



UNIVERSIDADE ESTADUAL DO OESTE DO PARANÁ
CENTRO DE ENGENHARIAS E CIÊNCIAS EXATAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

**ASSOCIAÇÃO DE ANTIBIÓTICO COM ÍONS METÁLICOS COMO
ESTRATÉGIA DE REPOSICIONAMENTO DE FÁRMACOS:
NORFLOXACINA E CIPROFLOXACINA COMBINADA COM ÍONS
 Co^{2+} E Zn^{2+}**

Jeane Patricia Cardozo dos Santos

Toledo – PR, 2024

UNIVERSIDADE ESTADUAL DO OESTE DO PARANÁ
CENTRO DE ENGENHARIAS E CIÊNCIAS EXATAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

**Associação de antibiótico com íons metálicos como estratégia
de reposicionamento de fármacos: norfloxacin e
ciprofloxacina combinada com íons Co^{2+} e Zn^{2+}**

Jeane Patricia Cardozo dos Santos

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química da Universidade Estadual do Oeste do Paraná, Unioeste/Campus Toledo, como parte dos requisitos para a obtenção do Título de Mestre em Química.

Orientador: Dr. Elvio Antônio de Campos

Ficha de identificação da obra elaborada através do Formulário de Geração Automática do Sistema de Bibliotecas da Unioeste.

Cardozo dos Santos, Jeane Patrícia

Associação de antibiótico com íons metálicos como estratégia de reposicionamento de fármacos: norfloxacin e ciprofloxacina combinada com íons Co^{2+} e Zn^{2+} / Jeane Patrícia Cardozo dos Santos; orientador Elvio Antônio de Campos. -- Toledo, 2024.

142 p.

Dissertação (Mestrado Acadêmico Campus de Toledo) -- Universidade Estadual do Oeste do Paraná, Centro de Engenharias e Ciências Exatas, Programa de Pós-Graduação em Química, 2024.

1. Síntese BioMOFs. 2. Flouroquinolonas. 3. Atividade microbiológica. 4. Caracterização de estruturas cristalinas. I. de Campos, Elvio Antônio, orient. II. Título.

AGRADECIMENTOS

Chegar ao final desta dissertação é, para mim, um momento de profunda reflexão e gratidão. Não poderia deixar de reconhecer e agradecer a todos que, de forma direta ou indireta, contribuíram para a realização deste trabalho.

Em primeiro lugar agradeço a Deus por me guiar e iluminar a minha jornada.

Gostaria de expressar minha sincera gratidão ao meu orientador, Professor Dr. Elvio Antônio de Campos. Suas orientações perspicazes, incentivo constante e suporte inabalável foram essenciais para o desenvolvimento e conclusão deste projeto. Sua sabedoria e comprometimento não apenas enriqueceram minha pesquisa, mas também ampliaram minha visão acadêmica e profissional. Obrigada pela paciência e compreensão diante as minhas dificuldades e limitações, foi uma honra ser sua orientada.

Agradeço também a professora Dra Conceição de Fatima Alves Olguin pelo apoio nos testes de toxicidade, a professora Dra Cleide Buzanello por todo auxílio na realização dos testes microbiológicos. A professora Dra Silvia Denofre de Campos por todo apoio e todas as contribuições. Ao professor Dr Reinaldo Aparecido Bariccatti, professor Ricardo Schneider (UTFPR Toledo) pelo apoio na realização de análises e a professora Dra Marcia Simões pela ajuda no tratamento estatístico dos dados.

Agradeço aos meus professores e colegas do Programa de Pós Graduação em Química por todo aprendizado e experiências adquiridas nesses dois anos e meio. A troca de ideias e a colaboração frutífera foram fundamentais para o aprimoramento deste trabalho.

Um agradecimento especial vai para minha família e amigos, que ofereceram amor, compreensão e encorajamento ao longo desta jornada. Sem o apoio incondicional da minha mãe Beatriz Cardozo dos Santos, meu pai Jaime Ramos dos Santos e minhas irmãs Maria Eduarda Cardozo dos Santos e Kauane Camile Cardozo dos Santos, enfrentar os desafios e as exigências deste mestrado teria sido muito mais difícil. Suas palavras de ânimo e paciência foram verdadeiramente valiosas.

Finalmente, agradeço a UNIOESTE pela oportunidade e espaço disponibilizado, ao organismo de fomento Capes pelo financiamento da bolsa. O suporte recebido foi crucial para a concretização deste trabalho.

A todos que contribuíram para esta etapa significativa da minha vida acadêmica, deixo meu mais sincero agradecimento. Cada um de vocês desempenhou um papel essencial nesta jornada, e sou eternamente grata por isso.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	12
2. OBJETIVOS.....	13
2.1 Objetivo geral:	13
2.2 Objetivos específicos:.....	13
3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	13
3.1 Redes de coordenação metal-orgânicas.	13
3.2 Síntese das MOFs.....	15
3.3 Aplicações	17
3.3.1 Liberadores de fármacos e sensores biológicos.....	18
3.4 Bio-MOFs	19
3.4.1 Aminoácidos.....	20
3.5 Fluoroquinolonas (FQs).....	22
3.6 Resistência das FQs	24
3.7 Complexação de FQs com íons metálicos de transição	24
4. MATERIAIS E MÉTODOS.....	26
4.1 Sínteses.....	26
4.1.1 Reações entre Nitrato de cobalto hexaidratado e os antibióticos ciprofloxacina e norfloxacina	26
4.1.2 Reações entre nitrato de zinco hexaidratado e os antibióticos ciprofloxacina e norfloxacina.....	26
4.1.3 Reações com as BioMOFs como fonte de íons metálicos.....	27
4.2 Caracterização dos materiais	27
4.2.1 Espectroscopia vibracional na região do infravermelho (FTIR)	27
4.2.2 Análise termogravimétrica (TGA)	27
4.2.3 Difractometria de raio X de pó (PXRD)	28
4.2.4 Difractometria de raio X de monocristal (XRD).....	28
5. RESULTADOS E DISCUSSÕES	36
5.1 Aspectos visuais.....	36
5.2 Reações de síntese	38
5.2.1 Reação entre o nitrato cobaltoso hexaidratado e a ciprofloxacina – Composto I	40
5.2.2 Reação entre o nitrato de zinco hexaidratado e a ciprofloxacina – Composto II	41
5.2.3 Reações entre as MOFs de cobalto e de zinco e a ciprofloxacina – Composto III e Composto IV	43
5.2.4 Reação entre o nitrato cobaltoso hexahidratado e a norfloxacina – Composto V	44
5.2.5 Reação entre o nitrato de zinco hexaidratado e norfloxacina – Composto VI	46
5.2.6 Reação entre a MOF de cobalto e norfloxacina – Composto VII	46
5.2.7 Reação entre a MOF de zinco e norfloxacina – Composto VIII	48
5.3 Complexos metálicos:	50
5.4 Estruturas Metal-Orgânicas:	51
5.5 Polímeros de coordenação:.....	52
5.6 Ambiente de coordenação dos Íons metálicos:	53
5.7 Espectroscopia no infravermelho	57
5.7.1 Estruturas Metal-Orgânicas	57
5.7.2 Complexos metálicos.....	61
5.7.3 Polímeros de coordenação.....	64
5.8 Análise Termogravimétrica (TGA)	66
5.8.1 Estruturas meta-orgânicas.....	66

5.8.2 Complexos metálicos.....	70
5.8.3 Polímeros de coordenação.....	71
5.9 Testes de Atividade Microbiológicos	73
5.10 Teste de Toxicidade	79
6. Conclusões.....	83
7. Trabalhos futuros.....	84
8. Apêndices.....	85
9. Referências bibliográficas.....	135

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Síntese solvotérmica de estruturas MOF..	16
Figura 2 - Síntese assistida por micro-ondas de estruturas MOF.....	16
Figura 3 - Síntese eletroquímica de estruturas MOF.....	17
Figura 4 - Três estratégias de obtenção das estruturas auto-organizadas contendo moléculas bioativas com atividade farmacológica: Encapsulamento em poros de uma estrutura (A), uso de moléculas bioativas como ligantes (B) e modificações de estruturas através de reações químicas com moléculas bioativas (C)..	19
Figura 5 - Estrutura do núcleo de quinolonas..	22
Figura 6 – Gerações de quinolonas.....	23
Figura 7 - Ciclo de vida da mosca <i>Drosophila melanogaster</i> do ovo a fase adulta. A fase larval passa por 3 etapas, denominada instar, com duração média de 5-6 dias e a fase de pupa no 7º dia até o 9º quando acontece a eclosão das pupas.....	29
Figura 8 - Meio padrão da <i>Drosophila melanogaster</i>	30
Figura 9 - Substratos dos compostos I, II, V, VI, VII e VIII.....	31
Figura 10 - Imagem relativa ao teste de toxicidade com <i>Drosophila melanogaster</i>	32
Figura 11 - Teste de toxicidade com as larvas da <i>Drosophila melanogaster</i> : solução de água com sacarose (A); lavagem das larvas (B); teste de toxicidade com as larvas (C).....	33
Figura 12 - Placa de micro diluição com 96 poços..	34
Figura 13 - Preparação do inóculo as colônias crescidas por 24 horas à 35 °C em SBDA para o fungo <i>Candida albicans</i> (A) e em meio PCA para as bactérias <i>Staphylococcus aureus</i> (B) e <i>Escherichia coli</i> (C).....	35
Figura 14 – Precursores dos produtos obtidos; $\text{Co}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (A), $\text{Zn}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (B), CoMOF (C) e ZnMOF (D)..	36
Figura 15 - Imagens dos produtos obtidos com ciprofloxacina e (A) $\text{Co}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, (B) $\text{Zn}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, (C) CoMOF e (D) ZnMOF; com norfloxacina (E) $\text{Co}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, (F) $\text{Zn}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, (G) CoMOF e (H) ZnMOF.....	37
Figura 16 - Estruturas supramoleculares das MOFs (A) $[\text{Co}^{2+}(\text{Glutamato})\text{H}_2\text{O} \cdot \text{H}_2\text{O}]_n$ (B) $[\text{Zn}^{2+}(\text{Glutamato})\text{H}_2\text{O} \cdot \text{H}_2\text{O}]_n$ (C) ambiente de coordenação dos íons metálicos para as MOFs..	39
Figura 17 - Padrão de difração de raio X do produto da reação entre o nitrato cobaltoso e a ciprofloxacina (A) e difratograma calculado do composto registrado na base de dados CCDC nº 614257 (B).	40
Figura 18 - Arranjo supramolecular visto do plano bc da MOF de cobalto com ciprofloxacina registrada na base de dados cristalográficos CCDC sob nº 614257.	41
Figura 19 - Padrões de difração de raio X do produto da reação entre o nitrato de zinco e a ciprofloxacina (A) e difratograma calculado do composto registrado na base de dados CCDC nº 268321 (B).	42
Figura 20 - Arranjo supramolecular visto a partir do plano bc da MOF de zinco com ciprofloxacina registrada na base de dados cristalográficos CCDC sob nº 268321.....	43
Figura 21 - Padrões de difração de raio X do produto da reação da ciprofloxacina com as MOFs $[\text{Co}(\text{Glutamato})\text{H}_2\text{O} \cdot \text{H}_2\text{O}]_n$ (A) e $[\text{Zn}(\text{Glutamato})\text{H}_2\text{O} \cdot \text{H}_2\text{O}]_n$ (B).	43
Figura 22 - Padrão de difração de raio X do produto da reação entre a norfloxacina e o nitrato cobaltoso..	44
Figura 23 - Estrutura do complexo formado pela reação entre a norfloxacina e o nitrato cobaltoso. Azul escuro: Co^{2+} ; Vermelho: oxigênios; Azul claro: nitrogênios; Cinza escuro: carbonos; Cinza claro: hidrogênios e Verde claro: flúor.	45
Figura 24 - Padrões de difração de raio X do produto da reação da norfloxacina com o nitrato de zinco (A) e do complexo registrado na base de dados CCDC sob nº 140820 (B).	46
Figura 25 - Padrão de difração de raio X do produto da reação entre a norfloxacina e a MOF $[\text{Co}(\text{Glutamato})\text{H}_2\text{O} \cdot \text{H}_2\text{O}]_n$	47

Figura 26 - Unidade assimétrica do polímero de coordenação formado pela reação entre a norfloxacin e a MOF [Co(Glutamato)H ₂ O · H ₂ O] _n (A) e sua respectiva estrutura supramolecular (B) Azul escuro: Co ²⁺ ; Vermelho: oxigênios; Azul claro: nitrogênios; Cinza escuro: carbonos; Cinza claros: hidrogênios e Verde claro: flúor.....	47
Figura 27 - Padrão de difração de raio X do produto da reação entre a norfloxacin e a MOF [Zn(Glutamato)H ₂ O · H ₂ O] _n	49
Figura 28 - Unidade assimétrica do polímero de coordenação formado pela reação entre a norfloxacin e a MOF [Zn(Glutamato)H ₂ O · H ₂ O] _n (A) e sua respectiva estrutura supramolecular (B) Azul escuro: Zn ²⁺ ; Vermelho: oxigênios; Azul claro: nitrogênios; Cinza escuro: carbonos; Cinza claros: hidrogênios e Verde claro: flúor.	49
Figura 29 - Formação dos complexos metálicos [M(Norfloxacin) ₂ (H ₂ O) ₂]. M ²⁺ = Zn ²⁺ ou Co ²⁺ . Fonte: O autor.	51
Figura 30 - Formação estruturas metalo-orgânicas [M(Ciprofloxacina) ₂ (H ₂ O) ₂], arranjo trans. M ²⁺ = Zn ²⁺ ou Co ²⁺ ..	52
Figura 31 - Formação dos polímeros de coordenação [M(Norfloxacin) ₂]. Arranjo cis. M ²⁺ = Zn ²⁺ ou Co ²⁺	53
Figura 32 - Ambiente de coordenação do Co ²⁺ no composto V [Co(HNOR) ₂ (H ₂ O) ₂](NO ₃) ₂ e respectivos ângulos de ligação.....	54
Figura 33 - Ambiente de coordenação do Zn ²⁺ no Composto VII, [ZnHNOR) ₂ (H ₂ O) ₂](NO ₃) ₂ com os respectivos ângulos de ligação.....	55
Figura 34 - Ambiente de coordenação dos íons Co ²⁺ (A) e Zn ²⁺ (B) nos compostos do tipo MOF [M(CIPRO) ₂] _n 2H ₂ O com os respectivos ângulos de ligação.....	55
Figura 35 - Ambiente de coordenação dos íons metálicos Co ²⁺ (A) e Zn ²⁺ (B) nos compostos do tipo polímero de coordenação em [M(Norfloxacin) ₂] _n (Composto VII e VIII), e respectivos ângulos de ligação.....	57
Figura 36 - Espectros de infravermelho. Comparação entre os compostos I e III com a CIPRO.....	58
Figura 37 - Espectros de infravermelho. Comparação entre os compostos II e IV com a CIPRO.....	60
Figura 38 - Espectros de infravermelho. Comparação entre o Composto V e VI com a NOR.....	63
Figura 39 - Espectros de infravermelho. Comparação entre o Composto VII , VIII com a NOR.....	65
Figura 40 – Estrutura geral das fluoroquinolonas, com valores de pKa.....	66
Figura 41 – Curvas termogravimétricas dos composto I (A) e composto III (B) . TGA em azul e DTA em vermelho.....	67
Figura 42 – Curvas termogravimétricas do composto II . TGA em azul e DTA em vermelho.....	68
Figura 43 – Curvas termogravimétricas do composto IV . TGA em azul e DTA em vermelho.....	69
Figura 44 – Curvas termogravimétricas do composto V . TGA em azul e DTA em vermelho.....	71
Figura 45 – Curvas termogravimétricas do composto VI . TGA em azul e DTA em vermelho.....	71
Figura 46 – Curvas termogravimétricas do composto VII . TGA em azul e DTA em vermelho..	72
Figura 47 – Curvas termogravimétricas do composto VIII . TGA em azul e DTA em vermelho.....	73
Figura 48 – Esquematização do resultado do plaqueamento – resultados após 48 horas.	76
Figura 49 - Esquema da ponte de íons água-metal formado resultando na interação quinolona e topoisomerase IV de Escherichia coli. Azul- moléculas de água; laranja – íon metálico. Os resíduos de coordenação de serina e ácido glutâmico (presentes no DNA bacteriano) são coloridos de vermelho e verde, respectivamente.....	78
Figura 50 – Gráficos de intervalos de resposta número de moscas vivas para Compostos V e VI (A); Nitrato de Co e Nitrato de Zn (B), versus tratamento com IC de 95% para a média Intervalos de confiança simultâneos de 95% de Tukey. Resultados expressos como média ± erro padrão. A análise estatística foi realizada por ANOVA de um fator seguida do teste de Tukey (p<0,05).....	81
Figura 51 - Diferença de médias para respostas número de moscas vivas para Compostos V e VI (A); Nitrato de Co e Nitrato de Zn (B). Resultados expressos como média ± erro padrão. A análise estatística foi realizada por ANOVA de um fator seguida do teste de Tukey (p<0,05).	82

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Compostos sintetizados com suas respectivas abreviações.....	38
Tabela 2 - Frequências no infravermelho para o composto I.	59
Tabela 3 – Frequências das absorções no infravermelho observadas para os compostos II e IV.....	61
Tabela 4 - Frequências no infravermelho para os complexos metálicos - compostos V e VI	63
Tabela 5 - Frequências no infravermelho para os polímeros de coordenação - compostos VII e VIII.	65
Tabela 6 – Valores do percentual de inibição dos compostos e a MIC correspondente obtidos a partir da leitora de microplacas comparados aos obtidos visualmente em 24 horas.....	75
Tabela 7 - Teste de atividade larvícida (TAL) com o número de larvas vivas em frente a cada composto testado. Resultados expressos como média $\pm$ erro padrão e intervalo de confiança (IC) de 95%. A análise estatística foi realizada por ANOVA de um fator seguida do teste de Tukey ($p < 0,05$).	80
Tabela 8 - Teste de toxicidade aguda (TTA) com o número de larvas vivas em frente a cada composto testado. Resultados expressos como média $\pm$ erro padrão. A análise estatística foi realizada por ANOVA de um fator seguida do teste de Tukey ($p < 0,05$).	80

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Parâmetros de célula unitária dos produtos inéditos da reação entre a norfloxacin e distintos precursores de íons metálicos.....	45
Quadro 2 - Esquematização dos resultados de Concentração Inibitória Mínima (MIC) dos compostos I, II, V, VI, VII, VIII, dos antibióticos puros e dos demais reagentes precursores utilizados frente as bactérias <i>S. aureus</i> e <i>E. coli</i>	74

LISTA DE ABREVIATURAS

MOFs – metal-organic frameworks

BioMOFs - biological metal–organic frameworks

SBU - unidades de construção secundárias

AA - aminoácidos

FQ - Fluoroquinolonas

CIPRO – Ciprofloxacina

NOR – Norfloxacina

E. Coli - *Escherichia coli*

S. Aureus - *Staphylococcus aureus*

FTIR - Infravermelho por transformada de Fourier

TGA - Análise termogravimétrica

PXRD - Difractometria de raio X de pó

XRD - Difractometria de raio X de monocristal

D. melanogaster - *Drosophila melanogaster*

DMSO – Dimetilsulfóxido

TTA - Teste de toxicidade aguda

TAL - Teste de toxicidade com as larvas

MIC - Concentração inibitória mínima

MH - Ágar Mueller Hinton

PCA - Ágar Padrão para Contagem

CLSI- *Clinical and Laboratory Standards Institute*

RPMT - Roswell Park Memorial Institute

C.E - Controle de esterilidade

C.C - Controle de crescimento

RESUMO

Oito compostos foram obtidos por meio do método de síntese hidrotermal em reator de teflon encamisado por aço inoxidável, e foram caracterizados por difratometrias de raio X de monocristal e de pó, análise térmica e espectroscopia de infravermelho. Quatro das estruturas obtidas são idênticas, não inéditas e do tipo MOFs - metal-organic frameworks e foram formadas com a fluoroquinolona ciprofloxacina (CIPRO), partindo dos sais metálicos $\text{Co}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ e $\text{Zn}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ e das MOFs $[\text{M}^{2+}(\text{Glutamato})\text{H}_2\text{O} \cdot \text{H}_2\text{O}]_n$ ($\text{M}^{2+} = \text{Co}^{2+}$ ou Zn^{2+}). Dois dos compostos obtidos são do tipo complexo metálico e foram formados a partir da reação entre a fluoroquinolona norfloxacina (NOR) e os nitratos metálicos de Co^{2+} e Zn^{2+} , sendo que o complexo com cobalto $[\text{Co}(\text{NOR})_2(\text{H}_2\text{O})_2](\text{NO}_3)_2$ é um composto inédito, cuja estrutura cristalina pertence ao grupo espacial *P*-1 e os parâmetros da célula unitária $a = 8,8090(3)$; $b = 8,9412(3)$; $c = 12,7041(4)$; $\alpha = 69,858(3)$; $\beta = 72,567(3)$; $\gamma = 70,258(3)$. Outros dois compostos obtidos são estruturas inéditas e do tipo polímeros de coordenação com fórmulas moleculares $[\text{Co}(\text{NOR})_2]_n$ e $[\text{Zn}(\text{NOR})_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}]_n$, cuja reação partiu-se da norfloxacina com as MOFs $[\text{M}^{2+}(\text{Glutamato})\text{H}_2\text{O} \cdot \text{H}_2\text{O}]_n$. Estas estruturas pertencem ao grupo espacial *P*2/*n*, para $[\text{Co}(\text{NOR})_2]_n$ os parâmetros da célula unitária são $a = 10,7863(12)$; $b = 11,4947(9)$; $c = 13,7355(15)$; $\alpha = 90$; $\beta = 96,207(10)$ e $\gamma = 90$ e para $[\text{Zn}(\text{NOR})_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}]_n$ $a = 10,39381(17)$; $b = 22,8722(4)$; $c = 14,4048(3)$; $\alpha = 90$, $\beta = 94,7703(16)$; $\gamma = 90$. No complexo inédito a NOR atua como ligante desprotonado bidentado, ligando ao metal através dos átomos de oxigênio quinolônicos e um do carboxilato. Nos polímeros de coordenação a NOR atua como ligante bidentado através dos átomos de oxigênio quinolônico e um dos carboxilatos como ligante unidentado pelo nitrogênio terminal no anel piperazil o que também ocorre como nos polímeros de coordenação com a CIPRO. Todas as estruturas são hexacoordenadas e apresentam geometria octaédrica pouco distorcida. A atividade microbiológica dos compostos foi testada com três microrganismos, sendo uma bactéria gram-positiva *Staphylococcus aureus*, uma gram-negativa *Escherichia coli* e um fungo, *Candida albican*. Nenhum dos compostos apresentou inibição significativa para o crescimento do fungo, enquanto para a bactéria *Escherichia coli* observou-se que todos os compostos sintetizados apresentaram atividade antibacteriana, a faixa trabalhada foi de 256 – 0,5 µg/mL. O teste de toxicidade foi feito com a mosca da fruta comum, a *Drosophila melanogaster* onde todos compostos mostraram-se atóxicos mesmo em uma concentração de 3000 ppm.

Palavras-chave: Síntese hidrotermal, fluoroquinolonas, polímero de coordenação, atividade microbiológica, toxicidade.

ABSTRACT

Eight compounds were obtained through hydrothermal synthesis in a Teflon-lined stainless steel reactor and were characterized by single-crystal and powder X-ray diffraction, thermal analysis, and infrared spectroscopy. Four of the structures obtained are identical, not novel, and belong to the category of metal-organic frameworks (MOFs), formed using the fluoroquinolone ciprofloxacin (CIPRO), starting from the metal salts $\text{Co}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ and $\text{Zn}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, and the MOFs $[\text{M}^{2+}(\text{Glutamate})\text{H}_2\text{O} \cdot \text{H}_2\text{O}]_n$ ($\text{M}^{2+} = \text{Co}^{2+}$ or Zn^{2+}). Two of the compounds are of the coordination complex type, formed from the reaction between the fluoroquinolone norfloxacin (NOR) and the metal nitrates Co^{2+} and Zn^{2+} . The cobalt complex $[\text{Co}(\text{NOR})_2(\text{H}_2\text{O})_2](\text{NO}_3)_2$ is a novel compound, with a crystal structure belonging to space group P-1, and unit cell parameters $a = 8.8090(3)$; $b = 8.9412(3)$; $c = 12.7041(4)$; $\alpha = 69.858(3)$; $\beta = 72.567(3)$; $\gamma = 70.258(3)$. The other two obtained compounds are novel structures of coordination polymers with molecular formulas $[\text{Co}(\text{NOR})_2]_n$ and $[\text{Zn}(\text{NOR})_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}]_n$, originating from the reaction of norfloxacin with the MOFs $[\text{M}^{2+}(\text{Glutamate})\text{H}_2\text{O} \cdot \text{H}_2\text{O}]_n$. These structures belong to space group P2/n, with unit cell parameters for $[\text{Co}(\text{NOR})_2]_n$ being $a = 10.7863(12)$; $b = 11.4947(9)$; $c = 13.7355(15)$; $\alpha = 90$; $\beta = 96.207(10)$ and $\gamma = 90$, while for $[\text{Zn}(\text{NOR})_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}]_n$ they are $a = 10.39381(17)$; $b = 22.8722(4)$; $c = 14.4048(3)$; $\alpha = 90$; $\beta = 94.7703(16)$; $\gamma = 90$. In the novel complex, NOR acts as a bidentate deprotonated ligand, coordinating to the metal through quinolone oxygen atoms and one carboxylate. In the coordination polymers, NOR acts not only as a bidentate ligand via the quinolone oxygen and one carboxylate but also as a unidentate ligand through the terminal nitrogen in the piperazine ring, similar to the coordination polymers with CIPRO. All structures are hexacoordinate and exhibit slightly distorted octahedral geometry. The microbiological activity of the compounds was tested using three microorganisms: a gram-positive bacterium, *Staphylococcus aureus*; a gram-negative bacterium, *Escherichia coli*; and a fungus, *Candida albicans*. None of the compounds showed significant inhibition of fungal growth, whereas all of the synthesized compounds exhibited antibacterial activity against *Escherichia coli*, with a concentration range of 256 – 0.5 $\mu\text{g/mL}$. A toxicity test was conducted using the common fruit fly, *Drosophila melanogaster*, where all compounds demonstrated no toxicity even at a concentration of 3000 ppm.

Keywords: Hydrothermal synthesis, fluoroquinolones, coordination polymer, microbiological activity, toxicity.

1. INTRODUÇÃO

Uma grande preocupação da atualidade são os custos substanciais e ritmo lento do desenvolvimento e descoberta de novos medicamentos, portanto o reaproveitamento de medicamentos já existentes para o tratamento de patologias vem sendo cada vez mais atraente, pois pode resultar em combinações inéditas que contribuirão para a solução de um sério problema de saúde pública que é resistência bacteriana aos antibióticos, principalmente os que pertencem a classe das fluoroquinolonas, um problema causado pelo uso indiscriminado desses medicamentos [1-3]. Uma alternativa para solucionar esse problema é o reposicionamento de fármacos, que a IUPAC define como “uma estratégia que busca descobrir novas aplicações para um fármaco existente, que não foram previamente referenciadas e que atualmente não são prescritas ou investigadas” [4]. Essa estratégia poderá reduzir as etapas de pesquisas e minimizar os custos, resultando na redução da busca por moléculas inéditas, que necessitariam de longos estudos sobre a respectiva atividade biológica e toxicidade [5-7].

Um método viável que pode ser aplicado no reposicionamento de fármaco é a formação de complexos metálicos com a molécula biologicamente ativa, como os antibióticos fluoroquinolonas que apresentam uma química de coordenação favorável a complexação ao íon metálico que pode proporcionar o aumento da eficácia do medicamento quando coordenado [8]. Estruturas do tipo BioMOFs podem ser aplicadas na estratégia de reposicionamento de fármacos, pois são estruturas biologicamente compatíveis. Estas podem ser obtidas por automontagem, como uso de um bioligante compatível com o organismo, como os aminoácidos. A aplicação de bioligantes do tipo aminoácidos (AAs) tem sido uma estratégia promissora na formação de estruturas do tipo BioMOF voltados a aplicação de carregamento e liberação de fármacos, devido a sua compatibilidade com o organismo humano, tendo em vista que a utilização de compostos de coordenação compatíveis evita efeitos adversos da ação do corpo contra substâncias estranhas, além de diminuir possíveis efeitos nocivos que a estrutura possa provocar ao organismo [9].

Portanto, neste trabalho buscou-se a formação de estruturas auto-organizadas dos tipos estruturas metalo-orgânicas, utilizando como precursor dos íons metálicos BioMOFs e sais hexaidratados de Co^{2+} e Zn^{2+} (os quais estão presentes em sistemas biológicos), com moléculas que apresentam propriedades antibióticas: a ciprofloxacina e a norfloxacina, que são fluoroquinolonas de segunda geração com amplo espectro de ação antibacterina [1,10, 11].

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral:

Obter estruturas do tipo metalo-orgânicas biocompatíveis a partir das MOFs de cobalto e zinco e com nitrato de cobalto e zinco com os antibióticos ciprofloxacina e norfloxacina.

2.2 Objetivos específicos:

- Obter estruturas metalo-orgânicas a partir dos sais de nitrato de Co^{2+} e Zn^{2+} hexaidratado, com os antibióticos norfloxacina e ciprofloxacina;
- Obter estruturas auto organizadas a partir das MOFs $[\text{Co}(\text{glutamato})\text{H}_2\text{O}.\text{H}_2\text{O}]_n$ e $[\text{Zn}(\text{glutamato})\text{H}_2\text{O}.\text{H}_2\text{O}]_n$ e os antibióticos norfloxacina e ciprofloxacina;
- Caracterizar as estruturas obtidas pelas técnicas difratometria de raio X e pó e de monocristal, espectroscopia no infravermelho e análise termogravimétrica.
- Testar a aplicabilidade dos materiais obtidos como agentes antimicrobianos para bactérias *gram* positivas e *gram* negativas
- Testar a toxicidade dos compostos formados com a *Drosophila melanogaster*

3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

3.1 Redes de coordenação metal-orgânicas.

Compostos do tipo polímero de coordenação chamados MOFs (*metal organic framework*), são estruturas metalo-orgânicas formadas por uma síntese reticular que resulta em fortes ligações entre as unidades inorgânicas e orgânicas [12]. Embora exista controvérsias na comunidade científica quanto a definição e classificação das MOFs, a IUPAC definiu oficialmente em 2013 essa nova classe de materiais: “MOF é uma rede de coordenação com ligantes orgânicos contendo cavidades potencialmente vazias” [13]. A síntese desse tipo de material envolve uma seleção criteriosa do íon metálico e do ligante e leva à descoberta de uma gama de materiais altamente porosos com várias topologias, composição e propriedades, com alta cristalinidade, em grande maioria microporosidade permanente, valores elevados de área superficial interna (até $7000 \text{ m}^2 \text{ g}^{-1}$), baixa densidade (com valores de $0,13 \text{ g cm}^{-3}$), boa estabilidade térmica e química [14, 12].

Estruturas do tipo MOFs são sólidos cristalinos formados a partir da automontagem das unidades estruturais formando uma rede ordenada de ligações de coordenação metalo-orgânicas, em que se tem a interação entre íons metálicos (ou *clusters*) e o ligante orgânico multidentado [15, 16]. As estruturas são normalmente formadas por cátions metálicos divalentes (Zn^{+2} , Cu^{2+} , Co^{2+} , Ni^{2+} , Cd^{2+} ...), sendo utilizados íons metálicos de baixa valência devido a reatividade química. A menor densidade de carga resulta em maior controle sobre a etapa de cristalização da estrutura e na formação de hidróxidos ou óxidos metálicos, pois quanto menor a carga, no diagrama de fases das espécies em solução aquosa, maior será a faixa de pH em que as espécies moleculares estão disponíveis e menor a faixa de pH onde tem-se maior formação de hidróxido ou óxidos, possibilitando a formação de novas topologias e obtenção de monocristais adequados [17, 18].

Os ligantes aniônicos orgânicos comumente usados na síntese das MOFs apresentam função complexante (carboxilato, fosfonato, azolato, etc.), os mesmos são conectados por ligações de coordenação de força moderada, frequentemente pelo método hidrotérmico [17, 19, 20]. Ligantes orgânicos catiônicos também são empregados em síntese das MOFs, porém são menos comuns, pois possuem baixa afinidade para coordenar cátions metálicos, ligantes neutros e carregados são mais utilizados [16].

A ligação metal-ligante envolvida na formação dessas estruturas é de natureza covalente do tipo ácido-base de Lewis em que a parte ácida corresponde ao íon metálico e a básica ao ligante, além disso a ligação metal-ligante é mais forte do que a ligação de hidrogênio e apresenta maior direcionalidade do que ligações fracas do tipo π - π [15, 16].

Recentemente as estruturas do tipo MOFs têm despertado um grande interesse dos pesquisadores devido a suas características únicas, sendo elas sua alta cristalinidade, porosidade e a forte interação existente entre metal-ligante. A presença de fortes interações metal-ligantes proporciona uma porosidade permanente, possibilitando a remoção completa de moléculas de solvente presentes nos poros da estrutura, sem desestabilizar a rede cristalina [16]. A estrutura porosa proporciona a acessibilidade ao sítio metálico, possibilita a funcionalização dos poros através da introdução pré e pós-sintética de grupos funcionais, que pode levar a formação de sítios abertos de coordenação de metais, além de fornecer meios para adaptação das superfícies internas, tornando essas estruturas interessantes para aplicações relacionadas à separação e armazenamento de gases, catálise e detecção [12, 14, 15, 17, 21].

A arquitetura final das redes de coordenação depende da compatibilidade dos chamados blocos de construção moleculares, que além de serem compostos pelo íon metálico (SBUs ou *clusters*) e o ligante orgânico, são também formados pelo contra íon e solvente [20]. A forma como os blocos irão se organizar pode levar a estruturas uni, bi ou tridimensionais [19]. As funcionalidades que são empregadas na superfície interna dos poros das MOFs estão relacionadas aos substituintes presentes no ligante orgânico escolhido. Os ligantes são selecionados pensando-se em sua funcionalidade, para que assim possa introduzir fortes interações com uma molécula alvo e isso acaba influenciando a estrutura final da MOF, pois pode apresentar funções de interconexão, criando interações secundárias, como ligações de hidrogênio e empilhamento aromático [14]. Além disso os substituintes presentes no ligante podem impor significativos efeitos estéricos ou eletrônicos nas propriedades de ligação dos ligantes orgânicos e, conseqüentemente nas estruturas de rede das MOFs [14, 18, 22].

Outro fator de suma importância na determinação das estruturas de construção é a polaridade do solvente, regulando a polaridade do solvente ou mistura de solventes é possível ajustar a porosidade obtendo topologias desejáveis [14,16, 18].

3.2 Síntese das MOFs

As estruturas das MOFs são resultantes da automontagem por meio de uma associação ionocovalente entre íons metálicos ou unidades de construção secundárias inorgânicas (SBUs ou *clusters*) e o ligante orgânico, feita por meio de métodos clássicos da química de coordenação em temperatura menor que 100°C, métodos de difusão, síntese solvotérmica em temperatura maior que 100°C, métodos eletroquímicos ou síntese por micro-ondas [14,16, 18].

A síntese das MOFs geralmente é realizada pelo método solvotérmico (Figura 1) na fase líquida, sob aquecimento usando um solvente puro ou uma mistura adequada de solventes, de modo geral esse tipo de síntese é realizado sob condições de pressão autógena em um autoclave de Teflon e aquecido a uma temperatura maior que 100°C. O produto formado é recuperado por filtração e lavado com um solvente em que seja menos solúvel, evitando perdas do material [23, 24]. Em 2005 Férey e colaboradores relataram um composto inovador, a MOF MIL-101, uma estrutura cristalina permanentemente porosa, com uma potencial aplicação na catálise química na área farmacêutica que foi obtida pelo método solvotérmico, utilizando um sal de cromo e ácido tereftálico em autoclave a 220°C, formando uma MOF com área superficial interna superior a 4000 m²/g, mesoporos e sítios

de coordenação disponíveis e que ainda com potencial de ser aplicada em adsorção e catálise [24-26].

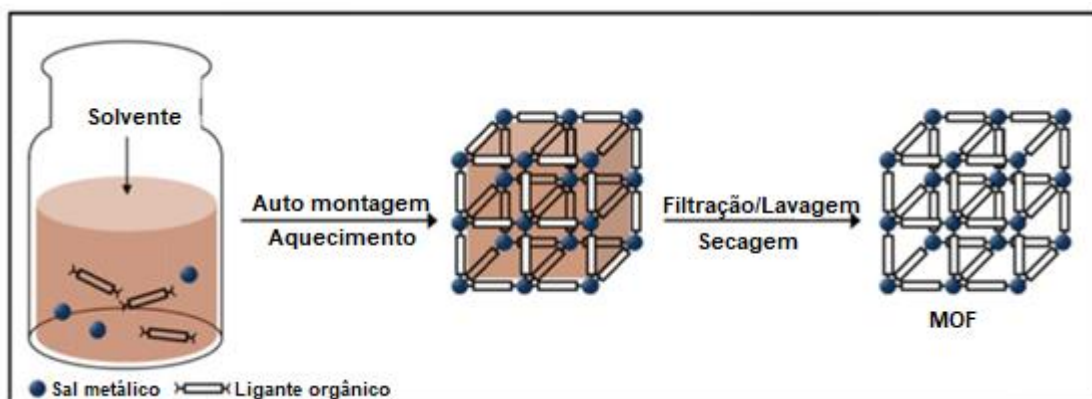


Figura 1 - Síntese solvotérmica de estruturas MOF. Adaptado de Lee Kim et, al, 2013 [24].

Uma alternativa para produção de MOFs é síntese assistida por micro-ondas, representada na Figura 2, um método de síntese rápido que tem atraído atenção para a formação de materiais nanoporosos. Na síntese por micro-ondas é feita uma mistura dos reagentes com o solvente adequado e transferido para um reator de teflon, selado e colocado no micro-ondas. Esse método de síntese apresenta vantagens como, seletividade da fase em que a síntese será realizada, cristalização rápida e controle da morfologia dos poros [23]. A aplicação desse método foi iniciada por Jhung e colaboradores na síntese da MOF Cr-MIL-100, o composto foi obtido em 4 h a 220 °C com rendimento de 44 % [27].

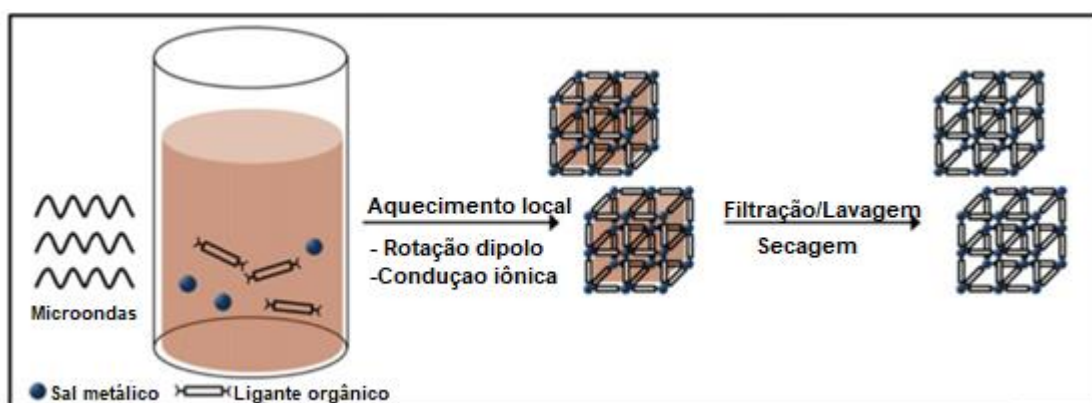


Figura 2 - Síntese assistida por micro-ondas de estruturas MOF. Adaptado de Lee Kim et, al, 2013 [24].

Uma nova rota de síntese é a eletroquímica (Figura 3), em que é utilizada uma dissolução anódica como fonte de íon metálico, que irá reagir com o ligante orgânico juntamente com um sal condutor dissolvido na solução. Essa técnica foi introduzida por pesquisadores da empresa alemã BASF para produção da MOF de cobre HKUST-1 em

escala de toneladas, em que placas de cobre foram empregadas como ânodo em uma célula eletroquímica, utilizando H_3BTC (ácido trimésico) dissolvido em metanol como solvente, em aproximadamente 2 horas a uma voltagem de 12-19 V e corrente de 1,3 A produziu-se um sólido de coloração azul [24, 28]. Outro método alternativo empregado na síntese das MOFs, é a técnica mecanoquímica que é baseada na quebra mecânica das ligações intramoleculares seguida por uma transformação química [24].

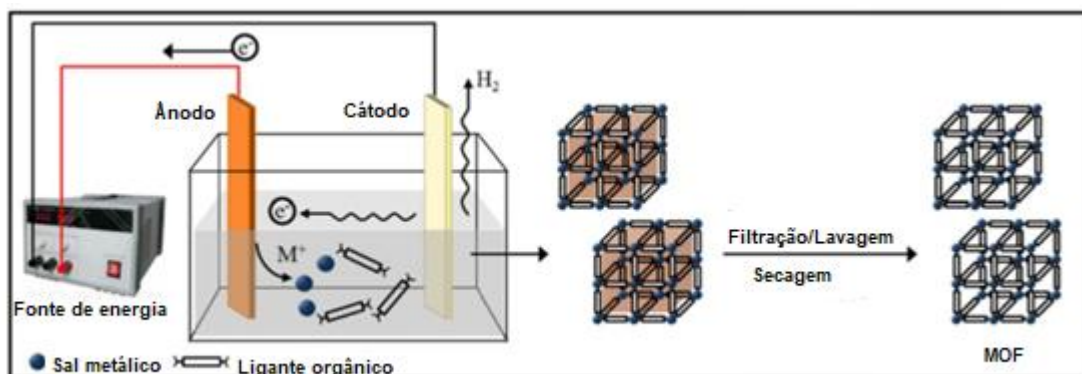


Figura 3 - Síntese eletroquímica de estruturas MOF. Adaptado de Lee Kim et, al, 2013 [24].

