



FURG

Dissertação

**SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO E AVALIAÇÃO DE PROPRIEDADES
FOTOFÍSICAS, BIOLÓGICAS E MAGNÉTICAS DE COMPOSTOS
HIDROXÂMICOS E DE UM COMPLEXO DE FERRO(III)**

Samantha Oliveira Monteiro

PPGQTA

Rio Grande, RS - Brasil

**SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO E AVALIAÇÃO DE PROPRIEDADES FOTOFÍSICAS,
BIOLÓGICAS E MAGNÉTICAS DE COMPOSTOS HIDROXÂMICOS E DE UM
COMPLEXO DE FERRO(III)**

por

SAMANTHA OLIVEIRA MONTEIRO

Dissertação apresentado ao Programa de Pós-Graduação em Química Tecnológica e Ambiental da Universidade Federal do Rio Grande (RS), como requisito parcial para obtenção do título de MESTRE EM QUÍMICA.

PPGQTA

Rio Grande, RS - Brasil

2018

“Este trabalho é dedicado as pessoas mais importantes e as que mais amo nessa vida, a minha mãe e ao meu irmão, por estarem sempre ao meu lado, e ao meu orientador Juliano Vicenti, por acreditar na minha capacidade.”

AGRADECIMENTOS

Primeiramente gostaria de agradecer ao meu orientador, Prof. Juliano Vicenti, por ter acreditado em mim, por ter aceitado a orientar e ajudar a realizar esse trabalho, no qual eu nunca imaginaria o quão bom seria. Obrigada pelos puxões de orelhas, pois sem eles eu não sei o que seria de mim. Graças a essas puxadinhas de orelhas, meu mestrado se tornou menos difícil e doloroso. Tu, prof. Juliano, é um exemplo de orientador, no qual muitos gostariam de ter, sempre pensando e fazendo o melhor para os seus alunos e eu me sinto honrada em ser tua aluna. Muito obrigada, por tudo.

A minha co-orientadora Profa. Cristiana Dora, na qual foi a principal incentivadora para dar continuidade a minha formação acadêmica. Obrigada por ter me ajudado a dar os primeiros passos nesse meio e por ter me mostrado o quão maravilhosa é a pesquisa. Levarei sempre comigo todo o conhecimento que me foi dado e também todos os momentos que passei no Lab NANO. Estes eu guardo lá no fundinho do meu coração, com todo amor e carinho. Muito obrigada, Kiki.

A minha família, que é o meu tudo. A minha mãe, que é a pessoa mais carinhosa que existe nesse mundo, que nunca me deixou faltar amor e que me fez ser a pessoa que sou. Obrigada por sempre acreditar em mim e por aturar minhas grosserias e momentos de mau humor. Às vezes sou delicada igual coice de mula, mas sabes que TE AMO MUITO. Agradeço ao meu irmão, por ser o melhor irmão que uma pessoa poderia ter, por ser meu amigo, meu protetor e por estar sempre ao meu lado. E também ao meu padrasto, que não mede esforços para me ajudar e agradar, obrigada por ter me adotado como filha e por ser esse pai carinhoso e maravilhoso que tu és. Família, amo muito vocês!

As amigas que a química me deu: Bruna, Carol e Val. Gurias, obrigada pela parceria, amizade, pelas quintanejas e por todos os momentos bons que vocês me proporcionam. Com certeza, uma das melhores coisas que a FURG me deu foi vocês. Um agradecimento em especial para a Bruna, que me acolheu quando cheguei no lab, mesmo não gostando muito da

minha “cara”, mas, como já te confessei, também não gostava muito da tua (hahaha). Obrigada por estar sempre disposta a me ajudar e a ouvir meus dramas e reclamações. Falando nisso, nunca imaginei que encontraria uma pessoa mais dramática do que eu, mas me surpreendi.

Aos meus amigos e colegas de salinha de estudo. Obrigada pela companhia, pelo apoio, pelas conversas e, principalmente, pelo chimarrão que aquecia nossos dias de estudos. E também agradeço aos amigos que não frequentavam muito essa sala, né Marinalva?? Obrigada por tudo, minha amiga.

Aos professores, Vanessa Gervini e Aline Joana dos Santos, por aceitarem compor minha banca examinadora.

Aos professores e todas as pessoas que contribuíram com a minha formação e também na execução desse trabalho.

“Nas grandes batalhas da vida, o primeiro passo para a vitória é o desejo de vencer.”

-Mahatma Gandhi-

SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS.....	viii
LISTA DE ESQUEMAS	xi
LISTA DE TABELAS	xii
LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS.....	xiii
RESUMO.....	xiv
ABSTRACT	xv
1. INTRODUÇÃO	1
2. REFERENCIAL TEÓRICO	6
2.1. Ácidos hidroxâmicos, sideróforos e complexos metálicos com ligantes hidroxamatos.....	6
2.2. Propriedades biológicas dos ácidos hidroxâmicos e seus complexos metálicos	13
2.3. Interações moleculares.....	15
2.4. Teoria do funcional da densidade (DFT)	19
2.4.1. Otimização da geometria	20
2.4.2. Orbitais Moleculares de Fronteira.....	21
2.5. Propriedades Magnéticas dos materiais.....	23
2.6. Espectroscopia Mössbauer	27
3. MATERIAIS E MÉTODOS	32
3.1. Reagentes e solventes utilizados.....	32
3.2. Sínteses dos compostos.....	33
3.2.1. Síntese do composto 4-(hidroxycarbamoil)benzoato de metila (C ₉ H ₉ NO ₄) (1) e do composto [K ₇ (C ₉ H ₈ NO ₄)] (2)	33
3.2.2. Síntese do complexo [Fe(C ₉ H ₈ NO ₄) ₃] (3)	34

3.3. Caracterização, aplicação biológica e estudo de modelagem molecular dos compostos sintetizados	35
3.3.1. Análise elementar	36
3.3.2. Análise cristalográfica e morfológica	36
3.3.3. Análise de espectroscopia na região do infravermelho e espectroscopia Raman	36
3.3.4. Análise de espectroscopia na região do ultravioleta-visível	37
3.3.5. Análise de espectroscopia Mössbauer	37
3.3.6. Análise magnética	38
3.3.7. Análise termogravimétrica	38
3.3.8. Avaliação da atividade biológica	38
3.3.9. Estudo modelagem molecular através de métodos computacionais	39
4. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS	40
4.1. Espectroscopia vibracional	41
4.2. Caracterização do estado de oxidação e ambiente de coordenação	46
4.3. Análise termogravimétrica	51
4.4. Análise cristalográfica e morfológica	52
4.5. Otimização de geometria e análise de orbitais moleculares	56
4.6. Atividade biológica e <i>docking</i> molecular	69
5. CONSIDERAÇÕES FINAIS	62
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	64

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1.** Estrutura do sideróforo do tipo ferricromo coordenado ao ferro(III)2
- Figura 2.** Esboço de docking molecular. (A) Estrutura tridimensional do ligante; (B) Estrutura tridimensional da enzima (C) Ligante ancorado no sítio ativo da enzima; (D) Identificação da conformação de ligação mais provável e das interações intermoleculares correspondentes.....4
- Figura 3.** Conformação ceto-Z de um ácido hidroxâmico geral.....9
- Figura 4.** Estrutura molecular do complexo trinuclear $[\text{Na}\{\text{Fe}(4\text{-PyMHA})_3\}_2](\text{OH})\cdot 19\text{H}_2\text{O}$. Os átomos de hidrogênio foram omitidos para melhor entendimento. Códigos de simetria: (A): -x, -y, -z; (B): y, z, x; (C): z, x, y; (D): -y, -z, -x; (E): -z, -x, -y. Via de captação de ferro em bactérias Gram-negativas.....11
- Figura 5.** Estruturas dos complexos dinucleares de Rutênio(III): a) $[\{\text{Ru}(\text{H}_2\text{edta})\}_2(1\text{-}1,4\text{-bha})]$, b) $[\{\text{Ru}(\text{H}_2\text{edta})\}_2(1\text{-}1,3\text{-bha})]$ e c) $[\{\text{Ru}(\text{H}_2\text{edta})\}_2(1\text{-}2,6\text{-pyha})]$, onde bhaH₂ = ácido benzohidroxâmico, pyha = ácido piridinhidroxâmico.....12
- Figura 6.** Estruturas esquemáticas do sítio ativo da urease: (a) nativa, e inibida por (b) ácido acetohidroxâmico.14
- Figura 7.** a) estrutura do SAHA (Vorinostat); b) mecanismo de interação do SAHA com o sítio ativo de zinco(II) de histonas desacetilases.15
- Figura 8.** Estrutura geral do inibidor de HDAC (a) ácido hidroxâmico suberoilânilida e (b) composto 10117
- Figura 9.** Docking molecular ; (A) Mapa de conformação e interação de HDAC-8 com SAHA (destacado em amarelo) e composto 101 (destacado em verde); (B) ampliação das interações no sítio ativo; (C) rotação de B.18
- Figura 10.** Orbitais Moleculares de fronteira, e suas energias, de HL1 (forma ceto-Z e ceto-E) e ZnL1 (Forma enol e ceto) por Adiguzel e colaboradores (2017).....22

Figura 11. Ordenamento de materiais magnéticos	25
Figura 12. Magnetização de um sistema ferromagnético em função da temperatura	26
Figura 13. Dependência da temperatura do momento magnético efetivo μ no complexo $[\text{Na}\{\text{Fe}(\text{4-PyMHA})_3\}_2](\text{OH})\cdot 19\text{H}_2\text{O}$, onde os pontos verdes e pretos são as medidas em 2000 e 5000 Oe, respectivamente	27
Figura 14. Sobreposição das linhas espectrais de emissão, E0 (F), e absorção, E0 (A), do núcleo e da amostra, respectivamente	28
Figura 15. Espectro de Mössbauer resultante nas formas de (a) singlete, deslocamento isomérico e (b) dubleto, desdobramento quadrupolar e (c) sexteto, desdobramento hiperfino	30
Figura 16. Tabela periódica Mössbauer, onde os núcleos em claro são ativos na espectroscopia Mössbauer.	31
Figura 17. Estrutura do composto (2) obtido	40
Figura 18. Espectros na região do infravermelho para os compostos (1), (2) e (3).	41
Figura 19. Estrutura do composto (3), onde a coordenação bidentada através dos átomos de oxigênio da porção do ácido hidroxâmico é destacada em vermelho.	43
Figura 20. Espectros de Raman para os compostos (1), (2) e (3).....	44
Figura 21. Espectro de Mössbauer para o composto (3).....	47
Figura 22. Variação das propriedades magnéticas do composto (3) em função da temperatura	48
Figura 23. Espectros agrupados de ultravioleta-visível dos compostos (1), (2) e (3)	49
Figura 24. Diagrama Tanabe-Sugano para configuração d^5	50
Figura 25. Termograma registrado para o composto (3).....	51
Figura 26. Difratoograma obtido para os compostos (1), (2) e (3)	52
Figura 27. Imagem de microscopia eletrônica o composto (1)	53

Figura 28. Espectro de EDS registrado para o isômero ceto do composto (1) e a área de MET selecionada para obtenção dos dados com ampliação de 1000x.....	53
Figura 29. Gráfico obtido após o refinamento de Rietveld para o composto (1)	55
Figura 30. Unidade assimétrica do isômero ceto destacando a fração do ácido hidroxâmico	55
Figura 31. Geometrias otimizadas para o isômero ceto, isômero enol e composto (3)	57
Figura 32. Orbitais moleculares de fronteira para os isômeros ceto e enol do composto (1) e suas energias	57
Figura 33. Orbitais moleculares de fronteira para os compostos (3) alfa e beta e suas energias	58
Figura 34. Docking molecular para o isômero ceto do composto (1)	61
Figura 35. Conjunto completo de orbitais moleculares de fronteira calculados para os isômeros <i>ceto</i> e <i>enol</i> do composto (1)	82
Figura 36. Conjunto completo de orbitais moleculares de fronteira alfa e beta calculados para o composto (3)	83

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1. Esquema geral da síntese de ácidos hidroxâmicos.	1
Esquema 2. Sítios para possíveis interações de ligação de hidrogênio, onde A = ligação de hidrogênio receptora e D = ligação de hidrogênio doador e M = metal.	3
Esquema 3. Estruturas de ácidos hidroxâmicos (1), hidroxamatos (2) e hidroximatos (3) com representações do isomerismo <i>cis-trans</i> (1a, 1b), tautomerismo ceto-enol (1b, 1c) e ressonância (2a, 2b; 3a, 3b).	8
Esquema 4. Rotas de síntese do composto (1).....	34
Esquema 5. Síntese reacional do composto (3).....	35

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Valores de estiramentos obtidos experimentalmente nos espectros de infravermelho, para os compostos (1), (2) e (3). Os valores de estiramentos encontrados na literatura estão dispostos entre parênteses.....	43
Tabela 2. Valores de estiramentos obtidos experimentalmente nos espectros de Raman, para para os compostos (1), (2) e (3). Os valores de estiramentos encontrados na literatura estão dispostos entre parêntese.	46
Tabela 3. Dados obtidos do espectro de Mössbauer.....	47
Tabela 4. Dados cristalográficos e de refinamento de Rietveld para o composto (1).....	56
Tabela 5. Resultado dos testes de sensibilidade realizados com <i>Mycobacterium tuberculosis</i> H37Rv.....	60
Tabela 6. Coordenadas atômicas do refinamento de Rietveld do composto (1).	77
Tabela 7. Dados finais da geometria otimizada para o composto (1) (isômero ceto).	78
Tabela 8. Dados finais da geometria otimizada para o composto (1) (isômero enol)..	79
Tabela 9. Dados finais da geometria otimizada para o composto (3).....	80

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

ADL, aproximação de densidade local.

AGG, aproximação de gradiente generalizado.

DFT, teoria do funcional da densidade, do inglês *Density Functional Theory*.

DRX, difração de raios-X em pó.

EDS, espectrometria de energia dispersiva, do inglês *Energy Dispersive Spectroscopy*.

HDAC, histonas desacetilases, do inglês *Histone deacetylases*.

HL¹, ácido 2-fenilbenzimidazol-N-aceto-hidroxâmico.

HL², ácido 2-fenilbenzimidazol-N-butano-hidroxâmico.

HOMO, orbital molecular de mais alta energia ocupado, do inglês *Highest Occupied Molecular Orbital*.

LUMO, orbital molecular de mais baixa energia desocupado, do inglês *Lowest Unoccupied Molecular Orbital*.

MIC, concentração mínima inibitória, do inglês *Minimum inhibitory concentration*.

OMF, orbitais moleculares de fronteira.

PM7, método semi-empírico parametrizado modelo 7

REMA, ensaio de microestimulação de Resazurina, do inglês *Resazurin microstimulation assay*.

SAHA, ácido hidroxâmico suberoilânilda, do inglês *Suberoylanilide Hydroxamic Acid*.

SQUID, dispositivo supercondutor de interferência quântica do inglês *Superconducting Quantum Interference Device*.

TGA, análise termogravimétrica, do inglês *Thermogravimetric analysis*.

UV-Vis, ultravioleta visível.

ZBG, grupo de ligação de zinco, do inglês *Zinc binding group*.

RESUMO

Título: SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO E AVALIAÇÃO DE PROPRIEDADES FOTOFÍSICAS, BIOLÓGICAS E MAGNÉTICAS DE COMPOSTOS HIDROXÂMICOS E DE UM COMPLEXO DE FERRO(III)

Autor: Samantha Oliveira Monteiro

Orientador: Prof. Dr. Juliano Rosa de Menezes Vicenti

O presente trabalho consiste na síntese e caracterização de dois compostos hidroxâmicos, 4-(hidroxycarbamoil)benzoato de metila ($C_9H_9NO_4$) **(1)** e o composto $[K(C_9H_8NO_4)]$ **(2)**, e um complexo octaédrico de ferro(III), $[Fe(C_9H_8NO_4)_3] \cdot H_2O$ **(3)**, além de estudos referentes às suas propriedades fotofísicas, biológicas e magnéticas. As análises de infravermelho e Raman confirmaram a obtenção dos compostos hidroxâmicos pelo aparecimento das bandas de absorção características, como N-H e C=O. O espectro de ultravioleta-visível para **(2)** sugere transições eletrônicas de transferência de carga envolvendo os orbitais HOMO de um ânion hidroxamato e LUMO de um ânion vizinho próximo. O espectro de Mössbauer revelou que **(3)** apresenta um estado de oxidação +3 e uma geometria octaédrica e, através da análise de magnetismo, verificou-se que o hidroxamato atua como ligante de campo fraco e que **(3)** apresenta spin alto. As análises de DRX em pó revelaram um sistema cristalino monoclinico e grupo espacial $P2_1$, para o composto **(1)**, onde a estrutura do cristal é composta por duas moléculas de ácidos hidroxâmicos relacionadas por um eixo 2_1 paralelo a b . Além disso, mostraram que a porção do grupo hidroxâmico adota uma forma *cis* devido às interações intermolecular de hidrogênio. Estudos computacionais reforçaram este resultado e também mostraram que os orbitais HOMO e LUMO encontram-se sobre os grupos hidroxamato e anel benzeno, respectivamente. Estudos quanto à atividade biológica revelaram que **(1)**, **(2)** e **(3)** foram ativos contra *M. tuberculosis*, levando a estudos de docking molecular. Este mostrou que as frações do ácido hidroxâmico e do éster são ancoradas no sítio ativo da urease através de interações de ligação de hidrogênio, inibindo a atividade da enzima.

Palavras chaves: hidroxamato, complexo de ferro(III), estudo computacional, espectroscopia, cristalografia.

ABSTRACT

Title: SYNTHESIS AND CHARACTERIZATION OF AN IRON (III) COMPLEX WITH HYDROXAMATE BINDING AND PHOTOPHYSICAL, BIOLOGICAL AND MAGNETIC PROPERTIES

Author: Samantha Oliveira Monteiro

Advisor: Prof. Juliano Rosa de Menezes Vicenti, Ph.D.

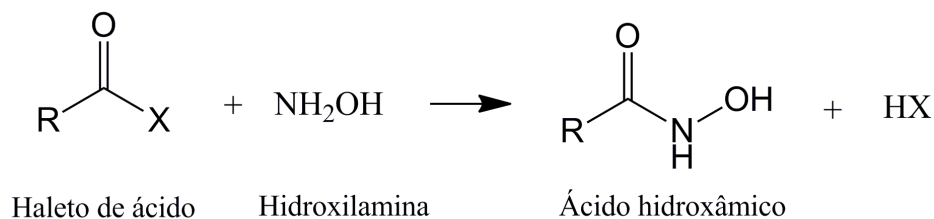
The present work consists of the synthesis and characterization of two hydroxamic compounds, methyl 4-(hydroxycarbonyl)benzoate ($C_9H_9NO_4$) (**1**) and compound $K[C_9H_8NO_4]$ (**2**), and an octahedral complex of iron (III), $Fe_2(C_9H_8NO_4)_3$ (**3**), besides studies referring to its photophysical, biological and magnetic properties. The infrared and RAMAN analyzes confirmed the obtaining of the hydroxamic compounds by the appearance of characteristic absorption bands, such as N-H and C = O. The ultraviolet-visible spectrum for (**2**) suggests electron transfer transitions involving the HOMO orbitals of a hydroxamate anion and LUMO from a nearby neighbor anion. The Mössbauer spectrum revealed that (**3**) has a +3 oxidation state and an octahedral geometry and, through magnetism analysis, it was found that the hydroxamate acts as a weak field binder and (**3**) has a high spin. XRD analyzes revealed a monoclinic crystalline system and spatial group $P2_1$ for compound (**1**), where the crystal structure is composed of two molecules of hydroxamic acids related by an axis 2_1 parallel to b . In addition, they showed that the portion of the hydroxyl group adopts a *cis*-form due to the intermolecular hydrogen interactions. In addition, they showed that the portion of the hydroxyl group adopts a *cis*-form due to the hydrogen bonding interactions. Computational studies reinforced this result and also showed that the HOMO and LUMO orbitals are on the hydroxamate and benzene ring groups, respectively. Studies on biological activity revealed that (**1**), (**2**) and (**3**) were active against *M. tuberculosis*, leading to molecular docking studies. This showed that the hydroxamic acid and ester fractions are anchored at the active site of the urease through hydrogen bonding interactions, inhibiting the activity of the enzyme.

Keywords: hydroxamate, iron complex (III), computational study, molecular orbitals, spectroscopy, crystallography.

1. INTRODUÇÃO

Os ácidos hidroxâmicos são compostos resultantes, tipicamente, da reação entre uma hidroxilamina e um grupo acilo ativado, este podendo ser um éster, haleto de acila ou amida (**Esquema 1**). Estes compostos desempenham importantes papéis na biologia e na medicina e tem sido fonte de muito interesse devido ao fato de apresentarem uma grande variedade de atividades biológicas. Estas estão relacionadas com a capacidade em formar complexos estáveis com íons metálicos, principalmente com metais de transição e, em especial, com íons ferro(III) (CODD, 2008; MARMION *et al*, 2004; UGWU *et al*, 2014).

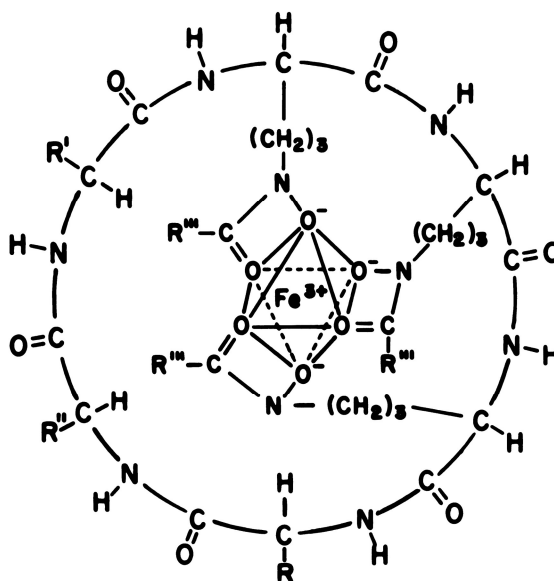
Esquema 1 – Esquema geral da síntese de ácidos hidroxâmicos, onde R = aril ou alquil e X = Cl⁻, Br⁻ ou I⁻.



Fonte: adaptado de MARMION *et al.*, 2004.

Devido à capacidade quelante dos ácidos hidroxâmicos, capacidade esta que é relacionada com as suas formas tautoméricas (ceto/enol) e seus isômeros (*cis/trans* ou *Z/E*), estes compostos são bastante utilizados como sideróforos, no qual tem como função captar o ferro do meio ambiente e fazer com que esteja disponível para a célula microbiana, através do complexo Sideróforo-Ferro. Os sideróforos coordenam através dos átomos de oxigênios, sendo a geometria mais comum a forma octaédrica, onde os seis átomos doadores são dispostos em torno do centro metálico de ferro(III) (MARMION *et al*, 2004; NEILANDS, 1995; WANDERSMAN, DELEPELAIRE, 2004). A **Figura 1** mostra uma estrutura geral do sideróforo tipo ferricromo.

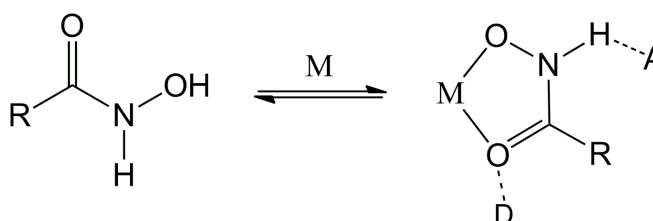
Figura 1 – Estrutura do sideróforo do tipo ferricromo coordenado ao ferro(III), onde $R = R' = R'' = H$ e $R''' = CH_3$.



Fonte: NEILANDS, 1995.

A porção hidroxamato apresenta diversos locais para interações de ligação de hidrogênio com as estruturas de enzimas (**Esquema 2**), se tornando, assim, potentes e seletivos inibidores enzimáticos de uma série de enzimas, como, por exemplo, peroxidases, hidrolases, ureases, lipoxigenases, histona-desacetilases, cicloxigenases e peptídeos deformilases. Com isso, são utilizados no desenvolvimento de agentes terapêuticos contra uma série de doenças como, por exemplo, câncer, tuberculose, HIV e Alzheimer (CODD, 2008; MARMION *et al.*, 2004; UGWU *et al.*, 2014).

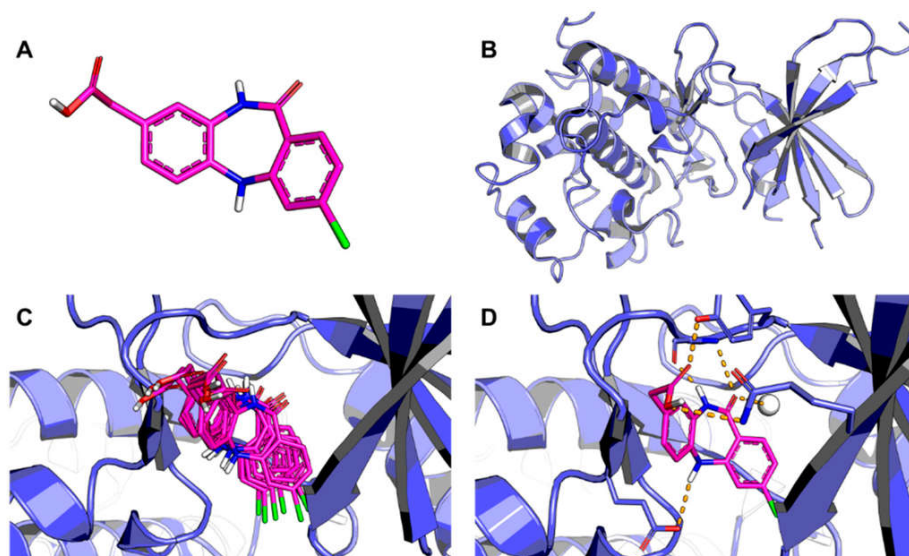
Esquema 2 – Sítios para possíveis interações de ligação de hidrogênio, onde A = ligação de hidrogênio receptora e D = ligação de hidrogênio doador e M = metal.



