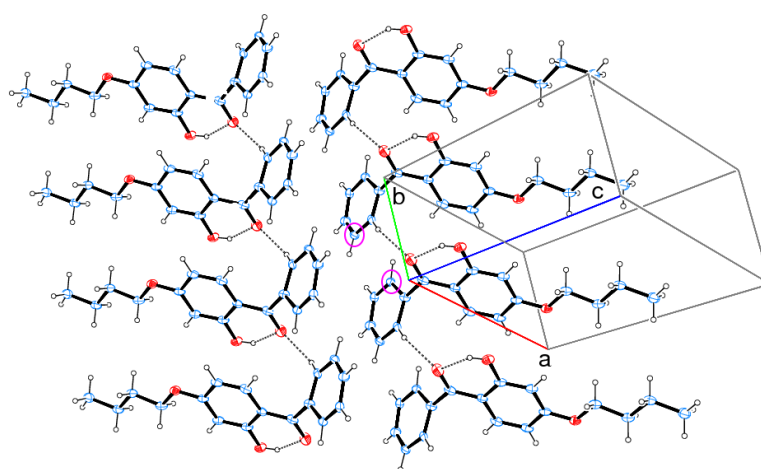
Fonte: Do autor.

A pseudo-simetria translacional é destacada na Figura 28 por meio da comparação das células unitárias maior e menor. Se duas moléculas vizinhas relacionadas pela pseudo-simetria translacional tivessem a mesma conformação, alguns dos átomos de carbono do anel aromático não-substituídos teria distâncias intermoleculares abaixo da soma do raio de VDW. Portanto, o modelo dividindo o anel aromático não-substituído em duas posições com 50% de ocupação (apenas uma das conformações é mostrada na Figura 28-(b) para maior clareza) é obrigatório para garantir o significado físico da estrutura cristalina utilizando a célula unitária menor.

Figura 28- Seção projetada normal ao plano (101) do arranjo supramolecular 2-D do ligante LFQM-116 considerando as duas possibilidades de célula unitária.



(a)



(b)

Nota: Estrutura refinada utilizando a célula unitária (a) maior e (b) menor. Para a célula menor, apenas um conformero do modelo dividindo o anel aromático não-substituído em duas posições foi incluído para efeitos de maior clareza. O crescimento da cadeia ao longo da direção [010] é evidente. As ligações de hidrogênio são mostradas como linhas tracejadas. Os deslocamentos térmicos elipsoidais são representados com probabilidade de 25%, para maior clareza. Os círculos em rosa na figura (b) destacam átomos de átomos de carbono com distâncias intermoleculares abaixo da soma dos raios de Van de Walls. Códigos de simetria em (a): (i) $-x-1, -y+1, -z$.

Fonte: Do autor.

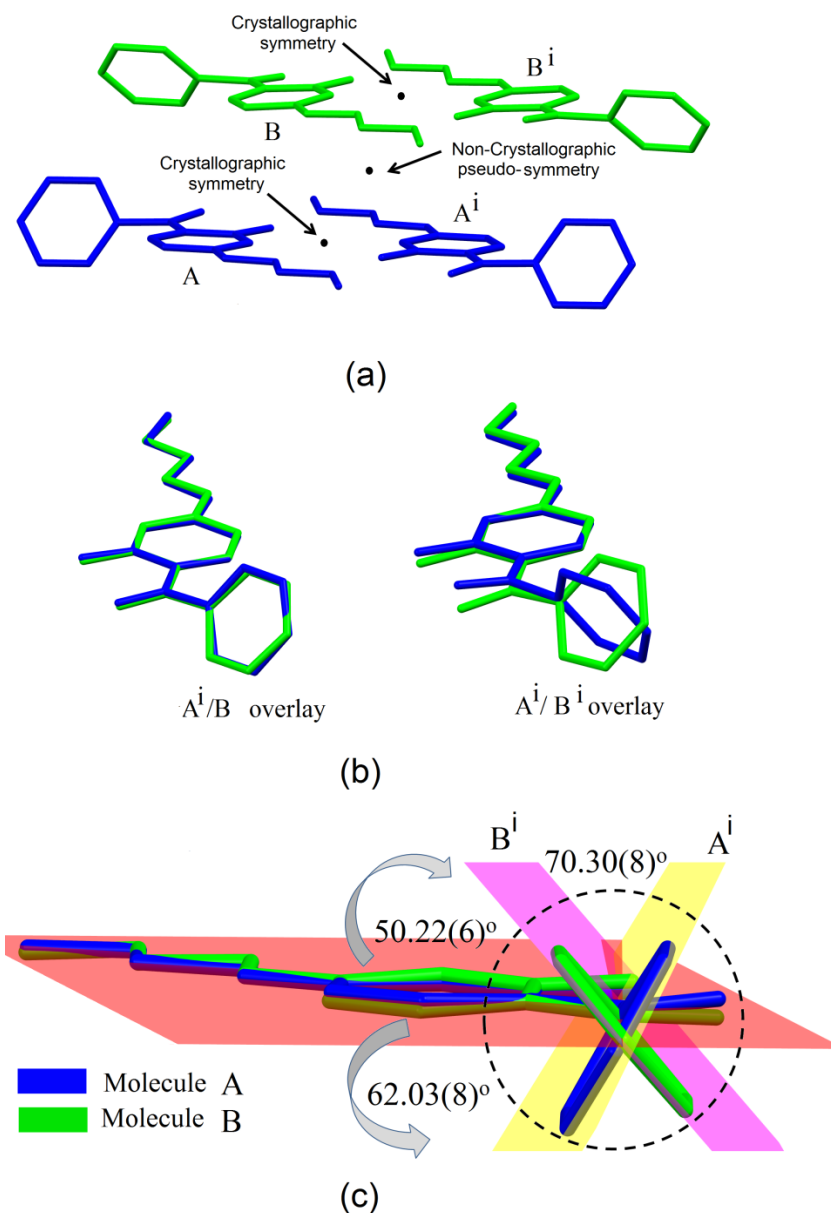
É importante notar que existe um centro de pseudo-inversão relacionando as moléculas A e B, exceto pela parte contendo seus anéis aromáticos não-substituídos (Figura 29). Esta pseudo-simetria não-cristalográfica, está presente, por exemplo, nas coordenadas fracionais a $\sim(0,50, 0,25, 0,5)$ da célula unitária maior. Fazendo-se uma escolha adequada de moléculas relacionadas pelos centros de inversão ou pseudo-inversão, moléculas A e B podem ser sobrepostas umas as outras de duas formas (Figura 29): i) completamente (A' / B' ou A / B') ou ii) quase completamente, com exceção para o anel aromático não-substituído (A' / B' ou A / B). Portanto, a partir do ponto de vista intramolecular, moléculas A e B apresentam quase a mesma conformação, considerando o ângulo de torção entre os dois anéis aromáticos. Os planos calculados para os anéis aromáticos substituídos e não-substituídos formam ângulos de $50,22 (6)^\circ$ e $62,03 (8)^\circ$ para as moléculas A e B, respectivamente. Quando as sobreposições A' / B' ou A / B são considerados (sem impor centro de inversão), a diferença angular entre os anéis não-substituídos nas moléculas A e B em relação aos seus respectivos anéis substituídos é de $70,30 (8)^\circ$ (Figura 29). Os anéis substituídos de cada molécula incluindo a carbonila (C7 e O1 ou C7' e O1'), a 4-butoxi (O3, C14, C15, C16 e C17 ou O3', C14 'C15' C16 ' e C17') e os grupos hidroxila (O2 ou O2 ') são planares. Os maiores desvios para os planos calculados através dos anéis aromáticos substituídos ocorrerem para O2 ($0,143 (4) \text{ \AA}$ e C17' ($-0,349 (7) \text{ \AA}$ para as moléculas A e B, respectivamente. Esta característica geométrica é devido às fortes ligações de hidrogênio intramoleculares nas moléculas A e B (Tabela 6).

Tabela 6 – Ligações de H para o ligante LFQM-116 (\AA e $^\circ$), onde d = distancia; $\angle(\text{D-H-A})$ = ângulo; D = doador e A = aceptor.

	d(D-H)	d(H...A)	d(D...A)	$\angle(\text{D-H-A})$
O1-H1...O2	0,82	1,84	2,563(2)	146,2
O1'-H1'...O2'	0,82	1,81	2,537(2)	147,5
C6-H6...O2'	0,93	2,75	3,657(3)	164,6
C3'-H3'...O2' ⁽ⁱ⁾	0,93	2,80	3,674(3)	156,7
C10-H10...O1' ⁽ⁱⁱ⁾	0,93	2,87	3,789(2)	172,4
C10'-H10'...O1' ⁽ⁱⁱⁱ⁾	0,93	2,66	3,564(2)	162,9

Códigos de simetria: ⁽ⁱ⁾ $-x-1, -y+1, -z$; ⁽ⁱⁱ⁾ $-x, -y+2, -z+1$; ⁽ⁱⁱⁱ⁾ $-x, -y+1, -z+1$.