Os métodos de síntese dessa classe de materiais estão em constante desenvolvimento, portanto busca-se cada vez mais inovações nas técnicas utilizadas, como utilização de líquidos iônicos como meio de síntese, sistema de síntese microfluídica (esse método é voltado a produção em escala industrial), e síntese de conversão em gelo seco [24]. Além disso busca-se ferramentas que auxiliem na otimização das estruturas, como o planejamento computacional e os conhecimentos da química supramolecular que vem sendo largamente empregados no ajuste da afinidade das estruturas metalo-orgânicas, tornando possível prever quais tipos de materiais essas estruturas serão capazes de adsorverem [24, 29].

3.3 Aplicações

Essa nova classe de materiais, que apresenta estrutura cristalina porosa, vem despertando grande interesse dos pesquisadores, isso é constatado pelo crescente número de publicações nos últimos anos, devido as vantagens como suas próprias sínteses, que podem ser consideradas relativamente simples e versátil, possibilitando a seleção de diversos tipos de blocos de construção que resultarão em estruturas com alta cristalinidade e, na maioria das vezes, com microporosidade permanente, diversas topologias de poros e

possibilidades de funcionalização, valores elevados de área superficial, baixa densidade e boa estabilidade térmica e química [15,39].

As estruturas metalo-orgânicas vêm ganhando destaque na área de Energia e Meio Ambiente, sendo aplicadas como uma alternativa para o uso de matrizes energéticas menos poluente que os combustíveis fósseis. Devido a capacidade de ajuste estrutural e a natureza porosa as MOFs são consideradas ótimas para serem aplicadas na estocagem do gás hidrogênio, uma fonte energética limpa que tem água como subproduto da combustão, porém, a forma como é armazenado atualmente dificulta o transporte, além de aumentar os riscos à segurança. O uso de MOFs como armazenadores de H₂ é uma alternativa muito interessante, já que estas possuem poros bem pequenos capazes de ocluir as moléculas do gás [15].

As MOFs apresentam uma estrutura com seletividade ajustável o que permite serem utilizadas na separação e retenção de gases poluentes, como dióxido de carbono e gás metano e, além disso, podem ser empregadas na purificação de gases, o que torna essas estruturas muito interessantes para utilização na indústria [15].

3.3.1 Liberadores de fármacos e sensores biológicos

Além de apresentar resultados promissores nas aplicações citadas anteriormente, as MOFs vêm sendo consideradas excelentes materiais para liberação controlada de fármacos, devido à alta porosidade e a estrutura ajustável e são capazes de adsorver fármacos específicos em seus poros e liberá-los dentro do organismo por um estímulo desencadeante como pH ou mudanças de temperatura [30,40]. Devido à natureza multifuncional dessas estruturas, elas têm sido de grande interesse e um incentivo para a síntese de compostos que possam atuar como dispensadores de fármacos e como agentes antibacterianos [31]. Os componentes orgânico e inorgânico presentes nestas estruturas podem apresentar eficiência na eliminação de micro-organismos patogênicos por meio de um mecanismo de eliminação diferente do convencional, o que se traduz em potenciais alternativas para o tratamento das respectivas patologias [31].

Wang et al. (2018), discutiram vários sistemas de entrega de fármacos usando as que possuem resposta antibacteriana. Existem várias estratégias de encapsulamento e cada uma implica em uma maneira de administração de um medicamento [32]. Há três métodos de destaque para carreamento de fármacos considerando o uso de estruturas metalo-orgânicas como participante da atividade farmacológica: uma delas é o encapsulamento de moléculas com atividade farmacológica nas cavidades vazias

presentes na estrutura da MOF (Figura 4 - A), onde essas moléculas interagem com a estrutura por meio das interações covalentes ou não covalentes; O segundo método é a construção de estruturas auto-organizadas, uma estratégia de montagem direta em que a molécula ativa (ou seja, o fármaco) pode ser utilizada como ligante orgânico (Figura 4 - B), para participar diretamente na formação das estruturas por meio de ligações de coordenação; O terceiro método é uma estratégia pós-síntese (Figura 4 - C), em que a estrutura do tipo MOF é preparada isoladamente e em seguida são inseridas as moléculas ativas via reação química nos poros da estrutura [32]. A Figura 4 ilustra esses três tipos de estratégia de carregamento de fármacos.

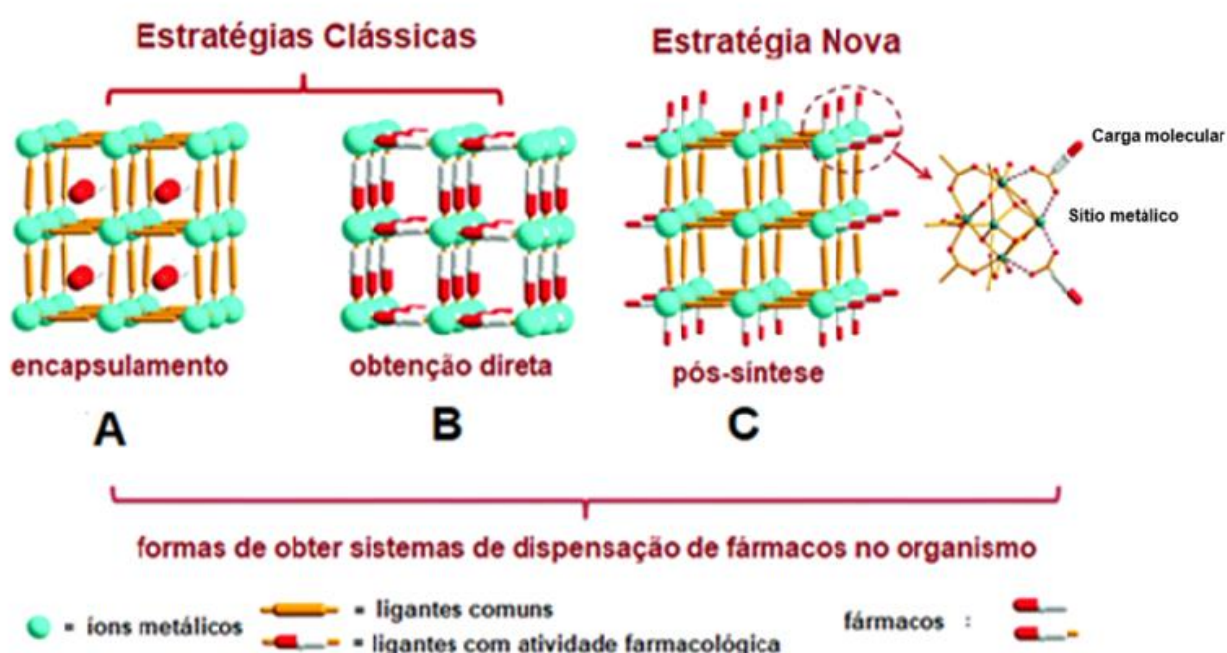


Figura 4 - Três estratégias de obtenção da estruturas auto-organizadas contendo moléculas bioativas com atividade farmacológica: Encapsulamento em poros de uma estrutura (A), uso de moléculas bioativas como ligantes (B) e modificações de estruturas através de reações químicas com moléculas bioativas (C). Adaptado de Wang et al., 2018 [32].

3.4 Bio-MOFs

As MOFs apresentam capacidades promissoras na aplicação no campo da biomedicina, porém existe uma grande preocupação relacionada ao processo de desintegração da estrutura no meio fisiológico, que pode resultar na entrega de outros componentes desnecessários além do fármaco presente em sua estrutura, levando a um potencial toxicidade. Para evitar esses efeitos indesejáveis uma classe derivada das estruturas metalo-orgânicas chamada BioMOFs foi criada com base na degradação de

MOFs, essas estruturas de biomoléculas metálicas possuem blocos de construção assim como as MOFs, são construídas com íons metálicos que fazem parte de sistemas biológicos, como Fe^{2+} , Zn^{2+} , Co^{2+} , Cu^{2+} e Mn^{2+} e compreende pelo menos uma biomolécula como ligante do tipo aminoácidos, proteínas, peptídeos, nucleobases e carboidratos, por exemplo [9, 33].

As estruturas de biomoléculas metálicas apresentam características úteis, como dispensadores e liberadores de fármacos em aplicações diversas tanto como agentes terapêuticos, quanto como auxiliares nos processos de diagnóstico terapêutico. As principais vantagens dessas estruturas é que nem sempre necessitam da porosidade, pois liberação do fármaco pode ser realizada pela degradação da BioMOF; o fármaco pode fazer parte da própria matriz, evitando assim procedimentos de várias etapas para preparar o material adsorvido; tanto o cátion quanto o ligante utilizado podem ser agentes terapêuticos e estruturas do tipo BioMOFs que apresentam porosidade, fármacos podem constituir a estrutura e ser adsorvido nos poros [33].

Exemplo da literatura de síntese e aplicação dessas estruturas do tipo BioMOFs, é o composto a base de íons de ferro juntamente com a biomolécula ácido gálico obtido por Wang e colaboradores em 2018, em que o mesmo foi obtido em condições alcalinas resultando em uma estrutura com características terapêuticas fototérmica que apresentava mínimos efeitos adversos, a estrutura obtida pelos pesquisadores foram utilizadas com sucesso para erradicar tumores *in vivo* [34]. No trabalho realizado por Shoueir, et al. (2020) mostrou o potencial encapsulamento da polianilina polimérica através de estruturas do tipo biometal-orgânicas, contendo óxido de zinco, testes foram realizados e o composto demonstrou depleção completa do antibiótico ciprofloxacina fluoroquinolona e potencial aplicações de desinfecção e esterilização [35].

Essas pesquisas atuais indicam que o interesse nas estruturas ainda consideradas recentes, do tipo BioMOFs, principalmente aqueles que apresentam aminoácidos como ligante, vem ganhando destaque. Esses compostos apresentam inúmeras possibilidades ainda não exploradas acerca da estratégia de síntese e suas aplicações como novos sistemas carreadores de liberação controlada de fármacos, sendo aplicados no tratamento de inúmeras enfermidades, minimizando os efeitos adversos do agente ativo no meio fisiológico [36].

3.4.1 Aminoácidos

Recentemente tem-se um interesse crescente no uso de bioligantes na síntese das MOFs, pois oferecem várias vantagens, como disponibilidade comercial, rotas sintéticas simples para o desenvolvimento de novos ligantes, diversidade estrutural e vários sítios de

ligação [9]. O emprego de bioligantes nas sínteses pode resultar em uma estrutura do tipo BioMOFs, que são biologicamente compatíveis, possuem propriedades de automontagem que pode ser utilizada para direcionar a estrutura [9]. A aplicação de bioligantes do tipo aminoácidos (AAs) é uma estratégia promissora para a formação de estruturas do tipo MOF voltados a aplicação de carregamento e liberação de fármacos, devido à sua compatibilidade com o organismo humano, tendo em vista que a utilização de compostos de coordenação compatíveis evita efeitos adversos [9].

Os aminoácidos são moléculas com a fórmula geral $\text{NH}_3^+-(\text{CR}^1\text{R}^2)_n-\text{CO}_2^-$ e são estruturas essenciais da matéria biológica, fazendo parte principalmente da formação de proteínas e peptídeos, que desempenham importantes funções biológicas [37]. Os aminoácidos apresentam dois sítios de coordenação: nitrogênio amino e os átomos de oxigênio do grupamento carboxilato. A cadeia lateral presente na estrutura pode se coordenar ao íon metálico, dependendo do grupo funcional presente, como por exemplo nitrogênio imidazol na L-histidina ou átomo de tiolato e tioéter de enxofre na L-cisteína e na L-metionina, respectivamente, assim como os grupos ácido γ -carboxílico no ácido aspártico e no ácido glutâmico.[37],

A química de coordenação dos AAs se dá através de grupos carboxilato, grupos amino e cadeias laterais, que podem conferir a estrutura caráter hidrofóbico ou hidrofílico, com a presença de uma cadeia polar ou cadeia lateral não polar, uma característica importante para a formação de estruturas de proteínas [37]. Normalmente os aminoácidos formam quelatos de metal - AA ou aglomerados polinucleares discretos em ações desencadeadas em organismos biológicos, fazendo com que os íons metálicos possam ser transportados pela corrente sanguínea [9,14].

As vantagens da incorporação de aminoácidos em MOFs estão relacionadas principalmente a quiralidade presente nos AAs, que pode resultar em enantiosseletividade com aplicação em diferentes processos, como preparação enantiosseletiva de fármacos e liberação [9]. Essas estruturas podem apresentar cavidades com seletividade de reconhecimento predeterminada para um composto quiral, uma molécula molde específica ou então para um composto fisicamente relacionado e ainda permitir carrear a molécula alvo sem qualquer interação química com sua estrutura [37]. Suksuwan et al. (2015) realizaram a síntese de um receptor enantiosseletivo, uma estrutura polimérica baseada em interações biomoleculares capaz de interagir com a molécula alvo por meio de uma estimulação térmica, para liberação de (R) - talidomina não tóxica no tecido tumoral. Estruturas bidimensionais utilizando o aminoácido L-Glutamina foram obtidas por

Schveigkardt et al. (2002), em que relataram um novo composto de cobre (II) ($\text{Cu}[\text{NH}_2\text{CO}_2\text{CH}(\text{CH}_2)_2\text{CONH}_2]_2$), em que a glutamina atua como um ligante bidentado através do átomo de nitrogênio e um átomo de oxigênio, porém não apresenta aplicações para esse novo composto [38].

3.5 Fluoroquinolonas (FQs)

A classe de antibióticos denominadas quinolonas (Figura 5) foi descoberta pelos pesquisadores da empresa Sterling Drug em 1962 e foi obtida como uma impureza na fabricação do fármaco cloroquina, um agente antimalárico: o ácido nalidíxico, um composto central de quinolona conforme apresentado na Figura 6 [41]. Porém, não apresentou resultados significativos o suficiente para ser aplicado em terapias, pois sua atividade antimicrobiana mostrou-se baixa. No entanto, posteriormente foi classificado como um fármaco de primeira geração e então comercializado [10, 11]. Após o lançamento do ácido nalidíxico no mercado dos Estados Unidos, essa nova classe de antibióticos teve um aumento drástico na sua utilização terapêutica, pois teve-se o aumento do espectro antimicrobiano desse agente por meio da substituição no núcleo básico da quinolona e nas cadeias laterais, com substituições no carbono 6 (Figura 5) pelo átomo de flúor e no carbono 7 por um grupo amino heterocíclico básico, assim surgiram as fluoroquinolonas (FQs), que apresentaram resultados promissores contra infecções causadas por bactérias *gram* negativa, como o patógeno *Pseudomonas aeruginosas* [10,11, 41].

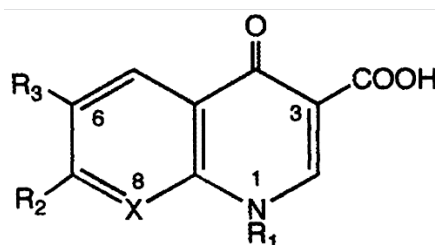


Figura 5 - Estrutura do núcleo de quinolonas. Adaptado de Appelbaum et al, (2000) [41].

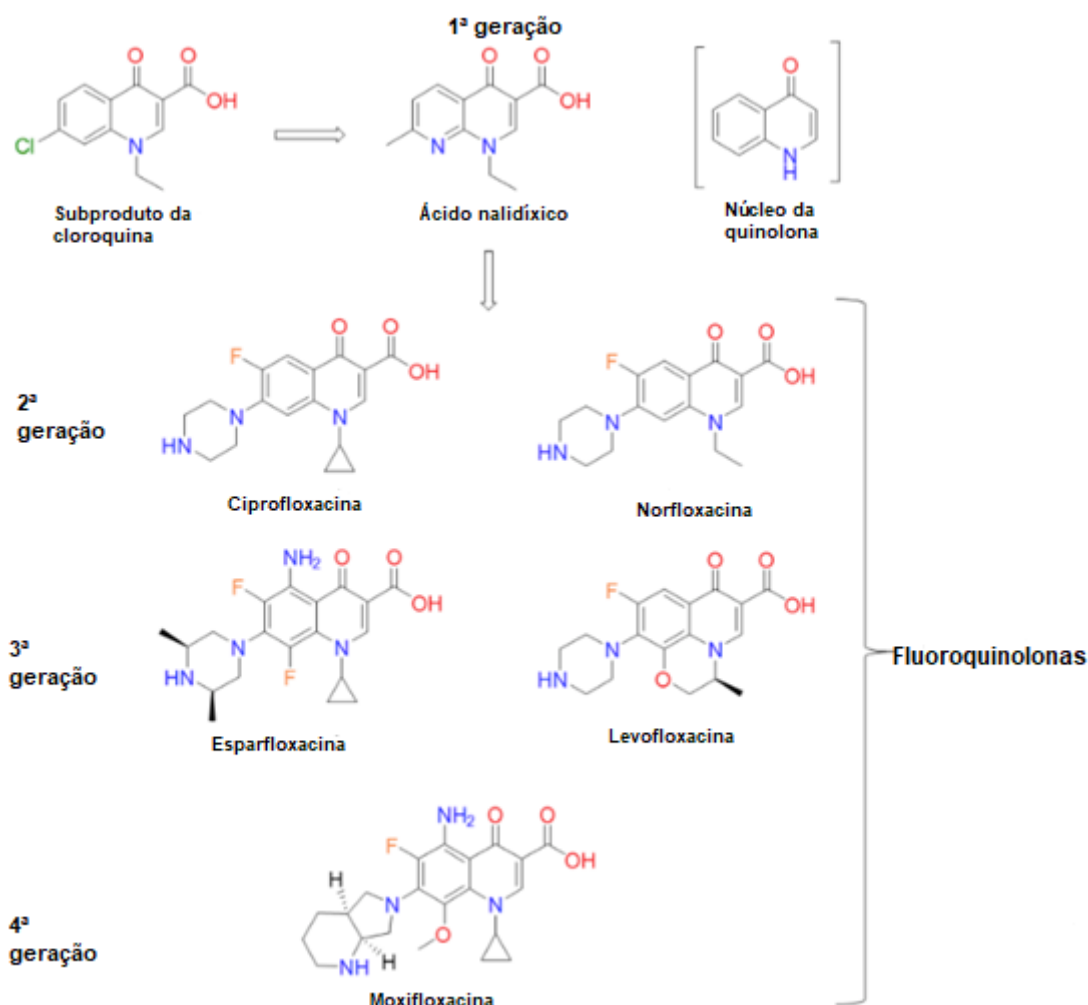


Figura 6 - Gerações de quinolonas. Adaptado de Appelbaum et al, (2000) [41].

As contínuas otimizações das quinolonas levou a várias estruturas que apresentavam um escopo de atividade cada vez maior. Com a primeira substituição no carbono 7 e no carbono 6 com o átomo de flúor surgiu as quinolonas de segunda geração, que iniciou-se com a norfloxacina, esta apresentou eficácia no tratamento de infecções do trato geniturinário e gastrointestinal, além de apresentar ação contra *Pseudomonas aeruginosa* [1, 11]. Após a descoberta da norfloxacina em 1978, surgiram seus derivados e um deles foi a ciprofloxacina, que também é uma FQs de segunda geração, sendo a primeira quinolona a apresentar atividade sistêmica efetiva, muito utilizada no tratamento de primeira linha para neutropenia febril de baixo risco em pacientes com câncer e no tratamento de segunda linha para cólera, apresentou atividade antimicrobiana contra *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacteriaceae* e outras espécies gram-negativas [1,42]. Outras substituições nas quinolonas foram estudadas, o que resultou em uma maior compreensão da relação função/estrutura das FQs. Essas pesquisas resultaram na descoberta das fluoroquinolonas de terceira e quarta geração, com um espectro de

atividade cada vez mais amplo e farmacocinética melhoradas, sendo exemplo das FQs de terceira geração a esparfloxacina, que apresenta mudança na posição 7 e 8 do anel quinolona e a levofloxacina, com mudança na posição 1 do anel quinolona. Exemplo de FQ de quarta geração é a moxifloxacina, com mudanças na posição 1, 7 e 8 (Figura 6) [1,41,42].

3.6 Resistência das FQs

Um dos problemas da atualidade é o aumento da tolerância ou resistência aos antibióticos dos agentes causadores de infecções bacterianas, um problema causado principalmente pelo uso desenfreado e incorreto dos medicamentos em humanos e animais [1, 2, 3]. Os antibióticos FQs também apresentam esse problema, pois as taxas de resistência às FQs são altas no mundo todo. Nos Estados Unidos em 2015 teve-se o aumento da resistência em até 30% das bactérias *Escherichia Coli*, no Reino Unido foi relatado, baseado em dados de rotina em laboratórios de diagnóstico, um aumento da resistência entre os anos de 2001 e 2006 de 6% para 20% [43, 44]. O aumento da resistência das FQs é desafio a ser superado, já que essa classe de antibióticos é aplicada largamente no tratamento de diversas enfermidades, portanto é de suma importância buscar métodos para desenvolver novas estruturas que apresentem os ativos capazes de superar a resistência bacteriana [45].

3.7 Complexação de FQs com íons metálicos de transição

A síntese de complexo metálicos envolvendo as FQs, que apresentem atividade biológica é um método alternativo para o desenvolvimento de novos fármacos antibacterianos, a coordenação das FQs com íons metálicos pode resultar em grande vantagem no ponto de vista biológico e farmacêutico [45]. Na maioria dos casos a eficácia do medicamento é aumentada quando coordenado a um metal, pois aumenta-se as chances da interferência no ciclo de vida do patógeno, tanto com o ligante (antibiótico), quanto com o íon metálico, deve apresentar compatibilidade biológica, e ser administrado em concentrações controladas para não causar toxicidade ao organismo [46].

A química de coordenação das FQs é de grande interesse, pois pode formar complexos de diversas formas. A síntese de complexos com os antibióticos pode ser realizada em meio ácido, em que a FQs encontram-se duplamente protonadas, resultando em uma interação eletrostática entre o fármaco e o íon metálico. Turel et al (1996) obtiveram um composto de bismuto (III) com a FQ ciprofloxacina, de terceira geração, em que a ciprofloxacina encontrava-se duplamente protonada e a estrutura do composto cristalino se deu pela interação iônica entre $[CfH_2^{2+}]$, $[CfH^+]$, $[BiCl_6]^{3-}$ e duas moléculas de água [47]. As FQs no estado neutro zwitteriônico podem formar complexos simples, quelantes bidentados. AL-Mustafa et al (2002) sintetizaram complexos de magnésio e cálcio com a ciprofloxacina

e a norfloxacin e as análises no FTIR mostraram que as FQs atuam como ligantes bidentados através do átomo de oxigênio da carbonila do anel da quinolona e um dos átomos de oxigênio do grupo carboxílico [48]. As quinolonas também formam complexos polinucleares, em atuam como ligantes em ponte. Ruíz et al (1998) formaram uma estrutura com o antibiótico cinoxacin com íons metálico Cd(II), em que dois íons da cinoxacin atuam como um ligante tridentado ligando por ponte e o outro como ligante bidentado [49].

As FQs de segunda geração Ciprofloxacina e Norfloxacina são consideradas as melhores em termos de ação antibacteriana, portanto é de grande interesse o emprego dessas FQs na síntese de complexos metálicos. Refat et al (2007) investigou novas estruturas dos complexos Ag(I), Cu(II) e Au(III) com norfloxacina, o ligante norfloxacina se coordena aos íons metálicos Ag(I) e Au(III) como monodentado neutro pelo N do anel piperazil e com o íon Cu(II) atua como um ligante bidentado coordenando-se pelo oxigênio do grupo quinolona e pelo oxigênio do grupo carboxílico, formando compostos que apresentaram atividade contra bactérias *gram*-negativas [50]. Shen et al (2019) obtiveram um complexo antibacteriano baseado na ciprofloxacina e o polioxometato de Cobalto (II) e foi observado que o complexo metálico apresentava atividade antibacteriana superior à da ciprofloxacina livre nas mesmas concentrações [18].

Tendo em vista esses sucessos relatados na literatura buscou-se desenvolver uma estratégia de obtenção de estruturas que fossem inéditas e que tivessem a capacidade de adsorção ou encapsulamento de moléculas bioativas em suas cavidades e poros, a partir do uso de moléculas bioativas, seja como ligantes ou como agentes modificadores, combinadas com íons metálicos biocompatíveis. Então, realizaram-se sínteses de estruturas teoricamente biocompatíveis, partindo das BioMOFs $[M(\text{Glu})(\text{H}_2\text{O}) \cdot \text{H}_2\text{O}]_n$ em que $M = \text{Co}^{2+}$ ou Zn^{2+} sintetizadas recentemente por Zanolli et al (2023) [51], formadas a partir da reação entre carbonatos metálicos de cobalto e zinco e o ácido glutâmico, e também partindo-se de sais comuns dos mesmos íons combinando-os aos antibióticos Ciprofloxacina e a Norfloxacina. Essa estratégia pode ser classificada como uma tentativa de reposicionamento dos antibióticos Ciprofloxacina e a Norfloxacina, uma vez que, em obtendo sucesso nas respectivas sínteses pode-se também aplicar os eventuais produtos obtidos em terapias diferentes das usuais, além de ter a possibilidade do uso com a mesma finalidade.

4. MATERIAIS E MÉTODOS

Os sais utilizados como precursores do íon metálico de cobalto e zinco foram nitrato de cobalto hexaidratado da marca Vetec Química Fina e número CAS 10026-22-9 e nitrato de zinco hexaidratado da marca Synth e número CAS 10196-18-6. Foram realizadas sínteses com os antibióticos ciprofloxacina da marca Sigma-Aldrich e número CAS 85721-33-1 e a norfloxacina marca Sigma-Aldrich e número CAS 70458-96-7, utilizando as MOFs $[\text{Co}(\text{glutamato})\text{H}_2\text{O}.\text{H}_2\text{O}]_n$ e $[\text{Zn}(\text{glutamato})\text{H}_2\text{O}.\text{H}_2\text{O}]_n$ como fonte de íons metálicos e estas foram preparadas previamente pelo grupo de pesquisa GPCMat por Zanotelli et al (2023), de acordo com procedimentos específicos [51].

4.1 Sínteses

As sínteses foram realizadas na proporção estequiométrica molar metal:ligante 1:2. Nas reações realizadas com o antibiótico ciprofloxacina com o nitrato de zinco e a MOF de zinco adicionou-se carbonato de sódio a uma razão estequiométrica 1:2:1, metal: ligante: carbonato de sódio.

4.1.1 Reações entre Nitrato de cobalto hexaidratado e os antibióticos ciprofloxacina e norfloxacina

As reações foram realizadas em uma autoclave de aço inoxidável, utilizando 0,5 mmol (0,1455 g) de nitrato de cobalto hexaidratado e 1 mmol do antibiótico sendo 0,3313 g para ciprofloxacina e 0,3193 g para norfloxacina, que foram adicionados separadamente em um tubo de reação com capacidade de aproximadamente 15 mL. Em seguida diluídos em 12 mL de água destilada e levado ao ultrassom por aproximadamente 5 minutos para solubilização. Em seguida o tubo foi inserido ao reator de teflon de 100 mL revestido por uma autoclave, levado ao forno com aquecimento a 105 °C por 48 horas. O reator foi mantido no forno para despressurização e resfriamento durante 12 horas, os sólidos formados foram filtrados por gravidade e lavados com água destilada, em seguida secados em estufa a 100 °C por 2 horas. Obteve-se um sólido fino e coloração laranja tijolo com a ciprofloxacina, e com a norfloxacina formaram-se cristais definidos de coloração laranja intensa, que foram armazenados em frascos *eppendorf*.

4.1.2 Reações entre nitrato de zinco hexaidratado e os antibióticos ciprofloxacina e norfloxacina

Foram utilizados 0,1487 g (0,5 mmol) de nitrato de zinco hexaidratado, 0,3313 g do antibiótico ciprofloxacina e 0,3193 g da norfloxacina (1 mmol), que foram adicionados separadamente em um tubo de reação com capacidade de aproximadamente 15 mL. Em seguida diluídos em 12 mL de água destilada e levado ao ultrassom por aproximadamente 5 minutos para solubilização. Posteriormente, o tubo com a solução foi inserido ao reator de teflon de 100 mL e fechado numa autoclave de aço inoxidável e levado ao forno com

aquecimento a 105 °C por 48 horas. O reator foi mantido no forno para despressurização e resfriamento durante 12 horas, os sólidos formados foram filtrados por gravidade e lavados com água destilada, em seguida, secos em estufa a 100 °C. Obteve-se um sólido fino de coloração branca para ciprofloxacina e com a norfloxacina formaram-se cristais mais definidos de coloração amarelada, que foram armazenados em frascos *ependorf*.

4.1.3 Reações com as BioMOFs como fonte de íons metálicos

Fizeram-se as reações entre as BioMOFs e cada um dos antibióticos ciprofloxacina e norfloxacina separadamente. Para as sínteses utilizou-se 0,5 mmol de cada uma das BioMOFs, sendo 0,1200 g de $[\text{Co}(\text{glutamato})\text{H}_2\text{O}.\text{H}_2\text{O}]_n$ e 0,1232 g para a MOF $[\text{Zn}(\text{glutamato})\text{H}_2\text{O}.\text{H}_2\text{O}]_n$, sendo necessário 1 mmol do antibiótico. Assim pesou 0,3313 g de ciprofloxacina e 0,3193 g de norfloxacina, que foram adicionados separadamente em um tubo de reação com capacidade de aproximadamente 15 mL, em seguida diluídos em 12 mL de água destilada e levado ao ultrassom por aproximadamente 5 minutos para solubilização. Somente para a reação com a BioMOF de zinco juntamente com a ciprofloxacina foi adicionado 0,0529 g (0,5mmol) de Na_2CO_3 . Em seguida, o tubo foi inserido no reator de teflon de 100 mL e acondicionado em uma autoclave de aço inoxidável, levado ao forno com aquecimento de 105 °C para a MOF de cobalto e 110 °C para BioMOF de zinco, durante 72 horas. O reator foi mantido no forno para despressurização e resfriamento durante 12 horas, os sólidos formados foram filtrados por gravidade e lavados com água destilada, em seguida secados em estufa a 100 °C durante 2 horas.

4.2 Caracterização dos materiais

Os compostos formados foram analisados por meio das técnicas de Infravermelho por transformada de Fourier (FTIR), análise termogravimétrica (TGA), difratometria de raio X de pó (PXRD) e difratometria de raio X de monocristal (XRD).

4.2.1 Espectroscopia vibracional na região do infravermelho (FTIR)

Para a análise por espectroscopia no infravermelho com transformada de Fourier (FTIR) utilizou-se um espectrofotômetro Perkin Elmer, modelo Spectrum 100s, por meio de pastilhas contendo 1% do composto a ser analisado e 99 % de brometo de potássio (KBr), com acumulação de 64 varreduras na faixa dos 600 aos 4000 cm^{-1} e resolução de 8 cm^{-1} .

4.2.2 Análise termogravimétrica (TGA)

As medidas de TGA foram realizadas em um equipamento da marca Perkin Elmer, modelo STA 6000, usando cadinhos de Al_2O_3 de 150 μL , fluxo de oxigênio de 20 $\text{mL}.\text{min}^{-1}$, velocidade de aquecimento de 10 $^{\circ}\text{C}.\text{min}^{-1}$ e medida entre 30 e 600 °C.

4.2.3 Difractometria de raio X de pó (PXRD)

Para a análise por difratometria de raio X utilizou-se um difratômetro Rigaku modelo Smart Lab SE de 3kW usando a fonte de radiação de $K\alpha$ do cobre ($\lambda = 1,5418 \text{ \AA}$), corrente de 30 mA e tensão 40 kV, em uma faixa 2θ de 5 a 60° . Eventualmente usou-se um difratômetro Bruker, modelo D2 6 Phaser nas mesmas condições, porém com comprimento de onda de $1,54059 \text{ \AA}$.

4.2.4 Difractometria de raio X de monocristal (XRD)

As medidas de difração de raios X por monocristal foram realizadas no Instituto de Física da Universidade de São Paulo em São Carlos (IFSC - USP) pelo Prof. Dr. Javier Alcides Ellena e pelo Dr. Pedro Henrique de Oliveira Santiago. Os dados foram coletados em um difratômetro Rigaku XTA Lab Synergy-S (radiação Mo- $K\alpha$, monocromatizada por cristal de grafite, $\lambda = 0,71073 \text{ \AA}$) a 294 K A estrutura foi resolvida usando o software SHELXT1,2. O refinamento da estrutura foi feito com o pacote de refinamento SHELXL3 aplicando a minimização de mínimos quadrados. Os átomos de hidrogênio foram refinados com parâmetros de deslocamento anisotrópico.

4.3 Teste de Toxicidade

Um modelo eficaz para avaliação da toxicidade é a mosca da fruta comum, a *Drosophila melanogaster*. O geneticista Thomas Hunt Morgan foi o primeiro a estudar esse pequeno inseto em pesquisas envolvendo cromossomos e herança genética, desenvolvendo a teoria da hereditariedade mendeliana e o conceito de que são os cromossomos que carregam o material genético [52]. Após o sequenciamento do genoma da mosca da fruta descobriu a possibilidade de utilizar a *D. melanogaster* como modelo biológico de mamíferos, já que aproximadamente 70% dos genes responsáveis pelas patologias humanas são homólogos funcional, tornando a *D. melanogaster* um sistema modelo funcional para investigações [53,54]. O ciclo de vida da *D. melanogaster* leva de 10 a 12 dias desde a fase do ovo até a fase adulta reprodutiva (Figura 7), este curto tempo vida facilita a aplicação da *D. melanogaster* na rotina laboratorial em testes de toxicidade [55]. Os testes foram realizados conforme o protocolo de Schlesener et al (2017).



Figura 7 - Ciclo de vida da mosca *Drosophila melanogaster* do ovo a fase adulta. A fase larval passa por 3 etapas, denominada instar, com duração média de 5-6 dias e a fase de pupa no 7º dia até o 9º quando acontece a eclosão das pupas. Adaptado de Silva et al, (2019).

4.3.1 Desenvolvimento de *Drosophila melanogaster*

Para realizar o teste de toxicidade com a *D. melanogaster* primeiramente foi realizada a sincronização em vidros contendo o meio padrão de cultivo, este preparado com 32 g de farinha de milho, 2,4 g de ágar, 8 g de açúcar em 200 mL de água. A mistura foi aquecida em forno micro-ondas por aproximadamente 2 minutos, até formar uma suspensão consistente, acrescentou 8 mL da solução de nipagin 10% a base de álcool absoluto. O meio padrão foi distribuído uniformemente em potes de vidro e adicionado aproximadamente 1,5 mL de fermento biológico diluído em água destilada, logo em boas condições de sobrevivência as moscas foram acondicionadas nos potes de vidro, conforme a Figura 8.

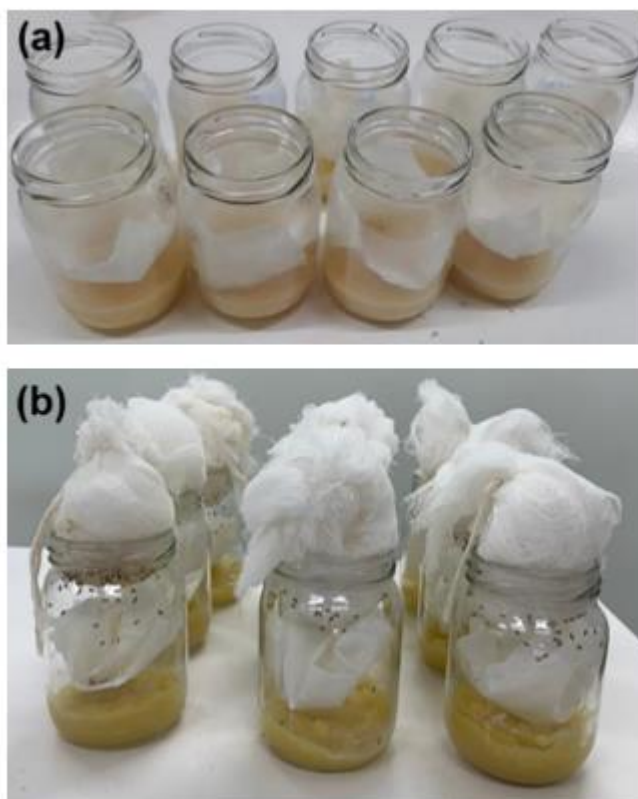


Figura 8 - Meio padrão da *Drosophila melanogaster*. (a) Meio padrão sem as moscas (b) com as moscas. Fonte: O autor.

Com o meio preparado foi realizado a sincronização a fim de obter moscas adultas com a mesma idade, de 2 a 3 dias, machos e fêmeas. Para isso foi separado o vidro com maior número de larvas, aguardou-se a eclosão que levou de 2 a 3 dias, mais 2 dias para que atingissem a fase adulta.

4.3.2 Preparação do Substrato

Prepararam-se os substratos em uma concentração de 20000 ppm, em que dispersou-se 0,060 g do composto de interesse em 200 μL de DMSO, 100 μL de tweem® e 1700 μL de água destilada (Figura 9). Em todos os testes foi realizado um controle, sendo preparado nas mesmas condições, porém sem o composto de interesse.



Figura 9 - Substratos dos compostos I, II, V, VI, VII e VIII. Fonte: O autor.

Para os experimentos tanto com as moscas como para as larvas o substrato foi diluído para 5000 ppm. Diluiu 250 μL do substrato em 750 μL do meio padrão sem o nipagin, preparado como descrito anteriormente, resultando em um volume de 1000 μL , para o teste com as larvas. Já para as moscas foi diluído 250 μL do substrato em 750 μL da solução de sacarose a 10%.

4.3.3 Teste de toxicidade aguda com *Drosophila melanogaster* (TTA)

Antes de realizar o teste de toxicidade as moscas foram separadas em vidros vazios, restritas de comida durante 6 horas. Antes da utilização dos insetos foi realizada a dessensibilização destes com a exposição ao frio durante aproximadamente 10 minutos. O teste foi realizado em triplicada por três vezes, em que separou 10 moscas nos frascos de plástico, sendo fornecido somente o substrato e água, e após 24 horas realizou a contagem de moscas vivas (Figura 10).

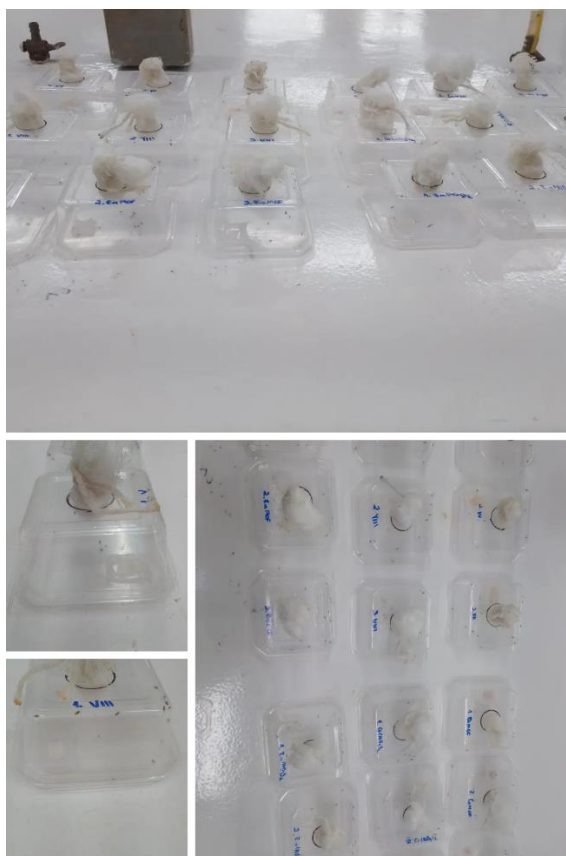


Figura 10 - Imagem relativa ao teste de toxicidade com *Drosophila melanogaster* Fonte: O autor.

4.3.4 Teste de toxicidade com as larvas da *Drosophila melanogaster* (TAL)

Após obter moscas adultas machos e fêmeas, aguardou aproximadamente 7-8 dias desde a postura dos ovos, eclosão até que as larvas descendentes atingissem o terceiro estágio e assim pudessem ser utilizadas no teste. As moscas foram separadas das larvas e adicionou no frasco uma solução de sacarose a 10% para que as larvas submergissem facilitando a retirada das mesmas conforme as Figura 11.A e B. Na sequência foram lavadas com água destilada e separadas em frascos de vidro, onde continha o substrato para realização dos testes, separaram-se 10 larvas para cada frasquinho, assim como no primeiro teste foi realizado em triplicata de três vezes (Figura 11.C).

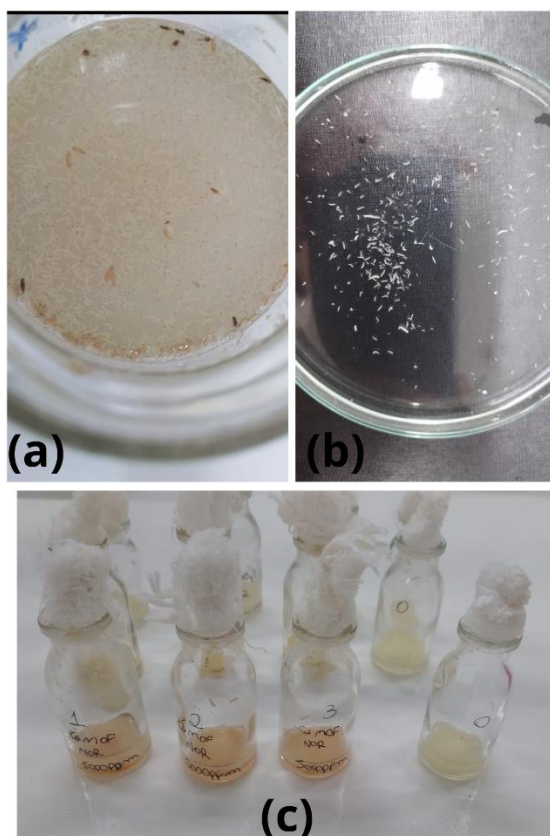


Figura 11 - Teste de toxicidade com as larvas da *Drosophila melanogaster*: solução de água com sacarose (A); lavagem das larvas (B); teste de toxicidade com as larvas (C).
Fonte: O autor.

