

**LILIAN BERLINI**

**SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO E AVALIAÇÃO DA  
ATIVIDADE ANTIMICROBIANA DE COMPLEXOS  
DERIVADOS DE LIGANTES (N,S,O) AMBIDENTADOS**

Dissertação apresentada à  
Universidade Federal de Viçosa,  
como parte das exigências do  
Programa de Pós-Graduação em  
Agroquímica, para obtenção do título  
de *Magister Scientiae*.

**VIÇOSA  
MINAS GERAIS – BRASIL  
2012**

**Ficha catalográfica preparada pela Seção de Catalogação e  
Classificação da Biblioteca Central da UFV**

T

B515s  
2012

Berlini, Lilian, 1984-

Síntese, caracterização e avaliação da atividade antimicrobiana de complexos derivados de ligantes (N,S,O) ambidentados / Lilian Berlini. – Viçosa, MG, 2012.  
xii, 103f. : il. ; 29cm.

Inclui anexos e apêndice.

Orientador: José Roberto da Silveira Maia.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Viçosa.

Inclui bibliografia.

1. Complexos metálicos. 2. Compostos organometálicos.  
3. Ligante (Química). 4. Cobre. 5. Zinco. 6. Bismuto. 7. Gálio.  
8. Fungicidas. 9. Bactericidas. I. Universidade Federal de Viçosa. II. Título.

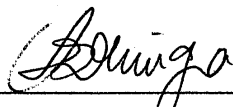
CDD 22. ed. 630.2463

**LILIAN BERLINI**

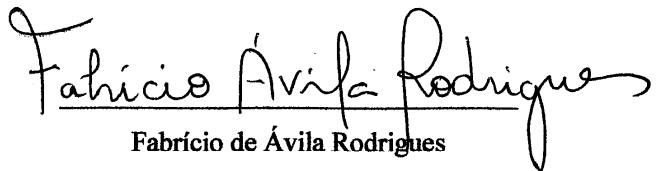
**SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO E AVALIAÇÃO DA  
ATIVIDADE ANTIMICROBIANA DE COMPLEXOS DERIVADOS  
DE LIGANTES (N,S,O) AMBIDENTADOS**

Dissertação apresentada à  
Universidade Federal de Viçosa,  
como parte das exigências do  
Programa de Pós-Graduação em  
Agroquímica, para obtenção do título  
de *Magister Scientiae*.

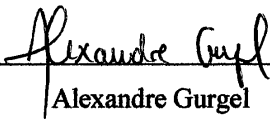
APROVADA: 03 de fevereiro de 2012.



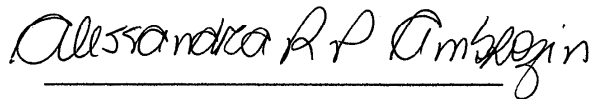
Onkar Dev Dhingra  
(Coorientador)



Fabrício de Ávila Rodrigues



Alexandre Gurgel



Alessandra Regina Pepe Ambrozini



José Roberto da Silveira Maia  
(Orientador)

## *Tarefa*

*Morder o fruto amargo e não cuspir  
mas avisar aos outros quanto é amargo,  
cumprir o trato injusto e não falhar  
mas avisar aos outros quanto é injusto,  
sofrer o esquema falso e não ceder  
mas avisar aos outros quanto é falso;  
dizer também que são coisas mutáveis...*

*E quando em muitos a noção pulsar  
— do amargo e injusto e falso por mudar —  
então confiar à gente exausta o plano  
de um mundo novo e muito mais humano.*

*(Geir Campos)*

**Dedico**

Aos meus pais, Carlos (*in memoriam*) e  
Regina, e aos meus irmãos.

## AGRADECIMENTOS

Agradeço à Universidade Federal de Viçosa, ao Departamento de Química e ao Programa de Pós-Graduação em Agroquímica pela oportunidade.

Aos funcionários do DEQ pelo auxílio.

Ao CNPQ e à Fapemig pela bolsa e auxílio financeiro.

Ao professor José Roberto da Silveira Maia pela orientação e conselhos.

À minha coorientadora Daniele Cristiane Menezes por todo o apoio, disposição e auxílio, principalmente em relação aos testes de atividade biológica.

Ao meu coorientador Onkar Dev Dhingra pela amizade e por todo o auxílio profissional e pessoal.

Aos técnicos Geraldo e Reginaldo pelas análises de CHN.

À professora Renata Diniz pelas análises de raios X.

À banca pela presença e contribuição.

Ao meu pai, Carlos, por todo apoio e esforço em priorizar minha educação e minha mãe, Regina, por sempre me incentivar e me ensinar a ser forte.

Ao meu irmão, Carlos, maior exemplo de dedicação e determinação.

A todos meus irmãos, cunhados, tios, sobrinhos, primos e toda minha família pela convivência e apoio.

Aos companheiros do laboratório 309 por tornar a labuta diária mais agradável.

Aos meus amigos pelo companheirismo nessa jornada.

Ao meu amigo Alex por nossas aventuras em Viçosa.

As amigas da república Monstrinhas pela convivência feliz e familiar.

A minha amiga Juliana que, mesmo à distância, sempre me transmite boas energias.

Ao Ricardo por todo o amor e carinho, por cuidar de mim, e por manter meus pés no chão e o coração nas nuvens.

A todos que quiseram ajudar e aqueles que ajudaram sem saber.

Enfim, agradeço a Deus por colocar todas essas pessoas em meu caminho.

## CONTEÚDO

LISTA DE FIGURAS .....	vii
LISTA DE TABELAS .....	ix
RESUMO .....	xi
ABSTRACT .....	xii
INTRODUÇÃO GERAL .....	1
REFERÊNCIAS .....	7
1 CAPÍTULO 1 .....	12
1.1 Introdução.....	12
1.2 Materiais e Métodos .....	14
1.2.1 Síntese de Ligantes.....	15
1.2.1.1 Ligante bis-(2-mercaptopirimidil)metano (mpm) .....	17
1.2.1.2 Ligante bis-(2-mercaptopirimidil)etano (mpe).....	18
1.2.1.3 Ligante bis-(2-mercaptopirimidil)butano (mpb) .....	18
1.2.1.4 Ligante bis-(2-mercaptopirimidil)hexano (mph).....	18
1.2.1.5 Ligante bis-(2-mercaptopirimidil)hexano-N-óxido (mpoh) .....	19
1.2.2 Síntese dos Complexos .....	20
1.2.2.1 Complexo $[\text{CuCl}_2(\text{mpm})]_n$ (1).....	20
1.2.2.2 Complexo $[\text{CuCl}_2(\text{mpe})]_n$ (2) .....	20
1.2.2.3 Complexo $[\text{CuCl}_2(\text{mpb})]_n$ (3) .....	20
1.2.2.4 Complexo $[\text{Cu}_2\text{Cl}_4(\text{mph})_3]$ (4).....	21
1.2.2.5 Complexo $[\text{ZnCl}_2(\text{mpb})].2\text{H}_2\text{O}$ (5).....	21
1.2.2.6 Complexo $[\text{ZnCl}_2(\text{mpoh})]$ (6).....	22
1.2.3 Ensaio de Atividade Antimicrobiana.....	22
1.2.3.1 Testes contra microrganismos patogênicos de humanos.....	22
1.2.3.2 Testes contra patógenos de plantas.....	23
1.3 Resultados e Discussão.....	25
1.3.1 Espectroscopia no Infravermelho.....	25
1.3.2 Espectroscopia de RMN de $^{13}\text{C}$ e $^1\text{H}$ .....	33
1.3.3 Atividade Antimicrobiana .....	35
1.4 Conclusões.....	41
1.5 Referências .....	42

2	Capítulo 2.....	46
2.1	Introdução.....	46
2.2	Materiais e Métodos .....	48
2.2.1	Síntese de Ligantes.....	49
2.2.1.1	Ligante bis-(2-mercaptopiridil)butano-N-óxido (mpob).....	49
2.2.1.2	Ligante Deidroacetato de Sódio (DHAS).....	50
2.2.2	Síntese dos Complexos .....	51
2.2.2.1	Complexo $[\text{Bi}_2\text{Cl}_6(\text{mpb})]$ (7).....	51
2.2.2.2	Complexo $[\text{BiCl}_3(\text{mpoh})]_n$ (8).....	51
2.2.2.3	Complexo $[\text{Bi}_2\text{Cl}_4(\text{mpob})_3]\text{Cl}_2$ (9).....	52
2.2.2.4	Complexo $[\text{Ga}(\text{DHAS})_2\text{OH}]\cdot\text{H}_2\text{O}$ (10).....	52
2.2.3	Ensaio de Atividade Antimicrobiana.....	53
2.3	Resultados e Discussão.....	54
2.3.1	Espectroscopia no Infravermelho.....	54
2.3.2	Espectroscopia de RMN de $^{13}\text{C}$ e $^1\text{H}$ .....	60
2.3.3	Atividade Antimicrobiana.....	63
2.4	Conclusões.....	67
2.5	Referências .....	68
	Conclusões Gerais.....	71
	Apêndice .....	72
	Anexos.....	79

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1.1 – Rota de síntese dos ligantes derivados da 2-mercaptopirimidina .....	12
Figura 1.2 – Rota de síntese dos ligantes derivados da 2-mercaptopiridin- <i>N</i> -óxido.....	12
Figura 1.3 – Rota de síntese dos complexos derivados dos mercaptopirimidilalcanos.....	13
Figura 1.4 – Rota de síntese do complexo derivado de mercaptopiridilexano- <i>N</i> -óxido .....	13
Figura 1.5 – Reação geral dos ligantes mpm, mpe, mpb e mph.....	16
Figura 1.6 – Reação geral do ligante mpoh.....	16
Figura 1.7 – Estruturas dos ligantes.....	17
Figura 1.8 – Estruturas cristalográficas dos ligantes mph e mpoh .....	26
Figura 1.9 – Estrutura cristalográfica do composto 1 .....	28
Figura 1.10 – Estrutura polimérica do composto 1 .....	28
Figura 1.11 – Estruturas propostas para os complexos 1, 2 e 3.....	30
Figura 1.12 – Estruturas propostas para o complexo 4.....	30
Figura 1.13 – Estruturas propostas para os compostos 5 e 6.....	32
Figura 1.14 – Estruturas numeradas dos ligantes mpm e mpoh .....	33
Figura 2.1 – Rota de síntese do ligante derivado da 2-mercaptopirimidina .....	46
Figura 2.2 – Rota de síntese dos ligantes derivados da 2-mercaptopiridin- <i>N</i> -óxido.....	46
Figura 2.3 – Rota de síntese do complexo com ligante mpb .....	47
Figura 2.4 – Rota de síntese dos complexos com mpob e mpoh.....	47
Figura 2.5 – Rota de síntese do complexo com ligante DHAS .....	47
Figura 2.6 – Estrutura do ligante mpob .....	50

Figura 2.7 – Estrutura do ligante DHAS .....	<b>51</b>
Figura 2.8 – Estruturas propostas para o composto 7.....	<b>56</b>
Figura 2.9 – Estrutura proposta para o composto 8 em concordância com estequiometria 1:1 .....	<b>56</b>
Figura 2.10 – Estrutura proposta para o composto 8.....	<b>57</b>
Figura 2.11 – Estruturas proposta para o composto 9 .....	<b>58</b>
Figura 2.12 – Modos de coordenação do ligante DHAS .....	<b>58</b>
Figura 2.13 – Estrutura proposta para o composto 10.....	<b>60</b>
Figura 2.14 – Estrutura dos ligantes com carbonos numerados .....	<b>61</b>
Figura 2.15 – Indicação numérica dos carbonos do ligante DHAS.....	<b>62</b>
Figura A.1 – Estrutura proposta para o composto 12.....	<b>76</b>

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1.1 – Dados de espectroscopia no IV ( $\text{cm}^{-1}$ ) para os ligantes .....	25
Tabela 1.2 – Dados de espectroscopia no IV ( $\text{cm}^{-1}$ ) para os compostos de Cu(II).....	27
Tabela 1.3 – Dados de análise elementar para os compostos de Cu(II).....	29
Tabela 1.4 – Dados de espectroscopia no IV ( $\text{cm}^{-1}$ ) para os compostos de Zn(II) .....	30
Tabela 1.5 – Análise elementar dos compostos de zinco.....	31
Tabela 1.6 – RMN de $^{13}\text{C}$ e $^1\text{H}$ dos ligantes.....	33
Tabela 1.7 – Dados de RMN de $^{13}\text{C}$ e $^1\text{H}$ para os compostos 5 e 6 .....	35
Tabela 1.8 – Halo de inibição dos compostos de cobre(II) e zinco (II) (mm).....	36
Tabela 1.9 – Determinação da Concentração Inibitória Mínima .....	37
Tabela 1.10 – Atividade fungitóxica dos compostos na concentração de 3000 ppm.....	39
Tabela 1.11 – Atividade fungitóxica dos compostos na concentração de 2000 ppm.....	39
Tabela 2.1 – Dados de espectroscopia no IV do ligante mpob .....	54
Tabela 2.2 – Análise elementar dos compostos de Bi(III) e Ga(III).....	55
Tabela 2.3 – Dados de espectroscopia no IV ( $\text{cm}^{-1}$ ) para o compostos de Bi(III) .....	55
Tabela 2.4 – Dados de espectroscopia no IV do composto 10 .....	59
Tabela 2.5 – Dados de espectroscopia de RMN dos compostos de Bi(III) .....	61
Tabela 2.6 – Dados de espectroscopia de RMN do composto 10.....	62
Tabela 2.7 – Halo de inibição dos compostos de Bi(III) e Ga(III) (mm) .....	64
Tabela 2.8 – Concentração inibitória mínima dos compostos de Bi(III) .....	64

Tabela 2.9 – Atividade fungitóxica dos compostos em concentração de 3000 ppm.....	<b>66</b>
Tabela A.1 – Bandas no IV do $C_{18}H_{15}ClGe$ e composto 12 .....	<b>75</b>

## RESUMO

BERLINI, Lilian, M.Sc., Universidade Federal de Viçosa, fevereiro de 2012. **Síntese, caracterização e avaliação da atividade antimicrobiana de complexos derivados de ligantes (N, S, O) ambidentados.** Orientador: José Roberto da Silveira Maia. Coorientadores: Daniele Cristiane Menezes e Onkar Dev Dhingra.

No presente trabalho foram sintetizados os ligantes mercaptopirimidilmetano (mpm), mercaptopirimidiletano (mpe), mercaptopirimidilbutano (mpb) e mercaptopirimidilexano (mph). A partir destes ligantes foram obtidos complexos de cobre(II). Os complexos obtidos com os três primeiros ligantes apresentaram estequiometria 1:1(M:L) e geometria bipiramidal trigonal distorcida, e o complexo obtido com o mph apresentou estequiometria 2:3 (M:L). Dois compostos de zinco(II) foram sintetizados com os ligantes mpb e mercaptopiridilexan-N-óxido (mpoh). Estes compostos apresentaram estequiometria 1:1 (M:L) e geometria octaédrica. Os compostos de bismuto foram obtidos das reações de cloreto de bismuto(III) com os ligantes mpb, mpoh e mercaptopiridilbutan-N-óxido (mpob), em acetonitrila. O bismuto(III) nestes compostos está pentacoordenado apresentando uma geometria bipiramidal-trigonal distorcida em várias estequiometrias. Foi obtido um composto de gálio(III) com o ligante dehidroacetato de sódio (DHAS) em água e etanol, formando um composto com geometria de pirâmide de base quadrada e estequiometria 1:2 (M:L). Os ligantes e os compostos foram caracterizados por espectroscopia no infravermelho, RMN de  $^{13}\text{C}$  e  $^1\text{H}$ , análise elementar (CHN), ponto de fusão e difração de raios X. A atividade dos compostos foi testada contra bactérias (*Escherichia coli* e *Staphylococcus aureus*), leveduras (*Candida albicans* e *C. tropicalis*) e, fungos fitopatogênicos (*Bipolaris maydis*, *B. sorokiniana*, *Colletotrichum gloeosporioides*, *C. musae*, *Alternaria alternata* e *Fusarium graminearum*). Os testes de atividade inibitória mostraram resultados interessantes, ocorrendo casos de seletividade para os microrganismos testados. Os compostos de cobre(II) foram mais ativos contra bactérias do que leveduras, enquanto que os compostos de zinco e gálio mostraram maior atividade contra os fungos. Os maiores potenciais fungitóxicos foram obtidos pelos compostos de zinco. Os compostos de bismuto apresentaram atividade moderada contra os microrganismos testados.

## ABSTRACT

BERLINI, Lilian, M.Sc., Universidade Federal de Viçosa, February, 2012. **Synthesis, characterization and evaluation of antimicrobial activity of complexes derived of (N, S, O) ambidentate ligands.** Adviser: José Roberto da Silveira Maia. Co-Advisers: Daniele Cristiane Menezes and Onkar Dev Dhingra.

In this work the ligands mercaptopyrimidylmethane (mpm), mercaptopyrimidylethane (mpe), mercaptopyrimidylbutane (mpb) and mercaptopyrimidylhexane (mph) were synthesized. Complexes of copper(II) were obtained from these ligands. The complexes obtained from the first three ligands showed 1:1 (M: L) stoichiometry and distorted trigonal-bipyramidal geometry. The complex derivative of mph showed a 2:3 (M:L) stoichiometry. Two zinc compounds were synthesized using the mpb and mercaptopyridylhexan-N-oxide (mpoh) as ligands. These compounds showed 1:1 (M:L) stoichiometry and an octahedral geometry. Bismuth compounds were prepared from the reactions between bismuth(III) chloride and the ligands mpb, mpoh and mercaptopyridylbutan-N-oxide (mpob) in acetonitrile. The bismuth(III) is pentacoordinated in these compounds presenting a distorted trigonal-bipyramidal geometry by means of different stoichiometries. A gallium(III) derivative of sodium dehydroacetate was also synthesized in a mixture of water and ethanol, leading to a square pyramidal geometry with 1:2 (M:L) stoichiometry. The ligands and the metal compounds were characterized by infrared spectroscopy,  $^{13}\text{C}$  and  $^1\text{H}$  NMR, elemental analysis (CHN), melting point and X-rays. The activity of the compounds were tested against bacteria (*Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus*), yeast (*Candida albicans* and *C. tropicalis*) and phytopathogenic fungi (*Bipolaris maydis*, *B. sorokiniana*, *Colletotrichum gloeosporioides*, *C. musae*, *Alternaria alternata* and *Fusarium graminearum*). The inhibitory activity assays showed interesting results, highlighting cases of selectivity for these microorganisms. The compounds of copper(II) were more active against bacteria than yeasts, while the zinc and gallium compounds showed higher activity against fungi. The greatest potential of fungitoxicity was obtained with zinc compounds. The bismuth compounds showed moderate activity against the microorganisms tested.

## INTRODUÇÃO GERAL

A concepção dos conceitos de coordenação por Alfred Werner e a introdução dos modelos quânticos de ligação por H. Bethe (Teoria do Campo Cristalino) e R. S. Mulliken (Teoria dos Orbitais Moleculares) foram alguns dos importantes marcos que permitiram um grande desenvolvimento da química inorgânica a partir do início do século passado (Toma *et al.*, 2002). Desde então, grandes avanços científicos e tecnológicos foram conseguidos, uma vez que os novos compostos produzidos apresentavam características incomuns e utilidades variadas. Desta forma, a aplicação da química inorgânica nas diversas áreas do conhecimento humano adquiriu um vasto horizonte, principalmente pelo emprego dos organometálicos na indústria, agricultura e medicina.

Complexos de metais de transição com ligantes *N*-doadores, por exemplo, são amplamente estudados não somente por suas propriedades magnéticas e espectrais, mas também por sua utilização como inibidores de corrosão de metais e ligas metálicas e aplicação na indústria farmacêutica pelo potencial antibacteriano, antiviral e antitumoral (Maldonado-Rogado, *et al.*, 2007). Outro grupo de complexos com ampla aplicação são os organoestânicos, que se tornaram alvo de intensa pesquisa desde a deposição da primeira patente desta classe de substâncias em 1925 como “agente antitraças” (Godoi *et al.*, 2003). O desenvolvimento de compostos organoestânicos contendo ligantes de origem biológica (aminoácidos, enzimas, proteínas e etc) foi um marco no progresso da química organometálica, pois possibilitou pesquisas sobre novos complexos e sua utilização na área médica (Dias, 2005).

Embora a busca por aplicações dos compostos de coordenação seja um foco importantíssimo para as pesquisas da área, a possibilidade de criar novos materiais com estruturas e arranjos inéditos também é de extremo valor acadêmico e tecnológico. Neste contexto, a síntese de novos polímeros de coordenação, resultantes de arranjos supramoleculares específicos entre unidades metálicas e ligantes que se repetem, possibilita o engenho de uma variedade colossal de estruturas com propriedades diversas (José e Prado, 2005; Rowsell e Yaghi, 2004). Visto que a coordenação depende basicamente de fatores como a geometria e a natureza dos ligantes, o desenho de ligantes orientado para controlar o conjunto de

estruturas supramoleculares tornou-se frequente atualmente. Tal abordagem é particularmente atraente, pois a flexibilidade e liberdade conformacional dos ligantes possibilitam a construção de estruturas inéditas e de grande estabilidade térmica (Yin e Liu, 2009).

Com base em suas estruturas, ligantes ambidentados de enxofre e nitrogênio são interessantes do ponto de vista da química de coordenação em razão das várias possibilidades de formação de ligações químicas a centros metálicos. Os ligantes bis-(2-pirimidiltio)(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> (n=1, mercaptopirimidilmetano, mpm; n=2, mercaptopirimidiletano, mpe; n=4, mercaptopirimidilbutano, mpb; n=6, mercaptopirimidilhexano, mph) derivados da 2-mercaptopirimidina apresentam esta propriedade, sendo, portanto, de grande interesse para este trabalho. Algumas pesquisas com ligantes relacionados derivados também da 2-mercaptopirimidina, mostrando seus diferentes sítios de coordenação, relatam a interessante formação de polímeros e ainda a agregação com outras moléculas (Sridhar *et al.*, 2003; Pinheiro *et al.*, 2002).

A química de coordenação dos metais de transição é muito bem representada por compostos de zinco e cobre, com excelentes pesquisas sobre o uso de ligantes diversos, fornecendo uma gama de desenhos estruturais. Em complexos de zinco com ligantes piridil-*N*-óxidos foi observada a coordenação do átomo de zinco ao oxigênio do ligante (Sarma *et al.*, 2008). Compostos com ligantes pirimidínicos sintetizados com perclorato de zinco hexaidratado revelaram que o metal encontrava-se hexacoordenado com quatro nitrogênios pirimidínicos de ligantes diferentes e duas moléculas de água, exibindo uma geometria octaédrica (Stuart *et al.*, 1980). Um trabalho com o ligante 4-piridiltiometano apresenta um complexo de zinco em que o metal está coordenado via nitrogênio, com geometria tetraédrica em torno do centro metálico, e não há coordenação via o átomo de enxofre (Xie *et al.*, 2005). São conhecidos complexos tetraédricos, como [Zn(NH<sub>3</sub>)<sub>4</sub>]<sup>2+</sup>, [Zn(CN)<sub>4</sub>]<sup>2-</sup> e [Zn(piridina)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>], e também íons complexos octaédricos, tais como [Zn(H<sub>2</sub>O)<sub>6</sub>]<sup>2+</sup> e [Zn(NH<sub>3</sub>)<sub>6</sub>]<sup>2+</sup>, sendo estes muito estáveis (Lee, 1999). Por sua configuração d<sup>10</sup>, os complexos de zinco são geralmente brancos. Os compostos de zinco também têm mostrado potencial atividade fungicida principalmente contra espécies de *Candida* e *Aspergillus* e bactérias Gram-positiva e Gram-negativa (Mastrolorenzo *et al.*, 2007; Alomar *et al.*, 2010; Mohamed e Soliman, 2010; Kalanithi *et al.*, 2011).

Complexos de cobre, em geral, apresentam uma estrutura octaédrica distorcida, e são azuis ou verdes. O cobre no seu estado de oxidação 2+ (mais estável) apresenta configuração  $d^9$ . Assim, a cor nos complexos de cobre é devida às transições  $d-d$ , e são paramagnéticos em razão do elétron desemparelhado característico dessa configuração. A distorção tetragonal, em que as ligações *trans* são mais longas, também é consequência da configuração  $d^9$  (Lee, 1999). A literatura fornece conhecimentos sobre complexos de cobre, com geometrias tetraédricas e octaédricas, formando polímeros ou não. Além do fator sintético, os compostos de cobre são bem conhecidos também por suas atividades antimicrobianas (Mohamed e Soliman, 2010; Onawumi *et al.*, 2011). Ligantes piridínicos complexados com átomos de cobre mostraram boa atividade contra bactérias Gram-positiva e Gram-negativa e baixa atividade contra fungos (Singh *et al.*, 2009; El-Sherif, 2009). Resultados semelhantes são mostrados para complexos com tiosemicarbazonas, embora alguns compostos sejam menos ativos que os respectivos ligantes livres (Chandra *et al.*, 2008; Rosu *et al.*, 2010). Complexos de zinco, níquel, cobre e cobalto também já foram relatados, como inibidores de bactérias como *Escherichia coli* e *Staphylococcus aureus*, mas pouco eficientes contra fungos como as espécies de *Candida* (Yenikaya *et al.*, 2009; Rodriguez-Argüeles *et al.*, 2007; Mohamed e Soliman, 2010).

Além dos metais de transição, a síntese de novos materiais utilizando outros centros metálicos e tendo novas propriedades despertaram grande interesse em pesquisadores da área. Desde a década de 1980, com a descoberta da *Helicobacter pylori*, uma bactéria que causa gastrite crônica e úlcera, os compostos de bismuto são extensivamente estudados e aplicados como antibióticos no combate a esta bactéria. Compostos de bismuto têm a vantagem de praticamente não serem absorvidos pelo organismo, não ocorrendo nenhuma agressão ao corpo (Yang e Sun, 2007). É desconhecido ainda o mecanismo de ação da maioria destes compostos nos sistemas biológicos; ainda assim, a simples complexação com ligantes (S,N) é utilizada em casos de intoxicação por bismuto, em que complexos estáveis são formados eliminando o metal presente no organismo. (Dittes *et al.*, 1997). Outros estudos mostram ainda a complexação do bismuto a átomos de oxigênio da norfloxacin, conferindo a este novo composto atividade contra bactérias Gram-negativas e Gram-positivas maior do que o fármaco isolado. Essa combinação bismuto-norfloxacin

pode diminuir a polaridade da molécula, facilitando o transporte do complexo através da membrana celular do microrganismo (Shaikh *et al.*, 2007).

Compostos de gálio têm mostrado alta eficiência no tratamento de câncer (Gómez-Ruiz *et al.*, 2009; Gambino *et al.*, 2011), sendo o segundo metal mais utilizado para este fim, depois da platina. A atividade citotóxica de complexos de gálio(III) é muito reconhecida em estudos onde o metal está coordenado a tiosemicarbonas através dos átomos de nitrogênio e enxofre do ligante (Mendes *et al.*, 2009). Já os complexos de germânio não apresentam atividade biológica significativa, embora alguns compostos de germânio, com baixa toxicidade e atividade contra hipóxia sejam reportados (Lukevics *et al.*, 2002). Alguns complexos binucleares em que o germânio está coordenado também a átomos de estanho mostraram atividades significativas contra vários tipos de bactérias e fungos (Xueqing *et al.*, 1998; Din *et al.*, 2004). São relatados alguns complexos de Ge(IV) com propriedades catalíticas em reações de formação e clivagem, tornando-se importantes intermediários de reações (Barrau *et al.*, 1998; Yin e Liu., 2009). Na classe de compostos hipervalentes, capazes de exceder a regra do octeto, complexos de silício e estanho são largamente estudados, enquanto que compostos de germânio(IV), principalmente quanto à estrutura, são raros (Shen *et al.*, 2002). A escassez de compostos de germânio na literatura torna ainda mais interessante o desenvolvimento de novos complexos com esse metal.

Embora haja um grande interesse nas propriedades inerentes dos complexos por parte dos químicos, as pesquisas de hoje pela síntese de novos fármacos é uma resposta ao clamor da sociedade farmacêutica, que se vê cercada por doenças mais agressivas e patógenos cada vez mais resistentes. Essas novas pesquisas, porém, são fundamentadas nos princípios da química inorgânica medicinal, praticada há quase 5000 anos, quando os egípcios usavam cobre para esterilizar água. O ouro era usado em uma variedade de remédios na Arábia e China 3500 anos atrás, e vários remédios contendo ferro foram usados no Egito por volta de 1500 a.C. Durante o Renascimento na Europa, cloreto de mercúrio foi usado como diurético e compostos de ferro com fonte nutricional essencial foram descobertos (Beraldo, 2005). Contudo, apenas nos últimos séculos a atividade medicinal de compostos inorgânicos se desenvolveu, começando por volta de 1900 com a utilização de  $K[Au(CN)_2]$  para

tuberculose, compostos com antimônio para leishmaniose, e vários sais de ouro com atividade antibacteriana (Orvig e Abrams, 1999).

Complexos de platina são usados, com sucesso, no tratamento de vários tipos de tumor (Garmann *et al.*, 2008). O cisplatina, por exemplo, um composto inorgânico com dois átomos de cloro e dois grupos amônio, se destaca por sua importância no tratamento de diversas neoplasias. Desde a descoberta do cisplatina e suas propriedades anticancerígenas, muitos derivados foram preparados e testados quanto à sua citotoxicidade (Starha *et al.*, 2010). Além dos complexos de estanho e platina conhecidos por seu potencial biológico, alguns compostos de bismuto apresentam excelente atividade bactericida e antitumoral (Yang e Sun, 2007; Shaikh *et al.*, 2007). Grande é a necessidade do Brasil quanto à obtenção de novos fármacos, mais eficientes e menos tóxicos ao organismo. Assim, sínteses de fármacos miméticos (compostos com ação análoga aos sítios ativos de moléculas naturais) são almejados e extensivamente estudados, uma vez que a síntese e caracterização de novos complexos metálicos são importantes para o estudo da interação droga-íon metálico no organismo. Quando essa interação é esclarecida, fatores como a lipofilicidade de um ligante podem ser modificados sob coordenação, facilitando a penetração da droga na célula (Kovala-Demertzi *et al.*, 2006; Mohamed e Soliman, 2010).

Neste trabalho, a avaliação da atividade biológica foi realizada contra patógenos usualmente utilizados em pesquisas como as bactérias *Escherichia coli* e *Staphylococcus aureus*, Gram-negativa e Gram-positiva, respectivamente, e os fungos *Candida albicans* e *Candida tropicalis*.

A espécie *Candida albicans* é considerada um componente da microbiota do corpo humano, normalmente presente na cavidade oral, trato gastrointestinal e mucosa vaginal de pessoas saudáveis (McCullough *et al.*, 1996). Todavia, este fungo pode causar infecções oportunistas severas em indivíduos com comprometimento do sistema imunológico, tais como portadores da síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS), pacientes com câncer e outros indivíduos tratados com quimioterapia agressiva ou drogas citotóxicas (Berman e Sudbery, 2002).

Compostos inorgânicos estão sendo testados também quanto a seu potencial fungicida contra fitopatógenos já que os prejuízos na agricultura causados por contaminação de fungos é alvo de preocupações por parte dos agricultores,

principalmente devido à contaminação em larga escala nas etapas de produção de gêneros alimentícios.

Os objetivos principais deste trabalho foram sintetizar e caracterizar complexos com metais Cu(II), Zn(II), Bi(III), Ga(III) e Ge(IV) e ligantes (N,S,O) ambidentados, e avaliar sua atividade como antifúngicos e antibacterianos.

## REFERÊNCIAS

- ALOMAR, K.; LANDREAU, A.; KEMPF, M.; KHAN, M. A.; ALLAIN, M.; BOUET, G. Synthesis, crystal structure, characterization of zinc(II), cadmium(II) complexes with 3-hiophene aldehyde thiosemicarbazone (3TTSCH). Biological activities of 3TTSCH and its complexes. *Journal of Inorganic Biochemistry* 104, 397–404, 2010.
- ANTONIAZZI, N.; DESCHAMPS, C. Controle de *Bipolaris sorokiniana* e rendimento de grãos em cevada após aplicação de elicitores e fungicida. *Acta Sci. Agron.* 29, supl., p. 695-700, 2007.
- BARRAU, J.; RIMA, G.; EL AMRAOUI, T. Low coordinate germanium and tin compounds  $(ArO)_2M=E$  and  $(ArO)_2M=M'L_n$   $M=Ge, Sn$ ;  $E=S, Se, -NSiMe_3$   $M'=Cr, W, Fe, Pt$  [Ar=2,4,6-tris((dimethylamino)methyl)phenyl-]. *Journal of Organometallic Chemistry* 570, 163-174, 1998.
- BERALDO, H. Cadernos Temáticos de Química Nova na Escola: Química Inorgânica e Medicina, Química Nova na Escola, v.6, 4-6, 2005.
- BERLINI, L., DE SOUZA, M. C., DE ABREU, H. A., LEITÃO, A. A., MAIA, J. R. S., DINIZ, R. Intermolecular interactions on the crystal packing of 1,6-bis(pyrimidin-2-ylthio)hexane: Spectroscopic and theoretical investigation. *Journal of Molecular Structure* 935, 123-128, 2009.
- BERMAN, J.; SUDBERY, P. E. *Candida albicans*: A molecular revolution built on lessons from budding yeast. *Nature Reviews Genetics* 3, 918-932, 2002.
- CHANDRA, S.; RAIZADA, S.; TYAGI, M.; SHARMA, P. K. Spectroscopic and biological approach of Ni(II) and Cu(II) complexes of 2-pyridinecarboxaldehyde thiosemicarbazone. *Espectrochimica Acta Part A* 69, 816-821, 2008.
- DAVES, B. D., DULBECCO, R., EISEN, H. N., GINSBERG, H. S. *Microbiology*. 4th ed. J. B. Lippincott Company. Philadelphia. 1990.
- DESMARCHELIER, P.M.; GRAU, F.H. *Escherichia coli*. In: HOCKING, A. D.; ARNOLD, G.; JN SON, I. *et al.* (Ed.). *Foodborne microorganisms of public health significance*. Sydney: Australian Institute of Food Science and Technology Inc., Cap. 7, p. 231-264, 1997.
- DIAS, A. K. C. Efeito Inibitório de Compostos Organoestânicos Sobre Fungos Isolados de Câmaras De Maturação. Dissertação de Doutorado, Lavras, 93p, 2005.
- DIN, I. U.; MAZHAR, M.; KHAN, K. M.; MAHON, M.F.; MOLLOY, K.C. Studies of bimetallic carboxylates: their synthesis, characterization, biological activity and X-ray structure. *Journal of Organometallic Chemistry* 689, 899–908, 2004.

DITTES, U.; VOGEL, E.; KEPPLER, B. K. Overview on bismuth(III) and bismuth(V) complexes with activity against *Helicobacter pylori*. Coordination Chemistry Reviews 163, 345-364, 1997.

DODD, J. C.; ESTRADA, A.; JEGER, M.J. Cap16 Epidemiology of *Colletotrichum gloeosporioides* in the tropics, In: BAILEY, J. A.; JEGER, M. J. *Colletotrichum: Biology, pathology and control*. CAB International, 1992.

EL-SHERIF, A. A. Synthesis, spectroscopic characterization and biological activity on newly synthesized copper(II) and nickel(II) complexes incorporating bidentate oxygen–nitrogen hydrazone ligands. *Inorganica Chimica Acta* 362, 4991-5000, 2009.

GAMBINO, D.; FERNÁNDEZ, M.; SANTOS, D.; ETCHEVERRÍA, G.A.; PIRO, O.E.; PAVAN, F.R.; LEITE, C.Q.F.; TOMAZ, I.; MARQUES, F. Searching for gallium bioactive compounds: Gallium(III) complexes of tridentate salicylaldehyde semicarbazone derivatives. *Polyhedron* 30, 1360-1366, 2011.

GARMANN, D.; WARNECKE, A.; KALAYDA, G. V.; KRATZ, F.; JAEHDE, U. Cellular accumulation and cytotoxicity of macromolecular platinum complexes in cisplatin-resistant tumor cells. *Journal of controlled release*. v.131, p.100-106, 2008.

GERMANO, P. M. L.; GERMANO, M. I. S. *Higiene e vigilância sanitária de alimentos*. São Paulo: Varela, 2003.

GÓMEZ-RUIZ, S.; GALLEGO, B.; KALUDEROVIC, M. R.; KOMMERA, H.; HEY-HAWKINS, E.; PASCHKE, R.; KALUDEROVIC, G. N. Novel gallium(III) complexes containing phthaloyl derivatives of neutral aminoacids with apoptotic activity in cancer cells. *Journal of Organometallic Chemistry* 694, 2191-2197, 2009.

