

PATRÍCIA SARAIVA VILAS BOAS DE ALMEIDA

COMPLEXOS DE Cu(II), Zn(II) E Sn (IV)
COM LIGANTES TRIAZÓLICOS E AÇÃO BACTERICIDA.

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
2015

**Ficha catalográfica preparada pela Biblioteca Central da
Universidade Federal de Viçosa - Câmpus Viçosa**

T

A447c
2015 Almeida, Patrícia Saraiva Vilas Boas de, 1987-
Complexos de cu(II), Zn(II) e Sn (IV) com ligantes
triazólicos e ação bactericida / Patrícia Saraiva Vilas
Boas de Almeida. - Viçosa, MG, 2015.
xv, 154f. : il. ; 29 cm.

Inclui anexos.

Inclui apêndices.

Orientador : José Roberto da Silveira Maia.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de
Viçosa.

Inclui bibliografia.

1. Química inorgânica. 2. Compostos
organoestanho. 3. Cobre. 4. Zinco. 5. Triazóis.
6. Bactericidas. I. Universidade Federal de Viçosa.
Departamento de Química. Programa de Pós-graduação
em Agroquímica. II. Título.

CDD 22. ed. 546

PATRÍCIA SARAIVA VILAS BOAS DE ALMEIDA

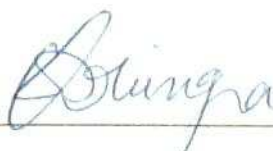
COMPLEXOS DE Cu(II), Zn(II) E Sn (IV)
COM LIGANTES TRIAZÓLICOS E AÇÃO BACTERICIDA.

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: 26 DE FEVEREIRO DE 2015



Elson Santiago de Alvarenga



Onkar Dev Dhingra



José Roberto da Silveira Maia
(Orientador)

“(...) Se és capaz de arriscar numa única parada,
Tudo quanto ganhaste em toda a tua vida,
E perder e, ao perder, sem nunca dizer nada,
Resignado, tornar ao ponto de partida;
De forçar coração, nervos, músculos, tudo
A dar seja o que for que neles ainda existe,
E a persistir assim quando, exaustos, contudo
Resta à vontade em ti que ainda ordena: "Persiste!(...)”

If - RudyardKipling
(Traduzido por Guilherme de Almeida)

DEDICO

A Deus, o principal responsável por esta conquista, por todos os dias da minha existência, pela força para a luta diária, pelas palavras que sempre foram luz nos meus caminhos e por todos os desafios. Sem Ele, nada teria sentido.

Aos meus amados pais, Tenison e Maria José, que me criaram, educaram e sempre acreditaram em mim mesmo quando eu mesma não acreditava.

Ao meu irmão Ícaro e minha afilhada Yasmin pela paciência, carinho e compreensão. Com o apoio de vocês me sinto mais forte e capaz.

As minhas queridas amigas Carol, Thaís, Ludinha, Josi e, em especial, ao mais que amigo Tequinho por toda torcida e companheirismo em todos os momentos. Obrigada pela amizade, pelas palavras de incentivo e pela disponibilidade em ouvir sempre.

A todos que, de alguma forma, acreditaram e apoiaram essa minha caminhada.

AGRADECIMENTOS

À Universidade Federal de Viçosa (UFV), ao Departamento de Química e Biologia, e ao Programa de Pós-Graduação em Agroquímica que tornaram a realização deste trabalho possível.

Ao professor José Roberto, pela orientação, oportunidade concedida, por compartilhar seu conhecimento e pela paciência ao longo da realização deste trabalho.

Ao professor Leandro pela oportunidade para realização dos testes biológicos e orientação.

Aos técnicos Cristiane e Márcio pelas análises de RMN e infravermelho.

Às minhas queridas da república “Fenda do Biquini”, Carol, Joice, Tamara, Áysla, Lud, Renata e Jéssica pela ótima convivência, pelo apoio nas horas difíceis e pelos momentos de descontração ao longo desses três anos.

Aos meus grandes amigos Edson, Tati, Juci, Ramon e Gisele muito obrigada pela amizade verdadeira. Pelas risadas e apoio nas horas difíceis. Ao amigo Jefferson por todas as orações.

Aos amigos e colegas de laboratório, Wilgner, Samuel, Ane, Jéssica, Andreza, Monize, Mariana, Cleidi, Rayane, Filipe, Vivian, Thayrine e Jéssica por todo companheirismo e pelas risadas que facilitaram meus dias. Agradeço em especial a Mari que tornou a conclusão deste trabalho possível.

As colegas do Laboratório de Imunovirologia Molecular, Gracielle, Thaís e Jerusa pela atenção e colaboração nos ensaios biológicos.

À coordenação de Pessoal de Nível Superior – CAPES, pela bolsa de estudos.

SUMÁRIO

SÍMBOLOS E ABREVIACÕES	x
LISTA DE FIGURAS	xi
LISTA DE TABELAS	xv
RESUMO	xvi
ABSTRACT	xvii
INTRODUÇÃO GERAL	1
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	3
MATERIAIS E EQUIPAMENTOS	4
<i>CAPÍTULO 1: REVISÃO BIBLIOGRÁFICA</i>	7
1) INTRODUÇÃO	8
1.1) REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	9
A) COMPOSTOS TRIAZÓLICOS	9
A.1) A Química dos Compostos Triazólicos	9
A.2) Aplicações dos Compostos Triazólicos	10
A.2.1) Propriedades Farmacológicas dos Compostos Triazólicos	10
A.2.2) Outras Propriedades dos Compostos Triazólicos	13
B) ORGANOESTÂNICOS	14
B.1) A Química dos Organoestânicos	14
B.2) Aplicações dos Compostos Organoestânicos	14
B.2.1) Propriedades Farmacológicas dos Compostos Organoestânicos	14
B.2.2) Outras Aplicações dos Compostos Organoestânicos	16
C) COMPLEXOS DE COBRE E ZINCO	17
C.1) A Química dos Complexos de Cobre e Zinco	17
C.2) Aplicações dos Complexos de Cobre e Zinco	17
C.2.1) Propriedades Farmacológicas dos Compostos de Cobre(II) e Zinco (II)	17
C.2.2) Outras Aplicações dos Complexos de Cobre(II) e Zinco (II)	18
1.2) REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	20
<i>CAPÍTULO 2: SÍNTESE E CARCTERIZAÇÃO DOS LIGANTES TRIAZÓLICOS</i>	27
2) INTRODUÇÃO	28
2.1) PARTE EXPERIMENTAL	29
A) Síntese dos Ligantes Triazólicos	29
A.1) Síntese do Triazol 3-AMINO-5-METIL-1H-1,2,4-TRIAZOL (AMT)	30

A.1.1) Síntese do Composto 5-AMINO-3-METIL- <i>N</i> -(1-METILETILILIDENO)- 1 <i>H</i> -1,2,4-TRIAZOL (AMI)	31
A.2) Síntese do Triazol 3-AMINO-5-FENIL-1 <i>H</i> -1,2,4-TRIAZOL (AFT)	32
2.2) RESULTADOS E DISCUSSÃO	33
A.1) Análise Elementar e Temperatura de Fusão	33
B.2) Espectroscopia no Infravermelho	33
B.2.1) Espectroscopia no Infravermelho dos Ligantes Triazólico	34
C) Ressonância Magnética Nuclear de ¹ H e ¹³ C dos Ligantes Triazólicos	38
2.3) CONCLUSÃO	43
2.4) REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	44
<i>CAPÍTULO 3: SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DOS COMPLEXOS ORGANOESTANICOS DERIVADOS DE TRIAZÓIS</i>	45
3) INTRODUÇÃO	46
3.1) PARTE EXPERIMENTAL	47
A) Síntese dos Compostos Triazólicos	47
B) Síntese dos Complexos Organoestânicos Derivados de Triazóis	47
B.1) Síntese do Complexo [(CH ₃) ₂ Sn(AMT)]Cl ₂ (1)	47
B.2) Síntese do Complexo [(CH ₃) ₃ Sn(AMT)Cl].0,5 HOCH ₃ (2)	48
B.3) Síntese do Complexo [(C ₆ H ₅) ₃ Sn(AMT)]Cl.OHCH ₃ (3)	49
B.4) Síntese do Complexo [(CH ₃) ₂ Sn(AFT)Cl ₂].2H ₂ O (4)	50
B.5) Síntese do Complexo [(CH ₃) ₃ Sn(AFT)]Cl (5)	51
B.6) Síntese do Complexo [(C ₆ H ₅) ₃ Sn(AFT)]Cl.2H ₂ O (6)	52
3.2) RESULTADOS E DISCUSSÃO	53
A) Análise Elementar e Temperatura de Fusão	53
B) Espectroscopia no Infravermelho	53
C) Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear de ¹ He ¹³ C	58
3.3) CONCLUSÃO	68
3.4) REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	69
<i>CAPÍTULO 4: SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DOS COMPLEXOS DE Zn(II) E Cu(II) DERIVADOS DE TRIAZÓIS</i>	70
4) INTRODUÇÃO	71
4.1) PARTE EXPERIMENTAL	72
A) Síntese dos Compostos Triazólicos	72
B) Síntese dos Complexos de Zn(II)	72
B.1) Síntese do Complexo [Zn ₂ (AMT) ₂ Cl ₂].H ₂ O (7)	72
B.2) Síntese do Complexo [Zn ₂ (AFT) ₂ Cl ₄].2H ₂ O (8)	73

B.2.1) Síntese do Complexo $[Zn_2(AMG)_2Cl_2] \cdot 2H_2O \cdot CHCl_3$ (9)	74
C) Síntese dos Complexos de Cu(II)	75
C.1) Síntese dos Complexos $[Cu_2(AMT)_2Cl_4]$ (10) e $[Cu(AMT)_2]Cl_2$ (11)	75
4.2) RESULTADOS E DISCUSSÃO	76
A) Análise Elementar e Temperatura de Fusão	76
B) Espectroscopia no Infravermelho dos Complexos de Zn(II) e Cu(II)	77
C) Ressonância Magnética Nuclear de 1H e ^{13}C dos Complexos de Zn(II)	82
3.3) CONCLUSÃO	87
3.4) REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA	88
CAPÍTULO 5: ATIVIDADE ANTIBACTERIANA DOS COMPLEXOS DE	89
<i>Cu(II), Zn(II) e Sn(IV) DERIVADOS DE TRIAZÓIS</i>	
5) INTRODUÇÃO	90
5.1) PARTE EXPERIMENTAL	91
A) Atividade Antibacteriana e Determinação da Concentração Inibitória Mínima	91
A.1) Atividade Antibacteriana <i>in vitro</i> de Micro-organismos Gram-positivos e Gram-negativos	91
A.2) Determinação da Concentração Inibitória Mínima (MIC)	92
5.2) RESULTADOS E DISCUSSÃO	94
A.1) Determinação da Concentração Inibitória Mínima – MIC – frente à bactérias gram-positivas	94
A.1.1) <i>Staphylococcus aureus</i>	94
A.1.2) <i>Salmonella typhimurium</i>	101
A.2) Determinação da Concentração Inibitória Mínima – MIC – frente à bactérias gram-negativas	107
A.2.1) <i>Escherichia coli</i>	107
A.2.2) <i>Bacillus subtilis</i>	113
5.3) CONCLUSÃO	119
5.4) REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	120
APENDICE	121
ANEXOS	128

SÍMBOLOS E ABREVIACÕES

δ - Deslocamento químico

ν - Estiramento axial

d - Duplete

m - Multiplete

s - Singleto

λ - Comprimento de onda

DMSO - Dimetilsulfóxido

f - Intensidade fraca

m - Intensidade média

F - Intensidade forte

FM - Fórmula molecular

IV - Infravermelho

MM - Massa molar

RMN de ^1H - Ressonância magnética nuclear de hidrogênio 1

RMN de ^{13}C - Ressonância magnética nuclear de carbono 13

TD - Temperatura de decomposição

TF - Temperatura de fusão

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Estruturas dos compostos 1,2,3-triazol e 1,2,4-triazol e seus equilíbrios tautoméricos	9
Figura 2: Principais sítios de interação do Itraconazol	11
Figura 3: Via de Inibição da Biossíntese do Ergosterol. Enzimas em azul.	12
Figura 4: Estruturas dos fármacos Fluconazol, Itraconazol, Ravuconazol e Ribavirina.	13
Figura 5: Fórmulas estruturais dos reagentes de partida para síntese dos triazóis	29
Figura 6: Fórmulas estruturais dos triazóis sintetizados	29
Figura 7: Esquema geral da síntese dos ligantes triazólicos	30
Figura 8: Esquema de síntese do triazol AMT	30
Figura 9: Esquema de síntese do triazol AMI	31
Figura 10: Esquema de síntese do triazol AFT	32
Figura 11: Comparação entre os espectros no infravermelho do ácido benzóico (A) e do composto AFT (B), em Nujol/cm ⁻¹ .	35
Figura 12: Comparação entre os espectros no infravermelho do composto AMT (A) e AMI (B) em Nujol/cm ⁻¹	37
Figura 13: Representação das moléculas dos triazóis com sistema de numeração utilizado para a atribuição de sinais nos espectros de RMN de ¹ H e ¹³ C	38
Figura 14: Espectro de RMN de ¹ H do ligante AFT em Metanol (300 MHz)	40
Figura 15: Espectro de RMN de ¹³ C do ligante AFT em Metanol (75 MHz)	40
Figura 16: Tautomerismo apresentado pelos ligantes triazólicos	41
Figura 17: Esquema de síntese do Complexo [(CH ₃) ₂ Sn(AMT)]Cl ₂	47
Figura 18: Esquema de síntese do Complexo [(CH ₃) ₃ Sn(AMT)Cl].0,5 HOCH ₃ (2)	48
Figura 19: Esquema de síntese do Complexo [(C ₆ H ₅) ₃ Sn(AMT)]Cl.OHCH ₃	49
Figura 20: Esquema de síntese do Complexo [(CH ₃) ₂ Sn(AFT) Cl ₂].2H ₂ O	50
Figura 21: Esquema de síntese do Complexo [(CH ₃) ₃ Sn(AFT)]Cl	51
Figura 22: Esquema de síntese do Complexo [(C ₆ H ₅) ₃ Sn(AFT)]Cl.2H ₂ O	52
Figura 23: Comparação entre os espectros no infravermelho do complexo (3) e seu respectivo ligante (AMT), em Nujol/CsI.	55

Figura 24: Espectros no infravermelho do complexo (1) evidenciando a ausência de bandas referentes às ligações Sn-Cl, em Nujol/CsI.	56
Figura 25: Estruturas propostas para a geometria bipirâmide trigonal dos complexos (2), (3), (5)e (6). Estruturas do composto (2) em equilíbrio.	57
Figura 26: Estruturas propostas para geometria octaédrica dos complexos (1) e (4).	58
Figura 27: Representação das moléculas dos triazóis com sistema de numeração utilizado para a atribuição de sinais nos espectros de RMN de ¹ H e ¹³ C para os compostos apresentados.	59
Figura 28: Espectro de RMN ¹ H do complexo (1) em DMSO(300MHz)	62
Figura 29: Espectros de RMN ¹ H do complexo (4) em metanol (300MHz).	63
Figura 30: Espectros de RMN ¹³ C do complexo (3) em metanol (75MHz).	64
Figura 31: Região do Espectro de RMN de ¹³ C do complexo (3) destacando os satélites de acoplamento $J(^{13}\text{C}-^{119}\text{Sn})$ observado.	65
Figura 32: Estruturas dos compostos (2) e (5) após rearranjo estrutural em solução.	67
Figura 33: Esquema de síntese do composto $[\text{Zn}_2(\text{AMT})_2\text{Cl}_2]\cdot\text{H}_2\text{O}$	72
Figura 34: Esquema de síntese do composto $[\text{Zn}_2(\text{AFT})_2\text{Cl}_4]\cdot 2\text{H}_2\text{O}$	73
Figura 35: Esquema de síntese do complexo $[\text{Zn}_2(\text{AMG})_2\text{Cl}_2]\cdot 2\text{H}_2\text{O}\cdot\text{CHCl}_3$	74
Figura 36: Esquema de síntese dos complexos $[\text{Cu}_2(\text{AMT})_2\text{Cl}_4]$ (10) e $[\text{Cu}(\text{AMT})_2]\text{Cl}_2\cdot\text{H}_2\text{O}$ (11)	75
Figura 37: Espectros na Região de Infravermelho para o complexo (8) destacando novas bandas M-N bem como bandas C=N coalescentes e bandas M-Cl desdobradas	79
Figura 38: Estrutura molecular proposta para o complexo (11)	80
Figura 39: Estruturas moleculares propostas para os complexos (8)e (10)	81
Figura 40: Estruturas moleculares propostas para os complexos (7)e (9)	82
Figura 41: Representação das moléculas com sistema de numeração utilizado para a atribuição de sinais nos espectros de RMN de ¹ H e ¹³ C	83
Figura 42: Comparação entre os espectros de ressonância magnética nuclear de ¹ H e ¹³ C dos complexos (8) e (9).	85
Figura 43: Estruturas moleculares propostas para o complexo (8) sólido e em solução	86
Figura 44: Compostos testados frente às espécies de bactérias.	91

Figura 45: Representação da placa de microdiluição com 96 poços utilizados nos ensaios biológicos dos compostos estudados neste trabalho.	93
Figura 46: Absorbância em 600nm do crescimento das cepas de <i>S. Aureus</i> versus a concentração em µg/mL para o controle negativo e positivo bem como para os precursores metálicos de cobre (II) e zinco (II).	95
Figura 47: Absorbância em 600nm do crescimento das cepas de <i>S. Aureus</i> versus a concentração em µg/mL para os ligantes triazólicos	96
Figura 48: Absorbância em 600nm do crescimento das cepas de <i>S. Aureus</i> versus a concentração em µg/mL para os complexos de Zn(II) e Cu(II).	98
Figura 49: Absorbância em 600nm do crescimento das cepas de <i>S. Aureus</i> versus a concentração em µg/mL para os complexos de Sn(IV).	100
Figura 50: Absorbância em 600nm do crescimento das cepas de <i>S. typhimurium</i> versus a concentração em µg/mL para o controle negativo e positivo bem como para os precursores metálicos de cobre (II) e zinco (II).	102
Figura 51: Absorbância em 600nm do crescimento das cepas de <i>S. typhimurium</i> versus a concentração em µg/mL para os ligantes triazólicos.	103
Figura 52: Absorbância em 600nm do crescimento das cepas de <i>S. typhimurium</i> versus a concentração em µg/mL para os complexos de Zn(II) e Cu(II).	104
Figura 53: Absorbância em 600nm do crescimento das cepas de <i>S. typhimurium</i> versus a concentração em µg/mL para os complexos de Sn(IV).	106
Figura 54: Absorbância em 600nm do crescimento das cepas de <i>E. coli</i> versus a concentração em µg/mL para o controle negativo e positivo bem como para os precursores metálicos de cobre (II) e zinco (II).	108
Figura 55: Absorbância em 600nm do crescimento das cepas de <i>E. coli</i> versus a concentração em µg/mL para os ligantes triazólicos.	109
Figura 56: Absorbância em 600nm do crescimento das cepas de <i>E. coli</i> versus a concentração em µg/mL para os complexos de Zn(II) e Cu(II).	110
Figura 57: Absorbância em 600nm do crescimento das cepas de <i>E. coli</i> versus a concentração em µg/mL para os complexos de Sn(IV).	112
Figura 58: Absorbância em 600nm do crescimento das cepas de <i>B. subtilis</i> versus a concentração em µg/mL para o controle negativo e positivo bem como para os precursores metálicos de cobre (II) e zinco (II).	114

Figura 59: Absorbância em 600nm do crescimento das cepas de <i>B. subtilis</i> versus a concentração em µg/mL para os ligantes triazólicos.	115
Figura 60: Absorbância em 600nm do crescimento das cepas de <i>B. subtilis</i> versus a concentração em µg/mL para os complexos de Zn(II) e Cu(II).	116
Figura 61: Absorbância em 600nm do crescimento das cepas de <i>B. subtilis</i> versus a concentração em µg/mL para os complexos de Sn(IV).	118

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Dados analíticos de temperatura de fusão e CHN dos compostos sintetizados	33
Tabela 2: Principais bandas no infravermelho (cm^{-1}) obtidas para os ligantes triazolatos sintetizados comparados aos valores dos respectivos precursores. Nujol/Iodeto de Césio.	34
Tabela 3: Deslocamentos químicos (ppm) obtidos dos espectros de RMN de ^1H e ^{13}C dos ligantes triazólicos.	39
Tabela 4: Dados analíticos de temperatura de fusão e CHN dos compostos sintetizados	53
Tabela 5: Bandas no infravermelho (cm^{-1}) obtidas para os complexos organoestânicos.	54
Tabela 6: Deslocamentos químicos (ppm) obtidos dos espectros de RMN de ^1H e ^{13}C dos compostos derivados do ligante AMT e seu ligante correspondente.	60
Tabela 7: Deslocamentos químicos (ppm) obtidos dos espectros de RMN de ^1H e ^{13}C dos compostos derivados do ligante AFT e seu ligante correspondente.	61
Tabela 8: Constantes de acoplamentos obtidos dos espectros de RMN de ^{13}C e ^1H dos complexos di e triorganoestânicos derivados de ligantes triazólicos	66
Tabela 9: Dados analíticos de temperatura de fusão e CHN dos compostos sintetizados	77
Tabela 10: Bandas no infravermelho (cm^{-1}) obtidas para os complexos de Cu(II) e Zn(II) triazolatos sintetizados.	78
Tabela 11: Deslocamentos químicos (ppm) obtidos dos espectros de RMN de ^1H e ^{13}C para os complexos de Zn(II) triazolatos e seus ligantes correspondentes.	84

RESUMO

ALMEIDA, Patrícia Saraiva Vilas Boas de, M.Sc., Universidade Federal de Viçosa, Fevereiro de 2015. **Complexos de Cu(II), Zn(II) e Sn(IV) com ligantes triazólicos e ação bactericida.** Orientador: José Roberto da Silveira Maia.

Este trabalho descreve a síntese, caracterização e ação antibacteriana de onze novos complexos de cobre(II), zinco(II) e estanho(IV) derivados de ligantes triazólicos. Os ligantes triazólicos foram preparados via condensação ácido acético e ácido benzóico com bicarbonato de aminoguanidina. Os complexos de cobre(II) e zinco(II) foram preparados a partir de soluções etanólicas com estequiometria 1:2(metal:ligante) e com fórmula geral $[M_n(L)_nCl_n].nH_2O$, onde L= 3-amino-5-metil-1H-1,2,4-triazol, 3-amino-5-fenil-1H-1,2,4-triazol e aminoguanidina; e M = Cu(II) e Zn(II). Esses compostos apresentaram estruturas hexacoordenadas de geometria octaédrica e pentacoordenadas em forma de dímeros com geometria de bipirâmide trigonal distorcida. Os compostos di ou triorganoestânicos foram preparados mediante soluções metanólicas na estequiometria de 1:1 (M:L) e apresentaram fórmula geral $[X_nSn(L)Cl_n]nCl.nH_2O.nOHCH_3$ onde X = -CH₃ ou -C₆H₅. Os ligantes nos compostos organoestânicos, apresentaram modo de coordenação bidentado e o metal tetra, penta ou hexacoordenado em solução. Os compostos foram caracterizados por temperaturas de fusão ou decomposição, análise elementar (CHN), espectroscopia na região do infravermelho, espectroscopia ressonância magnética nuclear de ¹H e ¹³C. Foram testadas as atividades antibacterianas *in vitro* dos novos compostos contra cepas certificadas de bactérias *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli* e *Salmonella typhimurium*. Os compostos de estanho(IV) apresentaram maior atividade que os compostos de cobre(II) e zinco(II) frente aos micro-organismos estudados. Os dados de atividade antibacteriana mostram que os complexos têm uma atividade biológica promissora contra as espécies de bacterianas Gram-positivas e Gram-negativas.

ABSTRACT

ALMEIDA, Patricia Saraiva Vilas Boas, M.Sc., Universidade Federal de Viçosa, February 2015. **Complexes of Cu (II), Zn (II) and Sn (IV) with triazole ligands and bactericide activity.** Advisor: José Roberto da Silveira Maia.

This work describes the synthesis, characterization and antibacterial activity of eleven new complexes of copper(II), zinc(II) and tin(IV) derivatives of triazole ligands. The triazole ligands were prepared by condensation of acetic acid and benzoic acid with aminoguanidine bicarbonate. Copper(II) and zinc (II) complexes were prepared in molar ratio 1: 2 (metal: ligand) from ethanolic solutions with general formula $[Mn(L)_nCl_n] \cdot nH_2O$, where L = 3-amino-5-methyl-1H-1,2,4-triazole, 3-amino-5-phenyl-1H-1,2,4-triazole and aminoguanidine; and M = Cu (II) and Zn (II). These compounds showed hexa and pentacoordination to octahedral and distorted trigonalbipyramid geometry in the form of dimers. The compounds di- or triorganotin were prepared in molar ratio of 1:1 (M:L) from methanolic solutions and with general the formula $[X_nSn(L)_nCl_n] \cdot nCl \cdot nH_2O \cdot nOHCH_3$ where X = $-CH_3$ or $-C_6H_5$. The ligands in organotin compounds showed bidentate coordination mode and the metal tetra, penta- or hexacoordination in solution. The compounds were characterized by melting or decomposition temperatures, microanalysis (CHN), infrared spectroscopy, nuclear magnetic resonance 1H and ^{13}C . These compounds have been tested against bacteria strains of *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli* and *Salmonella typhimurium*. The bioassay in vitro of these compounds shown that the organotin(IV) derivatives are more active than the copper(II) and zinc(II) ones on the microorganisms tested in this study. The antibacterial data is promising concerning the use of these compounds in the future for treatment of diseases involving Gram-positive and Gram-negative bacteria species.

INTRODUÇÃO GERAL

Durante as últimas décadas, a população humana afetada com o tratamento de doenças infecciosas causadas por bactérias patogênicas gram-positivas e gram-negativas multirresistentes aumentou de forma alarmante em todo o mundo. Devido a isto, a descoberta de novas classes de agentes antibacterianos com novos mecanismos de ação se torna crucial para o combate destas infecções. Nos últimos anos, alguns derivados de azol foram desenvolvidos como novos agentes antimicrobianos, por exemplo, Linezolida e Eperezolida e são, atualmente, utilizados para o tratamento de infecções por gram-positivas multirresistentes (BAYRAK et al., 2009).

Íons metálicos desempenham um papel vital em um vasto número de processos biológicos. A interação de compostos orgânicos biologicamente ativos como ligantes com estes íons, por exemplo, em drogas, é um assunto de grande interesse. (CASTILLO-BLUM e BARBA-BEHRENS, 2000). 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).

Embora compostos de coordenação de 1,2,4-triazóis sejam conhecidos há mais de um século, o início de seu estudo sistemático data do final dos anos 1970 ou seja, bem após as primeiras publicações de estruturas cristalinas do composto $\text{CuCl}_2(\text{Htrz})$ em 1961 e o $[\text{Ni}_3(\text{Htrz})_6(\text{H}_2\text{O})_6](\text{NO}_3)_6 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ em 1968. Várias propriedades exibidas pelos triazóis despertam o interesse no uso destes compostos para síntese de complexos sendo uma delas o fato destes serem geometricamente semelhantes à imidazóis que ocorrem na natureza possibilitando a síntese de complexos que podem ser utilizados para mimetizar processos naturais (HAASNoot, 2000).

Um 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 ordem biológica foi um marco no progresso da química organometálica, pois possibilitou pesquisas sobre novos complexos e sua utilização na área médica (DIAS, 2005).

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 (SARMA et al., 2008). Resultados mais recentes indicam que novos compostos de cobre(II), zinco(II) e estanho(IV) são de extrema importância para produção de novos fármacos com ação similar ou superior a antibióticos convencionais (KOBAKHIDZE et al., 2010).

• **Objetivos**

Síntese e caracterização de novos compostos de cobre(II), zinco(II) e estanho(IV) derivados de triazóis e avaliação do potencial antibacteriano destes compostos como candidatos a novos fármacos. Além disso, os objetivos específicos deste trabalho foram:

- a) Sintetizar e caracterizar novos complexos de Cu(II), Zn(II) e Sn(IV) com diferentes ligantes triazólicos.

- b) Avaliar o potencial antibacteriano dos novos compostos sintetizados frente bactérias dos gêneros *Staphylococcus aureus* (ATCC 33591), *Bacillus subtilis* (ATCC 23858), *Escherichia coli* (ATCC 29214) e *Salmonella typhimurium* (ATCC 14028).

- c) Avaliar a relação estrutura-atividade apresentada pelos diferentes compostos sintetizados neste trabalho.

• **Justificativas**

Com o desenvolvimento de resistências microbianas tem-se a necessidade da síntese de novos fármacos uma vez que doenças infecciosas representam uma grande ameaça à população e demandam custos elevados no tratamento logo a necessidade de encontrar fármacos de menor custo de produção, com maior ação biológica, menor toxicidade e que não causam efeitos colaterais é extremamente desejável.

REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA

BAYRAK, H.; DEMIRBAS, A.; DEMIRBAS, N.; KARAOGLU, S. A. Synthesis of some new 1,2,4-triazoles starting from isonicotinic acid hydrazide and evaluation of their antimicrobial activities. **European journal of medicinal chemistry**, v. 44, p. 4362–6, nov. 2009.

CASTILLO-BLUM, S. E.; BARBA-BEHRENS, N. Coordination chemistry of some biologically active ligands. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 196, p. 3–30, 2000.

DIAS, A. K. C. Efeito inibitório de compostos organoestânicos sobre fungos isolados de câmara de maturação. Dissertação de doutorado, Lavras, 93p. 2005

GODOI, A. F. L.; FAVORETO, R.; SANTIAGO-SILVA, M. Contaminação ambiental por compostos organoestânicos. **Química nova**, v.26, p. 708-716, 2003.

HAASNOOT, J. G. Mononuclear, oligonuclear and polynuclear metal coordination compounds with 1,2,4-triazole derivatives as ligands. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 200-202, p. 131–185, 2000.

KOBAKHIDZE, N.; FARFÁN, N.; ROMERO, J. M.; MÉNDEZ-STIVALET, M.; LÓPEZ, G. B.; ORTEGA, G. H.; DOMÍNGUEZ, O.; SANTILLAN, R.; BARTÉZ, F. S.; MORA, I. G. New pentacoordinated Schiff-base diorganotin(IV) complexes derived from nonpolar side chain α -amino acids. **Journal of Organometallic Chemistry**, v.696, p. 1189–1199, 2010.

MALDONADO-ROGADO, M. A.; VINUELA-ZAHÍNOS, E.; LUNA-GILES, F.; BERNALTE-GARCIA-A. A níquel(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**, v.26, p.3112-3120, 2007.

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

MATERIAL

A) Reagentes e Solventes

Os reagentes utilizados durante este trabalho foram: bicarbonato de aminoguanidina (Sigma-Aldrich), ácido acético (Sigma-Aldrich), ácido benzóico (Sigma-Aldrich), cloreto de cobre (Vetec), cloreto de zinco (Cromato), diclorodimetilestanho (Sigma-Aldrich), diclorodifenilestanho (Sigma-Aldrich), cloreto de trimetilestanho (Sigma-Aldrich), cloreto de trifenilestanho (Sigma-Aldrich), peptona (Acumedia), extrato de levedura (Himedia), cloreto de sódio (Vetec) e Nutrient Agar (LB) (Himedia).

Os solventes utilizados foram: etanol (FMaia), metanol (FMaia), clorofórmio (Vetec), tetrahydrofurano (Vetec), acetona (FMaia), acetonitrila (FMaia), dimetilsulfóxido (Vetec), diclorometano (FMaia), éter etílico (FMaia) e hexano (FMaia).

B) Equipamentos

• Temperaturas de Fusão

As temperaturas de fusão apresentadas neste trabalho foram determinadas utilizando-se o aparelho da marca Microquímica, modelo MQAPF-301 Mettler, com controlador digital de temperatura e sem correção (Laboratório de Complexos Bioativos (LACOBIO) - Departamento de Química - UFV).

• Análise Elementar

As análises de %CHN foram realizadas em aparelho Perkin Elmer 200 e um analisador CHNS Perkin Elmer (Laboratório de solos – Departamento de Solos – UFV).

• **Espectroscopia Vibracional na Região do Infravermelho**

Os espectros de infravermelho (IV) foram registrados em espectrofotômetro Perkin-Elmer FT-IR1000. As análises foram feitas na região de 4000 - 200 cm^{-1} , em Nujol/CsI, utilizando 2mg de cada composto (Departamento de Química – UFV).

• **Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear**

Os espectros de ressonância magnética nuclear (RMN) de ^1H e ^{13}C em solução foram obtidos com o uso do equipamento VARIAN MERCURY300 (300 MHz) com tratamento de dados através de transformada de Fourier. Como padrões, foram utilizados tetrametilsilano (SiMe_4) para análise de ^1H e ^{13}C ($\delta=0$, interno) (Departamento de Química - UFV).

• **Espectrofotômetro de Microplacas**

As medidas de turbidez para determinação da Concentração Inibitória Mínima (MIC) dos precursores metálicos, dos ligantes triazólicos e dos complexos de cobre, zinco e estanho foram determinadas a partir da medida espectrofotométrica das microplacas de Elisa a 600nm, utilizando-se uma leitora de microplacas BioRad, Modelo 3550-UV, USA, além de fluxos laminares, estufas (BOD) e autoclave dos Laboratórios de Imunovirologia Molecular e Biotecnologia Molecular – Departamento de Biologia e Departamento de Bioquímica – UFV.

Os ensaios biológicos foram realizados no Laboratório de Imunovirologia Molecular – Departamento de Biologia (UFV).

• **DSC e TG/DTG**

As curvas DSC e TG/DTG foram obtidas na faixa de temperatura entre 20-600°C e 25-1200°C, utilizando-se células de alumínio e platina respectivamente em aparelhos DSC-60 shimadzu e DTG-60 shimadzu. As curvas foram obtidas sob atmosfera de nitrogênio (50 mL/min) e razão de aquecimento de 10°C/min.

- **Outros equipamentos**

Ao longo deste trabalho também foram utilizados, dessecadores com sílica-gel acoplado a bomba de vácuo para secagem dos compostos, chapas, agitadores magnéticos para a síntese dos compostos, estufa para a secagem de vidrarias e balança de precisão 0,0001 do Laboratório de Complexos Bioativos (LACOBIO) - Departamento de Química (UFV). As sínteses dos ligantes triazólicos e dos complexos foram realizadas no Laboratório de Complexos Bioativos (LACOBIO) – Departamento de Química (UFV).

Capítulo 1

Revisão Bibliográfica

1) INTRODUÇÃO

Este capítulo apresenta uma revisão bibliográfica sobre os compostos triazólicos bem como dos complexos metálicos de estanho (Sn), zinco (Zn), cobre (Cu). Descreve-se suas características químicas, estruturais, síntese e possíveis aplicações principalmente atividades biológicas.

1.1) REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

A) COMPOSTOS TRIAZÓLICOS

A.1) A Química dos Compostos Triazólicos

Os triazóis são heterociclos conhecidos desde o final do século 19, quando Werner e Stiasny descreveram 2-fenilbenzotriazol-1-óxido. O anel isomérico 1,2,4-triazol foi mencionado pela primeira vez por Bladin em 1885 porém o primeiro complexo contendo 1,2,4-triazol como ligante só foi descrito décadas mais tarde sendo a primeira estrutura cristalina publicada em 1962 (AROMI et al., 2011).

Triazol então se refere a qualquer par de compostos químicos isoméricos com a fórmula molecular $C_2H_3N_3$, com um anel de cinco membros contendo dois átomos de carbono e três átomos de nitrogênio. Os triazóis têm duas formas isoméricas, isto é, 1,2,3-triazol e 1,2,4-triazol e podem se apresentar como três estruturas tautoméricas onde os cálculos teóricos e experimentais indicam preferência pelo 1,2,4-*4H*-triazol. A Figura 1 apresenta as estruturas para os compostos 1,2,3-triazol e 1,2,4-triazol em equilíbrio tautomérico (MELO et al., 2006; HOLLA et al., 2014).

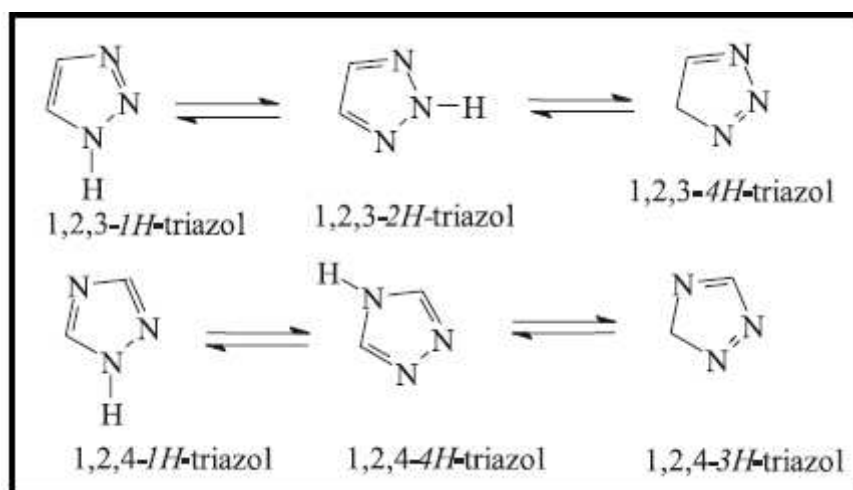


Figura 1: Estruturas dos compostos 1,2,3-triazol e 1,2,4-triazol em equilíbrio tautomérico.

Ao longo dos anos, uma série de métodos sintéticos têm sido desenvolvidos para a preparação do 1,2,4-triazol. Muitos deles baseiam-se a condensação intramolecular de

acilimidazonas, que pode ser obtido a partir de amidas ou tioamidas e hidrazidas (reação Pellizzari); a partir de diacilaminas e hidrazinas (reação Einhorn-Brunner), a partir de 1,2-diacil-hidrazinas e amônia, e ou a acilação de amidrazonas (SUDHEENDRAN et al., 2014).

A porção triazólica é estável à degradação metabólica e capaz de formar interação de hidrogênio, que pode favorecer as ligações aos alvos biomoleculares, bem como no aumento da solubilidade (VATMURGE et al., 2008). Além disso, muitas investigações têm demonstrado que a adição de cadeias carbônicas e/ou vários substituintes aromáticos, contendo átomos de halogênios, especialmente, tem um efeito importante sobre as atividades antimicrobianas (AKRI et al., 2007; KARTHIKEYAN et al., 2008).

A.2) Aplicações dos Compostos Triazólicos

A.2.1) Propriedades Farmacológicas dos Compostos Triazólicos

Os compostos derivados de 1H-1,2,4-triazol são considerados heterociclos interessantes uma vez que eles possuem diversas atividades farmacológicas importantes, tais como antifúngicas, antivirais, antibacterianas, antiasmáticas, anticonvulsivantes e antidepressivas (GAROUFALIAS et al., 2002; DENG et al., 2014; NAITO et al., 1996).

Os antifúngicos fluconazol (1), itraconazol (2) e voriconazol (3) são exemplos de compostos com núcleo triazólico e que tem sua ação baseada na inibição da biossíntese de ergosterol, o principal esteróide em membranas de fungos (JOHNSON et al., 1999; ROBERTS et al., 2000). Os triazóis atuam como inibidores da enzima esterol 14 α -desmetilase, pertencente à superfamília do citocromo P450, que está envolvida em uma etapa-chave na biossíntese do ergosterol, responsável pela desmetilação oxidativa de esteróis intermediários através do grupamento heme. Os azóis interagem por coordenação de um dos nitrogênios do anel azol com o átomo de ferro do grupamento heme da enzima. A Figura 2 destaca os principais sítios de interação do Itraconazol (GROLL et al., 1998).

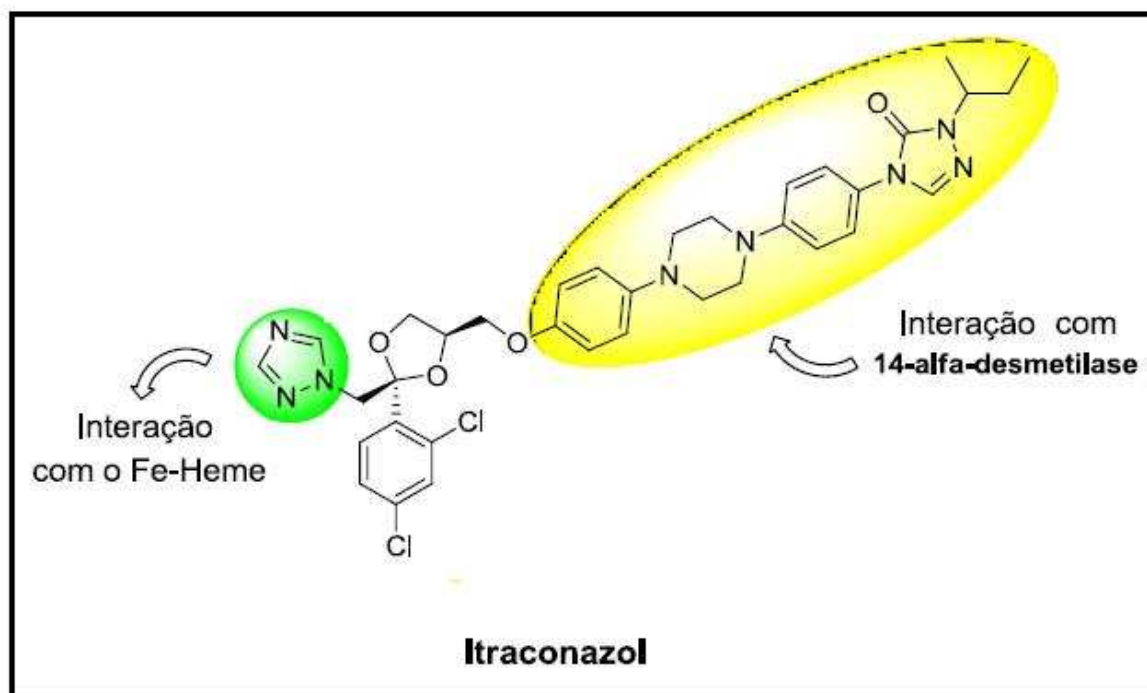


Figura 2: Principais sítios de interação do Itraconazol

Essa interação torna o sítio ativo da enzima indisponível para a ligação com o substrato natural, o que impede sua conversão catalítica. Como resultado da inibição da 14 α -desmetilase tem-se o acúmulo de esteróis provocando a mudança de permeabilidade e mau funcionamento das proteínas de membrana (GROLL et al., 1998). A via de inibição da biossíntese do ergosterol é mostrada na Figura 3.

Um grande número de compostos que contêm sistema de 1,2,4-triazol foram investigados como candidatos de drogas terapêuticamente interessantes devido às suas propriedades tanto de inibidores seletivos COX-2 como anti-acetilcolinesterase (MAVROVA et al., 2009). Os triazóis foram igualmente incorporados em uma ampla variedade de drogas terapêuticamente interessantes, tais como bloqueadores H1/H2 do receptor de histamina, estimulantes do SNC, agentes ansiolíticos e sedativos.

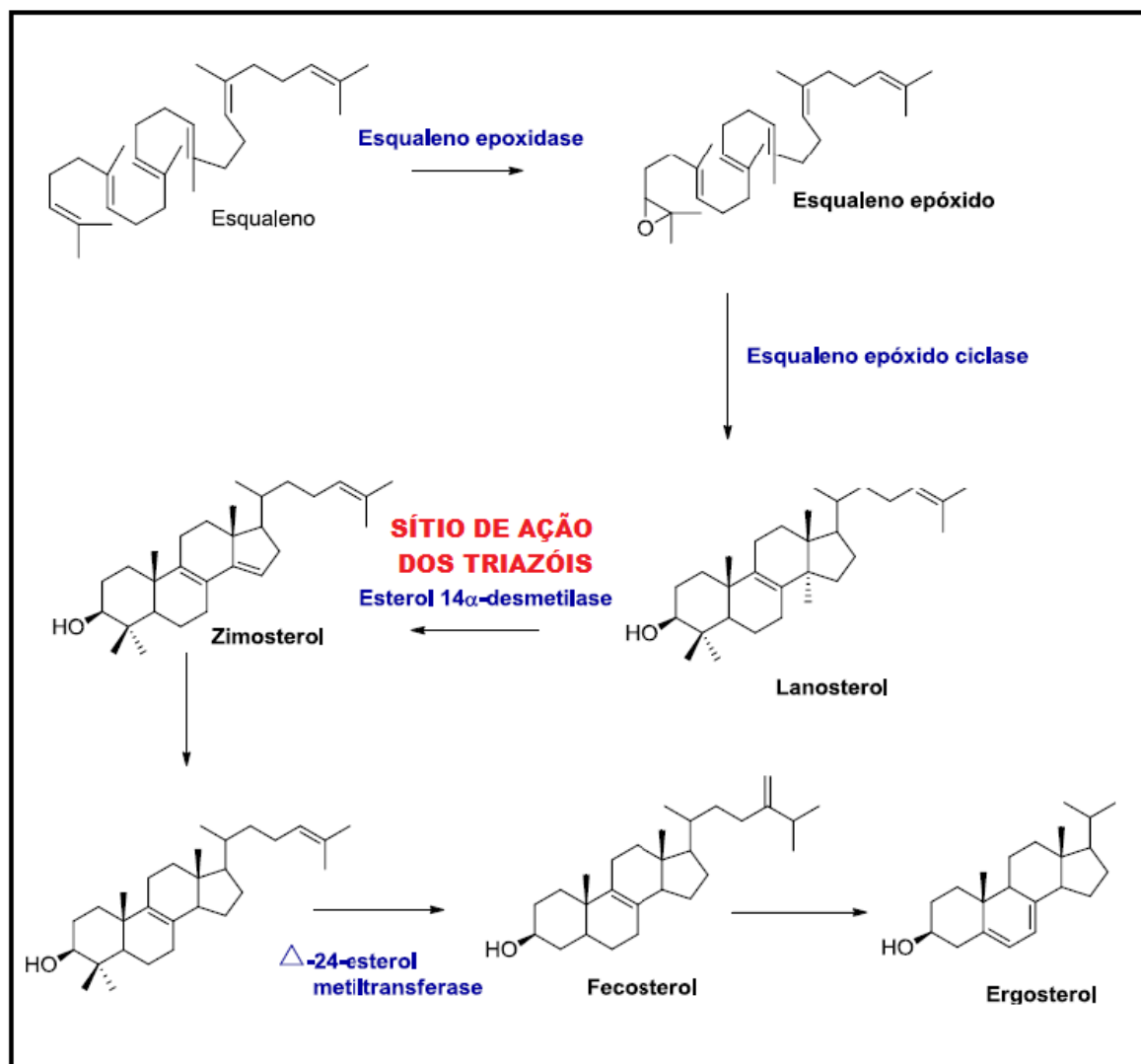


Figura 3: Via de Inibição da Biossíntese do Ergosterol. Enzimas em azul.

A Ribavirina (4) é um agente antiviral de amplo espectro que contém o radical 3-aminocarboniltriazol sendo usado em um aerossol para doenças virais trato respiratório inferior, bem como no tratamento da gripe, a febre de Lassa e vírus Hantaan. A Figura 4 apresenta as estruturas dos fármacos Fluconazol, Itraconazol, Ravuconazol e Ribavirina (GRACI e CAMERON, 2006).

Compostos contendo núcleo triazólico possuem propriedades antioxidantes e anti-hipertensivas através da inibição da enzima conversora de angiotensina I. Alguns derivados de 3-amino-1,2,4-triazol (ATZ), 3-mercaptop-1,2,4-triazol (MTZ), e 3-nitro-1,2,4-triazol (NTZ) apresentaram atividade antitireoidiana em ratos (NAIK et al., 2014; TAKAOKA et al., 1994).

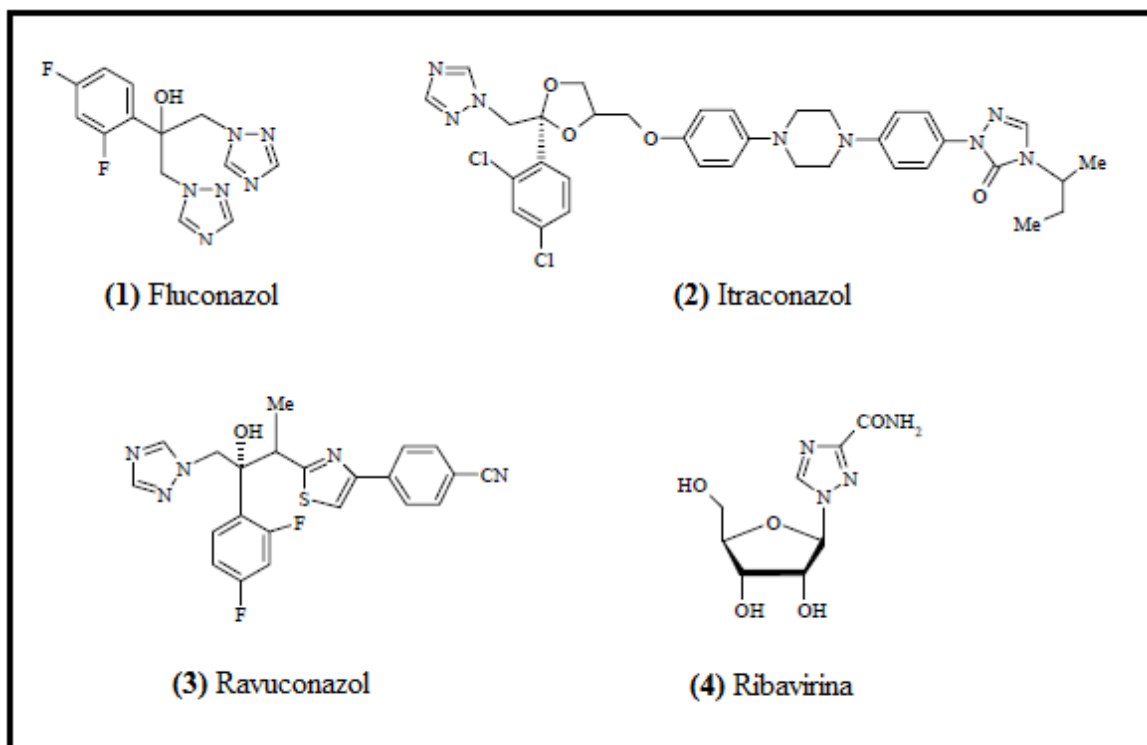


Figura 4: Estruturas dos fármacos Fluconazol, Itraconazol, Ravuconazol e Ribavirina

A.2.2) Outras Aplicações dos Compostos Triazólicos

Os triazóis têm sido propostos como substitutos de água nos condutores de prótons utilizados em células combustíveis. Membranas dopadas com triazóis apresentam uma melhor condutividade sob condições anidras. A natureza anfotérica possibilita que estes compostos atuem como receptores e doadores de prótons bem como sua mobilidade, especialmente em altas temperaturas, são as duas principais razões para estes materiais serem considerados como substitutos da água (SUBBARAMAN et al., 2007).

Alguns derivados triazólicos, tais como 4-amino-5-mercapto-3-metil-1,2,4-triazol (AMMT), 4-amino-5-mercapto-3-etil-1,2,4-triazol (AMET) e 4-amino-5-mercapto-3-propil-1,2,4-triazol (AMPT) foram avaliadas como novos inibidores de corrosão para a corrosão da liga de Muntz (Cu:Zn/60:40) em soluções ácidas e neutras (ALLAM et al., 2007; BENTISS et al., 1999).

3-amino-1,2,4-triazol é um inibidor da função mitocondrial e do cloroplasto sendo comercialmente utilizado como um herbicida e desfolhante de algodoeiro. Os derivados triazólicos também são utilizados em compostos recomendados para o uso tanto como fungicidas como reguladores de crescimento de planta (LIPU et al., 2011).

B) ORGANOESTÂNICOS

B.1) A Química dos Organoestânicos

Compostos organometálicos de estanho ou organoestânicos são caracterizados pela presença de, no mínimo, uma ligação covalente entre os átomos de estanho e carbono (Sn-C). O estanho pode existir nos estados de oxidação Sn^{2+} ou Sn^{4+} e apresenta facilidade para expandir seu número de coordenação, compostos organoestânicos podem apresentar número de coordenação variando de 2 a 7. Complexos de Sn(IV) são classificados como mono-, di-, tri- ou tetra-substituídos dependendo do número de grupos alquila ou arila diretamente coordenados ao centrometálico (PELLERITO e NAGY, 2001; BULTEN et al., 1991; SNOEIJ et al., 1987).

A toxicidade dos compostos organoestânicos é determinada pela natureza e pelo número de compostos orgânicos ligados ao estanho e decresce na seguinte ordem: $\text{SnXR}_3 > \text{SnX}_2\text{R}_2 > \text{SnX}_3\text{R}$ (R= radical orgânico e X= haleto ou pseudohaleto) porém na série alquil, derivados etil são os mais tóxicos, de modo que a toxicidade decresce rapidamente com o aumento do comprimento da cadeia do grupo alquil (BULTEN, 1991).

B.2) Aplicações dos Compostos Organoestânicos

B.2.1) Propriedades Farmacológicas dos Compostos Organoestânicos

Frouin e Gregoire foram os primeiros a sugerir a ação antibacteriana do óxido, cloreto e de alguns sais à base de estanho(II) e (IV) frente à *Staphylococcus aureus*, em 1917, porém, somente em 1954, torna-se comercializável o primeiro medicamento à base de estanho. “*Stalinon*”, com iodeto de dietilestanho(IV) como princípio ativo era indicado para o tratamento tópico de lesões da pele ocasionadas por *S. aureus*, entre outras bactérias. Preparações similares como “*Staniform*” e “*Stannoxyll*” também foram comercializados para administração via oral e destinado a enfermidades cutâneas como a acne (FILGUEIRAS, 1998).

Além da notável ação biológica dos compostos organoestânicos existe o grande interesse em associar essas substâncias como compostos orgânicos biologicamente ativos, especialmente na área oncológica. O interesse nessas associações motiva pesquisas que

envolvem a preparação de novos compostos, associando os organoestânicos a compostos orgânicos biologicamente ativos possibilitando o seu estudo químico sob os mais variados aspectos com ensaios biológicos e clínicos, bem como o planejamento de novas substâncias (FILGUEIRAS, 1998).

Compostos organoestânicos que possuem fórmula geral R_nSnX_{4-n} (R= radical orgânico e X= haleto ou pseudohaleto) são biologicamente ativos e mostram máxima atividade quando $n=3$, R_3SnX . A sequência de atividade é $R_3SnX > R_2SnX_2 > RSnX_3$ (SINGH e SINGH, 2003).

Alguns mecanismos têm sido propostos na literatura no que se refere à atividade antimicrobiana, especialmente frente a fungos e bactérias, exibida por derivados organoestânicos. Devido ao caráter lipofílico apresentado por estes compostos, a membrana plasmática é apontada como um alvo inicial para a ação, e dois principais fatores se apresentam como hipóteses da atividade. Uma desestabilização da permeabilidade da membrana pode ocorrer devido à plausível interação de complexos de estanho com componentes normalmente presentes nestas bem como a inserção destes compostos através da membrana plasmática pode ser um fator que contribua para a consequente alteração na permeabilidade celular. Complexos organoestânicos podem interagir com a camada bilipídica em diferentes graus de profundidade e tipos distintos de ligantes podem interferir na polaridade e nas características estruturais de cada composto (AMBROSINI et al., 1996; CULLEN et al., 1997).

Compostos organoestânicos poliméricos exibem uma gama de atividades biológicas como a inibição de uma ampla variedade de linhagens de células cancerosas, incluindo linhagens associadas com câncer de ovário, cólon, pulmão, próstata, pancreático e mama. Alguns também inibem uma variedade de vírus, incluindo os responsáveis por infecções por herpes e varíola (JÚNIOR e RONEI, 2014).

O uso de haletos de organoestânicos (IV) como agente anti-inflamatórios em diferentes tipos de edemas em ratos sendo tão eficientes quanto hidrocortisonas são descritos em literatura bem como complexos organoestânicos com bases de Schiff com potencial agente amoebicida além de exibirem atividade frente leishmaniose e helmintíase (PELLERITO e NAGY, 2002; RAYCHAUDHURY et al., 2005).

Complexos de estanho (IV) com tiossemicarbonas se mostraram ativos contra o crescimento de *Candida albicans* e de *Salmonella typhimurium*. Também se mostraram altamente ativos contra glioblastoma maligno demonstrando ser mais potente do que os

agentes citotóxicos da cisplatina sendo capazes de induzir apoptose (MENDES et al., 2008).

