

Universidade Federal de Juiz de Fora

Pós-Graduação em Química

Mestrado em Química

Guilherme Alves Pereira

**SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO E ATIVIDADE BIOLÓGICA DE COMPLEXOS
DE OURO E PRATA COM BASES DE SCHIFF**

Juiz de Fora

2011

Guilherme Alves Pereira

**Síntese, caracterização e atividade biológica de complexos
de ouro e prata com bases de Schiff**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química, área de concentração: Química Inorgânica, da Universidade Federal de Juiz de Fora, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Química.

Orientador: Alexandre Cuin

Juiz de Fora

2011

A melhor vitória é aquela que alcançamos de forma que possamos compartilhar

É relevante e edificante poder chegar a este momento em minha vida onde celebro uma vitória na plena consciência de poder compartilhar com muitas outras pessoas que foram essenciais nesta trajetória. Para todas as outras que daqui por diante estarão, também, tendo acesso a este conteúdo, espero contribuir para o enriquecimento da sua jornada de conhecimento.

Momentos de tribulação, perplexidade, perseguição e abatimento vieram poderosamente nesta jornada tentando me desviar do foco e abandonar o objetivo. Foram tão intensos que confesso que humanamente teria sucumbido, mas, indiscutivelmente, **Deus** foi meu maior conselheiro, amigo, socorro e proteção.

Como está escrito em sua palavra:

“Em tudo somos atribulados, mas não angustiados; perplexos, mas não desanimados, perseguidos, mas não desamparados; abatidos, mas não destruídos.”

II Corintios 4:8-9

Finalmente, me permitam todos, esta vitória pertence a **Deus**.

AGRADECIMENTOS

Agradeço:

Primeiramente a **Deus**, por todas as bênçãos que Ele tem me concedido, pela graça de me permitir concluir mais esta importante etapa e por estar do meu lado em toda e qualquer situação. A Ele seja dado toda honra e toda glória!

Aos meus pais, **Fidelcino** e **Vilma**, e à minha irmã, **Géssica**, por todo incentivo, apóio, carinho e amor incondicional que, mesmo com a distância, sempre estiveram presentes. Amo vocês!

À minha *coisa linda*, **Rebecca**, por todo amor, companheirismo e compreensão. Por todos os momentos de riso e alegria, que não são poucos, e por todos os planos traçados que me incentivam a continuar.

À minha segunda família, **Tia Dedé**, **Cláudio**, **Bê** e **D. Maria**, por todo aconchego e carinho, por todos os bons momentos, principalmente aqueles passados na cozinha, e por me tratarem como um filho. Obrigado!

Ao *tcholinha*, **Gabriel**, pessoa única e de enorme coração. Por todo companheirismo durante todos esses anos de convivência na república e pelos profundos laços de amizade criados. Por todas as partidas de basquete e corridas nas madrugadas e pelos divertidos debates filosóficos a respeito do “*auto-engano*” e dos “*sentimentos líquidos*” que nunca levaram a conclusão alguma... Sentirei saudades!

Ao **Jonas**, o irmão que Deus me permitiu escolher, que mesmo com a distância sempre esteve comigo.

À todos da **Igreja do Batista do Granbery** (Juiz de Fora / MG) e a **Presbiteriana do Iguaçu** (Ipatinga / MG) por me sustentar em orações.

Aos amigos, **Bob, Dogão, Dingo, Diego, Isabela, Silvão, Knop, Ionny e Verônica**, que, de alguma forma, fizeram parte deste trabalho e pela amizade construída nas muitas horas dentro do laboratório.

Aos colegas dos outros laboratórios, em especial, ao **Gustavo**, pelos trabalhos em parceria e, ao **Prof. Mauro**, por ceder um espaço em seu lab. para trabalharmos logo no início, quando ainda não tínhamos nada.

Por fim, agradeço ao *meu caro* orientador, **Alexandre Cuin**, pelos ensinamentos, por toda sua paciência, cordialidade e, sobretudo, seriedade. Por todas as boas conversas (até mesmo sobre química) nas "*caronas*" oferecidas. Por acreditar em mim e por todas as injeções de ânimo quando me dizia: "*Tá ficando bom nisso, heim!*" e "*Temos coisas boas aí heim, meu caro!*". Isso, sem dúvidas, foi fundamental para chegarmos até aqui. Que essa parceria seja duradoura!

À Capes e à Universidade Federal de Juiz de Fora pelo apoio financeiro.

RESUMO

Os metais, bem como seus compostos, têm sido utilizados na medicina há mais de 5000 anos. Atualmente há vários fármacos que contêm, como centro ativo, um íon metálico. Particularmente, os compostos contendo os íons metálicos Ag(I), Au(I) e Au(III) têm demonstrado bons resultados no tratamento e no combate a alguns tipos de enfermidades. Estes compostos possuem atividade biológica contra alguns tipos de vírus e bactérias, por exemplo, contra o vírus HIV, *plasmodium falciparium*, protozoário parasita causador da malária, e contra a *M.tuberculosis*, bactéria causadora da tuberculose. Também, os compostos de Au(I) e Au(III), têm sido usados no tratamento dos sintomas da artrite reumatóide e do câncer, respectivamente.

Bases de Schiff estão entre os compostos orgânicos mais amplamente estudados e utilizados na pesquisa de novos produtos e fármacos, em função de sua facilidade de síntese e versatilidade de suas propriedades estéricas e eletrônicas. Muitos compostos descritos na literatura estão relacionados complexos metálicos com ligantes deste tipo, pois, além de apresentar grande afinidade para complexar aos íons metálicos Ag(I), Au(I) e Au(III), têm apresentado uma gama de atividades biológicas, incluindo, antifúngica, anti-bacteriana, anti-malárica, anti-proliferativa, propriedades anti-inflamatórias, anti-virais e anti-piréticas.

O objetivo deste projeto é sintetizar, caracterizar e estudar as propriedades físico-químicas de complexos de Ag(I) e Au(I) com bases de Schiff e estudar, posteriormente, suas atividades biológicas.

Os ligantes foram sintetizados a partir da reação de condensação de aminas (2-aminotiofenol, 2-aminofenol e ácido 2-aminobenzóico) com o 2-carboxi-aldeído-tiofeno. O ligante BTT foi sintetizado empregando-se a técnica de reação em forno de microondas, utilizando sílicagel como suporte e livre de solventes. Os complexos foram sintetizados adicionando-se aos ligantes o respectivo sal do íon metálico.

Os ligantes IminaOH, BTT, IminaSH e IminaCOOH, foram caracterizados por análise elementar, espectroscopia vibracional na região do infravermelho, espectroscopia eletrônica na região do ultravioleta visível e ressonância magnética nuclear. O ligante IminaOH teve sua estrutura cristalina determinada e refinada por técnica de análise de difração de raios X. Com base nos resultados obtidos, foram

propostas as seguintes fórmulas moleculares: $C_{11}H_9NOS$, para a IminaOH, $C_{11}H_7NS_2$, para o BTT e $C_{12}H_9NO_2S$, para a IminaCOOH.

Os complexos obtidos foram caracterizados por um conjunto de técnicas analíticas e espectroscópicas e, a partir desses dados coletados, as seguintes fórmulas moleculares foram propostas: $[Ag(C_{11}H_7NS_2)_2NO_3]$, para o complexo do ligante BTT com o íon metálico Ag(I), no qual a proporção metal/ligante é de 1:2, nomeado de AgBTT, $[Au(C_{11}H_7NS_2)Cl]$, para o complexo com Au(I), intitulado AuBTT, com proporção 1:1 metal/ligante e $[Ag(C_{12}H_8NO_2S)NO_3].1/2H_2O$, para o complexo de prata com o ligante IminaCOOH, chamado de AgIminaCOOH, em que sugere-se a proporção de um íon metálico Ag(I) para um ligante IminaCOOH e meia molécula de H_2O , sendo este um complexo hemi-hidratado.

O ligante BTT, bem como seus complexos com ouro e prata, foram testados contra bactérias do tipo *M.tuberculosis* e demonstraram certa atividade. O ligante BTT apresentou CIM de 230 μM , enquanto os complexos AgBTT e AuBTT, apresentaram CIM de 20,7 e 34,7 μM , respectivamente, sendo os valores obtidos para o complexo com prata comparáveis a valores de CIM para a sulfadiazina de prata, composto utilizado como antibacteriano. Nota-se também a sinergia existente entre o ligante BTT e os íons metálicos.

ABSTRACT

The metals and their compounds have been used in medicine for over 5000 years. Currently there are several drugs containing as active center, a metal ion. Particularly, the compounds containing the metal ions Ag (I), Au (I) and Au (III) have shown good results in treatment and to fight certain types of diseases. These compounds have biological activity against some viruses and bacteria, for example, against the HIV virus, *plasmodium falciparum*, which causes malaria, and against *M.tuberculosis* that causes tuberculosis. Also, the compounds of Au (I) and Au (III) have been used to treat the symptoms of rheumatoid arthritis and cancer, respectively.

Schiff bases are among the compounds most widely studied and used in research of new products and drugs, due to their easy of synthesis and versatility of their steric and electronic properties. Many compounds described in the literature are related metal complexes with ligands of this type, because, besides having great affinity for complexing the metal ions Ag (I), Au (I) and Au (III), have shown a range of biological activities, including, antifungal, anti-bacterial, anti-malarial, anti-proliferative, anti-inflammatory, anti-viral and anti-antipyretic properties.

The objective of this project is to synthesize, characterize and study the physicochemical properties of complexes of Ag (I) and Au (I) with Schiff bases and study later, their biological activities.

The ligands were synthesized from the condensation reaction of amine (2-aminotiofenol, 2-aminophenol and 2-aminobenzoic acid) with 2-carboxy-thiophene aldehyde. The BTT ligand was synthesized employing the reaction technique in a microwave oven, using silica gel as a support and solvent-free. The compounds were synthesized by adding ligands to their metal ion salt.

The ligands IminaOH, BTT and IminaCOOH, were characterized by elemental analysis, vibrational, electronic and nuclear magnetic resonance spectroscopies. The ligand IminaOH had its crystal structure determined and refined by analysis technique X-ray diffraction. Based on the results obtained, we propose the following molecular formulas: $C_{11}H_9NOS$, for IminaOH, $C_{11}H_7NS_2$ for BTT and $C_{12}H_9NO_2S$, for IminaCOOH.

The complexes were characterized by a set of analytical and spectroscopic techniques, and data collected from these, the following molecular formulas have been proposed: $[\text{Ag}(\text{C}_{11}\text{H}_7\text{NS}_2)_2\text{NO}_3]$ for the complex of the ligand BTT with metal ion Ag (I) in which the ratio metal / ligand is 1:2, named AgBTT, $[\text{Au}(\text{C}_{11}\text{H}_7\text{NS}_2)\text{Cl}]$ for the complex with Au (I), entitled AuBTT, with a ratio of 1:1 metal / ligand and $[\text{Ag}(\text{C}_{12}\text{H}_8\text{NO}_2\text{S})\text{NO}_3] \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$ for the silver complex with the ligand IminaCOOH, called AgIminaCOOH, suggests that the proportion of 1:1:1/2 metal ion Ag (I):IminaCOOH:H₂O.

The ligand BTT, as well as their complexes with gold and silver, were tested against bacteria such *M.tuberculosis* and they demonstrated some activity. That ligand had a MIC values of 230 μM , while the complexes AgBTT and AuBTT showed MIC values of 20.7 and 34.7 μM , respectively, the MIC value obtained for the silver complex is comparable to silver sulfadiazine, used as an antibacterial compound. Note also the synergy between the ligand BTT and metal ions.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Alguns complexos de platina usados na quimioterapia ou ainda em testes clínicos.	2
Figura 2: Estrutura da (a) sulfadiazina e (b) sulfadiazina de prata.	3
Figura 3: Representação da estrutura cristalina do complexo de Ag(I) com o ligante 1,3-benzotiazol-2-amina.	4
Figura 4: Estrutura molecular dos complexos de Ag(I) com STHPMH ₂	5
Figura 5: Drogas anti-artríticas injetáveis e de administração oral (auronofina) de Au(I).	6
Figura 6: Esquema de obtenção das bases de Schiff.	9
Figura 7: Bases de Schiff bioativas. O grupo azometino está sombreado em cada uma das estruturas moleculares.	10
Figura 8: Aminas e aldeído utilizados neste projeto.	11
Figura 9: Orbitais moleculares π e π^*	22
Figura 10: Espectro UV-Vis do ligante IminaOH	22
Figura 11: (a) Espectro de infravermelho do ligante IminaOH e (b) espectro infravermelho ampliado deste ligante.	23
Figura 12: Espectro de RMN de ¹ H do composto IminaOH: (a) Completo e (b) ampliado.	25
Figura 13: Espectro de RMN de ¹³ C do composto IminaOH	26
Figura 14: Espectro HMBC ¹⁵ N- ¹ H da IminaOH	27
Figura 15: Representação ORTEP da estrutura da IminaOH.	29
Figura 16: Projeção das duas moléculas equivalentes que representam a cela unitária. São mostrados os valores das ligações de hidrogênio intermoleculares.	31
Figura 17: Representação das moléculas de IminaOH e suas ligações intramoleculares de hidrogênio.	32
Figura 18: Orbitais moleculares DFT HOMO-LUMO do complexo AgBTT.	35
Figura 19: Orbitais moleculares DFT do complexo AgBTT.	38
Figura 20: (a) Espectro eletrônico na região do UV-Vis experimental do ligante BTT e seu complexo AgBTT e, (b) espectro teórico obtido para o complexo AgBTT.	39
Figura 21: Espectros de infravermelho do (a) ligante BTT e seus complexos com (b) Ag(I) e (c) Au(I).	41

Figura 22: Curvas termogravimétrica (—) e diferencial (—) do complexo AgBTT.	45
Figura 23: Curvas termogravimétrica (—) e diferencial (—) do complexo AuBTT.	45
Figura 24: Espectro de RMN de ^1H do composto BTT em $\text{DMSO-}d_6$	46
Figura 25: Espectro ampliado de RMN de ^1H do composto BTT em $\text{DMSO-}d_6$	46
Figura 26: Espectro de RMN de ^1H do complexo AgBTT em $\text{DMSO-}d_6$	47
Figura 27: Espectro ampliado de RMN de ^1H do complexo AgBTT em $\text{DMSO-}d_6$	47
Figura 28: Espectro de RMN de ^1H do complexo AuBTT em $\text{DMSO-}d_6$	48
Figura 29: Espectro ampliado de RMN de ^1H do complexo AuBTT em $\text{DMSO-}d_6$	48
Figura 30: Estrutura do BTT e com seus átomos nomeados.	49
Figura 31: Espectro de RMN de ^{13}C do composto BTT em $\text{DMSO-}d_6$	50
Figura 32: Espectro ampliado de RMN de ^{13}C do composto BTT em $\text{DMSO-}d_6$	51
Figura 33: Espectro de RMN de ^{13}C do complexo AgBTT em $\text{DMSO-}d_6$	52
Figura 34: Espectro ampliado de RMN de ^{13}C do complexo AgBTT em $\text{DMSO-}d_6$...53	
Figura 35: Espectro de RMN de ^{13}C do complexo AuBTT em $\text{DMSO-}d_6$	54
Figura 36: Espectro ampliado de RMN de ^{13}C do complexo AuBTT em $\text{DMSO-}d_6$...55	
Figura 37: Representação da estrutura cristalina do ligante BTT.....	59
Figura 38: Representação da estrutura cristalina do complexo AgBTT.....	60
Figura 39: Interações do complexo ao longo do eixo <i>b</i> formando a rede 2D.	61
Figura 40: Imagem tridimensional do complexo AgBTT.....	62
Figura 41: Espectro de UV-Vis do ligante IminaCOOH.....	71
Figura 42: Espectros de infravermelho do (a) ligante IminaCOOH e de seu (b) complexo com prata.	72
Figura 43: Curvas termogravimétrica (—) e diferencial (—) do complexo AgIminaCOOH.	75

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Atividade citotóxica dos complexos de Ag(I) como valores de concentração inibitória de 50% contra células tumorais de leucemia (murino – L1210) e linfócitos humanos (Molt4/C8 e CEM).....	5
Tabela 2: Resultados de análise elementar para o ligante IminaOH.....	21
Tabela 3: Freqüências observadas nos espectros IV da IminaOH.....	24
Tabela 4: Dados cristalográficos e de refinamento estrutural do ligante IminaOH.	28
Tabela 5: Distâncias (Å) e ângulos (°) de ligação selecionados para a IminaOH.	30
Tabela 6: Ligações de hidrogênio para a IminaOH [Å e °].	30
Tabela 7: Resultados de análise elementar para o ligante BTT e os complexos com Au(I) e Ag(I).....	33
Tabela 8: Freqüências observadas nos espectros IV da série de complexos com BTT.	43
Tabela 9: Picos no RMN de ¹ H do BTT e seus complexos com Ag(I) e Au(I).	49
Tabela 10: Picos no RMN de ¹³ C do BTT e seus complexos com Ag(I) e Au(I).....	56
Tabela 11: Dados cristalográficos e de refinamento para o complexo AgBTT.	58
Tabela 12: Distâncias (Å) e ângulos (°) de ligações selecionados para o complexo AgBTT.	60
Tabela 13: Valores de CIM para os compostos testados contra M. tuberculosis.	68
Tabela 14: Resultados de análise elementar para o ligante IminaCOOH e o complexo AgIminaCOOH.	70
Tabela 15: Freqüências observadas nos espectros IV da IminaCOOH e de seu complexo com prata.	73

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1: Síntese do ligante IminaSH.....	14
Esquema 2: Síntese do BTT mediada por microondas.....	15
Esquema 3: Síntese do ligante IminaCOOH.....	16
Esquema 4: Síntese do ligante IminaOH.....	17
Esquema 5: Síntese do complexo AgBTT.....	18
Esquema 6: Síntese do complexo AuBTT.....	19
Esquema 7: Síntese do complexo AgIminaCOOH.....	20

Sumário

CAPÍTULO 1 - INTRODUÇÃO	1
1.1 - HISTÓRICO GERAL	1
1.2 - COMPLEXOS DE PRATA.....	3
1.3 - COMPLEXOS DE OURO	6
1.4 - BASES DE SCHIFF	9
CAPÍTULO 2 - OBJETIVOS	11
2.1 - OBJETIVO GERAL	11
2.2 - OBJETIVOS ESPECÍFICOS	11
CAPÍTULO 3 - PARTE EXPERIMENTAL	12
3.1 - REAGENTES	12
3.2 - EQUIPAMENTOS E MÉTODOS UTILIZADOS.....	12
3.3 - SÍNTESE DO LIGANTE 2-2'-DISSULFANEDILBIS{N-[(E)- TIOFENEN-2-ILMETILIDENO]ANILINA} – IMINASH	14
3.4 - SÍNTESE DO LIGANTE 1,3-BENZOTIAZOL-2-TIOFENO – BTT	15
3.5 - SÍNTESE DO LIGANTE ÁCIDO 2-[(E)-(TIOFEN-2- ILMETILIDENO)AMINO]BENZÓICO – IMINACOOH	16
3.6 - SÍNTESE DO LIGANTE TIOFENIL-2-METILIDENO-2-AMINOFENOL – IMINAOH	17
3.7 - SÍNTESE DO COMPLEXO AGBTT	18
3.8 - SÍNTESE DO COMPLEXO AUBTT.....	19
3.9 - SÍNTESE DO COMPLEXO AGIMINACOOH.....	20
CAPÍTULO 4 - RESULTADOS E DISCUSSÕES	21
4.1 - CARACTERIZAÇÕES DO LIGANTE IMINAOH	21
4.1.1 - Análise elementar e ponto de fusão	21
4.1.2 - Espectroscopia eletrônica na região do ultravioleta-visível.....	22
4.1.3 - Espectroscopia vibracional na região do infravermelho.....	23

4.1.4 - Espectroscopia de ressonância magnética nuclear de ^1H	25
4.1.5 - Espectroscopia de ressonância magnética nuclear de ^{13}C	26
4.1.6 - Espectroscopia de ressonância magnética nuclear de ^{15}N : (HMBC)	27
4.1.7 - Determinação e refinamento da estrutura cristalina do ligante IminaOH por difração de raios X de monocristal	28
4.2 - CARACTERIZAÇÕES DO LIGANTE BTT E DE SEUS COMPLEXOS COM AG(I) E AU(I).....	33
4.2.1 - Análises elementares e ponto de fusão	33
4.2.2 - Teoria do Funcional de Densidades – DFT	34
4.2.3 - Espectroscopia eletrônica na região do ultravioleta-visível.....	35
4.2.4 - Espectroscopia vibracional na região do infravermelho.....	40
4.2.5 - Análise térmica (TG/DTA).....	44
4.2.6 - Espectroscopia de ressonância magnética nuclear de ^1H	46
4.2.7 - Espectroscopia de ressonância magnética nuclear de ^{13}C	50
4.2.8 - Determinação e refinamento da estrutura cristalina do ligante BTT e do complexo AgBTT por difração de raios X de monocristal.....	57
4.2.9 - Ensaios biológicos – Atividade anti-tuberculose dos compostos ..	64
4.3 - CARACTERIZAÇÃO DO LIGANTE IMINACOOH E DO COMPLEXO AGIMINACOOH.....	70
4.3.1 - Análise elementar e ponto de fusão	70
4.3.2 - Espectroscopia eletrônica na região do ultravioleta-visível.....	71
4.3.3 - Espectroscopia vibracional na região do infravermelho.....	72
4.3.4 - Análise térmica (TG/DTA).....	74
CAPÍTULO 5 - CONCLUSÕES	76
CAPÍTULO 6 - REFERÊNCIAS.....	78

CAPÍTULO 1 - INTRODUÇÃO

1.1 - Histórico Geral

Os metais e seus compostos possuem diversas funções no organismo humano, uma vez que se ligam e interagem com moléculas biológicas tais como proteínas e o DNA. A hemoglobina, assim como os citocromos, por exemplo, são proteínas que dependem do íon Fe^{2+} para o transporte de O_2 para os tecidos e células. O íon Zn^{2+} tem a função de dar estrutura a algumas proteínas, formando os conhecidos *zinc fingers* e o cálcio é o principal componente da estrutura óssea humana. Outros íons metálicos como vanádio, molibdênio, manganês e cobalto, além de ferro, zinco e cobre, podem estar incorporados às proteínas ^[1].

Ainda que a elucidação dos mecanismos de ação dos íons metálicos e seus derivados no organismo seja relativamente recente, a utilização dos compostos metálicos na Medicina vem sendo praticada há aproximadamente 5000 anos ^[2]. O sulfato de cobre e alúmens, por exemplo, estão entre as muitas substâncias que eram utilizadas pelos antigos egípcios no preparo de poções e com a finalidade de esterilizar a água. Na Arábia e na China o ouro era empregado na fabricação de medicamentos há 3500 anos, mais em razão da natureza preciosa do metal do que o conhecimento de suas propriedades medicinais, pois se acreditava que um metal nobre deveria trazer benefícios ao organismo ^[1]. Não apenas por sua beleza e luxo, diferentes culturas faziam amplo uso de recipientes de prata, pois a água contida neles não necessitava de esterilização devido à ação bactericida desse metal e, ainda hoje, o nitrato de prata é empregado como colírio nos recém-nascidos como profilaxia de infecções procedentes do trato urogenital ^[3].

No entanto, somente nos últimos cem anos as propriedades medicinais de compostos inorgânicos começaram a ser investigadas de forma racional, com o emprego de compostos de ouro no tratamento da tuberculose, dos antimoniais para o tratamento de leishmaniose e de compostos à base de arsênio para o tratamento da sífilis, primeiramente por Paul Ehrlich (1854 – 1915) que foi um dos pioneiros da quimioterapia.

A partir da descoberta da *cis*-platina, ou *cis*- $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}_2]$ (Figura 1), em 1965 por Barnett Rosenberg, e de sua elevada atividade sobre células tumorais, a

utilização de metais, bem como de seus compostos, deixou de ser apenas empírica para ser mais científica e houve um grande e crescente interesse por complexos metálicos como possíveis agentes terapêuticos, sendo usadas como drogas ou como agentes de diagnóstico para tratar e identificar uma variedade de doenças.