As análises estatísticas foram realizadas utilizando ANOVA® e as diferenças foram consideradas significativas entre os testes contendo $p < 0,05$, utilizando o programa Minitab 18 Statistical Software.

4.4 Teste de Atividades Microbiológicas

Com o objetivo de avaliar a atividade antimicrobiana e determinação da concentração inibitória mínima (MIC) utilizou-se de ensaios com placas estéreis de microdiluição (Figura 12) com micro-organismos padrões presentes em infecções, sendo eles as bactérias *Staphylococcus aureus* e *Escherichia coli* e o fungo *Candida albicans*. Primeiramente foi preparado o meio de cultura, em que foi utilizado 2,1 g Ágar Mueller Hinton (MH) para 100 mL de água, preparou uma solução salina 0,85%, e o Ágar Padrão para Contagem (PCA) para reproduzir as placas de microdiluição, com 35,25 g de PCA, 7,5 g de ágar em 1,5 L de água. Todos os meios preparados foram autoclavados à 121 °C por 20 minutos. O PCA foi vertido em placas de Petri estéreis.



Figura 12 - Placa de micro diluição com 96 poços. Fonte: O autor.

Para preparação do inóculo as colônias crescidas por 24 horas à 35 °C em PCA para as bactérias e em meio SBDA para o fungo (Figura 13), que em seguida foram suspensas em solução salina para isso a amostra contendo o inóculo foi coletado com auxílio de uma alça esterilizada e passado para um tubo *falcon* contendo a solução salina. A densidade da suspensão dos inóculo foi ajustada utilizando o espectrofotômetro 600 plus – Femto, de acordo com as diretrizes do *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI) [57], no comprimento de onda de 625 nm a uma absorbância de 0,08-0,13 para as bactérias e em 530 nm com uma transmitância 75-77% ($1-5 \times 10^8$ cels/mL) para o fungo. Com a densidade ajustada as bactérias foram diluídas a 1:100 com 19800 μ L do caldo de MH estéril e 200 μ L do inóculo. Para o fungo foram realizadas duas diluições, a primeira diluição 1:50 com 30 μ L do inóculo em 1470 μ L do meio Roswell Park Memorial Institute (RPMI) e a segunda diluição 1:20, com 1000 μ L do inóculo em 19000 μ L de RPMI. A diluição das amostras foi realizada para uma concentração de 10000 μ g/mL (solução mãe), em que pesou-se 10 mg do composto em micro tubos *ependorff* e suspendeu em 1 mL de DMSO agitando as amostras em vórtex por aproximadamente 2 minutos. A partir da solução mãe foi realizada uma diluição seriada com o meio MH para as bactérias e em RPMI para o fungo, de modo a obter as concentrações 125 μ g/mL e 62,5 μ g/mL.

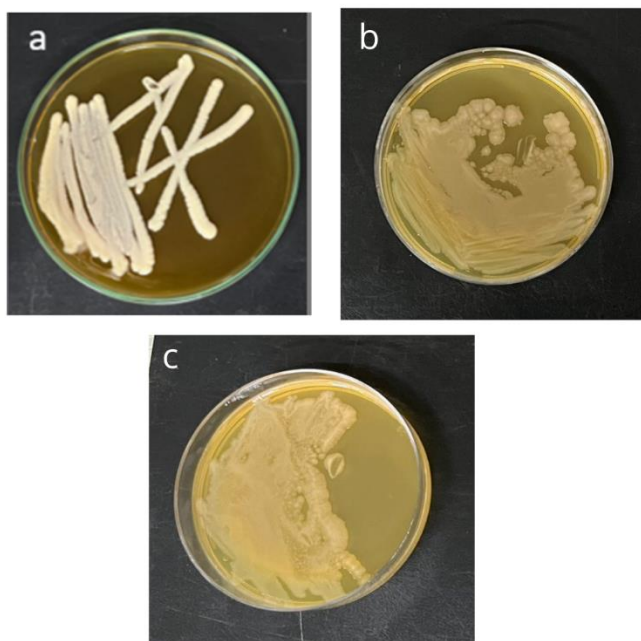


Figura 13 – Imagens relacionadas à preparação do inóculo as colônias crescidas por 24 horas à 35 °C em SBDA para o fungo *Candida albicans* (A) e em meio PCA para as bactérias *Staphylococcus aureus* (B) e *Escherichia coli* (C). Fonte: O autor.

Para o método de determinação da MIC foram utilizadas placas estéreis de microdiluição estéreis com 96 poços, onde há 8 orifícios na vertical e 12 na horizontal. O teste foi realizado em duplicata na placa resultando em quatro composto por placa, portanto três placas de microdiluição por inóculo. Na coluna 1 pipetou 100 μ L do meio MH sendo o controle de esterilidade (C.E), na coluna 2 foi 100 μ L da suspensão com o composto, nos poços das colunas 3 até 12 foi adicionado 50 μ L do meio. Em seguida a microdiluição seriada foi realizada com o auxílio de uma micropipeta multicanal, transferindo 50 μ L da suspensão da coluna 2 para coluna 3, e assim sucessivamente até a coluna 11, deixando somente a coluna 12 sem o composto, para ser utilizada como controle de crescimento (C.C). Por fim adicionou 10 μ L do inóculo em cada poço com exceção da coluna 1, a placa foi selada com *parafilme*[®] e incubada em estufa a 35 °C durante 24 h e a leitura foi realizada visualmente e na leitora de placas de microdiluição da marca Thermo Scientific modelo Varioskan LUX, fonte de luz lâmpada flash de Xênon, linearidade trabalhada para placa de 96 poços de 0-4 abs a 420 nm, $\pm$ 2%, com atmosfera controlada com módulo de gás CO₂ e O₂ para ensaios baseados em células. Após o tempo de incubação para o crescimento dos microrganismos dos testes de microdiluição foi testada a atividade bactericida e bacteriostática dos compostos de interesse, reproduzindo as placas de microdiluição transferido 5 μ L dos poços para as placas Petri com o meio PCA, em seguida seladas e incubadas por mais 24 h a 35 °C.

5. RESULTADOS E DISCUSSÕES

5.1 Aspectos visuais

Todos os produtos formados são sólidos, sendo que aqueles formados a partir dos íons zinco apresentaram coloração menos intensa comparados aos formados com íons cobalto. Somente os produtos formados com nitrato de zinco e nitrato de cobalto com norfloxacinina apresentaram aspecto visual cristalino.

Nas Figuras 14 e 15 encontram-se as imagens dos precursores dos íons metálicos (os sais hexahidratados e as MOFs de zinco e cobalto) e dos produtos obtidos a partir das reações destes com os antibióticos ciprofloxacina e norfloxacinina como ligantes. O produto formado pela reação da ciprofloxacina com o nitrato de cobalto (Figura 15.A) é um sólido de coloração vermelho tijolo e o composto obtido pela reação do mesmo antibiótico com a MOF de cobalto (Figura 15.C) apresentou coloração alaranjada. A coloração vermelha ou laranja é característica de complexos octaédricos de cobalto (II).



Figura 14 – Precursores das sínteses realizadas; $\text{Co}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (A), $\text{Zn}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (B), CoMOF (C) e ZnMOF (D). Fonte: O autor.

O composto formado com o nitrato de zinco e ciprofloxacina (Figura 15.B) é um sólido de cor bege pálido e o formado a partir da MOF de zinco (Figura 15.D) é um sólido branco, características de composto formados com zinco (sistemas d^{10}).

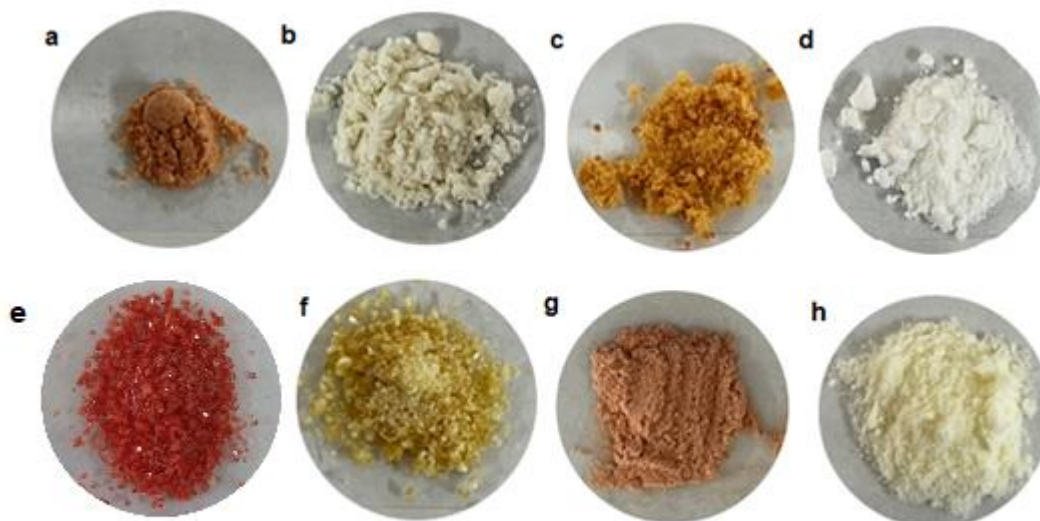


Figura 15 - Imagens dos produtos obtidos com ciprofloxacina e (A) I-MOF-Co(CIPRO)₂, (B) II-MOF-Zn(CIPRO)₂, (C) III-MOF-Co(CIPRO)₂ e (D) IV-MOF-Zn(CIPRO)₂; com norfloxacin (E) V-Comp-Co(NOR)₂, (F) VI-Comp-Zn(NOR)₂, (G) VII-Pol- Co(NOR)₂ e (H) VIII-Pol- Zn(NOR)₂. Fonte: O autor.

Os produtos formados com o antibiótico norfloxacin (Figura 15.E a 15.H) apresentaram coloração mais intensa que aqueles formados com ciprofloxacina: o sólido obtido pela reação com nitrato cobaltoso mostrou coloração laranja intensa e aspecto bastante cristalino (Figura 15.E) e o formado pela reação com a MOF de cobalto apresentou coloração vermelho tijolo (Figura 15.G); o composto formado pela reação com nitrato de zinco (Figura. 15.F) apresentou aspecto cristalino e uma coloração amarela alaranjada e o formado pela reação com a MOF de zinco (Figura 15.H) apresentou coloração amarelo pálido. Todos compostos sintetizados estão dispostos na tabela 1.

Tabela 1 - Compostos sintetizados com suas respectivas abreviações

COMPOSTO	REAGENTES DE SÍNTESE	ESTRUTURA OBTIDA	REFERÊNCIA	ABREVIÇÃO
I	Co(NO ₃) ₂ .6H ₂ O + CIPRO	MOF	[58]	I-MOF-Co(CIPRO) ₂ *
II	Zn(NO ₃) ₂ .6H ₂ O + CIPRO	MOF	[65]	II-MOF-Zn(CIPRO) ₂ **
III	MOF Co-glut + CIPRO	MOF	[58]	III-MOF-Co(CIPRO) ₂ *
IV	MOF Zn-glut + CIPRO	MOF	[65]	IV-MOF-Zn(CIPRO) ₂ **
V	Co(NO ₃) ₂ .6H ₂ O + NOR	Complexo	Este trabalho	V-Comp-Co(NOR) ₂
VI	Zn(NO ₃) ₂ .6H ₂ O + NOR	Complexo	[60]	VI-Comp-Zn(NOR) ₂
VII	MOF Co-glut + NOR	Polímero de coordenação	Este trabalho	VII-Pol- Co(NOR) ₂
VIII	MOF Zn-glut + NOR	Polímero de coordenação	Este trabalho	VIII-Pol- Zn(NOR) ₂

* Compostos idênticos; ** Compostos idênticos

5.2 Reações de síntese

Os compostos foram obtidos partindo de reações hidrotérmicas entre os íons metálicos Co²⁺ e Zn²⁺, utilizando como precursores os sais metálicos Co(NO₃)₂.6H₂O e Zn(NO₃)₂.6H₂O e as MOFs [M²⁺(Glutamato)H₂O.H₂O]_n, e os antibióticos norfloxacin (NOR) e ciprofloxacina (CIPRO). Dependendo da combinação de precursores e antibiótico, essas reações conduziram à formação de compostos distintos que serão apresentados individualmente. Quanto às MOFs precursoras dos íons metálicos estas foram previamente sintetizadas por Zanotelli et al. (2023), e apresentam a fórmula geral [M²⁺(Glutamato)H₂O.H₂O]_n, onde M²⁺ são os íon Co²⁺ ou Zn²⁺, cuja estruturas supramoleculares são mostradas nas Figuras 16.A e 16.B e o arranjo local dos íons metálicos é mostrado na Figura 16.C.

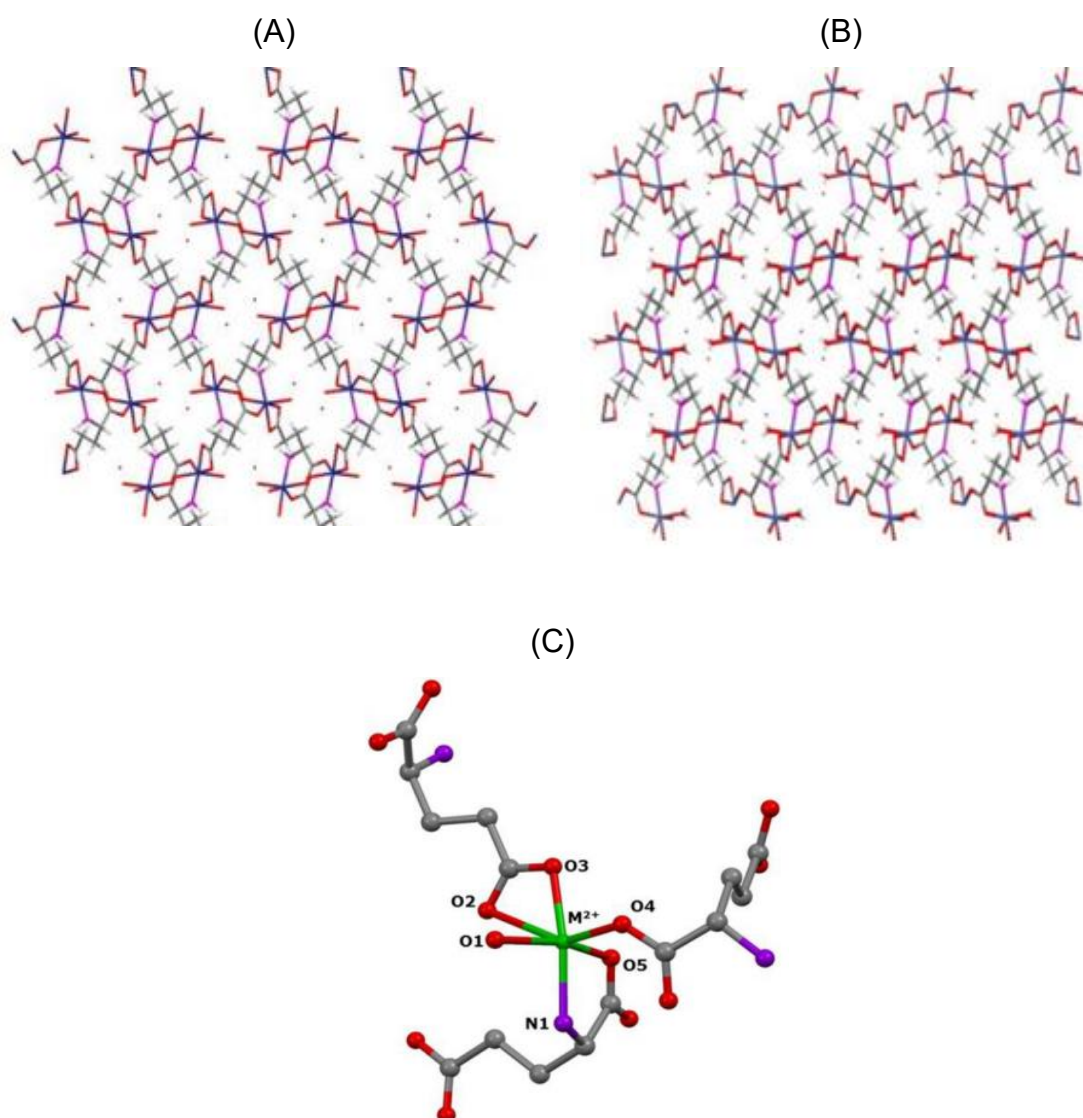


Figura 16 - Estruturas supramoleculares das MOFs (A) [Co²⁺(Glutamato)H₂O.H₂O]_n (B) [Zn²⁺(Glutamato)H₂O.H₂O]_n (C) ambiente de coordenação dos íons metálicos para as MOFs. Adaptado de Zanotelli et al, 2023 [51].

Através das reações feitas com esses precursores obtiveram-se estruturas poliméricas distintas, com proporção entre íon metálico e ligante igual a 1:2, porém com arranjos específicos. A técnica inicialmente utilizada para a caracterização dos materiais foi a difratometria de raio X de pó (DRX), sendo que todos os compostos obtidos apresentaram padrões de difração de raio X compatível com o de compostos cristalinos e posteriormente os compostos foram submetidos à análise por difração de monocristais com objetivo de resolver sua estrutura. Apresentaremos na sequência cada um desses compostos individualmente.

5.2.1 Reação entre o nitrato cobaltoso hexaidratado e a ciprofloxacina – Composto I

Todas as estruturas obtidas com o antibiótico ciprofloxacina (CIPRO) não são inéditas. O padrão de difração de raio X do produto da reação entre o nitrato cobaltoso e a CIPRO, Figura 17.A, com rendimento de 42%, mostrou-se idêntico ao do compostos registrado na base de dados cristalográficos CCDC nº 614257, (Figura 17.B), com picos bastante definidos entre 5 e 25 graus em 2θ , assim como observado no compostos sintetizado por YU Liang et al, (2009), a partir de uma mistura aquosa com etanol, CIPRO e $\text{Co}(\text{OH})_2$ em recipiente de aço inoxidável revestido de teflon [58].

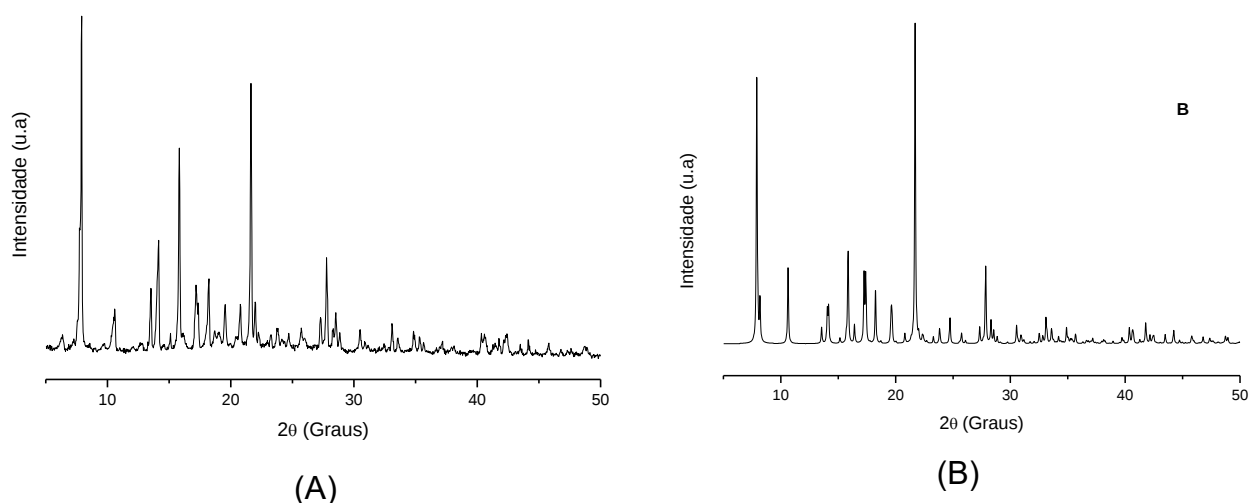


Figura 17 - Padrão de difração de raio X do produto da reação entre o nitrato cobaltoso e a ciprofloxacina – Composto I (A) e difratograma calculado do composto registrado na base de dados CCDC nº 614257 (B).

Este composto apresenta um arranjo supramolecular, Figura 18, que pode ser definido como uma estrutura metalo-orgânica, onde a relação estequiométrica metal-ligante é igual a 1:2, com moléculas de água hospedadas na estrutura. O arranjo local do íon Co^{2+} é um ambiente octaédrico onde duas moléculas de ciprofloxacina coordenam-se ao íon metálico através de ligações com oxigênios da carboxila e da carbonila, e duas outras coordenam-se através do nitrogênio pirazínico de “maneira *trans*”.

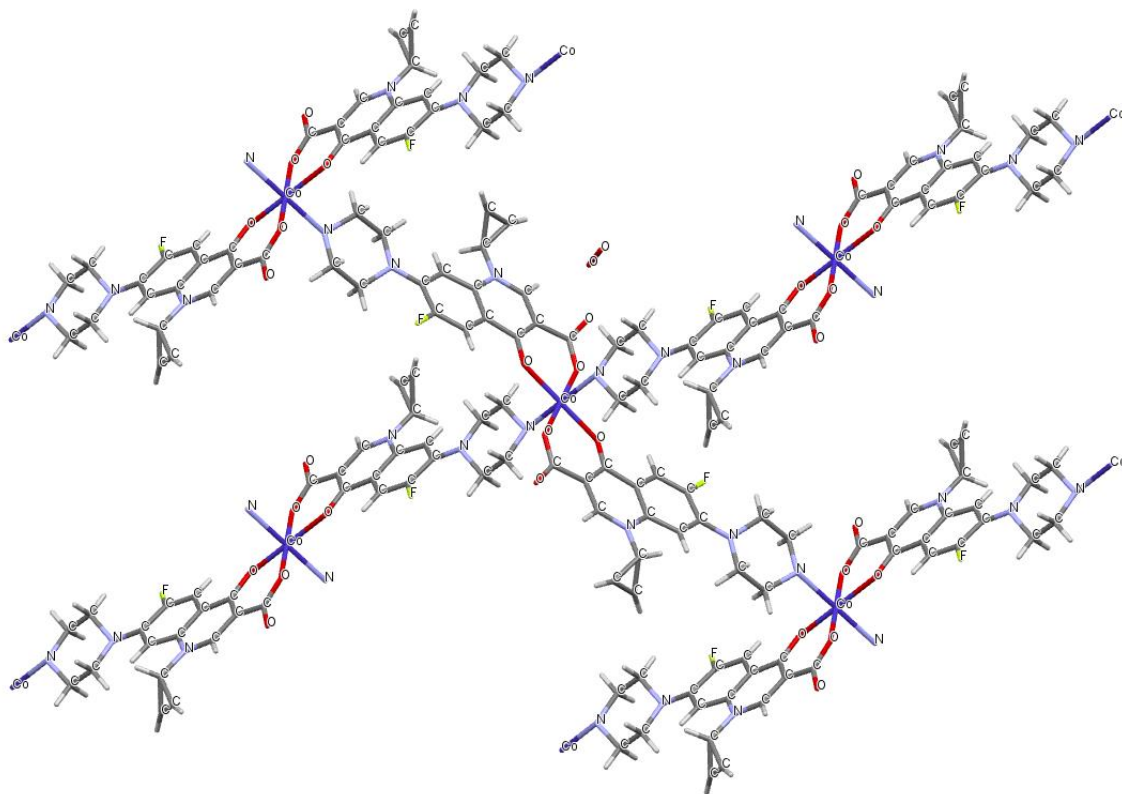
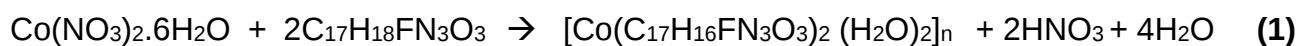


Figura 18 - Arranjo supramolecular visto do plano bc da MOF de cobalto com ciprofloxacina (Composto I) registrada na base de dados cristalográficos CCDC sob nº 614257.

Fonte: Mercury®, CCDC

Destaca-se que a estrutura registrada sob o nº CCDC 614257 apresenta uma molécula de oxigênio hospedada. Uma vez que a estrutura do composto obtido pela reação entre o nitrato cobaltoso e a ciprofloxacina não foi resolvida, não podemos afirmar que a molécula de oxigênio esteja presente na estrutura do Composto I. Mais provavelmente estejam hospedadas nesta estrutura moléculas de água, o que justificaria picos adicionais no difratograma respectivo. A provável equação química representando a reação de obtenção do Composto I seria:



5.2.2 Reação entre o nitrato de zinco hexaidratado e a ciprofloxacina – Composto II

O padrão de difração de raio X do produto da reação entre o nitrato de zinco e a ciprofloxacina é mostrado na Figura 19.A (rendimento de 38%). Notam-se muitos picos de média e baixa intensidade, sobressaindo alguns picos intensos, sugerindo que o composto formado não é puro. Este composto foi enviado para análise por difração de raio X de monocristal com o propósito de resolver sua estrutura e tal análise mostrou ser o mesmo

que o registrado com na base de dados cristalográficos CCDC n. 268321, sintetizado por Dong-Rong et al (2005), cujo padrão de difração de raio X é mostrado na Figura 19.B.

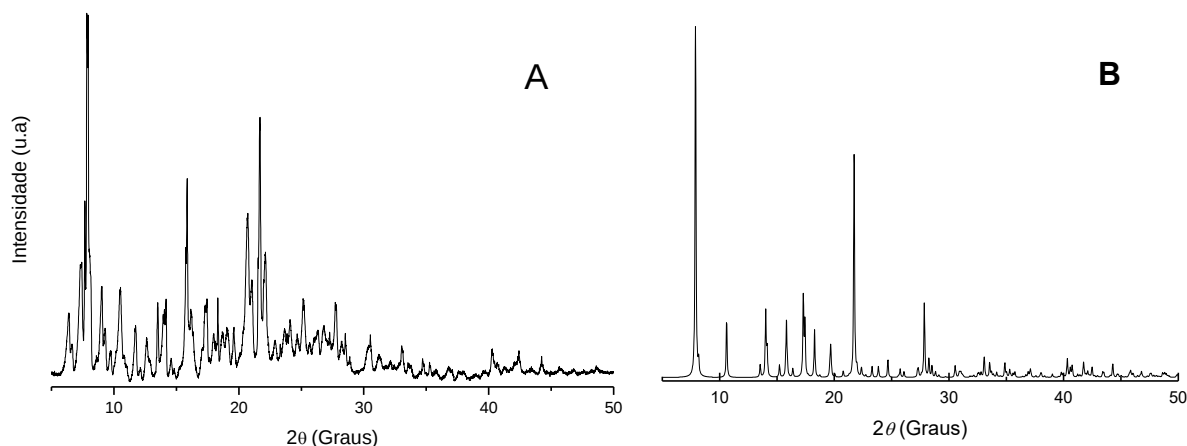


Figura 19 - Padrões de difração de raio X do produto da reação entre o nitrato de zinco e a ciprofloxacina – Composto **II** (A) e difratograma calculado do composto registrado na base de dados CCDC nº 268321 (B).

O arranjo local dos íons Zn^{2+} no composto registrado na base de dados CCDC sob o nº 268321, Figura 20, apresenta duas moléculas e água hospedadas, com alguma desordem à estrutura como indicado na respectiva figura. Este arranjo repete-se tridimensionalmente, formando um arranjo supramolecular similar ao do composto **I**. A provável reação de obtenção deste composto, nominado de composto **II** seria:

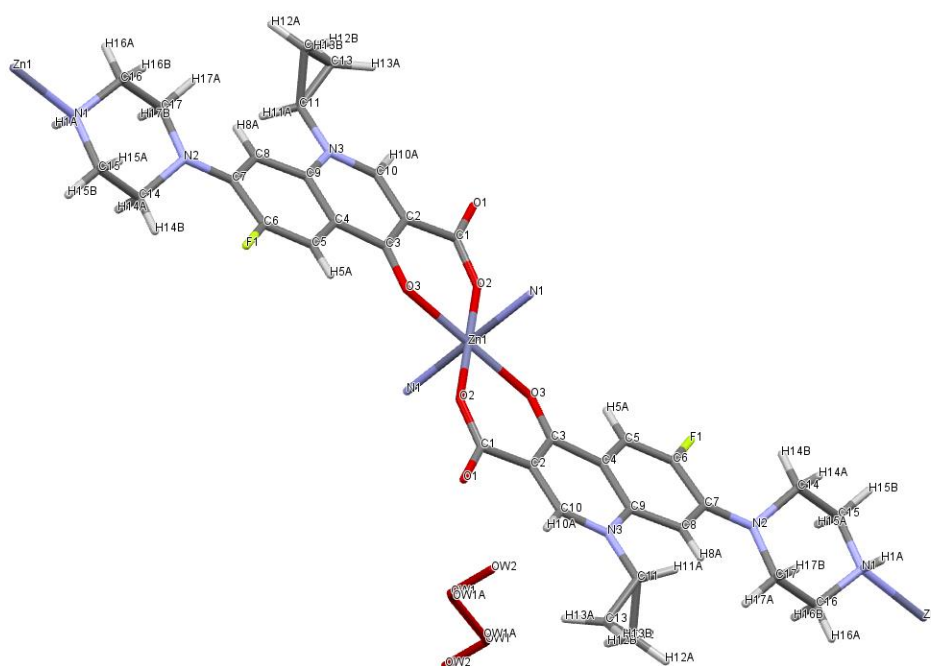
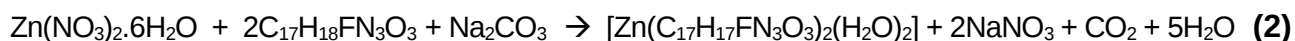


Figura 20 - Arranjo supramolecular visto a partir do plano bc da MOF de zinco com ciprofloxacina (Composto II) registrada na base de dados cristalográficos CCDC sob nº 268321.

Fonte: Mercury®, CCDC.

5.2.3 Reações entre as MOFs de cobalto e de zinco e a ciprofloxacina – Composto III e Composto IV

Os padrões de difração de raios X dos produtos das reações das MOFs $[\text{Co}(\text{Glutamato})\text{H}_2\text{O} \cdot \text{H}_2\text{O}]_n$ e $[\text{Zn}(\text{Glutamato})\text{H}_2\text{O} \cdot \text{H}_2\text{O}]_n$, Figura 21.A e 21.B, indicaram a formação do mesmo tipo de estrutura que aquelas formadas a partir das reações com os respectivos nitratos metálicos (compostos I e II). O rendimento do composto III foi de 60% e para o composto IV 33%. As prováveis reações de obtenção dos compostos III e IV seriam:

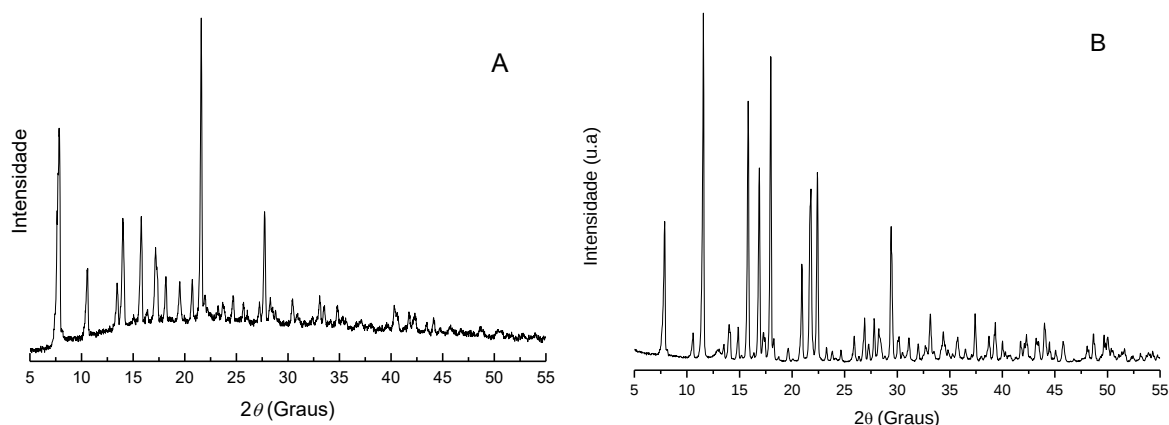
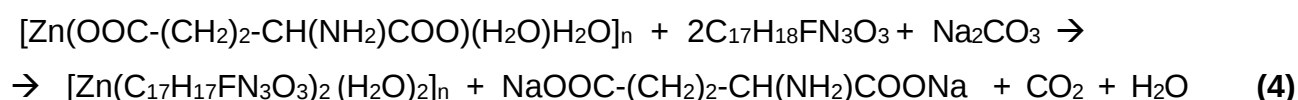
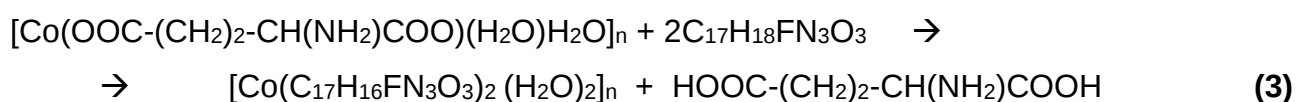


Figura 21 - Padrões de difração de raio X do produto da reação da ciprofloxacina com as MOFs $[\text{Co}(\text{Glutamato})\text{H}_2\text{O} \cdot \text{H}_2\text{O}]_n$ – Composto III (A) e $[\text{Zn}(\text{Glutamato})\text{H}_2\text{O} \cdot \text{H}_2\text{O}]_n$ – Composto IV (B). Fonte: O autor

Pelo perfil do difratograma da Figura 21.A, pode-se inferir que o composto formado (composto III) é razoavelmente puro, pois não são notados picos adicionais ao observado para o composto correspondente calculado, Figura 17.B. Entretanto a largura dos picos presentes neste difratograma e a existência de um halo entre valores de 2θ entre 10 e 40 graus, indicam a presença de material amorfo.

O difratograma do composto IV (Figura 21.B), por sua vez, indica que o material é bastante cristalino, com picos estreitos e pouco deslocamento da linha base, sem a

presença de halo. Entretanto, notam-se picos adicionais intensos, principalmente entre valores de 2θ entre 10 e 25 graus indicando a presença de outra fase cristalina. Comparando-se esse difratograma com o da MOF de zinco precursora (Anexo 1) conclui-se que o produto está contaminado com a MOF precursora. Esse resultado indica que o processo de síntese deve ser melhorado, aumentando-se o tempo ou a temperatura do meio reacional, ou uma combinação de ambos. As MOFs de cobalto e de zinco precursoras utilizadas nestes procedimentos são insolúveis e a solubilidade da ciprofloxacina não é muito alta em condições ambiente. Assim temos um meio reacional parcialmente heterogêneo que dificulta o processo de síntese. Entretanto, apenas no caso da reação a partir da MOF de zinco é que foi observada essa contaminação do composto formado.

5.2.4 Reação entre o nitrato cobaltoso hexahidratado e a norfloxacin – Composto V

O difratograma de raio X do produto da reação entre o nitrato cobaltoso e a norfloxacin, Figura 22, mostra que o material é cristalino e apresenta alguma fluorescência, comum em difratogramas de alguns compostos de íons metálicos como o Co^{2+} , dado que observa-se uma variação da linha base em valores de 2θ abaixo de 10 graus. Esse difratograma não é coincidente com o de nenhuma estrutura conhecida para a combinação de íons Co^{2+} com a norfloxacin e os resultados da análise por difração de monocristal indicaram tratar-se de um composto de coordenação inédito do tipo complexo de fórmula molecular $[\text{Co}(\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{FN}_3\text{O}_3)_2(\text{H}_2\text{O})_2](\text{NO}_3)_2$ conforme reação (5).

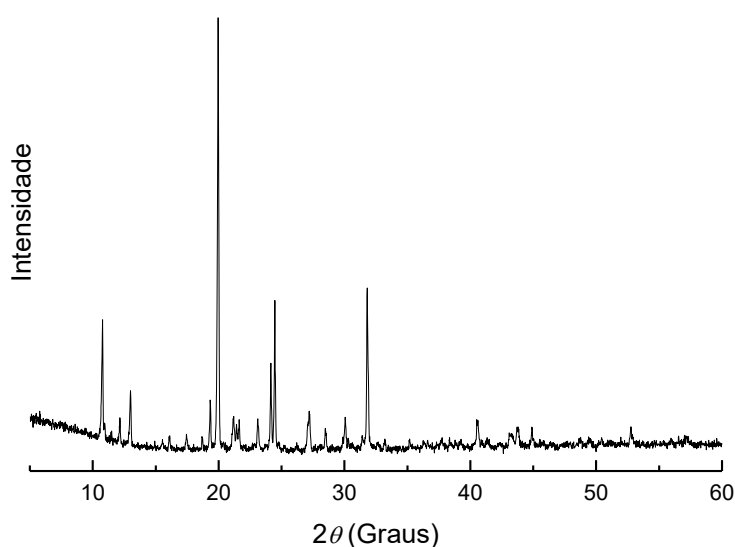
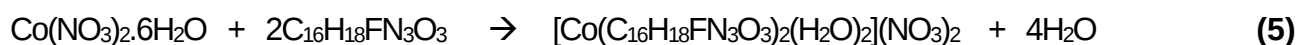


Figura 22 - Padrão de difração de raio X do produto da reação entre a norfloxacin e o nitrato cobaltoso - Composto V. Fonte: O autor.

O rendimento de composto **V** foi de 59%. A resolução da estrutura do composto **V**, indicou que o mesmo cristaliza-se como uma célula unitária triclínica pertencente ao grupo espacial *P*-1. Os demais parâmetros de célula unitária desse complexo estão dispostos no Quadro 1 e a estrutura correspondente é mostrada na Figura 23.

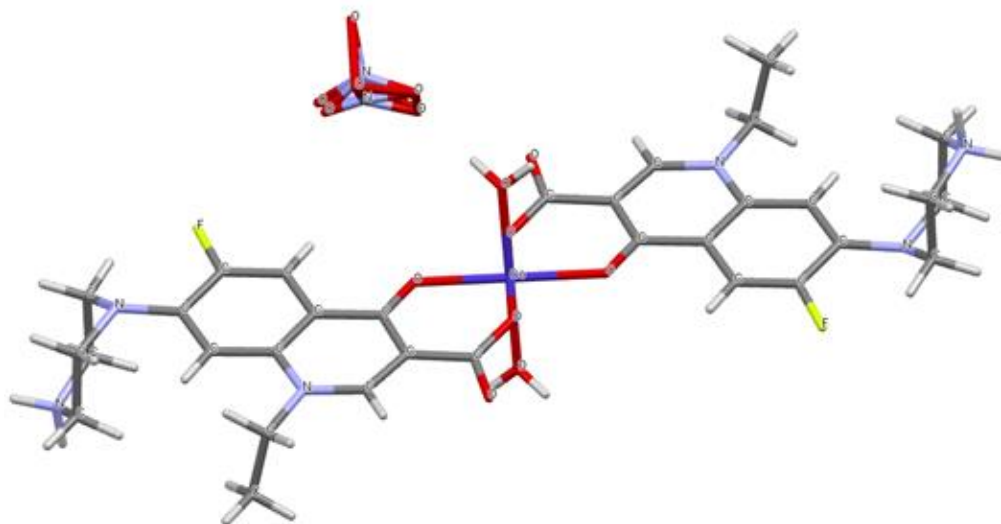


Figura 23 - Estrutura do complexo formado pela reação entre a norfloxacin e o nitrato cobaltoso - Composto **V**. Azul escuro: Co^{2+} ; Vermelho: oxigênios; Azul claro: nitrogênios; Cinza escuro: carbonos; Cinza claro: hidrogênios e Verde claro: flúor.

Fonte: Mercury[®], CCDC

Quadro 1 - Parâmetros de célula unitária dos produtos inéditos da reação entre a norfloxacin e distintos precursores de íons metálicos.

	Composto V	Composto VII	Composto VIII
Parâmetros célula unitária (Å e Graus)	$a = 8,8090(3)$ $b = 8,9412(3)$ $c = 12,7041(4)$ $\alpha = 69,858(3)$ $\beta = 72,567(3)$ $\gamma = 70,258(3)$	$a = 10,7863(12)$ $b = 11,4947(9)$ $c = 13,7355(15)$ $\alpha = 90$ $\beta = 96,207(10)$ $\gamma = 90$	$a = 10,39381(17)$ $b = 22,8722(4)$ $c = 14,4048(3)$ $\alpha = 90$ $\beta = 94,7703(16)$ $\gamma = 90$
Volume da célula unitária (Å ³)	864,975	1693,02	3412,58
Fórmula molecular	$[\text{Co}(\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{FN}_3\text{O}_3)_2(\text{H}_2\text{O})_2](\text{NO}_3)_2$	$[\text{Co}(\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{FN}_3\text{O}_3)_2]_n$	$[\text{Zn}(\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{FN}_3\text{O}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}]_n$
Massa molar (g mol ⁻¹)	795,89	694,60	809,01

5.7 Reação entre nitrato de zinco hexaidratado e norfloxacin – Composto VI

O perfil de difração de raio X do **Composto VI**, produto da reação entre o nitrato de zinco e a norfloxacin mostrado na Figura 24.A, com rendimento de 56%, mostrou-se equivalente ao difratograma do complexo que está registrado no banco de dados cristalográficos CCDC sob o nº 140820, Figura 24.B e foi sintetizado por Chen e colaboradores em 2001, onde utilizam igualmente do nitrato de zinco hexaidratado pelo método hidrotérmico, porém com uma mistura de solventes de etanol e água [60].

