

**MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
INSTITUTO FEDERAL DE EDUCAÇÃO, CIÊNCIA E TECNOLOGIA RONDÔNIA
CAMPUS JI-PARANÁ
CURSO LICENCIATURA EM QUÍMICA**

TIAGO DE OLIVEIRA LIMA

**SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE LIGANTES DERIVADOS DE HIDANTOÍNA E
PERFIL DE COORDENAÇÃO DE CORRESPONDENTES ESPÉCIES METALADAS**

JI-PARANÁ

2023

TIAGO DE OLIVEIRA LIMA

**SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE LIGANTES DERIVADOS DE HIDANTOÍNA E
PERFIL DE COORDENAÇÃO DE CORRESPONDENTES ESPÉCIES METALADAS**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Coordenação do Curso de Licenciatura em Química, como parte dos requisitos necessários para a obtenção do título de Licenciado em Química.

Área de Concentração: Química Inorgânica.

Orientador (a): Luiz Américo da Silva do Vale.

Coorientadora: Ana Maria da Costa Ferreira.

JI-PARANÁ

2023

Ficha catalográfica elaborada pelo Sistema Gerador de Ficha Catalográfica do IFRO,
com dados informados pelo(a) próprio(a) autor(a).

Lima, Tiago de Oliveira.
SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE LIGANTES DERIVADOS DE
HIDANTOÍNA E PERFIL DE COORDENAÇÃO DE
CORRESPONDENTES ESPÉCIES METALADAS / Tiago de Oliveira
Lima, Ji-Paraná-RO, 2023.
76 f.

Orientador(a): Prof. Dr. Luiz Américo da Silva do Vale.
Coorientador(a): Profª. Dra. Ana Maria da Costa Ferreira.

Trabalho de Conclusão de Curso (Licenciatura em Química) –
Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de Rondônia -
IFRO, Ji-Paraná-RO, 2023.

1. Metalofármacos. 2. Complexos. 3. Elucidação estrutural. I. Vale,
Luiz Américo da Silva do (orient.). II. Ferreira, Ana Maria da Costa
(coorient.). III. Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de
Rondônia - IFRO. IV. Título.

Bibliotecário(a) Responsável: Cleuza Diogo Antunes, CRB-11/864 (Campus Ji-Paraná)

TIAGO DE OLIVEIRA LIMA

**SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE LIGANTES DERIVADOS DE HIDANTOÍNA E
PERFIL DE COORDENAÇÃO DE CORRESPONDENTES ESPÉCIES METALADAS**

Monografia (Trabalho) de Conclusão de Curso apresentado à Coordenação do Curso de Licenciatura em Química, como parte dos requisitos necessários para a obtenção do título Licenciado em Química.

Área de Concentração: Química Inorgânica.

Orientador (a): Luiz Américo da Silva do Vale.

COMISSÃO EXAMINADORA

Prof.^a Dra. Ana Maria da Costa Ferreira
Instituto de Química, Universidade de São Paulo, *Campus* São Paulo

Prof. Me. Adalberto Alves da Silva
Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia Rondônia, *Campus* Ji-Paraná

Prof. Dr. Luiz Américo da Silva do Vale
Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia Rondônia, *Campus* Ji-Paraná

Ji-Paraná - RO, 08 de dezembro de 2023.

À minha família, que sempre me incentivou neste
objetivo.

AGRADECIMENTOS

Talvez escrever sobre os meus sentimentos não seja meu ponto forte, mas este momento vale muito a pena o esforço para expor aqui minha gratidão a todos aqueles que contribuíram para que eu finalmente chegasse a este momento.

Em primeiro lugar, agradeço a Deus porque sei que, se cheguei até aqui, foi por sua ação na minha vida e em minha família. Estou longe de ser uma pessoa religiosa, mas reconheço minha insignificância diante do universo gerado pelo grande criador da vida e conhecedor de todas as coisas.

À minha mãe, Marineide de Oliveira Chagas, a quem tanto amo! Não tenho palavras que possam expressar minha gratidão por TODOS os esforços feitos até aqui. Muito obrigado por não desistir de seus filhos e sempre ser uma mãe presente em nossas vidas, ensinando o que é correto e incentivando a cultivar nossos sonhos. Me perdoe pelas minhas falhas e te agradeço imensamente por me trazer até este caminho! Prometo me esforçar para cuidar de ti e retribuir da melhor forma todo o seu esforço e amor.

Às minhas irmãs, Milene e Vanessa, que desde cedo trabalharam para ajudar nas despesas de casa. Eu, caçula, tive oportunidades que vocês não tiveram, graças ao esforço de vocês para ajudar a mãe em casa. Amo vocês!

Aos meus avós, Dair e Paulo, por sempre cuidarem de mim e se preocuparem. Obrigado vó pelo carinho, pela companhia, pelas peças de roupas lavadas... Obrigado vô pelo carinho, pelos cafés da manhã, pelos trocados quando não sobrava dinheiro pro lanche. Amo vocês!

Ao Rafinha, Kakai, Duduza, Baleia, Rúbia e Claudinho, pelo amor verdadeiro e puro de toda criança.

A todos da minha família que, mesmo distante, sempre torceram por mim!

Aos colegas de trabalho Ana, Beta e Robson, por me auxiliarem em diversos momentos com conselhos e orientações. Obrigado por me apoiarem e entenderem minhas faltas quando precisava estar na faculdade!

Ao IFRO, por nossa longa história... Obrigado pelo empenho dos gestores e servidores por sempre se dedicarem ao máximo para proporcionarem aos estudantes uma

educação de qualidade. Agradeço pelas bolsas do período do ensino médio e da graduação, pois sem elas não sei se teria chegado até aqui.

No IFRO muitos professores passaram por minha vida. Obrigado a todos por me guiarem nesta caminhada!

Aos servidores técnicos do IFRO, especialmente aos técnicos de laboratório: Alexandre, Felipe e Valério. Obrigado pelos auxílios nas atividades dos laboratórios, pois sempre se mostraram prestativos!

Aos professores da licenciatura em química: muito obrigado por não medirem esforços para proporcionar uma aula de qualidade a todos os alunos, apesar de todas as dificuldades!

À coordenadora do curso, profa. Dra. Joci Neuby Macedo, por ser ouvinte ativa das demandas dos estudantes. Sem o seu esforço, eu não estaria me formando neste semestre.

Ao meu orientador, prof. Dr. Luiz Américo da Silva do Vale, por ser um verdadeiro tutor em minha vida acadêmica. Obrigado pela escuta, orientação e incentivo para que eu alcance meus objetivos!

À profa. Dra. Ana Maria da Costa Ferreira, do Instituto de Química da USP, por toda a sua humildade em me receber em seu laboratório para me ensinar um pouquinho daquilo que construiu ao longo de sua vida. Não tenho palavras para agradecer o quão grato sou pela oportunidade do estágio no Laboratório de Bioinorgânica e Farmacologia.

A todos os membros do Laboratório de Bioinorgânica e Farmacologia, pelo auxílio nos procedimentos experimentais e compreensão de temas teóricos. Muito obrigado a todos!

Aos membros da banca, pelas contribuições apontadas para melhoria deste trabalho. Obrigado por aceitar ser parte desta banca!

Aos meus colegas de turma, pois foi muito bom dividir momentos de aprendizagem com todos vocês.

Não posso deixar de citar o meu grupinho: Ruan, Juliana e Letícia, um bando de fofoqueiros! Obrigado por tornar esse período mais leve. Sei que cada um de nós teremos sucesso em nossas vidas, independente de qual caminho seguirmos. Amo vocês!

Por fim, mas não menos importante, quero agradecer ao Tiago do passado, por ter acreditado que valeria a pena chegar aqui. Pois digo, valeu!

Por que o índio vive na sombra?
Porque ele fica embaixo do gálio.

RESUMO

A hidantoína é um ciclo nitrogenado não aromático de 5 membros que possui amplas aplicações no âmbito da farmacologia, presente em medicamentos para os tratamentos de epilepsias, infecções microbianas e câncer de próstata, dentre outras. No entanto, no contexto biológico, a depender dos grupos substituintes presentes no derivado, podem ocorrer interações químicas que reduzam a taxa de absorção do fármaco no organismo e, para minimizar esse problema, os químicos sintéticos têm se dedicado desde a segunda metade do século XX para o desenvolvimento dos metalofármacos. Estes, por sua vez, são compostos de coordenação em que um metal de interesse biológico é coordenado a uma ou mais moléculas orgânicas que tenham capacidade de interagir no organismo e promover algum efeito ou ação medicinal. A vantagem do uso dos metalofármacos é a melhor absorção dos metais no organismo, visto que grande parte destes possuem rotas biológicas específicas. Neste contexto, o presente trabalho teve objetivo de sintetizar derivados de hidantoína, a fim de caracterizá-los e produzir estruturas coordenadas. Para isso, priorizou-se a síntese em etapa única, unindo-se as soluções de ligante e metal em pH específico e apropriado para a complexação. Devido à baixa reatividade dos precursores, apenas dois ligantes foram obtidos, os quais foram complexados com Cu(II), Fe(III) e Co(II). Os produtos obtidos foram caracterizados por análise elementar (C,H,N), espectroscopia de infravermelho (IV) e espectroscopia nas regiões ultravioleta e visível (UV-vis). Dados físico-químicos (ponto de fusão, temperatura crítica, pressão crítica, log P, refratividade molar e calor de formação) foram estimados pelo *Software Chem Draw 8.0 Pro*. A partir desses dados, foram propostas estruturas dos ligantes, bem como de suas espécies coordenadas, sendo que a ausência da análise de difração de raios-x foi levantada como um fator limitante para a chegada de conclusões mais precisas, sendo esta recomendada para estudos futuros. Espera-se que os compostos sintetizados, bem como as discussões levantadas neste trabalho, possam ser utilizados como suporte para pesquisas farmacêuticas que tenham objetivo de encontrar possíveis candidatos derivados de hidantoína para o tratamento de enfermidades.

Palavras-chave: metalofármacos, complexos, elucidação estrutural.

ABSTRACT

The hydantoin is a non-aromatic 5-membered nitrogen cycle that finds extensive applications in pharmacology, being present in medications used for treating epilepsy, microbial infections, prostate cancer, among others. However, within the biological context, depending on the substituent groups present in the derivative, chemical interactions may occur, reducing the drug's absorption rate in the organism. To minimize this issue, synthetic chemists have dedicated themselves since the second half of the 20th century to developing metallopharmaceuticals. These compounds consist of coordination complexes where a biologically relevant metal is coordinated to one or more organic molecules capable of interacting within the organism, promoting some medicinal effect or action. The advantage of using metallopharmaceuticals lies in the enhanced absorption of metals in the organism, given that a significant portion of these metals follows specific biological pathways. In this context, this study aimed to synthesize hydantoin derivatives, characterize them, and produce coordinated structures. To achieve this, emphasis was placed on single-step synthesis by combining ligand and metal solutions at a specific and appropriate pH for complexation. Due to the low reactivity of the precursors, only two ligands were obtained, which were complexed with Cu(II), Fe(III), and Co(II). The obtained products were characterized by elemental analysis (C, H, N), infrared spectroscopy (IR), and ultraviolet-visible spectroscopy (UV-vis). Physicochemical data (melting point, critical temperature, critical pressure, log P, molar refractivity, and heat of formation) were estimated using ChemDraw 8.0 Pro Software. Based on these data, structures of the ligands and their coordinated species were proposed, noting the absence of X-ray diffraction analysis as a limiting factor for drawing more precise conclusions, recommending its inclusion in future studies. It is expected that the synthesized compounds, along with the discussions presented in this work, can serve as support for pharmaceutical research aimed at identifying potential hydantoin-derived candidates for the treatment of diseases.

Keywords: metallopharmaceuticals, complexes, structural elucidation.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 01 -	Estrutura química da hidantoína e sua primeira identificação na literatura.....	20
Figura 02 -	Estrutura híbrida de ressonância para a molécula de hidantoína.....	21
Figura 03 -	Comparação de pKa da hidantoína em relação a outras moléculas nitrogenadas.....	21
Figura 04 -	Estrutura química de fármacos derivados de hidantoína comercializados pela indústria farmacêutica.....	23
Figura 05 -	Estrutura geral de derivados de hidantoína projetados para aplicação em tratamento de câncer.....	24
Figura 06 -	Sequência de reações utilizadas para síntese de derivados de hidantoína por Wang et al. (2015).....	25
Figura 07 -	Síntese de derivados de hidantoína a partir da técnica de Bucherer-Berg.....	26
Figura 08 -	Simulação computacional de promoção de elétrons de orbital HOMO ao LUMO para molécula de hidantoína.....	28
Figura 09 -	Estrutura geral de um composto de coordenação neutro.....	29
Figura 10 -	Estrutura geral das ligações para um composto de coordenação de acordo com a TCC.....	31
Figura 11 -	Esquema de reação em etapa única.....	32
Figura 12 -	Precipitado branco observado para formação do <i>salhid</i>	34
Figura 13 -	Mecanismo de reação proposto para a formação do composto <i>salhid</i>	35
Figura 14 -	Sistema esverdeado pela complexação de íons Cu^{2+} por <i>pirhid</i>	36
Figura 15 -	Sistema Cu- <i>pirhid</i> enegrecido após 18h de repouso.....	37
Figura 16 -	Resíduos de precipitado ao fundo do sistema apresentado na figura 15.....	37
Figura 17 -	Submissão do sobrenadante do sistema Cu- <i>pirhid</i> ao sistema de rotaevaporação.....	38
Figura 18 -	Sistema de refluxo em etanol.....	38
Figura 19 -	Mecanismo de reação proposto para a formação do composto <i>pirhid</i>	40

Figura 20 - Espectrômetro FT-IR Cary 360.....	41
Figura 21 - Espectrofotômetro Global Analyzer GTA-96.....	42
Figura 22 - Estrutura proposta para os ligantes.....	43
Figura 23 - Propostas iniciais de coordenação do <i>salhid</i> a centros metálicos de Cu^{2+} e Co^{2+}	46
Figura 24 - Proposta inicial de coordenação do <i>pirhid</i> ao centro metálico de Cu^{2+}	47
Figura 25 - Proposta de coordenação do <i>pirhid</i> como ligante tridentado ao centro metálico de Cu^{2+}	47
Figura 26 - Espectro de IV registrado para o ligante <i>salhid</i>	51
Figura 27 - Estruturas propostas para os ligante <i>salhid</i> e <i>hmid</i>	52
Figura 28 - Comparação de gráficos de IV para o ligante <i>salhid</i> e suas espécies coordenadas com Co^{2+} , Cu^{2+} e Fe^{3+}	53
Figura 29 - Espectro UV-vis para as espécies de ligante <i>salhid</i> e suas espécies coordenadas com Co^{2+} , Cu^{2+} e Fe^{3+}	55
Figura 30 - Espectro de IV registrado para o ligante <i>pirhid</i>	58
Figura 31 - Estruturas de coordenação defendidas para o ligante <i>salhid</i>	59
Figura 32 - Estrutura de coordenação defendida para o ligante <i>pirhid</i>	60

LISTA DE TABELAS

Tabela 01 - Principais bandas de hidantoína observadas no espectro IV.....	28
Tabela 02 - Propriedades físicas dos ligantes estimadas* pelo software ChemDraw 8.0.....	44
Tabela 03 - Resultados experimentais obtidos para análise elementar dos compostos.....	48
Tabela 04 - Novas proposições estruturais para os compostos metalados de <i>salhid</i>	49
Tabela 05 - Nova proposição estrutural para o composto metalado de <i>pirhid</i>	50
Tabela 06 - Comparação das principais bandas observadas nos espectros IV dos ligantes <i>salhid</i> e <i>hmid</i>	52
Tabela 07 - Comparação das principais bandas observadas nos espectros IV do ligante <i>salhid</i> suas respectivas espécies metaladas com Co^{2+} , Cu^{2+} e Fe^{3+} (cm^{-1})	54
Tabela 08 - Comparação das principais bandas observadas nos espectros UV-vis do ligante <i>salhid</i> e suas respectivas espécies metaladas com Co^{2+} , Cu^{2+} e Fe^{3+} (nm).....	56
Tabela 09 - Coeficientes de absorvidade das principais bandas observadas nos espectros UV-vis do ligante <i>salhid</i> e suas respectivas espécies metaladas com Co^{2+} , Cu^{2+} e Fe^{3+} ($\text{L g}^{-1} \text{ cm}^{-1}$).....	56
Tabela 10 - Principais bandas observadas nos espectros IV do ligante <i>pirhid</i> associado ao Cu^{2+}	57

LISTA DE ABREVIATURAS

IV	Espectroscopia de infravermelho.
<i>pirhid</i>	Piridina-aminohidantoína.
<i>salhid</i>	Salicialdeído-aminohidantoína.
TCC	Teoria do Campo Cristalino.
TCLM	Transição de carga ligante → metal
TCML	Transição de carga metal → ligante
TLV	Teoria de Ligação de Valência.
TOM	Teoria do Orbital Molecular.
UV-vis	Espectroscopia nas regiões do ultravioleta e visível.

LISTA DE SIGLAS

IFRO Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de Rondônia.

IQ-USP Instituto de Química da Universidade de São Paulo.

IUPAC *International Union of Pure and Applied Chemistry* (União Internacional da Química Pura e Aplicada).

LISTA DE SÍMBOLOS

Co²⁺ Íon Cobalto(II).

Cu²⁺ Íon Cobre(II).

Fe³⁺ Íon Ferro(III).

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	17
1.1	Objetivos	18
1.2	Justificativa	19
2	REVISÃO DE LITERATURA	20
2.1	Estrutura e reatividade da hidantoína	20
2.2	Derivados de hidantoína e aplicações clínicas	22
2.3	Síntese e caracterização de derivados de hidantoínas	23
2.4	Compostos de coordenação	29
2.5	Síntese e caracterização de compostos de coordenação	31
2.4	Metalofármacos	32
3	METODOLOGIA	33
3.1	Síntese e coordenação do ligante <i>salhid</i>	33
3.2	Síntese e coordenação do ligante <i>pirhid</i>	36
3.3	Elucidação estrutural e previsão das propriedades dos compostos	41
4	RESULTADOS E DISCUSSÃO	43
4.1	Propriedades físicas dos ligantes	43
4.2	Previsão de coordenação das estruturas	45
4.3	Análise elementar	48
4.4	Caracterização espectroscópica das espécies	50
4.5	Proposta estrutural para os complexos de <i>salhid</i> e <i>pirhid</i>	58
5	CONSIDERAÇÕES FINAIS	60
	REFERÊNCIAS	62
	ANEXOS	72

1. INTRODUÇÃO

Um ciclo hidantoínico, ou hidantoína, consiste em um composto cíclico de cinco membros, de cadeia saturada, nos quais as posições 1 e 3 são ocupadas por átomos de nitrogênio e os carbonos 2 e 4 são carbonílicos. Para os seres humanos, não são registradas na literatura quaisquer ocorrências naturais das hidantoínas, mas derivados de seu precursor, imidazol, surgem em diferentes rotas metabólicas no organismo de vertebrados, tais como sua ocorrência na cadeia lateral do aminoácido histidina (NELSON & COX, 2022); ou também no esqueleto da histramina, um neurotransmissor e vasodilatador humano (KOO & LIM, 2023), o que indica possibilidades de receptores biológicos para estruturas similares à hidantoína.

Além disso, estudos registraram a ocorrência biológica de derivados hidantoínicos em outras espécies, como a axinohidantoína isolada de *Axinella* sp. (PETTIT *et al.*, 1990), mais tarde associada à inibição da proteína cinase C (PKC) em roedores (PATIL *et al.*, 1997); anéis hidantoínicos com substituintes halogenados em *Hymeniacidon* sp. (INABA *et al.*, 1998); Geng *et al.* (2018) isolaram derivados de hidantoína em vegetais da espécie *Lepidium meyenii* Walp.

O interesse em espécies derivadas da hidantoína se dá em função de que, após Bayer registrar sua primeira síntese relatada na comunidade científica, em 1861, diversos derivados foram desenvolvidos e satisfatoriamente aplicados como fármacos no tratamento de enfermidades humanas (OLIVEIRA *et al.*, 2008).

Konnert *et al.* (2017) listam uma série de fármacos que contêm um agrupamento hidantoínico em sua estrutura: fenitoína, aplicada como anticonvulsivo (ANTUNES *et al.*, 2014; PRENTICE; YOUNUS; RIZWAN, 2022); nilutamida, droga não esteroide utilizada no tratamento de câncer de próstata (KARTHIK *et al.*, 2016; THIRUKOVELA *et al.*, 2020); nitrofurantoína, antibiótico associado ao tratamento de infecção urinária (GILA *et al.*, 2019); e dantroleno, relaxante muscular usado no tratamento de hipertermia (GLAHN *et al.*, 2010; DALMAS *et al.*, 2019).

No contexto da farmacologia, e na urgência de se encontrar novas substâncias capazes de tratar enfermidades com maior eficiência e de forma menos agressiva ao organismo, pesquisadores têm adotado diferentes técnicas para o rastreamento de possíveis candidatos às terapias, de forma que o desenvolvimento de metalofármacos tem ganhado destaque nos últimos anos (CHYLEWSKA *et al.*, 2018).