Com o objetivo de se obter compostos mais eficazes e menos tóxicos, cerca de 3000 complexos de platina já foram sintetizados e submetidos a ensaios de atividade antitumoral, mas somente alguns mostraram atividade comparável à da cisplatina. Compostos como carboplatina e oxaloplatina, estão entre os agentes terapêuticos mais amplamente utilizados no tratamento do câncer, dentre muitos outros em fase de testes (Figura 1).^[4]

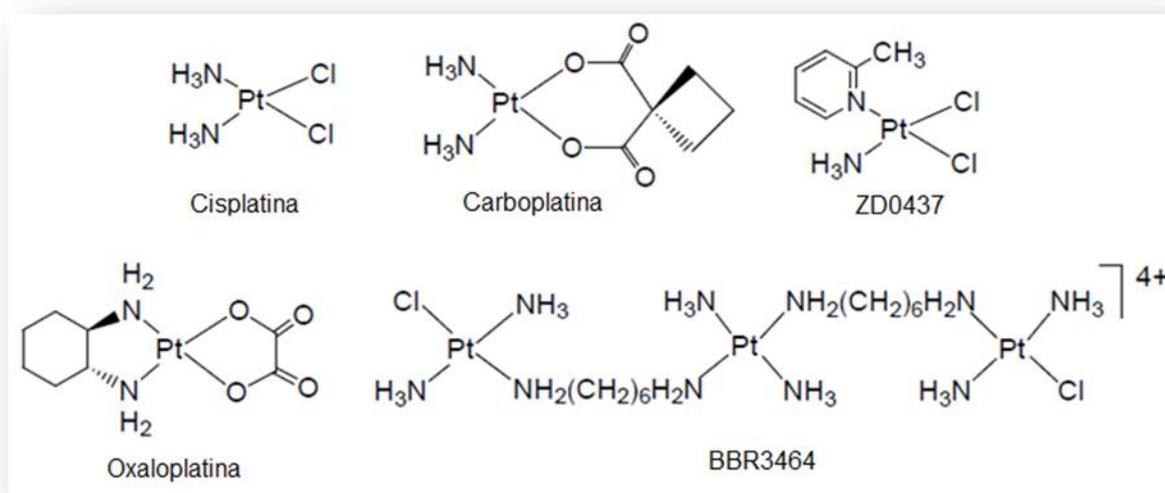


Figura 1: Alguns complexos de platina usados na quimioterapia ou ainda em testes clínicos.

Nas últimas décadas deu-se a devida atenção para os macro-elementos (sódio, potássio, cálcio e ferro) e os elementos-traço (cobre, zinco, molibdênio e outros) dos organismos vivos. Com exceção da doença de Wilson e do bócio, a escassez ou o excesso dos macroelementos e elementos-traço pode produzir mudanças sutis no metabolismo que dificilmente são diagnosticadas. Contudo, as conseqüências para o organismo podem ser tão graves como qualquer outra patologia^[4].

Atualmente, os metais e seus derivados são muito utilizados como fármacos em diversas áreas da medicina. Em muitos casos, a atividade biológica do fármaco se deve, principalmente, à presença do íon metálico. No entanto, a estrutura orgânica do fármaco que contém o íon metálico tem grande importância. A parte

orgânica é responsável pela ação do complexo como pró-droga, ou seja, é a parte orgânica que dá direcionamento e estabilidade termodinâmica e cinética ao íon metálico até o sítio ativo desejado [5].

1.2 - Complexos de prata

Compostos que contêm prata têm sido utilizados como agentes antissépticos desde o início do século XIX. Por volta de 1880, a solução de nitrato de prata já era bem conhecida como antisséptico e foi utilizada na forma de solução na concentração de 2% (m/v) para prevenir a oftalmia neonatal, provocada pela bactéria *gonococci*. O uso desta solução reduziu a incidência de 13,6% para 0,5% no número de recém-nascidos infectados pela *gonococci* [3].

Apesar de ser um excelente agente antisséptico, o AgNO_3 tem uso limitado porque possui algumas desvantagens, tais como o desequilíbrio dentro das células e a metahemoglobinemia. Outras duas desvantagens do AgNO_3 são a hipotonicidade, caracterizada pela perda da força muscular e o curto tempo de estocagem das soluções de prata, pois o íon Ag^+ é reduzido com facilidade a prata metálica. Além dessas desvantagens, o excesso de prata pode provocar o argirismo, ou seja, o acúmulo de prata coloidal nos tecidos [3].

Após a 2ª Guerra Mundial, o interesse dos pesquisadores voltou-se para algumas classes de moléculas orgânicas, como as penicilinas e as sulfas, ambas de uso tópico, para se combater bactérias. Todas apresentaram boas propriedades bactericidas, porém, as bactérias desenvolveram rapidamente resistência a estas drogas [6].

Por volta de 1940, surgiu a combinação de uma sulfa com a prata – a sulfadiazina de prata (SSD) (Figura 2). O produto é pouco solúvel em água e, para o tratamento de queimaduras, a SSD é usada na forma de creme, representando, assim, uma alternativa de agente bactericida de uso tópico. Apesar da resistência

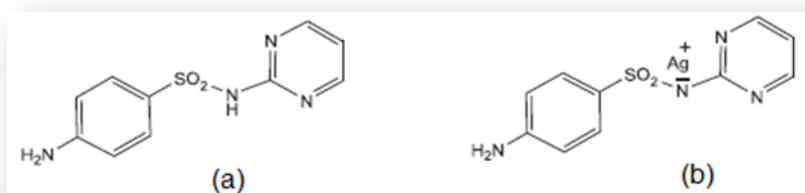


Figura 2: Estrutura da (a) sulfadiazina e (b) sulfadiazina de prata.

das bactérias à SSD ter aumentado desde 1940, este composto ainda é amplamente utilizado na medicina [6][7].

A todo o momento, novos compostos de prata são sintetizados, em especial, os compostos envolvendo ligantes sulfurados, que demonstram boas propriedades químicas e antissépticas. De modo geral, todo fármaco ou droga possui uma concentração de ação fisiológica ótima, deficiente e tóxica. Deve-se sempre diminuir a faixa de concentração da ação tóxica e aumentar a da ação fisiológica. Os complexos de Ag(I) com ligantes O- ou N-doadores geralmente são muito ativos contra bactérias, fungos e leveduras. Em contraste, os complexos que contém ligações Ag-P não apresentam atividade biológica. A alta atividade de compostos que contém Ag(I)O- ou Ag(I)N-doadores é atribuída às fracas ligações Ag(I)-O e Ag(I)-N, que são facilmente substituídas por ligações de moléculas S-doadoras presentes no corpo humano. Os complexos obtidos a partir de Ag(I) com ligantes S-doadores, possuem, em geral, menor atividade antimicrobiana que os complexos de Ag(I) com ligantes O- e N-doadores. No entanto, a atividade fungicida é semelhante entre os compostos de Ag(I) [8].

O complexo de prata(I) com o ligante 1,3-benzotiazol-2-amina, um derivado da tiazolina, teve sua estrutura recentemente descrita na literatura [9]. A estrutura deste complexo é monoclinica. Cada íon de Ag(I) está coordenado a duas unidades do ligante *via* átomos de N do anel da tiazolina, em uma geometria aproximadamente linear (Figura 3).

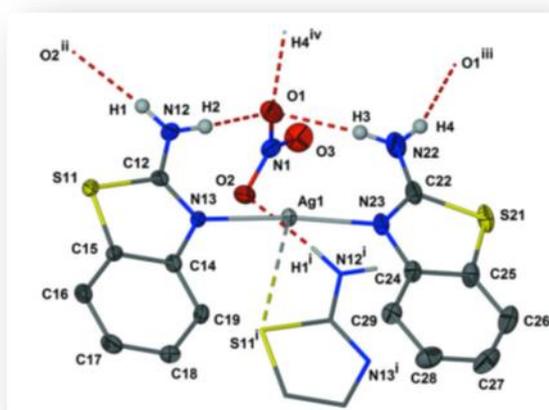


Figura 3: Representação da estrutura cristalina do complexo de Ag(I) com o ligante 1,3-benzotiazol-2-amina.

Outros complexos metálicos de Ag(I) com 1,3-benzotiazol-2-tiona também foram recentemente publicados. Estes complexos podem formar cadeias poliméricas uni-, di- e tridimensionais. A obtenção dos diferentes polímeros se deve às condições e proporções dos reagentes empregados em cada reação ^[10]. Apesar das sínteses e as respectivas estruturas cristalinas destes complexos terem sido descritas, nenhum estudo das propriedades biológicas foi realizado.

Dentro da linha de compostos de Ag(I) com ligantes sulfurados que possuem atividade biológica, se destaca os complexos $\{[Ag_6(\mu_2-Br)_6(\mu_2-STHPMH_2)_4(\mu_3-STHPMH_2)_2]_n\}$ e $\{[Ag_4(\mu_2-STHPMH_2)_6](NO_3)_4\}_n$ (Figura 4), onde $STHPMH_2 = 2$ -mercapto-3,4,5,6-tetrahidro-pirimidina. Estes complexos apresentaram citotoxicidade contra células tumorais de leucemia (murino – L1210) e linfócitos humanos (Molt4/C8 e CEM) ^[11], como mostrado na Tabela 1.

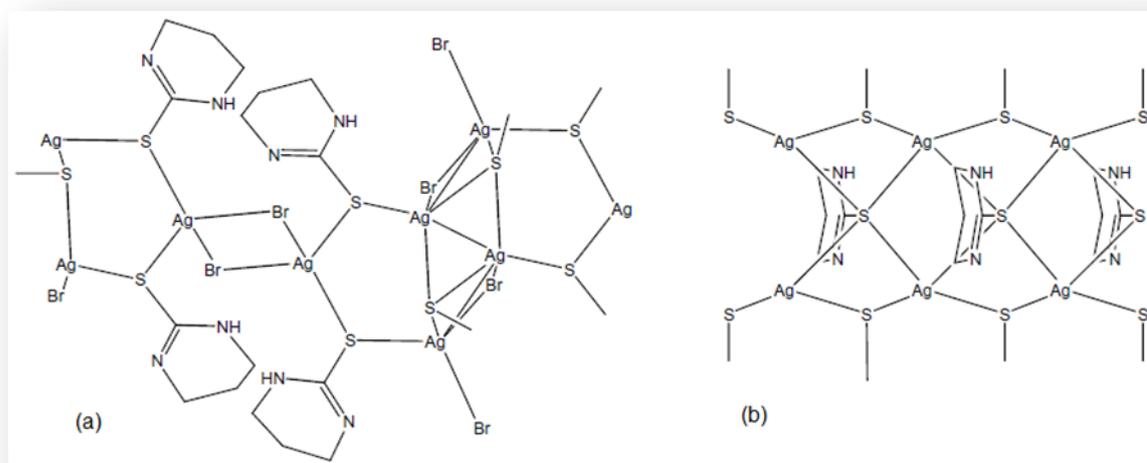


Figura 4: Estrutura molecular dos complexos de Ag(I) com STHPMH₂.

Tabela 1: Atividade citotóxica dos complexos de Ag(I) como valores de concentração inibitória de 50% contra células tumorais de leucemia (murino – L1210) e linfócitos humanos (Molt4/C8 e CEM).

Composto	L1210 (µg/mL)	Molt4/C8 (µg/mL)	CEM (µg/mL)
STHPMH ₂	>200	>200	>200
a	3,4±0,1	3,6±0,3	14±5
b	3,5±0,1	4,1±1,1	17±0

1.3 - Complexos de ouro [12][13]

Desde a antiguidade, o ouro metálico é utilizado para fins medicinais, na forma de amuletos, medalhas ou em pó, chegando a ser administrado, *via oral*, a pacientes acreditando que, por ser um metal nobre, deveria trazer benefícios ao organismo.

A partir de 1890, após a descoberta da atividade bacteriostática do dicianoaurato de potássio $K[Au(CN)_2]$, um sal de ouro(I) com o íon cianeto, considerado altamente tóxico, iniciou-se a 'ouro-terapia', ou seja, o uso de forma racional e científica do ouro metálico coloidal ou de compostos que continham os íons de ouro mono- ou trivalente. A primeira aplicação de compostos de ouro amplamente difundida na medicina foi contra a micobactéria do gênero *M.tuberculosis*, causadora da tuberculose pulmonar.

Compostos de Au(I) com ligantes sulfurados têm sido utilizados no tratamento da artrite reumatóide, um distúrbio no sistema imunológico que ataca órgãos do próprio corpo, principalmente os tecidos das articulações. Entre estes compostos, alguns já estão disponíveis comercialmente como auranofina, solganol, miocrisina, dentre outros [13], como está exemplificado na Figura 5.

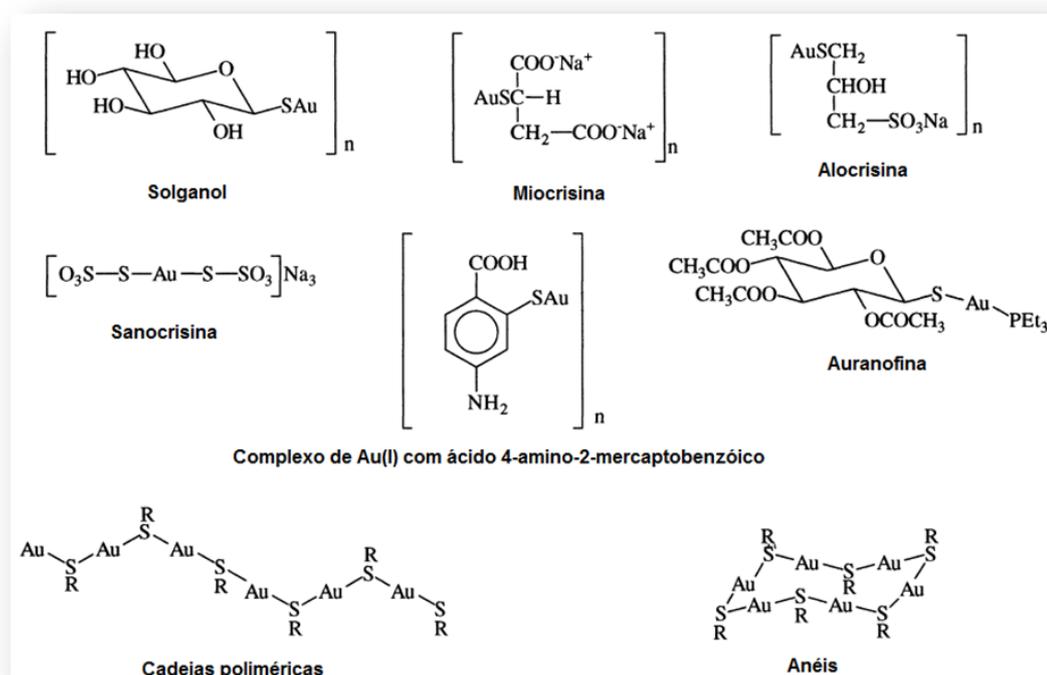


Figura 5: Drogas anti-artríticas injetáveis e de administração oral (auranofina) de Au(I).

Os compostos de ouro, além de bacteriostáticos e anti-artríticos, se mostraram promissores para o tratamento de outras enfermidades, como o câncer e o HIV e, por exibir um perfil farmacológico similar ao de diversos compostos utilizados no tratamento antimalária, sugere que esses complexos podem ter características de ação no combate a essa doença^[12].

O mecanismo de ação biológica dos compostos de Au(I) não é totalmente conhecido. No entanto, sabe-se que o Au(I) é facilmente complexado por diversas substâncias presentes nos biofluidos do corpo humano, células e proteínas^[14]. No organismo humano, o Au(I) se liga fortemente a moléculas que contém unidades SH ou S-S^[15]. Os ligantes O- e N- doadores em complexos de ouro(I) são rapidamente substituídos por moléculas S-doadoras, como a cisteína, por exemplo. Para os complexos que contém ligantes do tipo S-doadores, a velocidade de substituição por tióis naturais depende das concentrações e dos valores de pKas dos ligantes e dos tióis envolvidos^[16]. A troca da ligação Au-P por tióis ocorre lentamente^[17].

Alguns compostos de Au(III), possuem muita similaridade com os complexos metálicos de Pt(II), que são drogas utilizadas no tratamento de câncer. O íon metálico Au³⁺, por exemplo, possui configuração eletrônica d⁸ e pode formar complexos quadrado-planos análogos aos complexos de platina, como o complexo *cis*-platina, também quadrado-plano que contém em seu centro o íon metálico Pt²⁺, também, de configuração eletrônica d⁸. Outra informação importante é que os íons Au(I) e Au(III) podem ser complexados por moléculas orgânicas reconhecidas por sua atividade anti-tumoral, originando novos compostos que, possivelmente, poderão ter elevada atividade anti-tumoral. No entanto, como os estudos mecanísticos realizados até agora com complexos de Au(III) têm sido sempre referidos e comparados com estudos feitos com a cisplatina, ressaltam que, estes respectivos mecanismos moleculares são bastante distintos. Baseado em estudos recentes, foi proposto que compostos de Au(III) podem exercer seus efeitos citotóxicos causando danos às funções mitocondriais inibindo selenoenzimas, como a tiorredoxina redutase (TrxR). Essa enzima desempenha um importante papel na proteção da célula contra o estresse oxidativo, hipótese reforçada por observações feitas em compostos anti-artíticos, como a auranofina, que são conhecidos como potentes inibidores de tiorredoxina redutase e eficazes agentes antimitocondriais^[18].

No tratamento dos sintomas da artrite reumatóide, os principais fármacos usados são formados pela interação de sais de Au(I) com ligantes sulfurados, como descrito anteriormente.

Alguns compostos usados no tratamento da malária podem ser utilizados para aliviar a dor da artrite reumatóide. Portanto, é de se esperar também que os compostos de ouro possam ser efetivos contra a malária. Particularmente, o complexo $[\text{Au}(\text{PPh}_3)(\text{CQ})]\text{PF}_6$, onde CQ é cloroquina e PPh_3 é trifenilfosfina, se mostrou ativo contra a malária ^[19].

Uma variedade de compostos de Au(I) e Au(III) tem sido testada contra o vírus da imunodeficiência humana (HIV) *in vitro*. O complexo tioglicoseouro(I) inibe a transcriptase reversa em células de extratos livres e o complexo bis-tioglicoseouro(I) foi capaz de proteger células (MT-4) contra o HIV ^[20].

A estrutura cristalina do complexo de Au(I) com o ligante 1,3-tiazolidina-2-tiol foi determinada e descrita em 1994 ^[21]. Nesta estrutura, os íons de Au(I) estão coordenados ao ligante através dos átomos de S e o ângulo de ligação S-Au-S é de $176,5^\circ$ com distância Au-S de $2,28\text{Å}$, originando uma geometria aproximadamente linear, usualmente encontrada para complexos de Au(I).

O complexo formulado como $[\text{Au}(\text{C}_3\text{H}_4\text{NS}_2)(\text{PPh}_3)]$, onde $\text{C}_3\text{H}_4\text{NS}_2$ é 2-tiazolidinatiolato, teve, também, sua estrutura cristalina recentemente descrita. Cada íon de Au(I) está coordenado ao ligante através do átomo de enxofre. A geometria linear ao redor do íon Au(I) é completada através da ligação Au-P da trifenilfosfina ^[22].

1.4 - Bases de Schiff

Em linhas gerais, as bases de Schiff são conhecidas como aqueles compostos que contêm o grupo azometino $R_2C=NR'$ ($R' \neq H$) [23], e são comumente preparadas a partir da reação de condensação de uma amina primária com um grupo carbonila, como é mostrado na Figura 6.

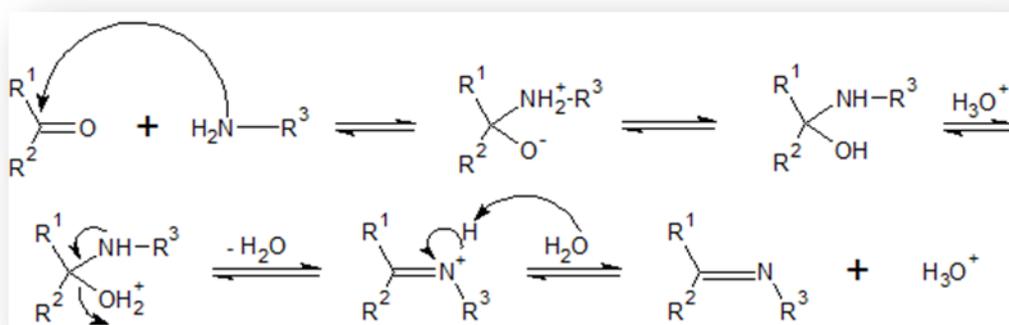


Figura 6: Esquema de obtenção das bases de Schiff.

Bases de Schiff são alguns dos compostos orgânicos mais amplamente estudados e utilizados em função de sua facilidade de síntese e versatilidade de suas propriedades estéricas e eletrônicas. Suas propriedades podem, ainda, ser ajustadas e maximizadas de acordo com a escolha apropriada dos substituintes ou com os objetivos de utilização desses compostos [24]. Podem ser usados como pigmentos e corantes, catalisadores, anticorrosivos utilizados na proteção de superfícies metálicas [25] e, durante anos, foram objetos de investigação por sua potencial utilização em comunicações ópticas [26]. São importantes intermediários na síntese orgânica, e como estabilizadores de polímeros [27].

Bases de Schiff têm apresentado uma gama de atividades biológicas, incluindo antifúngica, anti-bacteriana, anti-malária, anti-proliferativa, propriedades anti-inflamatórias, anti-virais e anti-piréticas em que o grupo azometínico se mostra fundamental para o desempenho da função biológica [27] (Figura 7).

Segundo Samide e colaboradores [28], as bases de Schiff têm sido também amplamente utilizadas em estudos biológicos, agindo na clivagem do DNA, como mimetizadores de sítios ativos de várias espécies e, inclusive, como agentes quimioterápicos [29]. Também foram encontradas propriedades biológicas igualmente

importantes, como a inibição de reações de Anidrase Carbônica (CAI e CAII) em organismos vivos ^[30], atividade antimicrobiana ^[31] e, especialmente, agindo como catalisadores na oxidação assimétrica de sulfetos ^[32].

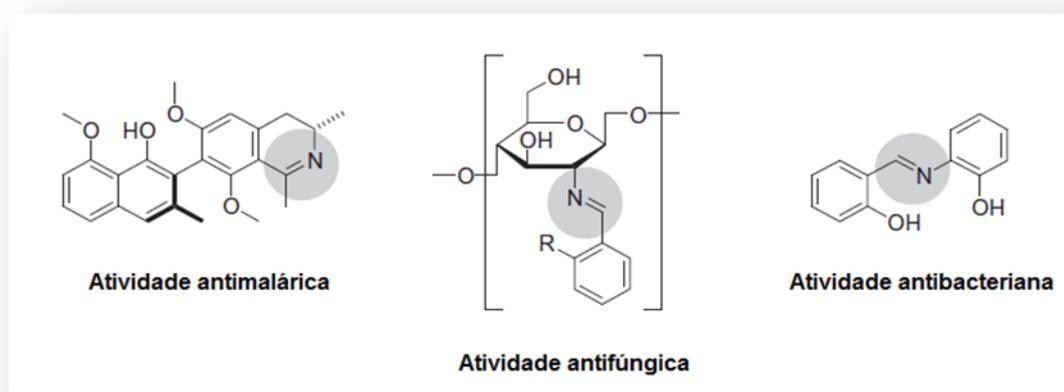


Figura 7: Bases de Schiff bioativas. O grupo azometino está sombreado em cada uma das estruturas moleculares.

Atualmente, uma grande variedade de bases de Schiff é conhecida, podendo apresentar caráter de coordenação bi, tri, tetra ou polidentado de acordo com as características de seus ligantes ^[33].

Existe um considerável interesse na química de coordenação dos íons metálicos, da série dos metais de transição, e dos lantanídeos unidos às bases de Schiff. Isso ocorre devido à ampla área de aplicações e a interessantes aspectos estruturais dos compostos resultantes como, por exemplo, à sua capacidade de ligar-se reversivelmente ao oxigênio, a atividade catalítica na hidrogenação de olefinas e transferência de um grupo amino, as propriedades fotocromáticas e a capacidade de complexação com determinados metais tóxicos ^[34] ^[35], podendo ser usadas como antídotos em intoxicação provocada por metais pesados, por exemplo. Uma atenção particular tem sido dispensada aos derivados das bases de Schiff, os salicilidenos, porque eles podem promover a quelação e ainda gerar uma estabilidade extra ao centro metálico.

CAPÍTULO 2 - OBJETIVOS

2.1 - Objetivo geral

Este trabalho teve como objetivo principal a síntese, caracterização e estudos biológicos de novos complexos contendo os íons metálicos Ag(I), Au(I) e Au(III) com bases de Schiff obtidas a partir da reação de condensação de aminas (2-aminotiofenol, ácido 2-aminobenzóico e 2-aminofenol) com o 2-carboxi-aldeído-tiofeno, Figura 8.