GODOI, A. F. L.; FAVORETO, R.; SANTIAGO-SILVA, M. Contaminação Ambiental por Compostos Organoestânicos. *Química Nova* 26, n5, 708-716, 2003.

JOSÉ, N. M.; PRADO, L. A. S. A. *Materiais híbridos orgânico-inorgânicos: preparação e algumas aplicações*. *Química Nova* 28, 281-288, 2005.

KALANITHI, M.; KODIMUNTHIRI, D.; RAJARAJAN, M.; THARMARAJ, P. Synthesis, characterization and biological activity of some new VO(IV), Co(II), Ni(II), Cu(II) and Zn(II) complexes of chromone based NNO Schiff base derived from 2-aminothiazole. *Spectrochimica Acta Part A* 82, 290– 298, 2011.

KOVALA-DEMERTZI, D.; YADAV, P. N.; WIECEK, J.; SKOULIKA, S.; VARADINOVA, T.; DEMERTZI, M. A. Zinc(II) complexes derived from pyridine-2-carbaldehyde thiosemicarbazone and (1*E*)-1-pyridin-2-ylethan-1-one thiosemicarbazone. Synthesis, crystal structures and antiproliferative activity of zinc(II) complexes. *Journal of Inorganic Biochemistry* 100, 1558-1567, 2006.

LEE, J. D. *Química Inorgânica não tão Concisa*. Editora Edgard Blucher Ltda, Tradução da 5ª Edição Inglesa, 527p, São Paulo, 1999.

LUKEVICS, E.; IGNATOVICH, L.; SHUL'GA, T. MITCHENKO, O.; BELYAKOV, S. Synthesis, molecular structure and biological activity of bromobenzylgermatranes. *Journal of Organometallic Chemistry* 659, 165-171, 2002.

MALDONADO-ROGADO, M. A.; VIÑUELAS-ZAHÍNOS, E.; LUNA-GILES, F.; BERNALTE-GARCÍA, A. Nickel(II) and zinc(II) complexes with N-(5,6-dihydro-4H-1,3-thiazin-2-yl)-2-aminobenzimidazole (BzTz): Synthesis, spectral and structural characterization. *Polyhedron* 26, 3112–3120, 2007.

MASTROLORENZO, A.; SCOZZAFAVA, A.; SUPURAN, C. T. Antifungal activity of silver and zinc complexes of sulfadrug derivatives incorporating arylsulfonylureido moieties. *European Journal of Pharmaceutical Sciences* 11, 99–107, 2007.

McCULLOUGH, M. J.; ROSS, B. C.; READE, P. C. *Candida albicans*: a review of its history, taxonomy, epidemiology, virulence, attributes, and methods of strain differentiation. *International Journal of Oral & Maxillofacial Surgery* 25, 136-144, 1996.

MENDES, I. C.; SOARES, M. A.; SANTOS, R. G.; PINHEIRO, C.; BERALDO, H. Gallium(III) complexes of 2-pyridineformamide thiosemicarbazones: Cytotoxic activity against malignant glioblastoma. *European Journal of Medicinal Chemistry* 44, 1870-1877, 2009.

MOHAMED, G. G.; SOLIMAN, M. H. Synthesis, spectroscopic and thermal characterization of sulphur complexes of iron, manganese, copper, cobalt, nickel, and zinc salts. Antibacterial and antifungal activity. *Espectrochimica Acta part A* 76, 341-347, 2010.

ONAWUMI, O. O. E.; ODUNOLA, O. A.; SURESH, E.; PAUL, P. Synthesis, structural characterization and microbial activities of mixed ligand copper(II) complexes of 2,2'-bipyridine and acetylacetonate. *Inorganic Chemistry Communications* 14, 1626-1631, 2011.

ORVIG, C.; ABRAMS, M. J. Medicinal Inorganic Chemistry: Introduction. *Chemical Reviews*, 99, p. 2201-2203, 1999.

PESSOA, M. N. G.; Tese Mestrado- Controle biológico de *Bipolaris sorokiniana* Saac. Ex Sorok. em sementes de trigo (*Triticum aestivum* L.), USP Piracicaba, SP, 2003.

PINHEIRO, L.S.; TEMPERINI, M.L.A. 2-mercaptopyrimidine as a suitable matrix to trap arenes on Au(III): STM probing of the modified surface. *Current Applied Physics* 2, 145-153, 2002.

RAPER, K.B.; FENNEL, D.I. The genus *Aspergillus*. Williams & Wilkins. 1965. 686p.

RAVEN, P. H.; EVERT, R. F.; EICHHORN, S. E. *Biologia Vegetal*. Cap. 14 e 15. Guanabara Koogan S.A., 6ª ed., 906p, Rio de Janeiro, 2001.

REIS, E.M. FERNANDES, J.M. & PICININI, E.C. *Estratégias para controle de doenças do trigo*. Passo Fundo: EMBRAPA-CNPT, 1988.

RODRÍGUEZ-ARGÜELLES, M. C.; MOSQUERA-VÁSQUEZ, S.; TOURÓN-TOUCEDA, P.; SANMARTÍN-MATALOBOS, J.; GARCÍA-DEIBE, A. M.; BELICCHI-FERRARI, M.; PELOSI, G.; PELIZZI, C.; ZANI, F. Complexes of 2-thiophenecarbonyl and isonicotinoyl hydrazones of 3-(N-methyl)isatin. A study of their antimicrobial activity. *Journal of Inorganic Biochemistry* 101, 138-147, 2007.

ROSU, T.; PAHONTU, E.; PASCULESCU, S.; GEORGESCU, R.; STANICA, N.; CURAJ, A.; POPESCU, S.; LEABU, M. Synthesis, characterization antibacterial and antiproliferative activity of novel Cu(II) and Pd(II) complexes with 2-hydroxy-8-R-tricyclo[7.3.1.0.2,7] tridecane-13-one thiosemicarbazone. *European Journal of Medicinal Chemistry* 45, 1627-1634, 2010.

SÁNCHEZ-MARTÍNEZ, C.; PÉREZ-MARTÍN, J. Dimorphism in fungal pathogens: *Candida albicans* and *Ustilago maydis* – similar inputs, different outputs. *Current Opinion in Microbiology* 4, 214-221, 2001.

SARMA, R.; KARMAKAR, A.; BARUAH, J. B. Synthesis and characterization of pyridine N-oxide complexes of manganese, copper and zinc. *Inorganica Chimica Acta* 361, 2081-2086, 2008.

SHAIKH, A. R.; GIRIDHAR, R.; YADAV, M. R. Bismuth-norfloxacin complexes: Synthesis, physicochemical and antimicrobial evaluation. *International Journal of Pharmaceutic* 332, 24-30, 2007.

SHEN, X.; SAKATA, K.; HASHIMOTO, M. Syntheses and characterization of di- and mono-thiocyanato germanium (IV) complexes with 5,14-dihydro-6,8,15,17-tetramethyldibenzo[*b,i*][1,4,8,11]tetraazacyclotetradecine. *Polyhedron* 21, 969-973, 2002.

SILVA, J.S. *Secagem e armazenagem de produtos agrícolas*. Editora: Aprenda fácil, Viçosa, p. 104-105, 2000.

SINGH, A. P.; KAUSHIK, N. K.; VERMA, A. K.; HUNDAL, G.; GUPTA, R. Synthesis, structure and biological activity of copper(II) complexes of 4-(2-pyridylmethyl)-1,7-dimethyl-1,4,7-triazonane-2,6-dione and 4-(2-pyridylethyl)-1,7-dimethyl-1,4,7-triazonane-2,6-dione. *European Journal of Medicinal Chemistry* 44, 1607-1614, 2009.

SRIDHAR, S.R.; RAJAGOPAL, R. V.; RAJAVEL, R.; MASILLAMANI, S.; NARASHIMHAN, S. Antifungal activity of some essential oils. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 51, 7596-7599, 2003.

STARHA, P.; TRÁVENÍČEK, Z.; POPA, I. Platinum(II) oxalato complexes with adenine-based carrier ligands showing significant in vitro antitumor activity. *Journal of inorganic biochemistry* 104, p.639-647, 2010.

STUART, D.A.; NASSIMBENI, L.R.; HUTTON, A.T.; KOCH, K.R. *Acta Cryst.* Methylmercury derivatives of mercaptopyrimidines: structures of (4-amino-5-methyl-2-pyrimidinethiolato)methylmercury(II) and (4-amino-2-mercapto-6-pyrimidinonato)methylmercury(II) monohydrate B36, 2227-2230, 1980.

TOMA, H. E.; FERREIRA, A. M. C.; SERRA, O. A. Desenvolvimento da química inorgânica no Brasil. *Química Nova* 25, supl 1, 66-73, 2002.

WALLER, J. M. Cap 8 *Colletotrichum* Diseases of Perennial and other Cash Crops. In: BAILEY, J. A.; JEGER, M. J. *Colletotrichum: Biology, pathology and control.* CAB International, 1992.

XIE, Y.; LI, J.; ZHANG, C.; BU, X. *Crystal Growth e design.* Syntheses and Crystal Structures of Manganese(II), Cadmium(II), Cobalt(II), and Zinc(II) Complexes with 4-pyridyl Dithioether Ligands 5, 1743-1749, 2005.

XUEQING, S.; ZHIQIANG, Y; QINGLAN, X.; JINSHAN, L. Synthesis, structures and in vitro antitumor activity of some germanium-substituted di-*n*-butyltin dipropionates. *Journal of Organometallic Chemistry* 566, 103–110, 1998.

YANG, N.; SUN, H. Biocoordination chemistry of bismuth: Recent advances. *Coordination Chemistry Reviews* 251, 2354-2366, 2007.

YENIKAYA, C.; POYRAZ, M.; SARI, M.; DEMIRCI, F; ILKIMEN, H.; BÜYÜKGÜNGÖR, O. Synthesis, characterization and biological evaluation of a novel Cu(II) complex with the mixed ligands 2,6-pyridinedicarboxylic acid and 2-aminopyridine. *Polyhedron* 28, 3526-3532, 2009.

YIN, H.; LIU, S. Copper and zinc complexes with 2,3-pyridinedicarboxylic acid or 2,3-pyrazinedicarboxylic acid: Polymer structures and magnetic properties. *Journal of Molecular Structure* 918, 165-173, 2009.

# 1 CAPÍTULO 1

## Complexos de Cu(II) e Zn(II) derivados de ligantes (N, S, O) ambidentados

### 1.1 Introdução

Este capítulo relata a síntese de complexos de cobre(II) e zinco(II) bem como a síntese dos ligantes utilizados na obtenção dos complexos destes metais de transição. Os ligantes e complexos foram caracterizados por técnicas espectroscópicas no infravermelho, RMN de  $^{13}\text{C}$  e  $^1\text{H}$  e análise elementar (CHN).

Além da síntese e caracterização, os compostos foram avaliados quanto ao potencial fungicida contra patógenos humanos e fitopatógenos.

As figuras 1.1 e 1.2 mostram de maneira geral as rotas sintéticas para a formação dos ligantes e as figuras 1.3 e 1.4 mostram as rotas dos complexos.

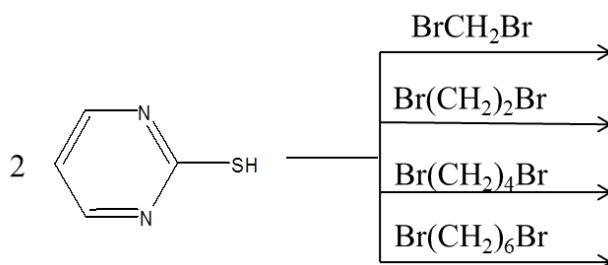


Figura 1.1: Rota de síntese dos ligantes derivados da 2-mercaptopirimidina

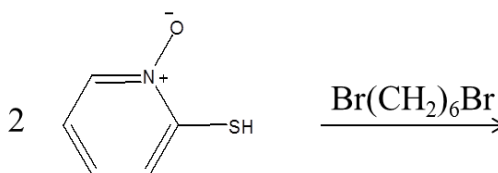
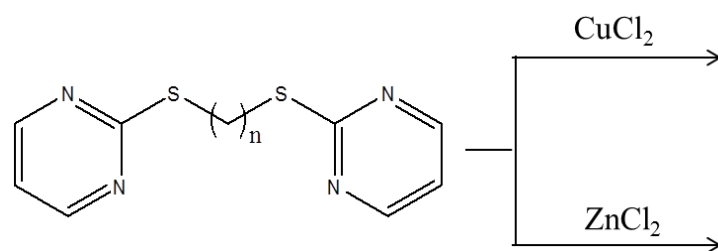
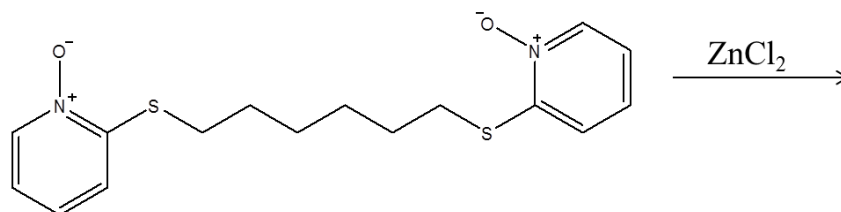


Figura 1.2: Rota de síntese dos ligantes derivados da 2-mercaptopiridin-*N*-óxido



**Figura 1.3: Rota de síntese dos complexos derivados dos mercaptopirimidilalcanos**



**Figura 1.4: Rota de síntese do complexo derivado de mercaptopiridilhexano-*N*-óxido.**

## 1.2 Materiais e Métodos

### **Materiais utilizados:**

2-mercaptopirimidina (Sigma-Aldrich)

2-mercaptopiridina-N-óxido (Sigma-Aldrich)

KOH (Vetec)

Dibromometano (Sigma-Aldrich)

Dibromoetano (Carlo Erba)

Dibromobutano (Acros Organics)

Dibromohexano (Avocado)

Cloreto de Cobre (Vetec)

Cloreto de Zinco (Cromato)

Etanol (Ecibra)

Metanol (FMaia)

Dimetilsulfóxido (Vetec)

Sabouraud Dextrose Broth (Himedia)

Sabouraud Dextrose Agar (Himedia)

Nutrient Agar (Himedia)

Nutrient Broth (Himedia)

Batata Dextrose Agar (Acumedia)

Os ligantes e os compostos foram sintetizados no Laboratório de Complexos Bioativos (LACOBIO) e os ensaios de bioatividade foram realizados no Laboratório de Química Medicinal (LAQUIM) do Departamento de Química (DEQ), ambos da Universidade Federal de Viçosa (UFV). As culturas de bactérias e fungos foram obtidas comercialmente. Já as suspensões de esporos dos fungos fitopatogênicos foram preparadas na Clínica de Doenças de Plantas, do Departamento de Fitopatologia (DFP) da Universidade Federal de Viçosa.

## **Equipamentos:**

### **Espectroscopia no Infravermelho**

Os espectros foram obtidos em um aparelho espectrofotômetro Perkin-Elmer FT-IR 1000 do Departamento de Química da UFV. As análises foram feitas em nujol e CsI na faixa de 4000 a 200  $\text{cm}^{-1}$ .

### **Temperatura de fusão**

As temperaturas de fusão foram obtidas em um aparelho do DEQ/UFV, marca Microquímica, modelo MQAPF-301.

### **Análise elementar (CHN)**

Os resultados de CHN foram obtidos no laboratório de solos da Universidade Federal de Viçosa equipado com um analisador CHN Perkin-Elmer e um analisador CHNS Perkin-Elmer.

### **Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear**

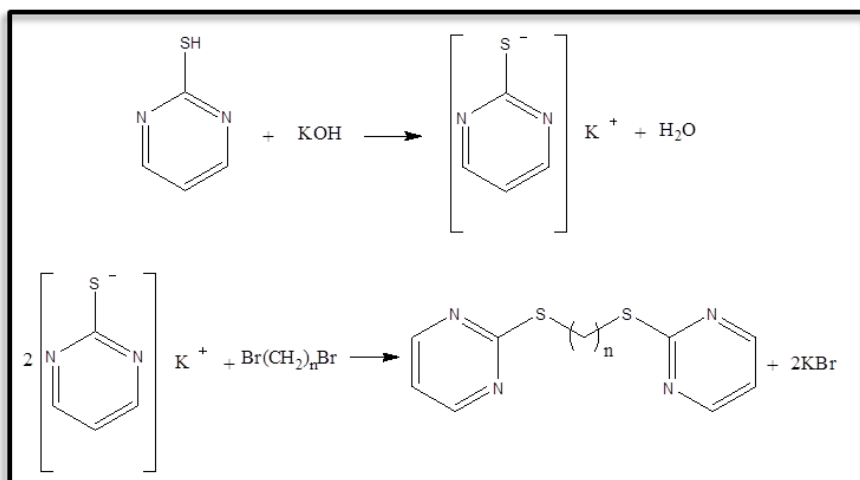
Os espectros de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  foram obtidos em um equipamento VARIAN MERCURY 300 MHz (7 T) do Departamento de Química da UFV.

### **Cromatografia de exclusão molecular por tamanho (GPC)**

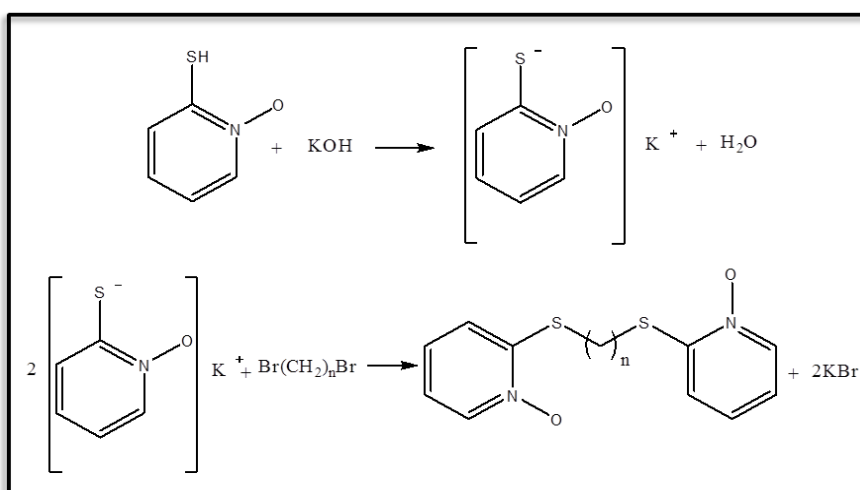
As análises foram feitas na Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) em Cromatógrafo Líquido Shimadzu, coluna: GPC- 803D 300 x 8 mm (Shimadzu), em colaboração com a Doutora Vany P. Ferraz. Cromatografia de exclusão molecular por tamanho (GPC).

## **1.2.1 Síntese de Ligantes**

Para a síntese dos ligantes foram utilizados como materiais de partida 2-mercaptopirimidina e 2-mercaptopiridin-N-óxido, dissolvidos em etanol. A reação se processou adicionando hidróxido de potássio às soluções e o dibromoalcano correspondente ao ligante desejado (Figuras **1.5** e **1.6**). O sistema foi deixado em refluxo cerca de 4 horas.

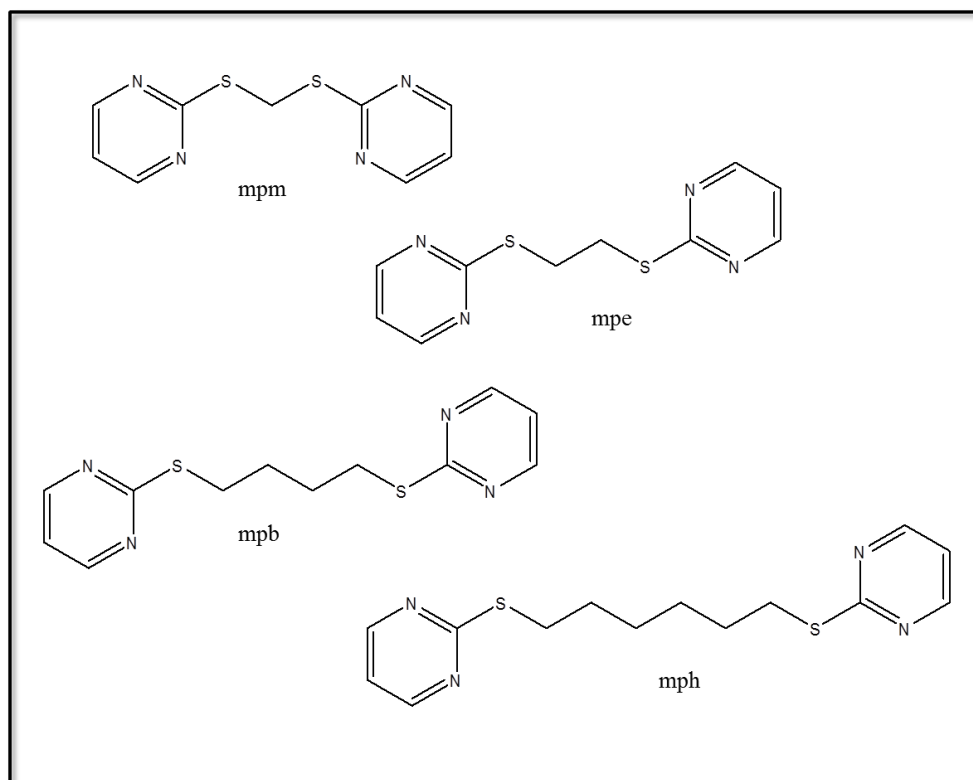


**Figura 1.5: Reação geral dos ligantes mpm, mpe, mpb e mph.**



**Figura 1.6: Reação geral do ligante mpoh.**

A Figura 1.7 mostra as estruturas dos ligantes mpm, mpe, mpb e mph de acordo com os dados de infravermelho, RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  e análise elemental.



**Figura 1.7: Estruturas dos ligantes**

### 1.2.1.1 Ligante bis-(2-mercaptopyrimidinil)metano (mpm)

Em um balão de fundo redondo colocaram-se 2,54 g (22,6 mmol) de 2-mercaptopyrimidina a temperatura ambiente, 1,88 g (33,5 mmol) de KOH e 80 mL de etanol. Deixou-se sob agitação por três horas até completa solubilização. Em seguida, adicionou-se 0,86 mL (2,09 g; 12,3 mmol) de dibromometano. Usando uma coluna de Vigreux conectada a um balão de 250 mL, a solução foi deixada sob refluxo por quatro horas. Depois desse tempo, verteu-se a solução em um béquer de 500,0 mL com gelo para precipitação do ligante. Observada a formação de um sólido, o ligante foi filtrado e lavado com água até o teste negativo de KOH utilizando uma solução de fenolftaleína. Rendimento: 1,66 g (36 %). P.F.(°C):150-151. Análise elementar para  $C_9H_8N_4S_2$  Encontrado: C, 45.64; H, 3.41; N, 23.12; Calc: C, 45.71; H, 3.42; N, 23.70.  $^1H$  RMN ( $CDCl_3$ , 300 MHz):  $\delta$  4,92 (s,  $CH_2$ , 2H), 7,00 (t, pym, 2H), 8,55 (d, pym, 4H);  $^{13}C$  RMN ( $CDCl_3$ , 75 Hz):  $\delta$  33,0 ( $CH_2$ ), 117,1 (pym), 157,6 (pym), 171,5 (pym); IV (Nujol/CsI): 1563 (C=N), 1547 (C=C).

### 1.2.1.2 Ligante bis-(2-mercaptopirimidil)etano (mpe)

Foram colocados 2,74 g (24,4 mmol) de 2-mercaptopirimidina, 2,03 g (36,1 mmol) de KOH e 50 mL de etanol em um balão de fundo redondo de 250 mL acoplado a uma manta. Deixou-se em agitação a temperatura ambiente por quatro horas e em seguida gotejou-se 0,93 mL (2,02 g; 10,8 mmol) de 1,2-dibromoetano. Em seguida procedeu-se como descrito no item 1.2.1.1. Rendimento: 1,82 g (38 %), P.F.(°C):144-145. Análise elementar para C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>N<sub>4</sub>S<sub>2</sub> Encontrado: C, 47.26; H, 4.09; N, 21.67. Calc: C, 47.94; H, 4.04; N, 22.37. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ 3,51 (s, CH<sub>2</sub>, 4H), 6,73 (t, pym, 2H), 8,51 (d, pym, 2H); <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 75 Hz): δ 30,7 (CH<sub>2</sub>), 116,9 (pym), 157,6 (pym), 172,2 (pym); IV (nujol/CsI): 1563 (C=N), 1546 (C=C).

### 1.2.1.3 Ligante bis-(2-mercaptopirimidil)butano (mpb)

Em um balão de fundo redondo de 125 mL colocou-se 1,0 g (12,2 mmol) de 2-mercaptopirimidina, 0,25 g (4,45 mmol) de KOH e 40 mL de etanol. Deixou-se em agitação por 12 horas a temperatura ambiente. Em seguida o sistema foi colocado em banho de gelo e adicionou-se 0,53 mL (0,96 g; 4,9 mmol) de 1,4-dibromobutano, gotejando-o. Deixou-se em agitação por mais 2 horas. Em seguida, utilizando uma coluna de Vigreux, a solução foi deixada sob refluxo por quatro horas. A obtenção do produto final seguiu o mesmo procedimento descrito no item 1.2.1.1. 0,76 g (39 %) P.F.(°C): 61,9-62,3. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ 1,77 (m, CH<sub>2</sub>, 4H), 3,12 (t, CH<sub>2</sub>, 4H), 7,17 (t, pym, 2H), 8,59 (d, pym, 2H); <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 75 Hz): δ 28,0 (CH<sub>2</sub>), 29,4 (CH<sub>2</sub>), 117,0 (pym), 157,7 (pym), 170,9 (pym); IV (Nujol/CsI): 1563 (C=N), 1548 (C=C).

### 1.2.1.4 Ligante bis-(2-mercaptopirimidil)hexano (mph)

Em um balão de fundo redondo de 250 mL colocaram-se 3,56 g (31,7 mmol) de 2-mercaptopirimidina e 2,64 g (47,05 mmol) de KOH, em excesso, juntamente com 80 mL de etanol. Depois de três horas e completa solubilização, adicionou-se

1,20 mL (1,93 g; 7,91 mmol) de 1,6-dibromohexano. A solução foi deixada em refluxo por quatro horas usando-se uma manta. Depois desse tempo, verteu-se a solução em um béquer de 500,0 mL com gelo para precipitação do ligante. Observada a formação de um sólido, filtrou-se, lavando com água até se obter o teste negativo de KOH utilizando fenolftaleína. Rendimento: 2,70 g (49 %), P.F.(°C):57-58. Análise elementar para  $C_{14}H_{18}N_4S_2$  Encontrado:C, 54.69; H, 6.05; N, 18.60. Calc: C, 54.83; H, 5.93; N, 18.28.  $^1H$  RMN ( $CDCl_3$ , 300 MHz):  $\delta$  1,50 (m,  $CH_2$ , 4H), 1,75 (m,  $CH_2$ , 4H), 3,13 (t, S- $CH_2$ , 4H), 6,95 (t, pym, 2H), 8,49 (d, pym, 4H);  $^{13}C$  RMN ( $CDCl_3$ , 75 Hz):  $\delta$  28,6 ( $CH_2$ ), 29,2 ( $CH_2$ ), 31,0 (S- $CH_2$ ), 116,5 (pym), 157,4 (pym), 172,8 (pym); IV (nujol/CsI): 1562 (C=N), 1548 (C=C).

#### 1.2.1.5 Ligante bis-(2-mercaptopiridil)hexano-N-óxido (mpoh)

Em um balão de 125 mL foram adicionados 1,00 g (7,86 mmol) de 2-mercaptopiridina-N-oxido, 0,571 g (10,18 mmol) de hidróxido de potássio com 10 % de excesso e 60 mL de etanol. Após completa solubilização dos reagentes (5 horas), a solução foi colocada em banho de gelo por 30 minutos e foi gotejado 0,630 mL (1,01 g, 4,14 mmol) de 1,6-dibromohexano, com 5 % de excesso. Feito isso, a solução resultante foi deixada por mais 30 minutos em banho de gelo e colocada sob refluxo por 14 horas. Em seguida, a mistura foi vertida em um béquer de 1 L com gelo picado e, após 1 hora sob agitação manual, foi filtrada obtendo-se assim um sólido branco que foi lavado com água até teste negativo para base, utilizando-se fenolftaleína como indicador. Rendimento: 1,53 g (76 %). P.F.(°C):154-155. Análise elementar para  $C_{16}H_{20}N_2S_2O_2$  Encontrado: C, 57.42; H, 6.09; N, 8.39. Calc: C, 57.11; H, 5.99; N, 8.33.  $^1H$  RMN ( $CDCl_3$ , 300 MHz):  $\delta$  1,58 (m,  $CH_2$ , 4H), 1,79 (m,  $CH_2$ , 4H), 2,89 (t, S- $CH_2$ , 4H), 7,03 (m, py, 2H); 7,11 (d, py, 2H); 7,24 (m, py, 2H) 8,24 (dd, py, 4H);  $^{13}C$  RMN ( $CDCl_3$ , 75 Hz):  $\delta$  27,6 ( $CH_2$ ), 28,2 ( $CH_2$ ), 30,2 (S- $CH_2$ ), 120,1 (py), 121,2 (py), 125,7 (py), 138,7 (py), 152,4 (py); IV (CsI): 1589 (C=N), 1552 (C=C), 1270, 1249, 1220 (N-O).

## 1.2.2 Síntese dos Complexos

### 1.2.2.1 Complexo $[\text{CuCl}_2(\text{mpm})]_n$ (1)

Dissolveu-se 0,03 g (0,36 mmol) de  $\text{CuCl}_2$  em 20 mL de etanol em um balão de 125 mL. Em seguida, adicionou-se 0,084 g (0,72 mmol) de bis-2-(mercaptopirimidil)metano e 10 mL de etanol. A solução foi deixada em agitação por 2 horas. Foi verificada a formação de um sólido verde escuro. Filtrou-se em funil de vidro sinterizado e o sólido foi lavado com etanol. O composto foi colocado em dessecador por 2 dias. Rendimento: 0,10 g (93 %). PF(°C): 176 d. Análise elementar para  $\text{C}_9\text{H}_8\text{N}_4\text{S}_2\text{CuCl}_2$  Encontrado: C, 29.69; H, 1.18; N, 15.62. Calc: C, 29.15; H, 2.17; N, 15.11; Massa Molar (Mw):  $3,46 \times 10^4$ . IV (Nujol/CsI): 1575 (C=N), 1543 (C=C), 275 (Cu-N), 377, 318 (Cu-Cl).

### 1.2.2.2 Complexo $[\text{CuCl}_2(\text{mpe})]_n$ (2)

Em um balão de 125 mL foram colocados 0,036 g (0,21 mmol) de  $\text{CuCl}_2$  e 20 mL de etanol. Após a solubilização, adicionou-se 0,100 g (0,42 mmol) de bis-2-(mercaptopirimidil)etano. Deixou-se em agitação por 2 horas e em seguida filtrou-se em funil de vidro sinterizado. Observada a formação de um sólido verde oliva, o composto foi lavado com etanol e deixado em dessecador por 2 dias. Rendimento: 0,07 g (56 %). PF(°C): 86°C d. Análise elementar para  $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{S}_2\text{CuCl}_2$  Encontrado: C, 33.86; H, 2.85; N, 10.16. Calc: C, 31.21; H, 2.62; N, 14.56; Massa Molar (Mw):  $3,54 \times 10^4$  IV (Nujol/CsI): 1561 (C=N), 1547 (C=C), 280 (Cu-N), 359, 307 (Cu-Cl).

### 1.2.2.3 Complexo $[\text{CuCl}_2(\text{mpb})]_n$ (3)

Preparou-se em um balão de 125 mL uma solução de 0,031 g (0,19 mmol) de  $\text{CuCl}_2$  em 15 mL de etanol. Após a solubilização do cloreto, adicionou-se 0,1 g (0,38 mmol) de bis-2-(mercaptopirimidil)butano. A solução foi deixada em agitação por 6 horas. Foi observada a formação de um sólido roxo. Filtrou-se o sólido em funil de

vidro sinterizado e lavou-se com etanol. O composto foi colocado em dessecador por 2 dias. Rendimento: 0,085 g (65 %). PF(°C): 178 d, IV (Nujol/CsI): 1577 (C=N), 1555 (C=C), 260 (Cu-N), 367, 324 (Cu-Cl).

#### 1.2.2.4 Complexo [Cu<sub>2</sub>Cl<sub>4</sub>(mph)<sub>3</sub>] (4)

Foi preparada, em um balão de 125 mL, uma solução de 0,065 g (0,39 mmol) de CuCl<sub>2</sub> e 20 mL de etanol. Em seguida, adicionou-se 0,230 g (0,78 mmol) de bis-2-(mercaptopirimidil)hexano. O sistema foi deixado sob agitação por 18 horas, sem evidências de formação de um sólido. A solução foi deixada em repouso em um béquer sobre a bancada à temperatura ambiente. A partir do 4º dia, observou-se um sólido verde escuro na parede do béquer. Após a evaporação do solvente o sólido foi lavado com acetonitrila e deixado em dessecador. Rendimento: 0,15 g (51 %). PF(°C): 117,5; Análise elementar para C<sub>42</sub>H<sub>54</sub>N<sub>12</sub>S<sub>6</sub>Cu<sub>2</sub>Cl<sub>4</sub> Encontrado: C, 42.32; H, 3.75; N, 14.23; Calc: C, 42.42; H, 4.66; N, 14.13; Massa Molar (Mw): 7,93 x 10<sup>2</sup>. IV (Nujol/CsI): 1579 (C=N), 1545 (C=C), 257 (Cu-N), 326, 311 (Cu-Cl).

#### 1.2.2.5 Complexo [ZnCl<sub>2</sub>(mpb)].2H<sub>2</sub>O (5)

Preparou-se um solução de 0,051 g (0,37 mmol) de ZnCl<sub>2</sub> em 20 mL de metanol que foi colocada em um balão de fundo redondo de 125 mL. A solução foi deixada em agitação. Em seguida, adicionou-se uma solução de 0,050 g (0,19 mmol) do ligante em 15 mL de metanol. A reação foi deixada sob agitação por 2 horas. Após esse tempo a solução, que não apresentava sólido, foi colocada em um erlenmeyer de 125 mL, fechado com papel alumínio com furos para evaporação do solvente. Rendimento: 0,08 g (79 %). PF(°C): 119,3 – 120,7; Análise elementar para C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>S<sub>2</sub>ZnCl<sub>2</sub> Encontrado: C, 30.73; H, 3.57; N, 12.11; Calc: C, 31.91; H, 4.01; N, 12.40; <sup>1</sup>H RMN (CD<sub>3</sub>OD, 300 MHz): δ 1,76 (m, CH<sub>2</sub>, 4H), 3,11 (t, CH<sub>2</sub>, 4H), 7,17 (t, pym, 2H), 8,59 (d, pym, 2H); <sup>13</sup>C RMN (CD<sub>3</sub>OD, 75 Hz): δ 27,8 (CH<sub>2</sub>), 29,4 (S-CH<sub>2</sub>), 117,2 (pym), 157,8 (pym), 171,0 (pym); IV (Nujol/CsI): 1577 (C=N), 1551 (C=C), 379 (Zn-S), 339, 326 (Zn-Cl).

### 1.2.2.6 Complexo [ZnCl<sub>2</sub>(mpoh)] (6)

Preparou-se uma solução contendo 0,050 g (0,37 mmol) de ZnCl<sub>2</sub> e 10 mL de metanol em um balão de fundo redondo de 125 mL. Em seguida adicionou-se 0,124 g (0,38 mmol) de ligante e a reação ficou em agitação por 7 horas à temperatura ambiente. Após agitação, a solução foi filtrada e lavada com metanol. O sólido foi deixado em dessecador por 2 dias e caracterizado. Rendimento: 0,09 g (52 %). PF(°C): 227,7 – 229,8; Análise elementar para C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>2</sub>ZnCl<sub>2</sub> Encontrado: C, 39.38; H, 4.27; N, 5.97; Calc: C, 40.65; H, 4.26; N, 5.93. <sup>1</sup>H RMN (CD<sub>3</sub>OD, 300 MHz): δ 1,46 (m, CH<sub>2</sub>, 4H), 1,64 (m, CH<sub>2</sub>, 4H), 2,90 (t, S-CH<sub>2</sub>, 4H), 7,17-7,36 (m, py, 3H), 8,26 (d, py, 4H); <sup>13</sup>C RMN (CD<sub>3</sub>OD, 75 Hz): δ 27,9 (CH<sub>2</sub>), 28,2 (CH<sub>2</sub>), 29,5 (S-CH<sub>2</sub>), 121,2 (py), 122,2 (py), 126,1 (py), 138,6 (py), 151,5 (py); IV (CsI): 1593 (C=N), 1560 (C=C), 1270, 1209, 1194 (N-O), 367, 342 (Zn-Cl), 525 (Zn-O).