B.2.2) Outras Aplicações dos Compostos Organoestânicos

A primeira utilização de organoestânicos foi como estabilizadores para cloreto de polivinila (PVC) em 1940. Compostos do tipo R_2SnX_2 funcionam como importantes aditivos estabilizadores na formulação do PVC, evitando o chamado “efeito zíper”, que está associado ao rompimento da cadeia polimérica desse material por degradação térmica ou fotodegradação (OMAE, 1989). Estes compostos também são utilizados como catalisadores na produção de espuma de poliuretano e no tratamento de borrachas de silicone (SNOEIJ et al., 1987).

A atividade biocida de compostos triorganoestânicos tem sido utilizada em um grande número de aplicações, incluindo agentes antifúngicos em colheitas, como acaricida, agente anti-sujeira em tintas de recobrimento de cascos de navios e conservantes de madeiras (OMAE, 1989).

Complexo de estanho (IV) com pironas se mostraram ativos como catalisadores em reação de transesterificação de triglicerídeos de diferentes cadeias carbônicas e álcoois. Em particular, nas condições de reação estudada, o complexo de estanho apresentou atividade para todos os álcoois usados, mesmo para aqueles ramificados, quando o catalisador tradicional falhou (ABREU et al., 2004).

Compostos bis-diorganoestânicos (IV) foram sintetizados por uma reação de cinco componentes sendo dois mols de leucina, um mol de 5,50-metileno-bis-salicilaldeído e dois mols de qualquer um dos óxidos di-n-butil-estanho (IV) ou di-fenilestanho (IV). Estes compostos apresentaram-se como inibidores de corrosão para ácidos de características médias da indústria do petróleo e potencialmente pode controlar problemas biocorrosão causadas por microrganismos, tais como *E. coli* e um bom desempenho como inibidor/dispersante de asfaltenos (HERNÁNDEZ-ALTAMIRANO et al., 2013).

C) COMPLEXOS DE COBRE E ZINCO

C.1) A Química dos Complexos de Cobre e Zinco

Complexos em 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 devido 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 (MOHAMED e SOLIMAN, 2010; ONAWUMI et al., 2011).

Em anos recentes compostos de zinco (II) têm recebido muita atenção nas áreas de química inorgânica, bioquímica e química ambiental. Presente em enzimas, proteínas, carboidratos, lipídeos e ácidos nucleicos, o zinco pode ter função catalítica ou estrutural. Cerca de vinte enzimas de zinco são conhecidas em que geometria é geralmente tetraédrica, na qual estão coordenados a átomos doadores tais como nitrogênio e oxigênio de grupos iminas. Por sua configuração d^{10} , os complexos de zinco são geralmente brancos. (FERNANDES e MAFRA, 2005; SINGH et al., 2012).

C.2) Aplicações dos Complexos de Cobre e Zinco

C.2.1) Propriedades Farmacológicas dos Compostos de Cobre(II) e Zinco (II)

Em estudos realizados com pacientes apresentando os mais variados tipos de neoplasias, foi observado que a concentração de zinco no plasma antes de qualquer tratamento para o câncer, era mais baixa quando comparada a indivíduos saudáveis ou até mesmo com pacientes com doenças inflamatórias no mesmo local da neoplasia o que justifica a procura por novos complexos de zinco com atividade antitumoral (FERNANDES e MAFRA, 2005).

Complexos de cobre e de zinco derivados de Base de Schiff contendo grupo triazólico em sua estrutura apresentaram atividade antimicrobiana *in vitro* frente cepas de *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* e antifúngica contra *Aspergillus niger* e *Aspergillus flavus* (SINGH et al., 2012).

Novos complexos de cobre (II) derivados de neocriptolepina como ligantes bidentados foram testados frente células de adenocarcinoma coloretal exibindo alta atividade anti-tumoral com alguns destes compostos apresentando baixas concentrações

micromolares inibitórias (EMAM et al., 2014). O complexo de zinco (II) derivado de 2-(2-(1H-benzo-[d]-imidazol-2-il)benzil)1H-benzo-[d]-imidazol apresentou atividade frente linhagens celulares responsáveis por câncer de esôfago (CHE et al., 2015).

Complexos de cobre (II) derivados da droga antibacteriana levofloxacinona presença ou ausência de ligantes heterocíclicos, tais como 1,10-fenantrolina e 2,2-bipiridina bem como complexos ternários derivados de cadeias de aminoácidos e bases heterocíclicas demonstraram constantes de ligação elevadas com DNA de timo de vitelo, parâmetro de suma importância uma vez que, a ação antibacteriana é baseada na inibição da replicação do DNA levando à morte celular (MA et al., 2015, GALANI et al., 2014). Além disso, verificou-se que estes compostos exibem atividade antitumoral contra células de câncer de mama bem como inibição bacteriana frente cepas de *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* e *Pseudomonas aeruginosa*. (GALANI et al., 2014).

Utilizando como ligante HPCINOL {1-[bis(piridin-2-ilmetil)amino]-3-cloropropan-2-ol}, complexos de cobre (II) foram sintetizados e demonstraram seu potencial, *in vitro*, de superóxido dismutase e/ou atividades de catalase para manter células de *Saccharomyces cerevisiae* vivas sob estresse oxidativo grave gerado por H_2O_2 e O_2^- (RIBEIRO et al., 2014).

C.2.2) Outras Aplicações dos Complexos de Cobre(II) e Zinco (II)

Compostos de cátions bivalentes tais como cálcio e zinco com benzoato podem atuar na inibição da corrosão. A sua aplicação é de particular interesse em virtude de sua utilização segura e alta solubilidade em água. Além disso, verificou-se que os benzoatos de elementos metálicos podem ser usados para reduzir a "ferrugem flash" em tintas à base de água (FINDORÁKOVÁ et al., 2009).

Complexos de zinco com ligantes 1,2,4-triazóis foram sintetizados e se mostraram estáveis e muito solúveis em solventes de baixa polaridade além de apresentarem uma alta atividade foto e eletroluminescente (GUSEV et al., 2011).

Um novo sensor simples e eficiente para rápida determinação de ácido gálico em baixas concentrações por voltametria de pulso diferencial foi desenvolvido através da síntese de um complexo de Cu(II) derivado de ligante piridínicomacrocíclico imobilizado em matriz de PVC. O eletrodo proposto apresentou vantagens como preparação simples, boa reprodutibilidade e estabilidade da superfície eletroquímica bem como limites de

detecção comparáveis com eletrodos modificados e não modificados relatados para a detecção de ácido gálico (PETKOVIĆ et al., 2015).

Compostos de cobre multinucleados têm sido utilizados como catalisadores em diferentes tipos de transformações orgânicas, por exemplo, epoxidação, sulfoxidação, aziridinação de olefinas, adição radicalar por transferência atômica dentre outros. Muitos complexos de cobre (II) mono- e multinucleados têm sido empregados como catalisadores ativos para a oxidação peroxidativa de alcanos (HALDER et al., 2014).

Complexo de Cu(II) $[\text{CuL}_2] \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ [L = 3-metoxi-2-oxo-benzaldeído] apresentou atividade catecolase, ou seja, oxidação de catecóis a suas correspondentes quinonas. Depois, estes compostos podem sofrer polimerização formando um pigmento polifenólico marrom, melanina, através de um processo para proteger tecidos de plantas atacados por agentes patogênicos ou insetos (MISTRI et al., 2015). Complexos dinucleares de zinco com ligantes quirais tetra-azano demonstraram propriedades catalíticas eficientes para a polimerização por abertura de anel de ésteres cíclicos (GAO et al., 2015).

Complexos de zinco derivados de clorofila com diferentes substituintes foram sintetizados e testados apresentando uma taxa considerável de conversão de luz em eletricidade mesmo em baixos níveis de irradiação o que possibilita sua utilização como sensibilizadores para células solares sensibilizadas por corante (ERTEN-ELA et al., 2015).

1.2) REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABREU, F. R.; LIMA, D. G.; HAMÚ, E. H.; WOLF, C. S. Utilization of metal complexes as catalysts in the transesterification of Brazilian vegetable oils with different alcohols. **Journal of Molecular Catalysis A: Chemical**, v. 209, p. 29–33, 2004.

AKRI, K. E.; BOUGRIN, K.; BALZARINI, J.; FARAJ, A.; BENHIDA, R. Efficient synthesis and in vitro cytostatic activity of 4-substituted triazolyl-nucleosides. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 17, p. 6656–6659, 2007.

ALLAM, N. K. Thermodynamic and quantum chemistry characterization of the adsorption of triazole derivatives during Muntz corrosion in acidic and neutral solutions. **Applied Surface Science**, v. 253, p. 4570–4577, 2007.

AMBROSINI, A.; BERTOLI, E.; ZOLESE, G. F. Interaction of tributyltin acetate and tributyltin chloride with dipalmitoylphosphatidylcholine model membrane. **Chemistry and Physics of Lipids**, v. 58, p. 73–80, 1991.

AROMÍ, G.; BARRIOS, L.; ROUBEAU, O.; GAMEZ, P. Triazoles and tetrazoles: Prime ligands to generate remarkable coordination materials. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 255, p. 485–546, 2011.

BENTISS, F.; LAGRENEE, M.; TRAISNEL, M.; HORNEZ, J. C. The corrosion inhibition of mild steel in acidic media by a new triazole derivative. **Corrosion Science**, v. 41, p. 789–803, 1999.

BULTEN, E. J.; MEINEMA, H. A. **Tin metals and their compounds in the environmental occurrence, analysis and biological relevance**. Part II: Metals and metalloids and their ions and compounds. VHC, New York, 1991.

CHE, Z.; WANG, S.; LIU, S.; LI, G.; WU, Q.; LIN, C.; KONG, L.; WANG, S. Synthesis, structure, photoluminescence and antitumour activity of zinc complex based on 2-(2-(1H-benzo-[d]imidazol-2-yl)benzyl)-1H-benzo-[d]imidazole. **Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy**, v. 135, p. 878–882, 2015.

CULLEN, W.R.; HERRING, F.G.; NWATA, B.U. The Effect of Organotin Compounds on the Permeability of Model Biological Membranes. **Applied Organometallic Chemistry**, v. 11, p. 369-379, 1997

DENG, X. Q.; SONG, M. X.; ZHENG, Y.; QUAN, Z. S. Design, synthesis and evaluation of the antidepressant and anticonvulsant activities of triazole-containing quinolinones. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 73, p. 217–224, 2014.

EMAM, S. M.; EL SAYED, I. E. T.; NASSAR, N. Transition metal complexes of neocryptolepine analogues. Part I: Synthesis, spectroscopic characterization, and invitro anticancer activity of copper(II) complexes. **Spectrochimica Acta. Part A, Molecular and Biomolecular Spectroscopy**, v. 138, p. 942–953, 2014.

ERTEN-ELA, S.; VAKULIUK, O.; TARNOWSKA, A.; OCAKOGLU, K. GRYKO; DANIEL, T. Synthesis of zinc chlorophyll materials for dye-sensitized solar cell applications. **Spectrochimica Acta Part A : Molecular and Biomolecular Spectroscopy**, v. 135, p. 676–682, 2015.

FERNANDES, A. G.; MAFRA, D. Zinco e Cancer: uma revisão. **Revista Saúde Com**, v. 1, p. 144–156, 2005.

FILGUEIRAS, C.A.L. A Nova Química do Estanho. **Química Nova**, v. 21, p. 176-192, 1998.

FINDORÁKOVÁ, L.; GYORYOVA, K.; KOVÁROVÁ, J.; BALEK, V.; EL-DEIN, F. A. N.; HALÁS, L. Novel Zinc (II) Benzoate Complex Compounds With Caffeine And Urea Synthesis and characterization. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 95, p. 923–928, 2009.

GALANI, A.; EFTHIMIADOU, E. K.; MITRIKAS, G.; SANAKIS, Y.; PSYCHARIS, V.; RAPTOPOULOU, C.; KORDAS, G.; KARALIOTA, A. Synthesis , crystal structure and characterization of three novel copper complexes of Levofloxacin . Study of their DNA binding properties and biological activities. **Inorganica Chimica Acta**, v. 423, p. 207–218, 2014.

GAO, A.; YAO, W.; XIAO, Y.; ZHANG, M.; ZHU, G.; ZHANG, N.; WANG, S. Dinuclear zinc complexes with chiral tetra-azane ligands : Synthesis , structures and catalytic properties for ring-opening polymerization of cyclic esters. **Polyhedron**, v. 85, p. 537–542, 2015.

GAROUFALIAS, S. P.; POULI, N.; MARAKOS, P.; CHYTYROGLOU-LADAS, A. Synthesis antimicrobial and antifungal activity of some new 3 substituted derivatives of 4-(2,4-dichlorophenyl)-5-adamantyl-1H-1,2,4-triazole. **II Farmaco**, v. 57, p. 973-977, 2002.

GRACI, J. D.; CAMERON, C. E. Mechanisms of action of ribavirin against distinct viruses. **Reviews in Medical Virology**, v. 16, p. 37–48, 2006.

GROLL, A. H.; PISCITELLI, S. C.; WALSH, T. J. Clinical Pharmacology of Systemic Antifungal Agents: A Comprehensive Review of Agents in Clinical Use, Current Investigational Compounds, and Putative Targets for Antifungal Drug Development. **Advances in Pharmacology**. v.44, p. 343–500, 1998.

GUSEV, A. N.; SHUL'GIN, V. F.; KONNIC, O. V.; MESHKOVA, S. B.; ALEKSANDROV, G. G. KISKIN, M.; EREMENKO, I. L.; LINERT, W. New Zn complexes based on 1,2,4-triazoles: Synthesis, structure and luminescence. **Inorganica Chimica Acta**, v. 376, n. 1, p. 509–514, 2011.

HALDER, S.; DEY, S.; RIZZOLI, C.; ROY, P. Synthesis , characterization and catalytic properties of multinuclear copper (II) complexes. **Polyhedron**, v. 78, p. 85–93, 2014.

HERNANDEZ-ALTAMIRANO, R.; MENA-CERVANTES, V. Y.; CHAVEZ-MIYAUCHI, T. E.; NIETO-ALVAREZ, D. A.; DOMINGUEZ-AGUILAR, M.; ZAMUDIO-RIVERA, L.; BARBA, V.; FERNANDEZ-PERRINO, F. J.; PEREZ-MIRANDA, S.; BELTRAN, H. I. New bis-di-organotin compounds derived from amino acid-imine-hexadentate ligands. Multifunctional evaluation as corrosion inhibitors, antibacterials and asphaltene dispersants/inhibitors. **Polyhedron**, v. 52, p. 301–307, 2013.

HOLLA, B. S.; VEERENDRA, B.; SHIVANANDA, M. K.; KUMARI, N. S. Synthesis and biological activity of some bis-triazole derivatives. **Indian Journal of Chemistry B**, v. 42, p. 2010–2014, 2003.

JOHNSON, E. M.; SZEKELY, A.; WARNOCK, D. W. In Vitro Activity of Syn-2869, a Novel Triazole Agent, against Emerging and Less Common Mold Pathogens **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v.43, p.1260-1263, 1999.

JÚNIOR, C. E. C.; RÖNER, M. R. Organotin polymers as anticancer and antiviral agents. **Journal of Organometallic Chemistry**, v.751, p.67-82, 2014

KARTHIKEYAN, M. S.; HOLLA, B. S.; KUMARI, N. S. Synthesis and antimicrobial studies of novel dichlorofluorophenyl containing aminotriazolothiadiazines. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 43, p. 309–314, 2008.

LEE, J. D. **Química Inorgânica não tão concisa**. Editora Edgar Blucher Ltda, Tradução da 5ª Edição Inglesa. São Paulo, 1999.

LIPU, H.; XIU, W. L.; QIANG, G. X.; RAO, M. S.; STEINBERGER, Y.; XU, C.; HUI, X. G. Effects of plant growth regulators on growth, yield and lodging of sweet sorghum **Research on Crops**, v. 12, p. 372-382, 2011.

MA, T.; XU, J.; WANG, Y.; YU, H.; YANG, Y.; LIU, Y.; DING, W.; ZHU, W.; CHEN, R.; GE, Z.; TAN, Y.; JIA, L.; ZHU, T. Ternary copper (II) complexes with amino acid chains and heterocyclic bases : DNA binding , cytotoxic and cell apoptosis induction properties. **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 144, p. 38–46, 2015.

MAVROVA, A.; WESSELINOVA, D.; TSENOV, Y.; DENKOVA, P. Synthesis, cytotoxicity and effects of some 1,2,4-triazole and 1,3,4-thiadiazole derivatives on immunocompetent cells. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 44, p. 63–69, 2009.

MELO, J. O. F.; DONNICI, C. L.; AUGUSTI, R.; FERREIRA, V. F.; SOUZA, M. C. B. V.; FERREIRA, M. L. G.; CUNHA, A. C. Heterociclos 1,2,3-triazólicos: histórico, métodos de preparação, aplicações e atividades farmacológicas. **Química Nova**, v. 29, p. 569–579, 2006.

MENDES, I. C.; MOREIRA, J. P.; ARDISSON, J. D.; SANTOS, R. G.; DA SILVA, P. R. O.; GARCIA, I.; CASTIÑEIRAS, A.; BERALDO, H. Organotin(IV) complexes of 2-pyridineformamide-derived thiosemicarbazones: Antimicrobial and cytotoxic effects. *European Journal of Medicinal Chemistry*, v.43, p.1454-1461, 2008.

MISTRI, S.; BERTOLASI, V.; CHANDRA, S. Bis-chelated- (3-methoxy-2-oxo-benzaldehyde)– copper (II) complex : Synthesis , crystal structure , fluorescence property, DFT calculation , and catecholase activity. **Polyhedron**, v. 88, p. 101–109, 2015.

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. **Spectrochimica Acta part A**, v.76, p.341-347, 2010.

NAIK, R. N.; SHILPA, C. P.; SUDHA, B. S. Synthesis and antioxidant, antibacterial, antihypertensive activities of 8-hydroxyquinoline appended with oxadiazole and triazole rings. **Indo American Journal of Pharmaceutical Research**, v.4, 3763-3772, 2014.

NAITO, Y.; AKAHOSHI, F.; TAKEDA, S.; OKADA, T.; KAJII, M.; NISHIMURA, H.; SUGIURA, M.; FUKAYA, C.; KAGITANI, Y. Synthesis and Pharmacological Activity of Triazole Derivatives Inhibiting Eosinophilia. **Journal of Medicinal Chemistry**, v.39, p. 3019–3029, 1996.

OMAE, I. **Organotin Chemistry, J. Organometallic Chemistry**. Amsterdam, Elsevier, 1989.

ONAWUMI, O. O. E.; ODUOLA, 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**, v.14, p 1626-1631, 2011.

PELLERITO, L.; NAGY, L. Organotin (IV) complexes formed with biologically active ligands: equilibrium and structural studies, and some biological aspects. **Coordination Chemistry Review**, v.224, p. 111-150, 2002.

PETKOVI, B. B.; STANKOVI, D.; MIL, M.; SOVILJ, S. P.; MANOJLOVI, D. Dinuclear copper (II) octaazamacrocyclic complex in a PVC coated GCE and graphite as a voltammetric sensor for determination of gallic acid and antioxidant capacity of wine samples. **Talanta**, v. 132, p. 513–519, 2015.

RAYCHAUDHURY, B.; BANERJEE, S. Antiparasitic activity of a triphenyl tin complex against *Leishmania donovani*. **Revista Acta Tropica**, v. 95, p. 1–8, 2005.

RIBEIRO, T. P.; FERNANDES, C.; MELO, K. V.; FERREIRA, S. S.; LESSA, J.; FRANCO, R. W.; SCHENK, G.; PEREIRA, M. D.; HORN, A. Free Radical Biology and Medicine Iron, copper, and manganese complexes with in vitro superoxide dismutase and / or catalase activities that keep *Saccharomyces cerevisiae* cells alive under severe oxidative stress. **Free Radical Biology and Medicine**, v. 80, p. 67–76, 2014.

ROBERTS, J.; SCHOCK, K.; MARINO, S.; ANDRIOLE, V. T. Efficacies of two new antifungal agents, the triazolerauconazole and the echinocandin LY-303366, in an experimental model of invasive aspergillosis. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 44, p. 3381-3388, 2000.

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, Molecular and Biomolecular Spectroscopy**, v. 85, p. 1–6, 2012.

SINGH, M. S.; SINGH, P. K. Highly Versatile Synthesis of Some Organotin(IV) Complexes of 2-Hydroxyacetophenone Semicarbazone and Thiosemicarbazone. **Synthesis and Reactivity in Inorganic and Metal-Organic Chemistry**, v. 33, p. 1895-1909, 2003.

SNOEIJ, N. J.; PENNINKS, A. H.; SEINEN, W. Biological activity of organotin compounds – An overview. **Environmental Research**, v.44, p. 335-353, 1987.

SUBBARAMAN, R.; GHASSEMI, H.; ZAWODZINSKI, T. A. 4,5-Dicyano-1H-[1,2,3]-Triazole as a Proton Transport Facilitator for Polymer Electrolyte Membrane Fuel Cells. **Journal of the American Chemical Society**, v. 129, p.2238–2239, 2007.

SUDHEENDRAN, K.; SCHMIDT, D.; FREY, W.; CONRAD, J.; BEIFUSS, U. Facile synthesis of 3,5-diaryl-1,2,4-triazoles via copper-catalyzed domino nucleophilic substitution/oxidative cyclization using amidines or imidates as substrates. **Tetrahedron**, v. 70, p. 1635–1645, 2014.

TAKAOKA, M.; MANABE, S.; YAMOTO, T.; TERANISHI, M.; MATSUNUMA, N.; MASUDA, H.; GOTO, N. Comparative study of goitrogenic actions of 3-substituted 1, 2, 4-triazoles in rats. **Journal of Veterinary Medical Science**, v. 56, p. 341-346, 1994.

VATMURGE, N. S.; HAZRA, B. G.; PORE, V. S.; SHIRAZI, F.; CHAVAN, P. S.; DESHPANDE, M. V. Synthesis and antimicrobial activity of β -lactam–bile acid conjugates linked via triazole. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 18, p. 2043–2047, 2008.

Capítulo 2

Síntese e Caracterização dos Ligantes Triazólicos

2) INTRODUÇÃO

Este capítulo relata a síntese e a caracterização dos ligantes triazólicos 3-amino-5-metil-1*H*-1,2,4-triazol (AMT), 5-amino-3-metil-*N*-(1-metiletililideno)-1*H*-1,2,4-triazol (AMI) e 3-amino-5-fenil-1*H*-1,2,4-triazol (AFT) bem como sua caracterização através de várias técnicas de análise seguida da discussão dos resultados e de sugestões de estruturas para os compostos obtidos.

2.1) PARTE EXPERIMENTAL

A) Síntese dos Ligantes Triazólicos

Os materiais de partida bicarbonato de aminoguanidina, ácido acético e ácido benzóico para síntese dos triazóis foram obtidos comercialmente da Sigma-Aldrich. A Figura 5 apresenta as estruturas dos ácidos carboxílicos e da aminoguanidina usados neste trabalho.

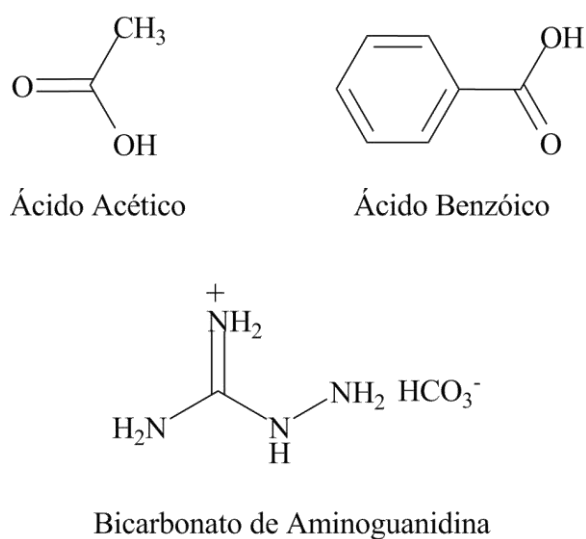


Figura 5: Fórmulas estruturais dos reagentes de partida para síntese dos triazóis

O triazol AFT sintetizado neste trabalho é inédito. A síntese dos ligantes AMT e AFT (figura 6) foi realizada de acordo com o procedimento descrito na literatura fazendo-se as modificações necessárias (ABDEEL MEGEED, 2009; SJOSTED e GRINGAS, 1955). O esquema geral da reação para obtenção dos ligantes está mostrado na Figura 7.

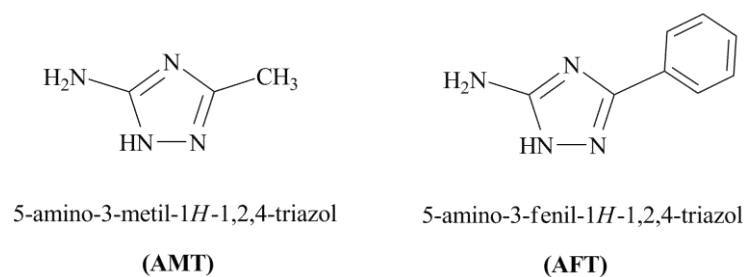


Figura 6: Fórmulas estruturais dos triazóis sintetizados

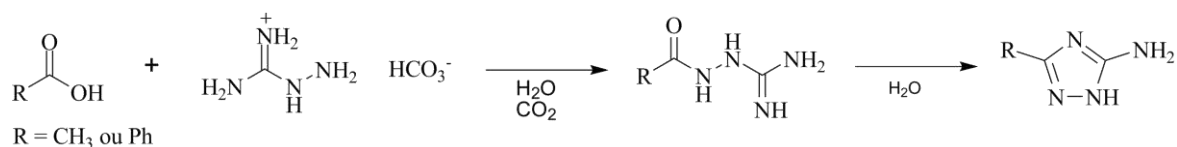


Figura 7: Esquema geral da síntese dos ligantes triazólicos

A.1) Síntese do Triazol 3-AMINO-5-METIL-1H-1,2,4-TRIAZOL (AMT)

Em um balão de fundo redondo foram adicionados 3g (22,04 mmol) de bicarbonato de aminoguanidina recém-purificada e ácido acético em excesso (5 mL; 4,98g; 82,93 mmol) até que todo sólido fosse dissolvido. A solução foi agitada até que todo CO₂ fosse liberado. Em seguida, foram adicionados 100 mL de tolueno e a mistura foi mantida em agitação sob refluxo a 110 °C por 24h. Em seguida, diminui-se o volume da solução pela metade e esta foi mantida a baixa temperatura (0 °C) para cristalização do material. Após esse tempo, verificou-se a formação de um precipitado de coloração branca. O produto foi filtrado em funil de vidro de placa sinterizada G4, lavado com porções de éter etílico, e seco sob pressão reduzida em dessecador por 5 dias. O filtrado obtido a partir da lavagem com éter etílico foi deixado à temperatura ambiente para evaporação e obtenção de cristais. O esquema de síntese deste composto está representado na Figura 8.

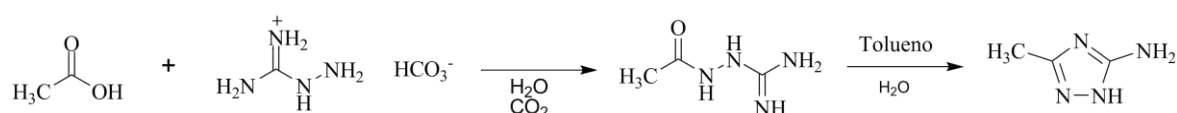


Figura 8: Esquema de síntese do triazol AMT

Rendimento: 85%

FM: C₃H₆N₄

MM: 98,04g/mol

Aspecto: Sólido branco

T.F.: 130,8– 133,1 °C

Solubilidade: Solúvel em água, dimetilsulfóxido, etanol, metanol. Insolúvel em acetonitrila, acetona, clorofórmio, hexano e tetrahydrofurano. Parcialmente solúvel em éter etílico.

Análise Elementar (CHN):

Calculado para C₃H₆N₄: %C 36,73; %H 6,16; %N 57,11

Experimental: % C 38,10; %H 6,41; %N 56,71

Infravermelho (Nujol/CsI, $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$): 3374 $\nu(\text{N-H})$; 3300 $\nu_{\text{as}}(\text{NH}_2)$ e 3276 $\nu_{\text{s}}(\text{NH}_2)$; 1702 $\nu_{\text{as}}(\text{C=N})$ e 1678 $\nu_{\text{s}}(\text{C=N})$; 1361 $\delta_{\text{s}}(\text{CH}_3)$.

RMN de ^{13}C (75MHz) em Metanol, ppm: 159,8 (C3); 179,4 (C5); 23,1 (C6).

RMN de ^1H (300 MHz) em Metanol, ppm: 5,07 (s, 3H, NH, NH₂); 1,90 (s, 3H, CH₃);

A.1.1) Síntese do Composto 5-AMINO-3-METIL-N-(1-METILETILILIDENO)-1H-1,2,4-TRIAZOL (AMI)

Durante o procedimento de purificação do ligante AMT foi adicionado à massa úmida deste ligante 50 mL de acetona (2-propanona), deixado em agitação por 2h e observou-se a formação de um pó bege que foi filtrado em funil de vidro de placa sinterizada G4, lavado com porções de éter etílico, e guardado sob pressão reduzida em dessecador por 5 dias. O esquema de síntese deste composto está representado na Figura 9.

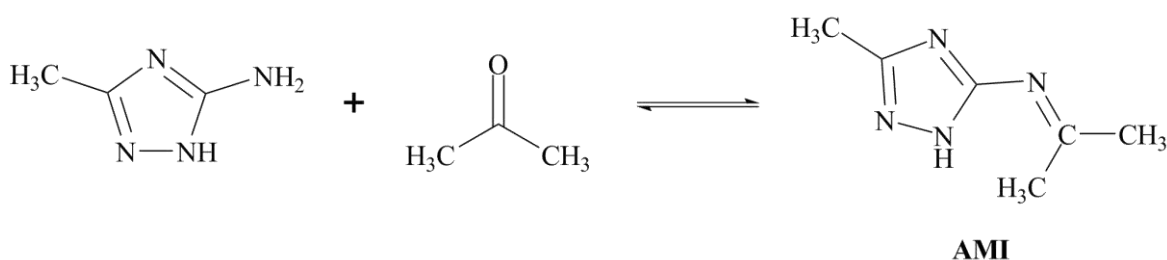


Figura 9:Esquema de síntese do triazol AMI

FM: C₆H₁₄N₃O

MM: 142,12g/mol

Aspecto: Sólido bege

Tf: 154,9 – 156,3 °C

Solubilidade: Solúvel em água, dimetilsulfóxido, etanol, metanol. Insolúvel em acetonitrila, acetona, clorofórmio, éter etílico, hexano e tetrahidrofurano.

Análise Elementar (CHN):

Calculado para C₆H₁₄N₄O: %C 41,37 %H 8,10; %N 32,16

Experimental: % C 40,82; %H 7,81; %N 32,58

RMN de ^{13}C (75 MHz) em DMSO, ppm: 176,5 (C5); 154,2 (C7); 157,4 (C3); 25,5 (C8); 24,9 (C9); 18,5 (C10).

RMN de ^1H (300 MHz) em DMSO, ppm: 7,74 (s, 1H, NH); 1,91 (s, 3H, H8); 1,88 (s, 3H, H9); 1,69 (s, 3H, H10).

A.2) Síntese do Triazol 3-AMINO-5-FENIL-1H-1,2,4-TRIAZOL (AFT)

Em um balão de fundo redondo foram adicionados gradativamente 3g (22,04 mmol) de aminoguanidina recém-purificada a uma solução aquosa (7 mL) a quente (60 °C) de ácido benzóico (4,97g; 35,70 mmol) sob agitação até que todo CO_2 fosse eliminado como subproduto. Em seguida, utilizou-se o mesmo procedimento descrito para o ligante AMT obtendo-se um precipitado de coloração branca. O produto foi filtrado em funil de vidro de placa sinterizada G4, lavado com porções de éter etílico, e guardado sob pressão reduzida em dessecador por 5 dias. O esquema de síntese deste composto está representado na Figura 10.

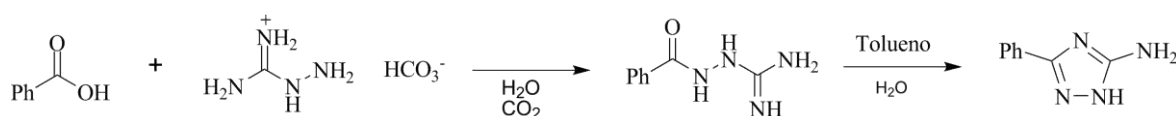


Figura 10:Esquema de síntese do triazol AFT

Rendimento: 63,22%

FM: $\text{C}_8\text{H}_8\text{N}_4 \cdot 1,5\text{H}_2\text{O}$

MM: 187,19g/mol

Aspecto: Sólido branco

T.F.: 179,8 – 181,5 °C

Solubilidade: Solúvel em água, dimetilsulfóxido, etanol, metanol. Insolúvel em acetonitrila, acetona, clorofórmio, éter etílico, hexano e tetrahidrofurano.

Análise Elementar (CHN):

Calculado para $\text{C}_8\text{H}_8\text{N}_4 \cdot 1,5\text{H}_2\text{O}$: %C 51,33; %H 5,92; %N 29,93

Experimental: % C 50,19; %H 6,53; %N 30,13

Infravermelho (Nujol/CsI, $\text{v}_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$): 3407 $\nu(\text{N-H})$; 3361 $\nu_{\text{as}}(\text{NH}_2)$ e 3274 $\nu_{\text{s}}(\text{NH}_2)$; 1682 $\nu_{\text{as}}(\text{C=N})$ e 1668 $\nu_{\text{s}}(\text{C=N})$; 841 $\gamma(\text{C-H})$ e 711 $\gamma(\text{C=C})$

RMN de ^{13}C (75 MHz) em Metanol, ppm: 174,5 (C5);159,8 (C3); 137,6 (C1'); 130,2 (C4'); 129,0 (C2'); 127,6 (C3').

RMN de ^1H (300 MHz) em Metanol, ppm: 7,35 (m, 3H; 3', 4'; Ph); 7,92 (m, 2H, 2', Ph); 4,93 (s, 3H, NH, NH₂).

2.2) RESULTADOS E DISCUSSÃO

A.1) Análise Elementar e Temperatura de Fusão

Temperaturas de fusão são utilizadas como critério de pureza. Compostos com menores faixas de fusão ($< 2^\circ\text{C}$) são considerados puros. Os ligantes triazólicos apresentaram uma estreita faixa de temperatura de fusão, sendo menores que 2°C como consequência da pureza desses compostos. Os dados obtidos para análise elementar e ponto de fusão dos compostos estão descritos na Tabela 1.

Tabela 1: Dados analíticos de temperatura de fusão e CHN dos compostos sintetizados

COMPOSTO	T.F. ($^\circ\text{C}$)	Análise Elementar (%)		
		C	H	N
AMT ^A	144,8– 146,1	38,10 (36,73)	6,41 (6,16)	56,71 (57,11)
AMI ^B	154,9 – 156,3	40,82 (41,37)	7,81 (8,10)	32,58 (32,16)
AFT ^C	179,8 – 181,5	50,19 (51,33)	6,53 (5,92)	30,13 (29,93)

A – 3-amino-5-metil-1*H*-1,2,4-triazol; B – 5-amino-3-metil-*N*-(1-metiletililideno)-1*H*-1,2,4-triazol; C – Ligante 3-amino-5-fenil-1*H*-1,2,4-triazol; CHN: Experimental, () Calculado.

B.2) Espectroscopia no Infravermelho

A espectroscopia no infravermelho é um método bastante utilizado na caracterização de compostos, já que os modos vibracionais das moléculas estão relacionados às suas características estruturais. As frequências vibracionais relevantes nos espectros de infravermelho de todos compostos sintetizados neste trabalho estão compreendidas em uma faixa de 4000 a 220 cm^{-1} .

B.2.1) Espectroscopia no Infravermelho dos Ligantes Triazólicos

As principais bandas no infravermelho dos precursores bem como dos ligantes triazólicos sintetizados estão descritas na Tabela 2. O espectro de infravermelho do ligante AFT, descrito pela primeira vez, bem como do seu precursor, o ácido benzoico, são mostrados na Figura 11.

Tabela 2: Principais bandas no infravermelho (cm^{-1}) obtidas para os ligantes triazolatos sintetizados comparados aos valores dos respectivos precursores. Nujol/Iodeto de Césio.

	$\nu(\text{NH})$	$\nu(\text{NH}_2)$	$\nu(\text{C}=\text{N})$	$\nu(\text{C}=\text{O})$	$\nu(\text{HCO}_3^-)$
Hbag^A	3350 F	3251 F 3136 F	1633 F	—	1355 F
Hac^B	—	—	—	1716F	—
AMT^C	3374 m	3300 m 3278 m	1702 m 1678m	—	—
AMI^D	3360 F	—	1692 F 1614 F 1579f	—	—
Hbenz^E	—	—	—	1593 m	—
AFT^G	3407 F	3361 m 3274 m	1682 F 1668 F	—	—

A – Bicarbonato de Aminoguanidina; B – Ácido Acético; C – 3-amino-5-metil-1*H*-1,2,4-triazol; D – 5-amino-3-metil-*N*-(1-metiletililideno)-1*H*-1,2,4-triazol; E – Ácido Benzoico; G – 3-amino-5-fenil-1*H*-1,2,4-triazol; F = Forte, m = média, f = fraca.

Os espectros de absorção no infravermelho de amins primárias e secundárias apresentam bandas na região de $3550 - 3250\text{cm}^{-1}$ relativas ao estiramento da ligação $\nu(\text{N}-\text{H})$. O bicarbonato de aminoguanidina apresentou absorções com valor de 3350cm^{-1} associadas a esta ligação sendo que para os ligantes triazólicos estes estiramentos foram deslocados apresentando valores de 3407 e 3374cm^{-1} para AFT e AMT respectivamente o que corrobora com os resultados obtidos em literatura. (BARBOSA, 2011; VIEIRA et. al, 2008; BOECHAT et al., 2011)

Já para valores de $\nu_{\text{as}}(\text{N}-\text{H})$ e $\nu_{\text{s}}(\text{N}-\text{H})$ do grupo NH_2 foram atribuídos os valores de 3361 e 3274cm^{-1} para o ligante AFT e de 3300 e 3276cm^{-1} para o ligante AMT sendo

que no espectro da aminoguanidina estes estiramentos ocorrem em 3251 e 3136 cm^{-1} . O composto 5-amino-1*H*-1,2,4-triazol acetato de etila descrito por Abdel-Megeed et al., (2009) apresentou estiramentos para os grupamentos NH e NH_2 similares aos apresentados pelos ligantes descritos.

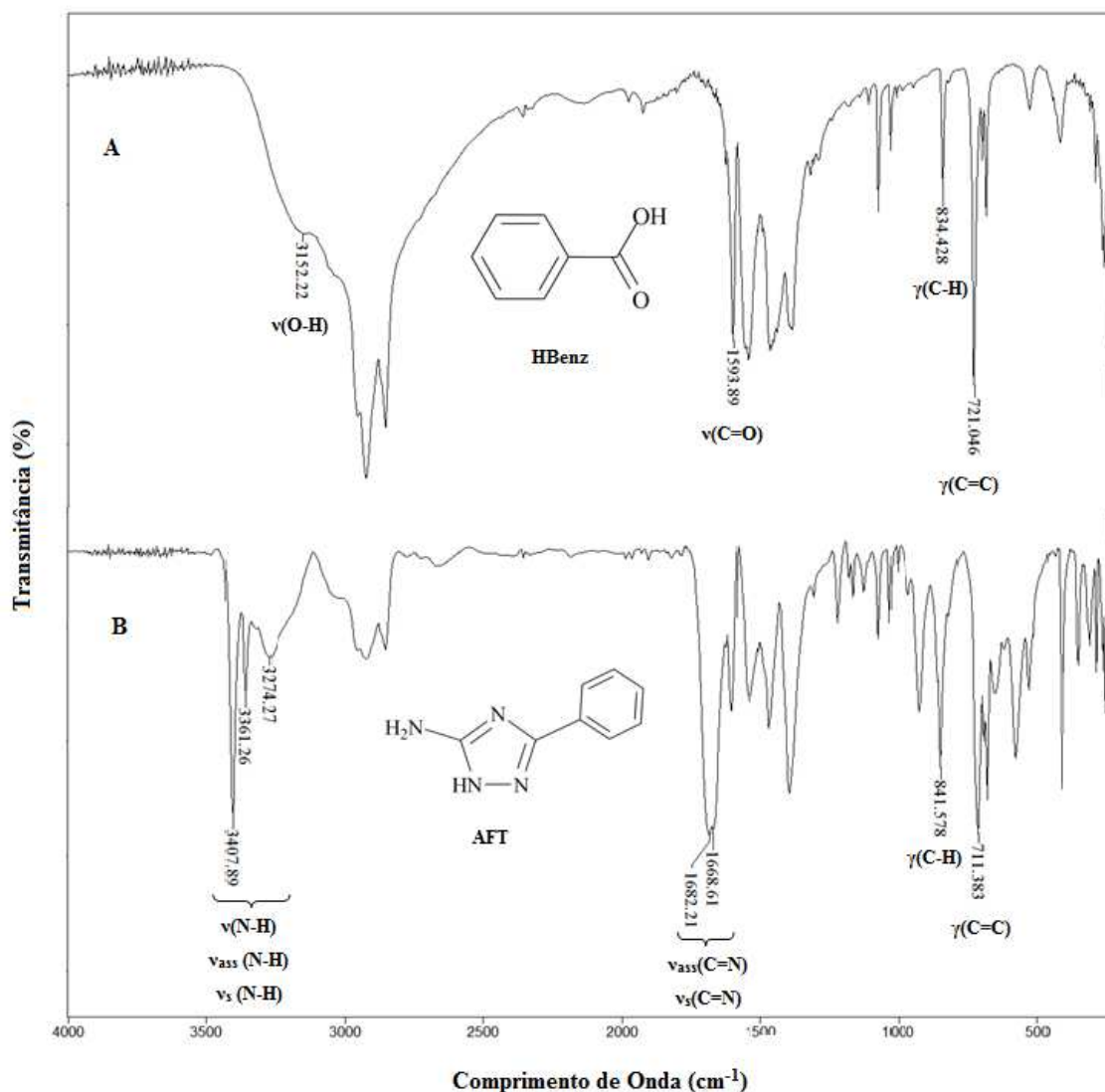


Figura 11: Comparação entre os espectros no infravermelho do ácido benzóico (A) e do composto AFT (B), em Nujol/ cm^{-1} .

Absorções nas regiões de 1725-1625 cm^{-1} para guanidinas são associadas a $\nu(\text{C}=\text{N})$ e a um desdobramento de sinal nesta região pode indicar vibrações referentes aos estiramentos $\nu_{\text{as}}(\text{C}=\text{N})$ e $\nu_{\text{s}}(\text{C}=\text{N})$. Absorções nos valores de 1678 e 1702 cm^{-1} bem como de 1682 e 1668 cm^{-1} foram atribuídos, respectivamente, aos estiramentos $\nu_{\text{as}}(\text{C}=\text{N})$ e $\nu_{\text{s}}(\text{C}=\text{N})$ presentes no anel triazólico dos ligantes AMT e AFT sendo que para o

bicarbonato de aminoguanidina, fortes absorções em 1633 cm^{-1} foram associadas a $\nu(\text{C}=\text{N})$ (SÓCRATES, 2001; ABDEL-MEGEED et al., 2009; BOECHAT et al., 2011).

Nos ácidos carboxílicos a absorção da carbonila $\nu(\text{C}=\text{O})$ ocorre em $1700\text{-}1680\text{ cm}^{-1}$ e, na região de $3300\text{ a }2500\text{ cm}^{-1}$, uma banda larga associada ao estiramento da ligação O-H decorrente de ligações de hidrogênio intermoleculares. Todos os precursores apresentaram bandas nas regiões referentes aos estiramentos citados. No ácido acético o estiramento $\nu(\text{C}=\text{O})$ corresponde a uma banda em 1716 cm^{-1} e para o $\nu(\text{O-H})$ uma banda centrada em 3248 cm^{-1} . Para o ácido benzoico, os estiramentos $\nu(\text{C}=\text{O})$ ocorreram em 1594 cm^{-1} e $\nu(\text{O-H})$ em 3152 cm^{-1} sendo que esta ficou parcialmente sobreposta por uma banda referente ao Nujol (BARBOSA, 2011).

O ácido benzóico apresenta ainda bandas atribuídas aos estiramentos e deformações das ligações $\gamma(\text{C-H})$ e $\gamma(\text{C}=\text{C})$ ($690\text{-}900\text{ cm}^{-1}$) referentes ao anel benzênico monossustituído que foram observadas para o ácido benzóico em 834 cm^{-1} para $\gamma(\text{C-H})$ e 721 cm^{-1} para $\gamma(\text{C}=\text{C})$ e para o ligante AFT em 841 e 711 cm^{-1} associados, respectivamente, às deformações angulares fora do plano $\gamma(\text{C-H})$ e $\gamma(\text{C}=\text{C})$ (BARBOSA, 2011).

Estiramentos $\nu(\text{O-H})$, $\nu_{\text{as}}(\text{N-H})$, $\nu_{\text{s}}(\text{NH})$, do grupo NH_2 , e $\nu(\text{N-H})$ na mesma região foram observados para o bicarbonato de aminoguanidina, o que dificulta atribuir uma frequência vibracional para o estiramento $\nu(\text{O-H})$. Entretanto, o íon bicarbonato apresenta absorções fortes na faixa de $1290\text{ a }1370\text{ cm}^{-1}$ o que corrobora com a banda em 1355 cm^{-1} atribuída ao estiramento $\nu(\text{HCO}_3^-)$ (BARBOSA, 2011; VIEIRA et. al., 2008).

Uma banda em 1361 cm^{-1} foi também observada no espectro do ligante AMT a qual corresponde ao estiramento $\delta_{\text{s}}(\text{CH}_3)$ como descrito por Boechat et al. (2011). Boechat caracterizou o estiramento $\delta_{\text{s}}(\text{CH}_3)$ em 1345 cm^{-1} ao sintetizar o composto 3-amino-5-metil-1*H*-1,2,4-triazol. As bandas referentes aos estiramentos $\delta_{\text{as}}(\text{CH}_3)$, $\nu_{\text{as}}(\text{CH}_3)$ e $\nu_{\text{s}}(\text{CH}_3)$ não foram possíveis de serem identificadas em razão de se apresentarem sobrepostas por bandas de Nujol (BARBOSA, 2011).

Espectros de absorção no infravermelho foram obtidos na ausência de Nujol, entre janelas de CsI, ou pastilhas de CsI no equipamento Varian 660-IR. No espectro obtido ficou claro que as bandas referentes aos estiramentos $\nu_{\text{as}}(\text{N-H})$, $\nu_{\text{s}}(\text{N-H})$, do grupo NH_2 , e $\nu(\text{N-H})$, $\nu(\text{CH}_3)$, $\gamma(\text{C-H})$ e $\gamma(\text{C}=\text{C})$ não apresentaram alterações. Entretanto, a simetria referente aos estiramentos $\nu_{\text{as}}(\text{C}=\text{N})$ e $\nu_{\text{s}}(\text{C}=\text{N})$ do anel triazólico, observados nos espectros obtido em Nujol entre janelas de CsI, não ficou evidente no espectro de infravermelho obtido no equipamento Varian 660-IR, que mostrou uma única banda referente à $\nu(\text{C}=\text{N})$.

Como mostra a Figura 12, o composto AMI apresentou uma banda larga em 3358 cm^{-1} referente ao estiramento $\nu(\text{N-H})$ presente no anel triazólico bem como o ligante AMT que apresentou deslocamento referente a este estiramento em 3374 cm^{-1} . A ausência das bandas referentes aos estiramentos $\nu_{\text{as}}(\text{N-H})$ e $\nu_{\text{s}}(\text{N-H})$ do grupo NH_2 no espectro do composto AMI é uma evidencia de reação entre o triazol AMT e a 2-propanona (BARBOSA, 2011).

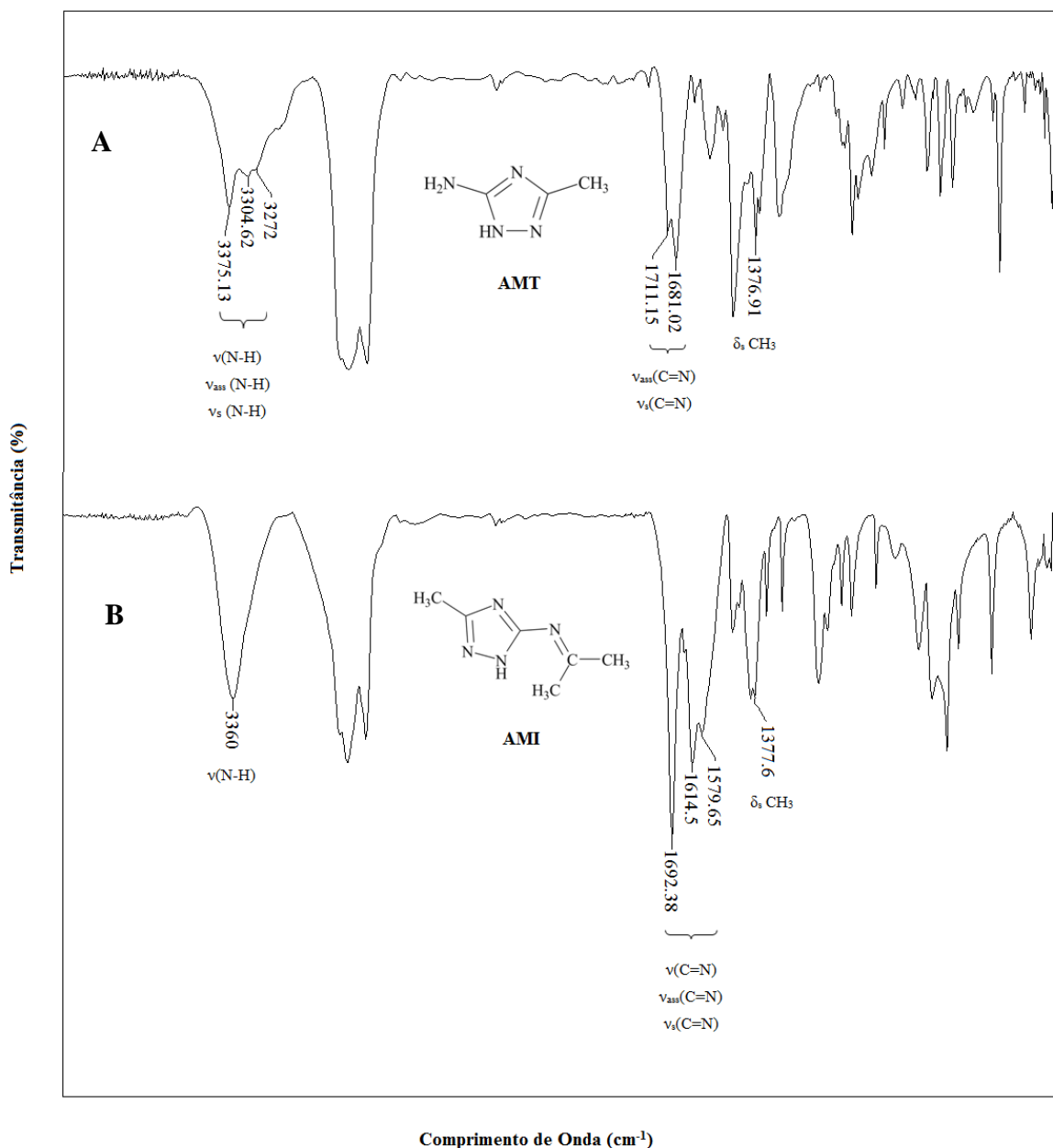


Figura 12: Comparação entre os espectros no infravermelho do composto AMT (A) e AMI (B) em Nujol/ cm^{-1}

O surgimento de uma banda forte em 1692 cm^{-1} associada ao estiramento $\nu(\text{C}=\text{N})$ no espectro do composto AMI e bandas referentes à $\nu_{\text{as}}(\text{C}=\text{N})$ em 1624 cm^{-1} e $\nu_{\text{s}}(\text{C}=\text{N})$ em 1579 cm^{-1} , que também estão presentes no composto AMT em 1702 cm^{-1} e 1678 cm^{-1} respectivamente, evidenciam a formação do composto AMI por espectroscopia no infravermelho (SÓCRATES, 2001; ABDEL-MEGEED et. al, 2009).

Os espectros no infravermelho de ambos os compostos apresentam, ainda, bandas referentes ao estiramento $\delta_{\text{s}}(\text{CH}_3)$ em 1361 cm^{-1} para AMT e 1393 cm^{-1} para AMI. Os demais estiramentos referentes ao grupo CH_3 ficaram sobrepostos por bandas de Nujol. As bandas identificadas para o AMI corroboram com o trabalho descrito por Alvarenga et. al (2009) bem como por Boechat et al. (2011) quanto ao processo de síntese e caracterização de compostos similares.

C) Ressonância Magnética Nuclear de ^1H e ^{13}C dos Ligantes Triazólicos

Nos espectros de RMN de ^1H e ^{13}C os sinais foram atribuídos de acordo com os deslocamentos característicos de cada átomo de carbono e hidrogênio ou grupos de hidrogênio e, especificamente para os espectros de ^1H , os sinais foram correlacionados com suas integrações. A Figura 13 apresenta a numeração utilizada para a atribuição de sinais nos espectros de RMN de ^1H e ^{13}C .

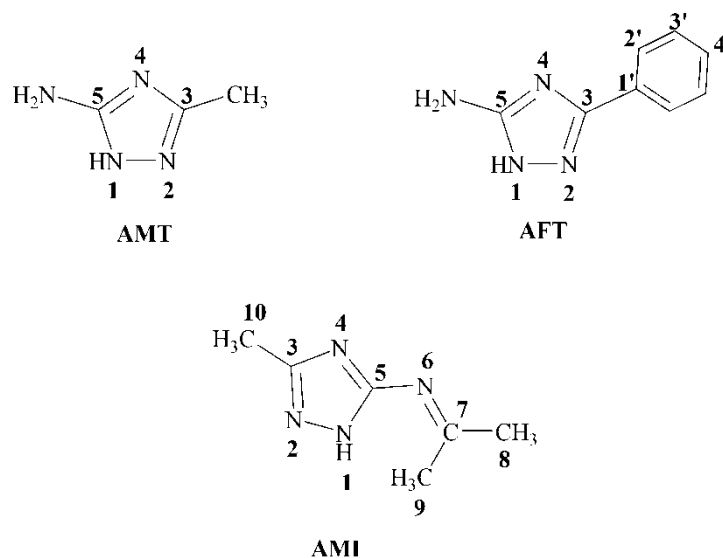


Figura 13: Representação das moléculas dos triazóis com sistema de numeração utilizado para a atribuição de sinais nos espectros de RMN de ^1H e ^{13}C

Os valores dos deslocamentos químicos de RMN de ^1H e ^{13}C e suas atribuições para os triazóis sintetizados neste trabalho são apresentados na Tabela 3. Os espectros de RMN de ^1H e ^{13}C do ligante AFT, descrito pela primeira vez, são mostrados nas Figuras 14 e 15 respectivamente.

A presença de um simpleto intenso em 1,90 ppm é associada aos hidrogênios do grupamento CH_3 contido na estrutura do ligante AMT. Já os hidrogênios do anel benzênico presente no ligante AFT apresentaram absorções na faixa de 7,32 - 7,95 ppm. Os hidrogênios H2' foram associados ao multipeto centrado em 7,92 ppm ($J = 8.0\text{Hz}$) e já os hidrogênios H3' e H4' ao multipeto centrado em 7,35 ppm (7.0 Hz) (GUMRUKÇUOGLU et al., 2007; BOECHAT et al., 2011).

Tabela 3: Deslocamentos químicos (ppm) obtidos dos espectros de RMN de ^1H e ^{13}C dos ligantes triazólicos.