Os metalofármacos, por sua vez, são compostos de coordenação que podem ser aplicados como fármacos em terapias médicas. De acordo com Ferreira e Toma (2022), um composto de coordenação é uma espécie química, que possui um ou mais centros metálicos, em que o metal atua como um receptor de pares de elétrons e pode se ligar covalentemente a uma base de Lewis, um ligante doador de elétrons.

Um exemplo biológico de composto de coordenação é a hemoglobina, uma proteína em que um átomo de ferro está coordenado às subunidades proteicas a fim de possibilitar o transporte de oxigênio no organismo (MIESSLER; FISCHER; TARR, 2014). Sinteticamente, após o trabalho pioneiro que agraciou Alfred Werner com o Prêmio Nobel de Química em 1913, foi possível avançar em bancada de laboratório para o desenvolvimento de novos compostos de coordenação (HOUSECROFT; SHARPE, 2013), o que possibilita que hoje, por sua vez, sejam expandidas as sínteses desses compostos para diversas finalidades, dentre elas, a aplicação enquanto metalofármaco.

Diante do exposto, a presente monografia apresenta os resultados observados quanto a síntese de novos ligantes derivados de hidantoína e o padrão de coordenação observado para essas moléculas associadas a metais de interesse bioinorgânico, como ferro, cobre e cobalto. A discussão será apresentada de modo que os ligantes e compostos de coordenação aqui produzidos possam orientar estudos farmacológicos futuros que porventura tenham interesse nos efeitos biológicos de derivados hidantoínicos.

1.1. Objetivos

1.1.1 *Objetivo geral*

Iniciar uma nova série de ligantes e correspondentes complexos metálicos, contendo especificamente o grupamento hidantoína, visando o desenvolvimento de novos potenciais agentes farmacológicos ou medicinais.

1.1.1 *Objetivos específicos*

- i) Planejar ligantes imínicos derivados de hidantoína, prepará-los e caracterizá-los;
- ii) sintetizar complexos metálicos correspondentes de cobre(II), zinco(II) ou ferro(II) com os ligantes preparados e caracterizá-los por meio de técnicas espectroscópicas e análise elementar;

iii) contribuir para o desenvolvimento de novas pesquisas que tenham objetivo de estudar a aplicação de derivados hidantoínicos na produção de metalofármacos como recurso terapêutico no tratamento de enfermidades.

1.2. Justificativa

A química de coordenação é uma ciência que estuda os compostos metálicos associados a diferentes moléculas por meio de ligações coordenadas. Quando esses compostos foram descobertos, não se imaginava a tamanha contribuição dessas espécies químicas para diversas áreas, como industrial, ambiental e farmacêutica.

Em relação à indústria farmacêutica, diversos químicos têm, desde então, investido esforços no desenvolvimento de metalofármacos. Em geral, os metalofármacos são compostos por íons que apresentam atividade redox, isto é, podem ser estáveis no meio biológico em mais de um estado de oxidação. Para a escolha do ligante, procura-se aqueles que por si só já apresentam atividade biológica. Os íons metálicos emprestam carga a estes ligantes, facilitando sua entrada nas células, e mantêm os ligantes em uma determinada configuração e usualmente melhoram sua eficiência e/ou seletividade.

Para a obtenção dos metalofármacos, utiliza-se uma molécula orgânica conhecida que possua um grupamento de interesse medicinal e a associa a um metal de importância biológica, como ferro, cobre e zinco. As espécies metaladas tendem a apresentar melhor absorção e transporte entre as reações que ocorrem nos organismos vivos.

No presente estudo, o grupo químico escolhido para trabalho é a hidantoína, um ciclo de cinco membros presente em diversas formulações farmacêuticas aplicadas desde infecções bacterianas até tratamentos de epilepsia e câncer de próstata.

Diante do objetivo central deste trabalho, que é sintetizar novos ligantes hidantoínicos e identificar seu perfil de coordenação a diferentes espécies metálicas, pretende-se dar suporte a futuras pesquisas que tenham por objetivo estudar atividades farmacológicas de derivados de hidantoína.

Nessa perspectiva, é de grande relevância propor novos ligantes, bem como definir suas estruturas químicas, a fim de que novos trabalhos sejam desenvolvidos com intuito de aplicar futuramente as espécies aqui sintetizadas como possíveis

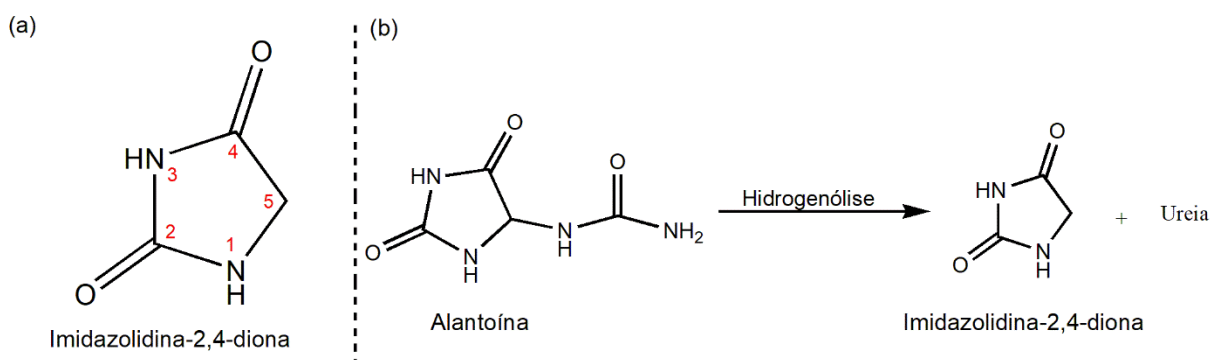
candidatos a tratamento de enfermidades, como doenças negligenciadas e mesmo como aplicação em atividade antitumoral.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1. Estrutura e reatividade da hidantoína

Derivada do imidazol, a imidazolidina-2,4-diona, popularmente conhecida como hidantoína (figura 1a), é uma molécula cíclica não-aromática de 5 membros, contendo nitrogênios nas posições 1 e 3 e carbonilas nas posições 2 e 4. Seu primeiro registro na literatura ocorreu no ano de 1836, por Adolf von Bayer, que, durante experimentação com reações de derivação do ácido úrico, observou a formação do ciclo hidantoínico por meio de hidrogenólise da alantoína (figura 1b) (MEUSEL; GÜTSCHOW, 2004).

Figura 01 – Estrutura química da hidantoína e sua primeira identificação na literatura.

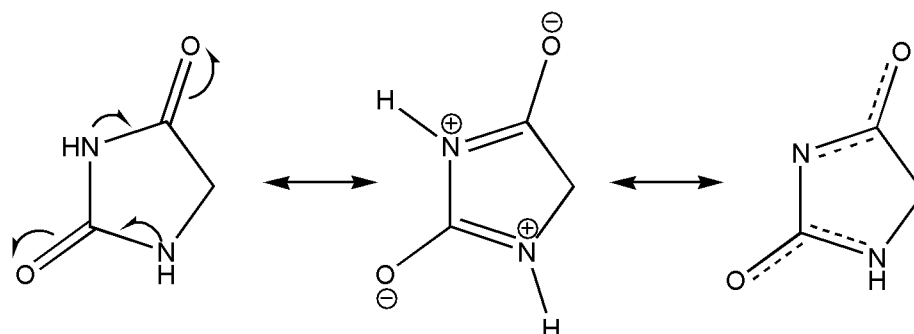


Em (a) apresenta-se a molécula de hidantoína; em (b) a primeira síntese de hidantoína reportada na literatura.

Fonte: Autoria própria.

Considerando a estrutura do ciclo de hidantoína isolado, nota-se que regiões de deslocalização de pares eletrônicos podem ser observadas entre as posições 1 e 4, o que contribui para a formação de híbridos de ressonância e torna a molécula acentuadamente estável e reduz o potencial nucleofílico dos átomos de oxigênio e nitrogênio (figura 2).

Figura 02 – Estrutura híbrida de ressonância para a molécula de hidantoína.

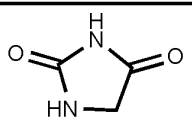
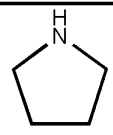


Os elétrons são deslocalizados nas posições em que há orbitais disponíveis para sua recepção.

Fonte: Autoria própria.

Na figura 03 é destacada uma observação importante sobre a relação entre as estruturas de ressonância e a sua contribuição para a diminuição da reatividade da hidantoína em comparação a pirrolidina que, com apenas um átomo de nitrogênio, possui maior nucleofilicidade que a molécula de hidantoína. O pKa registrado na literatura para a hidantoína é 9,12 (ZIEF; EDSALL, 1937; PICKET; McLEAN, 1939), ligeiramente abaixo do pKa da amônia (pKa = 9,26), e ambos abaixo da pirrolidina (pKa = 11,27) (McMURRY, 2016). Caso não houvesse estabilização por híbridos de ressonância, portanto, seria esperado aumento acentuado na reatividade da hidantoína.

Figura 03 – Comparação de pKa da hidantoína em relação a outras moléculas nitrogenadas.

Molécula	 Hidantoína	NH_3 Amônia	 Pirrolidina
pKa	9,12	9,26	11,27

O pKa de uma molécula depende diretamente dos grupos aos quais os átomos estão conectados. Neste caso, o pKa da hidantoína é inferior ao da amônia em razão da estabilização dos elétrons pela contribuição dos híbridos de ressonância. A pirrolidina, por sua vez, é um ciclo nitrogenado na posição 1 e apresenta pKa superior ao da amônia, visto que não há contribuição de híbridos de ressonância na espécie, o que torna seu caráter mais básico que os demais comparados na figura.

Fonte: Autoria própria.

Blagoeva, Pojarlieff e Dimitrov (1978), em um estudo cinético, propuseram a hidrólise da hidantoína em meio alcalino, demonstrando que essa condição pode

catalisar a desidrogenação na posição N-3 e tornar o ciclo mais reativo. Ainda assim, na literatura, as sínteses de derivados reportados na literatura majoritariamente partem de um ciclo hidantoínico substituídos nos nitrogênios 1,3 e no carbono 5, ou ainda a partir da ciclização de estruturas alifáticas, em vistas da dificuldade enfrentada para provocar reações diretamente com a molécula de hidantoína.

López e Trigo (1985), afirmam que os compostos hidantoínicos podem apresentar comportamento tanto eletrofílico quanto nucleofílico. Diante do exposto, Oliveira *et al.* (2008) apontaram os principais mecanismos de reatividade dessas moléculas. Segundo os autores, das reações sofridas, destacam-se: protonação do oxigênio carbonílico, reações com ácido de Lewis, N-alkilação em N-1 e N-3, hidrólise e amonólise.

Kavina e Sizov (2020) estudaram diversas reações para derivação a partir da 1-carbamoil-hidantoína. Os mecanismos elucidados pelos autores indicam que, mesmo os compostos hidantoínicos substituídos e mais reativos que o ciclo isolado apresentam condições restritivas para formação dos produtos com rendimento satisfatório. O aquecimento em temperaturas específicas, controle preciso de pH e emprego de solventes de elevada toxicidade, como DMF e DMSO, foram recursos amplamente empregados. Além disso, grande parte das reações registradas no estudo requer período superior a 24 horas para conclusão de maneira adequada.

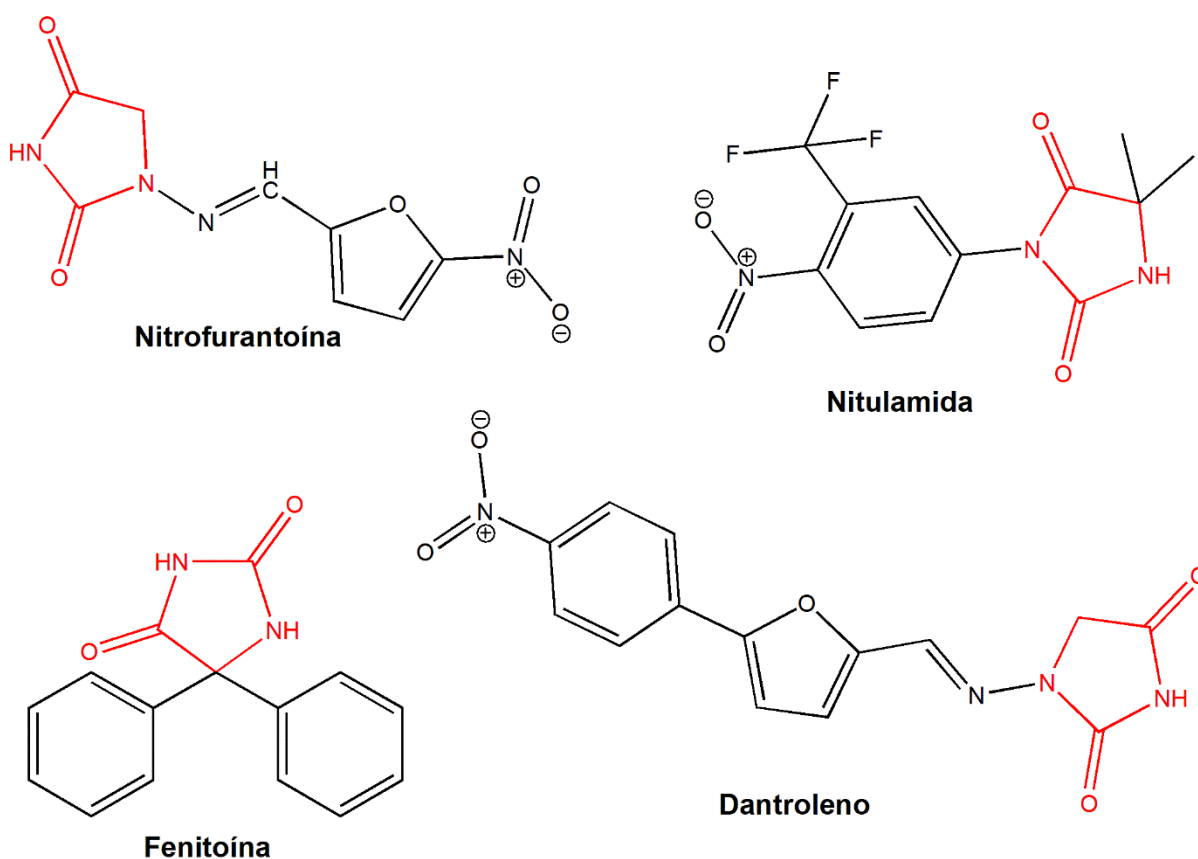
2.2. Derivados de hidantoína e aplicações clínicas

Compostos contendo anéis de hidantoína apresentam grande relevância para a medicina humana. Estudos associam os compostos com estrutura de hidantoína à atividade antibiótica, como Ali *et al.* (2012) que sintetizaram novos derivados de hidantoína e identificaram ação antibiótica contra o crescimento de *Escherichia coli*, *Bacillus subtilis* e *Staphylococcus aureus*, além de ação antifúngica contra *Aspergillus niger* e *Candida albicans*. Handzlik *et al.* (2011) estudaram a influência dos substituintes químicos em derivados de hidantoína para a eficácia no controle do crescimento de cepas resistentes, recomendando que esses testes sejam mais explorados, a fim de se ampliar o potencial e aplicabilidade farmacológica dessas drogas.

Konnert *et al.* (2017) publicaram uma revisão de literatura no periódico *Chemical Reviews*, da *American Chemical Society*, e elencaram um conjunto de derivados hidantoínicos que são comercializados pela indústria farmacêutica:

fenitoína, aplicada como anticonvulsivo (ANTUNES *et al*, 2014; PRENTICE; YOUNUS; RIZWAN, 2022); nilutamida, droga não esteroide utilizada no tratamento de câncer de próstata (KARTHIK *et al*, 2016; THIRUKOVELA *et al*, 2020); nitrofurantoína, antibiótico associado ao tratamento de infecção urinária (GILA *et al*, 2019); e dantroleno, relaxante muscular usado no tratamento de hipertermia (GLAHN *et al*, 2010; DALMAS *et al*, 2019). A figura 04 apresenta as estruturas dos fármacos citados, de forma que os núcleos hidantoínicos estão em destaque.

Figura 04 – Estrutura química de fármacos derivados de hidantoína comercializados pela indústria farmacêutica.



Diferentes fármacos de distribuição comercial que apresentam um núcleo hidantoínico em sua estrutura.

Fonte: Adaptado de Konnert *et al.* (2017).

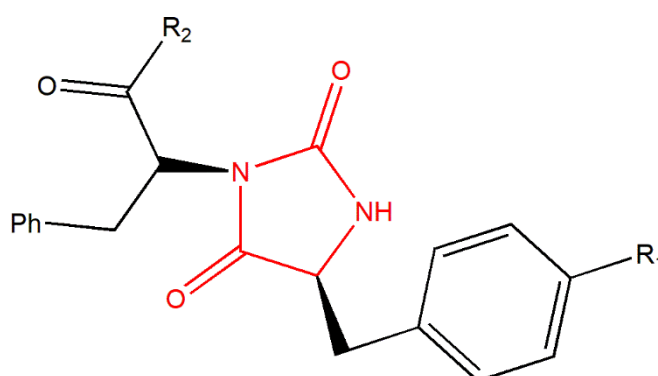
2.3. Síntese e caracterização de derivados de hidantoínas

Como discutido na seção de reatividade, a hidantoína é um composto cíclico bastante estável, o que dificulta o processo de derivação do composto. Em razão disso, o ciclo hidantoínico não costuma ser um precursor de seus derivados, mas

normalmente sua formação ocorre no meio do processo de síntese, em uma forma já substituída, possibilitando, portanto, a sequência das reações.

Wang *et al.* (2015) projetaram uma série de compostos hidantoínicos (figura 05) com potenciais aplicações no tratamento de câncer. Para isso, os autores iniciaram a síntese a partir da reação entre uma amina primária e um ácido carboxílico α -substituído por uma amina, originando uma amida contendo um grupo NHR na posição 3. Nessa etapa da reação, é possível observar o preparo das posições 1, 2 e 3 do ciclo de hidantoína, que será devidamente completo nas posições 4 e 5 durante as etapas seguintes. O esquema detalhado das reações utilizadas pelos autores é apresentado na figura 06.

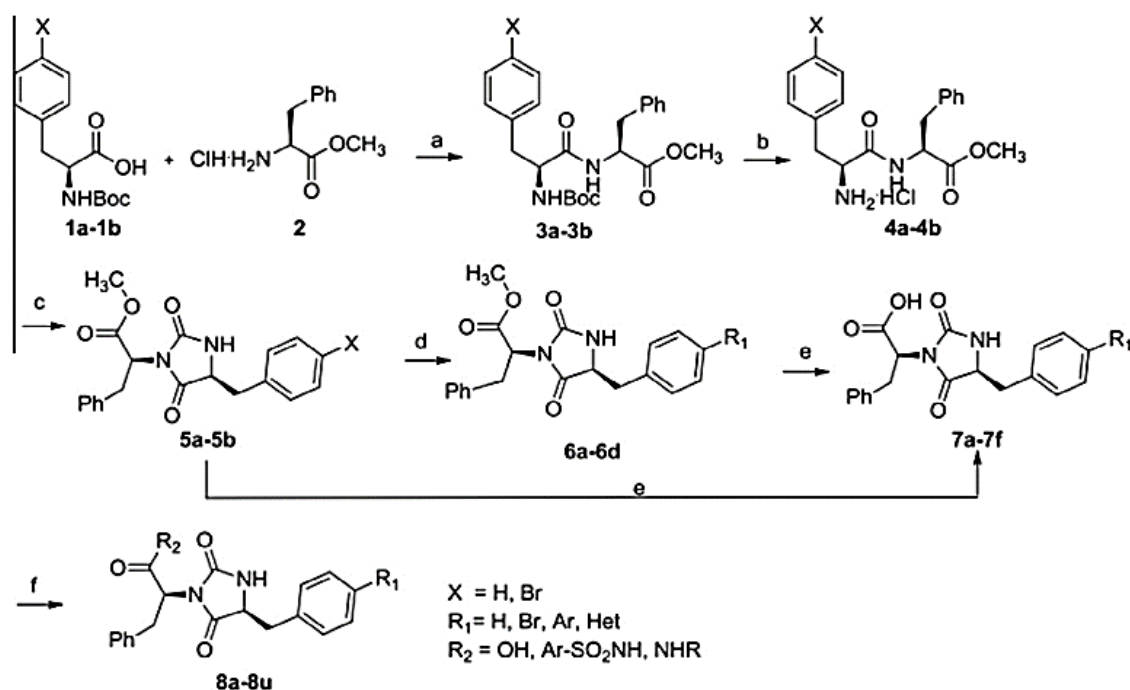
Figura 05 – Estrutura geral de derivados de hidantoína projetados para aplicação em tratamento de câncer.



Diferentes arranjos foram utilizados pelos autores, sendo que R_1 e R_2 representam variações de substituintes utilizados pelos autores.

Fonte: Adaptado de Wang *et al.* (2015).

Figura 06 – Sequência de reações utilizadas para síntese de derivados de hidantoína por Wang *et al.* (2015).