### 1.2.3 Ensaios de Atividade Antimicrobiana

A atividade antimicrobiana dos compostos sintetizados foi avaliada contra bactérias e fungos patogênicos para humanos e contra fungos fitopatogênicos.

#### 1.2.3.1 Testes contra microrganismos patogênicos de humanos

Os testes foram feitos contra as bactérias Gram-negativa *Escherichia coli* (ATCC 11229) e Gram-positiva *Staphylococcus aureus* (ATCC 25923) e contra os fungos *Candida albicans* (ATCC 10231) e *Candida tropicalis* (Squibb 750). Para a realização do teste de difusão em ágar, ou teste de disco-difusão, esterilizou-se todo o material utilizado em um autoclave (121°C; 1 atm; 20 minutos). Dentro de uma câmara de fluxo laminar, colocou-se 10 mL de meio de cultura em placas de Petri. Os meios de cultura utilizados foram Sabouraud-dextrose-ágar para *C. albicans* e *C. tropicalis* e Sabouraud-dextrose-broth para bactérias. Em seguida, espalhou-se no meio solidificado 100 µL de suspensão da respectiva cultura usando alça de Drigalsky. A ativação foi feita entre 18 e 24 horas antes das aplicações e a concentração das suspensões foi ajustada para o padrão 3,0 da escala nefelométrica

de McFarland, com aproximadamente  $9,0 \times 10^8$  células/mL. Colocaram-se discos de papel de filtro de 6,0 mm de diâmetro na placa (3 ou 4 discos) e em cada disco aplicaram-se 10 µL do composto a ser testado. Além dos complexos, dos ligantes e dos sais, foi colocado em uma placa um disco com o controle positivo (fármaco utilizado no mercado) e outro disco com o controle negativo (solvente). As placas foram vedadas com parafilme e incubadas por 18 a 24 horas em câmara de crescimento de microrganismo (BOD) a 37°C (NCCLS, 2003a). Foram medidos os halos de inibição de crescimento e comparados com os medicamentos conhecidos no mercado Nistatina, para as espécies de *Candida* e Amoxicilina para as bactérias.

Para o teste da concentração inibitória mínima (CIM), definida como a quantidade do composto em estudo capaz de inibir visualmente o crescimento do microrganismo contido em 1 mL de meio de cultura apropriado. Foram preparados tubos contendo 980 µL de meio de cultura apropriado. Aos tubos esterilizados foram adicionados 10 µL de uma suspensão do microrganismo de interesse com turbidez ajustada para padrão 1,0 na escala de McFarland ( $3,0 \times 10^8$  células/mL) e 10 µL de solução ou suspensão dos compostos sob investigação. Também foram preparados três tubos controle: para o controle positivo, adicionou-se 10 µL de água estéril e 10 µL da suspensão do microrganismo; para outro controle positivo foram acrescentados 10 µL de solvente e 10 µL de suspensão do microrganismo; para o controle negativo, não foi colocado o microrganismo, mas foram adicionados 20 µL de água. Os tubos foram levados a câmara BOD à 37°C para incubação por 18 a 24 horas e, após este período, os tubos foram analisados em função da turbidez apresentada em cada um deles, o que indica o crescimento de microrganismos. A ausência de turbidez demonstrou inibição do crescimento microbiano (NCCLS, 2003b).

### **1.2.3.2 Testes contra patógenos de plantas**

Para a avaliação da atividade contra fungos fitopatógenos, foram realizados testes contra *Colletotrichum gloeosporioides* (isolado de maracujá), *Colletotrichum musae* (isolado de banana), *Fusarium graminearum* (isolado de trigo), *Bipolaris sorokiniana* (isolado de trigo), *Bipolaris maydis* (isolado de milho) e *Alternaria alternata* (isolado de sementes de feijão).

Para a realização do teste de bioensaio com papel de filtro, preparou-se o meio de cultura e esterilizou-se todo o material. Colocaram-se 10 mL de meio de cultura BDA batata-dextrose-ágar em placas de Petri. Com uma pipeta automática, adicionaram-se 10 µL de solução de composto (solução feita com DMSO) em discos de papel de filtro de 1,0 cm de diâmetro. Em seguida, adicionaram-se 10 µL de uma suspensão de conídios na concentração de  $10^4$  conídios/mL. Essa suspensão foi previamente preparada utilizando-se um microscópio e uma câmara de Neubauer para contagem dos conídios. Os discos de papel foram colocados nas placas (três discos por placa). Em cada disco foi adicionado 10 µL do composto a ser testado. As placas foram vedadas com parafilme e mantidas em BOD a 25 °C. Após 48 horas de incubação, observou-se o crescimento ou não de micélio em cada disco de papel (Dhingra e Sinclair, 1995).

### 1.3 Resultados e Discussão

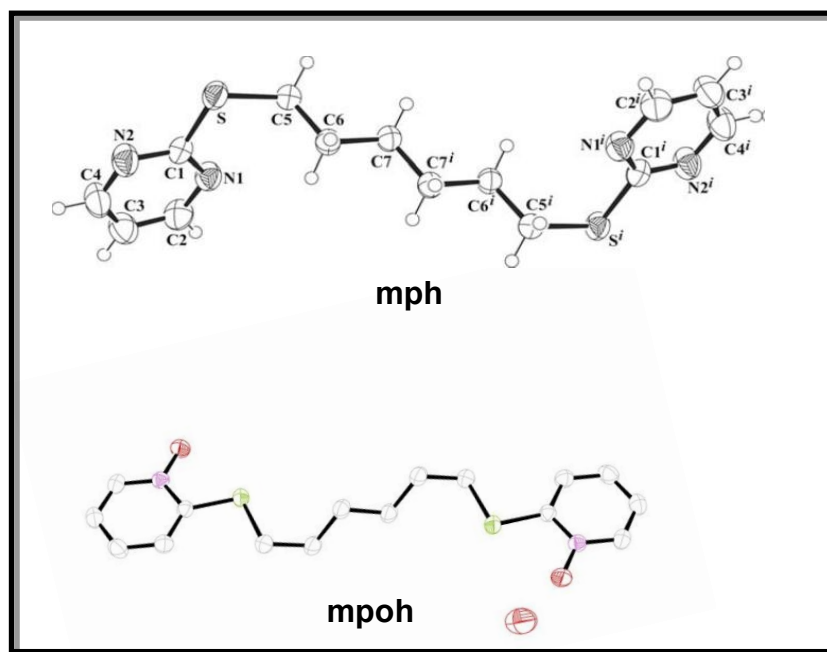
#### 1.3.1 Espectroscopia no Infravermelho

Os espectros no infravermelho dos ligantes mpm, mpe, mpb e mph são semelhantes. As bandas no infravermelho são mostradas na Tabela 1.1 e, como pode ser observado, os ligantes apresentaram ausência de uma banda em 2539 cm<sup>-1</sup>. Essa banda está presente no espectro do reagente de partida 2-mercaptopirimidina (2mpym) e corresponde ao estiramento  $\nu(\text{S-H})$  (Batsala *et al.*, 2011). A ausência da vibração da ligação S-H corresponde à substituição do átomo de hidrogênio ligado ao átomo de enxofre. Os espectros dos ligantes também apresentaram bandas relativas à deformação angular  $\delta(\text{CH}_2)$  na região de 1460 cm<sup>-1</sup> (Silverstein *et al.*, 1994). Além disso, os espectros mostraram deslocamentos referentes aos estiramentos  $\nu(\text{C=C})$  e  $\nu(\text{C=N})$  (Mastrolorenzo *et al.*, 2000; Szorcsik *et al.*, 2006) e à deformação angular  $\delta(-\text{CH})$ . Uma banda correspondente ao estiramento  $\nu(\text{C-S})$  na região de 800-600 cm<sup>-1</sup> não foi atribuída, pois a banda é de baixa intensidade, pode variar de posição e absorve na mesma região de deformação angular  $\delta(-\text{CH})$  e  $\delta(\text{C=C})$  do anel pirimidínico, sendo assim, de difícil atribuição (Silverstein *et al.*, 1994).

**Tabela 1.1:** Dados de espectroscopia no IV (cm<sup>-1</sup>) para os ligantes

	$\nu(\text{S-H})$	$\nu(\text{C=C+C=N})$	$\delta(\text{C-H})$	$\delta(\text{CH}_2)$	$\nu(\text{N-O})$
2mpym	2539	1609, 1573	794, 751, 738	-----	
mpm	----	1563, 1547	799, 770, 753, 730	1461	
mpe	----	1563, 1546	803, 770, 749, 731	1461	
mpb	----	1563, 1548	796, 770, 751, 715	1459	
mph	----	1562, 1548	796, 771, 758, 719	1463	
2mpy-O	2539	1593, 1563	839, 810, 742, 710		1261, 1207
mpoh	----	1589, 1552	835, 753, 735, 706		1270, 1249, 1220

Comportamento semelhante ocorre para o ligante mph, derivado de 2-mercaptopirimidin-N-óxido (2mpy), para o qual o espectro no infravermelho não apresentou a absorção referente ao estiramento  $\nu(\text{S-H})$ . As bandas referentes ao estiramento da ligação N-O na região de  $1260\text{-}1220\text{ cm}^{-1}$  também sofreram deslocamentos (Dunstan, 2004; Klüber e Horrocks, 1965; Nakamoto, 1997). Para os ligantes mph e mpoh foram obtidos monocristais, o que tornou possível a caracterização desses ligantes também por difração de raios X. As estruturas obtidas são mostradas na Figura 1.8 e corroboram as estruturas propostas com base na análise elementar, espectroscopia no infravermelho e RMN de  $^{13}\text{C}$  e  $^1\text{H}$ . Embora não tenham sido caracterizados via estudos cristalográficos, os demais ligantes apresentam comportamento estrutural semelhante (Berlini *et al.*, 2009).



**Figura 1.8: Estruturas cristalográficas dos ligantes mph e mpoh**

Os espectros no infravermelho dos complexos de cobre(II) obtidos foram comparados aos espectros dos ligantes. Na Tabela 1.2 nota-se que as bandas relativas aos estiramentos  $\nu(\text{C}=\text{C})$  e  $\nu(\text{C}=\text{N})$  e de deformação angular  $\delta(\text{C-H})$  de anel pirimidínico dos complexos 1, 3 e 4 apresentaram deslocamentos quando comparados aos respectivos ligantes. Observa-se que os deslocamentos foram

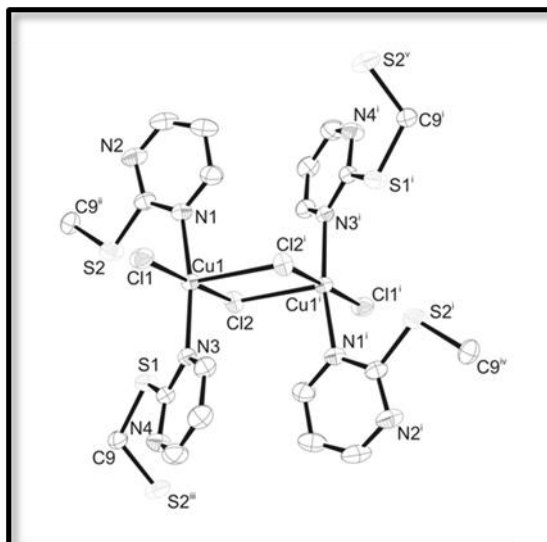
maiores para os estiramentos de ligação C=N em comparação aos estiramentos de ligação C=C, mostrando que a coordenação ocorreu via nitrogênio pirimidínico do ligante. É relevante mencionar que as vibrações envolvendo as ligações C=C e C=N são pouco sensíveis à coordenação, impossibilitando concluir a não complexação via o átomo de nitrogênio. De fato, o complexo **2** não apresenta um deslocamento considerável dessas bandas. Entretanto, por analogia aos compostos formados e demais vibrações atribuídas, a coordenação foi considerada. Além disso, todos os compostos apresentaram uma banda relativa ao estiramento  $\nu(\text{Cu-N}_{\text{pym}})$ , confirmando assim, a coordenação via o átomo de nitrogênio pirimidínico (Joseph *et al.*, 2006). Bandas de estiramento de ligação Cu-S não foram observadas. Foram atribuídas nos espectros duas bandas relativas aos estiramentos  $\nu(\text{Cu-Cl})$  (Islam *et al.*, 2011). Para os compostos **1**, **2** e **3** observa-se que essas duas bandas apresentam diferença de mais de  $30 \text{ cm}^{-1}$  entre elas. Nakamoto (1997) sugere que essa diferença está relacionada ao modo de coordenação em que dois átomos de cloro de cada átomo metálico estão ligados em ponte e os outros dois átomos de cloro estão ligados em posição terminal.

**Tabela 1.2:** Dados de espectroscopia no IV ( $\text{cm}^{-1}$ ) para os compostos de Cu(II)

	$\nu(\text{C=N+C=C})$	$\delta(\text{C-H})$	$\nu(\text{Cu-N})$	$\nu(\text{Cu-Cl})$
mpm	1563, 1547	799, 770, 753, 730	----	----
<b>1</b> [CuCl <sub>2</sub> (mpm)] <sub>n</sub>	1575, 1543	818, 762, 751, 722	275	377, 318
mpe	1563, 1546	803, 770, 749, 731	----	----
<b>2</b> [CuCl <sub>2</sub> (mpe)] <sub>n</sub>	1561, 1547	804, 771, 749, 723	280	359, 307
mpb	1563, 1548	796, 770, 751, 715	----	----
<b>3</b> [CuCl <sub>2</sub> (mpb)] <sub>n</sub>	1577, 1555	825, 783, 764, 755, 723	260	367, 324
mph	1562, 1548	796, 771, 758, 719	----	----
<b>4</b> [Cu <sub>2</sub> Cl <sub>4</sub> (mph)] <sub>3</sub>	1579, 1545	825, 774, 761, 722	257	326, 311

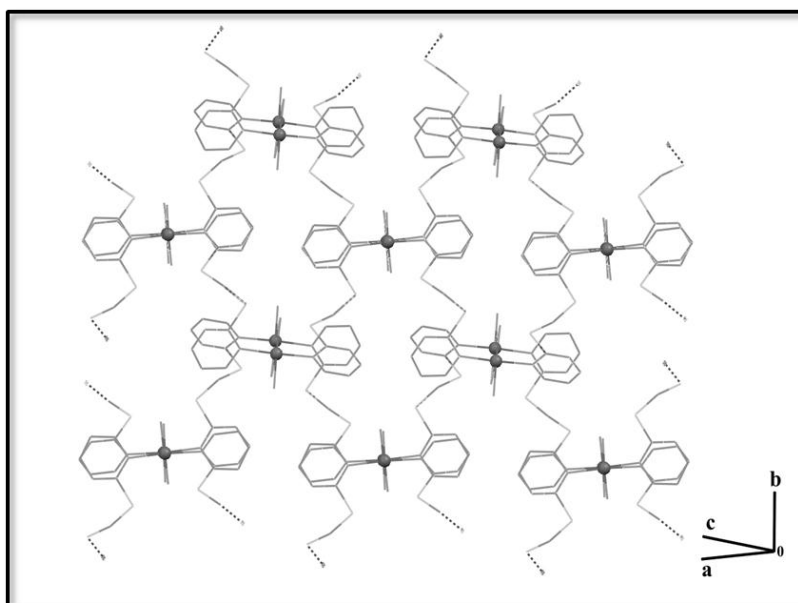
A Figura **1.9** apresentada a seguir mostra a estrutura cristalográfica obtida para o composto **1**, confirmando, indubitavelmente, dois átomos de cloro em ponte e dois átomos de cloro terminal na esfera de coordenação. Em adição, a estrutura fornece a confirmação de que o composto está coordenado via o átomo de nitrogênio pirimidínico. Embora os ligantes pirimidínicos utilizados forneçam diferentes sítios

de coordenação (nitrogênio e enxofre), os complexos de cobre apresentaram uma tendência à coordenação somente via nitrogênio (Samanamú *et al.*, 2008).



**Figura 1.9: Estrutura cristalográfica do composto 1**

No estudo cristalográfico para o composto **1**, foi observado também que a estrutura constitui uma unidade que se repete ao longo de uma cadeia polimérica, como pode ser observado na Figura **1.10**.



**Figura 1.10: Estrutura polimérica do composto 1.**

O complexo **4** apresenta duas vibrações relativas ao estiramento  $\nu(\text{Cu-Cl})$ , porém a diferença entre as duas é inferior a  $30 \text{ cm}^{-1}$ . Essa pequena diferença pode indicar que os átomos de cloro nesse complexo estão em posição *cis*, formando um complexo quadrático plano ou formam um complexo tetraédrico, contradizendo a tendência dos outros complexos de cobre. Além da diferença das vibrações M-Cl para este complexo em relação aos outros, na Tabela **1.3** observa-se também que os valores de análise elementar indicam que a estequiometria para o complexo **4** também é discrepante com relação aos demais complexos. Para os complexos **1**, **2** e **3** os valores obtidos sugerem estequiometria 1:1 (Metal:Ligante), enquanto que para o complexo **4** a estequiometria determinada foi de 2:3 (M:L).

**Tabela 1.3:** Dados de análise elementar para os compostos de Cu(II)

Composto	C	H	N
<b>1</b> $[\text{CuCl}_2(\text{mpm})]_n$	29,69 (29,15) <sup>a</sup>	1,18 (2,17) <sup>a</sup>	15,62 (15,11) <sup>a</sup>
<b>2</b> $[\text{CuCl}_2(\text{mpe})]_n$	33,86 (31,21) <sup>a</sup>	2,85 (2,62) <sup>a</sup>	10,16 (14,56) <sup>a</sup>
<b>4</b> $[\text{Cu}_2\text{Cl}_4(\text{mph})_3]$	42,32 (42,42) <sup>a</sup>	3,75 (4,66) <sup>a</sup>	14,23 (14,13) <sup>a</sup>

<sup>a</sup> valor calculado

Com base nos dados obtidos, foram propostas estruturas de coordenação para os complexos de cobre(II). A Figura **1.11** apresenta uma estrutura comum aos compostos **1**, **2** e **3**. A estrutura foi proposta para os compostos **2** e **3**, de acordo com a coordenação observada na estrutura cristalográfica obtida para o composto **1**, na qual os átomos de cobre estão pentacoordenados formando uma estrutura bipiramidal distorcida tendendo a uma estrutura de pirâmide de base quadrada.

Para o complexo **4**, as estruturas propostas, mostradas na Figura **1.12**, estão de acordo com as bandas  $\nu(\text{Cu-Cl})$  no infravermelho e com os dados da análise elementar.

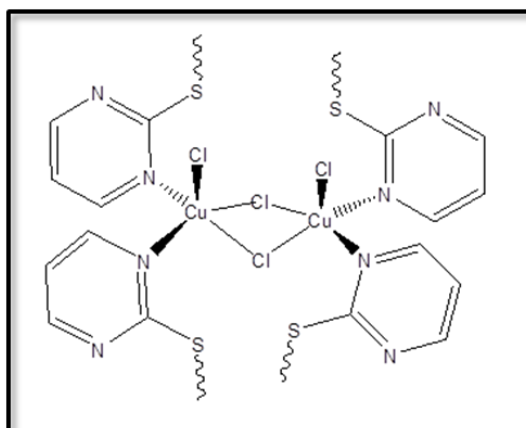


Figura 1.11: Estruturas propostas para os complexos 1, 2 e 3

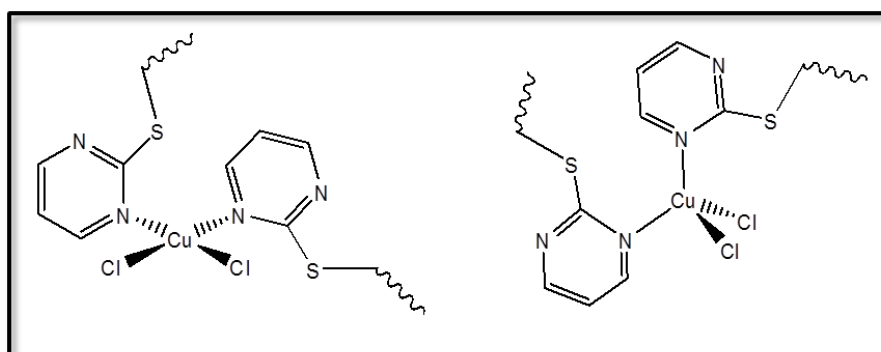


Figura 1.12: Estruturas propostas para o complexo 4

Para os complexos de zinco(II) foram atribuídas as principais bandas no infravermelho. Semelhante aos compostos de cobre, as bandas de estiramento  $\nu(\text{C}=\text{C})$  e  $\nu(\text{C}=\text{N})$  do anel pirimidínico e piridínico para os complexos **5** e **6** sofreram deslocamentos, como pode ser observado na Tabela 1.4.

Tabela 1.4: Dados de espectroscopia no IV ( $\text{cm}^{-1}$ ) para os compostos de Zn(II)

	$\nu(\text{C}=\text{N}+$ $\text{C}=\text{C})$	$\nu(\text{N}-\text{O})$	$\nu(\text{Zn}-\text{S})$	$\nu(\text{Zn}-\text{Cl})$	$\nu(\text{Zn}-\text{O})$
mpb	1563, 1548	----	----	----	----
<b>5</b> $[\text{ZnCl}_2(\text{mpb})] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	1577, 1551	----	379	339,326	----
mpoh	1589, 1552	1270, 1249, 1220	----	----	----
<b>6</b> $[\text{ZnCl}_2(\text{mpoh})]$	1593, 1560	1270, 1209, 1194		367,342	525

É interessante notar que para os complexos **5** e **6** os deslocamentos das bandas relativas ao estiramento  $\nu(\text{C}=\text{C})$  do anel foram mais acentuados que os deslocamentos das vibrações de mesma ligação para os complexos de cobre. Este fato sugere que o átomo de zinco está coordenado também via átomo de enxofre, o que não ocorre com os compostos de cobre **1**, **2**, **3** e **4**. O complexo **6** apresentou deslocamentos das vibrações relativas ao estiramento da ligação N-O quando comparado ao ligante mpoh. Estes deslocamentos corroboram a coordenação do ligante ao centro metálico via o átomo de oxigênio deste ligante. Também foram atribuídas para o complexo **5** uma banda de estiramento  $\nu(\text{Zn-N})$  em  $292\text{ cm}^{-1}$ , uma banda para a ligação Zn-S em  $379\text{ cm}^{-1}$  e duas vibrações correspondentes ao estiramento  $\nu(\text{Zn-Cl})$  em  $339$  e  $326\text{ cm}^{-1}$  (Kaczmarek *et al.*, 2009; Kovala-Demertzi *et al.*, 2006). Diferentemente dos compostos de cobre, as duas bandas  $\nu(\text{Zn-Cl})$  apresentam uma diferença de  $13\text{ cm}^{-1}$ , sugerindo que os átomos de cloro estão em posição *cis* na esfera de coordenação (Nakamoto, 1997). Uma banda larga observada no espectro na região de  $3400\text{ cm}^{-1}$  indica a presença de água não coordenada nesse composto, corroborando os valores da análise elementar para uma estequiometria de 1:1 (M:L) atribuída para o composto **5** (Tabela 1.5). Os valores de CHN obtidos sugerem que o composto **6** foi formado na estequiometria de 1:1 (M:L).

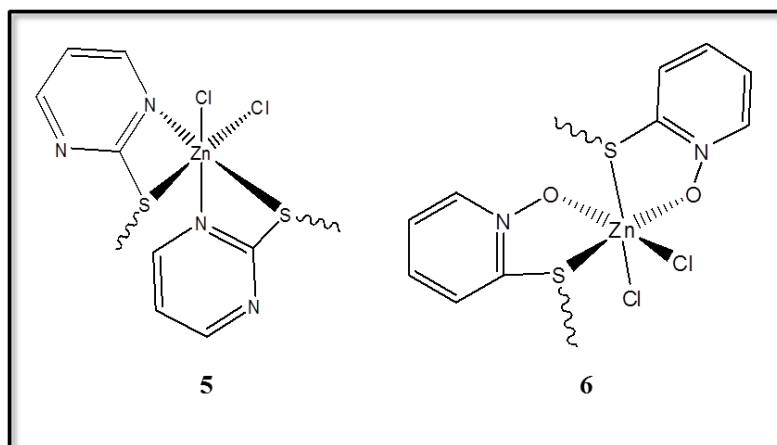
**Tabela 1.5:** Análise Elementar dos compostos de zinco

Composto	C	H	N
<b>5</b> $[\text{ZnCl}_2(\text{mpb})] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	30,73 (31,91) <sup>a</sup>	3,57 (4,01) <sup>a</sup>	12,11 (12,40) <sup>a</sup>
<b>6</b> $[\text{ZnCl}_2(\text{mpoh})]$	39,38 (40,65) <sup>a</sup>	4,27 (4,26) <sup>a</sup>	5,97 (5,93) <sup>a</sup>

<sup>a</sup> valor calculado

Para o complexo **6**, foi atribuída uma vibração em  $525\text{ cm}^{-1}$  referente à ligação Zn-O (Kaczmarek *et al.*, 2009), evidenciando a coordenação via o átomo de oxigênio do ligante. Entretanto, bandas vibracionais relacionadas à coordenação do enxofre ao centro metálico não foram atribuídas em razão da superposição de bandas na região de baixa frequência. Além disto, vibrações referentes à ligação M-S são de baixa intensidade, o que também dificulta a sua atribuição (Nakamoto, 1997). Duas vibrações referentes à ligação Zn-Cl foram atribuídas com uma diferença inferior a

30  $\text{cm}^{-1}$ , assim como para o composto **5**, indicando dois átomos de cloro em posição *cis* na esfera de coordenação. A Figura **1.13** apresenta as estruturas propostas para os compostos **5** e **6**, de acordo com as bandas atribuídas no infravermelho. Os átomos de zinco nas estruturas propostas estão hexacoordenados, formando uma estrutura de geometria octaédrica, como mostram as estruturas propostas na figura **1.13**.



**Figura 1.13: Estruturas propostas para os compostos 5 e 6**

A técnica de Cromatografia de Permeação em Gel (GPC), também chamada de Cromatografia de Exclusão por Tamanho (SEC) foi empregada para obter informações acerca da massa molar desses materiais. A técnica consiste no fracionamento das cadeias poliméricas de um polímero, com relação ao volume hidrodinâmico que cada uma delas ocupa em solução (Collins, 1990). São utilizadas colunas cromatográficas contendo gel específico que separa os componentes das amostras, baseando-se em seu tamanho e configurações geométricas, mostrando picos de massa molar média. As análises de GPC indicaram a formação de espécies de cobre(II) monomérica (composto **4**,  $7.93 \times 10^2$ ) e poliméricas (composto **1**,  $3.46 \times 10^4$  e composto **2**,  $3.54 \times 10^4$ ). Os resultados indicaram que, à medida que o valor de *n* aumenta na cadeia carbônica entre os átomos de enxofre no ligante, há uma tendência para a formação de espécies monoméricas.

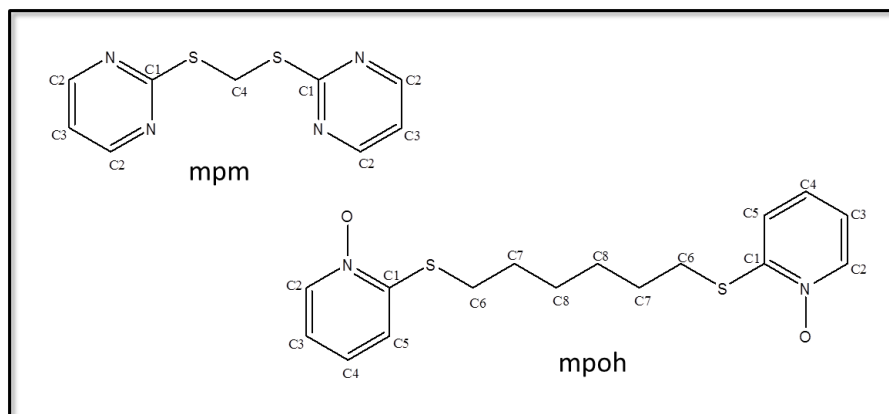
### 1.3.2 Espectroscopia de RMN de $^{13}\text{C}$ e $^1\text{H}$

Os ligantes foram caracterizados também por ressonância magnética nuclear. Os sinais de  $^{13}\text{C}$  e  $^1\text{H}$  dos ligantes são mostrados na Tabela 1.6. A Figura 1.14 mostra as estruturas dos ligantes mpm e mpoh como exemplos. Os demais ligantes seguem a mesma numeração para os carbonos.

**Tabela 1.6:** RMN de  $^{13}\text{C}$  e  $^1\text{H}$  dos ligantes

Ligantes	$^{13}\text{C}$ RMN	$^1\text{H}$ RMN
<b>mpm</b> <sup>a</sup>	171,5 (C1), 157,6(C2), 117,0(C3), 33,0(C4)	8,55(d, 4H <sub>C2</sub> ), 7,00(t, 2H <sub>C3</sub> ), 4,92 (s, 2H <sub>C4</sub> )
<b>mpe</b> <sup>a</sup>	172,1 (C1), 157,6 (C2), 116,9 (C3), 30,7 (C4)	8,51 (d, 4H <sub>C2</sub> ), 6,73 (t, 2H <sub>C3</sub> ), 3,51 (s, 4H <sub>C4</sub> )
<b>mpb</b> <sup>b</sup>	170,9(C1), 157,7 (C2), 117,0(C3), 29,4 (C4), 28,0 (C5)	8,59 (d, 4H <sub>C2</sub> ), 7,17 (t, 2H <sub>C3</sub> ), 3,12 (t, 4H <sub>C4</sub> ), 1,77 (m, 4H <sub>C5</sub> )
<b>mph</b> <sup>a</sup>	172,8 (C1), 157,4 (C2), 116,5 (C3), 31,0 (C4), 29,2 (C5), 28,6 (C7)	8,49 (d, 4H <sub>C2</sub> ), 6,95 (t, 2H <sub>C3</sub> ), 3,13 (t, 4H <sub>C4</sub> ), 1,74-1,76 (m, 4H <sub>C5</sub> ), 1,47-1,52 (m, 4H <sub>C6</sub> )
<b>mpoh</b> <sup>a</sup>	152,4(C1), 138,7(C2),125,7(C4), 121,2(C5), 120,1(C3), 30,2(C6), 28,2(C7), 27,6(C8)	8,24(dd, 4H <sub>C2</sub> ), 7,24(m, 2H <sub>C4</sub> ), 7,11(d, 2H <sub>C5</sub> ), 7,03(m, 2H <sub>C3</sub> ), 2,89(t, 4H <sub>C6</sub> ),1,79(m, 4H <sub>C7</sub> ), 1,58(m, 4H <sub>C8</sub> ).

a  $\text{CDCl}_3$ ; b  $\text{CD}_3\text{OD}$



**Figura 1.14:** Estruturas numeradas dos ligantes mpm e mpoh

Os espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$  dos ligantes pirimidínicos mpm, mpe, mpb e mph mostram três sinais correspondentes aos carbonos da pirimidina, nos quais o sinal de maior deslocamento químico refere-se ao carbono C1, ligado a dois átomos de nitrogênio e ao átomo de enxofre (Ma *et al.*, 2005). Os sinais em campo alto correspondem aos carbonos da cadeia carbônica entre os átomos de enxofre, menos influenciados pelo campo magnético, sendo o de maior deslocamento atribuído ao carbono de  $\text{CH}_2$  diretamente ligado ao enxofre. Para o ligante piridínico, mpoh, foram atribuídos cinco sinais correspondentes aos carbonos da piridina e três sinais para os carbonos de  $\text{CH}_2$ . Os espectros de RMN de  $^1\text{H}$  dos ligantes mpm e mpe mostram um duplete e um tripleto referentes aos hidrogênios da pirimidina e um simpleto para os hidrogênios de  $\text{CH}_2$ . Para os ligantes mpb e mph, os sinais dos hidrogênios de  $\text{CH}_2$  aparecem como tripleto e multipletos. O espectro do ligante mpoh mostra um duplete para o hidrogênio do carbono C2, multipletos compatível com os demais hidrogênios da piridina, e um tripleto e multipletos para os hidrogênios da cadeia carbônica. Os sinais de RMN dos ligantes mph e mpoh estão de acordo com as estruturas propostas para estes compostos confirmando as bandas atribuídas no infravermelho bem como a estrutura cristalográfica do ligante mpoh (Silverstein *et al.*, 1994; Guaco-Soberanes *et al.*, 2010).

Espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$  e  $^1\text{H}$  também foram obtidos para os compostos **5** e **6** e então comparados aos espectros dos ligantes. A Tabela **1.7** mostra os sinais dos espectros dos ligantes e dos respectivos compostos.

O espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **5** mostrou um sutil deslocamento do sinal do carbono C1, enquanto os outros sinais não apresentaram deslocamentos. O espectro de RMN de  $^1\text{H}$  também não apresentou grandes deslocamentos dos sinais em comparação ao ligante mpb. Para o composto **6**, foram observados deslocamentos com relação ao ligante mpoh. Embora pequenos deslocamentos sejam esperados, favorecidos por efeito de solvente, diferenças mais pronunciadas de deslocamentos químicos são observadas para os carbonos C1 e C6, correspondentes aos carbonos ligados aos átomos de enxofre e também para o carbono C5, carbono ligado ao carbono C1. Esse maior deslocamento sustenta a coordenação zinco-enxofre proposta, ainda que a banda de estiramento  $\nu(\text{Zn-S})$  no infravermelho não seja atribuída.

**Tabela 1.7:** Dados de RMN de  $^{13}\text{C}$  e  $^1\text{H}$  para compostos 5 e 6

	$^{13}\text{C}$	$^1\text{H}$
mpb <sup>b</sup>	170,9(C1), 157,7(C2), 117,0(C3), 29,4(C4), 28,0(C5)	8,59 (d, 4H <sub>C2</sub> ), 7,17 (t, 2H <sub>C3</sub> ), 3,12 (t, 4H <sub>C4</sub> ), 1,77 (m, 4H <sub>C5</sub> )
5[ZnCl <sub>2</sub> (mpb).2H <sub>2</sub> O] <sup>b</sup>	171,0(C1), 157,8(C2), 117,2(C3), 29,4(C4), 28,0(C5)	8,59 (d, 4H <sub>C2</sub> ), 7,17 (t, 2H <sub>C3</sub> ), 3,11 (t, 4H <sub>C4</sub> ), 1,76 (m, 4H <sub>C5</sub> )
mpoh <sup>a</sup>	152,4(C1), 138,7(C2), 125,7(C4), 121,2(C5), 120,1(C3), 30,2(C6), 28,2(C7), 27,6(C8)	8,24(dd, 4H <sub>C2</sub> ), 7,24(m, 2H <sub>C4</sub> ), 7,11(d, 2H <sub>C5</sub> ), 7,03(m, 2H <sub>C3</sub> ), 2,89(t, 4H <sub>C6</sub> ), 1,79(m, 4H <sub>C7</sub> ), 1,58(m, 4H <sub>C8</sub> ).
6[ZnCl <sub>2</sub> (mpoh)] <sup>b</sup>	151,5(C1), 138,6(C2), 126,1(C4), 122,2(C5), 121,2(C3), 29,5(C6), 28,2(C7), 27,9(C8)	8,26 (d, 2H <sub>C2</sub> ), 7,17-7,36(m, 2H <sub>C3</sub> , 2H <sub>C4</sub> , 2H <sub>C5</sub> ), 2,90(t, 4H <sub>C6</sub> ) 1,46(m, 4H <sub>C7</sub> ), 1,64(m, 4H <sub>C8</sub> )

<sup>a</sup>(CDCl<sub>3</sub>)    <sup>b</sup>(CD<sub>3</sub>OD)

### 1.3.3 Atividade Antimicrobiana

Primeiramente, foi feito o teste de difusão em ágar para os patógenos, medindo-se o halo de inibição do crescimento dos microrganismos. A Tabela 1.8 mostra os valores das médias calculadas de halo de inibição e os respectivos desvios padrão.

Observa-se que os precursores metálicos cloreto de cobre(II) e cloreto de zinco(II) apresentaram atividade inibitória para os quatro microrganismos. Como esperado, o DMSO, solvente utilizado, apresentou atividade desprezível. Os ligantes não apresentaram atividade inibitória, sendo que somente o ligante mpb apresentou inibição para os fungos, ainda que baixa.