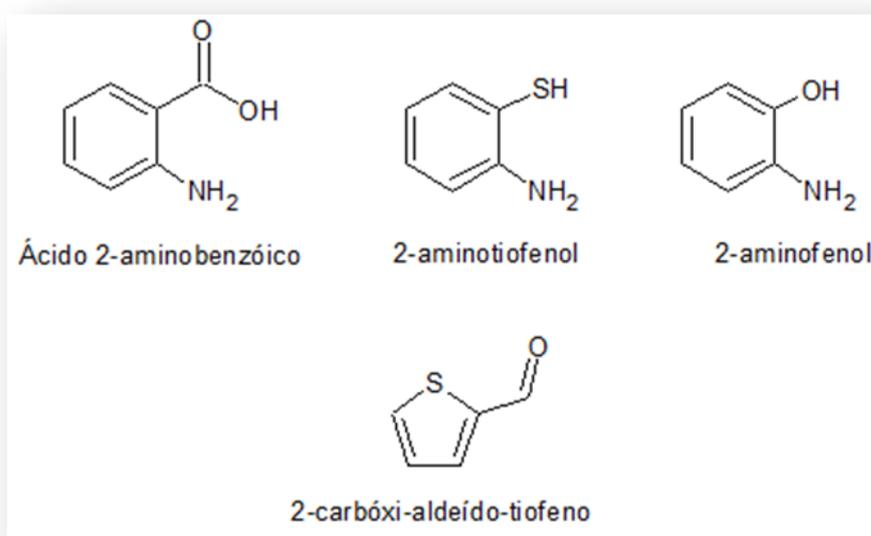


Figura 8: Aminas e aldeído utilizados neste projeto.

2.2 - Objetivos específicos

- Sintetizar e caracterizar as bases de Schiff descritas neste projeto;
- Sintetizar e caracterizar os complexos obtidos, a partir destes ligantes, com os íons metálicos Ag(I), Au(I) e Au(III);
- Realizar ensaios biológicos para avaliar a atividade bactericida;
- Apresentar os resultados obtidos em congressos e conferências;
- Publicar, em revistas especializadas, os resultados obtidos;

CAPÍTULO 3 - PARTE EXPERIMENTAL

3.1 - Reagentes

Todos os reagentes utilizados são produtos comerciais especificados como de alto teor de pureza (PA). Os reagentes usados neste trabalho foram o 2-carboxialdeído-tiofeno (98%, SIGMA-ALDRICH), 2-aminotiofeno (99%, SIGMA-ALDRICH), 2-aminofenol (99%, SIGMA-ALDRICH), ácido 2-aminobenzóico (MERCK), nitrato de prata (99%, SIGMA-ALDRICH), cloreto de ouro (99,9%, SIGMA-ALDRICH), dicianoaurato de potássio (99%, SIGMA-ALDRICH), iodeto de ouro (99,9%, SIGMA-ALDRICH), Clorodimetilsulfeto de ouro(I) (SIGMA-ALDRICH) e tetracloroaurato de potássio (99,9%, SIGMA-ALDRICH).

3.2 - Equipamentos e métodos utilizados

Ponto de Fusão (P.F.): As medidas de ponto de fusão foram realizadas no Departamento de Química da UFJF, utilizando-se o aparelho Micro Química, MQAPF-301, aparelho digital de ponto de fusão limite 360 °C.

Espectroscopia de absorção na região do Infravermelho (IV): os espectros foram obtidos no espectrofotômetro Bomem FT IR MB-102, no Departamento de Química da UFJF, usando-se o composto na forma sólida com matriz de KBr, na região de 4000 a 300 cm^{-1} ;

Análise Elementar: as análises elementares de carbono, hidrogênio e nitrogênio dos compostos foram realizadas no aparelho Perkin Elmer modelo 2400 pertencente à Central Analítica do Instituto de Química da Universidade de São Paulo - USP;

Análises Termogravimétricas (TG/DTA): As medidas foram realizadas na faixa de temperatura entre 25 e 800°C, com taxa de aquecimento de 10°C/min sob atmosfera oxidante de ar sintético (20% O_2 e 80% N_2). O equipamento empregado foi o aparelho de termogravimetria DTG-60, utilizando-se o software modelo TA – 60

WS, da marca Shimadzu. Este aparelho pertence ao Departamento de Química da UFJF.

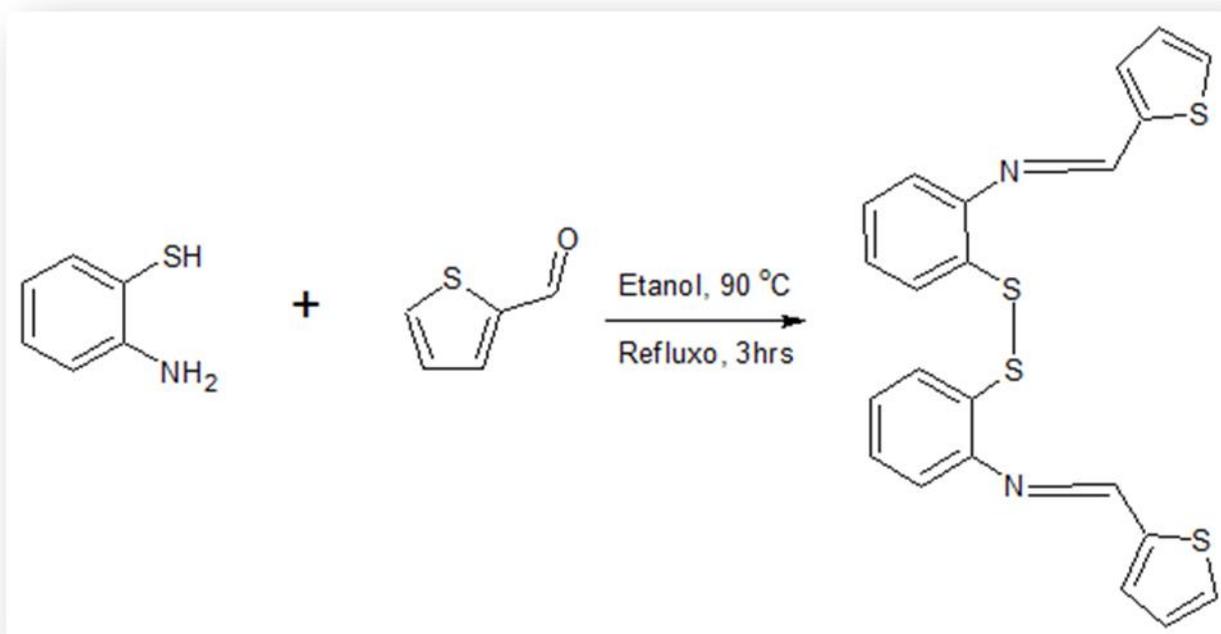
Espectroscopia UV-Visível (UV-Vis): as medidas de espectroscopia eletrônica na região ultravioleta-visível, em solução, foram feitas no espectrofotômetro UV-Visível Shimadzu, na região de 250 a 950 nm, pertencente ao Departamento de Química da UFJF;

Difratometria de Raios X (DR-X): a coleta de dados de raios X para o composto BTT assim como para o composto AgBTT foi obtida utilizando-se o difratômetro Enraf-Nonius Kappa-CCD, radiação Mo $K\alpha$ ($\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$), equipamento que pertence ao Instituto de Física da USP - São Carlos, São Paulo. Para o composto IminaOH , a coleta de dados de raios X foi obtida utilizando-se um difratômetro Enraf-Nonius CAD-4, radiação Mo $K\alpha$ ($\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$), equipamento pertencente ao *LABINC* do Departamento de Química da UFSC - Florianópolis, Santa Catarina.

Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN): os espectros de ressonância magnética nuclear (RMN) de ^{13}C e de ^1H dos compostos em solução, utilizando-se solventes deuterados, foram obtidos no equipamento Bruker (300 MHz para os espectros de RMN de ^1H e 75 MHz para os espectros de RMN de ^{13}C) no Departamento de Química da UFJF. Os RMN's de ^{15}N (HMBC ^{15}N - ^1H) foram obtidos no Instituto de Química da Unicamp em colaboração com o Prof. Dr. Pedro Paulo Corbi, utilizando-se o aparelho Bruker Avance 9.4 T de 400 MHz na frequência de 40,55 MHz para os espectros de ^{15}N .

3.3 - Síntese do ligante 2-2'-dissulfanedilbis{N-[(E)-tiofenen-2-ilmetilideno]anilina} – IminaSH

Este composto foi obtido adicionando-se, 2,25 mL (21 mmol) de 2-aminotiofenol em 40 mL de álcool etílico anidro a 90 °C, sob agitação e refluxo. Em seguida, adicionou-se 1,93 mL (21 mmol) de 2-carboxi-aldeído-tiofeno à mistura. A solução final ficou sob agitação e aquecimento a 90 °C por 3 horas. Após esse período a solução reacional teve seu volume reduzido com o auxílio de um rotavapor até se obter um óleo vermelho. O óleo foi dissolvido em 40 mL de diclorometano e, em seguida, adicionou-se sulfato de sódio anidro para remoção da água formada na reação inicial. O sulfato de sódio foi removido por filtração e a solução contendo o novo ligante teve novamente seu volume reduzido até a obtenção de um óleo. O produto obtido foi redissolvido em álcool etílico, e após alguns minutos observou-se a formação de cristais alaranjados. A síntese deste ligante está representada no Esquema 1. Os dados cristalográficos para este composto se encontram em anexo no fim deste trabalho.



Esquema 1: Síntese do ligante IminaSH.

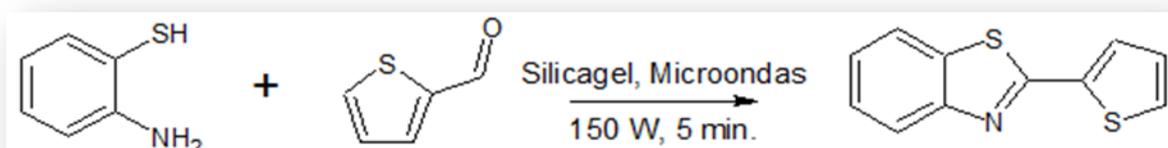
3.4 - Síntese do ligante 1,3-benzotiazol-2-tiofeno – **BTT**

Para a síntese deste ligante, foram utilizadas duas metodologias diferentes.

Inicialmente, o ligante BTT foi obtido dissolvendo-se 0,432g (1,0 mmol) da IminaSH, aqui chamada de dímero S-S, em 30 mL de etanol. Após 24 horas sob agitação, a IminaSH converte-se, *in situ*, no ligante BTT. Essa metodologia logo foi abandonada, pois, dificultava o isolamento e quantificação dos reagentes participantes na reação de complexação que sucederia esse passo, além de reações deste tipo gerar baixos rendimentos e demandar maiores tempos de reação.

Outra metodologia, no entanto, foi testada^[36]. O ligante BTT foi obtido utilizando-se radiação microondas em um forno operado a uma potência de 150 W por 5 minutos, como mostrado no Esquema 2. Esta técnica apresentou uma série de vantagens sobre a síntese feita de modo convencional, como maior rendimento e, principalmente, menor tempo de reação.

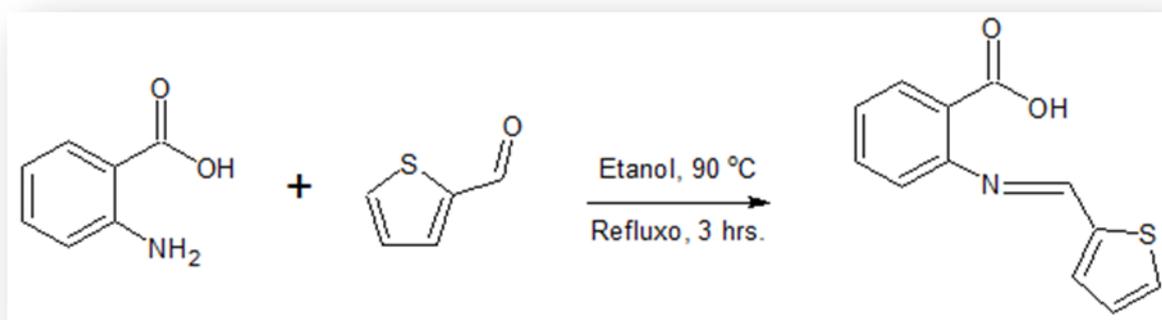
Em 10 mL de éter dietílico, dissolveu-se 3 mmol (0,275 mL) de 2-carboxialdeído-tiofeno e 6 mmol (0,642 mL) de 2-aminotiofeno. À essa solução foram adicionados 3.0 g de sílica gel própria para coluna cromatográfica. A suspensão formada foi misturada cuidadosamente e, em seguida, removida todo o solvente orgânico com a ajuda de um rotavapor. A mistura reacional foi então irradiada por microondas nas condições descritas. Depois de resfriado, foi feita uma extração com acetato de etila seguida de filtração. Todo o solvente foi removido novamente com a ajuda de um rotavapor. O óleo alaranjado obtido foi redissolvido em 20 mL de etanol, e após alguns instantes observou-se a formação de cristais amarelos.



Esquema 2: Síntese do BTT mediada por microondas.

3.5 - Síntese do ligante ácido 2-[(E)-(tiofen-2-ilmetilideno)amino]benzóico – IminaCOOH

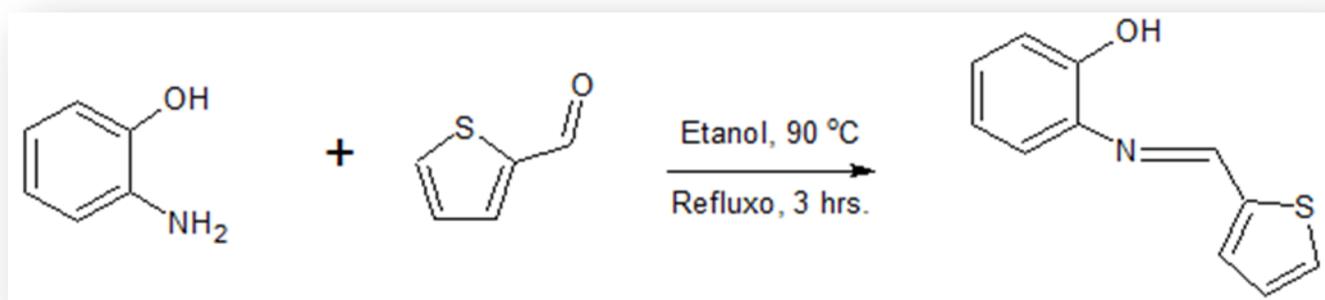
Este composto foi obtido adicionando-se 4,11 g (30 mmol) de ácido 2-aminobenzóico em 40 mL de álcool etílico anidro a 90 °C, sob agitação e refluxo. Em seguida, adicionou-se 2,75 mL (30 mmol) de 2-carboxi-aldeído-tiofeno à mistura. A solução final ficou sob agitação e aquecimento a 90 °C por 3 horas. (*vide* Esquema 3). Após esse período a solução que se apresentava amarelada, teve seu volume reduzido com o auxílio de um rotavapor até se obter um pó amarelo. O pó foi dissolvido em 40 mL de diclorometano e, em seguida, adicionou-se sulfato de sódio anidro para remoção da água formada na reação de condensação. O sulfato de sódio foi removido por filtração e a solução contendo o novo ligante teve novamente seu volume reduzido até a obtenção de um pó amarelo. Lavou-se o composto filtrado com éter etílico gelado obtendo um produto cristalino. O composto tem boa solubilidade em acetonitrila quente e, cristais na forma de agulha foram obtidos no resfriamento da solução deste solvente contendo o ligante.



Esquema 3: Síntese do ligante IminaCOOH.

3.6 - Síntese do ligante tiofenil-2-metilideno-2-aminofenol – IminaOH

Este composto foi obtido adicionando-se, 2,29 g (21 mmol) de 2-aminofenol em 40 mL de álcool etílico anidro a 90 °C, sob agitação e refluxo. Em seguida, adicionou-se 1,93 mL (21 mmol) de 2-carboxi-aldeído-tiofeno à mistura. A solução final ficou sob agitação e aquecimento a 90 °C por 3 horas (*vide* Esquema 4). Após esse período a solução reacional teve seu volume reduzido com o auxílio de um rotavapor até se obter um óleo marrom. O óleo foi dissolvido em 40 mL de diclorometano e, em seguida, adicionou-se sulfato de sódio anidro para remoção da água formada na reação inicial. O sulfato de sódio foi removido por filtração e a solução contendo o novo ligante teve novamente seu volume reduzido até a obtenção de um óleo. O produto obtido foi redissolvido em metanol, e após alguns dias observou-se a formação de cristais de coloração caramelo.

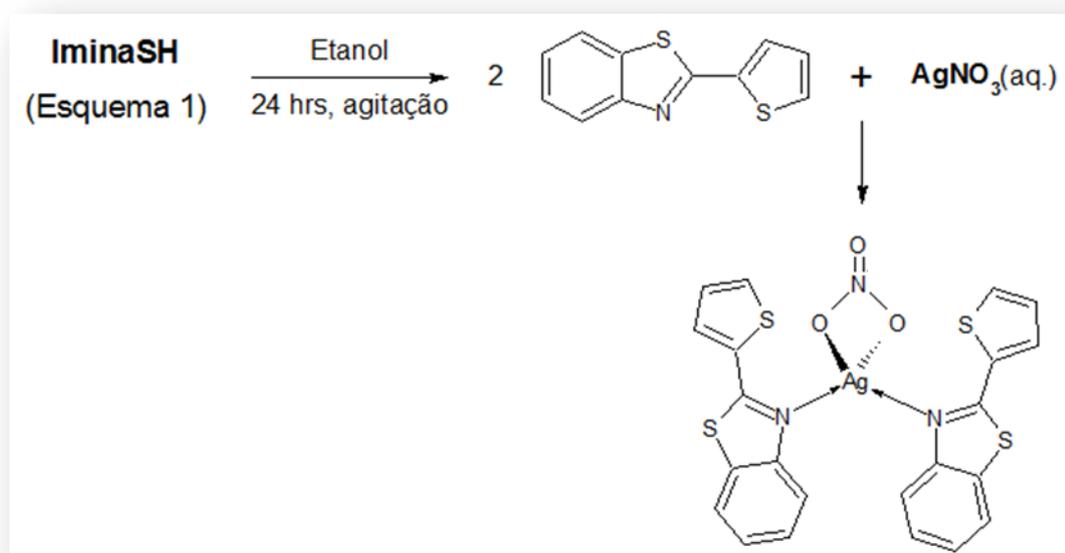


Esquema 4: Síntese do ligante IminaOH.

3.7 - Síntese do complexo AgBTT

O complexo do ligante BTT com nitrato de prata foi obtido por duas metodologias diferentes. Inicialmente, o ligante BTT foi obtido dissolvendo-se 0,432g (1,0 mmol) da IminaSH em 30 mL de etanol. Após 24 horas sob agitação, a iminaSH converte-se, *in situ*, no ligante BTT. Dissolveu-se 0,170g (1,0 mmol) de nitrato de prata em um mínimo de água (~2 mL) e então diluiu-se para 10 mL de etanol. Adicionou-se a solução de nitrato de prata sobre a solução de BTT. Imediatamente, observou-se a formação de um pó amarelo. Após alguns instantes, filtrou-se a solução para recolher o composto formado, que foi lavado por três vezes com 5 mL de etanol gelado e, em seguida, levado a um dessecador sob P₄O₁₀, para ser seco. A solução do filtrado foi mantida em repouso por alguns dias e, depois disso, observou-se a formação de cristais amarelos.

Outra metodologia, no entanto, foi utilizada para se obter, com maiores rendimentos, o complexo [Ag(C₂₂H₁₄N₂S₄)NO₃], AgBTT. Este, foi obtido dissolvendo-se 0,432g (2,0 mmol) do ligante BTT, sintetizado em forno de microondas, em 30 mL de etanol e, em outro béquer, 0,170g (1,0 mmol) de nitrato de prata em um mínimo de água (~2 mL) e diluído para 10 mL de etanol. Os passos seguintes são os mesmo utilizados na primeira metodologia, porém, com melhores rendimentos e menores tempos reacionais (*vide* Esquema 5).

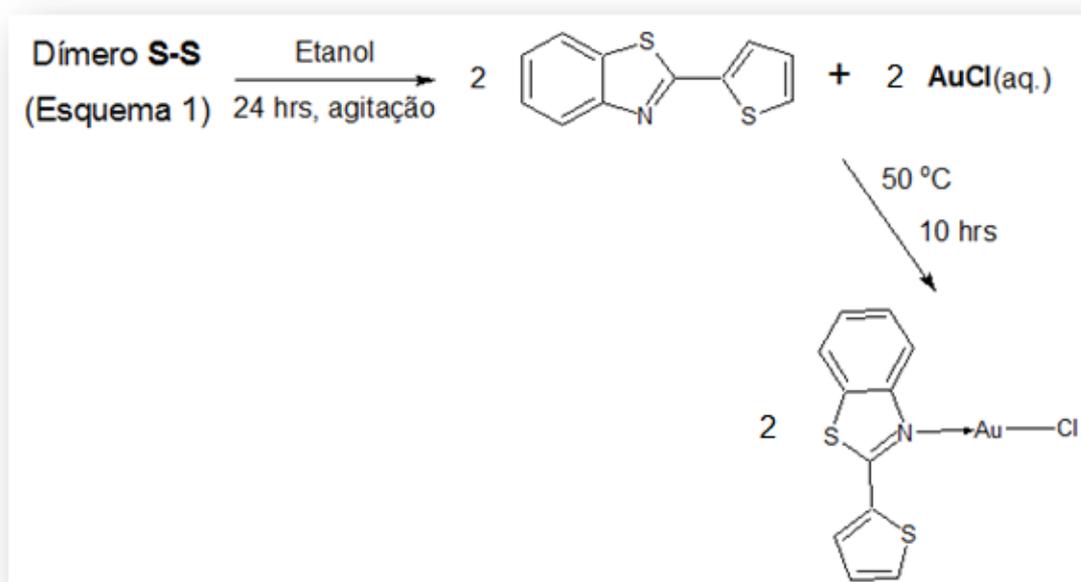


Esquema 5: Síntese do complexo AgBTT.

3.8 - Síntese do complexo AuBTT

O complexo $[\text{Au}(\text{C}_{11}\text{H}_7\text{NS}_2)\text{Cl}]$, AuBTT, foi obtido seguindo-se a mesma metodologia adotada para obtenção do complexo deste ligante com prata, no entanto foi obtido um complexo 1:1.

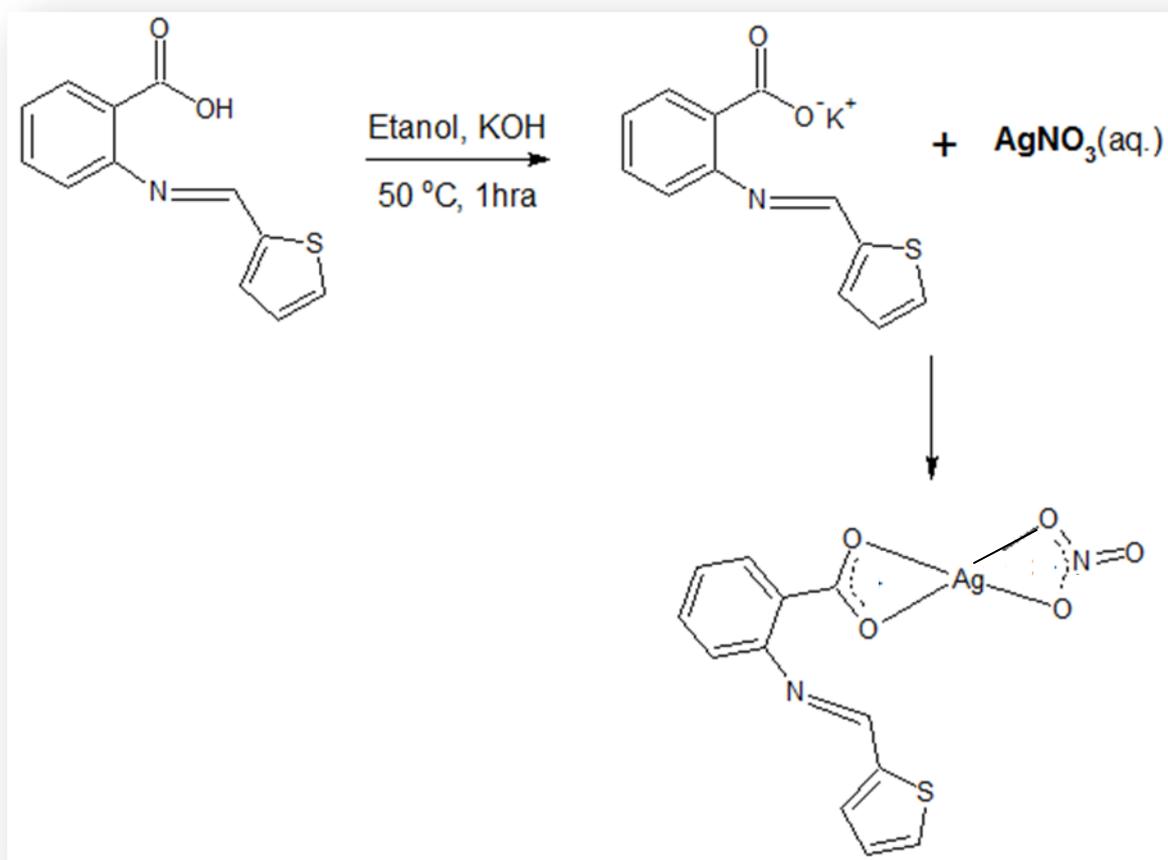
Dissolveu-se 0,432g (2,0 mmol) do ligante BTT em 30 mL de etanol e, separadamente, 0,2325g (1,0 mmol) de cloreto de ouro em um mínimo de água (~2 mL) com posterior diluição para 10 mL de etanol. Então, a solução do sal de ouro foi adicionada lentamente sobre a solução de BTT sob forte agitação. A reação permaneceu sob agitação e aquecimento a 50 °C durante 10 horas. Após este período, a mistura reacional foi filtrada e o composto foi lavado por três vezes com 5 mL de etanol gelado e, em seguida, levado a um dessecador sob P_4O_{10} , para ser seco (*vide* Esquema 6).