Figura 29- Sobreposição dos conformêros A e B relacionados pelo centro de pseudo-inversão.

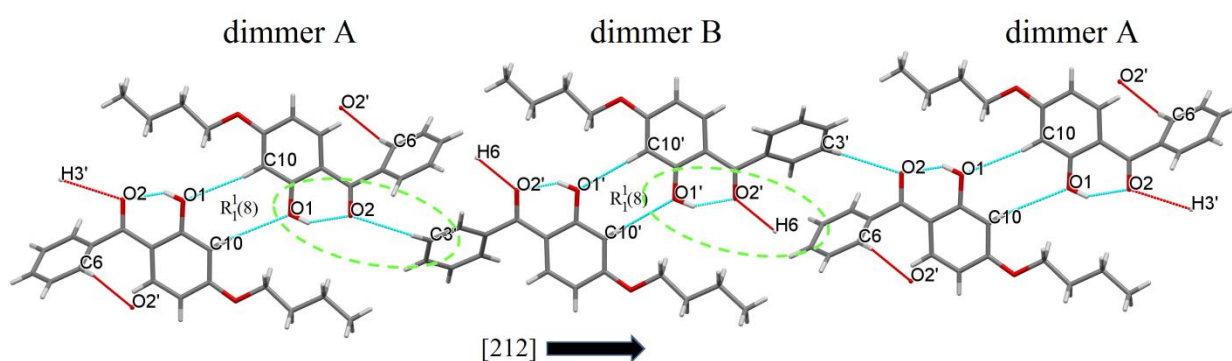


Nota: (a) Visualização parcial da célula unitária que mostra os pares de cada molécula (A em azul e B em verde) na unidade assimétrica, relacionados por simetria de inversão e pseudo-inversão (pontos). (b) As sobreposições dos conformêros A e B relacionados e não-relacionadas pela simetria pseudo-inversão. (c) planos calculados através de átomos de carbono do anel aromático substituído do conformêro A (vermelho) e através dos átomos de carbono do anel aromático não substituído, com o conformêro A (amarelo) e B (lilás). As moléculas A e B são retratadas em azul e verde, respectivamente. Os ângulos entre os planos calculados são mostrados.

Fonte: do autor.

O empacotamento é estabilizado por ligações de H não-clássicas (Figuras 28-(a) e Tabela 6). O dímero de cada confômero é formado por moléculas centrossimétricas, resultantes com representação gráfica do tipo $R_1^1(8)$ ⁶⁵ (Figura 30). Os dímeros são formados por ligações H não-clássicas entre C3'-H3'...O2 gerando uma cadeia ao longo da direção [212] (Figura 30). As cadeias são geradas por ligações de hidrogênio entre C6-H6 ... O2' ao longo do eixo *b* da célula unitária (Figuras 28-(a) e 30) resultando uma dupla camada paralela ao plano (10-1) (Figura 31). Nota-se que tanto O2 como O2' funcionam como aceptores de ligações de H bifurcados (Figura 30). Ambos são aceptores de ligações de H a partir de ligações de H intramoleculares clássicas, com geometrias muito semelhantes (Tabela 6). Por outro lado, as ligações intermoleculares H não-clássicas são significativamente diferentes em termos da sua orientação. O2 é um receptor de ligação de H de C3', estabilizando o empacotamento ao longo da direção [212], enquanto O2' é um aceptor de ligação de H de C6, estabilizando o empacotamento ao longo da direção [010]. Por conseguinte, o padrão de ligação H também contribui para a geração da pseudo-simetria translacional observada.

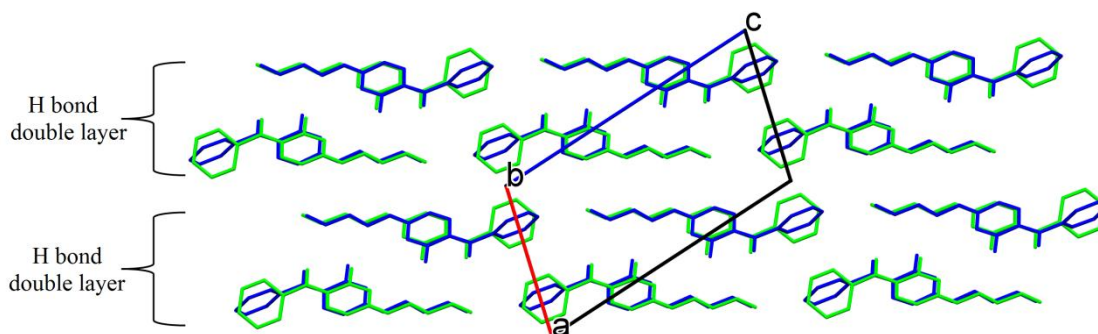
Figura 30- Representação MERCURY dos dímeros centrossimétricos constituídos por moléculas A e B do ligante LFQM-116.



Nota: Os dímeros são ligados entre si para formar uma cadeia que cresce paralela a direção [212].

Fonte: Do autor.

Figura 31- Representação MERCURY do empacotamento parcial do ligante LFQM-116 no plano ac.

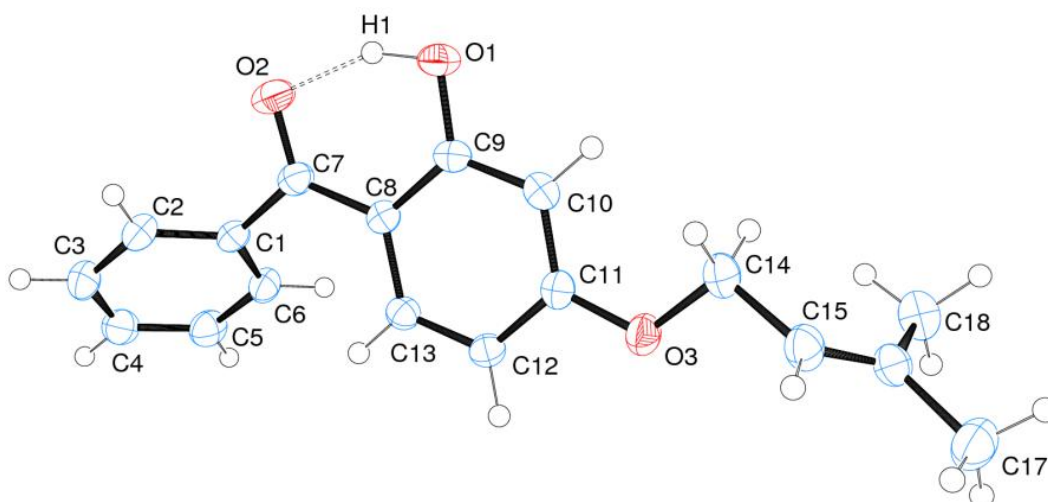


Nota: O esquema de cores representa o conformero A (azul) e B (verde).

Fonte: Do autor.

Como pode ser visto na Figura 32, a representação ORTEP da unidade assimétrica determinada para o ligante LFQM-117 tem apenas uma molécula cristalograficamente independente.

Figura 32- Representação ORTEP da unidade assimétrica do ligante LFQM-117.

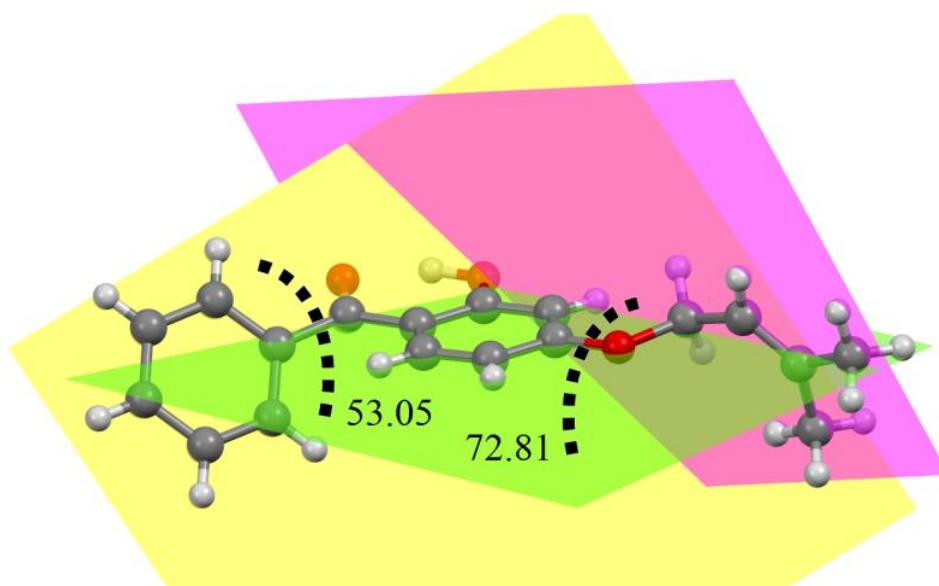


Nota: Os átomos de H são representados como esferas de raio arbitrário e os elipsoides dos átomos não-hidrogenóides ao nível de probabilidade de 50%. A ligação de hidrogênio é representada como linhas tracejadas. A sua geometria é $O1-H1 = 0,84 \text{ \AA}$, $H1 \dots O2 = 1,82 \text{ \AA}$, $O1 \dots O2 = 2,560(2) \text{ \AA}$, $O1-H1 \dots O2 = 145,8^\circ$.