**Tabela 1.8:** Halo de inibição dos compostos de cobre(II) e zinco(II) (mm)

Composto	<i>C. albicans</i>		<i>C. tropicalis</i>		<i>E. coli</i>		<i>S. aureus</i>	
Nistatina	14,50	±0,58	13,25	±0,96	Nt		Nt	
Amoxicilina	Nt		Nt		45,25	±0,96	48,75	±0,50
DMSO	6,50	±0,58	7,00	±0,82	7,00	±0,00	6,00	±0,00
CuCl <sub>2</sub>	13,00	±0,00	10,25	±0,50	20,00	±0,00	17,25	±0,50
ZnCl <sub>2</sub>	19,25	±0,50	25,00	±1,63	19,25	±0,50	25,00	±1,63
mpm	6,00	±0,00	6,00	±0,00	6,00	±0,00	6,00	±0,00
mpe	6,25	±0,50	6,50	±0,58	6,00	±0,00	6,00	±0,00
mpb	10,00	±4,62	13,50	±3,00	9,25	±0,96	10,00	±0,82
mph	6,00	±0,00	6,00	±0,00	6,25	±0,50	6,00	±0,00
mpoh	8,50	±0,58	8,50	±0,58	6,75	±0,50	7,50	±0,58
1[CuCl <sub>2</sub> (mpm)] <sub>n</sub>	10,50	±4,04	11,25	±1,71	22,75	±0,50	20,25	±0,50
2[CuCl <sub>2</sub> (mpe)] <sub>n</sub>	9,25	±1,50	16,25	±4,92	27,00	±1,41	17,25	±0,96
4[Cu <sub>2</sub> Cl <sub>4</sub> (mph)] <sub>3</sub>	8,00	±1,41	22,00	±12,14	21,25	±0,96	20,25	±0,50
5[ZnCl <sub>2</sub> (mpb)].2H <sub>2</sub> O	26,00	±4,08	25,25	±2,99	13,50	±0,58	13,25	±0,50
6[ZnCl <sub>2</sub> (mpoh)]	20,50	±1,29	23,50	±1,29	12,50	±0,58	16,00	±2,31

Nt: não testado

Os complexos de cobre mostraram maior efeito contra bactérias comparado ao efeito contra fungos, Rosu e colaboradores (2010), publicaram um trabalho com resultados semelhantes no qual complexos de cobre são inativos contra *C. albicans*, mas apresentam alta atividade contra *E. coli* e *S. aureus*. Além do maior efeito bactericida, os complexos de cobre foram mais ativos contra a bactéria *E. coli* (gram-negativa) do que a bactéria *S. aureus* (gram-positiva), indicando que a dupla membrana de bactérias gram-negativas pode diminuir a atividade de um fármaco. Trabalhos de complexos de cobre(II) relacionados mostraram o mesmo efeito e sugerem que a eficácia dos complexos de cobre pode estar relacionada a sítios lábeis disponíveis ou grupos funcionais não coordenados (Singh *et al.*, 2009). O maior efeito inibitório dos compostos em relação aos ligantes sugere que, sob complexação, o caráter lipofílico dos ligantes aumenta, favorecendo a ação na membrana lipídica das bactérias e afetando o crescimento e o desenvolvimento dos microrganismos (Onawumi *et al.*, 2011; Yusnita *et al.*, 2009; Lima *et al.*, 2011). A atividade dos complexos mostrou que o tamanho da cadeia carbônica do ligante não interfere na ação contra os patógenos.

Os complexos de zinco mostraram atividade superior contra os fungos em comparação com os baixos valores de inibição contra as bactérias. É interessante

notar que os complexos **5** e **6** apresentaram valores altos de inibição. Este resultado faz dos compostos **5** e **6** candidatos a outros estudos, como avaliação de toxicidade e mecanismo de ação, analisando-os como possíveis novos fármacos no mercado, já que o desenvolvimento de cepas resistentes a poderosos fármacos é uma grande preocupação no setor de saúde.

Foi feito também o teste da CIM para os compostos **1**, **2**, **4**, **5** e **6**. O teste foi feito usando as concentrações de 2,50 mmol/L, 1,25 mmol/L e 0,625 mmol/L. Na tabela **1.9** são mostrados os valores das concentrações mínimas encontradas.

**Tabela 1.9:** Determinação da Concentração Inibitória Mínima

Compostos	<i>C. albicans</i>		<i>C. tropicalis</i>		<i>E. coli</i>		<i>S. aureus</i>	
	mmol.L <sup>-1</sup>	µg.mL <sup>-1</sup>	mmol.L <sup>-1</sup>	µg.mL <sup>-1</sup>	mmol.L <sup>-1</sup>	µg.mL <sup>-1</sup>	mmol.L <sup>-1</sup>	µg.mL <sup>-1</sup>
<b>1</b> [CuCl <sub>2</sub> (mpm)] <sub>n</sub>	1,25	485	0,625	242,5	2,50	970	2,50	970
<b>2</b> [CuCl <sub>2</sub> (mpe)] <sub>n</sub>	2,50	1005	2,50	1005	2,50	1005	2,50	1005
<b>4</b> [Cu <sub>2</sub> Cl <sub>4</sub> (mph)] <sub>3</sub>	1,25	572,5	2,50	1145	≥2,50	≥1145	≥2,50	≥1145
<b>5</b> [ZnCl <sub>2</sub> (mpb)].2H <sub>2</sub> O	0,625	257,5	0,625	257,5	2,50	1030	1,25	515
<b>6</b> [ZnCl <sub>2</sub> (mpoh)]	0,625	275	0,625	275	Nt	Nt	Nt	Nt

Nt: não testado

A concentração mínima encontrada para os complexos de cobre está entre 242,5 e 1145 µg.mL<sup>-1</sup>, sendo o composto **1** mais ativo para *C. tropicalis*, com concentração inibitória mínima de 242,5 µg.mL<sup>-1</sup>. Estes valores são amplamente satisfatórios, visto que complexos sintetizados com ligantes bases de Schiff contendo nitrogênios heterocíclicos apresentaram concentração inibitória mínima acima de 1250 µg.mL<sup>-1</sup> (Yusnita *et al.*, 2009). Os dois compostos de zinco **5** e **6** apresentaram concentração mínima de 257,5 e 275 µg.mL<sup>-1</sup>, respectivamente, contra *C. albicans* e *C. tropicalis*, confirmando sua maior atividade contra esses microrganismos. Embora a Nistatina apresente concentração inibitória mínima de 12 µg.mL<sup>-1</sup>, estes resultados são interessantes, uma vez que complexos de zinco com ligantes semelhantes apresentaram concentração inibitória mínima maior que 1000 µg.mL<sup>-1</sup> (Kasuga *et al.*, 2003). Em contrapartida, outros trabalhos com complexos de zinco mostraram alta atividade contra *S. aureus*, enquanto outros se mostraram inativos contra bactérias gram-positivas e gram-negativas, o que indica que pequenas diferenças nos ligantes podem influenciar na atividade biológica dos compostos, uma vez que a atividade

pode ser afetada por fatores estéricos, eletrônicos e farmacocinéticos (Tavman *et al.*, 2010; Saadeh, 2010).

Os compostos sintetizados, bem como ligantes e precursores metálicos, foram avaliados quanto ao seu potencial fungicida contra fungos fitopatogênicos. A Tabela **1.10** apresenta a atividade fungitóxica dos compostos na concentração de 3000 ppm. As placas foram observadas após 48 horas de incubação. Nos discos de papel em que foi observado crescimento de micélio, o composto aplicado foi considerado sem atividade. Para os demais discos, sem crescimento de micélio, o composto aplicado foi considerado com atividade parcialmente fungitóxica. Essa atividade parcial se deve ao crescimento de micélio observado a partir da leitura, com o tempo de inibição variando entre 48 e 96 horas. Para que a atividade fosse considerada completamente tóxica, não deveria ocorrer o crescimento dos fungos.

O teste realizado apresentou resultados interessantes como a ausência de atividade dos cloretos metálicos e do solvente utilizado (DMSO) e a baixa atividade dos ligantes. Apenas os ligantes mph e mpoh apresentaram atividade somente contra *B. maydis*. Os compostos de cobre também mostraram atividade contra *B. maydis*. O composto **1** foi o menos ativo dos compostos de cobre e o composto **4** foi o mais ativo mostrando uma atividade fungitóxica para os fungos *B. sorokiniana*, *B. maydis* e *C. musae*. O composto **5** mostrou atividade contra os fungos *B. sorokiniana* e *F. graminearum*, e sem atividade contra *C. musae* e *C. gloeosporioides*, atividade relatada também para outros compostos de zinco (Amim *et al.*, 2011; Alves *et al.*, 2009). O composto **6** mostrou atividade somente contra *F. graminearum*. Complexos de zinco foram relatados com alta atividade para *Alternaria alternata*, fato não observado neste trabalho, o que pode ter ocorrido devido à diferença da espécie ligante ou à estrutura dos complexos, modificando a interação com os fungos (Roy *et al.*, 2011). A maior atividade de complexos de zinco contra fungos em comparação à atividade contra bactérias é observada também em trabalhos recentes, onde os complexos de zinco derivados de bases de Schiff foram mais ativos para fungos como *Colletotrichum falcatum* e *Fusarium oxysporum* do que para as bactérias *Escherichia coli* e *Bacillus subtilis* e, segundo os autores, tal fato pode estar relacionado à labilidade dos complexos de zinco permitindo uma substituição dos ligantes por moléculas biológicas (Singh *et al.*, 2012; Malik *et al.*, 2011).

**Tabela 1.10:** Atividade fungitóxica dos compostos na concentração de 3000 ppm

Composto [ ]= 3000 ppm	<i>Bm</i>	<i>Bs</i>	<i>Aa</i>	<i>Cg</i>	<i>Cm</i>	<i>Fg</i>
$\text{CuCl}_2$	-	-	-	-	-	-
$\text{ZnCl}_2$	-	-	-	-	-	-
DMSO	-	-	-	-	-	-
mpm	-	-	-	-	-	-
mpe	-	-	-	-	-	-
mpb	-	-	-	-	-	-
mph	+	-	-	-	-	-
mpoh	+	-	-	-	-	-
<b>1</b> $[\text{CuCl}_2(\text{mpm})]_n$	+	-	-	-	-	-
<b>2</b> $[\text{CuCl}_2(\text{mpe})]_n$	+	-	-	-	-	+
<b>4</b> $[\text{Cu}_2\text{Cl}_4(\text{mph})_3]$	+	+	-	-	+	-
<b>5</b> $[\text{ZnCl}_2(\text{mpb})] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	-	+	-	-	-	+
<b>6</b> $[\text{ZnCl}_2(\text{mpoh})]$	-	-	-	-	-	+

*Bm*= *Bipolaris maydis**Aa*= *Alternaria alternata**Cm*= *Colletotrichum musae**Bs*= *Bipolaris sorokiniana**Cg*= *Colletotrichum gloeosporioides**Fg*= *Fusarium graminearum*

( + ): sem crescimento até 48 h; ( - ): crescimento

Foi realizado também o teste de inibição do crescimento dos fungos para os compostos **1**, **2** e **4** na concentração de 2000 ppm contra o fungo *B. maydis* e para os compostos **4** e **5** contra *B. sorokiniana*. Os resultados dos testes mostrados na Tabela 1.11 indicam que a maior parte dos compostos não apresentou atividade fungitóxica. Somente o composto de zinco **5** mostrou atividade parcialmente tóxica contra *B. sorokiniana*.

**Tabela 1.11:** Atividade fungitóxica dos compostos na concentração de 2000 ppm.

Compostos	<i>B. maydis</i>	<i>B. sorokiniana</i>
<b>1</b> $[\text{CuCl}_2(\text{mpm})]_n$	-	Nt
<b>2</b> $[\text{CuCl}_2(\text{mpe})]_n$	-	Nt
<b>4</b> $[\text{Cu}_2\text{Cl}_4(\text{mph})_3]$	-	-
<b>5</b> $[\text{ZnCl}_2(\text{mpb})] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	Nt	+

Nt: não testado; ( + ): atividade fungitóxica até 48 h; ( - ): sem atividade

Como avaliação geral, os compostos não apresentaram atividades altas; entretanto, os resultados não devem ser desconsiderados, pois os compostos que conseguiram inibir o crescimento micelial até 48 horas são candidatos a outras avaliações como testes com concentrações maiores, buscando uma atividade completamente fungitóxica, teste de medida do diâmetro micelial e até mesmo testes *in vivo*, dependendo dos resultados e da estabilidade do material.

## 1.4 Conclusões

Foram obtidos complexos de Cu(II) e Zn(II) com rendimentos moderados, Os complexos de cobre apresentam geometria bipiramidal, pentacoordenados, formando uma ponte de cloro entre os átomos de cobre. Apenas um composto de cobre apresentou geometria tetraédrica ou quadrática plana. Os compostos de zinco mostraram ser hexacoordenados, com geometria octaédrica. Os compostos sintetizados, os ligantes e precursores metálicos foram avaliados quanto à sua atividade fungicida e bactericida e mostraram resultados interessantes, apresentando seletividade na ação, uma vez que os compostos de cobre foram mais ativos contra bactérias e os compostos de zinco mais ativos contra fungos. Os compostos de cobre e zinco não foram ativos contra a maioria dos fungos fitopatogênicos.

## 1.5 Referências

ALVES, L. C.; RUBINGER, M. M. M.; LINDEMANN, R. H.; PERPETUO, G. J.; JANCZAK, J.; MIRANDA, L. D. L.; ZAMBOLIM, L.; OLIVEIRA, M. R. L. Syntheses, crystal structure, spectroscopic characterization and antifungal activity of new N-R-sulfonyldithiocarbamate metal complexes. *Journal of Inorganic Biochemistry* 103, 1045-1053, 2009.

AMIM, R. S.; OLIVEIRA, M. R. L.; JANCZAK, J.; RUBINGER, M. M. M.; VIEIRA, L. M. M.; ALVES, L. C.; ZAMBOLIM, L. Syntheses, characterization, crystal structure and antifungal activity of four tetraphenylphosphonium bis(N-R-sulfonyldithiocarbimato)zincate(II) salts. *Polyhedron* 30, 683-689, 2011.

BATSALA, G. K.; DOROKOU, V.; KOURKOUMELIS, N.; MANOS, M. J.; TASIOPOULOS, A. J.; MOVROMOUSTAKOS, T.; SIMCIC, M.; GOLIC-GRDADOLNIK, S.; HADJIKAKOU, S. K. Copper (I)(II) ou Silver (I) íons towards 2-mercaptopyrimidine: An exploration of a Chemical variability with possible biological implication. *Inorgania Chimica Acta*, in press, 2011.

BERLINI, L.; DE SOUZA, M. C.; DE ABREU, H. A.; LEITÃO, A. A.; MAIA, J. R. S.; DINIZ, R. Intermolecular interactions on the crystal packing of 1,6-bis(pyrimidin-2-ylthio)hexane: Spectroscopic and theoretical investigation. *Journal of Molecular Structure* 935, 123-128, 2009.

COLLINS, C.H.; BRAGA, G.L.; BONATO, P.S. Introdução a métodos cromatográficos. 4. Ed. Campinas: Editora da Unicamp 279p, 1990.

DHINGRA, O. D.; SINCLAIR, J. B. *Basic Plant Pathology Methods*, Boca Raton: CRC Press, 1995.

DUNSTAN, P. O. Thermochemistry of adducts of some transition metals(II) bromides with pyridine *N*-oxide. *Thermochimica Acta* 409, 19-24, 2004.

GUACO-SOBERANES, N.; ORTEGA-ALFARO, M. C.; LÓPEZ-CORTÉS, J. G.; TOSCANO, R. A.; RUDLER, H. An expediente approach to tetrahydrofuro[3,2-*b*]pyridine-2(3H)-ones via activation of pyridine *N*-oxide by triflic anhydride. *Tetrahedron Letters* 51, 3186-3189, 2010.

ISLAM, S. M.; ROY, A. S.; MONDAL, P.; MUBARAK, M.; MONDAL, S.; HOSSAIN, D.; BANERJEE, S.; SANTRA, S. C. Synthesis, catalytic oxidation and antimicrobial activity of copper(II) Schiff base complex. *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical* 336, 106-114, 2011.

JOSEPH, M.; KURIAKOSE, M. PRATHAPACHANDRA KURUP, M. R.; SURESH, E. KISHORE, A. BHAT, S. G. Structural, antimicrobial and spectral studies of copper(II) complexes of 2-benzoylpyridine *N*(4)-phenyl thiosemicarbazone. *Polyhedron* 25, 61-70, 2006.

KACZMAREK, M. T.; JASTRZAB, R.; HOLDERNA-KEDZIA, E.; RADECKA-PARYZEK, W. Self-assembled synthesis, characterization and antimicrobial activity of zinc(II) salicyaldimine complexes. *Inorganica Chimica Acta* 362, 3127-3133, 2009.

KASUGA, N. C.; SEKINO, K.; ISHIKAWA, M.; HONDA, A.; YOKOYAMA, M.; NAKANO, S.; SHIMADA, N.; KOUMO, C.; NOMIYA, K. Synthesis, structural characterization and antimicrobial activities of 12 zinc(II) complexes with four thiosemicarbazone and two semicarbazone ligands. *Journal of Inorganic Biochemistry* 96, 298–310, 2003.

KLUIBER, R. W.; HORROCKS JR., W. D. Electron Spin Density Distribution and Structure of Nickel(II) and Cobalt (II) Acetylacetonate Complexes with Pyridine N-Oxides by Nuclear Magnetic Resonance Isotropic Shifts. *Journal of the American Chemical Society* 87:23, 5350-5356, 1965.

KOVALA-DEMERTZI, D.; YADAV, P. N.; WIECEK, J.; SKOULIKA, S.; VARADINOVA, T.; MAVROUDIS, B.; DEMERTZIS, A. Zinc(II) complexes derived from pyridine-2-carbaldehyde thiosemicarbazone and (1E)-1-pyridin-2-ylethan-1-one thiosemicarbazone. Synthesis, crystal structures and antiproliferative activity of zinc(II) complexes. *Journal of Inorganic Biochemistry* 100, 1558-1567, 2006.

LIMA, G. M.; MENEZES, D. C.; CAVALCANTI, C. A.; SANTOS, J. A. F.; FERREIRA, I. P.; PANIAGO, E. B.; WARDELL, J. L.; WARDELL, S. M. S. V.; KRAMBROCK, K.; MENDES, I. C.; BERALDO, H. Synthesis, characterisation and biological aspects of copper(II) dithiocarbamate complexes,  $[\text{Cu}\{\text{S}_2\text{CNR}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})\}_2]$ , (R= Me, Et, Pr and  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ). *Journal of Molecular Structure* 988, 1-8, 2011.

MA, C. L.; SHI, Y.; ZHANG, Q. F., JIANG, Q. Syntheses, characterization and crystal structures of diorganotin compounds with 2-mercaptopyrimidine and 4-amino-2-mercaptopyrimidine. *Polyhedron* 24, 1109-1116, 2005.

MALIK, M. R.; VASYLYEVA, V.; MERZ, K.; METZLER-NOLTE, N.; SALEEM, M.; ALI, S.; ISAB, A. A.; MUNAWAR, K. S.; AHMAD, S. Synthesis, crystal structures, antimicrobial properties and enzyme inhibition studies of zinc(II) complexes of thiones. *Inorganica Chimica Acta* 376, 207-211, 2011.

MASTROLORENZO, A.; SCOZZAFAVA, A.; SUPURAN, C. L. Antifungal activity of silver and zinc complexes of sulfadrug derivatives incorporating arylsulfonylureido moieties. *European Journal of Pharmaceutical Sciences* 11, 99–107, 2000.

NAKAMOTO, K. *Infrared and Raman Spectra of Inorganic and Coordination Compounds: Part B*, 5 edition. John Wiley & Sons. 1997.

NCCLS – National Committee for Clinical and Laboratory Standards. (2003a). *Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Tests*; Approved

Standard – Eighth Edition. NCCLS document M2-A8 [ISBN 1-56238-485-6]. NCCLS, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 19087-1898.

NCCLS – National Committee for Clinical and Laboratory Standards. (2003b). Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically; Approved Standard – Sixth Edition. NCCLS document M7-A6 [ISBN 1-56238-486-4]. NCCLS, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 19087-1898.

ONAWUMI, O. O. E.; ODUNOLA, O. A.; SURESH, E.; PAUL, P. Synthesis, structural characterization and microbial activities of mixed ligand copper(II) complexes of 2,2'-bipyridine and acetylacetonate. *Inorganic Chemistry Communications* 14, 1626-1631, 2011.

ROSU, T.; PAHONTU, E.; PASCULESCU, S.; GEORGESCU, R.; STANICA, N.; CURAJ, A.; POPESCU, A.; LEABU, M. Synthesis, characterization antibacterial and antiproliferative activity of novel Cu(II) and Pd(II) complexes with 2-hydroxy-8-R-tricyclo[7.3.1.0.2,7] tridecane-13-one thiosemicarbazone. *European Journal of Medicinal Chemistry* 45, 1627-1634, 2010.

ROY, T. G.; HAZARI, S. K. S.; DEY, B.; NATH, B. C.; DUTTA, A.; OLBRICH, F.; REHDER, D. Syntheses, electrolytic behaviour and antifungal activities of Zn(II) complexes of isomers of 3,10-C-meso-3,5,7,7,10,12,14,14-octamethyl-1,4,8,11-tetraazacyclotetradecane (L). Crystal and molecular structure of [ZnLB(NO<sub>3</sub>)]NO<sub>3</sub> (LB = a,e,a,e-L). *Inorganica Chimica Acta* 371, 63-70, 2011.

SAADEH, S. M. Synthesis, characterization and biological properties of Co(II), Ni(II), Cu(II) and Zn(II) complexes with an SNO functionalized ligand. *Arabian Journal of Chemistry*, in press, 2010.

SAMANAMÚ, C. R.; LOCOCO, P. M.; WOODUL, W. D.; RICHARDS, A. F. Copper halide clusters and polymers supported by bipodal heteroelemental ligands. *Polyhedron* 27, 1463–1470, 2008.

SILVERSTEIN, R. M.; BASSLER, G. C.; MORRIL, T. C. *Identificação Espectrométrica de Compostos Orgânicos* 5 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 387 p. 1994.

SINGH, A. P.; KAUSHIK, N. K.; VERMA, A. K.; HUNDAL, G.; GUPTA, R. Synthesis, structure and biological activity of copper(II) complexes of 4-(2-pyridylmethyl)-1,7-dimethyl-1,4,7-triazonane-2,6-dione and 4-(2-pyridylethyl)-1,7-dimethyl-1,4,7-triazonane-2,6-dione. *European Journal of Medicinal Chemistry* 44, 1607-1614, 2009.

SINGH, A. K.; PANDEY, O. P.; SENGUPTA, S. K. Synthesis, Spectral Characterization and biological Activity of zinc(II) complexes with 3-substituted phenyl-4-amino-5-hydrazino,1,2,4-triazole Schiff bases. *Spectrochimica Acta Part A* 85, 1-6, 2012.

SZORCSIK, A.; NAGY, L.; SCOPELLITI, M.; DEÁK, A.; PELLERITO, L.; GALBÁCS, G.; HERED, M. Preparation and structural characterization of  $[\text{Ph}_3\text{Sn(IV)}]^+$  complexes with pyridine-carboxylic acids or hydroxypyridine, -pyrimidine and -quinoline. *Journal of Organometallic Chemistry* 691, 1622-1630, 2006.

TAVMAN, A.; BOZ, I.; BITERKSÖZ, A. S. Spectral characterization and antimicrobial activity of 2, (5 chloro-nitro-1H-benzimidazol-2-yl)-4-bromo/nitrophenols and their zinco (II) complexes. *Spectrochimica Acta Part A* 77, 199-206, 2010.

YUSNITA, J.; PUVANESWARY, S.; MOHD. ALI, H.; ROBINSON, W. T.; KWAI-LIN, T. Synthesis, structural characterization and antibacterial activity of 2,6-diacetylpyridine bis(benzenesulfonohydrazide) Schiff bases and their copper(II) complexes. *Polyhedron* 28, 3050-3054, 2009.

## 2 Capítulo 2

### Complexos de Bi(III) e Ga(III) derivados de ligantes (N,S,O) ambidentados

#### 2.1 Introdução

Este segundo capítulo trata da síntese de complexos de Bi(III) e Ga(III) sintetizados com ligantes derivados da 2-mercaptopirimidina, 2-mercaptopiridina-N-óxido e o ligante dehidroacetato de sódio.

Foram obtidos complexos de bismuto a partir do cloreto de bismuto(III) com o ligante mpb e ligantes piridínicos, mpoh e mpob. O complexo de Ga(III) foi sintetizado a partir do nitrato de gálio(III) com o ligante dehidroacetato de sódio. A complexação com outros ligantes não foi observada nas condições aplicadas. Os complexos foram caracterizados por espectroscopia no infravermelho, RMN de  $^{13}\text{C}$  e  $^1\text{H}$ , CHN e avaliados quanto a sua atividade biológica.

As figuras 2.1 e 2.2 mostram de maneira geral as rotas sintéticas realizadas para a formação dos ligantes e as figuras 2.3 a 2.5 mostram as rotas dos complexos.

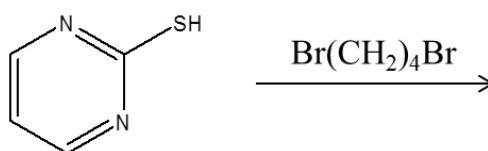


Figura 2.1: Rota de síntese do ligante derivado da 2-mercaptopirimidina

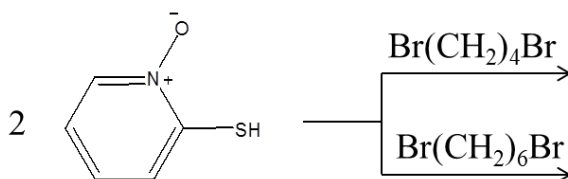
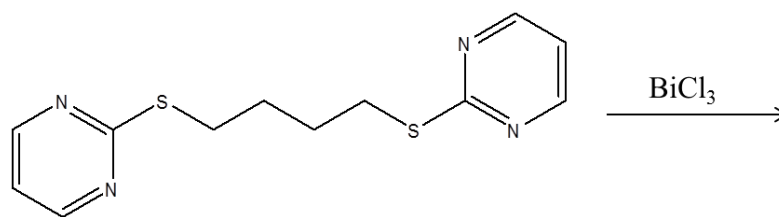
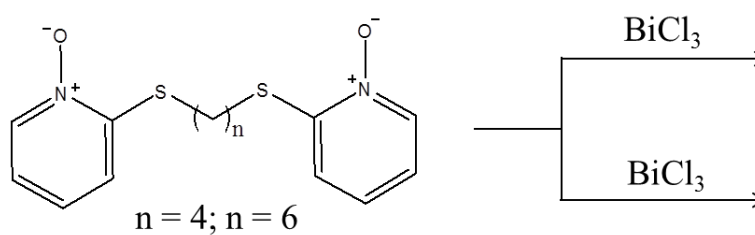


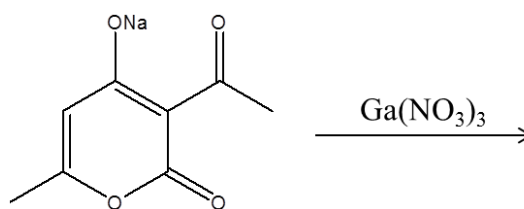
Figura 2.2: Rota de síntese dos ligantes derivados da 2-mercaptopiridin-N-óxido



**Figura 2.3: Rota de síntese do complexo com ligante mpb**



**Figura 2.4: Rota de síntese dos complexos com mpob e mpoh**



**Figura 2.5: Rota de síntese do complexo com ligante DHAS**

## 2.2 Materiais e Métodos

### Materiais utilizados:

2-mercaptopirimidina (Sigma-Aldrich)

2-mercaptopiridina-N-óxido (Sigma-Aldrich)

Dehidroacetato de Sódio (Sigma-Aldrich)

KOH (Vetec)

Dibromobutano (Acros Organics)

Dibromohexano (Avocado)

Trietanolamina (Dinâmica)

Cloreto de Bismuto (Aldrich)

Cloreto de Trifenilgermânio (Aldrich)

Nitrato de Gálio (Aldrich)

Etanol (Ecibra)

Acetonitrila (Vetec)

Metanol (FMaia)

Clorofórmio (FMaia)

Dimetilsulfóxido (Vetec)

Sabouraud Dextrose Broth (Himedia)

Sabouraud Dextrose Agar (Himedia)

Nutrient Agar (Himedia)

Nutrient Broth (Himedia)

Batata Dextrose Agar (Acumedia)

Os ligantes e os compostos foram sintetizados no Laboratório de Complexos Bioativos (LACOBIO) e os ensaios de bioatividade foram realizados no Laboratório de Química Medicinal (LAQUIM) do Departamento de Química (DEQ), ambos da Universidade Federal de Viçosa (UFV). As culturas de bactérias e fungos foram obtidas comercialmente. Já as suspensões de esporos dos fungos fitopatogênicos foram preparadas na Clínica de Doenças de Plantas, do Departamento de Fitopatologia (DFP) da Universidade Federal de Viçosa.

## **Equipamentos:**

### **Espectroscopia no Infravermelho**

Os espectros foram obtidos em um aparelho espectrofotômetro Perkin-Elmer FT-IR 1000 do Departamento de Química da UFV. As análises foram feitas em nujol e CsI na faixa de 4000 a 200  $\text{cm}^{-1}$ .

### **Temperatura de fusão**

As temperaturas de fusão foram obtidas em um aparelho do DEQ/UFV, marca Microquímica, modelo MQAPF-301.

### **Análise elementar (CHN)**

Os resultados de CHN foram obtidos no laboratório de solos da Universidade Federal de Viçosa equipado com um analisador CHN Perkin-Elmer e um analisador CHNS Perkin-Elmer.

### **Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear**

Os espectros de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  foram obtidos em um equipamento VARIAN MERCURY 300 MHz (7 T) do Departamento de Química da UFV.

## **2.2.1 Síntese de Ligantes**

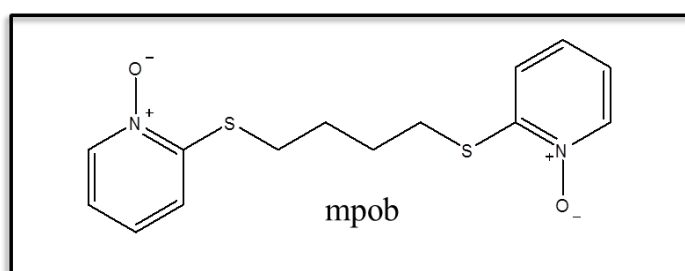
No presente capítulo, além dos ligantes mpb e mpoh descritos na seção **1.2.1**, também foram utilizados os ligantes bis-(2-mercaptopiridil)butano-N-óxido (mpob) e dehidroacetato de sódio (DHAS) descritos a seguir.

### **2.2.1.1 Ligante bis-(2-mercaptopiridil)butano-N-óxido (mpob)**

Em um balão de 125 mL foram adicionados 1,00 g (7,83mmol) de 2-mercaptopiridin-N-óxido, 1,17 g (7,84 mmol) de trietanolamina e 60 mL de etanol. Após completa solubilização dos reagentes em 6 horas, a solução foi colocada em banho de gelo por 30 minutos e foram gotejados 0,493 mL(0,77 g; 3,93 mmol) de

1,4-dibromobutano, com 5 % de excesso. Feito isso, a solução resultante foi deixada por mais 30 minutos em banho de gelo e colocada sob refluxo por 14 horas. Ao final deste tempo, resfriou-se a solução obtendo-se um precipitado de cor branca que, após separado por filtração, foi identificado como brometo de trietanolamina. Em seguida, removeu-se o etanol, com o auxílio de um rotaevaporador, obtendo-se um precipitado amarelo. Em seguida, foi adicionada água destilada ao balão e o sólido foi mantido sob agitação por 4 horas. Um precipitado branco foi separado por filtração ao ar e lavado com água destilada até teste negativo para base, utilizando-se fenolftaleína como indicador. Rendimento: 0,80 g (45 %). P.F.(°C):195-197. Análise elementar para  $C_{14}H_{16}N_2S_2O_2$  Encontrado: C, 54.84; H, 5.14; N, 9.12. Calc: C, 54.52; H, 5.23; N, 9.12; IV (Nujol/CsI): 1589 (C=N), 1552 (C=C), 1270, 1249, 1220 (N-O).

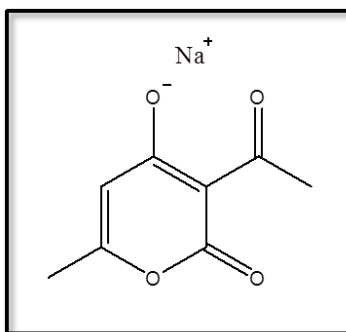
A reação geral é a mesma mostrada para o ligante mpoh na Figura 1.6 e a estrutura do ligante mpob está representada na Figura 2.6.



**Figura 2.6: Estrutura do ligante mpob**

### 2.2.1.2 Ligante Deidroacetato de Sódio (DHAS)

Este ligante (Figura 2.7) foi adquirido da Aldrich e usado nas reações de complexação sem tratamento prévio. P.F.(°C): 295.  $^1H$  RMN ( $CDCl_3$ , 300 MHz):  $\delta$  5,63 (s, 1H), 2,43 (s,  $CH_3$ , 3H), 2,15 (s,  $CH_3$ , 3H);  $^{13}C$  RMN ( $CDCl_3$ , 74,9 Hz):  $\delta$  200,7 (C=O), 184,0 (C-O), 168,3 (C-O), 161,0 (C=O), 109,4 (C=C), 103,8 (C=C), 32,53 ( $CH_3$ ), 19,24 ( $CH_3$ ); IV (Nujol/CsI): 3295 (O-H), 1675, 1652 (C=O), 1566, 1527 (C=C), 1268, 1166 (C-O).



**Figura 2.7: Estrutura do ligante DHAS**

## 2.2.2 Síntese dos Complexos

### 2.2.2.1 Complexo $[\text{Bi}_2\text{Cl}_6(\text{mpb})]$ (7)

Foram colocados em um balão de fundo redondo 0,120 g (0,38 mmol) de  $\text{BiCl}_3$  e 20 mL de acetonitrila. Em seguida, adicionou-se 0,050 g (0,19 mmol) de mpb. O sistema ficou sob agitação por 5 horas. Observou-se a formação de um precipitado branco. O sólido foi filtrado, lavado com acetonitrila e posteriormente com éter etílico. O funil contendo o sólido foi deixado em dessecador por 48 horas. Rendimento: 0,13 g (76 %). PF(°C): 143,5–144,8. Análise elementar para  $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{S}_2\text{Bi}_2\text{Cl}_6$  Encontrado: C, 15,81; H, 1,90; N, 6,10; Calc: C, 15,85; H, 1,55; N, 6,16.  $^1\text{H}$  RMN (DMSO, 300 MHz):  $\delta$  8,53 (d, pym, 4H); 7,10 (t, pym, 2H); 3,18 (t,  $\text{CH}_2$ , 4H); 1,85 (m,  $\text{CH}_2$ , 4H);  $^{13}\text{C}$  RMN (DMSO, 75 Hz):  $\delta$  173,4 (pym); 158,8 (pym); 118,1 (pym), 31,2 ( $\text{CH}_2$ ); 29,7 ( $\text{CH}_2$ ). IV (Nujol/CsI): 1593 (C=N), 1514 (C=C), 246 (Bi-N), 384 (Bi-S), 279, 301 (Bi-Cl).

### 2.2.2.2 Complexo $[\text{BiCl}_3(\text{mpoh})]_n$ (8)

Uma massa de 0,094 g (0,30 mmol) de  $\text{BiCl}_3$  foi dissolvida em 15 mL de metanol em um balão de fundo redondo de 125 mL sob agitação magnética. Após completa dissolução, foram adicionados 0,050 g (0,15 mmol) do ligante mpoh. A mistura foi mantida sob agitação por 6 horas a temperatura ambiente, obtendo-se um precipitado branco. O sólido foi filtrado em funil de vidro de placa sinterizada (G4) e

deixado no dessecador por 48 horas. Rendimento: 0,09 g (63,8 %). PF(°C): 173,6–174,9; Análise elementar para  $C_{16}H_{20}N_2S_2O_2BiCl_3$  Encontrado: C, 27.57; H, 2.95; N, 4.23; Calc: C, 29.48; H, 3.09; N, 4.30);  $^1H$  RMN (DMSO, 300 MHz):  $\delta$  8,29 (d, pym, 2H), 7,28 (m, pym, 6H), 2,92 (t,  $CH_2$ , 4H), 1,6 (m,  $CH_2$ , 4H), 1,4 (m,  $CH_2$ , 4H);  $^{13}C$  RMN (DMSO, 75 Hz):  $\delta$  151,0 (py), 138,2 (py), 125,6 (py), 121,8 (py), 120,8 (py), 29,1 ( $CH_2$ ), 27,8 ( $CH_2$ ), 27,5 ( $CH_2$ ); IV (Nujol/CsI): 1591 (C=N), 1557 (C=C), 1267, 1200 (N-O), 280 (Bi-Cl), 526 (Bi-O).