COMPOSTOS	Deslocamentos Químicos	
	^1H	^{13}C
AMT ^A	5,07 (s, 3H, NH_2 , NH) 1,90 (s, H6, 3H, CH_3)	179,4 (C5, $\text{NHC}=\text{N}$) 159,8(C3, $\text{NC}=\text{N}$) 23,1 (CH_3)
AMI ^B	7,74 (s, 1H, NH) 1,91 (s, H8, 3H, CH_3) 1,88 (s, H9, 3H, CH_3) 1,69 (s, H10, 3H, CH_3)	176,5 (C5, $\text{N}=\text{C}$) 157,4 (C3, $\text{NHC}=\text{N}$) 154,2 (C7, $\text{NC}=\text{N}$) 25,5 (C8, CH_3) 24,9 (C9, CH_3) 18,5 (C10, CH_3)
AFT ^C	4,93 (s, 3H, NH_2 , NH) 7,35 (m, 3H, Ph) 7,92(m, 2H, Ph)	174,5 (C5, $\text{NHC}=\text{N}$) 159,8 (C3, $\text{NC}=\text{N}$) 137,6 (C1', Ph) 130,2 (C4', Ph) 129,0 (C2', Ph) 127,6 (C3', Ph)

A – 3-amino-5-metil-1*H*-1,2,4-triazol; B – 5-amino-3-metil-*N*-(1-metiletililideno)-1*H*-1,2,4-triazol; C – Ligante 3-amino-5-fenil-1*H*-1,2,4-triazol

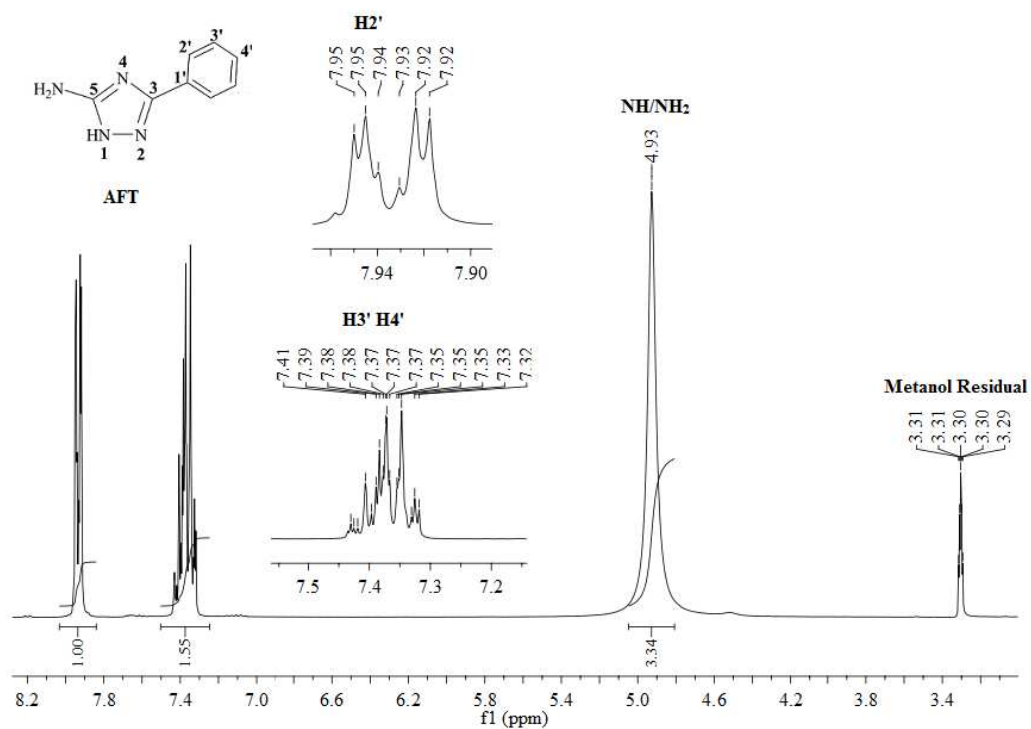


Figura 14: Espectro de RMN de ^1H do ligante AFT em Metanol (300 MHz)

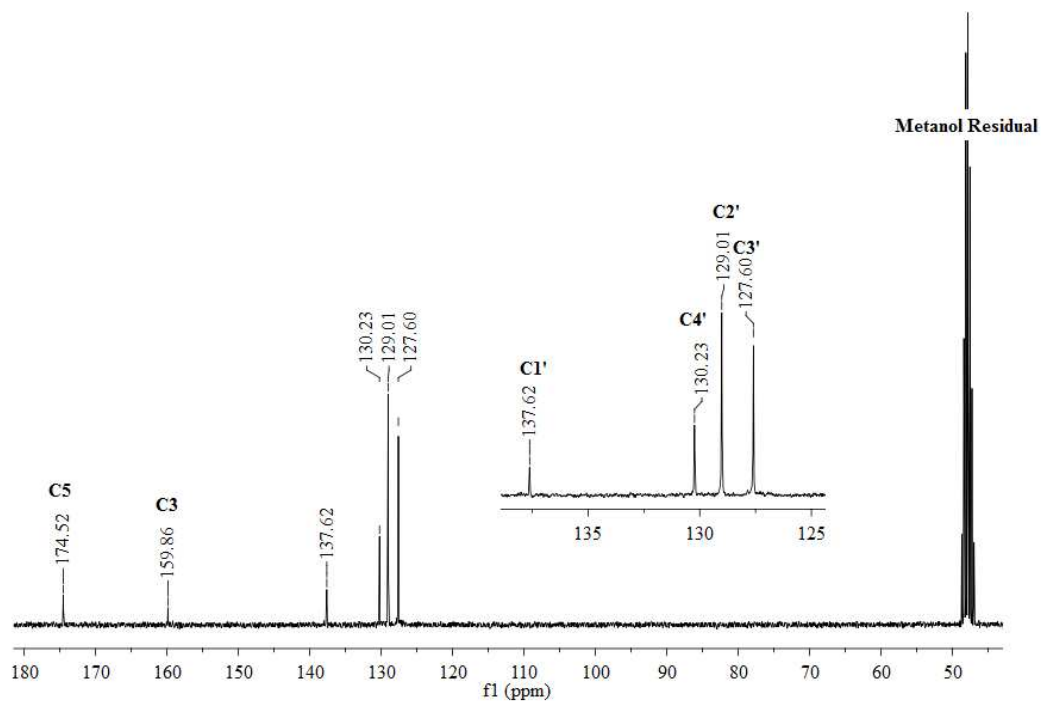


Figura 15: Espectro de RMN de ^{13}C do ligante AFT em Metanol (75 MHz)

Os espectros de ^1H dos ligantes apresentaram um simpleto largo para o ligante AMT em 5,07 ppm e para AFT em 4,93 ppm que foram associados aos hidrogênios dos grupos NH e NH_2 presentes nos ligantes. Os prótons de NH das aminas aromáticas absorvem na faixa de 5,0 – 3,0 ppm e em compostos que apresentam estruturas tautoméricas as absorções devidas as NH^+ , NH_2^+ , NH_3^+ aparecem de forma larga no RMN de ^1H o que ocorre no caso destes ligantes (Figura 16) (SILVERSTEIN, 1994).

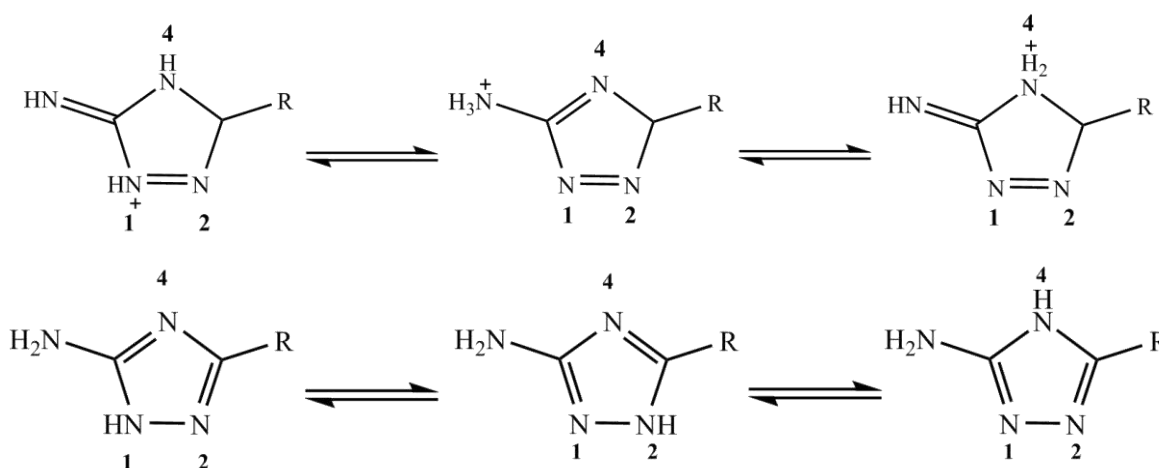


Figura 16: Tautomerismo apresentado pelos ligantes triazólicos

O espectro de RMN de ^1H do composto AMI apresentou três singletos intensos em 1,91; 1,88 e 1,69 ppm relativos aos hidrogênios H8, H9 e H10 dos grupos CH_3 presentes no composto. Já uma banda larga centrada em 7,74 ppm foi associada ao hidrogênio H1 presente no grupo NH do anel triazólico (ALVARENGA et al.; 2009).

A análise do espectro de RMN de ^{13}C para o composto AMI apresentou dois sinais em 176,5 e 157,4 ppm referentes, respectivamente, aos carbonos C5 e C3 do anel triazólico. A presença de um sinal observado em 154,2 ppm foi associado ao carbono C7 do grupo $\text{C}=\text{N}$ presente no radical ligado ao C5 do anel triazólico. Três sinais em uma região de campo alto no espectro de RMN de ^{13}C foram associados aos carbonos pertencentes aos grupos CH_3 sendo o sinal de 25,5 ppm associado ao C8; 24,9 ppm ao C9 e 18,5 ppm ao C10. Todos os valores obtidos para os espectros do triazol AMI corroboram com os trabalhos de Alvarenga (2009), Boechat (2011) onde compostos similares ao descrito foram sintetizados.

No espectro de ^{13}C dos ligantes AMT e AFT foi observado um pico em 159,8 ppm referente ao carbono (C3) do grupo $\text{NC}=\text{N}$ presente no anel triazólico onde, como substituinte, tem-se para o ligante AMT um grupamento CH_3 e para o ligante AFT um

anel benzênico. Já para o carbono do anel triazólicos referente ao grupo $\text{NHC}=\text{N}(\text{C}5)$ observou-se picos em 179,4 ppm para o ligantes AMT e 174,5 para o ligante AFT tendo como substituinte o grupo NH_2 (BOECHAT et. al, 2011; KUPLICH, 2007).

O ligante AMT apresentou em seu espectro um pico em 23,1 ppm associado ao carbono do grupo CH_3 ligado ao carbono (C3). Já o ligante AFT apresentou quatro sinais (Tabela 3) entre 127,6 e 137,6 referentes aos carbonos do anel benzênico (SILVERSTEIN, 1994).

2.3) CONCLUSÃO

No decorrer do capítulo foram descritos os procedimentos de síntese e caracterização de ligantes triazólicos provenientes da reação entre bicarbonato de aminoguanidina com dois ácidos carboxílicos distintos: ácido acético e ácido benzóico sendo possível a obtenção dos respectivos ligantes AMT e AFT. As técnicas de caracterização dos produtos das reações envolvidas neste capítulo comprovaram a síntese dos compostos pretendidos dos quais dois são inéditos; o composto AFT (3-amino-5-fenil-*1H*-1,2,4-triazol) e um novo composto triazólico com substituinte ilideno AMI (5-amino-3-metil-*n*-(1-metiletililideno)-*1H*-1,2,4-triazol).

2.4) REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABDEL-MEGEED, A. M.; ABDEL-RAHMAN, H. M.; ALKARAMANY, G. S. EL-GENDY, M. Design, synthesis and molecular modeling study of acylated 1,2,4-triazole-3-acetates with potential anti-inflammatory activity. **European journal of medicinal chemistry**, v. 44, p. 117–23, 2009.

ALVARENGA, E. S.; BARBOSA, L. C. A.; SALIBA, W. A.; ARANTES, F. F. P.; DEMUNER, A. J. Síntese e Avaliação da Atividade Fitotóxica de Derivados da a-santonina. **Química Nova**, v. 32, p. 401–406, 2009.

BARBOSA, L. C. A. **Espectroscopia no Infravermelho na caracterização de compostos orgânicos**. Editora UFV, 2011.

BOECHAT, N.; PINHEIRO, L. C. S.; SANTOS-FILHO, O.; SILVA, I. C. Design and synthesis of new N-(5-trifluoromethyl)-1H-1,2,4-triazol-3-yl benzenesulfonamides as possible antimalarial prototypes. **Molecules**, v. 16, p. 8083–8097, 2011.

KUPLICH, M. D., GRASEL, F. S.; CAMPO, L. F.; RODEMBUSCH, F. S.; STEFANI, V. Synthesis, characterization and photophysical properties of esipt reactive triazine derivatives. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 23, p. 25–31, 2012.

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

SOCRATES, G. **Infrared and Raman Characteristic Group Frequencies: Tables and Charts**. 3 ed. Wiley, 2004.

VIEIRA, F. T.; MAIA, J. R. da S. ; ARDISSON, J. D.; LIMA, G.M . Carbonate and Semicarbazide Tin(IV) Derivatives of Aminoguanidine Bicarbonate. **Main Group Metal Chemistry** , v. 31, p. 1-11, 2008.

Capítulo 3

Síntese e Caracterização dos Complexos Organoestânicos Derivados de Triazóis

3) INTRODUÇÃO

Este capítulo relata a síntese de complexos de Sn(IV) derivados de triazóis e a caracterização dos mesmos mediante ponto de fusão, análise elementar de CHN, espectroscopia eletrônica, espectroscopias no infravermelho e de ressonância magnética nuclear de ^1H e ^{13}C .

3.1) PARTE EXPERIMENTAL

A) Síntese dos Compostos Triazólicos

Os ligantes triazólicos foram sintetizados de acordo com a metodologia descrita na seção A (Capítulo 1).

B) Síntese dos Complexos Organoestânicos Derivados de Triazóis

A síntese para a obtenção desses compostos foi similar, utilizando proporção equimolar ou razão molar de 1:1 (M:L) entre os precursores metálicos clorotrimetilestanho(IV), clorotrifenilestanho(IV) e diclorodimetilestanho (IV) com os ligantes triazólicos. Todos os precursores metálicos foram obtidos da companhia de produtos químicos Sigma-Aldrich.

B.1) Síntese do Complexo $[(CH_3)_2Sn(AMT)]Cl_2(1)$

A um balão de fundo redondo de 100 mL foi adicionado 0,439g (1,99 mmol) de $(CH_3)_2SnCl_2$ e 0,199g (2,02 mmol) do ligante AMT ambos dissolvidos em 10mL de metanol cada. A solução foi mantida sob-refluxo ($65^\circ C$) e agitação por 3h. A solução foi rotaevaporada tendo seu volume diminuído pela metade e levada ao refrigerador por 12h onde se verificou a formação de um precipitado. O produto foi filtrado em funil de vidro de placa sinterizada G4, lavado com porções de éter etílico e seco, sob pressão reduzida, em dessecador durante 5 dias. O esquema abaixo descreve a rota sintética para este complexo de estanho (figura 17).

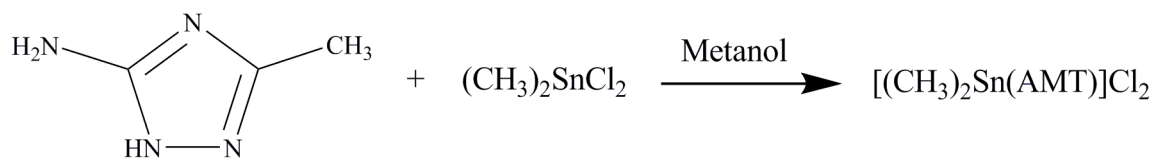


Figura 17: Esquema de síntese do Complexo $[(CH_3)_2Sn(AMT)]Cl_2$

Rendimento: 79,34%

FM: $[(CH_3)_2Sn(AMT)]Cl_2$

MM: 317,79 g/mol

Aspecto: Sólido branco

T.F.: 123,2– 124,5 °C

Solubilidade: Solúvel em acetona, acetonitrila, água, dimetilsulfóxido, metanol. Insolúvel em clorofórmio, etanol, éter, hexano. Parcialmente solúvel em tetrahydrofurano.

Análise Elementar (CHN):

Calculado para $C_5H_{12}N_4Cl_2$: %C 18,90; %H 3,81; %N 17,63

Experimental: % C 18,21; %H 3,72; %N 17,52

Infravermelho (Nujol/CsI, ν_{max}/cm^{-1}): 3389 $\nu(N-H)$; 3262 $\nu_{as}(NH_2)$ e 3113 $\nu_s(NH_2)$; 1689 $\nu(C=N)$; 519 $\nu_{as}(Sn-N)$ e 472 $\nu_s(Sn-N)$; 559 $\nu_{as}(Sn-C)$ e 594 $\nu_s(Sn-C)$.

RMN de ^{13}C (75 MHz) em DMSO, ppm: 159,0 (C5); 155,0 (C2); 23,2 $\{^1J(^{13}C-^{119}Sn) = 990,0\}$ (C7); 13,5 (C6).

RMN de 1H (300 MHz) em DMSO, ppm: 1,01 $\{^2J(^1H-^{119}Sn) = 111,4\}$ (s, H7, 6H, CH_3); 2,04 (s, H6, 3H, CH_3).

B.2) Síntese do Complexo $[(CH_3)_3Sn(AMT)Cl].0,5 HOCH_3(2)$

Este composto foi sintetizado de forma similar ao descrito no item B.1 utilizando 0,399g (2,00 mmol) de $(CH_3)_3SnCl$ 0,199g (2,03mmol) do ligante AMT. O esquema abaixo descreve a rota sintética para este complexo de estanho (figura 18).

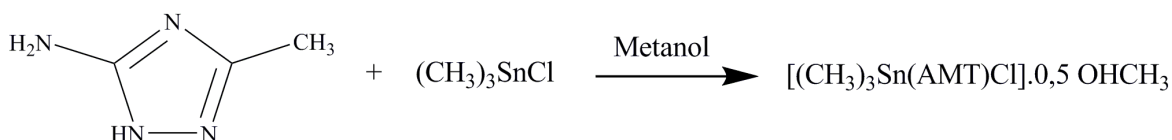


Figura 18:Esquema de síntese do Complexo $[(CH_3)_3Sn(AMT)Cl].0,5 HOCH_3(2)$

Rendimento: 38,3%

FM: $[(CH_3)_3Sn(AMT)Cl].0,5 HOCH_3$

MM: 295,67

Aspecto: Sólido bege

T.F.: 203,2 – 204,5°C

Solubilidade: Solúvel em acetona, água, dimetilsulfóxido, etanol. Insolúvel em clorofórmio, éter, hexano e metanol. Parcialmente solúvel em acetonitrila e tetrahydrofurano.

Análise Elementar (CHN):

Calculado para $C_{6,5}H_{17}N_4SnClO_{0,5}$: %C 26,40; %H 5,80; %N 18,95 Experimental: % C 26,47; %H 4,82; %N 18,37

Infravermelho (Nujol/CsI, ν_{max}/cm^{-1}): 3416 $\nu(N-H)$; 3306 $\nu_{as}(NH_2)$ e 3229 $\nu_s(NH_2)$; 1681 $\nu(C=N)$; 472 $\nu_{as}(Sn-N)$ e 422 $\nu_s(Sn-N)$; 319 $\nu(Sn-Cl)$; 551 $\nu(Sn-C)$.

RMN de ^{13}C (75 MHz) em Metanol, ppm: 157,5 (C5); 154,3 (C2); 20,2 (C6'); 11,7 (C6); -1,52 $\{^1J(^{13}C-^{119}Sn) = 488.1 \text{ Hz}\}$ (C7).

RMN de 1H (300 MHz) em Metanol, ppm: 2,21 (s, H6', 3H, CH_3); 1,95 (s, H6, 3H, CH_3); 0,56 $\{^2J(^1H-^{119}Sn) = 66.4 \text{ Hz}\}$ (s, H7, 9H, CH_3).

B.3) Síntese do Complexo $[(C_6H_5)_3Sn(AMT)]Cl.OHCH_3(3)$

Este composto foi sintetizado de forma similar ao descrito no ítem B.1 0,432g (1,12 mmol) de $(C_6H_5)_3SnCl$ 0,112g (1,14mmol) do ligante AMT. O esquema abaixo descreve a rota sintética para este complexo de estanho (figura 19).

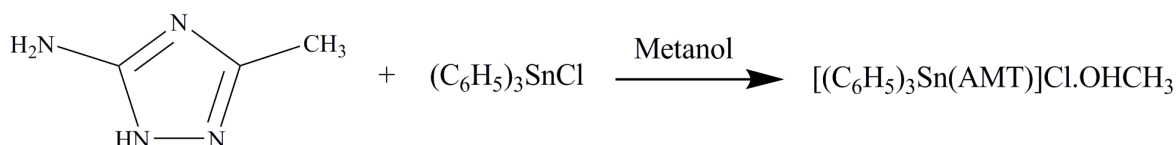


Figura 19: Esquema de síntese do Complexo $[(C_6H_5)_3Sn(AMT)]Cl.OHCH_3$

Rendimento: 84,2%

FM: $[(C_6H_5)_3Sn(AMT)Cl].OHCH_3$

MM: 515,62

Aspecto: Sólido branco

T.F.: 195,2 – 196,7 °C

Solubilidade: Solúvel em, dimetilsulfóxido, etanol, metanol, tetrahydrofurano. Insolúvel em acetona, acetonitrila, água, clorofórmio, éter, hexano.

Análise Elementar (CHN):

Calculado para $C_{22}H_{25}N_4SnClO$: %C 51,25; %H 4,89; %N 10,87

Experimental: % C 50,59; %H 3,95; %N 8,02

Infravermelho (Nujol/CsI, $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3416 $\nu(\text{N-H})$; 3305 $\nu_{\text{as}}(\text{NH}_2)$ e 3229 $\nu_{\text{s}}(\text{NH}_2)$; 1683 $\nu(\text{C=N})$; 473 $\nu_{\text{as}}(\text{Sn-N})$ e 449 $\nu_{\text{s}}(\text{Sn-N})$; 272 $\nu(\text{Sn-C})$.

RMN de ^{13}C (75 MHz) em Metanol, ppm: 154,5 (C5); 151,2 (C2); 10,3 (C6); 141,46 (C α); 135,8 { $^2\text{J}(^{13}\text{C}-^{119}\text{Sn}) = 47,3 \text{ Hz}$ } (C β); { $^3\text{J}(^{13}\text{C}-^{119}\text{Sn}) = 68,3 \text{ Hz}$ } 128,2(C δ); { $^4\text{J}(^{13}\text{C}-^{119}\text{Sn}) = 14,2 \text{ Hz}$ } 129,0 (C γ).

RMN de ^1H (300 MHz) em Metanol, ppm: 2,25 (s, H6, 3H, CH_3); 7,96-7,72 (m, 6H, Ph) 7,51-7,41 (m, 9H, Ph).

B.4) Síntese do Complexo $[(\text{CH}_3)_2\text{Sn}(\text{AFT})\text{Cl}_2] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (4)

Este composto foi sintetizado de forma similar ao descrito no ítem B.1 0,329g (1,50 mmol) de $(\text{CH}_3)_2\text{SnCl}_2$ e 0,203g (1,53mmol) do ligante AFT. O esquema abaixo descreve a rota sintética para este complexo de estanho (figura 20).

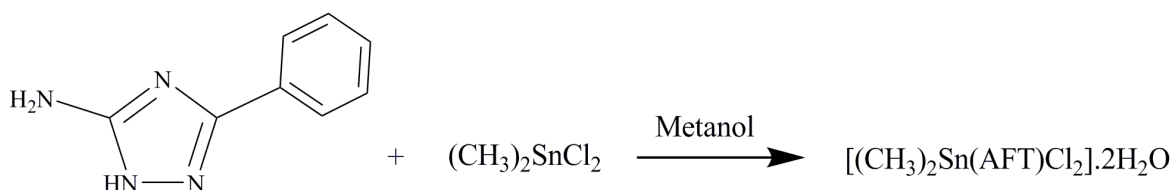


Figura 20:Esquema de síntese do Complexo $[(\text{CH}_3)_2\text{Sn}(\text{AFT}) \text{Cl}_2] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$

Rendimento: 93%

FM: $[(\text{CH}_3)_2\text{Sn}(\text{AFT}) \text{Cl}_2] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$

MM: 415,89 g/mol

Aspecto: Sólido branco

T.F.: 153,9 – 155,3 °C

Solubilidade: Solúvel em, dimetilsulfóxido e metanol. Insolúvel em acetona, acetonitrila, água, clorofórmio, etanol, éter, hexano e tetrahydrofurano.

Análise Elementar (CHN):

Calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{SnCl}_2\text{O}$: %C 28,88; %H 4,36; %N 13,47

Experimental: % C 27,88; %H 4,07; %N 13,50

Infravermelho (Nujol/CsI, $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$): 3398 $\nu(\text{N-H})$; 3273 $\nu_{\text{as}}(\text{NH}_2)$ e 3168 $\nu_{\text{s}}(\text{NH}_2)$; 1686 $\nu(\text{C=N})$; 492 $\nu_{\text{as}}(\text{Sn-N})$ e 453 $\nu_{\text{s}}(\text{Sn-N})$; 328 $\nu(\text{Sn-Cl})$; 549 $\nu_{\text{as}}(\text{Sn-C})$ e 518 $\nu_{\text{s}}(\text{Sn-C})$.

RMN de ^{13}C (75 MHz) em Metanol, ppm: 172,2 (C5); 159,4 (C3); 132,3 (C1'); 131,3 (C4'); 129,4 (C2'); 127,9 (C3'); 10,1 $\{^1J(^{13}\text{C}-^{119}\text{Sn}) = 751 \text{ Hz}\}$ (C7).

RMN de ^1H (300 MHz) em Metanol, ppm: 8,02-7,99 (m, 2H, Ph); 7,59-7,42 (m, 3H, Ph); 1,08 $\{^2J(^1\text{H}-^{119}\text{Sn}) = 91,0 \text{ Hz}\}$ (s, H6, 6H, CH_3)

B.5) Síntese do Complexo $[(\text{CH}_3)_3\text{Sn}(\text{AFT})]\text{Cl}$ (5)

Este composto foi sintetizado de forma similar ao descrito no item B.1 0,300g (1,50 mmol) de $(\text{CH}_3)_3\text{SnCl}$ 0,204g (1,53mmol) do ligante AFT. O esquema abaixo descreve a rota sintética para este complexo de estanho (figura 21).

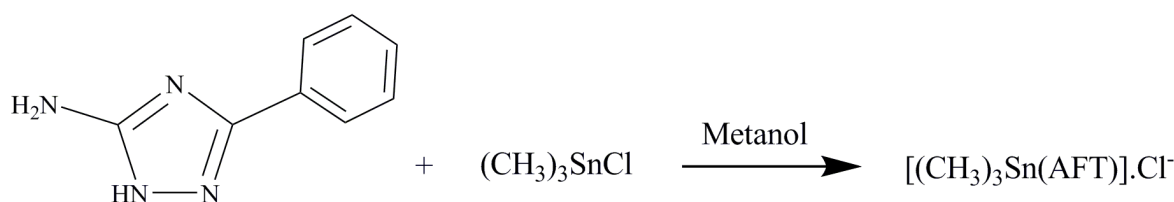


Figura 21: Esquema de síntese do Complexo $[(\text{CH}_3)_3\text{Sn}(\text{AFT})]\text{Cl}$

Rendimento: 50%

FM: $[(\text{CH}_3)_3\text{Sn}(\text{AFT})]\text{Cl}$

MM: 359,44 g/mol

Aspecto: Sólido bege

T.F.: 130,2 – 131,7 °C

Solubilidade: Solúvel em dimetilsulfóxido, etanol, metanol. Insolúvel em acetona, acetonitrila, água, clorofórmio, éter, hexano e tetrahydrofurano.

Análise Elementar (CHN):

Calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{N}_4\text{SnCl}$: %C 36,76; %H 4,77; %N 15,59

Experimental: % C 36,07; %H 5,29; %N 14,73

Infravermelho (Nujol/CsI, $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$): 3395 $\nu(\text{N-H})$; 3274 $\nu_{\text{as}}(\text{NH}_2)$ e 3168 $\nu_{\text{s}}(\text{NH}_2)$; 1687 $\nu(\text{C=N})$; 448 $\nu_{\text{as}}(\text{Sn-N})$ e 415 $\nu_{\text{s}}(\text{Sn-N})$; 553 $\nu(\text{Sn-C})$.

RMN de ^{13}C (75 MHz) em Metanol, ppm: 172,1 (C5); 159,4 (C3); 134,2 (C1', Ph); 131,1 (C4', Ph); 129,1 (C2', Ph); 127,5 (C3', Ph); -2,6 $\{^1J(^{13}\text{C}-^{119}\text{Sn}) = 497,0 \text{ Hz}\}$ (C7, CH_3).

RMN de ^1H (300 MHz) em Metanol, ppm: 7,95-7,92 (m, 2H, Ph); 7,49-7,35 (m, 3H, Ph); 0,56 $\{^2J(^1\text{H}-^{119}\text{Sn}) = 63,9 \text{ Hz}\}$ (s, H7, 9H, CH_3).

B.6) Síntese do Complexo $[(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{Sn}(\text{AFT})]\text{Cl}\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (6)

Este composto foi sintetizado de forma similar ao descrito no item B1 0,385g (0,99 mmol) de $(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{SnCl}$ 0,136g (1,02mmol) do ligante AFT. O esquema abaixo descreve a rota sintética para este complexo de estanho (figura 22).

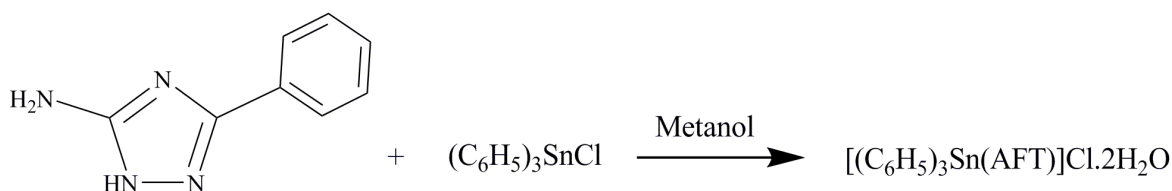


Figura 22: Esquema de síntese do Complexo $[(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{Sn}(\text{AFT})]\text{Cl}\cdot 2\text{H}_2\text{O}$

Rendimento: 82,8%

FM: $[(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{Sn}(\text{AFT})\text{Cl}]\cdot 2\text{H}_2\text{O}$

MM: 581,68 g/mol

Aspecto: Sólido branco

T.F.: 230,7 – 231,2 °C

Solubilidade: Solúvel em dimetilsulfóxido, etanol. Insolúvel em acetona, acetonitrila, água, clorofórmio, éter, hexano, metanol e tetrahidrofurano.

Análise Elementar (CHN):

Calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{N}_4\text{SnClO}_2$: %C 53,69; %H 4,68; %N 9,63

Experimental: % C 53,39; %H 4,40; %N 8,69

Infravermelho (Nujol/CsI, $\text{v}_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$): 3393 $\nu(\text{N-H})$; 3273 $\nu_{\text{as}}(\text{NH}_2)$ e 3164 $\nu_{\text{s}}(\text{NH}_2)$; 1687 $\nu(\text{C=N})$; 450 $\nu_{\text{as}}(\text{Sn-N})$ e 440 $\nu_{\text{s}}(\text{Sn-N})$; 277 $\nu(\text{Sn-C})$.

RMN de ^{13}C (75 MHz) em DMSO, ppm: 169,7 (C5); 159,4 (C3); 145,6 (C δ); 136,7 $\{^2J(^{13}\text{C}-^{119}\text{Sn}) = 47,5 \text{ Hz}\}$ (C β); 131,0 (C δ); 129,5 (C γ); 128,8 (C1', Ph); 128,3 (C2', Ph); 128,2 (C3', Ph); 127,8 (C4', Ph).

RMN de ^1H (300 MHz) em DMSO, ppm: 7,94-7,83 (m, 8H, Ph); 7,35-7,37 (m, 12H, Ph).

3.2) RESULTADOS E DISCUSSÃO

A) Análise Elementar e Temperatura de Fusão

Os dados obtidos para análise elementar e ponto de fusão dos compostos estão descritos na Tabela 4.

Tabela 4: Dados analíticos de temperatura de fusão e CHN dos compostos sintetizados

	T.F. (°C)	Análise Elementar (%)		
		C	H	N
$[(\text{CH}_3)_2\text{Sn}(\text{AMT})]\text{Cl}_2$ (1)	123,2 – 124,5	18,21 (18,90)	3,72 (3,81)	17,52 (17,63)
$[(\text{CH}_3)_3\text{Sn}(\text{AMT})\text{Cl}]\cdot 0,5\text{HOCH}_3$ (2)	203,2 – 204,5	26,47 (26,40)	4,82 (5,80)	18,37 (18,95)
$[(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{Sn}(\text{AMT})]\text{Cl}\cdot\text{OHCH}_3$ (3)	195,2 – 196,	50,59 (51,25)	3,95 (4,89)	8,02 (10,87)
$[(\text{CH}_3)_2\text{Sn}(\text{AFT})\text{Cl}_2]\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (4)	153,9 – 155,3	27,88 (28,88)	4,07 (4,36)	13,50 (13,47)
$[(\text{CH}_3)_3\text{Sn}(\text{AFT})]\text{Cl}$ (5)	130,2 – 131,7	36,07 (36,76)	5,29 (4,77)	14,73 (15,59)
$[(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{Sn}(\text{AFT})]\text{Cl}\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (6)	230,7 – 231,2	53,59 (53,69)	4,40 (4,68)	8,69 (9,63)

CHN: Experimental, () Calculado

B) Espectroscopia no Infravermelho

A Tabela 5 apresenta as bandas vibracionais das principais ligações para os compostos organoestânicos. Os espectros no infravermelho dos complexos foram comparados aos seus respectivos ligantes. Em todos os compostos, bandas em torno de 3400 cm^{-1} foram atribuídas aos estiramentos do grupo NH presentes nos ligantes

triazólicos. Já bandas entre 3262-3321 cm^{-1} e 3229-3113 cm^{-1} foram associados, respectivamente as vibrações $\nu_{\text{as}}(\text{N-H})$ e $\nu_{\text{s}}(\text{N-H})$ referentes ao grupamento NH_2 .

Tabela 5: Bandas no infravermelho (cm^{-1}) obtidas para os complexos organoestânicos.

COMPOSTO	$\nu(\text{NH})$	$\nu(\text{NH}_2)$	$\nu(\text{C}=\text{N})$	$\nu(\text{Sn-N})$	$\nu(\text{Sn-Cl})$	$\nu(\text{Sn-C})$
AMT^A	3374 m	3300 m 3278 m	1702 m 1678m	-	-	-
(1)	3389 f	3262 f 3113 f	1689 F	472 f 519 m	-	559 m 594 m
(2)	3416 m	3306 m 3229 m	1681 F	472 m 422 f	319 m	551 m
(3)	3416 f	3305 f 3229 f	1683 F	473 f 449 m		272 m
AFT^B	3407 F	3361 m 3274 m	1682 F 1668 F	-	-	-
(4)	3398 m	3273 f 3168 f	1686 F	492 m 453 m	328 m	549 F 518 m
(5)	3395 F	3274 m 3168 f	1687 F	448 m 415 m	-	553 F
(6)	3393 m	3273 m 3164 m	1687 F	450 m 440 m	-	277 m

F = Forte, m = média, f = fraca. Nujol/Iodeto de Césio.

Os estiramentos relacionados às bandas do grupamento NH bem como os estiramentos referentes ao grupamento NH_2 em todos os compostos organoestânicos apresentaram deslocamentos para regiões de maior comprimento de onda o que sugere que em ambos os casos o metal se encontra coordenado ao nitrogênio do grupo NH_2 dos ligantes triazólicos e ao nitrogênio do grupo NH do anel triazólico.

Os compostos também apresentaram novas bandas referentes às vibrações $\nu_{\text{as}}(\text{Sn-N})$ em 527-490 cm^{-1} e $\nu_{\text{s}}(\text{Sn-N})$ em 494-448 cm^{-1} , que confirmam a coordenação ao centro metálico via os átomos de nitrogênio (NATH et al., 2006; MA et al., 2008) Como exemplo, a Figura 23 mostra os espectros do complexo (3) e seu respectivo ligante (AMT) para comparação, evidenciando a coordenação do ligante ao centro metálico através dos deslocamentos das bandas NH/ NH_2 e, como consequência disto, a formação da ligação Sn-N.

Os estiramentos da ligação $\nu(\text{C}=\text{N})$ dos compostos organoestânicos apresentaram-se como bandas únicas na região de 1680 cm^{-1} indicando uma coalescência entre as bandas referentes às vibrações simétricas e assimétricas do grupo $\text{C}=\text{N}$ presentes nos ligantes bem com deslocamentos para maiores números de onda.

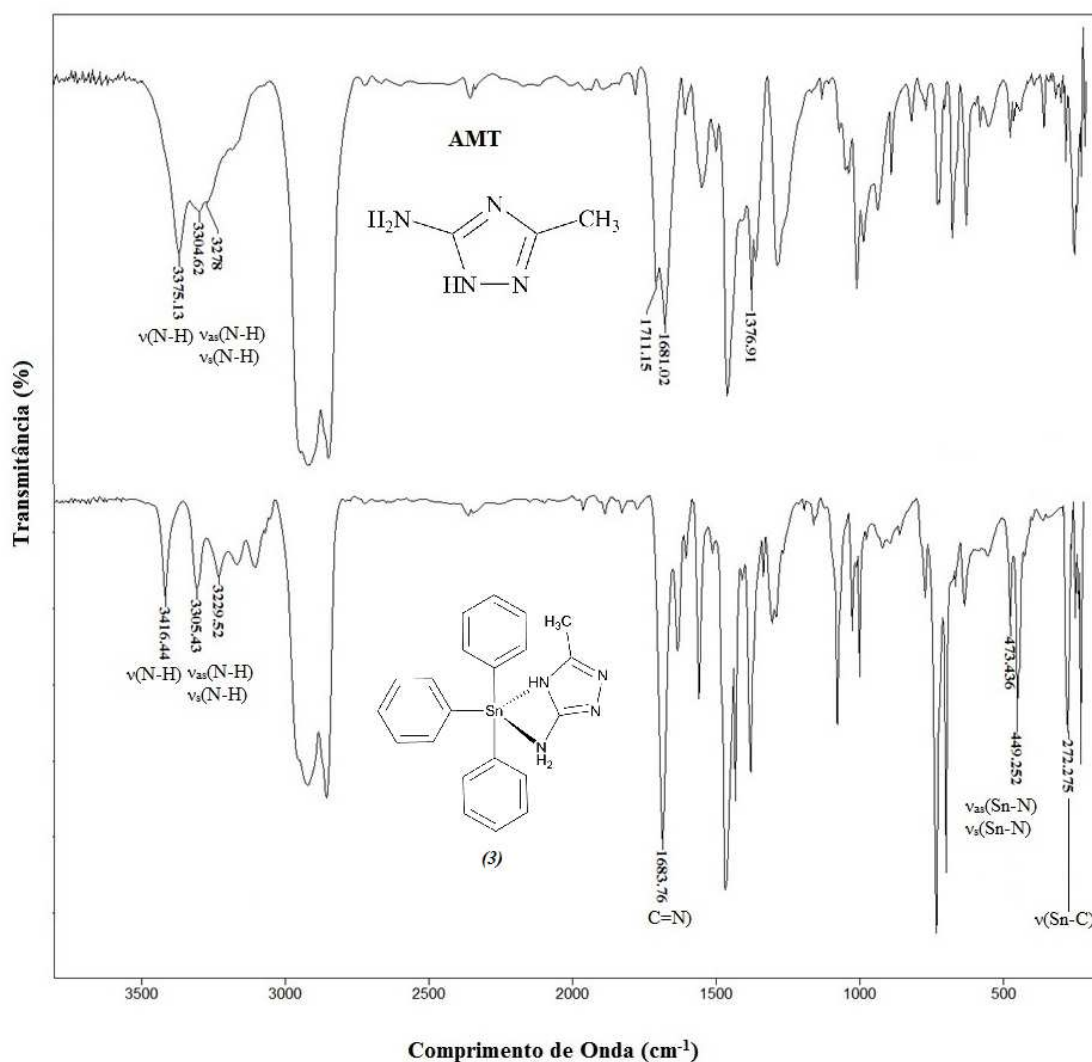


Figura 23: Comparação entre os espectros no infravermelho do complexo (3) e seu respectivo ligante (AMT), em Nujol/CsI.

Uma banda de intensidade média foi atribuída ao estiramento $\nu(\text{Sn-Cl})$ na faixa de $298\text{--}353\text{ cm}^{-1}$ para alguns dos compostos mostrados na Tabela 5. O complexo (4) derivado do composto do organoestânico dimetilestanho(IV), apresentou bandas únicas em 328 cm^{-1} associadas aos estiramentos $\nu(\text{Sn-Cl})$, demonstrando que os dois átomos de cloro estão em posição *trans* na esfera de coordenação (NAKAMOTO, 1997). Já para os compostos (1), (3), (5) e (6) as bandas referentes ao estiramento Sn-Cl não foram observadas indicando a

saída dos átomos de cloro da esfera de coordenação. A Figura 24 mostra o espectro do complexo (1) onde fica evidente a ausência de bandas referentes ao estiramento Sn-Cl (PETINARRI et al., 1998).

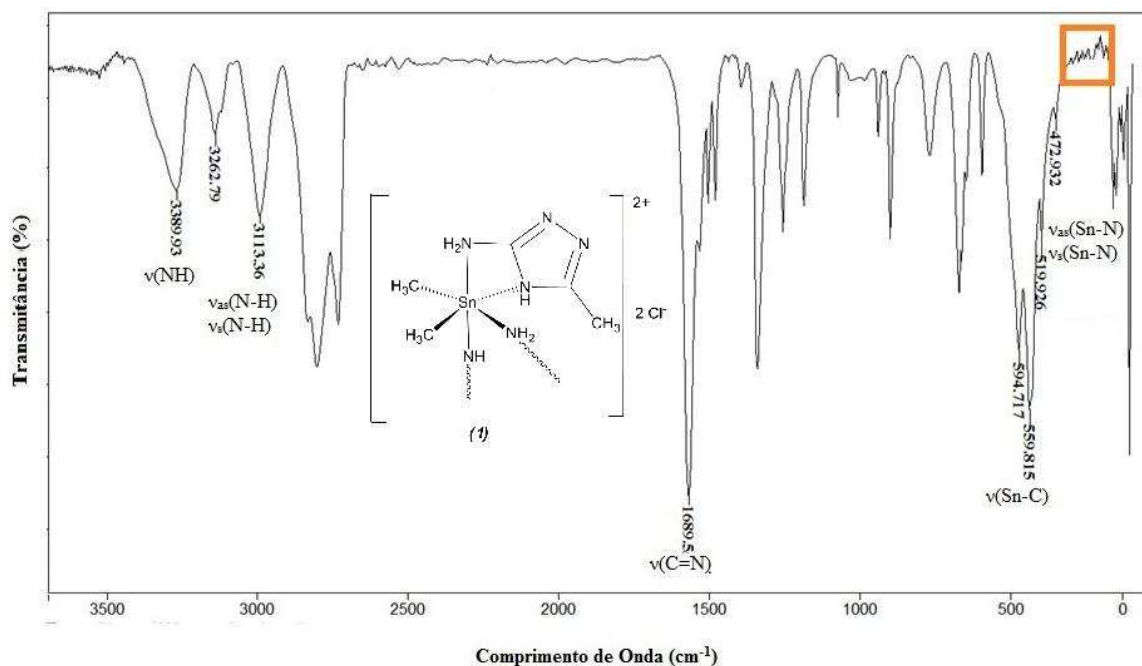


Figura 24: Espectros no infravermelho do complexo (1) evidenciando a ausência de bandas referentes às ligações Sn-Cl, em Nujol/CsI.

Bandas relativas ao estiramento da ligação $\nu(\text{Sn-C})$ foram observadas para todos os compostos sendo na faixa de $272\text{-}281\text{ cm}^{-1}$ para os derivados de estanho com grupos alquila e de $549\text{-}594\text{ cm}^{-1}$ para os derivados fenila (NATH et. al, 2008). Nos compostos derivados de dimetilestanho(IV), a presença de duas bandas referentes à ligação Sn-C sugere que os grupos substituintes metila se encontram em posição *cis* em relação ao centro metálico (PETTINARI et al., 1998).

A geometria proposta para os complexos (2),(3),(5) e (6) no estado sólido, é bipirâmide trigonal ou pirâmide de base quadrada, como pode ser visto na Figura 25. Neste caso, o centro metálico está coordenado via átomos de nitrogênio do ligante e o número de coordenação ($\text{NC} = 5$) se complementa através das ligações do centro metálico com os átomos de carbono dos grupos metila. Para o composto (2), dois isômeros são propostos no estado sólido devido ao deslocamento das bandas NH/NH₂. Ainda para os compostos (1), (3),(5) e (6), a ausência de estiramentos $\nu(\text{Sn-Cl})$ associado ao deslocamento das bandas NH/NH₂ sugere que os compostos são iônicos no estado sólido o que corrobora com a sua análise elementar.

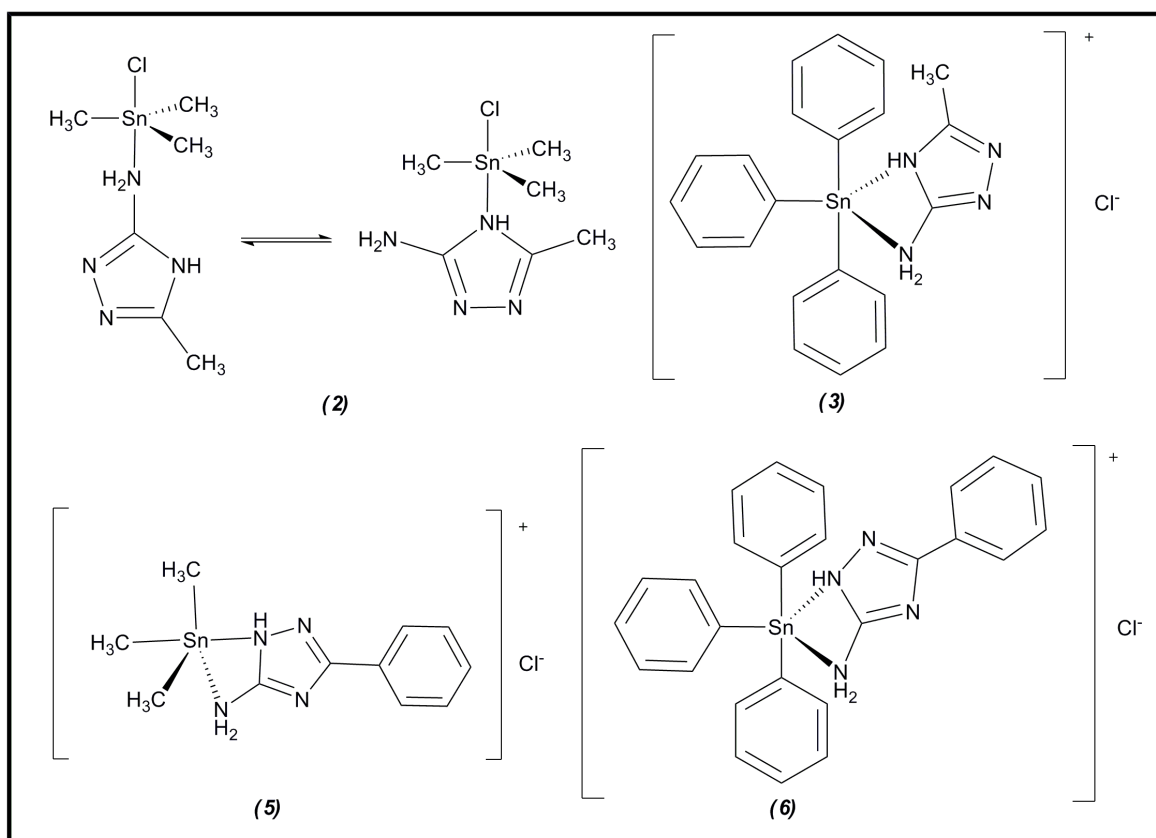


Figura 25: Estruturas propostas para a geometria bipirâmide trigonal dos complexos (2), (3), (5) e (6). Estruturas do composto (2) em equilíbrio

Estiramentos Sn-C foram observados no espectro do derivado do dimetilestanho(IV) (1), em 559 e 594 cm^{-1} bem como a ausência de estiramentos referentes às ligações Sn-Cl sugerem uma configuração octaédrica com dois grupos metila em posição *cis* além do ligante se encontrar coordenado de forma bidentada ao centro metálico. Já para o composto (4), derivado de dimetilestanho(IV), o espectro apresenta valores em 549 e 518 cm^{-1} associados às ligações Sn-C juntamente com uma única banda associada ao estiramento $\nu(\text{Sn-Cl})$ o que sugere que os átomos de cloro se encontram em posição *trans* na esfera de coordenação do centro metálico enquanto os grupamentos metila em posição *cis*. (PETTINARI et al., 1998).

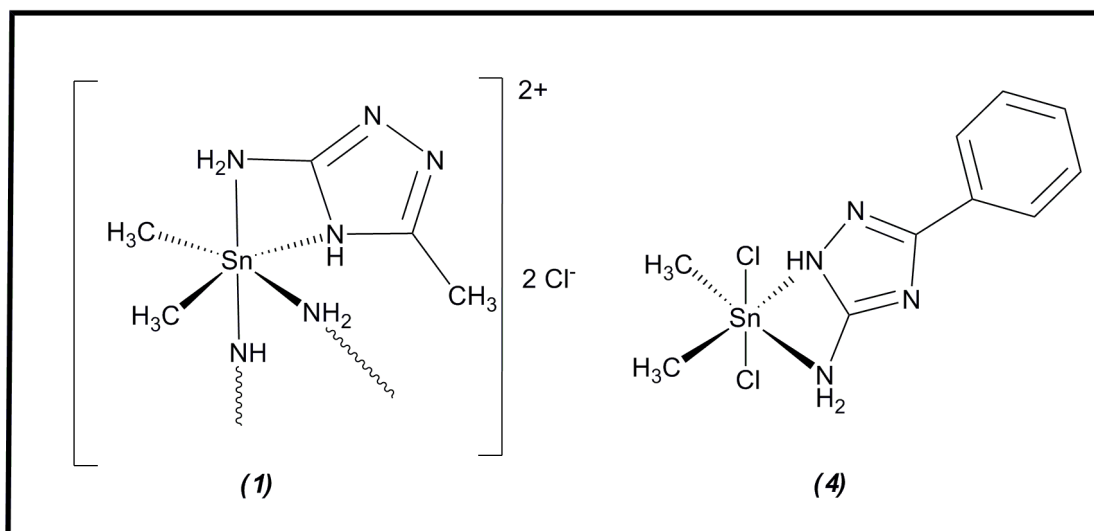


Figura 26: Estruturas propostas para geometria octaédrica dos complexos (1) e (4).

C) Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear de ¹H e ¹³C

Os deslocamentos químicos nos espectros de RMN de ¹H e ¹³C foram atribuídos de acordo com as características de cada sinal e, especificamente, para os espectros de ¹H, os sinais foram correlacionados com suas integrações. Os valores dos deslocamentos químicos de RMN de ¹H e ¹³C e suas atribuições para os complexos de Sn(IV)-triazolatos sintetizados neste trabalho são apresentados na Tabela 6 para os compostos derivados do ligante metila e Tabela 7 para os derivados do ligante fenila bem como para os ligantes correspondentes.

A Figura 27 apresenta a numeração utilizada para a atribuição de sinais nos espectros de RMN de ¹H e ¹³C para os derivados diorganoestânicos.

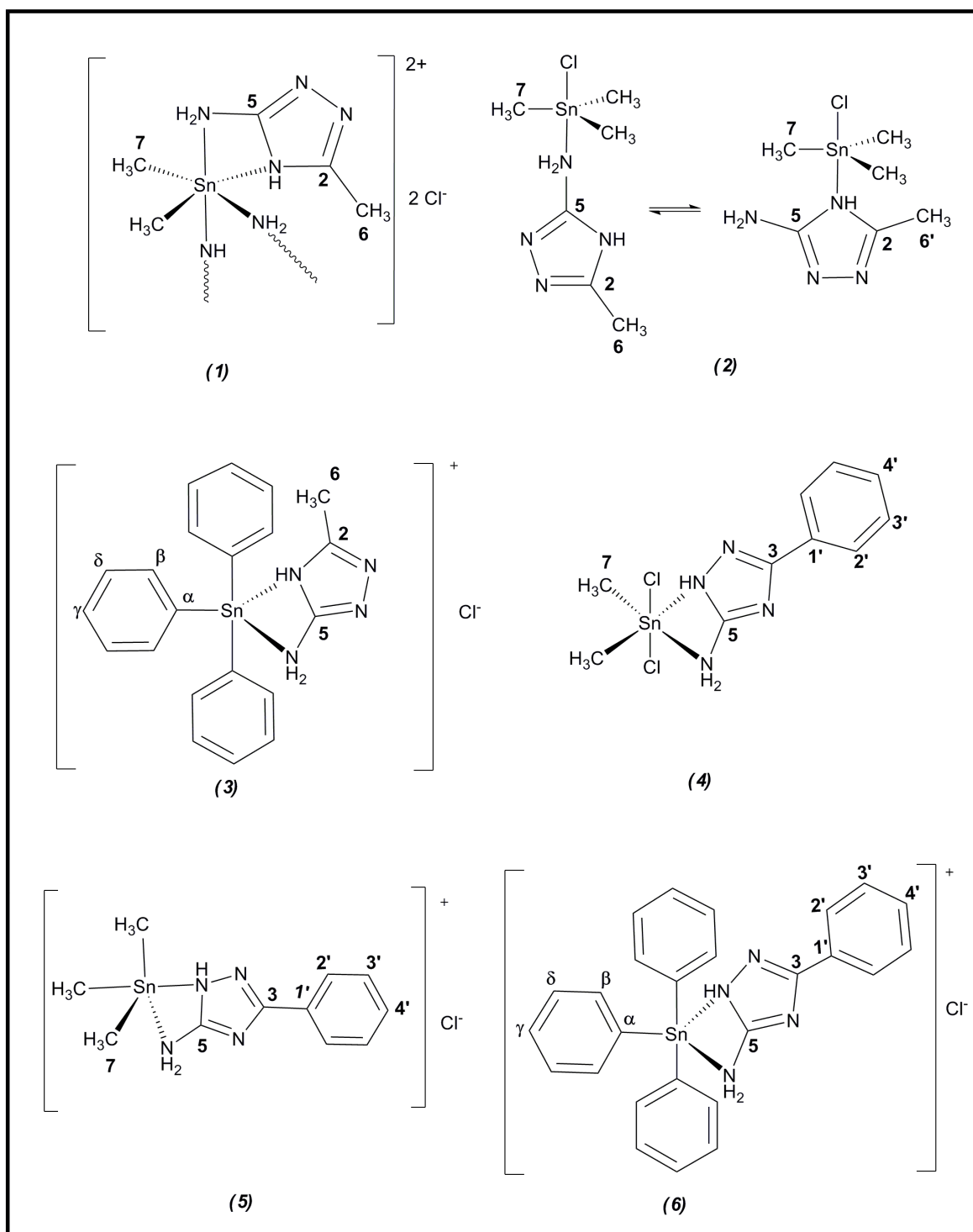


Figura 27: Representação das moléculas dos triazóis com sistema de numeração utilizado para a atribuição de sinais nos espectros de RMN de ^1H e ^{13}C para os compostos apresentados.

Tabela 6: Deslocamentos químicos (ppm) obtidos dos espectros de RMN de ^1H e ^{13}C dos compostos derivados do ligante AMT e seu ligante correspondente.