Esquema 6: Síntese do complexo AuBTT.

3.9 - Síntese do complexo AgIminaCOOH

Primeiramente, dissolveu-se 0,231g (1,0 mmol) da IminaCOOH em 50 mL de etanol. Em seguida, adicionou-se 0,56g (1,0 mmol) de hidróxido de potássio. A solução foi deixada durante 1 hora sob agitação e a 50 °C. Em seguida, solubilizou-se 0,170g (1 mmol) de nitrato de prata em mínimo de água (~2 mL). Então, a solução do sal de prata foi adicionada lentamente sobre a solução do ligante. À medida que se adicionava o sal de prata, a solução tornava-se bege, com precipitado da mesma cor. A reação foi deixada durante alguns minutos sob agitação e, em seguida, foi filtrada, separando o sólido da solução. Essa solução foi transferida para um béquer, onde permaneceu durante 2 horas até a formação de um sólido, que foi filtrado e seco num dessecador a vácuo (*vide* Esquema 7).



Esquema 7: Síntese do complexo AgIminaCOOH.

CAPÍTULO 4 - RESULTADOS E DISCUSSÕES

4.1 - Caracterizações do ligante IminaOH

Este ligante foi caracterizado por análise elementar de carbono, hidrogênio, nitrogênio e enxofre, ponto de fusão, espectroscopia vibracional na região do infravermelho (4000 a 300 cm^{-1}), preparado em pastilha de KBr, espectroscopia eletrônica na região ultravioleta-visível, em DMSO, ressonância magnética nuclear de ^{13}C , ^1H , também em $\text{DMSO}-d_6$ e ^{15}N em CDCl_3 e difratometria de raios X de monocristal.

4.1.1 - Análise elementar e ponto de fusão

Os resultados de análise elementar para este composto são mostrados na Tabela 2.

Tabela 2: Resultados de análise elementar para o ligante IminaOH

Composto	Fórmula Molecular	Porcentagens Calculadas				Resultados Experimentais			
		%C	%H	%N	%S	%C	%H	%N	%S
IminaOH	$\text{C}_{11}\text{H}_9\text{NOS}$	65,0	4,5	6,9	15,8	65,0	4,3	6,7	15,5

A fórmula mínima $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{NOS}$, com massa molecular de 203,25 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$ foi confirmada, para o composto IminaOH, pelos dados de análise elementar apresentados acima. As medidas experimentais de porcentagem de massa para cada um destes elementos no composto estão em concordância com as concentrações calculadas com erro relativo de 0,0, 4,4, 3,1 e 1,9% para carbono, hidrogênio, nitrogênio e enxofre, respectivamente.

O ligante funde-se a 80,5 $^{\circ}\text{C}$.

4.1.2 - Espectroscopia eletrônica na região do ultravioleta-visível

Esta técnica é útil para a análise de compostos orgânicos em que sistemas que envolvem ligações conjugadas estão presentes. A absorção da radiação UV-Vis resulta na promoção de elétrons que ocupam níveis de energia mais baixos para níveis mais elevados.

Na presente molécula, observamos a promoção de elétrons que ocupam o orbital molecular ocupado de maior energia (HOMO) para o orbital molecular desocupado de mais baixa energia (LUMO) (*vide* Figura 9).

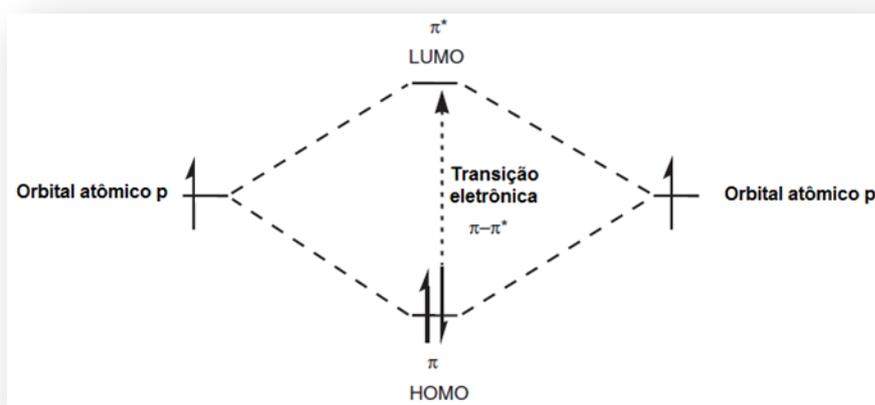


Figura 9: Orbitais moleculares π e π*

Através do espectro UV-Vis, obtido em DMSO em concentração na ordem de 10^{-3} mol.L⁻¹, observamos bandas em 294 e 306 nm, atribuídas à troca de lâmpada do equipamento, e uma banda centrada em 355 nm, como mostrado na Figura 10,

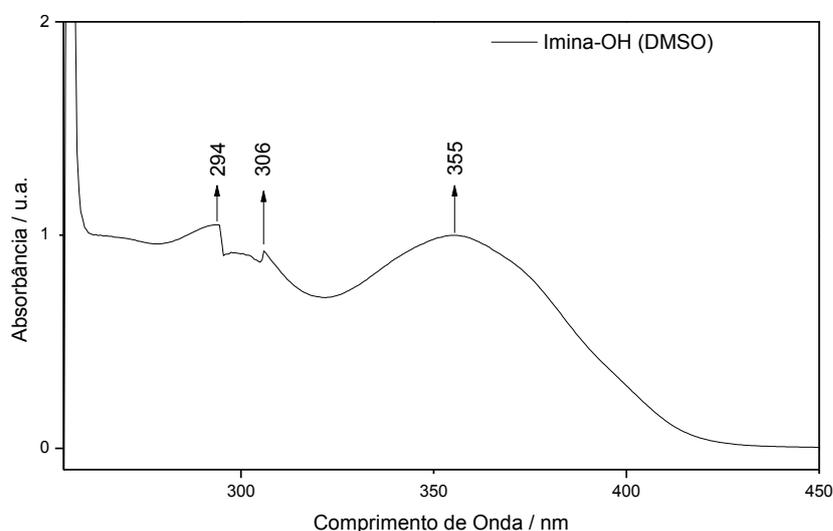


Figura 10: Espectro UV-Vis do ligante IminaOH

referente ao grupo cromóforo azometino devido à transição localizada $\pi-\pi^*$.

4.1.3 - Espectroscopia vibracional na região do infravermelho

Este composto foi analisado por espectroscopia vibracional na região de 4000 a 300 cm^{-1} . O espectro obtido está descrito na Figura 11 (a) e (b).

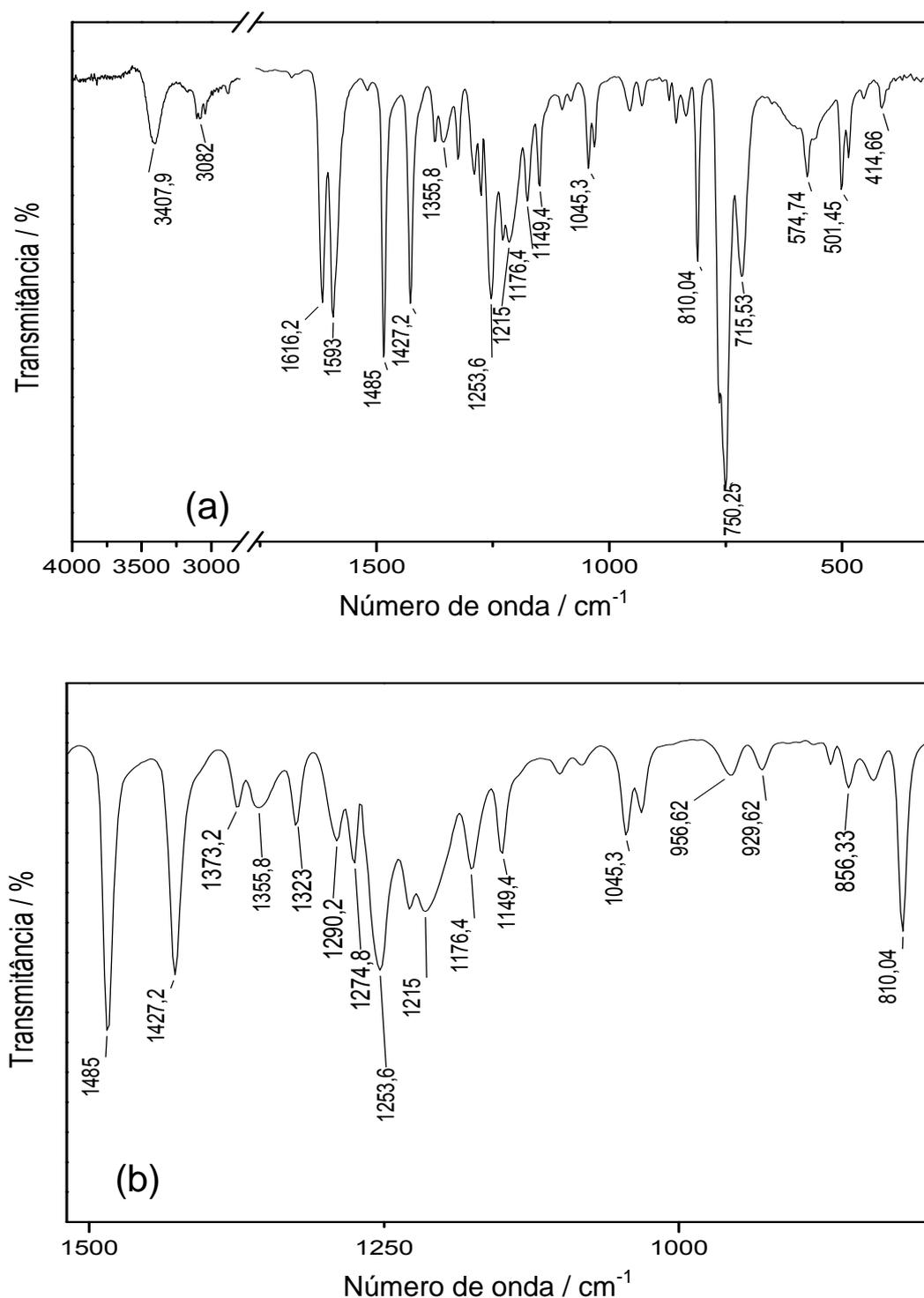


Figura 11: (a) Espectro de infravermelho do ligante IminaOH e (b) espectro ampliado deste ligante.

Analisando-se o espectro de infravermelho do composto, observamos a presença de uma banda forte e característica do grupo azometino $-N=CHR$ em 1616 cm^{-1} . Outras bandas importantes presentes neste espectro são os estiramentos referentes ao grupo fenol e ao esqueleto do anel tiofeno. Normalmente, estiramentos referentes a ligações O-H de fenóis aparecem na região de 3700 a 3584 cm^{-1} , no entanto, na Figura 11(a) observa-se uma banda em 3407 cm^{-1} , a qual é atribuída à deformação axial da ligação $\nu(O-H)$. Este deslocamento para menores números de onda ocorre em função da presença de ligações de hidrogênio, inter- e intramoleculares, que alteram as constantes de força das ligações dos grupos envolvidos alterando, conseqüentemente, as freqüências de estiramento dessas ligações [37]. Observa-se uma banda em 3082 cm^{-1} referente à deformação axial C-H do anel e, uma banda intensa é observada em 1593 cm^{-1} referente às vibrações C=C dos núcleos aromáticos. Três outras bandas são atribuídas ao anel benzênico e tiofeno, que são as bandas em 1356 , 1427 e 1485 cm^{-1} correspondentes às freqüências de vibração das ligações C=C no plano, da fração aromática da molécula [38].

As principais bandas de absorção na região de 4000 a 300 cm^{-1} são apresentadas na Tabela 3.

Tabela 3: Freqüências observadas nos espectros IV da IminaOH.

Composto	Freqüência (cm^{-1})	Atribuição
IminaOH	3408	$\nu(O-H)$
	3082	$\nu(C-H)$
	1616	$\nu C=N$
	1593	$\nu C=C$
	1485	$\nu(C=C)$
	1427	$\nu(C=C)$
	1356	$\nu(C=C)$

4.1.4 - Espectroscopia de ressonância magnética nuclear de ^1H

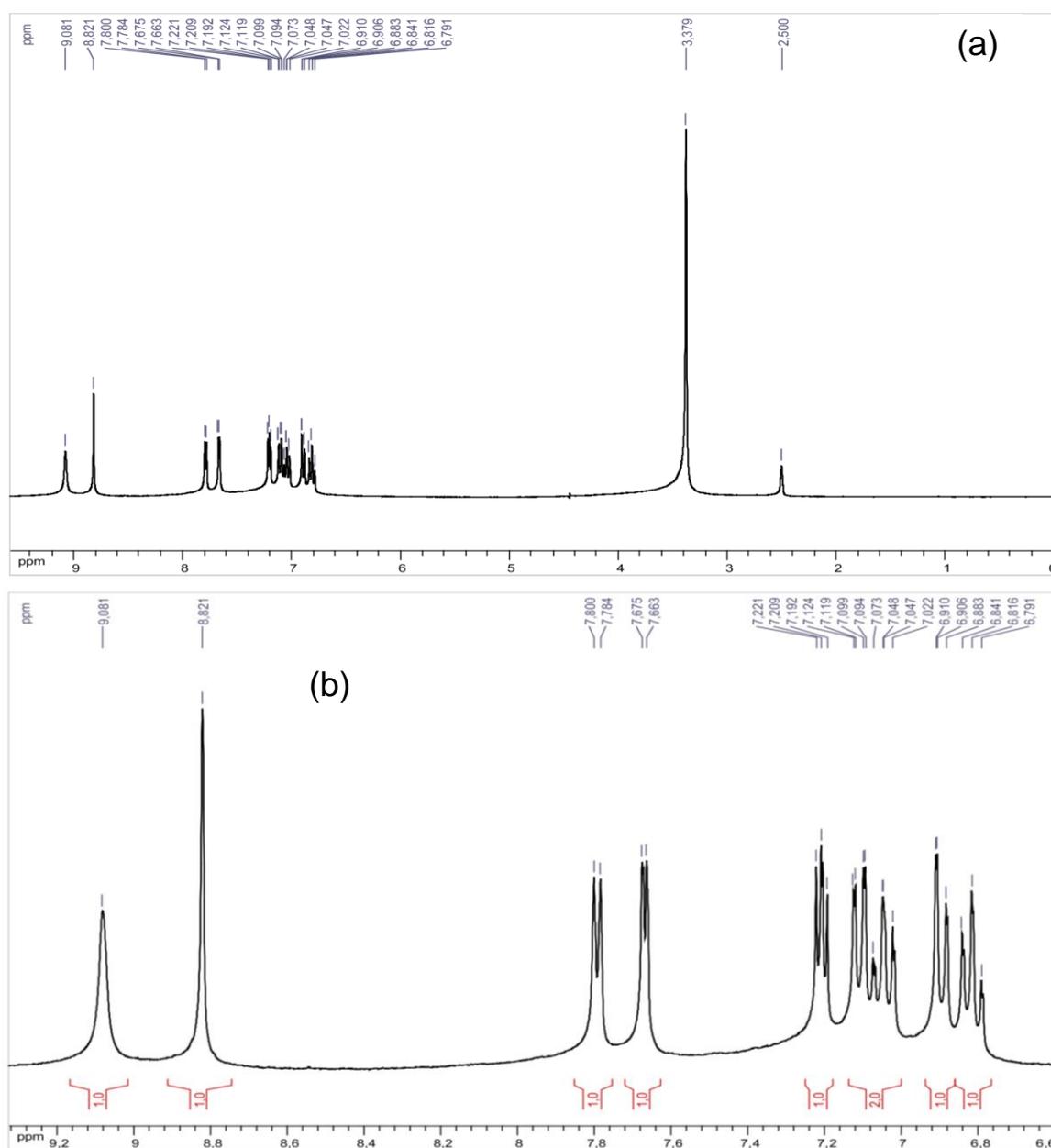


Figura 12: Espectro de RMN de ^1H do composto IminaOH: (a) Completo e (b) ampliado

A Figura 12 trata-se do espectro de ^1H do ligante IminaOH em $\text{DMSO-}d_6$. Observa-se um singlete em 8,82 ppm que refere-se ao hidrogênio do grupo $\text{CH}=\text{N}$. Outro sinal é observado em 9,08 ppm, referente ao hidrogênio da hidroxila. Observa-se, também, sinais como em 6,91 ppm (d, 1H, Ar- $\underline{\text{H}}$), 7,09 ppm (t, 1H, Ar- $\underline{\text{H}}$), 6,88 ppm (t, 1H, Ar- $\underline{\text{H}}$), 7,20 ppm (d, 1H, Ar- $\underline{\text{H}}$), 7,19 ppm (d, 1H, C $\underline{\text{C}}\text{H}$), 7,67 ppm (t, 1H, C=C- $\underline{\text{H}}$) e em 7,78 ppm (d, 1H, -C=C- $\underline{\text{H}}$) [39].

4.1.5 - Espectroscopia de ressonância magnética nuclear de ^{13}C

Na Figura 13, em que temos o espectro de RMN de ^{13}C do ligante IminaOH em $\text{DMSO-}d_6$, os principais sinais observados são em 152,3 ppm referente ao carbono C1, pertencente ao grupo azometino ($\text{R}_2\text{C}=\text{NR}'$). Em 149,8 ppm observa-se um sinal referente ao carbono C12, diretamente ligado ao grupo hidroxila e ao anel aromático ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{-OH}$). O sinal em 142,9 ppm refere-se ao carbono C11, do anel benzênico ligado ao nitrogênio do grupo azometino ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{-N}$). Em 135,1 ppm observa-se um sinal referente ao carbono C2 do anel tiofeno ligado ao carbono do grupo azometino (S-C-CN). Outros sinais são observados e referem-se aos carbonos dos grupos fenil e tiofenil, são eles: 132,6, 130,8, 128,9, 128,0, 120,1, 115,8 e 116,1 ppm.

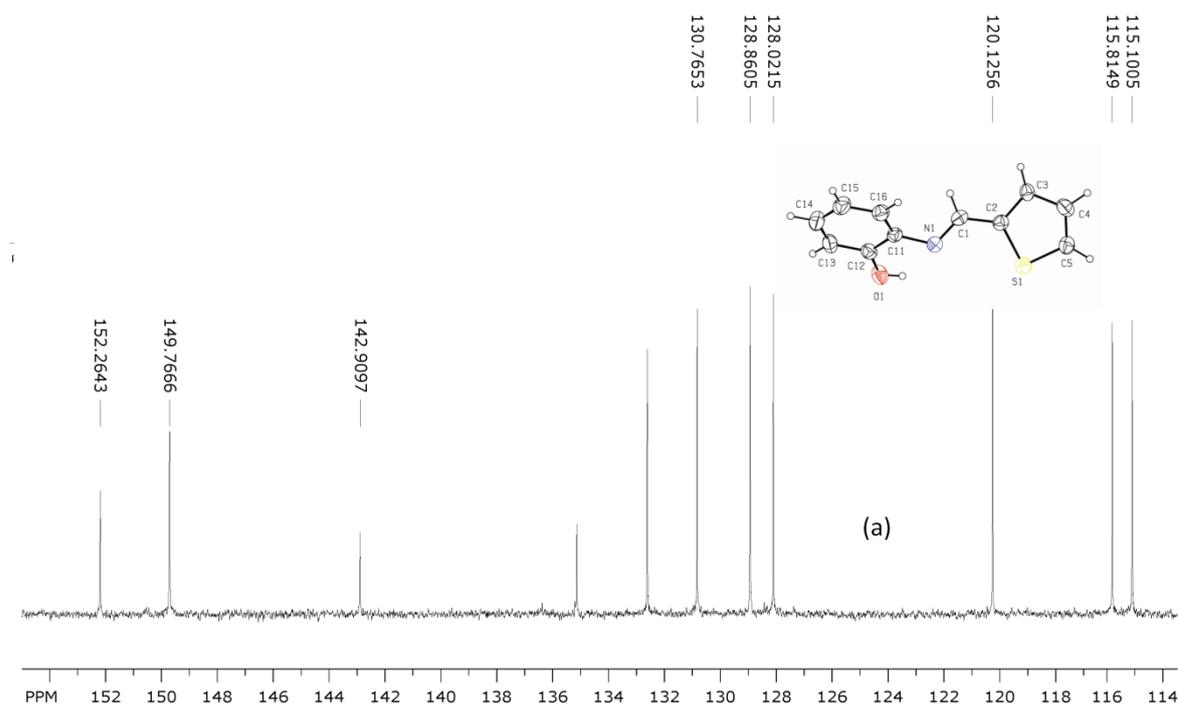


Figura 13: Espectro de RMN de ^{13}C do composto IminaOH

4.1.6 - Espectroscopia de ressonância magnética nuclear de ^{15}N : (HMBC)

Na técnica de correlação heteronuclear de múltiplas ligações, HMBC, utiliza-se da correlação de acoplamento heteronuclear espaçado por várias ligações, usualmente 2J ou 3J , em que os espectros são obtidos à partir da detecção de núcleos de alta sensibilidade, por exemplo ^1H , ^{19}F ou ^{31}P (ou técnica de detecção *inversa*), importante para estabelecer correlações $^1\text{H}-^y\text{X}$, onde ^yX é um núcleo pouco sensível, através de duas e três ligações. Os espectros HMBC são editados com o eixo horizontal (dimensão F2) correspondendo aos δH e o eixo vertical (dimensão F1) correspondendo aos δN .

Em geral, as intensidades relativas dos sinais no espectro podem ser diretamente relacionadas com as magnitudes das constantes de acoplamento. Na Figura 14, observa-se quatro correlações principais do único nitrogênio da molécula da IminaOH, N1 (*vide* Figura 15), que aparece em 290 ppm, com o hidrogênio H1 do grupo $\text{CH}=\text{N}$, em 8,79 ppm, em 7,31 ppm, possivelmente, com um hidrogênio aromático (3J), um hidrogênio CCH em 7,29 ppm e, em 7,05, com o hidrogênio aromático ou até mesmo com o hidrogênio do grupo hidroxila ^[40].

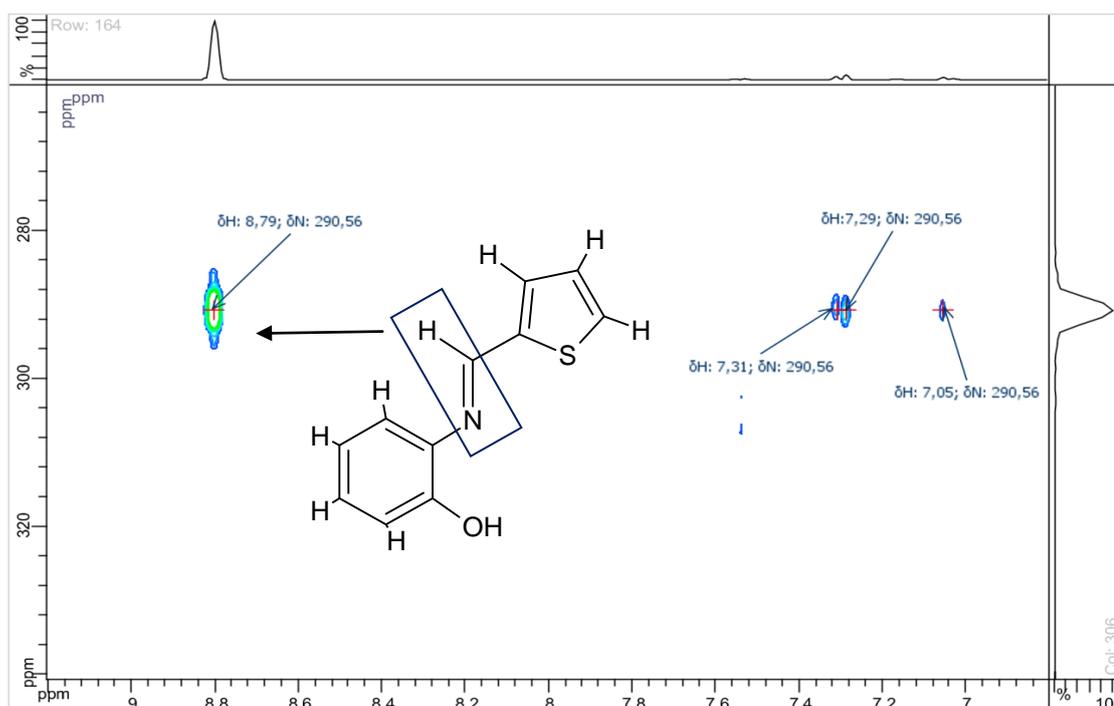


Figura 14: Espectro HMBC $^{15}\text{N}-^1\text{H}$ da IminaOH

4.1.7 - Determinação e refinamento da estrutura cristalina do ligante IminaOH por difração de raios X de monocristal

A obtenção de cristais desse ligante possibilitou o uso da técnica de difração de raios X para determinar sua estrutura cristalina. Os principais parâmetros cristalográficos para este ligante, bem como as informações relativas à coleta dos dados e o refinamento, estão representados na Tabela 4.