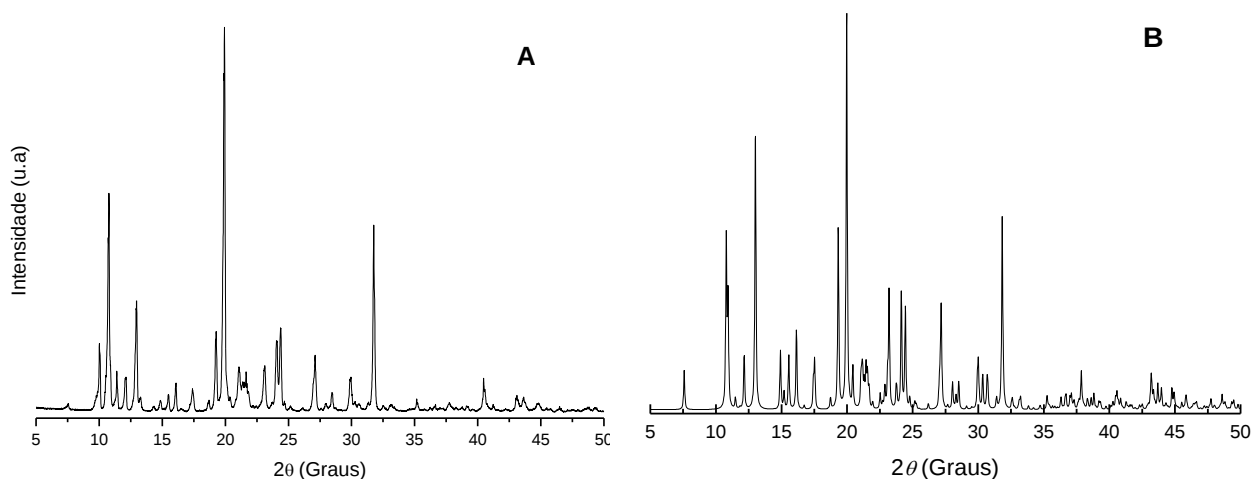


Figura 24 - Padrões de difração de raio X do produto da reação da norfloxacin com o nitrato de zinco - Composto **VI** (A) e do complexo registrado na base de dados CCDC sob nº 140820 (B).

A estrutura desse complexo é similar a estrutura do composto preparado similarmente com nitrato cobaltoso (composto **V**), mostrado na Figura 23, com fórmula molecular $[\text{Zn}(\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{FN}_3\text{O}_3)_2(\text{H}_2\text{O})_2](\text{NO}_3)_2$. Entretanto esse composto, chamado de composto **VI**, não é inédito e a provável reação de formação seria:



5.2.5 Reação entre a MOF de cobalto e norfloxacin – Composto VII

A reação entre a norfloxacin e a MOF $[\text{Co}(\text{Glutamato})\text{H}_2\text{O} \cdot \text{H}_2\text{O}]_n$, conduziu à formação de um composto cristalino com rendimento de 47% e padrão de difração de raio X, Figura 25, incompatível com qualquer composto conhecido com a combinação entre íons Co^{2+} e esse antibiótico.

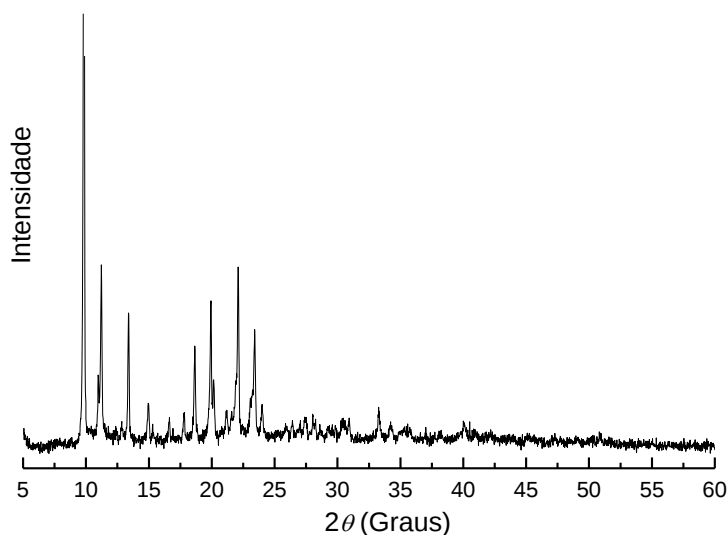


Figura 25 - Padrão de difração de raio X do produto da reação entre a norfloxacin e a MOF $[\text{Co}(\text{Glutamato})\text{H}_2\text{O} \cdot \text{H}_2\text{O}]_n$ - Composto **VII**. Fonte: O autor.

Uma vez que tratava-se aparentemente de um composto inédito, sua estrutura foi resolvida por difração de raio X de monocristal, que confirmou esse ineditismo, resultando num composto do tipo polímero de coordenação, chamado de composto **VII**, de fórmula molecular $[\text{Co}(\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{FN}_3\text{O}_3)_2]_n$, cuja estrutura supramolecular, Figura 26, é formada por unidades monoméricas com razão metal:ligante igual a 1:2.

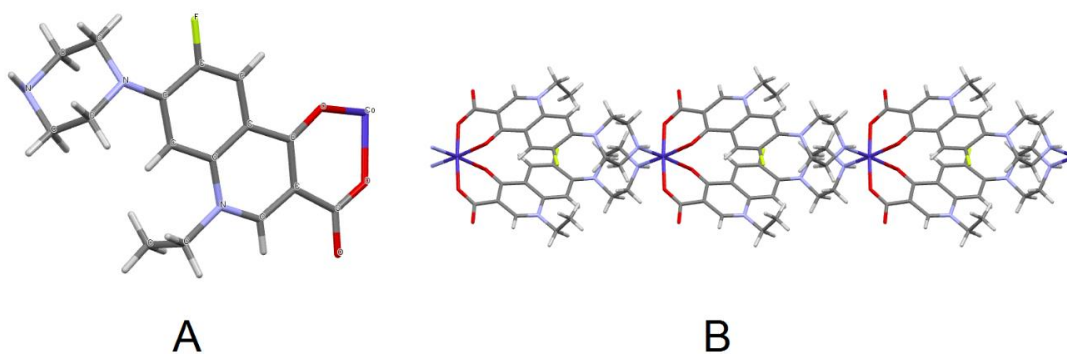
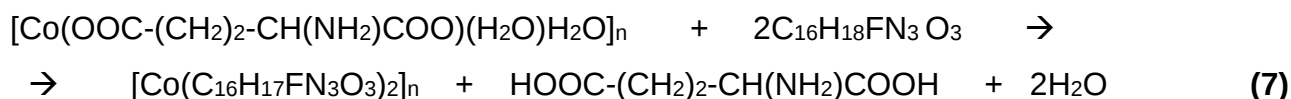


Figura 26 - Unidade assimétrica do polímero de coordenação formado pela reação entre a norfloxacin e a MOF $[\text{Co}(\text{Glutamato})\text{H}_2\text{O} \cdot \text{H}_2\text{O}]_n$ - Composto **VII** (A) e sua respectiva estrutura supramolecular (B) Azul escuro: Co^{2+} ; Vermelho: oxigênios; Azul claro: nitrogênios; Cinza escuro: carbonos; Cinza claros: hidrogênios e Verde claro: flúor. Fonte: Mercury®, CCDC

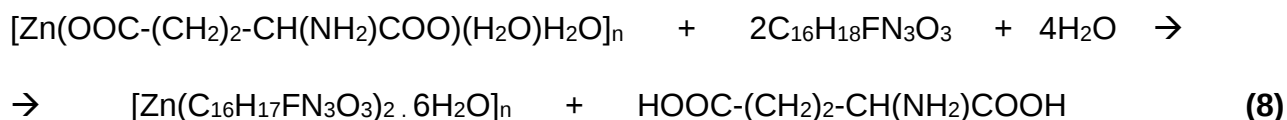
O composto **VII** cristaliza-se como uma célula unitária monoclinica, pertencente ao grupo espacial $P2_1/n$ e os demais parâmetros de célula unitária estão no Quadro 1. A provável reação de formação deste polímero de coordenação unidimensional seria:



Nota-se que na reação de formação do Composto VII que o ácido glutâmico é regenerado em solução através da captura dos prótons dos grupos carboxilato de duas moléculas do antibiótico, que coordenam-se aos íons Co^{2+} de maneira monodentada, entretanto formando um anel de seis membros através da coordenação do oxigênio quinolônico da molécula do ligante. O ambiente de coordenação do íon metálico é hexacoordenado, sendo que a esfera de coordenação é completada através de ligações com nitrogênios de duas outras moléculas de norfloxacin, resultando num arranjo do tipo *cis* dessas moléculas, diferentemente do arranjo observado para os compostos do tipo MOF formados com a ciprofloxacina, que apresentam mesma relação estequiométrica metal:ligante (1:2), porém num arranjo do tipos *trans*.

5.2.6 Reação entre a MOF de zinco e norfloxacin – Composto VIII

A reação entre a MOF $[\text{Zn}(\text{Glutamato})\text{H}_2\text{O} \cdot \text{H}_2\text{O}]_n$ e a norfloxacin, reação (8), também conduziu à formação de um composto cristalino de rendimento igual a 83% , chamado de composto VIII, cujo padrão de difração de raios X, Figura 27, foi também incompatível com qualquer padrão de difração conhecido para a combinação em questão.



O composto VIII, cujos parâmetros de célula unitária encontram-se no Quadro I, cristaliza-se como uma célula unitária monoclinica pertencente ao grupo espacial $P2_1/n$, similarmente ao composto VII. Entretanto, diferentemente daquele composto, a célula unitária do composto VIII, apresenta 6 moléculas de água hospedadas, mantidas por ligações de hidrogênio com os átomos de oxigênio da molécula do antibiótico, como mostram a unidade assimétrica formadora do polímero de coordenação, Figura 28.A, e a correspondente estrutura supramolecular, Figura 28.B.

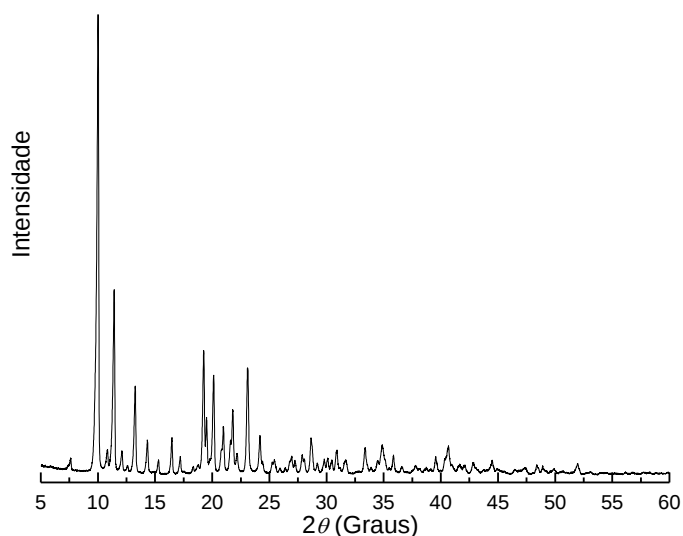


Figura 27 - Padrão de difração de raio X c produto da reação entre a norfloxacin e a MOF $[Zn(\text{Glutamato})H_2O \cdot H_2O]_n$ - Composto **VIII**. Fonte: O autor.

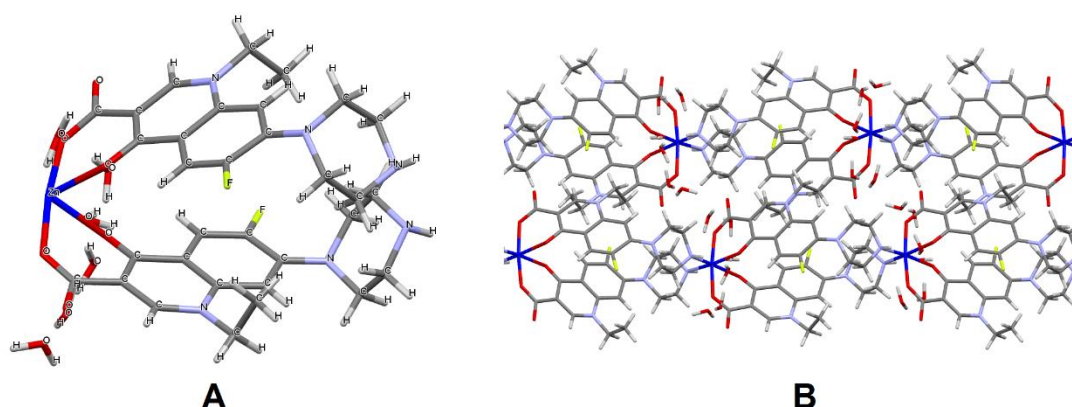


Figura 28 - Unidade assimétrica do polímero de coordenação formado pela reação entre a norfloxacin e a MOF $[Zn(\text{Glutamato})H_2O \cdot H_2O]_n$ - Composto **VIII** (A) e sua respectiva estrutura supramolecular (B) Azul escuro: Zn^{2+} ; Vermelho: oxigênios; Azul claro: nitrogênios; Cinza escuro: carbonos; Cinza claros: hidrogênios e Verde claro: flúor. Fonte: Mercury®, CCDC

A presença dessas moléculas de água hospedadas faz com que o volume da célula unitária do composto **VIII** seja praticamente o dobro do volume da célula unitária do composto **VII**, uma vez que o comprimento do eixo cristalográfico “b” observado para o composto **VIII** ser o dobro do correspondente no composto **VII**.

Como indicam as equações químicas de **(5)** a **(8)**, as reações entre o antibiótico Norfloxacin com os nitratos metálicos conduziram à formação de complexos metálicos e as reações desse mesmo antibiótico com as MOFs conduziram à formação estruturas poliméricas. As estruturas obtidas com as MOFs de zinco e de cobalto, e com nitrato de cobalto com o antibiótico norfloxacin são inéditas. Compostos semelhantes foram sintetizados por Sadeek (2005), com os íons metálicos Mn(II), Co(II) e Fe(II), porém apresentaram em suas estruturas os contra-íons de acetato, cloreto e sulfato, respectivamente [61].

Todas as estruturas obtidas com o antibiótico ciprofloxacina não são inéditas e os produtos formados pelas reações com nitrato cobaltoso e com a MOF de cobalto são idênticos, mesmo utilizando precursores metálicos diferentes formou-se a mesma estrutura: uma estrutura metalo-orgânica (MOF) que encontra-se registrada em banco de dados cristalográficos com CCDC n. 614257. Com a MOF de zinco obteve-se também uma MOF não inédita, que está registrada com CCDC n. 268321 e o mesmo produto é formado pela reação deste antibiótico com o nitrato de zinco.

5.3 Complexos metálicos:

Propõe-se que nas reações realizadas utilizando como ligante a Norfloxacin e como precursor de íon metálico os nitratos metálicos (reações **5** e **6**) o grupo NH do anel *piperazil* do antibiótico esteja protonado, resultando na quarternização do nitrogênio, que assim não se coordena ao centro metálico, e então o oxigênio do grupo carboxilato fica livre para se coordenar íon metálico. Ao colocar todos os reagentes juntos na autoclave é gerado uma pressão autógena e alta temperatura, que facilita a liberação dos grupos ativos coordenantes para interagirem com o íon metálico, e o próton fica suscetível a ser retirado pela água do meio, assim o metal se coordena ao oxigênio da carboxila, o próton removido pela água do meio se liga ao nitrogênio secundário do anel piperazil, formando NH_2^+ , resultando na quarternização do nitrogênio e o ligante coordena-se ao íon metálico apenas pelo oxigênio do grupo carboxilato e pelo oxigênio do grupamento quinolona, atuando como um ligante bidentado. O íon metálico forma assim um anel quelato estável de seis membros com duas moléculas de água coordenadas, conforme mostra a Figura 29, provavelmente com uma geometria octaédrica ligeiramente distorcida [62].

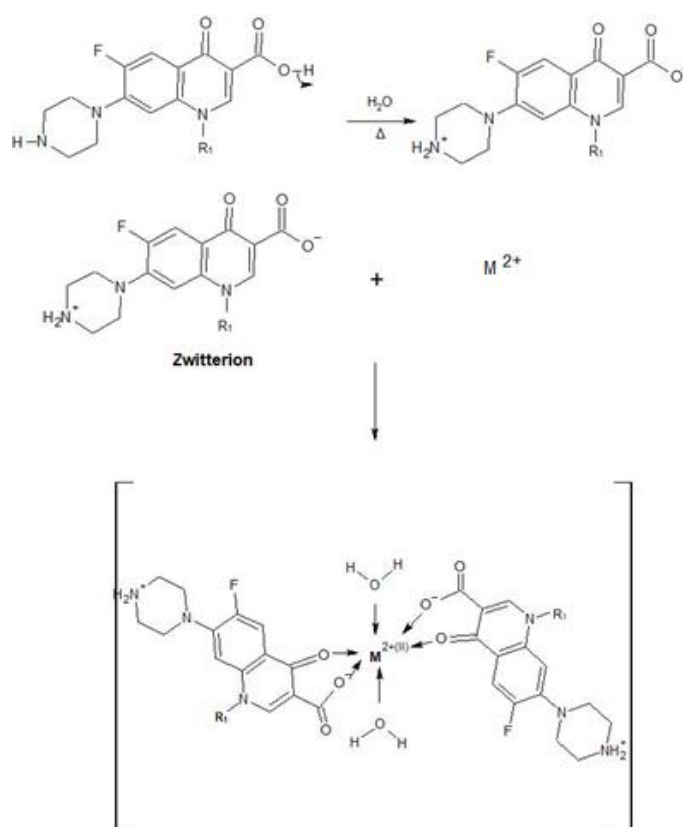


Figura 29 - Formação dos complexos metálicos $[M(\text{Norfloxacin})_2(\text{H}_2\text{O})_2]$. $M^{2+} = \text{Zn}^{2+}$ ou Co^{2+} - Composto **V** e **VI**. Fonte: O autor.

5.4 Estruturas Metalo-Orgânicas:

Os produtos formados em todas as reações com a ciprofloxacina, independente do precursor utilizado (reações **1** a **4**), conduzem à formação de estruturas metalo-orgânicas, onde assim como nas reações de formação dos complexos, o oxigênio do grupamento carboxila é desprotonado e tem-se a complexação do oxigênio do grupamento carboxila e o oxigênio da quinolona com íon metálico. O nitrogênio também se coordena ao íon metálico, pois apresenta um par de elétrons livres. Assim, a molécula do antibiótico coordena-se pelas duas extremidades: bidentado na extremidade do grupamento carboxila e monodentado na extremidade do grupamento amina do anel piperazil, conforme representado na Figura 30. Assim, para as reações onde se utilizam as MOFs de cobalto e de zinco como precursoras dos íons metálicos, tem-se o deslocamento do ligante diglutamato ($^-\text{OOC}-(\text{CH}_2)_2-\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COO}^-$) da esfera de coordenação do íon metálico, que é substituído pelo ligante antibiótico e o ácido glutâmico é regenerado em solução, conforme as reações **3** e **4**.

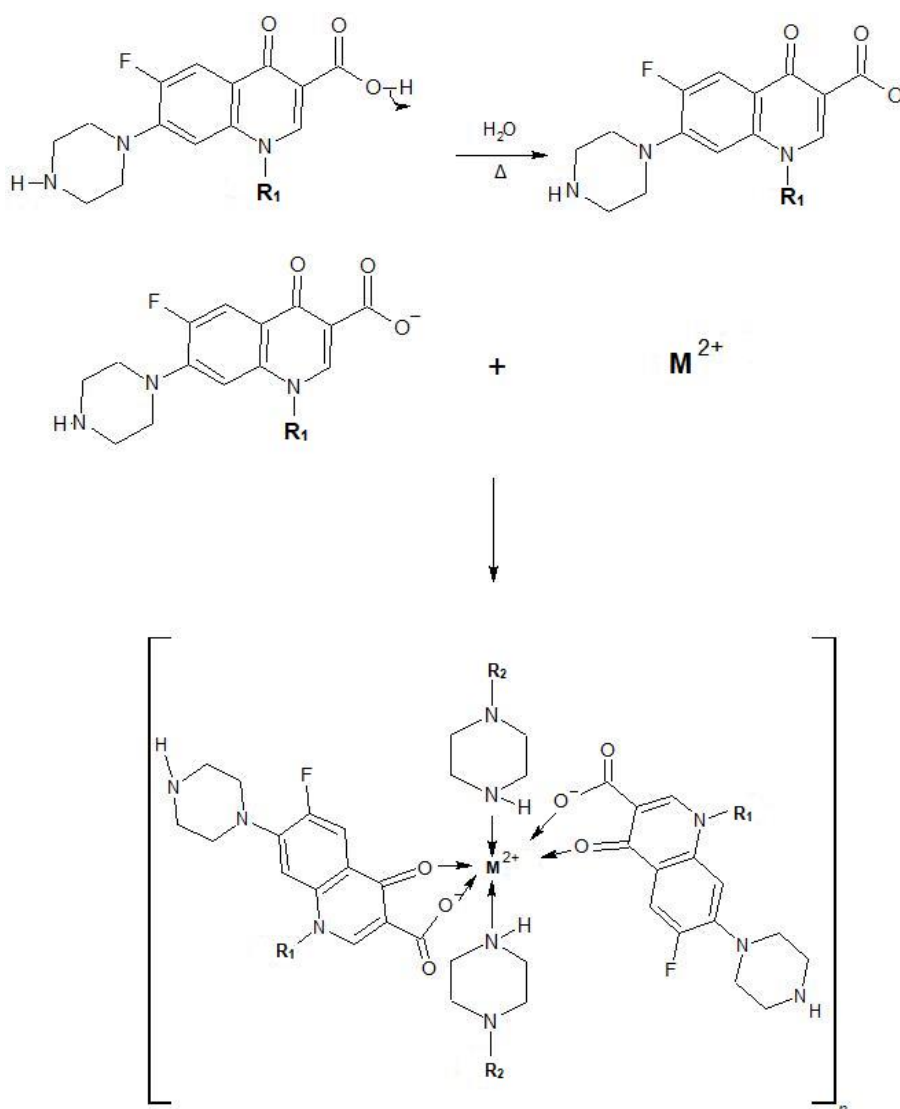


Figura 30 - Formação estruturas metalo-orgânicas $[M(\text{Ciprofloxacina})_2(\text{H}_2\text{O})_2]$, arranjo trans. $M^{2+} = \text{Zn}^{2+}$ ou Co^{2+} - Compostos I, II, III e IV Fonte: O autor.

Quando se utiliza o nitrato de cobalto como precursor, ocorre a formação de HNO_3 em solução (reação 1), enquanto que para o nitrato de zinco devido a presença de carbonato tem-se a formação de NaNO_3 (reação 2).

5.5 Polímeros de coordenação:

Nas reações entre as MOF de cobalto e de zinco com a norfloxacin observou-se a formação de polímeros de coordenação. Nestas reações, tal como nas demais reações, o oxigênio do grupamento carboxila é desprotonado gerando a formação de carga negativa e, dessa forma, tem-se a complexação do oxigênio do grupamento carboxila e o oxigênio da quinolona com íon metálico. O nitrogênio secundário do anel *piperazil* não é protonado, e também coordena-se ao metal, porém aqui o arranjo formado é diferentes daquele observados nas estruturas metalo-orgânicas formadas com a ciprofloxacina: enquanto nas estruturas metalo-orgânicas o arranjo das ligações com oxigênios e nitrogênios podem ser

classificado como um arranjo *trans*-, nos polímeros de coordenação se assemelha à um arranjo *-cis*, Figura 31.

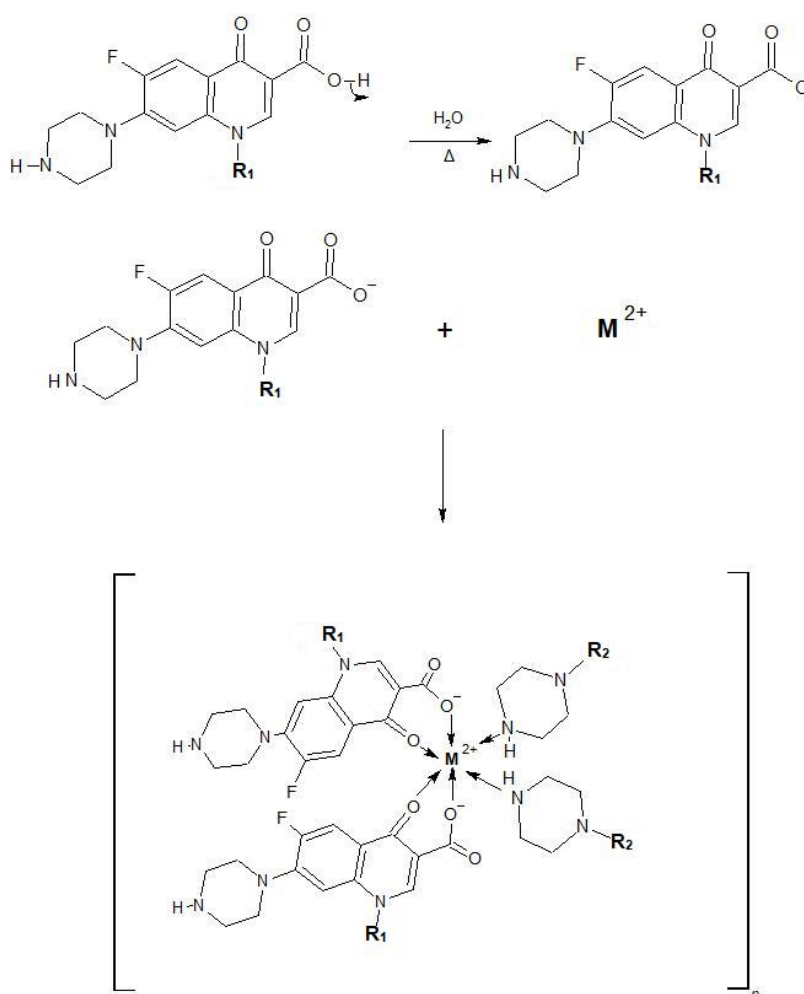


Figura 31 - Formação dos polímeros de coordenação $[M(\text{Norfloxacina})_2]$. Arranjo *cis*. $M^{2+} = \text{Zn}^{2+}$ ou Co^{2+} - Compostos **VII** e **VIII**. Fonte: O autor.

Assim tem-se o deslocamento do ligante diglutamato ($^-\text{OOC}-(\text{CH}_2)_2-\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COO}^-$) da esfera de coordenação do íon metálico, que é substituído pelo ligante antibiótico e o ácido glutâmico é regenerado em solução.

5.6 Ambiente de coordenação dos Íons metálicos:

No complexo chamado de composto **V**, a resolução da estrutura revelou que o íon Co II (Figura 32) é coordenado em uma geometria octaédrica pouco distorcida com plano equatorial composto por quatro oxigênios [O1, O3, O1 e O3], sendo dois da quinolona e dois do carboxilato. As posições apicais são ocupadas por duas moléculas de água resultando em um monômero e não pelo nitrogênio do anel piperidil, protonado (quartenizado), que perde sua capacidade de coordenação, assim tem-se o *zwitterion* H-Norfloxacin. A distância das ligações Co-O variam de 2,027 a 2,158 Å e o ângulo das

ligações O-Co-O 86,94 a 180°. Todos os valores de distância e ângulo de ligação para o composto **V** estão disponíveis nos Anexos 3.A e 4.A.

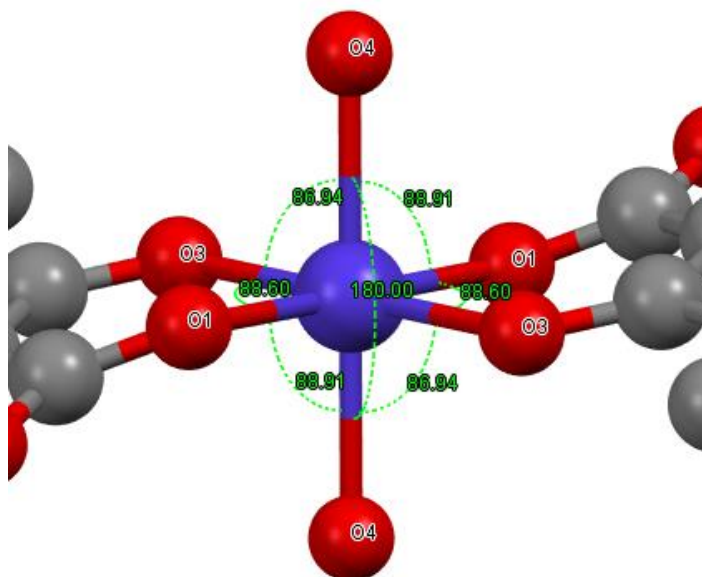


Figura 32 - Ambiente de coordenação do Co^{2+} no composto **V** $[\text{Co}(\text{HNOR})_2(\text{H}_2\text{O})_2](\text{NO}_3)_2$ e respectivos ângulos de ligação. Fonte: Mercury®, CCDC.

No composto **VI**, Figura 33, cuja estrutura foi resolvida por Chen et al (2001), o íon Zn^{2+} é coordenado em uma geometria octaédrica distorcida com plano equatorial composto por quatro átomos de oxigênio [O5, O5, O6 e O6]. Assim como no composto anterior dois átomos de oxigênio são do anel de quinolona e os outros do carboxilato e as posições apicais são ocupadas por duas moléculas de água resultando no monômero. A distância das ligações (Anexo 3.B) Zn-O variam de 2,028 a 2,160 Å e o ângulo das ligações O-Zn-O 88,0 a 180° (Anexo 4.B), portanto menos distorcido que o complexo análogo de cobalto (composto **V**).

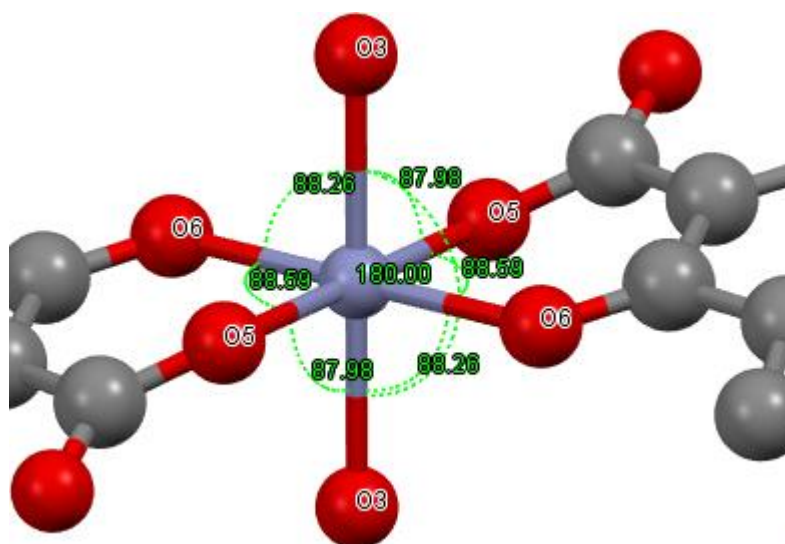


Figura 33 - Ambiente de coordenação do Zn^{2+} no Composto VII, $[\text{ZnHNOR}]_2(\text{H}_2\text{O})_2(\text{NO}_3)_2$ com os respectivos ângulos de ligação. Fonte: Mercury®, CCDC.

Nos compostos do tipo polímero de coordenação e nas MOFs, compostos **I**, **II**, **III**, **IV**, **VII** e **VIII**, constatou-se que os íons metálicos estão em um ambiente hexacoordenado, composto por quatro oxigênios e dois nitrogênios, sendo dois dos oxigênios da quinolona e dois do carboxilato, e os nitrogênios são do anel piperazil. Nos compostos do tipo MOF, compostos **I**, **II**, **III** e **IV**, embora os ângulos das ligações N-M-N, sejam 180° , a estrutura octaédrica é um pouco distorcida, uma vez que os ângulos das ligações Metal-Oxigênio feita a partir de uma mesma molécula do antibiótico são menores que 90° ($86,85^\circ$ no composto de cobalto e $87,19^\circ$ no composto de zinco), Figura 34. Algumas distorções também são notadas no plano equatorial formado pelos átomos de oxigênio coordenados ao íon metálico.

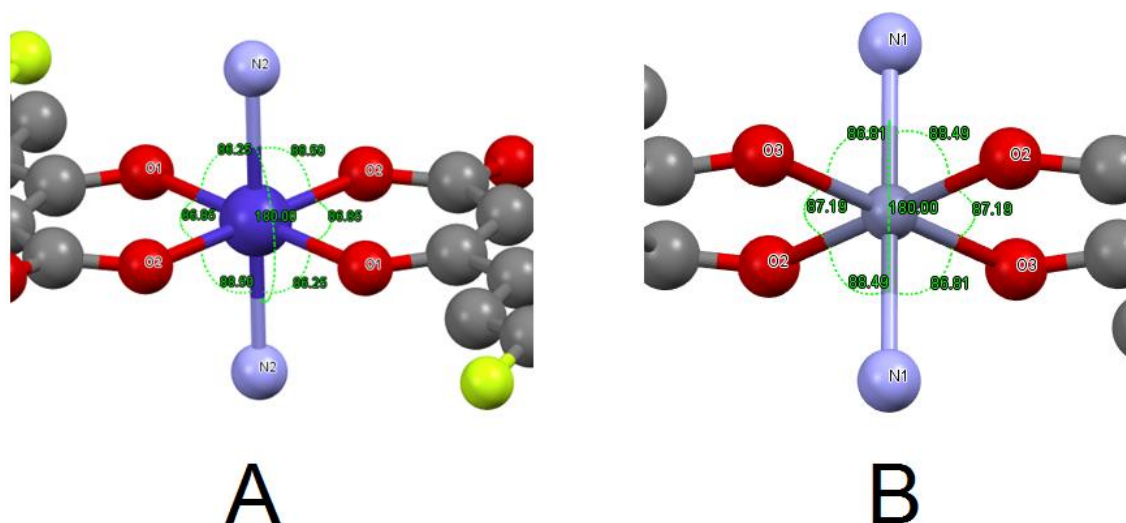


Figura 34 - Ambiente de coordenação dos íons Co^{2+} (A) e Zn^{2+} (B) nos compostos do tipo MOF $[\text{M}(\text{CIPRO})_2]_n \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ com os respectivos ângulos de ligação. Fonte: Mercury®, CCDC.

Para o composto de cobalto (compostos **I** e **III**), as distâncias de ligação Co-O e Co-N (Anexo 3.E) variam de 2,062 a 2,248 Å e os ângulos de ligação entre N-Co-O e O-Co-O variam de 86,25 a 180° (Anexo 4.E). Os dados cristalográficos obtidos para essa estrutura confirmam ser a mesma estrutura sintetizada por YU Liang-Cai et al, (2009) em que obtiveram uma estrutura de geometria octaédrica distorcida também com distâncias de ligação Co-O de 2,0610(19)–2,0733(17) Å e ângulo de 86,80(7)–180,0°. Para o composto de zinco (compostos **II** e **IV**), já obtido por XIAO, Dong-Rong et al, (2005), verificou-se que o mesmo apresenta uma geometria octaédrica levemente distorcida, e assim como o composto análogo de cobalto tem quatro oxigênios fazendo parte da esfera de coordenação, sendo dois da quinolona e dois do carboxilato formando um quelato de 6 membros. As distâncias das ligações Zn-O e Zn-O variam de 2,078 a 2,245 Å e o das ligações N-Zn-O e O-Zn-O (Anexo 3.F) o ângulo de ligações (Anexo 4.F) variam de 86,81 a 180°.

A resolução das estruturas do compostos do tipo polímero de coordenação, compostos **VII** e **VIII**, mostrou que nos dois compostos o íon metálico está coordenado em uma geometria octaédrica distorcida onde cada um dos anéis quelatos de seis membros formam planos distintos e os dois oxigênios quinolônicos ocupam um plano equatorial perpendicular a esses primeiros planos, enquanto os nitrogênios secundários piperidínicos ocupam posições *-trans* aos oxigênios quinolônicos um plano também equatorial, conforme mostrado na Figura 35. As distâncias de ligação Co-O e Co-N (Anexo 3.C) variam de 2,004 a 2,179 Å os ângulos entre O-Co-O e N-Co-O 83,41 a 100,44° (Anexo 4.C). As distâncias das ligações Zn-O e Zn-N (Anexo 3.D) estão na faixa de 2,047(1) a 2,194(1) Å e o ângulo de ligação O-Zn-O e O-Zn-N (Anexo 4.D) variam de 81,57(5) a 171,60(5)°, porém o ângulo de ligação entre N15-Zn-N38 o ângulo é de 103,07°, portanto pressupõe-se que a estrutura apresenta uma geometria octaédrica bastante distorcida.

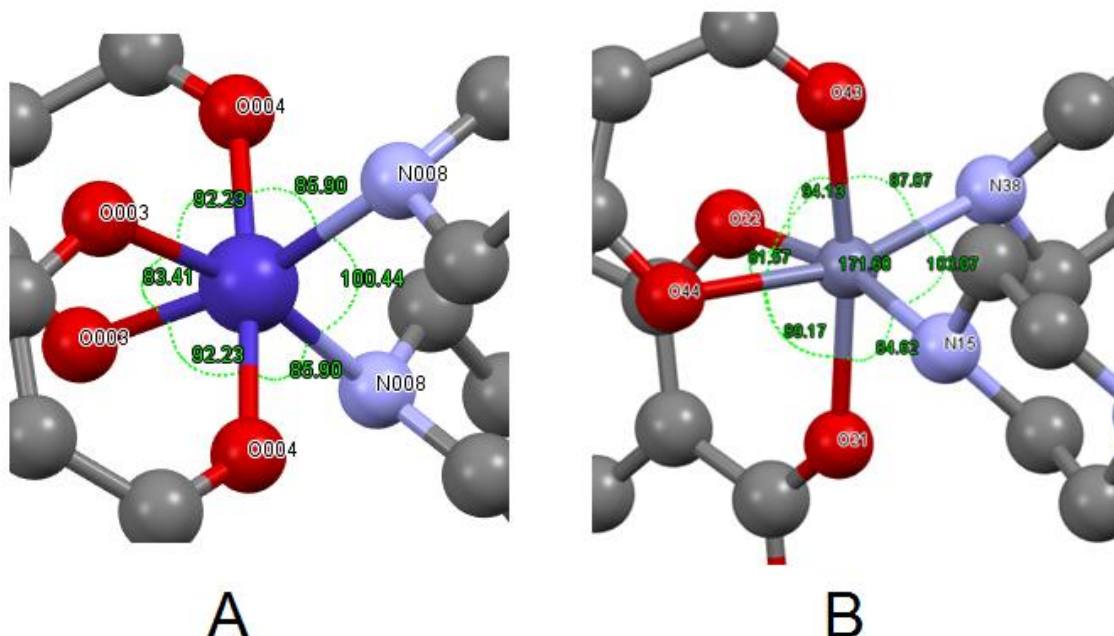


Figura 35 - Ambiente de coordenação dos íons metálicos Co^{2+} (A) e Zn^{2+} (B) nos compostos do tipo polímero de coordenação em $[\text{M}(\text{Norfloxacina})_2]_n$ (Composto **VII** e **VIII**), e respectivos ângulos de ligação. Fonte: Mercury®, CCDC.

5.7 Espectroscopia no infravermelho

Para melhor visualização e comparação, optou-se por apresentar os espectros compostos **I**, **II**, **III** e **IV** juntos ao espectro do antibiótico ciprofloxacina (Figuras 36 e 37) e espectros dos compostos **V**, **VI**, **VII** e **VIII** juntos ao espectro do antibiótico norfloxacina (Figuras 38 e 39).

5.7.1 Estruturas Metal-Orgânicas

Os espectros de FTIR das estruturas do tipo MOF (Composto **I** e **III**), com a CIPRO, Figura 36, mostram que os compostos obtidos com o nitrato de cobalto e com a MOF de cobalto são os mesmos, uma vez que os espectros são exatamente iguais. Observa-se que o espectro FTIR da ciprofloxacina pura (Figura 36) não apresenta uma banda na região de 1700 cm^{-1} referente ao estiramento de ligações $\text{C}=\text{O}$, pois a carboxila já está desprotonada resultando no grupamento COO^- , ou seja, já encontra-se na forma *zwitteriônica* que causa o suprimimento da banda de $\text{C}=\text{O}$ [63]. Os compostos **I** e **III** apresentam a banda $\text{C}=\text{O}$ bem reduzida em aproximadamente 1774 cm^{-1} indicando que o ligante não encontra-se mais como *zwitterion* e se coordenou ao íon metálico pelo grupamento carboxila, observa-se também bandas com forte intensidade em 1385 e em 1533 cm^{-1} referente aos estiramentos simétricos e assimétricos respectivamente correspondente ao grupo COO^- que se coordena a centro metálico. Essas bandas não observadas no FTIR do ligante CIPRO puro. As bandas de estiramento em $552\text{-}459\text{ cm}^{-1}$ comprovam que ocorre a coordenação do

nitrogênio do anel piperidil ao centro metálico também, além disso não são observadas bandas características do nitrogênio protonado (quartenizado) na região de 2850 a 2492 cm^{-1} [64].

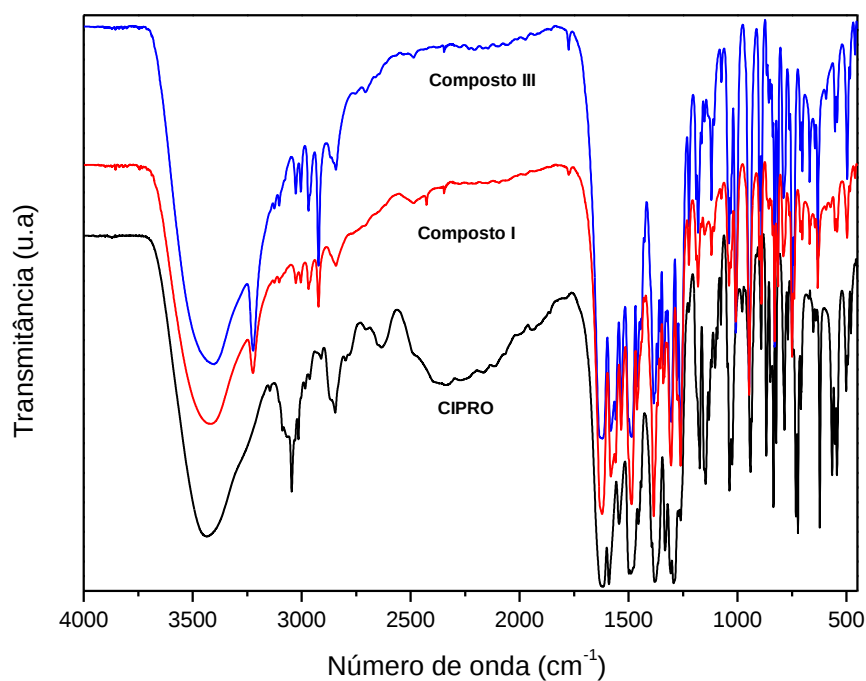


Figura 36 - Espectros de infravermelho. Comparação entre os compostos **I** e **III** com a CIPRO. Fonte: O autor.