Fonte: Do autor.

A estrutura apresenta três fragmentos planares (Figura 33): i) o anel aromático não-substituído incluindo C7; ii) o anel aromático substituído incluindo C7, O1, O2, O3 e; iii) a prenila (C14 a C18). Os maiores desvios em relação ao plano calculado através do anel aromático não-substituído, anel substituído, e a prenila ocorrem para C1 (-0,027 (1) Å), O2 (-0,150 (1) Å), C16 (-0,004 (1) Å), respectivamente. O plano através do anel de aromático substituído forma ângulos de 53,05 (4) e 72,81 (6)° com aqueles calculados através do anel aromático não-substituído e a porção prenila, respectivamente. De fato, o ângulo de torção entre os dois anéis aromáticos benzofenônicos não variam significativamente para os derivados 2,4-dissubstituídos.

Figura 33- Representação MERCURY dos planos formados para o ligante LFQM-117.



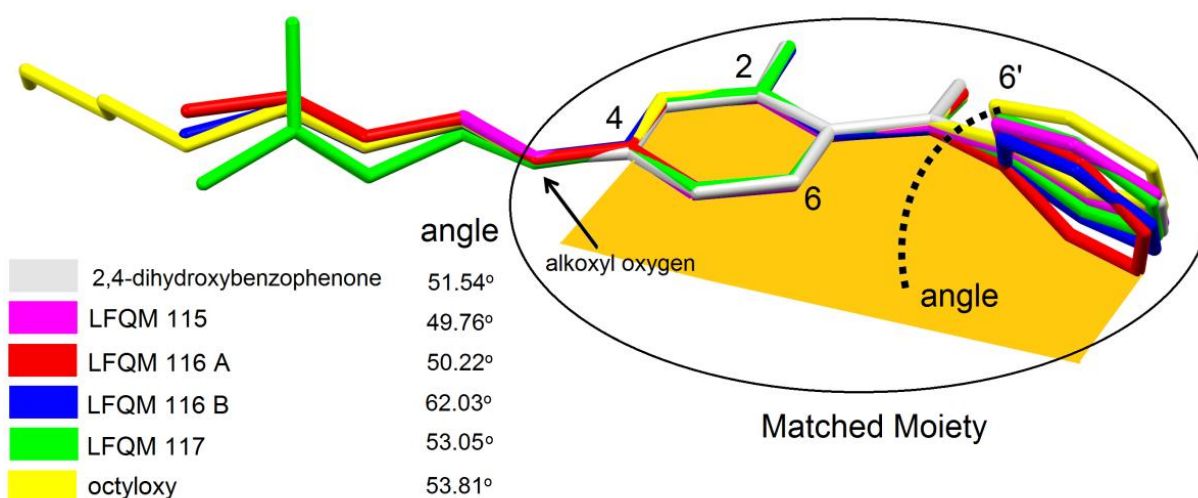
Nota: Os planos calculados através dos átomos de carbono do anel aromático substituído (em verde) e não substituído (em amarelo) e da porção prenila (lilás). Os ângulos calculados entre os planos são mostrados (pontilhado).

Fonte: Do autor.

Na Figura 34, uma sobreposição dos quatro derivados de hidroxibenzofenona (LFQM-115⁶⁶, octiloxi⁶⁷, LFQM-116 e LFQM-117) e a 2,4-di-hidroxibenzofenona⁶⁸ é mostrada. Observa-se que os fragmentos benzofenônicos são semelhantes em todas as estruturas comparadas, mostrando uma pequena variação no ângulo diedro entre os dois anéis fenílicos (variando de 49,76 a 62,03°). Como discutido anteriormente, o fragmento plano envolvendo o anel substituído, os grupos carbonila e hidroxila, ocorre como consequência da forte ligação de hidrogênio intramolecular entre a carbonila e hidroxila na posição 2. A torção entre os dois

anéis é esperada devido ao impedimento estérico dos átomos de hidrogênio ligados aos átomos de carbono nas posições 6 e 6'. É bem conhecido que a geometria molecular em uma estrutura cristalina é influenciada tanto por forças intermoleculares quanto intramoleculares. No entanto, a semelhança conformacional dos cinco compostos mostrados na Figura 24 indica que eles adotam a geometria de energia mais baixa, orientados, principalmente, por forças intramoleculares, em vez das intermoleculares.

Figura 34- Sobreposição do núcleo benzofenônico dos ligantes e da 2,4-dihidroxibenzofenona.

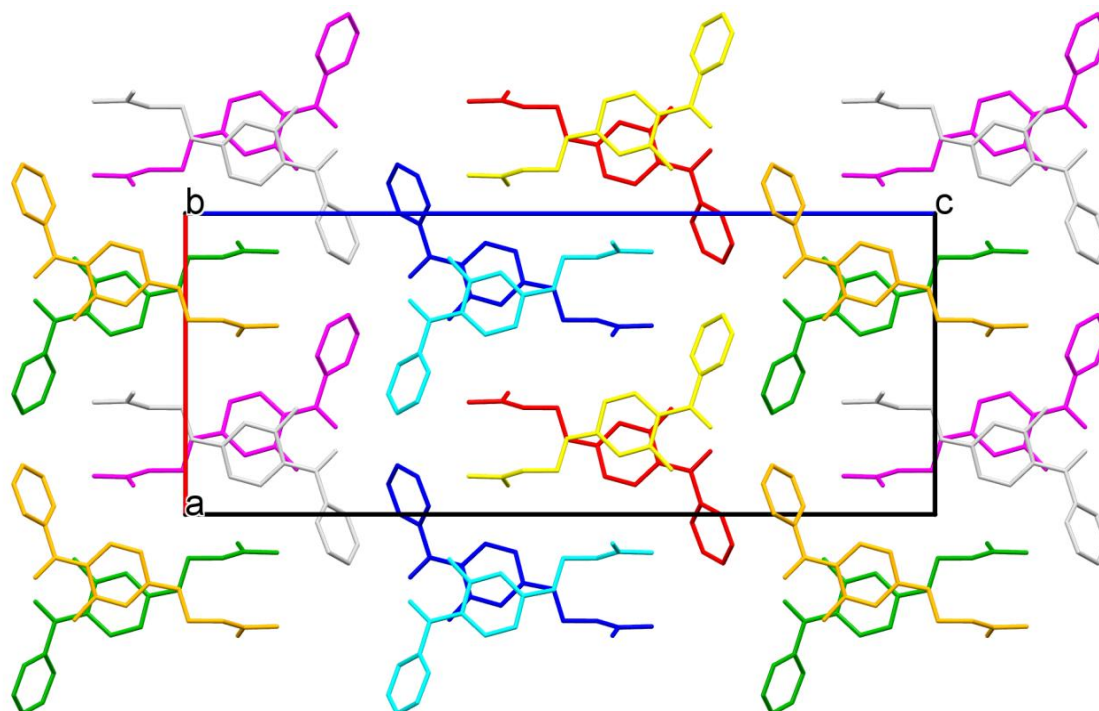


Nota: Sobreposição do núcleo benzofenônico dos ligantes LFQM-115 (CCDC HMXBZP)⁶⁶, octyloxy (CCDC KOSZIB)⁶⁷, 2,4-dihidroxibenzofenona (CCDC DHX BZP)⁶⁸, LFQM-116 e LFQM-117). As estruturas foram sobrepostas, considerando os átomos circulos. Em laranja, a representação do plano calculado através dos átomos de carbono do anel aromático substituído de cada molécula. Em pontilhado, a representação da comparação dos ângulos entre os planos calculados através dos anéis aromáticos substituídos e não-substituídos de cada molécula.

Fonte: Do autor.

Uma vez que o átomo de hidrogênio da hidroxila, H1, está envolvido somente na ligação de hidrogênio intramolecular, conforme mostrado na Figura 32, o empacotamento é estabilizado unicamente por forças intermoleculares mais fracas, tais como as ligações de H não-clássicas, empilhamentos aromáticos π - π e forças de Van Der Waals. O empacotamento do ligante LFQM-117 representado sobre plano ac (101) é mostrado na Figura 35.

Figura 35- Representação MERCURY do empacotamento da estrutura cristalina do ligante LFQM-117 no plano ac.