Tabela 4: Dados cristalográficos e de refinamento estrutural do ligante IminaOH.

Dados Cristalográficos	Composto
Fórmula molecular	C ₁₁ H ₉ N O S
Massa molecular	203,25
Temperatura	293(2) K
Comprimento de onda (K _α Mo)	0,71073 Å
Sistema cristalino	Ortorrômbico
Grupo espacial	P b c a
Dimensões da cela unitária	a = 16,942(4) Å b = 13,4395(11) Å c = 17,5857(12) Å
Volume	4004,1(10) Å ³
Z (nº de moléculas por cela)	16
Densidade (calculada)	1,349 Mg/m ³
Coefficiente de absorção	0,286 mm ⁻¹
F(000)	1696
Dimensões do cristal	0,50 x 0,36 x 0,23 mm ³
Intervalo de θ para coleta de dados	2,25 até 25,97°
Limites dos índices de Miller	-20 ≤ h ≤ 0, -16 ≤ k ≤ 1, 0 ≤ l ≤ 21
Reflexões coletadas	4252
Reflexões únicas	3911 [R(int) = 0,0262]
Correção de absorção	Nenhum
Método de refinamento	Matriz de mínimos quadrados complete em F ²
Dados / restrições / parametros	3911 / 0 / 261
Concordância sobre F ²	1,021
Índices R para [I > 2 σ (I)]	R1 = 0,0552, wR2 = 0,1412
Índices R para todos os dados	R1 = 0,1539, wR2 = 0,1555
Altura de picos residuais	0,291 and -0,333 e Å ⁻³

O composto enquadra-se na simetria ortorrômbica, o que implica tamanhos diferentes para os eixos cristalográficos, onde temos $a=16,942(4)$ Å, $b=13,4395(11)$ Å e $c=17,5857(12)$ Å. Temos também que os ângulos formados entre os eixos b e c (α), eixos a e b (γ) e c e a (β) são iguais a 90° . O ligante apresenta um elemento de simetria do tipo Pbc_a .

Os parâmetros R , wR e S condizem com um bom refinamento. O valor de R deve ser menor que 0,05. Para wR , o valor deve ser menor que 0,15 e, para S , deve assumir o valor mais próximo de 1.

A Figura 15 mostra a representação ORTEP do composto IminaOH.

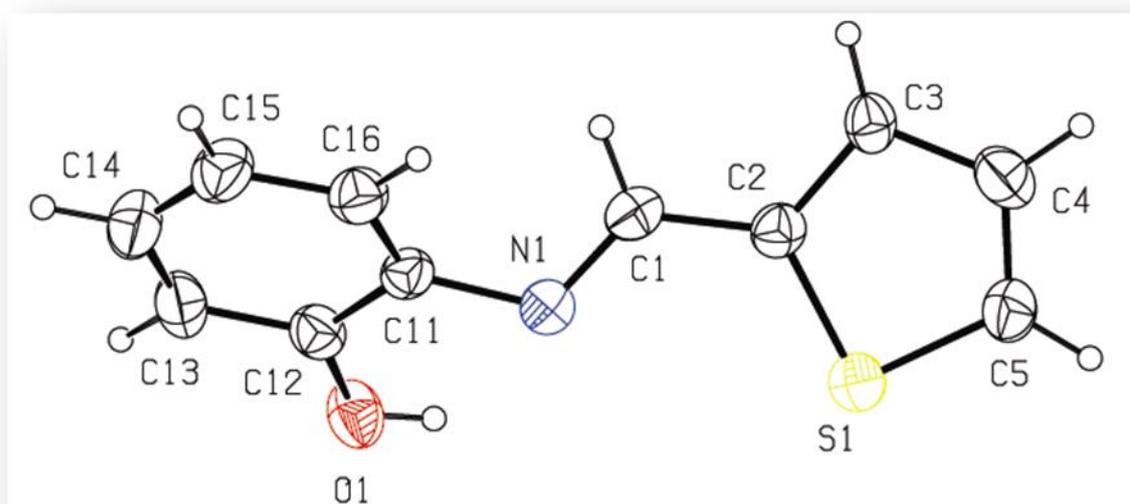


Figura 15: Representação ORTEP da estrutura da IminaOH.

Na Tabela 5 são mostrados as distâncias (Å) e os ângulos de ligações ($^\circ$) selecionados para este ligante ^[31]. Os valores dos comprimentos das ligações e ângulos dentro dos anéis aromáticos são consistentes com os valores esperados para os átomos de carbono sp^2 ^[31]. Para o átomo de nitrogênio imina, N1, o ângulo de ligação C11-N1-C1 é de $118,1(3)^\circ$, o que confirma seu caráter sp^2 . O comprimento de ligação de $1,281$ Å e $1,279$ Å para o $N1(sp^2)=C1(sp^2)$ e $N2(sp^2)=C2(sp^2)$, respectivamente, é consistente com os valores de comprimentos de ligações duplas ^{[41][31]}. Os valores das distâncias de ligação entre N1-C11 e N2-C31 de $1,434$ e $1,416$ Å são sustentados pela literatura e estão consistentes com valores de ligações simples $N(sp^2)-C(sp^3)$ ^[31].

Tabela 5: Distâncias (Å) e ângulos (°) de ligações selecionados para a IminaOH.

Distâncias de Ligação (Å)		Ângulos de Ligação (°)	
N(1)-C(1)	1,281(4)	C(1)-N(1)-C(11)	118,1(3)
N(1)-C(11)	1,434(4)	C(5)-S(1)-C(2)	91,23(18)
O(1)-C(12)	1,353(4)	N(1)-C(1)-C(2)	125,8(3)
S(1)-C(5)	1,681(4)	C(3)-C(2)-C(1)	123,6(3)
S(1)-C(2)	1,716(3)	C(3)-C(2)-S(1)	112,8(2)
		C(1)-C(2)-S(1)	123,6(3)
		C(16)-C(11)-N(1)	122,4(3)
		C(12)-C(11)-N(1)	117,8(3)
		O(1)-C(12)-C(13)	116,9(3)
		O(1)-C(12)-C(11)	123,9(3)

A Tabela 6 lista as ligações de hidrogênio presentes na molécula.

Tabela 6: Ligações de hidrogênio para a IminaOH [Å e °].

D-H...A	d(D-H)	d(H...A)	d(D...A)	<(DHA)
O(1)-H(1O)...N(2)	0,81(6)	2,02(4)	2,830(4)	176(4)
O(2)-H(2O)...N(1)	0,81(4)	1,99(4)	2,770(4)	160(4)
O(1)-H(1O)...S(2)	0,81(6)	2,94(4)	3,279(4)	107,87
O(2)-H(2O)...S(1)	0,81(4)	2,97(7)	3,268(4)	104

Dezesseis moléculas estão contidas na cela unitária da IminaOH (Tabela 4). Na Figura 16, e descrito na Tabela 6, observam-se as ligações intermoleculares de hidrogênio entre os átomos de hidrogênio O(1)-H(1O) de uma molécula e N(2) de outra, bem como, O(2)-H(2O) de um ligante com o átomo de nitrogênio N(1), do primeiro ligante e seus valores são de 2,02 e 1,99 Å, respectivamente, além das interações O(1)-H(1O)...S(2) e O(2)-H(2O)...S(1), com valores de 2,94 e 2,97 Å, valores esses em conformidade com valores já descritos na literatura^[42].

Observa-se também, na Figura 17, que a estrutura cristalina do ligante IminaOH está estabilizada por ligações intramoleculares de hidrogênio, as quais ocorrem entre O(1)...N(1), O(2)...N(2) com distâncias de ligações iguais a 2,827 e

2,818 Å, respectivamente. Observa-se também fortes ligações de hidrogênio entre O(1)-H(1O)...N(1) e O(2)-H(2O)...N(2) com valores iguais a 2,579 e 2,407 Å, que estão em conformidade com a literatura [43].

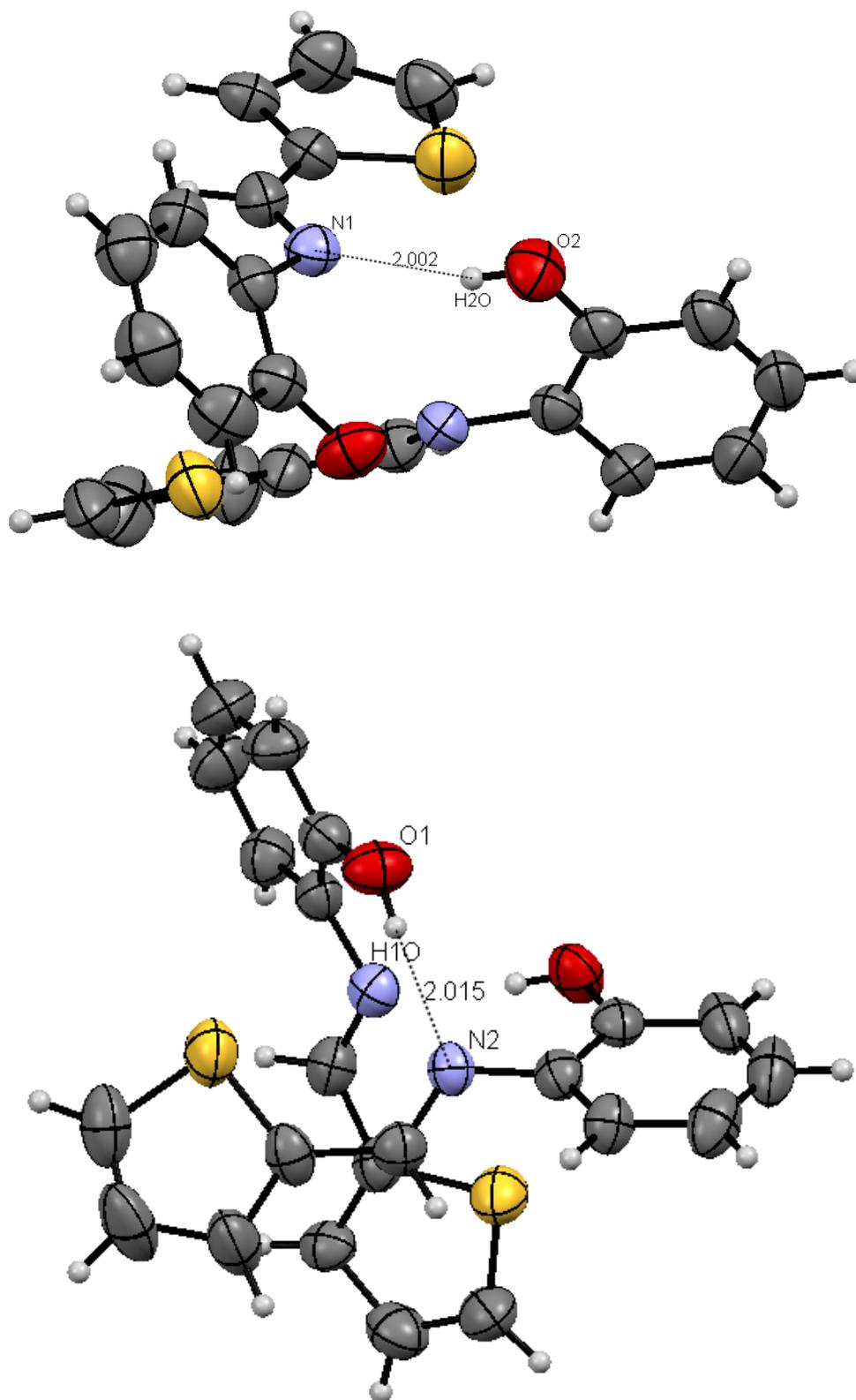


Figura 16: Projeção das duas moléculas equivalentes que representam a cela unitária. São mostrados os valores das ligações de hidrogênio intermoleculares.

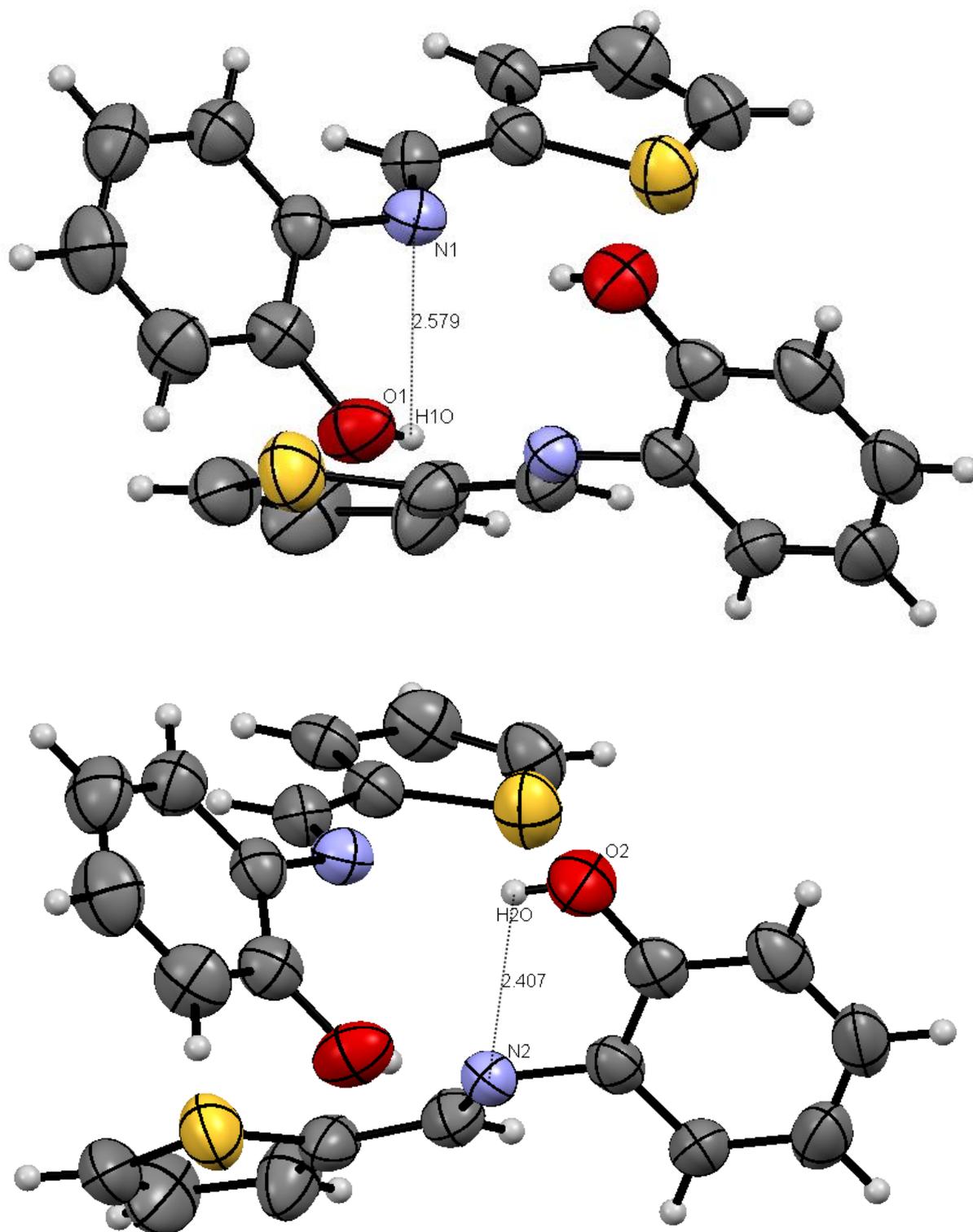


Figura 17: Representação das moléculas de IminaOH e suas ligações intramoleculares de hidrogênio.

4.2 - Caracterizações do ligante BTT e de seus complexos com Ag(I) e Au(I)

O ligante BTT foi caracterizado por análise elementar de carbono, hidrogênio e nitrogênio, ponto de fusão, espectroscopia vibracional na região do infravermelho (4000 a 300 cm^{-1}), preparado em pastilha de KBr, espectroscopia eletrônica na região ultravioleta-visível, em DMSO, ressonância magnética nuclear de ^{13}C e ^1H e por difratometria de raios X de monocristal.

Os complexos resultantes de reações do ligante com sais metálicos de Au(I) e Ag(I), denominados AgBTT e AuBTT, foram caracterizados por análise elementar de carbono, hidrogênio e nitrogênio, espectroscopia vibracional na região do infravermelho (4000 a 300 cm^{-1}), preparado em pastilhas de KBr, espectroscopia de ressonância magnética nuclear de ^{13}C e ^1H e análises térmicas (TG/DTA). O composto AgBTT foi, também, caracterizado por difratometria de raios X de monocristal e, ainda, avaliado quanto à sua atividade biológica frente a bactérias do gênero *Micobacteria*.

Para o ligante BTT e seus complexos com ouro e prata, foram feitos cálculos das frequências vibracionais na teoria do funcional de densidades (DFT) e realizou-se uma análise estrutural comparativa com o obtido nos experimentos.

4.2.1 - Análises elementares e ponto de fusão

Os resultados de análise elementar para o ligante BTT e para os respectivos complexos com Ag(I) e Au(I), são mostrados na Tabela 7.

Tabela 7: Resultados de análise elementar para o ligante BTT e os complexos com Au(I) e Ag(I)

Composto	Fórmula Molecular	Porcentagens			Resultados		
		Calculadas			Experimentais		
		%C	%H	%N	%C	%H	%N
BTT	$\text{C}_{11}\text{H}_7\text{NS}_2$	60,8	3,2	6,4	60,2	3,2	6,4
AgBTT	$[\text{Ag}(\text{C}_{11}\text{H}_7\text{NS}_2)_2\text{NO}_3]$	43,7	2,3	7,0	43,6	2,7	7,5

AuBTT	$[\text{Au}(\text{C}_{11}\text{H}_7\text{NS}_2)\text{Cl}]$	29,4	1,6	3,1	29,8	1,7	3,1
--------------	--	------	-----	-----	------	-----	-----

As fórmulas mínimas $[\text{Ag}(\text{C}_{22}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{S}_4)\text{NO}_3]$, com massa molecular de 604,49 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$, e $[\text{Au}(\text{C}_{11}\text{H}_7\text{NS}_2)\text{Cl}]$, com massa molecular de 449,73 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$, foram confirmadas a partir dos resultados de análise elementar apresentados na tabela acima, para os compostos AgBTT e AuBTT, respectivamente. Sugere-se, a partir destes dados, para o primeiro composto, AgBTT, a proporção de um íon metálico Ag(I) para dois ligantes BTT e um ânion nitrato na esfera de coordenação. Podemos escrever, portanto, $[\text{Ag}(\text{BTT})_2\text{NO}_3]$. Para o complexo AuBTT, a proporção metal/ligante é de um íon metálico Au(I) para um ligante BTT com um ânion cloreto na esfera de coordenação, ficando, portanto, $[\text{Au}(\text{BTT})\text{Cl}]$.

O ligante BTT funde-se a 98,5 °C enquanto que a IminaSH, dímero S-S, funde-se a 180 °C. Esse dado, além de outros que serão apresentados a seguir, ratifica a afirmativa de serem ligantes diferentes aquele obtido pelo método convencional de síntese ou pelo método direto, utilizando o forno de microondas.

4.2.2 - Teoria do Funcional de Densidades – DFT

Este estudo teórico foi feito em colaboração com o Prof. Dr. Luiz Antônio Sodré Costa, do Núcleo de Estudos em Química Computacional (NEQC) do Departamento de Química da UFJF.

Todas as geometrias foram completamente otimizadas e caracterizadas como pontos estacionários na superfície de energia potencial (PES) através do cálculo de freqüências vibracionais. A teoria do funcional de densidades (DFT) foi utilizada com o funcional B3LYP^[44] e o conjunto de funções de base 6-31G(d,p) para C, H, Cl, N e O (B3LYP/6-31G(d,p)). Para os átomos de Ag, Au e S, empregou-se o pseudopotencial LanL2DZ. As propriedades termodinâmicas (H e G) foram calculadas a 298,15 K e 1 atm. Além disso, os espectros eletrônicos na região do UV-Vis foram calculados com o método TD-DFT (*time-dependent* DFT)^[45]. Todos os cálculos de propriedades espectroscópicas foram feitos em solução (DMSO) utilizando o modelo contínuo polarizável (PCM) dentro da aproximação IEFPCM (*Integral Equation Formalism*)^[46]. Inicialmente os cálculos são feitos na fase gasosa, mas como o UV-Vis experimental é feito em solução, deve-se fazer a otimização

destes cálculos iniciais levando-se em conta a interação com o solvente, no caso o DMSO. Todos os cálculos foram executados usando-se o pacote do programa Gaussian 09 [47].

4.2.3 - Espectroscopia eletrônica na região do ultravioleta-visível

O centro metálico tem pequena participação na transição HOMO→LUMO (Figura 18), e a banda relacionada a essa transição não pode ser observada no espectro experimental (Figura 20(a)), devido a outras transições eletrônicas de maior intensidade nesta mesma região.

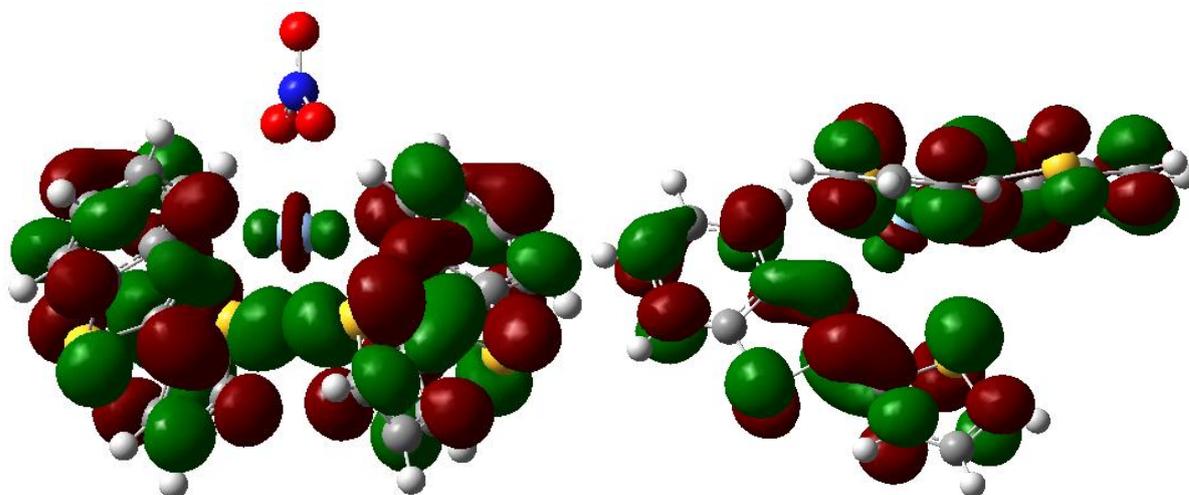
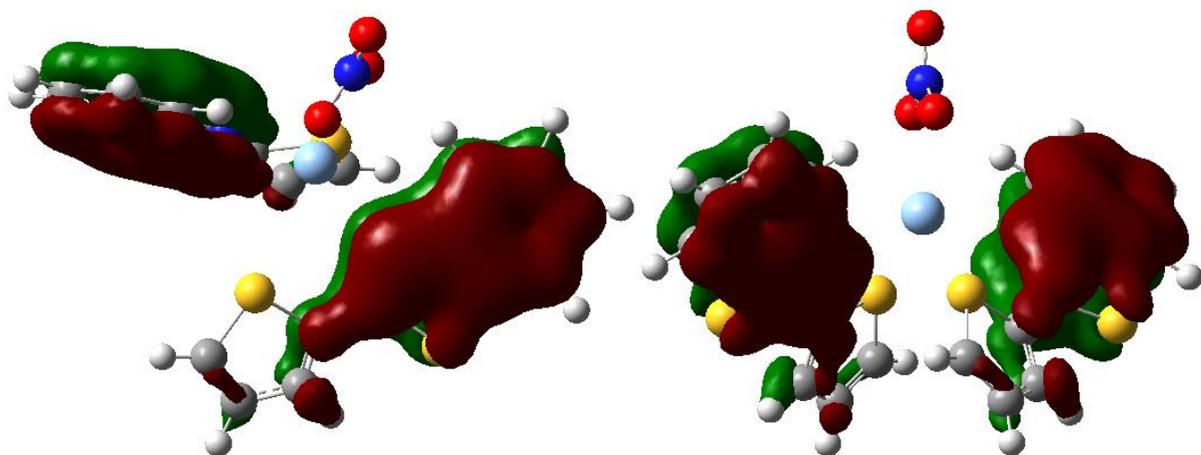
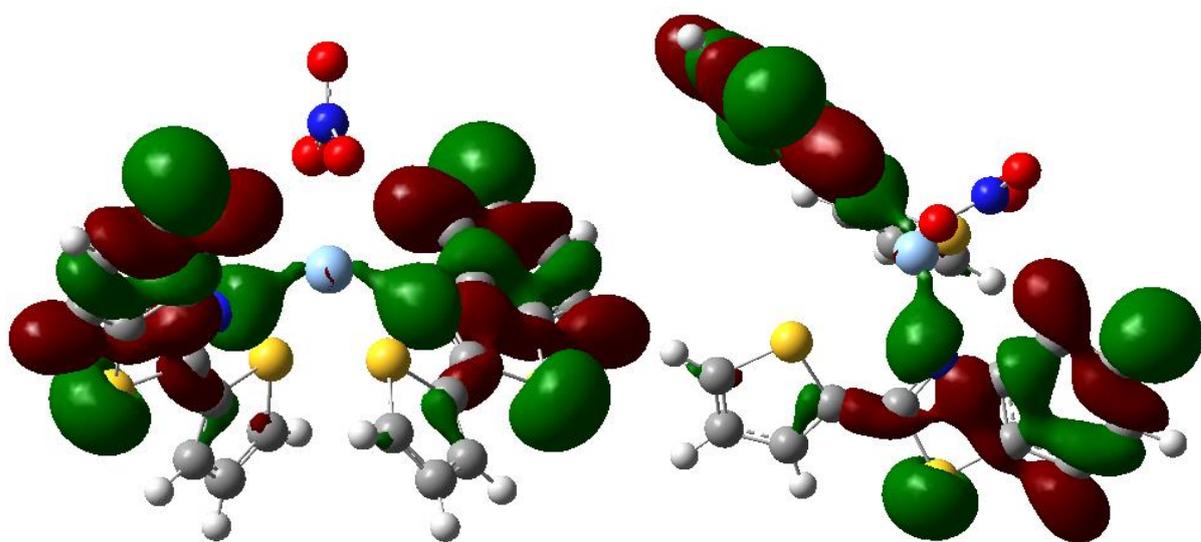


Figura 18: Orbitais moleculares DFT HOMO-LUMO do complexo AgBTT.