Como o infravermelho dos compostos **I** e **III** são idênticos na Tabela 2 apresentam-se as frequências e as atribuições somente para o composto **I**.

Tabela 2 - Frequências no infravermelho para o composto I.

Atribuições	Ciprofloxacina cm ⁻¹	Composto I cm ⁻¹
$\nu(\text{O-H})\text{OH}$	3432	--
$\nu(\text{O-H}) \text{H}_2\text{O}$	--	3405
$\nu(\text{NH})$	3265	3220
$\nu(\text{CH}) \text{Csp}^2$	3053	3025-3003
$\nu(\text{CH}) \text{Csp}^3$	2847	2968-2919
$\nu \text{ C=O}$ carboxila	--	1774
$\nu \text{ C=O}$ quinolona	1621	1624
Respiração do anel	1579-1540	1580-1556
$\nu_{\text{as}} \text{COO}^-$	--	1533
$\delta(\text{CH}_2)$	1480-1454	1484-1461
$\nu_{\text{s}} \text{COO}^-$	--	1385
$\omega(\text{CH}_2)$	1291	1381
$\nu \text{ C-C}$	1268	1259
$\nu \text{ C-O}$	1178	1177
$\nu \text{ C-N}$	1132-1102	1120
$\rho(\text{CH}_2)$	1147- 1127	1038
Dobramento CH- fenil	973-937	1007
$\delta (\text{COO}^-)$	--	786
$\nu (\text{M-O})$ e (M-N)	--	552-459

Os espectros no infravermelho dos compostos **II** e **IV** (Figura 37) mostram que, mesmo apresentando estrutura iguais, os espectros não o são, diferente dos compostos **I** e **III** que são idênticos. Isso ocorre provavelmente devido à presença de impurezas resultante do excesso da MOF precursora $[\text{Zn}^{2+}(\text{Glutamato})\text{H}_2\text{O}.\text{H}_2\text{O}]_n$. No FTIR para a $[\text{Zn}^{2+}(\text{Glutamato})\text{H}_2\text{O}.\text{H}_2\text{O}]_n$ (Anexo 2) observa-se uma banda acima de 3000 cm^{-1} referente ao estiramento de ligação NH, essa mesma banda também aparece para o composto **IV** em 3395 cm^{-1} , evidenciando a mistura do produto formado com o excesso de reagente. Nota-se que a banda de estiramento C=O do grupamento carboxila aparece com intensidade bastante reduzida para o composto **II** em 1769 cm^{-1} , devido à coordenação ao centro metálico, e para o composto **IV** essa banda não aparece, devido possivelmente ao deslocamento da mesma para uma região de menor número de onda, ficando essa banda provavelmente sobreposta na região de $1600\text{-}1500 \text{ cm}^{-1}$. Porém as bandas ao estiramento C=O do grupamento quinolona aparecem em 1623 e 1616 cm^{-1} para os compostos **II** e **IV**.

respectivamente e nota-se também, para ambos os compostos, as bandas referentes ao estiramento simétrico e assimétrico do grupamento COO^- que se coordena a centro metálico e as bandas de deformações dos grupos $-\text{CH}_2$, $-\text{CH}_3$ e COO^- e os estiramentos atribuídos as ligações C-C, C-N e C-O, conforme atribuições sumarizadas na Tabela 3.

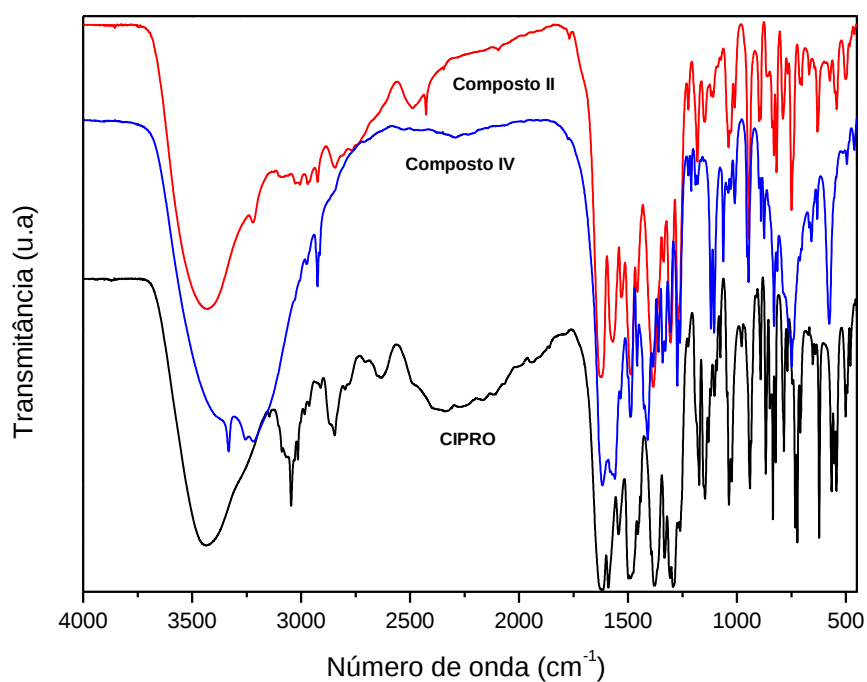


Figura 37 - Espectros de infravermelho. Comparação entre os compostos **II** e **IV** com a CIPRO. Fonte: O autor.

Tabela 3 – Frequências das absorções no infravermelho observadas para os compostos **II** e **IV**.

Atribuições	Ciprofloxacina cm ⁻¹	Composto II cm ⁻¹	Composto IV cm ⁻¹
v(O-H) OH	3432	--	--
v (NH)	3265	3221	3395
v(CH) Csp ²	3053	3027-2911	3218
v(CH) Csp ³	2847	2834-2764	2921
v _{as} COO ⁻	--	1570	1560
v C=O carboxila	--	1769	1600-1500
v C=O quinolona	1621	1623	1616
Respiração do anel	1579-1540	1564	1484
δ(CH ₂)	1480-1454	1524	1455
v _s COO ⁻	--	1383	1359
v N-O	--	1378	---
ω(CH ₂)	1291	1312	1306
v C-C	1268	1266	1270-1262
v C-O	1178	1186	1211
v C-N	1132-1102	1147	1118-1100
ρ(CH ₂)	1147- 1127	1038-1014	1063-1007
Dobramento CH-fenil	973-937	947	954-945
δ(COO ⁻)	--	789	830-815
v(M-O) e v(M-N)	--	572-499	574-494

5.7.2 Complexos metálicos

Nos espectros dos compostos **V** e **VI** (Figura 38) formados a partir dos íons metálicos Co²⁺ e Zn²⁺ é possível observar o aparecimento da banda de estiramento em 3425 cm⁻¹ para o complexo de Co²⁺ (composto **V**) e em 3428 cm⁻¹ para o complexo de Zn²⁺ (composto **VI**) referentes ao estiramento de ligações OH da água coordenada ao centro metálico. Os espectros de FTIR apresentam um grupo de bandas de intensidade fraca e média em torno de 2820 a 2385 cm⁻¹ para composto **V** e 2853-2429 cm⁻¹ para composto **VI**, sendo que essas bandas podem ser atribuídas à vibração de estiramento de ligações NH do nitrogênio quaternizado (-NH₂⁺) do anel piperazina que não se coordena ao metal, o que indica que a forma *zwitteriônica* da NOR está envolvida na coordenação aos íons metálicos [61]. Estas bandas não são observadas para o espectro da norfloxacina pura. Observa-se que os espectros FTIR dos complexos metálicos não apresentam banda atribuídas as vibrações de estiramento característico ao grupamento carbonílico (que aparecem entre 1728 cm⁻¹ para NOR) e essa banda desaparece nos espectros dos compostos obtidos, o que indica

que o ligante está no estado zwitteriônico, pela presença do nitrogênio quartenizado, logo tem-se somente o envolvimento do grupo carboxila na interação com o íon metálico, além disso nota-se uma banda em torno de 1630 cm^{-1} nos espectros dos compostos, que pode ser atribuída à vibração de estiramento assimétrico do carboxilato ligado [61]. Observa-se também bandas de forte e média intensidade em 1383 cm^{-1} para o complexo de Co^{2+} e 1381 cm^{-1} para complexo de Zn^{2+} referente à vibração de estiramento simétrico de ligação CO e em 1630 cm^{-1} para Co^{2+} e em 1626 para Zn^{2+} referente à vibração de estiramento assimétrico do mesmo tipo de ligação no COO^- . Logo, essas bandas de estiramento assimétrico e simétrico do grupo COO^- comprovam a interação do ligante orgânico com o íon metálico, essas bandas não são observadas para a NOR.

O grupamento C=O da quinolona aparece no espectro de NOR em 1621 cm^{-1} , mas no espectro dos compostos **V** e **VI**, o C=O sofre interação com o íon metálico e aparece como um ombro em torno de 1608 cm^{-1} , essa banda é uma característica comum encontrada em complexos de íon metálico que utiliza uma quinolona como ligante [61]. Nos espectros FTIR dos compostos a banda de absorção típica do grupo nitrato (contra íon) aparece em 1385 cm^{-1} , porém está sobreposta à banda de estiramento simétrico do grupo COO^- .

O agrupamento de bandas em menor comprimento de onda na faixa de 600 a 400 cm^{-1} são de difícil visualização, essas bandas mostra a transformação da norfloxacin em complexo metálico, os estiramentos ocorrem referentes a ligação metal e oxigênio ou nitrogênio, portanto estas bandas não são observadas para NOR, porém é difícil diferenciá-las. Observa-se também as bandas de absorção da ligação de C-N não conjugada na região entre 1250 a 1020 cm^{-1} e as bandas de deformações dos grupos $-\text{CH}_2$, $-\text{CH}_3$ e COO^- ; e os estiramentos atribuídos as ligações C-C, C-N e C-O. Essas atribuições estão sumarizadas na Tabela 4.

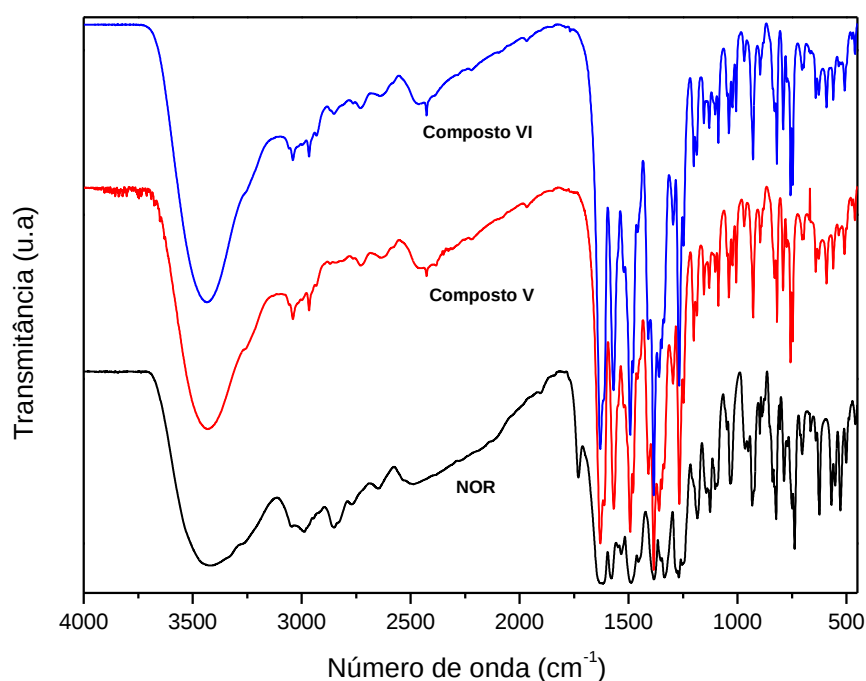


Figura 38 - Espectros de infravermelho. Comparação entre o composto **V** e **VI** com a **NOR**.

Fonte: O autor.

Tabela 4- Frequências no infravermelho para os complexos metálicos - compostos **V** e **VI**

Atribuições	Norfloxacina cm ⁻¹	Composto V cm ⁻¹	Composto VI cm ⁻¹
v(O-H)OH	--	3425	3428
v(C-H)+	3289	3253	3255
v(CH) Csp ²	3046	3039	3036
v(CH) Csp ³	2986	2968	2965
v(⁺ NH ₂)	--	2820-2385	2853-2429
v _{as} COO ⁻	--	1630	1626
δ(NH ₂)	--	1622	1617
v (C=O) carboxila	1728	--	--
v C=O quinolona	1621	1608	1612
Respiração do anel	1582-1544	1565	1571
δ(CH ₂)	1494-1458	1495-1478	1489
ρ(CH ₃)	1377	1458	1475
v _s COO ⁻	--	1383	1381
v N-O	--	1385	1385
δ(CH ₃)	1357	1378	1388
ω(CH ₂)	1334	1363-1334	1356-1332
v C-C	1267-1263	1292-1266	1294-1268

ν C-O	1251	1197-1182	1199-1182
ν C-N	1184	1153-1080	1153-1092
ρ (CH ₂)	1147- 1127	1037-1002	1040-1005
Dobramento CH-fenil	964-934	973-822	970-817
δ (COO ⁻)	--	786-702	786-704
ω (NH ₂)	--	704	704
ν (M-O)	--	592-457	592-466

5.7.3 Polímeros de coordenação

Nos espectros FTIR dos compostos **VII** e **VIII** (Figura 39), estruturas do tipo polímero de coordenação, observa-se o aparecimento da banda de estiramento em 3430 cm⁻¹ para composto **VIII** com o íon metálico Zn²⁺, referente ao OH da água que está hospedada na estrutura. Nota-se que as bandas referentes a quartenização no N não aparecem para os compostos **VII** e **VIII** já que não ocorre a quartenização do nitrogênio, o mesmo se coordena ao íon metálico. No espectro dos compostos não é observado a banda de estiramento C=O do grupamento carbonila que é observado para a NOR em 1728 cm⁻¹, mas sim as bandas referentes ao estiramento simétrico e assimétrico do grupamento COO⁻ que se coordena a centro metálico, observa-se também as bandas de deformações dos grupos -CH₂, -CH₃ e COO⁻ e os estiramentos atribuídos as ligações C-C, C-N e C-O, conforme atribuições sumarizadas na Tabela 5.

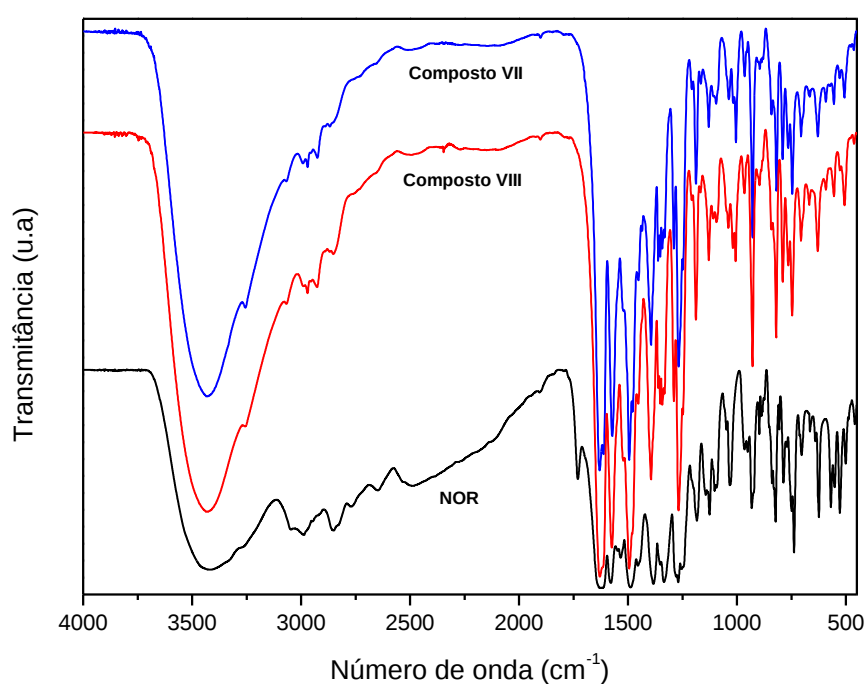


Figura 39 - Espectros de infravermelho. Comparação entre o composto **VII**, **VIII** com a NOR. Fonte: O autor.

Tabela 5 - Frequências no infravermelho para os polímeros de coordenação - compostos **VII** e **VIII**.

Atribuições	Norfloxacin	Composto VII cm ⁻¹	Composto VIII cm ⁻¹
$\nu(\text{O-H}) \text{ H}_2\text{O}$	--	--	3430
$\nu(\text{NH})$	3261	3256	3261
$\nu(\text{CH}) \text{ Csp}^2$	3046	3066	3068
$\nu(\text{CH}) \text{ Csp}^3$	2986	2969	2990-2926
$\nu_{\text{as}} \text{ COO}^-$	--	1630	1628
$\nu \text{ C=O}$ quinolona	1621	1612	1615
$\nu \text{ (C=O)}$ carboxila	1728	--	--
Respiração do anel	1582-1544	1573	1573
$\delta(\text{CH}_2)$	1494-1458	1490	1494
$\rho(\text{CH}_3)$	1377	1483	1475
$\nu_{\text{s}} \text{ COO}^-$	--	1396	1391
$\delta(\text{CH}_3)$	1357	1360	1361
$\omega(\text{CH}_2)$	1334	1358-1329	1353-1330
$\nu \text{ C-C}$	1267-1263	1291-1269	1288-1268
$\nu \text{ C-O}$	1251	1205-1191	1208-1186
$\nu \text{ C-N}$	1184	1132-1092	1128-1091
$\rho(\text{CH}_2)$	1147- 1127	1041-1017	1040-1027
Dobramento CH-fenil	964-934	964-822	975-817
$\delta \text{ (COO}^-)$	--	792-703	790-702
$\omega(\text{NH}_2)$	--	701	703
$\nu \text{ (M-O)}$ e (M-N)	--	591-460	597-466

As análises por espectroscopia de infravermelho dos compostos **I** a **VIII** formados com íons metálicos divalentes e com as fluoroquinolonas mostra que eles são formados pela interação com o grupo carboxilato, com a quinolona e o anel *piperazil*, atuando como ligante bidentado, ligando-se entre o oxigênio carboxilato e o oxigênio da quinolona para os complexos metálicos. Nas MOFs e nos polímeros de coordenação as fluoroquinolonas coordenam-se pelo grupo carboxilato e pelo oxigênio quinolônico, além de coordenarem-se também pelo nitrogênio do anel *piperazil*. Complexos metálicos com Ni(II), Zn(II) e Cd(II),

sintetizados por Chulvi, C. et al (1991) comprovam que os ligantes do tipo fluoroquinolonas atuam em todos os complexos como ligantes bidentados.

Os valores para pK_{a1} , correlacionados com a função ácida do grupo carboxila, estão na faixa de 5,33–6,53, enquanto os valores para pK_{a2} , correlacionados com a função básica do grupo piperazínico, estão na faixa de 7,57–9,33 (Figura 40) [69]. Frequentemente, as quinolonas são coordenadas de forma bidentada, através de um dos átomos de oxigênio do grupo carboxílico desprotonado e do átomo de oxigênio carbonílico do anel [69], o que acontece somente nos compostos V e VI. Nos demais compostos – MOFs (compostos I e II) e polímeros de coordenação VII e VIII a quinolona além de se coordenar de forma bidentada, pelo átomo de oxigênio do grupo carboxílico desprotonado e do átomo de oxigênio carbonílico do anel, se coordena forma unidentada, coordenando através do nitrogênio piperazínico terminal.

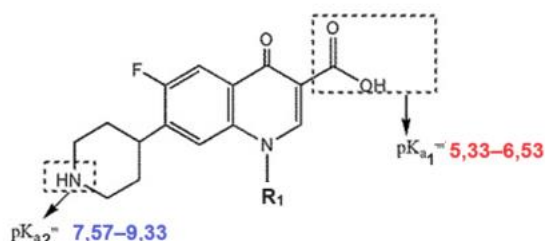


Figura 40 – Estrutura geral das fluoroquinolonas, com valores de pK_a . Adaptado de WU, Gege et al. 2018.

Para os complexos V e VI a fluoroquinolona atua como ligante na forma *zwitteriônica*, observa-se que a complexação é favorecida somente na região ácida do ligante, ou seja, pelo oxigênio do grupo carboxílico desprotonado e do átomo de oxigênio carbonílico do anel, enquanto na região mais básica (pK_a maior) o nitrogênio piperazínico é protonado formando uma carga positiva. Já para os demais compostos tem-se a coordenação pela região mais ácida (pK_a menor) e pela região mais básica (pK_a maior), provavelmente para esses compostos o ligante está atuando na forma desprotonada no oxigênio carboxílico, porém não ocorre a protonação do nitrogênio terminal e assim o deixando livre para coordenar ao centro metálico.

5.8 Análise Termogravimétrica (TGA)

As curvas de perda de massa em função da temperatura durante o aquecimento (TGA) juntamente com a curva de análise térmica diferencial (DTA) obtidas para os compostos, estão dispostas nas Figuras 41 a 43.

5.8.1 Estruturas meta-orgânicas

[Co(CIPRO)₂]_n 2H₂O – Composto I e III

A curva de TGA dos compostos **I** e **III** são semelhantes por se tratar do mesmo composto. A Figura 41, mostra três regiões distintas de perda de massa: a primeira perda de massa entre 72 e 120 °C, a segunda entre 320 e 400 °C e a terceira entre 400 e 800 °C. A primeira perda de massa mostra um pico exotérmico, na curva DTA, centrado em 105°C, que provavelmente está associado à perda da molécula de água hospedada na estrutura composto, correspondendo à cerca de 8% da massa inicial. A segunda perda de massa, cuja curva de DTA mostra que é devida à dois eventos térmicos exotérmicos distintos dada a presença de um pico em 335 °C e um pico de maior intensidade em 380 °C. Nessa faixa de temperatura provavelmente deve ocorrer a decomposição da fase orgânica (antibiótico) e formação inicial do carbonato metálico que, com a continuidade do aquecimento, também é decomposto.

A partir do aquecimento acima de 400°C até 705°C tem-se uma perda constante de massa e não é observado nenhum pico na curva de DTA. Acima de 705 °C tem-se uma perda entre 705 e 750°C (pico exotérmico em 735 °C na curva de DTA), restando acima dessa temperatura aproximadamente 35,4% da massa inicial. Partindo-se dessas informações e dos cálculos estequiométricos (que mostrou ser correspondente a 33,0% da massa inicial), acredita-se que provavelmente o composto **I** e **III** se decompõem em Co_3O_4 e CoF_2 , uma vez que o fluoreto cobaltoso é estável termicamente [70].

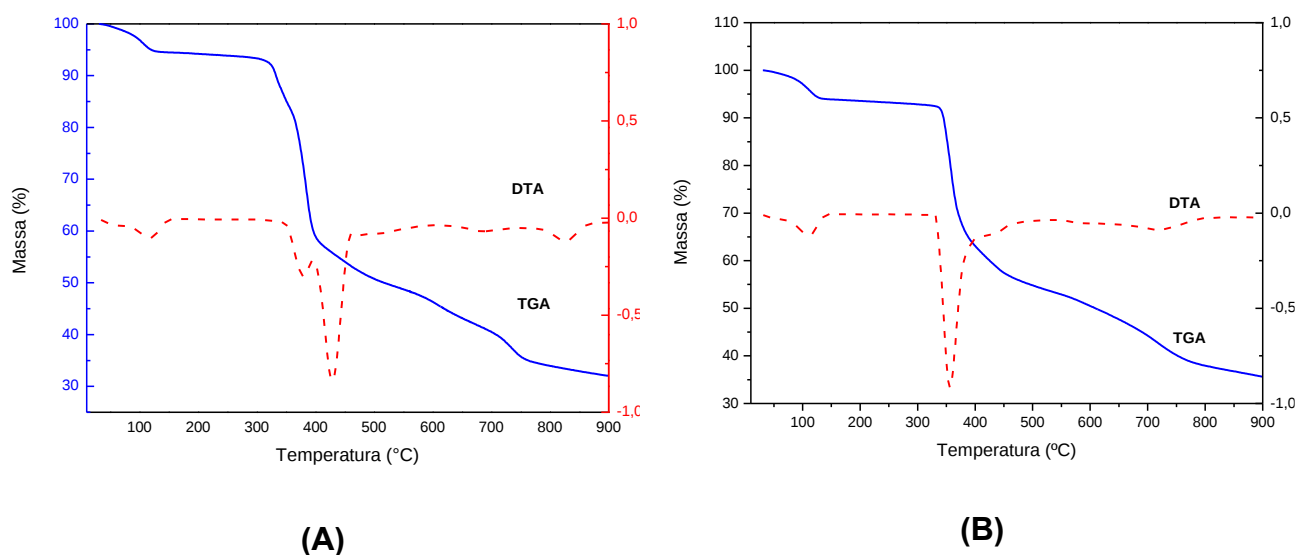


Figura 41 – Curvas termogravimétricas do composto **I** (A) e composto **III** (B). TGA em azul e DTA em vermelho. Fonte: Autor.

[Zn(CIPRO)₂ (H₂O)₂]_n– Composto II

A curva de TGA do composto **II** (Figura 42), que mostra uma estabilidade térmica ligeiramente menor que o composto **I**, apresenta dois eventos térmicos, sendo o primeiro entre 70 e 120 °C, evidenciado pelo pico na curva de DTA em 80 °C e esse corresponde à

perda de aproximadamente 10 % da massa inicial. Assim como o observado para o composto I, essa primeira perda é referente a água hospedada na estrutura. A segunda perda de massa ocorre entre aproximadamente 250 e 400 °C e corresponde à um pico exotérmico em 334 °C na curva de DTA, sendo essa segunda perda provavelmente devida à decomposição parte orgânica presente no composto (cerca de 25% da massa inicial).

Acima de 400 °C observa-se uma perda quase constante, porém, sem nenhum pico evidente na curva de DTA, restando acima de 800 °C aproximadamente 40% da massa inicial. Essa resistência à mineralização completa desse composto, uma vez que com o aquecimento até 900 °C não se observou estabilização da massa presente, indica a formação de espécies recalcitrantes de difícil decomposição térmica, fluoreto de zinco, que funde acima de 870 °C, além do ZnO [71].

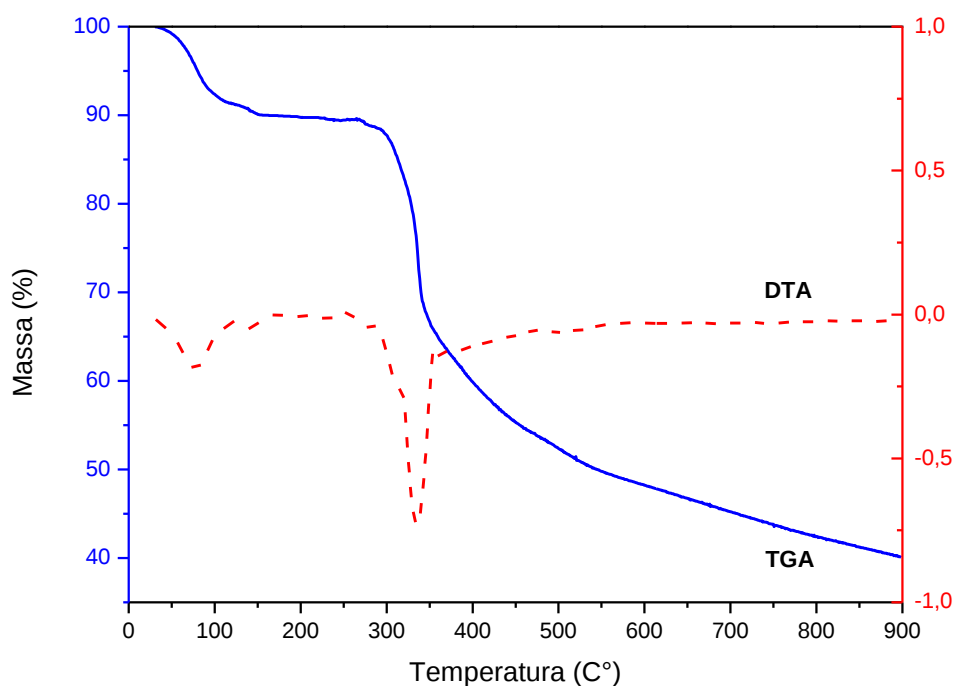


Figura 42 – Curvas termogravimétricas do composto II. TGA em azul e DTA em vermelho.

Fonte: O autor.

[Zn(CIPRO)₂ (H₂O)₂]_n - Composto IV

O composto IV (Figura 43) apresenta estabilidade térmica inferior à dos compostos I e II (e III, que é equivalente ao composto I). São várias etapas de perda de massa, sendo a primeira referente a uma perda de 12% da massa inicial, que ocorre entre 90 e 155 °C (pico em 127 °C na DTA) referente a perda de água hospedada, e a segunda entre 260 °C e 320 °C (pico na DTA em 285 °C), onde são perdidos cerca de 20% da massa inicial, e depois uma terceira região de perda de massas entre 320 e 500 °C. Esta terceira perda de massas corresponde à pelos menos 3 eventos térmicos, uma vez que são observados

claramente dois picos endotérmicos em 330 e 480 °C além de um pico não resolvido entre 400 e 480 °C. Essas perdas devem-se provavelmente à decomposição da matéria orgânica presente e formação do respectivo carbonato metálico, que se decompõe na sequência, com o aquecimento. Acima de 500 °C nota-se uma perda de massa praticamente constante que é intensificada acima de 700 °C, e a curva de DTA apresenta exotérmico largo centrado em aproximadamente 820 °C. Com o aquecimento até 900 °C observa-se uma massa remanescente de 32%, porém sem estabilização da mesma, indicando a decomposição do composto, provavelmente em óxido de zinco, ZnO (calculado 33,8%) e ZnF₂.

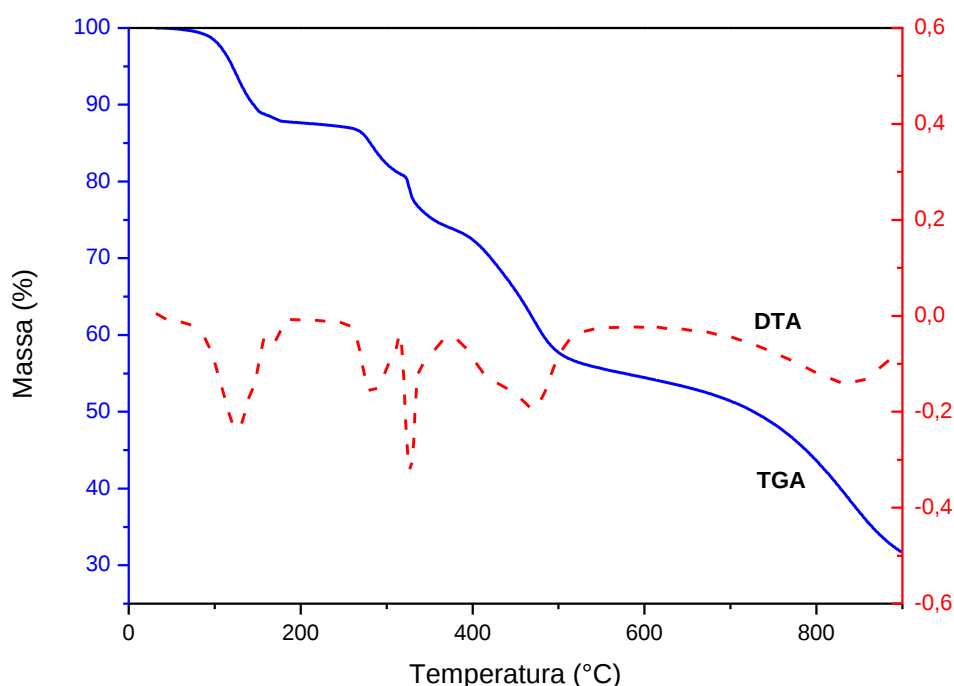


Figura 43 – Curvas termogravimétricas do composto **IV**. TGA em azul e DTA em vermelho. Fonte: O autor.

O fato do comportamento térmico do composto **IV** ser distinto do observado para o composto **II** corrobora com a indicação obtida pelo difratograma de raio X de pó de que o composto **IV** esteja impuro. Assim como picos adicionais de difração estão presentes no difratograma desse composto, as diversas etapas de perda de massa observadas no TGA e DTA, apontam para a mesma conclusão. Muito provavelmente o contaminante seja a MOF precursora usada na síntese [72], [Zn(Glu)(H₂O)·H₂O]_n, uma vez que as curvas TGA e DTA desse composto apresenta perdas de massa em temperatura muito próximas às registradas na Figura 43, que são adicionais às perdas de massa observadas para o composto **II**, Figura 42.

5.8.2 Complexos metálicos

[Co(HNOR)₂(H₂O)₂](NO₃)₂ – composto V

A curva de TGA do composto **V** (Figura 44) mostra três regiões de perda de massa, sendo a primeira entre 80 e 150 °C, a segunda entre 300 e 400 °C e a terceira entre 400 e 700 °C. A primeira perda de massa (cerca de 13%) é resultante da perda de água da estrutura. A percentagem de massa devida à moléculas de água coordenadas corresponde a 4,5% da massa total do composto, sendo o restante correspondente à moléculas adsorvidas, como água de hidratação. Na curva de DTA nota-se um pico exotérmico pouco evidente em 80 °C, que provavelmente corresponde à perda de moléculas de água de hidratação e um pico mais evidente em 150 °C, que corresponde à perda de moléculas de água de coordenação. A perda de água de coordenação ocorre em maior temperatura pois trata-se de uma ligação química, ou seja, mais difícil de quebrá-la.

Na segunda região de perda de massas tem-se dois eventos térmicos exotérmicos distintos (picos na curva DTA em 320 °C e 360 °C) que juntos correspondem à perda de aproximadamente 50 % da inicial. Essa perda está relacionada à degradação da matéria orgânica presente no material (primeiro pico na curva de DTA) e decomposição do íon nitrato [73] (segundo pico endotérmico), formando provavelmente uma mistura de óxido e carbonato de cobalto.

Após o aquecimento acima de 450 °C restam aproximadamente 35 % da massa inicial, portanto provavelmente o complexo decompõem com aquecimento em óxido de cobalto Co₃O₄ e CoF₂.

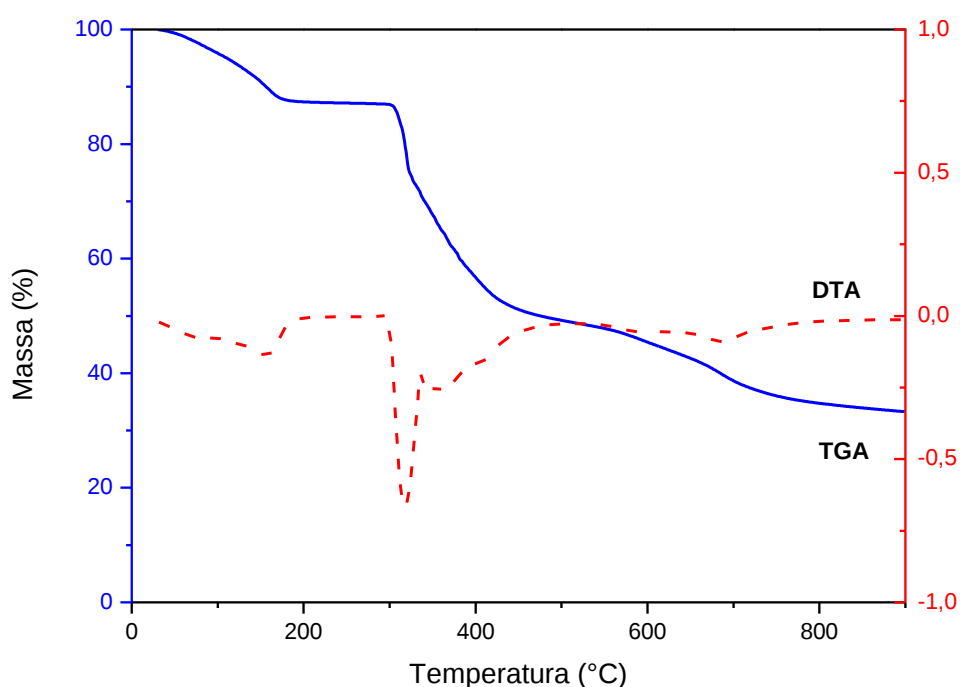


Figura 44 – Curvas termogravimétricas do composto **V**. TGA em azul e DTA em vermelho.

Fonte: O autor.

[Zn(HNOR)₂(H₂O)₂](NO₃)₂ – Composto VI

Inicialmente para o composto **VI** (Figura 45) observa-se nas curvas de TGA e DTA a perda da água coordenada em 160 °C (perda de massa aproximadamente 6% da massa total). Entre 300 a 350 °C tem-se uma perda de massa de aproximadamente 40% da massa total que corresponde a degradação térmica da matéria orgânica e do íon nitrato, porém, na curva de DTA, nota-se apenas um pico mais evidente resultante dessa degradação. Isso ocorre provavelmente devido ao fato de o nitrato de zinco ser menos estável termicamente que o nitrato de cobalto (II) formado na decomposição do composto (V) [73], e decompõe-se na mesma faixa de temperatura que a matéria orgânica presente no composto VI.

Depois do aquecimento entre 400 °C e 900 °C restam aproximadamente 40 % da massa inicial e o complexo decompõem com aquecimento à ZnO e ZnF₂, sem nenhum pico na curva de DTA.

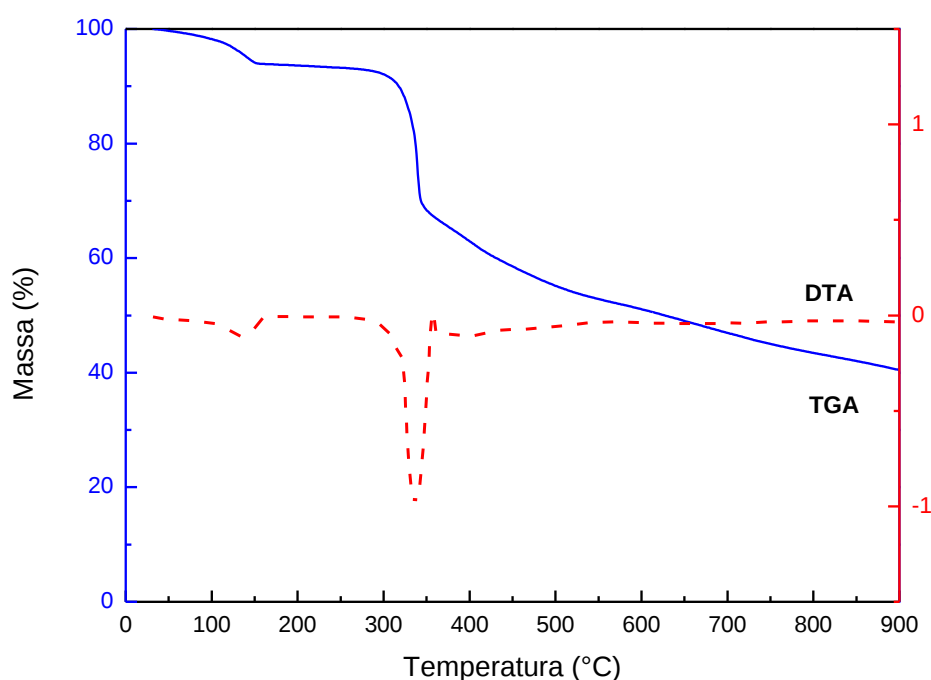


Figura 45 – Curvas termogravimétricas do **composto VI**. TGA em azul e DTA em vermelho.

Fonte: O autor.

5.8.3 Polímeros de coordenação

[Co(NOR)₂]_n – Composto VII

Observa-se para composto **VII** (Figura 46) que inicialmente a perda de água adsorvida em até aproximadamente 150 °C (perda de aproximadamente 10% da massa inicial). Entre 300 a 400 °C tem-se ocorrência de dois eventos térmicos distintos, dada a

presença de dois picos exotérmicos na curva de DTA. Estes provavelmente devem-se à degradação da matéria orgânica e formação de carbonatos que se decompõe na sequência no respectivo óxido metálico. Com o aquecimento até 400 °C tem-se uma perda de aproximadamente 50 % da massa inicial e acima deste restam aproximadamente 23 % da massa inicial, formando provavelmente óxido de cobaltoso (CoO), ou apenas o CoF_2 .