COMPOSTO	Deslocamentos Químicos	
	^1H	^{13}C
AMT ^D	5,07 (s, 3H, NH ₂ , NH) 1,90 (s, H6, 3H, CH ₃)	179,4 (C5, NHC=N) 159,8 (C3, NC=N) 23,1 (C6, CH ₃)
$[(\text{CH}_3)_2\text{Sn}(\text{AMT})]\text{Cl}_2^{\text{D}}$ (1)	1,01 (s, H7, 6H, CH ₃) 2,04 (s, H6, 3H, CH ₃)	159,0 (C5, NHC=N) 155,0 (C2, NHC=N) 23,2 (C7, CH ₃) 13,5 (C6, CH ₃)
$[(\text{CH}_3)_3\text{Sn}(\text{AMT})\text{Cl}]\cdot 0,5\text{HOCH}_3^{\text{C}}$ (2)	2,21 (s, H6', 6H, CH ₃) 1,95 (s, H6, 3H, CH ₃) 0,56 (s, H7, 9H, CH ₃)	157,5 (C5, NHC=N) 154,3 (C2, NHC=N) 20,2 (C6', CH ₃) 11,7 (C6, CH ₃) -1,52 (C7, CH ₃)
$[(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{Sn}(\text{AMT})]\text{Cl}\cdot \text{OHCH}_3^{\text{C}}$ (3)	2,25 (s, H6, 3H, CH ₃) 7,96-7,72 (m, 6H, Ph) 7,51-7,41 (m, 9H, Ph)	154,5 (C5, NHC=N) 151,2 (C2, NHC=N) 10,3 (C6, CH ₃) 141,46 (α, Ph) 135,8 (β, Ph) 128,2 (δ, Ph) 129,0 (γ, Ph)

AMT – 3-amino-5-metil-1H-1,2,4-triazol; C – Espectros obtidos em DMSO-d₆; D – Espectros obtidos em CD₃OD.

Tabela 7: Deslocamentos químicos (ppm) obtidos dos espectros de RMN de ^1H e ^{13}C dos compostos derivados do ligante AFT e seu ligante correspondente.

COMPOSTO	Deslocamentos Químicos	
	^1H	^{13}C
AFT ^D	4,93 (s, 3H, NH ₂ , NH) 7,35 (m, 3H, Ph) 7,92(m, 2H, Ph)	174,5 (C5, NHC=N) 159,8 (C3, NC=N) 137,6 (C1', Ph) 130,2 (C4', Ph) 129,0 (C2', Ph) 127,6 (C3', Ph)
[(CH ₃) ₂ Sn(AFT) Cl ₂].2H ₂ O ^C (4)	8,02-7,99 (m, 2H, Ph) 7,59-7,42 (m, 3H, Ph) 1,08 (s, H7, 6H, CH ₃)	172,2 (C5, NHC=N) 159,4 (C3, NC=N) 10,1 (C6, CH ₃) 132,3 (C1', Ph) 131,3 (C4', Ph) 129,4 (C2', Ph) 127,9 (C3', Ph)
[(CH ₃) ₃ Sn(AFT)]Cl ^C (5)	7,95-7,92 (m, 2H, Ph) 7,49-7,35 (m, 3H, Ph) 0,56 (s, H7, 9H, CH ₃)	172,1(C5, NH=CN) 159,4(C3, NC=N) 134,2 (C1', Ph) 131,1 (C4', Ph) 129,1 (C2', Ph) 127,5 (C3', Ph) -2,6 (C7, CH ₃)
[(C ₆ H ₅) ₃ Sn(AFT)]Cl.2H ₂ O ^D (6)	7,94-7,83 (m, 8H, Ph) 7,35-7,37 (m, 12H, Ph)	169,7 (C5, NH=CN) 159,4 (C3, NC=N) 145,6 (α, Ph) 136,7 (β, Ph) 131,0 (δ, Ph) 129,5 (γ, Ph) 128,8 (C1', Ph) 128,3 (C2', Ph) 128,2 (C3', Ph) 127,8 (C4', Ph)

AFT – Ligante 3-amino-5-fenil-1*H*-1,2,4-triazol; C – Espectros obtidos em DMSO-*d*₆; D – Espectros obtidos em CD₃OD.

• Espectros de RMN de ^1H

Os espectros de RMN de ^1H de todos os complexos apresentaram a integração esperada entre o fragmento do ligante triazólico e os grupos orgânicos ligados ao estanho, confirmando a formação dos complexos organoestânicos triazolatos.

Os complexos (1) e (3) derivados do AMT apresentaram picos em 2,04 e 1,08 ppm, referentes ao grupo metila substituinte presente no ligante. O complexo (2) apresentou dois picos para este mesmo grupo em 2,21 e 1,95 ppm o que corrobora com a proposta de duas estruturas em equilíbrio para este composto em solução. Os compostos (1), (2), (4) e (5) também apresentaram em seu espectro um singlete referente aos hidrogênios do grupo metila ligados ao átomo de estanho (NATH et al., 2006). Como exemplo, a Figura 28, apresenta os sinais observados no espectro RMN ^1H para o complexo (1).

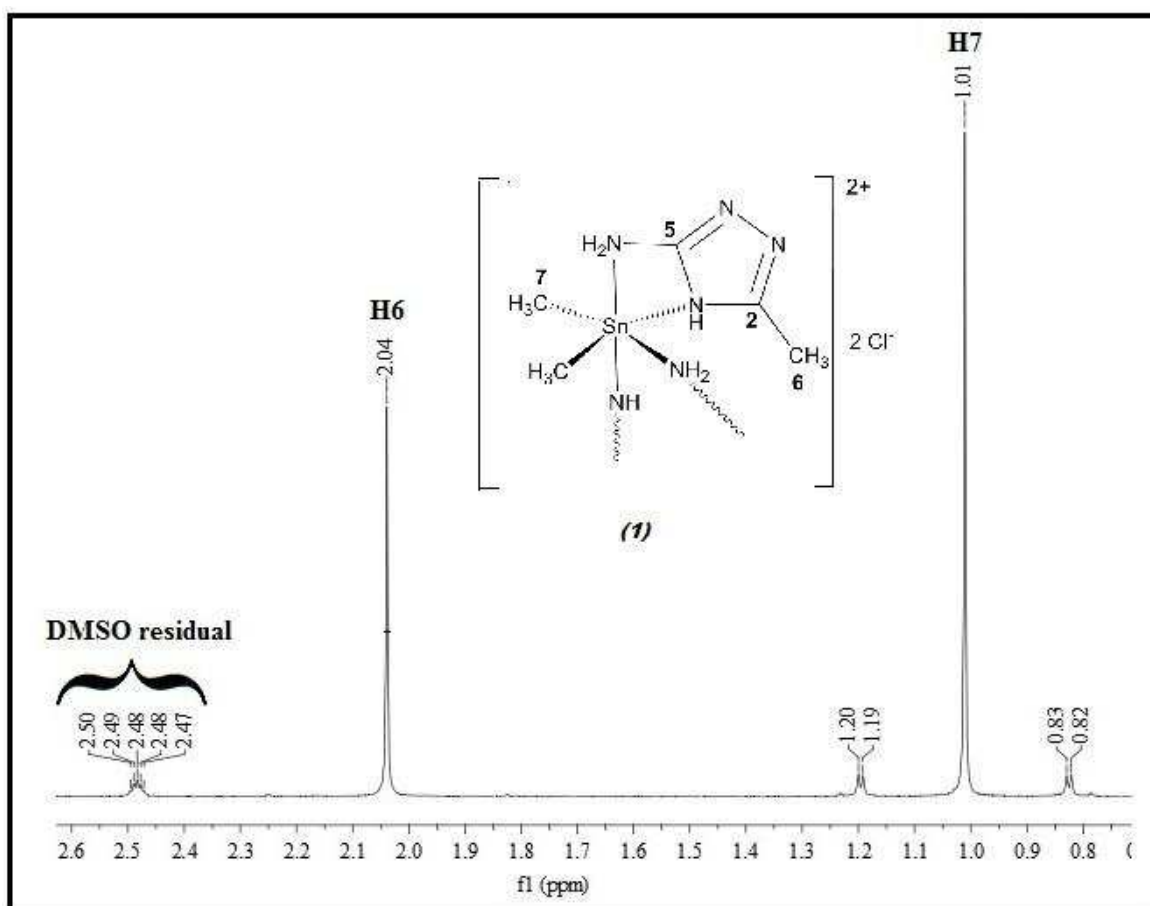


Figura 28: Espectro de RMN ^1H do complexo (1) em DMSO(300MHz)

Os compostos (4) e (5) apresentam sinais na faixa de 8,02 – 7,35 ppm associados aos hidrogênios presentes no grupo fenila do ligante. Já para o composto (3) sinais observados entre 7,96 – 7,41 ppm foram atribuídos aos hidrogênios presentes no grupamento fenila ligado ao estanho. Os sinais dos hidrogênios associados aos anéis aromáticos ligados ao estanho e dos hidrogênios presentes no anel fenólico do ligante AFT se sobrepõem na região de 7,96 – 7,37 ppm para o composto (6) (NATH et al., 2008). A Figura 29 apresenta os sinais observados no espectro RMN ^1H para o complexo (4).

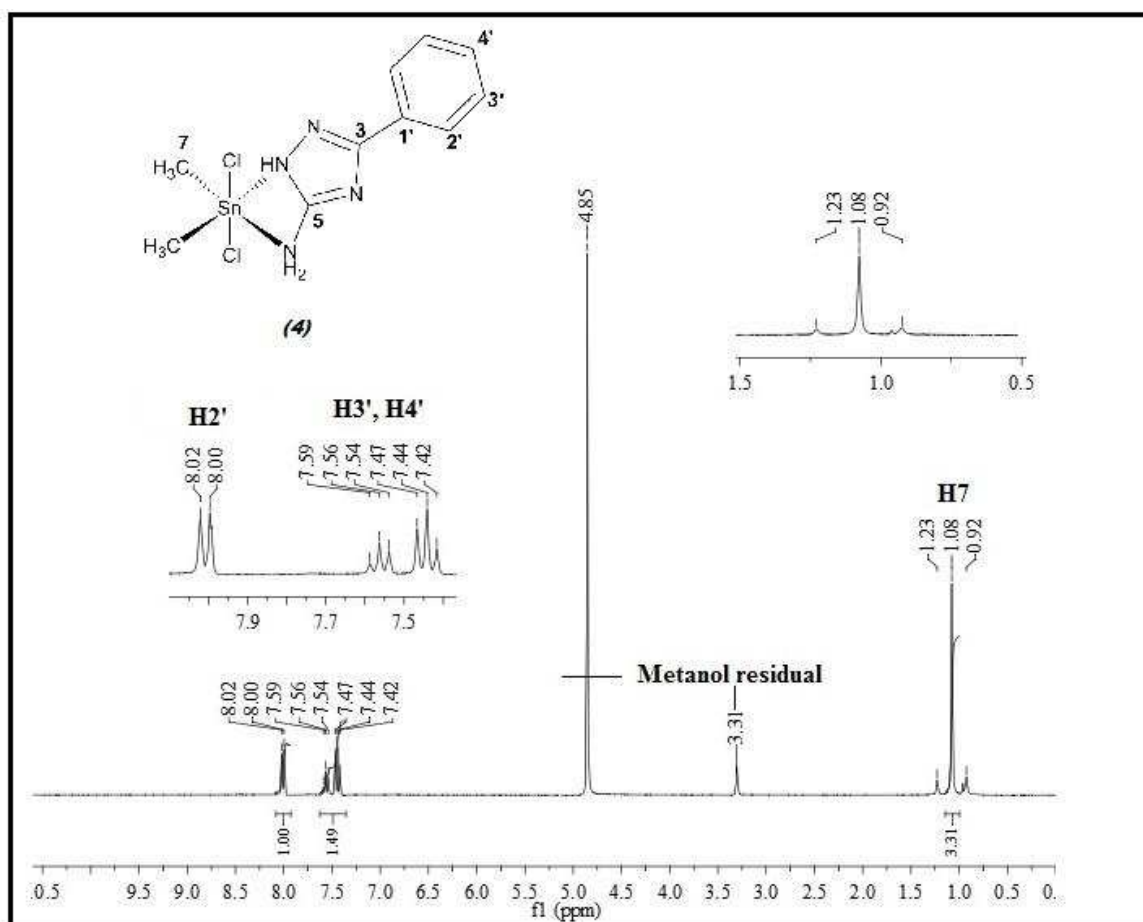


Figura 29: Espectros de RMN ^1H do complexo (4) em metanol (300MHz).

- **Espectros de RMN de ^{13}C**

Os compostos (1), (2) e (3) apresentaram em seu espectro de RMN de ^{13}C sinais entre 151,7 e 159,0 ppm associados ao carbono C2 e entre 148,1 e 154,3 para o carbono C5. Já os compostos (4),(5) e (6) apresentaram deslocamentos químicos na faixa de 172,2 – 167,8 ppm para C3 e 159,3 – 159,4 ppm para C5 (NATH et al., 2006; 2008). Ao

compararmos os valores dos deslocamentos destes carbonos com os respectivos ligantes observa-se que os compostos derivados do ligante metilado (AMT) apresentaram deslocamentos químicos para regiões de mais baixa frequência demonstrando que ambos carbonos foram afetados pela complexação. Já para os compostos derivados do ligante fenilado (AFT) observa-se que somente os valores associados ao carbono C3 apresenta um deslocamento semelhante (NATH et al., 2006; 2008; PETTINARI et al., 1998). A Figura 30 mostra os espectros de RMN de ^{13}C para o complexo (3).

Os valores de ppm na faixa de 9,6 – 23,2 foram associados ao carbono C6 para os compostos derivados do ligante metilado. O composto (1) apresentou sinais em 13,5 ppm e o composto (2) em 11,7 e 20,7 ppm que foram atribuídos aos carbonos do grupo CH_3 presente no ligante. O composto (3) apresentou sinais na faixa de 127,9 e 141,4 ppm que são associados aos carbonos presentes nos anéis fenólicos ligados ao estanho.

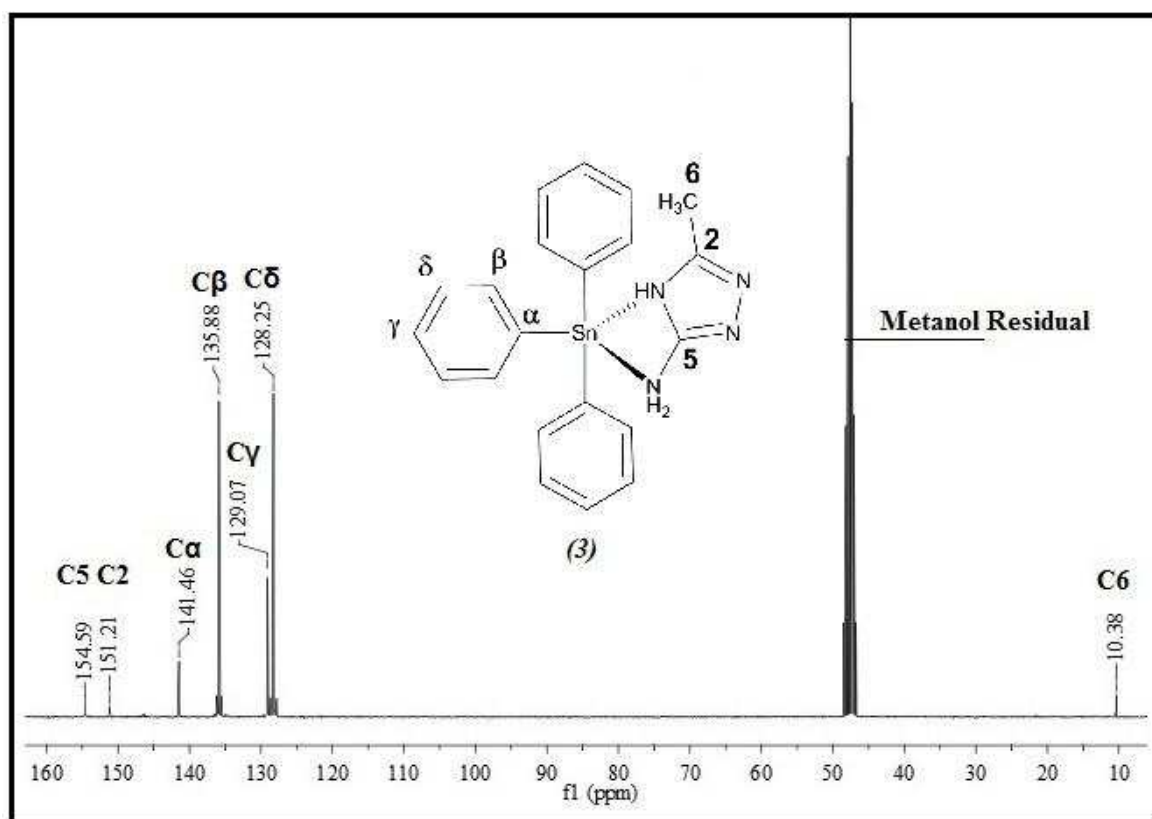


Figura 30: Espectros de RMN ^{13}C do complexo (3) em metanol (75MHz).

Para os compostos derivados do ligante fenilado sinais na faixa de 128,8 – 134,0 ppm foram atribuídos ao carbono C1', de 128,3 – 131,0 ao carbono C4', de 128,2 – 129,4 aos carbonos C2' e, de 127,0 – 127,9 aos carbonos C3' presentes no grupo fenila

substituinte do anel triazólico. Para o composto (6) picos entre 145,6 – 129,5 foram atribuídos aos carbonos presentes nos anéis fenólicos ligados ao estanho.

Uma relação que pode ser atribuída entre o RMN de ^{13}C e os parâmetros de coordenação dos compostos organoestânicos pode ser estabelecida através de constante de acoplamento entre Sn-C. Nos espectros de RMN de ^{13}C foi observada a presença de satélites (Figura 31) junto aos sinais atribuídos aos átomos de carbono do grupo fenila e metila para os compostos preparados neste trabalho. As constantes de acoplamento ${}^nJ(^{13}\text{C}-^{119}\text{Sn})$ permite inferir nas geometrias destes compostos para as quais o valor de n seja igual a 1. Os valores das constantes obtidas para os complexos di e triorganoestânicos estão mostradas na Tabela 8. Os sinais referentes ao carbono C β dos anéis aromáticos ligados ao estanho apresentaram satélites que sugerem acoplamentos deste carbono ao átomo de estanho. Os satélites apresentaram sinais com distâncias equivalentes e intensidades semelhantes (Figura 31).

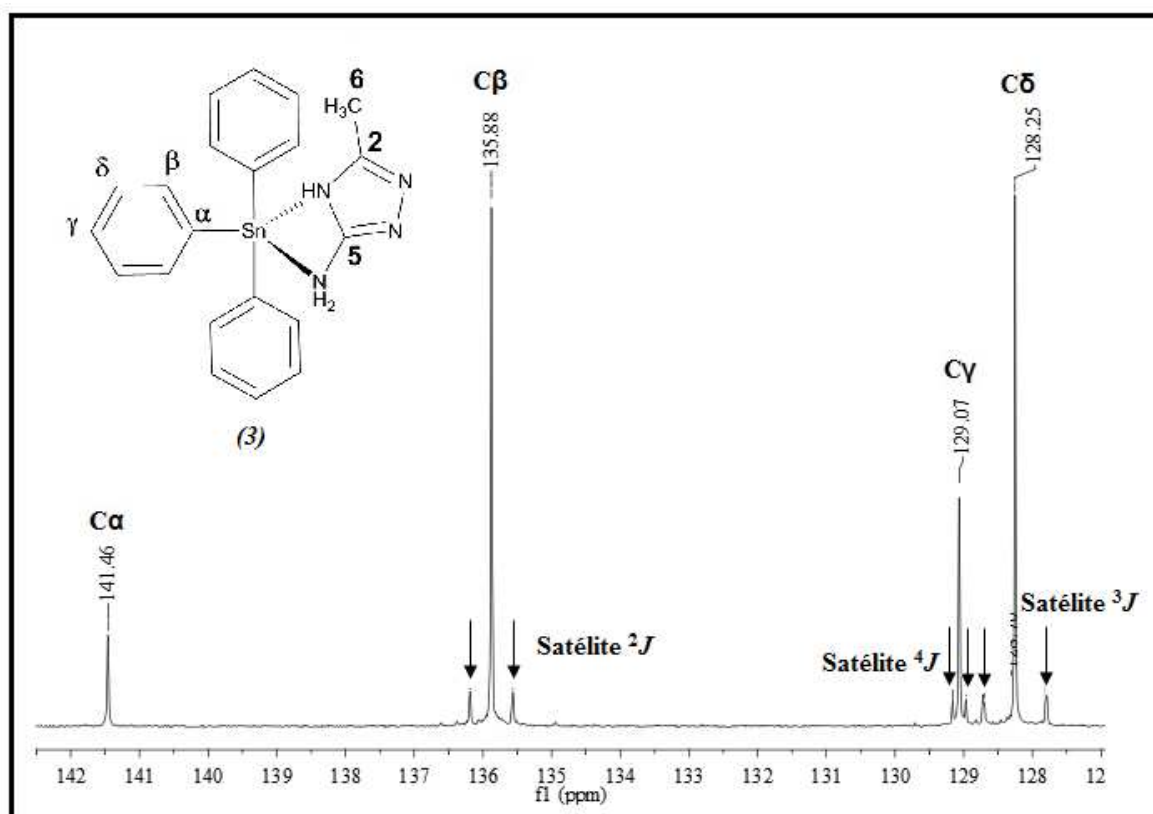


Figura 31: Região do Espectro de RMN de ^{13}C do complexo (3) destacando os satélites de acoplamento $J(^{13}\text{C}-^{119}\text{Sn})$ observado.

Para o complexo (6) os dados referentes ao acoplamento ${}^3J({}^1\text{H}-{}^{119}\text{Sn})$ não foram atribuídos devido a sobreposição dos sinais dos anéis aromáticos e anéis fenólicos do ligante. Já para o complexo (3) os acoplamentos não foram observados. Para os compostos (3) e (6) como não foi possível obter a constante 1J no espectro de carbono, a estrutura mais provável e bipirâmide trigonal uma vez que não há na literatura compostos derivados de trifenilestanho(IV) hexacoordenados e que as constantes ${}^2J(\text{C}-\text{Sn})$ não são eficientes para definirem a geometria via ${}^{13}\text{C}$ RMN.

Tabela 8: Constantes de acoplamentos obtidos dos espectros de RMN de ${}^{13}\text{C}$ e ${}^1\text{H}$ dos complexos di e triorganoestânicos derivados de ligantes triazólicos

COMPOSTO	NC ^A	${}^1J({}^{13}\text{C}-{}^{119}\text{Sn})$ (Hz)	${}^2J({}^1\text{H}-{}^{119}\text{Sn})$ (Hz)
$[(\text{CH}_3)_2\text{Sn}(\text{AMT})]\text{Cl}_2$ (1)	6	990	111,4
$[(\text{CH}_3)_3\text{Sn}(\text{AMT})\text{Cl}].0,5\text{HOCH}_3$ (2)	4	488,1	66,4
$[(\text{CH}_3)_2\text{Sn}(\text{AFT})\text{Cl}_2].2\text{H}_2\text{O}$ (4)	6	751,0	91,0
$[(\text{CH}_3)_3\text{Sn}(\text{AFT})]\text{Cl}$ (5)	4	497,0	63,9
COMPOSTO	NC ^A	${}^2J({}^{13}\text{C}-{}^{119}\text{Sn})$ (Hz)	${}^3J({}^1\text{H}-{}^{119}\text{Sn})$ (Hz)
$[(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{Sn}(\text{AMT})]\text{Cl}.\text{OHCH}_3$ (3)	5	47,3	NO
$[(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{Sn}(\text{AFT})]\text{Cl}.2\text{H}_2\text{O}$ (6)	5	47,5	NO

^ANúmero de coordenação; NO: não observado

Segundo Mitchell (1973), compostos trialquil tem valores de ${}^1J({}^{119}\text{Sn}-{}^{13}\text{C})$ no intervalo de 300-390 Hz quando são tetracoordenados e entre 450-480 Hz quando são pentacoordenados; compostos dialquiltetracoordenados no intervalo de 370-480 Hz e entre 900-970 Hz quando hexacoordenados.

Nathet al. (2008) descrevem compostos organoestânicos derivados de trimetilestanho coordenados à ligantes 4-amino-3-alkil-1,2,4-triazol-5-tionato de geometria tetraédrica distorcida com valores de $^1J(^{13}\text{C}-^{119/117}\text{Sn})$ iguais a 483/468 Hz. Os compostos (2) e (5) apresentaram valores de constantes $^1J(^{13}\text{C}-^{119}\text{Sn})$ em 488,1 e 497,0 Hz sugerindo que estes compostos em solução sofrem um rearranjo onde o ligante se encontra monodentado passando de uma geometria trigonal bipiramidal para uma geometria tetraédrica. A figura 32 mostra o rearranjo estrutural para os compostos (2) e (5).

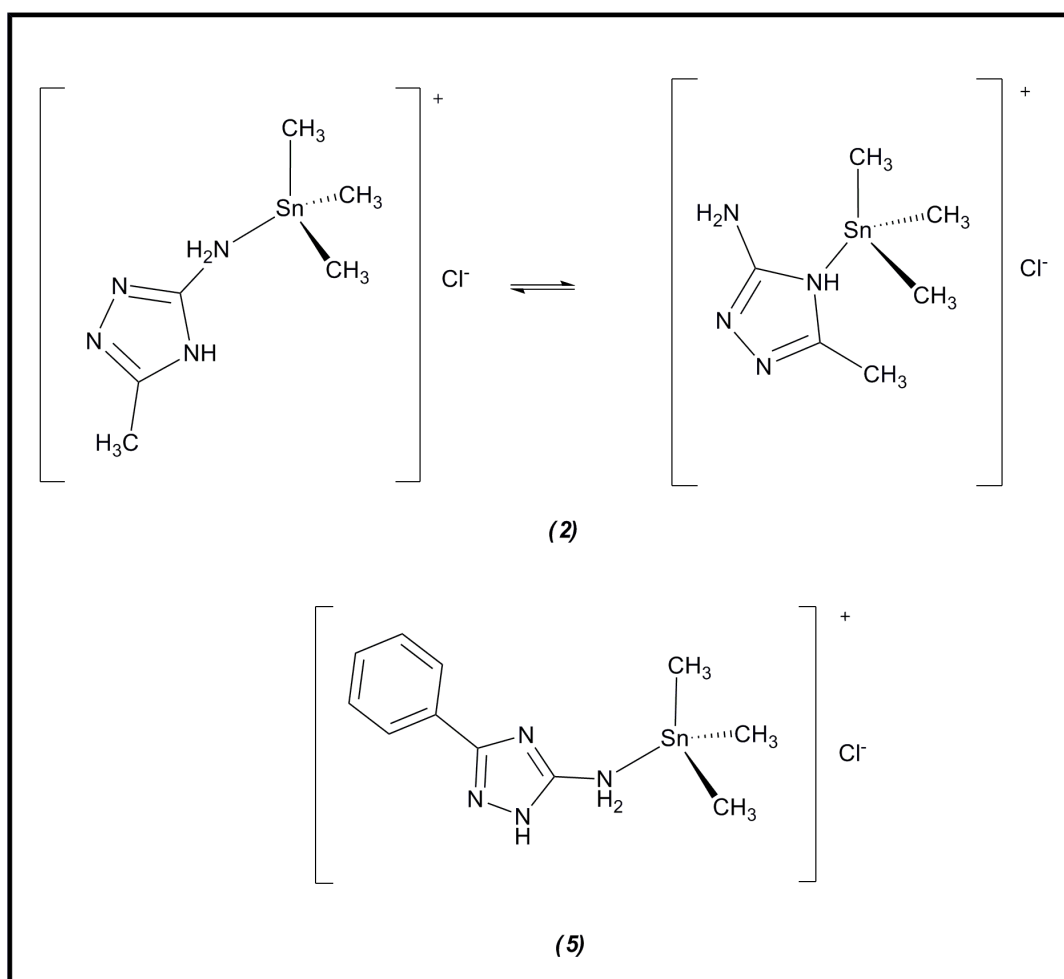


Figura 32: Estruturas dos compostos (2) e (5) após rearranjo estrutural em solução.

Os compostos (1) e (4) apresentaram constante $^2J(^1\text{H}-^{119}\text{Sn})$ igual a 111,4 e 91,0 Hz o que corrobora com Momeni et al., 2013 que sintetizaram compostos derivados de dimetilestanho com ligantes piridil com valores de $^2J(^{119}\text{Sn}-\text{H})$ entre 84,8 e 113,1 apresentando estruturas hexacoordenadas e geometria octaédrica.

3.3) CONCLUSÃO

Foram sintetizados seis novos complexos di e triorganoestânicos derivados de ligantes triazólicos com geometria de bipirâmide trigonal ou pirâmide de base quadrada exceto para os complexos (1) e (4) que apresentaram uma geometria octaédrica. A metodologia de síntese se mostrou adequada com o tempo de reação mínimo e bons rendimentos. Os dados de espectroscopia na região do infravermelho indicam que a coordenação se dá via os átomos de nitrogênio ao centro metálico e observa-se a presença de átomos de cloro do composto ⁽⁴⁾ em posição *trans* na esfera de coordenação e terminal para o composto (1). Os espectros de ¹³C apresentaram os sinais esperados para as estruturas propostas e foi possível atribuir a geometria de alguns destes compostos com base na constante de acoplamento ¹J(¹³C-¹¹⁹Sn). Esta constante, especificamente para o composto (2) e (5), sugere que o mesmo se rearranja passando de uma geometria trigonal bipiramidal no estado sólido para uma tetraédrica em solução em razão do baixo valor da constante de acoplamento. Através dos dados obtidos de infravermelho, análise elementar (CHN), RMN de ¹³C, ¹H foi possível propor geometrias para os compostos de coordenação sintetizados neste trabalho coerentes com a estequiometria 1:1 (M:L).

3.4) REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA

MA, C; LI, Y. X.; HAN, Y. A.; ZHANG, R. The structural chemistry of triorganotin (IV) derivatives of involving intermolecular N–H...N and N–H...S hydrogen bonding. **Inorganica Chimica Acta**, v. 361, p. 380–386, 2008.

MITCHELL, T. N. Carbon-13 NMR investigation on organotin compounds. **Journal of Organometallic Chemistry**, v.59, p. 189-197, 1973.

MOMENI, B. Z.; S. JEBRAEIL, M.; PATRICK, B. O.; ABD-EL-AZIZ, A. S. Synthesis and structural characterization of dimethyltin(IV) complexes based on functionalized pyridyl ligands. **Polyhedron**, v.55, p. 184–191, 2013.

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

NATH, M.; SULAXNA; SONG, X.; ENG, G. Organotin (IV) triazolates: Synthesis and their spectral characterization. **Journal of Organometallic Chemistry**, v. 691, p. 1649–1657, 2006.

NATH, M.; SULAXNA; SONG, X.; ENG, G; KUMAR, A. Synthesis and spectral studies of organotin(IV) 4-amino-3-alkyl-1,2,4-triazole-5-thionates: In vitro antimicrobial activity. **Spectrochimica Acta Part A**, v. 70, p.766–774, 2008.

PETTINARI, C.; PELLEI, M.; MARCHETTI, F.; SANTINI, C.; MILIANI, M. Tin (IV) and organotin (IV) complexes containing mono or bidentate N-donor ligands IV . 2-Methyl-, 2-isopropyl- and 4-methyl-imidazole derivatives: synthesis , characterization and behaviour in solution. **Polyhedron**, v. 17, n. 4, 1998.

Capítulo 4

Síntese e Caracterização dos Complexos de Zn(II) e Cu(II) Derivados de Triazóis

4) INTRODUÇÃO

Este capítulo relata a síntese de complexos de Zn(II) e Cu(II) derivados de triazóis e a comprovação das estruturas químicas propostas para os compostos através de caracterizações por pontos de fusão, análise elementar de CHN, espectroscopia eletrônica, espectroscopias no infravermelho e de ressonância magnética nuclear de ^1H e ^{13}C .

4.1) PARTE EXPERIMENTAL

A) Síntese dos Compostos Triazólicos

Os ligantes triazólicos foram sintetizados de acordo com a metodologia descrita na seção A (Capítulo 1).

B) Síntese dos Complexos de Zn(II)

Os complexos de Zn(II) derivados de triazóis foram sintetizados a partir do precursor metálico ZnCl₂ e dos ligantes AMT e AFT. Os complexos foram sintetizados na razão molar de 1:2 (M:L).

B.1) Síntese do Complexo [Zn₂(AMT)₂Cl₂].H₂O (7)

Em um balão de 100 mL foram adicionados 0,25g de ZnCl₂ (1,83 mmol) e 0,357g (3,64 mmol) do ligante AMT em 30 mL de álcool metílico. A reação foi mantida sob agitação por 3 horas e, em seguida, a solução foi seca utilizando-se ar comprimido. Um sólido branco foi obtido e guardado sob pressão reduzida em dessecador por 5 dias. O esquema abaixo descreve a rota sintética para este complexo de zinco (figura 33).

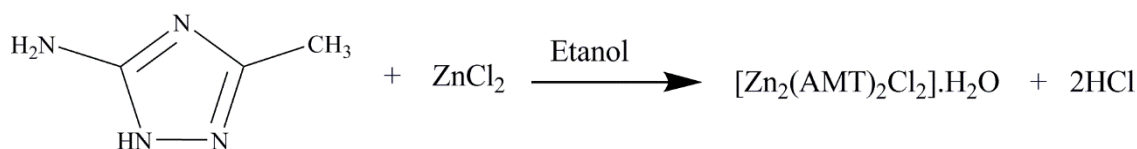


Figura 33: Esquema de síntese do composto [Zn₂(AMT)₂Cl₂].H₂O

Rendimento: 50%

FM: [Zn₂(AMT)₂Cl₂].H₂O

MM: 413,94 g/mol

Aspecto: sólido branco

T.F.: maior que 350°C

Solubilidade: Insolúvel em água, acetonitrila, acetona, clorofórmio, dimetilsulfóxido, etanol, éter etílico, hexano, metanol e tetrahydrofurano.

Análise Elementar (CHN):

Calculado para $C_6H_{12}N_8Zn_2Cl_2O$: %C 17,41; %H 2,92; %N 27,07

Experimental: % C 17,15; %H 2,27; %N 25,47

Infravermelho (Nujol/CsI, ν_{max}/cm^{-1}): 3443 $\nu(N-H)$; 3414 $\nu_{as}(NH_2)$ e 3337 $\nu_s(NH_2)$; 1646 $\nu(C=N)$; 389, 533 $\nu(Zn-N)$; 225 $\nu(Zn-Cl)$.

B.2) Síntese do Complexo $[Zn_2(AFT)_2Cl_4] \cdot 2H_2O$ (8)

Procedimento similar ao descrito no ítem B.1 utilizando-se 0,204g de $ZnCl_2$ (1,49 mmol) e 0,479g (2,99 mmol) do ligante AFT. Um sólido bege foi obtido após evaporação lenta do etanol em temperatura ambiente e guardado sob pressão reduzida em dessecador por 5 dias. O esquema abaixo descreve a rota sintética para este complexo de zinco (figura 34).

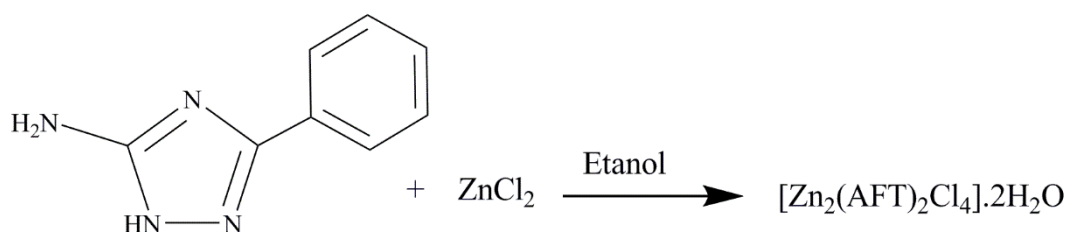


Figura 34: Esquema de síntese do composto $[Zn_2(AFT)_2Cl_4] \cdot 2H_2O$

Rendimento: 78,92%

FM: $[Zn_2(AFT)_2Cl_4] \cdot 2H_2O$

MM: 629,01 g/mol

Aspecto: Sólido bege

T.F.: 209,3-210,9 °C

Solubilidade: Solúvel em acetona, dimetilsulfóxido, etanol, metanol e tetrahidrofurano. Insolúvel em acetonitrila, água, clorofórmio, éter etílico e hexano.

Análise Elementar (CHN):

Calculado par $C_{16}H_{20}Cl_4N_8O_2Zn_2$: %C 30,55; %H 3,20; %N 17,81

Experimental: % C 30,28; %H 3,06; %N 14,03

Infravermelho (Nujol/CsI, ν_{max}/cm^{-1}): 3434 $\nu(N-H)$; 3325 $\nu_{as}(NH_2)$ e 3308 $\nu_s(NH_2)$; 1659 $\nu_{as}(C=N)$ e 1639 $\nu_s(C=N)$; 495 $\nu(Zn-N)$; 292, 268, 242 $\nu(Zn-Cl)$.

RMN de ^{13}C (75 MHz) em Metanol, ppm: 173,7 (C5); 159,5 (C3); 134,2 (C1'); 130,2 (C4'); 129,4 (C2'); 127,4 (C3').

RMN de ^1H (300 MHz) em Metanol, ppm: 8,06 (m, 2H, 2', Ph); 7,41 (m, 3H; 3' e 4', Ph); 4,91 (s, 3H, NH, NH₂).

B.2.1) Síntese do Complexo $[\text{Zn}_2(\text{AMG})_2\text{Cl}_2]\cdot 2\text{H}_2\text{O}\cdot \text{CHCl}_3$ (9)

Este complexo foi obtido mediante desproporcionamento do composto (8) em clorofórmio (figura 35). Durante o teste de solubilidade, foi observado que o produto bruto, que se apresentava mais aglomerado no estado sólido, precipitou mais cristalino neste solvente. A mistura foi filtrada para retirar o sólido insolúvel e o clorofórmio evaporado obtendo-se um segundo sólido. Ambos os sólidos isolados não corroboram como o espectro de infravermelho do composto (8), isolado do etanol. O sólido solúvel em clorofórmio, foi identificado como o benzoato de zinco $[\text{Zn}(\text{PhCOO})_2]$ (composto 16), já descrito na literatura (espectro de infravermelho – Anexo Figura A.14 e RMN – Anexo Figura B1.9) e, o sólido insolúvel foi caracterizado neste trabalho como um complexo inédito de zinco com aminoguanidina (BIJINI et al., 2012; BORAWSKA et al. 2009).

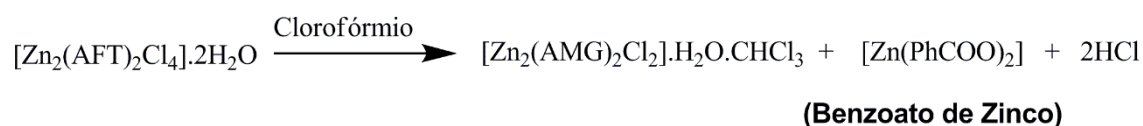


Figura 35: Esquema de síntese do complexo $[\text{Zn}_2(\text{AMG})_2\text{Cl}_2]\cdot 2\text{H}_2\text{O}\cdot \text{CHCl}_3$

Rendimento: 50%

FM: $[\text{Zn}_2(\text{AMG})_2\text{Cl}_2]\cdot 2\text{H}_2\text{O}\cdot \text{CHCl}_3$

MM: 483,26 g/mol

Aspecto: Sólido bege

Tf: 162,3-164,1°C

Solubilidade: Solúvel em acetona, acetonitrila, água, dimetilsulfóxido, etanol, metanol e tetrahydrofurano. Insolúvel em clorofórmio, éter etílico e hexano.

Análise Elementar (CHN):

Calculado para $\text{C}_3\text{H}_{11}\text{N}_8\text{Zn}_2\text{Cl}_5\text{O}$: %C 7,46; %H 2,29; %N 23,19

Experimental: % C 7,66; %H 2,78; %N 22,08

Infravermelho (Nujol/CsI, $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$): 3402 $\nu(\text{N-H})$; 3305 $\nu_{\text{as}}(\text{NH}_2)$ e 3169 $\nu_{\text{s}}(\text{NH}_2)$; 1662 $\nu_{\text{as}}(\text{C=N})$ e 1639 $\nu_{\text{s}}(\text{C=N})$; 453 $\nu(\text{Zn-N})$; 292 $\nu(\text{Zn-Cl})$.

RMN de ^{13}C (75 MHz) em Clorofórmio, ppm: 159, 39 (N=CNH).

RMN de ^1H (300 MHz) em Clorofórmio, ppm: 8,56 (s, 1H, NH); 4,65 (s, 2H, NH_2).

C) Síntese dos Complexos de Cu(II)

Os complexos de Cu(II) derivados de triazóis foram sintetizados a partir do precursor metálico $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ e dos ligantes AMT e AFT. Os complexos foram sintetizados na razão molar de 1:2 (M:L).

C.1) Síntese dos Complexos $[\text{Cu}_2(\text{AMT})_2\text{Cl}_4]$ (10) e $[\text{Cu}(\text{AMT})_2]\text{Cl}_2$ (11)

Em um balão de 100 mL foram adicionados 0,26g de $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (1,5 mmol) e 0,30g (3,05 mmol) do ligante AMT em 30 mL de álcool metílico. A reação foi mantida sob agitação por 2 horas. Em seguida, a solução foi filtrada para retirada do sólido insolúvel. A solução foi então rotaevaporada obtendo-se um pó. Ambos os produtos foram mantidos sob pressão reduzida em dessecador por 5 dias. O esquema abaixo descreve a rota sintética para estes complexos de cobre (figura 36).

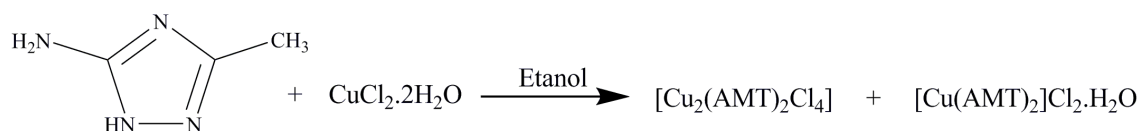


Figura 36: Esquema de síntese dos complexos $[\text{Cu}_2(\text{AMT})_2\text{Cl}_4]$ (10) e $[\text{Cu}(\text{AMT})_2]\text{Cl}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (11)

Para $[\text{Cu}_2(\text{AMT})_2\text{Cl}_4]$ (10):

Rendimento: 50%

FM: $[\text{Cu}_2(\text{AMT})_2\text{Cl}_4]$

MM: 459,07 g/mol

Aspecto: Sólido verde escuro

T.D.: 188 °C

Solubilidade: Solúvel em água, acetona, dimetilsulfóxido, etanol. Insolúvel em acetonitrila, clorofórmio, éter etílico, hexano, metanol e tetrahydrofurano

Análise Elementar (CHN):

Calculado para $C_6H_6Cl_4Cu_2N_8$: %C 15,49; %H 2,60; %N 24,09

Experimental: % C 14,05; %H 2,71; %N 22,17

Infravermelho (Nujol/CsI, ν_{max}/cm^{-1}): 3343 $\nu(N-H)$; 3284 $\nu_{as}(NH_2)$ e 3175 $\nu_s(NH_2)$; 1636 $\nu(C=N)$; 539 $\nu_{as}(Cu-N)$ e 514 $\nu_s(Cu-N)$; 395, 377 e 355 $\nu(Cu-Cl)$.

Para $[Cu(AMT)_2Cl_2].H_2O$ (II):

Rendimento: 45%

FM: $[Cu(AMT)_2]Cl_2.H_2O$

MM: 348,68 g/mol

Aspecto: Sólido verde musgo

T.D.: 155 °C

Solubilidade: Solúvel em água, acetona, dimetilsulfóxido, etanol. Insolúvel em acetonitrila, clorofórmio, éter etílico, hexano, metanol e tetrahydrofurano

Calculado para $C_6H_{14}N_8CuCl_2O$: %C 20,67; %H 4,05; %N 32,14

Experimental: % C 20,79; %H 3,56; %N 28,41

Infravermelho (Nujol/CsI, ν_{max}/cm^{-1}): 3529 $\nu(N-H)$; 3438 $\nu_{as}(NH_2)$ e 3344 $\nu_s(NH_2)$; 1635 $\nu(C=N)$; 504 $\nu(Cu-N)$;

4.2) RESULTADOS E DISCUSSÃO

A) Análise Elementar e Temperatura de Fusão

Os dados obtidos para análise elementar e ponto de fusão dos compostos estão descritos na Tabela 9.

Tabela 9: Dados analíticos de temperatura de fusão e CHN dos compostos sintetizados.

	T.F. (°C)	Análise Elementar (%)		
		C	H	N
[Zn₂(AMT)₂Cl₂].H₂O (7)	> 350	17,15 (17,41)	2,27 (2,92)	25,47 (27,07)
[Zn₂(AFT)₂Cl₄].2H₂O (8)	209,3-210,9	30,28 (30,55)	3,06 (3,20)	14,03 (17,81)
[Zn₂(AMG)₂Cl₂].2H₂O.CHCl₃ (9)	162,3-164,1	7,66 (7,46)	2,78 (2,29)	22,08 (23,19)
[Cu₂(AMT)₂Cl₄] (10)	188 ^d	14,05 (15,49)	2,71 (2,60)	22,17 (24,09)
[Cu(AMT)₂]Cl₂.H₂O (11)	155 ^d	20,79 (20,67)	3,56 (4,05)	28,41 (32,14)

CHN: Experimental, () Calculado; ^d Ponto de decomposição

B) Espectroscopia no Infravermelho dos Complexos de Zn(II) e Cu(II)

As principais bandas no infravermelho dos ligantes triazólicos bem como dos complexos de Cu(II) e Zn(II) sintetizados estão descritas na Tabela 10. As bandas no infravermelho atribuídas para os complexos de zinco e cobre foram comparadas com as vibrações no infravermelho dos precursores metálicos e dos ligantes triazólicos correspondentes.

Observa-se que os estiramentos característicos da ligação NH bem como os estiramentos referentes à $\nu_{as}(N-H)$ e $\nu_s(N-H)$ do grupo NH₂ apresentam deslocamentos para regiões de alta frequência para os compostos (7), (8), (10) e (11). Já para o complexo (9) o deslocamento ocorreu para regiões de baixa frequência sendo os valores de 3402 cm⁻¹ para $\nu(N-H)$ e, 3305 e 3169 cm⁻¹ para $\nu_{as}(N-H)$ e $\nu_s(N-H)$ (ABDEL-MEGEED et al.; 2008).

Tabela 10: Bandas no infravermelho (cm^{-1}) obtidas para os complexos de Cu(II) e Zn(II) triazolatos sintetizados.

	$\nu(\text{NH})$	$\nu(\text{NH}_2)$	$\nu(\text{C}=\text{N})$	$\nu(\text{M}-\text{N})$	$\nu(\text{M}-\text{Cl})$
AMT	3374 m	3300 m 3278 m	1702 m 1678m	—	—
[Zn₂(AMT)₂Cl₂].H₂O (7)	3443f	3414 f 3337 f	1646 m	533 f	225 m
[Cu₂(AMT)₂Cl₄] (10)	3343f	3284 f 3175 f	1636 F	539 f 514 f	395 m 377 f 355 f
[Cu(AMT)₂]Cl₂ (11)	3529 f	3438f 3344f	1635 m	504 f	—
AFT	3407 F	3361 m 3274 m	1682 F 1668 F	—	—
[Zn₂(AFT)₂Cl₄].2H₂O (8)	3434 f	3325 m 3308 m	1659 m 1639 m	495 f	292 f 268 f 242 f
[Zn₂(AMG)₂Cl₂].2H₂O.CHCl₃ (9)	3402 m	3305 m 3169 m	1662 m 1639 m	453 m	292 m

F = Forte, m = média, f = fraca. Nujol/CsI.

Os deslocamentos apresentados pelos complexos em relação ao ligante para os valores dos estiramentos referentes às ligações NH/NH₂ bem como o surgimento de novas bandas na faixa de 453 - 542 cm^{-1} referentes aos estiramentos das ligações Zn-N e Cu-N para todos os compostos, sugerem uma possível complexação dos metais via grupos amino.

Estiramentos referentes às ligações Zn-N estão compreendidas em uma faixa de 400 - 535 cm^{-1} , portanto novas bandas em 533, 453e 495 cm^{-1} para os compostos (7), (8) e (9) foram associadas a estas ligações. O surgimento de bandas na faixa de 416-540 cm^{-1} está relacionado às vibrações referentes às ligações Cu-N bem como foi observado em 514 e 539 cm^{-1} para o composto (10) e em 504 para o composto (11). (COLAK et al., 2010; SINGH et al., 2012; HANIF e CHOCHAN, 2013).

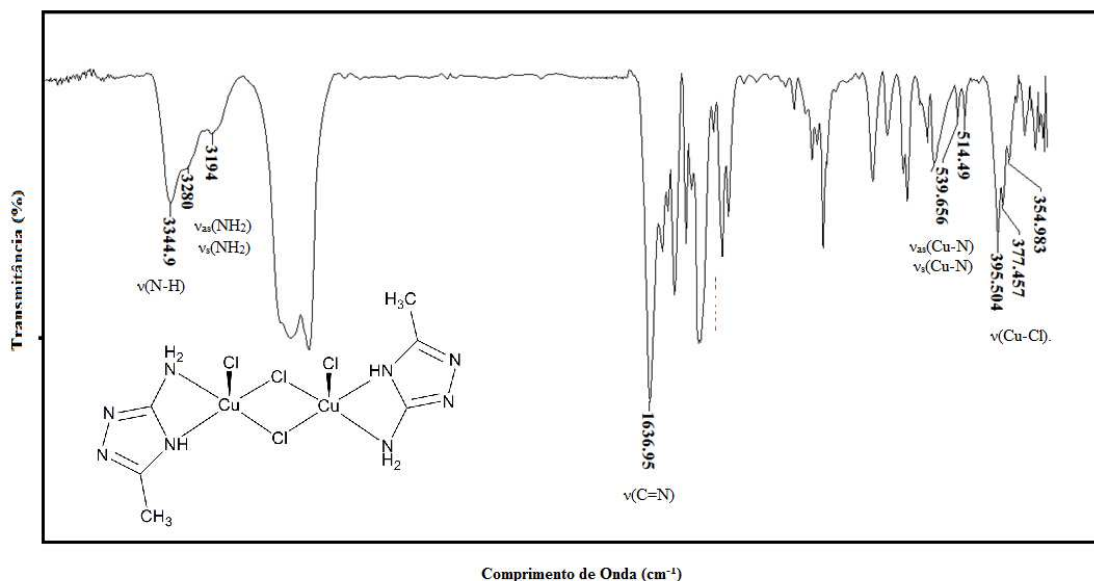


Figura 37: Espectros na Região de Infravermelho para o complexo (10) destacando novas bandas M-N bem como bandas C=N coalescentes e bandas M-Cl desdobradas

Os espectros no infravermelho também apresentam bandas na faixa de 1635-1646 cm^{-1} relativas à vibração da ligação $\nu(\text{C}=\text{N})$ para os complexos (7), (10) e (11) onde observou-se bandas únicas indicando uma coalescência entre as bandas referentes às vibrações simétricas e assimétricas do grupo C=N presente no ligante. Para os complexos (8) e (9) bandas em 1659 e 1662 cm^{-1} referentes aos estiramentos $\nu_{\text{as}}(\text{C}=\text{N})$ e 1639 cm^{-1} $\nu_{\text{s}}(\text{C}=\text{N})$ se mantém duplicadas como nos ligantes (ABDEL-MEGEED et al.; 2008). Como exemplo, a Figura 37 apresenta o espectro na região do infravermelho do complexo (10) onde se observa a coalescência das bandas referentes ao estiramento C=N bem como a formação de novas bandas em região de baixa frequência associadas as ligações Cu-N.

Bandas M-Cl são esperadas na região de 200-400 cm^{-1} , sendo essas bandas observadas para os complexos (7) e (9) em 225 e 292 cm^{-1} respectivamente. O complexo (11) apresenta uma estrutura onde o ligante se encontra bidentado apresentando uma geometria quadrática plana como demonstrado na figura 38 (HAASNOOT, 2000).

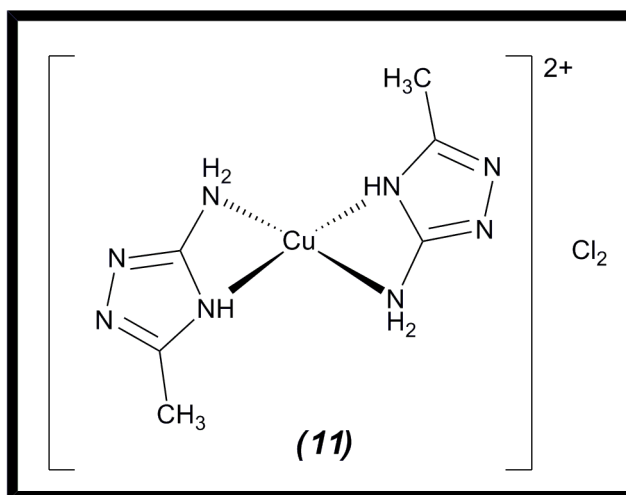


Figura 38: Estrutura molecular proposta para o complexo (11)

Já os compostos (8) e (10) apresentaram bandas desdobradas na faixa de 230 a 425 cm^{-1} . Para o (8) estas bandas ocorreram em 292, 268 e 242 cm^{-1} e para o (10) em 395, 377 e 355 cm^{-1} (Figura 37). Compostos que possuem em sua estrutura átomos de cloro em ponte e átomos de cloro terminais tendem a apresentar mais de um valor para o estiramento da ligação M-Cl onde os maiores valores são associados ao átomo de cloro terminal e valores menores aos átomos de cloro em ponte (NAKAMOTO, 1997; HAASNOOT, 2000). Análise de CHN juntamente com as bandas presentes no infravermelho nos possibilita propor uma estrutura dimérica para estes compostos mostradas na figura 39.

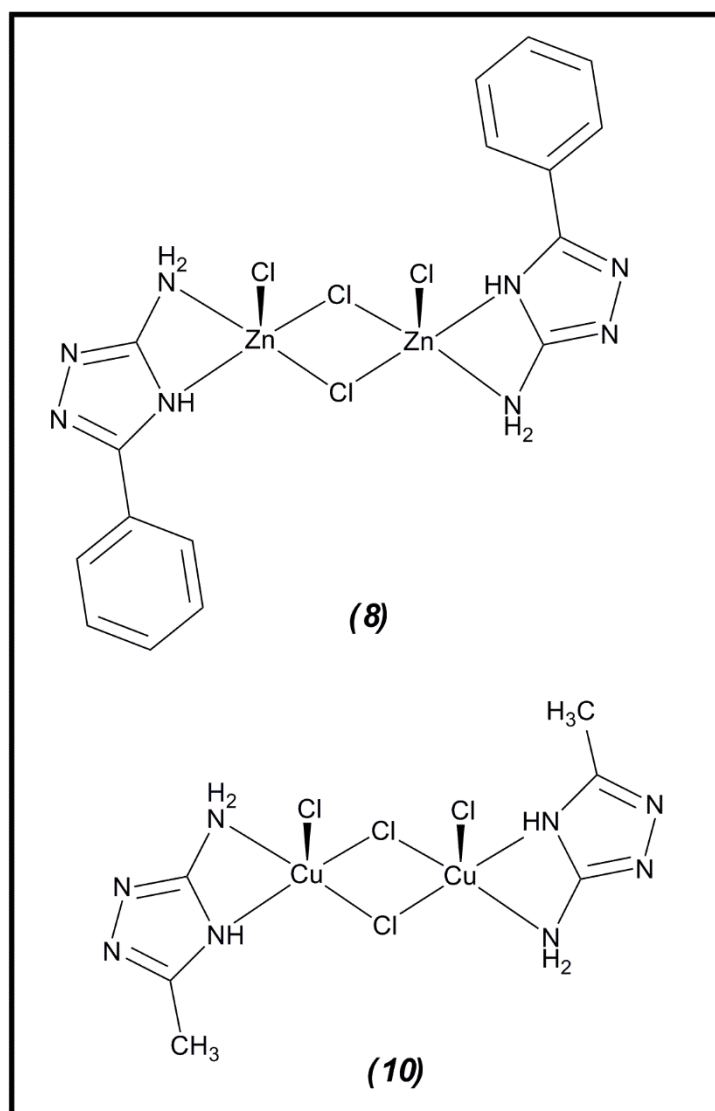


Figura 39: Estruturas moleculares propostas para os complexos (8) e (10)

Análise de CHN juntamente com as bandas apresentadas no infravermelho dos compostos (7) e (9) nos possibilita propor uma estrutura dimerica onde os átomos de cloro se encontram ligados em ponte ao centro metálico (Figura 40). O composto (7) além dos deslocamentos das bandas NH/NH₂, também apresentou baixa solubilidade o que sugere uma polimerização do mesmo no estado sólido. Curvas TG, DSC E DTG (anexo C) confirmam esta hipótese.