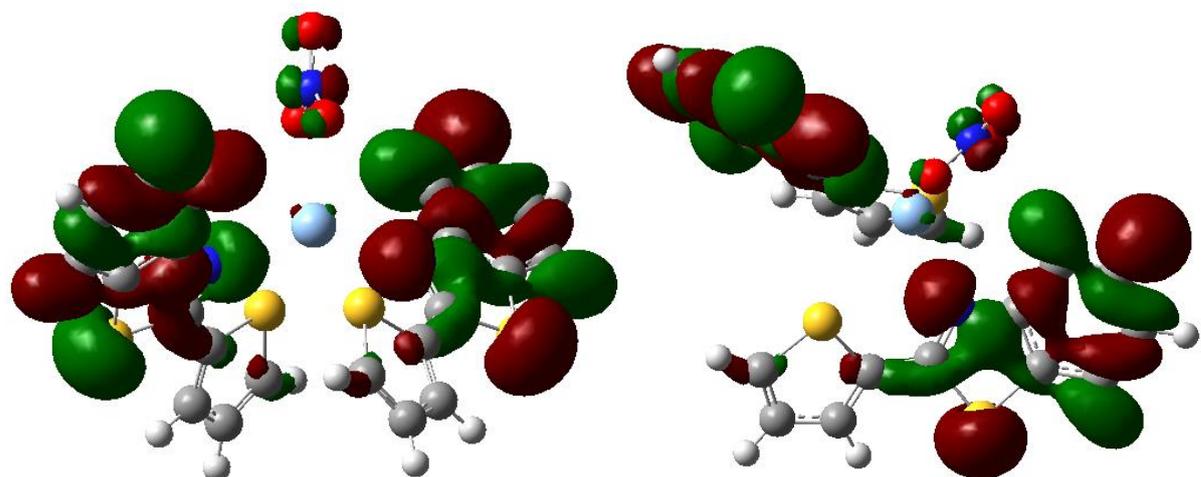
Através dos cálculos TD-DFT é possível atribuir a principal banda observada no espectro UV-Vis experimental como sendo uma intensa transferência de carga intraligante atribuída especialmente à transição $\pi \rightarrow \pi^*$ entre os anéis benzotiazol \rightarrow BTT_(completo). Os orbitais 115 a 117 representam o estado fundamental e, os orbitais 118 e 119, o estado excitado (Figura 19). Pode-se observar que o íon nitrato e o centro metálico de prata não contribuem para o orbital 115, enquanto que no orbital 116 há pequena contribuição da prata e no orbital 117 há contribuições muito pequenas do íon nitrato e da prata. No estado excitado, (orbitais 118 e 119) é possível observar que não há participação, ou a participação pode ser considerada desprezível, do grupo nitrato e da prata.



Orbital 115



Orbital 116



Orbital 117

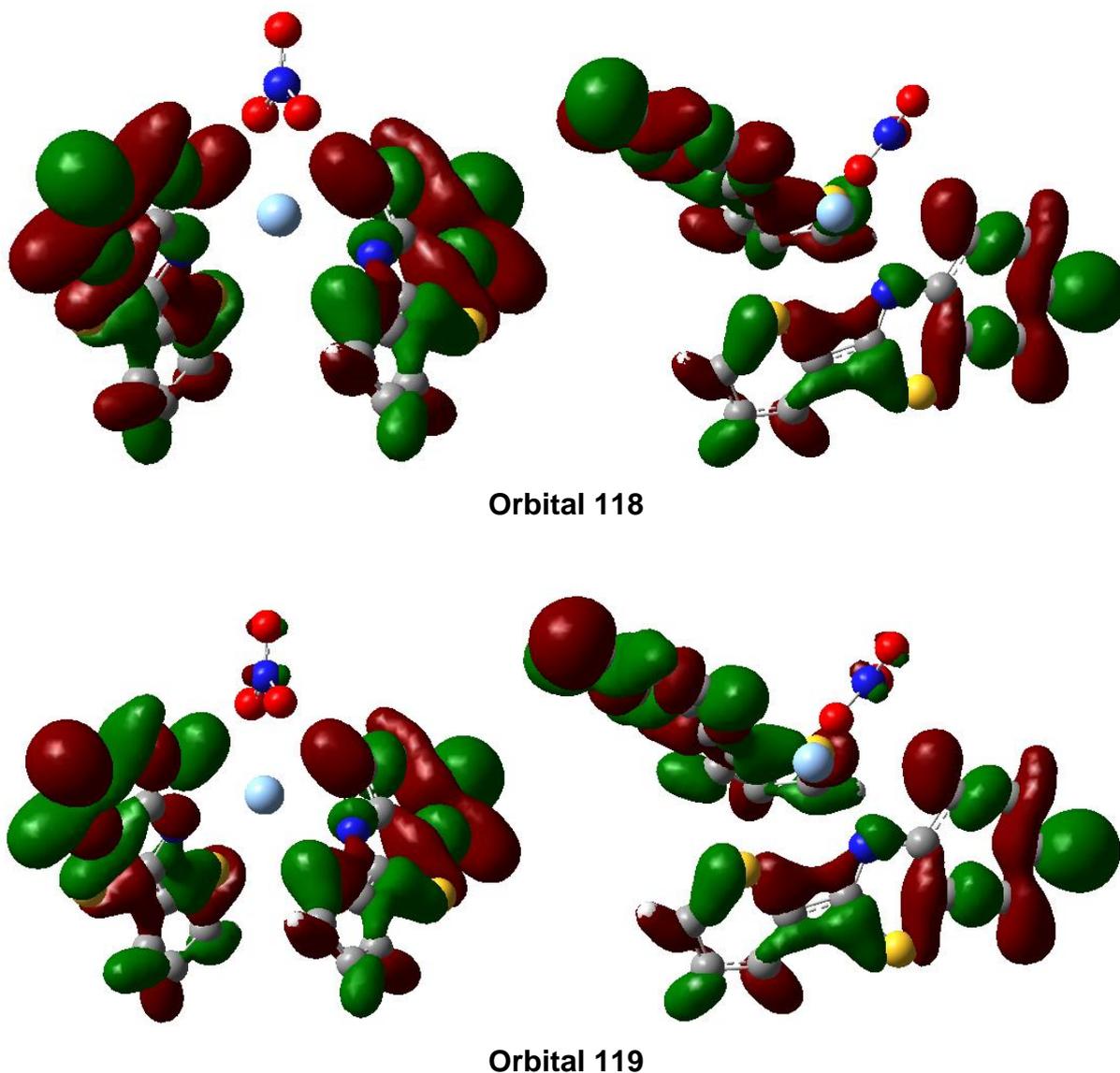


Figura 19: Orbitais moleculares DFT do complexo AgBTT.

Através do espectro experimental de UV-Vis, obtido em DMSO em concentração na ordem de 10^{-3} mol.L⁻¹, observamos bandas em 294 e 306 nm, atribuídas à troca de lâmpada equipamento, e uma banda centrada em 330 nm, tanto no espectro do ligante quanto no espectro do complexo, como mostrado na Figura 20 (a), referente ao grupo cromóforo azometino devido à transição localizada π - π^* . A transferência observada na Figura 20 (b) está de acordo com banda observada no espectro experimental.

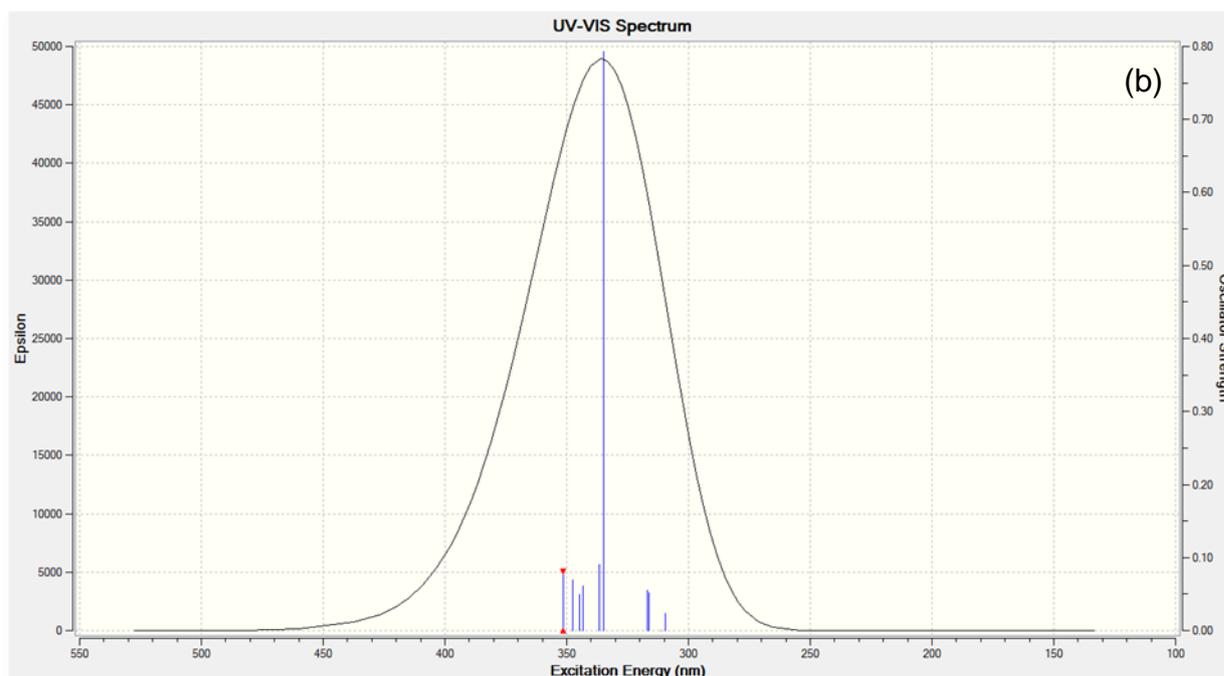
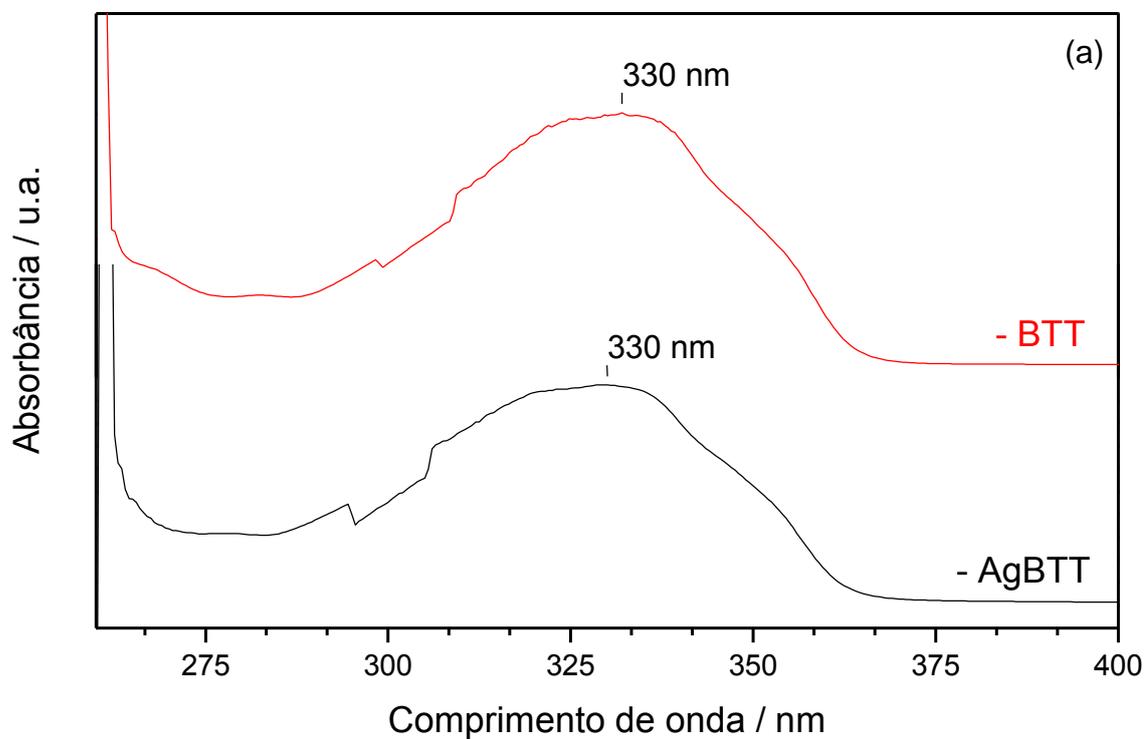
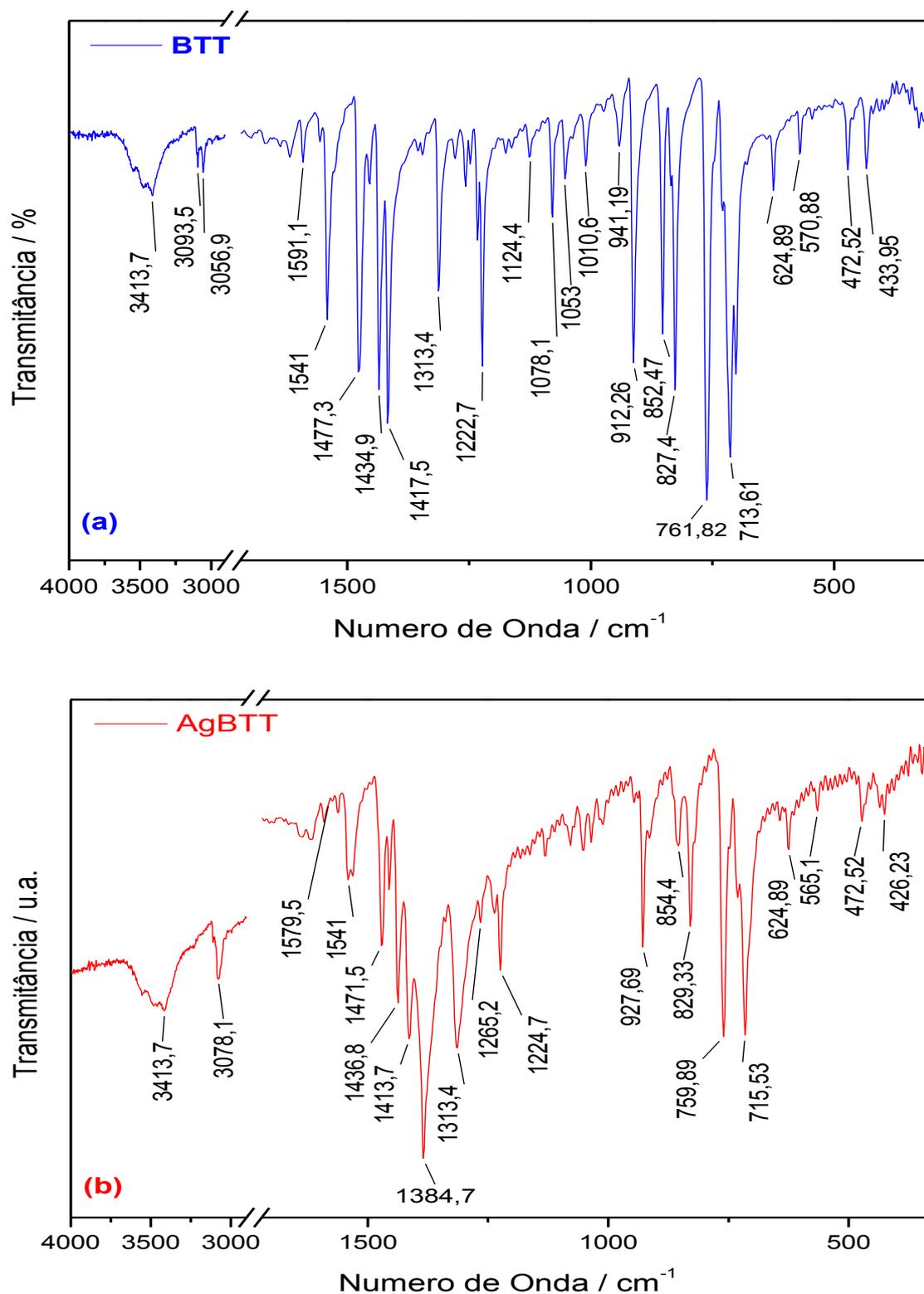


Figura 20: (a) Espectro eletrônico na região do UV-Vis experimental do ligante BTT e seu complexo AgBTT e, (b) espectro teórico obtido para o complexo AgBTT.

4.2.4 - Espectroscopia vibracional na região do infravermelho

Todos os compostos desta série foram analisados por espectroscopia vibracional na região de 4000 a 300 cm^{-1} . Os espectros são mostrados na Figura 21.



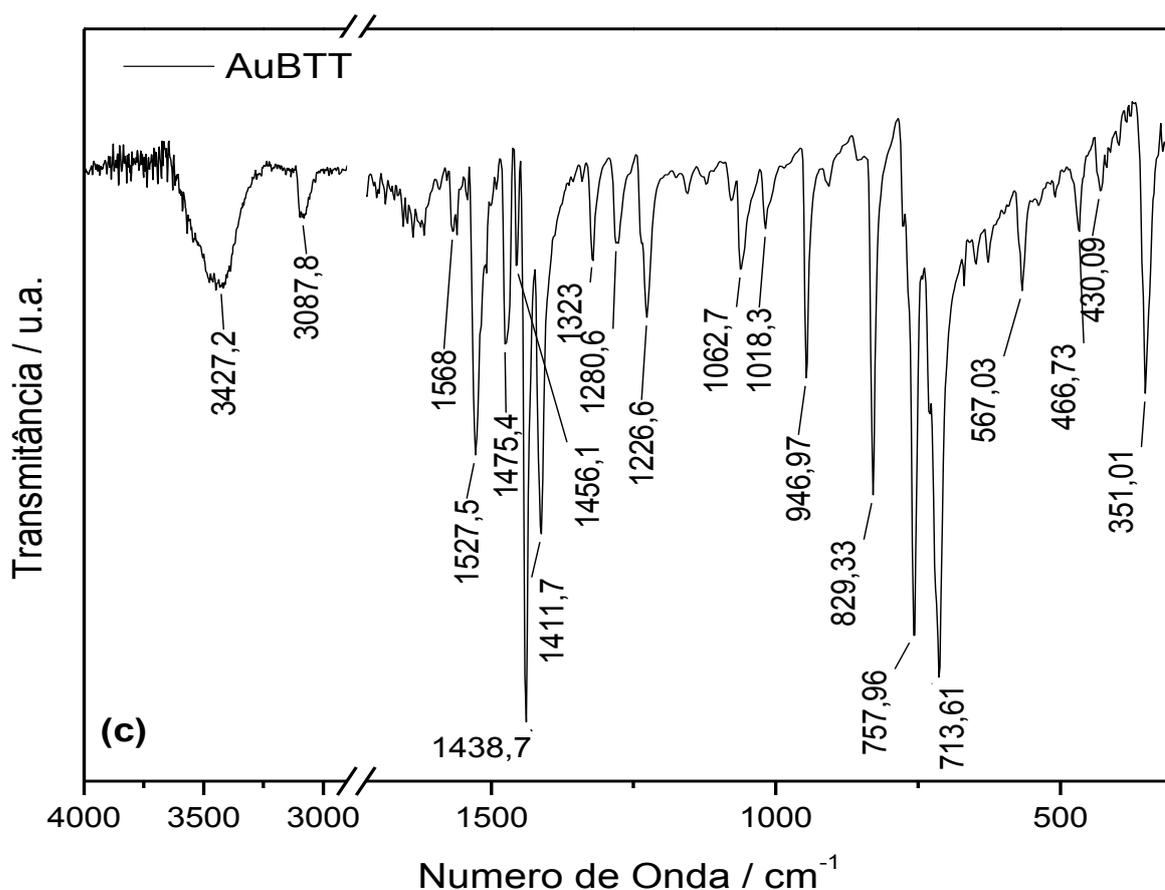


Figura 21: Espectros de infravermelho do (a) ligante BTT e seus complexos com (b) Ag(I) e (c) Au(I).

O espectro do ligante BTT, mostra bandas de absorção características referentes às deformações axiais de hidrogênio ligado a carbono aromático, em 3093,5 e 3056,9 cm⁻¹. A banda intensa que aparece em 1541 cm⁻¹ refere-se ao grupo fenila. O espectro apresenta, ainda, uma banda em 852,47 cm⁻¹ atribuída ao estiramento $\nu(\text{C-S-C})$, presente tanto no anel benzênico quanto no anel tiofeno. Diversas bandas na região entre 1650 e 1380 cm⁻¹ podem ser associadas com os modos de vibração total do esqueleto dos anéis (benzeno e tiazol)^[48]. Modos de respiração e deformações C-H no plano do anel absorvem na faixa de 1320–935 cm⁻¹, chamada de região de “impressão digital” (*finger print*). Modos de vibração na faixa de 880–720 cm⁻¹ podem ser atribuídos às deformações axiais =C-H fora do plano.

Comparando os espectros dos complexos AgBTT e AuBTT com o espectro do ligante BTT nota-se uma grande semelhança. Embora a banda de absorção atribuída ao estiramento $\nu(\text{C=N})$ possa ser observada em todos os espectros

mostrados na Figura 21, no ligante ela encontra-se localizada em $1591,1\text{ cm}^{-1}$ ao passo que aparecem deslocadas, em $1579,5\text{ cm}^{-1}$, no complexo com a prata, e em 1568 cm^{-1} , no complexo com ouro. Estes deslocamentos para menores números de onda, no espectro do AgBTT e AuBTT, dão indícios que a coordenação dos íons metálicos ao ligante ocorre pelo átomo de nitrogênio do grupo tiazol^[49].

No espectro do composto AgBTT, Figura 21 b, observa-se que o íon nitrato - NO_3^- - está coordenado à prata de forma bidentada. Essa afirmativa é comprovada pelo surgimento de três bandas referentes aos modos de vibração $\nu(\text{N=O})$, $\nu_{\text{ass.}}(\text{N-O})$ e $\nu_{\text{sim.}}(\text{N-O})$ presentes em 854 , 1413 e 1384 cm^{-1} , respectivamente, de maneira que, conforme escreveu Lever *et al.*, o íon nitrato será bidentado se a separação entre as duas mais altas frequências estiverem separadas de 66 a 20 cm^{-1} ^{[37][50][51]}. O aparecimento de bandas de fraca intensidade em 473 e em 426 cm^{-1} podem ser atribuídas às ligações $\nu(\text{Ag-O})$ e $\nu(\text{Ag-N})$, respectivamente^[52].