Fonte: Adaptado de MARMION *et al.*, 2004.

Os estudos conformacionais e de interações moleculares são de grande importância para o desenvolvimento de novos compostos bioativos, pois estes podem ser o principal determinante da ação biológica ou farmacológica destes compostos. A utilização tanto de métodos experimentais quanto de métodos computacionais tem sido fundamental, nos dias de hoje, para estudos de novos compostos bioativos. Existem métodos, como o *docking* molecular, que possibilitam estimar a energia livre de ligação do ligante-receptor como também permitem prever as conformações adotadas pelos ligantes nos sítios ativos das macromoléculas. A **Figura 2** mostra um esboço de *docking* molecular feito por Ferreira *et al.* (2015). Outro método bastante utilizado é o método baseado nas densidades eletrônicas dos sistemas, o qual permite o desenvolvimento de estratégias computacionais para obter informações quanto às energias, estruturas e propriedades destes sistemas (HASSANZADEH *et al.*, 2016; FERREIRA *et al.*, 2015; ORIO *et al.*, 2009; GEERLINGS *et al.*, 2003).

Figura 2 – Esboço de docking molecular. (A) Estrutura do ligante; (B) Estrutura da enzima (C) Ligante ancorado no sítio ativo da enzima; (D) Identificação da conformação de ligação mais provável e das interações intermoleculares correspondentes.



Fonte: FERREIRA *et al.*, 2015.

Visto a grande gama de aplicações e propriedades biológicas e físico-químicas dos ácidos hidroxâmicos, é de grande importância o desenvolvimento de compostos hidroxamatos que exibam propriedades e/ou características interessantes no estado sólido e em solução e que também possam ser empregados como novos agentes antimicrobianos tanto para linhagens sensíveis como resistentes de microrganismos patogênicos. Dessa maneira, este trabalho propõe caracterizar e investigar propriedades biológicas e físico-químicas associadas a um complexo octaédrico de ferro(III) com ligante hidroxamato.

OBJETIVOS

Tendo em vista a versatilidade dos ácidos hidroxâmicos em apresentar diversas propriedades biológicas e físico-químicas, o presente trabalho tem como objetivo geral sintetizar dois compostos hidroxâmicos e um complexo de ferro(III), bem como investigar novas propriedades em solução e no estado sólido.

Objetivos específicos:

- Caracterizar os compostos sintetizados através das técnicas de espectroscopia de infravermelho, espectroscopia Raman, espectroscopia de UV-Vis e análise elementar CHN. Como também caracterizar o complexo de ferro(III) através de espectroscopia Mössbauer.
- Caracterizar a morfologia e a estrutura do ácido hidroxâmico através das técnicas de microscopia eletrônica de varredura, espectroscopia de energia dispersiva e difração de raios-x em pó.
- Empregar métodos computacionais a modelos moleculares para otimização da geometria e cálculo dos orbitais moleculares para os compostos hidroxâmicos e complexo de ferro(III), Além do estudo de *docking* para o ácido hidroxâmico utilizando modelo de urease *H. Pylori*.
- Realizar testes de sensibilidade dos compostos sintetizados com *Mycobacterium tuberculosis* (cepa H37Rv).
- Determinar para os compostos biologicamente ativos a concentração mínima inibitória.
- Investigar as propriedades térmicas e magnéticas do complexo de ferro(III) empregando-se as técnicas de termogravimetria e magnetometria SQUID, respectivamente.

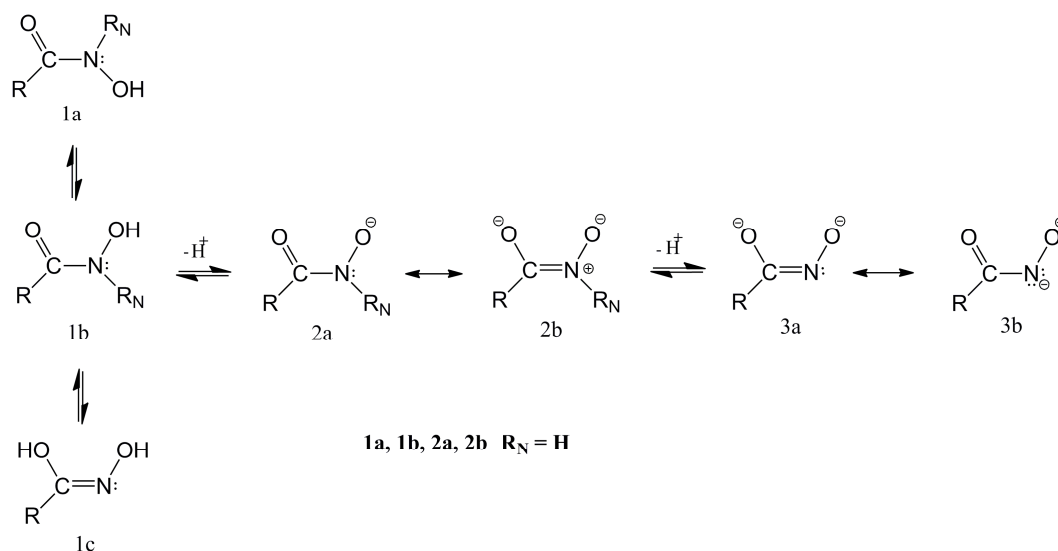
2. REFERENCIAL TEÓRICO

Nesta sessão será apresentada uma revisão da literatura sobre os ácidos hidroxâmicos, sideróforos e complexos metálicos com ligantes hidroxamatos, as propriedades biológicas desses compostos, estudo de interações moleculares e teoria do funcional da densidade (DFT). Além disso, ainda será apresentada uma breve revisão teórica sobre as propriedades magnéticas de compostos sólidos e espectroscopia Mössbauer.

2.1. Ácidos hidroxâmicos, sideróforos e complexos metálicos com ligantes hidroxamatos

Ácidos hidroxâmicos constituem um grupo de espécies químicas caracterizadas pela estrutura geral RCO-NH-OH , sendo R um substituinte alquila ou arila. Estes compostos são utilizados como ligantes na química de coordenação, sendo o principal modo de coordenação a forma quelante bidentada através dos átomos de oxigênio. Nesses casos, o ligante pode se apresentar de duas formas (**Esquema 3**): ânion hidroxamato, através da perda de um próton do ácido hidroxâmico, ou ânion hidroximato, pela perda de um segundo próton do ácido hidroxâmico. Eles ainda podem apresentar isomeria *cis/trans* ou *Z/E*, resultante da livre rotação da ligação C-N, tautomerismo, onde o tautômero ceto é predominante em condições ácidas e o tautômero enol é mais estável em meio alcalino. A capacidade quelante dos ácidos hidroxâmicos possui relação com essas estruturas (CODD, 2008; MARNION *et al.*, 2004).

Esquema 3 - Estruturas de ácidos hidroxâmicos (**1**), hidroxamatos (**2**) e hidroximatos (**3**) com representações do isomerismo *cis-trans* (**1b**, **1a**), tautomerismo ceto-enol (**1b**, **1c**) e ressonância (**2a**, **2b**; **3a**, **3b**).

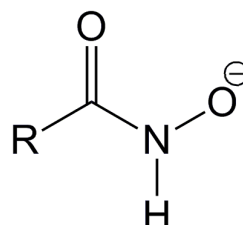


Fonte: adaptado de CODD, 2008.

Cálculos teóricos indicam que a estrutura ceto-Z é mais estável do que as estruturas ceto-E, enol-Z e enol-E, dependendo do meio (GARCÍA *et al.*, 2005; KAKKAR *et al.*, 2003; SAŁDYKA, MIELKE, 2003). Em 2005, Garcia e colaboradores realizaram estudos experimentais e teóricos quanto à estrutura e desprotonação do ácido benzohidroxâmico em solvente na fase gasosa, em acetona e em água. Os resultados indicaram que o composto apresenta estrutura ceto, em ambos os meios, e que a conformação Z é favorecida na fase gasosa e água, enquanto que em acetona a conformação que se faz dominante é a E. Em 1998, Wu e Ho estudaram a interconversão de cinco tautômeros isoméricos de ácido formohidroxâmico e a estrutura mais estável apresentou conformação ceto-Z (**Figura 3**). Senent e colaboradores também verificaram uma conformação estável ceto-Z para o ácido acetohidroxâmico através de investigações teóricas e experimentais dos isômeros e seus processos de desprotonação. Em 1996, Brown e seu grupo de pesquisa investigaram o comportamento conformacional Z/E de uma série de ácidos mono e dihidroxâmicos em estado sólido e em solução. Verificaram que a

conformação Z é predominante em dimetilsulfóxido e que em clorofórmio pode ocorrer ambas as conformações, Z e E.

Figura 3 – Conformação ceto-Z de um ácido hidroxâmico geral, onde R = H.



Fonte: Adaptado de WU, HO, 1998.

Os ácidos hidroxâmicos são conhecidos desde 1869, a partir da descoberta do ácido oxalohidroxâmico por Lossen. No entanto, o impulso nos estudos referentes às suas aplicações biológicas, como também às sínteses e estruturas dos ácidos hidroxâmicos e seus complexos metálicos foi adquirido após o ano de 1980. Um dos primeiros papéis biológicos desses compostos foi associado a sua utilização como sideróforos, uma classe de agentes sequestrantes de ferro de baixa massa molecular (MARNION *et al*, 2004).

Sideróforos são compostos com peso molecular entre 500-1500 Da que possuem uma alta afinidade por ferro(III). Estes compostos são produzidos por bactérias, fungos e plantas gramíneas que crescem sob baixas condições de ferro (HIDER, KONG, 2010). Este é essencial para o crescimento de quase todos os microorganismos vivos, devido as suas propriedades químicas: catalisador em processos enzimáticos, metabolismo do oxigênio, transferência de elétrons e sínteses de DNA e RNA. Os sideróforos têm como função retirar o ferro do ambiente e fazer com que este esteja disponível para as células microbianas uma vez que, devido à baixa solubilidade do ferro(III), ele não é biologicamente disponível em todos os ambientes. Desta forma, os microorganismos desenvolveram estratégias para a captação de ferro como, por exemplo, a produção de sideróforos (AHMED, HOLMSTRÖM, 2014; WANDERSMAN, DELEPELAIRE, 2004). Estes são divididos em três famílias principais, que dependem do grupo funcional característico: hidroxamatos, que são produzidos pelas bactérias ferrioxamina B e

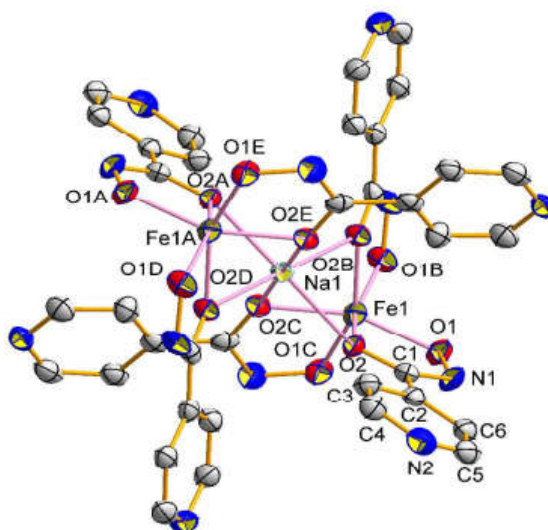
fungos ferricromo, catecolatos, produzidos pelas bactérias enterobactina e os carboxilatos, produzidos por rizobactinas. Ainda existem os sideróforos bacterianos que apresentam uma mistura destes principais grupos (AHMED, HOLMSTRÖM, 2014).

Os microrganismos fazem uso de diferentes sistemas de transporte de ferro nos quais são mediados por sideróforos. Estes sistemas, para bactérias, variam entre as gram-positivas e gram-negativas. As bactérias Gram-negativas possuem receptores de membrana externa que reconhecem os complexos de ferro(III)-sideróforo na superfície celular, no qual é formado devido a alta afinidade entre o sideróforo e o ferro. Após, o complexo ferro(III)-sideróforo passa pela membrana através de um sistema dependente de energia, é liberado para o espaço periplasmático e então liga-se a uma proteína periplasmática ligante de ferro, a qual irá conduzir o complexo para um transportador localizado na membrana interna. Este transfere o complexo para o citoplasma em um processo dependente de energia. No citoplasma, devido às condições de redução, o ferro(III) é reduzido à ferro(II) e é liberado, uma vez que a maioria dos complexos sideróforos apresentam baixas constantes de ligação. O ferro(II) que foi liberado pode permanecer na sua forma livre, pode ser utilizado para a síntese de novas enzimas, ou ainda ser armazenado na forma de ferritina. Já em bactérias gram-positivas, os receptores de membrana externa se fazem ausentes, visto que essas bactérias não possuem membrana externa. Neste caso, as proteínas ligantes de ferro, na qual irão ligar-se ao complexo ferro(III)-sideróforo, estão ancoradas à membrana celular devido à falta de um espaço periplasmático. Após, o complexo é transferido para o citoplasma, através de transportadores dependentes de energia, da mesma forma que em bactérias gram-negativas (ZETH, 2012; AHMED, HOLMSTRÖM, 2014).

O ferro é essencial para os seres humanos, porém, em excesso se torna prejudicial à saúde. O elemento é absorvido no intestino delgado e acumula-se no fígado, no pâncreas e também em alguns locais do cérebro, prejudicando as funções vitais (HIDER, KONG, 2010; ALTÉS *et al.*, 2015). Este excesso de ferro acumulado pode ser removido por meio de quelantes, como a Desferroxamina (Desferal), um quelante hexadentado de ferro eficaz e muito utilizado em tratamentos de sobrecarga de ferro (MOBARRA *et al.*, 2016). Esta sobre carga de ferro pode ser adquirida ou genética e é causadora de diversas doenças como, por exemplo, Alzheimer, câncer de fígado, hepatite, cirrose hepática, distúrbios de tireóide e disfunções cardíacas (MOBARRA *et al.*, 2016).

Desde a descoberta dos sideróforos, a química dos complexos hidroxamatos tem sido bastante estudada. Os ácidos hidroxâmicos podem formar quelatos com diversos íons metálicos, especialmente íons ferro(III), e também podem atuar como ligantes em ponte entre os centros metálicos (MARMION *et al.*, 2004). Goleya e colaboradores (2012), relataram a obtenção de um complexo tris-(hidroxamato) de ferro(III) através da reação de cloreto de ferro(III) com ácido isonicotinilhidroxâmico (4-PyMHA) na presença de hidróxido de sódio em solução aquosa. Os autores verificaram, através da análise de difração de raios X de monocristal, que a estrutura molecular do complexo contém cátions complexos trinucleares $[\text{Na}\{\text{Fe}(\text{4-PyMHA})_3\}_2]^{+5}$ que consistem em dois tris-(hidroxamato) mononucleares de ferro(III), onde três átomos de oxigênio de amida de um fragmento são orientados para três átomos de oxigênio de amida de outro fragmento (**Figura 4**).

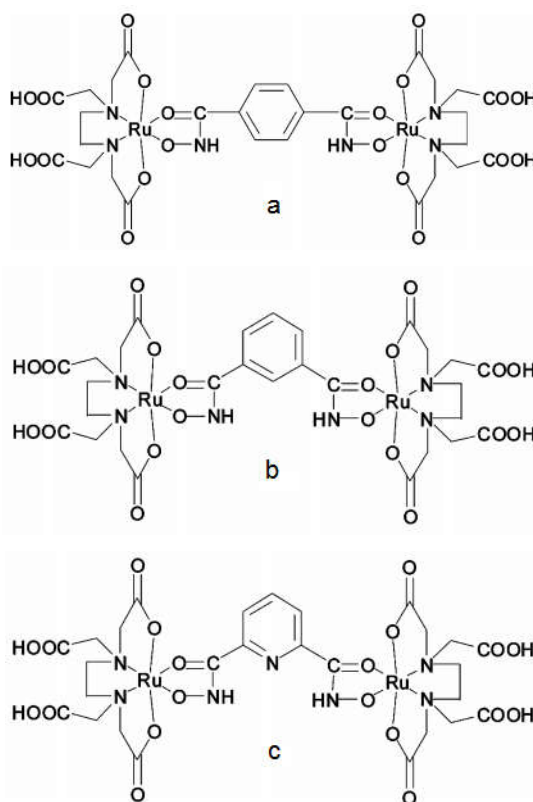
Figura 4 – Estrutura molecular do complexo trinuclear $[\text{Na}\{\text{Fe}(\text{4-PyMHA})_3\}_2](\text{OH})\cdot 19\text{H}_2\text{O}$. Os átomos de hidrogênio foram omitidos para melhor entendimento. Códigos de simetria: (A): $-x, -y, -z$; (B): y, z, x ; (C): z, x, y ; (D): $-y, -z, -x$; (E): $-z, -x, -y$.



Fonte: GOLENYA *et al.*, 2012.

A literatura relata diversos complexos de ferro(III) com ligantes hidroxamatos, porém há pouco relato sobre complexos com ligantes hidroxamatos dissubstituído. Complexos com estes tipos de ligantes foram relatados por Griffith e colaboradores (2007). Os autores sintetizaram e caracterizaram complexos de Rutênio(III) com ligantes dihidroxamatos em ponte através das reações dos ácidos dihidroxâmicos 1,3-bhaH₂, 1,4-bhaH₂ e 2,6-pyhaH₂ (bhaH₂ = ácido benzohidroxâmico, pyha = ácido piridinhidroxâmico) com K[Ru(Hedta)Cl] e verificaram que os ligantes se coordenavam ao centro metálico, em forma de ponte, através dos dois átomos de oxigênio da porção hidroxamato, resultando na formação de complexos dinuclear Rutênio(III)-dihidroxamato (**Figura 5**).

Figura 5 – Estruturas dos complexos dinucleares de Rutênio(III): a) [$\{\text{Ru}(\text{H}_2\text{edta})\}_2(\text{l-1,4-bha})$], b) [$\{\text{Ru}(\text{H}_2\text{edta})\}_2(\text{l-1,3-bha})$] e c) [$\{\text{Ru}(\text{H}_2\text{edta})\}_2(\text{l-2,6-pyha})$], onde bhaH₂ = ácido benzohidroxâmico, pyha = ácido piridinhidroxâmico.



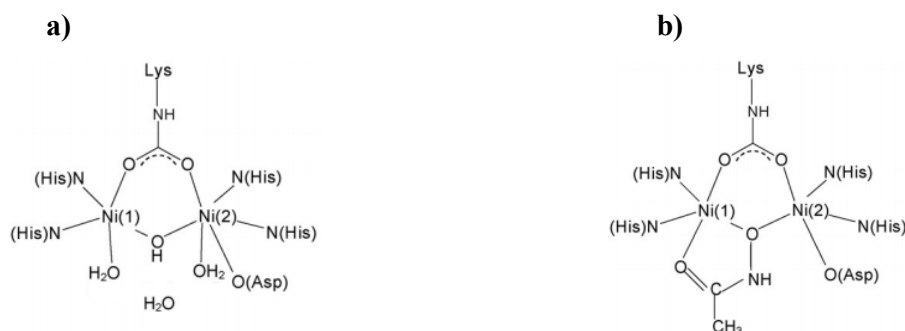
Fonte: adaptado de Griffith *et al.*, 2007.

2.2. Propriedades biológicas dos ácidos hidroxâmicos e seus complexos metálicos

Os ácidos hidroxâmicos representam um amplo espectro de compostos biologicamente ativos com propriedades anticancerígenas, hipotensivas, antituberculose, entre outras. Esses compostos podem atuar como inibidores potentes e seletivos de um grande número de enzimas como, por exemplo, metaloproteinases de matriz, peroxidases, hidrolases, histonas desacetilases e uréases. Seu efeito inibitório se dá através da forte interação do grupo hidroxamato com o íon metálico no centro ativo da enzima, interrompendo a atividade da enzima. Com isso, os compostos hidroxamatos são utilizados na concepção de agentes terapêuticos contra diversas doenças, tais como câncer, doenças cardiovasculares, HIV, Alzheimer, malária, doenças alérgicas entre outras (MURI *et al.*, 2003; MARMION *et al.*, 2004; UGWU *et al.*, 2014; ADIGUZEL *et al.*, 2017).

Os ácidos hidroxâmicos são potentes e inibidores específicos da atividade da uréase (MURI *et al.*, 2003). Estas são enzimas que catalisam a hidrólise da uréia em amônia e carbamato, o qual se decompõe e forma dióxido de carbono e uma segunda molécula de amônia. Esta hidrólise faz com que haja um aumento de pH, um efeito secundário negativo da ação da urease para a saúde humana e animal (KRAJEWSKA, 2009; KRAJEWSKA, *et al.*, 2001; MURI *et al.*, 2003). A atividade excessiva da urease está envolvida com uma série de doenças, tais como encefalopatia hepática, coma hepático, infecções no trato urinário, câncer, entre outras. A urease apresenta dois íons de níquel(II) no seu sítio ativo, onde estes são ligados entre si por uma lisina cabamitada, através dos seus átomos de oxigênio, e por um íon hidróxido. Um dos íons de níquel(II) está ligado a duas histidinas, através dos átomos de nitrogênio, e por uma molécula de água terminal. Já o outro íon metálico, além das duas histidinas e da molécula de água, também está ligado a um ácido aspártico, através do átomo de oxigênio (**Figura 6a**). Atividade da urease pode ser inibida pelo ácido acetohidroxâmico, onde este desloca todas as moléculas de água do sítio ativo e, então a ligação em ponte dos íons de níquel(II) é proporcionada pelo oxigênio da hidroxila da porção do ácido, como está representado na **Figura 6b**, ainda observa-se uma ligação do átomo de oxigênio do grupo carbonila a um dos íons de níquel(II) (KRAJEWSKA, 2009).

Figura 6 - Estruturas esquemáticas do sítio ativo da urease: **(a)** nativa, e inibida por **(b)** ácido acetohidroxâmico.

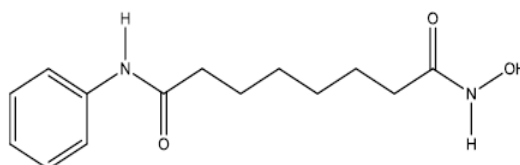


Fonte: Adaptado de KRAJEWSKA, 2009.

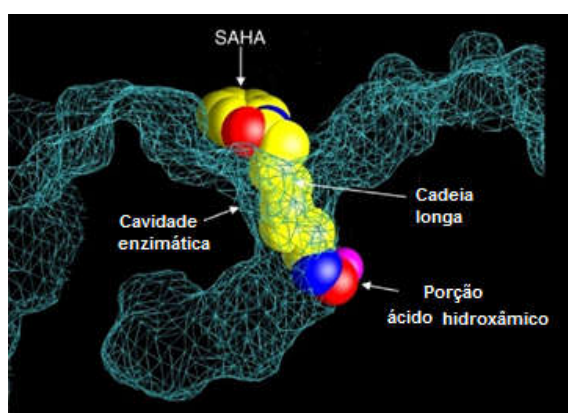
Os compostos hidroxamatos inibem outras enzimas como, por exemplo, as histona-desacetilases (HDAC) (KELLY, 2003; LEONIDOVA, 2016; RICHON, 2006). Elas possuem um sítio ativo de zinco e apresentam a função de catalisar a remoção de grupos acetil de resíduos de lisina de proteínas celulares. O ácido hidroxâmico suberoilânilida (SAHA), conhecido comercialmente como Vorinostat (**Figura 7a**), é uma molécula linear de baixo peso molecular que possui a capacidade de inibir a atividade dessas enzimas, induzindo assim a acumulação de histonas acetiladas. A porção do ácido hidroxâmico da molécula liga-se ao íon zinco(II), inibindo a atividade da enzima, enquanto que o resto da molécula fica ao longo da superfície da proteína, como é mostrado na **Figura 7b** (RICHON, 2006; KWAK *et al.*, 2015). O excesso de HDAC está relacionado com doenças como o câncer. O inibidor dessas enzimas, SAHA, bloqueia a proliferação de células cancerígenas *in vitro* como também *in vivo* com pouca ou ainda nenhuma toxicidade para células sadias (KELLY, 2003; RICHON, 2006). Em 2015, Kwak e colaboradores avaliaram a atividade antitumoral de SAHA incorporado em nanopartículas contra células humanas de colangiocarcinoma. Verificou-se que o volume do tumor diminuiu significativamente com o tratamento envolvendo ácido hidroxâmico incorporado nas nanopartículas (KELLY, 2003; KWAK *et al.*, 2015).

Figura 7 – a) estrutura do SAHA (Vorinostat); **b)** mecanismo de interação do SAHA com o sítio ativo de zinco(II) de histonas desacetilases.

a)



b)



Fonte: Adaptado de RICHON, 2006.