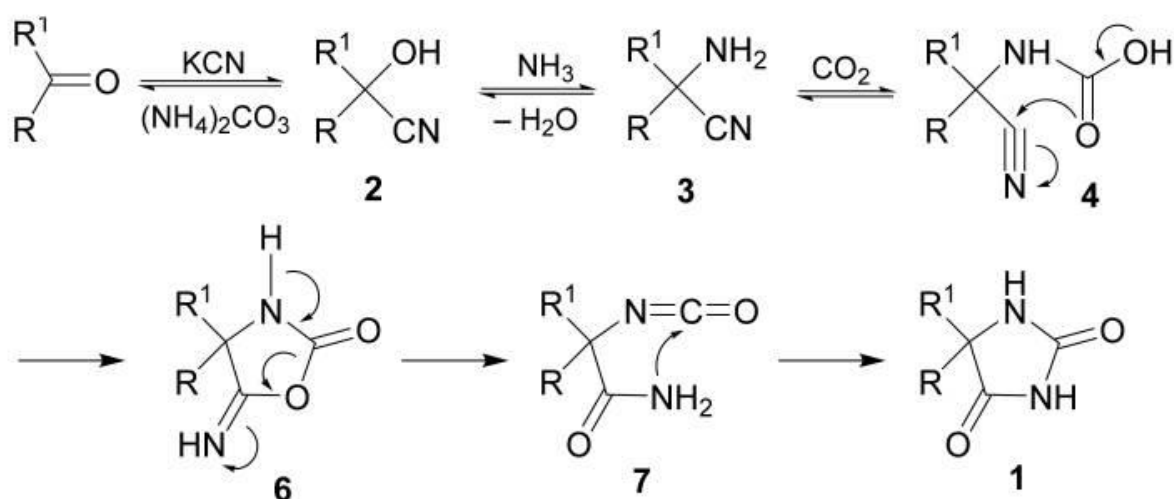


As condições de reação podem ser consultadas no artigo. R₁ e R₂ representam diferentes substituintes utilizados pelos autores.

Fonte: Weng *et al.* (2015).

Meusel e Güstschow (2004) reuniram pelo menos 14 diferentes métodos de síntese de hidantoínas, com destaque aos métodos de síntese em solução, que são os mais empregados no âmbito da pesquisa. Dos métodos citados pelos autores, a síntese de Bucherer-Berg se apresenta como um método de reduzida complexidade e, em razão disso, tem se mostrado presente nas publicações atuais sobre novas sínteses e aprimoramento de processos envolvendo a produção de hidantoínas (MONTEIRO *et al.*, 2016; CATURELLI *et al.*, 2018; KALNIK *et al.*, 2021; VAN DER AA; WINDHORST; VUGTS, 2022). A figura 07 apresenta o mecanismo da classe de derivados preparadas por Kalnik *et al.* (2021) a partir da técnica de Bucherer-Berg.

Figura 07 – Síntese de derivados de hidantoína a partir da técnica de Bucherer-Berg.



A síntese de Bucherer-Berg consiste na formação de hidantoínas a partir da reação entre compostos carbonílicos com KCN e (NH₄)₂CO₃. As condições de reação podem ser consultadas no artigo. R₁ e R representam diferentes substituintes utilizados pelos autores.

Fonte: Kalnik *et al.* (2017).

As rotas apresentadas até aqui reforçam que as sínteses com hidantoínas C e N-substituídas são convenientemente planejadas para a formação do ciclo substituído. Dessa forma, o *designer* da síntese deve considerar etapas com condições do ambiente químico precisamente definidas, a fim de se minimizar as frustrações sobre os compostos produzidos.

Finalizada a sequência de reações planejadas para a síntese do produto desejado, é indispensável a confirmação da substância presente no sistema. Para isso, utilizam-se diferentes técnicas, como espectrometria de massas (MS), espectrometria no infravermelho (IV), espectroscopia de ressonância magnética nuclear (RMN) e a espectroscopia nas faixas de ultravioleta e visível (UV-vis) (CLYDEN; GREEVES; WAREN, 2012; ARAUJO FILHO; DA SILVA JÚNIOR, 2021).

A técnica da espectrometria de massas é utilizada, segundo McMurry (2006, p. 422) “[...] para medir [...] a massa molecular de uma molécula. Além disso, geralmente é possível obter informações estruturais a respeito de uma molécula medindo-se as massas dos fragmentos produzidos quando as moléculas são quebradas”.

Em relação a espectrometria IV, esta técnica fornece o que é popularmente conhecido na química como “a digital da molécula”. Essa definição surge visto que os espectros IV registram as informações precisas sobre os grupos funcionais presentes

na molécula, de forma que os picos de absorção são bastante específicos para cada tipo de ligação (McMURRY, 2006).

Na RMN, de acordo com Nascimento (2016), aplica-se um campo magnético seguida da incidência de radiação em ondas de rádio, a fim de se observar a variação dos estados energéticos nos átomos da molécula. Isso permite identificar informações como as posições dos átomos e a distribuição de seus ligantes na molécula, bem como a determinação do grau de pureza de um analito sintetizado.

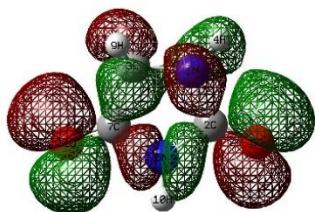
A espectroscopia UV-vis, por sua vez, permite visualizar as regiões de transição eletrônica no composto de interesse. Isso é relevante para se extrair informações sobre o perfil eletrônico dos átomos envolvidos nas ligações do analito em estudo, a exemplo do coeficiente de absorvidade molar (ϵ) (ARAUJO FILHO; DA SILVA JÚNIOR, 2021). O termo ϵ reflete o grau de liberdade dos elétrons para que uma transição ocorra, sendo que, quanto maior o valor de ϵ , mais permitida é essa transição. Espécies com valores de ϵ menores que 1 tendem a ter transições proibidas em *spin* e simetria (HARRIS; BERTOLUCCI, 1978).

SHARMA *et al.* (2022) estudaram o perfil espectroscópico em condições experimental e computacional para a hidantoína. Em relação à espectroscopia na região do UV-vis, os autores identificaram que a região de máxima absorção é observada em aproximadamente 230 nm, de forma que as absorções em DMSO e metanol apresentaram $\lambda_{\text{máx}}$ igual a 298,07 e 207,61 nm, respectivamente. A excitação nesses comprimentos de onda foi associada à transição eletrônica do tipo (HOMO \rightarrow LUMO), promovendo um único par de elétrons de um orbital ocupado para outro orbital vazio.

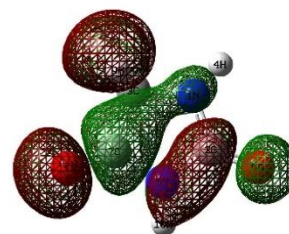
Além disso, os autores identificaram que a diferença de energia entre os orbitais HOMO (*highest occupied molecular orbital*) e LUMO (*lowest unoccupied molecular orbital*) é de apenas -6,9264 eV. Segundo algoritmos químico-computacionais, essa é considerada uma baixa energia necessária para excitar um elétron de modo a promovê-lo de HOMO para LUMO (figura 08), o que garante maior estabilidade para a molécula de hidantoína (O'BOYLE; TENDERHOLT; LANGNER, 2007). Esta é uma melhor justificativa para a baixa reatividade da hidantoína, quando comparada a dedução a partir das contribuições dos híbridos de ressonância, apresentada anteriormente.

Figura 08 – Simulação computacional de promoção de elétrons de orbital HOMO ao LUMO para molécula de hidantoína.

LUMO PLOT (first excited state)



HOMO PLOT (Ground state)



Energy gap = -6.9264eV

ELUMO = -0.8805eV

EHOMO = -7.8069

A simulação realizada por Shama *et al.* (2022) para a diferença de energia envolvida na transição HOMO-LUMO em orbitais de hidantoína indica, segundo os autores, a alta estabilidade da molécula.

Fonte: Sharma *et al.*, 2022.

Em relação à espectroscopia no IV, Oliveira *et al.* (2008) reuniram as principais bandas observadas nos derivados de hidantoína (tabela 01). Derkosh (1961) destaca que o uso de solventes de baixa polaridade pode deslocar os sinais carbonílicos para frequências mais altas em sistemas solúveis.

Tabela 01 – Principais bandas de hidantoína observadas no espectro IV.

Número de onda (cm ⁻¹)	Atribuição	Referência
Dupleto 1720, 1780*	Estiramento C=O	DERKOSCH, 1961; RUTKOVSKII <i>et al.</i> , 1970; DEMOEN, 1966.
Dupleto 1720, 1780*	Acoplamento simétrico e assimétrico C=O	FAYAT; FOUCAUD, 1971; BELLANATO <i>et al.</i> , 1979; NYQUIST; FIEDLER, 1995; KLEINPETER <i>et al.</i> , 2003.
Dupleto 3150, 3260**	Estiramento N-H	NYQUIST; FIEDLER, 1995.

*Há divergências na literatura sobre as atribuições do dupleto, assim, são apresentadas as duas possíveis interpretações. **O dupleto nesta região é observado apenas para amostras sólidas.

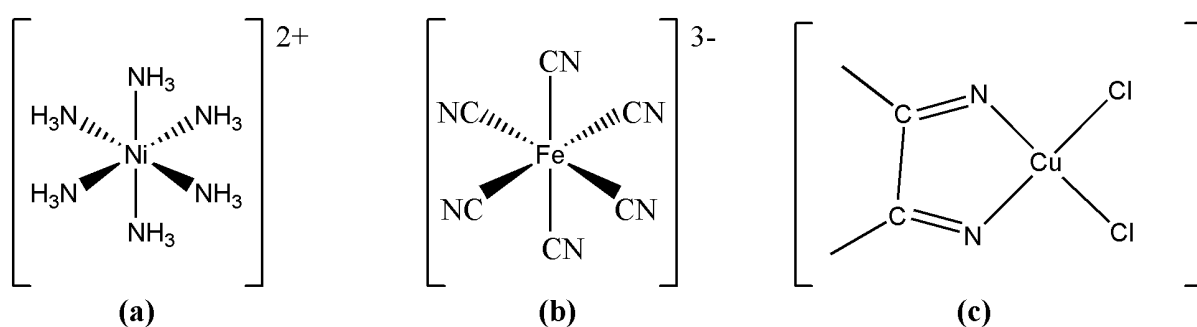
Fonte: Adaptado de Oliveira *et al.* (2018).

Seijas *et al.* (2006) estudaram o padrão de substituição dos hidrogênios em um derivado de hidantoína com auxílio da RMN. Nesse trabalho, os autores destacam a importância da associação de múltiplas técnicas para uma completa elucidação estrutural do composto produzido na síntese. No caso em análise, além da RMN, foram consideradas informações obtidas por meio da espectroscopia IV.

2.4. Compostos de coordenação

Para Weller *et al.* (2017, p. 209), um composto de coordenação corresponde a “um complexo neutro ou um composto iônico em que pelo menos um dos íons seja um complexo”, de forma que o termo “*complexo*”, no contexto da química de coordenação, indica uma estrutura formada por “um íon ou um átomo metálico central rodeado por um conjunto de ligantes”. A figura 09 apresenta exemplos de compostos de coordenação.

Figura 09 – Estruturas básicas para diferentes formatos de compostos de coordenação



Na imagem são apresentados exemplos genéricos de compostos de coordenação, em que “M” é um metal central que está covalentemente ligado a um conjunto de ligantes, neste caso estão representadas estruturas octaédricas para Ni e Fe e uma tetraédrica para Cu.

Fonte: Autoria própria.

Historicamente, a compreensão sobre a estrutura dos compostos de coordenação foi um ponto crucial para o avanço de conceitos tradicionais sobre a valência de átomos e íons, o que favoreceu a elaboração de teorias como a teoria de ligação de valência (TLV), teoria do campo cristalino (TCC), que mais tarde foi ajustada e gerou a teoria do campo ligante (TCL) e a TOM, teoria do orbital molecular (TOMA, 2013).

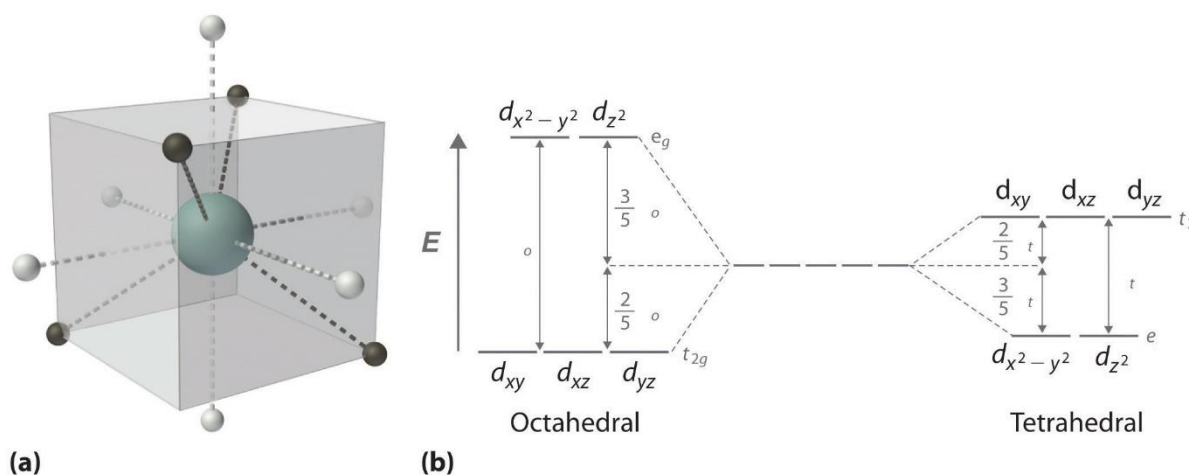
Segundo Rodgers (2016), a TLV não é adequada para explicar a química dos compostos de coordenação, visto que essa teoria falha ao prever certas propriedades magnéticas, eletrônicas e espectroscópicas desses compostos.

A TOM, por sua vez, tem sido cada vez mais utilizada. Em uma breve pesquisa na plataforma Portal Periódicos da CAPES são fornecidos 100 artigos publicados entre 2020 e 2023 com o termo “*molecular orbital theory*” no campo título, o que demonstra a constante atualização dos conhecimentos aplicados à TOM. No entanto, a complexidade envolvida nos cálculos de função de onda torna a abordagem da formação dos compostos de coordenação a partir da TOM demasiadamente desafiadoras para nível de monografia, e, por essa razão não serão explorados neste texto.

Dentre as teorias citadas, a TCC é a que consegue justificar as propriedades dos compostos de coordenação de forma mais satisfatória que a TLV e menos complexa que a TOM. Segundo Crichton (2012), o ponto central da TCC é o efeito da simetria dos ligantes no estado energético dos orbitais d do metal central. Para Rodgers (2016), o fundamento da teoria leva em conta as interações eletrostáticas entre os elétrons dos ligantes e o centro metálico, que formam um campo elétrico (figura 10a).

Um ponto importante da TCC é o aprimoramento em relação à TLV no que diz respeito ao nível energético dos orbitais. Pois, enquanto na TLV os orbitais de valência do metal coordenado estão hibridizados, para a TCC ocorre uma notável diferença de distribuição de energia (desdobramento) nos orbitais que orientam a geometria assumida pela interação metal-ligantes. Em compostos octaédricos, os orbitais d_{z^2} e $d_{x^2-y^2}$ apontam diretamente para os ligantes e, em razão disso, são desestabilizados, assumindo simetria e_g , ao passo que os orbitais d_{xy} , d_{yz} e d_{xz} apontam entre si, estabilizando-se em simetria t_{2g} . O efeito de desdobramento similarmente inverso é observado nos compostos tetraédricos, conforme figura 10b (HOUSECROFT; SHARPE, 2013).

Figura 10 – Estrutura geral das ligações para um composto de coordenação de acordo com a TCC.



De acordo com a TCC, (a) as interações do tipo metal-ligante formam um campo elétrico, o qual, por sua vez, (b) gera reorientação nos orbitais de ligação de acordo com a geometria assumida pelo composto.

Fonte: Awan; Truong; Lancashire, 2023.

A compreensão do desdobramento de campo, que é a diferença de energia entre os orbitais de simetria e_g e t_{2g} para compostos octaédricos e, para compostos tetraédricos, e e t_2 , é importante para se entender a estabilidade em termos de energia, além das propriedades espectroscópicas que passam a ser mais bem explicadas a partir da introdução de orbitais não degenerados.

2.5. Síntese e caracterização de compostos de coordenação

A síntese de compostos de coordenação é um tópico bastante amplo em virtude das diversas possibilidades de ocorrência de uma reação, o que irá depender dos ligantes envolvidos, da espécie metálica, condições físicas como pH, temperatura, incidência luminosa, dentre outros. No entanto Tong e Chen (2017) agrupam os métodos de síntese dos compostos de coordenação em três grupos: convencionais, não convencionais e novos métodos sintéticos.

Dentre todos os métodos citados, os autores destacam como principal a reação *one-pot*, ou reação em fase única, que é a técnica mais utilizada nas bancadas de laboratório, sendo considerada uma metodologia convencional. Consiste na união de duas fases, sendo uma contendo o ligante e, na outra, a espécie metálica em solução; ao misturá-las, ocorre a reação de formação da espécie coordenada, devendo o pH ser bem controlado, para facilitar a desprotonação de grupos básicos nos ligantes.

Hayashi (2016) discute os benefícios ambientais do uso de reações em etapa única, visto a redução de resíduos e economia atômica envolvida no processo (figura 11).

Figura 11– Esquema de reação em etapa única.



A reação em única etapa ocorre em um sistema em que a adição direta de todos os reagentes de forma simultânea é capaz de formar o composto de interesse. Esse tipo de sistema se torna interessante devido a economicidade de etapas, átomos e eventuais agentes oxidantes necessários para ocorrência da reação.

Fonte: Hayashi, 2016.

Após a síntese e obtenção dos compostos de coordenação, uma etapa fundamental é sua caracterização. Diversas técnicas podem ser utilizadas para se obter informações sobre a esfera de coordenação de um composto, desde aquelas utilizadas para caracterização de compostos orgânicos, como as espectroscopias UV-vis, IV e RMN, bem como técnicas específicas para análise do perfil eletrônico de espécies metálicas, especialmente a espectroscopia paramagnética eletrônica (EPR), no caso de íons paramagnéticos, com elétrons desemparelhados. Além disso, a análise de difração de raios-x é capaz de determinar de forma precisa a estrutura cristalina de materiais.

Segundo Nakamoto (2008), os compostos de coordenação precisam ser analisados com cautela quanto aos gráficos de IV, visto que as interações estabelecidas entre metal-ligante podem alterar os modos vibracionais da molécula, o que normalmente gera um pequeno desvio nos picos em relação ao número de onda de absorção dos grupos funcionais, o que pode ser observado no estudo de Vatannavaz *et al.* (2021), em que foram sintetizados derivados de hidantoína.

2.6. Metalofármacos

O título do artigo publicado por Laws e Suntharalingam (2018) no periódico European Chemical Societies Publishing, *The Next Generation of Anticancer Metallopharmaceuticals: Cancer Stem Cell-Active Inorganics*, indica que os

metalofármacos são grandes apostas de especialistas para o desenvolvimento de novas gerações de drogas.

Clarke (2002) define os metalofármacos como compostos farmacêuticos que possuem um metal coordenado em sua estrutura. De acordo com o autor, a compreensão sobre aspectos das interações estabelecidas pelos metais em organismos biológicos permitiu grandes avanços no desenvolvimento de medicamentos.

Do ponto de vista estrutural, Chylewska *et al.* (2018) destacam que, para identificar as possíveis interações no organismo, é preciso descrever alguns parâmetros dos metalofármacos, são eles: comprimento, ângulo e geometria de ligação; constante de acidez (pKa); e coeficiente de partição (logP); além de identificar os grupos funcionais responsáveis pelas interações biológicas do metalofármaco. Todos esses fatores, segundo os autores, são cruciais para o sucesso da droga como alternativa terapêutica.

Nesse sentido, diversos estudos são conduzidos com intuito de identificar novas alternativas para tratamento de enfermidades a partir da síntese e administração de metalofármacos, sendo investigados principalmente para o tratamento de infecções microbianas e terapia anticâncer (CLARKE, 2002; CHYLEWSKA *et al.*, 2018; LAWS; SUNTHARALINGAM, 2018; HERRERA *et al.*, 2022; LÓPEZ *et al.*, 2022; MURIEL *et al.*, 2022; MALARVIZHI *et al.*, 2023).

3. MATODOLOGIA

Nesta seção serão apresentados os métodos utilizados para síntese e caracterização dos ligantes derivados de hidantoína e suas respectivas espécies metaladas. Os precursores utilizados nas tentativas de derivações foram o hidrocloreto de 1-aminohidantoína e a hidantoína, ambos com pureza acima de 98%. Considerou-se bem-sucedidas as sínteses de 2 ligantes, que serão abreviados como *salhid* e *pirhid*, sintetizados a partir da 1-aminohidantoína. O rendimento médio foi de 60%. Ressalta-se que todos os procedimentos foram realizados com o apoio e parceria do Laboratório de Bioinorgânica, Catálise e Farmacologia, do Instituto de Química da Universidade de São Paulo (IQ-USP).

3.1. Síntese e coordenação do ligante *salhid*

O *salhid* foi planejado e preparado conforme metodologia adaptada da preparação do ligante *hmid*, descrita por Kim *et al.* (2018). Para o preparo de 4 mmol

do ligante, solubilizou-se 640 mg de cloreto de 1-aminohidantoína (1-aminohydantoin hydrochloride) (Sigma-Aldrich) em 15 mL álcool etílico (MERK) e, em seguida, adicionou-se 576 μL de salicilaldeído (Sigma-Aldrich) ao sistema, ajustando-se o pH para 6. Notou-se amarelamento da solução e a formação de precipitado branco, decantado por 24 h (figura 12). Após esse período, o sólido foi coletado via filtração à vácuo, com lavagem em etanol.