Na Figura 21 c, para o espectro do composto AuBTT, além do aparecimento da banda referente à ligação $\nu(\text{Au-N})$ em 430 cm^{-1} , observa-se, também, uma banda bastante intensa, em 351 cm^{-1} , referente à ligação $\nu(\text{Au-Cl})$ ^[53]. Com isso, é correto afirmar que o complexo formado pelo ligante BTT com o sal metálico de Au(I) está ligado em uma extremidade com o nitrogênio do grupo tiazol e, na outra, com um ligante cloro.

As principais bandas de absorção na região de 4000 a 300 cm^{-1} são apresentadas na Tabela 8.

Tabela 8: Freqüências observadas nos espectros IV da série de complexos com BTT.

Composto	Freqüência (cm ⁻¹)	Atribuição
BTT	3093,5	$\nu(\text{C}_{\text{arom}}\text{-H})$
	3056,9	$\nu(\text{C}_{\text{arom}}\text{-H})$
	1541	$\nu(\text{C}=\text{N})$
	852,47	$\nu(\text{C-S-C})$
	1650–1380	$\nu(\text{C}_{\text{Ar}}\text{-C}_{\text{Ar}})$
	1320–935	$\nu(\text{C}_{\text{Ar}}\text{-H})$ <i>finger print</i>
	880–720	$\nu(=\text{C-H})$
AgBTT	3413	$\nu(\text{C}_{\text{arom}}\text{-H})$
	3078	$\nu(\text{C}_{\text{arom}}\text{-H})$
	1579,5	$\nu(\text{C}=\text{N})$
	854	$\nu(\text{N}=\text{O})$
	1413	$\nu_{\text{ass.}}(\text{N-O})$
	1384	$\nu_{\text{sim.}}(\text{N-O})$
	854	$\nu(\text{C-S-C})$
	473	$\nu(\text{Ag-O})$
	426	$\nu(\text{Ag-N})$
AuBTT	3427	$\nu(\text{C}_{\text{arom}}\text{-H})$
	3088	$\nu(\text{C}_{\text{arom}}\text{-H})$
	1568	$\nu(\text{C}=\text{N})$
	430	$\nu(\text{Au-N})$
	351	$\nu(\text{Au-Cl})$

4.2.5 - Análise térmica (TG/DTA)

A decomposição térmica e a estabilidade dos complexos AgBTT e AuBTT foram estudadas por TG/DTA no intervalo de temperatura de ~25 a 800 °C com taxa de aquecimento de 10 °C/min. sob atmosfera oxidante de ar sintético (20% O₂ e 80% N₂).

O complexo AgBTT, Figura 22, mostrou-se estável até 174 °C, temperatura na qual começa a ocorrer a primeira perda de massa. Acima dessa temperatura, uma grande perda de massa prossegue até a temperatura de 335 °C. Para essa etapa, houve perda de 69,8% de massa, que pode ser atribuída à decomposição da fração orgânica do complexo [52], confirmada na DTA pela presença de picos exotérmicos em 224 e 292 °C. Na faixa entre 335 e 800 °C, houve perda de 12,34% e um pico exotérmico, em 532,7 °C, foi observado. O produto final encontrado nesta análise foi visualmente identificado como prata metálica. A perda de massa total para esse composto foi de 82,14% enquanto que a calculada, 82,15%. Observou-se, ainda, em 156 °C, a presença de um pico endotérmico de ponto de fusão para este composto.

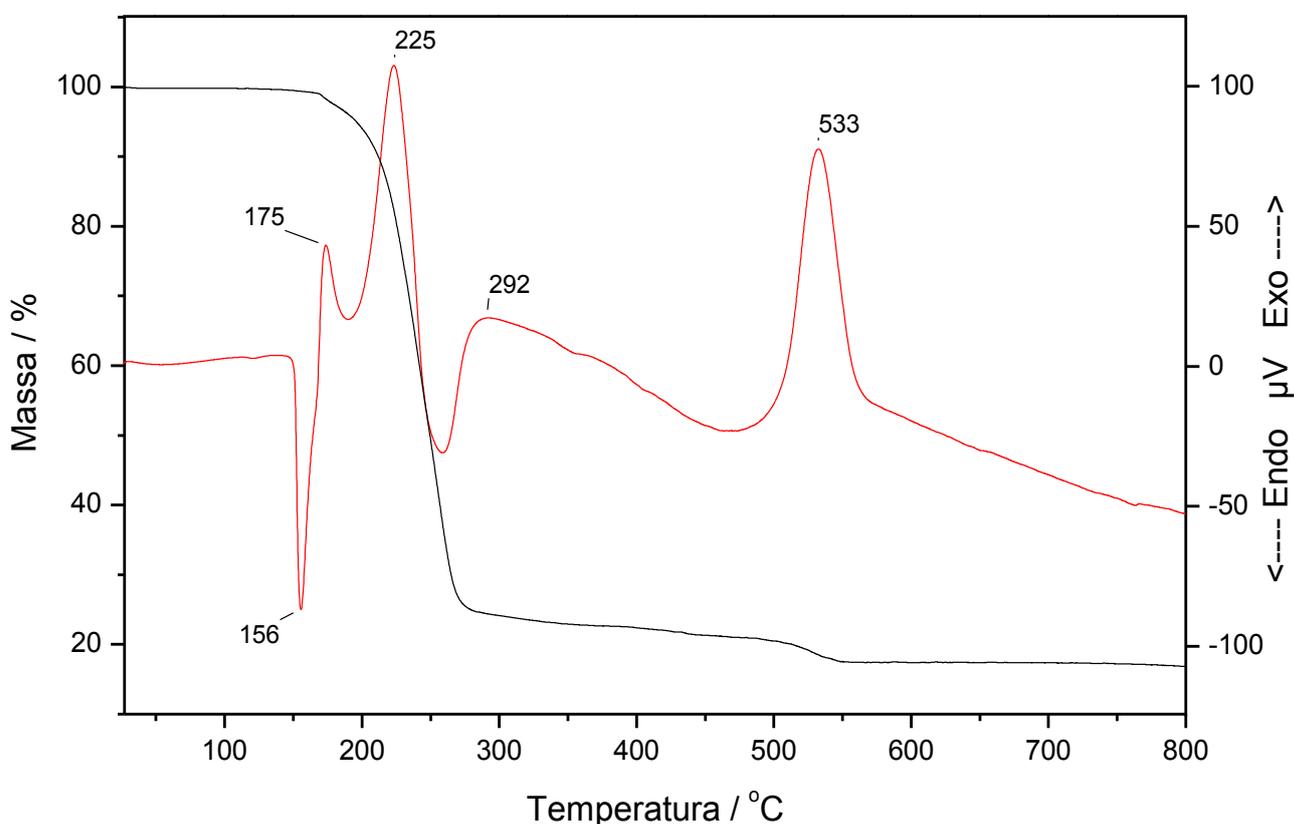
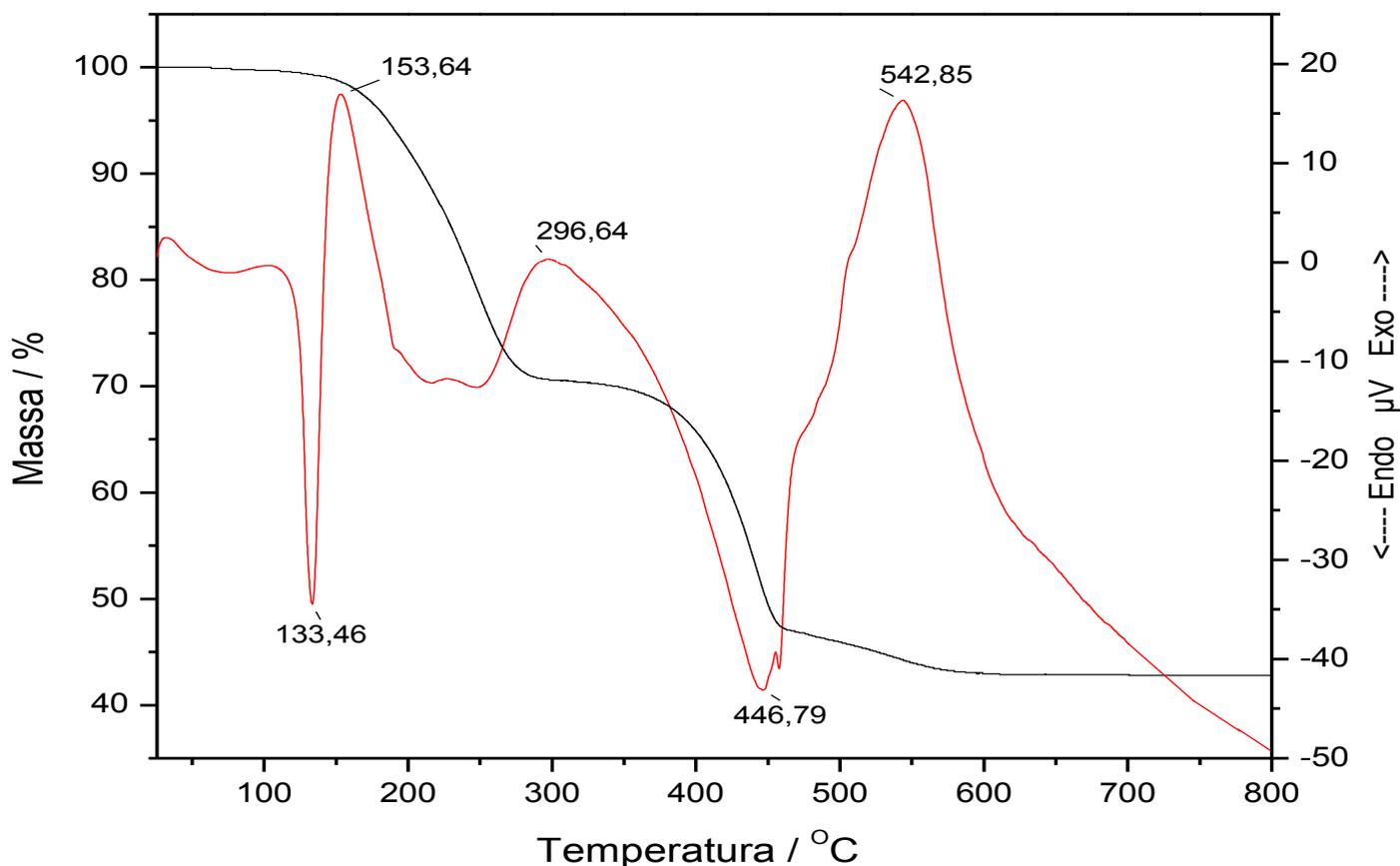


Figura 22: Curvas termogravimétrica (—) e diferencial (- - -) do complexo AgBTT.

A curva TG do complexo AuBTT, mostrado na Figura 23, apresenta três etapas referentes à perdas de massa da água de hidratação e da decomposição da fração orgânica da molécula. O primeiro evento de perda de massa começa próximo de 100 °C e termina em aproximadamente 300 °C. Os segundo e terceiro eventos foram consecutivos. Começaram em 330 °C e terminaram em 650 °C. De 650 até 800 °C nenhuma perda de massa foi observada e o resíduo final da análise foi identificado visualmente como sendo ouro metálico. A perda de massa total foi de 57,15% enquanto que a calculada, 57,06%. Na curva DTA é visto que a primeira perda de massa ocorre como sendo um evento exotérmico, em 153 °C. Em 256 e 542 °C ocorrem eventos exotérmicos de perda de massa referentes à degradação oxidativa da parte orgânica do composto enquanto que em 447 °C ocorre uma degradação não oxidativa. Em 133 °C, onde aparece um pico endotérmico e não ocorre perda de massa, é o ponto de fusão do complexo.

**Figura 23:** Curvas termogravimétrica (—) e diferencial (- - -) do complexo AuBTT.

4.2.6 - Espectroscopia de ressonância magnética nuclear de ^1H

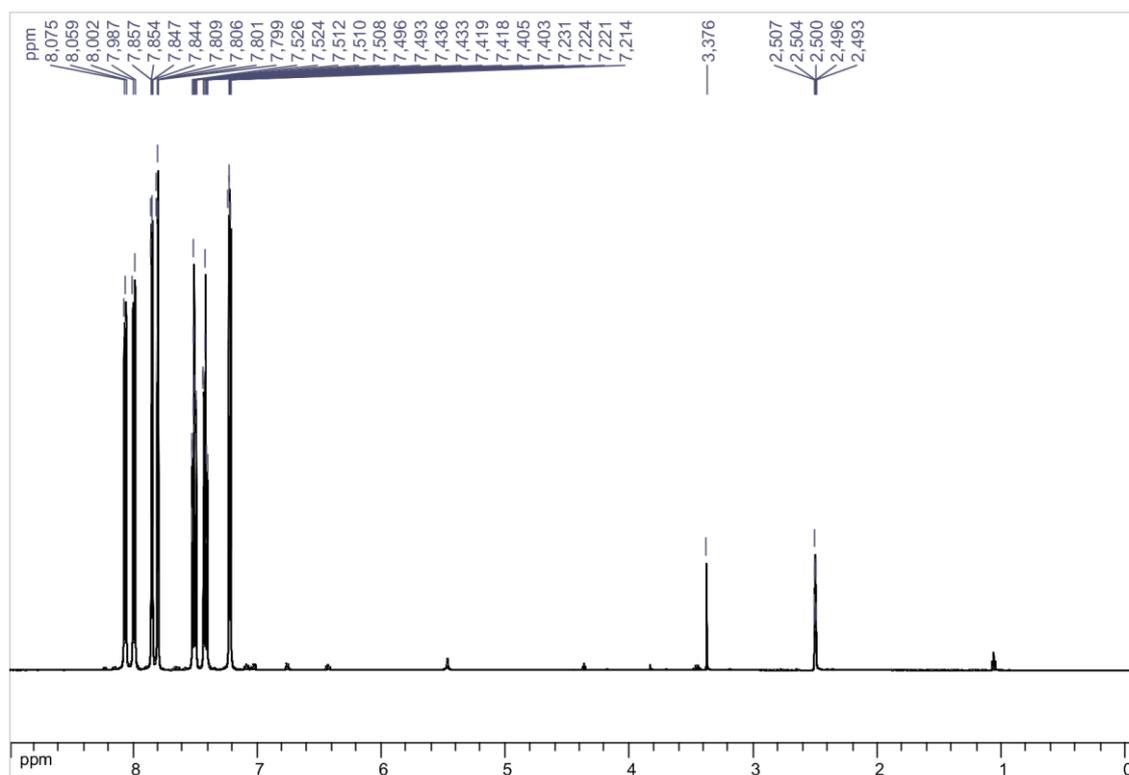


Figura 24: Espectro de RMN de ^1H do composto BTT em $\text{DMSO-}d_6$

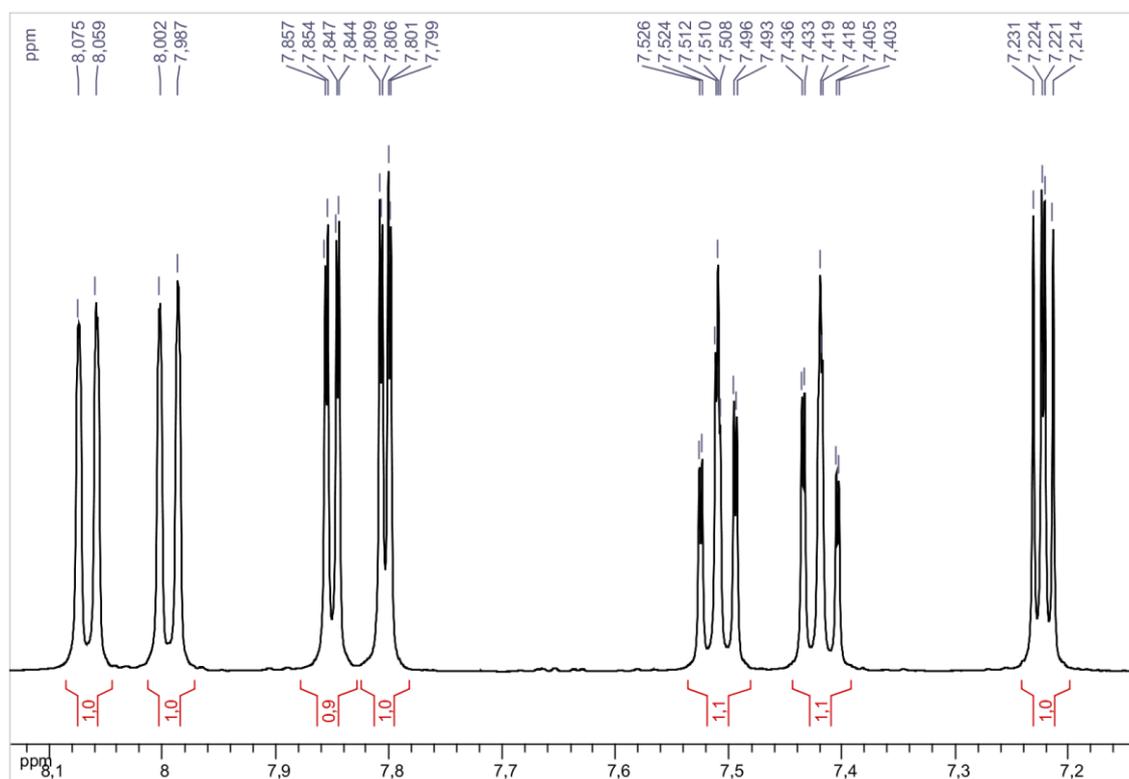


Figura 25: Espectro ampliado de RMN de ^1H do composto BTT em $\text{DMSO-}d_6$

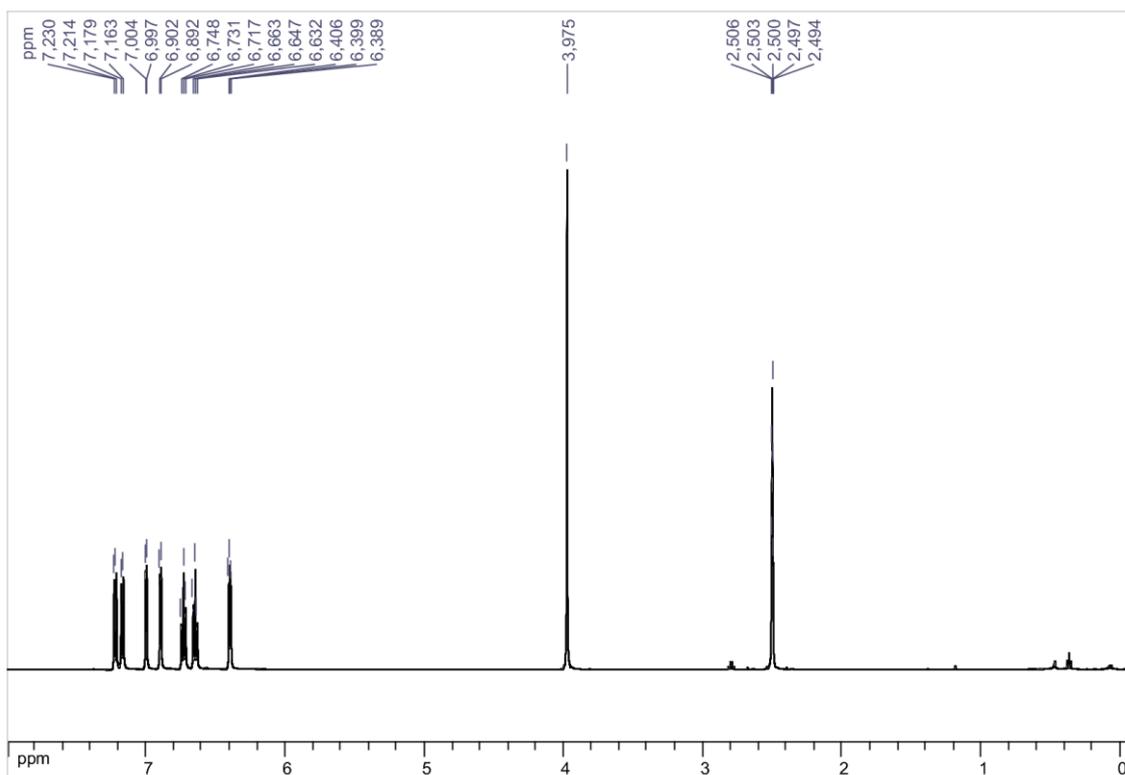


Figura 26: Espectro de RMN de ^1H do complexo AgBTT em $\text{DMSO-}d_6$

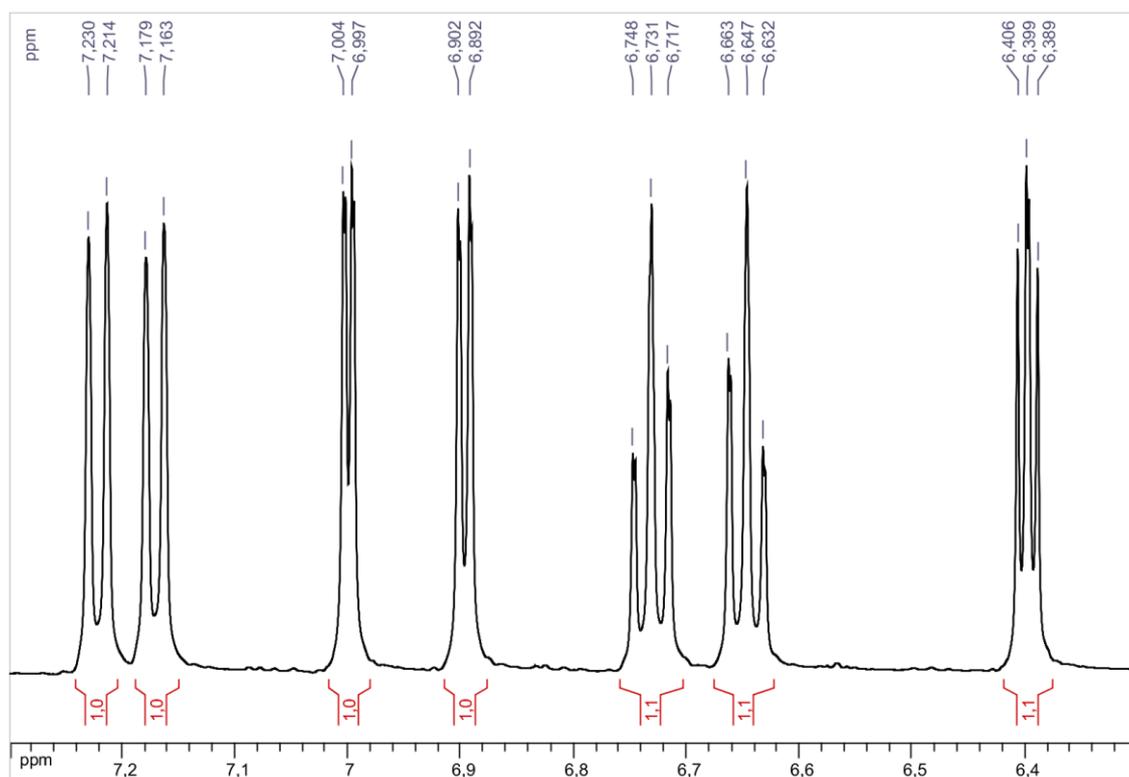


Figura 27: Espectro ampliado de RMN de ^1H do complexo AgBTT em $\text{DMSO-}d_6$