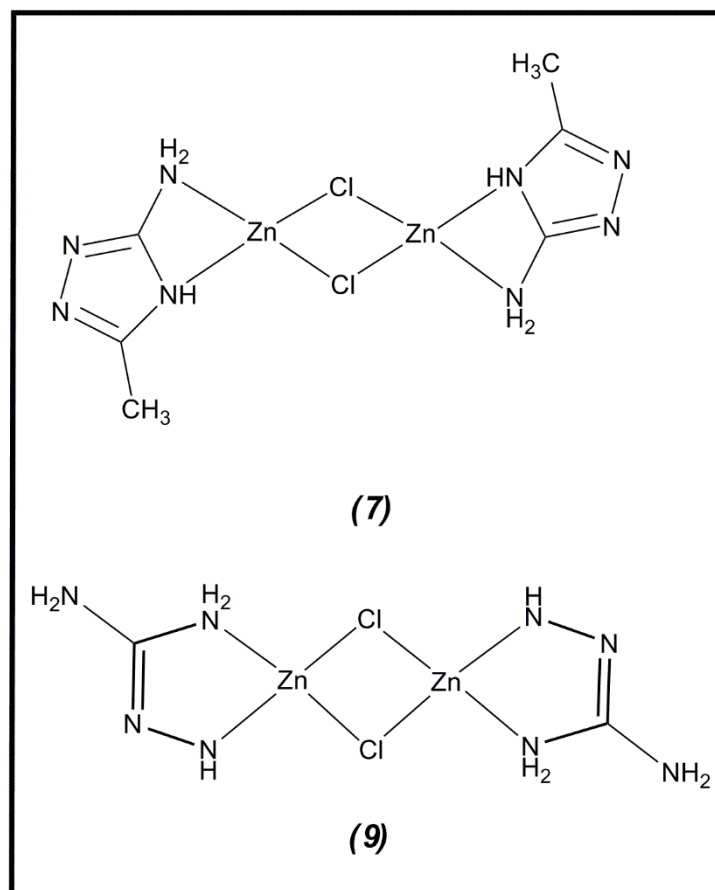


Figura 40: Estruturas moleculares propostas para os complexos (7) e (9)

C) Ressonância Magnética Nuclear de ^1H e ^{13}C dos Complexos de Zn(II)

Os sinais nos espectros de RMN de ^1H e ^{13}C foram atribuídos de acordo com as características de cada substância e, especificamente para os espectros de ^1H , os sinais foram correlacionados com suas respectivas integrações. A Figura 41 apresenta a numeração utilizada para a atribuição de sinais nos espectros de RMN de ^1H e ^{13}C .

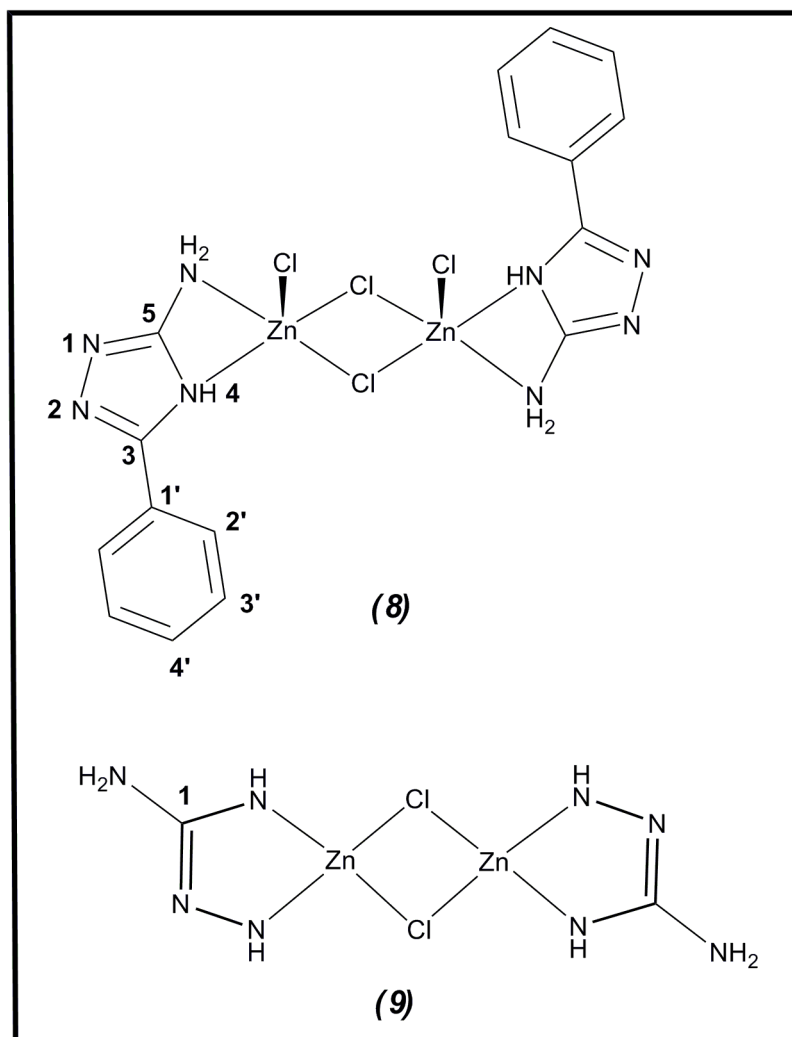


Figura 41: Representação das moléculas com sistema de numeração utilizado para a atribuição de sinais nos espectros de RMN de ^1H e ^{13}C

Os valores dos deslocamentos químicos de RMN de ^1H e ^{13}C e suas atribuições para o complexo (8) e (9), sintetizados neste trabalho, são apresentados na Tabela 11. A obtenção do espectro para o composto (7) não foi possível devido à pouca solubilidade do composto em solventes usuais.

O complexo (9) apresentou picos nas regiões de 4,65 ppm e em 8,56 ppm que foram associados aos hidrogênios dos grupos NH_2 e NH respectivamente. A presença de um duplete largo com picos em 7,24 e 6,74 ppm pode ser justificada pela formação de NH^+ decorrente do tautomerismo apresentado pelo composto (9) (SILVERSTEIN, 1994). Já no espectro de ^{13}C , somente um pico em 159,3 ppm referente ao grupo $\text{N}=\text{CNH}_2$ evidencia a formação do novo complexo de zinco-aminoguanidina.

Tabela 11: Deslocamentos químicos (ppm) obtidos dos espectros de RMN de ^1H e ^{13}C para os complexos de Zn(II) triazolatos e seus ligantes correspondentes.

COMPOSTOS	Deslocamentos Químicos	
	^1H	^{13}C
AFT		174,5 (C5, NHC=N)
	7,92(m, 2H, Ph)	159,8 (C3, NC=N)
	7,35 (m, 3H, Ph)	137,6 (C1', Ph)
		130,2 (C4', Ph)
		129,0 (C2', Ph)
		127,6 (C3', Ph)
[Zn ₂ (AFT) ₂ Cl ₄].2H ₂ O ^D (8)		173,7 (C5, NHC=N)
	8,03 (d, 2H, Ph)	159,5 (C3, NHC=N)
	7,41 (m, 3H, Ph)	134,2 (C1', Ph)
		131,1 (C4', Ph)
		129,4 (C2', Ph)
		127,4 (C3', Ph)
[Zn ₂ (AMG) ₂ Cl ₂].2H ₂ O.CHCl ₃ ^C (9)	8,56 (s, 1H, NH)	159,39 (N=CNH)
	4,65 (s, 2H, NH ₂)	

AFT – Ligante 3-amino-5-fenil-1H-1,2,4-triazol; C – Espectros obtidos em DMSO-d₆; D – Espectros obtidos em CD₃OD.

O espectro de ^1H do complexo (8) apresentou um sigleto em 4,91 ppm referente aos hidrogênios dos grupos NH/NH₂. Um multipletto centrado em 7,41 ppm e um dupletto em 8,03 ppm os quais foram associados aos hidrogênios do grupo fenila. Para o espectro de ^{13}C , o pico em 159,5 ppm foi associado ao carbono C3 e, em 173,9 ppm ao carbono C5 presentes no anel triazólico. Os sinais dos carbonos do grupo fenila foram observados em 134,2; 131,1; 129,4 e 127,4 ppm. A figura 41 mostra os espectros de RMN de ^1H e ^{13}C dos compostos (8) e (9).

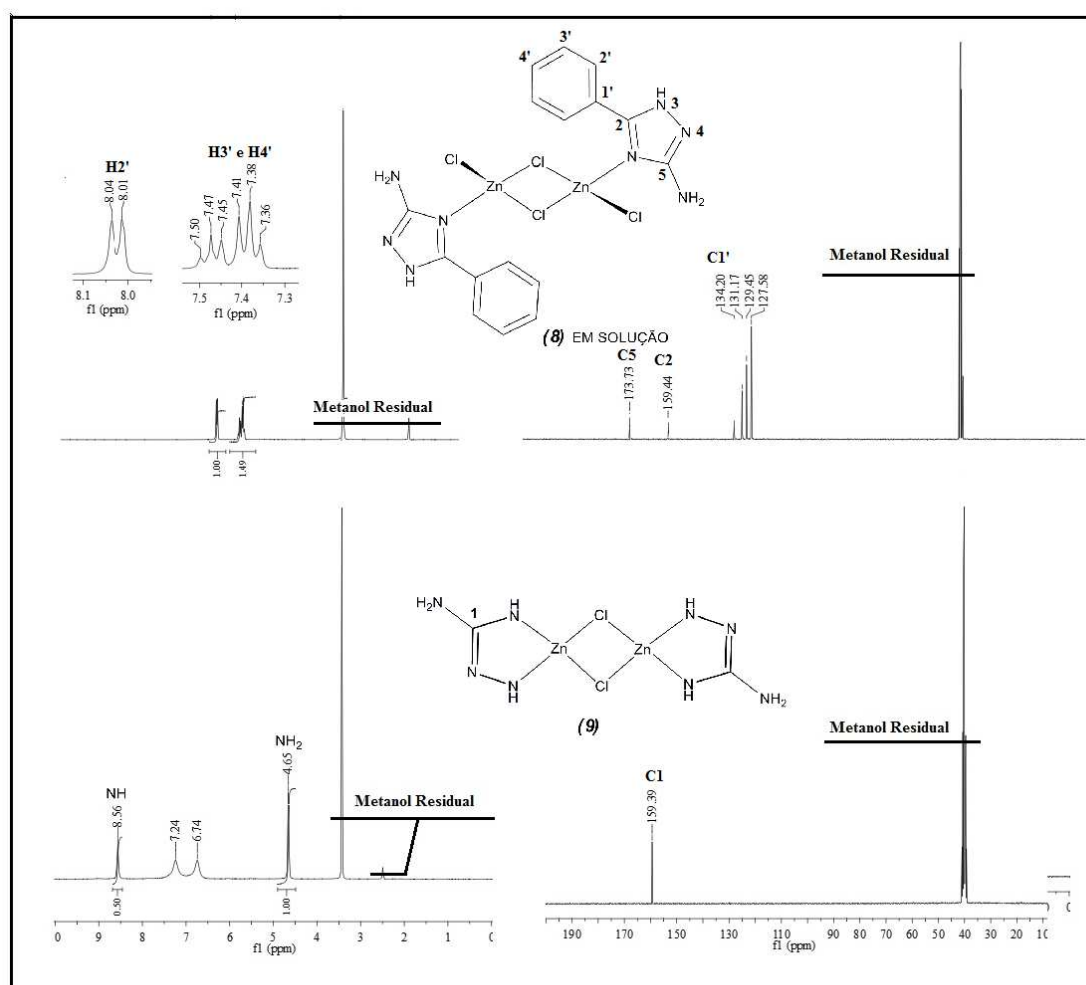


Figura 42: Comparação entre os espectros de ressonância magnética nuclear de ^1H e ^{13}C dos complexos (8) e (9).

Comparando-se os espectros de ^1H e ^{13}C do composto (8) com o ligante observou-se deslocamentos nos sinais de ^1H para os átomos de hidrogênio H2' do grupo fenila bem como para os carbonos C1' sugerindo que a coordenação do metal ao ligante estaria ocorrendo via N1 do anel triazólico com um deslocamento do H1 do N1 para N4. Segundo Hasnoot (2000) em solução, a estabilização do tautômero $4H$ é possível em compostos de coordenação quando dois nitrogênios se encontram coordenados ao íon metálico.

Os dados de infravermelho em combinação com aqueles do RMN sugerem, portanto, que um rearranjo estrutural ocorra para o composto (8) em solução metanólica como mostrado na figura 42. A polaridade do solvente parece ter uma grande influência no comportamento químico deste composto uma vez que em solventes apolares, como no caso

do clorofórmio, o desproporcionamento deste complexo é evidente levando a subprodutos mais estáveis que no caso é o complexo (9) e o Benzoato de Zinco.

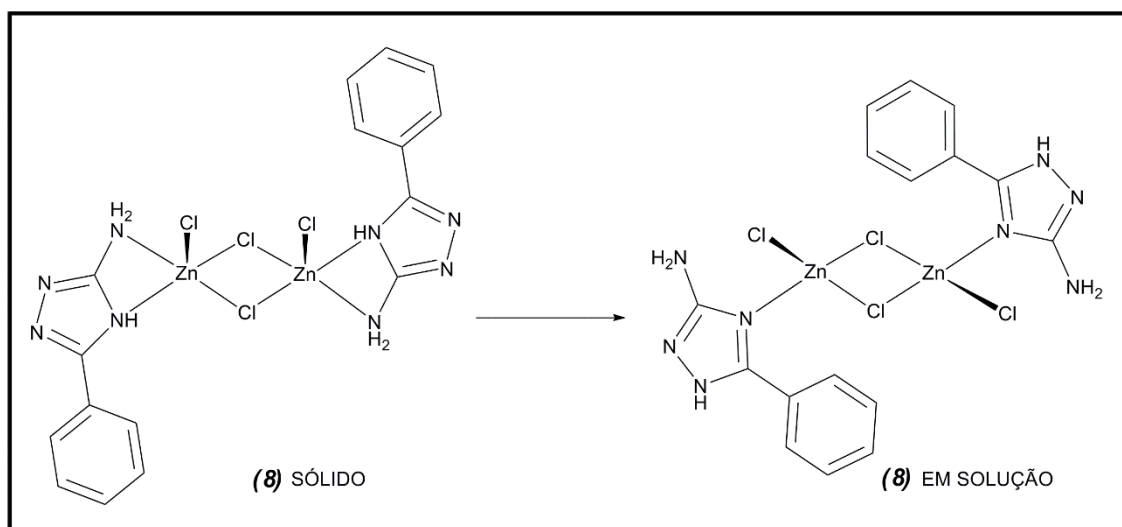


Figura 43: Estruturas moleculares propostas para o complexo (8) sólido e em solução.

4.3) CONCLUSÃO

Foram preparados 2 complexos inéditos de cobre(II) e 3 zinco(II) derivados dos ligantes triazólicos nos quais os metais se encontram no centro das geometrias bipirâmide trigonal ou quadrática plana, como monômeros ou dímeros. A metodologia de síntese se mostrou adequada com o tempo de reação mínimo e bons rendimentos. Os ligantes apresentaram modos de coordenação diversificados (monodentado e bidentado). Os dados de espectroscopia na região do infravermelho indicam que a coordenação se dá via os átomos de nitrogênio ao centro metálico e observa-se a presença de átomos de cloro ligados ao metal em posição terminal ou em ponte na esfera de coordenação. Os espectros de RMN ^1H e ^{13}C apresentaram os sinais esperados para as estruturas propostas. As estruturas propostas concordam com os dados obtidos pelas técnicas experimentais empregadas na caracterização.

4.4) REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA

ABDEL-MEGEED, A. M.; ABDEL-RAHMAN, H. M.; ALKARAMANY, G. S. EL-GENDY, M. Design, synthesis and molecular modeling study of acylated 1,2,4-triazole-3-acetates with potential anti-inflammatory activity. **European journal of medicinal chemistry**, v. 44, p. 117–23, 2009.

COLAK, A. T.; COLAK, F.; ATAR, N.; OLGUN, A. Synthesis, Spectral, Thermal Analysis, Biological Activity and Kinetic Studies of Copper(II)-Pyridine-2,5-dicarboxylate Complexes with 2-Aminomethylpyridine and 8-Hydroxyquinoline. **ActachimicaSlovenica**, v. 57, n. 1, p. 212–21, 2010.

HANIF, M.; Chohan, Z. H. Design, spectral characterization and biological studies of transition metal(II) complexes with triazole Schiff bases. **SpectrochimicaActa Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy**, v. 104, p. 468–476, 2013.

HAASNOOT, J. G. Mononuclear, oligonuclear and polynuclear metal coordination compounds with 1,2,4-triazole derivatives as ligands. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 200-202, p. 131–185, 2000.

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

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

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, Molecular and Biomolecular Spectroscopy**, v. 85, p. 1–6, 2012.

Capítulo 5

Atividade Antibacteriana dos Complexos de Cu(II), Zn(II) e Sn(IV) Derivados de Triazóis

5) INTRODUÇÃO

Este capítulo relata a atividade antibacteriana dos ligantes triazolatos AMT, AMI e AFT. Relata também a atividade dos derivados de Cu(II), Zn(II) e Sn(IV) dos ligantes AMT e AFT. Toda atividade antibacteriana foi realizada frente cepas certificadas de *Staphylococcus aureus* (ATCC 33591), *Bacillus subtilis* (ATCC 23858), *Escherichia coli* (ATCC 29214) e *Salmonella typhimurium* (ATCC 14028).

5.1.) PARTE EXPERIMENTAL

A) Atividade Antibacteriana e Determinação da Concentração Inibitória Mínima

A.1) Atividade Antibacteriana *in vitro* de Micro-organismos Gram-positivos e Gram-negativos

Os ensaios da atividade antibacteriana dos compostos de Cu(II), Zn(II) e Sn(IV), bem como seus ligantes orgânicos sintetizados, foram realizados frente a cepa de bactérias Gram-positivas e Gram-negativas. Foram utilizadas cepas certificadas de *Staphylococcus aureus* (ATCC 33591), *Bacillus subtilis* (ATCC 23858), *Escherichia coli* (ATCC 29214) e *Salmonellatyphimurium* (ATCC 14028). Além dos compostos foram testados o solvente e os sais metálicos. A Figura 44 apresenta os compostos que foram avaliados frente às cepas de bactérias previamente selecionadas.

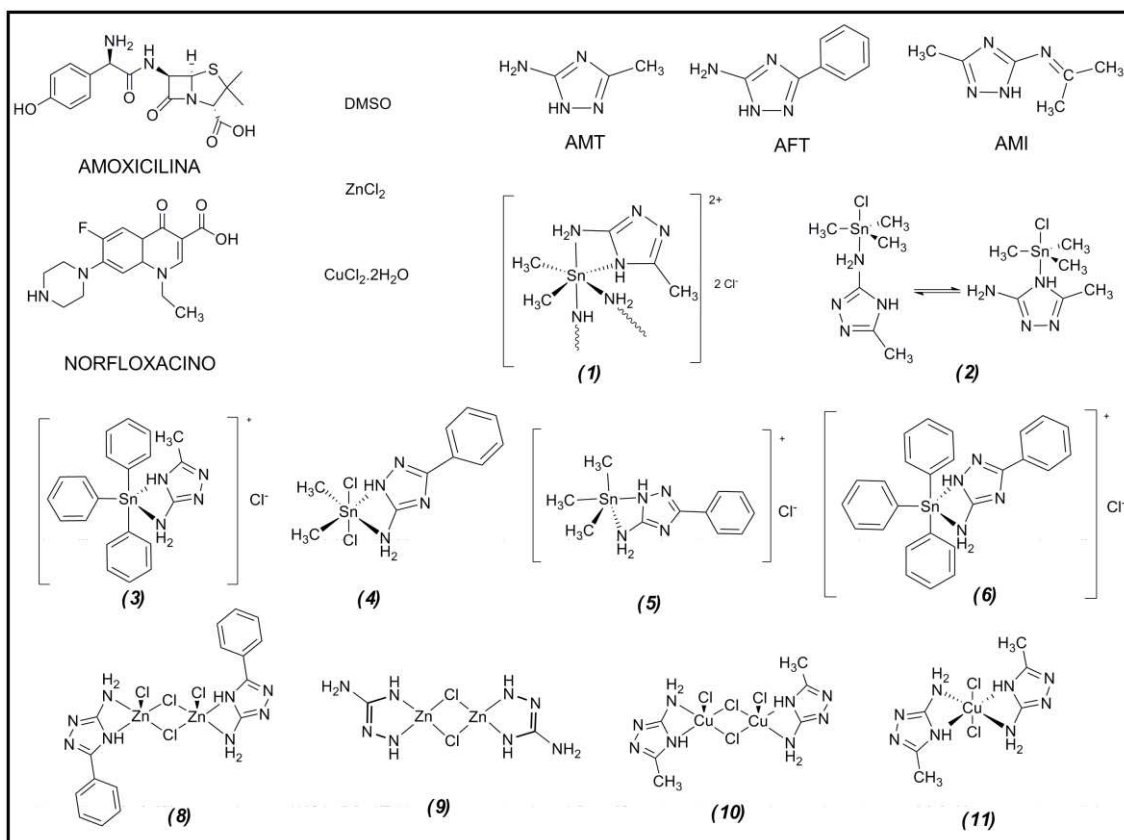


Figura 44: Compostos testados frente às espécies de bactérias.

Para a determinação da Concentração Inibitória Mínima (MIC) inicialmente foram testados o solvente DMSO (controle negativo) e os medicamentos norfloxacino e amoxicilina (controle positivo), que foram tomados como parâmetros de comparação. O crescimento pleno e o meio líquido Luria Bertani (LB) (Formulação LB: Triptona - 1g. Extrato de Levedura - 0,5g. NaCl - 1g. 1; 100mL de água destilada) também foram testados a fim de se obter uma avaliação do perfil bacteriano das cepas testadas e verificar a esterilidade do meio de cultura.

A.2) Determinação da Concentração Inibitória Mínima (MIC)

A concentração inibitória mínima (MIC) é definida como a concentração mínima do composto que é capaz de inibir o crescimento do micro-organismo contido em meio de cultura apropriado, ou seja, a menor quantidade necessária para inibir o crescimento de um determinado micro-organismo, foi avaliada pelo método de microdiluição, onde concentrações decrescentes dos compostos em meio de cultura juntamente com as cepas de bactérias a serem estudadas foram colocadas em placas de microdiluição de 96 poços e, após incubação, avaliados através de técnica espectrofotométrica (BIANUCCI et al., 1991; ZACCHINO & GUPTA, 2007). A Figura 45 representa uma placa de microdiluição de 96 poços como a utilizada no trabalho.

Cada linhagem bacteriana foi cultivada em 3mL de meio LB líquido a 37°C sob agitação até que alcançasse uma densidade ótica (D.O) entre 0,08 e 0,1 correspondente a aproximadamente 1 a 2×10^8 unidades formadoras de colônia (UFC)/mL. Após alcançar essa D.O cada cepa foi diluída (50µL de bactéria/10mL de meio) em meio LB líquido e 100µL dessa diluição ou 5×10^4 UFC foram misturados com 50µL das diluições seriadas dos compostos.

Os compostos foram preparados a partir de concentrações iniciais de 1000 µg/mL dissolvidos em solução de DMSO:Água (25:75). As diluições dos compostos foram realizadas utilizando-se 500 µL do meio LB líquido. A atividade dos compostos foi avaliada na faixa de concentrações de 1000 µg/mL a 0,50µg/mL. O controle de esterilidade do meio de cultura foi realizado pipetando-se 100µL do meio LB nos poços. Para avaliar o crescimento pleno, que corresponde ao crescimento dos micro-organismos, foram pipetados 50µL de meio LB e 100µL da suspensão de cada cepa de bactéria analisada. Como controle negativo foi utilizado o solvente DMSO e o controle positivo os antibióticos de amplo espectro Amoxicilina e Norfloxacino.

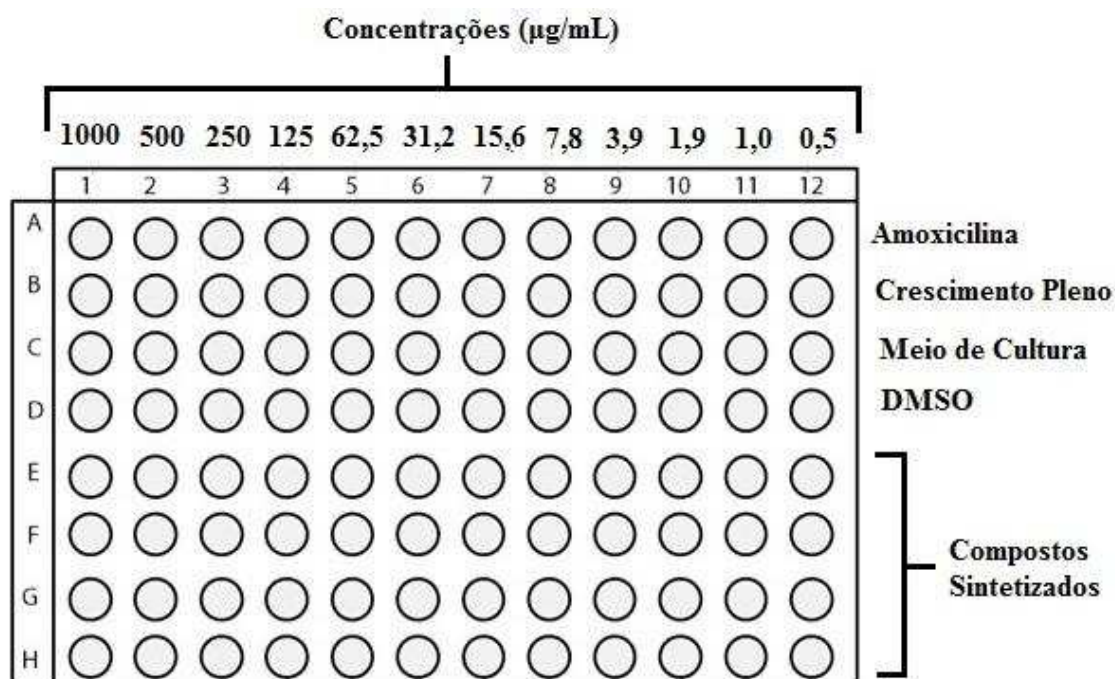


Figura 45: Representação da placa de microdiluição com 96 poços utilizados nos ensaios biológicos dos compostos estudados neste trabalho.

O controle de esterilidade do meio de cultura foi realizado pipetando-se 100µL do meio LB nos poços. Para avaliar o crescimento pleno, que corresponde ao crescimento dos micro-organismos, foram pipetados 50µL de meio LB e 100µL da suspensão de cada cepa de bactéria analisada. Como controle negativo foi utilizado o solvente DMSO e o controle positivo os antibióticos de amplo espectro Amoxicilina e Norfloxacino.

As microplacas foram incubadas aerobicamente em estufa a 37°C por 20h e após esse período foi realizado uma leitura espectrofotométrica em leitora de ELISA a 600nm. Os testes para determinação do MIC dos compostos foram realizados em duplicata e no tratamento de dados o desvio padrão foi levado em consideração.

5.2) RESULTADOS E DISCUSSÃO

Observou-se que as maiores medidas de absorvância correspondem a uma maior turbidez, logo a um maior crescimento bacteriano, o que sugere uma menor inibição do composto frente ao micro-organismo estudado. O composto (7) bem como os sais de estanho não foram testados devido à formação de uma suspensão com a adição dos solventes.

A.1) Determinação da Concentração Inibitória Mínima – MIC – frente à bactérias Gram-positivas

A.1.1) *Staphylococcus aureus*

O solvente DMSO utilizado não apresentou atividade antibacteriana frente a *S. aureus*, indicando que a concentração do solvente utilizado na análise não interferiu no teste. Os medicamentos de referência apresentaram uma atividade biológica significativa com valor de MIC 15,6 µg/mL para norfloxacino e com MIC < 0,5 µg/mL para amoxicilina, os quais foram comparados com os complexos e ligantes sintetizados.

Os sais dos precursores metálicos utilizados neste trabalho foram também testados e foi possível a determinação do MIC em 1000 µg/mL para o CuCl₂.2H₂O e 250 µg/mL para o ZnCl₂, estes valores foram comparados com os seus correspondentes complexos a fim de avaliar se a complexação influenciou na atividade antibacteriana frente a cepas de *S. aureus*.

Os gráficos para absorvância e os dados de MIC para os controles bem como para os precursores metálicos de zinco e cobre estão mostrados na figura 46.

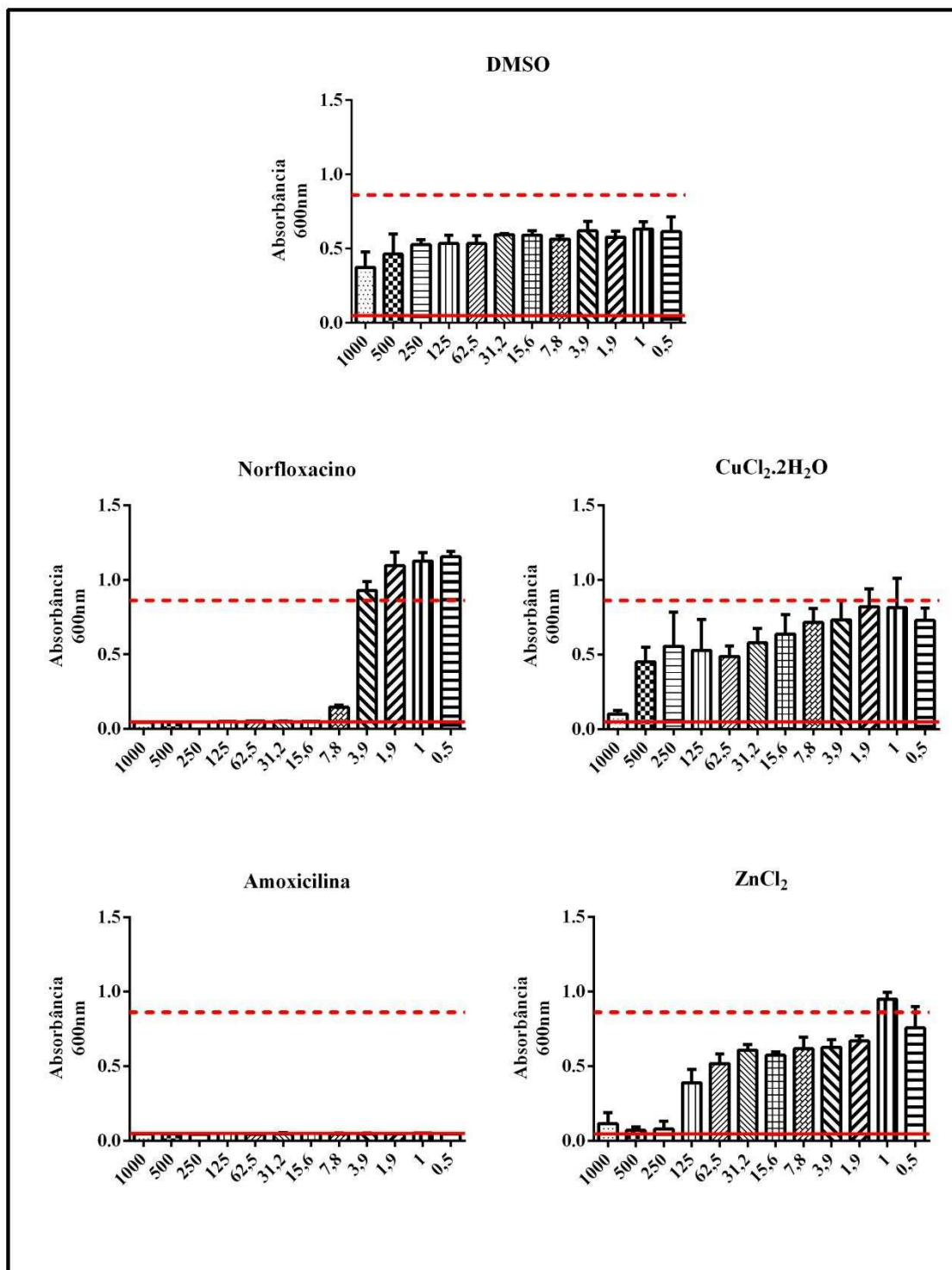


Figura 46: Absorbância em 600nm do crescimento das cepas de *S. Aureus* versus a concentração em µg/mL para o controle negativo e positivo bem como para os precursores metálicos de cobre (II) e zinco (II).

- - - Crescimento pleno — Meio LB líquido

• **Ligantes Triazólicos**

Os ligantes triazólicos foram testados frente à espécie de bactéria *S. aureus*. Os ligantes AMT, AMI e AFT foram inativos nas concentrações estudadas, ou seja, apresentam um MIC > 1000 µg/mL. A figura 47 mostra os dados de MIC obtidos para os ligantes.

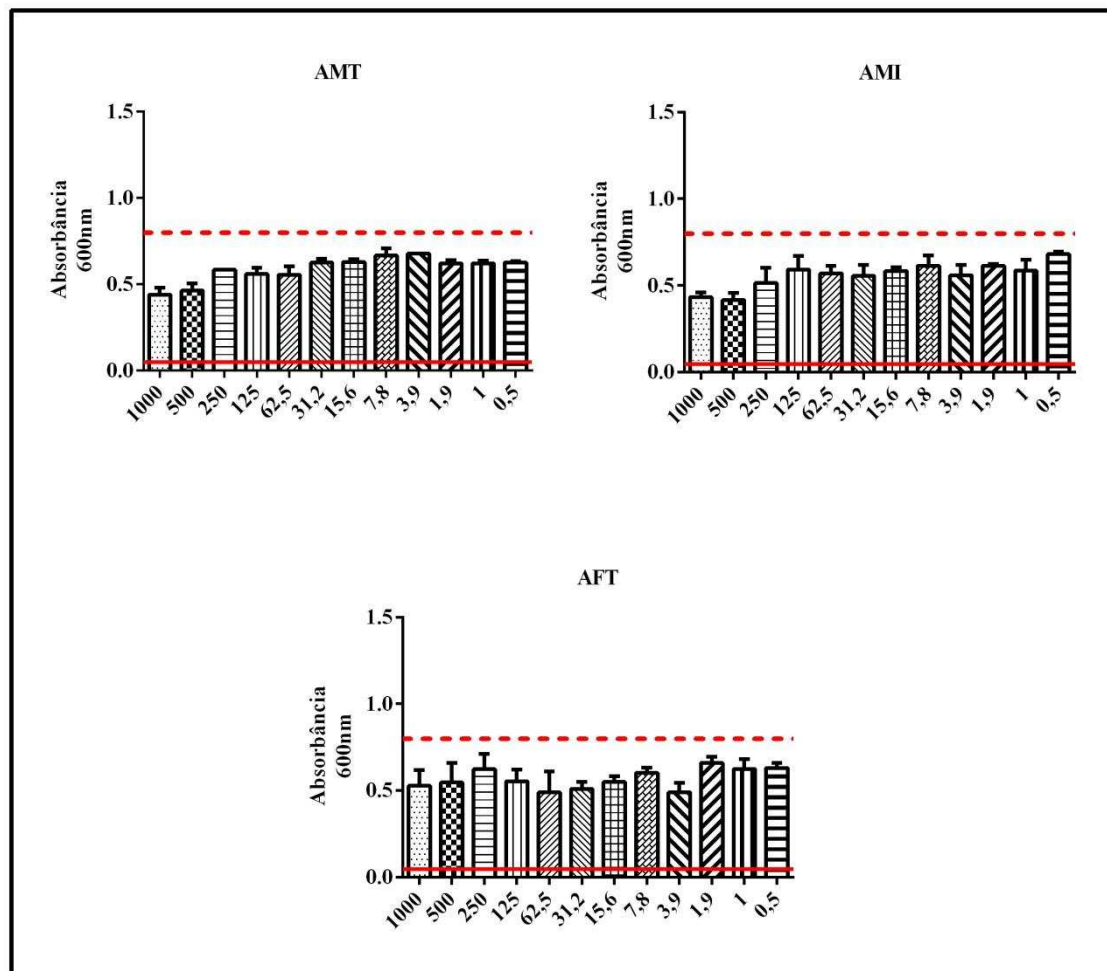


Figura 47: Absorbância em 600nm do crescimento das cepas de *S. Aureus* versus a concentração em µg/mL para os ligantes triazólicos.

- - - Crescimento pleno — Meio LB líquido

- **Complexos de Zinco (II) e Cobre (II) Derivados dos Ligantes Triazólicos**

Os complexos derivados de Cu(II) (10) e (11) se mostraram inativos frente a cepa de *S. aureus* nas concentrações testadas. Já os complexos de Zn(II) (8) e (9) apresentaram MIC de 250 e 500 µg/mL respectivamente. Todos os complexos apresentaram valores de MIC maiores que os medicamentos de referência. O complexo (8) mostrou-se tão eficiente quanto seu sal metálico. Em relação aos ligantes os complexos se mostraram mais ativos frente à bactéria *S. aureus*. A figura 48 apresenta os resultados obtidos para MIC dos compostos derivados de zinco e cobre.

Os complexos de zinco apresentaram atividade superior quando comparados aos complexos de cobre frente à espécie de bactéria *S. aureus*, evidenciando que pequenas diferenças estruturais nos ligantes e a mudança do centro metálico interferem na atividade biológica dos compostos, uma vez que a atividade pode ser afetada por fatores estéricos, eletrônicos e farmacocinéticos (TAVMAN et al., 2010; SAADESH, 2010).

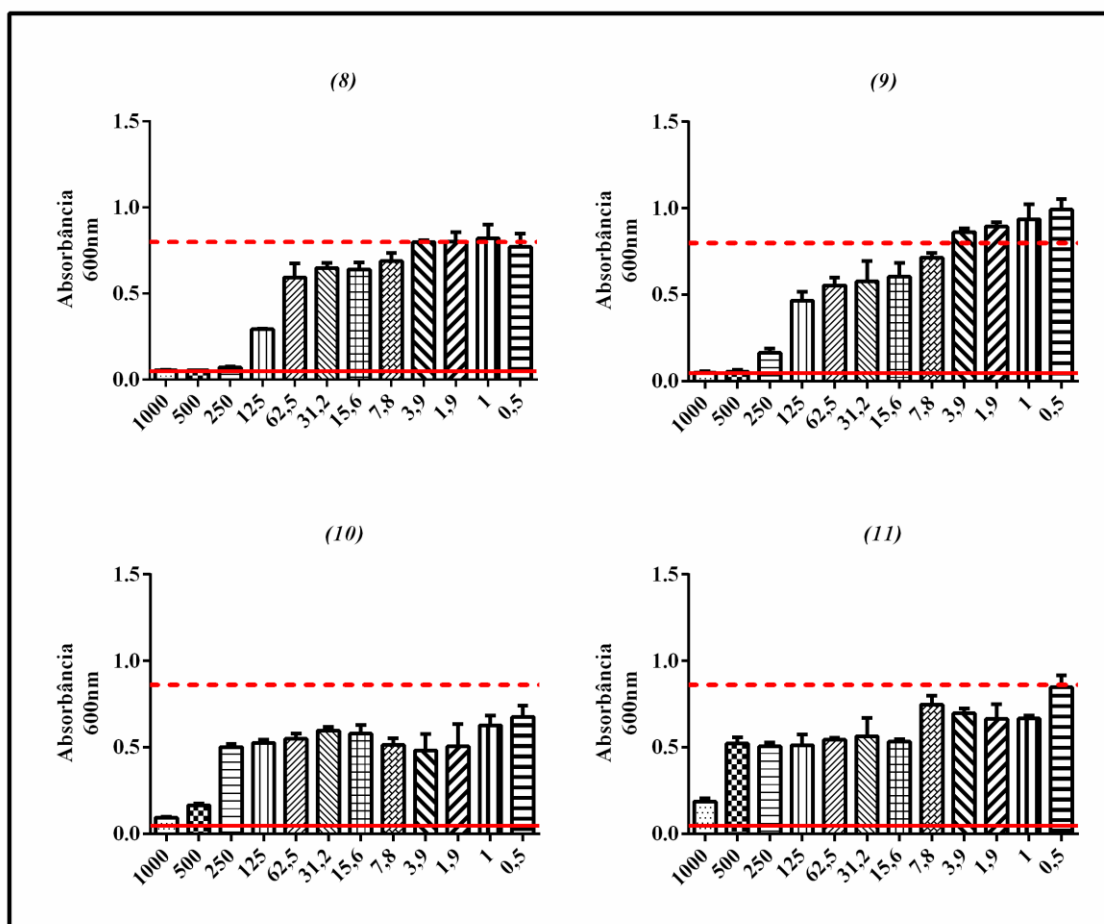


Figura 48: Absorbância em 600nm do crescimento das cepas de *S. Aureus* versus a concentração em µg/mL para os complexos de Zn(II) e Cu(II).

- - - Crescimento pleno — Meio LB líquido

- **Complexos de Estanho (IV) Derivados dos Ligantes Triazólicos**

Para as cepas de bactérias *S. aureus* os complexos derivados de Sn(IV) (1) e (4) apresentaram MIC de 250 µg/mL e os compostos (2) e (5) MIC de 1000 µg/mL. O complexo (3) não demonstrou atividade e o complexo (6) apresentou a melhor atividade dentre estes complexos com um MIC de 31,2 µg/mL. Os resultados obtidos para MIC dos compostos organoestânicos frente *S. aureus* são apresentados na figura 49.

Todos os complexos apresentaram valores de MIC maiores que os medicamentos de referencia e, em relação ao ligante a complexação elevou a capacidade antibacteriana dos complexos (1), (2), (4), (5) e (6).

Dados da literatura revelam que os compostos do tipo R_3SnX apresentam maior atividade biológica do que os R_2SnX_2 e que a natureza do grupo X tem influência relativamente pequena sobre a atividade biológica de um composto organoestânico (REHMAN et al., 2009).

Dentre os compostos organoestânicos sintetizados aqueles derivados de triorganoestânicos trimetil e trifetil tendo como ligante o composto AFT apresentaram ser mais ativos frente às cepas de bactérias testadas. Este resultado pode ser atribuído ao fato que complexos organoestânicos trissubstituídos geralmente apresentam menor toxicidade e melhor ação antimicrobiana em relação a derivados dissustituídos. Além disso, complexos contendo como ligantes com grupos fenil apresentam maior atividade antimicrobiana (OMAE, 1989).

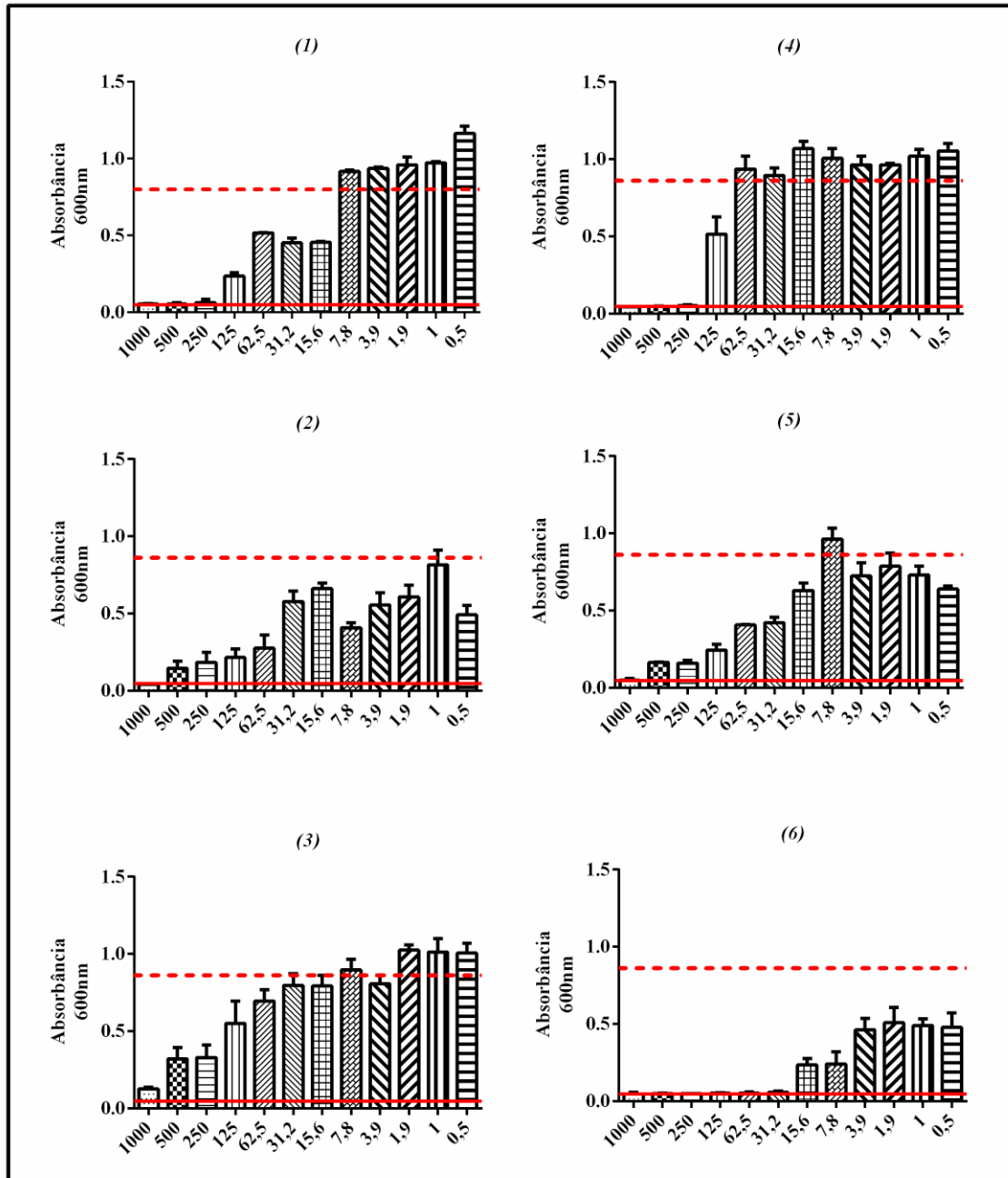


Figura 49: Absorbância em 600nm do crescimento das cepas de *S. Aureus* versus a concentração em µg/mL para os complexos de Sn(IV).

- - - Crescimento pleno — Meio LB líquido

A.1.2) *Salmonella typhimurium*

O solvente DMSO utilizado não apresentou atividade antibacteriana frente a *S. typhimurium*. Os medicamentos de referência apresentaram uma atividade biológica com valor de MIC 3,9 µg/mL para norfloxacino e 1000 µg/mL para amoxicilina, os quais foram comparados com os complexos e ligantes sintetizados.

O sal de cobre $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ não apresentou atividade inibitória nas concentrações analisadas enquanto para o sal de ZnCl_2 verificou-se um MIC em 1000 µg/mL. A figura 50 apresenta os dados obtidos para os controles e sais metálicos de cobre e zinco frente *S. typhimurium*.

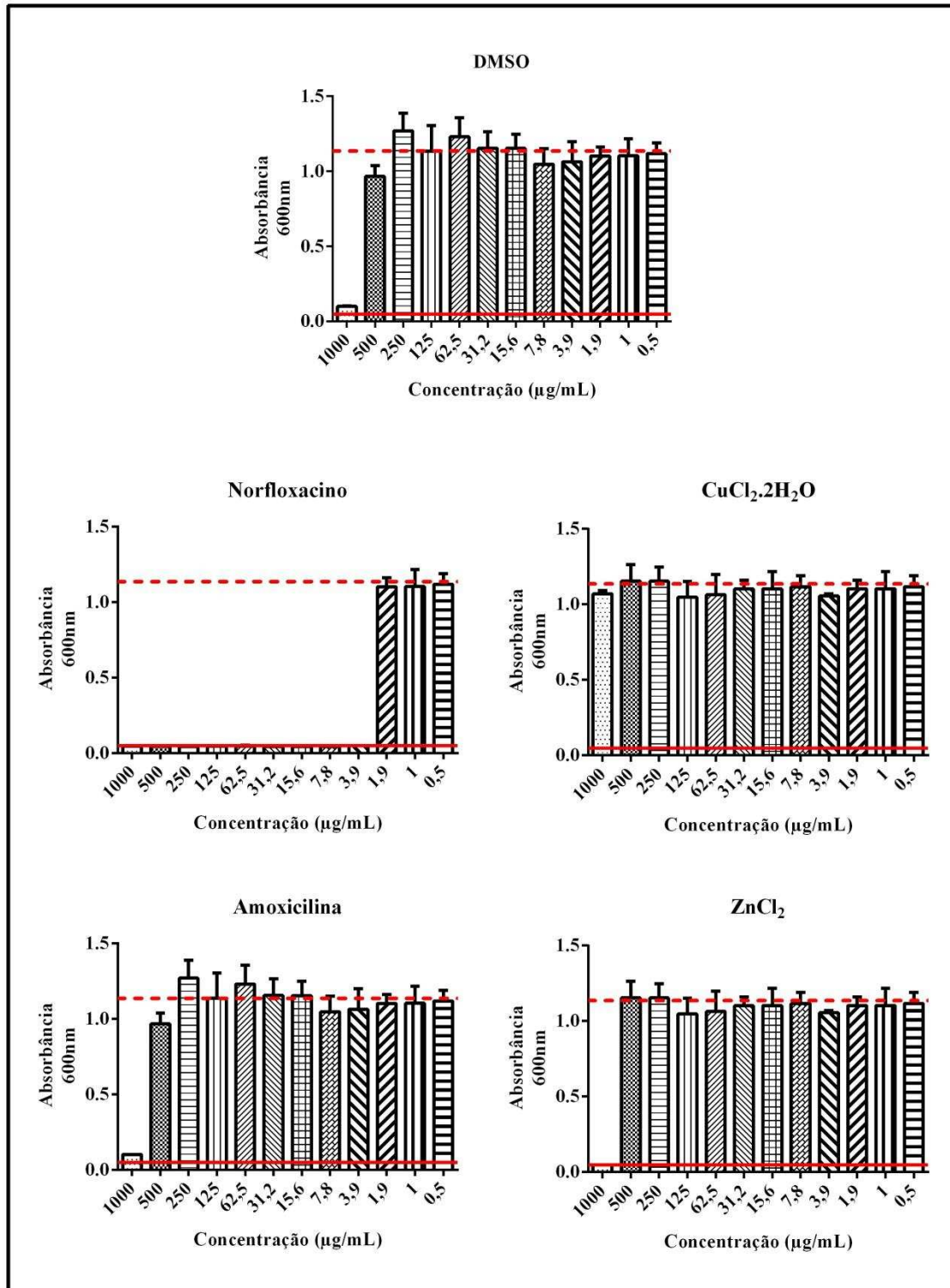


Figura 50: Absorbância em 600nm do crescimento das cepas de *S. typhimurium* versus a concentração em µg/mL para o controle negativo e positivo bem como para os precursores metálicos de cobre (II) e zinco (II).

- - - Crescimento pleno — Meio LB líquido

• **Ligantes Triazólicos**

Os ligantes triazólicos foram testados frente à espécie de bactéria *S. typhimurium*. Os ligantes AMT, AMI e AFT foram inativos nas concentrações estudadas, ou seja, apresentam um MIC > 1000 µg/mL. Os dados de MIC obtidos para os ligantes triazólicos estão demonstrados na figura 51.

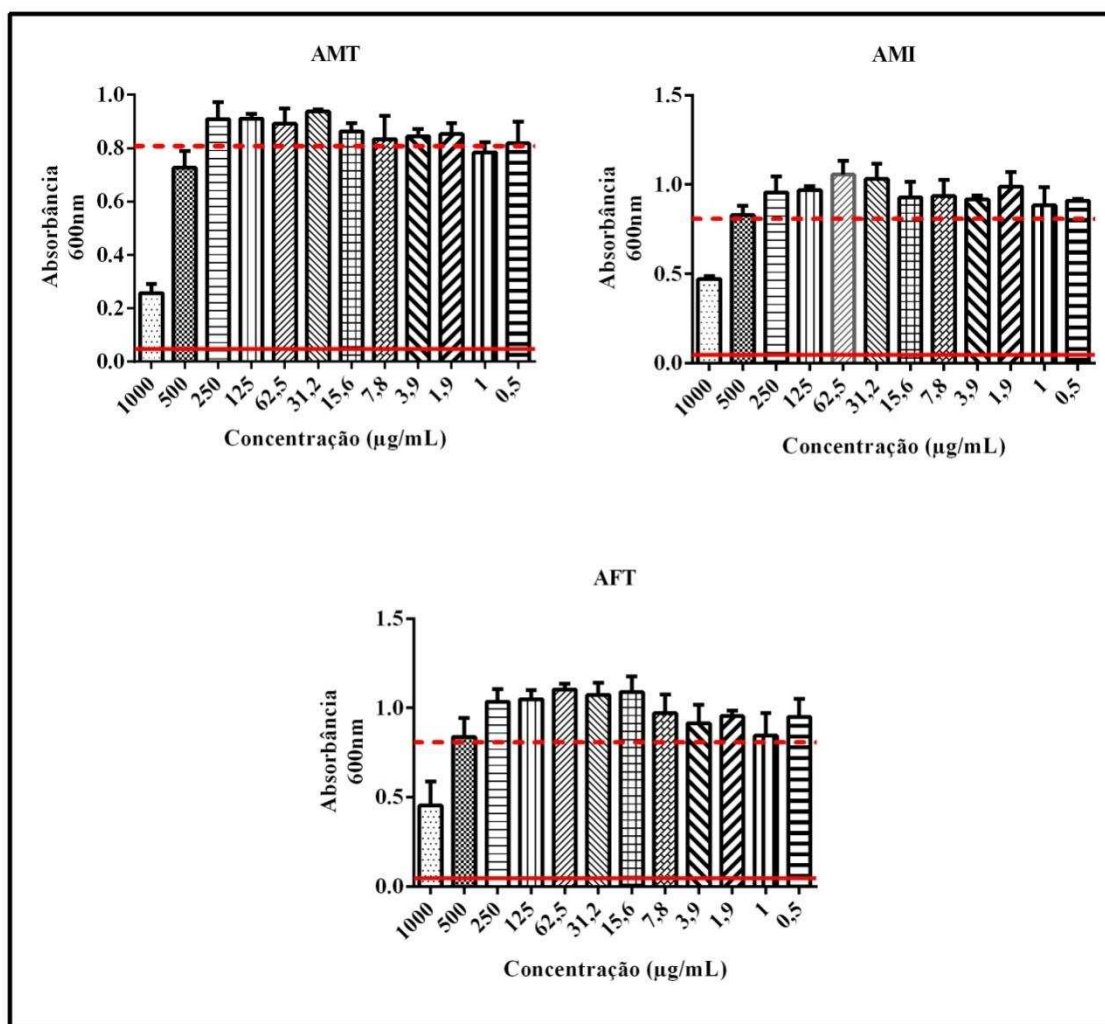


Figura 51: Absorbância em 600nm do crescimento das cepas de *S. typhimurium* versus a concentração em µg/mL para os ligantes triazólicos.

- - - Crescimento pleno ——— Meio LB líquido

• **Complexos de Zinco (II) e Cobre (II) Derivados dos Ligantes Triazólicos**

Os complexos derivados de Cu(II) (10) e (11) se mostraram inativos frente a cepa de *S. aureus* nas concentrações testadas. Já os complexos de Zn(II) (8) e (9) apresentaram MIC de 500 µg/mL. Todos os complexos apresentaram valores de MIC maiores que os medicamentos de referencia. O complexo (8) mostrou-se mais eficiente quanto seu sal metálico. Em relação aos ligantes os complexos se mostraram mais ativos frente à bactéria *S. typhimurium*. A figura 52 apresenta os resultados obtidos para MIC dos compostos derivados de zinco e cobre.