Figura 12 – Precipitado branco observado para formação do *salhid*



O indicativo visual da ocorrência de reação é perceptível quando um precipitado branco se forma imediatamente após o ajuste do pH correto para a reação.

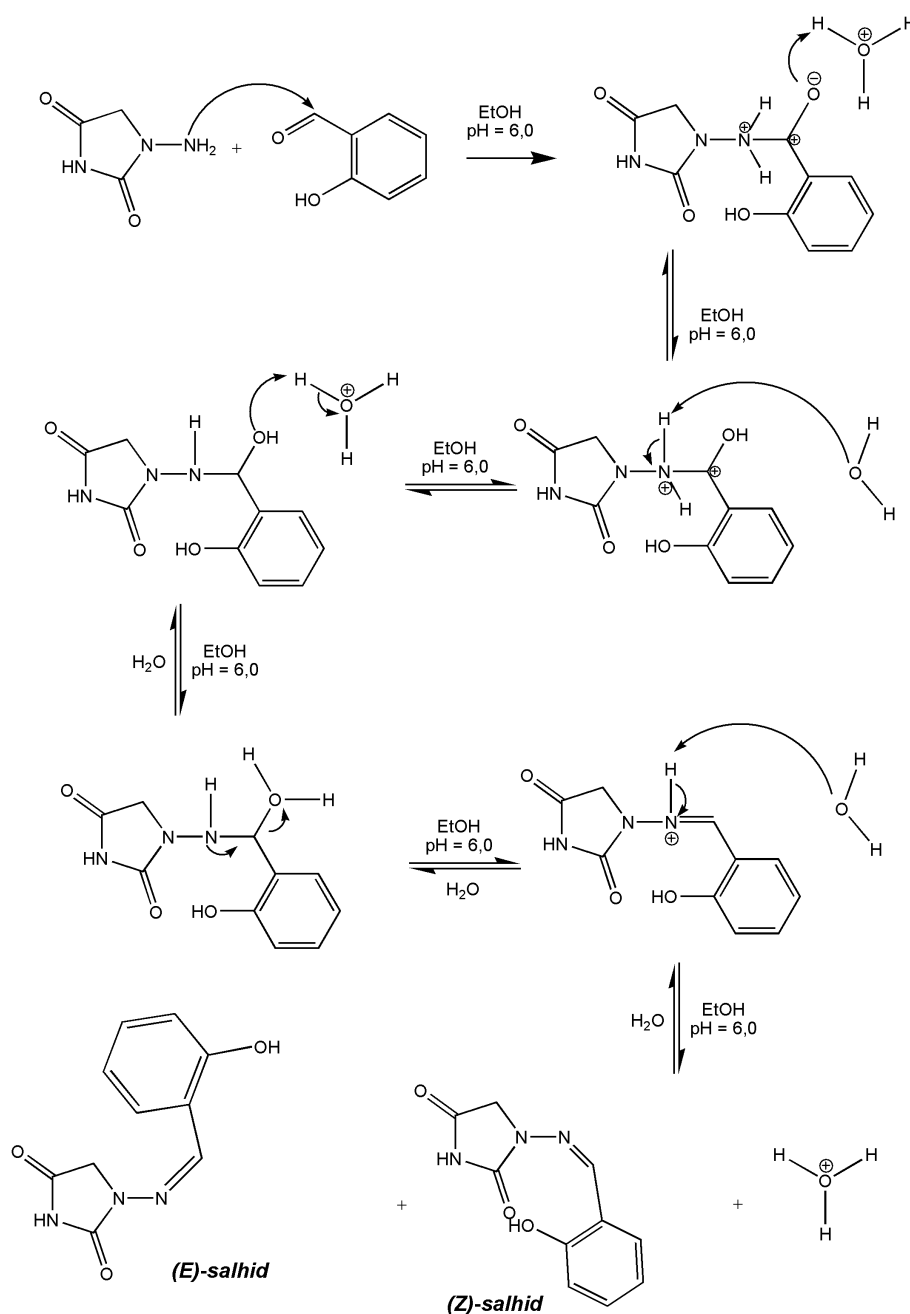
Fonte: Autoria própria.

A figura 13 apresenta o mecanismo proposto para a formação do ligante *salhid*. Nota-se que são destacados dois isômeros possíveis em relação à ligação imina, de forma que a estrutura (*E*) normalmente apresenta maior distribuição da energia que a estrutura (*Z*). No entanto, em uma análise estrutural cuidadosa, é possível propor que, assim como ocorre nos ácidos carboxílicos, as interações intramolecular entre grupos hidroxila, presente no fenol, e carbonila devem estabilizar a estrutura (*Z*). Assim, o isômero (*Z*) deve estar em maior proporção no sistema.

Para o presente estudo, no entanto, não foram realizadas sínteses com precisão de controle isomérico ou análise de RMN para identificar a predominância estrutural. Considerando que, para a coordenação metálica, o isômero (*E*) não seria eficiente em função da grande distância entre os doadores de elétrons, este trabalho assume a hipótese de formação de uma mistura de isômeros, porém, apenas a forma (*Z*) será discutida em termos da coordenação metálica.

Para a metalação da estrutura, 400 mg do ligante *salhid* foram dissolvidos em 10 mL de DMSO (MERK), resultando numa solução a $0,2 \text{ mmol mL}^{-1}$ de *salhid*. Em seguida, foram realizados testes de metalação por meio de precipitação em etapa única (*one-pot*) com os seguintes cátions: Co^{2+} ($\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$), Fe^{3+} [$\text{Fe}(\text{ClO}_4)_3 \cdot x\text{H}_2\text{O}$], Mn^{2+} ($\text{MnCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$), Ni^{2+} ($\text{NiCl}_2 \cdot x\text{H}_2\text{O}$) e Cu^{2+} (CuSO_4). Para este estudo, a precipitação foi observada na região de pH 6,0, exceto para os compostos de manganês e níquel, pois a precipitação não foi bem-sucedida.

Figura 13 - Mecanismo de reação proposto para a formação do composto *salhid*.



Pelo mecanismo proposto, o grupo amino realiza ataque nucleofílico em meio ácido sobre a carbonila para formar uma ligação imina.

Fonte: Autoria própria.

3.2. Síntese e coordenação do ligante *pirhid*

Para o preparo de 0,5 mmol do *pirhid*, foram dissolvidos 80 mg (0,5 mmol) de cloreto de 1-aminohidantoína (1-aminohydantoin hydrochloride) (Sigma-Aldrich) em quantidade suficiente de etanol para sua dissolução, cerca de 12 mL. Em seguida, adicionou-se 80 μ L (0,7 mmol) de 2-acetilpiridina (Sigma-Aldrich) ao sistema.

Para este ligante, optou-se por verificar a capacidade de complexação do íon metálico simultaneamente à reação de formação do ligante em meio etanólico. Para isso, adicionou-se 80 mg de CuSO_4 , o que corresponde a 0,5 mmol de Cu^{2+} , quantidade estequiométrica em relação à base. O pH inicialmente estava em torno de 4,0, quando não se observava alteração macroscópica, pois o sistema estava incolor; após sua correção para 6,5 a solução apresentou coloração fortemente verde (Figura 14).

Figura 14 – Sistema esverdeado pela complexação de íons Cu^{2+} por *pirhid*.



A mudança de coloração é um dos indícios físicos da coordenação. Neste exemplo, o sistema passa de incolor a fortemente verde.

Fonte: Autoria própria.

Manteve-se o sistema sob repouso e refrigeração por 18 h. Após esse período, observou-se que o sistema apresentava sobrenadante enegrecido (Figura 15) e precipitado em duas cores: branco e esverdeado (Figura 16). Com o objetivo de trabalhar com um sistema menos impuro possível, optou-se por descartá-lo e manter apenas o sobrenadante para os testes posteriores.

Figura 15 – Sistema Cu-pirhid enegrecido após 18 h de repouso.



Como a mudança de coloração é um indício de reação química, neste caso deve ter ocorrido alguma transformação para alteração de coloração.

Fonte: Autoria própria.

Figura 16 – Resíduos de precipitado ao fundo do sistema apresentado na figura 15.



Nota-se que os resíduos não apresentam uniformidade, predominando as colorações verde e branca. Neste caso, como é evidente a impureza do resíduo, esse precipitado foi descartado, a fim de se trabalhar apenas com a fração solúvel do sistema.

Fonte: Autoria própria.

O sobrenadante recuperado, por sua vez, foi submetido ao sistema de evaporação rotativa (figura 17), a fim de tentar evaporar o solvente e precipitar o ligante associado ao metal.

Figura 17 – Submissão do sobrenadante do sistema Cu-*pirhid* ao sistema de rotaevaporação.



O sistema rotaevaporador é utilizado quando se deseja minimizar o solvente ou purificá-lo em uma amostra. Neste caso, o objetivo era reduzir a quantidade de solvente para facilitar a precipitação do composto preparado.

Fonte: Autoria própria.

Após evaporar parte do solvente a baixa pressão, o sistema foi mantido sob repouso por três dias, quando foi submetido a aquecimento via refluxo em etanol por 30 minutos (figura 18), quando foi possível visualizar o início da formação do precipitado vermelho-enegrecido, o qual foi separado via filtração sob pressão reduzida e lavagem em etanol.

Figura 18 – Sistema de refluxo em etanol.

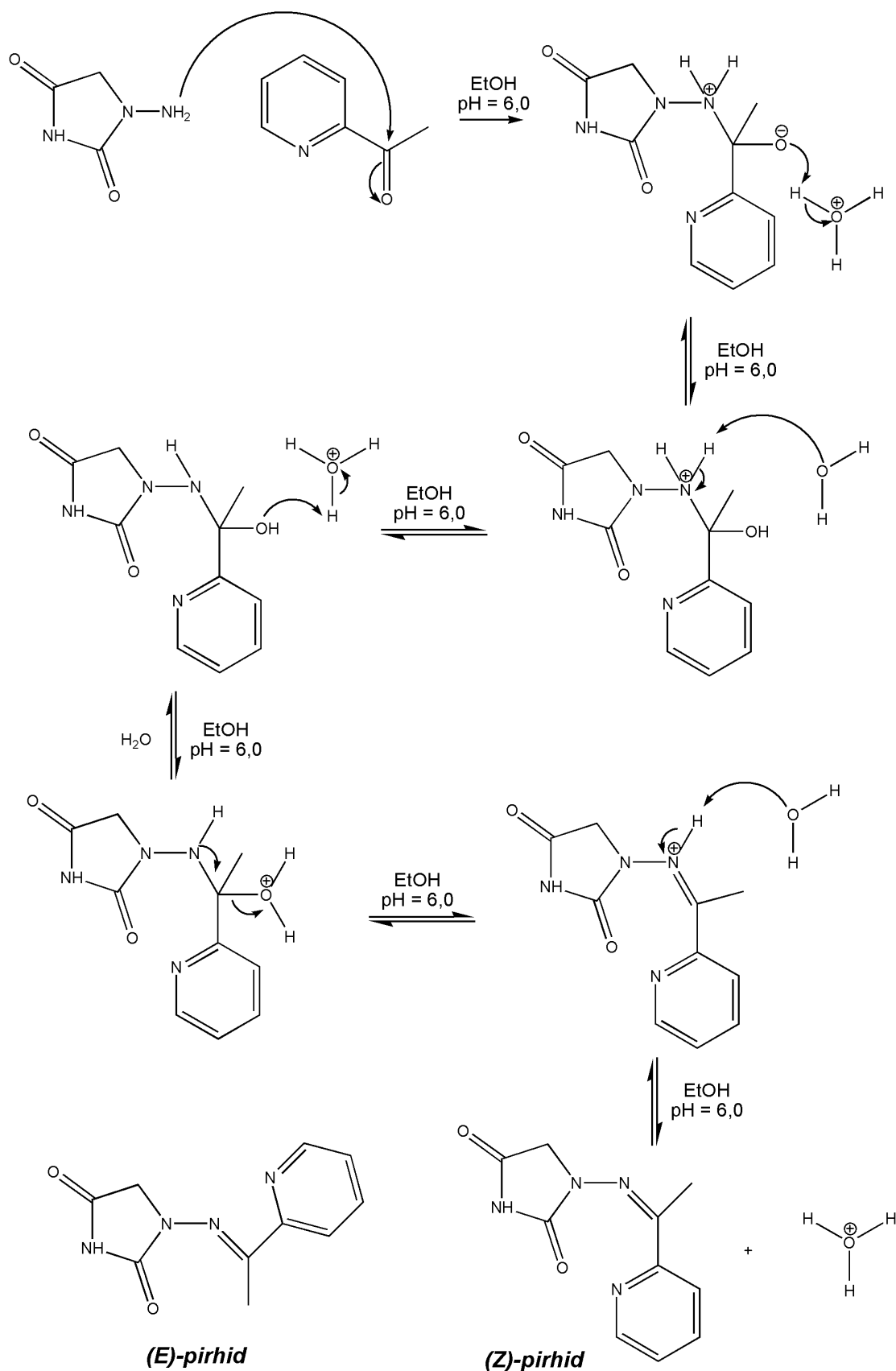


O sistema de refluxo é utilizado para aquecimento controlado do sistema sem quaisquer perdas de solvente.

Fonte: Autoria própria.

O mecanismo sugerido para a formação do ligante *pirhid* é apresentado na figura 19. Da mesma forma que observada para o *salhid*, é possível prever a formação de isômeros (E) e (Z) para este ligante, no entanto, como não foram realizadas análises de pureza por RMN e, considerando que a coordenação não deve ser efetiva para o isômero (E) haja vista a grande distância entre os átomos doadores de elétrons, apenas (Z) será considerado para fins de apresentação da estrutura coordenada.

Figura 19 – Mecanismo de reação proposto para a formação do composto *pirhid*.



Pelo mecanismo proposto, o grupo amino realiza ataque nucleofílico em meio ácido sobre a carbonila para formar uma ligação imina.

Fonte: Autoria própria.

3.3. Elucidação estrutural e previsão das propriedades dos compostos

Para a caracterização estrutural e previsão das propriedades dos compostos, utilizou-se métodos computacionais e instrumentais. Com o auxílio do Software ChemDraw Pro 8.0, foram estimadas as seguintes propriedades dos ligantes: ponto de ebulição, temperatura crítica, pressão crítica, log P, refratividade molar e calor de formação.

Além disso, as amostras foram enviadas para análise elementar (C, H, N) na Central Analítica da Universidade de São Paulo para determinar a contribuição percentual de cada um desses elementos para a estrutura do composto. Esses resultados, por sua vez, foram associados a análises espectroscópicas nas regiões ultravioleta, visível e infravermelho.

Para identificação dos grupos funcionais, realizou-se análise de espectroscopia de infravermelho, utilizando o espectrômetro modelo Cary 360 (figura 20), disponível no Laboratório de Bioinorgânica, Cátalise e Farmacologia do Instituto de Química da Universidade de São Paulo. Os espectros obtidos foram analisados conforme orientações descritas por Silverstein *et al.* (2014).

Figura 20 – Espectrômetro FT-IR Cary 360.



O espectrômetro de infravermelho registra informações sobre os modos vibracionais das ligações, permitindo identificá-las de maneira precisa.

Fonte: Autoria própria.

Em relação à espectroscopia UV-vis, no laboratório de Química Analítica do Instituto Federal de Rondônia (IFRO), *campus* de Ji-paraná, as amostras foram solubilizadas em NH_4OH 15% e submetidas à varredura adaptada em um espectrofotômetro UV-vis de análise pontual, modelo GTA-96 comercializado pela empresa Global Analyzer (figura 21).

Figura 21 – Espectrofotômetro Global Analyzer GTA-96.



No espectrofotômetro é possível registrar o perfil de transições eletrônicas observado para o composto em análise.

Fonte: Autoria própria.

Para a solubilização das amostras, pesou-se 25 mg de sólido para as espécies de *salhid* e seus correspondentes metalados com íons ferro e cobalto e solubilizou-se em 50 mL de NH_4OH 15%. Para melhor resolução nos espectros, retirou-se uma alíquota de 2 mL dessa solução e completou-se em balão volumétrico de 100 mL com água destilada, resultando em uma solução a $0,01 \text{ g L}^{-1}$. O mesmo processo foi realizado para a amostra de *salhid* associada a cobre, no entanto, a massa aferida no início foi de 45 mg, o que gerou uma solução $0,018 \text{ g L}^{-1}$.

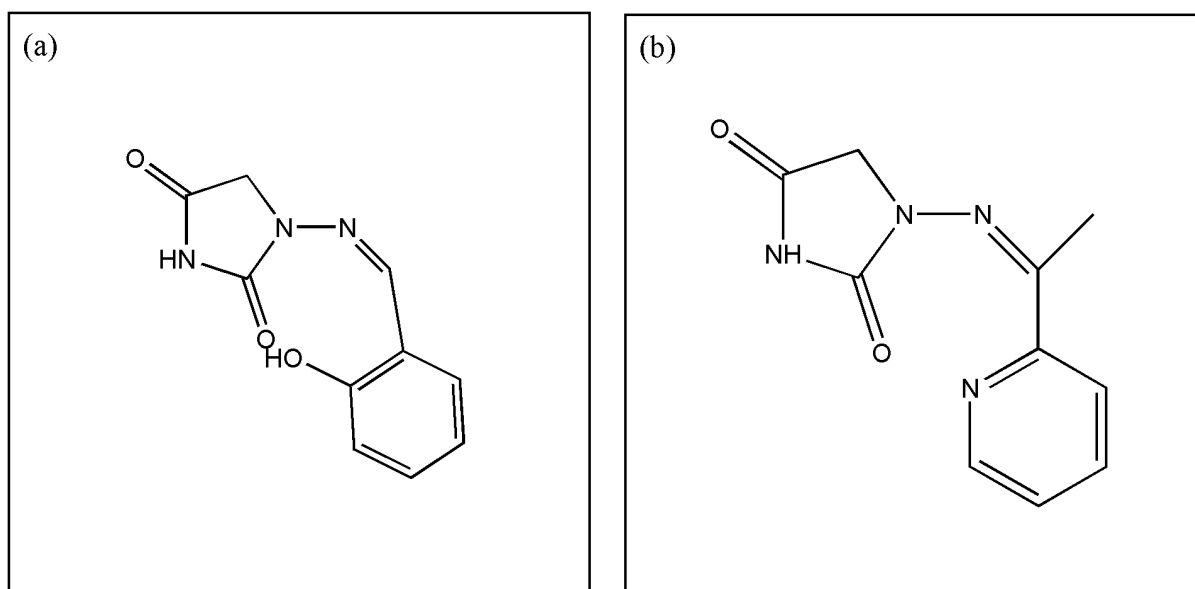
Foram realizadas leituras a cada 5 nm na faixa de comprimentos de onda compreendida entre 190-780 nm, sendo os resultados registrados em planilha eletrônica para plotagem do gráfico de varredura.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1. Propriedades dos ligantes

A estrutura esperada para o *salhid* (Figura 22a) possui massa molar 219,20 g/mol, ao passo que o *pirhid* (figura 22b) deve apresentar massa molar igual a 218,21 g/mol. A composição similar entre as estruturas justifica que algumas propriedades apresentadas na tabela 02 variem em módulo pouco perceptível, como o ponto de fusão e a temperatura crítica, as quais são principalmente determinadas pelos grupos substituintes, bem como as interações intermoleculares que prevalecem na estrutura.

Figura 22 – Estrutura proposta para os ligantes.



Em (a) apresenta-se a estrutura proposta para o ligante (Z)-*salhid*. Em (b) apresenta-se a estrutura proposta para o ligante (Z)-*pirhid*. A presença da ligação imina é a principal alteração estrutural em relação aos seus precursores.

Fonte: Autoria própria.

Os valores elevados estimados pelo software para previsão do ponto de fusão, temperatura crítica e pressão crítica sugerem alta estabilidade estrutural dos ligantes. A submissão dessas amostras a um procedimento de análise termogravimétrica seria importante para efeitos de comparação das previsões teóricas, bem como para se determinar, na prática, a estabilidade dos ligantes.

Tabela 02 - Propriedades físicas dos ligantes estimadas* pelo software ChemDraw 8.0.

Propriedade	<i>salhid</i>	<i>pirhid</i>
Ponto de fusão (K)	835,77	808,73
Temperatura crítica (K)	987,07	967,77
Pressão crítica (bar)	45,90	35,15
Log P	0,51	-0,45
Refratividade molar (cm ³ /mol)	56,33	56,12
Calor de formação (kJ/mol)	-53,52	146,79

*Os métodos utilizados pelo *software* para cálculo das propriedades estão disponíveis nos anexos.
Fonte: Autoria própria.

A refratividade molar é uma grandeza que está relacionada à facilidade de distorção da nuvem eletrônica da molécula, o que define a sua polarizabilidade. Como os ligantes são bastante similares, seria esperado valores similares para esta propriedade, o que foi verificado no cálculo realizado pelo software seguindo a metodologia descrita por Ghose e Crippen (1987).

O log P, por sua vez, reflete o logaritmo de uma propriedade bastante importante para a manipulação dos ligantes: a relação, ou coeficiente, de partição, definida como: “uma medida da lipofilicidade de um composto e é definido como a razão da concentração do mesmo, no equilíbrio, após dissolução em um sistema de duas fases, formadas por dois solventes imiscíveis, água e octanol” (SILVA; FERREIRA, 2003, p. 312).