### 2.2.2.3 Complexo $[Bi_2Cl_4(mpob)_3]Cl_2$ (9)

Uma massa de 0,050 g (0,16 mmol) de  $BiCl_3$  foi dissolvida em 30 mL de metanol e deixada sob agitação por 10 minutos. Em seguida, adicionou-se uma solução de mpob [0,050 g (0,16 mmol) em 10 mL de metanol] à mistura inicial. A mistura foi deixada sob agitação por 24 horas e, em seguida, colocada sob refluxo por 8 horas. Não houve formação de sólido. Após este tempo, deixou-se a solução em repouso e, após alguns dias, observou-se a formação de um sólido marrom claro. O sólido foi filtrado e lavado com acetonitrila. Rendimento: 0,03 g (29 %). PF(°C): 115-117; Análise elementar para  $C_{42}H_{48}N_6S_6O_6Bi_2Cl_6$  Encontrado: C, 32.57; H, 2.62; N, 5.69; Calc: C, 32.42; H, 3.11; N, 5.40; IV (Nujol/CsI): 1596 (C=N), 1557 (C=C), 1270, 1242 (N-O), 509, 561 (Bi-O).

### 2.2.2.4 Complexo $[Ga(DHAS)_2OH].H_2O$ (10)

Uma solução aquosa (20 mL de água destilada) contendo 0,135 g (0,52 mmol) de  $Ga(NO_3)_3.xH_2O$  foi preparada em um balão de fundo redondo de 50 mL. Em seguida foi adicionado ao balão 0,100 g (0,52 mmol) de DHAS dissolvido em 5 mL de água destilada. Formou-se uma suspensão branca. O sistema foi deixado sob agitação por 5 horas, e o precipitado foi removido por filtração e lavado com água. O sólido branco foi guardado em dessecador sob vácuo contendo sílica gel como dessecante. Rendimento: 0,23 g (96 %). PF(°C): 200,6–201,8; Análise elementar para  $C_{16}H_{17}O_{10}Ga$  Encontrado: C, 43.11; H, 2.82; N, 0.15; Calc: C, 43.77; H, 3.90; N, 0.00.  $^1H$  RMN (DMSO, 300 MHz):  $\delta$  5,93 (s, 1H), 2,54 (s,  $CH_3$ , 3H), 2,17 (s,  $CH_3$ , 3H);  $^{13}C$  RMN (DMSO, 75 Hz):  $\delta$  203,4 (C=O), 183,4 (C-O), 168,1 (C-O), 161,6

(C=O), 105,3 (C=C), 101,9 (C=C), 30,4 (CH<sub>3</sub>), 19,4 (CH<sub>3</sub>); IV(Nujol/CsI): 1709, 1655 (C=O), 1568 (C=C), 1272, 1241, 1170 (C-O), 508, 469 (Ga-O).

### **2.2.3 Ensaio de Atividade Antimicrobiana**

Os ensaios de atividades antimicrobianas dos compostos sintetizados foram realizados contra bactérias e fungos patogênicos para humanos e contra fungos fitopatogênicos conforme descrito na seção **1.2.3**.

## 2.3 Resultados e Discussão

### 2.3.1 Espectroscopia no Infravermelho

A Tabela 2.1 apresenta as bandas do espectro no infravermelho correspondentes ao ligante mpob em comparação com o reagente de partida 2-mercaptopiridin-N-óxido.

**Tabela 2.1:** Dados de Espectroscopia no IV do ligante mpob

	$\nu(\text{S-H})$	$\nu(\text{C=N+C=C})$	$\delta(\text{C-H})$	$\nu(\text{N-O})$
<b>2mpy</b>	2539	1593, 1563	839, 810, 742, 710	1261, 1207
<b>Mpob</b>	----	1589, 1552	835, 753, 735, 706	1270, 1249, 1220

Como observado, o espectro do ligante mpob não apresenta a vibração em  $2539\text{ cm}^{-1}$  correspondente ao estiramento da ligação S-H (Batsala *et al.*, 2011), evidência de que a substituição nucleofílica ocorreu via o átomo de enxofre e não pelo oxigênio da 2-mercaptopiridin-N-óxido. A Tabela 2.1 mostra ainda, deslocamentos das bandas correspondentes ao estiramento  $\nu(\text{C=C+C=N})$  do anel piridínico (Mastrolorenzo *et al.*, 2000; Szorcisk *et al.*, 2006), a deformação angular  $\delta(\text{C-H})$  do anel e estiramento da ligação N-O (Dunstan, 2004; Kluber e Horrocks, 1965; Papaefstathiou *et al.*, 2007). O ligante comercial dehidroacetato de sódio (DHAS) foi também caracterizado por IV, apresentando duas vibrações de estiramento  $\nu(\text{C=O})$  em  $1675\text{ cm}^{-1}$  e  $1652\text{ cm}^{-1}$ , referentes às carbonilas de éster e de cetona, respectivamente e duas bandas de estiramento  $\nu(\text{C-O})$  em  $1268\text{ cm}^{-1}$  e  $1166\text{ cm}^{-1}$  (Silverstein *et al.*, 1994).

Os compostos **7**, **8**, **9** e **10** foram submetidos à análise elementar de carbono, hidrogênio e nitrogênio e os resultados, contidos na Tabela 2.2, mostram que os valores de porcentagem obtidos estão de acordo com a formulação proposta tanto para os compostos de bismuto como de gálio. A estequiometria encontrada para os compostos **7**, **8** e **9** foram de (1:2), (1:1) e (2:3) (M:L), respectivamente e, para o composto **10**, 1:2 (M:L).

**Tabela 2.2:** Análise Elementar dos compostos de Bi(III) e Ga(III).

Compostos	C	H	N
<b>7</b> [Bi <sub>2</sub> Cl <sub>6</sub> (mpb)]	15,81 (15,85) <sup>a</sup>	1,90 (1,55) <sup>a</sup>	6,10 (6,16) <sup>a</sup>
<b>8</b> [BiCl <sub>3</sub> (mpoh)] <sub>n</sub>	27,57 (29,48) <sup>a</sup>	2,95 (3,09) <sup>a</sup>	4,23 (4,30) <sup>a</sup>
<b>9</b> [Bi <sub>2</sub> Cl <sub>4</sub> (mpob) <sub>3</sub> ]Cl <sub>2</sub>	32,57 (32,42) <sup>a</sup>	2,62 (3,11) <sup>a</sup>	5,69 (5,40) <sup>a</sup>
<b>10</b> [Ga(DHA) <sub>2</sub> OH]·H <sub>2</sub> O	43,11 (43,77) <sup>a</sup>	2,82 (3,90) <sup>a</sup>	0,15 (0,00) <sup>a</sup>

<sup>a</sup> valor calculado

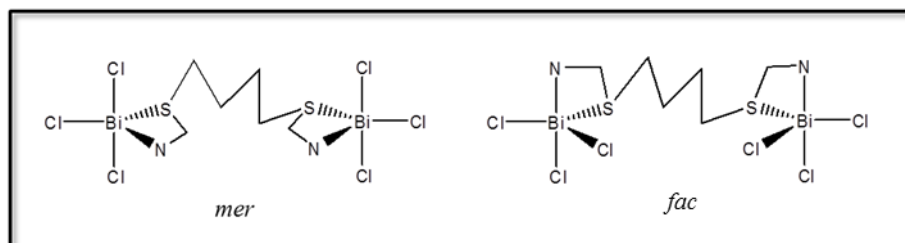
As bandas no infravermelho atribuídas para os compostos de bismuto foram comparadas às vibrações dos ligantes correspondentes. A Tabela 2.3 mostra que para os três compostos de bismuto, as vibrações relativas aos estiramentos das ligações C=C e C=N do anel apresentam deslocamentos para alta frequência em comparação com as vibrações dos ligantes livres correspondentes.

**Tabela 2.3:** Dados de Espectroscopia no IV (cm<sup>-1</sup>) para o compostos de Bi(III).

	v(C=N+C=C)	v(N-O)	v(Bi-N)	v(Bi-S)	v(Bi-Cl)	v(Bi-O)
Mpb	1563, 1548	----	----	----	----	----
<b>7</b> [Bi <sub>2</sub> Cl <sub>6</sub> (mpb)]	1593, 1514	----	246	384	279, 301	----
Mpoh	1589, 1552	1270, 1249, 1220	----	----	----	----
<b>8</b> [BiCl <sub>3</sub> (mpoh)] <sub>n</sub>	1591, 1557	1267, 1200	----	----	280	526
Mpob	1589, 1552	1270, 1249, 1220	----	----	----	----
<b>9</b> [Bi <sub>2</sub> Cl <sub>4</sub> (mpob) <sub>3</sub> ]Cl <sub>2</sub>	1596, 1557	1270, 1242, 1200	----	----	----	509, 561

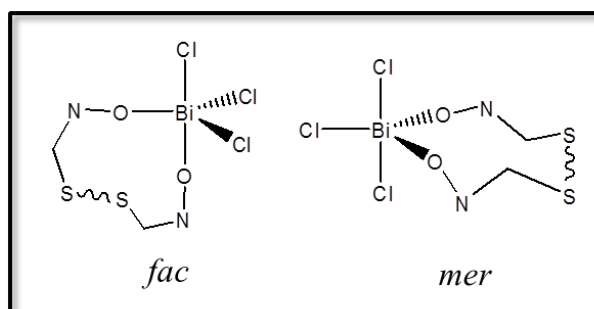
Para o composto **7** foi atribuída uma banda de estiramento v(Bi-N) em 246 cm<sup>-1</sup> e uma banda em 384 cm<sup>-1</sup> referente ao estiramento v(Bi-S) (Reis, 2011). As novas vibrações observadas juntamente com o deslocamento das vibrações do anel sugerem a coordenação via os átomos de nitrogênio e enxofre do ligante. Duas

bandas, 279 e 301  $\text{cm}^{-1}$ , foram atribuídas ao estiramento da ligação Bi-Cl. Estas duas vibrações sugerem que este composto apresenta os três átomos de cloro ocupando os vértices de uma bipirâmide-trigonal distorcida, em posição *fac* ou *mer* (Figura 2.8) (Nakamoto, 1997).



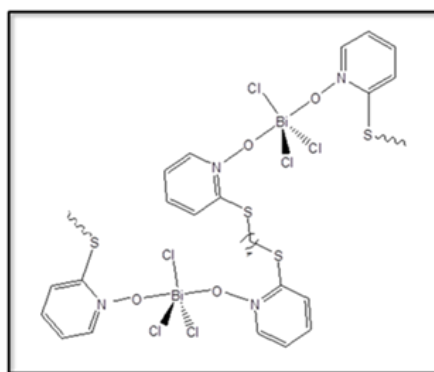
**Figura 2.8: Estruturas propostas para o composto 7.**

Os compostos **8** e **9** apresentaram deslocamentos referentes às vibrações de estiramento  $\nu(\text{N-O})$ , sugerindo que o metal está coordenado via o átomo de oxigênio do ligante (Krishnamurthy e Soundararajan, 1967). Esta hipótese pode ser confirmada pela banda única em 526  $\text{cm}^{-1}$  para o composto **8**, e duas bandas em 509 e 561  $\text{cm}^{-1}$  para o composto **9**, referentes ao estiramento de ligação Bi-O (Kawasaki *et al.*, 1967; Maurya *et al.*, 2004). Em razão destas absorções, a estereoquímica para estes dois compostos sugere que os átomos de oxigênio ocupam uma posição *trans* para o composto **8** e *cis* para o composto **9**. Entretanto, devido à composição química do composto **8** em 1:1, determinada pela análise elementar, a estrutura proposta para este composto mostraria dois átomos de oxigênio em posição *cis*, como mostrado na Figura 2.9.



**Figura 2.9: Estrutura proposta para o composto 8 em concordância com estequiometria 1:1.**

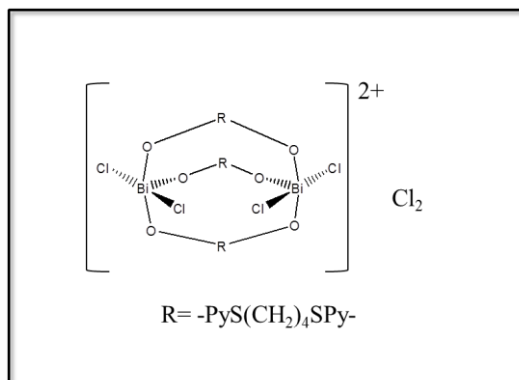
Em adição, a estrutura mostra que os átomos de cloro estariam em posição *fac* ou *mer*. Para tal configuração, o espectro no infravermelho deveria mostrar duas ou três vibrações de ligação Bi-Cl em torno do centro metálico (Nakamoto, 1997). No entanto, somente uma banda em  $280\text{ cm}^{-1}$  relativa ao estiramento  $\nu(\text{M-Cl})$  foi observada. Neste caso, a geometria provável para este complexo é uma bipirâmide-trigonal na qual os átomos de cloro se encontram em posição equatorial, com a formação de uma estrutura polimérica. Nesta situação, uma única vibração para a ligação Bi-Cl é esperada (Figura 2.10).



**Figura 2.10: Estrutura proposta para o composto 8**

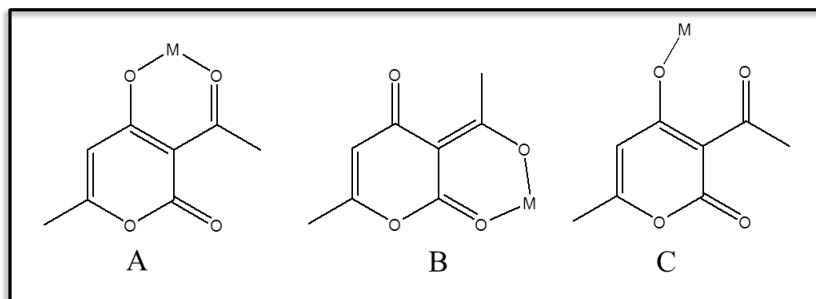
Uma situação análoga pode ser vislumbrada para o complexo **9**, onde se esperam duas ou três vibrações para a ligação Bi-Cl, considerando uma geometria octaédrica ou uma bipirâmide-trigonal. Entretanto, para este complexo, não foram observadas claramente bandas relativas aos estiramentos  $\nu(\text{Bi-Cl})$  e  $\nu(\text{Bi-S})$  (Nakamoto, 1997). As vibrações da ligação M-S são de baixa intensidade e poderiam estar sobrepostas por outras bandas na região de baixa frequência. Porém, as duas bandas para a ligação Bi-O observadas no infravermelho sugerem que os átomos de oxigênio se encontram em posição *fac* ou *mer* em uma geometria octaédrica ou bipirâmide-trigonal. Como as bandas do estiramento  $\nu(\text{Bi-Cl})$  não foram evidentes no espectro deste composto, provavelmente isto se deve a uma estrutura bipiramidal-trigonal distorcida tendendo a uma pirâmide de base quadrada distorcida. Situação semelhante ocorreu com os complexos de cobre(II) (capítulo 1, Figuras 1.9 e 1.10) onde a geometria determinada por estudos cristalográficos mostra uma distorção estrutural e a formação de um polímero. Neste contexto, a frequência de vibração da

ligação Bi-Cl estaria deslocada para uma região abaixo de  $200\text{ cm}^{-1}$ , de forma que dois átomos de cloro estariam fora da esfera de coordenação (Figura 2.11).



**Figura 2.11: Estrutura proposta para o composto 9**

O ligante DHAS possui uma estrutura interessante podendo coordenar-se em diferentes sítios. A Figura 2.12 mostra os três modos de coordenação ao centro metálico via os átomos de oxigênio do ligante.



**Figura 2.12: Modos de coordenação do ligante DHAS**

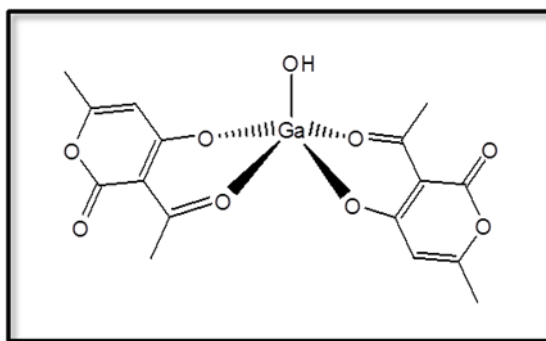
Na figura 2.12, A e B mostram modos de coordenação em que o metal forma um quelato com os átomos de oxigênio do ligante, enquanto que C mostra uma coordenação monodentada. Para um centro metálico coordenado conforme a estrutura A, o espectro no infravermelho deve apresentar uma vibração de carbonila de éster livre e uma banda de carbonila cetônica coordenada. Para a coordenação de acordo com a estrutura B, com o centro metálico ligado ao oxigênio da carbonila de éster, o espectro deve mostrar uma banda relativa a essa carbonila em frequência menor, enquanto mostra uma banda de carbonila cetônica livre. Já a estrutura C apresenta coordenação somente a um átomo de oxigênio. Assim, o espectro no

infravermelho para um complexo no qual o ligante se encontra coordenado nesse modo deve mostrar uma vibração de carbonila de éster livre e uma banda de carbonila cetônica livre.

**Tabela 2.4:** Dados de Espectroscopia no IV do composto 10

	$\nu(\text{C}=\text{O})$	$\nu(\text{C}=\text{C})$	$\nu(\text{C}-\text{O})$	$\nu(\text{Ga}-\text{O})$
<b>DHAS</b>	1675, 1652	1566, 1527	1268, 1166	----
<b>10</b> $[\text{Ga}(\text{DHA})_2\text{OH}]\cdot\text{H}_2\text{O}$	1709, 1655	1568	1272, 1241, 1170	508, 469

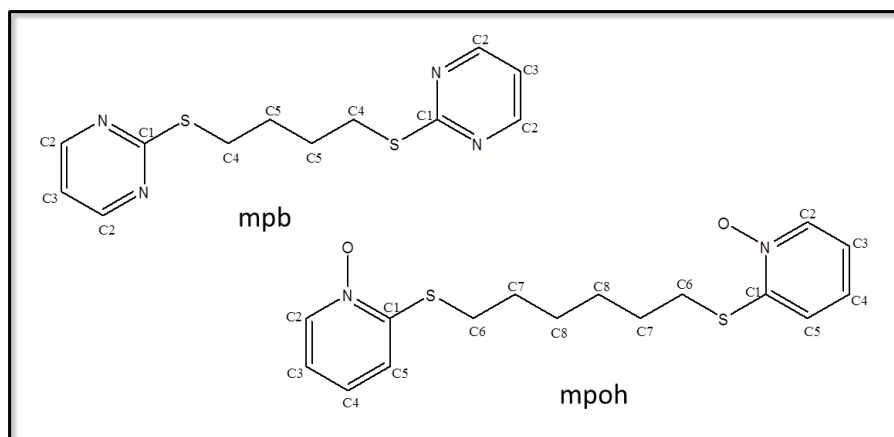
Como pode ser observado na tabela **2.4**, o espectro no infravermelho para o composto **10** mostra a banda de carbonila de éster em  $1709\text{ cm}^{-1}$ , frequência maior que a banda correspondente do ligante livre. Este fato indica que o DHA não se encontra coordenado ao metal gálio via o átomo de oxigênio da carbonila de éster, o que é reforçado pela banda forte em  $1272\text{ cm}^{-1}$  de ligação C-O de éster. Este fato é observado para diversos compostos utilizando o ligante DHA complexado com outros metais (Chalaça *et al.*, 2002; Wang *et al.*, 2006; Hsieh *et al.*, 2006; Kannan *et al.*, 2008). Interessante notar que no espectro do ligante livre há uma vibração de carbonila cetônica em  $1652\text{ cm}^{-1}$  e sob coordenação a banda aparece em  $1655\text{ cm}^{-1}$  (Nakamoto, 1997; Chitrapriya *et al.*, 2008). Esse pequeno deslocamento observado sugere que há uma carbonila cetônica coordenada, sem um deslocamento apreciável, correspondendo à estrutura A, ou uma carbonila cetônica livre, correspondendo à estrutura C. Todavia, a coordenação monodentada apresentada na estrutura C indicaria que o átomo de gálio seria tricoordenado, não sendo uma tendência observada para este metal (Birnara *et al.*, 2009; Chan *et al.*, 2010). Assim, sugere-se que o gálio está coordenado conforme A. Essa forma de coordenação é reforçada ainda pelas duas novas bandas observadas em  $508\text{ cm}^{-1}$  e  $469\text{ cm}^{-1}$  (Kannan *et al.*, 2008; Gómez-Ruiz *et al.*, 2009), relativas ao estiramento  $\nu(\text{Ga}-\text{O})$ , evidenciando uma coordenação do material onde os átomos de oxigênio encontram-se em posição *cis* no arranjo estrutural em torno do centro metálico (Figura **2.13**).



**Figura 2.13: Estrutura proposta para o composto 10**

### 2.3.2 Espectroscopia de RMN de $^{13}\text{C}$ e $^1\text{H}$

Os sinais observados nos espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$  e  $^1\text{H}$  dos compostos foram comparados aos espectros dos ligantes relacionados. A Tabela 2.5 relaciona os sinais correspondentes aos deslocamentos químicos para os compostos **7** e **8** e compara-os aos espectros dos ligantes com os carbonos numerados (Figura 2.14). Nota-se que o composto **7** apresenta pequenos deslocamentos dos sinais comparado ao ligante mpb, sendo que o maior deslocamento do sinal de  $^{13}\text{C}$  corresponde ao carbono atribuído como C1 em  $\delta$  173,4, o que indica que a coordenação ocorreu via os átomos de nitrogênio e enxofre do ligante, levando a formação de um modo de coordenação bidentado. O espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **7** também mostra deslocamentos dos sinais em comparação ao ligante. O espectro de  $^{13}\text{C}$  do composto **8** apresenta alguns deslocamentos em relação ao ligante mpoh. Foi observado que os maiores deslocamentos ocorreram nos carbonos ligados diretamente ao enxofre, tanto no carbono da piridina (C1) como no carbono do grupo  $\text{CH}_2$  da cadeia carbônica central (C6). Estes deslocamentos sugerem a coordenação via o átomo de enxofre. O espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **8** apresenta pequenos deslocamentos em relação ao ligante mpoh. A coordenação via o átomo de oxigênio do ligante pode influenciar no deslocamento dos sinais de carbono do anel piridínico, o que corrobora as bandas no infravermelho atribuídas para o estiramento de ligação Bi-O.



**Figura 2.14: Estrutura dos ligantes com carbonos numerados**

**Tabela 2.5: Dados de espectroscopia de RMN dos compostos de Bi(III)**

	<sup>13</sup> C	<sup>1</sup> H
mpb <sup>b</sup>	170,9(C1), 157,7(C2), 117,0(C3), 29,4(C4), 28,0(C5)	8,59 (d, 4H <sub>C2</sub> ), 7,17 (t, 2H <sub>C3</sub> ), 3,12 (t, 4H <sub>C4</sub> ), 1,77 (m, 4H <sub>C5</sub> )
<b>7</b> [Bi <sub>2</sub> Cl <sub>6</sub> (mpb)] <sup>c</sup>	173,4(C1), 158,8(C2), 118,1(C3), 31,2(C4), 29,7(C5)	8,53(d, 4H <sub>C2</sub> ), 7,10(t, 2H <sub>C3</sub> ), 3,18 (t, 4H <sub>C4</sub> ), 1,85 (m, 4H <sub>C5</sub> )
mpoh <sup>a</sup>	152,4(C1), 138,7(C2), 125,7(C4), 121,2(C5), 120,1(C3), 30,2(C6), 28,2(C7), 27,6(C8)	8,24(dd, 2H <sub>C2</sub> ), 7,24(m, 2H <sub>C4</sub> ), 7,11(d, 2H <sub>C5</sub> ), 7,03(m, 2H <sub>C3</sub> ), 2,89(t, 4H <sub>C6</sub> ), 1,79(m, 4H <sub>C7</sub> ), 1,58(m, 4H <sub>C8</sub> ).
<b>8</b> [BiCl <sub>3</sub> (mpoh)] <sub>n</sub> <sup>c</sup>	151,0(C1), 138,2(C2), 125,6(C4), 121,8(C5), 120,8(C3), 29,1(C6), 27,8(C7), 27,5(C8)	8,29(d, 2H <sub>C2</sub> ), 7,38(m, 2H <sub>C4</sub> ); 7,34(m, 2H <sub>C5</sub> ), 7,02(m, 2H <sub>C3</sub> ), 2,92(t, 4H <sub>C6</sub> ), 1,6(m, 4H <sub>C7</sub> ), 1,4(m, 4H <sub>C8</sub> )

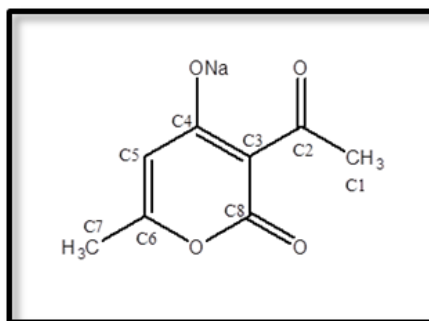
a(CDCl<sub>3</sub>) b(CD<sub>3</sub>OD) c(DMSO)

Na tabela **2.6** estão indicados os sinais dos espectros de RMN de <sup>13</sup>C e <sup>1</sup>H do composto **10**.

**Tabela 2.6:** Dados de espectroscopia de RMN do composto 10

	<sup>13</sup> C	<sup>1</sup> H
DHAS <sup>a</sup>	200,7 (C2), 184,0(C4), 168,3(C6), 161,0(C8), 109,4(C5), 103,8(C3), 32,53(C1), 19,24(C7)	5,63(s, 1H <sub>C5</sub> ), 2,43(s, 3H <sub>C1</sub> ), 2,15(s, 3H <sub>C7</sub> )
<b>10</b> [Ga(DHA) <sub>2</sub> OH]·H <sub>2</sub> O <sup>c</sup>	203,4 (C2), 183,4(C4), 168,1(C6), 161,6(C8), 105,3(C5), 101,9(C3), 30,4(C1), 19,4(C7)	5,93(s, 1H <sub>C5</sub> ), 2,54(s, 3H <sub>C1</sub> ), 2,17(s, 3H <sub>C7</sub> )

a(CDCl<sub>3</sub>) c(DMSO)



**Figura 2.15:** Indicação numérica dos carbonos do ligante DHAS

Como pode ser observado na tabela 2.6, os sinais de RMN do composto **10** apresentaram pequenos deslocamentos com relação ao ligante livre. Observa-se que no espectro de <sup>13</sup>C, ocorreu maior deslocamento para o carbono C2, sugerindo coordenação a essa carbonila. Embora o carbono C4 apresente deslocamento insignificante, a coordenação via essa carbonila pode ter causado o deslocamento observado no carbono C5. Corroborando o espectro de infravermelho, que não indica coordenação à carbonila de éster, o sinal de carbono C8 não apresentou um deslocamento considerável. Os sinais de RMN de <sup>1</sup>H também mostraram pequenos deslocamentos, sendo o menor para os três átomos de hidrogênio da metila correspondente ao carbono C7, possivelmente por efeito de solvente, visto que os espectros de ligante e complexo foram obtidos em solventes diferentes. Entretanto, para o sinal de hidrogênio do carbono C5 foi observado um deslocamento acentuado com uma diferença de 0,3 ppm, mostrando que, como no espectro de <sup>13</sup>C, a coordenação oferece alguma influência sobre este carbono.

### 2.3.3 Atividade Antimicrobiana

Os compostos sintetizados, precursores metálicos e os respectivos ligantes foram testados quanto à atividade contra os patógenos *C. albicans*, *C. tropicalis*, *E. coli* e *S. aureus* e foram comparados à atividade dos fármacos conhecidos no mercado Nistatina e Amoxicilina. Na tabela **2.7** estão relacionados os valores médios dos halos de inibição do crescimento dos microrganismos avaliados nos testes. Como pode ser observado, os sais metálicos e os ligantes mpb, mpob e mpoh apresentaram baixa atividade inibitória enquanto que os complexos desses ligantes mostraram maior poder de inibição. O composto **7** mostrou atividade moderada contra as espécies de *Candida* e também contra bactérias. Já os compostos **8** e **9** apresentaram atividade quase nula para fungos e uma atividade inibitória moderada para as bactérias concordando com alguns trabalhos que demonstraram atividade bactericida de complexos de bismuto (Nomiya *et al.*, 2004; Brogan *et al.*, 2005). Embora os compostos tenham apresentado atividade inibitória, essa não foi maior do que a obtida com a nistatina e amoxicilina. O ligante DHAS mostrou um resultado seletivamente interessante, com elevada atividade contra *Candida* superior à nistatina. Trabalhos com ligantes derivados do ácido deidroacético mostraram que eles não foram ativos contra *S. aureus*, o que de fato ocorre para o ligante DHAS. Porém, também não foram ativos contra fungos, contradizendo a atividade observada para o dehidroacetato de sódio (Kannan *et al.*, 2008). É importante também notar que a atividade do composto **10** mostra que sob complexação o ligante tem sua atividade reduzida, diferente de muitos ligantes que elevam seu potencial antimicrobiano quando estão complexados a centros metálicos (Kannan *et al.*, 2008). Todavia, os diferentes modos de ação de um fármaco na célula de um microrganismo podem ser independentes da presença de um centro metálico, como mostraram Shaikh e colaboradores (2007), em seu trabalho sobre compostos de bismuto utilizando como ligante a norfloxacin, em que a atividade dos compostos foi a mesma do ligante isolado, ou seja, não houve alteração sob complexação.

**Tabela 2.7:** Halo de inibição dos compostos de Bi(III) e Ga(III) (mm).

Composto	<i>C. albicans</i>		<i>C. tropicalis</i>		<i>E. coli</i>		<i>S. aureus</i>	
Nistatina	14,50	±0,58	13,25	±0,96	Nt		Nt	
Amoxicilina	Nt		Nt		45,25	±0,96	48,75	±0,50
DMSO	6,50	±0,58	7,00	±0,82	7,00	±0,00	6,00	±0,00
BiCl <sub>3</sub>	6,00	±0,00	6,00	±0,00	10,25	±0,50	7,25	±0,50
Ga(NO <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	6,25	±0,50	6,50	±0,58	6,75		6,25	
mpb	10,00	±4,62	13,50	±3,00	9,25	±0,96	10,00	±0,82
mpob	6,00	±0,00	11,50	±2,65	6,00	±0,00	6,00	±0,00
mpoh	8,50	±0,58	8,50	±0,58	6,75	±0,50	7,50	±0,58
DHAS	45,50	±0,58	43,25	±0,96	7,50	±0,58	6,50	±0,58
7[Bi <sub>2</sub> Cl <sub>6</sub> (mpb)]	12,75	±0,50	14,25	±1,26	12,25	±0,50	11,00	±0,82
8[Bi <sub>2</sub> Cl <sub>6</sub> (mpob) <sub>3</sub> ]	7,25	±1,50	8,00	±1,41	10,75	±0,96	12,25	±0,50
9[BiCl <sub>3</sub> (mpoh)]	6,00	±0,00	6,00	±0,00	11,5	±0,58	11,75	±0,50
10[Ga(DHA) <sub>2</sub> OH]·H <sub>2</sub> O	21,00	±2,45	24,75	±2,63	7,00	±0,00	7,50	±0,58

Nt: não testado

Para os compostos **7** e **8** foi determinada a concentração inibitória mínima em mmol.L<sup>-1</sup> e em µg.mL<sup>-1</sup> e os valores são mostrados na Tabela **2.8**. Nota-se que, embora para o teste de placa o composto **7** tenha mostrado atividade semelhante contra os microrganismos, no teste de CIM esse mostrou-se mais ativo contra *C. albicans* com concentração inibitória mínima de 740 µg.mL<sup>-1</sup> (1,25 mmol.L<sup>-1</sup>), enquanto que para os demais foi de 1480 µg.mL<sup>-1</sup> (2,50 mmol.L<sup>-1</sup>). O composto **8** foi testado somente contra as bactérias devido à sua seletividade mostrada no teste do halo de inibição. A concentração determinada foi de 1500 µg.mL<sup>-1</sup> (2,50 mmol.L<sup>-1</sup>) para *E. coli* e *S. aureus*.

**Tabela 2.8:** Concentração inibitória mínima dos compostos de Bi(III)

Compostos	<i>C. albicans</i>		<i>C. tropicalis</i>		<i>E. coli</i>		<i>S. aureus</i>	
	mmol.L <sup>-1</sup>	µg.mL <sup>-1</sup>	mmol.L <sup>-1</sup>	µg.mL <sup>-1</sup>	mmol.L <sup>-1</sup>	µg.mL <sup>-1</sup>	mmol.L <sup>-1</sup>	µg.mL <sup>-1</sup>
7[Bi <sub>2</sub> Cl <sub>6</sub> (mpb)]	1,25	740	2,50	1480	2,50	1480	2,50	1480
8[BiCl <sub>3</sub> (mpoh)]	----	----	----	----	≥2,50	≥1500	2,50	≥1500

Ainda que tenha apresentado altos valores de halo de inibição para os fungos, não foi realizado o teste de CIM para o composto **10**, uma vez que o ligante DHAS mostrou atividade visivelmente superior. Torna-se interessante como estudo de comparação, a realização de testes de toxicidade, seletividade e modo de ação de ambos, o que não foi objetivo deste trabalho.

Contra fungos fitopatogênicos, os resultados mostraram que mesmo na concentração de 3000 ppm (considerada para este trabalho como alta), os compostos, em geral, apresentaram pouca atividade (Tabela 2.9). Da mesma forma considerada no capítulo 1, para os compostos que inibiram o crescimento micelial por até 48 horas foi considerado com atividade parcialmente fungitóxica, já que estes compostos apresentaram crescimento do fungo após esse tempo. Os precursores metálicos cloreto de bismuto e nitrato de gálio mostraram-se praticamente inativos, sendo que o cloreto de bismuto apresentou atividade somente contra *A. alternata*. O ligante mpb não foi ativo, enquanto mpoh apresentou atividade contra *B. sorokiniana*. A atividade e seletividade do ligante DHAS tornam-se ainda mais interessantes observando sua atividade inibitória contra quase todos os fungos testados. Dentre os compostos de bismuto, o **7** apresentou atividade somente contra *C. musae*, e o **8** não foi ativo, mostrando que a complexação com o ligante oxigenado pode ser o fator responsável pela diferença de atividade dos compostos. Já o composto **10**, de gálio, foi o mais ativo dos complexos testados com atividade contra *B. sorokiniana*, *A. alternata*, *C. gloeosporioides* e *C. musae*. Foi observado que após 72 horas de teste, surgiu uma camada líquida rosa sobre o disco de papel contendo o composto **10**. Descartou-se a possibilidade de contaminação, uma vez que em todas as placas com disco contendo o composto **10** ocorreu o mesmo fato. Além disso, no disco contendo outro composto na mesma placa não foi observado tal comportamento. Torna-se necessária, então, a exploração da estabilidade e labilidade do composto.

O composto de gálio também foi testado na concentração de 2000 ppm contra *B. sorokiniana* e *A. alternata*. Observou-se que este composto também foi ativo contra os fungos testados mesmo em uma concentração menor.

**Tabela 2.9:** Atividade fungitóxica dos compostos em concentração de 3000 ppm.

<b>Compostos</b>	<i>Bm</i>	<i>Bs</i>	<i>Aa</i>	<i>Cg</i>	<i>Cm</i>	<i>Fg</i>
$\text{BiCl}_3$	-	-	+	-	-	-
$\text{Ga}(\text{NO}_3)_3$	-	-	-	-	-	-
Mpb	-	-	-	-	-	-
Mpoh	-	+	-	-	-	-
DHAS	+	+	-	+	+	+
$7[\text{Bi}_2\text{Cl}_6(\text{mpb})]$	-	-	-	-	+	-
$8[\text{BiCl}_3(\text{mpoh})]$	-	-	-	-	-	-
$10[\text{Ga}(\text{DHA})_2\text{OH}] \cdot \text{H}_2\text{O}$	-	+	+	+	+	-

*Bm*= *Bipolaris maydis*

*Aa*= *Alternaria alternata*

*Cm*= *Colletotrichum musae*

*Bs*= *Bipolaris sorokiniana*

*Cg*= *Colletotrichum gloeosporioides*

*Fg*= *Fusarium graminearum*

( + ): sem crescimento até 48 h; ( - ): crescimento

## 2.4 Conclusões

Foram obtidos complexos de Bi(III) e um composto de Ga(III) com rendimentos moderados. Os compostos de bismuto mostraram ser pentacoordenados formando uma geometria de bipirâmide trigonal distorcida, e o composto de gálio formou uma estrutura de pirâmide de base quadrada. Os resultados de atividade biológica para os ligantes, metais e compostos foram interessantes, mostrando atividade inibitória superior para o ligante DHAS, com redução na atividade quando complexado. Os resultados mostraram maior atividade bactericida para os compostos de bismuto e maior atividade fungicida para o de gálio contra fungos patogênicos a humanos e plantas.

## 2.5 Referências

BATSALA, G. K.; DOROKOU, V.; KOURKOUMELIS, N.; MANOS, M. J.; TASIOPOULOS, A. J.; MOVROMOUSTAKOS, T.; SIMCIC, M.; GOLIC-GRDADOLNIK, S.; HADJIKAKOU, S. K. Copper (I)(II) ou Silver (I) ions towards 2-mercaptopyrimidine: An exploration of a Chemical variability with possible biological implication. *Inorganica Chimica Acta*, in press, 2011.