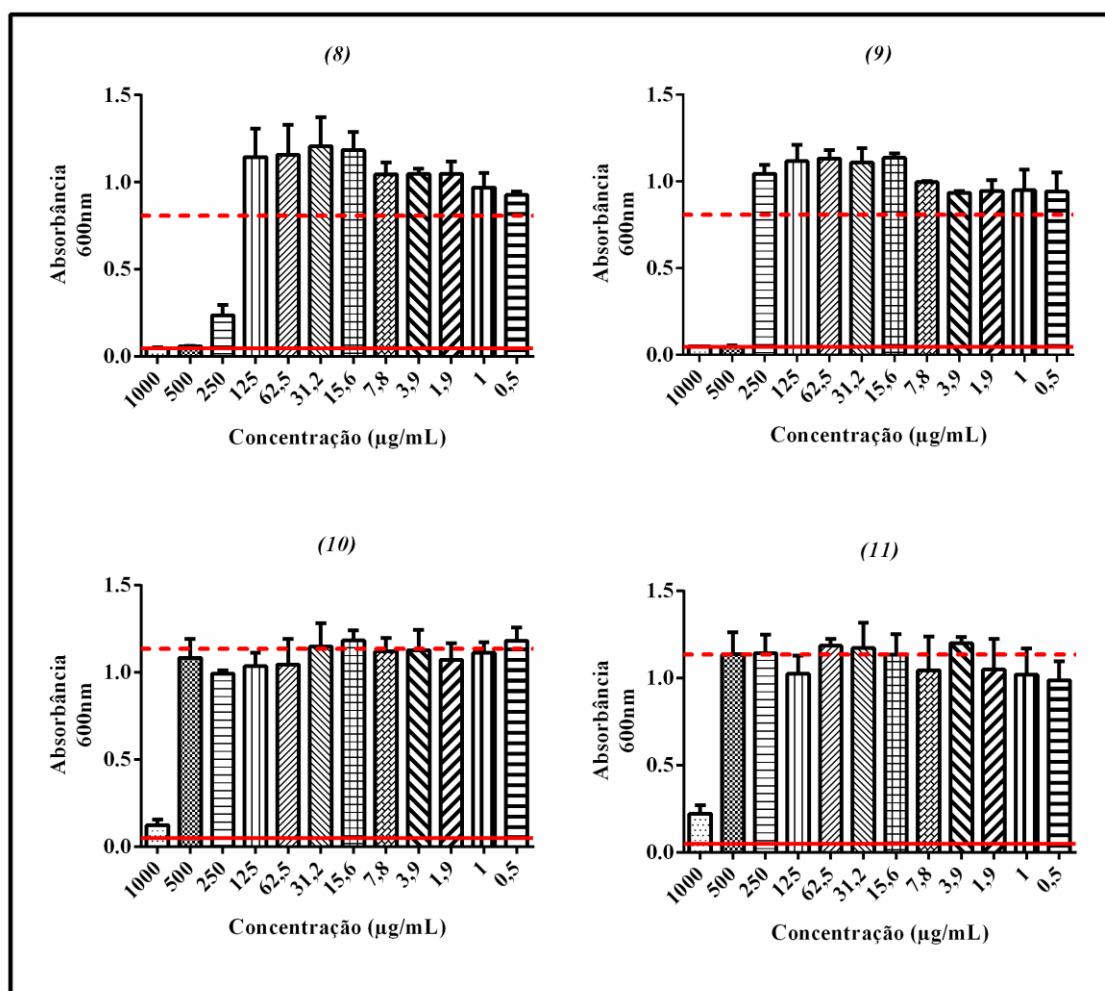


Figura 52: Absorbância em 600nm do crescimento das cepas de *S. typhimurium* versus a concentração em µg/mL para os complexos de Zn(II) e Cu(II).

- - - Crescimento pleno — Meio LB líquido

- **Complexos de Estanho (IV) Derivados dos Ligantes Triazólicos**

Para as cepas de bactérias *S. aureus* os complexos derivados de Sn(IV) (1) e (4) apresentaram MIC de 250 e 500 µg/mL e os compostos (2) e (5) MIC de 1000 e 250 µg/mL. O complexo (3) não demonstrou atividade e o complexo (6) apresentou um MIC de 250 µg/mL. Os resultados obtidos para MIC dos compostos organoestânicos frente *S. typhimurim* são apresentados na figura 53.

Todos os complexos apresentaram valores de MIC maiores que os medicamentos de referencia norfloxacino e os complexos (1), (2), (4), (5) e (6) mais ativos que a amoxicilina. Em relação aos ligantes a complexação elevou a capacidade antibacteriana dos complexos (1), (2), (4), (5) e (6).

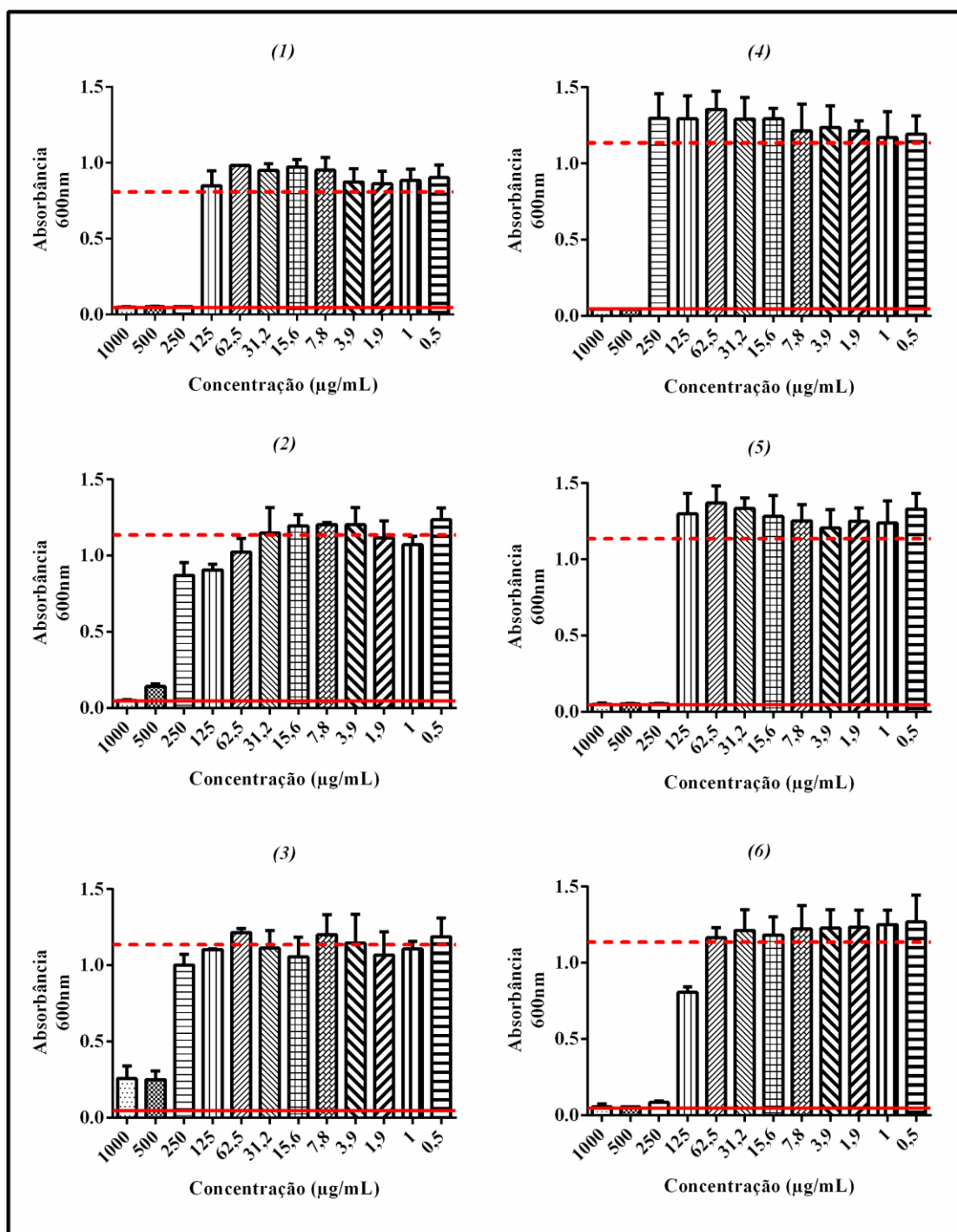


Figura 53: Absorbância em 600nm do crescimento das cepas de *S. typhimurium* versus a concentração em µg/mL para os complexos de Sn(IV).

- - - Crescimento pleno — Meio LB líquido

A.2) Determinação da Concentração Inibitória Mínima – MIC – frente à bactérias Gram-negativas

A.2.1) *Escherichia coli*

O solvente DMSO utilizado não apresentou atividade antibacteriana frente a *E. coli*, indicando que a concentração do solvente utilizado na análise não interferiu no teste. Os medicamentos de referência apresentaram uma atividade biológica significativa com valor de MIC 1,9 µg/mL para norfloxacino e 250 µg/mL para amoxicilina, os quais foram comparados com os complexos e ligantes sintetizados.

Os sais dos precursores metálicos apresentaram MIC em 1000 µg/mL para o ZnCl₂ contudo o sal CuCl₂.2H₂O se mostrou inativo. Estes valores foram comparados com os seus correspondentes complexos a fim de avaliar se a complexação influenciou na atividade antibacteriana frente a cepas de *E. coli*. A figura 54 mostra os resultados obtidos para os controles e sais metálicos frente cepa certificada de *E. coli*.

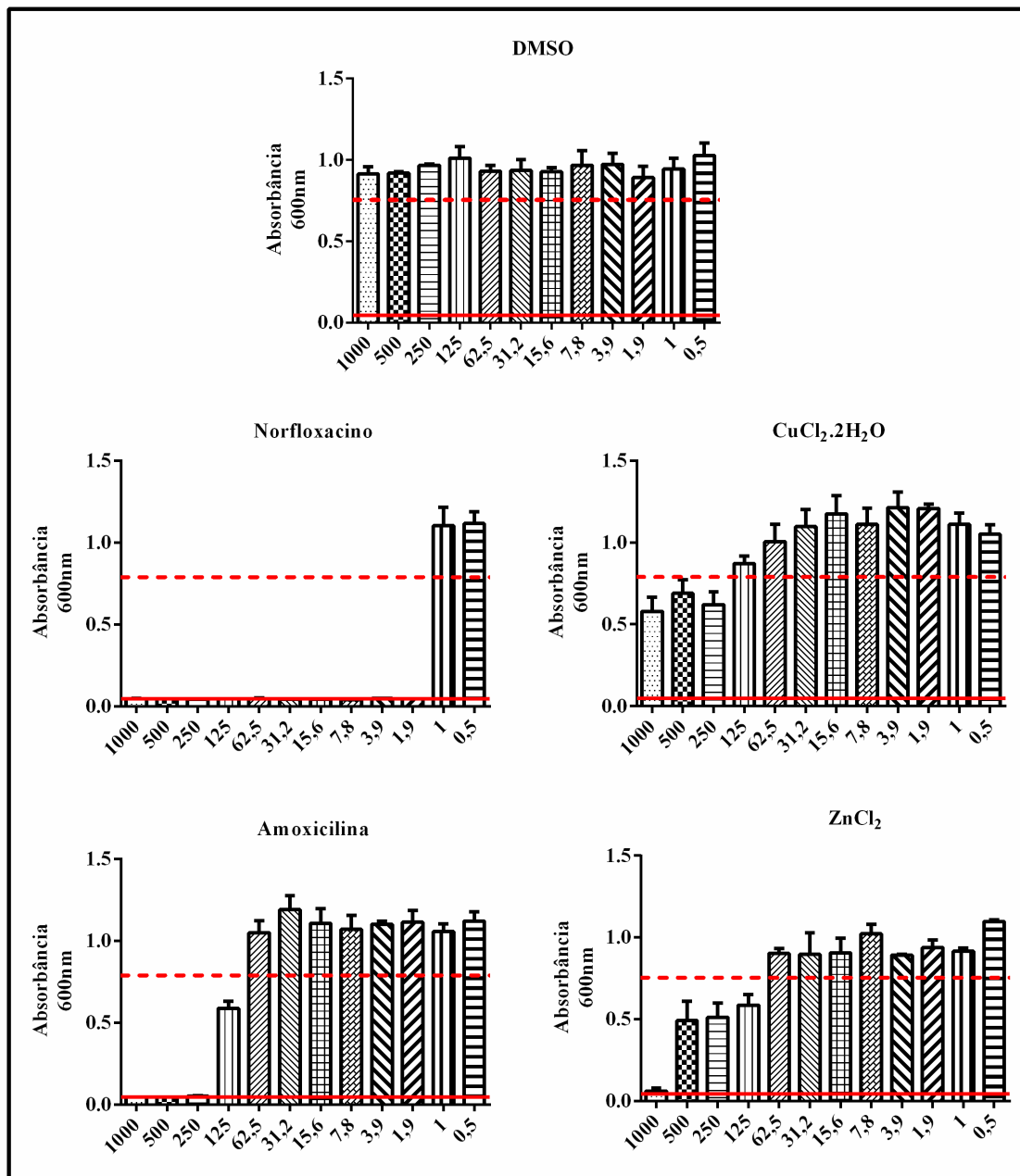


Figura 54: Absorbância em 600nm do crescimento das cepas de *E. coli* versus a concentração em µg/mL para o controle negativo e positivo bem como para os precursores metálicos de cobre (II) e zinco (II).

- - - Crescimento pleno — Meio LB líquido

• **Ligantes Triazólicos**

Os ligantes triazólicos foram testados frente à espécie de bactéria *E. coli*. Os ligantes AMT, AMI e AFT foram inativos nas concentrações estudadas, ou seja, apresentam um MIC > 1000 µg/mL. Os resultados obtidos para os ligantes são apresentados na figura 55.

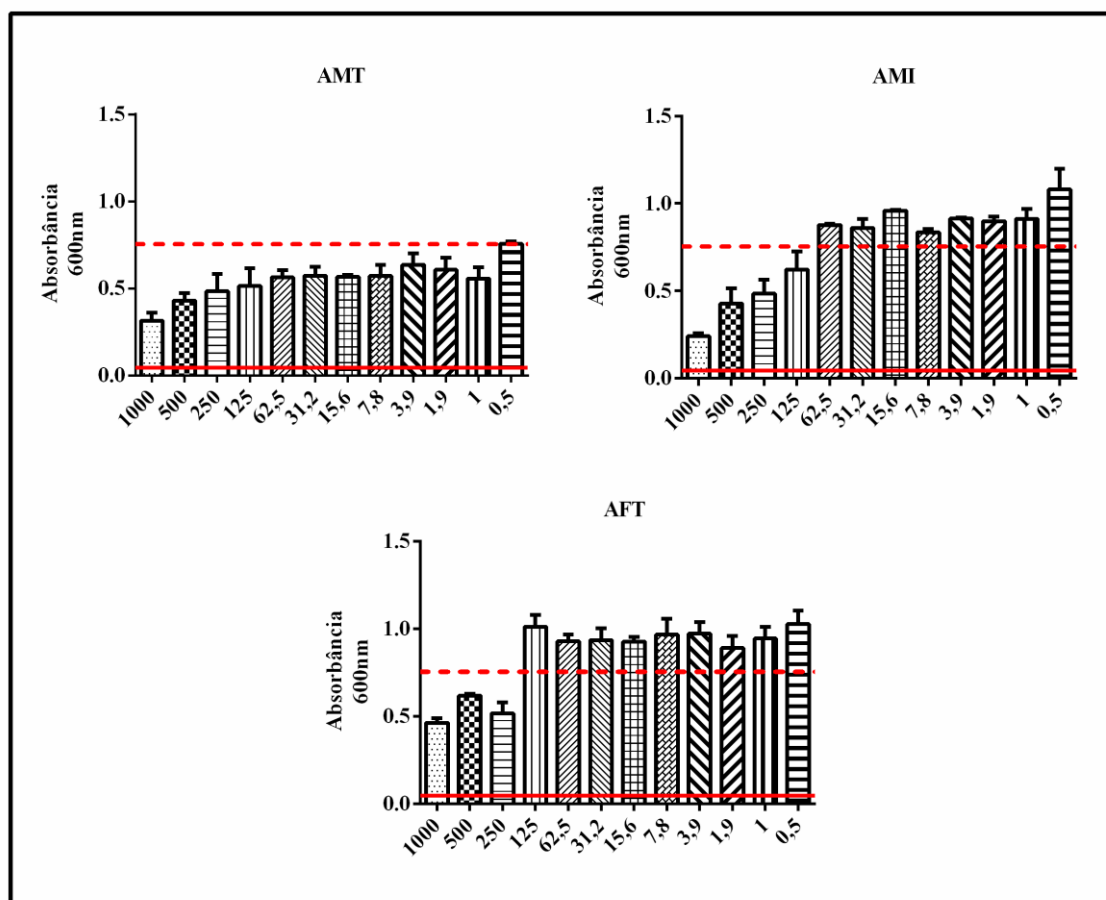


Figura 55: Absorbância em 600nm do crescimento das cepas de *E. coli* versus a concentração em µg/mL para os ligantes triazólicos.

- - - Crescimento pleno ——— Meio LB líquido

• **Complexos de Zinco (II) e Cobre (II) Derivados dos Ligantes Triazólicos**

Os complexos derivados de Cu(II) (10) e (11) se mostraram inativos frente a cepa de *S. aureus* nas concentrações testadas. Já os complexos de Zn(II) (8) e (9) apresentaram MIC de 250 e 500 µg/mL respectivamente. Os complexos apresentaram valores de MIC maior que o medicamento norfloxacino. O complexo (8) demonstrou uma atividade antibacteriana equivalente a amoxicilina e mais eficiente que seu sal metálico. Em relação aos ligantes os complexos se mostraram mais ativos frente à bactéria *E. coli*. A figura 56 apresenta os resultados obtidos para MIC dos compostos derivados de zinco e cobre.

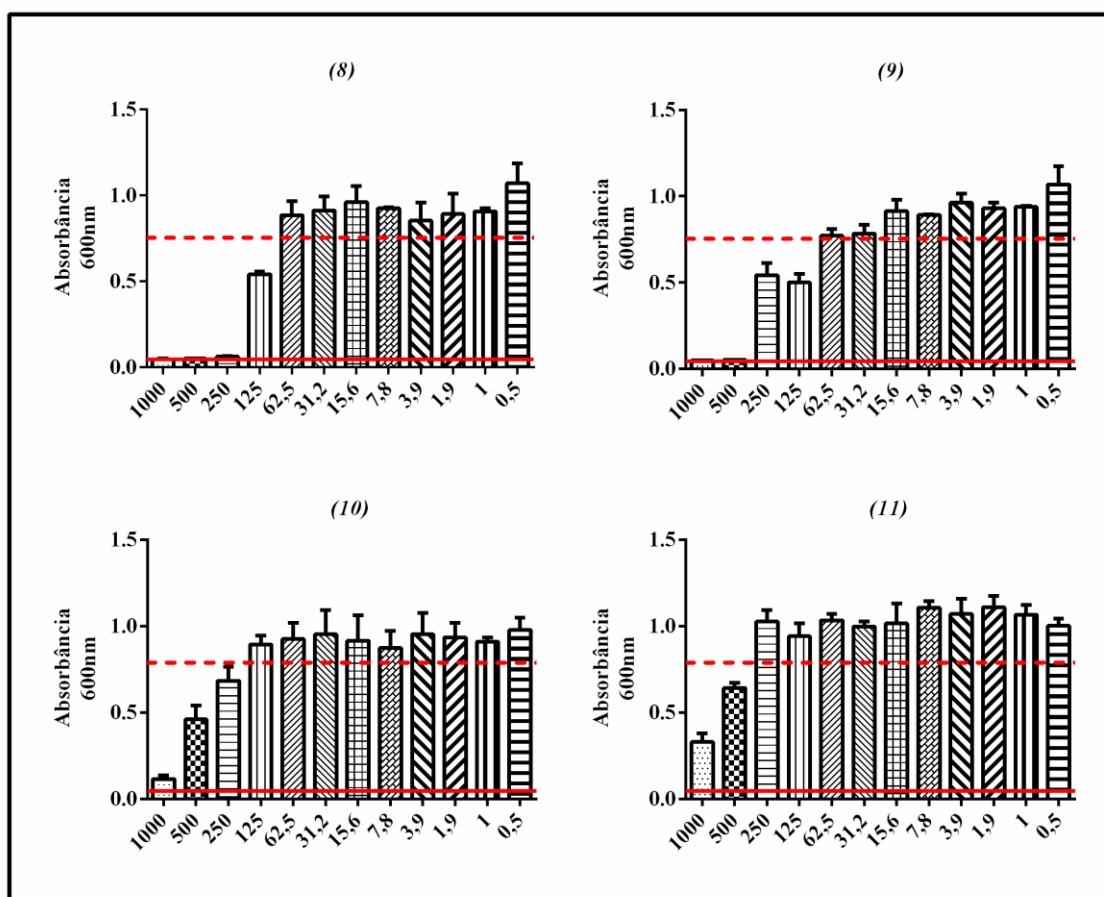


Figura 56: Absorbância em 600nm do crescimento das cepas de *E. coli* versus a concentração em µg/mL para os complexos de Zn(II) e Cu(II).

- - - Crescimento pleno — Meio LB líquido

- **Complexos de Estanho (IV) Derivados dos Ligantes Triazólicos**

Para as cepas de bactérias *E. coli* os complexos derivados de Sn(IV) (1) e (4) apresentaram MIC de 250 µg/mL e os compostos (2) e (5) MIC de 500 e 250 µg/mL. O complexo (3) não demonstrou atividade e o complexo (6) apresentou um MIC de 1000 µg/mL. Os resultados obtidos para MIC dos compostos organoestânicos frente *S. typhimurim* são apresentados na figura 57.

Todos os complexos apresentaram valores de MIC maiores que os medicamentos de referência norfloxacino e os complexos (1), (4) e (5) com atividade semelhante a amoxicilina. Em relação aos ligantes a complexação elevou a capacidade antibacteriana dos complexos (1), (2), (4), (5) e (6).

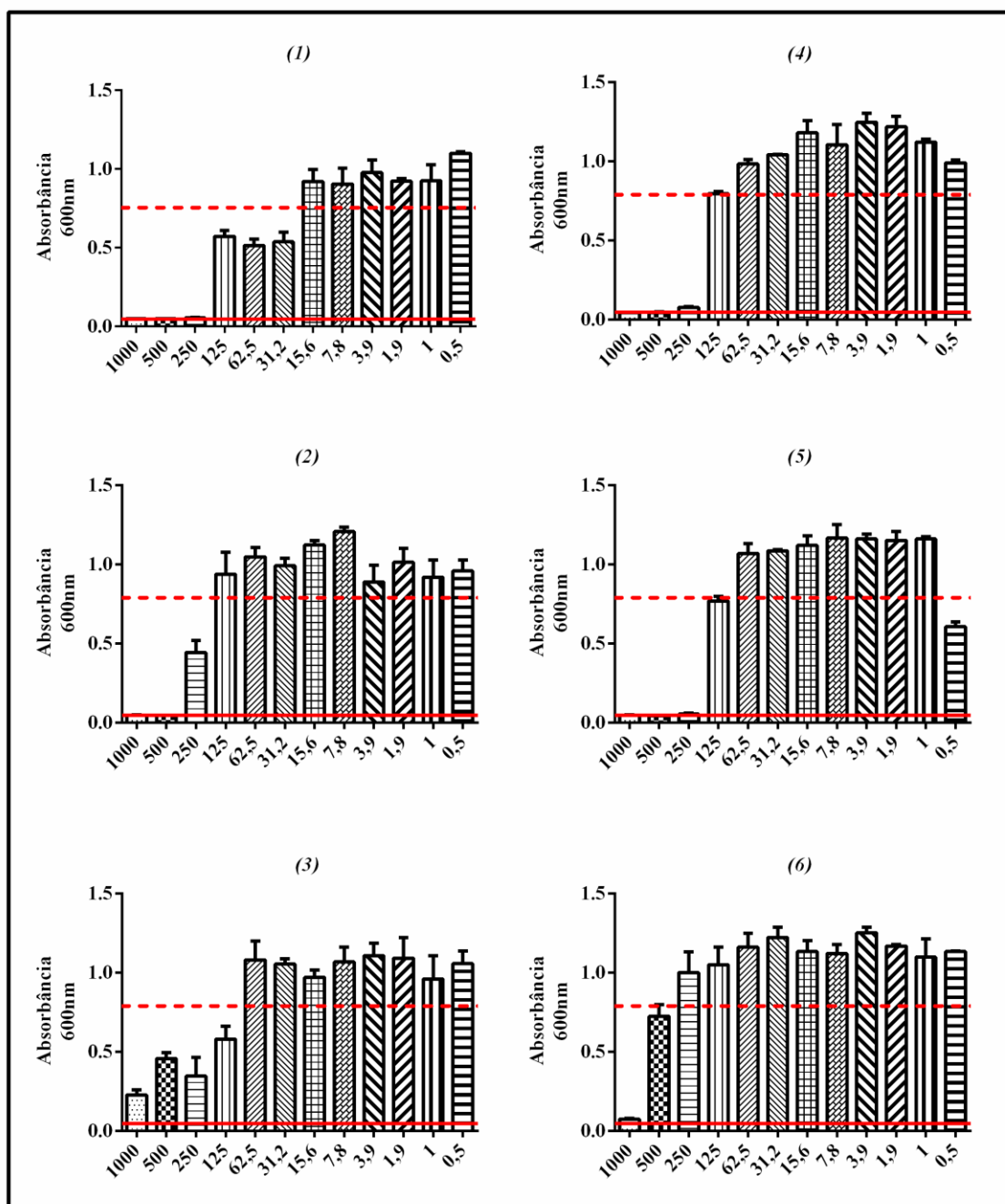


Figura 57: Absorbância em 600nm do crescimento das cepas de *E. coli* versus a concentração em µg/mL para os complexos de Sn(IV).

- - - Crescimento pleno — Meio LB líquido

A.2.2) *Bacillus subtilis*

O solvente DMSO utilizado não apresentou atividade antibacteriana frente a *B. subtilis*. Os medicamentos de referência apresentaram uma atividade biológica com valor de MIC 15,6 µg/mL para norfloxacino e com MIC < 0,5 µg/mL para amoxicilina, os quais foram comparados com os complexos e ligantes sintetizados.

Os sais dos precursores metálicos apresentaram um MIC em 1000 µg/mL para o CuCl₂.2H₂O e 250 µg/mL para o ZnCl₂, estes valores foram comparados com os seus correspondentes complexos a fim de avaliar se a complexação influenciou na atividade antibacteriana frente a cepas de *B. subtilis*. A figura 58 mostra os resultados obtidos para os controles bem como para os sais metálicos de zinco e cobre frente cepa certificada de *B. subtilis*.

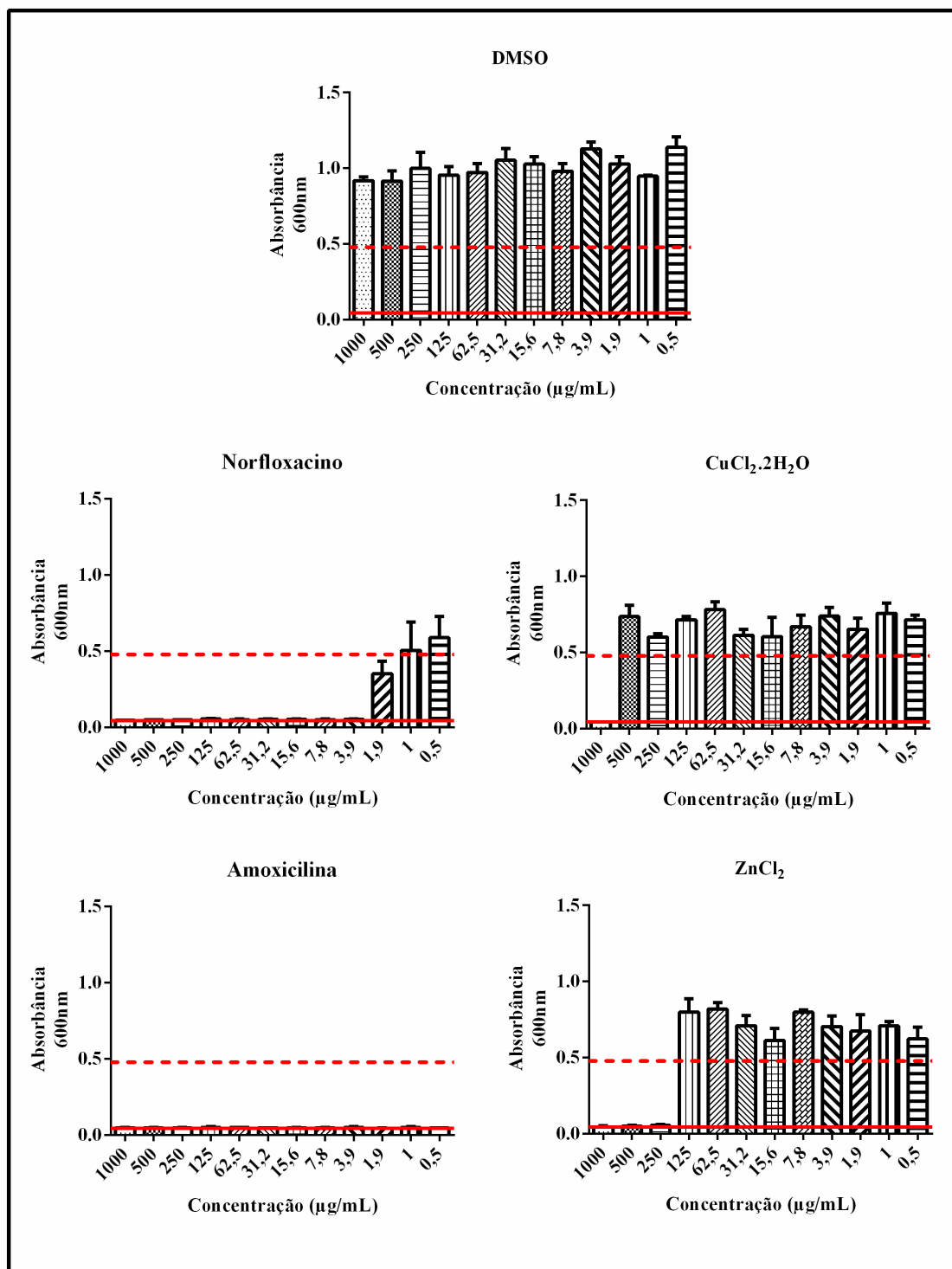


Figura 58: Absorbância em 600nm do crescimento das cepas de *B. subtilis* versus a concentração em µg/mL para o controle negativo e positivo bem como para os precursores metálicos de cobre (II) e zinco (II).

- - - Crescimento pleno — Meio LB líquido

• **Ligantes Triazólicos**

Os ligantes triazólicos foram testados frente à espécie de bactéria *B. subtilis*. Os ligantes AMT, AMI e AFT foram inativos nas concentrações estudadas, ou seja, apresentam um MIC > 1000 µg/mL. A figura 59 mostra os resultados obtidos para os ligantes frente cepa da bactéria *B. subtilis*.

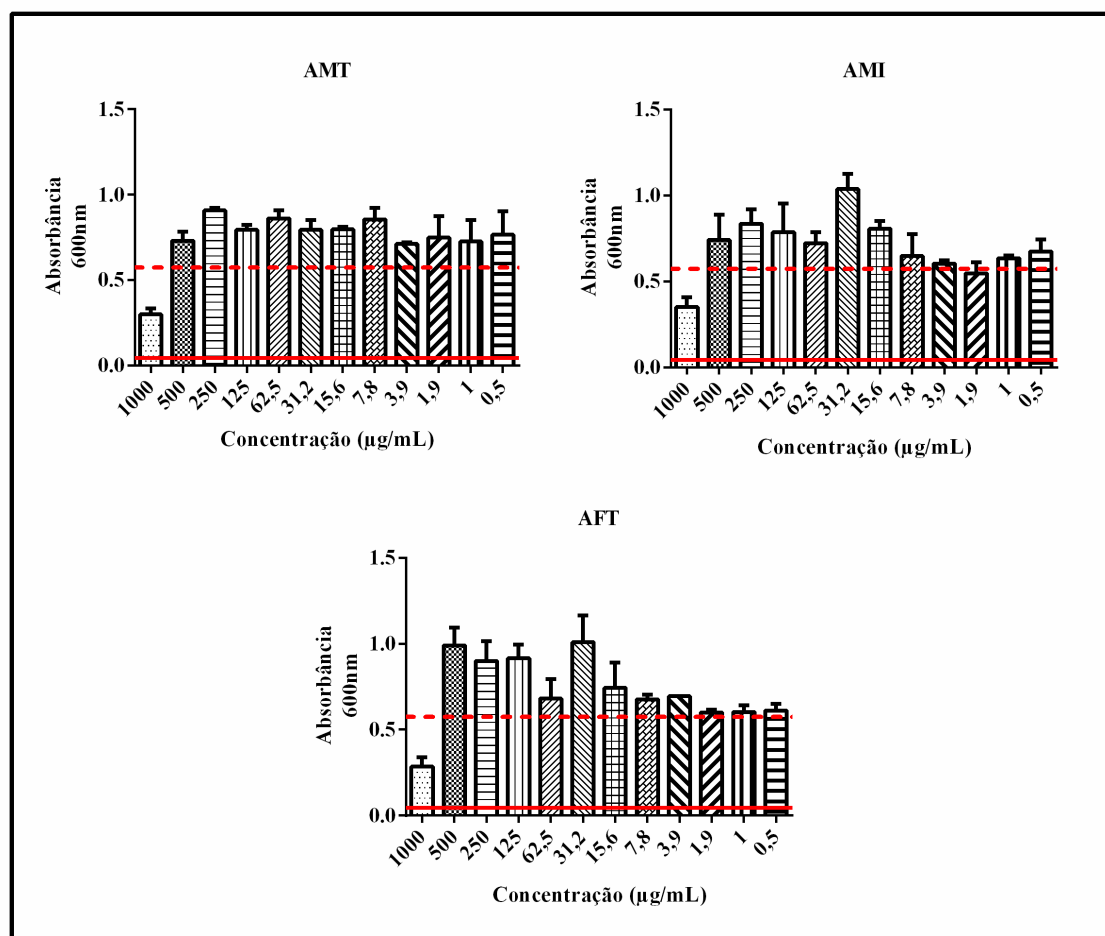


Figura 59: Absorbância em 600nm do crescimento das cepas de *B. subtilis* versus a concentração em µg/mL para os ligantes triazólicos.

- - - Crescimento pleno — Meio LB líquido

• **Complexos de Zinco (II) e Cobre (II) Derivados dos Ligantes Triazólicos**

Os complexos derivados de Cu(II) (10) e (11) se mostraram inativos frente a cepa de *B. subtilis* nas concentrações testadas. Já os complexos de Zn(II) (8) e (9) apresentaram MIC de 500 µg/mL respectivamente. Todos os complexos apresentaram valores de MIC maiores que os medicamentos de referencia e sais metálicos. Em relação aos ligantes os complexos se mostraram mais ativos frente à bactéria *S. aureus*. A figura 60 apresenta os resultados obtidos para MIC dos compostos derivados de zinco e cobre.

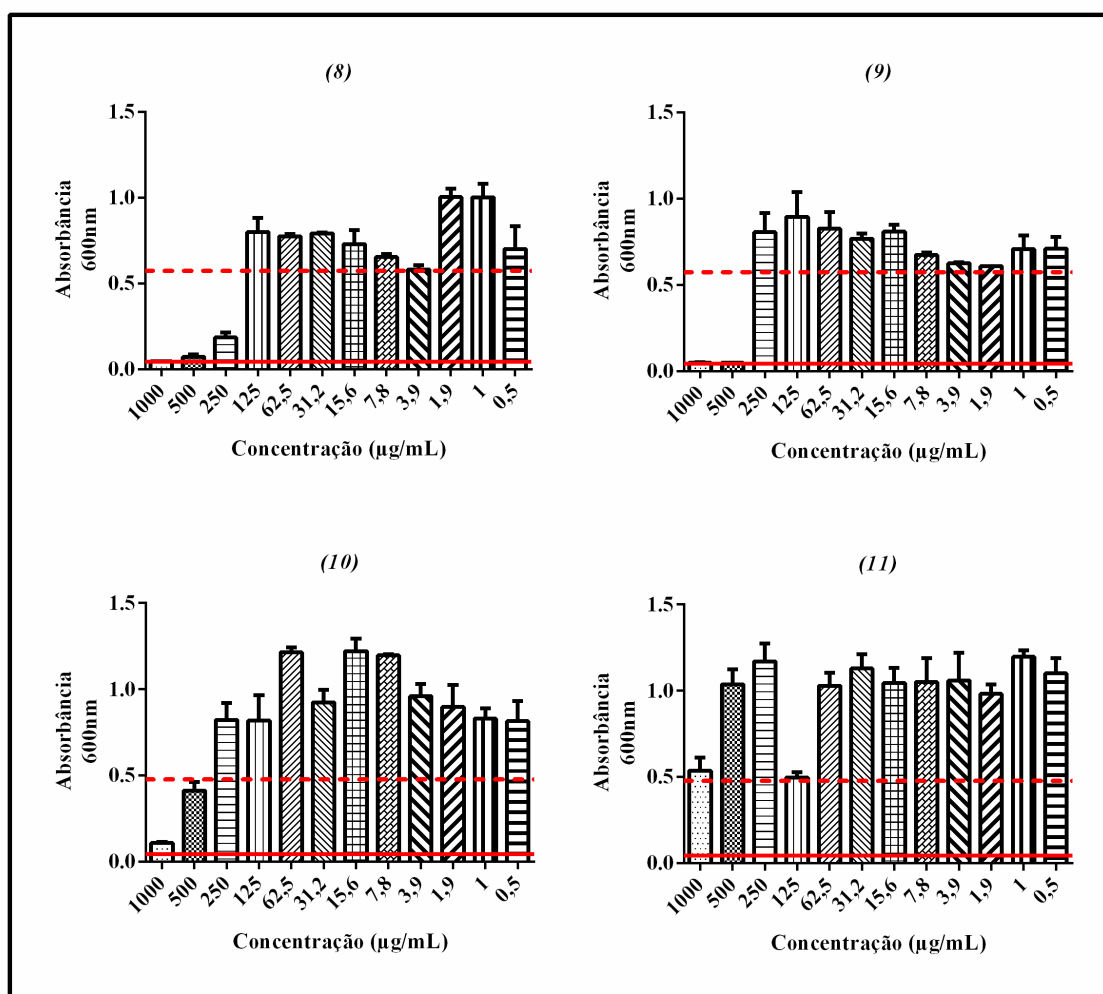


Figura 60: Absorbância em 600nm do crescimento das cepas de *B. subtilis* versus a concentração em µg/mL para os complexos de Zn(II) e Cu(II).

- - - Crescimento pleno ——— Meio LB líquido

- **Complexos de Estanho (IV) Derivados dos Ligantes Triazólicos**

Para as cepas de bactérias *B. subtilis* os complexos derivados de Sn(IV) (1) e (4) apresentaram MIC de 250 e 500 µg/mL e os compostos (2) e (5) MIC de 1000 e 125 µg/mL. O complexo (3) não demonstrou atividade e o complexo (6) apresentou um MIC de 1000 µg/mL. Os resultados obtidos para MIC dos compostos organoestânicos frente *B. subtilis* são apresentados na figura 61.

Todos os complexos apresentaram valores de MIC maiores que os medicamentos de referencia norfloxacino e a amoxicilina. Em relação aos ligantes a complexação elevou a capacidade antibacteriana dos complexos (1), (2), (4), (5) e (6).

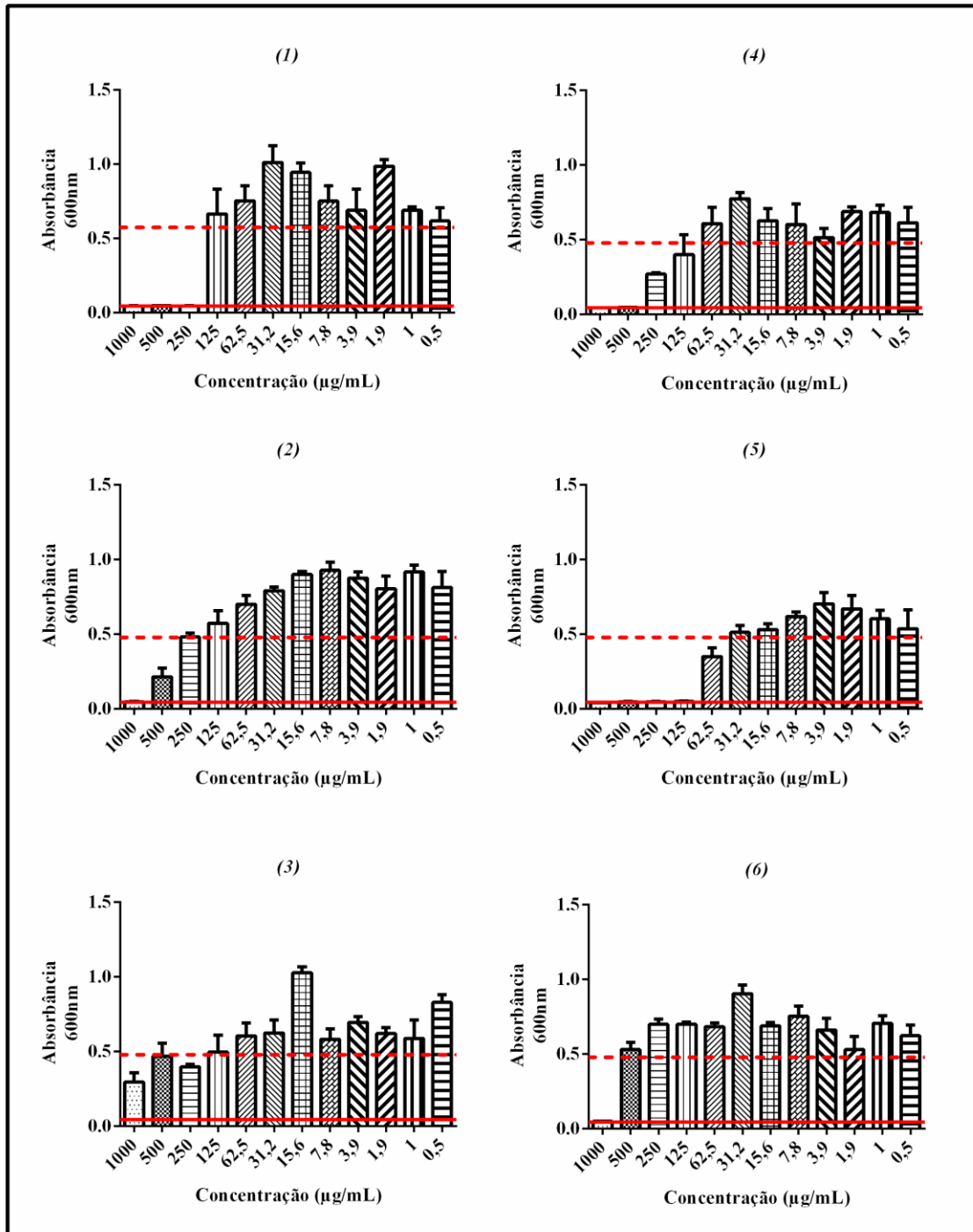


Figura 61: Absorbância em 600nm do crescimento das cepas de *B. subtilis* versus a concentração em µg/mL para os complexos de Sn(IV).

- - - Crescimento pleno ——— Meio LB líquido

5.3) CONCLUSÃO

Os resultados encontrados para os complexos sintetizados de Zn(II) e Sn(IV) foram satisfatórios, apresentando em alguns casos seletividade dos complexos frente às cepas de bactérias estudadas. Os complexos de Cu(II) bem como o complexo de estanho (3) não demonstraram atividade frente as cepas de bactérias analisadas e nas concentrações estudadas.

Para os complexos de Sn(IV) derivados de ligantes triazolicos a melhor atividade antibacteriana foi encontrada para o complexo (6) com MIC = 31,2 µg/mL contra a cepa de bactéria *S. aureus*. Em relação aos complexos de Zn(II)-triazolatos os melhores resultados foram obtidos para o complexo (8) e (10) que foi ativo frente às espécies de bactérias *S. aureus* e *E.coli* com MIC = 250 µg/mL.

Em comparação com os complexos de Cu(II) e Zn(II) as atividades dos organoestânicos derivados de ligantes triazólicos foram superiores em relação a todas espécies de bactérias testadas.

As cepas de bactérias *Staphylococcus aureus* e *Bacillus subtilis* (Gram-positivas) mostraram ser menos resistentes em relação às cepas de bactérias *Escherichia coli* e *Salmonella typhimurium* (Gram-negativas). De modo geral, os complexos foram ativos de forma similar frente às espécies Gram-positivas e Gram-negativas.

Os resultados dos ensaios biológicos revelaram que pequenas diferenças nas estruturas e propriedades podem ser responsáveis por uma maior ação antibacteriana dos complexos em meio biológico e deixa evidente que a presença de um centro metálico interferiu sobremaneira na atividade antibacteriana desses compostos.

Nos últimos anos, vários grupos de pesquisa têm demonstrado que complexos metálicos são frequentemente mais ativos que drogas livres e, em alguns casos, os complexos possuem mais propriedades terapêuticas do que o composto não coordenado. Considerando as estruturas dos complexos formados, estes podem ter outras aplicações médicas, o que pode servir de incentivo para avaliação quanto a outros potenciais biológicos.

5.4) REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA

BIANUCCI, A. M., DEMARTIN, F., MANASSERO, M., MASCIOCCHI, N., GANADU, M. I., NALDINI, L., PANZANELLI, A. Metal complexes of cimetidine. Synthesis, X-ray structure determination and semiempirical calculations on the [cimetidinatecopper(II)]⁺ cation. **Inorganica Chimica Acta** v.182, p.197-204, 1991.

OMAE, I. **Applications of organometallic compounds Organotin Chemistry. Journal of Organometallic Chemistry**, Elsevier, Tokyo, 21p., 1989.

REHMAN, W., BADSHAH, A., KHAN, S., TUYET, L. T. A., Synthesis, characterization, antimicrobial and antitumor screening of some diorganotin(IV) complexes of 2-[(9H-Purin-6-ylimino)]-phenol, **European Journal of Medicinal Chemistry**, v.44, p.3981–3985, 2009.

SAADESH, 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.

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

ZACCHINO, A.S., GUPTA, M.P., **Manual de técnicas in vitro para la detección de compuestos antifúngicos**, in, Rosario: Corpus Editorial y Distribuidora, 85-99p., 2007.

Apêndice

A) PURIFICAÇÃO DO BICARBONATO DE AMINOGUANIDINA (12)

O bicarbonato de aminoguanidina foi purificado utilizando-se duas metodologias sendo os produtos obtidos analisados por espectroscopia no infravermelho e ponto de fusão e apresentando resultados condizentes com os dados do produto puro.

MM: 136,11g/mol

Aspecto: Sólido branco

Tf: 111,7 – 112,2 °C

Infravermelho (Nujol/CsI, $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3351 $\nu(\text{N-H})$; 3254 $\nu_{\text{as}}(\text{NH})$ e 3138 $\nu_{\text{s}}(\text{NH})$; 1693 $\nu(\text{C=O})$; 1633 $\nu(\text{C=N})$ e 1609 $\nu_{\text{s}}(\text{C=N})$; 1354 $\nu(\text{HCO}_3^-)$.

MÉTODO I

5g de bicarbonato de aminoguanidina (36,73 mmol) foram adicionadas em um béquer juntamente com 10mL de água destilada e a solução foi levada ao aquecimento até ebulição, sem agitação. A mistura foi filtrada a quente em funil G4 e o sólido retomado em 10 mL de água e aquecido novamente seguido de nova filtração para eliminar um sobrenadante amarelo. Este procedimento foi repetido 5 vezes até que todo o líquido amarelo fosse eliminado ou até que o sólido no funil estivesse branco. O produto final, contido no funil, foi lavado com porções de éter etílico (3 x 20 mL), e guardado sob pressão reduzida em dessecador por 5 dias. O rendimento foi de 48,7% ($m_{\text{final}} = 2,43\text{g}$).

MÉTODO II

5g de bicarbonato de aminoguanidina (36,73 mmol) foram adicionadas a um béquer juntamente com 200mL de água destilada e a solução foi levada a aquecimento até 90°C sem agitação. Em seguida adicionou-se à solução 0,5g de carvão ativo e a solução foi mantida em agitação por 2 minutos. A solução foi filtrada em papel de filtro e levada a banho de gelo (0°C) por aproximadamente 30 minutos onde se observou a formação de cristais. O produto foi filtrado em funil de vidro de placa sinterizada G4, lavado com porções de éter etílico, e guardado sob pressão reduzida em dessecador por 5 dias. O rendimento foi de 27,6% ($m_{\text{final}} = 1,38\text{g}$).

B) SÍNTESE E ATIVIDADE BIOLÓGICA DE COMPLEXOS DERIVADOS DE DIFENILDICLOROESTANHO

Compostos derivados de difenildicloroestanho com os ligantes AMT e AFT foram sintetizados. Os resultados de infravermelho e RMN de ^{13}C demonstram que os complexos foram formados, porém os resultados de CHN e RMN de ^1H e não foram satisfatórios impossibilitando uma caracterização definitiva do composto.

B.1) Síntese do Complexo Derivado do DiorganoestânicoDifenil e do ligante AMT (13)

Este composto foi sintetizado de forma similar ao descrito no B.1 do capítulo 3 0,458g (1,33 mmol) de $(\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{SnCl}_2$ e 0,134g (1,37 mmol) do ligante AMT.

Rendimento: 70,7%

Aspecto: Sólido branco

T.F.: 182,3 – 183,4 °C

Solubilidade: Solúvel em acetona, acetonitrila, dimetilsulfóxido, etanol, éter, metanol e tetrahidrofurano. Insolúvel em água, clorofórmio, hexano.

Análise Elementar (CHN):

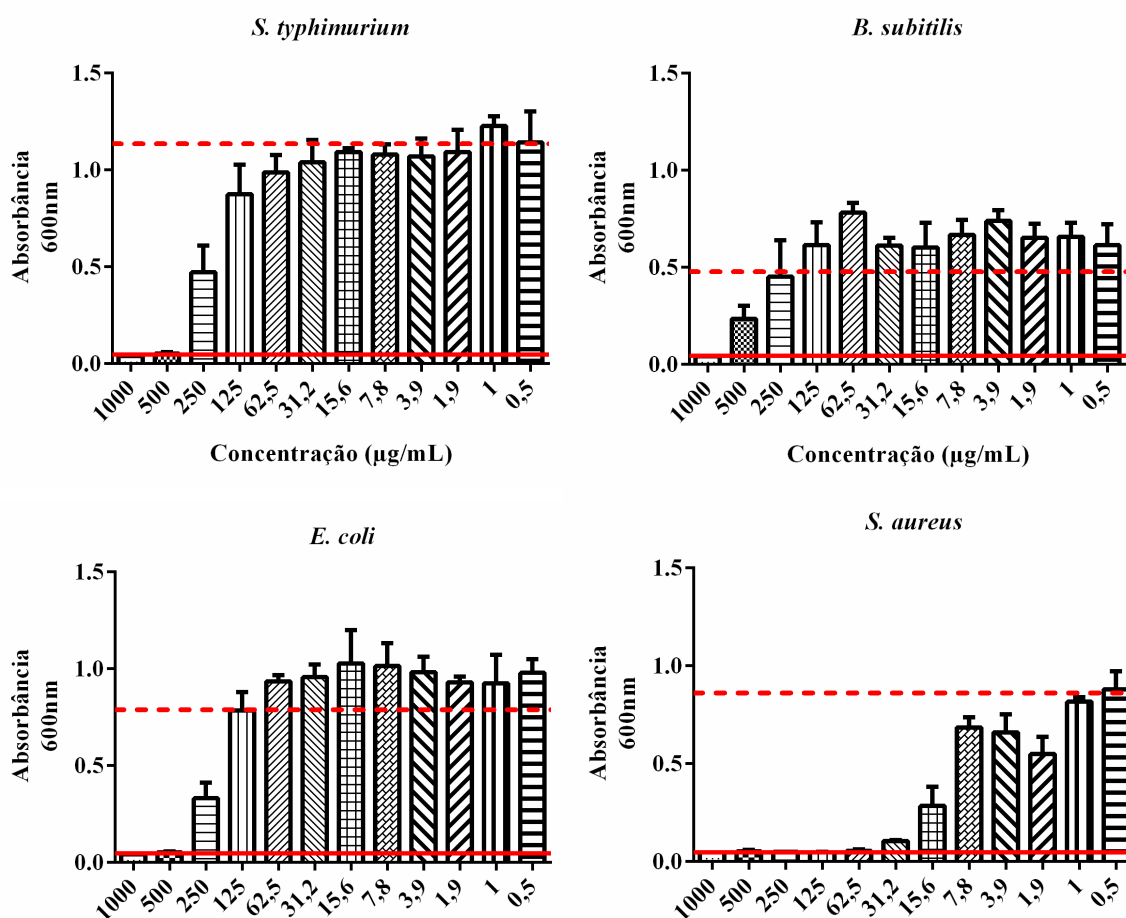
Experimental: %C 25,82; %H 2,77; %N 8,93

Infravermelho (Nujol/CsI, $\text{v}_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$): 3416 $\nu(\text{N-H})$; 3321 $\nu_{\text{as}}(\text{NH}_2)$ e 3168 $\nu_{\text{s}}(\text{NH}_2)$; 1689 $\nu(\text{C=N})$; 491 $\nu_{\text{as}}(\text{Sn-N})$ e 451 $\nu_{\text{s}}(\text{Sn-N})$; 281 $\nu(\text{Sn-C})$.

RMN de ^{13}C (75 MHz) em Metanol, ppm: 151,7 (C5); 148,1 (C2); 9,6 (C6); 135,8 (C1'); 134,2 (C2' e C6'); 129,2 (C3' e C5'); 127,9 (C4').

RMN de ^1H (300 MHz) em Metanol, ppm: 1,99 (s, H6, 3H, CH_3); 7,98-7,32 (m, 10H, Ph).

B.1.1) Atividade Biológica



B.2) Síntese do Complexo Derivado do DiorganoestânicoDifenil e do ligante

AFT (14)

Este composto foi sintetizado de forma similar ao descrito no B.1 do capítulo 4 0,458g (1,33 mmol) de $(C_6H_5)_2SnCl_2$ e 0,180g (1,35 mmol) do ligante AFT.

Rendimento: 81,3%

Aspecto: Sólido branco

T.F.: 220,2 – 221,8 °C

Solubilidade: Solúvel em acetonitrila, dimetilsulfóxido, etanol, metanol e tetrahidrofurano. Insolúvel em acetona, água, clorofórmio e éter. Parcialmente solúvel em hexano.

Análise Elementar (CHN):

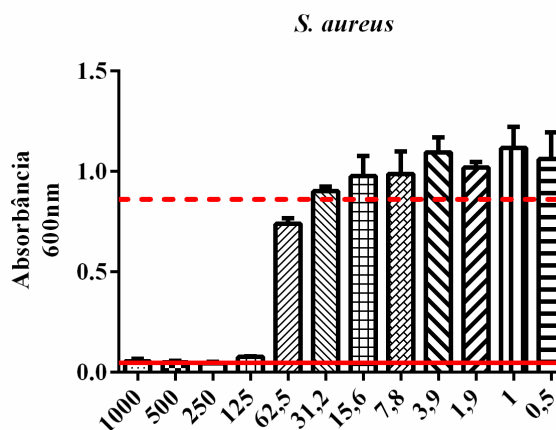
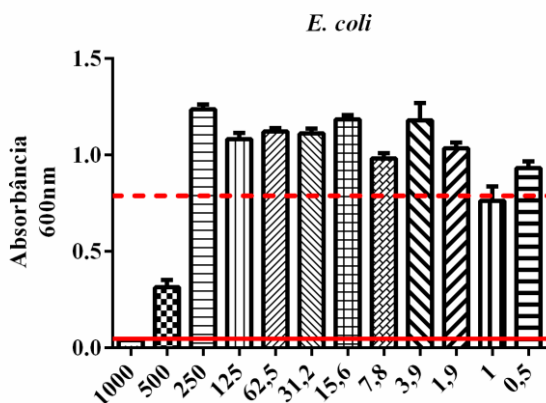
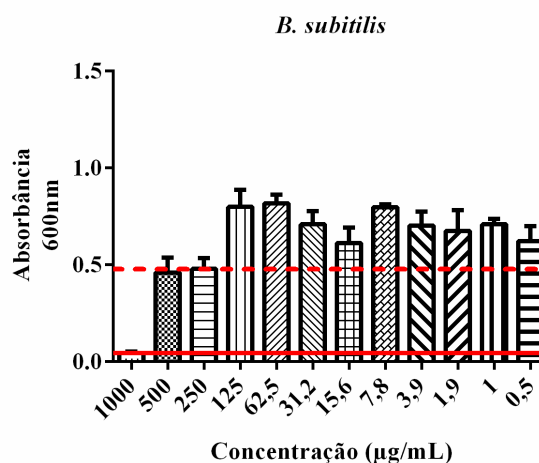
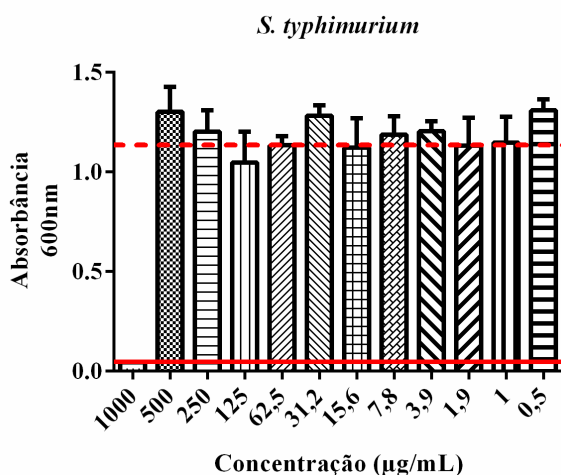
Experimental: %C 23,11; %H 2,56; %N 9,61

Infravermelho (Nujol/CsI, vmax/cm^{-1}): 3404 $\text{v}(\text{N-H})$; 3273 $\text{v}_{\text{as}}(\text{NH}_2)$ e 3168 $\text{v}_{\text{s}}(\text{NH}_2)$; 1663 $\text{v}(\text{C=N})$; 490 $\text{v}_{\text{as}}(\text{Sn-N})$ e 450 $\text{v}_{\text{s}}(\text{Sn-N})$; 338 $\text{v}(\text{Sn-Cl})$; 281 $\text{v}(\text{Sn-C})$.