Ou seja, o log P indica o comportamento esperado do composto em relação à sua solubilidade. Considerando a operação logarítmica, caso o log P seja igual a 0, significa que $P = 1$, tendo este soluto igual distribuição entre as frações polar (água) e apolar (octanol). No entanto, caso $\log P < 0$, neste caso P também tende a ser menor que 1, tendo a substância maior distribuição na fração aquosa quando comparada à de octanol.

Em termos práticos, quanto menor o log P, maior será a hidrofiliabilidade do composto; quanto maior, mais lipossolúvel deverá sê-lo. Segundo Azevedo e Chasin (2003), isso é importante no contexto da farmacologia, visto que a partir do log P é possível prever aspectos sobre a dinâmica da distribuição do composto no organismo.

Ao analisar os valores calculados para o log P dos ligantes, identifica-se que, apesar das moléculas apresentarem grande similaridade estrutural, o comportamento previsto em relação à solubilidade destes é bastante distinto. O *salhid*, cujo valor

previsto de $\log P$ é 0,51 deve apresentar maior lipofilicidade que o *pirhid* ($\log P = -0,45$), o que pode estar associado aos pKas dos anéis constituintes das respectivas moléculas.

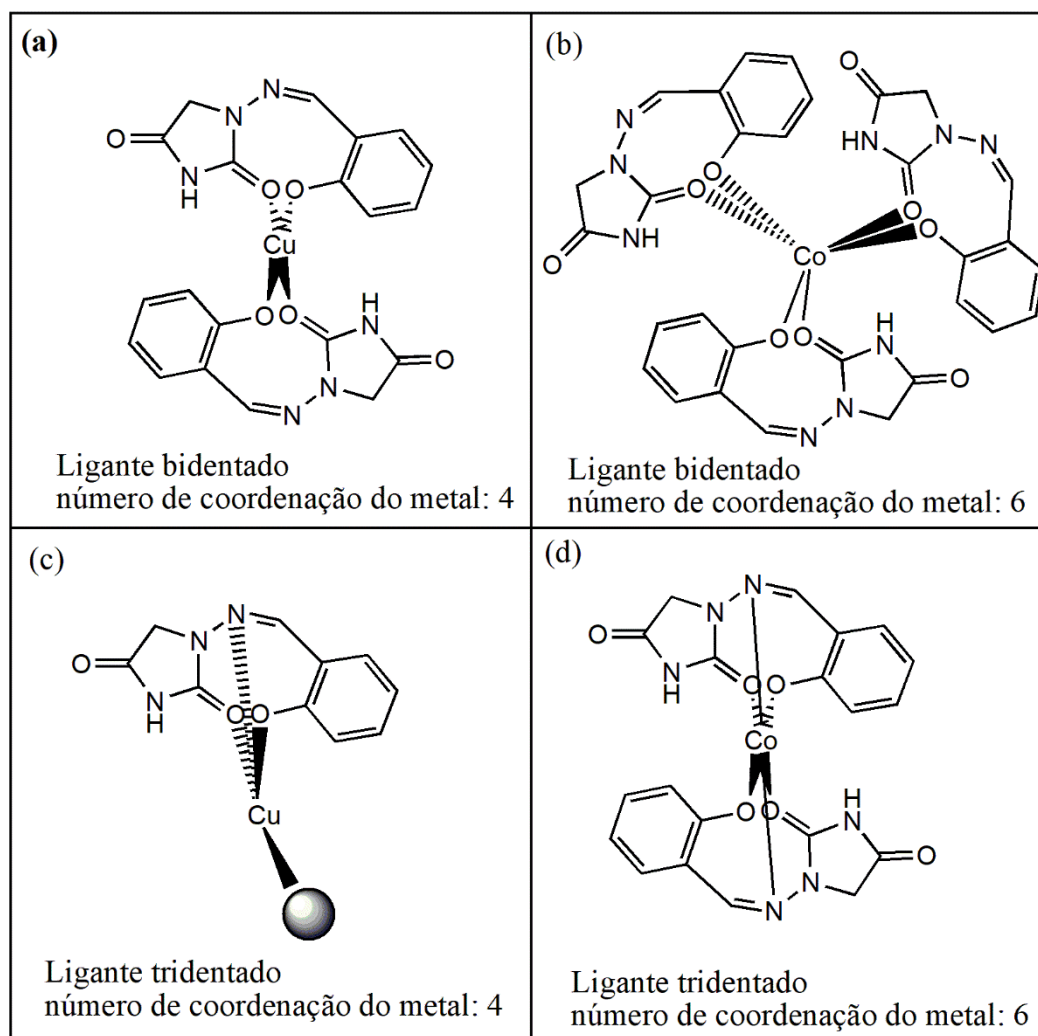
O pKa é o pH no qual a substância se encontra 50% em sua forma dissociada e, matematicamente, é inversamente proporcional ao logaritmo da constante de equilíbrio da substância (Ka). Ou seja, quanto menor o pKa, maior será o grau de ionização do composto, sendo, portanto, mais solúvel. Para o fenol, presente no *salhid*, o pKa é aproximadamente 16 (MARTINS; LOPES; ANDRADE, 2013); ao passo que para a piridina, encontrada no *pirhid*, pKa é igual a 5,5 (SILVA; ORTH, 2021).


Em relação ao calor de formação, este se refere à energia necessária para formação de 1 mol de cada uma das espécies a pressão constante (BUENO *et al.*, 1978). Observa-se que o *salhid* libera energia (calor de formação < 0 ; reação exotérmica), ao passo que o *pirhid* absorve energia para sua formação (calor de formação > 0 ; reação endotérmica). Considerando os aspectos experimentais, esse valor justifica a maior complexidade para formação do *pirhid*. Além disso, é possível considerar os aspectos teóricos, pois o *pirhid* é formado a partir de uma cetona, menos reativa que um aldeído, caso do precursor de *salhid*.

4.2. Previsão de possibilidades de coordenação das estruturas

Em relação à previsão estrutural proposta para os compostos de coordenação do *salhid* (figura 23), por exemplo, destaca-se que o íon Cu^{2+} tende a formar complexos com 4 ligantes monodentados, ou seja, apresentar 4 sítios de coordenação numa estrutura tetragonal em razão das distribuições de energia nos orbitais d^9 que sofrem fortemente o efeito de distorção de Jahn-Teller. Por outro lado, os compostos com Fe^{3+} e Co^{2+} ocorrem em grande proporção em geometria octaédrica, com 6 ligantes monodentados.

Figura 23 – Propostas iniciais de coordenação do *salhid* a centros metálicos de Cu^{2+} e Co^{2+} .



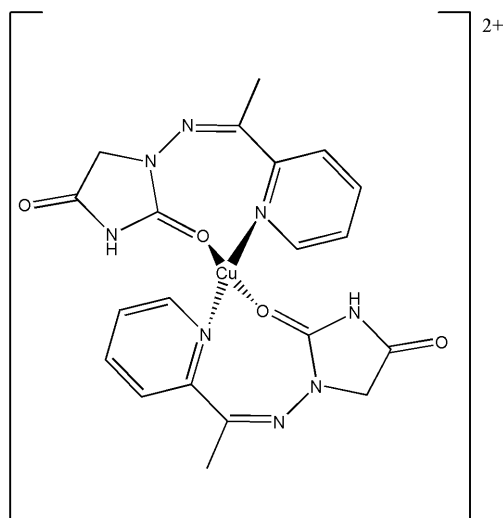
 Representa uma molécula de solvente ou um contra-íon.

Previamente são levantadas diferentes hipóteses sobre a coordenação do ligante *salhid*. Para o cobre, espera-se o estabelecimento de 4 ligações, em vistas das distorções de Jahn-Teller, enquanto se prevê geometria octaédrica para o cobalto. São propostas também diferentes possibilidades sobre os sítios de ligação do ligante, podendo ser bi ou tridentado. Em (a) o cobre e (b) cobalto são apresentados quanto as possibilidades de coordenação considerando o *salhid* bidentado; em (c) o cobre e (d) cobalto são coordenados de forma tridentada.

Fonte: Autoria própria.

A proposta para coordenação da estrutura do ligante (*Z*)-*pirhid* supõe que a carbonila da posição 2 oriunda do ciclo hidantoínico e o nitrogênio da piridina devem ser capazes de doar elétrons para um ácido de Lewis, sendo, portanto, a molécula bidentada. A figura 24 apresenta a previsão da estrutura de coordenação do ligante a um íon Cu^{2+} .

Figura 24 - Proposta de coordenação bidentada do *pirhid* ao centro metálico de Cu^{2+} .

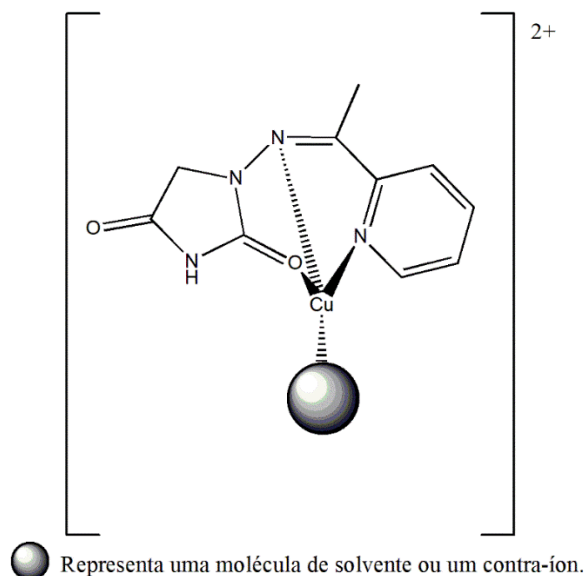


Neste caso, propõe-se que o complexo é neutralizado por um contra-íon SO_4^{2-} . Como a geometria do cobre é fortemente distorcida em um octaedro, propõe-se a associação a apenas 4 ligantes.

Fonte: Autoria própria.

Outra possibilidade é propor que, além dos doadores identificados anteriormente, o nitrogênio imínico possa contribuir com a doação de elétrons para o estabelecimento de mais uma ligação, o que gera, assim, um ligante tridentado, conforme figura 25. Esta proposta é a mais provável, já que a formação de anéis de 5 ou 6 membros na coordenação leva a maior estabilização da espécie complexa.

Figura 25 - Proposta de coordenação do *pirhid* como ligante tridentado ao centro metálico de Cu^{2+} .



Sendo o ligante tridentado, uma ligação deve ser estabelecida com uma molécula de solvente ou contra-íon.

Fonte: Autoria própria.

4.3 Análise elementar

A fim de verificar a composição das amostras e confirmar suas estruturas, a análise elementar foi realizada para o ligante *salhid* e suas correspondentes espécies metaladas com Co^{2+} e Cu^{2+} . Quanto ao *pirhid*, só foram registrados dados de sua forma coordenada ao íon Cu^{2+} . A tabela 03 apresenta os resultados obtidos para os percentuais de carbono, hidrogênio e nitrogênio em cada uma das amostras.

Tabela 03 – Resultados experimentais obtidos para análise elementar dos compostos.

Amostra	MM (g/mol)	Carbono (%)	Hidrogênio (%)	Nitrogênio (%)
<i>salhid</i>	219,20	<u>55,85</u> (54,79)	<u>3,86</u> (4,14)	<u>18,97</u> (19,17)
*[Co(<i>salhid</i>) ₂]Cl ₂	*568,30	<u>33,85</u> (42,27)	<u>5,77</u> (3,20)	<u>10,09</u> (14,79)
**[Co(<i>salhid</i>) ₃]Cl ₂	**787,50	<u>33,85</u> (45,76)	<u>5,77</u> (3,46)	<u>10,09</u> (16,01)
*[Cu(<i>salhid</i>)OH ₂]SO ₄	*396,81	<u>35,31</u> (30,27)	<u>3,96</u> (2,79)	<u>12,22</u> (10,59)
**[Cu(<i>salhid</i>) ₂]SO ₄	**598,00	<u>35,31</u> (40,17)	<u>3,96</u> (3,03)	<u>12,22</u> (14,05)
*[Cu(<i>pirhid</i>)OH ₂]SO ₄	*395,81	<u>34,94</u> (30,34)	<u>3,16</u> (3,06)	<u>14,33</u> (14,16)
**[Cu(<i>pirhid</i>) ₂]SO ₄	**596,03	<u>34,94</u> (40,30)	<u>3,16</u> (3,38)	<u>14,33</u> (18,80)

Os valores sublinhados representam as médias experimentais obtidas para a análise elementar de carbono, hidrogênio e nitrogênio. Para (*) considera-se os valores teóricos da ocorrência da coordenação tridentada com o máximo de ligantes hidantoínicos possíveis. Para (**) considera-se os valores teóricos da ocorrência de coordenação bidentada com o máximo de ligantes hidantoínicos possíveis.

Fonte: Autoria própria.

Ao observar os valores apresentados, nota-se que apenas o ligante *salhid* teve percentuais de análise elementar condizentes com os valores teóricos. Em uma primeira impressão, pode-se entender que as estruturas não foram coordenadas conforme previsto e, em razão disso, devem ser propostas novas estruturas que justifiquem os teores de carbono, hidrogênio e nitrogênio determinados.

No entanto, Gabbai *et al.* (2016) destacam que a desconformidade entre os resultados obtidos pela análise elementar e os valores teóricos não indicam necessariamente uma esfera de coordenação diferente da prevista. Essas alterações

podem surgir em virtude de impurezas dos próprios reagentes ou mesmo interferência do solvente, o que é bastante provável visto que neste estudo não foram empregados agentes químicos secantes para eliminar os resíduos de solventes, que neste caso são água e etanol.

Diante do exposto, com auxílio do *Software Chem Draw Pro 8.0*, foram calculados diferentes cenários de presença de solvente nas amostras a fim de se obter uma estrutura condizente com os resultados da análise elementar. Na tabela 04 são apresentadas as propostas de resultados mais satisfatórios em relação aos experimentais para as espécies de *salhid* metaladas com Co^{2+} e Cu^{2+} .

Tabela 04 – Novas proposições estruturais para os compostos metalados de *salhid*.

Amostra	MM (g/mol)	Carbono (%)	Hidrogênio (%)	Nitrogênio (%)
$[\text{Co}(\text{salhid})_2]\text{Cl}_2 \cdot 10\text{H}_2\text{O} \cdot 2\text{etOH}$	838,51	<u>33,85</u> (34,38)	<u>5,77</u> (5,77)	<u>10,09</u> (10,02)
$[\text{Cu}(\text{salhid})_2]\text{SO}_4 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$	670,06	<u>35,31</u> (35,85)	<u>3,96</u> (3,91)	<u>12,22</u> (12,54)

Os valores sublinhados representam as médias experimentais obtidas para a análise elementar de carbono, hidrogênio e nitrogênio. Em parênteses encontram-se os valores teóricos calculados para a estrutura defendida.

Fonte: Autoria própria.

Nota-se que ao considerar que o sistema não se apresenta anidro, foi possível encontrar valores bastante precisos em relação aos resultados obtidos experimentalmente. Um desafio, a partir desses dados, é identificar se as moléculas de solvente associadas estão coordenadas ou refletem resíduos do sistema reacional no composto analisado.

Contudo, é improvável que todas as moléculas de água e etanol calculadas estejam coordenadas aos metais, devido a efeitos de impedimento estérico (ISHIGURO; UMEBAYASHI; KOMIYA, 2002). Para avaliar a estrutura de forma mais precisa, os dados de caracterização espectroscópica por IV e UV-vis precisam ser analisados de forma conjunta à análise elementar. A difração de raios-x seria bastante útil para confirmar a ausência de molécula de solvente na esfera de coordenação (BELANTRIA *et al.*, 2022; COSTA; MORAIS, 2022; LV *et al.*, 2022; MANZANO, 2022; DOMINGUEZ; ESPINOZA; MONTIEL, 2024), no entanto, dificuldades logísticas e orçamentárias inviabilizaram a análise.

As discussões levantadas para os cálculos de estruturas do *salhid* também podem ser utilizadas para o *pirhid* complexado. Na tabela 05, por sua vez, apresentam-se os valores teóricos de carbono, hidrogênio e nitrogênio para a estrutura proposta. É possível observar que os teores experimentais não apresentam grandes desvios, todavia, novamente é importante a ressalva de que a análise de difração de raios-x seria melhor alternativa para se confirmar o padrão de coordenação do ligante.

Tabela 05 - Novas proposição estrutural para o composto metalado de *pirhid*.

Amostra	MM (g/mol)	Carbono (%)	Hidrogênio (%)	Nitrogênio (%)
[Cu(<i>pirhid</i>)(etOH)]SO ₄	423,89	<u>34,94</u> (34,00)	<u>3,16</u> (3,80)	<u>14,33</u> (13,22)

Os valores sublinhados representam as médias experimentais obtidas para a análise elementar de carbono, hidrogênio e nitrogênio. Em parênteses encontram-se os valores teóricos calculados para a estrutura defendida.

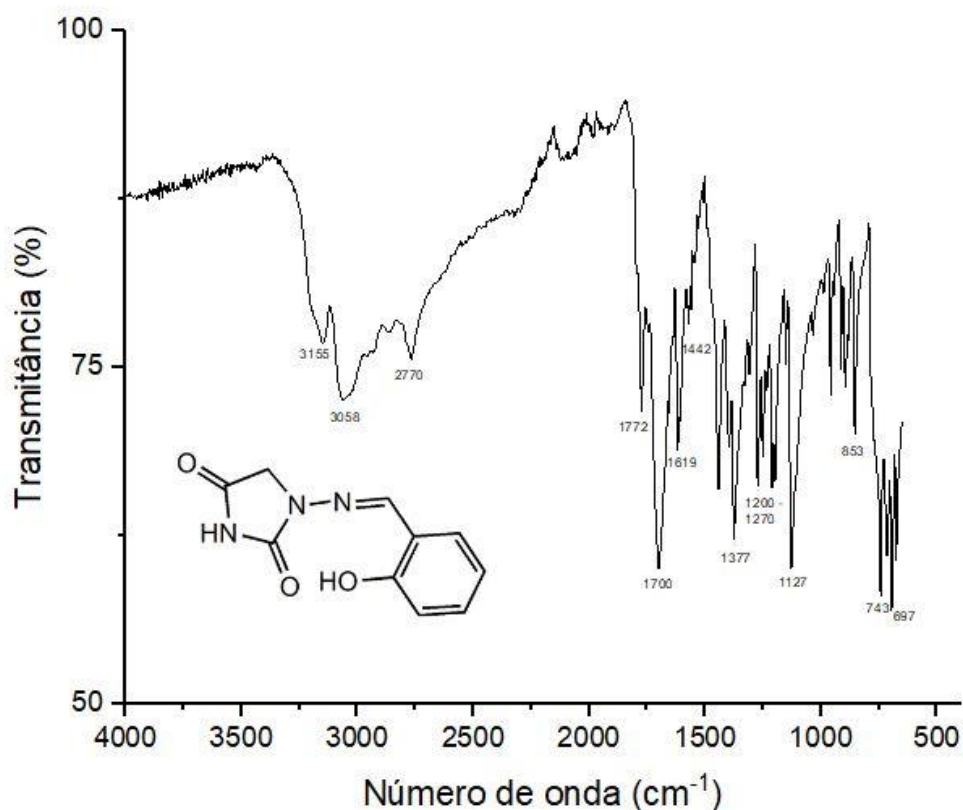
Fonte: Autoria própria.

A partir dos dados construídos e expostos até aqui foram propostas novas estruturas que se adequem aos resultados obtidos pela análise elementar da composição carbono, hidrogênio e nitrogênio. Em seguida, serão analisados os espectros UV-vis e IV, a fim de se obter informações que possam sustentar as novas propostas de coordenação dos compostos estudados neste trabalho.

4.4 Caracterização espectroscópica das espécies

Na figura 26 é apresentado o espectro de infravermelho para o ligante *salhid*. O pico em 1619 cm⁻¹ indica, por sua vez, a presença de ligação imina, o que confirma a ocorrência da reação e formação do produto proposto. Outros picos importantes são aqueles associados à presença de carbonila (~1700 cm⁻¹), visto que essas são regiões de alta densidade eletrônica que podem contribuir para a doação de elétrons e, por fim, estabelecer ligações coordenadas com um metal.

Figura 26 – Espectro de IV registrado para o ligante *salhid*.

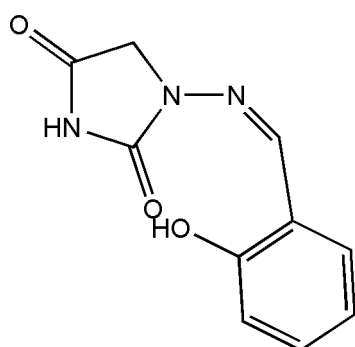


A presença da banda 1619 cm^{-1} afirma a obtenção de uma ligação imina no composto.

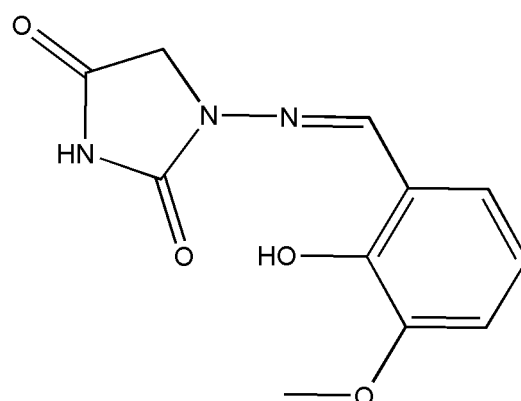
Fonte: Autoria própria.