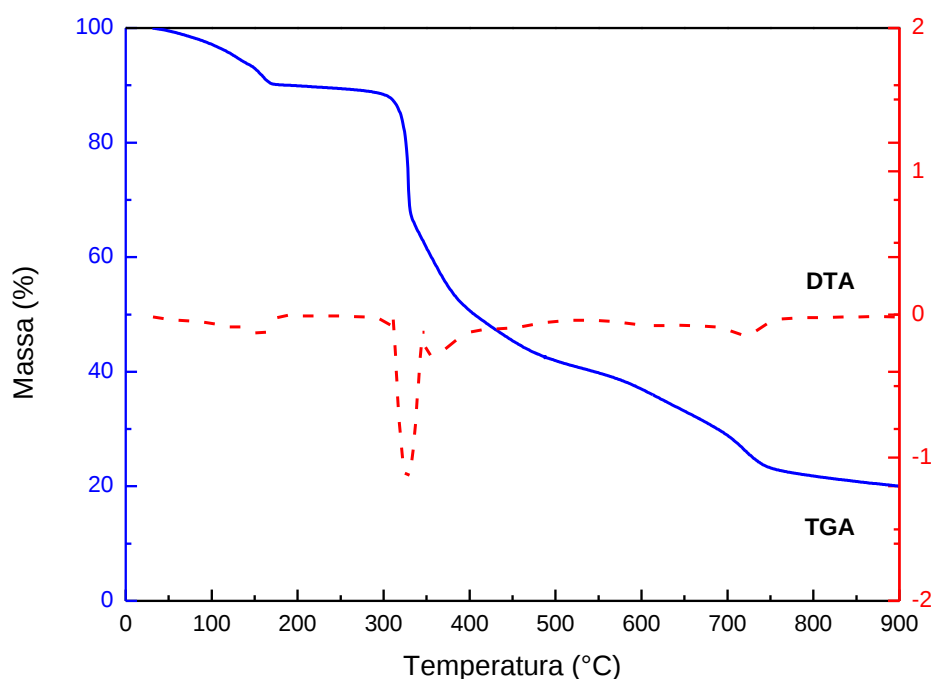


Figura 46 – Curvas termogravimétricas do composto **VII**. TGA em azul e DTA em vermelho.

Fonte: Autor.

[Zn(NOR)₂ · 6H₂O]_n – Composto VIII

Observa-se para o composto **VIII** (Figura 47), a perda de água hospedada em até aproximadamente 150 °C (perda observada de aproximadamente 12 % da massa inicial – sendo o percentual calculado segundo a fórmula molecular do composto de 13,3 %), com um pico exotérmico correspondente na curva DTA. Entre 300 e 400 °C tem-se a degradação da matéria orgânica do material e, da mesma forma que o observado para o composto VII, observam-se dois picos exotérmicos na curva DTA, restando-se cerca de 50 % da massa inicial até essa temperatura. Provavelmente trata-se da formação de carbonatos seguida de sua decomposição em óxido de zinco. Após o aquecimento acima de 450 °C restam aproximadamente 33% da massa inicial, restando provavelmente ZnO e ZnF_2 .

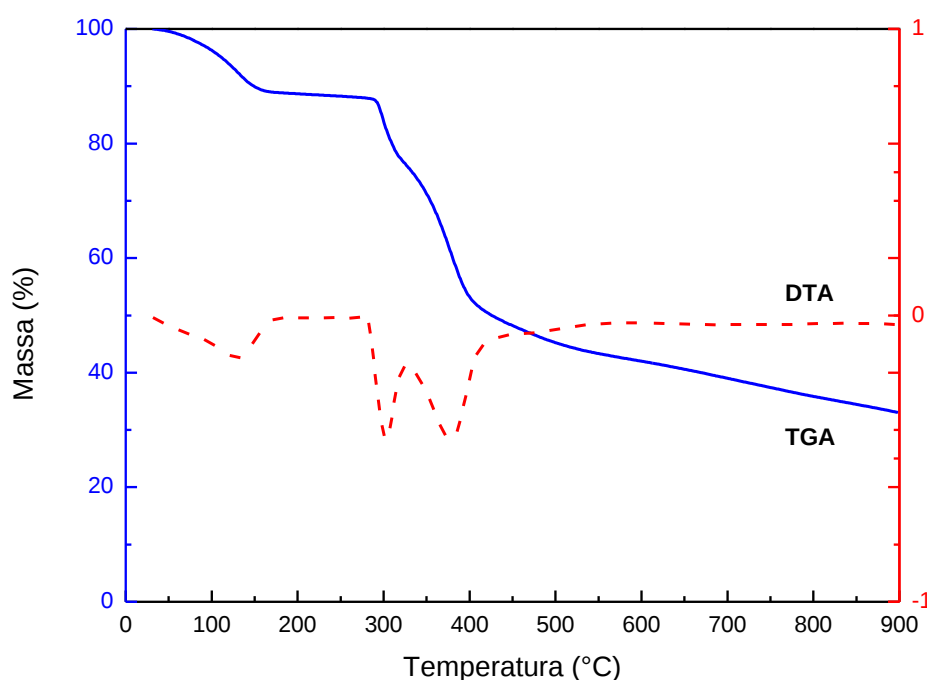


Figura 47 – Curvas termogravimétricas do composto **VIII**. TGA em azul e DTA em vermelho.

Fonte: O autor.

O comportamento térmico de todos os compostos foi muito parecido, com perdas de moléculas e água adsorvidas ou quimicamente ligadas com aquecimento até certa de 150 °C e decomposição da fase orgânica próxima a 300 °C. Sendo assim estabilidade térmica independe do tipo de arranjo supramolecular formado, nem do centro metálico presente; uma vez que compostos (sejam estruturas metalo-orgânicas, complexos ou polímeros de coordenação) de zinco e de cobalto apresentaram comportamento térmico semelhante até 900 °C. Os dados sugerem que os produtos da decomposição desses compostos são ligeiramente diferentes, porém novos estudos deveriam ser conduzidos para comprovar essa afirmação.

5.9 Testes de Atividade Microbiológicos

Realizou-se um teste inicial com o objetivo de avaliar visualmente a atividade microbiológica dos compostos frente ao fungo *Candida albicans* e às bactérias *gram*-positivas e *gram*-negativas, *Staphylococcus aureus* e *Escherichia coli*, onde notou-se que o fungo não apresentou inibição nem na maior concentração testada, portanto o teste foi repetido somente para as bactérias.

Foi realizado o estudo da atividade antibacteriana com as fluoroquinolonas isoladas, com os reagentes precursores e com os compostos preparados e os valores da concentração inibitória mínima (MIC) determinados frente as cepas de referência são apresentados no Quadro 2.

Quadro 2 - Esquematização dos resultados de Concentração Inibitória Mínima (MIC) dos compostos I, II, V, VI, VII, VIII, dos antibióticos puros e dos demais reagentes precursores utilizados frente as bactérias *S. aureus* e *E. coli*.

Composto	Duplicatas	S. aureus													E. coli													
		Concentração (µg/mL)													Concentração (µg/mL)													
		CE	256	128	64	32	16	8	4	2	1	0,5	CC	MIC	CE	256	128	64	32	16	8	4	2	1	0,5	CC	MIC	
I	1													8														
	2													8													0,5	
II	1																											
	2														2													0,5
V	1																											
	2														2													0,5
VI	1																											
	2														8													1
VII	1																											
	2														128												2	
VIII	1																											
	2														8													0,5
CIPR	1																											
	2														1,5													0,5
NORF	1																											
	2												0,5													0,5		

Composto	Duplicatas	S. aureus													E.Coli												
		Concentração (µg/mL)													Concentração (µg/mL)												
		CE	64	32	16	8	4	2	1	0,5	0,25	0,125	CC	MIC	CE	64	32	16	8	4	2	1	0,5	0,25	0,125	CC	MIC
Co(NO ₃) ₂	1																										
	2													:													:
Zn(NO ₃) ₂	1																										
	2													:													:

Amostras	Duplicatas	S. aureus													E.Coli												
		Concentração													Concentração												
		CE	128	64	32	16	8	4	2	1	0,5	0,25	CC	MIC	CE	128	64	32	16	8	4	2	1	0,5	0,25	CC	MIC
CoMOF	1																										
	2													--													128
ZnMOF	1																										
	2													--													128

Legenda

 Inibiu
 Não inibiu

A inibição foi também determinada pela leitura da absorbância das placas de microdiluição na leitora de microplacas, para a qual foi estabelecido para os compostos e

precursores a MIC com a menor concentração de agente antimicrobiano mostrando uma inibição mínima de 80 %. A partir desses dados utilizou-se a equação (1) para determinar a porcentagem de inibição:

$$\% \text{ inibição} = \left(1 - \frac{A_c}{A_0}\right) \quad \text{Equação 1}$$

Onde A_c é média da absorbância dos compostos testados com o inóculo subtraída a média do controle de esterilidade e A_0 é a média do controle de crescimento. Os valores calculados a partir das absorbâncias estão dispostos na tabela 5.

Tabela 1 – Valores do percentual de inibição dos compostos e a MIC correspondente obtidos a partir da leitora de microplacas comparados aos obtidos visualmente em 24 horas.

Composto	<i>S. aureus</i>			<i>E. coli</i>		
	MIC (µg/mL) Visual	MIC (µg/mL) Leitora	% de inibição	MIC (µg/mL) Visual	MIC (µg/mL) Leitora	% de inibição
I	8	16	90,71	0,5	0,5	99,91
II	2	1	83,33	0,5	0,5	97,13
V	2	1	81,92	0,5	0,5	100,12
VI	8	16	100,5	1	1	81,04
VII	128	128	97,55	2	2	91,39
VIII	8	16	100,3	0,5	0,5	99,39
CIPRO	1,41	0,5	81,25	0,5	0,5	106,4
NOR	0,5	0,5	100,3	0,5	0,5	100,3
Co(NO₃)₂	--	--	--	--	--	--
Zn(NO₃)₂	--	--	--	--	--	--
CoMOF	--	--	--	128	128	99,86
ZnMOF	128	128	87,52	128	128	100,3

Comparando os valores obtidos visualmente e os calculados a partir da absorbância observa-se que somente para *S. aureus* os compostos **I**, **VI** e **VIII**; e o precursor ciprofloxacina apresentaram uma pequena diferença entre a MIC visual e a da leitora de microplacas e, para *E. coli*, os valores foram iguais, portanto, foi considerado o método quantitativo. Logo, a MIC para os compostos **I**, **VI**, **VIII** é de 16 µg/mL e para ciprofloxacina é de 0,5 µg/mL.

Após a realização do teste de MIC realizou a reprodução das placas de microdiluição em placas de Petri com o meio PCA, com o objetivo de avaliar visualmente a ação bactericida ou bacteriostática, ou seja, observar se as amostras eram capazes de causar a morte das bactérias (bactericida) ou somente inibiam o crescimento bacteriano (bacteriostática) [86].

A partir do plaqueamento (repetição das placas de microdiluição nas placas Petri com PCA), observou que os compostos **I**, **II** e **V** apresentam ação bactericida para *E. coli* da concentração de 256 até 0,5 µg/mL, Figura 48, pois nota-se que para os compostos **I**, **II** e **V** apresentam crescimento somente no C.C.

Para *S. aureus* o composto **I** é bactericida somente em 256 µg/mL, e observa-se crescimento em 128 µg/mL, começando apresentar comportamento bacteriostático. O composto **II** para *S. aureus* apresentou ser bacteriostático em concentrações abaixo de 128 µg/mL. O composto **V** para *S. aureus* permitiu o crescimento em todas as concentrações, logo é bacteriológico para essa bactéria. Os compostos **VI** e **VII** apresentaram comportamento bactericida somente até 32 µg/mL para *E. coli* e para *S. aureus* apresentaram crescimento em todas as concentrações, portanto é bacteriostático. Por fim o composto **VIII** inibiu o crescimento, ou seja, apresentou comportamento bactericida para *E. coli* até 1 µg/mL, já para *S. aureus* apresentou crescimento em todas as concentrações, logo é bacteriostático para essa bactéria.

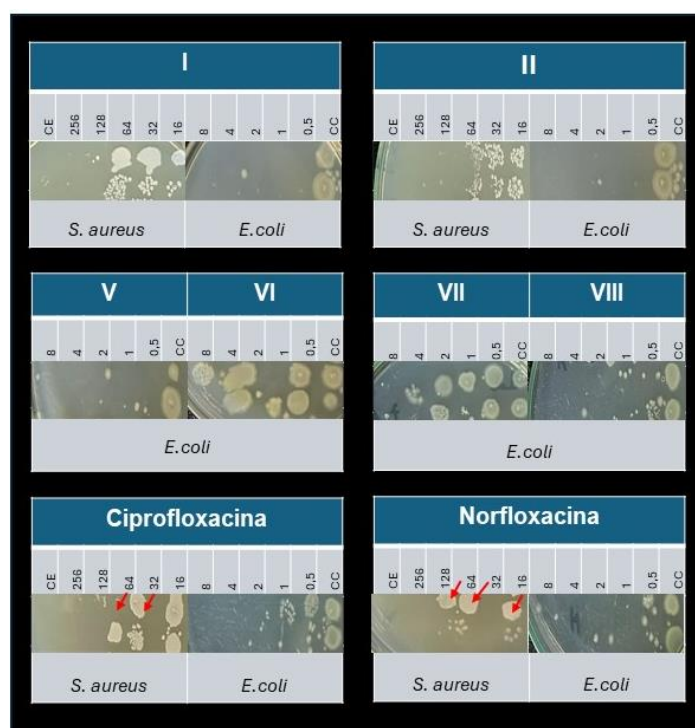


Figura 48 – Esquematização do resultado do plaqueamento – resultados após 48 horas.
Fonte: O autor.

Os antibióticos puros apresentaram comportamento bactericida para *E. coli* até a concentrações mais baixas, 2 µg/mL para ciprofloxacina e 1 µg/mL para norfloxacina, enquanto para *S. aureus* apresentaram comportamento bactericida somente nas concentrações mais altas, sendo até 128 µg/mL para ciprofloxacina e norfloxacina.

Os antibióticos cirpofloxacina e norfloxacina são antibióticos de amplo espectro, então como esperado, apresentaram ação contra bactérias *gram*-negativa *E. coli* e *gram*-positiva *S. aureus*. De acordo com as diretrizes do CLSI [57] os valores das MICs obtidas para as fluoroquinolonas estão dentro da faixa recomendada de 0,25 – 1 µg/mL. [74]. Os precursores nitrato de zinco e de cobalto não apresentaram MIC no teste de microdiluição em 24 horas, então observou o crescimento em 48 horas também. As MOFs precursoras de cobalto e de zinco apresentaram ação bacteriostática tanto para *E. coli* quanto para *S. aureus*.

A eficácia das FQs contra as bactérias é dada pelo seu mecanismo de ação, em que basicamente as FQs têm como alvo as enzimas bacterianas “DNA-girasse” e “DNA-topoisomerase IV”, onde estabiliza em um complexo enzima-DNA, o qual resulta na quebra das fitas do DNA, levando a morte celular bacteriana [75]. As fluoroquinolonas inibem o crescimento e a divisão celular aumentando a concentração do complexo enzima-DNA e convertendo a girasse e a topoisomerase IV em toxinas celulares. As quinolonas se ligam a girasse em caso de bactérias *gram*-negativas e a topoisomerase IV em bactérias *gram*-positivas [75].

Em estudos iniciais sobre a formação de complexos metálicos com as quinolonas, os metaloantibióticos não se mostraram vantajosos na atividade antimicrobiana, apresentando algumas evidências desvantajosas das quinolonas na presença de íons metálicos devido a dois possíveis mecanismos que diminuem a atividade: diminuição da permeação do antibiótico nas células bacterianas ou formação de quelato inativo [69,76]. Entretanto, como observados nos resultados obtidos, os compostos apresentaram uma atividade semelhante para *E. coli* comparado aos fármacos originais. Apesar das contraposições a respeito da atividade antimicrobiana do quelatos de quinolonas, evidências mostram que a quelação leva ao aumento da lipofilicidade, que facilita a passagem do quelato através das membranas lipídicas e a penetração nas células, pois a polaridade do íon metálico é reduzida pelo compartilhamento parcial da carga positiva com o grupo doador da quinolona. Em complexos sintetizados por Muhammad Imran com ciprofloxacino-iminas juntamente com os íons metálicos de Cu(II), Ni(II), Co(II) e Zn(II), observou o aumento na atividade antimicrobiana do quelato metálico devido ao aumento da permeabilidade celular de acordo com o conceito da sobretonalidade [87], em que a membrana lipídica que envolve a célula

favorece a passagem somente de lipídios solúveis, isso se dá pela quelação em que a sobreposição com os orbitais do ligante, o que leva a deslocalização dos elétrons π sobre o anel quelato, levando ao aumento da natureza lipofílica do íon metálico central [69].

Tendo em vista as evidências encontradas na literatura [69,75,76] e os resultados obtidos nos ensaios microbiológicos pode-se afirmar que a coordenação de metais com quinolonas pode ser usada não apenas como estratégia para aumentar sua atividade, mas também para superar a resistência aos medicamentos, o íon metálico desempenha um papel intermediário na interação entre quinolona e DNA, e o complexo metálico da quinolona pode interagir com o DNA por um modelo de ligação intercalativa [77,78]. As fluoroquinolonas despertam uma grande preocupação a respeito da resistência dessa classe associada a mutações específicas na topoisomerase IV e/ou girase em cepas *gram*-positivas e *gram*-negativas. O estudo realizado por Aldred et al em 2014 demonstrou que quinolonas clinicamente relevantes como a ciprofloxacina requer íons metálicos divalentes para induzir a clivagem do DNA mediada por *E. coli* topoisomerase IV. De acordo com Aldred et al (2014) propõem-se que interação do quelato se dá por meio de uma ponte íon metálico-água (Figura 49) que desempenha um papel importante na orientação de quinolonas no complexo de clivagem, ou seja, facilita a interação entre a quinolona e a enzima bacteriana otimizando a cisão do DNA. Por outro lado, mais experimentos biológicos são necessários para esclarecer o possível mecanismo de ação dos complexos.

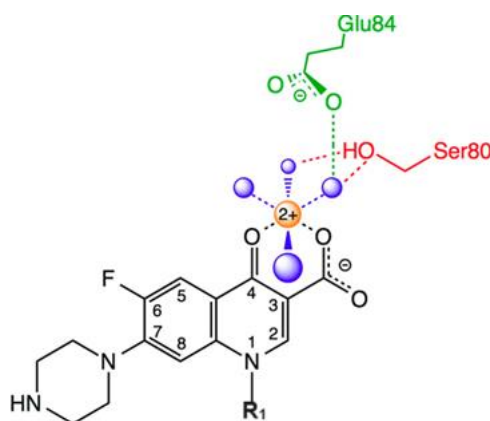


Figura 49 - Esquema da interação intermolecular de íons água-metal formado resultando na interação quinolona e topoisomerase IV de Escherichia coli. Azul- moléculas de água; laranja – íon metálico. Os resíduos de coordenação de serina e ácido glutâmico (presentes no DNA bacteriano) são coloridos de vermelho e verde, respectivamente. Adaptado de Aldred et al, 2014.

Observou nos resultados que as MOFs, os polímeros de coordenação e os complexos metálicos obtidos com as fluoroquinolonas, apresentaram menor atividade para *S. aureus*,

portanto os compostos têm mais seletividade para bactérias *gram*-negativas, como a *E. colie*. Em que as MOFs com a CIPRO (compostos **I** e **II**) e o complexo metálico de cobalto com NOR (composto **V**) apresentara ação bactericida, com MICs iguais às suas respectivas fluoroquinolonas puras, enquanto para os compostos com a NOR - complexo de zinco (composto **VI**) e o polímero de coordenação de cobalto (composto **VII**) apresentaram ação bacteriostática a partir de 32 µg/mL, com MIC maior que a fluoroquinolona, já o polímero de coordenação de zinco com NOR (composto **VIII**) é bactericida até concentrações mais baixas (1 µg/mL) com MIC igual a NOR pura. Os resultados dos ensaios microbiológicos mostram que a os compostos estão mais voltados a aplicação contra bactérias *E. coli* com MICs menores e ação bactericida, já para *S. aureus* apresentam MICs maiores e ação bacteriostática.

Ensaio microbiológicos realizados por Lopez-Gresa et al (2002), mostraram que compostos metal-ciprofloxacina com Co(II) e Zn(II) apresentam atividade semelhante à do ligante, apresentado MICs com valores mínimos de 0,004 µg/mL para *E. colie* e 0,25 µg/mL para *S. aureus*. Para norfloxacin estudos conduzidos por Efthimiadou et al (2007) mostraram que para compostos com a NOR e os ions de Zn²⁺ e Co²⁺ apresentaram MIC igual ou menor que 4 µg/mL (*E. colie*) e 16 µg/mL (*S. aureus*) da NOR pura, análises dos possíveis mecanismos de ação dos agentes bacterianos mostram que a coordenação não afeta significativamente a inibição. Nunes e colaboradores (2018), mostrou que complexos de Co(II) e Zn(II) com NOR aumentaram significativamente a atividade contra bactéria gram-negativa *E.coli*.

5.10 Teste de Toxicidade

Os resultados obtidos no teste larvicida (TAL) e teste toxicidade aguda (TTA) estão dispostos nas Tabelas 6 e 7. Na Tabela 6 apresentam-se os dados para o tratamento com as larvas e, na Tabela 7, com as moscas. A análise estatística foi realizada pela ANOVA® de um fator, com o objetivo de comparar os resultados entre os compostos **I** e **II**; **V** e **VI**; **VII** e **VIII**; os precursores CIPRO e NOR; CoMOF e ZnMOF; nitrato cobaltoso e nitrato de zinco com o controle, onde foram testadas as seguintes hipóteses:

Hipóteseas testadas na ANOVA de um fator

H0: T0=T1=T2=0

H1: Pelo menos um dos Ti≠0

Em que p>0,05 não rejeita H0 e todos os tratamentos são iguais; p<0,05 rejeita Ho e pelo menos um dos tratamentos é diferente de zero.

Os testes entre os compostos V e VI e os precursores Co(NO₃)₂ e Zn(NO₃)₂ para TTA apresentaram um valor de p<0,05, logo rejeita-se H₀, ou seja, existe uma diferença

estatística entre os tratamentos realizados e o controle, portanto foi realizado o teste de Tukey para verificar essa diferença entre cada tratamento e o controle. Os demais tratamentos não apresentaram diferenças significativas estatisticamente tanto para TAL como para TTA, em relação ao controle, pois apresentaram um valor de $p > 0,05$, logo todos tratamento são iguais.

Tabela 2 - Teste de atividade larvicida (TAL) com o número de larvas vivas em frente a cada composto testado. Resultados expressos como média $\pm$ erro padrão e intervalo de confiança (IC) de 95%. A análise estatística foi realizada por ANOVA de um fator seguida do teste de Tukey ($p < 0,05$).

COMPOSTO	Larvas vivas (24h)	Larvas viva (48h)
I	10,00 $\pm$ 0,00	10,00 $\pm$ 0,00
II	9,78 $\pm$ 0,67	9,44 $\pm$ 1,01
V	9,56 $\pm$ 0,73	9,56 $\pm$ 0,73
VI	9,56 $\pm$ 0,53	9,56 $\pm$ 0,53
VII	9,56 $\pm$ 0,73	9,00 $\pm$ 1,22
VIII	9,67 $\pm$ 0,50	9,22 $\pm$ 1,09
NOR	10,00 $\pm$ 0,00	10,00 $\pm$ 0,00
CIPRO	9,78 $\pm$ 0,44	9,67 $\pm$ 0,50
Nitrato Co	10,00 $\pm$ 0,00	10,00 $\pm$ 0,00
Nitrato Zn	9,78 $\pm$ 0,44	9,56 $\pm$ 0,88
CoMOF	9,67 $\pm$ 0,71	9,56 $\pm$ 0,73
ZnMOF	10,00 $\pm$ 0,00	9,89 $\pm$ 0,33

Tabela 3 - Teste de toxicidade aguda (TTA) com o número de larvas vivas em frente a cada composto testado. Resultados expressos como média $\pm$ erro padrão. A análise estatística foi realizada por ANOVA de um fator seguida do teste de Tukey ($p < 0,05$).

COMPOSTO	Moscas vivas (24h)
I	9,56 $\pm$ 0,9
II	9,67 $\pm$ 0,7
V	9,33 $\pm$ 0,7
VI	8,89 $\pm$ 0,6

VII	9,67 ± 0,5
VIII	9,78 ± 0,4
NOR	9,33 ± 0,9
CIPRO	9,11 ± 0,9
Nitrato Co	8,67 ± 0,5
Nitrato Zn	9,44 ± 0,7
CoMOF	9,78 ± 0,4
ZnMOF	9,56 ± 0,5

A Figura 50 mostra o intervalo de respostas do número de moscas vivas em relação cada tratamento com $p < 0,05$, em que o tratamento 2 (composto VI) apresenta a menor média enquanto que o tratamento 0 (controle) apresenta a maior (Figura 50.A). Para os precursores (Figura 50.B) observa-se que a média do tratamento 1 (nitrato de cobalto) é menor que a média do tratamento 0 (controle) e tratamento 2 (nitrato de zinco). Para afirmar se essa diferença é estatisticamente significativa é necessário avaliar o intervalo de confiança.

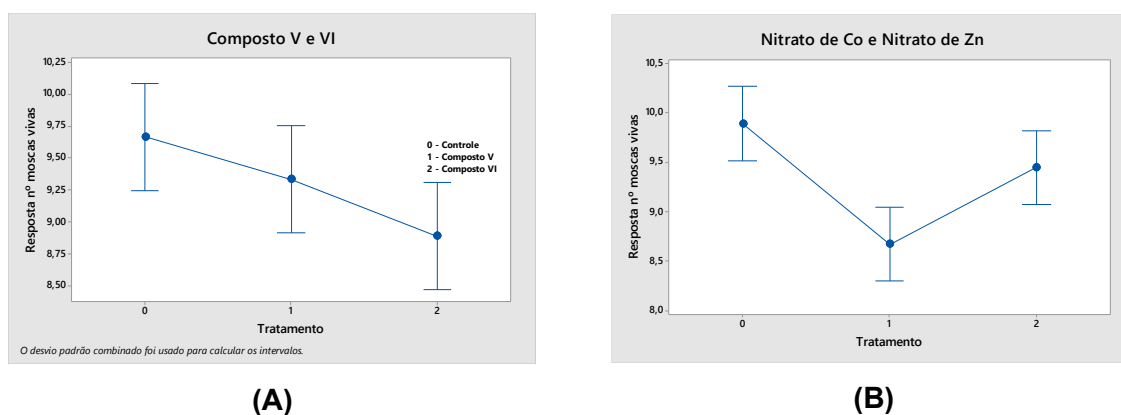


Figura 50 – Gráficos de intervalos de resposta número de moscas vivas para Compostos V e VI (A); Nitrato de Co e Nitrato de Zn (B), versus tratamento com IC de 95% para a média. Intervalos de confiança simultâneos de 95% de Tukey. Resultados expressos como média ± erro padrão. A análise estatística foi realizada por ANOVA de um fator seguida do teste de Tukey ($p < 0,05$).

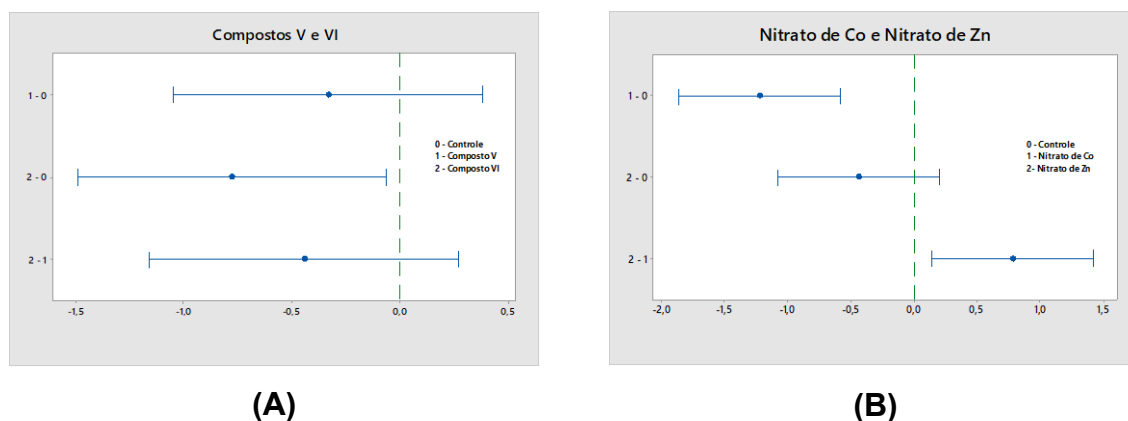


Figura 51 - Diferença de médias para respostas número de moscas vivas para Compostos V e VI (A); Nitrato de Co e Nitrato de Zn (B). Resultados expressos como média $\pm$ erro padrão. A análise estatística foi realizada por ANOVA de um fator seguida do teste de Tukey ($p < 0,05$).

O método de Tukey e o intervalo de confiança de 95 % mostrou que somente a diferença entre as médias do composto VI-contrôle (zero) (Figura 51.A), entre o precursor nitrato de cobalto-contrôle (Figura 51.B) e a diferença entre os precursores nitrato de cobalto-nitrato de zinco (Figura 51.B), apresentaram diferença estatisticamente significativa, pois as variações das média não incluem o zero, como mostra a Figura 51. Portanto pode-se aferir que o complexo de Zn(II) com a NOR apresenta uma maior toxicidade que o controle, e entre os nitratos precursores com diferença de média significativa apresentou maior toxicidade o teste com o nitrato de cobalto, assim como entre o controle e nitrato de cobalto, o precursor de cobalto apresentou maior toxicidade que o controle. Para os demais testes as diferenças de média dos tratamentos incluíram o zero, portanto as diferenças de média não são estatisticamente significativas entre os tratamentos e entre os controles, logo não apresentam toxicidade. Por fim conclui-se que o composto com maior toxicidade é o complexo de Zn(II) com NOR com uma média de 8,89 de indivíduos vivos e o precursor nitrato de cobalto com 8,67 de moscas vivas, vale ressaltar que estes resultados se referem a concentração de 3000 ppm (3mg mL^{-1}). Portanto não se pode afirmar que esses compostos são tóxicos, pois não foram testados em concentrações diferentes de 3000 ppm, assim não foi possível determinar a LD_{50} .

Moscas adultas do tipo selvagem W1118 *D. melanogaster* foram estudadas por LIU e colaboradores (2019), como a fluoroquinolona CIPRO, em que apresentaram uma concentração letal média (CL_{50}) de $10,30\text{ mg mL}^{-1}$ em 48h, a concentração letal para esse estudo é maior que a concentração em que os testes foram conduzidos (3 mg mL^{-1}), portanto a concentração trabalhada é muito baixa para ser comparada com a toxicidade dos estudos encontrados na literatura com fluoroquinolonas. Estudos realizados com o metal de

transição cobalto mostraram-se não tóxicos, em que concentrações mais altas induziram uma mortalidade 75% menor das moscas em comparação ao controle [85]. A avaliação dos efeitos tóxicos a exposição do metal de Zn na forma de ZnCl_2 realizada por Alaraby et al (2015) mostraram que em concentrações de até 1000 ppm não apresentou efeito tóxico significativo, os pesquisadores trazem que a concentração de até 1000ppm é recomendada para efeitos não tóxicos com o metal de transição Zn. Porém podemos verificar através dos resultados obtidos com o precursor nitrato de zinco assim como os compostos obtidos com esse metal que em concentrações maiores (3000 ppm) ainda não apresenta toxicidade significativa para *D. melanogaster*.

6. Conclusões

A partir das reações hidrotérmica entre os íons metálicos Co^{2+} e Zn^{2+} , utilizando como precursores os sais metálicos $\text{Co}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ e $\text{Zn}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ e as MOFs $[\text{M}^{2+}(\text{Glutamato})\text{H}_2\text{O} \cdot \text{H}_2\text{O}]_n$, e os antibióticos NOR e CIPRO, obtiveram-se distintos compostos resultantes de diferentes combinações dos precursores e antibiótico. Obtiveram-se estruturas inéditas com o antibiótico norfloxacin: o complexo metálico **V**- $[\text{Co}(\text{HNOR})_2(\text{H}_2\text{O})_2](\text{NO}_3)_2$ utilizando como precursor o nitrato de cobalto e os polímeros de coordenação **VII**- $[\text{Co}(\text{NOR})_2]_n$ e **VIII**- $[\text{Zn}(\text{NOR})_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}]_n$ com as BioMOFs de cobalto e zinco respectivamente, porém o complexo **VI**- $[\text{Zn}(\text{HNOR})_2(\text{H}_2\text{O})_2](\text{NO}_3)_2$ formado com o nitrato de zinco não é inédito já registrado com CCDC n. 140820. Com o antibiótico ciprofloxacina todas as estruturas formadas são do tipo MOF, porém não inéditas sendo **I** e **III**- $[\text{Co}(\text{CIPRO})_2]_n \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ e **II** e **IV**- $[\text{Zn}(\text{CIPRO})_2(\text{H}_2\text{O})_2]_n$ registradas com CCDC n. 614257 e 268321 respectivamente. As fluoroquinolonas atuam de diferentes formas nos compostos formados, a norfloxacin atua como ligante bidentado na formação dos complexos, enquanto nos polímeros de coordenação atua como ligante bidentado através dos átomos de oxigênio quinolônico e um do carboxilato e como ligante unidentado pelo nitrogênio terminal no anel piperazil, tal como a ciprofloxacina nas estruturas do tipo MOFs proporcionando o crescimento da cadeia. Dessa forma, apesar da sutil diferença entre as estruturas dos antibióticos, a ciprofloxacina proporcionou a formação de estruturas do tipo MOF independentemente dos precursores dos íons metálicos utilizados, enquanto a norfloxacin proporcionou a formação de complexos metálicos diante o uso de nitratos metálicos como precursores dos íons metálicos e a formação de compostos do tipo polímero de coordenação, quando partiu-se das MOFs $[\text{M}(\text{Glutamato})\text{H}_2\text{O} \cdot \text{H}_2\text{O}]_n$.

Nos testes microbiológicos conduzidos com os compostos observou que apresentaram uma certa seletividade para bactéria gram negativa *E.coli* com ação bactericida para os compostos I, II, V e VIII apresentando uma MIC igual ou com pouca

diferença significativa que a fluoroquinolona pura e ação bacteriostática para os compostos VI e VII, esses resultados são muito promissores pois mostra a especificidade microbiológica desses compostos. Propõem-se que o mecanismo de ação ocorre basicamente por meio de uma ponte íon metálico-água que facilita a interação entre a quinolona e a enzima bacteriana que resulta na otimização a cisão do DNA, portanto a aplicação de estruturas metal-fluoroquinolona contra micro-organismos patogênicos pode ser reconhecer a nova forma de apresentação do antibiótico e não apresentar resistência ao mesmo.

Os testes de toxicidade realizados com complexos metálicos de fluoroquinolonas com as moscas *D. melanogaster* não são comuns portanto, esse estudo é inédito. A maioria dos compostos não apresentaram toxicidade relevante em comparação aos controles, somente o composto VI apresentou-se mais tóxico que o controle portanto é o mais tóxico. É difícil comparar a toxicidade obtida com a literatura pois não se encontra teste realizados com complexos de fluoroquinolonas, porém testes conduzidos com os metais de transição Co e Zn mostraram que até 1000 ppm não apresenta toxicidade e os resultados apresentados confirma isso, e ainda mostra que em uma concentração três vezes maior ainda não é tóxico.

7. Trabalhos futuros

Em imediato, seria importante tentar otimizar as condições de síntese da reação entre a BioMOF de zinco e a ciprofloxacina para obter composto livre de impurezas.

Para os compostos obtido fica a sugestão realizar mais experimentos biológicos para esclarecer o possível mecanismo de ação dos complexos e realizar testes microbiológicos com um maior número de cepas e testar em concentrações menores. Também, para atender ao propósito da reposição de fármacos, sugerimos a realização de testes farmacológicos in vitro testando os compostos obtidos como agentes anti-tumorais, por exemplo.

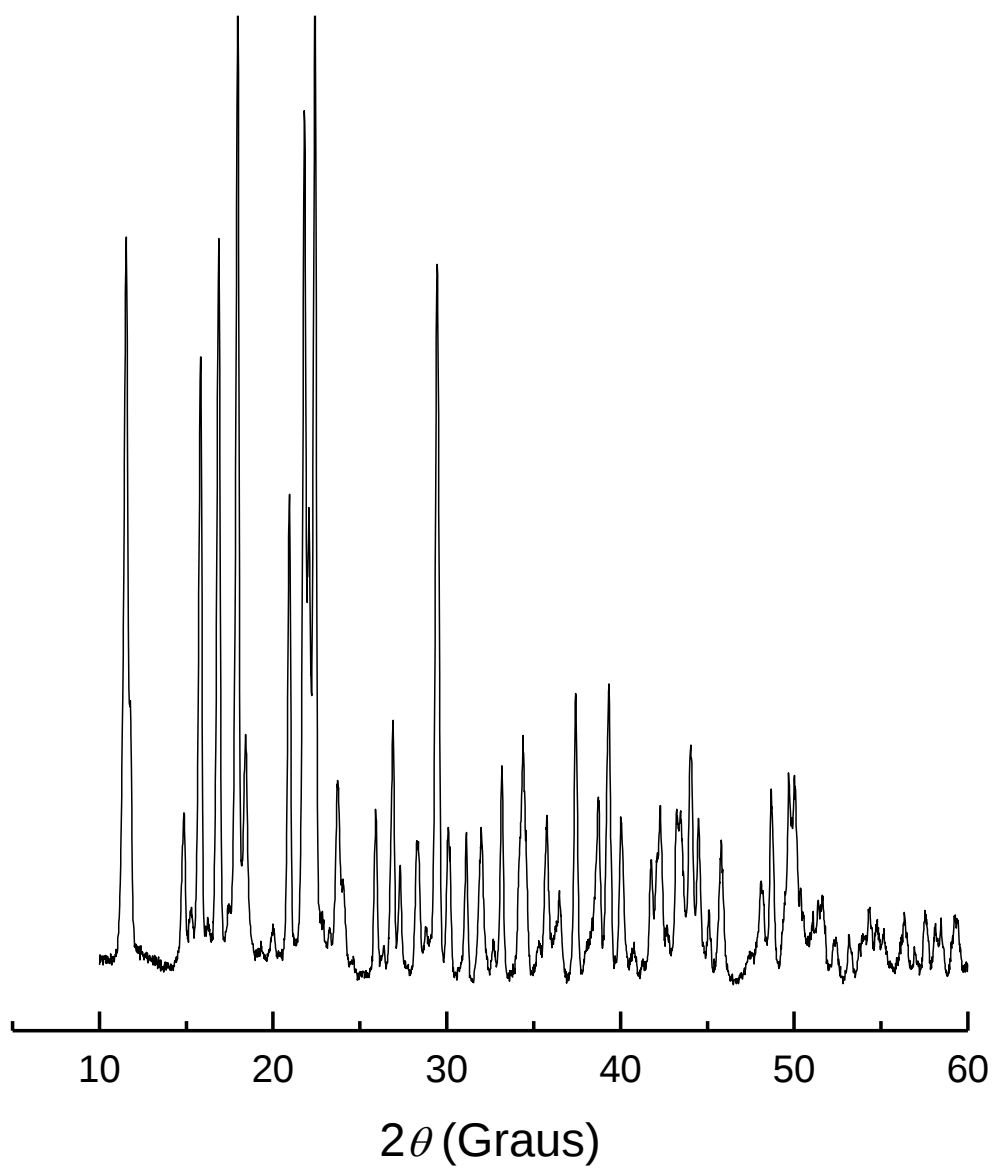
É necessário melhorar os testes de toxicidade, realizando o teste em concentrações maiores e mais de uma concentração para determinação da LD₅₀

Da mesma forma é importante avaliar o potencial citotóxico dos materiais sintetizados frente ao organismo humano, utilizando para isso ensaios como o MTT ou semelhantes para garantir a segurança dos mesmos e ainda verificar possíveis efeitos.

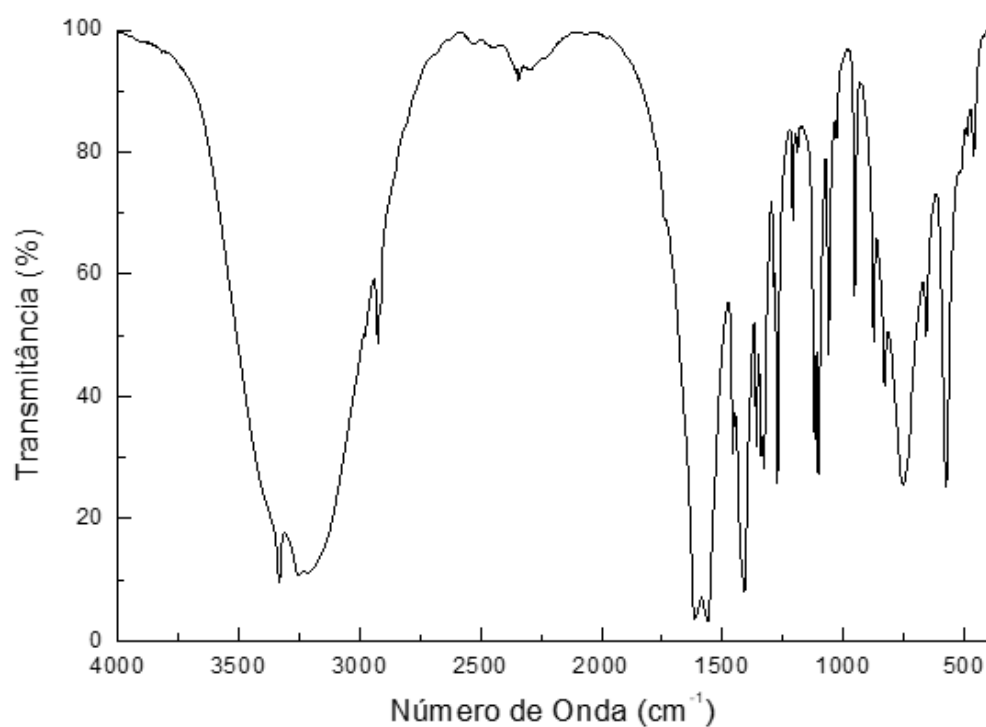
Seria também de grande importância estudar a degradação dos materiais, para avaliar o mecanismo de ação dessa estrutura no corpo humano, além de avaliar possíveis estruturas secundárias que podem ser formadas pela degradação da estrutura.