2.3. Interações moleculares

O estudo das interações moleculares dos ácidos hidroxâmicos é de grande importância para entender o papel do meio na estabilidade conformacional desses compostos. Diversos estudos têm sido realizados relacionando as características desses compostos com suas estruturas. Saldyka e Mielke (2003) estudaram as características espectrais do ácido formohidroxâmico e seus isótopos análogos e verificaram que o ácido formohidroxâmico apresenta o tautômero ceto-Z como sendo o mais estável na fase gasosa. No entanto, estudos mostram que, em solução, pode haver um equilíbrio entre tautômeros. Isso é devido aos ácidos hidroxâmicos apresentarem em sua estrutura três átomos com pares de elétrons isolados, os quais

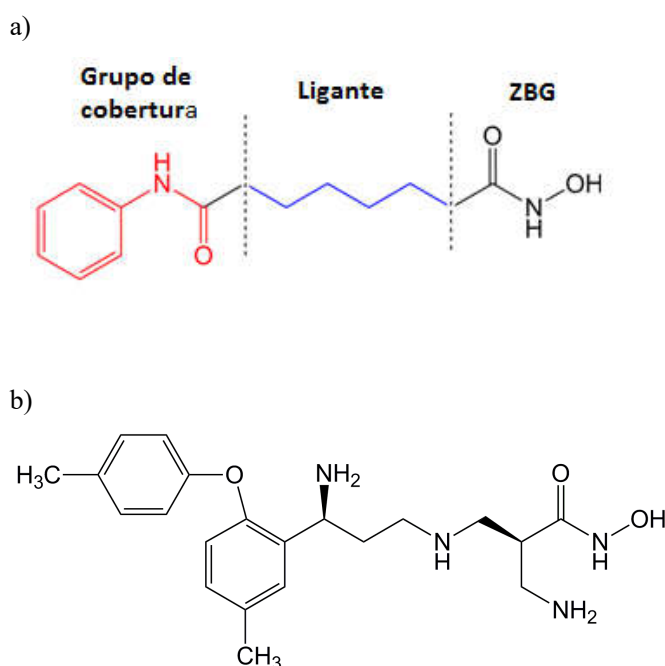
proporcionam uma capacidade de formar ligações de hidrogênio tanto intermoleculares como também intramoleculares. Desta forma, o tautomerismo em solução se faz dependente do solvente, sendo o estudo de interação de ligação de hidrogênio com água o de maior importância visto que a água é o solvente mais utilizado e é também abundante em sistemas biológicos (SAŁDYKA, MIELKE, 2003, SAŁDYKA, MIELKE, 2002, KAUR, KOHLI, 2008). Em 2008, Kaur e Kohli estudaram as interações intra e intermoleculares de ligação de hidrogênio envolvendo a molécula de ácido formohidroxâmico em diferentes formas isoméricas. Este estudo indicou que as interações de ligação de hidrogênio estavam presentes apenas no isômero ceto-Z. Ainda verificaram que os componentes responsáveis pelas ligações de hidrogênio tanto intra como intermolecular são as interações eletrostáticas e a estabilização da transferência de cargas. As interações de ligações de hidrogênio são responsáveis pela variação na reatividade das moléculas, onde a sua presença no local ativo de reações enzimáticas tem sido sugerida como a razão responsável pelo aumento da taxa de reação (KAUR, KOHLI, 2008).

O reconhecimento do sítio ativo, a conformação dos ligantes e a sua estabilidade na cavidade do local de ligação, têm estimulado o uso de métodos computacionais. Estes métodos são bastante utilizados pela pesquisa farmacêutica para o estudo de sistemas biológicos e químicos (HASSANZADEH *et al.*, 2016). Estratégias computacionais e experimentais têm sido associadas e se tornam de grande importância na identificação e desenvolvimento de novos compostos promissores. O docking molecular é um método computacional que prevê, com precisão, as conformações dos ligantes adotadas nos locais de ligação de alvos macromoleculares, como também estima a energia livre de ligação ligante-receptor, avaliando fenômenos críticos envolvidos no processo de reconhecimento intermolecular (FERREIRA *et al.*, 2015).

Zang e colaboradores (2014) realizaram diversos estudos, incluindo docking molecular, para o desenvolvimento de novos inibidores de HDAC. Estes inibidores possuem em sua estrutura um grupo de cobertura, que interage com um local de ligação periférico adjacente ao íon de zinco(II), um grupo hidroxamato de ligação de zinco (ZBG), que coordena o íon de zinco (II) catalítico dentro do local ativo, e um grupo ligante, que se liga a resíduos hidrofóbicos e posiciona o grupo hidroxamato para interações no sítio ativo (**Figura 8a**). Os autores substituíram esses grupos por outras porções e avaliaram as novas moléculas quanto à

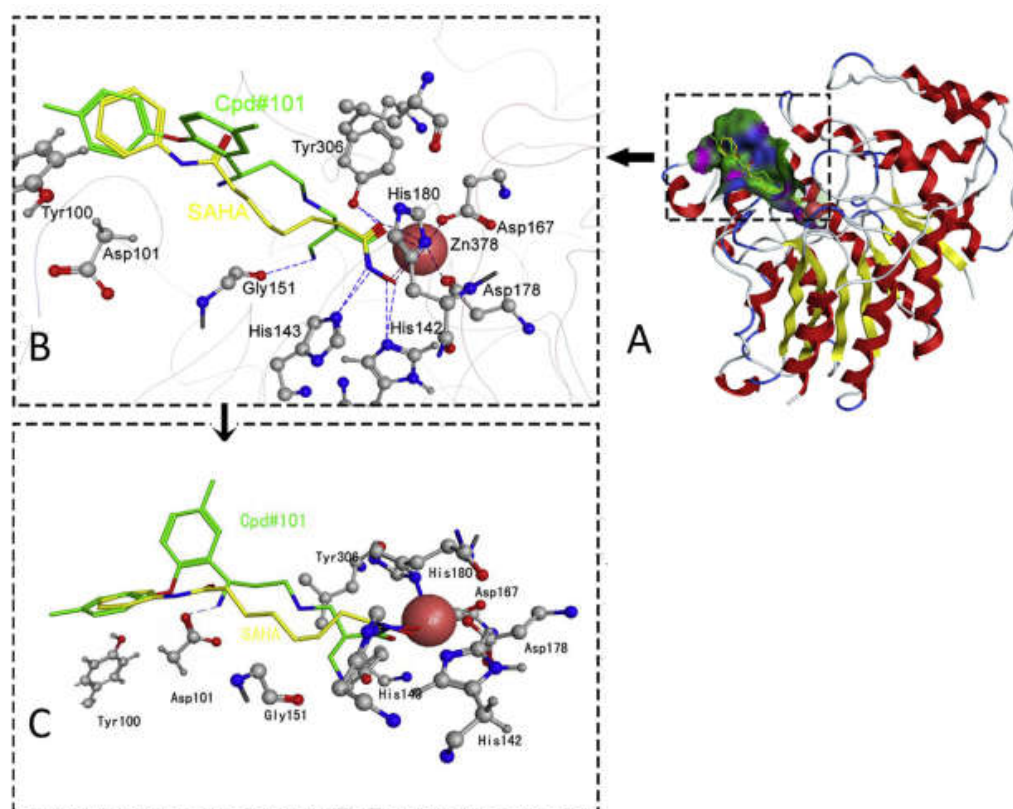
ancoragem molecular e outras propriedades, e selecionaram as moléculas que apresentaram melhores resultados quando comparadas com SAHA. Uma dessas foi o composto 101 (**Figura 8b**), no qual ainda foi estudado por outros métodos para avaliar a estabilidade da ligação com a enzima HDAC. Os resultados de docking molecular indicaram que o composto 101 possui uma melhor interação com o sítio ativo da enzima do que o SAHA uma vez que o oxigênio da hidroxila do grupo hidroxamato e o oxigênio da carbonila estão mais próximos do centro metálico do que no SAHA. Os resultados também mostraram que ambos os grupamentos, hidroxamato e o grupo tampão, formaram interações de ligação de hidrogênio com resíduos de aminoácidos (**Figura 9**). Também o grupo tampão e o grupo de ligação do composto 101, direcionaram a porção hidroxamato para o interior da cavidade no sítio ativo para coordenar ao íon de zinco(II), desempenhando um importante papel na estabilidade do complexo (ZANG *et al.*, 2014).

Figura 8 – Estrutura geral do inibidor de HDAC (a) ácido hidroxâmico suberoilânilida e (b) composto 101.



Fonte: Adaptado de ZANG, *et al.*, 2014.

Figura 9 – Docking molecular ; (A) Mapa de conformação e interação de HDAC-8 com SAHA (destacado em amarelo) e composto 101 (destacado em verde); (B) ampliação das interações no sítio ativo; (C) rotação de B.



Fonte: ZANG *et al.*, 2014

Em 2016, Hassanzadeh e colaboradores, através da metodologia de docking como também simulações de dinâmica molecular e cálculo de energia livre de ligação, investigaram e compararam interações de uma nova série de híbridos, que foram feitas através da associação da colchicina e SAHA como inibidor da proteína globular tubulina e de HDAC, respectivamente. Os resultados indicaram diferentes modos de interações e potências de inibição dos inibidores estudados tanto para HDAC8 quanto para HDAC1. Os resultados da simulação de dinâmica molecular revelaram a estabilidade e a seletividade favorável dos inibidores estudados formando ligações de hidrogênio fortes e interações hidrofóbicas com os principais resíduos de

aminoácidos do sítio ativo. As energias livres de ligação de HDAC8 mostraram maior afinidade de ligação a HDAC8 em comparação com HDAC1 (HASSANZADEH *et al.*, 2016).

2.4. Teoria do funcional da densidade (DFT)

A química quântica tem como principal objetivo prever as propriedades moleculares como também explicar a natureza das ligações químicas. A teoria do funcional da densidade (DFT) é baseada na mecânica quântica e descreve os estados eletrônicos de átomos e moléculas em termos da densidade eletrônica tridimensional do sistema (CRAMER, TRUHLAR, 2009). Essa teoria permite o desenvolvimento de estratégias computacionais para a obtenção de informações quanto à energia, estrutura, mecanismos de reação e propriedades de átomos e moléculas através da densidade eletrônica (GEERLINGS *et al.*, 2003; ORIO *et al.*, 2009). Os elétrons das ligações são descritos pela equação de Schrödinger onde três fatores são levados em consideração: 1) a energia vinculada aos níveis energéticos do oscilador harmônico, 2) o operador Hamiltoniano e 3) a função de onda. Os estudos de DFT complementam as análises experimentais e são bastante utilizados em aplicações relacionadas a sistemas biológicos (NEESE, 2009).

A DFT foi criada nos anos 60 e é baseada em dois teoremas fundamentais, comprovados por Kohn e Hohenberg, e uma derivação de um conjunto de equações de Kohn e Sham. O primeiro teorema de Kohn e Hohenberg diz que: a densidade eletrônica do estado fundamental determina exclusivamente todas as propriedades, incluindo a energia e a função de onda, do estado fundamental de um sistema eletrônico. Isso significa que a equação de Schrödinger pode ser resolvida ao encontrar a densidade eletrônica. Com isso, a DFT substitui a função de onda, que é dependente de três variáveis espaciais para cada um dos N elétrons, pela densidade eletrônica, que é uma função de apenas três variáveis. Já o segundo teorema diz que: a energia de uma distribuição de elétrons pode ser descrita como um funcional da densidade de elétrons, e este funcional é um mínimo para a densidade do estado fundamental (SHOLL, STECKEL, 2009). Quanto a Kohn e Sham, estes demonstraram que a densidade eletrônica que minimiza o funcional de energia pode ser expressa de forma a envolver a resolução de um conjunto de equações em que cada equação envolve somente um único elétron. Porém, para resolver essas equações é preciso conhecer a função de correlação de troca, a qual é o único termo

desconhecido de tal sistema. Isso pode ser feito através de aproximações que possibilitam o cálculo de propriedades moleculares com grande precisão, como por exemplo, aproximação de densidade local (ALD), aproximação de gradiente generalizado (AGG) e funcionais híbridos, onde o mais utilizado para tratamento de moléculas contendo metais de transição é o funcional B3LYP (ORIO *et al.*, 2009; SHOLL, STECKEL, 2009).

2.4.1. Otimização da geometria

A otimização da geometria utiliza técnica de gradiente analítico que visa minimizar a energia potencial do sistema, e é o primeiro procedimento a ser realizado em análises de DFT. É uma etapa essencial, visto que para se obter cálculos quânticos confiáveis, é necessária uma geometria molecular precisa (BÜHL, KABREDE, 2006; PULAY, FOGARASI, 1991). Os métodos de otimização são baseados numa idéia simples de aproximação quadrática local à superfície, chamada técnica de Newton-Raphson, onde estes métodos são capazes de prever a disposição tridimensional dos átomos em um sistema (PULAY, FOGARASI, 1991). A eficiência da otimização é dependente de três fatores, sendo eles: o algoritmo de otimização, a qualidade da aproximação quadrática e as coordenadas utilizadas para descrever o sistema (ECKERT *et al.*, 1997; PULAY, FOGARASI, 1991).

Os algoritmos de otimização são baseados em coordenadas como, cartesianas, coordenadas internas naturais, redundantes ou deslocalizadas. As coordenadas cartesianas são as mais simples, porém só funcionam bem se houver boas aproximações quadráticas. As coordenadas internas são mais eficientes do que as cartesianas, elas são construídas a partir de estiramentos de ligação e combinações lineares de ângulo de ligação e ângulo de torção. A escolha adequada das coordenadas é essencial para se aumentar a robustez da otimização da geometria (REVELES, J. U., KÖSTER, A. M. 2004, ECKERT *et al.*, 1997).

Os funcionais AGG dependem da densidade eletrônica e do gradiente, e proporcionam boas geometrias e realizam otimizações rápidas. No entanto, para determinados sistemas estes funcionais não são precisos. Esta precisão pode ser alcançada com a utilização de funcionais híbridos como, por exemplo, B3LYP, que contém um termo de troca de Becker (B), um termo de

correlação de Lee, Yang e Par (LYP), e ainda apresenta três parâmetros empíricos (3). Além da sua precisão, o B3LYP é rápido o suficiente para poder tratar modelos moleculares grandes, com algumas centenas de átomos. Com isso, ele é o funcional mais utilizado para análises de complexos metálicos (ORIO *et al.*, 2009; NEESE, 2009; NEESE, 2006; SIEGBAHN, 2006).

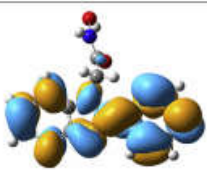
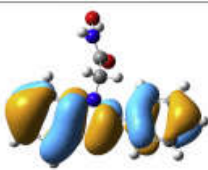
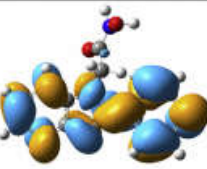
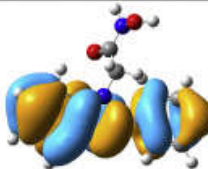

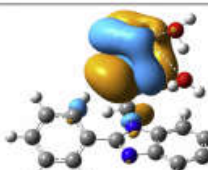
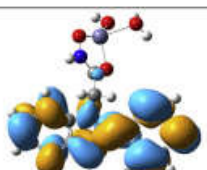
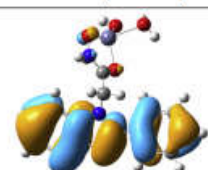
2.4.2. Orbitais Moleculares de Fronteira

A reatividade na química está relacionada aos mecanismos de reação, permitindo com que as reações químicas sejam melhores entendidas e com isso possam facilitar os procedimentos de síntese para a obtenção de novos compostos. Os orbitais moleculares de fronteira (OMF) são aqueles onde as reações químicas verdadeiramente acontecem, sendo eles o orbital de mais alta energia ocupado (HOMO) e o orbital de mais baixa energia desocupado (LUMO) (BULAT *et al.*, 2004). A interpretação destes é de extrema importância e surgiu em 1952 quando Fukui e colaboradores estudavam sobre a reatividade de compostos aromáticos, na qual descobriram que a densidade eletrônica no HOMO era relevante para a reatividade desses compostos (FUKUI *et al.*, 1952). Dentro da teoria dos OMF de Fukui, a interpretação da reatividade química se dá através da análise dos gap de energia entre os orbitais, onde uma molécula com pequeno gap é mais polarizável e, desta forma, é associada a uma alta reatividade química e baixa estabilidade cinética. Com isso, as energias do HOMO e do LUMO são relacionadas ao potencial de ionização e à afinidade eletrônica, respectivamente (EL-NAHASS, 2011).

Diversos estudos são realizados aplicando DFT para cálculos de orbitais moleculares de fronteira, ordem de ligação, momento dipolo, energia conformacional, transições eletrônicas entre outros. Adiguzel e colaboradores (2017) investigaram as formas ceto/enol, E/Z e hidromaxato/hidroximato de dois ácidos hidroxâmicos (ácido 2-fenilbenzimidazol-N-acetohidroxâmico (HL¹) e ácido 2-fenilbenzimidazol-N-butano-hidroxâmico (HL²)) e seus complexos metálicos de níquel(II), cobre(II), zinco(II) e cádmio(II). Eles utilizaram DFT para calcular os OMF e verificaram que as densidades eletrônicas nos HOMO e LUMO estavam localizadas nos anéis benzênicos para todas as formas de HL¹ e também para a forma ceto de ZnL¹, enquanto que para a forma enol de ZnL¹, as densidades eletrônicas estavam localizadas no centro metálico

(**Figura 10**). Os autores também calcularam os valores de energia entre os orbitais e verificaram um pequeno intervalo de energia para a forma enol de ZnL^1 a qual poderia ser associada a uma alta reatividade química, baixa estabilidade cinética, refletindo uma forte interação eletrônica de transferência de carga. Com isso, concluíram que os ligantes preferiam, principalmente, a forma enol nos complexos (ADIGUZEL, *et al.*, 2017).

Figura 10 - Orbitais Moleculares de fronteira, e suas energias, de HL^1 (forma ceto-Z e ceto-E) e ZnL^1 (Forma enol e ceto), onde as energias são dadas em Hartree.

Compostos	LUMO	HOMO	Gap HOMO-LUMO
HL^1 (Ceto-Z)	 LUMO (-0.07022)	 HOMO (-0.20715)	0.13693
HL^1 (Ceto-E)	 LUMO (-0.07029)	 HOMO (-0.20621)	0.13592
ZnL^1 (Enol)	 LUMO (-0.08666)	 HOMO (-0.18116)	0.0945
ZnL^1 (Ceto)	 LUMO (-0.06928)	 HOMO (0.20331)	0.13403

Fonte: Adaptado de Adiguzel. E. *et al.*, 2017.

Arjunan e colaboradores realizaram estudos computacionais envolvendo o ácido *trans*-2-metoxicinâmico. Além das análises por espectroscopia de infravermelho e Raman, foram realizados cálculos de potencial eletrostático molecular, análise do perfil de energia potencial e dos orbitais moleculares de fronteira. Esses cálculos apresentam notável relevância para explicar sistemas de ligações de hidrogênio e relações estrutura-atividade de moléculas, incluindo biomoléculas e fármacos (ARJUNAN *et al*, 2016).

2.5. Propriedades Magnéticas dos materiais

Quando um campo magnético (**H**) é aplicado a um material, este dá uma resposta em termos de indução magnética (**B**), na qual a relação entre **B** e **H**, que é uma propriedade do material, pode ser expressa pela equação abaixo,

$$\mathbf{B} = \mu_0 (\mathbf{H} + \mathbf{M})$$

Onde $\mu_0 = 4\pi \cdot 10^{-7} \text{ T}\cdot\text{m/A}$ é a permeabilidade no vácuo e **M** é a magnetização, na qual expressa o momento magnético total por unidade de volume da substância (PUREUR, 2010; SPALDIN, 20). **M** é dependente dos momentos magnéticos individuais dos íons, átomos ou moléculas que constituem o material e também pela forma de como esses momentos interagem uns com os outros. **M** é uma propriedade do material, desta forma, as propriedades dos materiais podem ser definidas pela magnetização, pela indução e também pela forma de como estes variam de acordo com o campo magnético aplicado (SPALDIN, 2010). A função resposta de **M** é chamada de susceptibilidade magnética (**x**) e pode ser descrita como:

$$\mathbf{M} = \chi \cdot \mathbf{H}$$

Os principais tipos de fenômenos magnéticos são o diamagnetismo, paramagnetismo, ferromagnetismo e antiferromagnetismo. O diamagnetismo corresponde ao tipo mais fraco de resposta magnética de um sistema, onde a magnetização aponta no sentido contrário do campo aplicado e é caracterizado por uma susceptibilidade negativa. O fenômeno de diamagnetismo se dá quando **H** interage com elétrons de um átomo de tal maneira que o momento magnético é induzido. Todos os materiais são diamagnéticos uma vez que toda matéria contém elétrons

movendo-se em órbitas, porém só é observado na ausência de outros comportamentos magnéticos (PUREUR, 2010; MORRISH, 2001).

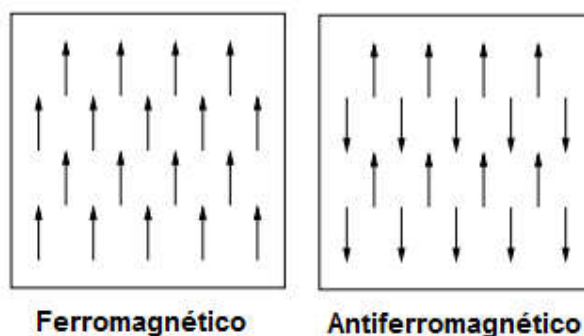
O fenômeno de paramagnetismo se dá em materiais que apresentam momentos magnéticos intrínsecos não interagentes entre si, ou seja, momentos magnéticos independentes, e são caracterizados por susceptibilidades magnéticas positivas. Existem duas formas de paramagnetismo o de Curie e o de Pauli. No paramagnetismo de Curie, as substâncias apresentam susceptibilidade independente do campo e dependentes da temperatura, onde essa dependência é resultante da competição entre a tendência que alinha os momentos paralelos ao campo e a tendência da agitação térmica em romper este alinhamento (PUREUR, 2010; MORRISH, 2001). A susceptibilidade de Curie é expressa pela seguinte equação:

$$\chi = \frac{C}{T}$$

Onde C é a constante de Curie específica de cada material.

Existe também o paramagnetismo de Pauli, que é resultante do momento magnético associado ao momento angular de spins dos elétrons livres do metal e é independente da temperatura. A susceptibilidade de muitos materiais paramagnéticos segue a lei de Curie, porém isso não se aplica para metais de transição. Nestes, os elétrons responsáveis pelo magnetismo se situam nas camadas mais externa, ficando expostos a interações com os átomos vizinhos. Com isso, nesses materiais, os momentos magnéticos interagem entre si e tendem a se alinharem na mesma direção, produzindo um estado magneticamente ordenado. Quando os spins dos vizinhos são alinhados paralelamente, chama-se ordenamento ferromagnético. Já quando são alinhados antiparalelamente são chamados de antiferromagnético (**Figura 11**) (PUREUR, 2010; MORRISH, 2001).

Figura 11 – Ordenamento de materiais magnéticos.



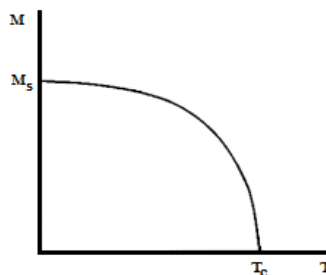
Fonte: adaptado de SPALDIN, 2010.

Nos materiais com momento magnético ordenado, acima de uma dada temperatura, o ordenamento deixa de existir e os spins passam a se orientar aleatoriamente. Esta é chamada de temperatura de Curie (T_C). Desta forma, a susceptibilidade desses materiais é descrita pela lei de Curie-Weiss, na qual é expressa na equação abaixo (PUREUR, 2010).

$$\chi = \frac{C}{T - T_C}$$

Os materiais ferromagnéticos possuem uma relação não-linear com o campo H (**Figura 12**). Em temperaturas abaixo da T_C , o sistema apresenta uma forte magnetização mesmo sem a aplicação de um campo externo. Ao aumentar a temperatura, a magnetização diminui e, em temperaturas mínimas próximas a 0 K, a magnetização atinge um valor de saturação, indicando um alinhamento paralelo de todos os momentos magnéticos microscópicos. Quando a temperatura for maior que T_C , o material deixa de ser ordenado, pois a energia térmica se torna maior que as energias de interações (PUREUR, 2010).

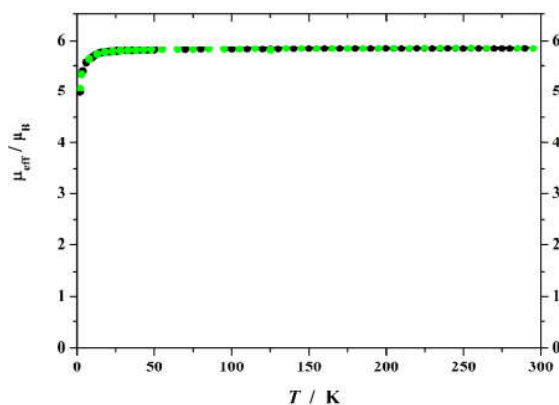
Figura 12 – Magnetização de um sistema ferromagnético em função da temperatura.



Fonte: Adaptado de RIBEIRO, 2000.