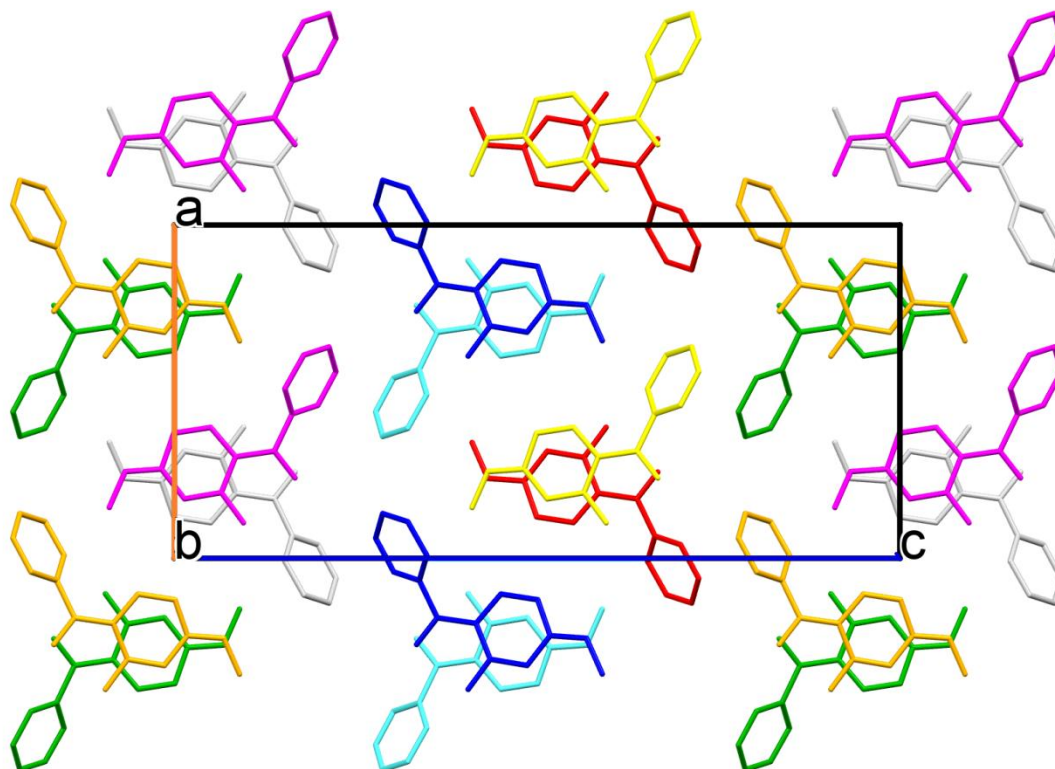


Nota: O esquema de cores representa as operações de simetria do grupo espacial Pbc_a mais translações.

Fonte: Do autor.

É interessante notar que o ligante LFQM-117 adota o mesmo empacotamento da estrutura cristalina previamente determinada (grupo espacial Pbc_a, $a = 12,069 (7) \text{ \AA}$, $b = 7,198 (4) \text{ \AA}$, $c = 26,37 (2) \text{ \AA}$)⁶⁶ do ligante LFQM-115 (Figura 35 e 36). A alteração do parâmetro da célula unitária, que ocorre principalmente ao longo do eixo c da célula unitária (26,37 (2) vs 32,865 (1) \AA), é uma consequência direta da diferença de volume do substituinte na posição 4 (prenila vs metoxila).

Figura 36- Representação MERCURY do empacotamento da estrutura cristalina do ligante LFQM-115 no plano ac.



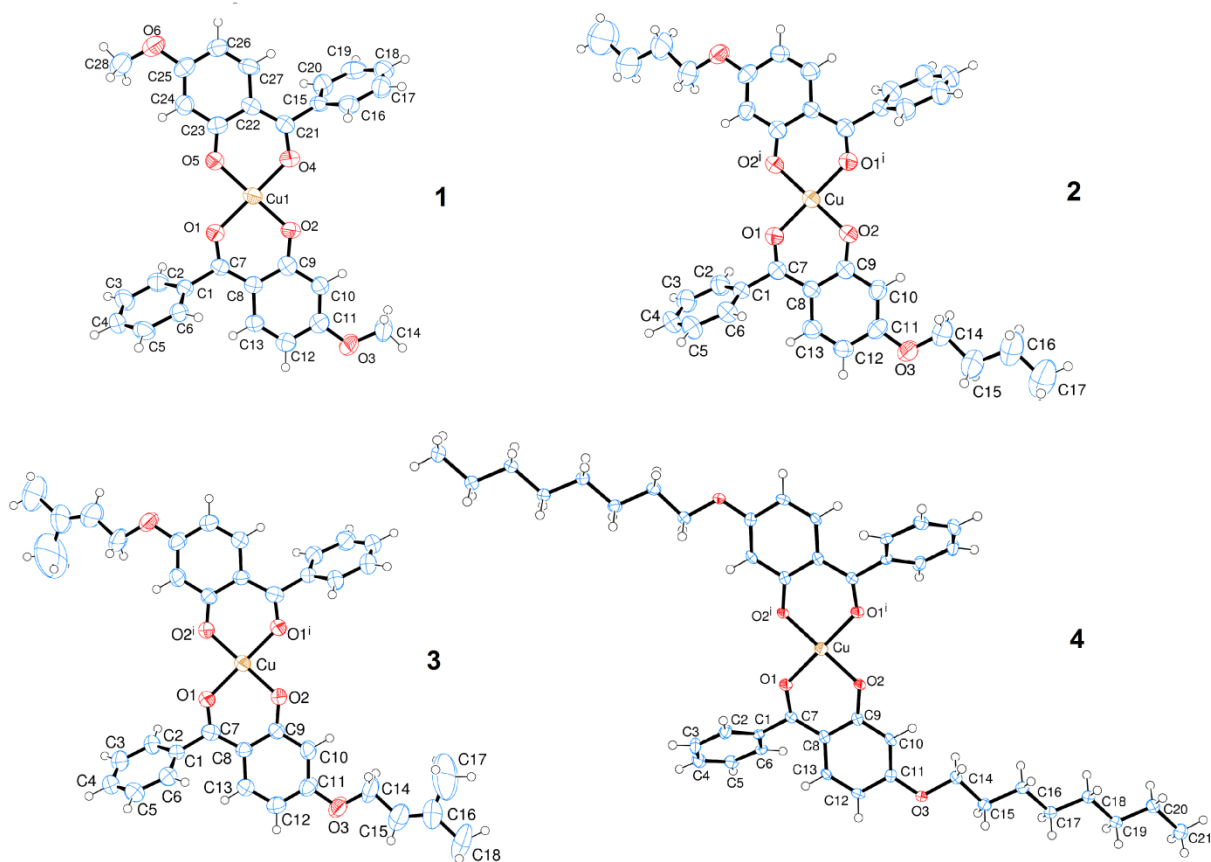
Nota: O esquema de cores representa as operações de simetria do grupo espacial $Pbca$, mais translações.

Fonte: Do autor.

5.3.2 Descrição da estrutura cristalina dos complexos

A representação da estrutura dos quatro complexos de cobre(II) com derivados de hidroxibenzofenonas alquil-substituídos obtidos é mostrada na Figura 37. Todos eles têm o cátion $Cu(II)$ quelado de modo bidentado a dois ligantes adotando uma geometria quadrática via átomos de oxigênio do fenolato e da carbonila. Uma vez que cada ligante sofre apenas uma desprotonação, todos os complexos são neutros. Todas as estruturas são também anídras e não-solvatadas. O cátion $Cu(II)$ está no centro da simetria de inversão das três estruturas cristalinas que cristalizam em grupos espaciais centrossimétricos (Tabela 5): **2**, **3** e **4**. Por outro lado, uma vez que em **1** o cátion $Cu(II)$ não está posicionado em um centro de inversão como ocorre nas outras estruturas, os dois ligantes coordenados ao metal são independentes por simetria. De fato, a estrutura **1** cristaliza-se em um grupo espacial Cc não-centrossimétrico (Tabela 2).

Figura 37- Representação ORTEP para os complexos 1, 2, 3 e 4.