BIRNARA, C.; KESSLER, V. G.; PAPAEFSTATHIOU, G. S. Mononuclear gallium(III) complexes based on salicylaldoximes: Syntheses, structure and spectroscopic characterization. *Polyhedron* 28, 3291-3297, 2009.

BROGAN, A. P.; VERGHESE, J.; WIDGER, W. R.; KOHN, H. Bismuth–dithiol inhibition of the Escherichia coli rho transcription termination factor. *Journal of Inorganic Biochemistry* 99, 841-851, 2005.

CHALAÇA, M. Z.; FIGUEROA-VILLAR, J. D.; ELLENA, J. A.; CASTELLANO, E. E. Synthesis and structure of cadmium and zinc complexes of dehydroacetic acid. *Inorganica Chimica Acta* 328, 45–52, 2002.

CHAN, J.; THOMPSON, A. L.; JONES, M. W.; PEACH, J. M. Synthesis and structural studies of gallium(III) and indium(III) complexes of 2-acetylpyridine thiosemicarbazones. *Inorganica Chimica Acta* 363, 1140-1149, 2010.

CHITRAPRIYA, N.; MAHALINGAM, V.; ZELLER, M.; JAYABALAN, R.; SWAMINATHAN, K.; NATARAJAN, K. Synthesis, crystal structure and biological activities of dehydroacetic acid complexes of Ru(II) and Ru(III) containing PPh<sub>3</sub>/AsPh<sub>3</sub>. *Polyhedron* 27, 939-946, 2008.

DUNSTAN, P. O. Thermochemistry of adducts of some transition metals(II) bromides with pyridine *N*-oxide. *Thermochimica Acta* 409, 19-24, 2004.

GOMEZ-RUIZ, S.; GALLEGO, B.; KALUDEROVIC, M.; KOMMERA, H.; HEY-HAWKINS, E.; PASCHKE, R.; KALUDEROVIC, G. N. Novel gallium(III) complexes containing phthaloyl derivatives of neutral aminoacids with apoptotic activity in cancer cells. *Journal of Organometallic Chemistry* 694, 2191-2197, 2009.

HSIEH, W.; ZALESKI, C. M.; PECORARO, V. L.; FANWICK, W.; LIU, S. Mn(II) complexes of monoanionic bidentate chelators: X-ray crystal structures of Mn(dha)<sub>2</sub>(CH<sub>3</sub>OH)<sub>2</sub> (Hdha=dehydroacetic acid) and [Mn(ema)<sub>2</sub>(H<sub>2</sub>O)]<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O (Hema=2-ethyl-3-hydroxy-4-pyrone). *Inorganica Chimica Acta* 359, 228–236, 2006.

KANNAN, S.; SIVAGAMASUNDARI, M.; RAMESH, R.; LIU, Y. Ruthenium(II) carbonyl complexes of dehydroacetic acid thiosemicarbazone: Synthesis, structure, light emission and biological activity. *Journal of Organometallic Chemistry* 693, 2251-2257, 2008.

KAWASAKI, Y.; HORI, M.; UENAKA, K. On the Sn-O Bond in Some Pyridine *N*-oxide Complexes of Tin(IV). *Bulletin of the Chemical Society of Japan* 40, 2463-2467, 1967.

KLUIBER, R. W.; HORROCKS JR., W. D. Electron Spin Density Distribution and Structure of Nickel(II) and Cobalt (II) Acetylacetonate Complexes with Pyridine *N*-Oxides by Nuclear Magnetic Resonance Isotropic Shifts. *Journal of the American Chemical Society* 87:23, 5350-5356, 1965.

KRISHNAMURTHY, V. N.; SOUNDARARAJAN, S. Pyridine *N*-oxide complexes of rare earth perchlorates. *Canadian Journal of Chemistry* 45, 189-191, 1967.

MASTROLORENZO, A.; SCOZZAFAVA, A.; SUPURAN, C. L. Antifungal activity of silver and zinc complexes of sulfadruug derivatives incorporating arylsulfonylureido moieties. *European Journal of Pharmaceutical Sciences* 11, 99-107, 2000.

MAURYA, M. R.; TITINCHI, S. J. J.; CHAND, S. Catalytic activity of chromium(III), iron(III) and bismuth(III) complexes of 1,2-bis(2-hydroxybenzamido)ethane (H<sub>2</sub>hybe) encapsulated in zeolite-Y for liquid phase hydroxylation of phenol. *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical* 214, 257-264, 2004.

NAKAMOTO, K. *Infrared and Raman Spectra of Inorganic and Coordination Compounds: Part B*, 5 edition. John Wiley & Sons. 1997.

NOMIYA, K.; SEKINO, K.; ISHIKAWA, M.; HONDA, A.; YOKOYAMA, M.; KASUGA, N. C.; YOKOYAMA, H.; NAKANO, S.; ONODERA, K. Syntheses, crystal structures and antimicrobial activities of monomeric 8-coordinate, and dimeric and monomeric 7-coordinate bismuth(III) complexes with tridentate and pentadentatethiosemicarbazones and pentadentatesemicarbazone ligands. *Journal of Inorganic Biochemistry* 98, 601-615, 2004.

PAPAEFSTATHIOU, G. S.; SOFETIS, A.; RAPTOPOULOU, C. P.; TERZIS, A.; SPYROULIAS, G. A.; ZAFIROPOULOS, T. F. 2,2'-Bipyridine,1,10-phenanthroline and 2,2':6',2''-terpyridine in gallium(III) chemistry: Complexes containing the {Ga<sup>III</sup><sub>2</sub>(μ-OH)<sub>2</sub>}<sup>4+</sup> core. *Journal of Molecular Structure* 837, 5-14, 2007.

REIS, D. C. Estudo do perfil farmacológico de novas tiossemicarbazonas e novos complexos de bismuto(III) e antimônio(III). 2011. 203f. Tese (Doutorado em Ciência Química) – Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, 2011.

SHAIKH, A. R.; RAJANI, G.; YADAV, M. R. Bismuth-norfloxacin complex: Synthesis, physicochemical and antimicrobial evaluation. *International Journal of Pharmaceutics* 332, 24-30, 2007.

SILVERSTEIN, R. M.; BASSLER, G. C.; MORRIL, T. C. *Identificação Espectrométrica de Compostos Orgânicos* 5ª Ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 387 p. 1994.

SZORCSIK, A.; NAGY, L.; SCOPELLITI, M.; DEÁK, A.; PELLERITO, L.; GALBÁCS, G.; HERED, M. Preparation and structural characterization of  $[\text{Ph}_3\text{Sn(IV)}]^+$  complexes with pyridine-carboxylic acids or hydroxypyridine, -pyrimidine and -quinoline. *Journal of Organometallic Chemistry* 691, 1622-1630, 2006.

WANG, F.; ZHANG, H.; LI, L.; HAO, H.; WANG, X.; CHEN, J. Synthesis and characterization of chiral nickel(II) Schiff base complexes and their CD spectra-absolute configuration correlations. *Asymmetry* 17, 2059-2063, 2006.

## **Conclusões Gerais**

O presente trabalho apresentou resultados satisfatórios. Foram sintetizados complexos de Cu(II), Zn (II), Bi(III) e Ga(III) com ligantes piridínicos, pirimidínicos e o ligante comercial dehidroacetato de sódio. A geometria dos compostos variou de acordo com a espécie metálica e características poliméricas causando, em alguns casos, uma distorção estrutural. Os complexos obtidos apresentaram atividades antimicrobianas interessantes, sendo que os complexos de cobre e bismuto foram mais ativos contra bactérias e os complexos de zinco e gálio apresentaram maior atividade inibitória contra fungos. Compostos de germânio(IV) não foram obtidos nas condições testadas.

## **Apêndice**

## APÊNDICE

### **Compostos de Bi(III) e Ge(IV) derivados de ligantes (N,S,O) ambidentados**

#### **A.1 Introdução**

Este apêndice trata da síntese de um complexo de Bi(III) com o ligante dehidroacetato de sódio e a síntese de um composto de Ge(IV) a partir da reação com  $\text{AgNO}_3$ .

As reações são mostradas e as fórmulas propostas são puramente teóricas, visto que não foi realizada análise elementar para estes compostos.

## A.2 Experimental

### A.2.1 Ligantes

O ligante utilizado para a síntese do composto de bismuto é o dehidroacetato de sódio, cuja caracterização foi descritas no capítulo 2, seção 2.2.1.2.

### A.2.2 Síntese do Composto [Bi(DHAS)]\* (11)

Foram colocados em um balão de 125 mL 0,184 g de DHAS e 20 mL de H<sub>2</sub>O. Adicionou-se 0,2 g de Bi(NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub> e 20 mL de H<sub>2</sub>O. Deixou-se em agitação por 24 horas, ocorrendo à formação de um precipitado amarelo claro. O precipitado foi filtrado e lavado com água. Rendimento: 0,171 g (45 %). PF (°C): 209,0 d.

### A.2.4 Síntese do Composto C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>GeNO<sub>3</sub>\* (12)

Em um béquer de 50 mL foram colocados 0,1 g de cloreto de trifetilgermânio (C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>ClGe) e 20 mL de metanol. Deixou-se em agitação até a solubilização do sal. Em seguida adicionou-se uma solução de 0,05 g de AgNO<sub>3</sub> e 1 mL de água destilada. A solução foi deixada em agitação por 2 horas e filtrou-se em funil de vidro sinterizado com celite. O filtrado foi levado a um rotaevaporador retirando-se todo o metanol, restando um sólido branco. Rendimento: 0,051 g (34 %). PF (°C): 177,5-178,9. IV (Nujol/CsI): 1482, 1430 (C=C), 859 (Ge-O), 1095, 485, 460 (Ge-C).

\*: Fórmulas teóricas

### A.3 Resultados e discussão

Para o composto **11** não foram obtidos resultados espectroscópicos muito claros, entretanto as características físicas, como cor e ponto de fusão, são interessantes, do ponto de vista da obtenção de novos materiais.

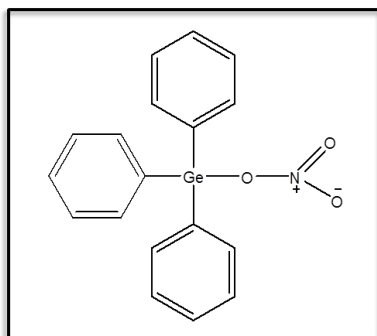
Foram realizadas diversas reações com o cloreto de trifetilgermânio visando-se obter complexos metálicos de Ge(IV); no entanto, a complexação com a esse sal não ocorreu. Assim, foi realizada a síntese do composto **12** na tentativa de obtenção de complexos a partir da modificação do sal de germânio.

O espectro no infravermelho do composto **12** sintetizado foi comparado com o espectro do seu precursor metálico, o cloreto de trifetilgermânio ( $C_{18}H_{15}ClGe$ ). A tabela **A.1** mostra as bandas observadas.

**Tabela A.1:** Bandas no IV do cloreto de trifetilgermânio e composto 12

	$\nu(C=C)$	$\nu(Ge-C)$	$\nu(Ge-Cl)$	$\nu(Ge-O)$
$C_{18}H_{15}ClGe$	1485, 1432	468, 456	379	----
$C_{18}H_{15}GeNO_3$ ( <b>11</b> )	1482, 1430	485, 460	----	859

Como pode ser observado, ocorreu um pequeno deslocamento das vibrações correspondentes ao estiramento de ligação C=C dos anéis aromáticos (Shen *et al.*, 2002; Silverstein *et al.*, 1994). Evidenciando a formação de um novo composto, observam-se grandes deslocamentos das bandas de estiramento de ligação Ge-C (Ma *et al.*, 2003; Ma *et al.*, 2004). Além disso, no espectro do novo composto formado não foi observada a vibração característica de ligação Ge-Cl em  $379\text{ cm}^{-1}$ , presente no espectro do cloreto de trifetilgermânio, indicando que o produto não se caracteriza mais como cloreto. Verificou-se, ainda, uma banda em  $859\text{ cm}^{-1}$  atribuída à ligação Ge-O, o que pode evidenciar a presença do grupo nitrato (Barrau *et al.*, 1998). De acordo com a análise das vibrações no infravermelho foi proposta uma estrutura para o composto **12**, mostrada na figura **A.1**.



**Figura A.1: Estrutura proposta para o composto 12**

Os resultados citados são extremamente interessantes, visto que não há relatos na literatura sobre a existência deste material. A possibilidade de caracterização cristalográfica do monocristal obtido, fornecendo a elucidação da estrutura, torna os resultados ainda mais satisfatórios e intrigantes.

Utilizou-se o composto **12** como reagente de partida em reações com ligantes pirimidínicos, porém não foi observada coordenação a esse composto.

#### **A.4 Conclusões**

Dois compostos foram obtidos, sendo um composto de bismuto(III) e um de Ge(IV). Um novo sal de germânio(IV) foi proposto, de acordo com a reação feita, obtendo-se possivelmente o nitrato de trifenilgermânio. Os resultados são interessantes e motivam estudos mais aprofundados desses materiais.

## A.5 Referências Bibliográficas

BARRAU, J.; RIMA, G.; EL AMRAOUI, T. Low coordinate germanium and tin compounds  $(ArO)_2M=E$  and  $(ArO)_2M=M'L_n$   $M=Ge, Sn$ ;  $E=S, Se, -NSiMe_3$   $M'=Cr, W, Fe, Pt$  [Ar=2,4,6-tris((dimethylamino)methyl)phenyl-]. *Journal of Organometallic Chemistry*, 570, 163-174, 1998.

MA, C.; JIANG, Q.; ZHANG, J.; ZHANG, R. Syntheses, characterization and crystal structures of new organogermanium complexes with 2,5-dimercapto-4-phenyl-1,3,4- thiodiazole. *Polyhedron*, 22, 2767-2772, 2003.

MA, C.; ZHANG, J.; ZHANG, R. Syntheses, characterizations and crystal structures of new triorgano-tin or -germanium complexes with 1H-5-mercapto-1,2,3-triazolato. *Polyhedron*, 23, 1981-1986, 2004.

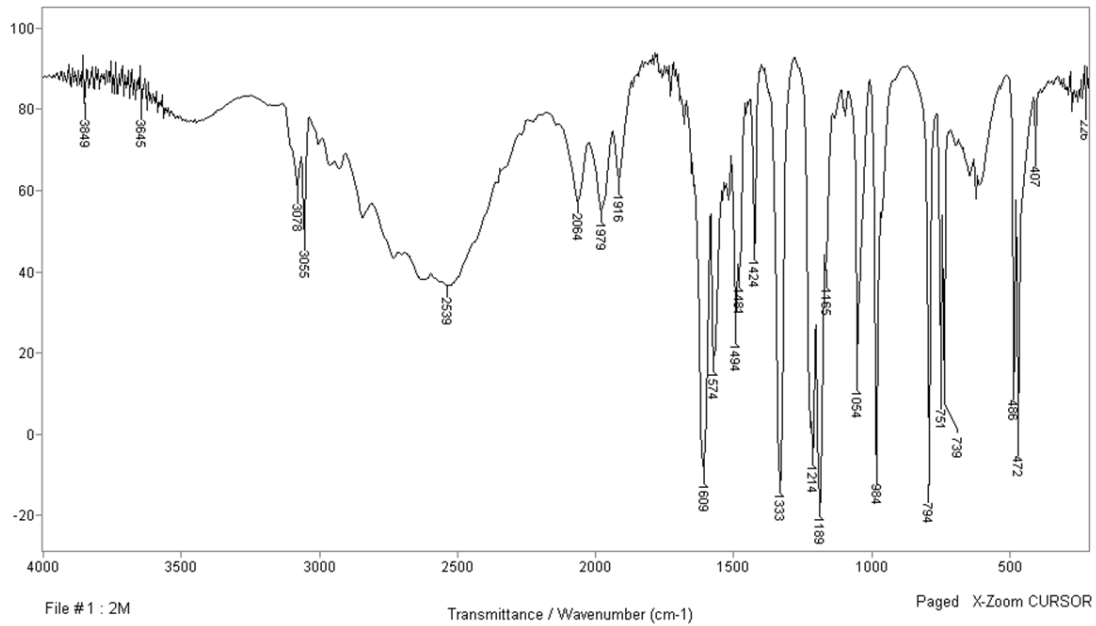
SHEN, X.; SAKATA, K.; HASHIMOTO, M. Syntheses and characterization of di- and mono-thiocyanato germanium (IV) complexes with 5,14-dihydro-6,8,15,17-tetramethyldibenzo[*b,i*][1,4,8,11]tetraazacyclotetradecine. *Polyhedron*, 21, 969-973, 2002.

SILVERSTEIN, R. M.; BASSLER, G. C.; MORRIL, T. C. *Identificação Espectrométrica de Compostos Orgânicos* 5 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1994. 387 p.

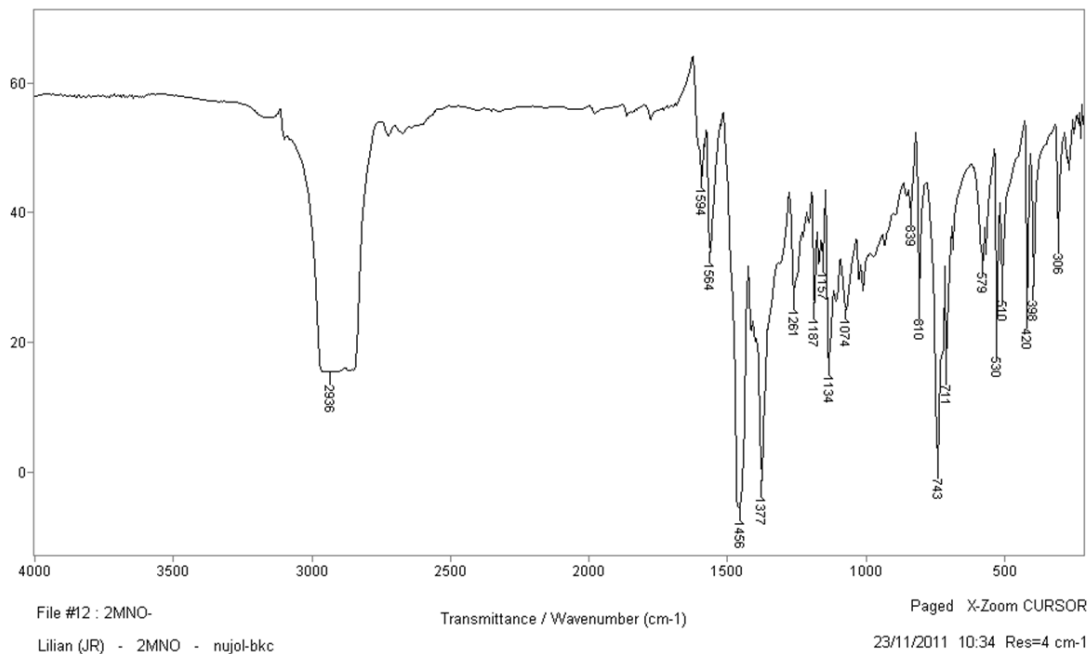
## **Anexos**

## ESPECTROS NO INFRAVERMELHO

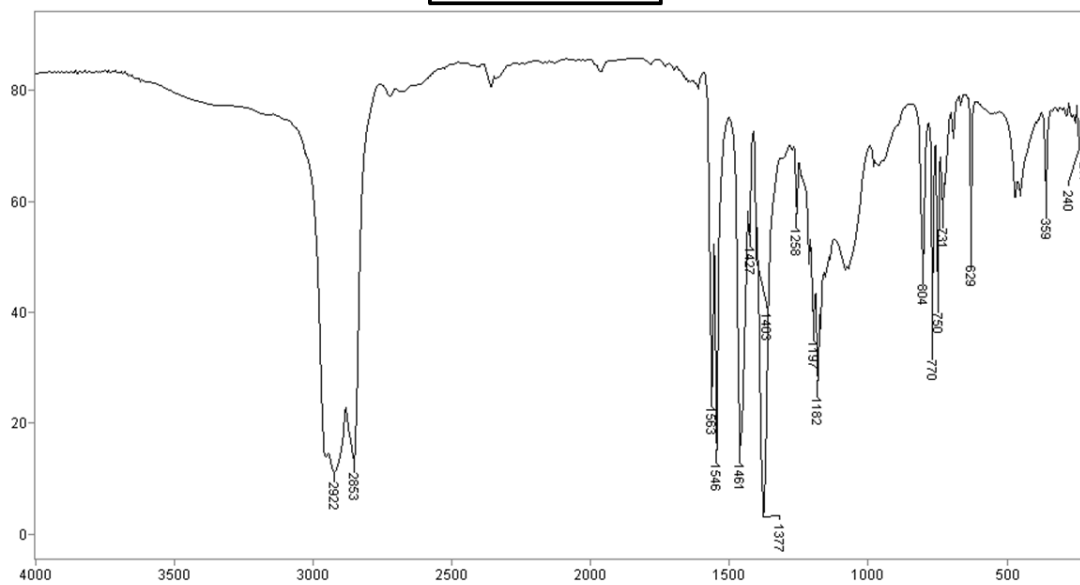
### 2-mercaptopirimidina



### 2-mercaptopiridin-N-óxido



### Ligante mpe



File #7 : MPE

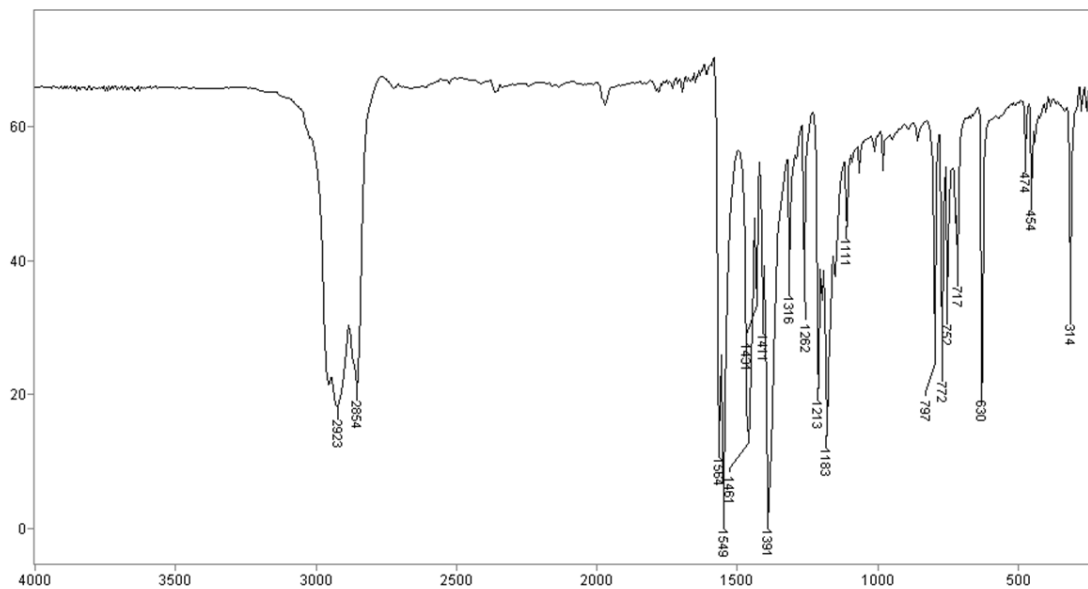
Lilian (JR) - MPE - nujol-bkc

Transmittance / Wavenumber (cm-1)

Paged X-Zoom CURSOR

29/9/2010 14:40 Res=4 cm-1

### Ligante mpb



File #6 : MDB

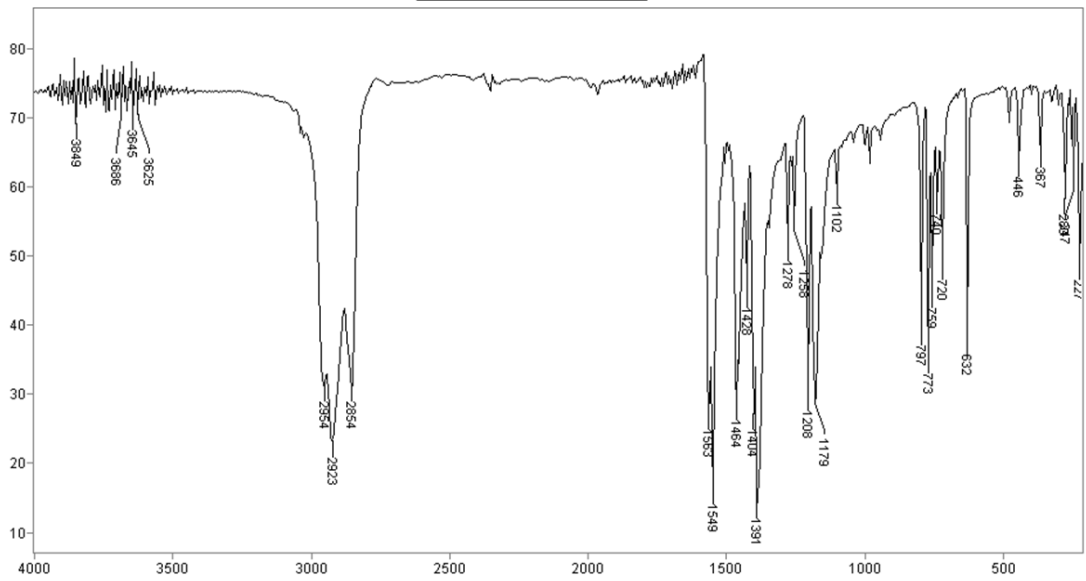
Lilian (JR) - MDB - nujol-bkc

Transmittance / Wavenumber (cm-1)

Paged X-Zoom CURSOR

17/12/2010 10:37 Res=4 cm-1

**Ligante mph**



File # 1 : MPH2

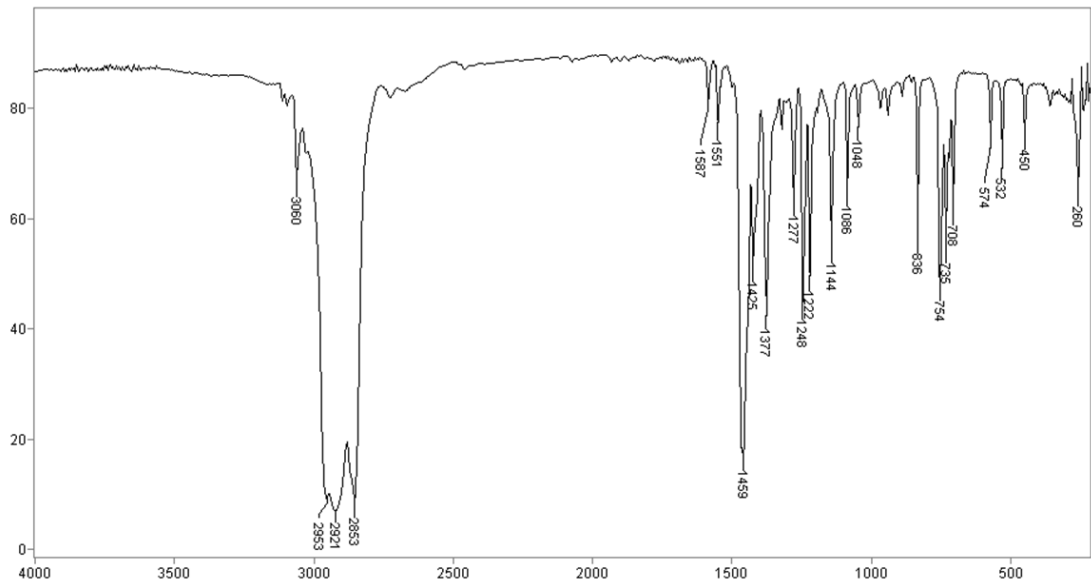
Lilian (JR) - MPH2 - nujol-bkc

Transmittance / Wavenumber (cm-1)

Paged X-Zoom CURSOR

8/4/2011 15:47 Res=4 cm-1

**Ligante mpob**



File #15 : MPOB

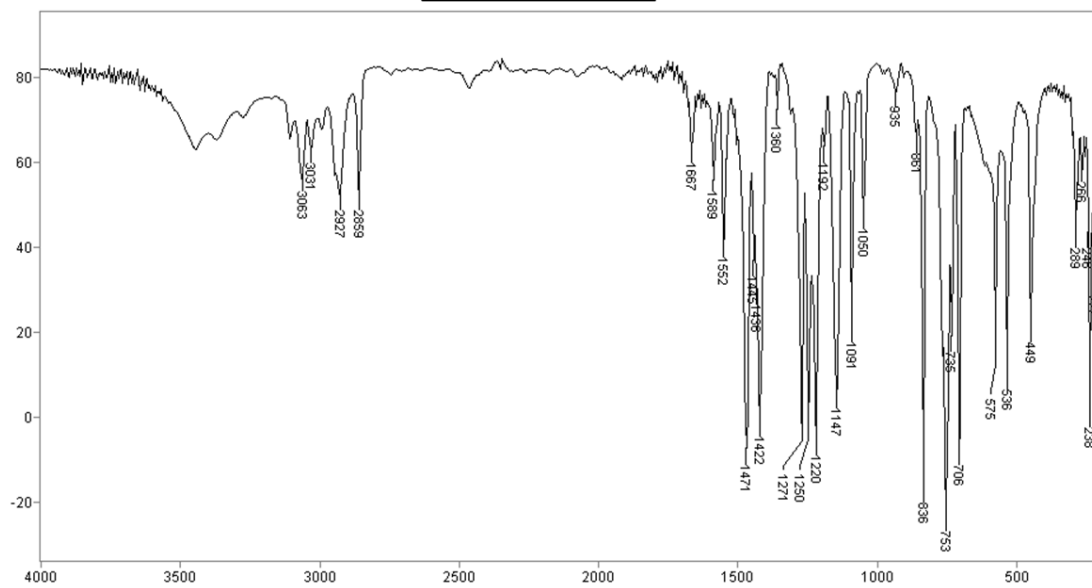
Lilian (JR) - MPOB - nujol-bkc

Transmittance / Wavenumber (cm-1)

Paged X-Zoom CURSOR

30/8/2011 09:09 Res=4 cm-1

### Ligante mpoH



File #2 : MPOH

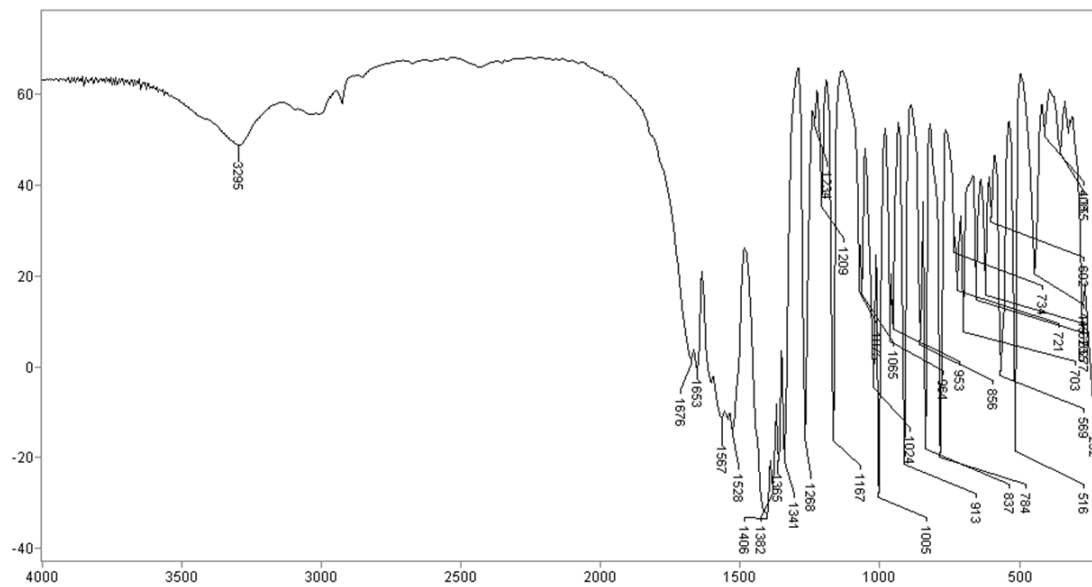
Transmittance / Wavenumber (cm-1)

Paged X-Zoom CURSOR

Lilian (JR) - MPOH - Csl-bkc

28/3/2011 09:10 Res=4 cm-1

### Ligante DHAS



File #12 : DH-NA-

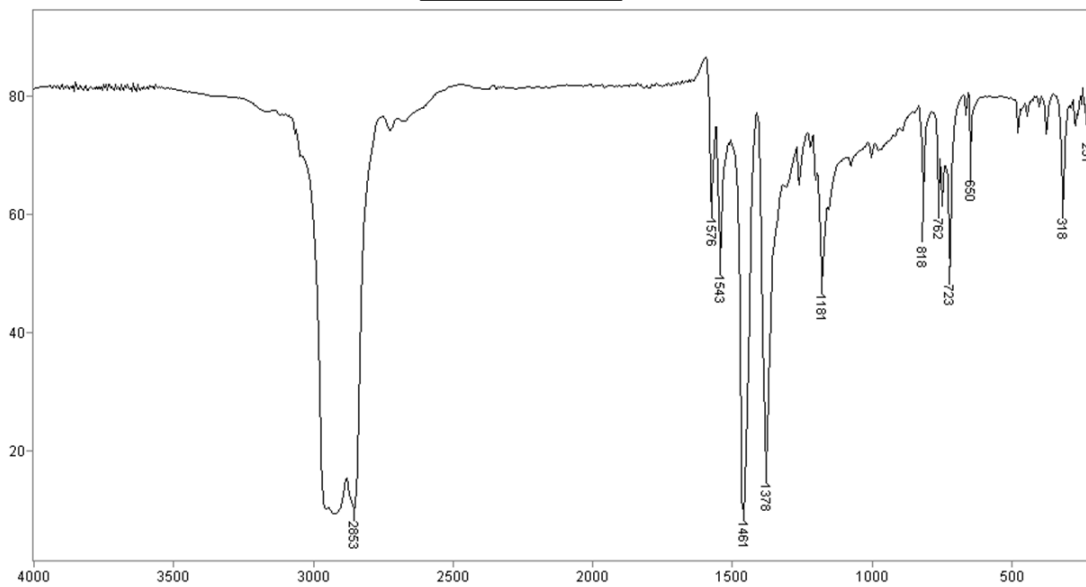
Transmittance / Wavenumber (cm-1)

Paged X-Zoom CURSOR

Lilian (JR) - DHNA - Csl-bkc

3/5/2011 10:25 Res=4 cm-1

### Composto 1



File #9 : CUM12

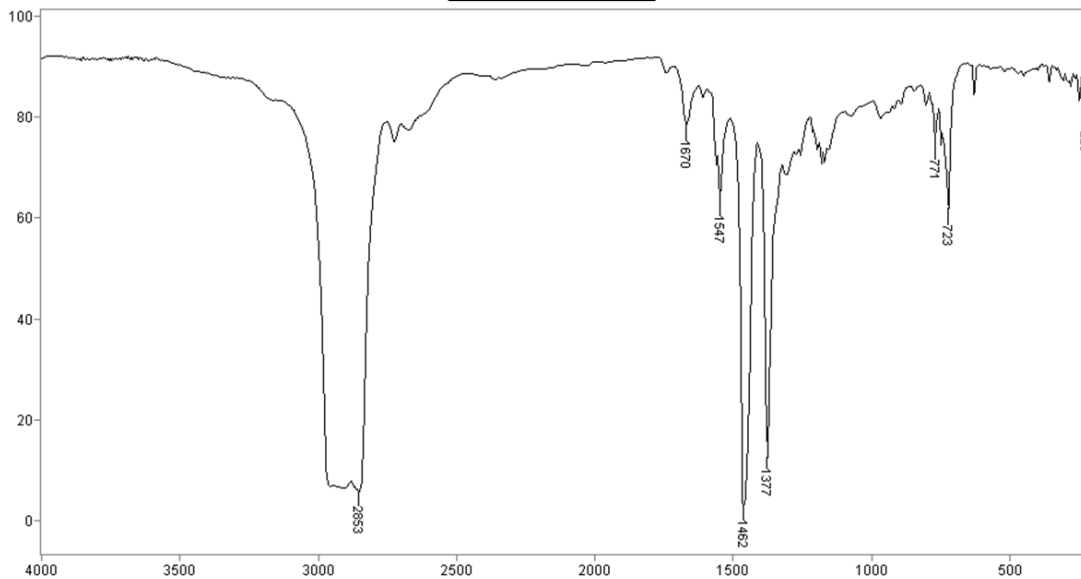
Transmittance / Wavenumber (cm-1)