Um espectro semelhante foi registrado por Kim *et al.* (2018) para a síntese do *hmid*, um composto semelhante ao *salhid*, que se diferencia unicamente pela presença de um grupo metóxi no carbono adjacente ao grupo fenol do anel aromático (figura 27). Na tabela 06 são elencadas as principais bandas identificadas nos espectros IV para cada um dos ligantes *salhid* e *hmid*.

Figura 27 – Estruturas propostas para o ligante *salhid* e *hmid*.



salhid
Proposto neste estudo



hmid
Kim *et al.* (2018)

Nota-se grande semelhança estrutural entre os compostos, diferenciando-se somente por uma ligação metóxi.

Fonte: Autoria própria.

Tabela 06 - Comparação das principais bandas observadas nos espectros IV dos ligantes *salhid* e *hmid*.

Compostos	Banda observada, cm ⁻¹	Atribuição
<i>salhid</i>	1377	Deformação angular -CH ₃
	1442	Estiramento assimétrico C-N
	1619	Estiramento C=N
	1700	Deformação axial C=O simétrica
	1772	Deformação axial C=O assimétrica
	3155	Deformação axial N-H
<i>hmid</i> *	1395	Deformação angular -CH ₃
	1440	Estiramento assimétrico CN
	1634	Estiramento C=N
	1703	Deformação axial C=O simétrica

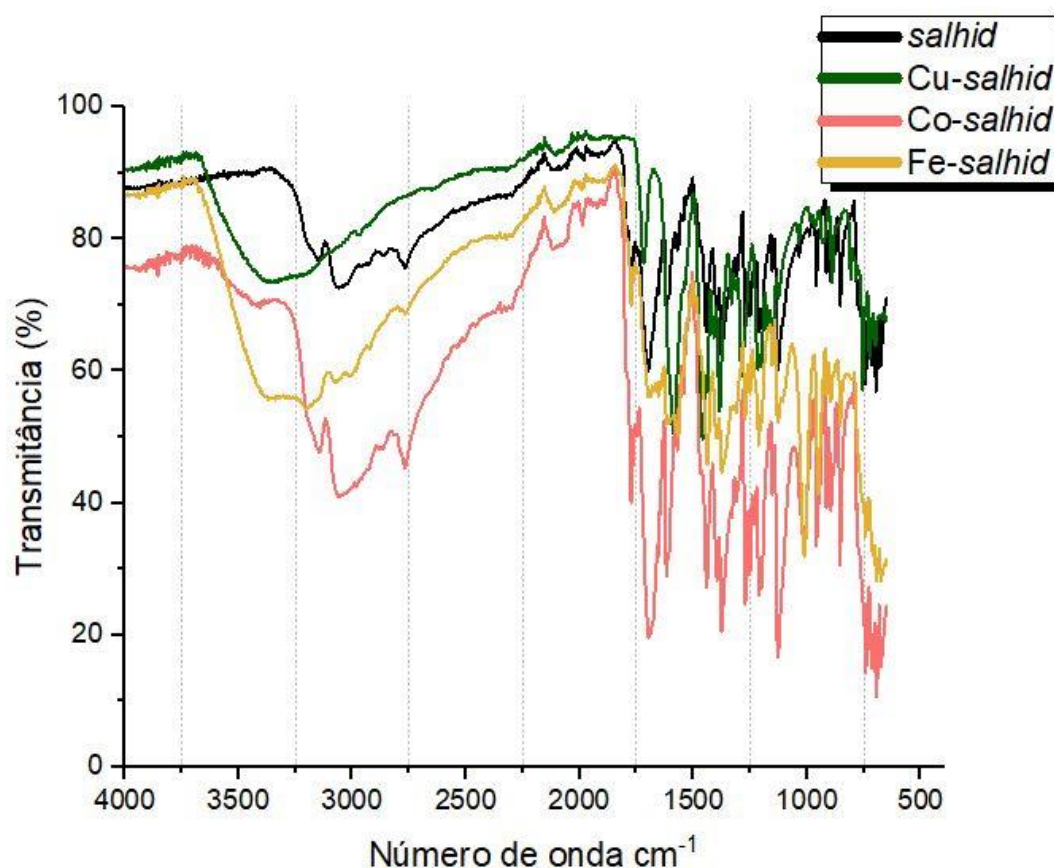
1768	Deformação axial C=O assimétrica
2765-3137	Deformação axial N-H
3510	Deformação axial O-H

*Referência: Kim *et al.* (2018).

Fonte: Autoria própria.

Com objetivo de se confirmar o perfil de coordenação proposto após os resultados da análise elementar, foram registrados os espectros IV para as espécies de *salhid* metaladas com Co^{2+} , Cu^{2+} e Fe^{3+} . Na figura 28 é possível observar o deslocamento dos picos para os complexos de cobre e ferro em relação ao ligante; para o complexo de cobalto, os picos se mantêm fiéis às posições inicialmente registradas para o *salhid*, no entanto, há um acréscimo considerável na absorção de energia, marcada no gráfico pelos picos intensos de transmitância.

Figura 28 – Comparação de gráficos de IV para o ligante *salhid* e suas espécies coordenadas com Co^{2+} , Cu^{2+} e Fe^{3+} .



Os desvios de banda e alterações de intensidade indicam alteração estrutural em relação ao ligante.

Fonte: Autoria própria.

Na tabela 07 são observados os registros para as principais bandas e picos no IV para o ligante isolado e suas espécies coordenadas. Nota-se que o composto de coordenação de cobre apresenta perfil espectroscópico acentuadamente diferente em relação às demais espécies, o que indica geometria diferente para este caso.

Os desvios de banda dos compostos de coordenação em relação ao ligante indicam os grupos que participam da coordenação do metal, sendo as ligações na carbonila e imínica possíveis sítios de doação de elétrons, indicando a formação de uma estrutura tridentada. Ferreira e Toma (2022) indicaram os sítios de coordenação da salicilaldoxima, que se mostrou tridentada em dois oxigênios e um nitrogênio, como o que tem sido proposto nesta discussão.

Tabela 07 - Comparação das principais bandas observadas nos espectros IV do ligante *salhid* e suas respectivas espécies metaladas com Co^{2+} , Cu^{2+} e Fe^{3+} (cm^{-1}).

	$^1\delta(\text{CH}_3)$	$^2\nu(\text{CN})$	$\nu(\text{C}=\text{N})$	$^{3,4}\delta(\text{C}=\text{O})$	$^{2,4}\delta(\text{C}=\text{O})$	$^4\delta(\text{NH})$
<i>salhid</i>	1377	1442	1619	1700	1772	3155
$[\text{Co}(\text{salhid})_2]\text{Cl}_2 \cdot 10\text{H}_2\text{O} \cdot 2\text{etOH}$	1375	1442	1617	1697	1772	3155
$[\text{Cu}(\text{salhid})_2]\text{SO}_4 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$	1380	1446	1584	NV	1720	NV
Fe- <i>salhid</i>	1375	1438	1606	1701	1774	3209

δ : deformação; ν : estiramento; 1 angular; 2 assimétrico; 3 simétrico; 4 axial; NV: banda não visualizada.

Fonte: Autoria própria.

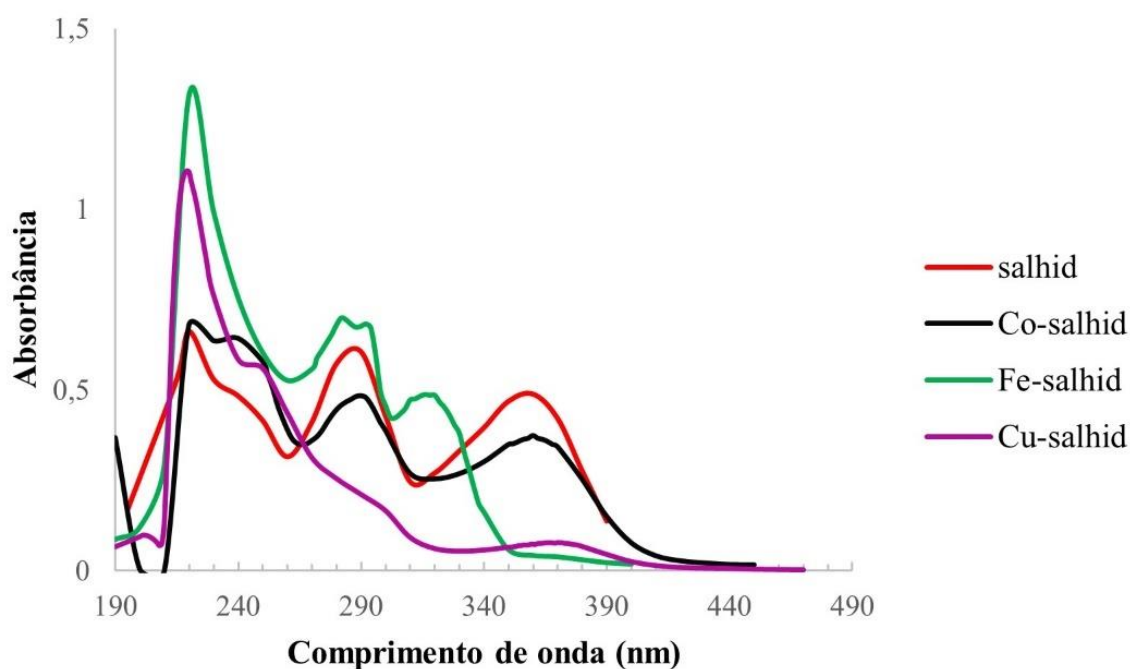
Além disso, espectro de varredura UV-vis do *salhid* e suas espécies coordenadas é apresentado na figura 29. São observados pelo menos 4 picos de absorção para a maior parte dos compostos, dispostos na tabela 08. Para todas as espécies, o comprimento de onda de absorção máxima foi aproximadamente 220 nm, que é uma região associada à presença geral de estrutura orgânica (SWIETLIK *et al.*, 2004; SWIETLIK; SIKORSKA, 2005; WANG *et al.*, 2019), o que, portanto, não permite identificar pormenores em relação ao perfil de coordenação.

Choudhury, Dey e Choudhury (2013) observaram transições do tipo *d-d* em comprimentos de onda entre 500 e 700 nm, o que é mais recorrente na literatura. Tanimoto (2009) sintetizou compostos de coordenação de rutênio. De acordo com a análise da autora, a região espectral próxima a 400 nm deve ser uma banda de

transferência de carga ligante metal (TCLM), que no presente estudo surgiu em regiões de aproximadamente 360 nm, indicando a coordenação do ligante a um metal central. Em comprimentos de onda abaixo de 250 nm, Jaworksa e Stasicka (2005) atribuem a bandas de transição $d \rightarrow \pi^*$, sendo uma transferência de carga metal ligante (TCML).

Em estudos de compostos de coordenação com Cu^{2+} , Bratu *et al.* (2014) associaram a presença das bandas na faixa de 200-280 nm a transições do tipo $\pi-\pi^*$, e $n-\pi^*$ àquelas entre 300 e 500 nm. A ocorrência de uma transição é um ponto determinante para a geometria, pois quanto mais permitida for essa transição, maior a liberdade e disposição dos ligantes coordenados ao metal (HARRIS; BERTOLUCCI, 1978).

Figura 29 – Espectro UV-vis para as espécies de ligante *salhid* e suas espécies coordenadas com Co^{2+} , Cu^{2+} e Fe^{3+} .



A região visível está omissa visto que nenhum composto apresentou absorbância significativa entre 400 e 800 nm. Os desvios de banda e alterações de intensidade indicam alteração estrutural em relação ao ligante.

Fonte: Autoria própria.

Tabela 08 - Comparação das principais bandas observadas nos espectros UV-vis do ligante *salhid* e suas respectivas espécies metaladas com Co^{2+} , Cu^{2+} e Fe^{3+} (nm).

Amostra	λ_1	λ_2	λ_3	λ_4
<i>salhid</i>	220	240	294	360
Co- <i>salhid</i>	220	240	290	362
Cu- <i>salhid</i>	219	NV	NV	366
Fe- <i>salhid</i>	220	282	292	316

λ : comprimentos de onda de picos de absorção. NV: banda não visualizada no espectro.

Fonte: Autoria própria.

Dito isso e conhecendo a relação entre o coeficiente de absortividade (ϵ) e a liberdade do arranjo dos ligantes, na tabela 09 são apresentados os valores de ϵ . Estes foram estimados de acordo com a Lei de Lambert-Beer, na qual a absorbância é proporcional ao produto de três variáveis: ϵ , caminho óptico e concentração das amostras.

Tabela 09 – Coeficientes de absortividade das principais bandas observadas nos espectros UV-vis do ligante *salhid* e suas respectivas espécies metaladas com Co^{2+} , Cu^{2+} ($10^4 \text{ L mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$).

Amostra	ϵ_1	ϵ_2	ϵ_3	ϵ_4
<i>salhid</i>	1,45	1,06	1,23	1,07
Co- <i>salhid</i>	5,70	5,40	4,07	3,14
Cu- <i>salhid</i>	4,12	NV	NV	0,29
*Fe- <i>salhid</i>	ND	ND	ND	ND

ϵ : coeficiente de absortividade relativo a cada comprimento de onda de picos de absorção registrado na tabela 08. NV: banda não visualizada no espectro. ND: coeficiente de absortividade não determinado. *Os coeficientes de absortividade para o complexo Fe-*salhid* não estão apresentados como propriedade molar, visto que não foi possível estimar a massa molar do composto.

Fonte: Autoria própria.

Diante dos dados apresentados, o complexo de cobre se evidencia mais uma vez estruturalmente diferente dos demais. Em estudo do perfil espectroscópico entre os comprimentos de onda de 230 e 450 nm, Pescitelli *et al.* (2018) relacionaram as diferenças entre os espectros de complexos de íons zinco e níquel em virtude das diferentes geometrias assumidas pelos metais na coordenação do mesmo ligante.

Dessa forma, é possível presumir que o complexo de cobre associado ao *salhid* também possui geometria diferente dos demais. Além disso, os coeficientes de absorvidade menores para o complexo Cu-*salhid* indicam que as transições eletrônicas nesse composto são mais restritas em relação aos demais.

No que diz respeito ao estudo espectroscópico do complexo de *pirhid* associado ao Cu²⁺, essa discussão torna-se bastante limitada considerando que não foram registrados espectros para o ligante isolado, apenas para a forma metalada com cobre. No entanto, a partir da figura 30 é possível observar bandas importantes, especialmente aquela relativa à formação da ligação C=N (1591 cm⁻¹), confirmando a formação do produto, em relação ao ligante, conforme proposto na metodologia. A tabela 10 apresenta as principais bandas do espectro IV para o composto em discussão e suas respectivas associações.

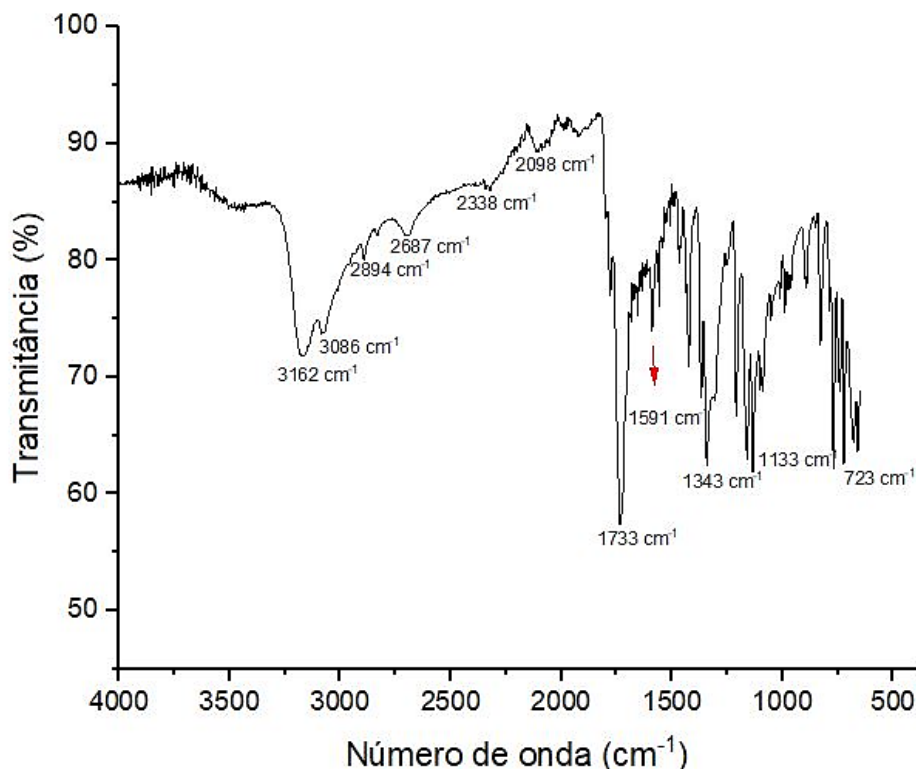
Tabela 10 - Principais bandas observadas nos espectros IV do ligante *pirhid* associado ao Cu²⁺.

Composto	Banda observada, cm ⁻¹	Atribuição
Cu- <i>pirhid</i>	1343	Deformação angular -CH ₃
	1591	Estiramento C=N
	1733	Deformação axial C=O assimétrica
	3162	Deformação axial N-H

Legenda.

Fonte: Autoria própria.

Figura 30 - Espectro de IV registrado para o ligante *pirhid*.



A banda em 1591 cm^{-1} é um indicativo da presença de ligação imina, confirmando a formação do ligante proposto.

Fonte: Autoria própria.

Em razão da pequena quantidade de amostra sintetizada e indisponibilidade de reagentes para novas sínteses, não foi reproduzido o gráfico de varredura para o complexo *Cu-pirhid* a fim de avaliar o perfil eletrônico via UV-vis.

4.5 Proposta estrutural para os complexos de *salhid* e *pirhid*

Diante do exposto até aqui, esta seção tem objetivo de reunir todas as informações estruturais para os complexos formados por derivados de hidantoína, sendo estes *salhid* e *pirhid*, a fim de que suas estruturas sejam propostas de forma mais adequada o possível. Como ressaltado diversas vezes ao longo deste trabalho, as análises realizadas não permitem retirar conclusões definitivas em relação à estrutura real do composto. Dessa forma, os arranjos estruturais são apenas propostas sugeridas de acordo com as informações interpretadas dos espectros e análise elementar.

Nesse sentido, a figura 31 apresenta as estruturas propostas para as espécies de *salhid* metaladas com Co^{2+} e Cu^{2+} . A partir dos cálculos realizados via análise

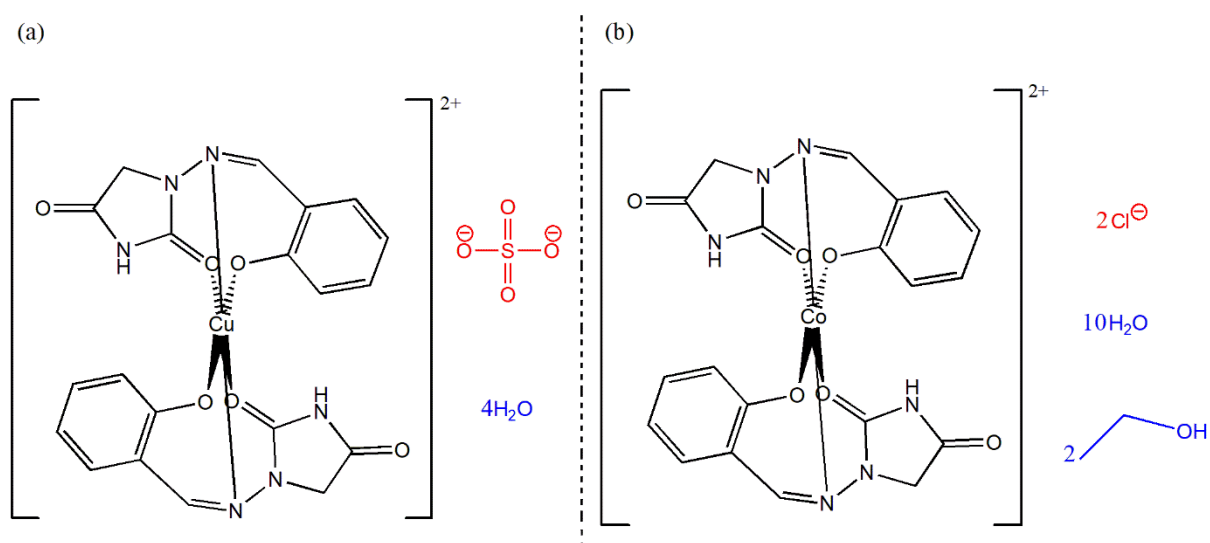
elementar e assumindo que os desvios de bandas nos espectros IV e UV-vis indicam coordenação via carbonilas e ligação imina, é mais provável que o *salhid* se apresente como um ligante tridentado.