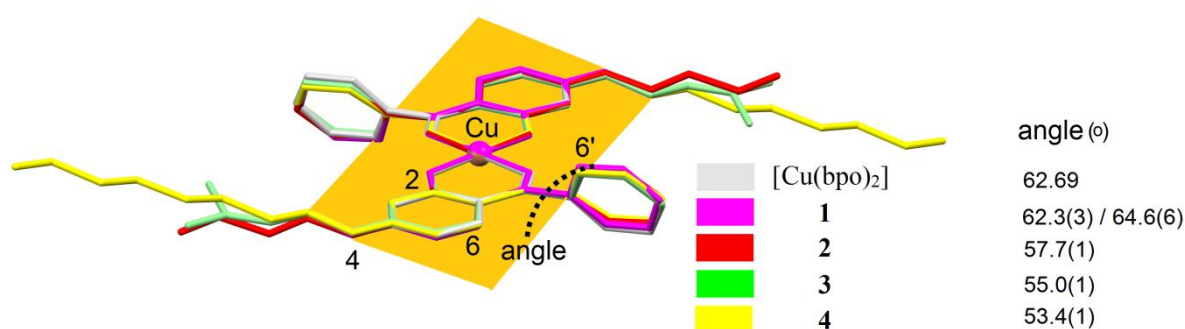
Nota: Os átomos de H são representados como esferas de raio arbitrário e os deslocamentos elipsoidais dos átomos não-hidrogenóides são plotados a 50% de probabilidade. Códigos de simetria: (i) $-x + 1, -y, -z + 1$ (2), x, y, z (3), $-x, -y, -z + 1$ (4).

Fonte: Do autor.

A Figura 38 ilustra as semelhanças e diferenças conformacionais por meio da sobreposição dos seguinte átomos homólogos: Cu (II), oxigênios dos grupos fenolato e carbonila e os carbonos ligados a eles . Também está ilustrado na sobreposição, o complexo conhecido de Cu(II) com um ligante benzofenônico, o bis(2-benzilfenol)Cobre (II), (a partir daqui designado como $[\text{Cu}(\text{BPO})_2]$)⁵⁰, o qual apresenta o mesmo modo de coordenação encontrados nos complexos aqui relatados. Todas as estruturas têm boa concordância geométrica, exceto para a parte alifático do substituinte da posição 4 dos ligantes. A planaridade da porção central de todos os complexos também é destacada na Figura 38 (átomos presentes no plano laranja). O maior desvio dos planos calculados (δ) são quase iguais aos seus respectivos desvios médios quadráticos. (d.m.q): **1** (d.m.q = 0,0443 / $\delta = 0,10$

(1) Å para C21), **2** (d.m.q = 0,0231 / δ = 0,058 (3) Å para C7), **3** (d.m.q = 0,0255 / δ = -0,056 (3) Å para C7) e **4** (d.m.q = 0,0335 / δ = -0,076 (3) Å para C7). No artigo que reportou a estrutura do $[\text{Cu}(\text{BPO})_2]$ ⁴⁶, os autores mencionaram o ângulo de torção C (1) -O (1) -Cu (1) -O (2) i (correspondente ao fragmento C7-O1-Cu1 O1ⁱ no esquema adotado na Figura 31) de 178,1 (3)°, a fim de destacar que os ligantes salicilaldeídos eram quase coplanares com um desvio de planaridade quase igual ao erro⁵⁰. Os ângulos correspondentes para **1**, **2**, **3** e **4** são -176,74 (178,11 para C21-O4-Cu1-O2), 173,22, -173,43 e -171,94°, respectivamente. Estes valores também ilustram a planaridade da parte central dos complexos aqui relatados. Na estrutura cristalina do $[\text{Cu}(\text{BPO})_2]$, os dois anéis fenílicos não-substituídos são paralelos entre si e ambos formam um ângulo de 62.69° com o plano através do fragmento salicilaldeído⁵⁰. Os ângulos correspondentes calculados para **1**, **2**, **3** e **4** são 62,3 (3) / 64,6 (6) (estrutura em que os dois ligantes são independentes por simetria), 57,7 (1), 55,0 (1) e 53,4 (1)°, respectivamente. Curiosamente, observa-se uma diminuição no ângulo entre os planos acima mencionados, quando o volume de grupos alcoxi na posição 4 do ligante aumenta.

Figura 38- Representação MERCURY da sobreposição dos complexos **1-4** e do complexo $[\text{Cu}(\text{BPO})_2]$.

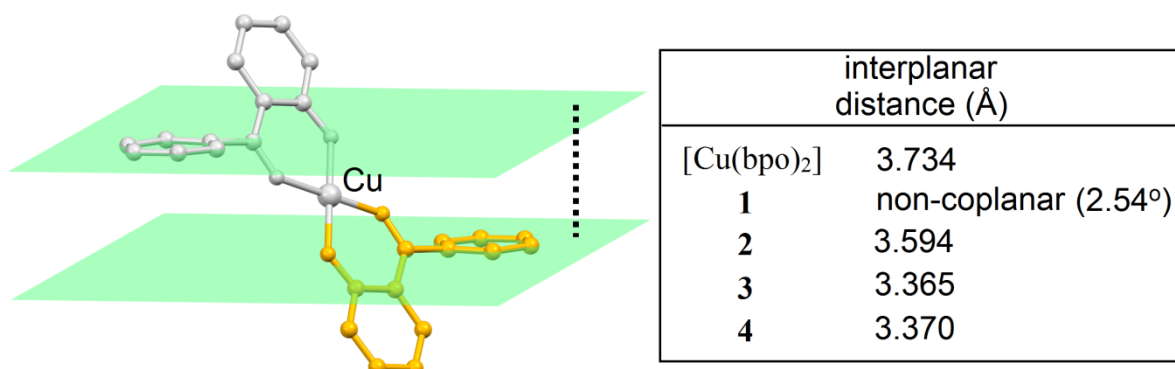


Nota: Sobreposição da parte central dos complexos $[\text{Cu}(\text{BPO})_2]$ (CCDC UHUDIM)⁵⁰, **1**, **2**, **3** e **4**. As estruturas foram comparadas considerando o Cu(II), os oxigênios (dos grupos fenolato e carbonila) e os carbonos a eles ligados. O plano em laranja representa os planos calculados através de cada estrutura utilizando os mesmos átomos considerados para gerar a sobreposição. Os ângulos calculados entre os planos através dos anéis aromáticos substituídos e não-substituídos de cada molécula estão representados (pontilhado). Os átomos de hidrogênio foram omitidos para maior clareza.

Fonte: Do autor.

Sobre o paralelismo dos dois anéis fenílicos mencionadas pelos autores que relataram a estrutura cristalina do $[\text{Cu}(\text{BPO})_2]$, na verdade essa é uma característica estrutural esperada para essa estrutura uma vez que os anéis fenílicos são relacionados pela simetria de inversão de grupo de espaço $C2/c$ (Figura 39). Essa mesma característica é obviamente apresentada pelos complexos **2**, **3** e **4**, cristalizados em grupos de espaço centrossimétricos tendo os ligantes relacionados pela simetria de inversão. A distância entre os dois anéis fenílicos nos complexos centrossimétricos é de $\sim 3,5 \text{ \AA}$ com o átomo de $\text{Cu}(\text{II})$ encaixado-se no meio do espaço entre os dois planos (Figura 39). Diferentemente, os planos calculados através dos dois anéis fenílicos no complexo **1** não são paralelas entre si (eles formam um ângulo de 2.54°) devido à ausência do centro de inversão relacionando os dois ligantes do complexo mononuclear de $\text{Cu}(\text{II})$ nesta estrutura.

Figura 39- Representação MERCURY dos planos dos anéis fenílicos do $[\text{Cu}(\text{BPO})_2]$.