A determinação das propriedades de um material magnético em função da temperatura pode ser realizada de diversas formas. Uma delas é através da técnica do magnetômetro SQUID (*Superconductor Quantum Interferometer Device*), na qual a amostra é colocada em um campo magnético homogêneo em combinação com um sensor SQUID (MULLENDER *et al.*, 1993). Golenya e colaboradores, avaliaram as propriedades magnéticas de complexos tris-(hidroxamato) de ferro(III) (**Figura 4**) através de um estudo criomagnético. Os autores obtiveram um momento magnético, independente da temperatura, dentro da faixa de 295 – 50 K de μ de 5,894 B.M, o que é um valor próximo do valor esperado para complexos de ferro(III) de spin alto (5,916 B.M.). No entanto, os autores também verificaram que a medida que a temperatura diminuiu a menos de 50 K, o momento magnético também diminuiu e, ainda, uma diminuição adicional da temperatura, para 2 K, resultou em uma queda no momento magnético para 5,023 B.M. (**Figura 13**) (GOLENYA *et al.*, 2012).

Figura 13 – Dependência da temperatura do momento magnético efetivo μ no complexo $[\text{Na}\{\text{Fe}(4\text{-PyMHA})_3\}_2](\text{OH})\cdot 19\text{H}_2\text{O}$, onde os pontos verdes e pretos são as medidas em 2000 e 5000 Oe, respectivamente.



Fonte: GOLENYA *et al.*, 2012.

2.6. Espectroscopia Mössbauer

A espectroscopia Mössbauer é uma técnica importante que fornece o estado de oxidação do centro metálico de complexos como também o seu ambiente de coordenação. Esta técnica se baseia em transições nucleares envolvendo absorção e emissão ressonante de raios gama (γ) em sólidos, também conhecida como efeito Mössbauer, na qual foi descoberta por Rudolf L. Mössbauer no ano de 1958. Quando um núcleo de um estado excitado de energia decai para um estado fundamental de energia este emite um fóton (raios γ) que pode ser totalmente absorvido por um núcleo do mesmo tipo, ou seja, mesmo número de prótons e nêutrons, no seu estado fundamental. Este fenômeno é chamado de absorção de ressonância nuclear de raios γ . Ao emitir o fóton de raio γ , uma parte desta energia é transferida para o núcleo, com isso o núcleo sofre um recuo (GÜTLICH *et al.*, 1978; MURAD, CASHION, 2004). Desta forma, a energia do raio γ emitida (E_γ) é dada por

$$E_\gamma = E_0 - E_R$$

Onde:

E_0 = energia de transição nuclear da fonte;

E_R = energia de recuo, $E_R = E\gamma^2 / 2Mc^2$ (M = massa do núcleo emissor e c = velocidade da luz).

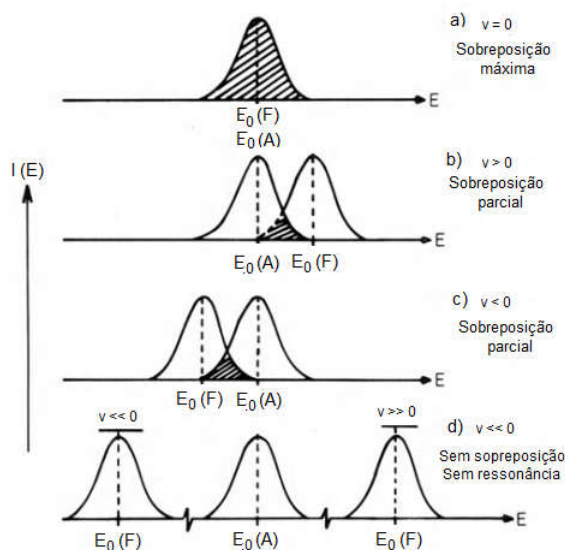
Para que se tenha o efeito de ressonância, as linhas de absorção e emissão devem estar sobrepostas (**Figura 14**). Isto se dá devido ao efeito Doppler. Se a emissão do raio γ ocorrer enquanto o núcleo está em movimento a uma velocidade na direção da propagação do raio γ , o fóton da energia γ recebe uma velocidade Doppler, E_D (GÜTLICH *et al.*, 1978).

$$E_D = \frac{Vn}{c} \cdot E\gamma$$

Onde Vn é a velocidade na direção da propagação dos raios γ .

Quando as linhas espectrais de emissão e absorção estão centradas na mesma posição de energia E_0 , ou seja, totalmente sobrepostas, se tem a absorção máxima. Se uma das linhas é deslocada, a sobreposição será menor e, conseqüentemente, a absorção também será menor.

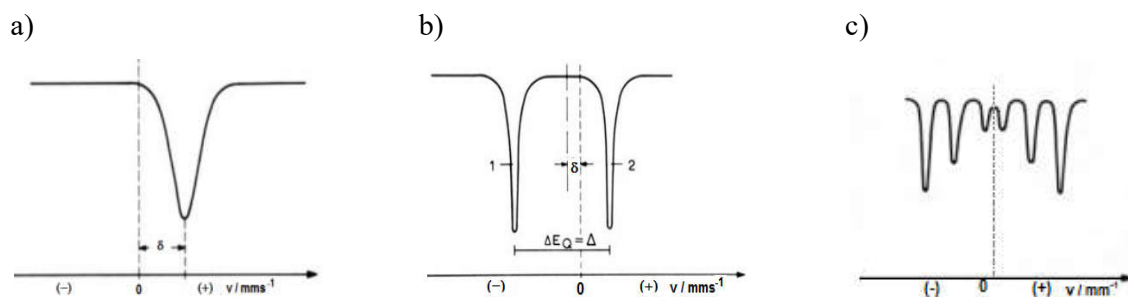
Figura 14 – Sobreposição das linhas espectrais de emissão, E_0 (F), e absorção, E_0 (A), do núcleo e da amostra, respectivamente.



Fonte: Adaptado de GÜTLICH *et al.*, 1978.

O espectro Mössbauer é caracterizado por fatores relacionados com as linhas de absorção. Estas são resultantes da natureza das várias interações, da dependência do tempo e também de qualquer movimento dos núcleos de Mössbauer. As interações de maior importância são: o deslocamento isomérico, desdobramento quadrupolar e desdobramento hiperfino. O deslocamento isomérico (δ) das linhas de absorção é resultado da interação do monopolo elétrico entre a distribuição de carga nuclear e a densidade da carga eletrônica presente no núcleo, onde essa distribuição de carga é esférica. O espectro de Mössbauer resultante apresenta uma única linha de absorção em uma posição determinada pelo δ (**Figura 15a**). Já o desdobramento quadrupolar (ΔE_Q) tem uma distribuição de carga nuclear não esférica e é resultante da interação do momento quadrupolar nuclear com o gradiente de campo elétrico na região do núcleo, onde o momento quadrupolar mede o desvio da simetria esférica das cargas externas ao núcleo. Estas interações causam uma divisão dos níveis de energia envolvidas gerando subestados e, então, o espectro de Mössbauer resultante apresenta duas linhas de absorção divididas pelo momento quadrupolar (**Figura 15b**). Quanto ao desdobramento hiperfino (ou desdobramento magnético), este é resultado de interações entre o momento magnético nuclear e o campo magnético, onde o efeito do campo magnético desdobra a degenerescência de um estado nuclear, dividindo-o em subestados não degenerados. Assim, o espectro de Mössbauer resultante pode apresentar seis linhas de absorção e está representado na **Figura 15c** (DICKSON, BERRY, 1986; GÜTLICH *et al.*, 1978). Os espectros de Mössbauer nos dão informações referentes ao estado de oxidação e spin, ambiente de coordenação, simetria e também à natureza da ligação (GÜTLICH *et al.*, 1978).

Figura 15 – Espectro de Mössbauer resultante nas formas de (a) singlete, deslocamento isomérico, (b) dubleto, desdobramento quadrupolar e (c) sexteto, desdobramento hiperfino.



Fonte: Adaptado de GÜTLICH *et al.*, 1978.

Nem todos os núcleos podem ser analisados por espectroscopia Mössbauer (**Figura 16**), pois a absorção de radiação de raios gama deve ter energia adequada para as transições nucleares dos átomos analisados e também deve ser baixa, e nem todos os átomos preenchem esses requisitos (GÜTLICH *et al.*, 1978). Um dos núcleos mais estudados é ^{57}Fe , pois o efeito Mössbauer é fácil de observar e, geralmente, os espectros são bem definidos. Utilizando fonte de ^{57}Co , o ^{57}Fe recebe radiação gama e passa para um estado excitado e, após decai para o estado fundamental ^{57}Fe . Outros núcleos podem ser estudados como, por exemplo, ^{61}Ni , ^{99}Ru , ^{100}Ru , ^{81}Ta , ^{182}W , ^{186}Os , ^{188}Os , ^{91}Ir , ^{193}Ir , ^{195}Pt , ^{197}Au , ^{67}Zn , ^{107}Ag , ^{199}Hg , ^{201}Hg . No entanto, estes apresentam alguns inconvenientes, tais como: 1) dificuldade em medir o efeito de ressonância devido ao longo tempo de vida útil do núcleo de Mössbauer excitado; 2) baixa resolução das linhas de ressonância devido a momentos nucleares pequenos; 3) efeito de ressonância insuficiente devido à alta energia de transição entre o estado excitado e fundamental (DICKSON, BERRY, 1986; GÜTLICH *et al.*, 1978).

Figura 16- Tabela periódica Mössbauer, onde os núcleos em claro são ativos na espectroscopia Mössbauer.

IA		IIA												III A					IV A	V A	VI A	VII A	Gases nobre																						
H		Be												B	C	N	O	F	Ne																										
Na		Mg		III B	IV B	V B	VI B	VII B	VIII			IB	IIB	Al	Si	P	S	Cl	Ar																										
K ₁	Ca	Sc	Ti	V	Cr	Mn	Fe ²	Co	Ni	Cu	Zn ¹	Ga	Ge ²	As	Se	Br	Kr ¹																												
Rb	Sr	Y	Zr	Nb	Mo	Tc	Ru ²	Rh	Pd	Ag	Cd	In	Sn ²	Sb	Te	I ²	Xe ²																												
Cs ¹	Ba ¹	La ¹	Hf ⁴	Ta ⁴	W ⁷	Re	Os ⁶	Ir ⁴	Pt ²	Au ¹	Hg ¹	Tl	Pb	Bi	Po	At	Rn																												
Fr	Ra	Ac																																											
<table border="1"> <tr> <td>Ce¹</td> <td>Pr¹</td> <td>Nd²</td> <td>Pm¹</td> <td>Sm⁶</td> <td>Eu⁴</td> <td>Gd⁹</td> <td>Tb¹</td> <td>Dy⁶</td> <td>Ho¹</td> <td>Er⁵</td> <td>Tm¹</td> <td>Yb⁶</td> <td>Lu¹</td> </tr> <tr> <td>Th¹</td> <td>Pa¹</td> <td>U³</td> <td>Np¹</td> <td>Pu¹</td> <td>Am¹</td> <td>Cm</td> <td>Bk</td> <td>Cf</td> <td>Es</td> <td>Fm</td> <td>Md</td> <td>No</td> <td>Lw</td> </tr> </table>																		Ce ¹	Pr ¹	Nd ²	Pm ¹	Sm ⁶	Eu ⁴	Gd ⁹	Tb ¹	Dy ⁶	Ho ¹	Er ⁵	Tm ¹	Yb ⁶	Lu ¹	Th ¹	Pa ¹	U ³	Np ¹	Pu ¹	Am ¹	Cm	Bk	Cf	Es	Fm	Md	No	Lw
Ce ¹	Pr ¹	Nd ²	Pm ¹	Sm ⁶	Eu ⁴	Gd ⁹	Tb ¹	Dy ⁶	Ho ¹	Er ⁵	Tm ¹	Yb ⁶	Lu ¹																																
Th ¹	Pa ¹	U ³	Np ¹	Pu ¹	Am ¹	Cm	Bk	Cf	Es	Fm	Md	No	Lw																																

Número de transições de Mössbauer observadas (apontando para Fe²)
 Número de isótopos em que o efeito Mössbauer foi observado (apontando para Fe²)

Fonte: adaptado de GÜTLICH *et al.*, 1978.

3. MATERIAIS E MÉTODOS

3.1. Os reagentes e solventes utilizados neste trabalho estão descritos a seguir, sendo utilizados conforme recebidos.

- Tereftalato de dimetila (ALDRICH)
- Cloridrato de hidroxilamina - P. A. - A.C.S. (VETEC)
- Hidróxido de potássio em pó - P. A. (VETEC)
- Sulfato férrico pentahidratado – P.A. (ALDRICH)
- Brometo de potássio - P. A. (VETEC)
- Ácido acético glacial - P. A. - A.C.S. (SYNTH)
- Álcool metílico - P. A. - A.C.S. (SYNTH)
- Dimetilsulfóxido - P. A. - A.C.S. (SYNTH)
- Água destilada

3.2. SÍNTESES DOS COMPOSTOS

Nesta sessão serão apresentadas as sínteses dos compostos, onde estas foram adaptadas da literatura (HAUSER; RENFROW, 1939; CODD, 2008; GRIFFTH *et al.*, 2007).

3.2.1. Síntese do composto 4-(hidroxicarbamoil)benzoato de metila (C₉H₉NO₄) (1) e do composto [K(C₉H₈NO₄)] (2)

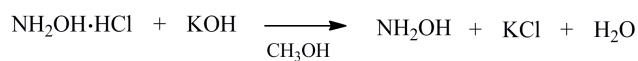
O ácido hidroxiâmicos é obtido a partir da reação entre um éster e uma hidroxilamina em meio alcalino, havendo a formação de hidroxamato de potássio como intermediário. As sínteses foram adaptadas da literatura (HAUSER; RENFROW, 1939; GRIFFTH *et al.*, 2007).

O composto (2) foi obtido a partir da reação entre o tereftalato de dimetila e o cloridrato de hidroxilamina numa proporção 1:4 (éster/hidroxilamina) (**Esquema 4b**), onde 2 g (10,3 mmol) de tereftalato de dimetila foram solubilizados em 70 mL de metanol a quente. À parte, foi preparada a solução de hidroxilamina, onde 2,9 g (41,7 mmol) desta foram dissolvidas em 50 mL de metanol e, após completa solubilização, foram adicionados 3,46 g (61,6 mmol) de hidróxido de potássio. Esta solução, contendo NH₂OH livre, foi filtrada sobre a solução do éster com agitação e aquecimento de 40 °C, deixando-se reagir por 2h. Posteriormente, foi feita a filtração simples e o hidroxamato formado, de coloração amarela, foi lavado com clorofórmio quente para a remoção do tereftalado de dimetila residual. Rendimento em relação ao éster: 49,63% (1,1913 g). Análise elementar %**Calc.** C₉H₉NO₄: C, 46,34; H, 3,46; N, 6,00. %**Obs.** C, 48,89; H, 3,71; N, 5,26.

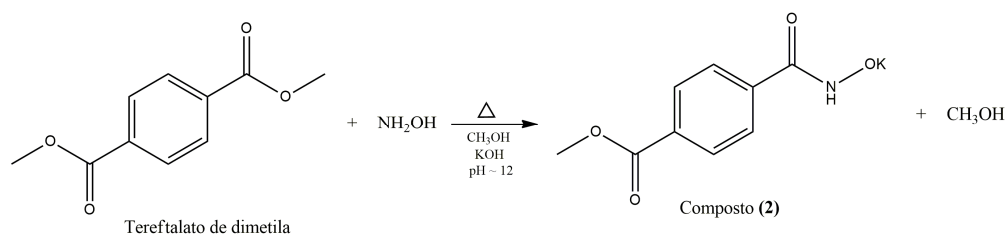
O composto (2) foi convertido no seu respectivo ácido hidroxiâmico, composto (1), através do tratamento com uma solução aquosa de ácido acético 1,25 mol.L⁻¹(**Esquema 4c**), onde a mistura destes foi mantida com agitação e aquecimento (40 °C) até a obtenção de um sólido branco. Após foi feita a filtração à vácuo e o produto obtido foi lavado com água destilada gelada e deixado secar a temperatura ambiente. Rendimento em relação ao hidroxamato de potássio: 98,66% (0,4064 g). Análise elementar %**Calc.** C₉H₈NO₄: C, 55,39; H, 4,65; N, 7,18. %**Obs.** C, 55,39; H, 4,60; N, 7,12.

Esquema 4 – Rotas de síntese do composto (1).

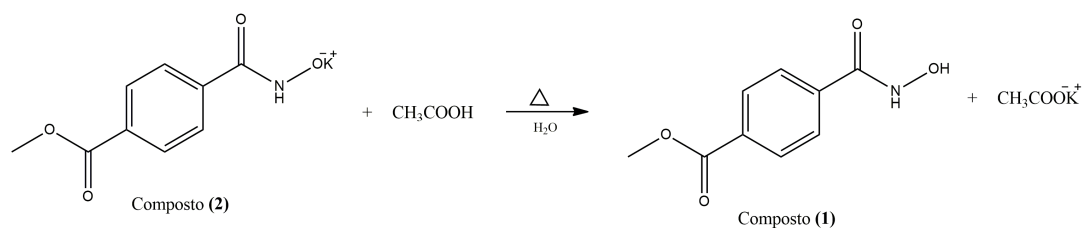
a) Etapa 1



b) Etapa 2



c) Etapa 3

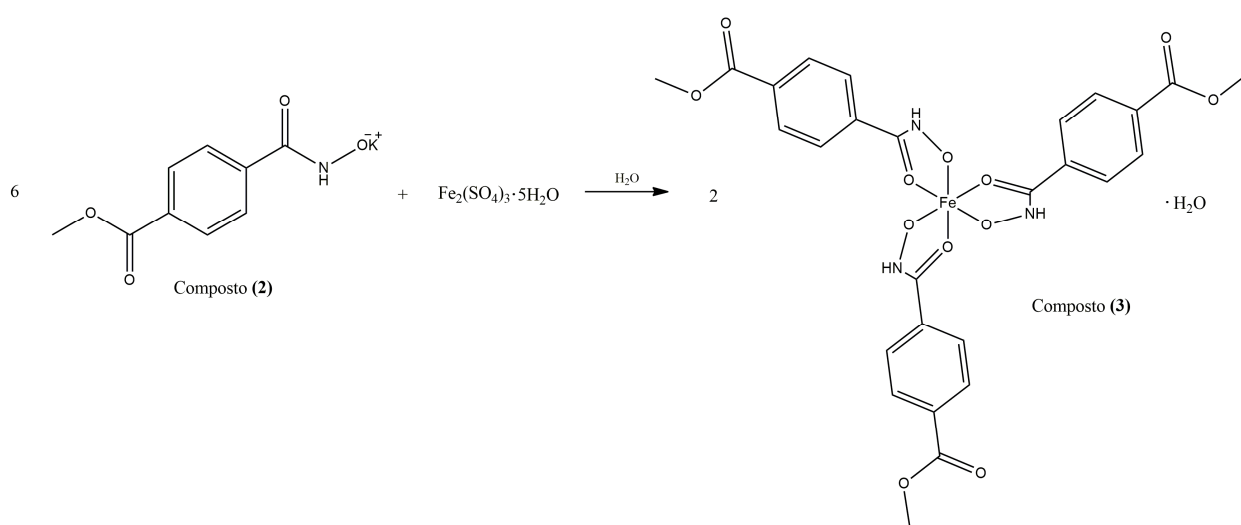


3.2.2 Síntese do complexo [Fe(C₉H₈NO₄)₃] (3)

O composto (3) foi sintetizado através da reação entre o composto (2) e sulfato férrico pentahidratado em solução aquosa (**Esquema 5**), onde 0,7 g (3 mmol) e 24,5 mg (0,5 mmol) de (2) e sulfato férrico, respectivamente, foram solubilizadas, separadamente, em 20 mL de água destilada. A solução do composto (2) foi adicionada gota a gota sobre a solução contendo sulfato férrico pentahidratado. A mistura reacional foi mantida sob agitação magnética constante

e aquecimento à 40 °C, durante trinta minutos. O sólido vermelho obtido foi então filtrado à vácuo e seco a temperatura ambiente. Rendimento em relação ao sulfato férrico pentahidratado: 32,37% (0,2125 g). Análise elementar **%Calc.** C₂₇H₂₆FeN₃O₁₃: C, 49,36; H, 3,96; N, 6,40. **%Obs.:** C, 49,68; H, 3,92; N, 6,5.

Esquema 5 – Síntese reacional do composto (3).



3.3. Caracterização, aplicação biológica e estudo de modelagem molecular dos compostos sintetizados.

Nesta sessão serão apresentadas as metodologias de caracterização do ácido hidroxâmico e de seu complexo de ferro(III), bem como a metodologia de investigação biológica empregada para os compostos sintetizados.

3.3.1. Análise elementar

A análise elementar (CHN) dos compostos foi realizada na Central de analítica da USP, utilizando um equipamento *Perkin-Elmer*, modelo *CHN 2400*. Foi utilizado acetanilida (C_8H_9ON) para calibração, contendo 71,09% de C, 6,71% de H e 10,36% de N. As análises foram realizadas em duplicatas.

3.3.2. Análise cristalográfica e morfológica:

A análise morfológica e cristalográfica foi realizada no Centro de Microscopia Eletrônica do Sul da FURG, CEME-SUL. Os compostos sintetizados foram analisados através da técnica de difração de raios-X em pó (DRX). As análises foram realizadas em um difratômetro para pós da *Bruker*, modelo *D8-ADVANCE*, com um filtro de Ni entre 5° e 80° para 2θ (incremento $0,02^\circ$ com 500 ms por passo) e um tubo gerador de raios-X de cobre: 40 kV / 40 mA, fenda de 0,02 mm ($Cu\ K\alpha$, $\lambda = 1,540598\ \text{Å}$). A indexação, a solução e o refinamento final de Rietveld foram realizados usando o software *TOPAS Diffraction^{Plus}*, empregando uma abordagem de parâmetros fundamentais para o perfil dos picos (RIETVELD, 1969). A morfologia dos sólidos foi avaliada através da técnica de microscopia eletrônica de varredura (MEV) utilizando um equipamento *Jeol*, modelo *JSM – 6610LV*, acoplado à espectroscopia de energia dispersiva (EDS), equipamento *Thermo Scientific*, modelo *Ultra Dry*. As amostras foram depositadas em um stub e revestidas em um revestidor de carbono Denton Vacuum antes da análise por microscopia (60 s de exposição com 40 mA).

3.3.3. Análise de espectroscopia na região do infravermelho e espectroscopia Raman

Os compostos sintetizados foram caracterizados por espectroscopia de infravermelho em um equipamento da marca *Shimadzu*, modelo *IR Prestige-21*, disponível na Escola de Química e Alimentos da FURG, EQA. A partir da análise dos modos vibracionais foi confirmada a coordenação dos ligantes aos centros metálicos, comparando-se os espectros dos complexos com os espectros dos ligantes livres (YANG *et al*, 2006). Os experimentos foram realizados em acessório para refletância difusa – DRIFTS e os espectros foram registrados na região de 400–

4000 cm^{-1} com uma resolução 4 cm^{-1} . Quanto a espectroscopia Raman, os espectros foram registrados na faixa de 4000 a 50 cm^{-1} com excitação a 532 nm e resolução de 8 cm^{-1} utilizando um espectrômetro *Raman Senterra* da Bruker, acoplado à microscopia Raman, na Universidade Federal de Santa Maria, Laboratório de Materiais Inorgânicos, LMI – UFSM.

3.3.4. Análise de espectroscopia na região do ultravioleta-visível:

Os espectros de UV-Vis foram registrados na região de 200–800 nm com um espectrofotômetro de feixe duplo *Shimadzu* UV-2550, disponível na Escola de Química e Alimentos da FURG, EQA. As análises foram realizadas em solução de dimetilsulfóxido, utilizando uma cubeta de quartzo com um caminho de 1 cm, caracterizando as transições eletrônicas presentes para os compostos sintetizados.

3.3.5. Análise de espectroscopia Mössbauer

A espectroscopia Mössbauer foi realizada à temperatura ambiente, utilizando um sistema de acionamento eletromecânico de aceleração constante com um analisador multicanal para coletar e armazenar os dados. A escala de velocidade foi calibrada usando uma folha de ferro de alta pureza. Os parâmetros hiperfinos foram obtidos por um procedimento de mínimos quadrados, assumindo restrições nas formas das linhas de Lorentz para igualar a meia largura. ^{57}Co em ródio foi utilizado à temperatura ambiente como fonte, com atividade nominal de 50 mCi. Os dados de deslocamento isomérico são relativos ao $\alpha\text{-Fe}$. Os erros típicos são $\pm 3\%$ nos parâmetros hiperfinos e $\pm 5\%$ no local de ocupação. Os dados foram tratados levando-se em consideração dois sítios não magnéticos. A análise foi realizada no instituto de física da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS) em colaboração estabelecida na Universidade Federal de Pelotas (UFPEL), Centro de Ciências Químicas, Farmacêuticas e de Alimentos (CCQFA).

3.3.6. Análise magnética

As medidas de magnetização foram realizadas usando um magnetômetro de dispositivo de interferência quântica supercondutor comercial (SQUID, Quantum Design, MPMS7). As propriedades magnéticas foram medidas com um campo magnético aplicado $\mu_0H = 1$ kOe em um intervalo de temperatura entre 298 K e 2 K. As análises foram realizadas no Instituto de Física Gleb Wataghin (IFGW – Unicamp), em colaboração estabelecida no Instituto de Matemática, Estatística e Física da FURG, IMEF.

3.3.7. Análise termogravimétrica (TGA)

A análise termogravimétrica foi realizada na Central de Analítica da USP, sob atmosfera de nitrogênio ($10 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$) usando um equipamento *TA Instruments, Q500*, variando de $30 \text{ }^\circ\text{C}$ a $950 \text{ }^\circ\text{C}$ ($5 \text{ }^\circ\text{C min}^{-1}$) como condição para os compostos. Esta análise foi feita a fim de obter informações sobre o perfil de decomposição térmica do complexo de ferro(III), bem como avaliar o conteúdo de água presente no mesmo.