RMN de ^{13}C (75 MHz) em DMSO, ppm: 167,8 (C5); 159,3 (C2); 133,3 (C1'); 131,1 (C2' e C6'); 129,4 (C3' e C5'); 128,7 (C4')

RMN de ^1H (300 MHz) em DMSO, ppm: 8,71-7,34 (m, 15H, Ph)

B.2.1) Atividade Biológica



C) SÍNTESE E ATIVIDADE BIOLÓGICA DO COMPLEXO DE Cu(II) DERIVADO DO LIGANTE AFT

Complexo derivado do sal de cobre(II) com o ligante AFT foi sintetizado. Os resultados de infravermelho demonstram que o complexo foi formado, porém os resultados de CHN não foram satisfatórios impossibilitando uma caracterização definitiva do composto.

C.1) Síntese do Complexo Síntese do Complexo Derivado do sal $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ e do ligante AFT (15)

Síntese similar a do item C.1 do capítulo 4, porém utilizando-se 0,18g (1,05 mmol) de $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ e 0,40g (2,13 mmol) do ligante AFT obtendo-se um sólido verde musgo que foi lavado com hexano e guardado sob pressão reduzida em dessecador por 5 dias.

Rendimento: 66,13%

T.D.: 215 °C

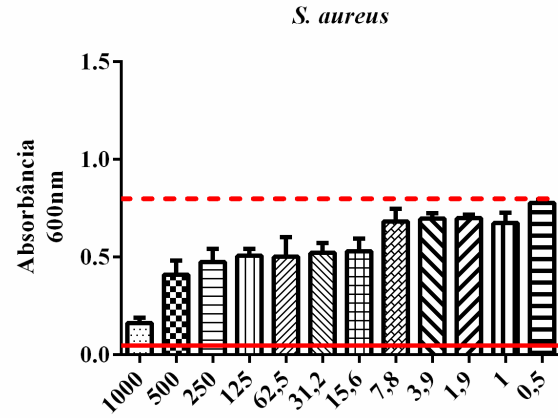
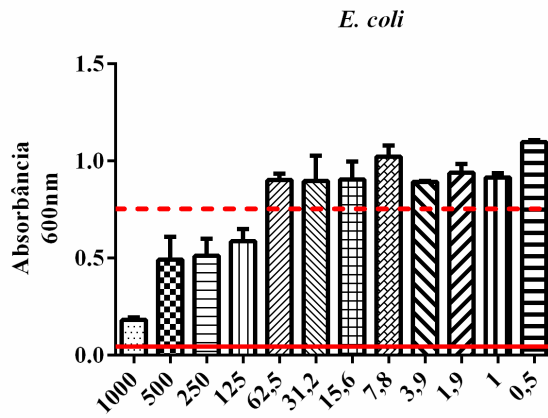
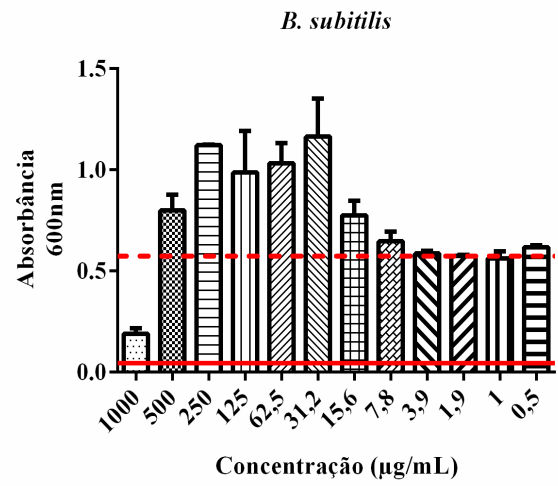
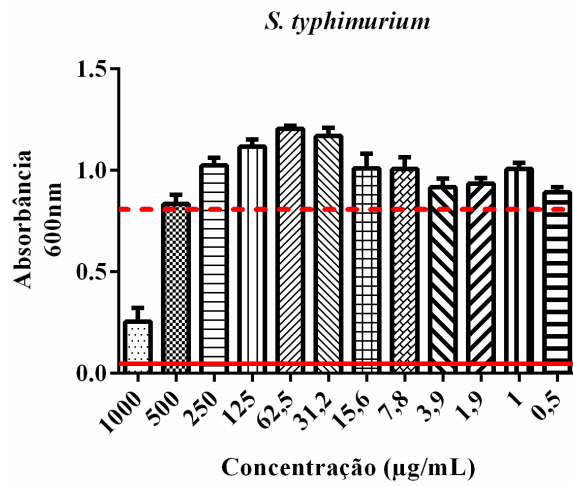
Solubilidade: Solúvel em acetonitrila, dimetilsulfóxido, metanol e tetrahidrofurano. Insolúvel em acetona, etanol, éter etílico e hexano. Parcialmente solúvel em água e clorofórmio.

Análise Elementar (CHN):

Experimental: % C 44,66; %H 3,65; %N 7,37

Infravermelho (Nujol/CsI, $\text{v}_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$): 3456 $\nu(\text{N-H})$; 3382 $\nu_{\text{as}}(\text{NH}_2)$ e 3298 $\nu_{\text{s}}(\text{NH}_2)$; 1694 $\nu(\text{C=N})$; 430 $\nu(\text{Cu-N})$; 542 $\nu(\text{Cu-O})$; 290 $\nu(\text{Cu-Cl})$.

C.2) Atividade Biológica



Anexos

A) ESPECTROS VIBRACIONAIS NA REGIÃO DO INFRAVERMELHO

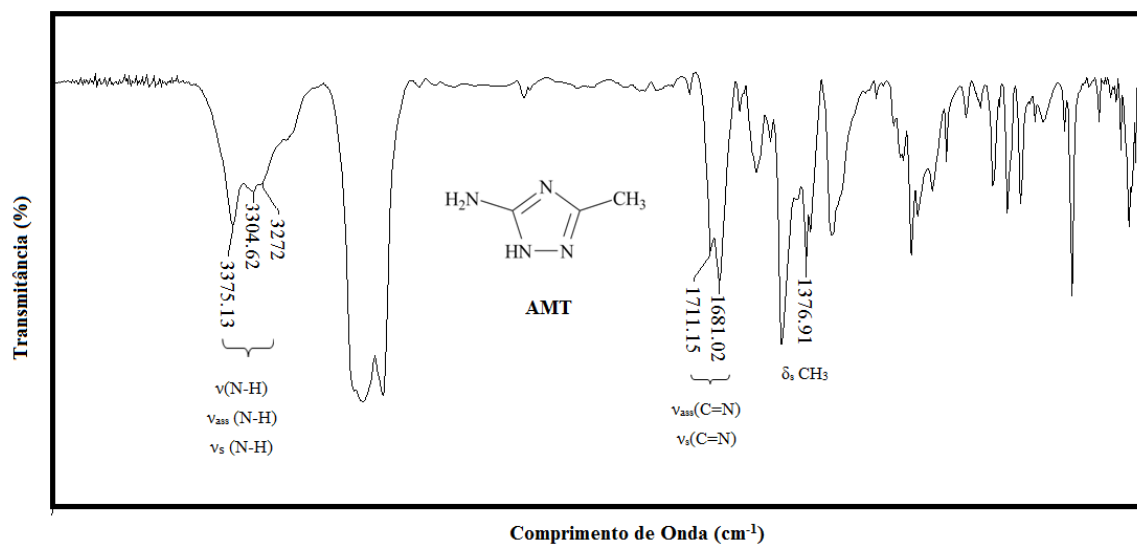


Figura A1: Espectro no infravermelho do composto AMT em Nujol/CsI, cm^{-1} .

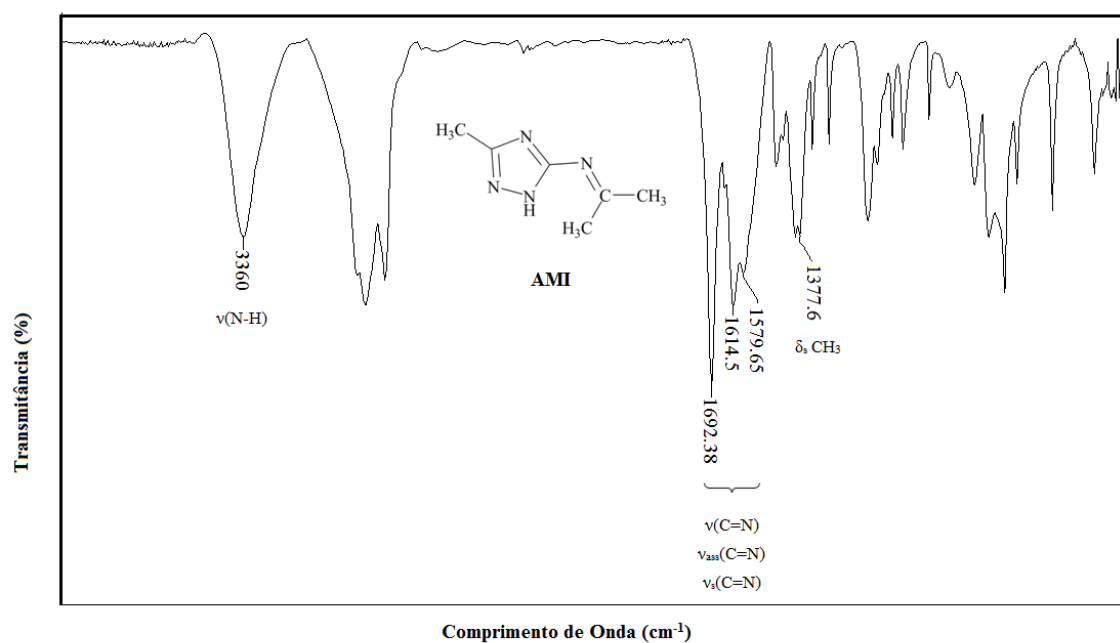


Figura A2: Espectro no infravermelho do composto AMI em Nujol/CsI, cm^{-1} .

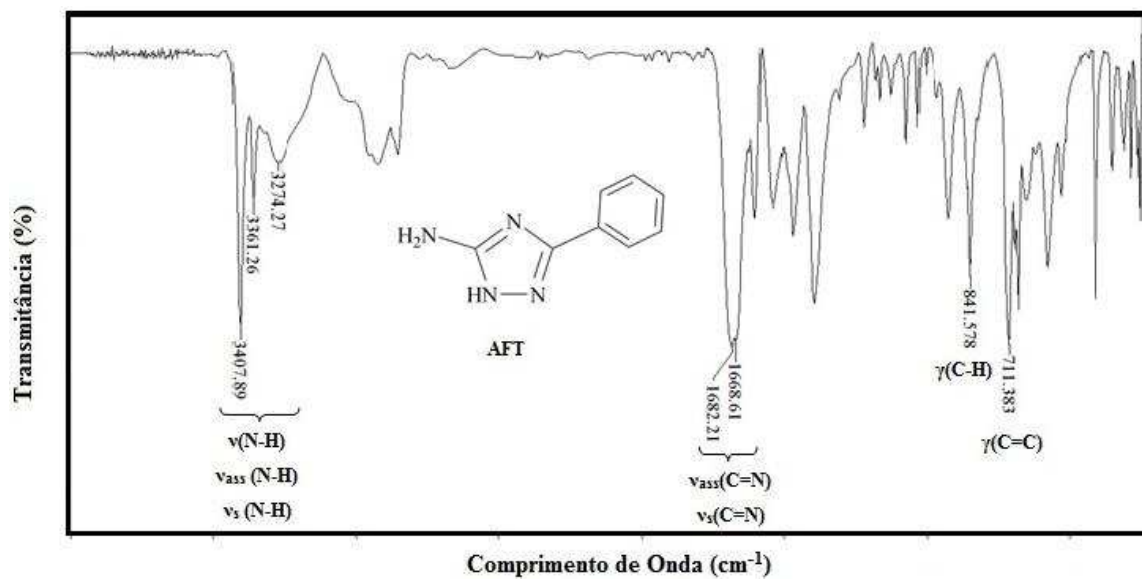


Figura A3: Espectro no infravermelho do composto AFT em Nujol/CsI, cm^{-1} .

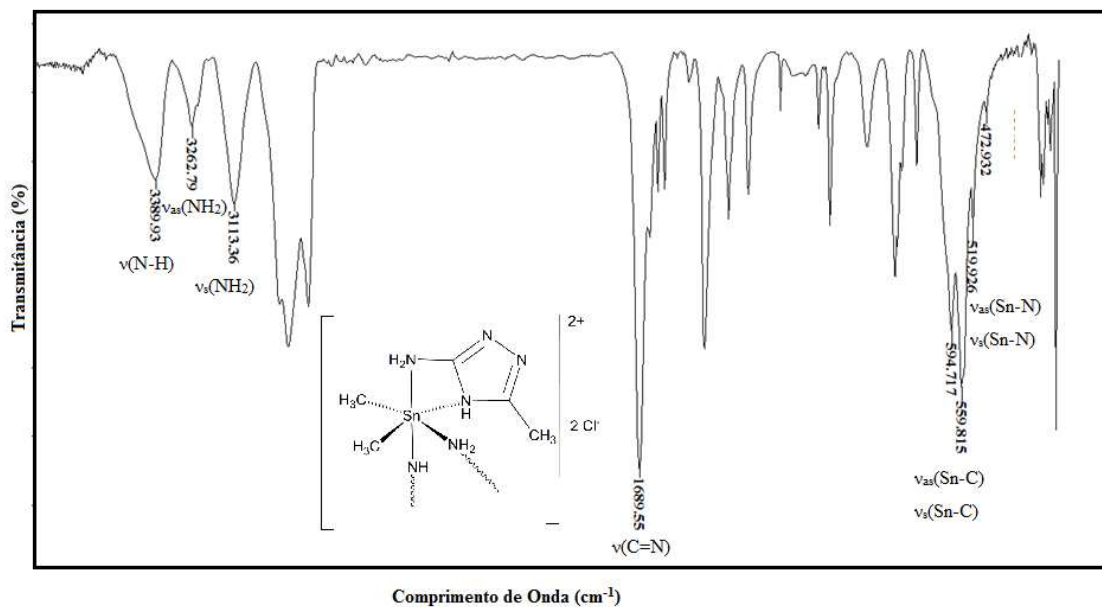


Figura A4: Espectro no infravermelho do composto (I) em Nujol/CsI, cm^{-1} .

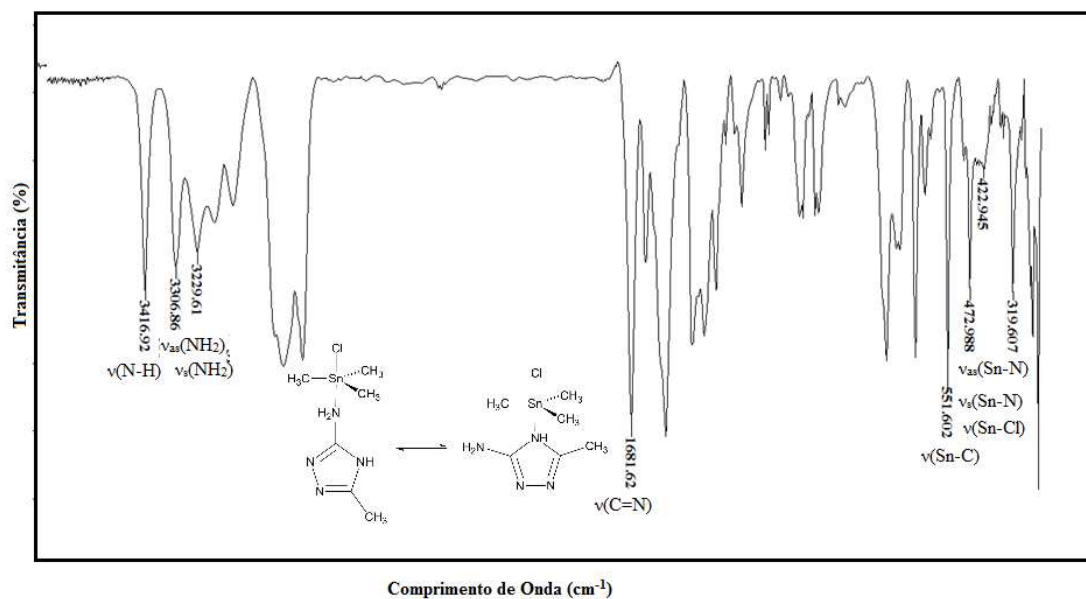


Figura A5: Espectro no infravermelho do composto (2) em Nujol/CsI, cm^{-1} .

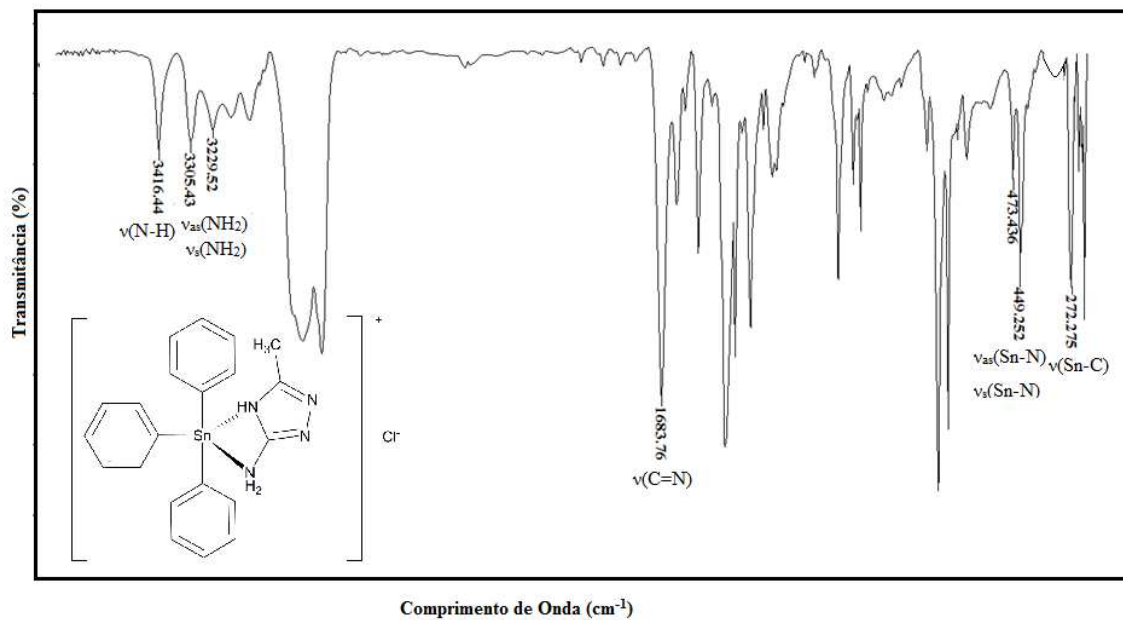


Figura A6: Espectro no infravermelho do composto (3) em Nujol/CsI, cm^{-1} .

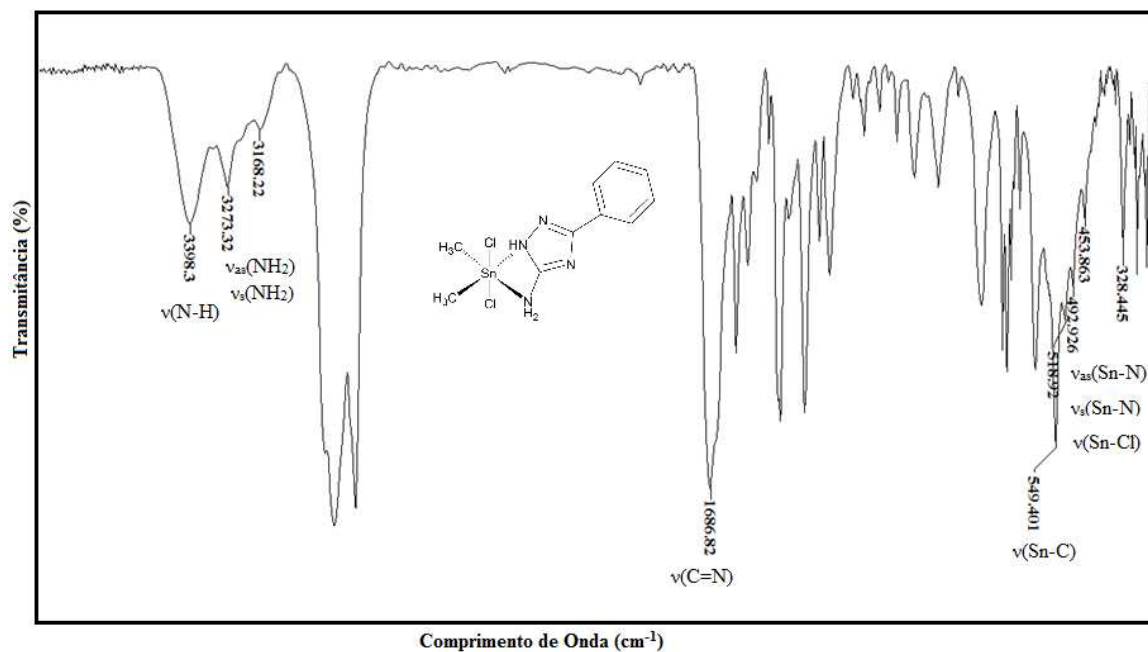


Figura A7: Espectro no infravermelho do composto (4) em Nujol/CsI, cm^{-1} .

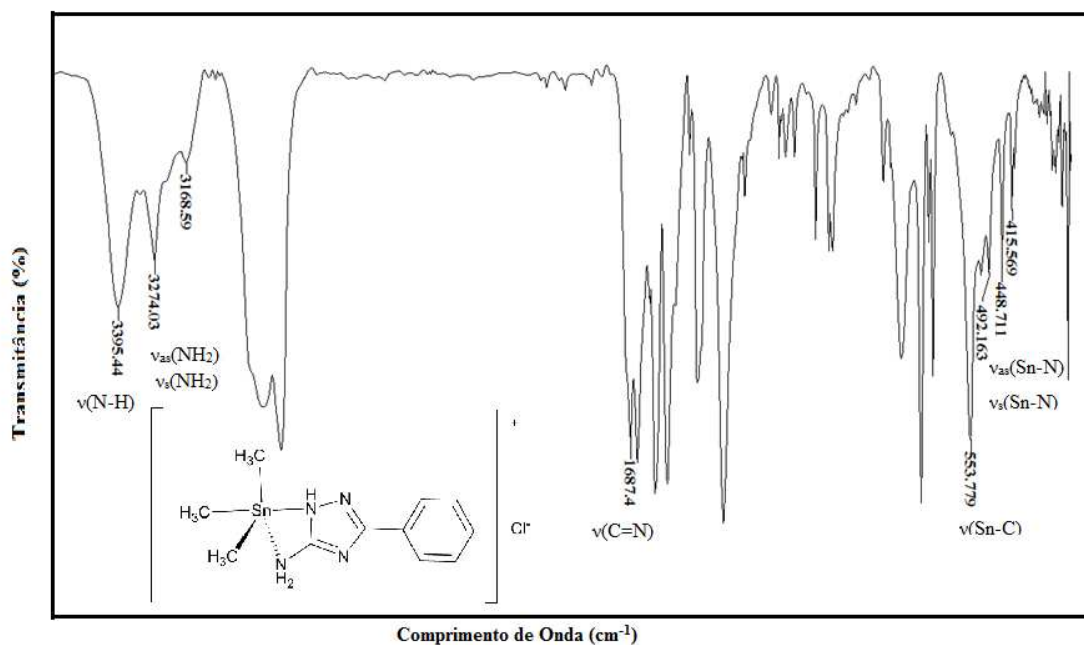


Figura A8: Espectro no infravermelho do composto (5) em Nujol/CsI, cm^{-1} .

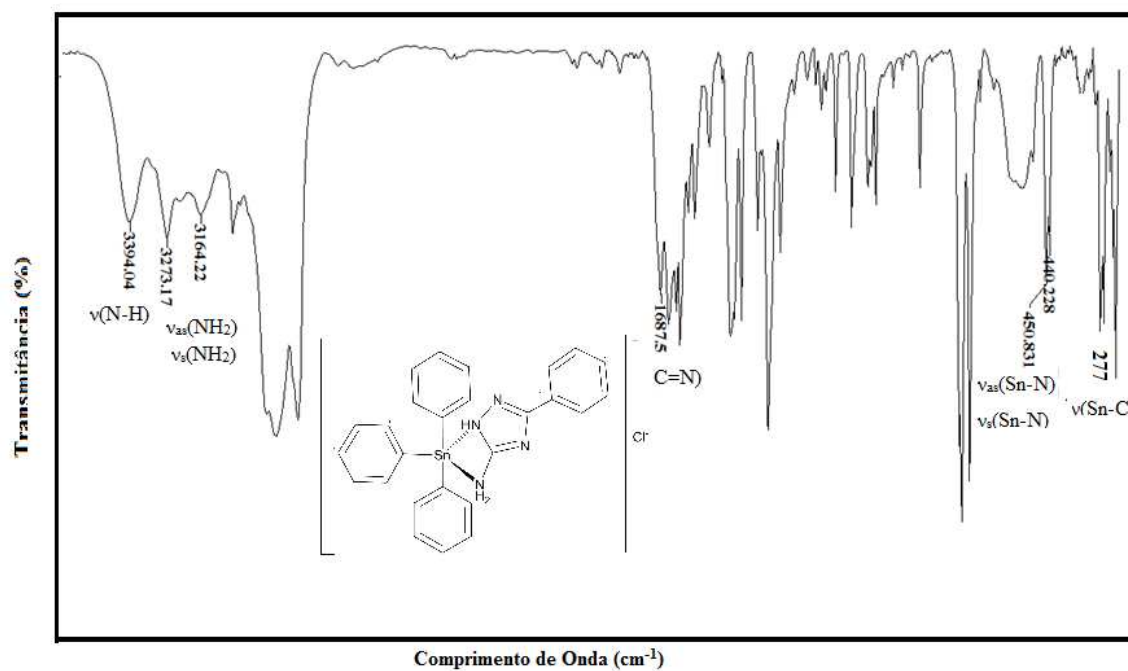


Figura A9: Espectro no infravermelho do composto (6) em Nujol/CsI, cm^{-1} .

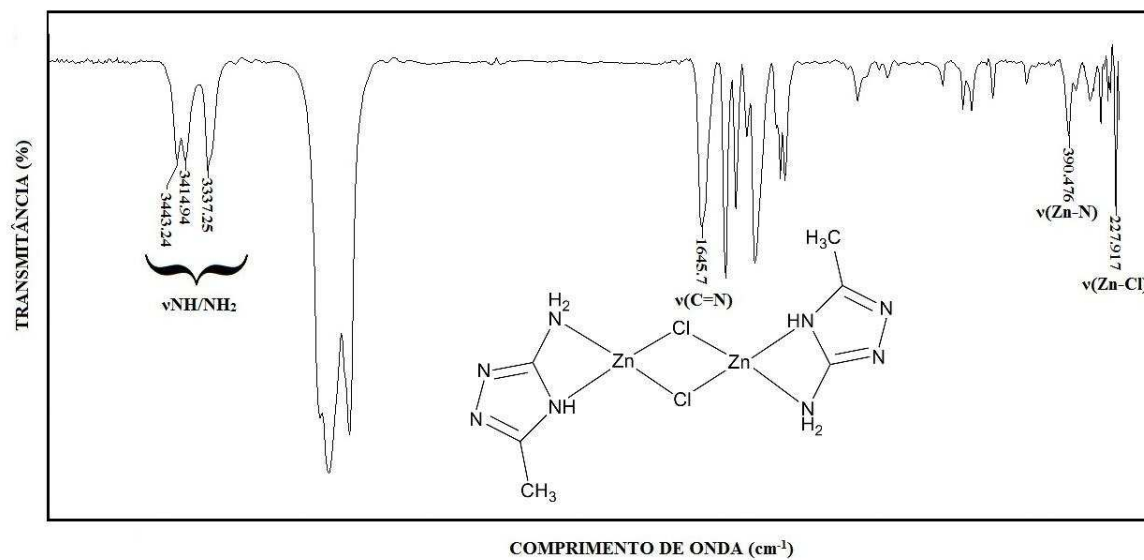


Figura A10: Espectro no infravermelho do composto (7) em Nujol/CsI, cm^{-1} .

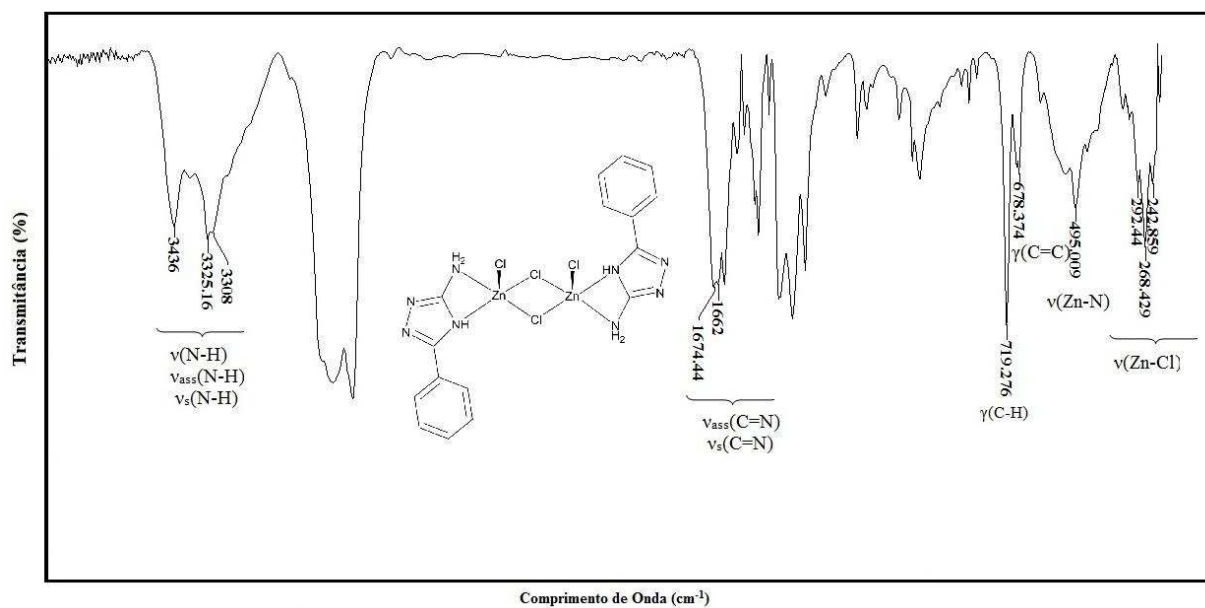


Figura A11: Espectro no infravermelho do composto (8) em Nujol/CsI, cm^{-1} .

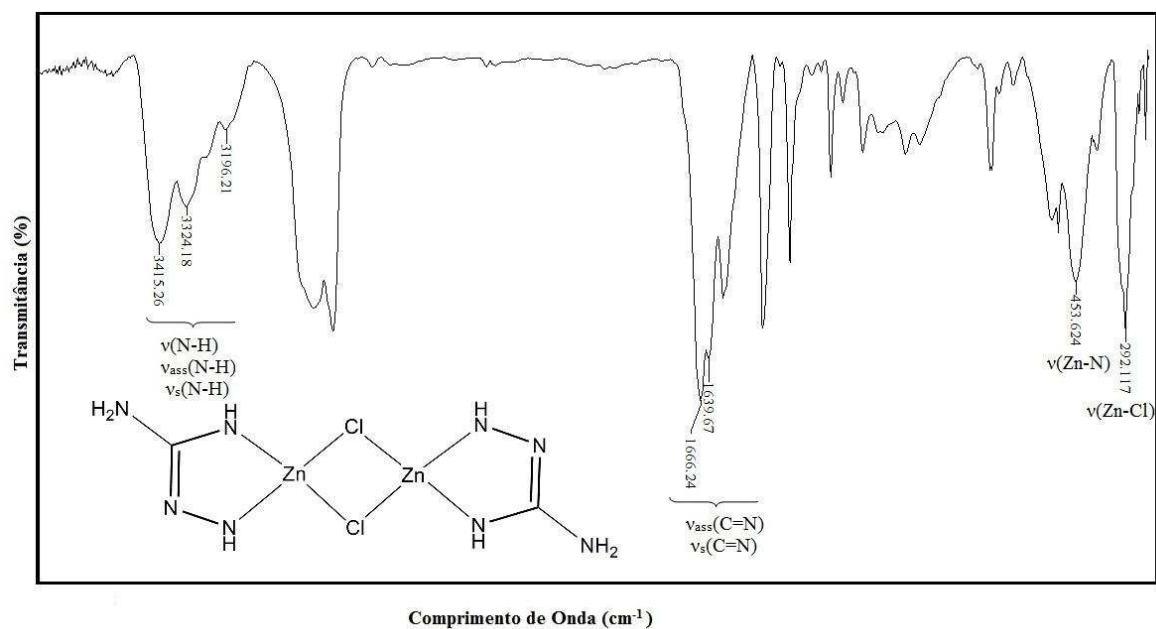


Figura A12: Espectro no infravermelho do composto (9) em Nujol/CsI, cm^{-1} .

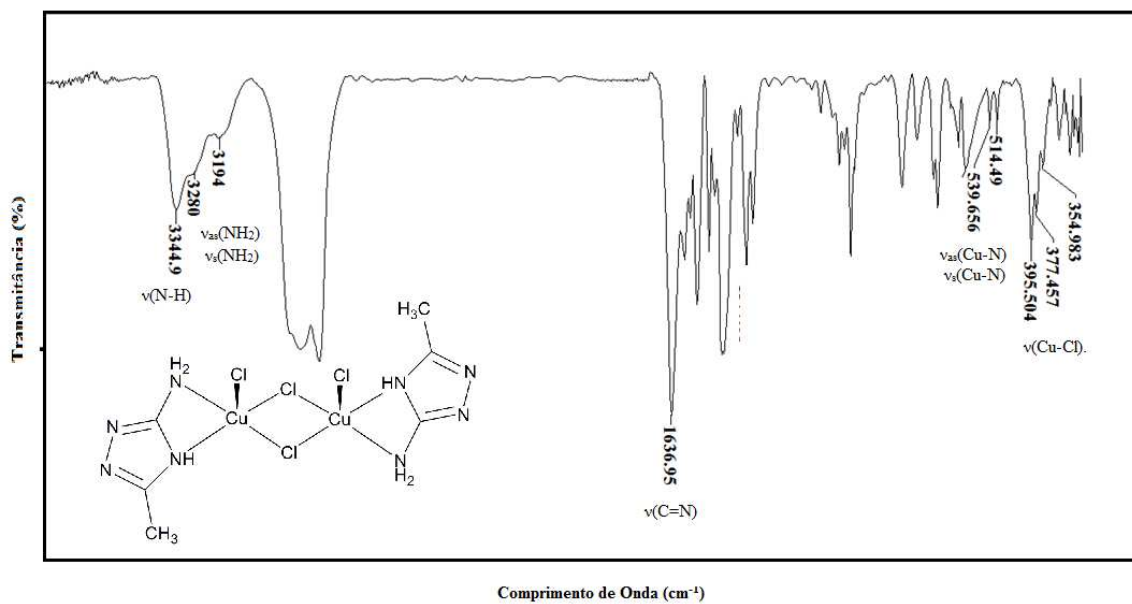


Figura A13: Espectro no infravermelho do composto (10) em Nujol/CsI, cm^{-1} .

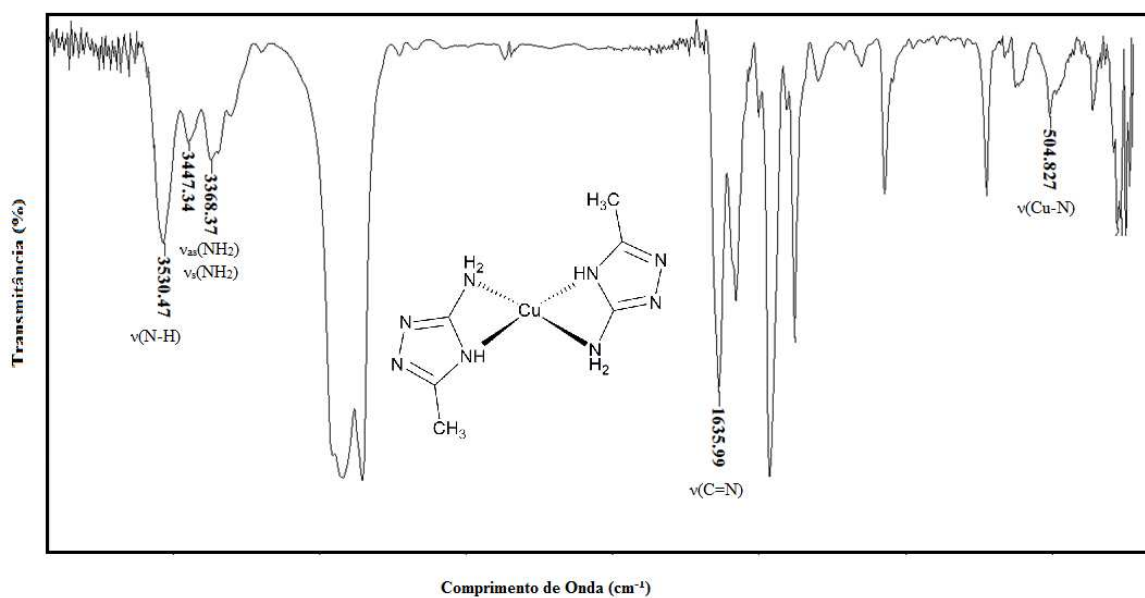


Figura A14: Espectro no infravermelho do composto (11) em Nujol/CsI, cm^{-1} .

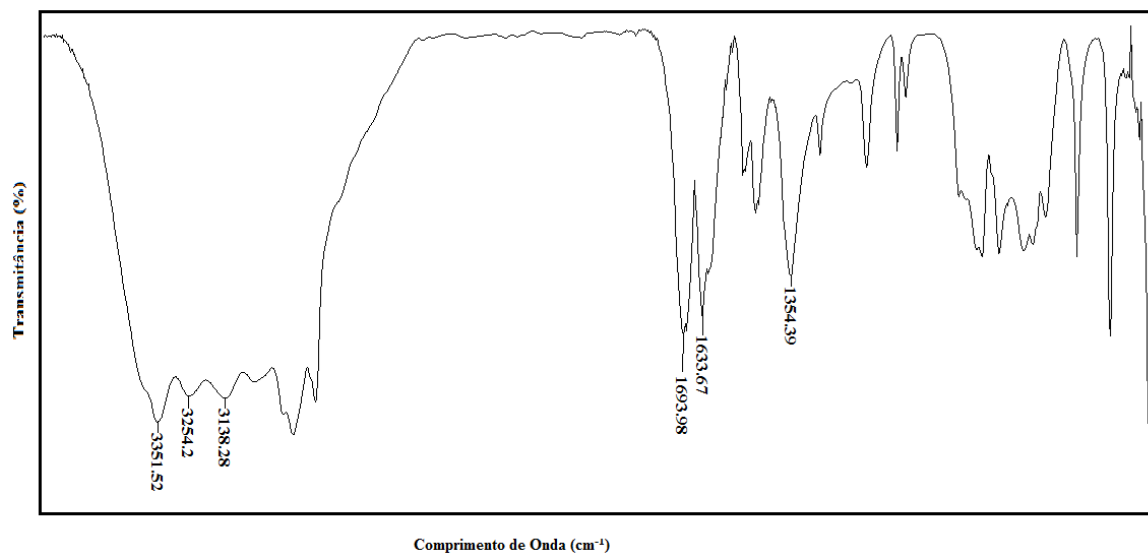


Figura A15: Espectro no infravermelho do composto (12) em Nujol/CsI, cm⁻¹.

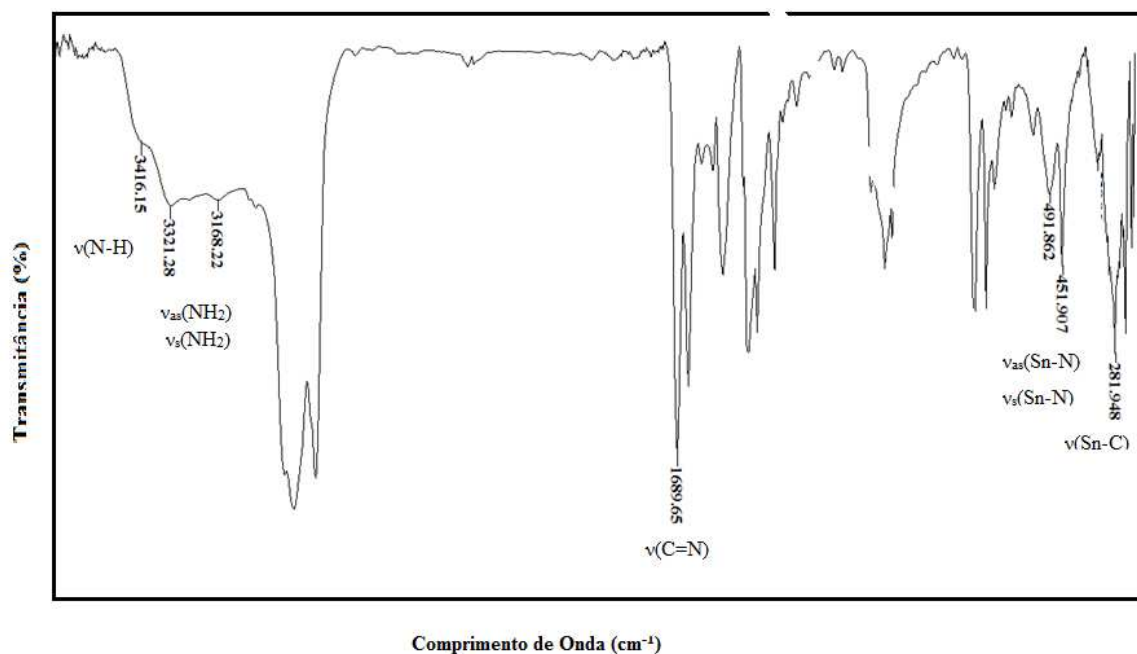


Figura A16: Espectro no infravermelho do composto (13) em Nujol/CsI, cm⁻¹.

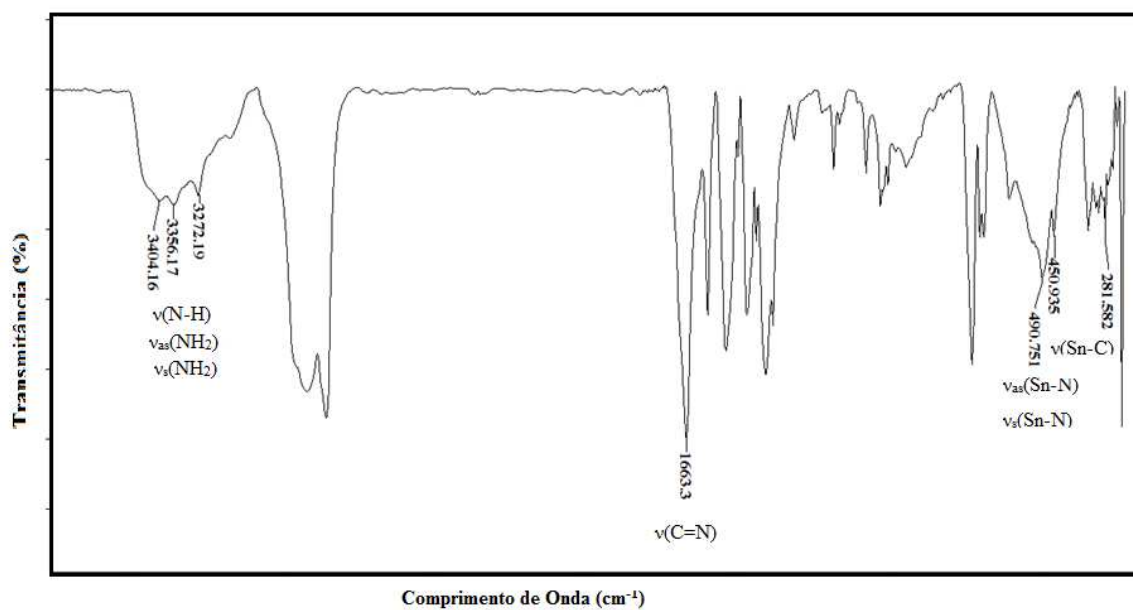


Figura A17: Espectro no infravermelho do composto (14) em Nujol/CsI, cm⁻¹.

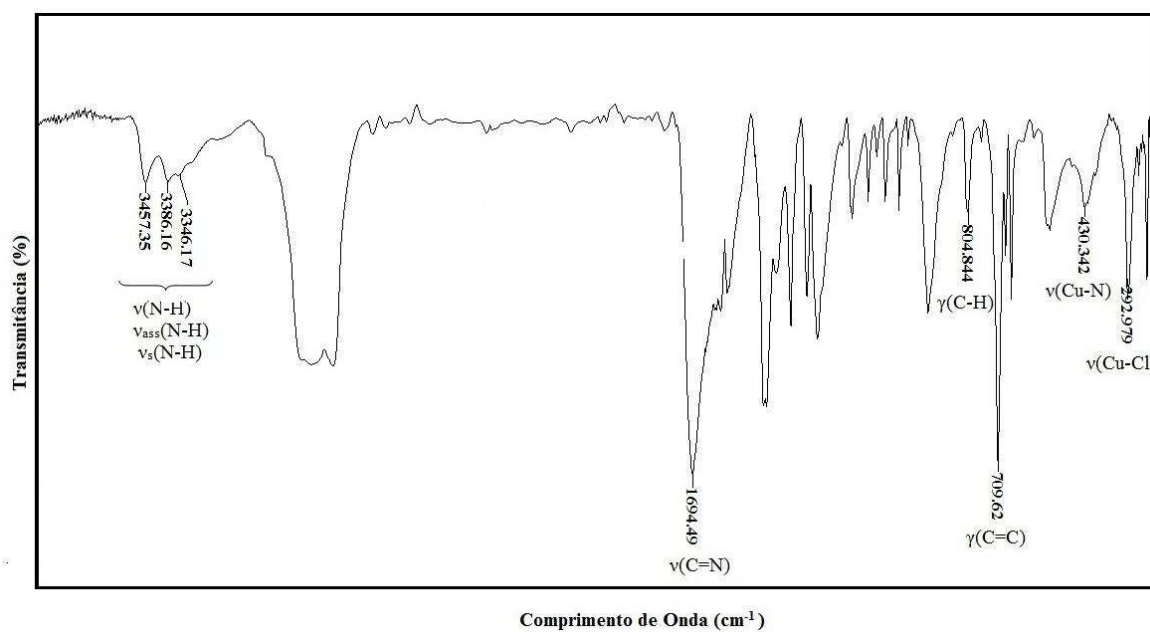


Figura A18: Espectro no infravermelho do composto (15) em Nujol/CsI, cm⁻¹.

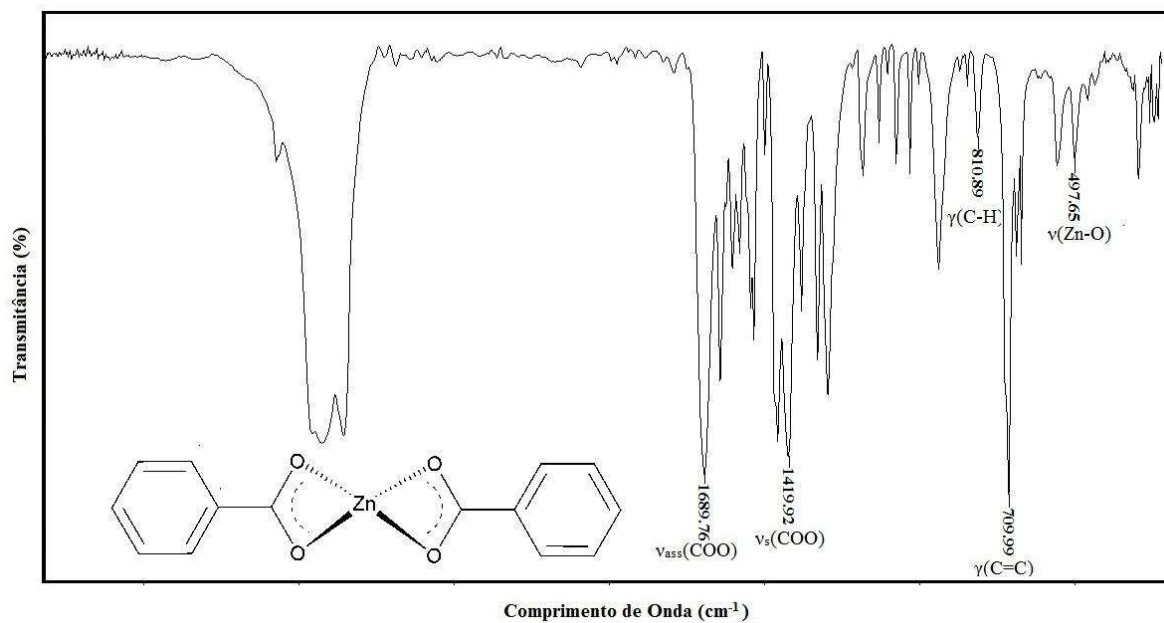


Figura A19: Espectro no infravermelho do composto (16) em Nujol/CsI, cm⁻¹.

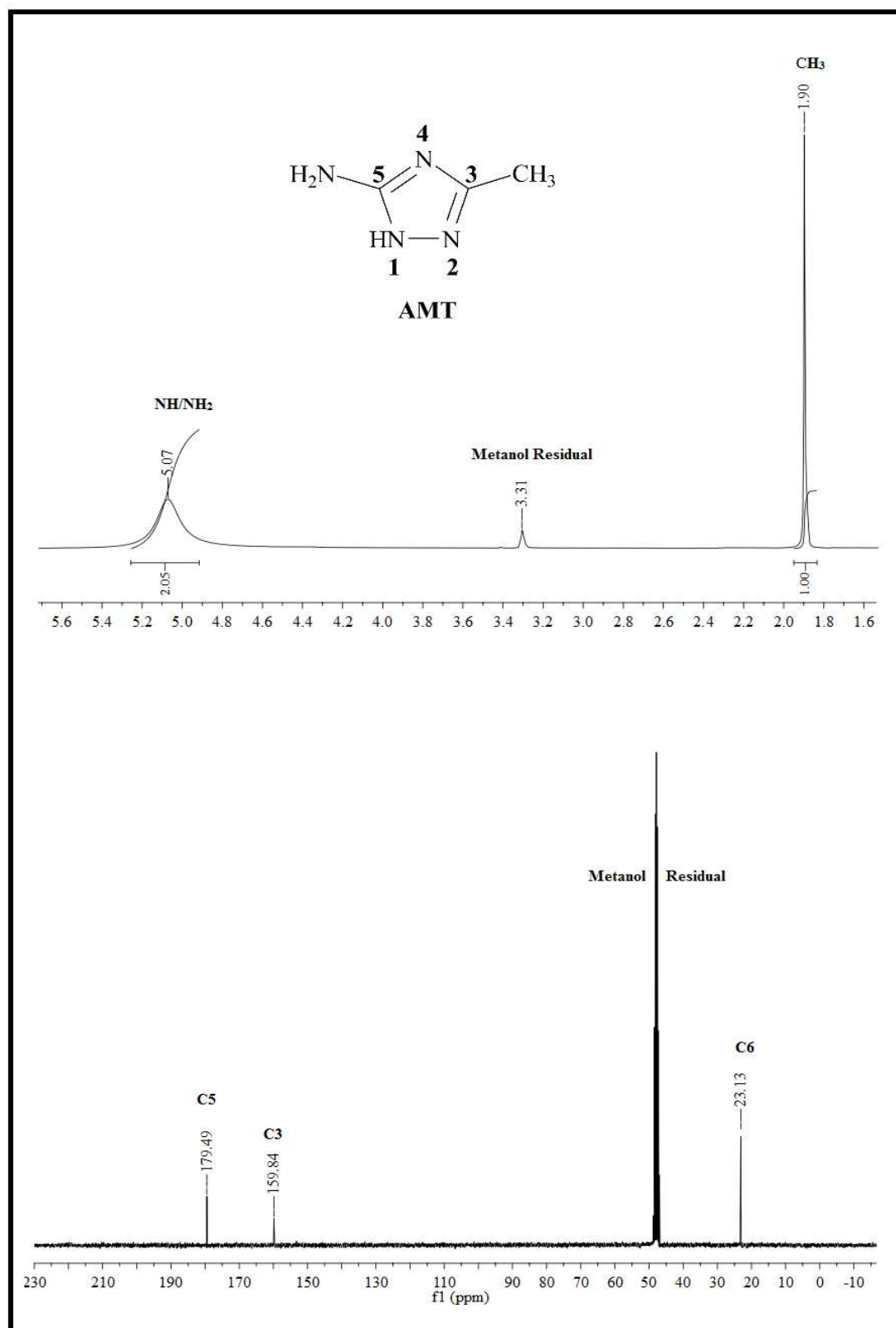
B) ESPECTROS DE RESSONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR ^{13}C E ^1H 

Figura B1: Espectro de RMN ^1H (300 MHz) e ^{13}C (75 MHz) do composto AMT em Metanol.

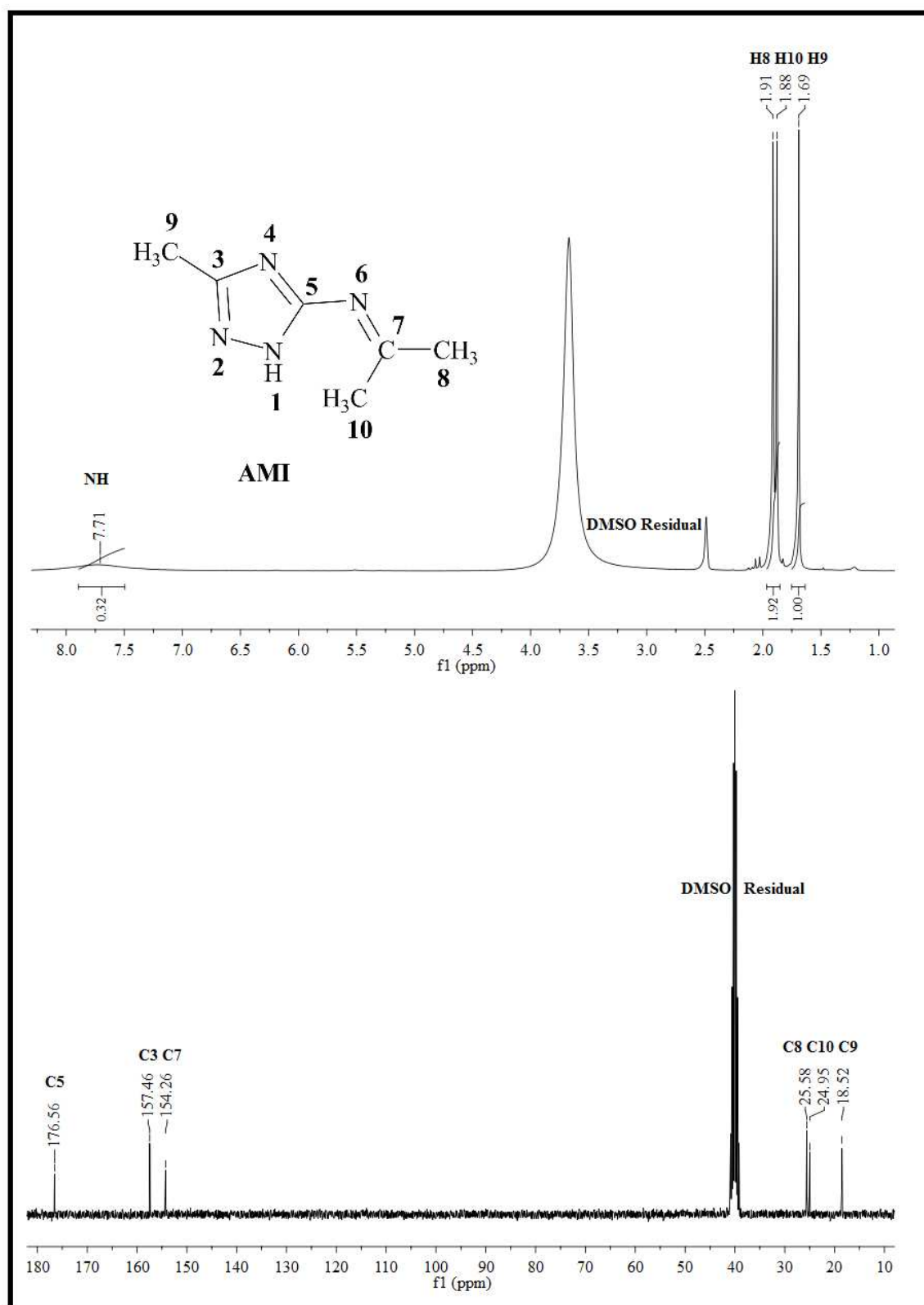


Figura B2: Espectro de RMN ^1H (300 MHz) e ^{13}C (75 MHz) do composto AMI em DMSO.