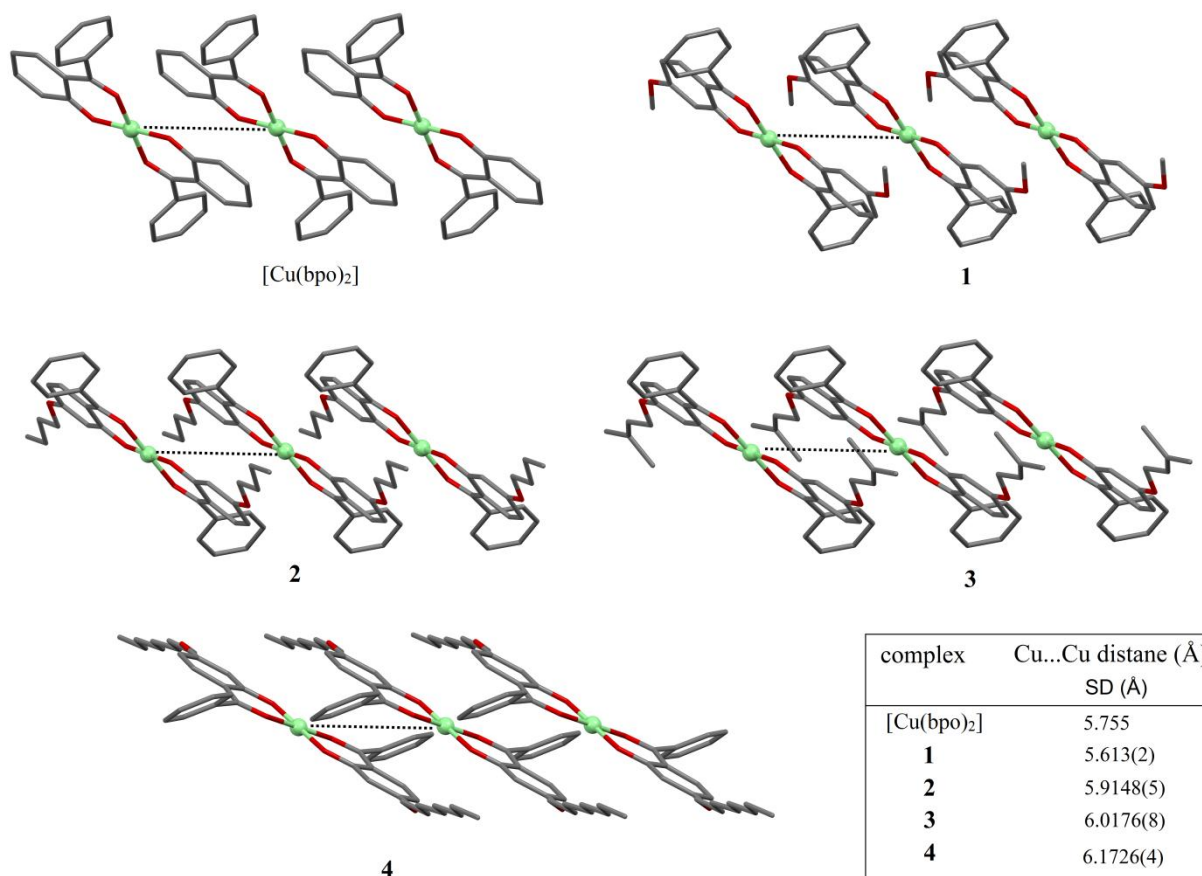
Nota: Planos calculados (em verde claro) através dos dois anéis fenílicos da estrutura do $[\text{Cu}(\text{BPO})_2]$ (CCDC UHUDIM)⁵⁰, destacando sua planaridade devido à simetria de inversão. Os ligantes, em cinza e amarelo, estão relacionados pelo centro de simetria coincidente com a posição $\text{Cu}(\text{II})$. As distâncias entre os planos de cada molécula, exceto para **1**, em que os planos são não-coplanares, são apresentadas. A linha tracejada representa a distância inter-planar. Os átomos de hidrogênio foram omitidos por razões de clareza.

Fonte: Do autor.

As estruturas de **1-4** bem como a de $[\text{Cu}(\text{BPO})_2]$ ⁵⁰ apresentam uma arquitetura supramolecular equivalente, em que as unidades mononucleares são empilhadas ao longo de um dos três eixos das respectivas células unitárias (Figura 40). Uma vez que nenhuma ligação de hidrogênio intermoleculares clássica é possível nos complexos, o empacotamento cristalino é estabilizado apenas com forças intermoleculares fracas, tais como ligações de H não-

clássicas, empilhamento π - π e forças de van der Waals. As moléculas são empilhadas ao longo dos respectivos eixos b das células unitárias das estruturas **1-4** e ao longo do eixo a da célula unitária do complexo $[\text{Cu}(\text{BPO})_2]$ ⁵⁰. Esta forma empacotamento determina a menor dimensão de parâmetro da célula unitária das estruturas (Tabela 2) as quais coincidem com a menor separação $\text{Cu}^{\text{II}}\dots\text{Cu}^{\text{II}}$ (SD) para **1-4** e $[\text{Cu}(\text{BPO})_2]$ ⁵⁰. Apesar da pequena variação (5,613(2) a 6,1726(4) Å (Figura 40)) dessas distancias $\text{Cu}^{\text{II}}\dots\text{Cu}^{\text{II}}$, observa-se uma correlação com o tamanho dos grupos alquila ligado ao oxigênio da posição 4: Quanto maior é a cadeia, maior é a SD.

Figura 40- Representação MERCURY do empilhamento das estruturas dos complexos **1-4** e do $[\text{Cu}(\text{BPO})_2]$.

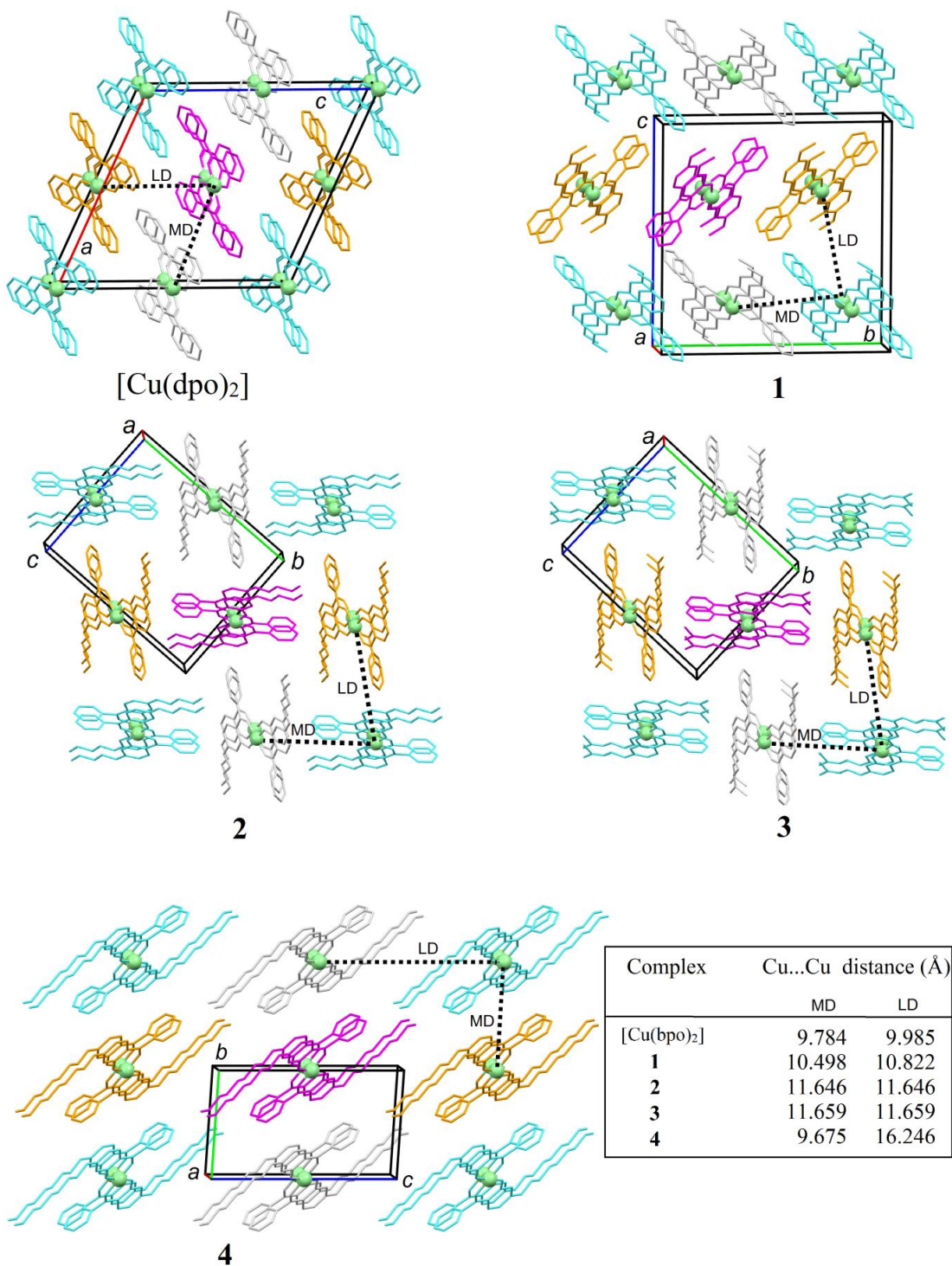


Nota: O empilhamento molecular ocorre ao longo do eixo a da célula unitária para $[\text{Cu}(\text{BPO})_2]$ e ao longo do eixo b da célula unitária para os complexos aqui relatados. O Cu(II) está representado em verde. Os átomos de hidrogênio foram omitidos por motivos de clareza. A linha tracejada representa a menor distância Cu...Cu (igual ao menor parâmetro de cela de cada estrutura), cujos valores também estão representados na figura. A representação do $[\text{Cu}(\text{BPO})_2]$ foi gerado a partir da CCDC UHUDIM⁵⁰.

Fonte: Do autor.