Paged X-Zoom CURSOR

Lilian (JR) - CUM12 - nujol-bkc

17/5/2011 10:25 Res=4 cm-1

### Composto 2



File #7 : CE12

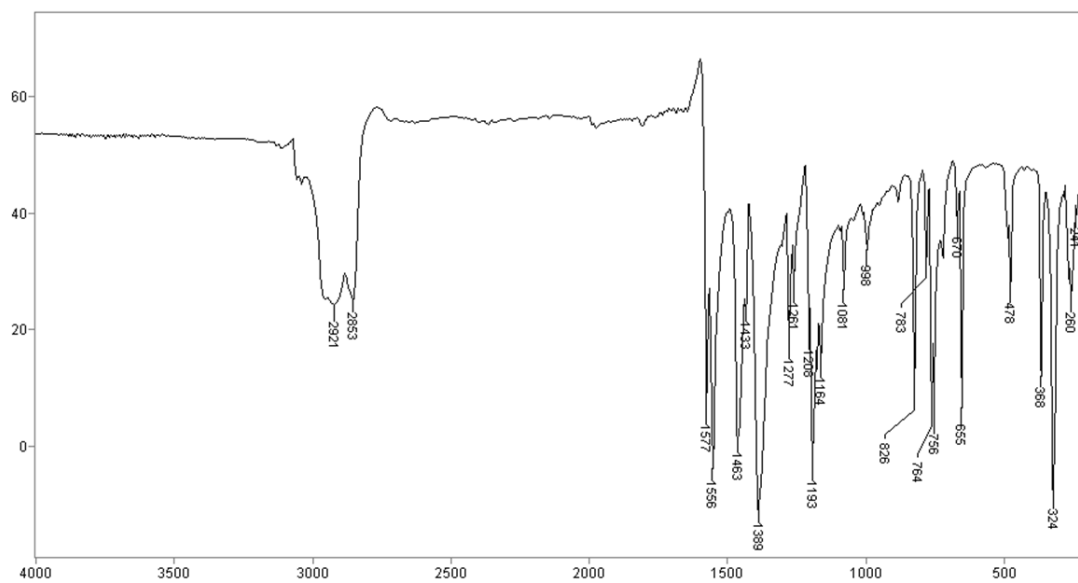
Transmittance / Wavenumber (cm-1)

Paged X-Zoom CURSOR

Lilian (JR) - CE12 - nujol-bkc

13/5/2011 15:04 Res=4 cm-1

### Composto 3



File #13 : CUMPB

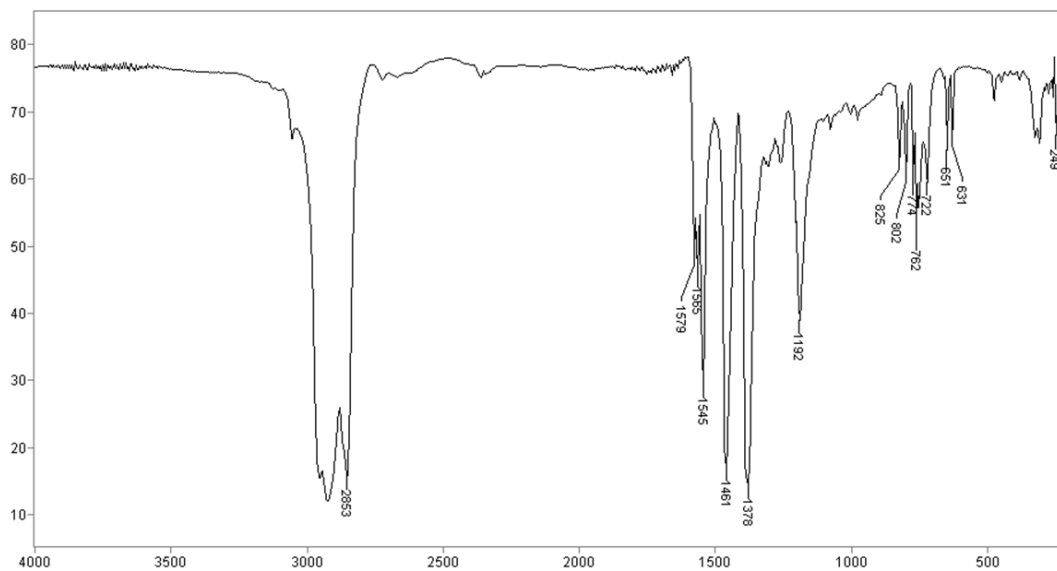
Transmittance / Wavenumber (cm-1)

Paged X-Zoom CURSOR

Lilian (JR) - CUMPB - nujol-bkc

18/11/2011 02:59 Res=4 cm-1

### Composto 4



File #8 : CUH12

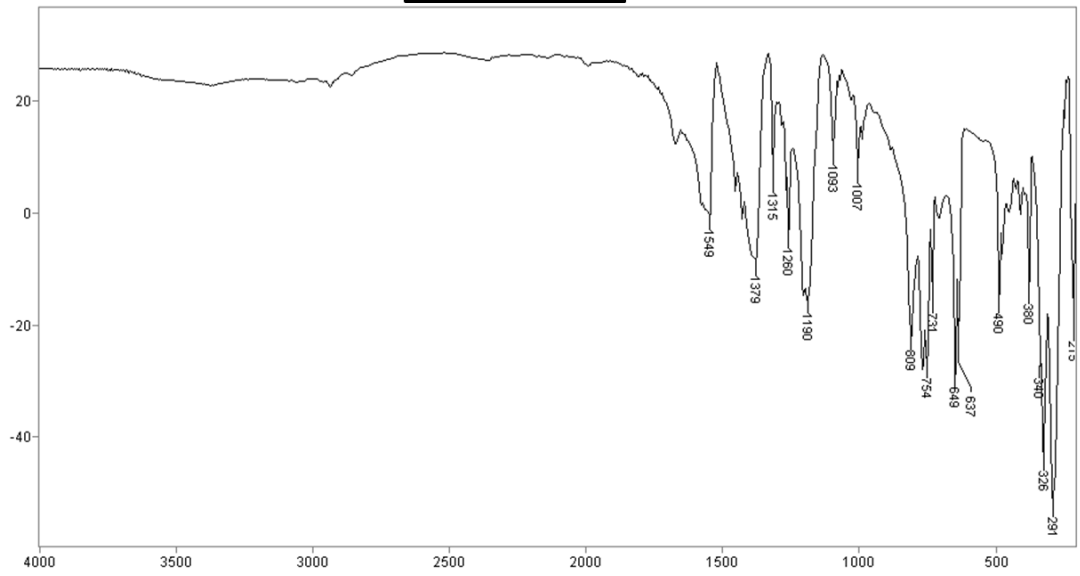
Transmittance / Wavenumber (cm-1)

Paged X-Zoom CURSOR

Lilian (JR) - CUH12 - nujol-bkc

5/7/2011 09:20 Res=4 cm-1

### Composto 5

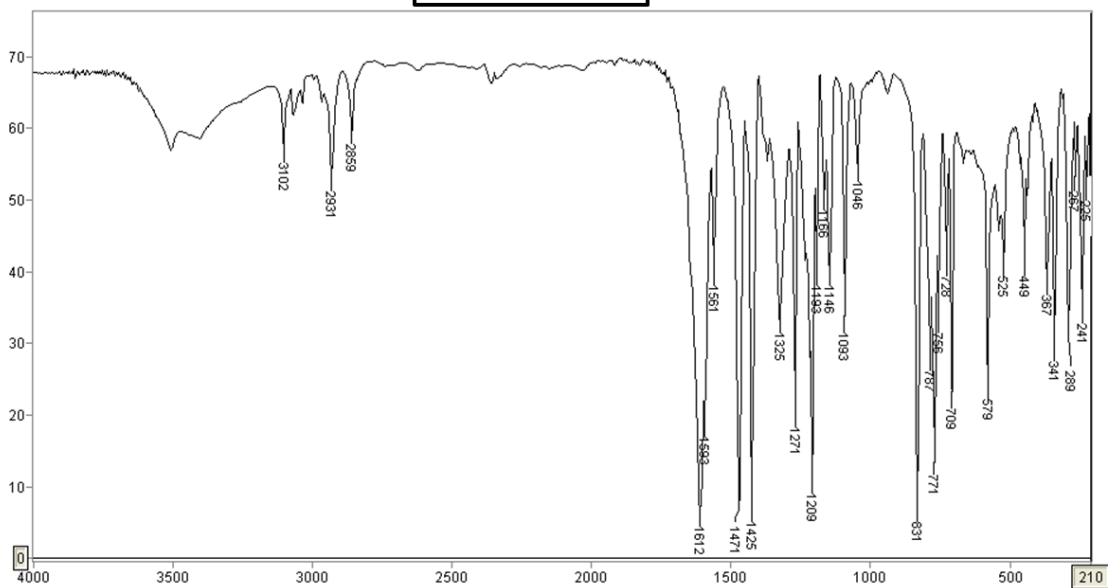


File #4 : ZMPB-  
Lilian (JR) - ZMPB - Csl-bkC

Transmittance / Wavenumber (cm-1)

Paged X-Zoom CURSOR  
17/2/2011 15:37 Res=4 cm-1

### Composto 6

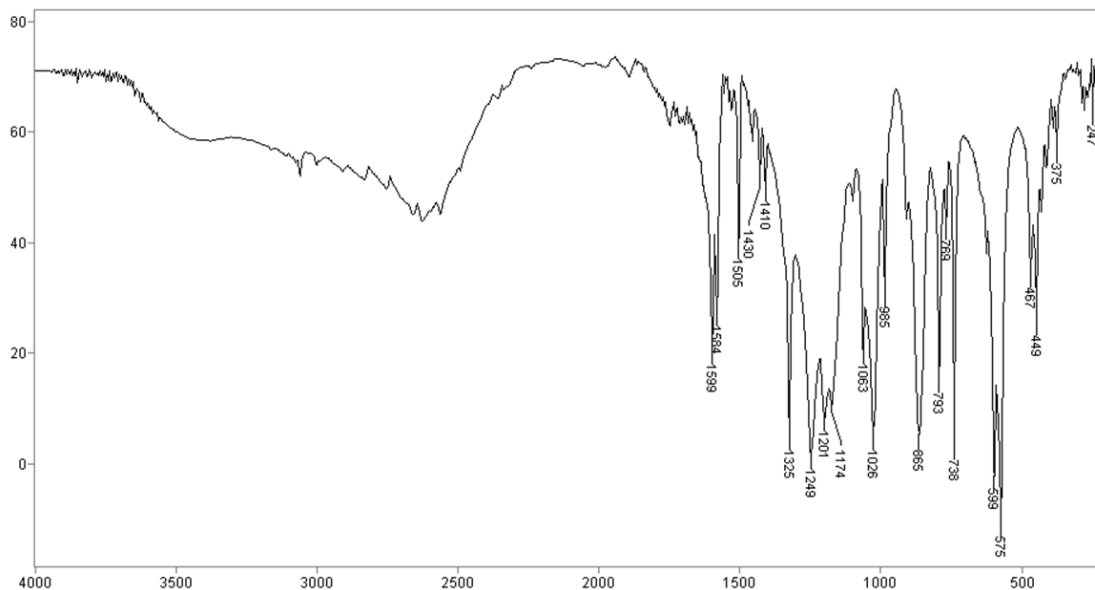


File #9 : ZZA-  
Lilian (JR) - ZZA - Csl-bkc

Transmittance / Wavenumber (cm-1)

Paged X-Zoom CURSOR  
14/10/2010 15:57 Res=4 cm-1

### Composto 7

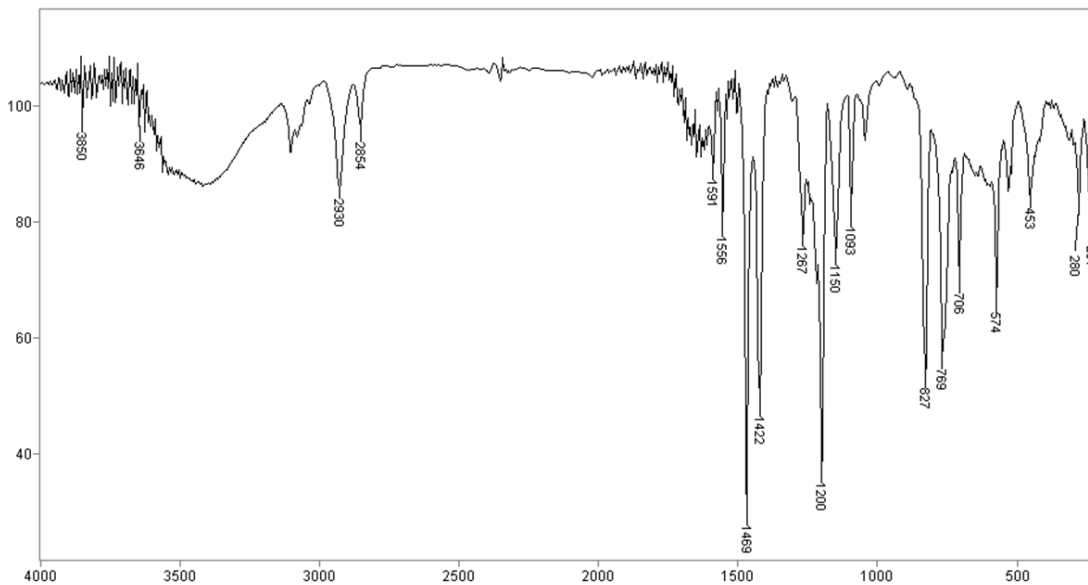


File # 5 : BIMPF-  
Lilian (JR) - BiMPBF - Csl-bkC

Transmittance / Wavenumber (cm-1)

Paged X-Zoom CURSOR  
11/2/2011 10:43 Res=4 cm-1

### Composto 8

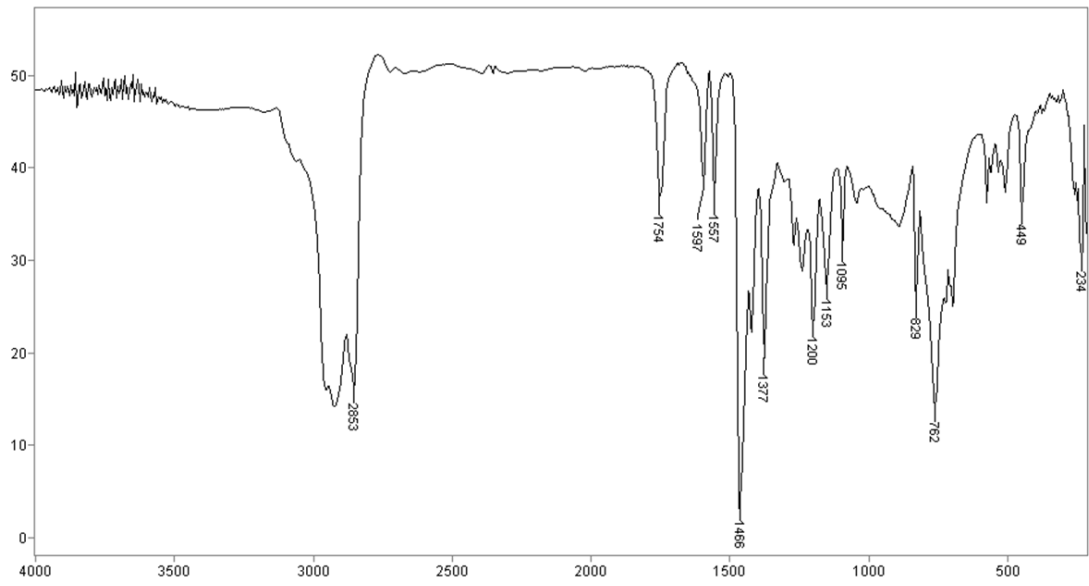


File # 3 : B2A  
Lilian (JR) - B2A - Csl-bkC

Transmittance / Wavenumber (cm-1)

Paged X-Zoom CURSOR  
2/3/2011 15:50 Res=4 cm-1

### Composto 9



File #2 : BPOB

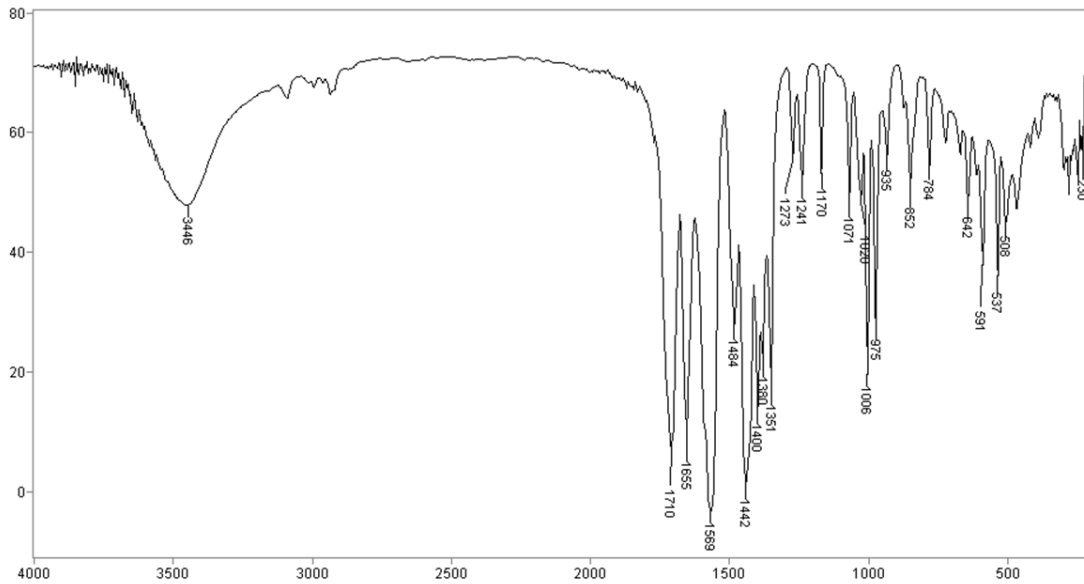
Lilian - (JR) - BPOB - nujol-bkc

Transmittance / Wavenumber (cm-1)

Paged X-Zoom CURSOR

22/8/2011 09:41 Res=4 cm-1

### Composto 10



File #6 : CADHNA

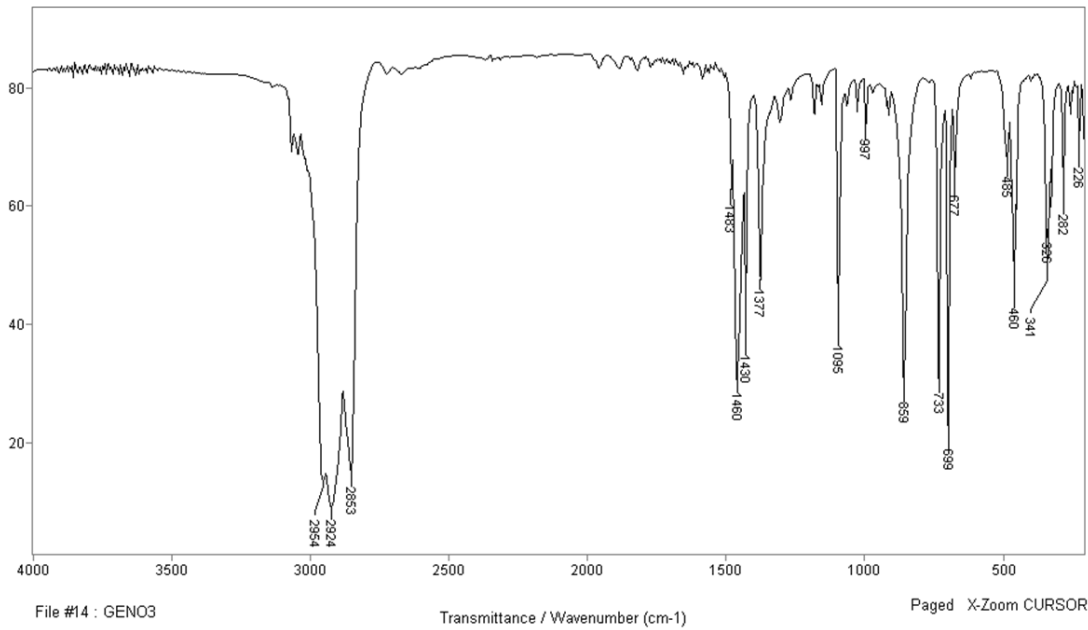
Lilian (JR) - CADHNA - Cst-bkc

Transmittance / Wavenumber (cm-1)

Paged X-Zoom CURSOR

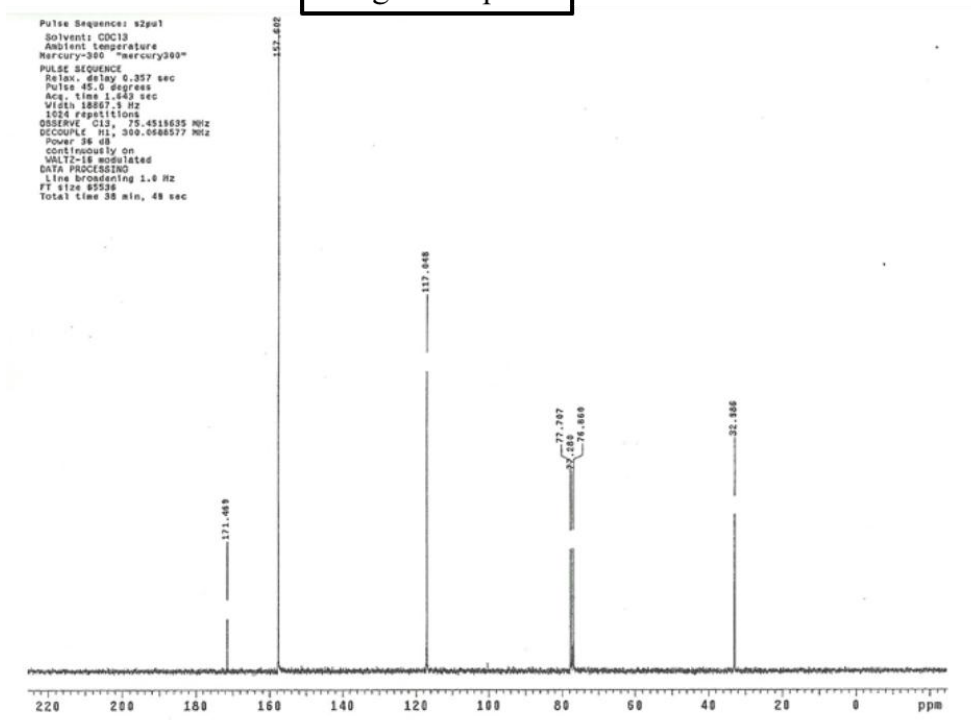
6/5/2011 14:05 Res=4 cm-1

# Composto 11



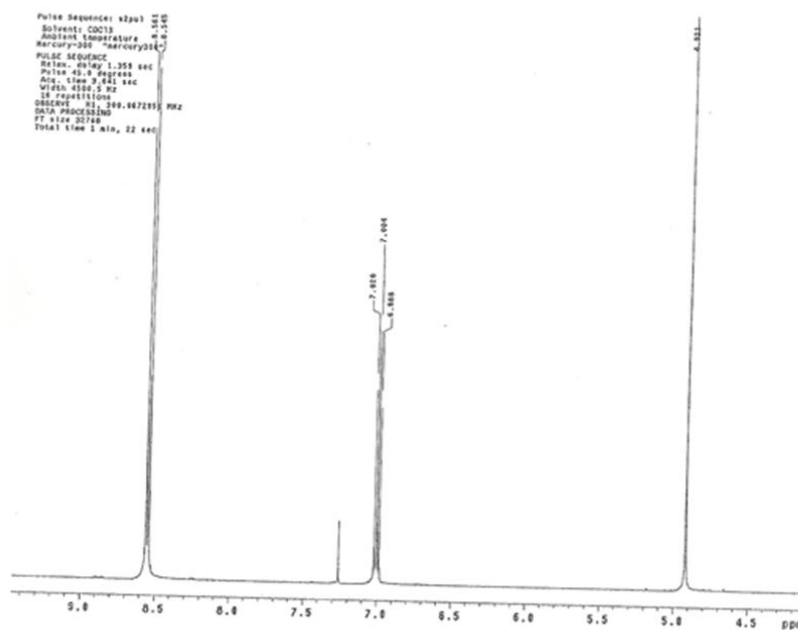
# ESPECTROS DE RMN

Ligante ppm



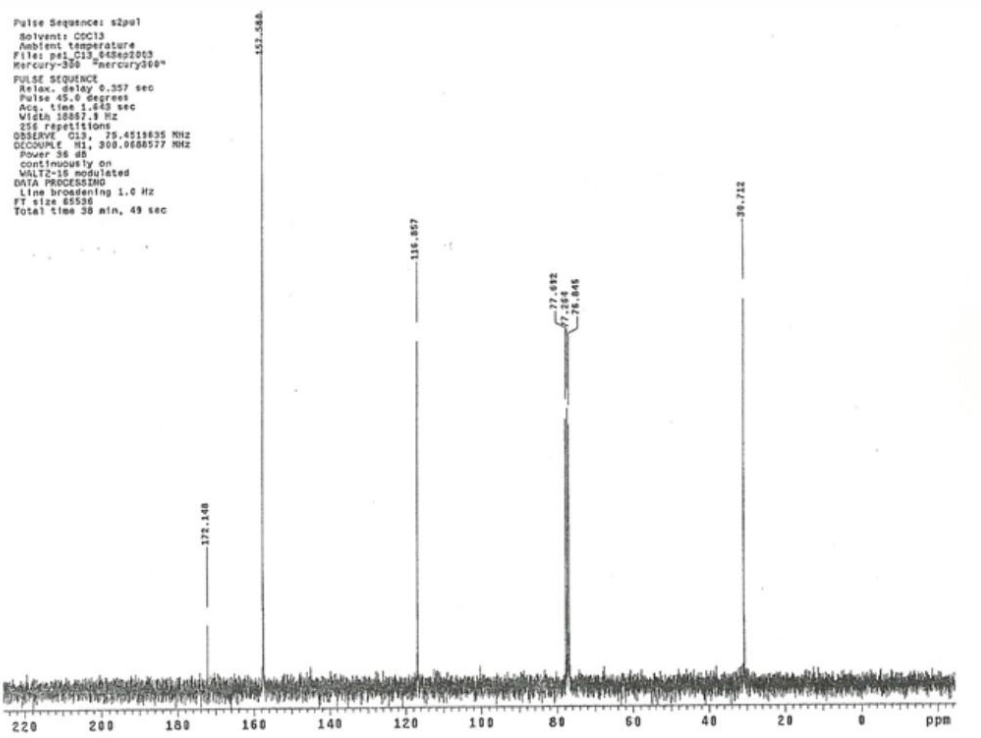
Ligante ppm –  $^{13}\text{C}$  /  $\text{CDCl}_3$

Ligante ppm



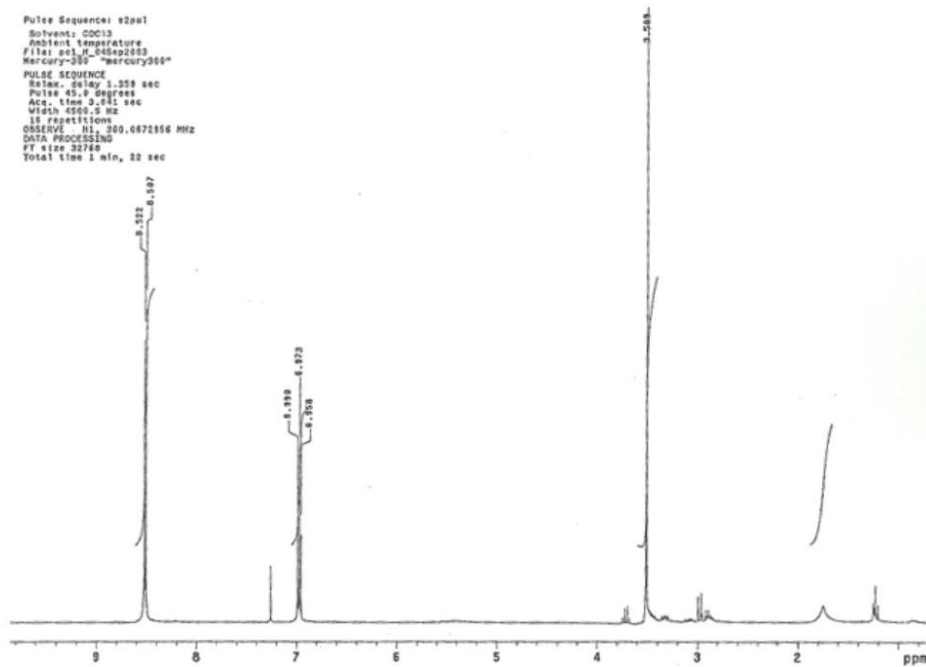
Ligante ppm –  $^1\text{H}$  /  $\text{CDCl}_3$

Ligante mpe



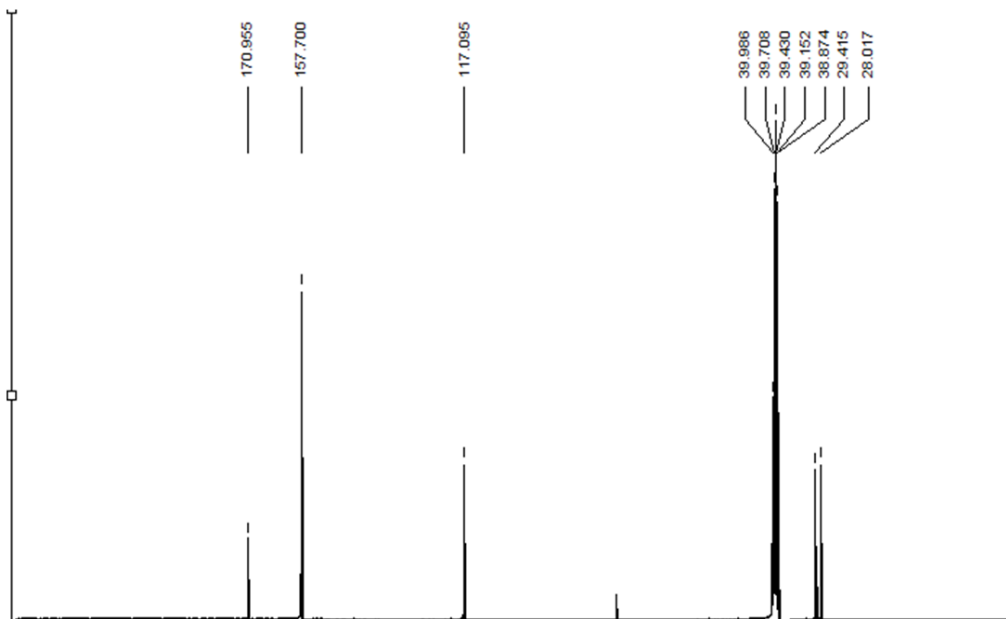
Ligante mpe -  $^{13}\text{C}$  /  $\text{CDCl}_3$

Ligante mpe



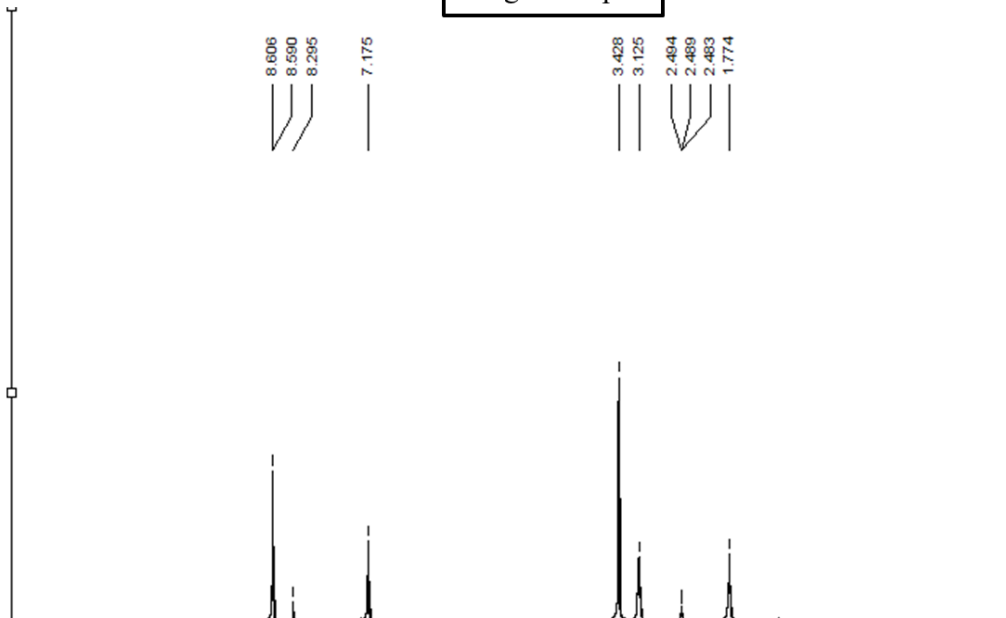
Ligante mpe -  $^1\text{H}$  /  $\text{CDCl}_3$

Ligante mpb



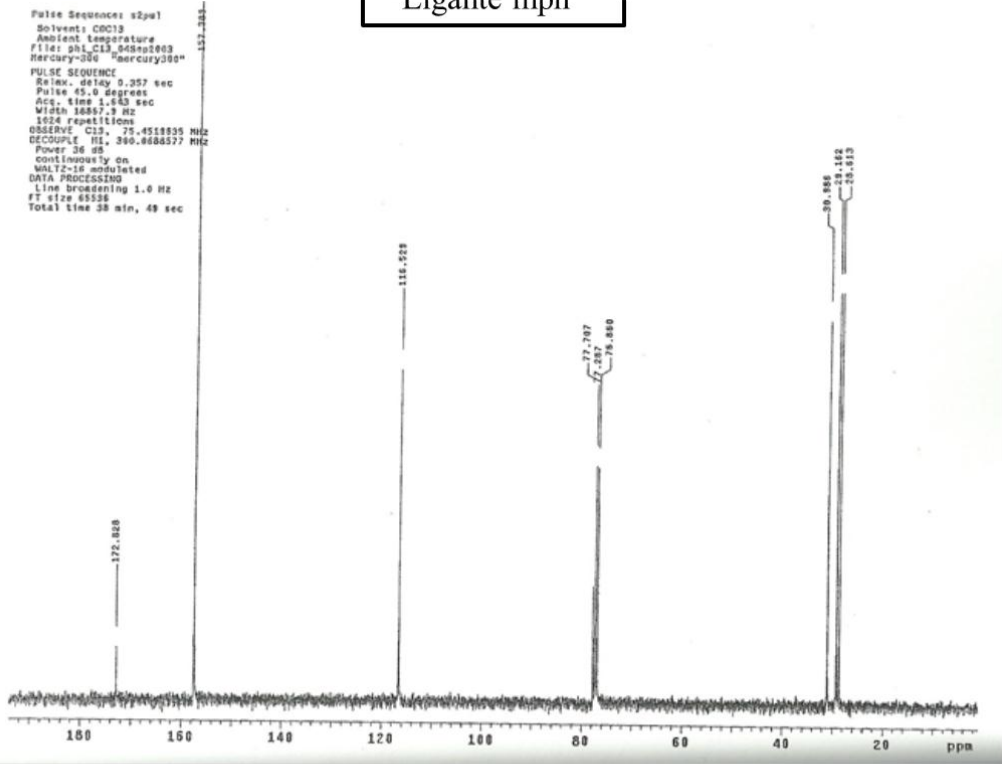
Ligante mpb -  $^{13}\text{C}$  / DMSO

Ligante mpb



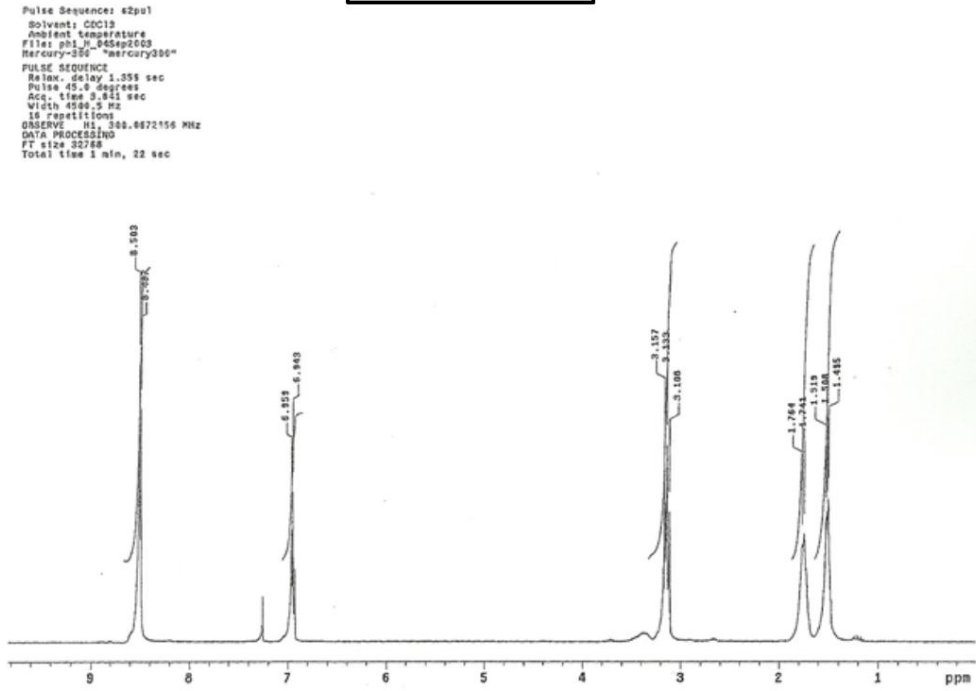
Ligante mpb -  $^1\text{H}$  / DMSO

Ligante mph



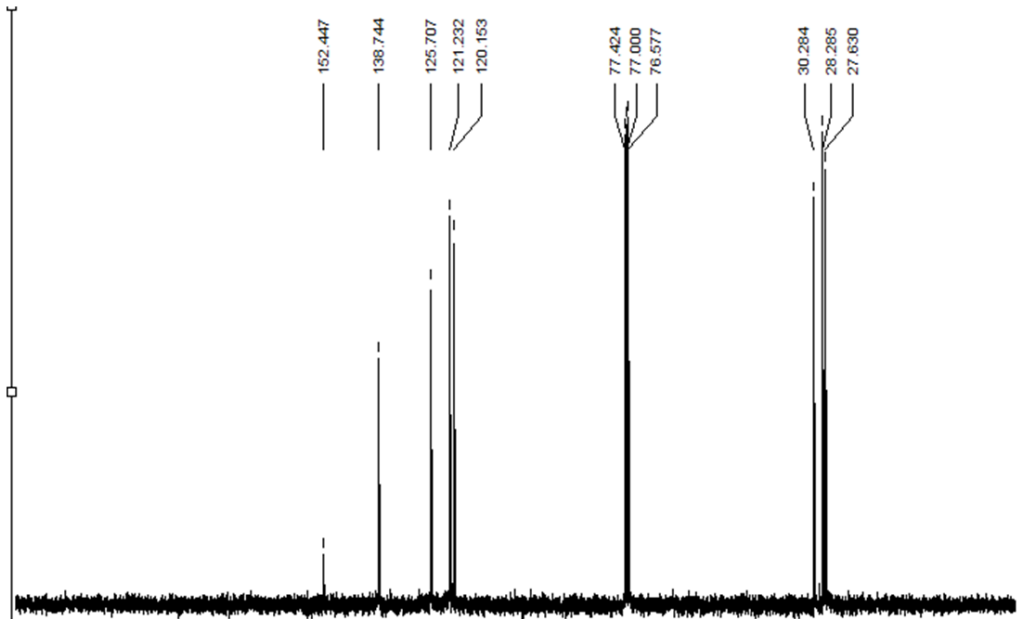
Ligante mph –  $^{13}\text{C}$  /  $\text{CDCl}_3$