3.3.8. Avaliação da atividade biológica

A avaliação biológica antimicobacteriana dos compostos obtidos foi realizada via colaboração com o Núcleo de Pesquisas em Microbiologia Médica da Faculdade de Medicina da FURG (NUPEMM–FAMED). O experimento foi realizado com *M. tuberculosis H37Rv* (ATCC 27294), cultivada em duplicata, no meio Ogawa Kudoh durante 14 dias, a $37 \text{ }^\circ\text{C}$. O REMA (Ensaio de Microestimulação de Resazurina) foi utilizado para determinar a atividade antimicobacteriana como descrito por Palomino *et al.*, 2002. Brevemente, foram preparadas suspensões bacterianas em água até a turvação correspondente à escala de McFarland 1,0 ($3,2 \times 10^6$ unidades formadoras de colônias/mL). Esta suspensão foi diluída 1:20 em meio Middlebrook 7H9 (4,7 g de Middlebrook 7H9, Difco, Becton Dickinson) suplementado com 10% de OADC (ácido oleico, albumina, dextrose e catalase BBL®), para preparar o inóculo micobacteriano. O ensaio foi realizado em microplacas de 96 poços, adicionando $100 \mu\text{L}$ do meio 7H9 + OADC em

todos os poços de teste e foi realizada a diluição em série dos compostos, na concentração de 200 a 6,25 µg/mL. Finalmente, adicionaram-se 100 µl do inóculo (preparado como descrito anteriormente) e a microplaca foi incubada durante sete dias a 37 °C. Após este período de incubação, foram adicionados 30 µl de resazurina 0,02% em cada poço e depois incubados por um tempo adicional de dois dias a 37 °C. A redução da resazurina foi utilizada para determinar a viabilidade celular, pela mudança de sua cor devido ao crescimento celular (de azul a rosa). A concentração inibitória mínima (MIC) foi determinada como a concentração mínima do composto que inibe o crescimento bacteriano.

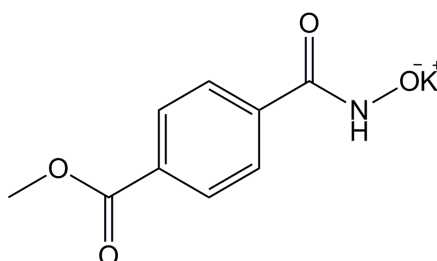
3.3.9. Estudos de modelagem molecular através de métodos computacionais

Modelos moleculares dos isômeros ceto/enol do ácido hidroxâmico e complexo de ferro(III) foram criados e submetidos a uma pré-otimização de suas geometrias através de mecânica molecular utilizando-se a interface gráfica *GABEDIT* (ALLOUCHE, 2011). Métodos semi-empíricos *PM7* (modelo parametrizado 7) incluídos no software livre *MOPAC* foram utilizados para otimização final das geometrias (STEWART, 2016) bem como para cálculo dos orbitais moleculares. As simulações de “*docking*” molecular foram realizadas no software livre *ARGUSLAB* (THOMPSON, 2004), empregando-se modelos moleculares totalmente otimizados e estruturas cristalinas de ureases *H. Pylori* obtidas em banco de dados de macromoléculas biológicas. A busca das poses de menor energia foi realizada utilizando-se algoritmo genético e método *AScore* (LUO *et al.*, 2012). Foram admitidos como parâmetros principais para a busca dimensões iguais a 15x15x15 Å com uma resolução de 0,25 Å e um modelo ligante flexível.

4. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Griffith et al. (2007) relataram a obtenção do ácido 1,4-benzohidroxâmico, após 72h de reação. Ao reproduzir este trabalho em função das estruturas cristalinas não elucidadas, verificamos que após 2h de reação já se tinha um produto intermediário de coloração amarela, o qual não havia sido descrito pelos autores. O produto, composto **(2)** (**Figura 17**), foi então isolado e caracterizado conforme descrito na sessão experimental. A análise elementar revelou inicialmente uma pureza suficiente para a continuidade dos estudos envolvendo o hidroxamato, incluindo posterior purificação. O resultado para CHN sugere a presença de uma pequena quantidade do éster de partida, o qual foi removido através do tratamento do composto **(2)** com ácido acético 1,25 mol.L⁻¹. O ácido hidroxâmico obtido foi investigado frente a sua coordenação com íons ferro(III).

Figura 17 - Estrutura do composto **(2)** obtido.



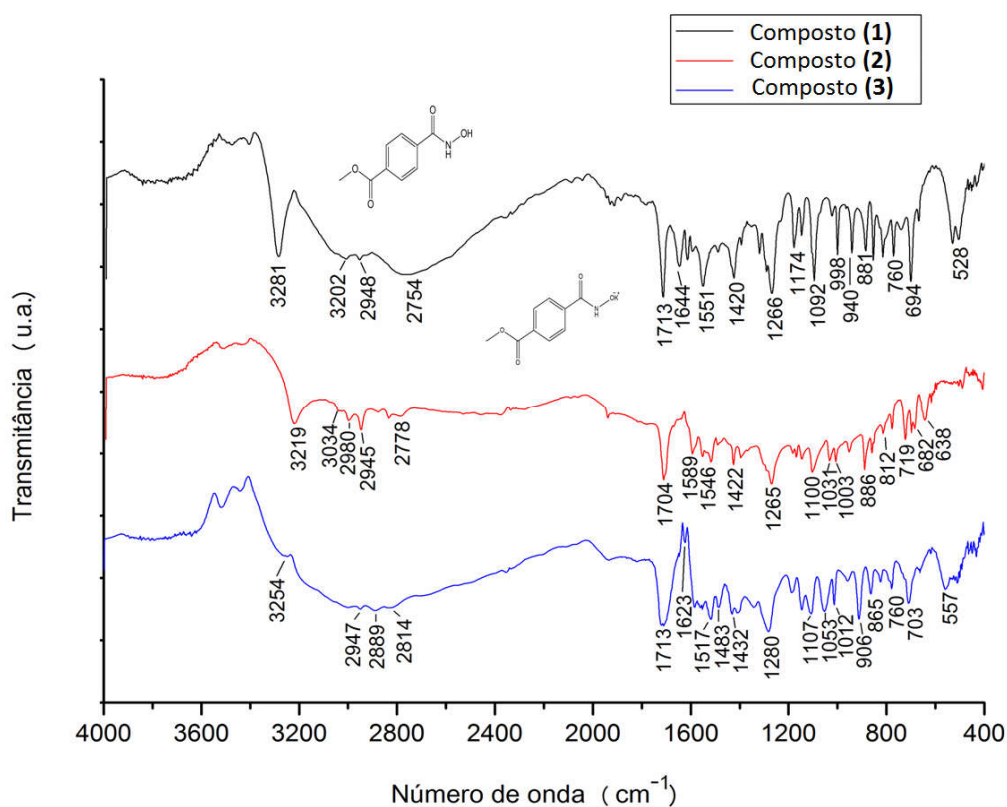
4.1. Espectroscopia vibracional

As técnicas de espectroscopia de infravermelho e Raman são bastante utilizadas para estudar diversos tipos de amostras, em diferentes estados físicos. Estas técnicas são complementares e revelam vibrações fundamentais características que são utilizadas na identificação dos compostos. Embora algumas vibrações possam ser ativas tanto no infravermelho quanto no Raman, estas duas formas de espectroscopia surgem de processos

distintos. Ambas as técnicas envolvem o estudo das interações da radiação com as moléculas, no entanto, diferem na maneira pela qual a energia do fóton é transferida para a molécula alternando seu estado vibracional (LARKIN, 2011).

A região do infravermelho envolve números de onda entre 14290 e 200 cm^{-1} . Para compostos orgânicos, a região mais comumente utilizada é região chamada de infravermelho médio, que compreende a faixa de número de onda de 4000 - 400 cm^{-1} , uma vez que nesta região são encontradas as bandas de absorção destes compostos (BARBOSA, 2008). Através do espectro de infravermelho dos compostos é possível verificar a presença de isômeros (HIGGINS *et al.*, 2006). A **Figura 18** mostra o espectro de infravermelho obtido para os compostos **(1)**, **(2)** e **(3)**, na qual se pode observar os estiramentos e deformações dos principais grupos que nos permitem confirmar a formação destes compostos.

Figura 18 – Espectros na região do infravermelho para os compostos **(1)**, **(2)** e **(3)**.



Os valores de estiramento dessas principais bandas são mostrados na **Tabela 1**. Verificou-se que para o composto **(1)** as bandas de absorção dos estiramentos $\nu\text{N-H}$ e $\nu\text{C=O}$ encontram-se nas regiões de 3281 e 1644 cm^{-1} , respectivamente, estando de acordo com os dados referentes à literatura (HIGGINS *et al.*, 2006; AL-SAAD, 2012). Além dessas bandas, também foi possível verificar uma banda larga na região de 3000 cm^{-1} característica do estiramento $\nu\text{O-H}$ do ácido hidroxâmico, e uma banda de absorção na região de 1713 cm^{-1} , sendo esta uma banda C=O característica do grupo éster. Quanto ao composto **(2)**, pode-se observar os estiramentos $\nu\text{N-H}$ na região de 3219 cm^{-1} , $\nu\text{C=O}$ referente à amida na região de 1589 cm^{-1} e $\nu\text{C=O}$ referente ao éster, em 1704 cm^{-1} , valores bem próximos aos relatados na literatura (HIGGINS *et al.*, 2006; AL-SAAD, 2012; LARKIN, 2011).

Higgins e colaboradores (2006) realizaram estudo de espectroscopia de infravermelho e Raman de isômeros de compostos hidroxamatos alquílicos. Segundo os autores, a presença de bandas de absorção de ($\nu\text{CNH} + \nu\text{CN}$) na região de 1553 cm^{-1} juntamente com a banda de ressonância de Fermi, 3050 cm^{-1} , indicam o isômero *trans*, enquanto que para o isômero *cis* a banda ($\nu\text{CNH} + \nu\text{CN}$) se encontra na faixa de 1490 a 1440 cm^{-1} . No entanto, como o composto em questão nesse trabalho apresenta em sua estrutura um anel aromático, estas conclusões de isômeros não podem ser feitas, pois nessas mesmas regiões são encontrados os estiramentos referentes ao anel aromático.

As bandas de absorção para o composto **(3)** se encontraram nas regiões de 3254, 1623 e 1713 cm^{-1} para os $\nu\text{N-H}$, $\nu\text{C=O}$ (NH) e $\nu\text{C=O}$ (COC), respectivamente. Analisando os deslocamentos das bandas de absorção do ácido hidroxâmico livre e do complexo, é possível verificar quais os átomos que se coordenam ao centro metálico para formarem o complexo. Observando o espectro, nota-se que algumas bandas de absorção se deslocaram para regiões de números de onda menores, como é visto pelo valor de estiramento para o grupo C=O(NH) que passou de 1644 cm^{-1} para 1623 cm^{-1} . Segundo dados da literatura, a confirmação da coordenação de ácidos hidroxâmicos a centros metálicos se dá através do deslocamento de bandas C=O para regiões mais baixas (GRIFFITH *et al.*, 2007). Tendo em vista isso, a diferença de 21 cm^{-1} no valor de estiramento para a banda C=O entre o composto **(1)** e o composto **(3)**, sugere a obtenção do complexo, onde o ligante hidroxamato atua em um modo de coordenação bidentado quelato

(Figura 19). O espectro do composto (3) também apresentou uma banda larga na região 3000 cm^{-1} . Esta banda sugere a presença de água no complexo, que foi posteriormente identificada nas análises de TGA e CHN.

Figura 19 - Estrutura do composto (3), onde a coordenação bidentada através dos átomos de oxigênio da porção do ácido hidroxâmico é destacada em vermelho.

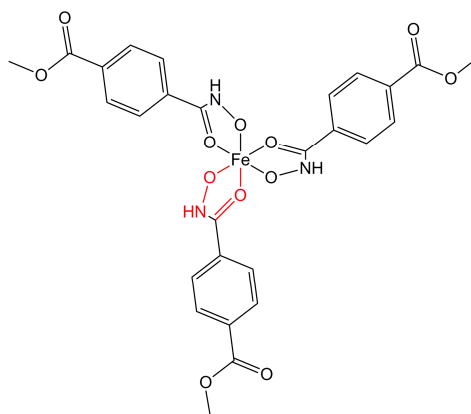


Tabela 1 – Valores de estiramentos obtidos experimentalmente nos espectros de infravermelho, para os compostos (1), (2) e (3). Os valores de estiramentos encontrados na literatura estão dispostos entre parênteses.

Estiramento	Composto (1) (cm^{-1})	Composto (2) (cm^{-1})	Composto (3) (cm^{-1})
$\nu\text{N-H}$	3281 (3254)*, F	3219, F	3254, M
$\nu\text{C=O (NH)}$	1644 (1626)*, M	1589, f	1623, MF
$\nu\text{C=O (COC)}$	1713 (1750-1735)**, F	1704, F	1713, F

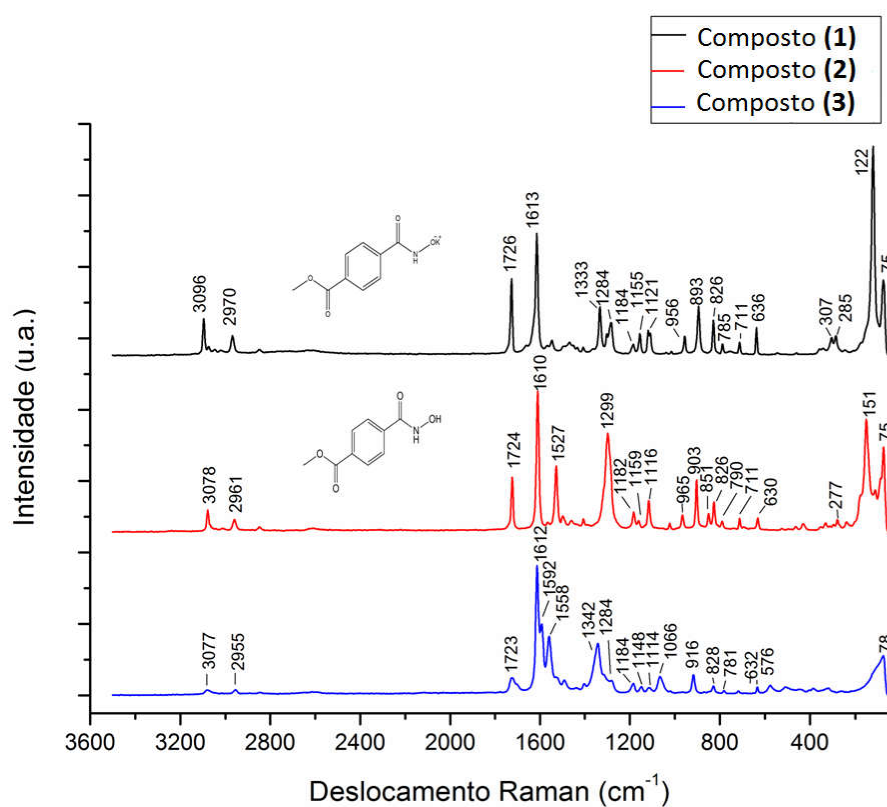
*HIGGINS, F. S.; MAGLIOCCO, L. G.; COLTHUP, N. B., *Appl. Spectrosc. Vol. 60(3)*, p. 279-287, 2006.

**LARKIN, P. *Infrared and raman spectroscopy : principles and spectral interpretation*; Amsterdam : Elsevier, 2011.

Intensidade das bandas: F= forte, M= média, f= fraca e mf= muito fraca.

Os espectros de infravermelho e Raman são complementares, pois nem todas as vibrações são ativas em ambas as espectroscopias. Para que uma vibração seja ativa no Raman a polarizabilidade da molécula deve mudar, enquanto que para uma vibração ser ativa no infravermelho, o momento dipolo deve mudar (VOGEL, 2002). Os espectros Raman fornecem a intensidade da luz dispersa como uma função da mudança de energia da luz incidente (SAITO *et al.*, 2016). A **Figura 20** mostra o espectro Raman obtido para os compostos **(1)**, **(2)** e **(3)**, onde se pode observar as principais bandas de absorção.

Figura 20 – Espectros de Raman para os compostos **(1)**, **(2)** e **(3)**.



Os valores das bandas de absorção desses compostos estão apresentados na **Tabela 2**. Para o composto **(1)**, verificou-se uma banda de intensidade forte na região de 1726 cm^{-1} , sendo referente à banda C=O do grupo éster. Outra banda intensa encontra-se na região de 1613 cm^{-1} que é relacionada com as bandas de absorção C-C do anel aromático, juntamente com outras bandas mais fracas como por exemplo, $\nu\text{C-H}$ aromático em 3096 cm^{-1} . Também se verificou a banda de estiramento $\nu\text{C-O-C}$, referente a grupamento éster, em 1284 cm^{-1} , e uma banda de estiramento $\nu\text{C-H}$, da metila do éster, em 2970 cm^{-1} . Todas essas bandas estão de acordo com os dados encontrados na literatura (LARKIN, 2011). A ausência de qualquer intensidade significativa na região de 1690 a 1620 cm^{-1} é uma forte evidência contra o isômero C=N (enol), sendo assim, favorecendo o isômero do tipo ceto (HIGGINS *et al.*, 2006). Para o composto **(2)**, as bandas de $\nu\text{C=O}$, $\nu\text{C-O-C}$ e $\nu\text{C-H}$ alifático se encontram nas regiões de 1724 , 1299 e 2961 cm^{-1} , respectivamente, e são referentes ao grupamento éster. Quanto aos estiramentos relacionados ao anel aromático, estes se encontram nas regiões de 3078 ($\nu\text{C-H}$) e 1610 cm^{-1} ($\nu\text{C-C}$) (LARKIN, 2011). A inexistência de bandas na região de 1690 a 1620 cm^{-1} confirmam o isômero do tipo ceto (HIGGINS *et al.*, 2006). Quanto ao composto **(3)**, observou-se que as bandas relacionadas ao grupo éster se encontram em 1723 ($\nu\text{C=O}$), 1284 ($\nu\text{C-O-C}$) e 2955 ($\nu\text{C-H}$ alifático) cm^{-1} e as bandas de absorção referentes ao anel aromático $\nu\text{C-C}$ e $\nu\text{C-H}$ encontram-se em 1612 e 3077 cm^{-1} , respectivamente. Estes valores são próximos aos relatados na literatura (LARKIN, 2011). Para todos os compostos, a região entre 1200 e 400 cm^{-1} é dominada por vibrações relativas à espécies simétricas envolvendo o anel aromático. Abaixo de 400 cm^{-1} , os compostos **(1)** e **(2)** apresentam vibrações reticulares características de estruturas ordenadas, o que foi comprovado pela análise de difração de raios-X em pó.

Tabela 2 – Valores de estiramentos selecionados obtidos experimentalmente nos espectros de Raman, para os compostos (1), (2) e (3). Os valores de estiramentos encontrados na literatura para compostos similares estão dispostos entre parênteses.

Estiramento	Composto (1) (cm ⁻¹)	composto (2) (cm ⁻¹)	composto (3) (cm ⁻¹)
vC=O (COC)	1726 (1726), M	1724, M	1723, f
vC-C	1613 (1610), F	1610, F	1612, F
vC-H (aromático)	3096 (3086), f	3078, f	3077, f
vC-O-C	1284 (1282), f	1299, M	1284, MF
vC-H (alifático)	2970 (2960 - 2850), f	2961, mf	2955, MF

LARKIN, P. *Infrared and raman spectroscopy : principles and spectral interpretation*; Amsterdam : Elsevier, 2011.

Intensidade das bandas: F= forte, M= média, f= fraca e mf= muito fraca.

4.2. Caracterização do estado de oxidação e ambiente de coordenação

O composto (3) foi submetido à análise por espectroscopia Mössbauer com a finalidade de caracterizar o estado de oxidação do centro metálico bem como o seu ambiente de coordenação. O efeito Mössbauer se baseia na interação de radiação gama com a amostra e para o caso típico de compostos de ferro três efeitos característicos podem ser observados: deslocamento isomérico, desdobramento quadrupolar e desdobramento hiperfino (DICKSON, BERRY, 1986; GÜTLICH *et al.*, 1978). Os dados de espectroscopia Mössbauer apresentaram somente os dois primeiros efeitos descrito por S1 e S2 na **Figura 21**, e são compatíveis com um centro metálico apresentando um estado de oxidação +3 e um ambiente de coordenação octaédrico, apresentando um deslocamento isomérico de 0,45 mm·s⁻¹ e um desdobramento quadrupolar igual a 0,75 mm·s⁻¹ frente a um padrão de ferro puro para o sítio S1 de maior área. Estes valores são similares aos descritos na literatura para geometrias octaédricas contendo ferro(III) (DYAR *et al.*, 2013). A **Figura 21** mostra o espectro de Mössbauer para o composto

(3), onde foi utilizado um perfil de Lorentz para descrever os dados experimentais. A composição S1 e S2 está de acordo com a baixa cristalinidade observada para o complexo através da análise difratométrica. Nesse caso, dois sítios de ferro(III) hexacoordenados devem existir, com geometrias ligeiramente diferentes devido a diferenças nos comprimentos das ligações Fe-O. O componente de maior área S1 (81%), sugere um ambiente de coordenação distorcido ao redor do centro metálico (STOCH et al., 2014).

Figura 21 – Espectro de Mössbauer para o composto (3).

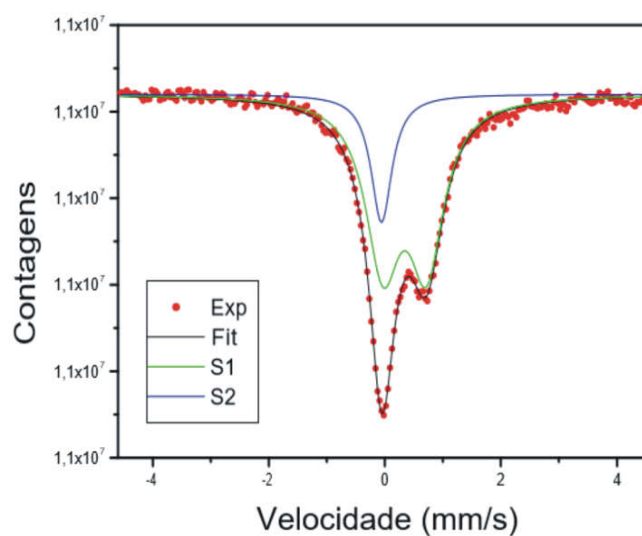
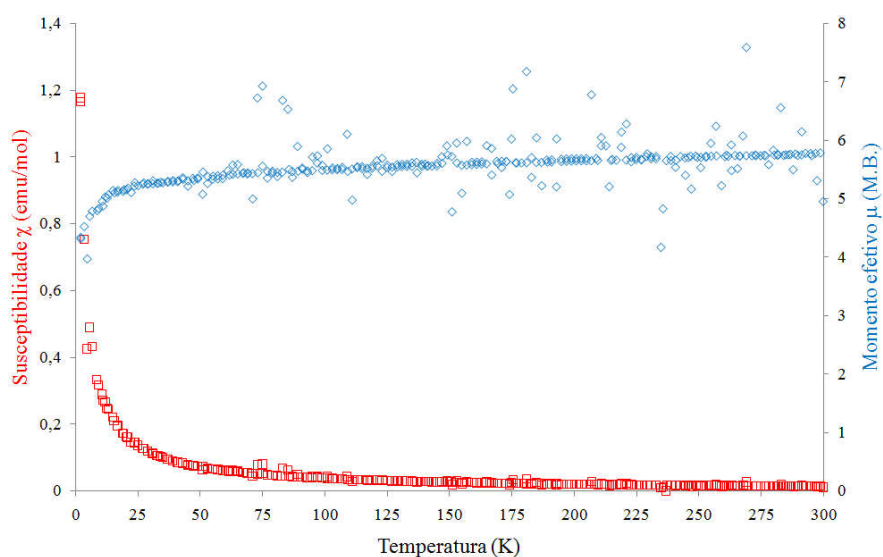


Tabela 3 – Dados obtidos do espectro de Mössbauer.

	Composto (3)
H Eff1(kOe)	0
EQ 1 (mm/s)	0,75
IS 1 (mm/s)	0,45
LargLin1(mm/s)	0,73
Area1	0,81
H Eff2 (kOe)	0
EQ 2(mm/s)	0
IS 2(mm/s)	0,05
LargLin2 (mm/s)	0,44
Area2	0,19

Os dados provenientes da análise magnética do composto **(3)** sugerem que o ligante hidroxamato atua como um ligante de campo fraco, onde o momento magnético efetivo μ_{eff} obtido é de aproximadamente 5,74 M.B. a 295,4 K, compatível com um complexo de ferro (III) de spin alto (valor calculado igual a 5,916 M.B.). A variação da susceptibilidade molar com a temperatura é característica de um complexo paramagnético, onde o valor de μ_{eff} sofre um decréscimo a baixas temperaturas, chegando a um valor mínimo de cerca de 4,3 M.B. na temperatura de 2 K (**Figura 22**). Este comportamento é bastante similar àquele verificado na literatura para um composto octaédrico de ferro(III) envolvendo o ligante de campo fraco análogo isonicotinilhidroxamato (GOLENYA *et al.*, 2012).