Os agregados mostrados na Figura 40 estão ligados por ligações de H não-clássicas e forças de van der Waals. É importante notar que o $[\text{Cu}(\text{BPO})_2]$ ⁵⁰ e os complexos aqui relatados, apresentam empacotamentos semelhantes independentemente dos seus diferentes grupos de espaço e células unitárias. Além disso, **2** e **3** são cristais isomorfos (Figura 41). Isso significa que, para além de eles apresentarem quase a mesma composição química e estrutura intramolecular semelhantes (Figuras 37 e 38), cristalizam no mesmo grupo espacial ($P2_1/c$) com parâmetros de célula unitária e matriz intermolecular muito semelhantes (Figuras 37 e 41, e a Tabela 2). As dimensões da célula unitária são apenas ligeiramente diferentes em consequência da pequena diferença de tamanho entre os grupos alquila da posição 4 do ligante (metoxila vs prenila). Vale destacar, que o isomorfismo apresentado por **2** e **3** torna difícil a sua diferenciação por meio de análise de DXRP, uma vez que seus respectivos padrões de DXRP, tanto experimentais quanto calculados, são esperados serem quase idênticos (Ver Figuras 23 e 24).

Figura 41- Representação MERCURY do empacotamento das estruturas 1, 2, 3 e 4 no plano *bc*.



Nota: O empacotamento da estrutura cristalina de [Cu(BPO)₂] também é mostrada no plano *ac*.

As linhas tracejadas representam as distâncias Cu(II)...Cu(II) maiores (LD) e intermediárias (MD) nas estruturas dos complexos. Os cátions Cu(II) estão representados em verde e os átomos de hidrogênio foram omitidos por motivos de clareza. A linha a tracejado representa as distâncias Cu...Cu LD e MD, cujos valores estão também incluídos. A representação de [Cu(BPO)₂] foi gerado a partir da CCDC UHUDIM⁵⁰.

Fonte: Do autor.

As distancias Cu(II)...Cu(II) medias (MD) e longas (LD) envolvendo átomos de cobre vizinhos são também comparadas na Figura 16. Entre as distâncias MD e LD, há uma variação muito pequena entre os complexos, exceto para a LD de **4** (16,246 Å). A exceção observada esta associada ao tamanho da cadeia alifática ligada ao oxigênio da posição 4 do ligante.

6 CONCLUSÃO

Quatro complexos inéditos de cobre (II) com derivados alquilados de hidroxibenzofenonas foram sintetizados, caracterizados por análise elementar, análise térmica, espectroscopia na região do infravermelho e difração de raios X por pó. A estrutura dos quatro complexos foi determinada por difração de raios X por monocristal. Além disso, a estrutura de dois dos quatro ligantes utilizados na complexação foram determinadas pela primeira vez. Os complexos obtidos são estruturalmente muito semelhantes e dois deles constituem um par de cristais isomórficos. Um dos ligantes que teve sua estrutura determinada apresentou o fenômeno de pseudo-simetria translacional. Os resultados aqui descritos podem ser úteis para a compreensão das propriedades biológicas, antifúngicas e leishmanicida, relacionadas com os derivados de hidroxibenzofenonas alquil-substituídos e seus respectivos complexos.

7 PERPECTIVAS

Os resultados aqui descritos podem ser úteis para a compreensão da atividade leishmanicida, relacionada com os derivados de hidroxibenzofenonas alquil-substituídos. Espera-se que essa atividade seja potencializada pela complexação destes derivados com o cobre(II). Considerando também, a reconhecida atividade antifúngica do cobre(II), a avaliação das propriedades biológicas, antifúngica e leishmanicida, será realizada adicionalmente a este trabalho.

REFERÊNCIAS

- ¹MARINHO, M. V.; YOSHIDA, M. I.; et al. Synthesis, Crystal Structure, and Spectroscopic Characterization of trans-Bis[(μ -1,3-bis(4-pyridyl)propane)(μ -(3-thiopheneacetate-O))-(3-thiopheneacetate-O)]dicopper(II), {[Cu₂(O₂CCH₂C₄H₃S)₄ μ -(BPP)₂]}_n: From a Dinuclear Paddle-Wheel Copper(II) Unit to a 2-D Coordination Polymer Involving Monatomic Carboxylate Bridges. **Inorg. Chem.**, v.43, p.1539–1544, 2004.
- ²SANTINI, C.; et al. Advances in Copper Complexes as Anticancer Agents. **Chem. Rev.**v.114, p.815–862, 2014.
- ³CIOFFI, N.; TORSI, T.; et al. Copper Nanoparticle/Polymer Composites with Antifungal and Bacteriostatic Properties. **Chem. Mater.**, v.17, n.21, p.5255-5262, 2005.
- ⁴SILVA, P.P. ; et al. Two New Ternary Complexes of Copper(II) with Tetracycline or Doxycycline and 1,10-Phenanthroline and Their Potential as Antitumoral: Cytotoxicity and DNA Cleavage. **Inorg. Chem.**, v.50, n.14, p.6414–6424, 2011.
- ⁵YOUNG, M.; SANTRA, S. Copper (Cu)–Silica Nanocomposite Containing Valence-Engineered Cu: A New Strategy for Improving the Antimicrobial Efficacy of Cu Biocides. **J. Agric. Food Chem.**, v. 62, p.6043–6052, 2014.
- ⁶SUJARANI, S.; RAMU, A. Synthesis, characterization, antimicrobial and dna interaction studies of benzophenone – ethanamine schiff base with transition metal(II) [Cu(II),Co(II), Mn(II) and Ni(II)] complexes. **Journal of Chemical and Pharmaceutical Research**, v.5, no.4, p.347-358, 2013.
- ⁷SUBBARAJ, P.; et al. Synthesis, characterization, DNA interaction and pharmacological studies of substituted benzophenone derived Schiff base metal(II) complexes. **Journal of Saudi Chemical Society**, v.19, p.207–216, 2015.
- ⁸LUQUE-ORTEGA, J. R.; et al. New Benzophenone-Derived Bisphosphonium Salts as Leishmanicidal Leads Targeting Mitochondria through Inhibition of Respiratory Complex II. **J. Med. Chem.**, v. 53, p.1788–1798, 2010.
- ⁹BELLUTI, F.; et al. Fluorinated benzophenone derivatives: Balanced multipotent agents for Alzheimer’s disease. *European Journal of Medicinal Chemistry*, v.78, p.157-166, 2014.
- ¹⁰LEVIN, P.P.; KHUDAYAKOV I. Laser Flash Photolysis of Benzophenone in Polymer Films. **J. Phys. Chem. A**, v.115, p.10996–11000, 2011.
- ¹¹CORRÊA, B. A. M.; et al. Molecular Modeling Studies of the Structural, Electronic, and UV Absorption Properties of Benzophenone Derivatives. **J. Phys. Chem. A**, v.116, p.10927–10933, 2012.

- ¹²BALTA, D. K.; et al. Synthesis, photophysical and photochemical studies of benzophenonebased novel monomeric and polymeric photoinitiators. **Progress in Organic Coatings**, v.78, p.200–207, 2015.
- ¹³KHEMIRI, N.; et al. Photoionization of Benzophenone in the Gas Phase: Theory and Experiment **J. Phys. Chem**, 2015.
- ¹⁴SWEETMAN, S. C.; MARTINDALE: **The Complete Drug Reference**. London: Pharmaceutical Press. Electronic version, 2007.
- ¹⁵GONG, P.; et al. Investigation on the degradation of benzophenone-3 by UV/H₂O₂ in aqueous solution Chemical. **Engineering Journal**, v. 277, p.97–103, 2015.
- ¹⁶MANTAS, A.; BLANCO, S.E.; FERRETI, F.H. The Effects of Substituents and Solvents on the Conformation of Benzophenones. **Internet Electronic Journal of Molecular Design**, v.3, p.387–399, 2004.
- ¹⁷CALIXTO, F.; et al. Antioxidante Activity of Processed Edible Seaweeds. **Journal of the Science of Food and Agriculture**, v.81, n.5, p.530-534, 2001.
- ¹⁸DAVALOS, J. Z.; et al. Neutral, Ion Gas-Phase Energetics and Structural Properties of Hydroxybenzophenones **J. Org. Chem.**, v.75, p.2564–2571, 2010.
- ¹⁹SANTA-CECÍLIA F.V.; et al. Antinociceptive and anti-inflammatory properties of 7-epiclusianone, a prenylated benzophenone from *Garcinia brasiliensis*. **European Journal of Pharmacology**, v.670, p.280–285, 2011.
- ²⁰KHAN, M. T. H.; ATHER, A.; THOMPSON, K. D.; GAMBARI, R. Extracts and molecules from medicinal plants against *Herpes simplex* viruses. **Antiviral Research**, v.67, p.107-119, 2005.
- ²¹RHODES, M. C.; et al. Carcinogenesis studies of benzophenone in rats and mice. **Food Chim. Toxicol**, v.45, n.5, p.843-851, 2007.
- ²²ITO, C.; et al. Polyprenylated benzophenones from *Garcinia assigu* and their potential cancer chemopreventive activities. **Journal of natural products**, v. 66. p. 206-209, 2003.
- ²³ISHIDA, V. F. C.; et al. A new type of Brazilian propolis: Prenylated benzophenones in propolis from Amazon and effects against cariogenic bacteria. **Food Chemistry**, v.125, p.966–972, 2011.
- ²⁴CHEN, H.; et al. Domino Reaction to Functionalized 2-Hydroxybenzophenones from Electron-Deficient Chromones and 1,3-Dicarbonyl Compounds. **J. Org. Chem.** v.76, p.8495–8500, 2011.
- ²⁵JANTAN, I.; SAPUTRI F. C. Benzophenones and xanthenes from *Garcinia cantleyana* var. *cantleyana* and their inhibitory activities on human low-density lipoprotein oxidation and platelet aggregation. **Phytochemistry**, v.80, p.58–63, 2012.