Nessas condições, o Cu^{2+} deve se apresentar geometricamente distorcido, em vistas das distorções de Jahn-Teller, o que pode explicar a grande redução do coeficiente de absorvidade molar deste complexo em relação aos demais estudados quanto ao perfil espectroscópico. Persson *et al.* (2002) sintetizaram complexos octaédricos de Cu^{2+} e confirmaram o alongamento em relação ao comprimento regular das ligações, o que pode ser observado por difração de raios-x.

No que diz respeito às moléculas de água e etanol no sistema, não há evidências experimentais para afirmar se estas se apresentam coordenadas ao metal central. Dessa forma, serão consideradas resíduos do sistema reacional, o que poderia ter sido eliminado com secagem mais adequada do sistema. Ao atribuir a nomenclatura IUPAC para os complexos de cobre e cobalto associados ao *salhid*, portanto, tem-se o sulfato de *bis(salhid)cobre* (II) e dicloreto de *bis(salhid)cobalto* (II), respectivamente.

Para o complexo de Fe(III), por sua vez, seria importante realizar análise elementar, a fim de se determinar a composição do sistema em percentuais de C, H e N, não sendo coerente assumir que seu padrão de coordenação seria similar ao proposto para os complexos com Cu(II) e Co(II) apenas com as análises de espectroscopia UV-vis e infravermelho.

Figura 31 – Estruturas de coordenação defendidas para o ligante *salhid*.



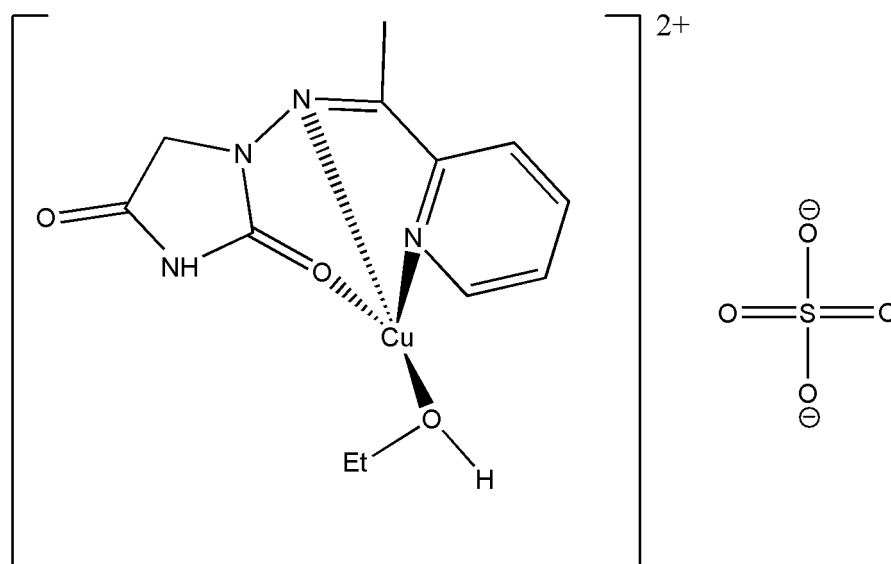
O sulfato e cloreto são contra-íons. Em (a) sulfato de *bis(salhid)cobre* (II); e em (b) dicloreto de *bis(salhid)cobalto* (II).

Fonte: Autoria própria.

Em relação à coordenação do ligante *pirhid*, como só foi realizada a síntese direta do ligante já coordenado, torna-se maior o desafio de se propor a estrutura para o complexo de Cu-*pirhid*. Diferentemente do complexo Cu-*salhid*, que se apresentou fortemente verde, a coloração observada para o complexo Cu-*pirhid* foi o vermelho enegrecido. Segundo Housecroft e Sharpe (2013), isso pode sugerir diferenças entre o estado de oxidação ou geometria entre os complexos dos dois ligantes associados ao cobre.

Considerando as mesmas ponderações em relação aos resíduos de solvente ressaltadas para a análise da espécie coordenada de *salhid*, a figura 32 apresenta a estrutura que melhor correspondeu aos teores de carbono, hidrogênio e nitrogênio obtidos pela análise elementar.

Figura 32 – Estrutura de coordenação defendida para o ligante *pirhid*.



O composto proposto é sulfato de etanol-*pirhid*-cobre II.

Fonte: Autoria própria.

O composto $[\text{Cu}(\text{pirhid})(\text{etOH})]\text{SO}_4$ possui nomenclatura IUPAC sulfato de etanol-*pirhid*-cobre (II). É válido ressaltar que esta estrutura é proposta baseando-se apenas nos resultados de composição fornecidos pela análise elementar, o que dificulta a chegada de conclusões mais precisas para a estrutura real do composto.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Ao longo do desenvolvimento deste trabalho, diversas possibilidades foram pensadas para a formação de derivados de hidantoína, especialmente as tentativas de formação de estruturas conjugadas entre amino-hidantoína e isatina, uma molécula

amplamente aplicada em estudos de proposição de novos fármacos para tratamento antitumoral. Nesse processo, os fracassos foram maiores que as tentativas de sucesso, o que se atribui principalmente à alta estabilidade do ciclo de hidantoína, que reage em proporção menos intensa.

A literatura mostra que a síntese de Bucherer-Berg é um processo mais eficiente para a produção de compostos hidantoínicos. Assim, sugere-se que em estudos futuros seja priorizada a derivação a partir de precursores diferentes daqueles utilizados neste trabalho. Estudos recentes têm sugerido a ocorrência de tautomerismo entre ligações iminas ligadas a grupo amino, o que pode gerar efeitos sobre a estabilidade dos ligantes.

Além disso, a infraestrutura foi um fator limitante para se obter informações precisas quanto a caracterização estrutural das espécies. A análise de refração de raio-x teria sido eficiente para melhor observação do perfil estrutural e tirada de dúvidas em relação a possibilidades de ligações e interações existentes nos compostos. Para uma nova reprodução dos espectros na região visível, recomenda-se aumentar a concentração dos complexos, visto que os coeficientes de absorvidade de bandas d-d são da ordem de 10^2 .

Em relação aos objetivos propostos, considera-se que foram atendidos dentro das possibilidades, tendo planejado, preparado e caracterizado ligantes imínicos derivados de hidantoína e sintetizado complexos metálicos correspondentes de cobre(II), cobalto(II) e ferro(III) com os ligantes preparados e devidamente caracterizados por meio de técnicas espectroscópicas e análise elementar.

Por fim, espera-se que os compostos preparados neste estudo possam ser aplicados em estudos que tenham objetivo de aplicar derivados hidantoínicos na produção de metalofármacos como recurso terapêutico no tratamento de enfermidades.

REFERÊNCIAS

- ALI, O. M.; EI-SAYED, W. A.; EID, S. A.; ABDELWAHED, N. A. M.; ABDEL-RAHMAN, A. A. H. Antimicrobial activity of new synthesized [(oxadiazolyl)methyl] phenytoin derivatives. In: LUCRĂRI ȘTIINȚIFICE: MEDICINĂ VETERINARĂ. Editura Ion Ionescu de la Brad: Romania, 2012. 917 p.
- ANTUNES, J.; ARAÚJO, L. N.; CARRILHO, I.; SOARES, P.; PROENÇA, E. Fenitoína – fronteiras do tratamento. **Nascer e crescer**, v. 23, n. 2 (p. 95-99). 2014.
- ARAUJO FILHO, Hiran da Costa; DA SILVA JÚNIOR, Ademário Iris. **Análise instrumental: uma abordagem prática**. 1 ed. Rio de Janeiro: LTC, 2021.
- AWAN, Asadullah; TRUONG, Hong; LANCASHIRE, Robert J. Crystal Field Theory. LibreTexts. Disponível em: https://chem.libretexts.org/Bookshelves/Inorganic_Chemistry/Supplemental_Modules_and_Websites_%28Inorganic_Chemistry%29/Crystal_Field_Theory/Crystal_Field_Theory. Acesso em: 02 de setembro de 2023.
- BELANDRIA, Lusbelly M.; MORA, Asiloé J.; VIVAS, Pedro J.; SEIJAS, Luis E.; DELGADO, Gerzon E. Síntesis, caracterización espectroscópica, análisis térmico y estudio por difracción de rayos-X de dos nuevos complejos. **Avances en Química**, [s.l.], v. 17, n. 1, p. 9-14, abr. 2022. Disponível em: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=8570848>. Acesso em 26 out. 2023.
- Bellanato, J.; Avendãno, C.; Ballesteros, P.; Martinez, M.; Spectrochim. Acta, Part A 1979, 35, 807.
- BLAGOEVA, Iva B.; POJARLIEFF, Ivan G.; DIMITROV, Valentin S. Alkaline hydrolysis of hydantoin, 3-methylhydantoin, and 1-acetyl-3-methylurea. Effect of ring size on the cleavage of acylureas. **Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 2**, v. , n. 9 (p. 887-892). [S.l.], 1978.
- BRATU, Mihaela Mirela; BIRGHILA, Semaghiul; MIRESAN, Horatiu; PIRJOL, Ticuta Negreanu; PRAJITURA, Corina; CALINESCU, Mirela. Biological Activities of Zn(II) and Cu(II) Complexes with Quercetin and Rutin: Antioxidant Properties and UV-Protection Capacity. **Revista de Chimie**, Bucharest, v. 65, n. 5, p. 544-549. Disponível em: https://www.researchgate.net/profile/Mihaela-Bratu/publication/263444002_Biological_Activities_of_ZnII_and_CuII_Complexes_with_Quercetin_and_Rutin_Antioxidant_Properties_and_UV-Protection_Capacity/links/00b4953ad7ea07c44a000000/Biological-Activities-of-ZnII-and-CuII-Complexes-with-Quercetin-and-Rutin-Antioxidant-Properties-and-UV-Protection-Capacity.pdf. Acesso em 26 out. 2023.

CATURELLI, Juan; MARTINI, M. Florencia; FABIAN, Lucas; MOLTRASIO, Graciela Y.; MOGLIONI, Albertina G. Synthesis and spectroscopy characterization of cyclobutyl hydantoins. **Journal of Molecular Structure**, [s. l.], v. 1171, n. 1, p. 495-502, nov. 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2018.06.007>. Acesso em 29 ago. 2023.

CHOUDHURY, Biswajit; DEY, Munmun; CHOUDHURY, Amarjyoti. Defect generation, d-d transition, and band gap reduction in Cu-doped TiO₂ nanoparticles. **International Nano Letters**, [s. l.], v. 3, n. 25, p. 1-8, 2013. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1186/2228-5326-3-25>. Acesso em 26 nov. 2023.

CHYLEWSKA, Agnieszka; BIEDULSKA, Malgorzata; SUMCZYNSKI, Przemyslaw; MAKOWSKI, Mariusz. Metallopharmaceuticals in Therapy – a new Horizon for scientific research. **Current Medicinal Chemistry**, v. 25, n. 15, (p. 1729-1791). United Arab Emirates, 2018.

CLARKE, Michael J. Ruthenium metallopharmaceuticals. **Coordination Chemistry Reviews**, [s. l.], v. 232, n. 2, p. 69-93, out. 2002. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0010-8545\(02\)00025-5](https://doi.org/10.1016/S0010-8545(02)00025-5). Acesso em 23 out. 2023.

CLYDEN, Jonathan; GREEVES, Nick; WARREN, Stuart. **Organic Chemistry**. 2 ed. Oxford: Oxford University Press, 2012. 1234 p.

COSTA, Edson de Oliveira; MORAIS, Crislene Rodrigues da Silva. Synthesis and characterization of powders obtained by complexation of lanthanide ions (Eu³⁺, Er³⁺ and Nd³⁺) with β -diketone and 1,10 – phenanthroline. **Research, Society and Development**, [s. l.], v. 11, n. 12, p. 1-12, set. 2022. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/34512/29250>. Acesso em 26 out. 2023.

CRICHTON, Roberto R. **Biological Inorganic Chemistry**. 2 ed. Oxford: Elsevier, 2012.

DALMAS, A. F.; ROUX-BUISSON, N.; JULIEN-MARSOLLIER, F.; BRUNEAU, B.; PAYEN, J.; FAURE, J. Hipertremia maligna de la anestesia. **EMC – Anestesia-Reanimación**, v. 45, n. 4 (p. 1-12). 2019.

Demoen, J.; Bull. Soc. Chim. Belg. 1966, 75, 524.

DERKOSCH, J. Die IR-spektroskopische Bestimmung der Struktur von Acetylbenzalhydantoinen. **Monatshefte für Chemie und verwandte Teile anderer**

Wissenschaften, [s. l.], v. 92, n. 2, p. 361-364, mar. 1961. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/BF01153893>. Acesso em 30 ago. 2023.

DOMINGUEZ, Emmanuel Campos; ESPINOZA, Daniel Mendoza; MONTIEL, SIMPLICIO GONZÁLEZ. Síntesis de complejos de metales de transición soportados por ligandos bis-NHC puenteados por un grupo tioéter. **Pädi Boletín Científico de Ciencias Básicas e Ingenierías del ICBI**, [s.l.], jan. 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.29057/icbi.v11i22.11025>. Acesso em 26 out. 2023.
e hidantoina de la L-prolina. **Avances em Química**, Merida, v. 1, n. 6, p. 3-7, ago. 2006. Disponível em: <http://erevistas.saber.ula.ve/index.php/avancesenquimica/article/view/6312/6132>. Acesso em 31 ago. 2023.

Fayat, C.; Foucaud, D.; Bull. Soc. Chim. Fr. 1971, 3, 987.

FERREIRA, Ana Maria da Costa; TOMA, Enrique Eise. **Química de Coordenação** – uma abordagem experimental. São Paulo: Editora da Universidade de São Paulo, 2022.

GABBAI, François P.; CHIRIK, Paul J.; FOGG, Deryn E.; MEYER, Karsten; MINDIOLA, Daniel J.; SCHAFER, Laurel L.; YOU, Shu-Li. An Editorial About Elemental Analysis. **Organometallics**, [s.l.], v. 35, n. 19, p. 3255-3256, set. 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1021/acs.organomet.6b00720>. Acesso em 21 out. 2023.

GENG, H. C.; YANG, D. S.; CHEN, X. L.; WANG, L. X.; ZHOU, M.; MEI, W. Q. **Phytochemistry Letters**, v. 26, (p. 208-211). 2018.

GILA, J. D. L. G.; GUINDO, M. C. G.; NAVARRO-MARÍ, J. M.; GUTIÉRREZ-FERNÁNDEZ, J. Infección urinaria por *Corynebacterium jeikeium* y buena respuesta clínica al tratamiento con nitrofurantoína. **Revista Española de Quimioterapia**, v. 32, n.1 (p. 89-90). 2019.

GLAHN, K. P. E.; ELLIS, F. R.; HALSALL, P. J.; MÜLLER, C. R.; SNOECK, M. M. J.; URWYLER, A.; WAPPLER, F. Recognizing and managin a malignant hyperthermia crisis: guidelines from the European Malignant Hyperthermia Group. **British Journal of Anaesthesia**, v. 105, n. 4 (p. 417-420). 2010.

HANDZLIK, J.; SZYMAŃSKA, E.; CHEVALIER, J.; OTREBSKA, E.; KIEĆ-KONONOWICZ, K.; PAGÈS, J.-M.; ALIBERT, S. Amine–alkyl derivatives of hydantoin: New tool to combat resistant bacteria. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 46(12), 5807–5816. 2011.

HARRIS, Daniel C.; BERTOLUCCI, Michael D. **Symmetry and Spectroscopy**: na introdução to vibrational and electronic spectroscopy. 2 ed. New York: Oxford University Press, 1978. 550 p.

HAYASHI, Yujiro. Pot economy and one-pot synthesis. **Chemical Science**, [s.l.], v. 6, n. 2, p. 866-880, 2017. Disponível: <https://doi.org/10.1039/C5SC02913A>. Acesso em 22 out. 2023.

HERRERA, Luis A. Alfonso; LUNA, Sharon Rosete; ROMERO, Delia Hernández; VILLANUEVA, José M. Rivera; ROMERO, José L. Olivares; NAVARRO, J. Antonio Cruz; CONTRERAS, Anell Soto; CORONA, Antonino Arenaza; MORALES, David Morales; PERALTA, Raúl Colorado. Transition Metal Complexes with Tridentate Schiff Bases (O N O and O N N) Derived from Salicylaldehyde: An Analysis of Their Potential Anticancer Activity. **CHEMMEDCHEM**, [s.l.], v. 17, n. 20, p. 1-42. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/cmdc.202200367>. Acesso em 23 out. 2023.

HOUSECROFT, Catherine E.; SHARPE, Alan G. **Química Inorgânica**. 4 ed. Tradução: Edilson Clemente da Silva, Júlio Carlos Afonso, Oswaldo Esteves Barcia. Rio de Janeiro: LTC, 2013.

INABA, K.; SATO, H.; TSUDA, M.; KOBAYASHI, J. Spongiacidins A-D, New bromopyrrole alkaloids from *Hymeniacidon* sponge. **Journal of Natural Products**, v. 61, n. 5, (p. 963-995). Washington, 1998.

ISHIGURO, S.; UMEBAYASHI, Y.; KOMIYA, M. Thermodynamic and structural aspects on the solvation steric effect of lanthanide(III)—dependence on the ionic size. **Coordination Chemistry Reviews**, [s.l.], v. 226, n. 2, p. 103-111, mar. 2002. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0010-8545\(01\)00448-9](https://doi.org/10.1016/S0010-8545(01)00448-9). Acesso em 21 out. 2023.

JAWORSKA, Maria; STASICKA, Zofia. Structure and UV-Vis spectroscopy of the iron-sulfur dinuclear nitrosyl complexes $[\text{Fe}_2\text{S}_2(\text{NO})_4]^{2-}$ and $[\text{Fe}_2(\text{SR})_2(\text{NO})_4]$. **New Journal of Chemistry**, [s.l.], v. 29, n. 4, p. 604-612, fev. 2005. Disponível em: <https://doi.org/10.1039/B409519G>. Acesso em 26 nov. 2023.

KALNIK, Martin; GABKO, Peter; BELLA, Maros; KOOS, Miroslav. The Burcher-Bergs multicomponent synthesis of hydantoins – excellence in simplicity. **Molecules**, [s. l.], v. 26, n. 13, p. 1-33, jun. 2021. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1420-3049/26/13/4024>. Acesso em 29 ago. 2023.

KARTHIK, R.; KARIKALAN, N.; CHEN, S. M.; GNANAPRAKASAM, P.; KARUPPIAH, C. Voltammetric determination of the anti-cancer drug milutamide using a screen-printed carbon electrode modified with a composite prepared from a B-cyclodextrin, gold nanoparticles and graphene oxide. **Microchim Acta**, v. 184, p. 507-514. 2016.

KAVINA, M. A.; SIZOV, V. V. 1-Carbamoylhydantoin. New aspects of reactivity. **Russian Journal of Organic Chemistry**, v. 56, n. 12 (p. 2119-2131). Moscou, 2020.

Kleinpeter, E.; Klod, S.; Perjéssy, A.; Samaliková, M.; Synderlata, K.; Susteková, Z.; J. Mol. Struct. 2003, 645, 17.

KONNERT, L.; LAMATY, F.; MARTINEZ, J.; COLACINO, E. Recent advances in the synthesis of hydantoins: the state of the art of a valuable scaffold. *Chemical reviews* – American Chemical Society, v. 117, n. 23, p. 13757-13809, 2017.

KOO, Pooi-Ling; LIM, Gin-Keat. A review on analytical techniques for quantitative detection of histamine in fish products. **Microchemical Journal**, Valencia: (<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0026265X23001170?via%3Dihub>)

LAWS, Kristine; SUNTHARALINGAM Kogularamanam. The Next Generation of Anticancer Metallopharmaceuticals: Cancer Stem Cell-Active Inorganics. **CHEMBIOCHEM**, [s.l.], v. 19, n. 21, p. 2246-2253, nov. 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/cbic.201800358>. Acesso em 23 out. 2023.

LÓPEZ, Elizabeth Márquez; PAVÓN, Esmeralda Sánchez; RODRÍGUEZ, Rodolfo Peña; ROMERO, Délia Hernández; VILLANUEVA, José M. Rivera; PERALTA, Raúl Colorado; MORALES; David Morales. Metallopharmaceuticals in cancer therapy. **Tecnociencia Chihuahua**, [s.l.], v. 16, n. 3, p. 1-14, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.54167/tch.v16i3.1010>. Acesso em 23 out. 2023.

LÓPEZ, C. Avendaño; TRIGO, G. González. The chemistry of hydantoins. **Advances in Heterocyclic chemistry**, v. 38, n. 1 (p. 177-228). [S.l.], 1985.

LV, Ting; ZHANG, Cai-Yun; DONG, Lei; WU, He-Ping. Therapeutic Activity of a New Co(II) Coordination Polymer on Duodenal Ulcer by Inhibiting the Growth of *Helicobacter pylori*. **Latin American Journal of Pharmacy**, [s.l.], v. 41, n. 1, p. 75, 2022. Disponível em: http://www.latamjpharm.org/resumenes/41/1/LAJOP_41_1_1_11.pdf. Acesso em 26 out. 2023.

MALARVIZHI, Khootarasan; RAMYADEVI, Durai; HARI, B. Narayanan Vedah; SARVESWARI, Hema Bhagavathi; SOLOMON, Adline Princy; FANG, H.; LUO, R. H.; ZHENG, Y. T. Mercuric-sulphide based metallopharmaceutical formulation as an alternative therapeutic to combat viral and multidrug-resistant (MDR) bacterial infections. **Nature**, v. 13, n. 16707, p. 1-15, out. 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41598-023-43103-z>. Acesso em 23 out. 2023.