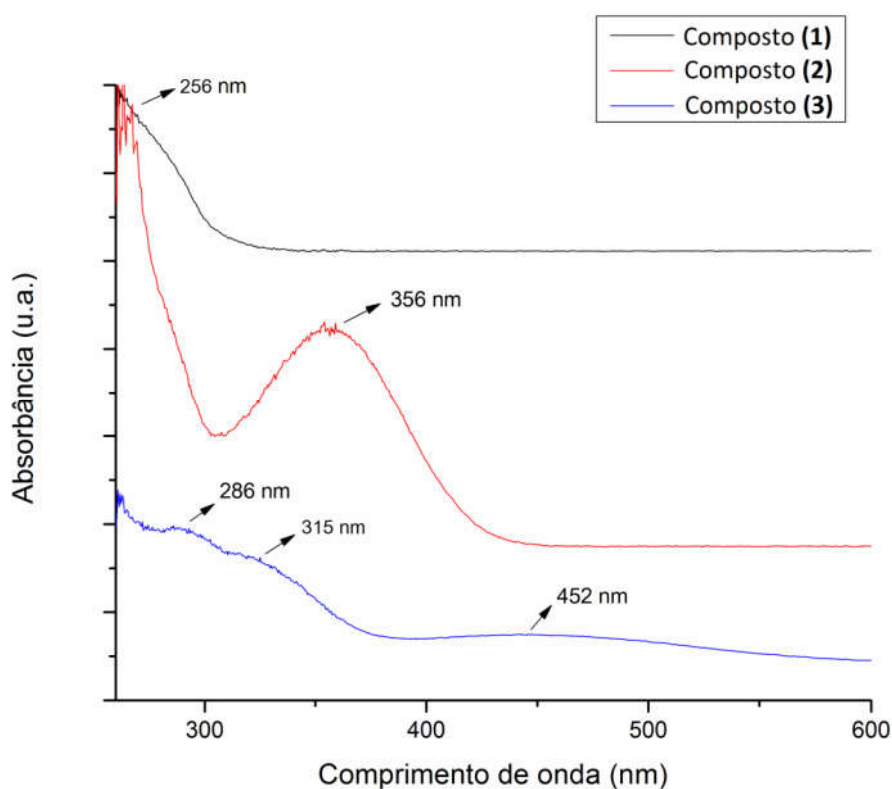
Figura 22 – Variação das propriedades magnéticas do composto **(3)** em função da temperatura.



Com a finalidade de investigar as propriedades ópticas dos compostos estudados, realizou-se a análise por espectroscopia na região do ultravioleta-visível (UV-Vis). Esta é amplamente utilizada para a identificação e determinação quantitativa de uma grande diversidade de espécies inorgânicas e orgânicas (HOLLER *et al.*, 2009). A técnica de UV-Vis é baseada em

transições eletrônicas moleculares, passando de um estado fundamental de energia para um estado excitado, induzidas pela absorção de luz na região do ultravioleta (180-380 nm) e do visível (380-780 nm) (SKOOG *et al.*, 2006). A **Figura 23** mostra o espectro na região do ultravioleta-visível obtido para os compostos **(1)**, **(2)** e **(3)**.

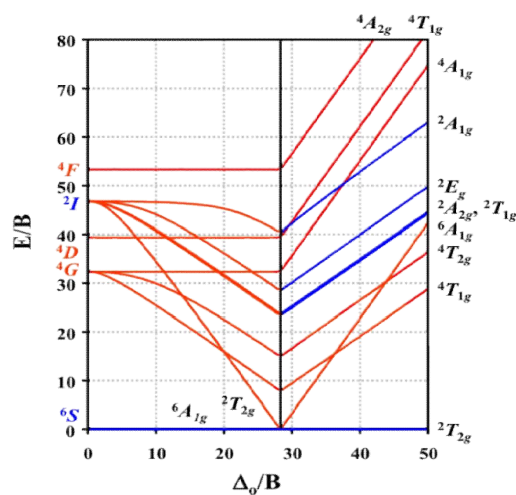
Figura 23 – Espectros agrupados de ultravioleta-visível dos compostos **(1)**, **(2)** e **(3)**.



O espectro de UV-Vis para o composto **(1)** apresentou uma banda de absorção em 265 nm ($\epsilon = 114 \times 10^3 \text{ mol. L}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$), a qual é atribuída às transições $\pi \rightarrow \pi^*$ envolvendo o anel aromático. Para o composto **(2)**, obteve-se o espectro que apresentou uma nova banda intensa em 356 nm ($\epsilon = 84 \times 10^3 \text{ mol. L}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$). Este composto apresenta uma coloração amarela, esta banda de absorção pode ser atribuída à transferência de carga envolvendo o HOMO de um ânion

hidroxamato e o LUMO de um ânion vizinho próximo. Este tipo de transferência de carga entre ânions vizinhos foi relatada anteriormente para o ânion esquarato por Macintyre e Werkema (1964). Já o composto **(3)** apresentou duas bandas de absorção referentes a transições internas envolvendo os sistemas aromáticos, localizadas em 286 ($\epsilon = 79 \times 10^3 \text{ mol. L}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$) e 315 nm ($\epsilon = 66 \times 10^3 \text{ mol. L}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$). Apresentou também uma banda em 452 nm ($\epsilon = 29 \times 10^3 \text{ mol. L}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$) que pode ser atribuída à transferência de carga entre ligantes vizinhos próximos ou ainda pode ser atribuída à transferência de carga do ligante para o metal (BARRETO *et al.*, 2006). Estas atribuições são justificáveis, uma vez que complexos de ferro(III) apresentam uma configuração eletrônica d^5 , onde não é esperada nenhuma transição eletrônica $d \rightarrow d$ para ligantes de campo fraco envolvendo o termo espectroscópico do estado fundamental ${}^6A_{1g}$ (Figura 24) (TANABE, SUGANO, 1954; TANABE, SUGANO, 1956). Barreto e colaboradores, em 2006, relataram esse mesmo comportamento para um complexo octaédrico de ferro semelhante, para o qual obtiveram uma banda de absorção em 313 nm referente a transições eletrônicas internas nos ligantes catecol e semiccatecol e outra banda em 514 nm atribuída à transferência de carga entre ligantes vizinhos próximos ou à transferência de carga ligante-metal.

Figura 24 – Diagrama Tanabe-sugano para configuração d^5 .

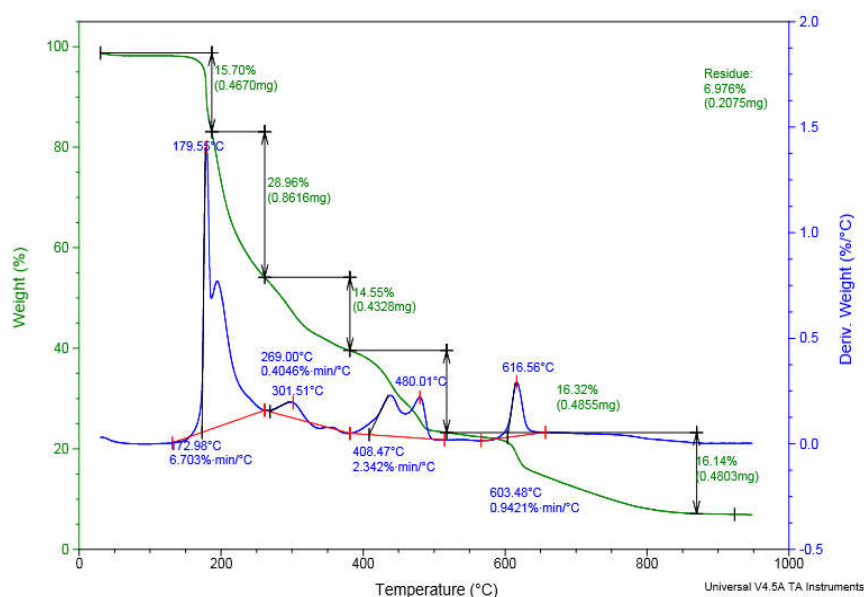


Fonte: <http://oliver.chemistry.ucsc.edu/151A/Handouts/Tanabe.pdf>, acessado em junho de 2017.

4.3. Análise termogravimétrica (TGA)

A fim de avaliar o conteúdo de água no complexo, bem como seu perfil de decomposição térmica, realizou-se um estudo de TGA. Analisando-se o termograma da **Figura 25**, percebe-se que não existe evidência de moléculas de água coordenadas ao centro metálico. Esse resultado é compatível com a estrutura proposta para o complexo, uma vez que, a análise cuidadosa a baixas temperaturas revela uma perda de massa sutil que sugere a presença de água fracamente ligada à estrutura do sólido. Este resultado é qualitativamente coerente com os dados de espectroscopia de infravermelho e análise elementar de CHN, embora a quantificação pelo TGA se mostrou difícil em função do pequeno valor calculado para uma molécula de água (~2,5%). O perfil de decomposição do sólido apresenta uma série de processos que ocorrem em temperaturas muito próximas, dificultando a sua interpretação. Entretanto, a perda total de massa verificada corresponde à perda de três hidroxamatos por unidade molecular do complexo, em um largo intervalo de temperatura que varia de 173–800 °C. O percentual de resíduo proveniente da decomposição térmica corresponde aproximadamente ao valor calculado para ferro metálico. Resíduo de ferro metálico: Calc. 8,51%. Obs. 6,97%. Perda dos ligantes: Calc. 88,67%. Obs. 91,67%.

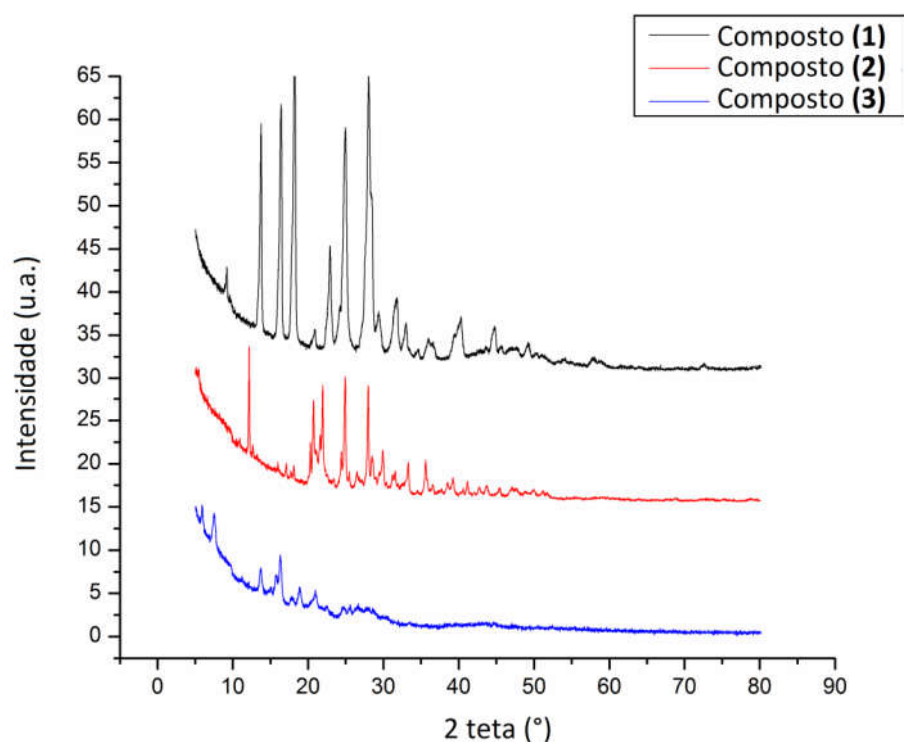
Figura 25 – Termograma registrado para o composto (3).



4.4. Análise cristalográfica e morfológica

Os compostos sintetizados foram analisados por DRX, onde os difratogramas obtidos estão dispostos na **Figura 26**. Através da análise dos difratogramas dos compostos, pode-se observar que o composto **(1)** e **(2)** apresentaram uma boa cristalinidade, com picos bem definidos. Enquanto que o composto **(3)** se mostrou pouco cristalino. Desta forma, como o composto **(2)** é um composto intermediário, escolheu-se apenas o composto **(1)** para seguir a análise.

Figura 26- Difratoograma obtido para os compostos **(1)**, **(2)** e **(3)**.



O composto **(1)** foi obtido a partir do tratamento do seu respectivo hidroxamato de potássio com ácido acético aquoso a $1,25 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$, obtendo-se um pó branco microcristalino.

Monocristais adequados do composto **(1)** não foram formados em solventes orgânicos comuns, mesmo por meio de evaporação lenta durante várias semanas à temperatura ambiente, levando a realização da análise estrutural por difração de raios-X de amostras policristalinas. Primeiramente, foi feita uma análise morfológica através de MEV, onde as imagens desta revelaram uma morfologia irregular, com geminação aparente (**Figura 27**). O espectro de EDS acoplado, registrado numa região apropriada, revelou que a composição da amostra era compatível com a composição elementar qualitativa esperada (**Figura 28**).

Figura 27 – Imagem de microscopia eletrônica do composto **(1)**.

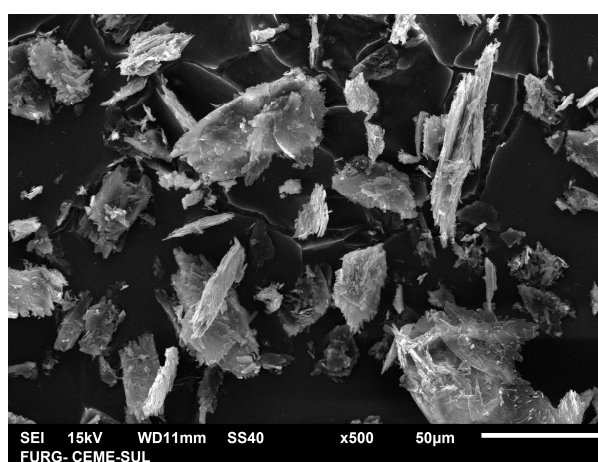
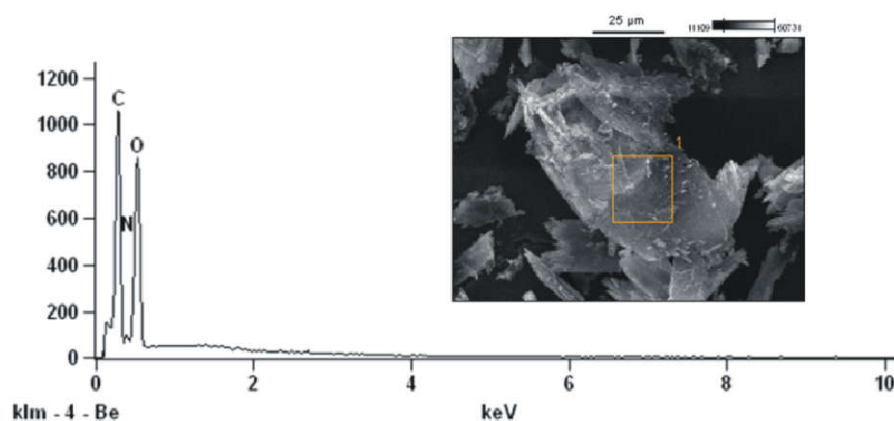


Figura 28 – Espectro de EDS registrado para o composto **(1)**. O detalhe mostra a área de MEV selecionada para obtenção de dados com magnificação de 1000x.



Os dados de pó coletados foram indexados, incluindo os primeiros 20 picos, onde a mais alta figura de mérito obtida sugeriu um sistema cristalino monoclinico com ausências sistemáticas consistentes com o grupo espacial $P2_1$ (**Tabela 4**). A resolução da estrutura foi feita utilizando o método de anelamento simulado, incluindo um modelo molecular totalmente otimizado utilizando o método semi-empírico *PM7* no software MOPAC2016 (STEWART, 2013). A melhor solução encontrada foi submetida ao refinamento de Rietveld aplicando um modelo genérico de harmônicos esféricos, a fim de corrigir a orientação preferencial (RIETVELD, 1969, **Figura 29**). Os parâmetros atômicos finais e os critérios de discordância estão listados na **Tabela 4**. A estrutura do cristal é composta por duas moléculas de ácidos hidroxâmicos relacionados por um eixo 2_1 paralelo a *b*, gerando uma estrutura de pilares ao longo da direção [010]. As porções de éster e de ácido hidroxâmico foram consideradas de livre rotação durante o refinamento através de um vetor definido por C2/C7 e átomos de C5/C8, revelando que no estado sólido ambos os grupos são girados cerca de $271,73^\circ$ e $273,76^\circ$, respectivamente, com relação ao anel benzeno. Além disso, um terceiro vetor que compreende os átomos C7/N1 foi definido, a fim de investigar o isomerismo geométrico, mostrando uma conformação *cis* preferível para o fragmento de ácido hidroxâmico em relação ao átomo de oxigênio da carbonila e o radical hidroxila. A **Figura 30** destaca a interação de ligação de hidrogênio intramolecular estabilizando O2-H6...O1 no grupo ácido hidroxâmico com uma distância de 2,266 Å e um ângulo de torção O2/ N1/C7/ O1 de $-20,948^\circ$ (ARORA *et al.*, 2017). Os índices de discordância na **Tabela 4** podem ser considerados satisfatórios para a resolução da estrutura cristalina, conforme relatado na literatura (CORDEIRO *et al.*, 2014).

Figura 29 – Refinamento de Rietveld para o composto (1), onde observado (linha azul); calculado (linha vermelha); erro (linha cinza); Posições de Bragg calculadas (linhas azuis verticais). Detalhe mostra a célula unitária monoclinica com $Z = 2$ relacionada por eixo 2_1 ao longo da direção [010].

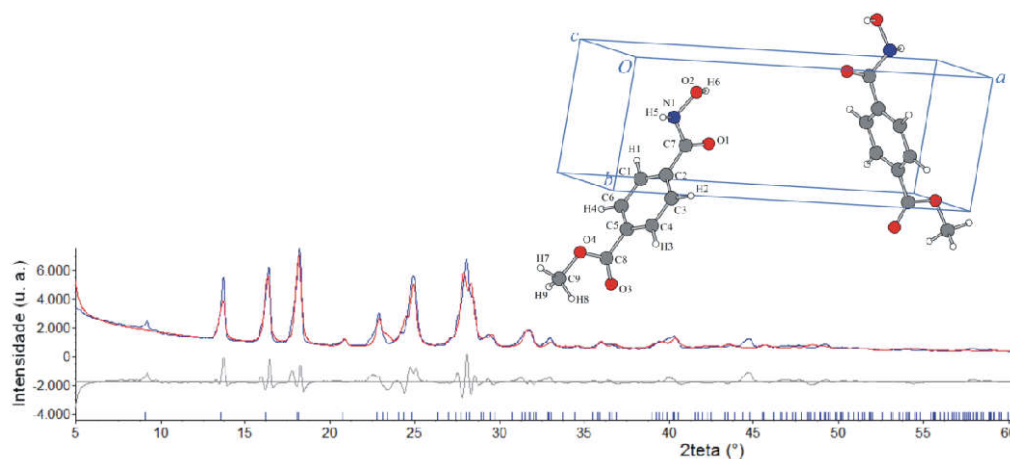


Figura 30- Unidade assimétrica do isômero ceto destacando a fração do ácido hidroxâmico.

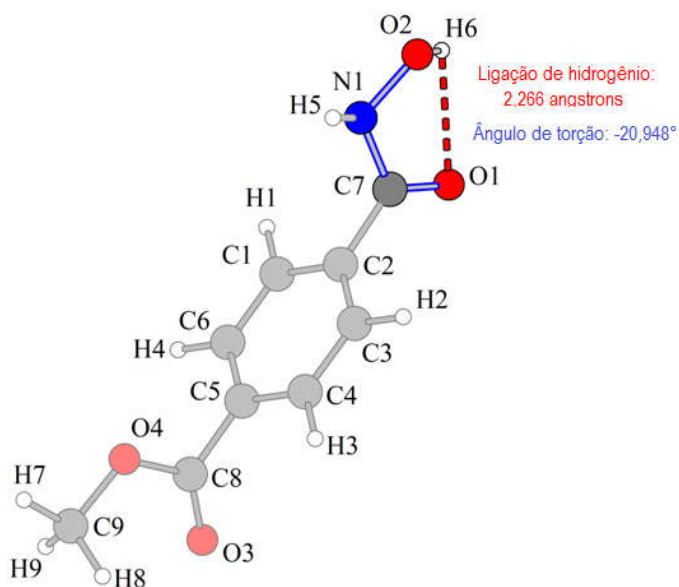


Tabela 4- Dados cristalográficos e de refinamento de Rietveld para o composto (**1**).

Dados cristalográficos		Índices de discordância	
Sistema cristalino	Monoclínico	Rexp	3,09
Grupo espacial	$P2_1$	Rwp	13,88
<i>a</i> (Å)	19,488(12)	Rp	10,24
<i>b</i> (Å)	5,6778(26)	GOF	4,49
<i>c</i> (Å)	3,8973(12)	R-Bragg	12,217
<i>beta</i> (°)	91,546(28)		
Volume (Å³)	431,07(35)		

4.5. Otimização de geometria e análise dos orbitais moleculares

Os modelos moleculares foram criados e totalmente otimizados usando o método parametrizado semi-empírico modelo 7 (PM7) para o cálculo dos orbitais moleculares (**Figura 31**) (ALLOUCHE, 2011; STEWART, 2013). Considerando um tempo de computação reduzido, métodos semi-empíricos foram utilizados para calcular a energia do orbital molecular de fronteira (ZHU *et al.*, 2017; COJOCARU, *et al.*, 2013). Para ambos os isômeros composto (**1**), ceto e enol, as estruturas otimizadas de energia inferior apresentaram um grupo hidroxila *cis* ao átomo de oxigênio da carbonila, favorecendo uma interação intramolecular de ligação de hidrogênio com uma distância calculada de aproximadamente 2,27 Å para o isômero ceto e 2,19 Å para o isômero enol. De fato, o isômero enol apresenta uma interação mais forte de H, sendo estas distâncias teóricas e a conformação molecular próxima da apresentada na literatura para as formas de ceto (1,869 Å) e enol (1,714 Å) de ácido *cis* N-fenilbenzohidroxâmico calculadas usando nível de teoria B3LYP/6-311+G** (AZIZ *et al.*, 2014). Em ambos os isômeros, o HOMO é predominantemente centrado sobre o grupo hidroxamato/hidroximato, enquanto que o LUMO encontra-se sobre o anel de benzeno. Comparando os orbitais moleculares de fronteira dos dois isômeros, os resultados apresentados pelas isosuperfícies na **Figura 32** sugerem uma

maior deslocalização de elétrons no enol. Neste caso, o anel aromático parece estar envolvido em um efeito de ressonância com o fragmento contendo a porção C=N. Além disso, o gap de energia HOMO-LUMO calculado para o isômero enol foi de aproximadamente 8,42 eV, um valor ligeiramente inferior ao calculado para o isômero ceto, 8,48 eV. Esses valores são compatíveis com os obtidos para o ácido *cis* N-fenilbenzohidroxâmico usando o funcional ω B97XD no conjunto de base 6-311+G** e podem ser indicativos de uma reatividade química ligeiramente maior e de uma estabilidade cinética inferior para o isômero enol (ADIGUZEI et al., 2017).

Figura 31 – Geometrias otimizadas para o isômero ceto (esquerda), isômero enol (meio) e composto **(3)** (direito).

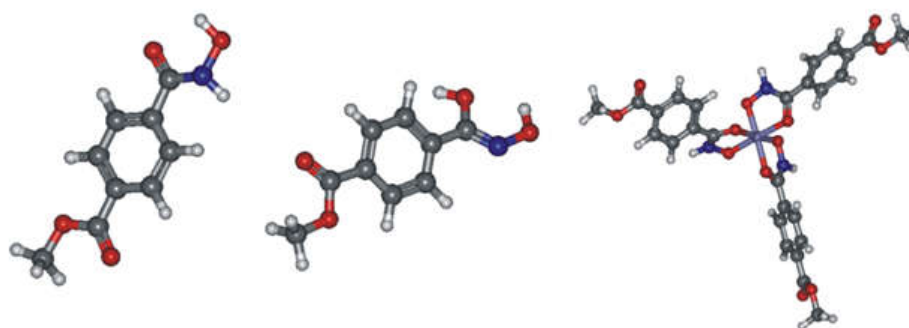
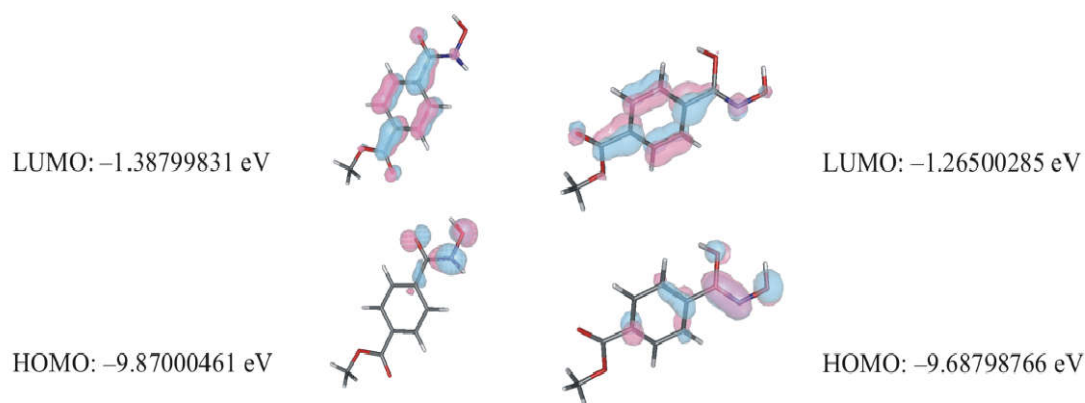
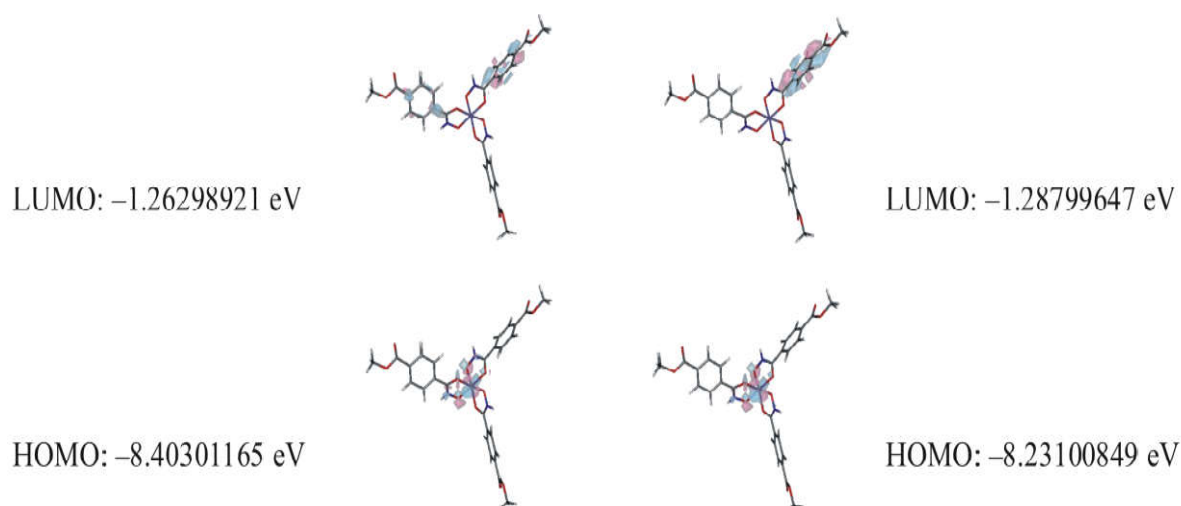


Figura 32 – Orbitais moleculares de fronteira para o isômero ceto (esquerda) e o isômero enol (direita) do composto **(1)**, onde os orbitais moleculares são representados usando cores azuis (positivas) e rosa (negativas) e as superfícies foram desenhadas com um isovalor de 0,05.