8. Apêndices

1 – Difratoograma da BioMOF $[\text{Zn}^{2+}(\text{Glutamato})\text{H}_2\text{O}.\text{H}_2\text{O}]_n$



2 - Espectros no infravermelho com transformada de Fourier da BioMOF $[\text{Zn}^{2+}(\text{Glutamato})\text{H}_2\text{O}.\text{H}_2\text{O}]_n$



3.A – Valores de comprimento de ligação para o composto I: $[\text{Co}(\text{HNOR})_2(\text{H}_2\text{O})_2](\text{NO}_3)_2$

Numeração	Átomo 1	Átomo 2	Comprimento (Å)
1	Co1	O3	2,059
2	Co1	O1	2,027
3	Co1	O4	2,158
4	Co1	O3	2,059
5	Co1	O1	2,027
6	Co1	O4	2,158
7	F1	C10	1,359(1)
8	O3	C4	1,267(2)
9	O1	C1	1,261(2)
10	O2	C1	1,263(1)
11	O4	H4A	0,87(2)
12	O4	H4B	0,80(2)
13	N2	C11	1,392(2)

14	N2	C16	1,477(2)
15	N2	C13	1,471(2)
16	N3	H3A	0,910
17	N3	H3B	0,910
18	N3	C15	1,490(2)
19	N3	C14	1,499(2)
20	N1	C6	1,396(1)
21	N1	C3	1,344(2)
22	N1	C7	1,483(2)
23	C5	C4	1,454(2)
24	C5	C6	1,407(2)
25	C5	C9	1,406(2)
26	C4	C2	1,434(2)
27	C6	C12	1,405(2)
28	C12	H12	0,950
29	C12	C11	1,399(2)
30	C2	C3	1,378(2)
31	C2	C1	1,498(2)
32	C3	H3	0,950
33	C11	C10	1,425(2)
34	C9	H9	0,950
35	C9	C10	1,358(2)
36	C16	H16A	0,990
37	C16	H16B	0,990
38	C16	C15	1,510(3)
39	C13	H13A	0,990
40	C13	H13B	0,990
41	C13	C14	1,524(2)
42	C15	H15A	0,990
43	C15	H15B	0,990
44	C14	H14A	0,990
45	C14	H14B	0,990
46	C7	H7A	0,990
47	C7	H7B	0,990
48	C7	C8	1,517(2)

49	C8	H8A	0,980
50	C8	H8B	0,980
51	C8	H8C	0,980
52	F1	C10	1,359(1)
53	O3	C4	1,267(2)
54	O1	C1	1,261(2)
55	O2	C1	1,263(1)
56	O4	H4A	0,87(2)
57	O4	H4B	0,80(2)
58	N2	C11	1,392(2)
59	N2	C16	1,477(2)
60	N2	C13	1,471(2)
61	N3	H3A	0,910
62	N3	H3B	0,910
63	N3	C15	1,490(2)
64	N3	C14	1,499(2)
65	N1	C6	1,396(1)
66	N1	C3	1,344(2)
67	N1	C7	1,483(2)
68	C5	C4	1,454(2)
69	C5	C6	1,407(2)
70	C5	C9	1,406(2)
71	C4	C2	1,434(2)
72	C6	C12	1,405(2)
73	C12	H12	0,950
74	C12	C11	1,399(2)
75	C2	C3	1,378(2)
76	C2	C1	1,498(2)
77	C3	H3	0,950
78	C11	C10	1,425(2)
79	C9	H9	0,950
80	C9	C10	1,358(2)
81	C16	H16A	0,990
82	C16	H16B	0,990
83	C16	C15	1,510(3)

84	C13	H13A	0,990
85	C13	H13B	0,990
86	C13	C14	1,524(2)
87	C15	H15A	0,990
88	C15	H15B	0,990
89	C14	H14A	0,990
90	C14	H14B	0,990
91	C7	H7A	0,990
92	C7	H7B	0,990
93	C7	C8	1,517(2)
94	C8	H8A	0,980
95	C8	H8B	0,980
96	C8	H8C	0,980
97	Co1	O3	2,059
98	Co1	O1	2,027
99	Co1	O4	2,158
100	Co1	O3	2,059
101	Co1	O1	2,027
102	Co1	O4	2,158
103	F1	C10	1,359(1)
104	O3	C4	1,267(2)
105	O1	C1	1,261(2)
106	O2	C1	1,263(1)
107	O4	H4A	0,87(2)
108	O4	H4B	0,80(2)
109	N2	C11	1,392(2)
110	N2	C16	1,477(2)
111	N2	C13	1,471(2)
112	N3	H3A	0,910
113	N3	H3B	0,910
114	N3	C15	1,490(2)
115	N3	C14	1,499(2)
116	N1	C6	1,396(1)
117	N1	C3	1,344(2)
118	N1	C7	1,483(2)

119	C5	C4	1,454(2)
120	C5	C6	1,407(2)
121	C5	C9	1,406(2)
122	C4	C2	1,434(2)
123	C6	C12	1,405(2)
124	C12	H12	0,950
125	C12	C11	1,399(2)
126	C2	C3	1,378(2)
127	C2	C1	1,498(2)
128	C3	H3	0,950
129	C11	C10	1,425(2)
130	C9	H9	0,950
131	C9	C10	1,358(2)
132	C16	H16A	0,990
133	C16	H16B	0,990
134	C16	C15	1,510(3)
135	C13	H13A	0,990
136	C13	H13B	0,990
137	C13	C14	1,524(2)
138	C15	H15A	0,990
139	C15	H15B	0,990
140	C14	H14A	0,990
141	C14	H14B	0,990
142	C7	H7A	0,990
143	C7	H7B	0,990
144	C7	C8	1,517(2)
145	C8	H8A	0,980

3.B – Valores de comprimento de ligação para o composto II:
 $[\text{Zn}(\text{HNOR})_2(\text{H}_2\text{O})_2](\text{NO}_3)_2$

Numeração	Átomo 1	Átomo 2	Comprimento (Å)
1	Zn1	O6	2,057
2	Zn1	O5	2,028

3	Zn1	O3	2,160
4	Zn1	O6	2,057
5	Zn1	O5	2,028
6	Zn1	O3	2,160
7	F1	C14	1,353(4)
8	O6	C18	1,253(5)
9	O5	C15	1,257(4)
10	O4	C15	1,246(5)
11	C18	C11	1,448(5)
12	C18	C5	1,435(5)
13	N3	C16	1,342(5)
14	N3	C12	1,400(5)
15	N3	C7	1,478(6)
16	C16	H16A	0,930
17	C16	C5	1,372(6)
18	N2	C13	1,388(5)
19	N2	C9	1,466(6)
20	N2	C2	1,470(6)
21	C15	C5	1,501(5)
22	C14	C13	1,424(6)
23	C14	C3	1,348(6)
24	C13	C10	1,393(5)
25	C12	C11	1,399(6)
26	C12	C10	1,398(5)
27	C11	C3	1,400(5)
28	O3	H3A	0,821
29	O3	H1	0,8(1)
30	C10	H10A	0,930
31	C9	H9A	0,970
32	C9	H9B	0,970
33	C9	C8	1,514(8)
34	C8	H8A	0,971
35	C8	H8B	0,970
36	C8	N4	1,506(7)
37	C7	H7A	0,969

38	C7	H7B	0,970
39	C7	C4	1,504(7)
40	N4	H4A	0,900
41	N4	H4E	0,900
42	N4	C1	1,473(6)
43	C4	H4B	0,960
44	C4	H4C	0,961
45	C4	H4D	0,960
46	C3	H3B	0,930
47	C2	H2A	0,969
48	C2	H2B	0,970
49	C2	C1	1,502(9)
50	C1	H1A	0,970
51	C1	H1B	0,969
52	F1	C14	1,353(4)
53	O6	C18	1,253(5)
54	O5	C15	1,257(4)
55	O4	C15	1,246(5)
56	C18	C11	1,448(5)
57	C18	C5	1,435(5)
58	N3	C16	1,342(5)
59	N3	C12	1,400(5)
60	N3	C7	1,478(6)
61	C16	H16A	0,930
62	C16	C5	1,372(6)
63	N2	C13	1,388(5)
64	N2	C9	1,466(6)
65	N2	C2	1,470(6)
66	C15	C5	1,501(5)
67	C14	C13	1,424(6)
68	C14	C3	1,348(6)
69	C13	C10	1,393(5)
70	C12	C11	1,399(6)
71	C12	C10	1,398(5)
72	C11	C3	1,400(5)

73	O3	H3A	0,821
74	O3	H1	0,8(1)
75	C10	H10A	0,930
76	C9	H9A	0,970
77	C9	H9B	0,970
78	C9	C8	1,514(8)
79	C8	H8A	0,971
80	C8	H8B	0,970
81	C8	N4	1,506(7)
82	C7	H7A	0,969
83	C7	H7B	0,970
84	C7	C4	1,504(7)
85	N4	H4A	0,900
86	N4	H4E	0,900
87	N4	C1	1,473(6)
88	C4	H4B	0,960
89	C4	H4C	0,961
90	C4	H4D	0,960
91	C3	H3B	0,930
92	C2	H2A	0,969
93	C2	H2B	0,970
94	C2	C1	1,502(9)
95	C1	H1A	0,970
96	C1	H1B	0,969
97	Zn1	O6	2,057
98	Zn1	O5	2,028
99	Zn1	O3	2,160
100	Zn1	O6	2,057
101	Zn1	O5	2,028
102	Zn1	O3	2,160
103	F1	C14	1,353(4)
104	O6	C18	1,253(5)
105	O5	C15	1,257(4)
106	O4	C15	1,246(5)
107	C18	C11	1,448(5)

108	C18	C5	1,435(5)
109	N3	C16	1,342(5)
110	N3	C12	1,400(5)
111	N3	C7	1,478(6)
112	C16	H16A	0,930
113	C16	C5	1,372(6)
114	N2	C13	1,388(5)
115	N2	C9	1,466(6)
116	N2	C2	1,470(6)
117	C15	C5	1,501(5)
118	C14	C13	1,424(6)
119	C14	C3	1,348(6)
120	C13	C10	1,393(5)
121	C12	C11	1,399(6)
122	C12	C10	1,398(5)
123	C11	C3	1,400(5)
124	O3	H3A	0,821
125	O3	H1	0,8(1)
126	C10	H10A	0,930
127	C9	H9A	0,970
128	C9	H9B	0,970
129	C9	C8	1,514(8)
130	C8	H8A	0,971
131	C8	H8B	0,970
132	C8	N4	1,506(7)
133	C7	H7A	0,969
134	C7	H7B	0,970
135	C7	C4	1,504(7)
136	N4	H4A	0,900
137	N4	H4E	0,900
138	N4	C1	1,473(6)
139	C4	H4B	0,960
140	C4	H4C	0,961
141	C4	H4D	0,960
142	C3	H3B	0,930

3.C – Valores de comprimento de ligação para o composto III: $[\text{Co}(\text{NOR})_2]_n$

Numeração	Átomo1	Átomo2	Comprimento (Å)
1	Co01	O003	2,124
2	Co01	O004	2,004
3	Co01	O003	2,124
4	Co01	O004	2,004
5	Co01	N008	2,179
6	Co01	N008	2,179
7	F002	C00J	1,352(3)
8	O003	C00E	1,264(3)
9	O004	C00G	1,248(3)
10	N005	C00A	1,384(3)
11	N005	C00H	1,338(3)
12	N005	C00N	1,468(3)
13	N006	C009	1,377(3)
14	N006	C00F	1,458(3)
15	N006	C00K	1,468(4)
16	O007	C00G	1,239(4)
17	N008	H008	0,980
18	N008	C00L	1,468(4)
19	N008	C00M	1,471(3)
20	N008	Co01	2,179
21	C009	C00B	1,379(4)
22	C009	C00J	1,413(3)
23	C00A	C00B	1,397(3)
24	C00A	C00D	1,390(3)
25	C00B	H00B	0,930
26	C00C	C00E	1,416(4)
27	C00C	C00G	1,500(3)
28	C00C	C00H	1,357(4)
29	C00D	C00E	1,446(3)

30	C00D	C00I	1,395(4)
31	C00F	H00A	0,970
32	C00F	H00C	0,970
33	C00F	C00L	1,519(3)
34	C00H	H00H	0,931
35	C00I	H00I	0,930
36	C00I	C00J	1,344(3)
37	C00K	H00D	0,970
38	C00K	H00E	0,969
39	C00K	C00M	1,508(4)
40	C00L	H00F	0,970
41	C00L	H00G	0,970
42	C00M	H00J	0,970
43	C00M	H00K	0,970
44	C00N	H00L	0,970
45	C00N	H00M	0,970
46	C00N	C00Q	1,505(5)
47	C00Q	H00N	0,960
48	C00Q	H00O	0,961
49	C00Q	H00P	0,960
50	F002	C00J	1,352(3)
51	O003	C00E	1,264(3)
52	O004	C00G	1,248(3)
53	N005	C00A	1,384(3)
54	N005	C00H	1,338(3)
55	N005	C00N	1,468(3)
56	N006	C009	1,377(3)
57	N006	C00F	1,458(3)
58	N006	C00K	1,468(4)
59	O007	C00G	1,239(4)
60	N008	H008	0,980
61	N008	C00L	1,468(4)
62	N008	C00M	1,471(3)
63	N008	Co01	2,179
64	C009	C00B	1,379(4)

65	C009	C00J	1,413(3)
66	C00A	C00B	1,397(3)
67	C00A	C00D	1,390(3)
68	C00B	H00B	0,930
69	C00C	C00E	1,416(4)
70	C00C	C00G	1,500(3)
71	C00C	C00H	1,357(4)
72	C00D	C00E	1,446(3)
73	C00D	C00I	1,395(4)
74	C00F	H00A	0,970
75	C00F	H00C	0,970
76	C00F	C00L	1,519(3)
77	C00H	H00H	0,931
78	C00I	H00I	0,930
79	C00I	C00J	1,344(3)
80	C00K	H00D	0,970
81	C00K	H00E	0,969
82	C00K	C00M	1,508(4)
83	C00L	H00F	0,970
84	C00L	H00G	0,970
85	C00M	H00J	0,970
86	C00M	H00K	0,970
87	C00N	H00L	0,970
88	C00N	H00M	0,970
89	C00N	C00Q	1,505(5)
90	C00Q	H00N	0,960
91	C00Q	H00O	0,961
92	C00Q	H00P	0,960
93	Co01	O003	2,124
94	Co01	O004	2,004
95	Co01	O003	2,124
96	Co01	O004	2,004
97	Co01	N008	2,179
98	Co01	N008	2,179
99	F002	C00J	1,352(3)

100	O003	C00E	1,264(3)
101	O004	C00G	1,248(3)
102	N005	C00A	1,384(3)
103	N005	C00H	1,338(3)
104	N005	C00N	1,468(3)
105	N006	C009	1,377(3)
106	N006	C00F	1,458(3)
107	N006	C00K	1,468(4)
108	O007	C00G	1,239(4)
109	N008	H008	0,980
110	N008	C00L	1,468(4)
111	N008	C00M	1,471(3)
112	N008	Co01	2,179
113	C009	C00B	1,379(4)
114	C009	C00J	1,413(3)
115	C00A	C00B	1,397(3)
116	C00A	C00D	1,390(3)
117	C00B	H00B	0,930
118	C00C	C00E	1,416(4)
119	C00C	C00G	1,500(3)
120	C00C	C00H	1,357(4)
121	C00D	C00E	1,446(3)
122	C00D	C00I	1,395(4)
123	C00F	H00A	0,970
124	C00F	H00C	0,970
125	C00F	C00L	1,519(3)
126	C00H	H00H	0,931
127	C00I	H00I	0,930
128	C00I	C00J	1,344(3)
129	C00K	H00D	0,970
130	C00K	H00E	0,969
131	C00K	C00M	1,508(4)
132	C00L	H00F	0,970
133	C00L	H00G	0,970
134	C00M	H00J	0,970

135	C00M	H00K	0,970
136	C00N	H00L	0,970
137	C00N	H00M	0,970
138	C00N	C00Q	1,505(5)
139	C00Q	H00N	0,960
140	C00Q	H00O	0,961
141	C00Q	H00P	0,960
142	F002	C00J	1,352(3)
143	O003	C00E	1,264(3)
144	O004	C00G	1,248(3)
145	N005	C00A	1,384(3)
146	N005	C00H	1,338(3)
147	N005	C00N	1,468(3)
148	N006	C009	1,377(3)

3.D – Valores de comprimento de ligação para o composto IV: $[\text{Zn}(\text{NOR})_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}]_n$

Numeração	Átomo1	Átomo2	Comprimento (Å)
1	Zn1	O44	2,194(1)
2	Zn1	O43	2,047(1)
3	Zn1	O22	2,104(1)
4	Zn1	O21	2,062(1)
5	Zn1	N15	2,149(1)
6	Zn1	N38	2,149(1)
7	F18	C7	1,363(2)
8	F45	C28	1,358(2)
9	O44	C31	1,269(2)
10	O43	C41	1,259(2)
11	O22	C4	1,260(2)
12	O21	C19	1,265(2)
13	O20	C19	1,260(2)
14	O42	C41	1,264(2)
15	N11	C10	1,396(2)
16	N11	C2	1,346(2)

17	N11	C23	1,476(2)
18	N34	C33	1,344(2)
19	N34	C25	1,393(2)
20	N34	C46	1,481(2)
21	N15	H15	1,000
22	N15	C16	1,486(2)
23	N15	C14	1,485(2)
24	N15	Zn1	2,149(1)
25	N38	H38	1,000
26	N38	C39	1,481(2)
27	N38	C37	1,480(2)
28	N38	Zn1	2,149(1)
29	N12	C8	1,386(2)
30	N12	C13	1,477(2)
31	N12	C17	1,474(2)
32	N35	C27	1,384(2)
33	N35	C36	1,474(2)
34	N35	C40	1,468(2)
35	C9	H9	0,950
36	C9	C10	1,409(2)
37	C9	C8	1,400(2)
38	C10	C5	1,403(2)
39	C19	C3	1,499(2)
40	C27	C26	1,397(2)
41	C27	C28	1,425(2)
42	C2	H2	0,950
43	C2	C3	1,375(2)
44	C8	C7	1,427(2)
45	C30	C25	1,410(2)
46	C30	C29	1,410(2)
47	C30	C31	1,455(2)
48	C3	C4	1,437(2)
49	C6	H6	0,950
50	C6	C7	1,355(2)
51	C6	C5	1,407(2)

52	C33	H33	0,950
53	C33	C32	1,374(2)
54	C26	H26	0,950
55	C26	C25	1,409(2)
56	C41	C32	1,503(2)
57	C4	C5	1,457(2)
58	C32	C31	1,435(2)
59	C29	H29	0,950
60	C29	C28	1,358(2)
61	C39	H39A	0,990
62	C39	H39B	0,990
63	C39	C40	1,528(2)
64	C16	H16A	0,990
65	C16	H16B	0,990
66	C16	C17	1,528(2)
67	C13	H13A	0,990
68	C13	H13B	0,990
69	C13	C14	1,523(2)
70	C14	H14A	0,990
71	C14	H14B	0,990
72	C36	H36A	0,990
73	C36	H36B	0,990
74	C36	C37	1,523(2)
75	C40	H40A	0,990
76	C40	H40B	0,990
77	C17	H17A	0,990
78	C17	H17B	0,990
79	C37	H37A	0,990
80	C37	H37B	0,990
81	C46	H46A	0,990
82	C46	H46B	0,990
83	C46	C47	1,520(3)
84	C23	H23A	0,990
85	C23	H23B	0,990
86	C23	C24	1,511(3)

87	C24	H24A	0,980
88	C24	H24B	0,980
89	C24	H24C	0,980
90	C47	H47A	0,980
91	C47	H47B	0,980
92	C47	H47C	0,980
93	Zn1	O44	2,194(1)
94	Zn1	O43	2,047(1)
95	Zn1	O22	2,104(1)
96	Zn1	O21	2,062(1)
97	N15	H15	1,000
98	N15	C16	1,486(2)
99	N15	C14	1,485(2)
100	N38	H38	1,000
101	N38	C39	1,481(2)
102	N38	C37	1,480(2)
103	O44	C31	1,269(2)
104	O43	C41	1,259(2)
105	O22	C4	1,260(2)
106	O21	C19	1,265(2)
107	F18	C7	1,363(2)
108	C7	C8	1,427(2)
109	C7	C6	1,355(2)
110	F45	C28	1,358(2)
111	C28	C27	1,425(2)
112	C28	C29	1,358(2)
113	C31	C30	1,455(2)
114	C31	C32	1,435(2)
115	C41	O42	1,264(2)
116	C41	C32	1,503(2)
117	C4	C5	1,457(2)
118	C4	C3	1,437(2)
119	C19	O20	1,260(2)
120	C19	C3	1,499(2)
121	N11	C10	1,396(2)

122	N11	C2	1,346(2)
123	N11	C23	1,476(2)
124	C10	C9	1,409(2)
125	C10	C5	1,403(2)
126	C2	C3	1,375(2)
127	C2	H2	0,950
128	C23	H23A	0,990
129	C23	H23B	0,990
130	C23	C24	1,511(3)
131	N34	C33	1,344(2)
132	N34	C25	1,393(2)
133	N34	C46	1,481(2)
134	C33	H33	0,950
135	C33	C32	1,374(2)
136	C25	C26	1,409(2)
137	C25	C30	1,410(2)
138	C46	H46A	0,990
139	C46	H46B	0,990
140	C46	C47	1,520(3)
141	N15	H15	1,000
142	N15	C16	1,486(2)
143	N15	C14	1,485(2)
144	N15	Zn1	2,149(1)
145	C16	C17	1,528(2)
146	C16	H16A	0,990
147	C16	H16B	0,990
148	C14	C13	1,523(2)

3.E – Valores de comprimento de ligação para o composto V: $[\text{Co}(\text{CIPRO})_2]_n \cdot 2\text{H}_2\text{O}$

Numeração	Átomo1	Átomo2	Comprimento(Å)
1	Co1	O1	2,074
2	Co1	O2	2,062
3	Co1	O1	2,074
4	Co1	O2	2,062

5	Co1	N2	2,248
6	Co1	N2	2,248
7	N1	C3	1,343(4)
8	N1	C4	1,457(4)
9	N1	C7	1,389(4)
10	N2	C15	1,464(4)
11	N2	C16	1,465(4)
12	N2	Co1	2,248
13	N3	C11	1,391(3)
14	N3	C14	1,462(5)
15	N3	C17	1,474(4)
16	O1	C9	1,263(3)
17	O2	C1	1,266(3)
18	O3	C1	1,235(4)
19	C1	C2	1,510(4)
20	C2	C3	1,373(4)
21	C2	C9	1,436(4)
22	C3	H3	0,930
23	C4	H4	0,979
24	C4	C5	1,483(5)
25	C4	C6	1,492(4)
26	C5	H5	0,930
27	C5	C6	1,485(6)
28	C6	H6	0,930
29	C7	C8	1,398(4)
30	C7	C10	1,403(4)
31	C8	C9	1,454(4)
32	C8	C13	1,401(4)
33	C10	H10	0,930
34	C10	C11	1,389(4)
35	C11	C12	1,418(4)
36	C12	C13	1,352(4)
37	C12	F1	1,361(4)
38	C13	H13	0,930
39	C14	H14A	0,970

40	C14	H14B	0,970
41	C14	C15	1,513(5)
42	C15	H15A	0,970
43	C15	H15B	0,970
44	C16	H16A	0,970
45	C16	H16B	0,970
46	C16	C17	1,524(4)
47	C17	H17A	0,970
48	C17	H17B	0,970
49	N1	C3	1,343(4)
50	N1	C4	1,457(4)
51	N1	C7	1,389(4)
52	N2	C15	1,464(4)
53	N2	C16	1,465(4)
54	N2	Co1	2,248
55	N3	C11	1,391(3)
56	N3	C14	1,462(5)
57	N3	C17	1,474(4)
58	O1	C9	1,263(3)
59	O2	C1	1,266(3)
60	O3	C1	1,235(4)
61	C1	C2	1,510(4)
62	C2	C3	1,373(4)
63	C2	C9	1,436(4)
64	C3	H3	0,930
65	C4	H4	0,979
66	C4	C5	1,483(5)
67	C4	C6	1,492(4)
68	C5	H5	0,930
69	C5	C6	1,485(6)
70	C6	H6	0,930
71	C7	C8	1,398(4)
72	C7	C10	1,403(4)
73	C8	C9	1,454(4)
74	C8	C13	1,401(4)

75	C10	H10	0,930
76	C10	C11	1,389(4)
77	C11	C12	1,418(4)
78	C12	C13	1,352(4)
79	C12	F1	1,361(4)
80	C13	H13	0,930
81	C14	H14A	0,970
82	C14	H14B	0,970
83	C14	C15	1,513(5)
84	C15	H15A	0,970
85	C15	H15B	0,970
86	C16	H16A	0,970
87	C16	H16B	0,970
88	C16	C17	1,524(4)
89	C17	H17A	0,970
90	C17	H17B	0,970
91	Co1	O1	2,074
92	Co1	O2	2,062
93	Co1	O1	2,074
94	Co1	O2	2,062
95	Co1	N2	2,248
96	Co1	N2	2,248
97	N1	C3	1,343(4)
98	N1	C4	1,457(4)
99	N1	C7	1,389(4)
100	N2	C15	1,464(4)
101	N2	C16	1,465(4)
102	N3	C11	1,391(3)
103	N3	C14	1,462(5)
104	N3	C17	1,474(4)
105	O1	C9	1,263(3)
106	O2	C1	1,266(3)
107	O3	C1	1,235(4)
108	C1	C2	1,510(4)
109	C2	C3	1,373(4)

110	C2	C9	1,436(4)
111	C3	H3	0,930
112	C4	H4	0,979
113	C4	C5	1,483(5)
114	C4	C6	1,492(4)
115	C5	H5	0,930
116	C5	C6	1,485(6)
117	C6	H6	0,930
118	C7	C8	1,398(4)
119	C7	C10	1,403(4)
120	C8	C9	1,454(4)
121	C8	C13	1,401(4)
122	C10	H10	0,930
123	C10	C11	1,389(4)
124	C11	C12	1,418(4)
125	C12	C13	1,352(4)
126	C12	F1	1,361(4)
127	C13	H13	0,930
128	C14	H14A	0,970
129	C14	H14B	0,970
130	C14	C15	1,513(5)
131	C15	H15A	0,970
132	C15	H15B	0,970
133	C16	H16A	0,970
134	C16	H16B	0,970
135	C16	C17	1,524(4)
136	C17	H17A	0,970
137	C17	H17B	0,970
138	N1	C3	1,343(4)
139	N1	C4	1,457(4)
140	N1	C7	1,389(4)
141	N2	C15	1,464(4)
142	N2	C16	1,465(4)
143	N2	Co1	2,248

3.F – Valores de comprimento de ligação para o composto V: $[\text{Zn}(\text{CIPRO})_2 \cdot 2,5\text{H}_2\text{O}]_n$

Numeração	Átomo1	Átomo2	Comprimento (Å)
1	Zn1	O2	2,078
2	Zn1	O3	2,087
3	Zn1	O2	2,078
4	Zn1	O3	2,087
5	Zn1	N1	2,245
6	Zn1	N1	2,245
7	F1	C6	1,360(3)
8	O1	C1	1,243(4)
9	O2	C1	1,267(3)
10	O3	C3	1,265(3)
11	N1	C15	1,470(4)
12	N1	C16	1,462(4)
13	N1	H1A	0,82(3)
14	N1	Zn1	2,245
15	N2	C7	1,395(3)
16	N2	C14	1,475(4)
17	N2	C17	1,456(4)
18	N3	C9	1,387(4)
19	N3	C10	1,346(3)
20	N3	C11	1,460(4)
21	C1	C2	1,510(4)
22	C2	C3	1,431(4)
23	C2	C10	1,374(4)
24	C3	C4	1,455(3)
25	C4	C5	1,398(4)
26	C4	C9	1,409(4)
27	C5	H5A	0,930
28	C5	C6	1,353(4)
29	C6	C7	1,422(4)
30	C7	C8	1,387(4)

31	C8	H8A	0,930
32	C8	C9	1,403(4)
33	C10	H10A	0,930
34	C11	H11A	0,980
35	C11	C12	1,490(4)
36	C11	C13	1,476(5)
37	C12	H12A	0,970
38	C12	H12B	0,969
39	C12	C13	1,497(6)
40	C13	H13A	0,970
41	C13	H13B	0,970
42	C14	H14A	0,970
43	C14	H14B	0,971
44	C14	C15	1,525(4)
45	C15	H15A	0,970
46	C15	H15B	0,971
47	C16	H16A	0,970
48	C16	H16B	0,970
49	C16	C17	1,517(5)
50	C17	H17A	0,970
51	C17	H17B	0,970
52	F1	C6	1,360(3)
53	O1	C1	1,243(4)
54	O2	C1	1,267(3)
55	O3	C3	1,265(3)
56	N1	C15	1,470(4)
57	N1	C16	1,462(4)
58	N1	H1A	0,82(3)
59	N1	Zn1	2,245
60	N2	C7	1,395(3)
61	N2	C14	1,475(4)
62	N2	C17	1,456(4)
63	N3	C9	1,387(4)
64	N3	C10	1,346(3)
65	N3	C11	1,460(4)

66	C1	C2	1,510(4)
67	C2	C3	1,431(4)
68	C2	C10	1,374(4)
69	C3	C4	1,455(3)
70	C4	C5	1,398(4)
71	C4	C9	1,409(4)
72	C5	H5A	0,930
73	C5	C6	1,353(4)
74	C6	C7	1,422(4)
75	C7	C8	1,387(4)
76	C8	H8A	0,930
77	C8	C9	1,403(4)
78	C10	H10A	0,930
79	C11	H11A	0,980
80	C11	C12	1,490(4)
81	C11	C13	1,476(5)
82	C12	H12A	0,970
83	C12	H12B	0,969
84	C12	C13	1,497(6)
85	C13	H13A	0,970
86	C13	H13B	0,970
87	C14	H14A	0,970
88	C14	H14B	0,971
89	C14	C15	1,525(4)
90	C15	H15A	0,970
91	C15	H15B	0,971
92	C16	H16A	0,970
93	C16	H16B	0,970
94	C16	C17	1,517(5)
95	C17	H17A	0,970
96	C17	H17B	0,970

4.A – Ângulos de ligação para o composto I: $[\text{Co}(\text{HNOR})_2(\text{H}_2\text{O})_2](\text{NO}_3)_2$

Numeração	Átomo 1	Átomo 2	Átomo 3	Ângulo (°)
-----------	---------	---------	---------	------------

1	O3	Co1	O1	88,60
2	O3	Co1	O4	93,06
3	O3	Co1	O3	180,00
4	O3	Co1	O1	91,40
5	O3	Co1	O4	86,94
6	O1	Co1	O4	88,91
7	O1	Co1	O3	91,40
8	O1	Co1	O1	180,00
9	O1	Co1	O4	91,09
10	O4	Co1	O3	86,94
11	O4	Co1	O1	91,09
12	O4	Co1	O4	180,00
13	O3	Co1	O1	88,60
14	O3	Co1	O4	93,06
15	O1	Co1	O4	88,91
16	Co1	O3	C4	126,0
17	Co1	O1	C1	127,9
18	Co1	O4	H4A	117
19	Co1	O4	H4B	126
20	H4A	O4	H4B	109(2)
21	C11	N2	C16	120,3(1)
22	C11	N2	C13	118,4(1)
23	C16	N2	C13	107,5(1)
24	H3A	N3	H3B	107,7
25	H3A	N3	C15	108,9
26	H3A	N3	C14	108,9
27	H3B	N3	C15	108,9
28	H3B	N3	C14	108,9
29	C15	N3	C14	113,5(1)
30	C6	N1	C3	119,7(1)
31	C6	N1	C7	122,0(1)
32	C3	N1	C7	118,2(1)
33	C4	C5	C6	122,7(1)
34	C4	C5	C9	120,0(1)
35	C6	C5	C9	117,3(1)

36	O3	C4	C5	118,9(1)
37	O3	C4	C2	125,9(1)
38	C5	C4	C2	115,3(1)
39	N1	C6	C5	118,1(1)
40	N1	C6	C12	121,1(1)
41	C5	C6	C12	120,9(1)
42	C6	C12	H12	119,0
43	C6	C12	C11	122,0(1)
44	H12	C12	C11	119,0
45	C4	C2	C3	119,0(1)
46	C4	C2	C1	124,7(1)
47	C3	C2	C1	116,2(1)
48	N1	C3	C2	125,1(1)
49	N1	C3	H3	117,4
50	C2	C3	H3	117,4
51	N2	C11	C12	122,6(1)
52	N2	C11	C10	122,1(1)
53	C12	C11	C10	115,2(1)
54	C5	C9	H9	119,5
55	C5	C9	C10	121,0(1)
56	H9	C9	C10	119,5
57	N2	C16	H16A	109,7
58	N2	C16	H16B	109,7
59	N2	C16	C15	109,9(1)
60	H16A	C16	H16B	108,2
61	H16A	C16	C15	109,7
62	H16B	C16	C15	109,7
63	O1	C1	O2	122,6(1)
64	O1	C1	C2	120,3(1)
65	O2	C1	C2	117,1(1)
66	N2	C13	H13A	109,4
67	N2	C13	H13B	109,3
68	N2	C13	C14	111,4(1)
69	H13A	C13	H13B	108,0
70	H13A	C13	C14	109,3

71	H13B	C13	C14	109,3
72	F1	C10	C11	119,7(1)
73	F1	C10	C9	116,8(1)
74	C11	C10	C9	123,5(1)
75	N3	C15	C16	110,2(1)
76	N3	C15	H15A	109,6
77	N3	C15	H15B	109,6
78	C16	C15	H15A	109,6
79	C16	C15	H15B	109,6
80	H15A	C15	H15B	108,1
81	N3	C14	C13	110,4(1)
82	N3	C14	H14A	109,6
83	N3	C14	H14B	109,6
84	C13	C14	H14A	109,6
85	C13	C14	H14B	109,6
86	H14A	C14	H14B	108,1
87	N1	C7	H7A	109,3
88	N1	C7	H7B	109,3
89	N1	C7	C8	111,8(1)
90	H7A	C7	H7B	107,9
91	H7A	C7	C8	109,3
92	H7B	C7	C8	109,3
93	C7	C8	H8A	109,5
94	C7	C8	H8B	109,5
95	C7	C8	H8C	109,5
96	H8A	C8	H8B	109,5
97	H8A	C8	H8C	109,5
98	H8B	C8	H8C	109,5
99	Co1	O3	C4	126,0
100	Co1	O1	C1	127,9
101	Co1	O4	H4A	117
102	Co1	O4	H4B	126
103	H4A	O4	H4B	109(2)
104	C11	N2	C16	120,3(1)
105	C11	N2	C13	118,4(1)

106	C16	N2	C13	107,5(1)
107	H3A	N3	H3B	107,7
108	H3A	N3	C15	108,9
109	H3A	N3	C14	108,9
110	H3B	N3	C15	108,9
111	H3B	N3	C14	108,9
112	C15	N3	C14	113,5(1)
113	C6	N1	C3	119,7(1)
114	C6	N1	C7	122,0(1)
115	C3	N1	C7	118,2(1)
116	C4	C5	C6	122,7(1)
117	C4	C5	C9	120,0(1)
118	C6	C5	C9	117,3(1)
119	O3	C4	C5	118,9(1)
120	O3	C4	C2	125,9(1)
121	C5	C4	C2	115,3(1)
122	N1	C6	C5	118,1(1)
123	N1	C6	C12	121,1(1)
124	C5	C6	C12	120,9(1)
125	C6	C12	H12	119,0
126	C6	C12	C11	122,0(1)
127	H12	C12	C11	119,0
128	C4	C2	C3	119,0(1)
129	C4	C2	C1	124,7(1)
130	C3	C2	C1	116,2(1)
131	N1	C3	C2	125,1(1)
132	N1	C3	H3	117,4
133	C2	C3	H3	117,4
134	N2	C11	C12	122,6(1)
135	N2	C11	C10	122,1(1)
136	C12	C11	C10	115,2(1)
137	C5	C9	H9	119,5
138	C5	C9	C10	121,0(1)
139	H9	C9	C10	119,5
140	N2	C16	H16A	109,7

141	N2	C16	H16B	109,7
142	N2	C16	C15	109,9(1)
143	H16A	C16	H16B	108,2

4.B – Ângulos de ligação para o composto II: $[\text{Zn}(\text{HNOR})_2(\text{H}_2\text{O})_2](\text{NO}_3)_2$

Numeração	Átomo1	Átomo 2	Átomo 3	Ângulo (°)
1	O6	Zn1	O5	88,6
2	O6	Zn1	O3	91,7
3	O6	Zn1	O6	180,0
4	O6	Zn1	O5	91,4
5	O6	Zn1	O3	88,3
6	O5	Zn1	O3	88,0
7	O5	Zn1	O6	91,4
8	O5	Zn1	O5	180,0
9	O5	Zn1	O3	92,0
10	O3	Zn1	O6	88,3
11	O3	Zn1	O5	92,0
12	O3	Zn1	O3	180,0
13	O6	Zn1	O5	88,6
14	O6	Zn1	O3	91,7
15	O5	Zn1	O3	88,0
16	Zn1	O6	C18	126,0
17	Zn1	O5	C15	126,6
18	O6	C18	C11	119,5(4)
19	O6	C18	C5	125,8(4)
20	C11	C18	C5	114,7(4)
21	C16	N3	C12	119,4(4)
22	C16	N3	C7	118,5(4)
23	C12	N3	C7	122,0(4)
24	N3	C16	H16A	117,5
25	N3	C16	C5	125,0(4)
26	H16A	C16	C5	117,5
27	C13	N2	C9	118,2(4)
28	C13	N2	C2	120,2(4)

29	C9	N2	C2	107,7(4)
30	O5	C15	O4	122,7(4)
31	O5	C15	C5	119,9(4)
32	O4	C15	C5	117,3(4)
33	F1	C14	C13	119,2(4)
34	F1	C14	C3	117,5(4)
35	C13	C14	C3	123,2(4)
36	N2	C13	C14	121,7(4)
37	N2	C13	C10	123,2(4)
38	C14	C13	C10	115,0(4)
39	N3	C12	C11	118,2(4)
40	N3	C12	C10	120,7(4)
41	C11	C12	C10	121,2(4)
42	C18	C11	C12	123,2(4)
43	C18	C11	C3	120,0(4)
44	C12	C11	C3	116,8(4)
45	Zn1	O3	H3A	109,5
46	Zn1	O3	H1	108
47	H3A	O3	H1	142
48	C13	C10	C12	122,1(4)
49	C13	C10	H10A	118,9
50	C12	C10	H10A	119,0
51	N2	C9	H9A	109,3
52	N2	C9	H9B	109,3
53	N2	C9	C8	111,7(4)
54	H9A	C9	H9B	107,9
55	H9A	C9	C8	109,2
56	H9B	C9	C8	109,3
57	C9	C8	H8A	109,5
58	C9	C8	H8B	109,6
59	C9	C8	N4	110,6(4)
60	H8A	C8	H8B	108,1
61	H8A	C8	N4	109,4
62	H8B	C8	N4	109,5
63	N3	C7	H7A	109,2

64	N3	C7	H7B	109,1
65	N3	C7	C4	112,3(4)
66	H7A	C7	H7B	107,8
67	H7A	C7	C4	109,2
68	H7B	C7	C4	109,1
69	C8	N4	H4A	108,9
70	C8	N4	H4E	108,9
71	C8	N4	C1	113,4(4)
72	H4A	N4	H4E	107,8
73	H4A	N4	C1	108,8
74	H4E	N4	C1	108,9
75	C18	C5	C16	119,5(4)
76	C18	C5	C15	124,5(4)
77	C16	C5	C15	115,9(4)
78	C7	C4	H4B	109,5
79	C7	C4	H4C	109,5
80	C7	C4	H4D	109,5
81	H4B	C4	H4C	109,5
82	H4B	C4	H4D	109,5
83	H4C	C4	H4D	109,4
84	C14	C3	C11	121,6(4)
85	C14	C3	H3B	119,2
86	C11	C3	H3B	119,2
87	N2	C2	H2A	109,5
88	N2	C2	H2B	109,5
89	N2	C2	C1	110,7(4)
90	H2A	C2	H2B	108,1
91	H2A	C2	C1	109,5
92	H2B	C2	C1	109,5
93	N4	C1	C2	110,5(4)
94	N4	C1	H1A	109,5
95	N4	C1	H1B	109,6
96	C2	C1	H1A	109,6
97	C2	C1	H1B	109,6
98	H1A	C1	H1B	108,1

99	Zn1	O6	C18	126,0
100	Zn1	O5	C15	126,6
101	O6	C18	C11	119,5(4)
102	O6	C18	C5	125,8(4)
103	C11	C18	C5	114,7(4)
104	C16	N3	C12	119,4(4)
105	C16	N3	C7	118,5(4)
106	C12	N3	C7	122,0(4)
107	N3	C16	H16A	117,5
108	N3	C16	C5	125,0(4)
109	H16A	C16	C5	117,5
110	C13	N2	C9	118,2(4)
111	C13	N2	C2	120,2(4)
112	C9	N2	C2	107,7(4)
113	O5	C15	O4	122,7(4)
114	O5	C15	C5	119,9(4)
115	O4	C15	C5	117,3(4)
116	F1	C14	C13	119,2(4)
117	F1	C14	C3	117,5(4)
118	C13	C14	C3	123,2(4)
119	N2	C13	C14	121,7(4)
120	N2	C13	C10	123,2(4)
121	C14	C13	C10	115,0(4)
122	N3	C12	C11	118,2(4)
123	N3	C12	C10	120,7(4)
124	C11	C12	C10	121,2(4)
125	C18	C11	C12	123,2(4)
126	C18	C11	C3	120,0(4)
127	C12	C11	C3	116,8(4)
128	Zn1	O3	H3A	109,5
129	Zn1	O3	H1	108
130	H3A	O3	H1	142
131	C13	C10	C12	122,1(4)
132	C13	C10	H10A	118,9
133	C12	C10	H10A	119,0