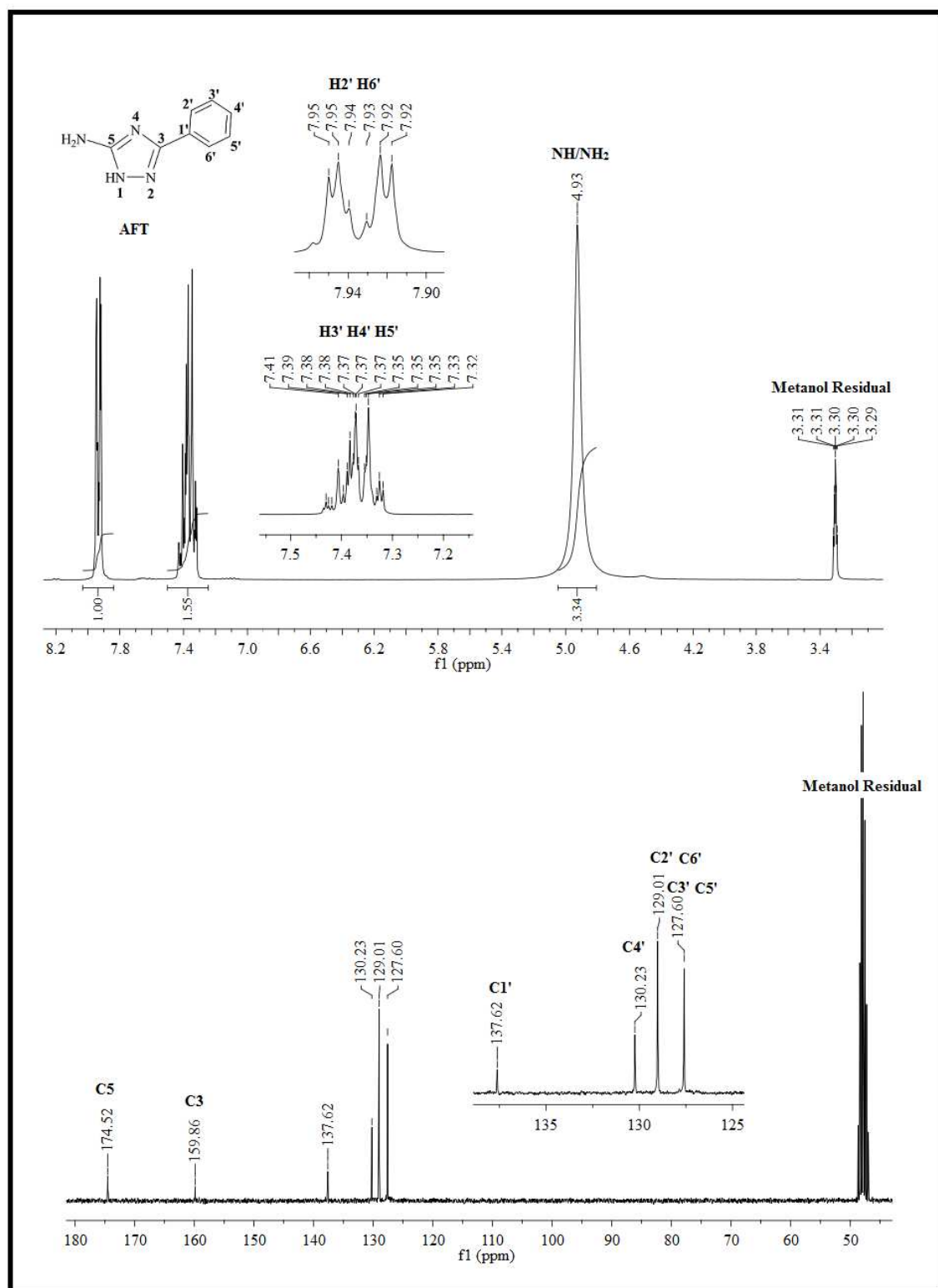


Figura B3: Espectro de RMN ^1H (300 MHz) e ^{13}C (75 MHz) do composto AFT em Metanol.

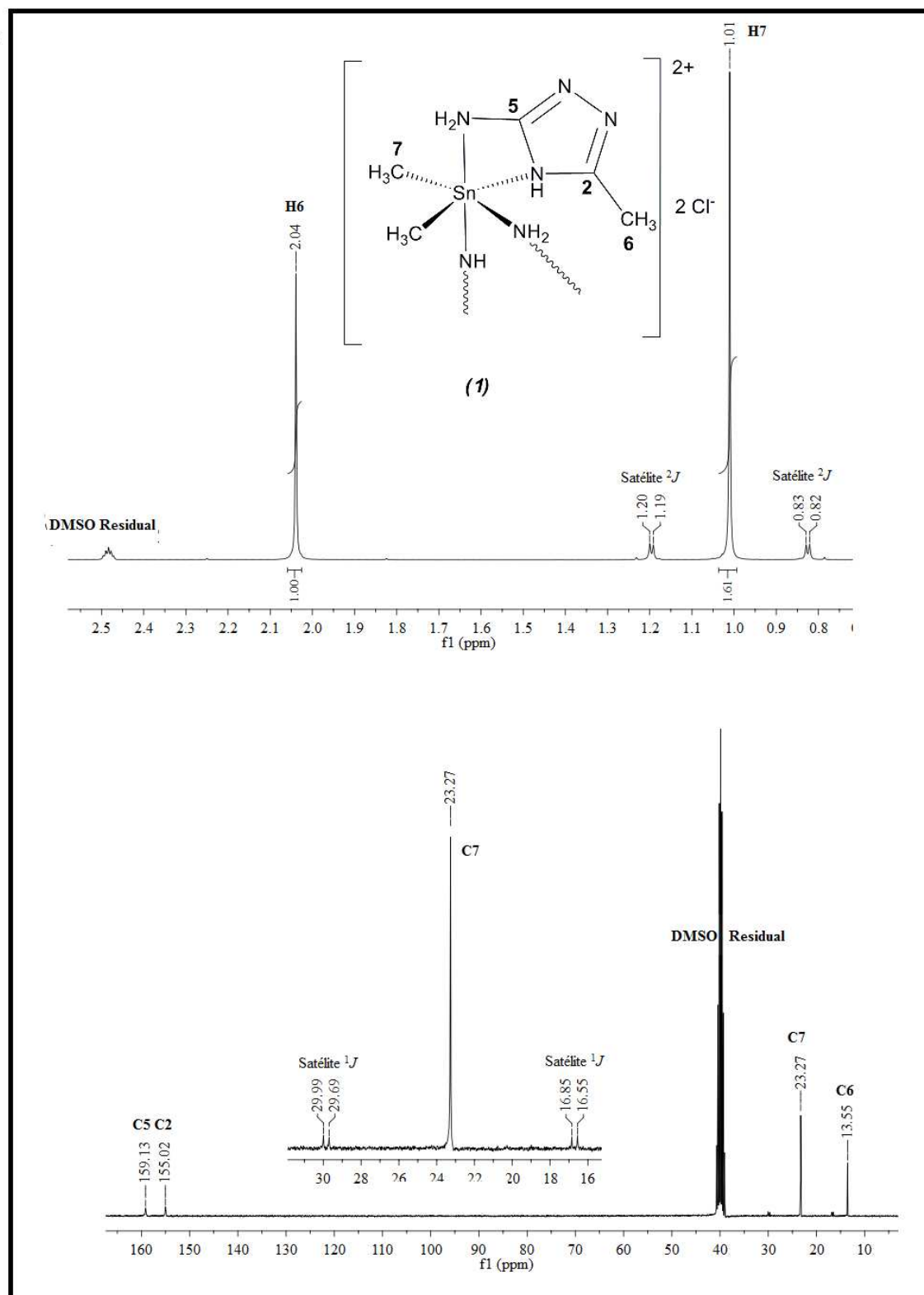


Figura B4: Espectro de RMN ^1H (300 MHz) e ^{13}C (75 MHz) do composto (1) em DMSO.

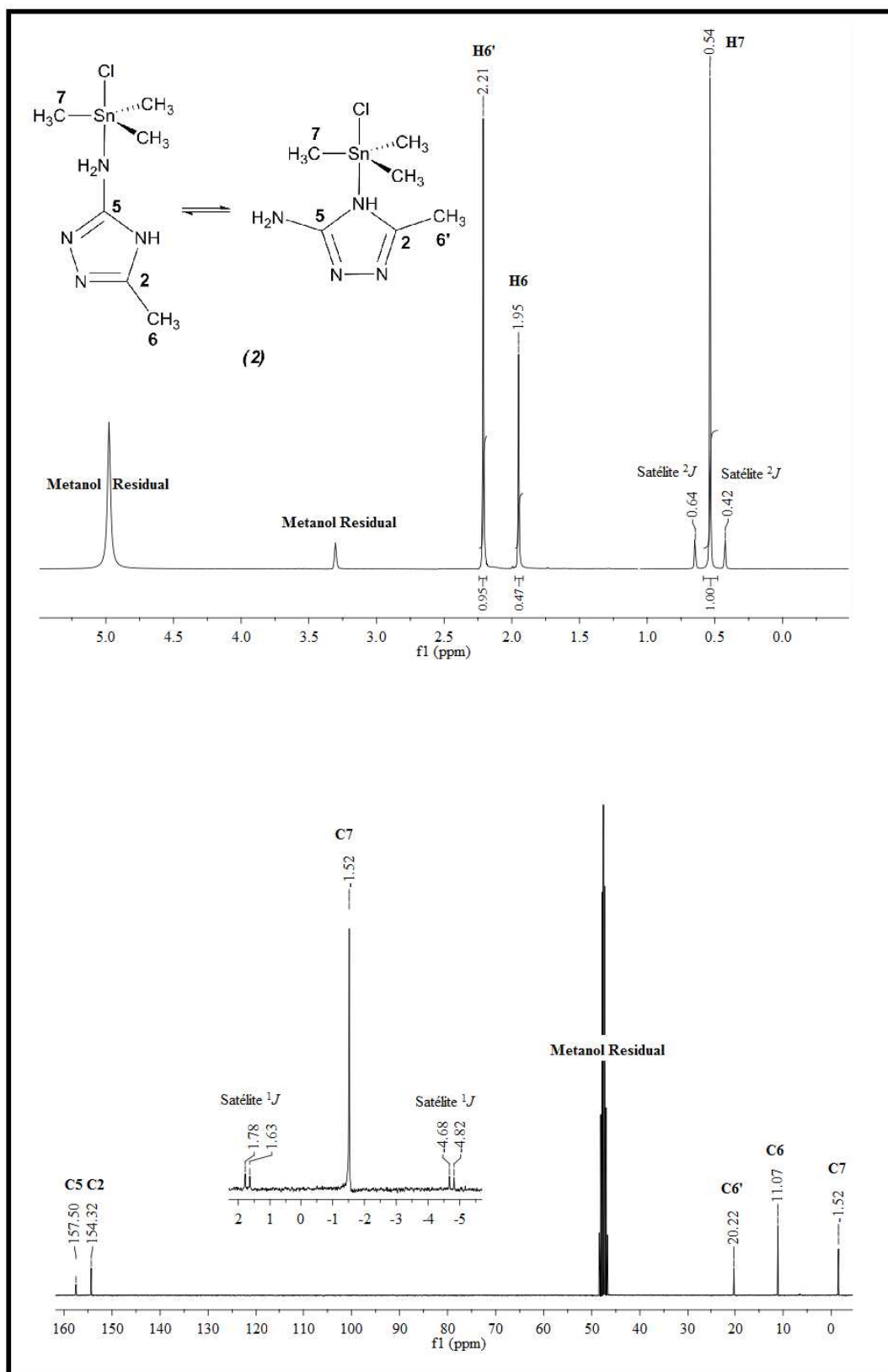


Figura B5: Espectro de RMN ^1H (300 MHz) e ^{13}C (75 MHz) do composto (2) em Metanol.

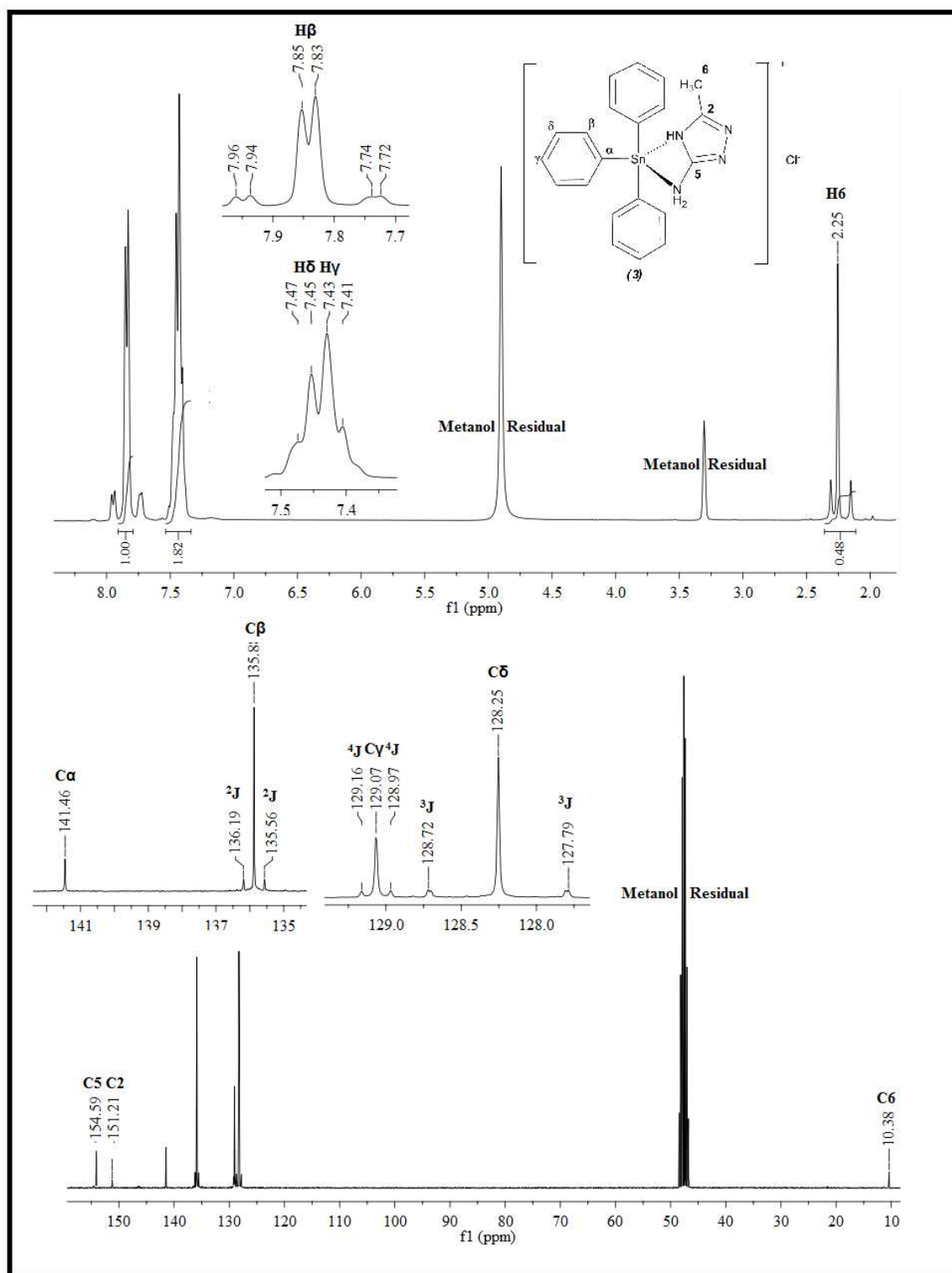


Figura B6: Espectro de RMN ^1H (300 MHz) e ^{13}C (75 MHz) do composto (3) em Metanol.

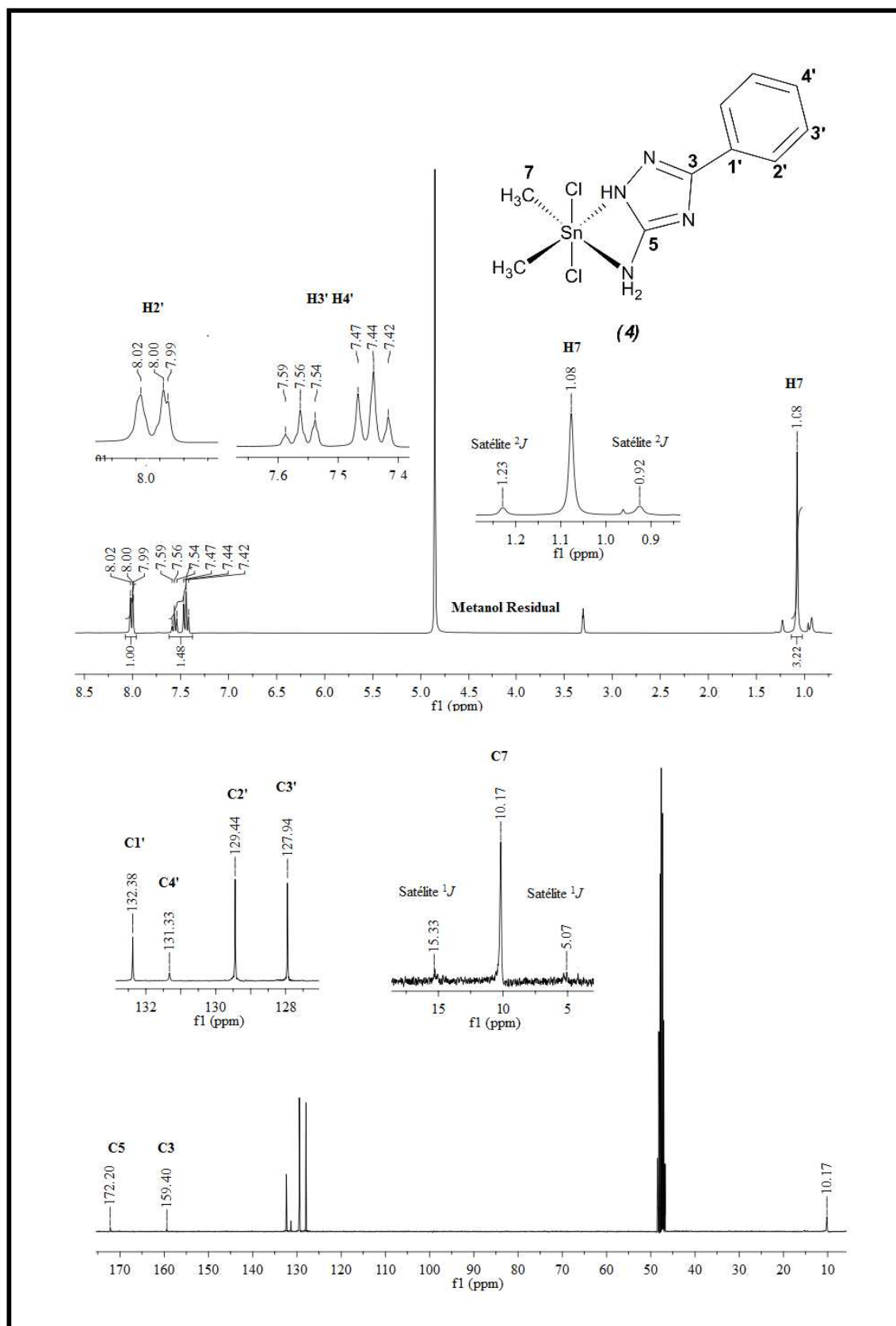


Figura B7: Espectro de RMN ^1H (300 MHz) e ^{13}C (75 MHz) do composto (4) em Metanol.

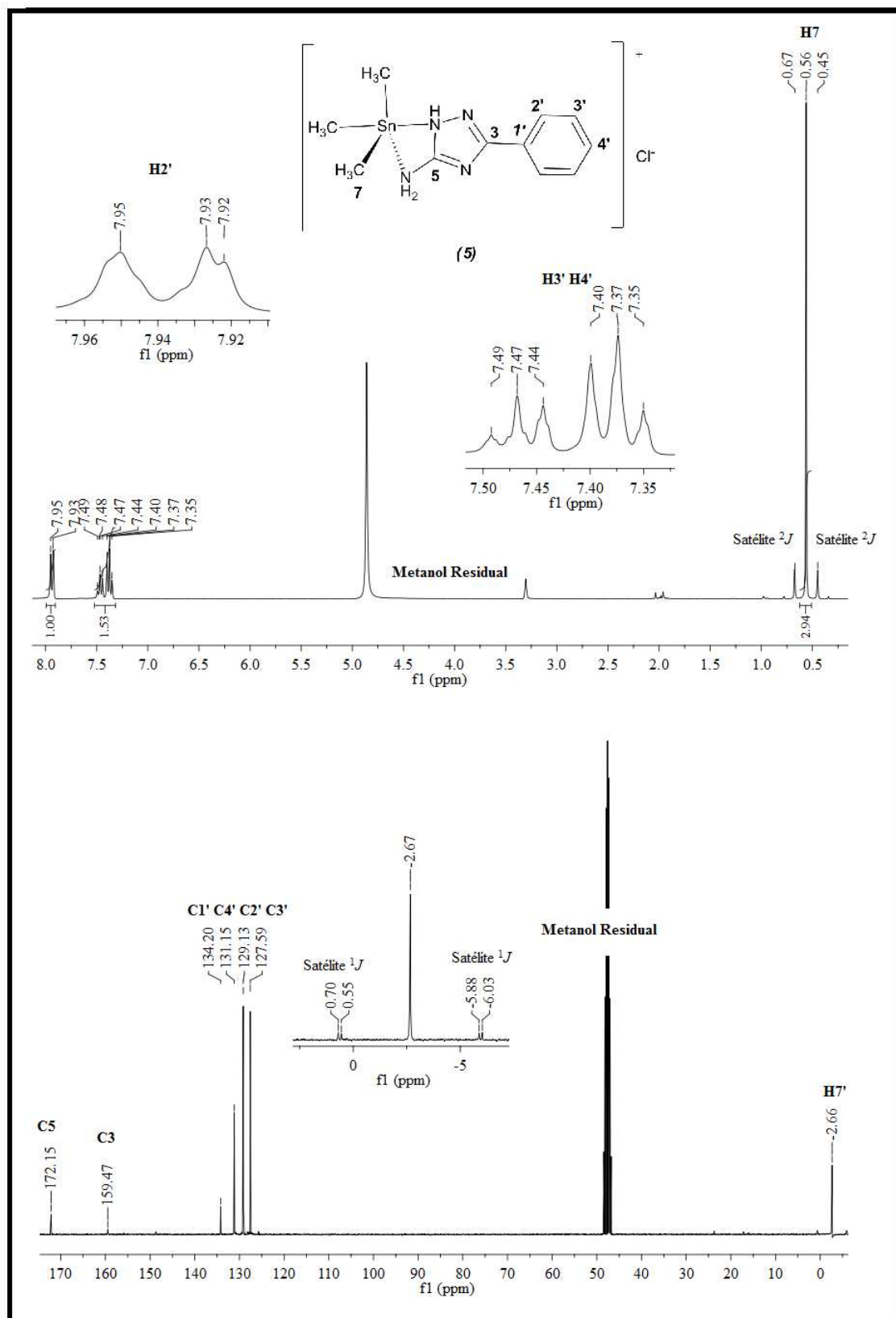


Figura B8: Espectro de RMN ^1H (300 MHz) e ^{13}C (75 MHz) do composto (5) em Metanol.

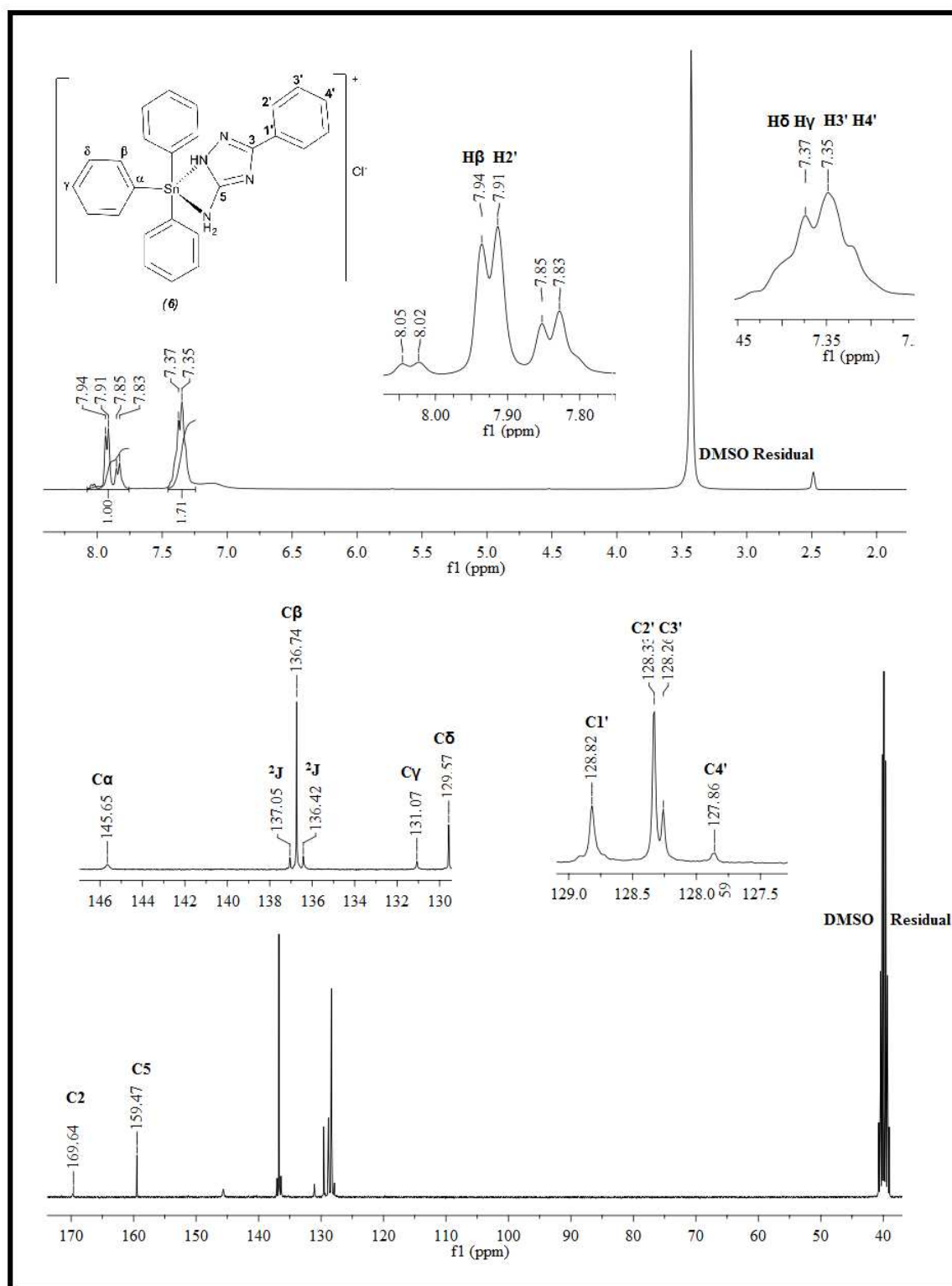


Figura B9: Espectro de RMN ^1H (300 MHz) e ^{13}C (75 MHz) do composto (6) em DMSO.

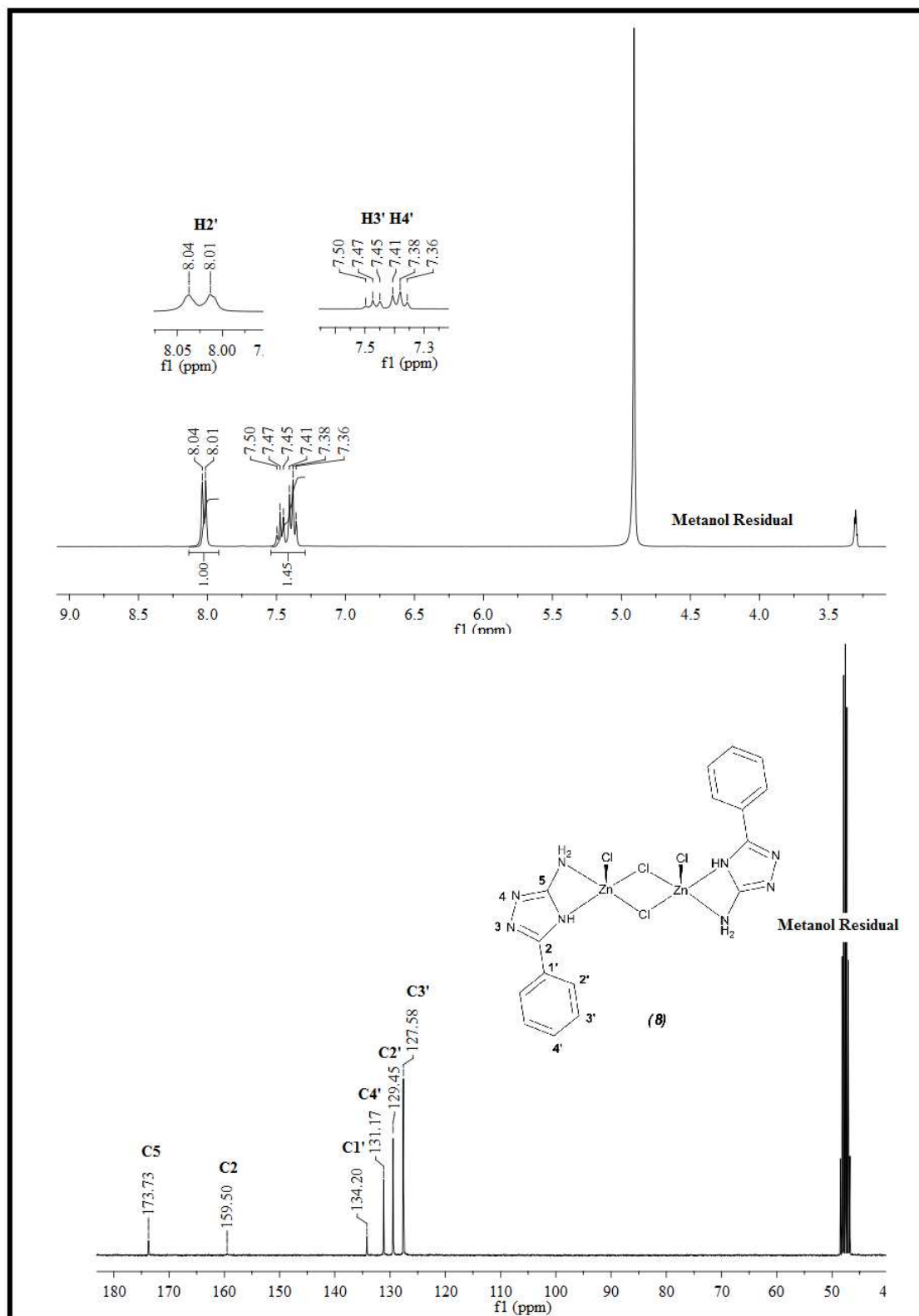


Figura B10: Espectro de RMN ^1H (300 MHz) e ^{13}C (75 MHz) do composto (8) em Metanol.

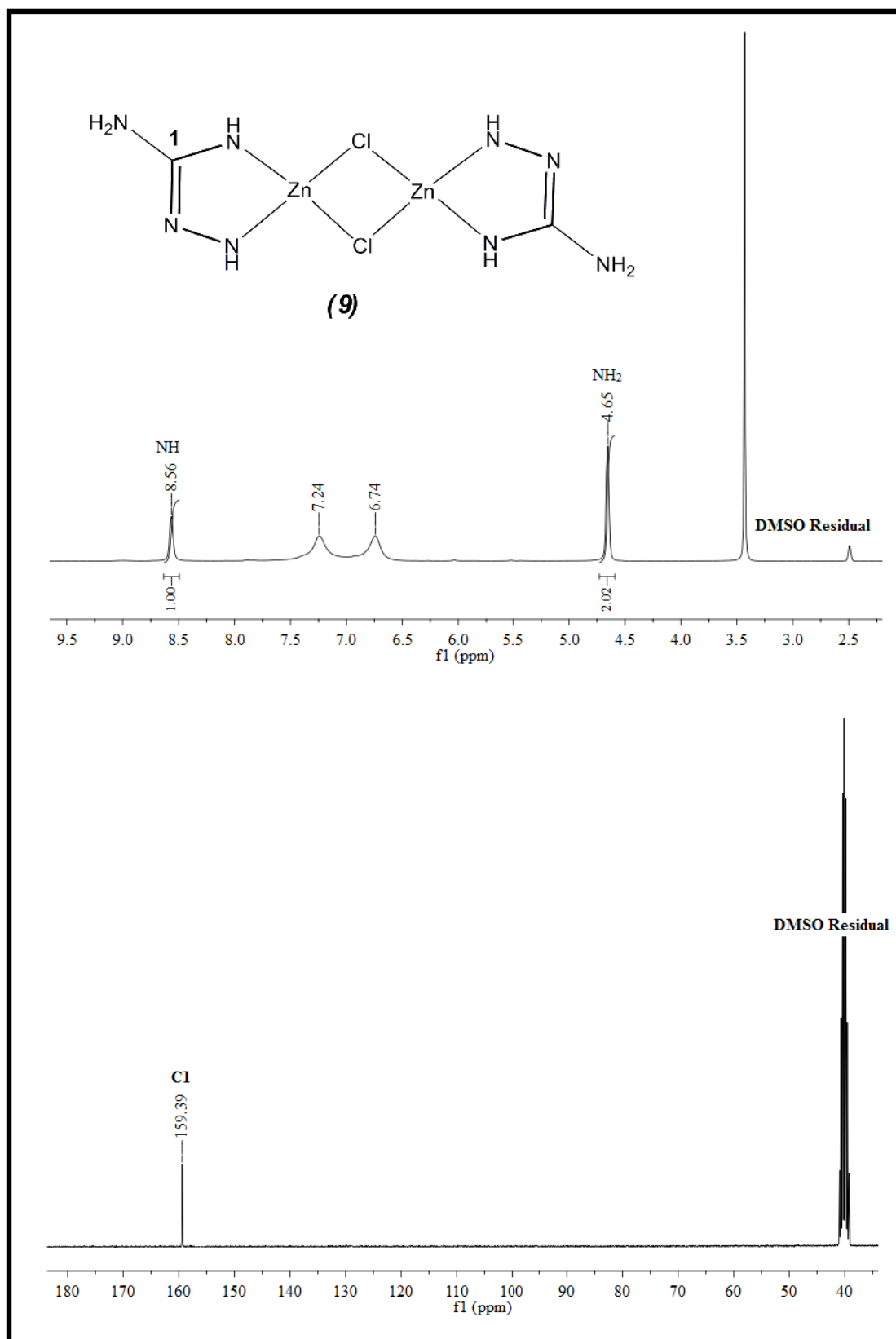


Figura B11: Espectro de RMN ^1H (300 MHz) e ^{13}C (75 MHz) do composto (9) em DMSO.

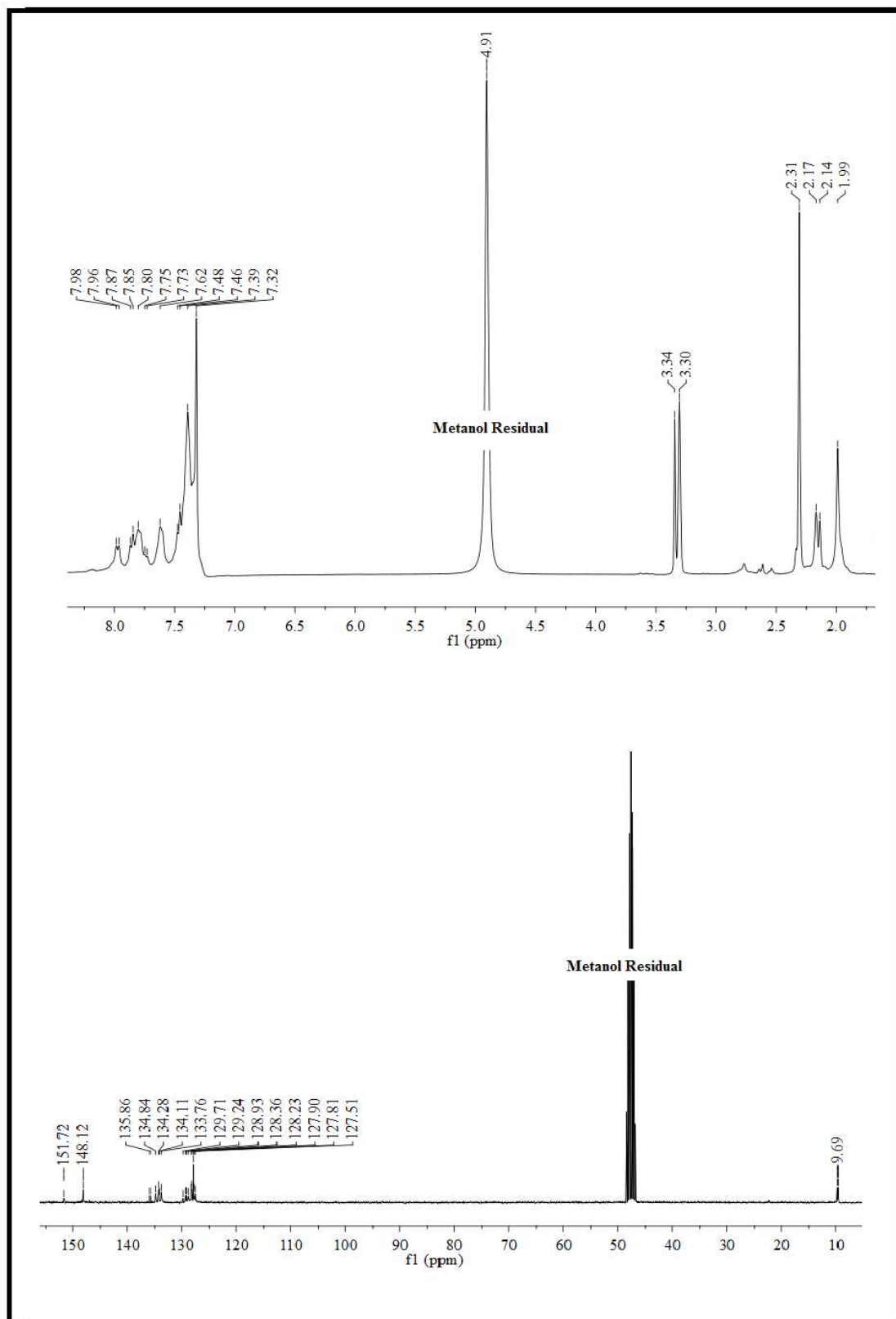


Figura B12: Espectro de RMN ^1H (300 MHz) e ^{13}C (75 MHz) do composto (13) em Metanol.

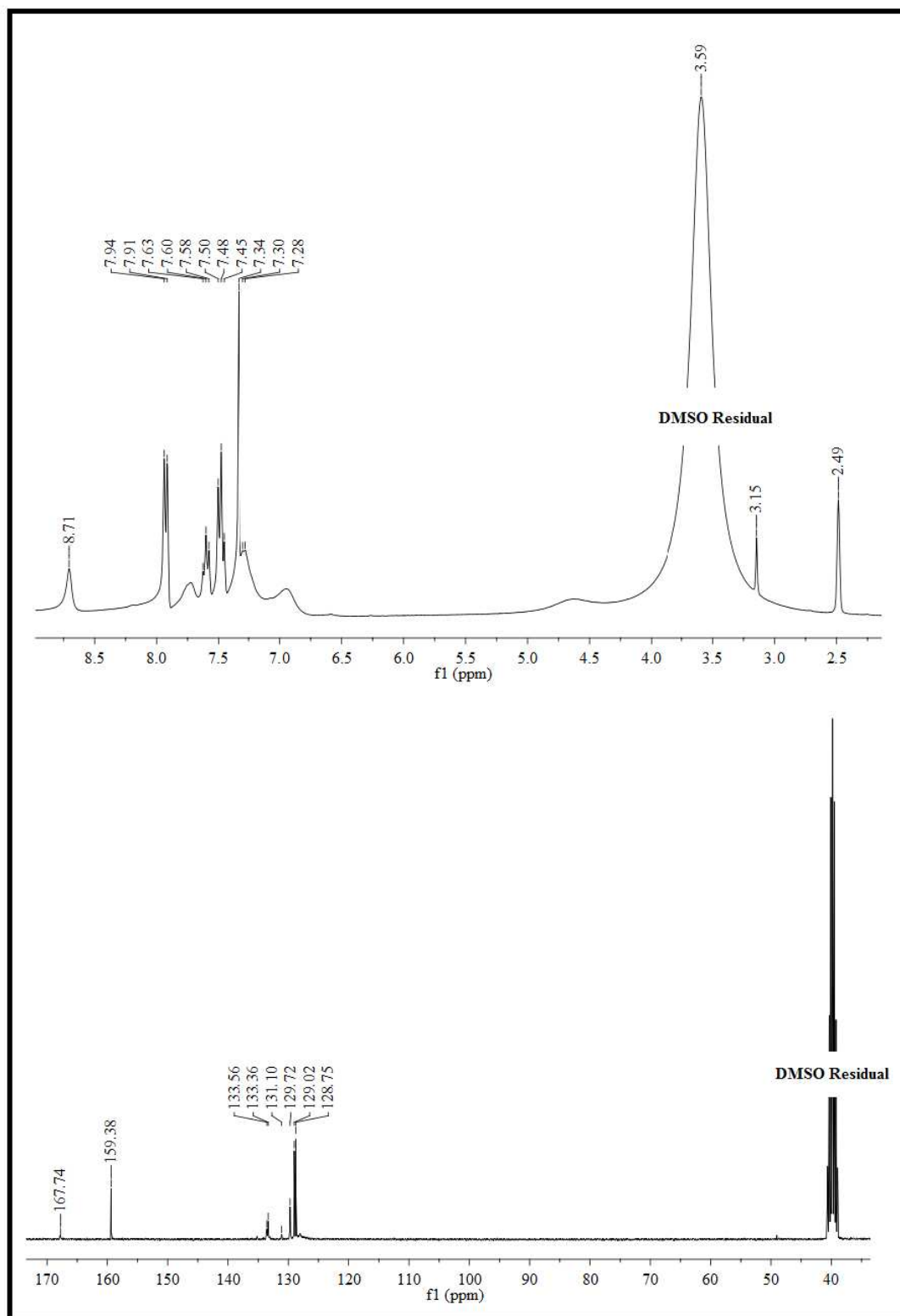


Figura B13: Espectro de RMN ^1H (300 MHz) e ^{13}C (75 MHz) do composto (14) em DMSO.

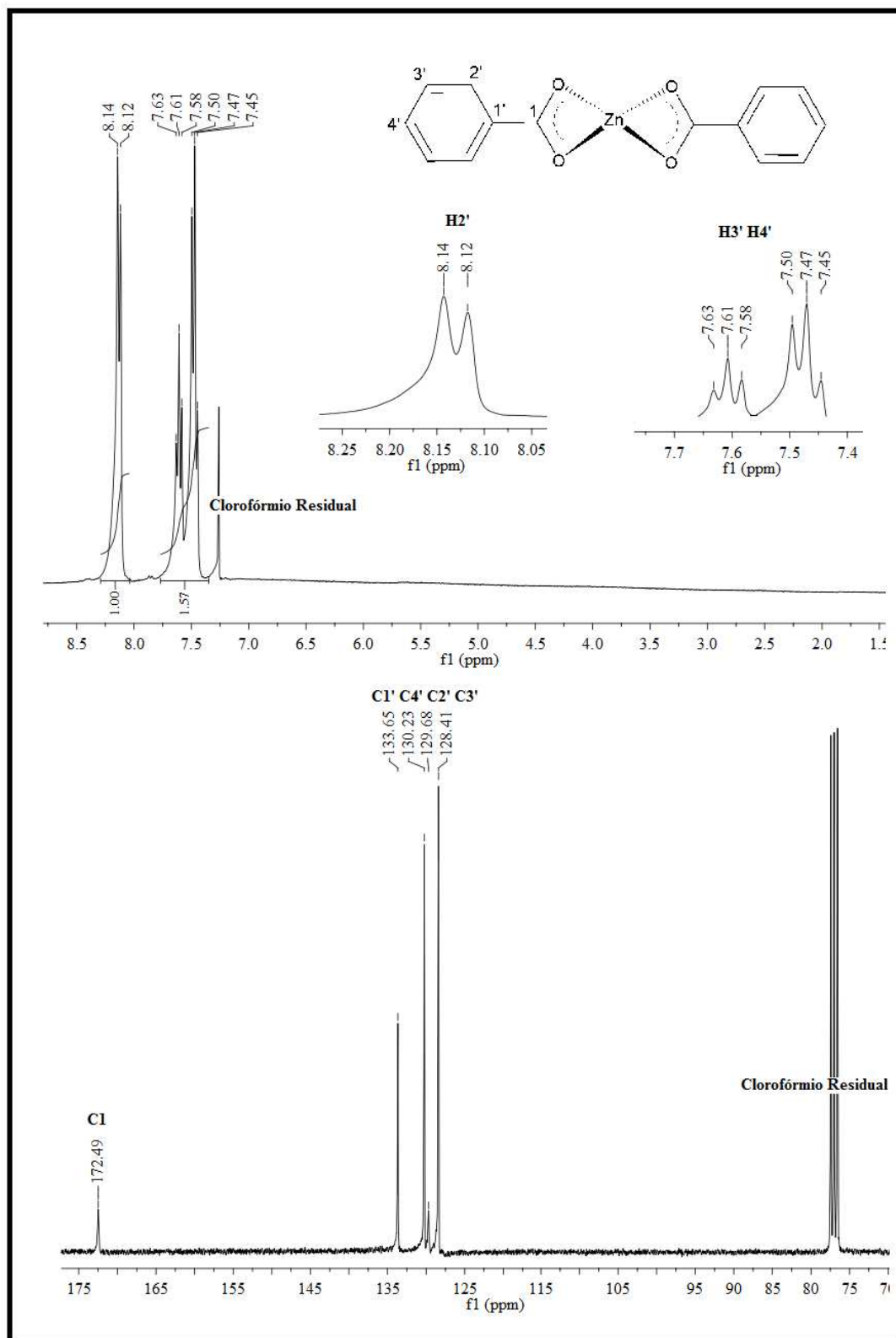


Figura B14: Espectro de RMN ^1H (300 MHz) e ^{13}C (75 MHz) do composto (**16**) em Clorofórmio.

C) CURVAS DE TERMOGRAVIMETRIA (TG), TERMOGRAVIMETRIA DERIVADA (DTG) E CALORIMETRIA EXPLORATÓRIA DIFERENCIAL (DSC)

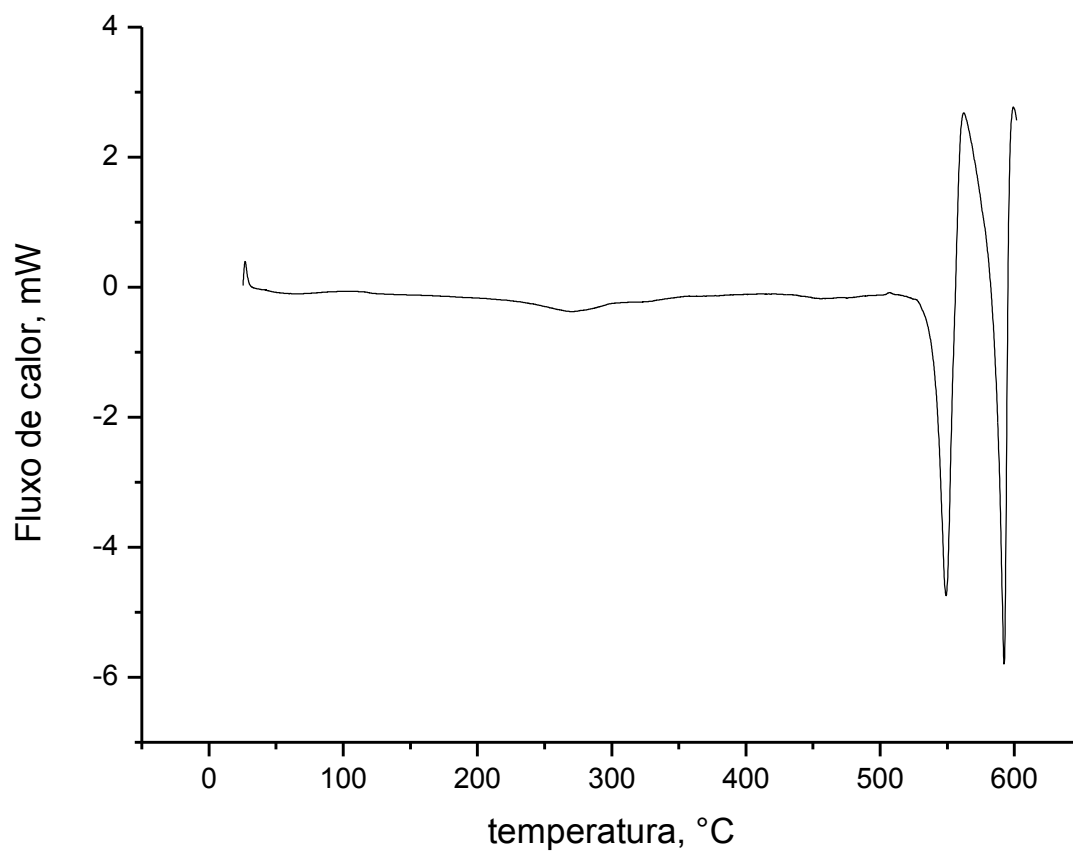


Figura C1: Curva DSC para o composto (7).

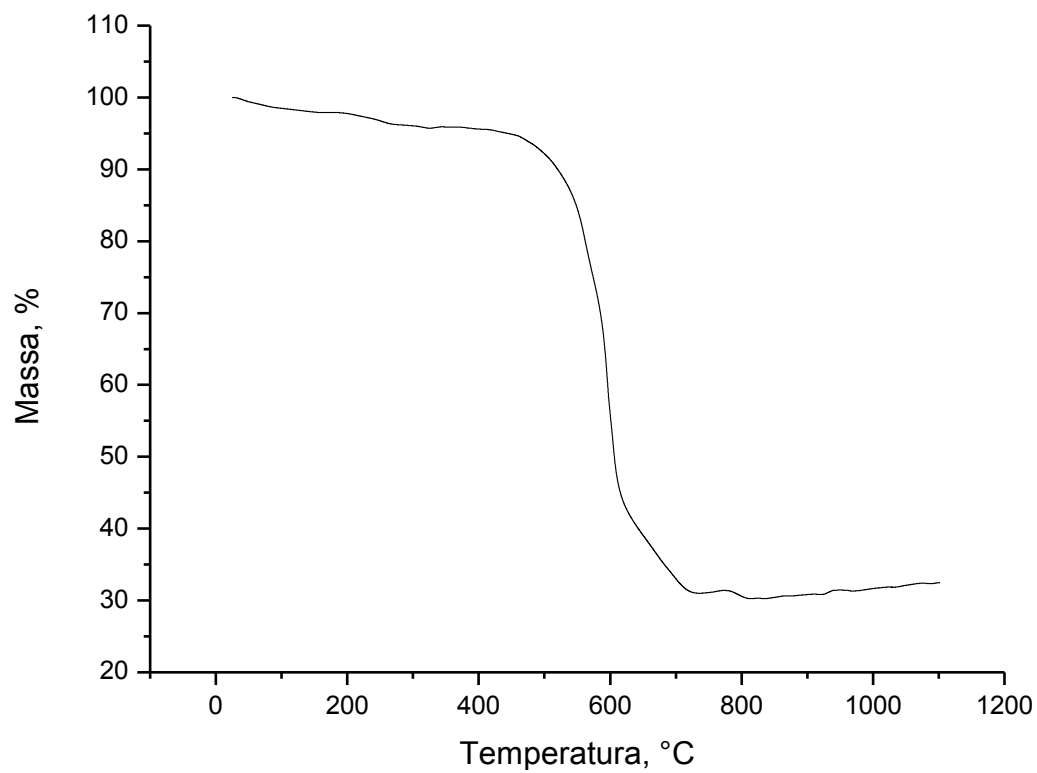


Figura C2: Curva TG para o composto (7).

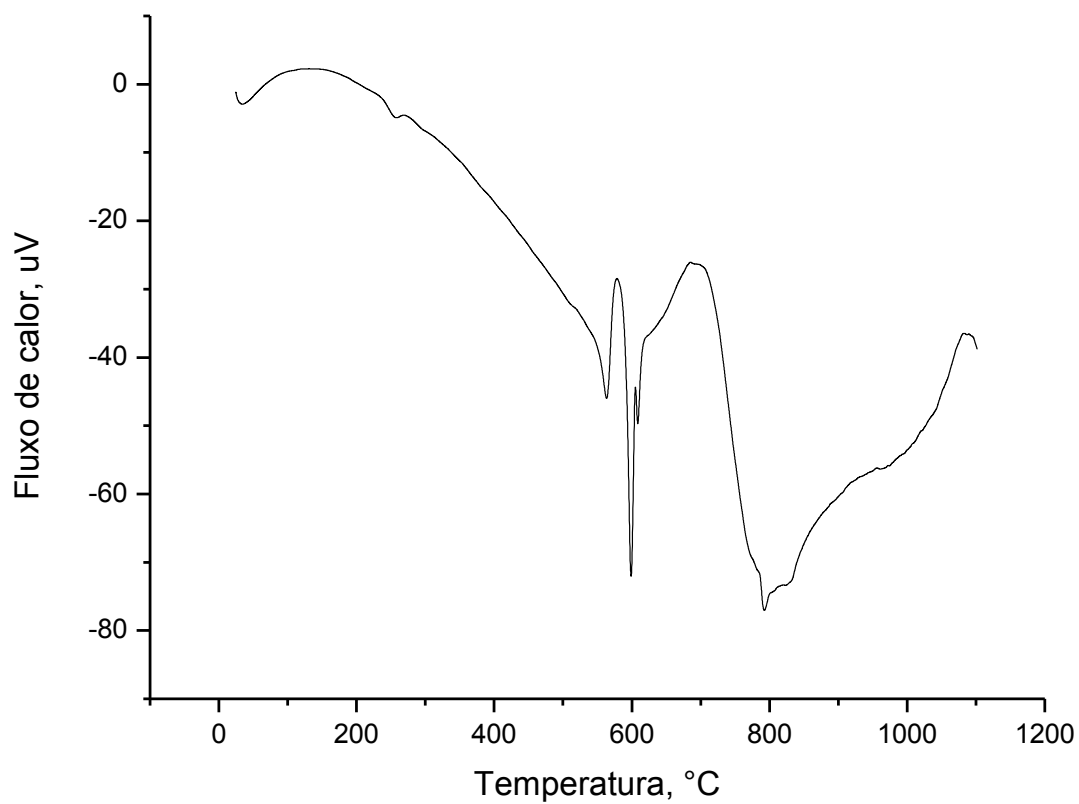


Figura C3: Curva DTG para o composto (7).