Para o composto **(3)**, o modo de coordenação de quelatos de ferro(III) foi proposto para o modelo molecular considerando octaedro distorcido 3:1 ligante/metálico descritos anteriormente. Devido ao estado de rotação definido como um duplete foram considerados os orbitais moleculares alfa e beta, revelando um HOMO com contribuição de orbitais d do metal e um LUMO envolvendo o caractere π sobre o anel aromático na molécula do ligante (**Figura 33**). Os gaps de energia HOMO-LUMO calculados para as configurações alfa e beta do complexo de ferro(III), respectivamente 7,14 eV e 6,94 eV, são menores em comparação com o ligante livre, mas significativamente maiores do que os valores verificados para quelatos de metais de zinco (II) similares, relatados anteriormente (cerca de 2,57 eV e 3,65 eV), sugerindo uma menor eficiência nos processos de transferência de carga eletrônica. As modificações nas estruturas de ligantes hidroxamatos e mudança na escolha do metal podem ser implementadas para reduzir a diferença de energia HOMO-LUMO, tornando essa classe de compostos de coordenação atraente para pesquisa, desenvolvimento e aplicação de materiais ópticos não-lineares.

Figura 33 – Orbitais moleculares de fronteira para os compostos **(3)** alfa (esquerda) e beta (direita), onde os orbitais moleculares são representados usando cores azuis (positivas) e rosa (negativas) e as superfícies foram desenhadas com um isovalor de 0,05.



4.6. Atividade biológica e docking molecular

O REMA foi utilizado para a determinação da atividade antimicobacteriana, onde o composto **(3)** exibiu atividade contra *Mycobacterium tuberculosis* (cepa H37Rv) com uma concentração inibitória mínima (CIM) de $100 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$. Neste caso, o composto **(3)** apresenta o mesmo valor de CIM que o composto **(1)** e **(2)**, também submetidos aos ensaios biológicos. Estudos recentes descreveram que o metabolismo do nitrogênio é vital para o ciclo de vida de *Mycobacterium tuberculosis*, onde a atividade da urease pode desempenhar um papel importante (GOUZY *et al.*, 2014). Esta metaloenzima é conhecida por catalisar a hidrólise da ureia em dióxido de carbono e amônia, sendo seu sítio ativo composto por dois íons de níquel(II) conectados por uma ponte bis- μ -hidroxi (KARPLUS *et al.*, 1997). Sendo assim, os compostos podem ter uma ação sobre o metabolismo do nitrogênio, isto é, sobre a urease, inibindo-a e causando um desequilíbrio na célula microbiana. A **Tabela 5** apresenta os valores de CIM obtido para os compostos **(1)**, **(2)** e **(3)**, bem como os valores de antibióticos nitrogenados comumente usados.

Embora o alto valor de CIM verificado para os compostos sintetizados neste trabalho em comparação com os antibióticos analisados, investigou-se as interações moleculares "in silico" entre o íon hidroxamato e um modelo de urease de *Helicobacter pylori* empregando dados de estrutura de cristal (HA *et al.*, 2001). Considerando a forma *ceto* mais estável, a posição de energia mais baixa calculada para a estrutura da enzima aniônica ancorada ($-4,80 \text{ kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$) sugeriu a coordenação de um íon de níquel(II) pelo grupo hidroxamato em uma forma *trans*, revelando uma distância plausível de Ni-O de aproximadamente $1,9 \text{ \AA}$ (**Figura 34**). Além disso, os grupos hidroxamato e éster também parecem desempenhar um papel importante na cavidade do sítio ativo enzimático, sendo ancorados por interações clássicas de ligação de hidrogênio com fragmentos polares de aminoácidos vizinhos da estrutura primária da enzima (comprimentos de ligação variando entre 2 e 3 \AA). Estas duas características, a coordenação do metal e a ligação com resíduos de aminoácidos podem estar relacionadas a mecanismos de inibição enzimática e morte celular.

Tabela 5 - Resultado dos testes de sensibilidade realizados com *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv.

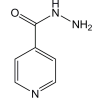
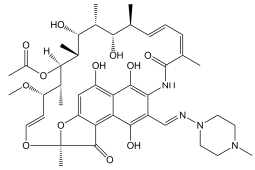
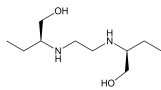
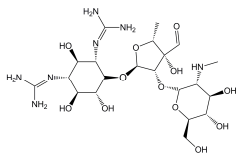
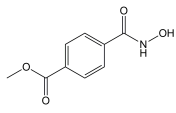
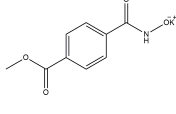
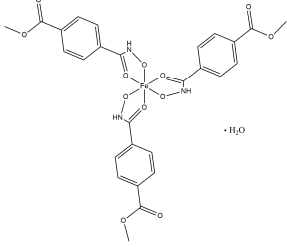
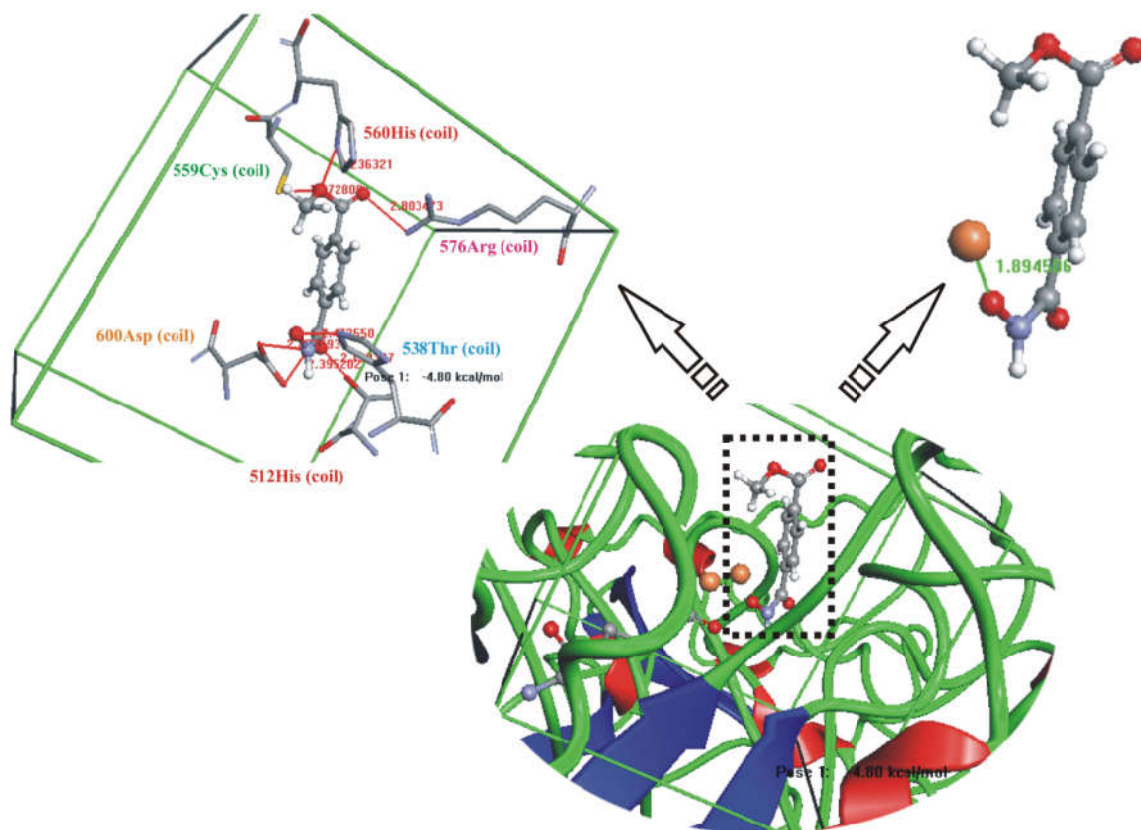
Compostos	<i>M.tuberculosis</i> CIM ($\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)	Estruturas
Isoniazida	0,25	
Rifampicina	0,5	
Etambutol	4	
Estreptomicina	1	
Composto (1)	100	
Composto (2)	100	
Composto (3)	100	

Figura 34 – Docking molecular para o isômero *ceto* do composto (1).



5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

No presente trabalho, foram sintetizados compostos hidroxâmicos aromáticos 1,4 substituídos e um complexo octaédrico de ferro(III) com o intuito de investigar as propriedades fotofísicas, biológicas e magnéticas desses compostos. O estudo do espectro de infravermelho permitiu a confirmação dos compostos através da presença dos estiramentos e deformações dos principais grupos, como N-H e C=O. A confirmação do complexo metálico, composto **(3)**, se deu através da comparação do espectro do mesmo com o espectro do composto **(1)**, onde as bandas de absorção do **(3)** se deslocaram para regiões de número de onda mais baixas. Os espectros de Raman evidenciaram, para os compostos, bandas intensas de $\nu_{C=O}$ e ν_{C-C} referentes ao grupo éster e ao anel aromático, respectivamente, além de outras bandas de absorção que não eram ativas no infravermelho. Ainda foi possível verificar que os compostos adotaram a forma ceto como sendo a principal, uma vez que a banda C=N não foi observada.

O espectro de Mössbauer obtido para **(3)** sugeriu um estado de oxidação +3 e um ambiente de coordenação octaédrico distorcido. A análise de magnetismo indicou que o hidroxamato atua como um ligante de campo fraco, onde o momento magnético efetivo é compatível com um complexo de ferro(III) de spin alto. Já a espectroscopia UV-Vis para **(1)** apresentou uma banda referente a transições $\pi \rightarrow \pi^*$ envolvendo o anel aromático, enquanto que o espectro do hidroxamato de potássio (composto de cor amarela) apresentou uma nova banda referente a transferências de cargas envolvendo os orbitais HOMO e LUMO de um ânion hidroxamato e um ânion vizinho próximo, respectivamente. O espectro de **(3)** (coloração vermelha) também apresentou uma banda de absorção atribuída a transferências de cargas entre ligantes vizinhos próximos ou ainda pode ser atribuída à transferência de carga do ligante para o metal.

Devido à baixa cristalinidade dos compostos as análises, cristalográfica e morfológica, foram realizadas apenas para o composto **(1)**. As imagens de MEV e o espectro de EDS indicaram uma morfologia irregular e uma composição elementar qualitativa esperada. Os resultados do DRX sugeriram um sistema cristalino monoclinico e um grupo espacial $P2_1$. Além disso, os resultados indicaram uma conformação *cis* preferível para a porção do ácido

hidroxâmico, levando em consideração o átomo de oxigênio da carbonila e o grupo hidroxila, devido à interação intramolecular de hidrogênio.

De modo a estudar as propriedades físico-químicas dos compostos sintetizados, realizaram-se estudos de métodos computacionais a modelos moleculares otimizados. Os resultados para **(1)** sugeriram que as estruturas otimizadas de ambos os isômeros, ceto e enol, apresentaram um grupo hidroxila *cis* ao átomo de oxigênio da carbonila, favorecendo uma interação intramolecular de ligação de hidrogênio, o que corrobora com os resultados de DRX, e também indicaram que o orbital HOMO está concentrado sobre o grupo hidroxâmico, enquanto o LUMO encontra-se sobre o anel benzeno. Além disso, o isômero enol apresentou uma reatividade química levemente maior e uma estabilidade cinética menor quando comparado com o isômero ceto. Para o composto **(3)**, os resultados revelaram um HOMO com contribuição de orbitais "d" do metal e um LUMO envolvendo um caráter anti-ligante sobre o anel aromático na molécula do ligante .

Visto a grande importância biológica dos ácidos hidroxâmicos e seus complexos, estes foram avaliados contra *Mycobacterium tuberculosis* (cepa H37Rv). O composto **(3)** apresentou atividade biológica contra a *Mycobacterium tuberculosis* com CIM de $100 \mu\text{g.mL}^{-1}$, bem como o **(1)** e **(2)**. A investigação das interações moleculares, através do *docking* molecular, entre o íon hidroxamato e um modelo de urease de *H. pylori* sugeriu que o grupo hidroxamato se coordenou ao sítio ativo de níquel(II) de uma forma *trans*, onde os grupos hidroxamato e éster são ancorados ao sítio ativo por interações de ligação de hidrogênio com fragmentos polares de aminoácidos vizinhos, inibindo a atividade da enzima em questão e, com isso, espera-se defeito no metabolismo de nitrogênio do microorganismo, seguido de morte celular, num efeito antimicobacteriano.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ADIGUZEL, E., YILMAZ, F., EMIRIK, M., OZIL, M., *Synthesis and characterization of two new hydroxamic acids derivatives and their metal complexes. An investigation on the keto/enol, E/Z and hydroxamate/hydroximate forms*, J. Mol. Struct., Vol. 1127, p. 403-412, 2017.

AHMED, E., HOLMSTRÖM, S. J. M., *Siderophores in environmental research: roles and applications*, Microb. Biotechnol., Vol. 7(3), p. 196–208, 2014.

ALLOUCHE, A. R., *Gabedit - A graphical user interface for computational chemistry softwares*, J. of Comput. Chem., Vol. 32, p. 174-182, 2011.

AL-SAADY, A. A., *Conformational analysis and vibrational assignments of benzohydroxamic acid and benzohydrazide*, J. Mol. Struct., Vol. 1023, p. 115–122, 2012.

ALTÉS, A., SANZ, C., BRUGUERA, M., *Hemocromatosis hereditaria. Problemas en el diagnóstico y tratamiento*, Med. Clin. (Barc.), Vol. 144(9), p. 424–428, 2015.

ARJUNAN, V., ANITHA, R., THENMOZHI, S., MARCHEWKA, M.K., MOHAN, S., *Potential energy profile, structural, vibrational and reactivity descriptors of trans-2-methoxycinnamic acid by FTIR, FT-Raman and quantum chemical studies*, J. Mol. Struct., Vol. 1113, p. 42-54, 2016.

ARORA, R., ISSAR, U., KAKKAR, R., *Theoretical study of the molecular structure and intramolecular proton transfer in benzohydroxamic acid*, Comp. Theor. Chem., vol. 1105, p. 18–26, 2017.

AZIZ, S. G., ELROBY, S. A. K., HILAL, R. H., OSMAN, O. I., *Theoretical and computational studies of conformation, natural bond orbital and nonlinear optical properties of cis-N-phenylbenzohydroxamic acid*, Comp. Theor. Chem., Vol. 1028, p. 65-71, 2014.

BARBOSA, L. C. A.; *Espectroscopia no Infravermelho na caracterização de compostos orgânicos*; 1ª Ed.; Universidade Federal de Viçosa- MG; p. 189, 2008.

- BARRETO, W. J., BARRETO, S. R. G., MOREIRA, I., *Iron oxide and pyrocatechol: A spectroscopy study of the reaction products*, Quim. Nova Vol. 29, p. 1255-1258, 2006.
- BROWN, D. A., *conformational behavior of hydroxamic acids: ab initio and structural studies*, J. Chem. Soc., Perkin Trans. Vol. 2, p. 2673-2679, 1996.
- BULAT, F. A., CHAMORRO, E., FUENTEALBA, P., TORO-LABBÉ, A., *Condensation of Frontier Molecular Orbital Fukui Functions*, J. Phys. Chem. A Vol. 108, 342-349, 2004.
- CODD, R., *Traversing the coordination chemistry and chemical biology of hydroxamic acids*, Coord. Chem. Rev., Vol. 252, p. 1387–1408, 2008.
- COJOCARU, C., AIRINEI, A., FIFERE, N., *Molecular structure and modeling studies of azobenzene derivatives containing maleimide groups*, SpringerPlus, Vol. 2, p. 586, 2013.
- CORDEIRO, L. N. P., MASUERO, A. B., DAL MOLIN, D. C. C., *Analysis of potential pozzolanic ash from rice husk (CCA) using the technique of Rietveld refinement*, Revista matéria, Vol. 19, p. 150-158, 2014.
- CRAMER, C. J.; TRUHLAR, D. G., *Density functional theory for transition metals and transition metal chemistry*, Phys. Chem. Chem. Phys., Vol. 11, p. 10757–10816, 2009.
- DICKSON, D. P. E.; BERRY, F. J., *Mössbauer spectroscopy*, New York: Cambridge University Press, 1986.
- DYAR, M. D., BREVES, E., JAWIN, E., MARCHAND, G., NELMS, M., O'CONNOR, V., PEEL, S., ROTHSTEIN, Y., SKLUTE, E. C., LANE, M. D., BISHOP, J. L., MERTZMAN, S. A., *What lurks in the martian rocks and soil? Investigations of sulfates, phosphates, and perchlorates. Mössbauer parameters of iron in sulfate minerals*, Am. Mineral., Vol. 98, p. 1943-1965, 2013.
- EL-NAHASS, M. M., KAMEL, M.A., EL-DEEB, A.F., ATTA, A.A., HUTHAILY, S.Y., *Density functional theory (DFT) investigation of molecular structure and frontier molecular orbitals (FMOs) of P-N,N-dimethylaminobenzylidenemalononitrile (DBM)*, Spectrochimica Acta Part A, Vol. 79, p. 1499–1504, 2011.

FERREIRA, L. G., SANTOS, R. N., OLIVA, G., ANDRICOPULO, A. D., *Molecular Docking and Structure-Based Drug Design Strategies*, *Molecules*, Vol. 20, p. 13384-13421, 2015.

FUKUI, K., YONEZAWA, T., SHINGU, H., *A Molecular Orbital Theory of Reactivity in Aromatic Hydrocarbons*, *J. Chem. Phys.* Vol. 20, p. 722-725, 1952.

GARGÍA, B., IBEAS, S., LEAL, J. M., SECCO, F., VENTURINI, M., SENENT, M. L., NIÑO, A., MUÑOZ, C., *Conformations, Protonation Sites, and Metal Complexation of Benzo hydroxamic Acid. A Theoretical and Experimental Study*, *Inorg. Chem.* Vol. 44, p. 2908-2919, 2005.

GEERLINGS, P.; DE PROFT; F., LANGENAEKER, W., *Conceptual Density Functional Theory*, *Chem. Rev.* Vol. 103, p. 1793-1873, 2003.

GOLENYA, A., GUMIENNA-KONTECKA, E., BOYKO, A. N., HAUKKA, FRITSKY, O. I., *Encapsulation of a Guest Sodium Cation by Iron(III) tris-(Hydroxamate)s*, *Dalton Trans.*, Vol. 41, p. 9427-9430, 2012.

GOUZY, A., POQUET, Y., NEYROLLES, O., *Nitrogen metabolism in Mycobacterium tuberculosis physiology and virulence*, *Nature Rev. Microbiol.*, Advance Online Publication, 2014,.

GÜTLICH, P.; LINK, R.; TRAUTWEIN, A., *Mössbauer Spectroscopy and Transition Metal Chemistry*, New York: Springer-Verlag Berlin Heidelberg 1978.

HA, N. -C., , OH, S. T., SUNG, J. Y., CHA, K. A., LEE, M. H., OH, B. H., *Supramolecular assembly and acid resistance of Helicobacter pylori urease*, *Nat. Struct. Biol.*, Vol. 8, p. 505-509, 2001.

HASSANZADEH, M., BAGHERZADEH, K., AMANLOU, M., *A Comparative Study Based on Docking and Molecular Dynamics Simulations Over HDAC-tubulin Dual Inhibitors*, *J. Mol. Graph. Model.*, Vol. 70, p. 170-180, 2016.

HAUSER, W. B.; RENFROW, Jr, BENZOHYDROXAMIC ACID, *Org. Synth.*, Vol. 19, p. 15, 1939.

HIDER, R. C.; KONG, X., *Chemistry and biology of siderophores*, Nat. Prod. Rep., Vol. 27, p. 637–657, 2010.

HIGGINS, F. S.; MAGLIOCCO, L. G.; COLTHUP, N. B., *Infrared and Raman Spectroscopy Study of Alkyl Hydroxamic Acid and Alkyl Hydroxamate Isomers*, Appl. Spectrosc. Vol. 60(3), p. 279-287, 2006.

HOLLER, F. J., SKOOG, D. A., CROUCH, S. R., *Principios de Análise Instrumenta*. 6 ed., Editora Bookman, p. 1055, 2009.

KAKKAR, R., GROVER, R., CHADHA, P., *Conformational behavior of some hydroxamic acids*, Org. Biomol. Chem. Vol. 1, p. 2200 – 2206, 2003.

KARPLUS, P. A., PEARSON, M. A., *70 years of crystalline urease: what have we learned?*, Acc. Chem. Res., Vol. 30, p. 330-337, 1997.

KAUR, D., KOHLI, R., *Intra and Intermolecular Hydrogen Bonding in Formohydroxamic Acid*, Int. J. Quantum Chem., Vol 108, p. 119–134, 2008.

KWAK, T. W. et al., *Antitumor activity of vorinostat-incorporated nanoparticles against human cholangiocarcinoma cells*, J. Nanobiotechnol., Vol. 60, p. 1-13, 2015.

KELLY, W. K., RICHON, V. M., CONNOR, O. O., CURLEY, T., MACGREGOR-CURTELLI, B., TONG, W., KLANG, M., SCHWARTZ, L., RICHARDSON, S., ROSA, E., DROBNJAK, M., CORDON-CORDO, C., CHIAO, J. H., RIFKIND, R., MARKS, P. A., SCHER, H. S., *Phase I Clinical Trial of Histone Deacetylase Inhibitor: Suberoylanilide Hydroxamic Acid Administered Intravenously*, Clin. Cancer Res., Vol. 9, p. 3578–3588, 2003.

KRAJEWSKA, B., ZABORSKA, W. LESZKO, M., *Inhibition of chitosan-immobilized urease by slow-binding inhibitors: Ni²⁺, F⁻ and acetohydroxamic acid*, J. Mol. Catal. B: Enzim., Vol. 14, p. 101-109, 2001.

KRAJEWSKA, B., *Ureases I. Functional, catalytic and kinetic properties: A review*, J. Mol. Catal. B: Enzym. Vol. 59, p. 9–21, 2009.

KRAJEWSKA, B., *Ureases. II. Properties and their customizing by enzyme immobilizations: A review*, J. Mol. Catal. B: Enzym. Vol. 59, p. 22–40, 2009. SKOOG, D. A. et al., *Fundamentos de química analítica*: 8 ed. Editora Thompson Learning, p. 988, 2006.

LARKIN, P. *Infrared and raman spectroscopy: principles and spectral interpretation*; Amsterdam : Elsevier, 2011.

LEONIDOVA, MARI, C., AEBERSOLD, C., GASSER, G., *Selective Photorelease of an Organometallic-Containing Enzyme Inhibitor*, Organometallics, Vol. 35, p. 851–854, 2016.

LUO, H-J, WANG, J. Z., ZHOU, Y., ZOU, K., *Docking study on trametenolic acid B as a α -glucosidase inhibitor*, Med. Chem. Res., Vol. 21, p. 2141–2144, 2012.

MACINTYRE, W. M.; WERKEMA, M. S., *Charge-Transfer Sell-Complex Formed in Potassium Squarate Monohydrate*, J. Chem. Phys. Vol. 40, p. 3563, 1964.