134	N2	C9	H9A	109,3
135	N2	C9	H9B	109,3
136	N2	C9	C8	111,7(4)
137	H9A	C9	H9B	107,9
138	H9A	C9	C8	109,2
139	H9B	C9	C8	109,3
140	C9	C8	H8A	109,5
141	C9	C8	H8B	109,6
142	C9	C8	N4	110,6(4)
143	H8A	C8	H8B	108,1

4.C – Ângulos de ligação para o composto III: $[\text{Co}(\text{NOR})_2]_n$

Numeração	Átomo1	Átomo 2	Átomo 3	Ângulo (°)
1	O003	Co01	O004	85,18
2	O003	Co01	O003	83,41
3	O003	Co01	O004	92,23
4	O003	Co01	N008	88,73
5	O003	Co01	N008	167,86
6	O004	Co01	O003	92,23
7	O004	Co01	O004	176,54
8	O004	Co01	N008	96,32
9	O004	Co01	N008	85,90
10	O003	Co01	O004	85,18
11	O003	Co01	N008	167,86
12	O003	Co01	N008	88,73
13	O004	Co01	N008	85,90
14	O004	Co01	N008	96,32
15	N008	Co01	N008	100,44
16	Co01	O003	C00E	122,1
17	Co01	O004	C00G	132,5
18	C00A	N005	C00H	119,6(2)
19	C00A	N005	C00N	121,5(2)
20	C00H	N005	C00N	118,4(2)
21	C009	N006	C00F	119,6(2)

22	C009	N006	C00K	119,3(2)
23	C00F	N006	C00K	109,5(2)
24	H008	N008	C00L	103,9
25	H008	N008	C00M	103,9
26	H008	N008	Co01	103,9
27	C00L	N008	C00M	109,6(2)
28	C00L	N008	Co01	116,1
29	C00M	N008	Co01	117,5
30	N006	C009	C00B	123,6(2)
31	N006	C009	C00J	121,2(2)
32	C00B	C009	C00J	115,0(2)
33	N005	C00A	C00B	120,9(2)
34	N005	C00A	C00D	117,9(2)
35	C00B	C00A	C00D	121,2(2)
36	C009	C00B	C00A	121,8(2)
37	C009	C00B	H00B	119,1
38	C00A	C00B	H00B	119,1
39	C00E	C00C	C00G	124,5(2)
40	C00E	C00C	C00H	118,6(2)
41	C00G	C00C	C00H	116,9(2)
42	C00A	C00D	C00E	122,5(2)
43	C00A	C00D	C00I	117,3(2)
44	C00E	C00D	C00I	120,2(2)
45	O003	C00E	C00C	124,9(2)
46	O003	C00E	C00D	119,3(2)
47	C00C	C00E	C00D	115,8(2)
48	N006	C00F	H00A	109,1
49	N006	C00F	H00C	109,1
50	N006	C00F	C00L	112,6(2)
51	H00A	C00F	H00C	107,9
52	H00A	C00F	C00L	109,1
53	H00C	C00F	C00L	109,1
54	O004	C00G	O007	122,6(3)
55	O004	C00G	C00C	119,5(2)
56	O007	C00G	C00C	117,9(2)

57	N005	C00H	C00C	125,4(2)
58	N005	C00H	H00H	117,3
59	C00C	C00H	H00H	117,3
60	C00D	C00I	H00I	119,8
61	C00D	C00I	C00J	120,5(2)
62	H00I	C00I	C00J	119,7
63	F002	C00J	C009	117,7(2)
64	F002	C00J	C00I	118,1(2)
65	C009	C00J	C00I	124,1(2)
66	N006	C00K	H00D	109,6
67	N006	C00K	H00E	109,6
68	N006	C00K	C00M	110,0(2)
69	H00D	C00K	H00E	108,2
70	H00D	C00K	C00M	109,7
71	H00E	C00K	C00M	109,7
72	N008	C00L	C00F	112,6(2)
73	N008	C00L	H00F	109,1
74	N008	C00L	H00G	109,1
75	C00F	C00L	H00F	109,1
76	C00F	C00L	H00G	109,1
77	H00F	C00L	H00G	107,8
78	N008	C00M	C00K	113,3(2)
79	N008	C00M	H00J	108,9
80	N008	C00M	H00K	108,9
81	C00K	C00M	H00J	108,9
82	C00K	C00M	H00K	108,9
83	H00J	C00M	H00K	107,7
84	N005	C00N	H00L	109,4
85	N005	C00N	H00M	109,4
86	N005	C00N	C00Q	111,2(2)
87	H00L	C00N	H00M	108,0
88	H00L	C00N	C00Q	109,4
89	H00M	C00N	C00Q	109,4
90	C00N	C00Q	H00N	109,5
91	C00N	C00Q	H00O	109,4

92	C00N	C00Q	H00P	109,5
93	H00N	C00Q	H00O	109,4
94	H00N	C00Q	H00P	109,5
95	H00O	C00Q	H00P	109,4
96	Co01	O003	C00E	122,1
97	Co01	O004	C00G	132,5
98	C00A	N005	C00H	119,6(2)
99	C00A	N005	C00N	121,5(2)
100	C00H	N005	C00N	118,4(2)
101	C009	N006	C00F	119,6(2)
102	C009	N006	C00K	119,3(2)
103	C00F	N006	C00K	109,5(2)
104	H008	N008	C00L	103,9
105	H008	N008	C00M	103,9
106	H008	N008	Co01	103,9
107	C00L	N008	C00M	109,6(2)
108	C00L	N008	Co01	116,1
109	C00M	N008	Co01	117,5
110	N006	C009	C00B	123,6(2)
111	N006	C009	C00J	121,2(2)
112	C00B	C009	C00J	115,0(2)
113	N005	C00A	C00B	120,9(2)
114	N005	C00A	C00D	117,9(2)
115	C00B	C00A	C00D	121,2(2)
116	C009	C00B	C00A	121,8(2)
117	C009	C00B	H00B	119,1
118	C00A	C00B	H00B	119,1
119	C00E	C00C	C00G	124,5(2)

4.D – Ângulos de ligação para o composto IV: $[\text{Zn}(\text{NOR})_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}]$

Numeração	Átomo1	Átomo 2	Átomo 3	Ângulo (°)
1	O44	Zn1	O43	82,44(5)
2	O44	Zn1	O22	81,57(5)

3	O44	Zn1	O21	89,17(5)
4	O44	Zn1	N15	91,48(5)
5	O44	Zn1	N38	162,80(5)
6	O43	Zn1	O22	94,13(5)
7	O43	Zn1	O21	171,60(5)
8	O43	Zn1	N15	95,20(5)
9	O43	Zn1	N38	87,07(5)
10	O22	Zn1	O21	84,94(5)
11	O22	Zn1	N15	167,53(5)
12	O22	Zn1	N38	85,64(5)
13	O21	Zn1	N15	84,62(5)
14	O21	Zn1	N38	101,16(5)
15	N15	Zn1	N38	103,07(6)
16	Zn1	O44	C31	119,7(1)
17	Zn1	O43	C41	131,4(1)
18	Zn1	O22	C4	127,0(1)
19	Zn1	O21	C19	134,5(1)
20	C10	N11	C2	119,7(1)
21	C10	N11	C23	122,2(1)
22	C2	N11	C23	118,1(1)
23	C33	N34	C25	119,9(1)
24	C33	N34	C46	118,1(1)
25	C25	N34	C46	121,5(1)
26	H15	N15	C16	104,5
27	H15	N15	C14	104,5
28	H15	N15	Zn1	104,5
29	C16	N15	C14	110,4(1)
30	C16	N15	Zn1	116,3(1)
31	C14	N15	Zn1	115,1(1)
32	H38	N38	C39	104,0
33	H38	N38	C37	104,0
34	H38	N38	Zn1	104,0
35	C39	N38	C37	110,7(1)
36	C39	N38	Zn1	115,2(1)
37	C37	N38	Zn1	117,1(1)

38	C8	N12	C13	118,8(1)
39	C8	N12	C17	119,0(1)
40	C13	N12	C17	109,2(1)
41	C27	N35	C36	119,4(1)
42	C27	N35	C40	119,8(1)
43	C36	N35	C40	110,0(1)
44	H9	C9	C10	119,4
45	H9	C9	C8	119,4
46	C10	C9	C8	121,2(1)
47	N11	C10	C9	120,8(1)
48	N11	C10	C5	118,2(1)
49	C9	C10	C5	121,0(1)
50	O21	C19	O20	122,6(1)
51	O21	C19	C3	119,2(1)
52	O20	C19	C3	118,2(1)
53	N35	C27	C26	123,6(1)
54	N35	C27	C28	120,5(1)
55	C26	C27	C28	115,8(1)
56	N11	C2	H2	117,4
57	N11	C2	C3	125,3(1)
58	H2	C2	C3	117,3
59	N12	C8	C9	123,4(1)
60	N12	C8	C7	120,8(1)
61	C9	C8	C7	115,6(1)
62	C25	C30	C29	117,6(1)
63	C25	C30	C31	122,4(1)
64	C29	C30	C31	120,0(1)
65	C19	C3	C2	117,0(1)
66	C19	C3	C4	124,4(1)
67	C2	C3	C4	118,6(1)
68	H6	C6	C7	120,0
69	H6	C6	C5	120,0
70	C7	C6	C5	120,0(1)
71	N34	C33	H33	117,4
72	N34	C33	C32	125,2(1)

73	H33	C33	C32	117,4
74	C27	C26	H26	119,3
75	C27	C26	C25	121,4(1)
76	H26	C26	C25	119,3
77	O43	C41	O42	122,8(1)
78	O43	C41	C32	119,4(1)
79	O42	C41	C32	117,8(1)
80	O22	C4	C3	125,7(1)
81	O22	C4	C5	118,8(1)
82	C3	C4	C5	115,5(1)
83	N34	C25	C30	118,0(1)
84	N34	C25	C26	120,9(1)
85	C30	C25	C26	121,0(1)
86	C33	C32	C41	117,0(1)
87	C33	C32	C31	118,7(1)
88	C41	C32	C31	124,3(1)
89	C30	C29	H29	119,7
90	C30	C29	C28	120,5(2)
91	H29	C29	C28	119,7
92	F18	C7	C8	118,3(1)
93	F18	C7	C6	117,5(1)
94	C8	C7	C6	124,0(1)
95	F45	C28	C27	118,3(1)
96	F45	C28	C29	118,0(1)
97	C27	C28	C29	123,7(2)
98	O44	C31	C30	119,9(1)
99	O44	C31	C32	124,6(1)
100	C30	C31	C32	115,5(1)
101	C10	C5	C6	118,1(1)
102	C10	C5	C4	122,5(1)
103	C6	C5	C4	119,3(1)
104	N38	C39	H39A	109,1
105	N38	C39	H39B	109,1
106	N38	C39	C40	112,3(1)
107	H39A	C39	H39B	107,9

108	H39A	C39	C40	109,2
109	H39B	C39	C40	109,1
110	N15	C16	H16A	109,2
111	N15	C16	H16B	109,2
112	N15	C16	C17	112,1(1)
113	H16A	C16	H16B	107,9
114	H16A	C16	C17	109,2
115	H16B	C16	C17	109,2
116	N12	C13	H13A	109,6
117	N12	C13	H13B	109,6
118	N12	C13	C14	110,1(1)
119	H13A	C13	H13B	108,1

4.E – Ângulos de ligação para o composto V: $[\text{Co}(\text{CIPRO})_2]_n \cdot 2\text{H}_2\text{O}$

Numeração	Átomo1	Átomo2	Átomo3	Ângulo (°)
1	O1	Co1	O2	86,85
2	O1	Co1	O1	180,00
3	O1	Co1	O2	93,15
4	O1	Co1	N2	86,25
5	O1	Co1	N2	93,75
6	O2	Co1	O1	93,15
7	O2	Co1	O2	180,00
8	O2	Co1	N2	91,50
9	O2	Co1	N2	88,50
10	O1	Co1	O2	86,85
11	O1	Co1	N2	93,75
12	O1	Co1	N2	86,25
13	O2	Co1	N2	88,50
14	O2	Co1	N2	91,50
15	N2	Co1	N2	180,00
16	C3	N1	C4	120,8(2)
17	C3	N1	C7	119,4(2)
18	C4	N1	C7	119,6(2)
19	C15	N2	C16	108,3(2)

20	C15	N2	Co1	110,5
21	C16	N2	Co1	119,3
22	C11	N3	C14	116,4(2)
23	C11	N3	C17	119,4(2)
24	C14	N3	C17	110,0(2)
25	Co1	O1	C9	128,4
26	Co1	O2	C1	133,4
27	O2	C1	O3	123,8(3)
28	O2	C1	C2	118,9(2)
29	O3	C1	C2	117,3(3)
30	C1	C2	C3	116,5(2)
31	C1	C2	C9	124,9(2)
32	C3	C2	C9	118,6(3)
33	N1	C3	C2	125,5(3)
34	N1	C3	H3	117,3
35	C2	C3	H3	117,2
36	N1	C4	H4	115,1
37	N1	C4	C5	120,6(3)
38	N1	C4	C6	120,1(3)
39	H4	C4	C5	115,1
40	H4	C4	C6	115,1
41	C5	C4	C6	59,9(3)
42	C4	C5	H5	149,8
43	C4	C5	C6	60,4(3)
44	H5	C5	C6	149,8
45	C4	C6	C5	59,7(3)
46	C4	C6	H6	150,1
47	C5	C6	H6	150,1
48	N1	C7	C8	118,7(2)
49	N1	C7	C10	121,0(3)
50	C8	C7	C10	120,2(3)
51	C7	C8	C9	122,3(2)
52	C7	C8	C13	117,7(3)
53	C9	C8	C13	119,9(2)
54	O1	C9	C2	125,9(3)

55	O1	C9	C8	118,6(2)
56	C2	C9	C8	115,5(2)
57	C7	C10	H10	118,9
58	C7	C10	C11	122,2(3)
59	H10	C10	C11	118,8
60	N3	C11	C10	123,2(2)
61	N3	C11	C12	121,1(2)
62	C10	C11	C12	115,5(2)
63	C11	C12	C13	123,1(3)
64	C11	C12	F1	118,7(2)
65	C13	C12	F1	118,0(2)
66	C8	C13	C12	121,0(3)
67	C8	C13	H13	119,5
68	C12	C13	H13	119,5
69	N3	C14	H14A	109,7
70	N3	C14	H14B	109,7
71	N3	C14	C15	109,8(3)
72	H14A	C14	H14B	108,2
73	H14A	C14	C15	109,8
74	H14B	C14	C15	109,7
75	N2	C15	C14	114,4(3)
76	N2	C15	H15A	108,7
77	N2	C15	H15B	108,7
78	C14	C15	H15A	108,6
79	C14	C15	H15B	108,7
80	H15A	C15	H15B	107,5
81	N2	C16	H16A	108,9
82	N2	C16	H16B	108,9
83	N2	C16	C17	113,4(2)
84	H16A	C16	H16B	107,7
85	H16A	C16	C17	108,9
86	H16B	C16	C17	108,9
87	N3	C17	C16	110,4(2)
88	N3	C17	H17A	109,6
89	N3	C17	H17B	109,5

90	C16	C17	H17A	109,5
91	C16	C17	H17B	109,6
92	H17A	C17	H17B	108,2
93	C3	N1	C4	120,8(2)
94	C3	N1	C7	119,4(2)
95	C4	N1	C7	119,6(2)
96	C15	N2	C16	108,3(2)
97	C15	N2	Co1	110,5
98	C16	N2	Co1	119,3
99	C11	N3	C14	116,4(2)
100	C11	N3	C17	119,4(2)
101	C14	N3	C17	110,0(2)
102	Co1	O1	C9	128,4
103	Co1	O2	C1	133,4
104	O2	C1	O3	123,8(3)
105	O2	C1	C2	118,9(2)
106	O3	C1	C2	117,3(3)
107	C1	C2	C3	116,5(2)
108	C1	C2	C9	124,9(2)
109	C3	C2	C9	118,6(3)
110	N1	C3	C2	125,5(3)
111	N1	C3	H3	117,3
112	C2	C3	H3	117,2
113	N1	C4	H4	115,1
114	N1	C4	C5	120,6(3)
115	N1	C4	C6	120,1(3)
116	H4	C4	C5	115,1
117	H4	C4	C6	115,1
118	C5	C4	C6	59,9(3)
119	C4	C5	H5	149,8
120	C4	C5	C6	60,4(3)
121	H5	C5	C6	149,8
122	C4	C6	C5	59,7(3)
123	C4	C6	H6	150,1
124	C5	C6	H6	150,1

125	N1	C7	C8	118,7(2)
126	N1	C7	C10	121,0(3)
127	C8	C7	C10	120,2(3)
128	C7	C8	C9	122,3(2)
129	C7	C8	C13	117,7(3)
130	C9	C8	C13	119,9(2)
131	O1	C9	C2	125,9(3)
132	O1	C9	C8	118,6(2)
133	C2	C9	C8	115,5(2)
134	C7	C10	H10	118,9
135	C7	C10	C11	122,2(3)
136	H10	C10	C11	118,8
137	N3	C11	C10	123,2(2)
138	N3	C11	C12	121,1(2)
139	C10	C11	C12	115,5(2)
140	C11	C12	C13	123,1(3)
141	C11	C12	F1	118,7(2)
142	C13	C12	F1	118,0(2)
143	C8	C13	C12	121,0(3)

4.F – Ângulos de ligação para o composto VII: $[\text{Zn}(\text{CIPRO})_2 \cdot 2,5\text{H}_2\text{O}]_n$

Numeração	Átomo1	Átomo2	Átomo3	Ângulo (°)
1	O2	Zn1	O3	87,19
2	O2	Zn1	O2	180,00
3	O2	Zn1	O3	92,81
4	O2	Zn1	N1	91,51
5	O2	Zn1	N1	88,49
6	O3	Zn1	O2	92,81
7	O3	Zn1	O3	180,00
8	O3	Zn1	N1	86,81
9	O3	Zn1	N1	93,19

10	O2	Zn1	O3	87,19
11	O2	Zn1	N1	88,49
12	O2	Zn1	N1	91,51
13	O3	Zn1	N1	93,19
14	O3	Zn1	N1	86,81
15	N1	Zn1	N1	180,00
16	Zn1	O2	C1	132,5
17	Zn1	O3	C3	127,7
18	C15	N1	C16	108,6(2)
19	C15	N1	H1A	106(2)
20	C15	N1	Zn1	119,5
21	C16	N1	H1A	109(2)
22	C16	N1	Zn1	110,9
23	H1A	N1	Zn1	102
24	C7	N2	C14	119,1(2)
25	C7	N2	C17	116,2(2)
26	C14	N2	C17	110,5(2)
27	C9	N3	C10	119,5(2)
28	C9	N3	C11	119,2(2)
29	C10	N3	C11	121,0(2)
30	O1	C1	O2	123,2(3)
31	O1	C1	C2	117,4(2)
32	O2	C1	C2	119,3(2)
33	C1	C2	C3	125,2(2)
34	C1	C2	C10	116,0(2)
35	C3	C2	C10	118,8(2)
36	O3	C3	C2	126,3(2)
37	O3	C3	C4	118,1(2)
38	C2	C3	C4	115,6(2)
39	C3	C4	C5	120,1(2)
40	C3	C4	C9	122,3(2)
41	C5	C4	C9	117,6(2)
42	C4	C5	H5A	119,3
43	C4	C5	C6	121,3(2)
44	H5A	C5	C6	119,4

45	F1	C6	C5	118,2(2)
46	F1	C6	C7	118,8(2)
47	C5	C6	C7	122,9(2)
48	N2	C7	C6	120,9(2)
49	N2	C7	C8	123,0(2)
50	C6	C7	C8	115,8(2)
51	C7	C8	H8A	118,9
52	C7	C8	C9	122,2(2)
53	H8A	C8	C9	118,9
54	N3	C9	C4	118,4(2)
55	N3	C9	C8	121,4(2)
56	C4	C9	C8	120,2(2)
57	N3	C10	C2	125,4(2)
58	N3	C10	H10A	117,3
59	C2	C10	H10A	117,3
60	N3	C11	H11A	115,2
61	N3	C11	C12	119,7(3)
62	N3	C11	C13	120,1(3)
63	H11A	C11	C12	115,2
64	H11A	C11	C13	115,2
65	C12	C11	C13	60,6(3)
66	C11	C12	H12A	117,9
67	C11	C12	H12B	117,8
68	C11	C12	C13	59,2(2)
69	H12A	C12	H12B	115,0
70	H12A	C12	C13	117,9
71	H12B	C12	C13	117,9
72	C11	C13	C12	60,2(2)
73	C11	C13	H13A	117,9
74	C11	C13	H13B	117,8
75	C12	C13	H13A	117,8
76	C12	C13	H13B	117,7
77	H13A	C13	H13B	114,8
78	N2	C14	H14A	109,7
79	N2	C14	H14B	109,6

80	N2	C14	C15	110,2(2)
81	H14A	C14	H14B	108,1
82	H14A	C14	C15	109,6
83	H14B	C14	C15	109,6
84	N1	C15	C14	113,4(2)
85	N1	C15	H15A	108,9
86	N1	C15	H15B	108,9
87	C14	C15	H15A	108,9
88	C14	C15	H15B	108,9
89	H15A	C15	H15B	107,7
90	N1	C16	H16A	108,6
91	N1	C16	H16B	108,7
92	N1	C16	C17	114,6(3)
93	H16A	C16	H16B	107,5
94	H16A	C16	C17	108,6
95	H16B	C16	C17	108,6
96	N2	C17	C16	109,9(2)
97	N2	C17	H17A	109,7
98	N2	C17	H17B	109,7
99	C16	C17	H17A	109,7
100	C16	C17	H17B	109,7
101	H17A	C17	H17B	108,2
102	Zn1	O2	C1	132,5
103	Zn1	O3	C3	127,7
104	C15	N1	C16	108,6(2)
105	C15	N1	H1A	106(2)
106	C15	N1	Zn1	119,5
107	C16	N1	H1A	109(2)
108	C16	N1	Zn1	110,9
109	H1A	N1	Zn1	102
110	C7	N2	C14	119,1(2)
111	C7	N2	C17	116,2(2)
112	C14	N2	C17	110,5(2)
113	C9	N3	C10	119,5(2)
114	C9	N3	C11	119,2(2)

115	C10	N3	C11	121,0(2)
116	O1	C1	O2	123,2(3)
117	O1	C1	C2	117,4(2)
118	O2	C1	C2	119,3(2)
119	C1	C2	C3	125,2(2)

9. Referências bibliográficas

- [1] – BUSH, Natassja G. et al. Quinolones: mechanism, lethality and their contributions to antibiotic resistance. **Molecules**, v. 25, n. 23, p. 5662, 2020.
- [2] – DAVIES, Julian; DAVIES, Dorothy. Origins and evolution of antibiotic resistance. **Microbiology and molecular biology reviews**, v. 74, n. 3, p. 417-433, 2010.
- [3] – FAIR, Richard J.; TOR, Yitzhak. Antibiotics and bacterial resistance in the 21st century. **Perspectives in medicinal chemistry**, v. 6, p. PMC. S14459, 2014.
- [4] - PUSHPAKOM, Sudeep et al. Drug repurposing: progress, challenges and recommendations. **Nature reviews Drug discovery**, v. 18, n. 1, p. 41-58, 2019.
- [5] – KAUR, Navpreet et al. Liberação de antibióticos e resposta antimicrobiana baseada em estrutura metal-orgânica: uma visão geral. **CrystEngComm**, v. 22, n. 44, pág. 7513-7527, 2020.
- [6] - WYSZOGRODZKA, Gabriela et al. Metal-organic frameworks: mechanisms of antibacterial action and potential applications. **Drug Discovery Today**, v. 21, n. 6, p. 1009-1018, 2016.
- [7] - WERMUTH, Camille-Georges et al. Glossary of terms used in medicinal chemistry (IUPAC Recommendations 1998). **Pure and applied Chemistry**, v. 70, n. 5, p. 1129-1143, 1998.
- [8] - AKINREMI, C. A. et al. Biological activities of some Fluoroquinolones-metal complexes. **International Journal of Medicine and Biomedical Research**, v. 1, n. 1, p. 24-34, 2012.
- [9] - NABIPOUR, H., Mozafari, M., & Hu, Y. (2020). BioMOFs. Metal-Organic Frameworks for Biomedical Applications, 321–345. doi:10.1016/b978-0-12-816984-1.00017-2.
- [10] –MITSCHER, Lester A. Bacterial topoisomerase inhibitors: quinolone and pyridone antibacterial agents. **Chemical reviews**, v. 105, n. 2, p. 559-592, 2005.
- [11] - BISACCHI, Gregory S. Origins of the quinolone class of antibacterials: an expanded “discovery story” miniperspective. **Journal of medicinal chemistry**, v. 58, n. 12, p. 4874-4882, 2015.
- [12] - FURUKAWA, Hiroyasu et al. The chemistry and applications of metal-organic frameworks. **Science**, v. 341, n. 6149, p. 1230444, 2013.
- [13] - BATTEN, Stuart R. et al. Terminology of metal–organic frameworks and coordination polymers (IUPAC Recommendations 2013). **Pure and Applied Chemistry**, v. 85, n. 8, p. 1715-1724, 2013.
- [14] - ANDERSON, Samantha L.; STYLIANOU, Kyriakos C. Biologically derived metal organic frameworks. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 349, p. 102-128, 2017.
- [15] - FREM, R. C., Arroyos, G., Flor, J. B., Alves, R. C., Lucena, G. N., Silva, C. M. D., & Coura, M. F. (2018). **MOFs (metal-organic frameworks): Uma fascinante classe de materiais inorgânicos porosos**. *Química Nova*, 41(10), 1178-1191.

[16] - CORMA, A.; GARCIA, H. I.; LLABRÉS I XAMENA, F. X. Engineering metal organic frameworks for heterogeneous catalysis. **Chemical reviews**, v. 110, n. 8, p. 4606-4655, 2010.

[17] - DEVIC, Thomas; SERRE, Christian. High valence 3p and transition metal based MOFs. **Chemical Society Reviews**, v. 43, n. 16, p. 6097-6115, 2014.

[18] - SHEN, Kang; ZHANG, Mingdao; ZHENG, Hegen. Fatores críticos que influenciam as estruturas e propriedades de estruturas metal-orgânicas. **CrystEngComm**, v. 17, n. 5, pág. 981-991, 2015.

[19] - LIMA, Daniela Pontes Andrade. **Novos materiais metal-orgânicos como veículo de liberação controlada de fármacos**. 2010. Dissertação de Mestrado. Universidade Federal de Pernambuco.

[20] - OAR-ARTETA, Lide et al. Metal organic frameworks as precursors for the manufacture of advanced catalytic materials. **Materials Chemistry Frontiers**, v. 1, n. 9, p. 1709-1745, 2017.

[21] - ZHANG, Muwei et al. Rational design of metal–organic frameworks with anticipated porosities and functionalities. **CrystEngComm**, v. 16, n. 20, p. 4069-4083, 2014.

[22] - PÉREZ-CEJUELA, Héctor Martínez; HERRERO-MARTÍNEZ, José Manuel; SIMÓ-ALFONSO, Ernesto F. Recentes avanços em sorventes à base de MOF de afinidade para preparação de amostras. **Moléculas**, v. 25, n. 18, pág. 4216, 2020.

[23] - HONG, D. Y. et al. Porous chromium terephthalate MIL-101 with coordinatively unsaturated sites: Surface functionalization, encapsulation, sorption and catalysis. **Advanced Functional Materials**, v. 19, n. 10, p. 1537–1552, 22 maio 2009.

[24] - LEE, Yu-Ri; KIM, Jun; AHN, Wha-Seung. Synthesis of metal-organic frameworks: A mini review. **Korean Journal of Chemical Engineering**, v. 30, p. 1667-1680, 2013.

[25] - HUPP, Joseph T.; POEPELMEIER, Kenneth R. Better living through nanopore chemistry. **Science**, v. 309, n. 5743, p. 2008-2009, 2005.

[26] - FÉREY, Gerard et al. A chromium terephthalate-based solid with unusually large pore volumes and surface area. **Science**, v. 309, n. 5743, p. 2040-2042, 2005.

[27] – JHUNG, S.; LEE J.; JANG J. Microwave synthesis of a nanoporous hybrid material, chromium trimesate. **Bulletin of the Korean Chemical Society**, v. 26, n. 6, p. 880-881, 2005.

[28] - MUELLER, U. et al. Metal–organic frameworks—prospective industrial applications. **Journal of Materials Chemistry**, v. 16, n. 7, p. 626-636, 2006.

[29] - FISCHER, M.; GOMES, J. R. B.; JORGE, M. Computational approaches to study adsorption in MOFs with unsaturated metal sites. **Molecular Simulation**, v. 40, n. 7–9, p. 537–556, 1 ago. 2014.

[30] - HORCAJADA, Patricia et al. Metal–organic frameworks as efficient materials for drug delivery. **Angewandte chemie**, v. 118, n. 36, p. 6120-6124, 2006.

[31] - KAUR, Navpreet et al. Liberação de antibióticos e resposta antimicrobiana baseada em estrutura metal-orgânica: uma visão geral. **CrystEngComm**, v. 22, n. 44, pág. 7513-7527, 2020.

[32] - WANG, Lei; ZHENG, Min; XIE, Zhigang. Nanoscale metal–organic frameworks for drug delivery: a conventional platform with new promise. **Journal of Materials Chemistry B**, v. 6, n. 5, p. 707-717, 2018.

[33] - ROJAS, S.; DEVIC, T.; HORCAJADA, PJJMCB. Metal organic frameworks based on bioactive components. **Journal of Materials Chemistry B**, v. 5, n. 14, p. 2560-2573, 2017.

[34] - WANG, Yaqiong et al. Functional-protein-assisted fabrication of Fe–gallic acid coordination polymer Nanonetworks for localized Photothermal therapy. **ACS Sustainable Chemistry & Engineering**, v. 7, n. 1, p. 994-1005, 2018.

[35] - SHOEIR, Kamel et al. Encapsulation of extremely stable polyaniline onto Bio-MOF: photo-activated antimicrobial and depletion of ciprofloxacin from aqueous solutions. **Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry**, v. 400, p. 112703, 2020.

[36] - SILVA, Viviane Viana. SISTEMAS CARREADORES DE LIBERAÇÃO A BASE DE REDES METALORGÂNICAS (METAL ORGANIC FRAMEWORKS-MOFS) PARA APLICAÇÕES BIOMÉDICAS. **Revista Saúde e Meio Ambiente**, v. 9.

[37] - SUKSUWAN, Acharee et al. The composite nanomaterials containing (R)-thalidomide-molecularly imprinted polymers as a recognition system for enantioselective-controlled release and targeted drug delivery. **Journal of Applied Polymer Science**, v. 132, n. 18, 2015.

[38] - SCHVEIGKARDT, José M. et al. Structural and Single Crystal EPR Studies of the Complex Copper I-Glutamine: A Weakly Exchange-Coupled System with syn-anti Carboxylate Bridges. **European Journal of Inorganic Chemistry**, v. 2002, n. 11, p. 2913-2919, 2002.

[39] - WYSZOGRODZKA, Gabriela et al. Metal-organic frameworks: mechanisms of antibacterial action and potential applications. **Drug Discovery Today**, v. 21, n. 6, p. 1009-1018, 2016.

[40] - PUSHPAKOM, Sudeep et al. Drug repurposing: progress, challenges and recommendations. **Nature reviews Drug discovery**, v. 18, n. 1, p. 41-58, 2019.

[41] - APPELBAUM, P. C.; HUNTER, P. A. The fluoroquinolone antibacterials: past, present and future perspectives. **International journal of antimicrobial agents**, v. 16, n. 1, p. 5-15, 2000.

[42] - EMMERSON, A. M.; JONES, A. M. The quinolones: decades of development and use. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 51, n. suppl_1, p. 13-20, 2003.

[43] - LIVERMORE, David M. et al. Declining cephalosporin and fluoroquinolone non-susceptibility among bloodstream Enterobacteriaceae from the UK: links to prescribing change?. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 68, n. 11, p. 2667-2674, 2013.

[44] - SPELLBERG, Brad; DOI, Yohei. Editor's choice: the rise of fluoroquinolone-resistant *Escherichia coli* in the community: scarier than we thought. **The Journal of infectious diseases**, v. 212, n. 12, p. 1853, 2015.

[45] - KHAN, Mausin; ALI, Mahtab; JUJYAL, Divya. Ciprofloxacin metal complexes and their biological activities: a review. **The Pharma Innovation**, v. 6, n. 5, Part B, p. 73, 2017.

[46] - AKINREMI, C. A. et al. Biological activities of some Fluoroquinolones-metal complexes. **International Journal of Medicine and Biomedical Research**, v. 1, n. 1, p. 24-34, 2012.

[47] - TUREL, Iztok; LEBAN, Ivan; BUKOVEC, Nataša. Crystal structure and characterization of the bismuth (III) compound with quinolone family member (ciprofloxacin). Antibacterial study. **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 66, n. 4, p. 241-245, 1997.

[48] - AL-MUSTAFA, Jamil. Complexos de perclorato de magnésio, cálcio e bário de ciprofloxacina e norfloxacina. **Acta Chimica Slovenica**, v. 3, pág. 457-466, 2002.

[49] - RUÍZ, M. et al. Cinoxacin complexes with divalent metal ions. Spectroscopic characterization. Crystal structure of a new dinuclear Cd (II) complex having two chelate-bridging carboxylate groups. Antibacterial studies. **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 69, n. 4, p. 231-239, 1998.

[50] - REFAT, Moamen S. Synthesis and characterization of norfloxacin-transition metal complexes (group 11, IB): spectroscopic, thermal, kinetic measurements and biological activity. **Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy**, v. 68, n. 5, p. 1393-1405, 2007.

[51] - ZANOTELLI, Natália Cristina et al. From Metal Complexes to BioMOFs: An Experimental Proposal for Teaching Coordination Chemistry Concepts. **Journal of Chemical Education**, v. 100, n. 2, p. 844-851, 2023.

[52] NICHOLS, Charles D. *Drosophila melanogaster* neurobiology, neuropharmacology, and how the fly can inform central nervous system drug discovery. **Pharmacology & therapeutics**, v. 112, n. 3, p. 677-700, 2006.

[53] ADAMS, Mark D. et al. The genome sequence of *Drosophila melanogaster*. **Science**, v. 287, n. 5461, p. 2185-2195, 2000.

[54] UGUR, Berrak; CHEN, Kuchuan; BELLEN, Hugo J. *Drosophila* tools and assays for the study of human diseases. **Disease models & mechanisms**, v. 9, n. 3, p. 235-244, 2016.

[55] SILVA, Jéssica Regina da Costa et al. Uso de *Drosophila melanogaster* como modelo de doenças neurodegenerativas: de análises transcricionais à avaliação comportamental. 2019.

[56] SCHLESENER, D.C.H., WOLLMANN, J., TEIXEIRA, C M., NUNES, A.M., GOTTSCHALK, M.S., GARCIA, F.R.M. *Drosophila suzukii* (Matsumura, 1931) (Diptera, Drosophilidae): biologia, ecologia e controle. Ed. da Universidade Federal de Pelotas [FAU - Fundação de Apoio Universitário], 2017. p.187.

[57] Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). *Padrões de desempenho para testes de suscetibilidade antimicrobiana. Suplemento CLSI M100S*, 26ª ed.; Clinical and Laboratory Standards Institute: Wayne, PA, EUA, 2016.

[58] YU, Liang-Cai et al. Hydrothermal syntheses, crystal structures and antibacterial activities of two transition metal complexes with ciprofloxacin. **Journal of Coordination Chemistry**, v. 62, n. 6, p. 894-902, 2009.

[59] XIAO, Dong-Rong et al. Rationally designed, polymeric, extended metal–ciprofloxacin complexes. **Chemistry–A European Journal**, v. 11, n. 22, p. 6673-6686, 2005.

[60] CHEN, Zhen-Feng et al. 2D molecular square grid with strong blue fluorescent emission: a complex of norfloxacin with zinc (II). **Inorganic Chemistry**, v. 40, n. 16, p. 4075-4077, 2001.

[61] SADEEK, Sadeek A. Synthesis, thermogravimetric analysis, infrared, electronic and mass spectra of Mn (II), Co (II) and Fe (III) norfloxacin complexes. **Journal of Molecular Structure**, v. 753, n. 1-3, p. 1-12, 2005.

[62] VIEIRA, Lígia Maria Mendonça et al. Platinum (II) complexes with fluoroquinolones: Synthesis and characterization of unusual metal–piperazine chelates. **Inorganica Chimica Acta**, v. 362, n. 6, p. 2060-2064, 2009.

[63] NEUGEBAUER, U. et al. Vibrational spectroscopic characterization of fluoroquinolones. **Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy**, v. 61, n. 7, p. 1505-1517, 2005

[64] DA GJ BATISTA, Denise et al. Co (II), Mn (II) and Cu (II) complexes of fluoroquinolones: Synthesis, spectroscopical studies and biological evaluation against *Trypanosoma cruzi*. **Polyhedron**, v. 30, n. 10, p. 1718-1725, 2011.

[65] XIAO, Dong-Rong et al. Rationally designed, polymeric, extended metal–ciprofloxacin complexes. **Chemistry–A European Journal**, v. 11, n. 22, p. 6673-6686, 2005.

[66] CHULVI, C. et al. Coordination behavior of cinoxacine: synthesis and crystal structure of tris (cinoxacinate) cobaltate (II) of sodium hexahydrate (HCx= 1-ethyl-4 (1H)-oxo-(1, 3) dioxolo-(4, 5g) cinnoline-3-carboxylic acid). **Journal of inorganic biochemistry**, v. 42, n. 2, p. 133-138, 1991.

[67] MEYER, B. N. et al. Brine shrimp: a convenient general bioassay for active plant constituents. **Planta médica**, v. 45, n. 05, p. 31-34, 1982.

[68] WU, Gege et al. Magnetic copper-based metal organic framework as an effective and recyclable adsorbent for removal of two fluoroquinolone antibiotics from aqueous solutions. **Journal of colloid and interface science**, v. 528, p. 360-371, 2018.

[69] UIVAROSI, Valentina. Metal complexes of quinolone antibiotics and their applications: an update. **Molecules**, v. 18, n. 9, p. 11153-11197, 2013.

[70] KHAN, Jamshid et al. High yield synthesis of transition metal fluorides (CoF₂, NiF₂, and NH₄MnF₃) nanoparticles with excellent electrochemical performance. **Inorganic Chemistry Communications**, v. 130, p. 108751, 2021.

[71] GUO, Ying et al. Novel sol–gel prepared zinc fluoride: synthesis, characterisation and acid–base sites analysis. **Journal of Materials Chemistry**, v. 22, n. 29, p. 14587-14593, 2012.

[72] ZANOTELLI, Natália Cristina et al. Síntese de Bio-MOF a base de aminoácidos e metais atóxicos para potenciais aplicações farmacológicas. 2022.

[73] MAŁECKA, Barbara et al. Thermal decomposition of d-metal nitrates supported on alumina. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 119, p. 1053-1061, 2015.

[74] FERREIRA, Mariana et al. Fluoroquinolone metalloantibiotics: a promising approach against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 17, n. 9, p. 3127, 2020.

[75] BUSH, Natassja G. et al. Quinolones: mechanism, lethality and their contributions to antibiotic resistance. **Molecules**, v. 25, n. 23, p. 5662, 2020.

[76] ALKAYSI, H. N. et al. Chemical and microbiological investigations of metal ion interaction with norfloxacin. **International journal of pharmaceutics**, v. 87, n. 1-3, p. 73-77, 1992.

[77] SISSI, Claudia et al. Mg²⁺-mediated binding of 6-Substituted quinolones to DNA: Relevance to biological activity. **Bioorganic & medicinal chemistry**, v. 6, n. 9, p. 1555-1561, 1998.

[78] ROBLES, J. et al. A Theoretical-Experimental Study on the Structure and Activity of Certain Quinolones and the Interaction of Their Cu (II)-Complexes on a DNA Model. **Metal-Based Drugs**, v. 7, n. 6, p. 301-311, 2000.

[79] ALDRED, Katie J. et al. Role of the water-metal ion bridge in mediating interactions between quinolones and *Escherichia coli* topoisomerase IV. **Biochemistry**, v. 53, n. 34, p. 5558-5567, 2014.

[80] LOPEZ-GRESA, M. P. et al. Interactions of metal ions with two quinolone antimicrobial agents (cinoxacin and ciprofloxacin): Spectroscopic and X-ray structural characterization. Antibacterial studies. **Journal of inorganic biochemistry**, v. 92, n. 1, p. 65-74, 2002.

[81] EFTHIMIADOU, Eleni K. et al. Metal complexes with the quinolone antibacterial agent N-propyl-norfloxacin: synthesis, structure and bioactivity. **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 101, n. 3, p. 525-535, 2007.

[82] NUNES, Wilhan Donizete Gonçalves et al. Thermal, spectroscopic and antimicrobial activity characterization of some norfloxacin complexes. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 132, p. 1077-1088, 2018.

[83] LIU, Jinyue; LI, Xiaoqin; WANG, Xing. Toxicological effects of ciprofloxacin exposure to *Drosophila melanogaster*. **Chemosphere**, v. 237, p. 124542, 2019.

[84] VALES, Gerard et al. Genotoxicity of cobalt nanoparticles and ions in *Drosophila*. **Nanotoxicology**, v. 7, n. 4, p. 462-468, 2013.

[85] ALARABY, Mohamed et al. A comprehensive study of the harmful effects of ZnO nanoparticles using *Drosophila melanogaster* as an in vivo model. **Journal of Hazardous Materials**, v. 296, p. 166-174, 2015.

[86] NEMETH, Johannes; OESCH, Gabriela; KUSTER, Stefan P. Bacteriostatic versus bactericidal antibiotics for patients with serious bacterial infections: systematic review and meta-analysis. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 70, n. 2, p. 382-395, 2015.

[87] IMRAN, Muhammad et al. In vitro antibacterial studies of ciprofloxacin-imines and their complexes with Cu (II), Ni (II), Co (II), and Zn (II). **Turkish journal of biology**, v. 31, n. 2, p. 67-72, 2007.