- ²⁵SANCHO, M. I. ; et al. Physicochemical Characterization of 2-Hydroxybenzophenone with β -Cyclodextrin in Solution and Solid State. **J. Phys. Chem. B.**, v.119, p.5918–5925, 2015.
- ²⁶PEREIRA, I. O.; et al. Leishmanicidal activity of benzophenones and extracts from *Garcinia brasiliensis* Mart. Fruits. **Phytomedicine**, v.17, p.339–345, 2010.
- ²⁷MACIEL-RESENDE, C. M.; et al. Synthesis and biological evaluation against *Leishmania amazonensis* of a series of alkyl-substituted benzophenones. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 21, p.3114–3119, 2013.
- ²⁹WEI, Y.; CHEN, S.; KOWALCZYK, B.; *et al.* Synthesis of Stable, Low-Dispersity Copper Nanoparticles and Nanorods and Their Antifungal and Catalytic Properties. **J. Phys. Chem. C.**, v.114, n.37, p.15612–15616, 2010.
- ³⁰GIANNOUSI, K. et al. Selective Synthesis of Cu₂O and Cu/Cu₂O NPs: Antifungal Activity to Yeast *Saccharomyces cerevisiae* and DNA Interaction. **Inorg. Chem.**, v.53, p.9657–9666, 2014.
- ³¹YOUNG, M. and SANTRA, S. Copper (Cu)–Silica Nanocomposite Containing Valence-Engineered Cu: A New Strategy for Improving the Antimicrobial Efficacy of Cu Biocides. **J. Agric. Food Chem.**, v. 62, p.6043–6052, 2014.
- ³²COX, P.J.; DIMITRIOS, K.; KELLY, O. Conformations of substituted benzophenones. **Acta Crystallographica B**, v.64, p.206, 2008.
- ³³KUTZKE, H.; KLAPPER, H.; HAMMOND, R. B.; ROBERT, K. J. Metastable b-phase of benzophenone: independent structure determinations via X-ray powder diffraction and single crystal studies. **Acta Crystallographica Section B**, p.486-496, 2000.
- ³⁴MARTINS, F. T.; et al. Natural Polyprenylated Benzophenones: Keto-Enol Tautomerism and Stereochemistry **J. Braz. Chem. Soc.**, v. 18, no. 8, p.1515-1523, 2007.
- ³⁶SKOOG, D. A.; LEARY, J. J. **Principles of Instrumental Analysis**, Thomas Brooks, 4^a ed., 1997.
- ³⁷COX, P.J.; DIMITRIOS, K.; KELLY, O. Conformations of substituted benzophenones. **Acta Crystallographica B**, v.64, p.206, 2008.
- ³⁸HARDISTY, J. F. et al. TOXICOLOGY AND CARCINOGENESIS STUDIES OF BENZOPHENONE. **National Institutes of Health Public Health Service U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES**, 2006.
- ³⁹CRUZ, F.G.; TEIXEIRA, J.S.R. Polyprenylated benzophenones with a tricyclo[4.3.1.13,8]undecane skeleton from *Clusia Obdeltifolia*. **Journal of the Brazilian Quimical Society**, v.15, n.4, p.504-508, 2004.
- ⁴¹MA BAO-QUING and COPENS, P. Variable Conformation of Benzofenone in a Series of Ressorcinarene-Based Supramolecular Frameworks. **Crystal Grow and Desing**, v.4, n.6, 2004.

- ⁴²LEVIN, P.P.; KHUDAYAKOV I. Laser Flash Photolysis of Benzophenone in Polymer Films. **J. Phys. Chem. A**, v.115, p.10996–11000, 2011.
- ⁴³ZHANG, Z. et al. Determination of Benzotriazole and Benzophenone UV Filters in Sediment and Sewage Sludge. **Environ. Sci. Technol.**, v.45, p.3909–3916, 2011.
- ⁴⁴HUSSAIN, H. et al. Fruitful Decade for Antileishmanial Compounds from 2002 to Late 2011. **Chem. Rev.**, v.114, p.10369–10428, 2014.
- ⁴⁵NAGLE, A. S. et al. Recent Developments in Drug Discovery for Leishmaniasis and Human African Trypanosomiasis. **Chem. Rev.**, v.114, p.11305–11347, 2014.
- ⁴⁷HATHAWAY, B. J. Copper. **Coordination Chemistry Reviews**, v.35, p. 211 - 252, 1981.
- ⁴⁸ATKINS, P. W.; JONES, Loretta. **Princípios de química: questionando a vida moderna e o meio ambiente**. 3.ed., Porto Alegre: Bookman, 2006.
- ⁴⁹SORENSEN, J. R. J. **Biology of Copper Complexes Humana Press**, New York, p.243, 1987.
- ⁵⁰ZIANNA, A.; PSOMAS, G.; HATZIDIMITRIOU, A.; LALIA-KANTOURI, M. Copper(II) complexes of salicylaldehydes and 2- hydroxyphenones: synthesis, structure, thermal decomposition study and interaction with calfthymus DNA and albumins. **RSC Adv.**, v.5, p.37495–37511, 2015.
- ⁵¹**CRYSTALIS PRO; Agilent Technologies UK Ltd.**: Yarnton, England, 2011.
- ⁵²**SADABS, APEX2 and SAINT. Bruker AXS Inc.**, Madison, Wisconsin, USA, 2009.
- ⁵³BLESSING, R. H. **Acta Crystallogr. Sect. A**, A51, p.33-38, 1995.
- ⁵⁴ADAMS, P. D. ; et al. **Acta Crystallogr.**, D66, p.213-221, 2010.
- ⁵⁵SHELDRICH, G. M. A Short History of SHELX. **Acta Crystallogr.**, A64, p.112-122, 2008.
- ⁵⁶FARRUGIA, L. J. **J.Appl. Crystallogr.**, v.45, p.849-854, 2012.
- ⁵⁷MACRE, C. F. ; et al. **J.Appl. Crystallogr.**, v.39, p. 453-457, 2006.
- ⁵⁸MACRE, C. F. ; et al. Mercury CSD 2.0 – new features for the visualization and investigation of crystal structures. **J.Appl. Crystallogr.**, v.41, p.466-470, 2008.
- ⁵⁹FARRUGIA, L. J. ORTEP-3 for Windows- a version of ORTEP- III with a Graphical User Interface (GUI). **J.Appl. Crystallogr.**, v.30, p.565, 1997.
- ⁶⁰KUCHARSKI, R.; GONTARZ, Z. Reduction and oxidation of simple oxocuprates. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 60, p.219-227, 2000.

- ⁶¹SCARLAT, O.; ZAHARESCU, M. Thermal studies in CuO.Cu₂O.SnO₂ system at two oxygen pressures, as observed by DTA/TG experiments. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 68, p.851-860, 2002.
- ⁶²VIEIRA, D. C.; CARDOSO, C. X. Análises térmicas e processamento de sinterização da cerâmica K₂Sr₂Nb₅O₁₅ dopada com CuO. **Química Nova**, v. 32, no.7, p.1704-1709, 2009.
- ⁶³SILVERSTAIN, R. M.; WEBSTER, F. X. **Identificação Espectrométrica de Compostos Orgânicos**. 6^a Ed., Rio de Janeiro, 2000.
- ⁶⁴NAKAMOTO, K.; **Infrared Spectra of Inorganic and Coordination Compounds**. Wiley Intersc., New York, 2 ed., 1970.
- ⁶⁵BERNSTEIN, J., DAVIS, R. E., SHIMONI, L.; CHANG, N.-L. Patterns in hydrogen bonding: Functionality and graph set analysis in crystals, **Angew. Chem. Int. Ed. Engl.** v. 34, p.1555–1573, 1995.
- ⁶⁶LIEBICH, B. W.; PARTHÉ, E. 2-Hydroxy-4-methoxybenzophenone. **Acta Crystallogr., Sect.B:Struct.Crystallogr.**, v.30, p.2522, 1974.
- ⁶⁷BRITO, I.; CATALDO, F.; ASTUDILLO, L.; RIVERA, P.; **Acta Crystallogr.,Sect.C:Cryst.Struct.Commun.**, v.48, p.934, 1992.
- ⁶⁸COLE, J. M.; WADDELL, P. G.; JAYATILAKA, D. **Cryst.Growth Des.**, v.12, p.2277, 2012.