Ligante mph



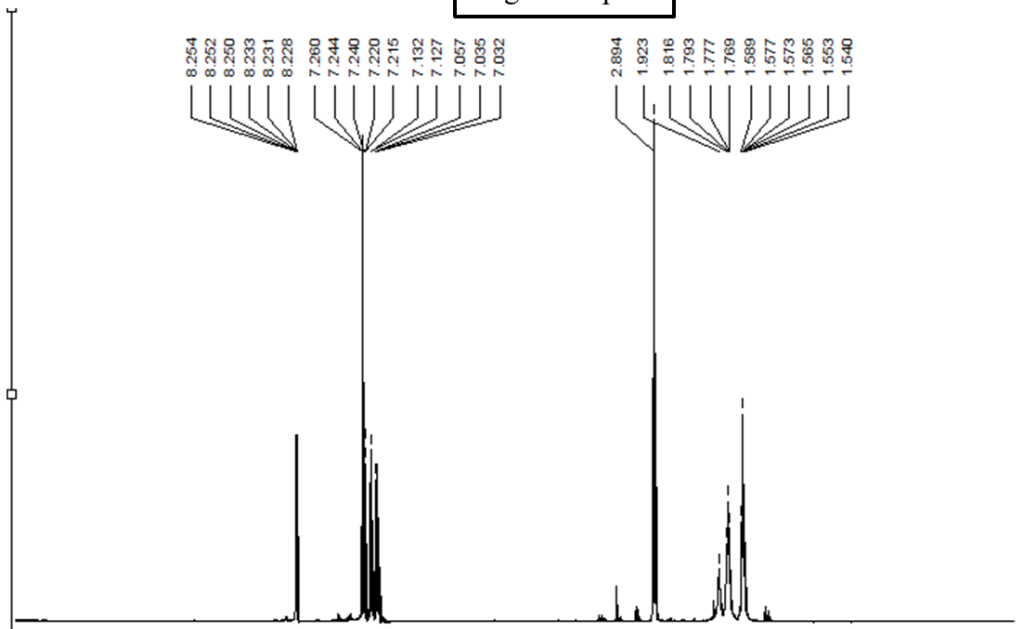
Ligante mph –  $^1\text{H}$  /  $\text{CDCl}_3$

Ligante mpoh

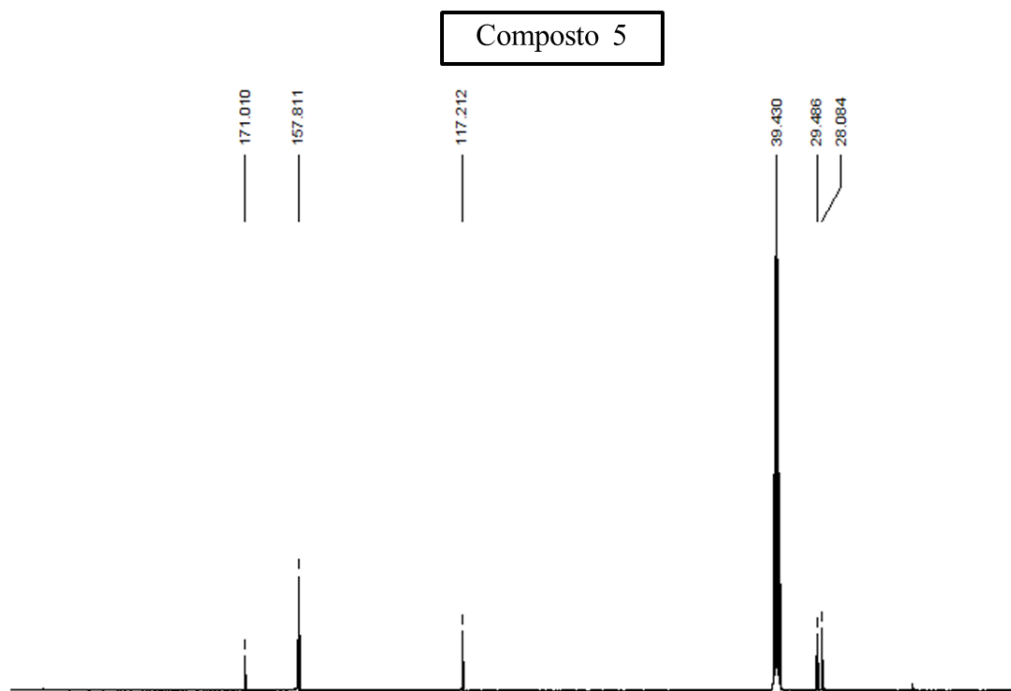


Ligante mpoh -  $^{13}\text{C}$  /  $\text{CDCl}_3$

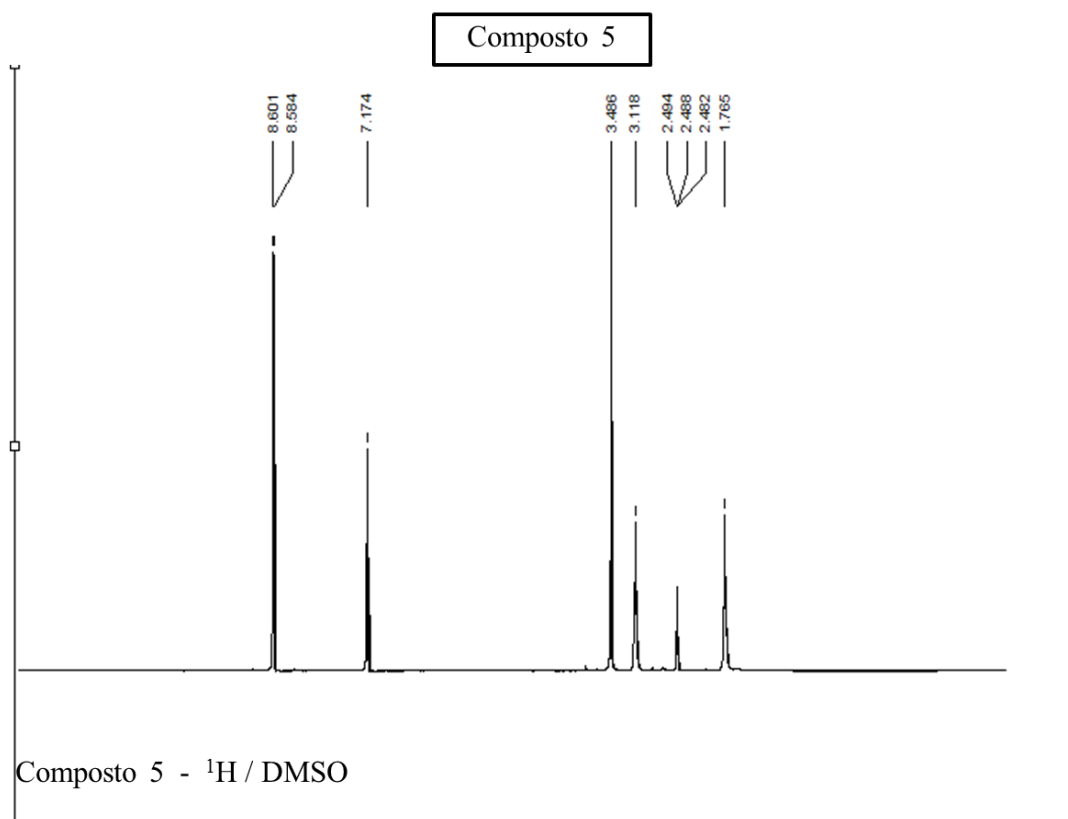
Ligante mpoh



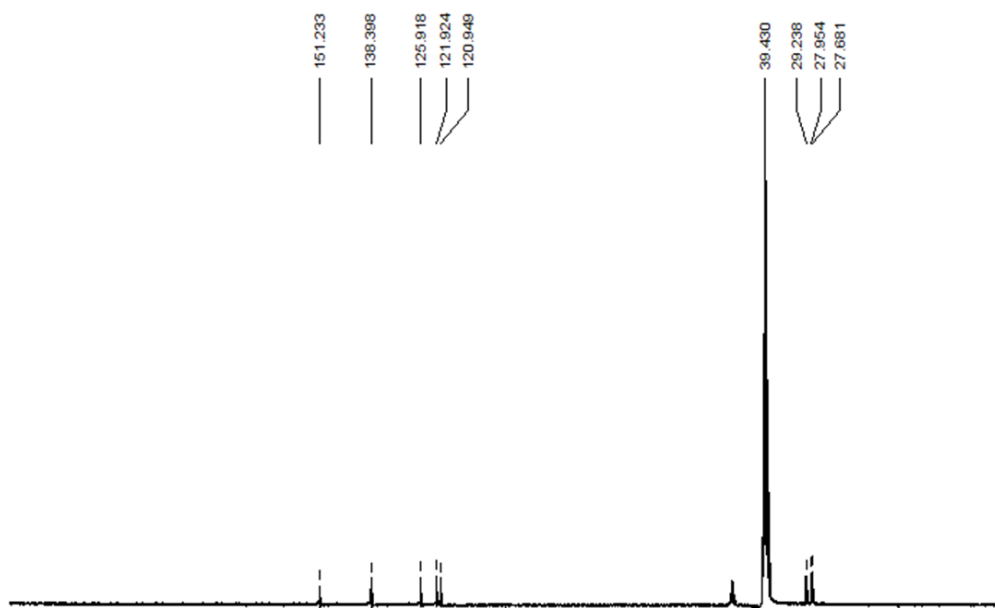
Ligante mpoh -  $^1\text{H}$  /  $\text{CDCl}_3$



Composto 5 -  $^{13}\text{C}$  / DMSO

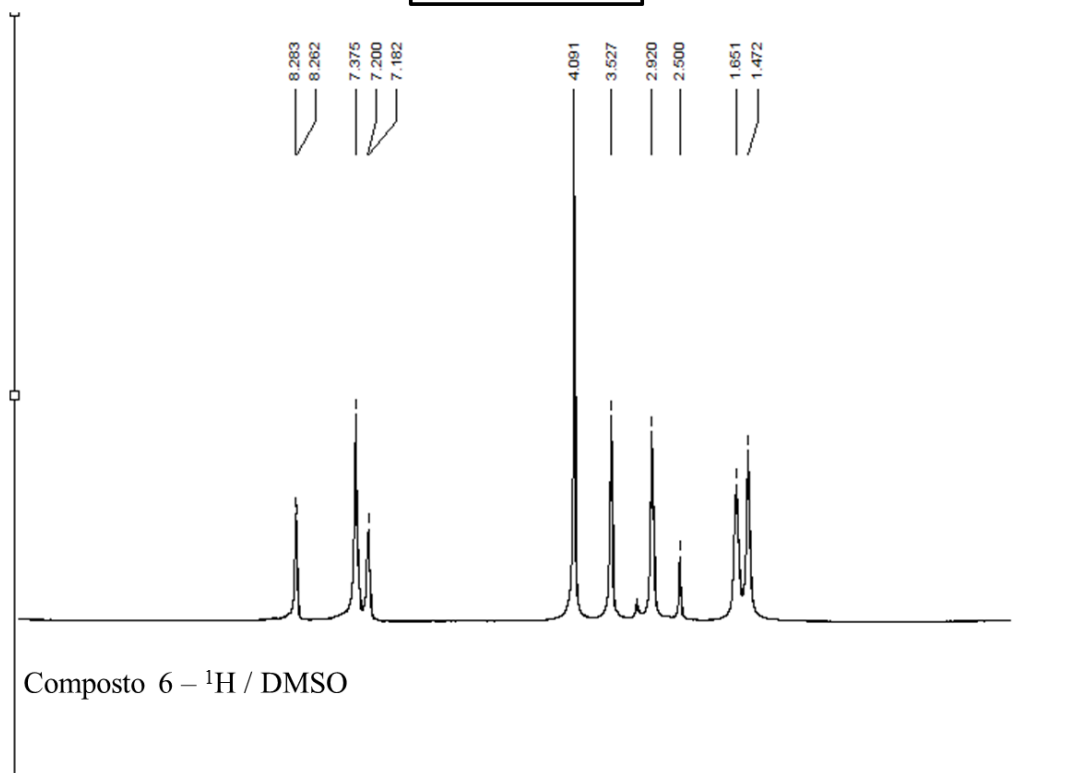


Composto 6



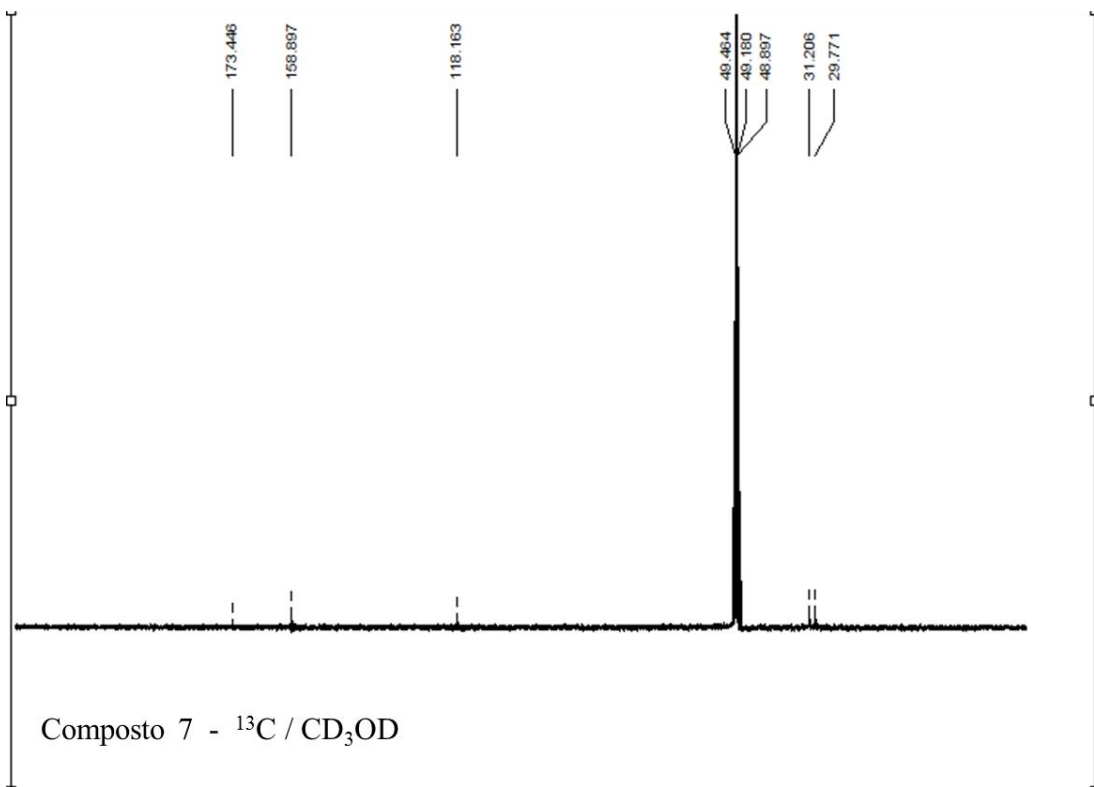
Composto 6 –  $^{13}\text{C}$  / DMSO

Composto 6

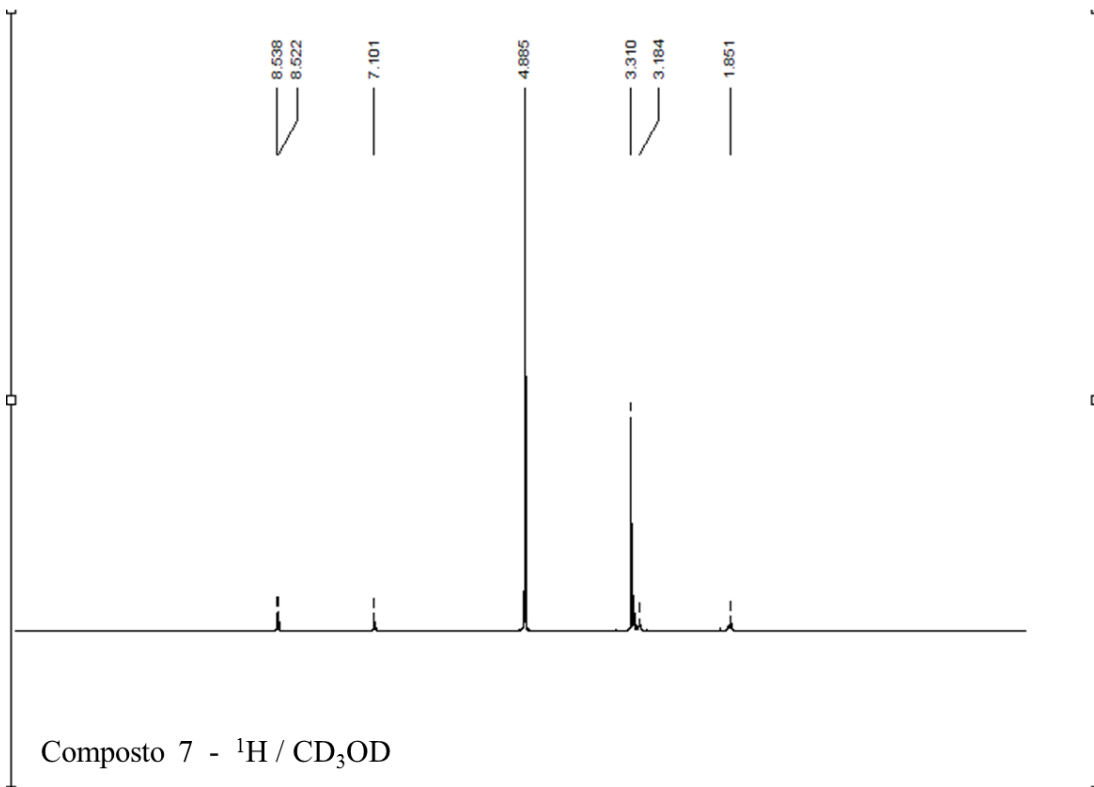


Composto 6 –  $^1\text{H}$  / DMSO

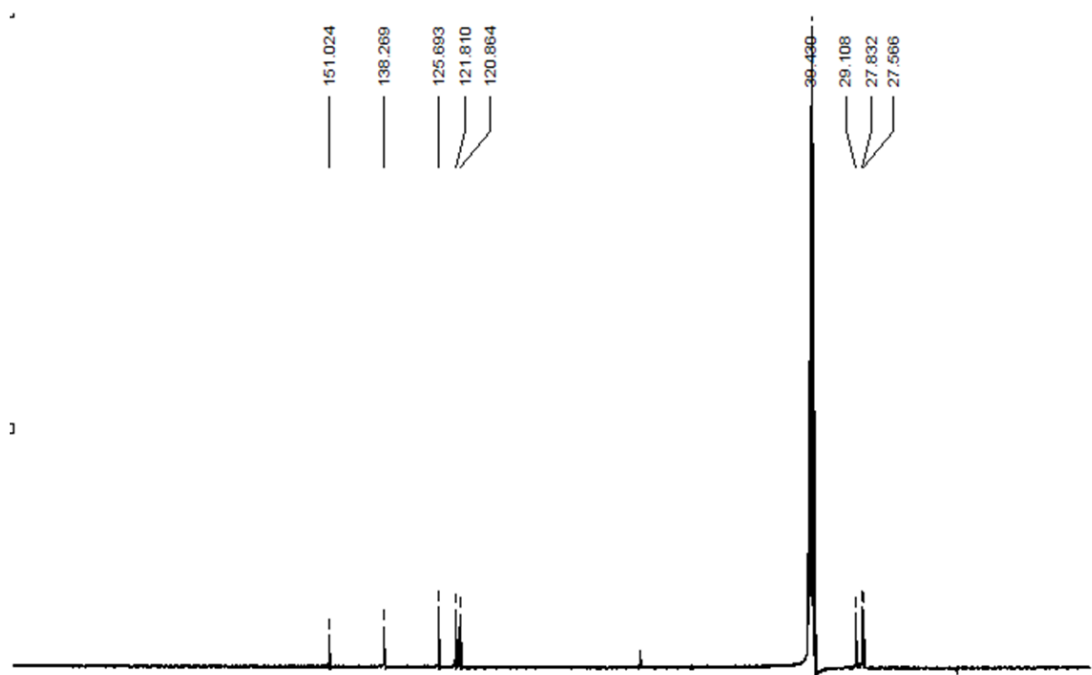
Composto 7



Composto 7

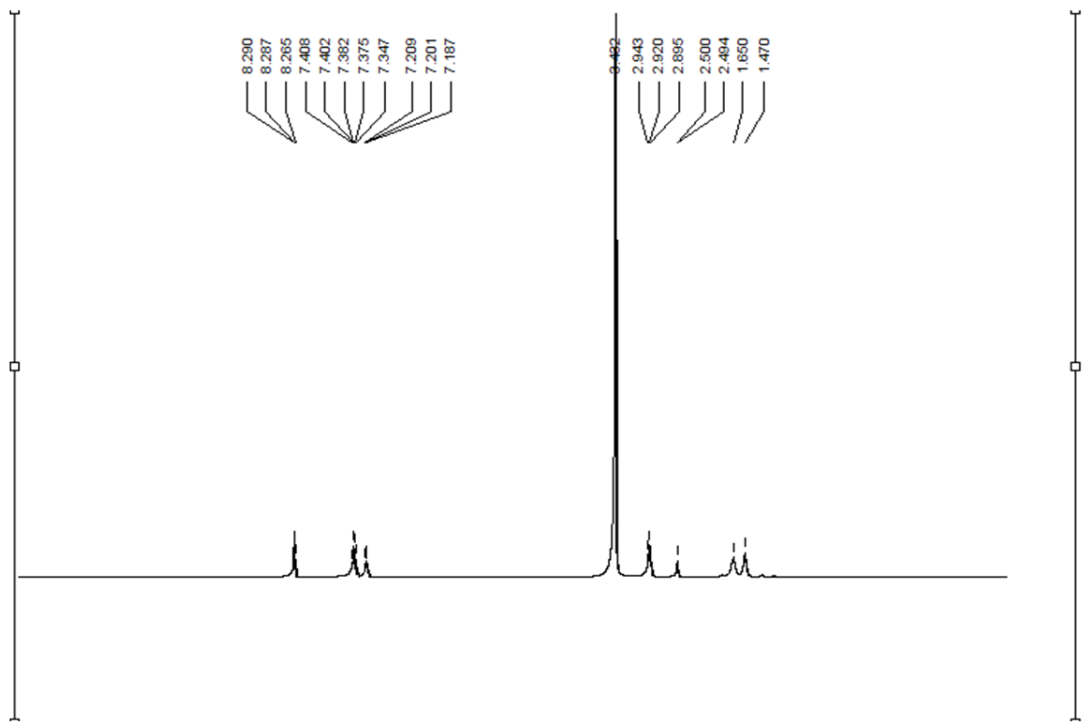


Composto 8



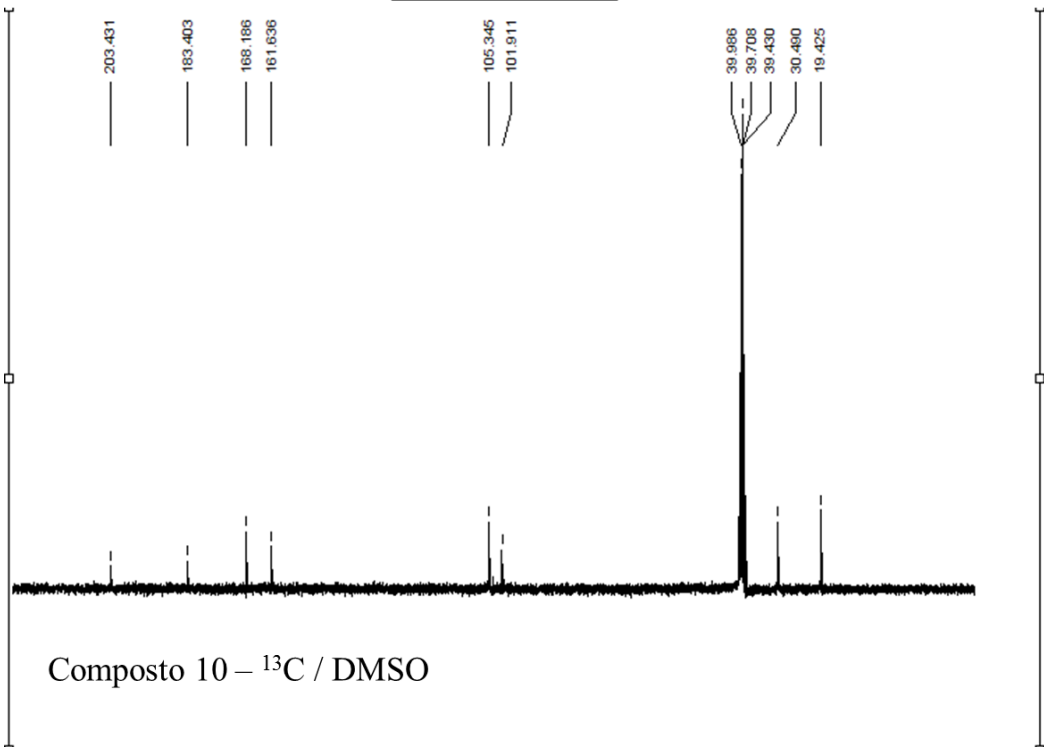
Composto 8 -  $^{13}\text{C}$  / DMSO

Composto 8

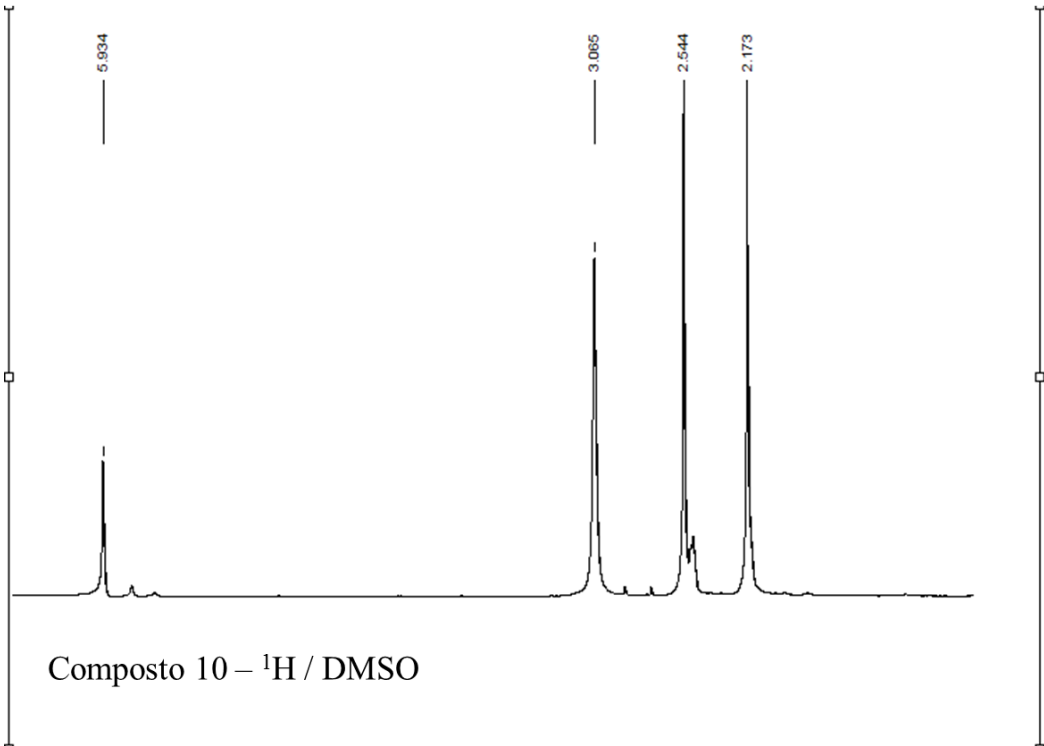


Composto 8 -  $^{13}\text{C}$  / DMSO

Composto 10



Composto 10



## DADOS CRISTALOGRÁFICOS

### Ligante mph

Formula	$C_{14}H_{18}N_4S_2$
Formula weight / $g.mol^{-1}$	306.44
Crystal system	Monoclinic
Space group	$P2_1/c$
$a / \text{Å}$	4.6785(4)
$b / \text{Å}$	18.543(2)
$c / \text{Å}$	9.380(1)
$\beta / ^\circ$	103.237(8)
Volume / $\text{Å}^3$	792.1(1)
Z	2
$d_{calc.} / g.cm^{-3}$	1.285
Radiation	$\lambda = 0.71073 \text{ Å}$ ( $K\alpha Mo$ )
$\theta$ limits / $^\circ$	5.55 – 27.53
Reflections collected / independent	4382 / 1698
Reflections observed [ $F_{obs} > 4\sigma_{(F_{obs})}$ ]	1260
Parameters	91
R indices for [ $F_{obs} > 4\sigma_{(F_{obs})}$ ]	0.037
R indices for all data	0.060
wR indices for [ $F_{obs} > 4\sigma_{(F_{obs})}$ ]	0.074
wR indices for all data	0.083
Weighting scheme	$w = 1/[s^2(F_o^2) + (0.0287P)^2 + 0.1932P]$ where $P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$
$(\Delta\rho)_{min}, (\Delta\rho)_{max} / e.\text{Å}^{-3}$	-0.165, 0.158

Ligação	Distância / Å	Ligação	Ângulos / °
C <sub>1</sub> -N <sub>1</sub>	1,338(2)	C <sub>1</sub> N <sub>1</sub> C <sub>2</sub>	115.3(2)
C <sub>1</sub> -N <sub>2</sub>	1,342(2)	N <sub>1</sub> C <sub>2</sub> C <sub>3</sub>	123.0(2)
C <sub>1</sub> -S	1,761(2)	C <sub>2</sub> C <sub>3</sub> C <sub>4</sub>	116.4(9)
C <sub>2</sub> -N <sub>1</sub>	1,342(2)	C <sub>4</sub> N <sub>2</sub> C <sub>1</sub>	115.4(2)
C <sub>2</sub> -C <sub>3</sub>	1,374(3)	N <sub>2</sub> C <sub>1</sub> N <sub>1</sub>	126.8(2)
C <sub>3</sub> -C <sub>4</sub>	1,378(3)	N <sub>1</sub> C <sub>1</sub> S	120.4(1)
C <sub>4</sub> -N <sub>2</sub>	1,333(3)	N <sub>2</sub> C <sub>1</sub> S	112.8(1)
C <sub>5</sub> -S	1,813(2)	C <sub>1</sub> SC <sub>5</sub>	103.18(8)
C <sub>5</sub> -C <sub>6</sub>	1,521(2)	SC <sub>5</sub> C <sub>6</sub>	114.3(1)
C <sub>6</sub> -C <sub>7</sub>	1,527(2)	C <sub>5</sub> C <sub>6</sub> C <sub>7</sub>	112.5(1)
C <sub>7</sub> -C <sub>7'</sub>	1,521(3)	C <sub>6</sub> C <sub>7</sub> C <sub>7'</sub>	114.1(2)

D	H	A	D-H / Å	D...A / Å	D-H...A / °
C2	H2	N2	0,930	3,424(2)	114,9(1)
C4	H4	C <sub>π</sub>	0,930	3,977	100,2

BERLINI, L., DE SOUZA, M. C., DE ABREU, H. A., LEITÃO, A. A., MAIA, J. R. S., DINIZ, R.. *Journal of Molecular Structure*, 935, 123-128, 2009.

## Ligante mpoh

---

Formula	C <sub>16</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> S <sub>2</sub> O <sub>3</sub>
Formula weight / g.mol <sup>-1</sup>	354.48
Crystal system	Monoclinic
Space group	C2/c
a / Å	21.4971(9)
b / Å	5.6581(2)
c / Å	15.2616(6)
α / °	90.00
β / °	114.886(5)
γ / °	90
Volume / Å <sup>3</sup>	1683.9
Z	4
d <sub>calc.</sub> / g.cm <sup>-3</sup>	1.398
Radiation	λ = 0.71073 Å (KαMo)
θ limits / °	1.98 – 29.43
Reflections collected / independent	12899 / 2190
Reflections observed [F <sub>obs</sub> >4σ <sub>(Fobs)</sub> ]	1749
Parameters	110
R indices for [F <sub>obs</sub> >4σ <sub>(Fobs)</sub> ]	0.0292
R indices for all data	0.0409
wR indices for [F <sub>obs</sub> >4σ <sub>(Fobs)</sub> ]	0.0825
wR indices for all data	0.0848
S	1.141
Weighting scheme	w=1/[s <sup>2</sup> (Fo <sup>2</sup> )+(0.0430P) <sup>2</sup> +0.2968P] where P=(Fo <sup>2</sup> +2Fc <sup>2</sup> )/3
(Δρ) <sub>min</sub> , (Δρ) <sub>max</sub> / e.Å <sup>-3</sup>	-0.204, 0.243

---

Ligação	Distância / Å	Ligação	Ângulos / °
C <sub>1</sub> -S <sub>1</sub>	1,738(1)	C <sub>1</sub> S <sub>1</sub> C <sub>6</sub>	100.96(6)
S <sub>1</sub> -C <sub>6</sub>	1,819(1)	C <sub>1</sub> N <sub>2</sub> O <sub>1</sub>	118.52(9)
N <sub>2</sub> -O <sub>1</sub>	1,313(1)	C <sub>5</sub> N <sub>2</sub> O <sub>1</sub>	120.2(1)
O <sub>2</sub> -H <sub>2</sub> A-O <sub>1</sub>	2,859(1)	O <sub>2</sub> H <sub>2</sub> AO <sub>1</sub>	151(2)

D	H	A	D-H / Å	H...A / Å	D...A / Å	D-H...A / °
O2	H2A	O1	0,77(2)	2,16(3)	2,859(1)	151(2)
C5	H5	O1	0,93	2,42	3,334(15)	168
C6	H6A	O1	0,97	2,34	3,27(16)	161
C8	H8A	S1	0,97	2,84	3,246(12)	106