MARMION, C. J.; GRIFFITH, D. D., NOLAN, K. B., *Hydroxamic Acids An Intriguing Family of Enzyme Inhibitors and Biomedical Ligands*, Eur. J. Inorg. Chem., p. 3003-3016, 2004

MOBARRA, N., SHANAKI, M., EHTERAM H., NASIRI, H. SAHMANI, M., SAEIDI, M., GOUDARZI, M., POURKARIM, H., AZAD, M., *A Review on Iron Chelators in Treatment of Iron Overload Syndromes*, Int J Hematol Oncol Stem Cell Res, Vol. 10(4), p. 239-247, 2016.

MORRISH, A. H., *The physical principles of magnetism*, New York: IEEE Press, 2001.

MULLENDER, T. A. T.; VELZEN, A. J. V.; Dekkers, M. J., *Continuous drift correction and separate identification of ferrimagnetic and paramagnetic contributions in thermomagnetic runs*, Geophys. J. hi., Vol. 114, p. 663-672, 1993.

MURAD, E.; CASHION, J., *Mössbauer Spectroscopy of Environmental Materials and their industrial utilization*, New York: Springer Science+Business Media, 2004.

MURI, E. M. F., NIETO, M. J., SINDELAR, R. D., WILLIAMSON, J. S., *Hydroxamic Acids as Pharmacological Agents*, *Curr. Med. Chem.*, vol. 9, p. 1631-1653, 2002.

NEESE, F., *A critical evaluation of DFT, including time-dependent DFT, applied to bioinorganic chemistry*, *J. Biol. Inorg. Chem.* Vol. 11, p. 702–711, 2006.

NEESE, F., *Prediction of molecular properties and molecular spectroscopy with density functional theory: From fundamental theory to exchange-coupling*, *Coord. Chem. Rev.*, Vol. 253, p. 526–563, 2009.

NEILAND, S. J. B., *Siderophores: Structure and Function of Microbial Iron Transport Compounds*, *J. Biol. Chem.*, Vol. 270, p. 26723-26726, 1995.

ORIO, M., PANTAZIS, A. D., NEESE, F., *Density functional theory*, *Photosynth Res.*, Vol. 102, p. 443–453, 2009.

ORLOWSKA, E., ROLLER, A., WIESINGER, H., PIGNITTER, M., JIRSA, F., KRACHLER, F., KANDIOLLER, W., KEPPLER, B. K., *Benzoic hydroxamate-based iron complexes as model compounds for humic substances: synthesis, characterization and algal growth experiments*, *Adv. RSC*, Vol. 6, p. 40238–40249, 2016.

PALOMINO, J. C., MARTIN, A., CAMACHO, M., GUERRA, H., SWINGS, J., PORTAELS, F., *Resazurin microtiter Assay Plate: Simple and inexpensive method for detection of drug resistance in Mycobacterium tuberculosis*, *Antimicrob. Agents Chemothe.*, Vol. 46 (8), p. 2720-2722, 2002.

PULAY, P., FOGARASI, G., *Geometry optimization in redundant internal coordinates*, *J. Chem. Phys.* Vol. 96 (4), p. 2865-2860, 1992.

PUREUR, P. *Estado sólido*. 2ª Ed. Porto Alegre: Instituto de Física, 2010.

REVELES, J. U., KÖSTER, A. M., *Geometry Optimization in Density Functional Methods*, *J. Comput. Chem.* Vol. 25, p.1109–1116, 2004.

RIBEIRO, G. A. P., *As Propriedades Magnéticas da Matéria: um Primeiro Contato*, Rev. Bras. Ens. Fís., Vol. 22, p. 299-305, 2000.

RICHON, V. M., *Cancer biology: mechanism of antitumour action of vorinostat (suberoylanilide hydroxamic acid), a novel histone deacetylase inhibitor*, Br. J. Cancer Vol. 95(S1), p. S2 – S6, 2006.

RIETVELD, H. M., *A Profile Refinement Method for Nuclear and Magnetic Structures*, J. Appl. Crystallogr., Vol. 2, p. 65–71, 1969.

SAITO, R., TATSUMI, Y., HUANG, S., LING, X., DRESSELHAUS, M. S., *Raman spectroscopy of transition metal dichalcogenides*, J. Phys.: Condens. Matter, Vol. 28, 353002, 2016.

SALDYKA, M., MIELKE, Z., *Cis–trans isomerism of the keto tautomer of formohydroxamic acid*, Chem. Phys. Lett. Vol. 371, p. 713–718, 2003.

SENENT, M. L., NIÑO, A., CARO, C. M., IBEAS, S., GARCÍA, B., LEAL, J. M., SECCO, F., VENTURINI, M., *Deprotonation Sites of Acetohydroxamic Acid Isomers. A Theoretical and Experimental Study*, J. Org. Chem., Vol. 68, p. 6535-6542, 2003.

SHOLL, D. STECKEL, J. A., *Density Functional Theory: A Practical introduction*, Hoboken, New Jersey: John Wiley & Sons, 2009.

SIEGBAHN, P. E. M., *The performance of hybrid DFT for mechanisms involving transition metal complexes in enzymes*, J. Biol. Inorg. Chem, Vol.11, p. 695–701, 2006.

SKOOG, D. A., WEST, D. M., HOLLER, F. J., CROUSH, S. R., GRASSI, M. T., PASQUINI, C., *Fundamentos de química analítica*. 8ª Ed; São Paulo: Cengage Learning, 2006.

SPALDIN, N. A., *MAGNETIC MATERIALS Fundamentals and Applications*, 2ª ed., New York, Cambridge University Press, 2010.

STEWART, J. J. P., MOPAC2016, Versão 16.299W, Stewart Computational Chemistry, Colorado Springs, CO, USA, <http://openmopac.net/>, 2016.

- STEWART, J. J. P., *Optimization of Parameters for Semiempirical Methods VI: More Modifications to the NDDO Approximations and Re-optimization of Parameters*, J. Mol. Mod., Vol. 19, p. 1-32, 2013.
- STOCH, P., SZCZERBA, W., BODNAR, W., CIECINSKA, M., STOCH, A., BURKEL, E., *Structural properties of iron-phosphate glasses: spectroscopic studies and ab initio simulations*, Phys. Chem. Chem. Phys., Vol. 16, p. 19917-19927, 2014.
- TANABE, Y., SUGANO, S., *On the Absorption Spectra Of Complex Ions. I*, J. Phys. Soc. Jpn., Vol. 9, p. 753-766, 1954.
- TANABE, Y., SUGANO, S., *On the Absorption Spectra Of Complex Ions. II*, J. Phys. Soc. Jpn., Vol. 9, p. 766-779, 1954.
- TANABE, Y., SUGANO, S., *On the Absorption Spectra Of Complex Ions. III, the calculation of the crystalline field strength*, J. Phys. Soc. Jpn. Vol. 11, p 864-877, 1956.
- THOMPSON, M. A., ArgusLab 4.0.1. Planaria Software, LLC, Seattle. <http://www.ArgusLab.com>, 2004.
- UGWU, D. I., EZEMA, B. E., EZE, F. U., AYOGU, J. I., EZEMA, C. G., UGWUJA, D. I., *Synthesis and Biological Applications of Hydroxamates*, Amer. J. Org. Chem. Vol. 4(2), p. 26-51, 2014.
- VOGEL, A. I., *Análise química quantitativa*, 6^a Ed.; Rio de Janeiro: LTC, 2002.
- WANDERSMAN, G., DELEPELAIRE, P. *BACTERIAL IRON SOURCES: From Siderophores to Hemophores*, Annu. Rev. Microbiol. Vol. 58, p. 611-47, 2004.
- WU, D. H., HO, J. J., *Ab Initio Study of Intramolecular Proton Transfer in Formohydroxamic Acid*, J. Phys. Chem. A , Vol. 102, p. 3582-3586, 1998.
- ZANG, L. L., WANG, X. J., BOLI, X., WANG, S. Q., XU, W. R., XIE, X. B., CHENG, X. C., MA, H., WANG, R. L., *SAHA-based novel HDAC inhibitor design by core hopping method*, J. Mol. Graph. Model. Vol. 54, p. 10-18, 2014.

ZETH, K., *Dps biomineralizing proteins: multifunctional architects of nature*, Biochem. J. Vol. 445, p. 297–311, 2012.

ZHU, Y., *A cyclic voltammetry and PM6 semi-empirical molecular orbital method study of the capacity behavior of an aluminum-8-hydroxyquinoline complex modified carbon paste electrode*, J. RSC Adv., Vol. 7, p. 3586-3593, 2017.

ANEXOS

ANEXO I

Arquivo final de resolução da estrutura cristalina do ácido hidroxâmico.

```
'-----  
Auto_T(10)  
'-----  
  
xdd "C:\SamanthaEQA\Samantha.raw"  
  
LP_Factor(90)  
  
lam ymin_on_ymax 0.0001 la 1 lo 1.540596 lh 0.5000  
  
start_X 7  
  
finish_X 65  
  
One_on_X(@, 0.00010`)  
  
bkg @ 1256.19974` -1330.97418` 473.058796` -120.824585` -12.4032306`  
  
SW(0.1)  
  
ZE(@,-1.39051`)  
  
Simple_Axial_Model(@, 0.25288`)  
  
Decompose(0.05)  
  
Structure_Solution_Weighting  
  
STR(P21)  
  
a 19.5216  
  
b 5.6795  
  
c 3.6458  
  
be 90.7528  
  
volume 404.185628  
  
CS_L(@, 61.73171`)  
  
scale @ 0.00624964003`  
  
site C1 x 0.14750 y 0.95288 z 0.46952 occ C 1 beq 1  
  
site C2 x 0.15624 y 0.87466 z 0.10969 occ C 1 beq 1
```

site C3 x 0.13426 y 0.01307 z 0.81441 occ C 1 beq 1
site C4 x 0.10320 y 0.22940 z 0.87948 occ C 1 beq 1
site C5 x 0.09413 y 0.30620 z 0.23955 occ C 1 beq 1
site C6 x 0.11637 y 0.16918 z 0.53528 occ C 1 beq 1
site C7 x 0.18948 y 0.64088 z 0.06539 occ C 1 beq 1
site C8 x 0.05997 y 0.53551 z 0.29430 occ C 1 beq 1
site C9 x 0.95285 y 0.71740 z 0.38287 occ C 1 beq 1
site H1 x 0.16502 y 0.84294 z 0.69918 occ H 1 beq 1
site H2 x 0.14041 y 0.95464 z 0.53238 occ H 1 beq 1
site H3 x 0.08564 y 0.33951 z 0.65062 occ H 1 beq 1
site H4 x 0.10931 y 0.23016 z 0.81661 occ H 1 beq 1
site H5 x 0.09995 y 0.43304 z 0.98318 occ H 1 beq 1
site H6 x 0.22530 y 0.22892 z 0.09569 occ H 1 beq 1
site H7 x 0.90031 y 0.65163 z 0.40773 occ H 1 beq 1
site H8 x 0.95807 y 0.83259 z 0.14384 occ H 1 beq 1
site H9 x 0.96990 y 0.80846 z 0.63270 occ H 1 beq 1
site O1 x 0.25126 y 0.61675 z 0.05313 occ O 1 beq 1
site O2 x 0.17885 y 0.23150 z 0.96973 occ O 1 beq 1
site O3 x 0.08697 y 0.72628 z 0.30363 occ O 1 beq 1
site O4 x 0.99140 y 0.50702 z 0.33325 occ O 1 beq 1
site N1 x 0.14792 y 0.43974 z 0.08788 occ N 1 beq 1

rigid

z_matrix C9

z_matrix H7 C9 1.0964

z_matrix H8 C9 1.0955 H7 111.476

z_matrix H9 C9 1.0954 H7 111.495 H8 123.926

z_matrix O4 C9 1.4249 H7 102.765 H9 118.086

```

z_matrix C8 O4 1.3578 C9 115.876 H8 61.182
z_matrix C5 C8 1.4778 O4 110.871 C9 -179.171
z_matrix O3 C8 1.2051 C5 126.747 O4 -179.698
z_matrix C4 C5 1.3968 C8 117.721 O4 178.504
z_matrix C6 C5 1.3944 C4 120.688 C8 179.637
z_matrix C3 C4 1.3919 C5 119.785 C8 -179.129
z_matrix H3 C4 1.0942 C3 120.491 C5 -179.757
z_matrix C1 C6 1.3928 C5 119.427 C8 179.183
z_matrix H4 C6 1.0930 C1 120.111 C5 179.750
z_matrix C2 C1 1.3976 C3 29.820 C4 179.705
z_matrix H2 C3 1.0886 C2 121.346 C4 -179.356
z_matrix H1 C1 1.0956 C2 119.703 C6 179.694
z_matrix C7 C2 1.4876 C1 116.385 C3 -179.952
z_matrix N1 C7 1.4042 C2 117.811 C3 -7.567
z_matrix O1 C7 1.2152 C2 122.635 N1 -171.384
z_matrix H5 N1 1.0074 C7 122.925 O1 -150.102
z_matrix O2 N1 1.3984 C7 114.708 H5 129.154
z_matrix H6 O2 1.0113 N1 105.106 H5 -174.224

Rotate_about_points(@ 271.73320` min 0 max 360, C2, C7, "O1 N1 H5 O2 H6")
Rotate_about_points(@ 273.76308` min 0 max 360, C5, C8, "O3 O4 C9 H7 H8 H9")
Rotate_about_points(@ 0.00000` min 0 max 360, C7, N1, "O2 H6 H5")

translate

ta @ 348.02019`
tb @ 179.79933`
tc @ 928.74341`

normalize_FCs

```

ANEXO II

Tabela 6 - Coordenadas atômicas do refinamento de Rietveld do composto (1).

Átomo	X	Y	Z	Beq
C1	0,14750	0,95288	0,46952	20,0(84)
C2	0,15624	0,87466	0,10969	15,3(29)
C3	0,13426	0,01307	0,81441	9,8(29)
C4	0,10320	0,22940	0,87948	6,4(28)
C5	0,09413	0,30620	0,23955	6,2(22)
C6	0,11637	0,16918	0,53528	20,0(48)
C7	0,18948	0,64089	0,06539	15,1(25)
C8	0,05997	0,53551	0,29430	20,0(38)
C9	0,95285	0,71740	0,38287	20,0(37)
H1	0,16502	0,84294	0,69918	20(21)
H2	0,14041	0,95464	0,53238	20(71)
H3	0,08564	0,33951	0,65062	-9,1(41)
H4	0,10931	0,23016	0,81661	20(49)
H5	0,09995	0,43304	0,98318	-10,0(31)
H6	0,22530	0,22892	0,09569	20(28)
H7	0,90031	0,65163	0,40773	-10,0(56)
H8	0,95807	0,83259	0,14384	-10,0(34)
H9	0,96990	0,80846	0,63270	20(19)
O1	0,25126	0,61675	0,05313	16,2(13)
O2	0,17885	0,23150	0,96973	12,3(18)
O3	0,08697	0,72628	0,30363	16,7(23)
O4	0,99140	0,50702	0,33325	18,9(28)
N1	0,14792	0,43974	0,08788	4,7(12)

ANEXO III:**Tabela 7** - Dados finais da geometria otimizada para o composto **(1)** (isômero ceto).

1	C	-0,656956316	0,854166295	-0,234487824
2	C	0,674472750	0,831151376	0,189614384
3	C	1,346106804	-0,383569520	0,337665882
4	C	0,681944318	-1,576740499	0,067836355
5	C	0,651735152	-1,550001953	-0,346671473
6	C	1,324038324	-0,338501935	-0,503799863
7	H	1,173753736	1,813403323	-0,348901670
8	H	2,381495645	-0,421214535	0,671599441
9	H	1,195450209	-2,536120524	0,181685033
10	H	2,366568126	-0,321777372	-0,831281275
11	C	1,303771212	2,150911061	0,463967459
12	O	0,702192081	3,200389176	0,348921989
13	N	2,581774071	2,158981112	1,045768003
14	H	3,297997250	1,493165777	0,803547479
15	O	3,226889216	3,399484276	1,022329656
16	H	2,539423369	4,060467241	1,358817602
17	C	1,318294067	-2,844017478	-0,601773412
18	O	0,825067430	-3,939656911	-0,509429194
19	O	2,613596873	-2,657824200	-0,963782324
20	C	3,364486868	-3,841659263	-1,218296705
21	H	4,352212364	-3,448962959	-1,487204867
22	H	3,411202302	-4,460992798	-0,315820145
23	H	2,917419921	-4,403950195	-2,045238165

ANEXO IV

Tabela 8 - Dados finais da geometria otimizada para o composto (I) (isômero enol).

1	C	-1,147807875	1,390244685	0,082033728
2	C	0,241059606	1,363072770	0,245816422
3	C	0,954291938	0,173018399	0,084967243
4	C	0,277528415	-0,997252560	-0,250519811
5	C	-1,106444807	-0,967181151	-0,422223979
6	C	-1,822596789	0,221763217	-0,254788559
7	H	-1,704559160	2,314757867	0,239557026
8	H	2,037319535	0,160559249	0,233270825
9	H	0,829639134	-1,932522811	-0,374870607
10	H	-2,909308383	0,224026562	-0,385978960
11	C	0,945414083	2,599320878	0,600945943
12	O	0,473804176	3,783723639	0,090675747
13	N	-0,054945944	3,660113429	-0,732157198
14	H	1,960795507	2,634543339	1,400734328
15	O	2,578225804	3,792878534	1,715263515
16	H	2,161792400	4,578464949	1,236797300
17	C	-1,866015861	-2,181230377	-0,779130913
18	O	-3,046142913	-2,253259897	-1,013363432
19	O	-1,052012436	-3,268335265	-0,816007602
20	C	-1,680265037	-4,501817391	-1,152774217
21	H	-0,864664920	-5,227208605	-1,049730375
22	H	-2,055028148	-4,460429141	-2,180993246
23	H	-2,498067739	-4,717210583	-0,456103751

ANEXO V:**Tabela 9 - Dados finais da geometria otimizada para o o composto (3).**

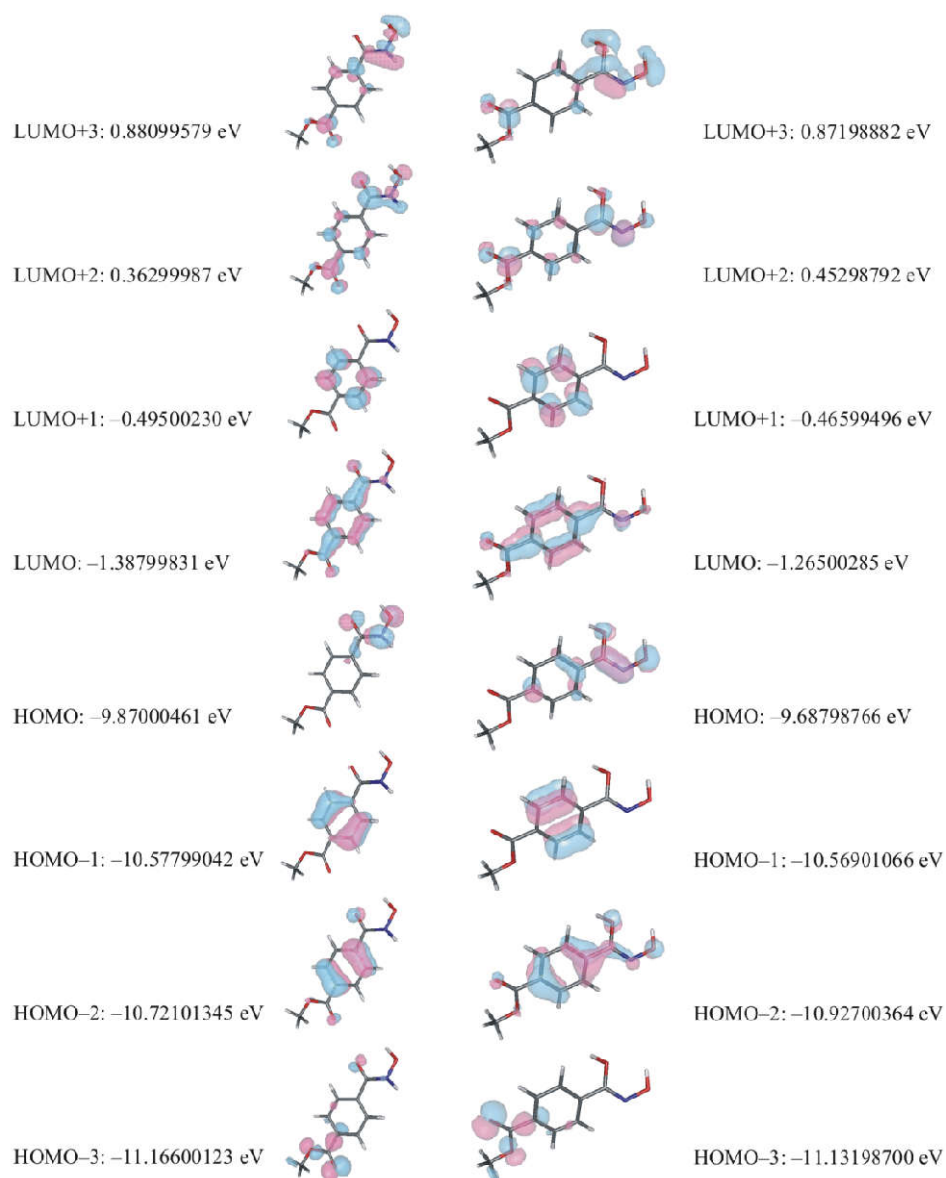
1	Fe	2,549211222	0,751479086	-10,863191250
2	O	3,058641484	2,450297143	-11,634021314
3	O	1,085290297	1,825428288	-10,025857481
4	O	1,102893574	0,351278887	-12,049049171
5	O	2,102553259	-1,047732453	-10,079043210
6	O	4,069796719	1,300536093	-9,678055876
7	O	3,894535759	-0,343757878	-11,693345303
8	N	2,113807655	3,374515986	-11,304106522
9	H	2,330525093	4,252348153	-11,726158527
10	C	1,129814416	3,025643534	-10,473019785
11	C	-0,100430601	3,980682158	-10,024803114
12	C	0,383719843	4,981323840	-10,870062649
13	C	1,351383033	5,863071280	-10,398381225
14	C	1,830221490	5,733275734	-9,091701688
15	C	1,360050321	4,720729379	8,255062236
16	C	0,392104646	3,836492353	-8,725868056
17	H	0,026917807	5,068212357	-11,895691872
18	H	1,740438722	6,657029863	-11,042954142
19	H	0,021107290	3,024466140	-8,091721259
20	H	1,747009047	4,618324027	-7,238255502
21	C	2,846344879	6,703571504	-8,636356081
22	O	3,274039396	7,644744635	-9,256475104
23	O	3,272600549	6,409868451	-7,380682836
24	C	4,249369791	7,292443171	-6,834877673
25	H	3,797211092	8,272552528	-6,650189654
26	H	5,106417261	7,388985243	-7,510901218
27	H	4,532383013	6,795927911	-5,899409126
28	N	-5,117053603	0,056831852	-11,237547937
29	H	-5,842053348	-0,402687955	-11,745553533
30	C	-5,165969829	0,869890773	-10,179170040
31	C	-6,436851187	1,350772738	-9,608307286
32	C	-6,468603720	2,667034612	-9,141108090
33	C	-7,648509283	3,174642705	-8,604480752
34	C	-8,781368541	2,360608122	-8,540798956
35	C	-8,742446680	1,040015938	-8,991500289
36	C	-7,562314457	0,529365850	-9,525558716
37	H	-5,565773783	3,284395572	-9,195233969
38	H	-7,691861137	4,201459656	-8,229785030
39	H	-9,632321751	0,409850159	-8,925645624
40	H	-7,523666335	-0,506263167	-9,860664811
41	C	-10,015197741	2,942029266	-7,974693068
42	O	-10,120450260	3,988113142	-7,386117367
43	O	-11,080639019	2,132345100	-8,210629262
44	C	-12,332162766	2,592289493	-7,708938006
45	H	-13,025707145	1,803095672	-8,020880205
46	H	-12,591079772	3,555213966	-8,162499077
47	H	-12,291565747	2,682278840	-6,618015262
48	C	-1,242024279	-1,621434013	-10,828845703
49	N	-0,739358127	-0,955868957	-11,873141743

Continuação Dados finais da geometria otimizada para o complexo de ferro(III).

50	H	-0,021273631	-1,203990792	-12,519771887
51	C	-0,833712712	-3,005511216	-10,523286910
52	C	-0,538762259	-3,324550092	-9,197000273
53	C	-0,769219300	-3,970373513	-11,530177633
54	C	-0,388893479	-5,268709683	11,204806492
55	C	-0,152407794	-4,623704634	-8,874422741
56	C	-0,078084326	-5,587877710	-9,879999854
57	H	-0,622109204	-2,558654433	-8,420513146
58	H	0,087286384	-4,883633769	-7,840554746
59	H	-1,029385598	-3,719851250	-12,558947705
60	H	-0,331701601	-6,041373781	-11,977080724
61	C	0,326660370	-6,977569194	-9,587826523
62	O	0,513261925	-7,859092711	-10,388350589
63	O	0,473651974	-7,170938899	-8,251097096
64	C	0,847999348	-8,486820135	-7,852753409
65	H	1,793764242	-8,774440684	-8,324723955
66	H	0,057459413	-9,197166025	-8,117878586
67	H	0,954054803	-8,391990926	-6,765771752

ANEXO VI

Figura 35 - Conjunto completo de orbitais moleculares de fronteira calculados para os isômeros *ceto* (esquerda) e *enol* (direita) de **(1)**.



ANEXO VII

Figura 36 - Conjunto completo de orbitais moleculares de fronteira alfa e beta calculados para (3).