MANZANO, Carlos Marrote. **Novos complexos metálicos com derivados do ácido antranílico e cicloserina: síntese, caracterização e avaliação de suas atividades biológicas**. Orientador: Pedro Paulo Corbi. 2022. 126f. Tese (Doutorado em Ciências) – Instituto de Química, Universidade Estadual de Campinas, Campinas 2022. Disponível em: <https://repositorio.unicamp.br/acervo/detalhe/1238498>. Acesso em 26 out. 2023.

McMURRY, John. **Química Orgânica**: volume 2. 3. ed. Tradução: Robson Mendes Matos. São Paulo: Cengage Learning, 2016.

MEUSEL, Manuela; GÜTSCHOW, Michael. Recent developments in hydantoin chemistry: a review. **Organic Preparations and Procedures International: The new Journal for Organic Synthesis**, v. 36, n. 5 (p.391-443). Philadelphia, 2004.

MESSLER, Gary L.; FISCHER, Paul J.; TARR, Donald A. **Química Inorgânica**. 5 ed. Tradução: Ana Julia Perrotti-Garcia. São Paulo: Pearson Education do Brasil, 2014.

MONTEIRO, Julia L.; PIEBER, Bartholomäus; CORRÊ, Arlene G.; KAPPE, C. Oliver. Continuous synthesis of hydantoins: intensifying the Bucherer-Bergs reaction. **Thieme WebCheminars**, Stuttgart, v. 27, n. 1, p. 83-87, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1055/s-0035-1560317>. Acesso em 29 ago. 2023.

MURIEL, Alberto Aragón; MÁRQUEZ, Viviana Reyes; BUELVAS, Farrah Cañavera; UNDA, Jesús R. Parra; CABEZAS, Fernando Cuenú; CERÓN, Dorian Pólo; PERALTA, Raúl Colorado; MORENO, Galdina V. Suárez; CASTILHO, Bethsy Adriana Aguilar; MORALES, David Morales. Pincer Complexes Derived from Tridentate Schiff Bases for Their Use as Antimicrobial Metallopharmaceuticals. **Inorganics**, [s.l.], v. 10, n. 9, p. 1-65. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/inorganics10090134>. Acesso em 23 out. 2023.

NAKAMOTO, Kazuo. **Infrared and Raman Spectra of Inorganic and Coordination Compounds**: Part B: Applications in Coordination, Organometallic, and Bioinorganic Chemistry. [s.l.]: Wiley, 2008. 408 p. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/9780470405888>. Acesso em 22 out. 2023.

NASCIMENTO, Claudia. **Ressonância Magnética Nuclear**. 1 ed. São Paulo: Blucher, 2016. 120 p.

NELSON, David L.; COX, Michael M. **Princípios de bioquímica de Lehninger**. 6 ed. Tradução: Carla Dalmaz. Porto Alegre: Artmed, 2022.

Nyquist, R. A.; Fiedler, S. L.; Vib. Spectrosc. 1995, 8, 365.

O'BYLE, Noel M.; TANDERHOLT, Adam L.; LANGNER, Karol M. cclib: A library for package-independent computational chemistry algorithms. **Journal of Computational Chemistry**, [s. l.], v. 29, n. 5, p. 839-845, abr. 2008. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/jcc.20823>. Acesso em 31 ago. 2023.

OLIVEIRA, S. M.; SILVA, J. B. P.; HERNANDES, M. Z.; LIMA, M. C. A.; GALDINO, S. L.; PITTA, I. R. Estrutura, reatividade e propriedades biológicas de hidantoínas. **Química Nova**, v. 31, n. 3 (p. 614-622). 2008.

OLIVEIRA, Silvânia Maria; SILVA, João Bosco Paraíso da; HERNANDES, Marcelo Zaldini; LIMA, Maria do Carmo Alves de; GALDINO, Suely Lins; PITTA, Ivan da Rocha. **Estrutura, reatividade e propriedades biológicas de hidantoínas**

PATIL, A. D.; FREYER, A. J.; KILLMER, L.; HOFFMAN, G.; JOHNSON, R. K. Z-
Axinohydantoin and Debromo-Z-Axinohydantoin from the Sponge *Strydomella aurantium*: Inhibitors of Protein Kinase C. *Natural Product Letters*, v. 9, n. 3, (p. 201-207). Londres, 1997.

PERSSON, Ingmar; PERSSON, Per; SANDSTRÖM, Magnus; ULLSTRÖM, Ann-Sofi. Structure of Jahn–Teller distorted solvated copper(ii) ions in solution, and in solids with apparently regular octahedral coordination geometry. **Journal of Chemical Society, Dalton Transactions**, [s.l.], n. 7, p. 1256-1265, 2002. Disponível em: <https://pubs.rsc.org/en/content/articlelanding/2002/dt/b200698g/unauth>. Acesso em 27 out. 2023.

PESCITELLI, Gennaro; LÜDEKE, Steffen; CHAMAYOU, Anne-Christine; MAROLT, Marija; JUSTUS, Viktor; GÓRECKI, Marcin; ARRICO, Lorenzo; BARI, Lorenzo Di; ISLAM, Mohammad Ariful; GRUBER, Irina; ENAMULLAH, Mohammed; JANIÁK, Christoph. Broad-Range Spectral Analysis for Chiral Metal Coordination Compounds: (Chiro)optical Superspectrum of Cobalt(II) Complexes. **Inorganic Chemistry**, [s.l.], v. 57, n. 21, p. 13397-13408, out. 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1021/acs.inorgchem.8b01932>. Acesso em 26 out. 2023.

PETTIT, G. R.; HERALD, C. L.; LEET, J. E.; GUPTA, R.; SCHAUFERBERGER, D. E.; BATES, R. B.; CLEWLOW, P. J.; DOUBECK, B. L.; MANFRED, K. P.; RÜTZLER, K.; SCHIMDT, J. M.; TACKETT, L. P.; WARD, F. B.; BRUCK, M.; CAMOU, F. Antineoplastic agents. 168. Isolation and structure of axinohydantoin. *Canadian Journal of Chemistry*, v. 68, n. 8 (p. 1621-1624). Ontario, 1990.

PICKETT, Lucy W.; McLEAN, Margaret. The dissociation of hydantoin. **Journal of the American Chemistry Society**, v. 61, n. 2 (p. 423-425). [S.l.], 1939.

PRENTICE, R. N.; YOUNUS, M.; RIZWAN, S. B. A sensitive LC-MS/MS method for quantification of phenytoin and its major metabolite with application to in vivo investigations of intravenous and intranasal phenytoin delivery. **Journal of Separation Science**, v. 45, n. 14 (p. 2529-2542). 2022.

RODGERS, Glen E. **Química inorgânica descritiva, de coordenação e do estado sólido**. 3 ed. São Paulo: Cengage Learning, 2016. 618 p.
Rutkovskii, V.; Ivin, B. A.; Kirillova, V. A.; Smorygo, N. A.; Sochilin, E. G.; Zh. Obshch. Khim. 1970, 40, 1583.

SEIJAS, Luis E.; DELGADO, Gerzon E.; MORA, Asiloé J.; BAHASAS, Alí; UZCÁTEGUI, Jorge. Síntesis y caracterización de los derivados N-carbamoilo e hidantoina de la L-prolina. **Avances em Química**, Merida, v. 1, n. 6, p. 3-7, ago. 2006. Disponível em:
<http://erevistas.saber.ula.ve/index.php/avancesenquimica/article/view/6312/6132>. Acesso em 31 ago. 2023.

SHARMA, Shikha; FATIMA, Aysha; MANHAS, Farah Manzer; AGARWAL, NEHA; SHINGH, Meenakshi; MUTHU, S.; SIDDIQUI, Nazia; JAVED, Saleem. Experimental Spectroscopic, Quantum Chemical, Molecular Docking, and Molecular Dynamic Simulation Studies on Hydantoin (Monomer and Dimer). **Polycyclic Aromatic Compounds**, [s. l.], v. 43, n. 7, p. 6627-6653, set. 2022. Disponível em:
<https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/10406638.2022.2123540>. Acesso em 30 ago. 2023.

SWIETLIK, J.; DĄBROWSKA, A.; STANISŁAWIAK, U. Raczyk; NAWROCKI, J. Reactivity of natural organic matter fractions with chlorine dioxide and ozone. **Water Research**, [s. l.], v. 38, n. 3, p. 547-558, fev. 2004. Disponível em:
<https://doi.org/10.1016/j.watres.2003.10.034>. Acesso em 26 out. 2023.

SWIETLIK, J.; SIKORSKA, E. Characterization of Natural Organic Matter Fractions by High Pressure Size-Exclusion Chromatography, Specific UV Absorbance and Total Luminescence Spectroscopy. **Polish Journal of Environmental Studies**, [s. l.],

v. 15, n. 1, p. 145-153, 2005. Disponível em: <http://www.pjoes.com/pdf-87855-21714?filename=Characterization%20of.pdf>. Acesso em 26 out. 2023.

TANIMOTO, Márcia Kiyoko. A reatividade da fluoroquinolona ciprofloxacina com o metal de transição rutênio. 2009. Dissertação: Mestrado em Ciências Farmacêuticas, Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, Ribeirão Preto, São Paulo. 2009. 82 f.

THIRUKOVELA, N. S.; NUKALA, S. K.; SIRASSU, N.; MANCHAL, R.; GUNDEPAKA, P.; PAIDAKULA, S. Design and synthesis of some novel aromatic amide derivatives of nilutamide as in vitro anticancer agents. **ChemistrySelect**, v. 5, n. 39 (p. 12317-123190). 2020.

TOMA, Enrique Eise. **Química de coordenação, organometálica e catálise**. São Paulo: Blucher, 2013. 338 p.

TONG, M. L.; CHEN, X. M. Synthesis of coordination compounds and coordination polymers. In: XU, Ruren; XU, Yan. **Modern Inorganic Synthetic Chemistry**. 2 ed. [s.l.]: Elsevier, 2017. 785 p. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/book/9780444635914/modern-inorganic-synthetic-chemistry#book-description>. Acesso em 22 out. 2023.

VAN DER AA, Frank; WINDHORST, Albert; VUGTS, Danielle. Bucherer-Bers multicomponente reaction with [^{11}C]CO₂, a facile and divergent synthesis of ^{11}C -labelled hydantoins. **Nuclear Medicine and Biology**, v. 108-109, n. 1, p. S75, 2022. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0969-8051\(22\)00183-4](https://doi.org/10.1016/S0969-8051(22)00183-4). Acesso em 29 ago. 2023.

VATANNAVAZ, Leila; SOBOUNCHEI, Seyyed Javad; SEDGHI, Asieh; KARAMIAN, Roya; FARIDA, Seyed Hamed Moazzami; RAHMANI, Nosrat. Synthesis, characterization, theoretical study and biological activity studies of the mercury (II) complexes of 5-methyl-5-(4-nitrophenyl)-hydantoin. **Journal of the Chinese Chemical Society**, v. 68, n. 11, p. 2140-2150, nov. 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/jccs.202100135>. Acesso em 22 out. 2023.

WANG, Gang; WANG, Yotao; WANG, Lei; HAN, Leiqiang; HOU, Xuben; FU, Huansheng; FANG, Hao. Design, synthesis and preliminary bioactivity studies of imidazolidine-2,4-dione derivatives as Bcl-2 inhibitors. **Bioinorganic and Medicinal Chemistry**, [s. l.], v. 23, n. 23, p. 7359-7365, dez. 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2015.10.023>. Acesso em 29 ago. 2023.

WANG, Yulin; ARAUD, Elbashir; SHISLER, Joanna L.; NGUYEN, Thanh H. Influence of algal organic matter on MS2 bacteriophage inactivation by ultraviolet irradiation at 220 nm and 254 nm. **Chemosphere**, [s.l.], v. 214, p. 195-202, jan. 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2018.09.065>. Acesso em 26 out. 2023.

WELLER, Mark; OVERTON, Tina; ROURKE, Jonathan; ARMSTRONG, Fraser. **Química Inorgânica**. 6 ed. Porto Alegre: Bookman, 2017. 866 p.

ZIEF, Morris; EDSALL, John T. Studies in the physical chemistry of amino acids, peptides, and related substances. IX. The dissociation constants of some amino acids derivatives. **Journal of the American Chemistry Society**, v. 59, n. 11 (p. 2245-2248). [S.l.], 1937.

ANEXOS

ANEXO 1 – Estimativa das propriedades do *salhid* (ChemDraw 8.0)

*** Physical Property Report Generated By CS ChemProp ***

Estimation of logarithm of Partition Coefficient [n-Octanol/Water] Log(p)

Log(p).....: 0.51

St..deviation.: 0.47

by Crippen's fragmentation: J.Chem.Inf.Comput.Sci.,27,21(1987).

Log(p).....: 0.91

St..deviation.: 0.49

by Viswanadhan's fragmentation: J.Chem.Inf.Comput.Sci.,29,163(1989).

Estimation using Broto's fragmentation method

Log(p).....: 0.66

St..deviation.: 1.18

by Broto's method: Eur.J.Med.Chem.- Chim.Theor.,19,71(1984).

Estimation of Molar Refractivity

MR.....: 56.33 [cm.cm.cm/mol]

St..deviation.: 1.27

by Crippen's fragmentation: J.Chem.Inf.Comput.Sci.,27,21(1987).

MR.....: 55.80 [cm.cm.cm/mol]

St..deviation.: 0.77

by Viswanadhan's fragmentation: J.Chem.Inf.Comput.Sci.,29,163(1989).

Estimation of the Boiling and Freezing points.

Normal Boiling Point [p=1atm]: 768.02 [K]

Standard Error: 20.400 [K]

Joback fragmentation method modified by S.E. Stein

Normal Boiling Point [p=1atm]: 835.77 [K]

Standard Error: Error was not estimated.

Joback fragmentation method

Estimation of the Critical properties.

Critical Temperature: 987.07 [K]

Standard Error: Error was not estimated.

Joback fragmentation method

Critical Pressure: 45.902 [bar]

Standard Error: Error was not estimated.

Joback fragmentation method

Estimation of the Thermodynamics properties

Heat of Formation [T=298.15K, p=1atm]: -53.520 [kJ/mol]

Standard Error: Error was not estimated.

Joback fragmentation method

ANEXO 2 – Estimativa das propriedades do *pirhid* (ChemDraw 8.0)

*** Physical Property Report Generated By CS ChemProp ***

Estimation of logarithm of Partition Coefficient [n-Octanol/Water] Log(p)

Log(p).....: -0.45
 St..deviation.: 0.47
 by Crippen's fragmentation: J.Chem.Inf.Comput.Sci.,27,21(1987).

Log(p).....: -0.08
 St..deviation.: 0.49
 by Viswanadhan's fragmentation: J.Chem.Inf.Comput.Sci.,29,163(1989).

Estimation using Broto's fragmentation method

Log(p).....: 0.13
 St..deviation.: 1.20
 by Broto's method: Eur.J.Med.Chem.- Chim.Theor.,19,71(1984).

Estimation of Molar Refractivity

MR.....: 56.12 [cm.cm.cm/mol]
 St..deviation.: 1.27
 by Crippen's fragmentation: J.Chem.Inf.Comput.Sci.,27,21(1987).

MR.....: 55.39 [cm.cm.cm/mol]
 St..deviation.: 0.77
 by Viswanadhan's fragmentation: J.Chem.Inf.Comput.Sci.,29,163(1989).

Estimation of the Boiling and Freezing points.

Normal Boiling Point [p=1atm]: 747.06 [K]
 Standard Error: 20.400 [K]
 Joback fragmentation method modified by S.E. Stein

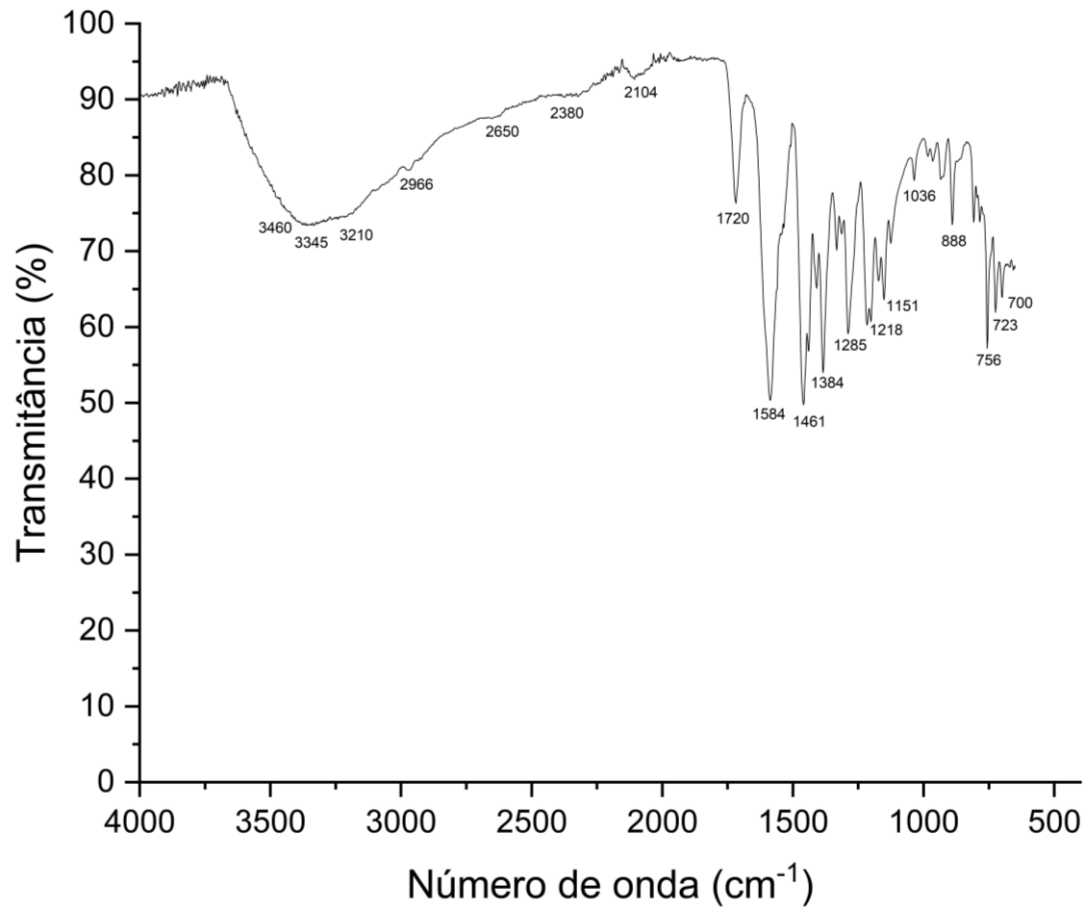
Normal Boiling Point [p=1atm]: 808.73 [K]
 Standard Error: Error was not estimated.
 Joback fragmentation method

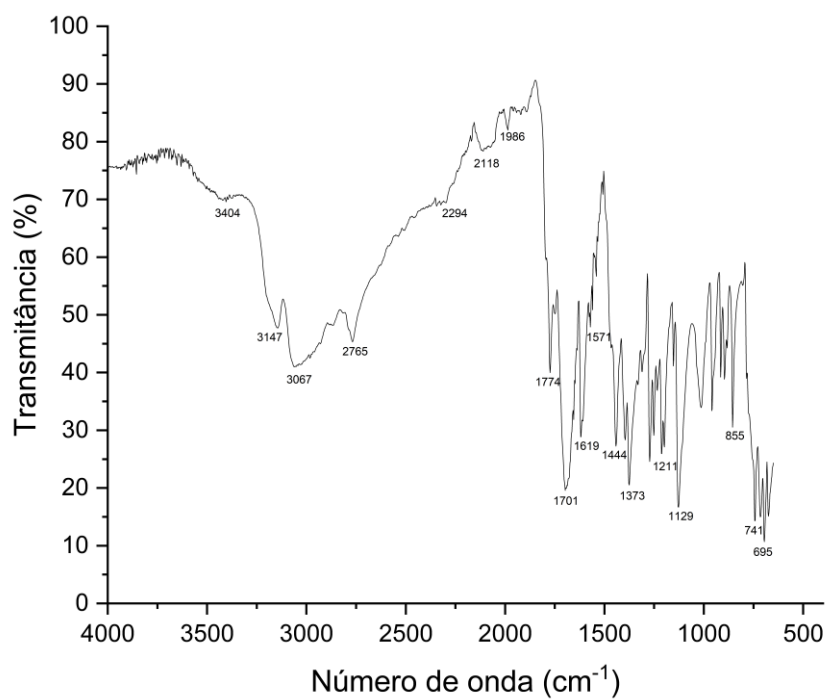
Estimation of the Critical properties.

Critical Temperature: 968.77 [K]
 Standard Error: Error was not estimated.
 Joback fragmentation method
 Critical Pressure: 38.151 [bar]
 Standard Error: Error was not estimated.
 Joback fragmentation method

Estimation of the Thermodynamics properties

Heat of Formation [T=298.15K, p=1atm]: 146.79 [kJ/mol]
 Standard Error: Error was not estimated.
 Joback fragmentation method

ANEXO 3 – Espectro de infravermelho do complexo Cu(II)-*salhid*

ANEXO 4 – Espectro de infravermelho do complexo Co(II)-salhid

ANEXO 5 – Espectro de infravermelho do complexo Fe(III)-*salhid*