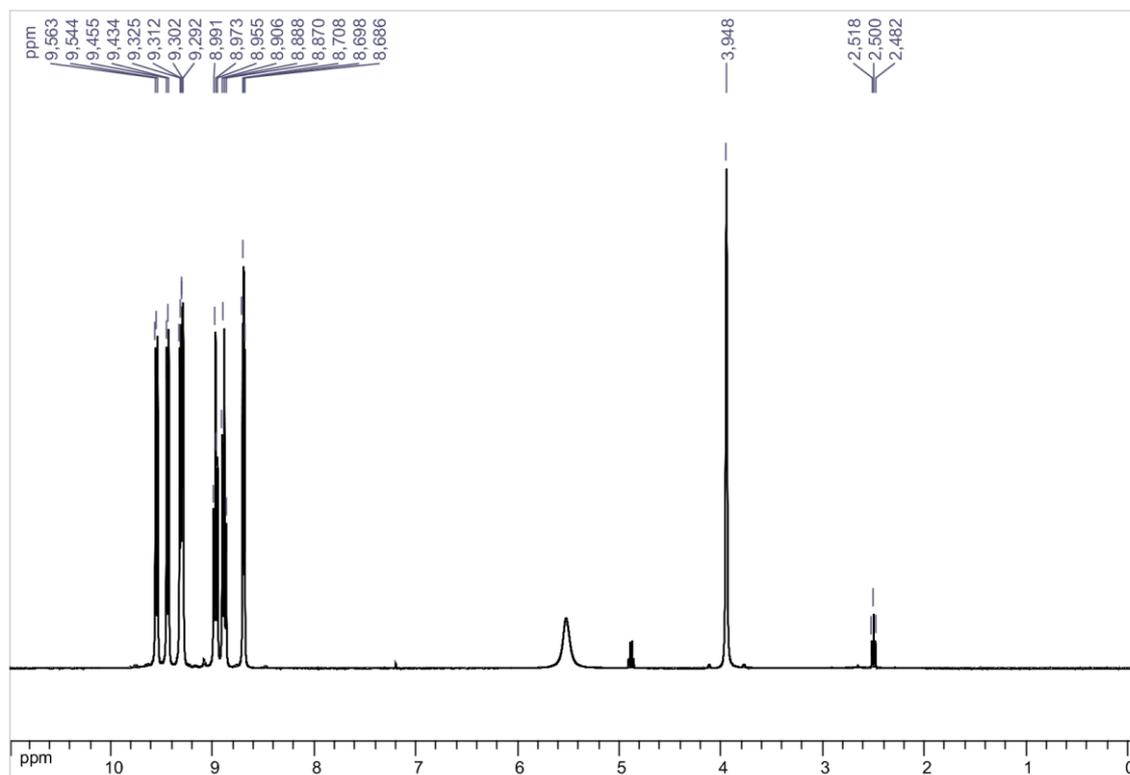


Figura 28: Espectro de RMN de ^1H do complexo AuBTT em $\text{DMSO-}d_6$

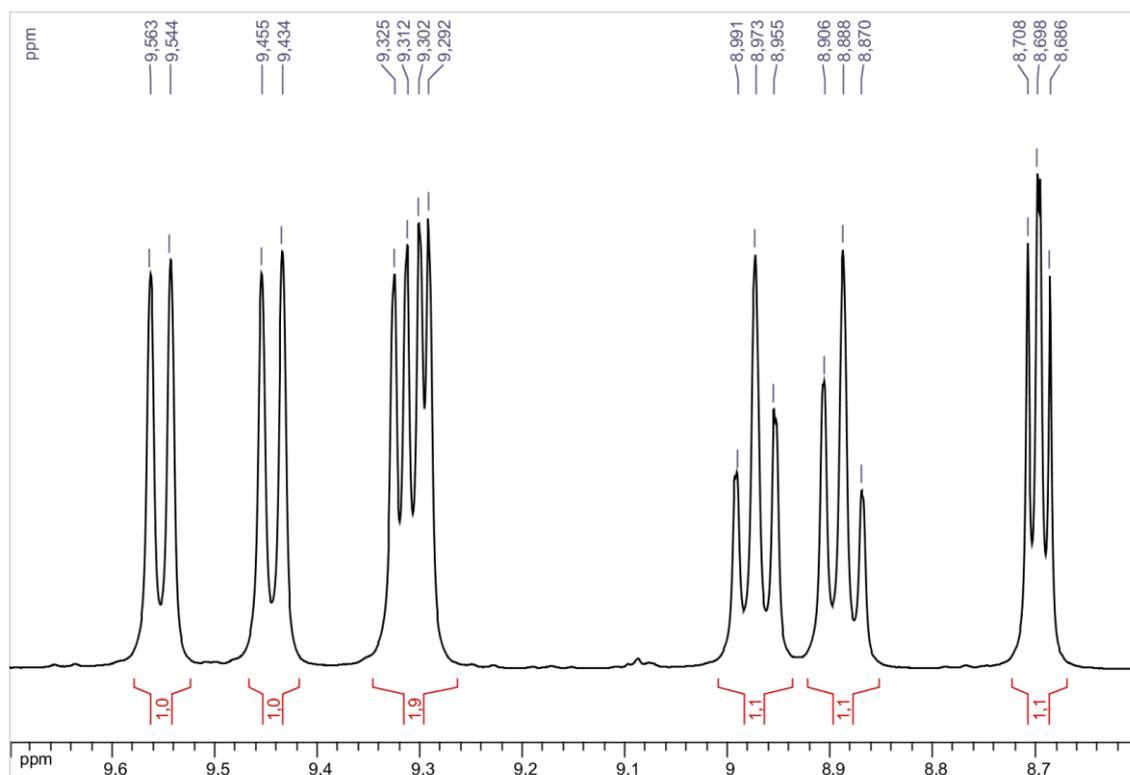


Figura 29: Espectro ampliado de RMN de ^1H do complexo AuBTT em $\text{DMSO-}d_6$

Os espectros de RMN de ^1H dos compostos sintetizados nesta série, mostrados nas figuras acima (Figura 24 a 29), apenas algumas pequenas mudanças nos deslocamentos de alguns átomos são observadas, principalmente o hidrogênio H_G (Figura 30), e essa mudança é mais acentuada no composto AuBTT. Todos os deslocamentos estão descritos na Tabela 9.

Tabela 9: Picos no RMN de ^1H do BTT e seus complexos com Ag(I) e Au(I).

	H_G^*	H_D^*	H_A^*	H_C^*	H_F^{**}	H_E^{**}	H_B^{**}
BTT	8,1	8,0	7,9	7,8	7,5	7,4	7,2
AgBTT	8,1	8,0	7,8	7,5	7,4	7,4	7,2
AuBTT	9,5	9,4	9,4	9,3	9,0	8,8	8,6

*duplete e **triplete

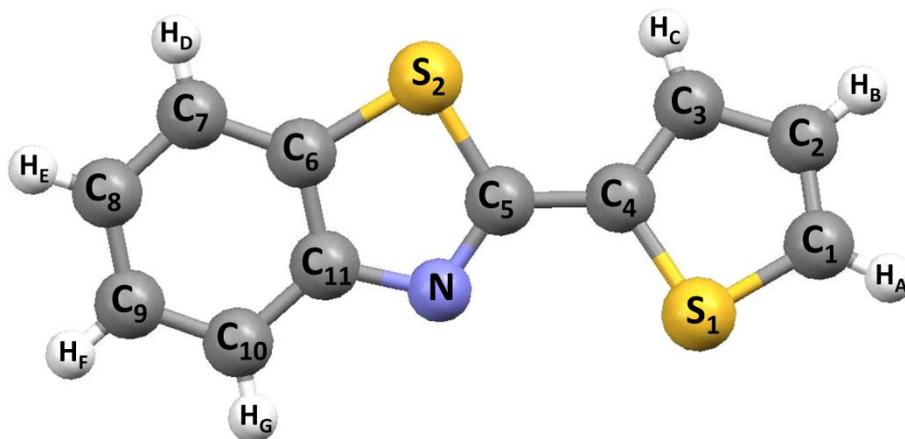


Figura 30: Estrutura do BTT e com seus átomos nomeados.

4.2.7 - Espectroscopia de ressonância magnética nuclear de ^{13}C

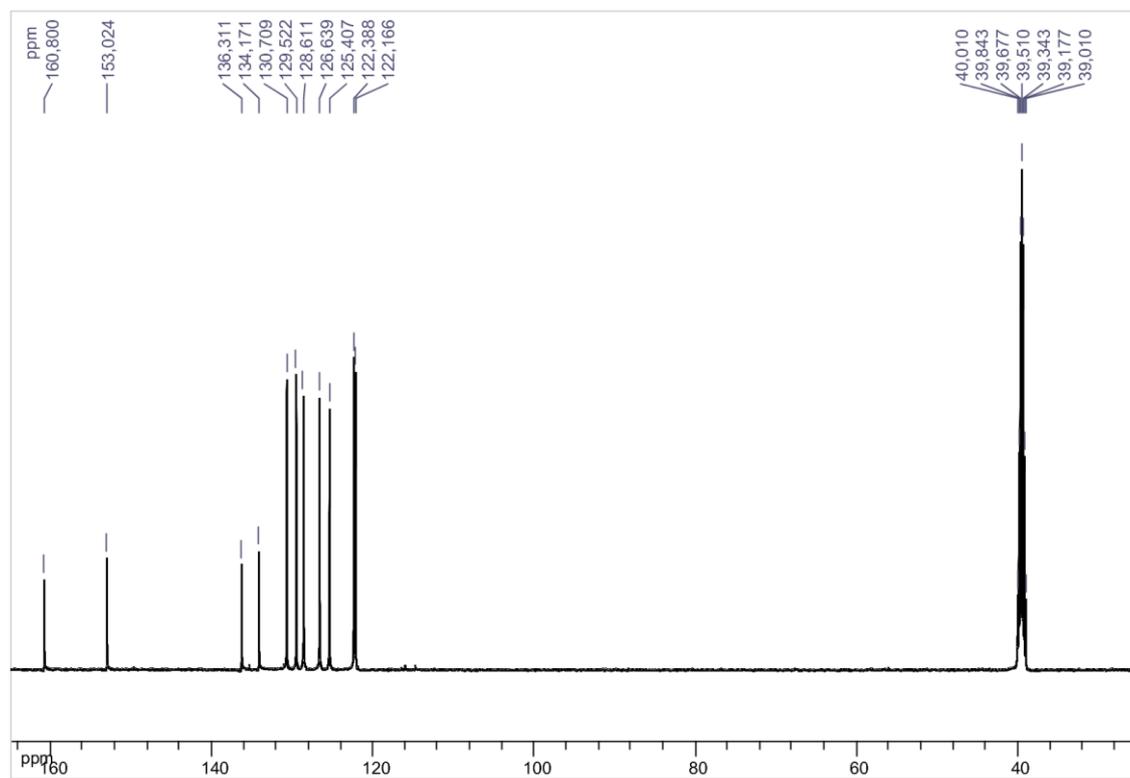


Figura 31: Espectro de RMN de ^{13}C do composto BTT em $\text{DMSO-}d_6$

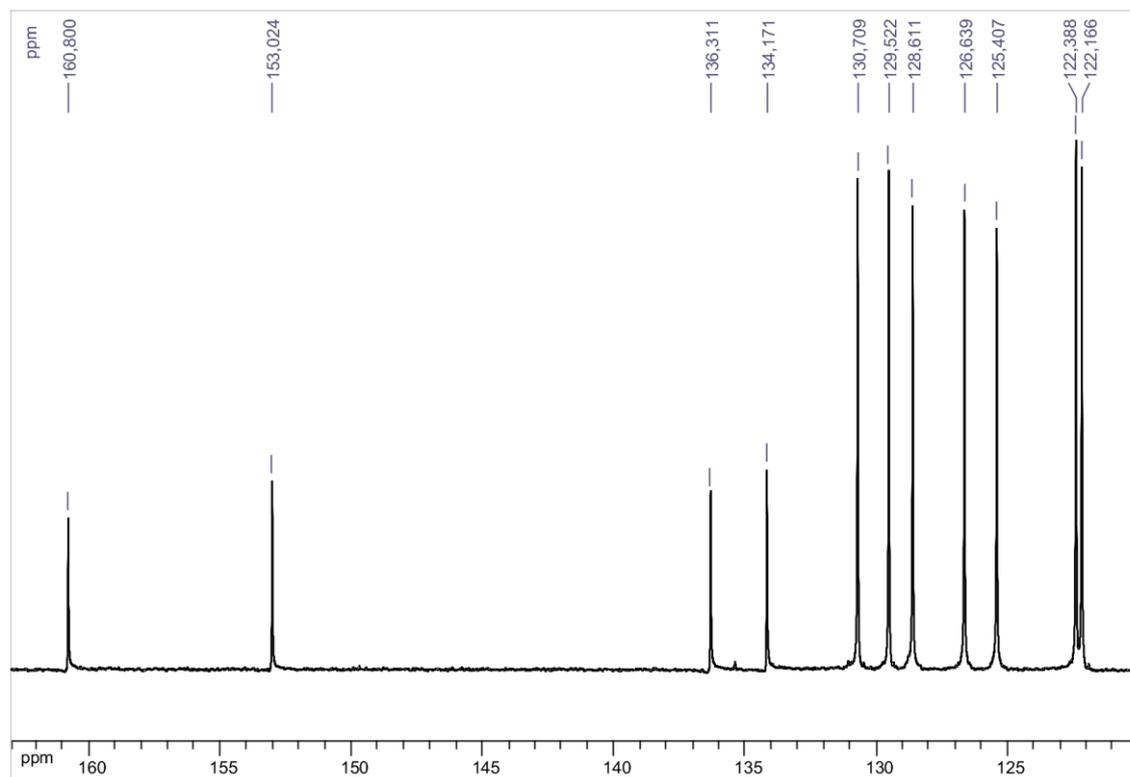


Figura 32: Espectro ampliado de RMN de ^{13}C do composto BTT em $\text{DMSO-}d_6$

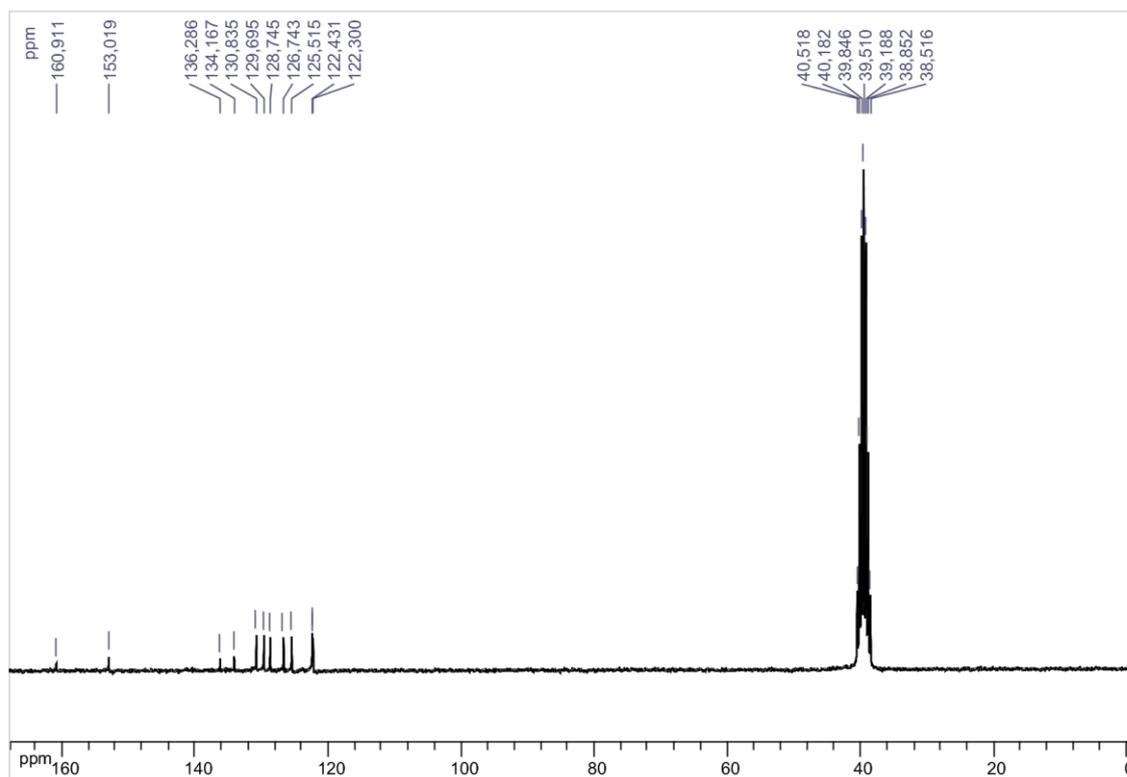


Figura 33: Espectro de RMN de ^{13}C do complexo AgBTT em $\text{DMSO-}d_6$

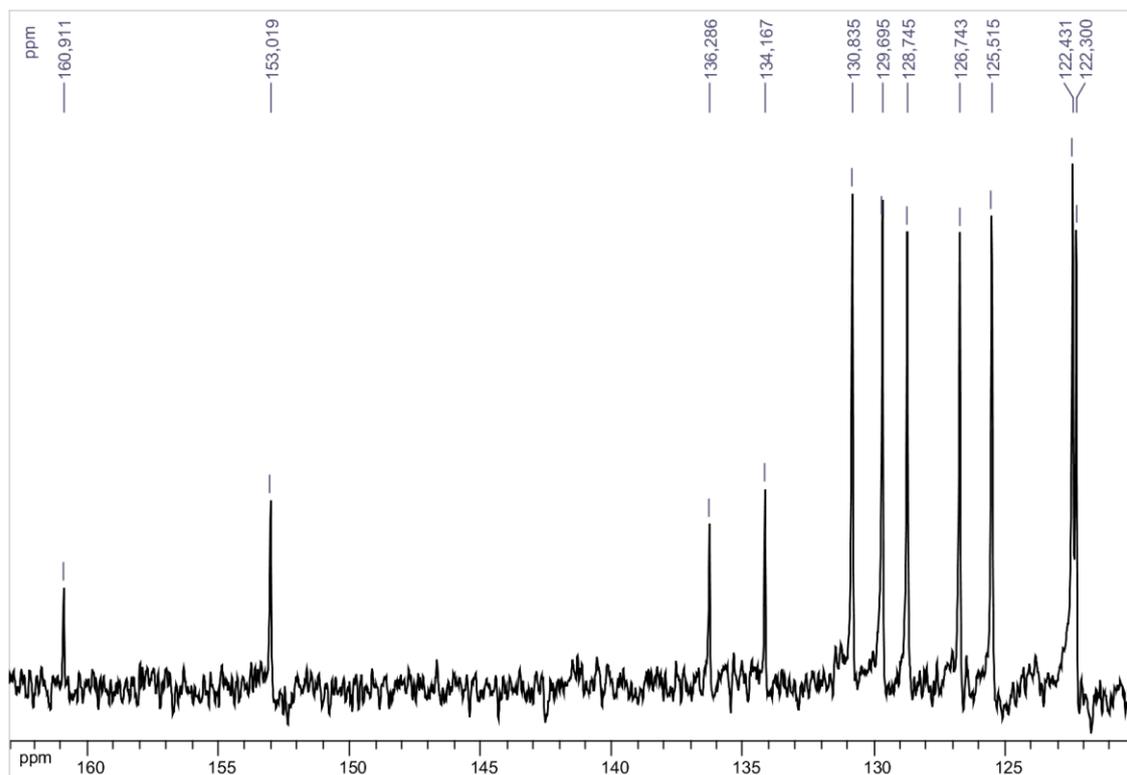


Figura 34: Espectro ampliado de RMN de ^{13}C do complexo AgBTT em $\text{DMSO-}d_6$

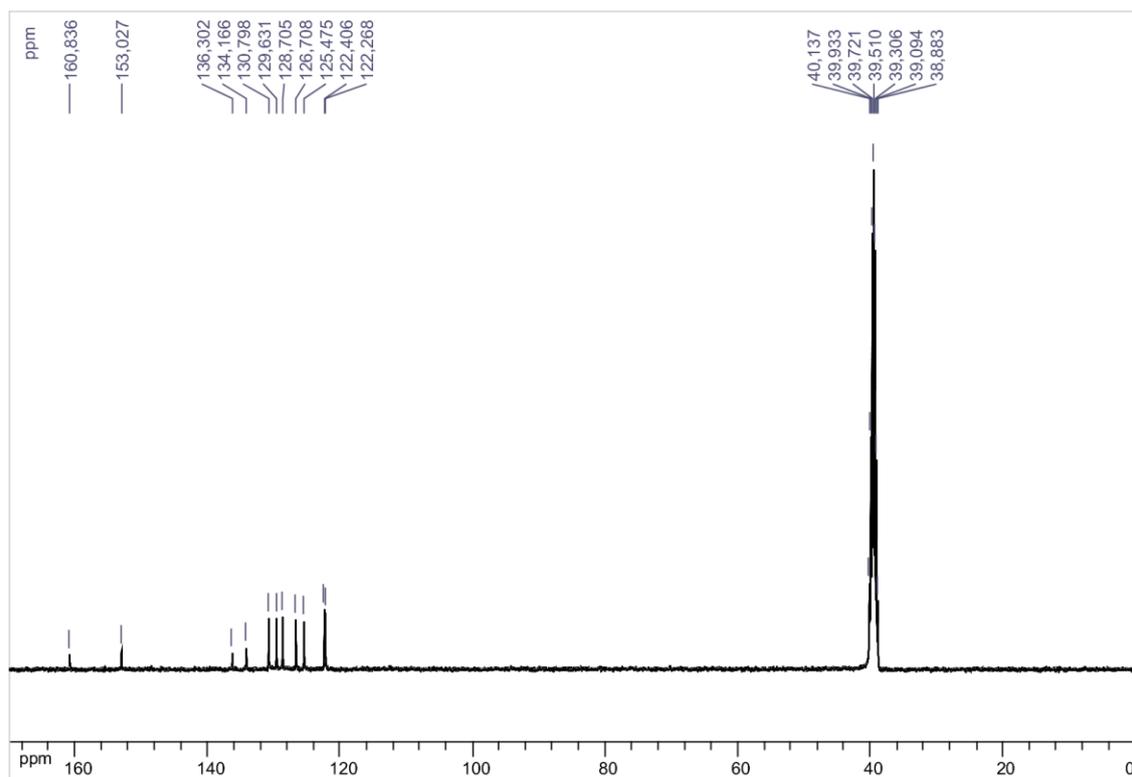


Figura 35: Espectro de RMN de ^{13}C do complexo AuBTT em $\text{DMSO-}d_6$

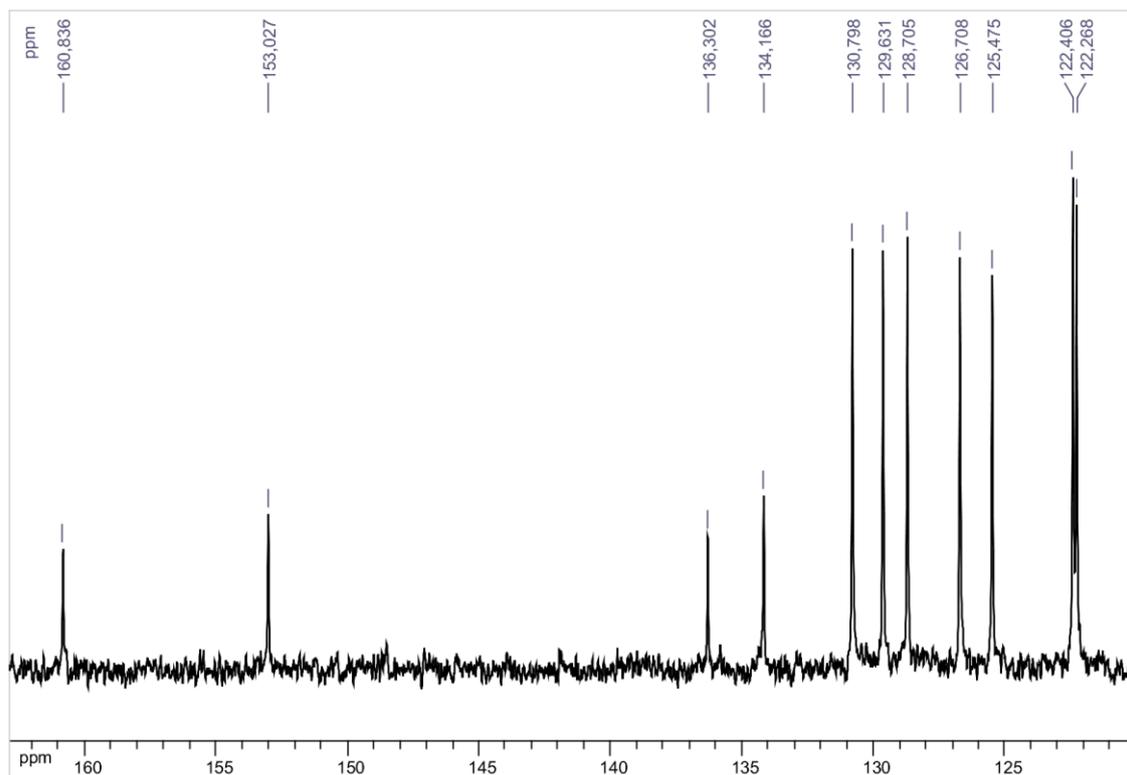


Figura 36: Espectro ampliado de RMN de ^{13}C do complexo AuBTT em $\text{DMSO-}d_6$

Os espectros de RMN de ^{13}C dos compostos sintetizados nesta série, mostrados nas figuras acima (Figura 31 a 36), apenas pequenas mudanças nos deslocamentos do átomo de carbono C_5 (Figura 30) do grupo azometino ($-\text{CH}=\text{N}-$) são observadas. Todos os deslocamentos e os átomos a que se referem estão descritos na Tabela 10.

Tabela 10: Picos no RMN de ^{13}C do BTT e seus complexos com Ag(I) e Au(I) .

	C_5	C_{11}	C_6	C_4	$\text{C}_1\text{-C}_3$ and $\text{C}_7\text{-C}_{10}$
BTT	161,0	153,0	136,3	134,1	131;129;128;127;125;122;122
AgBTT	161,0	153,0	136,2	134,1	131;129;129;127;125;122;122
AuBTT	160,8	153,0	136,37	134,1	131;130;129;127;125;122;122

4.2.8 - Determinação e refinamento da estrutura cristalina do ligante BTT e do complexo AgBTT por difração de raios X de monocristal

A obtenção de cristais do ligante BTT e de seu complexo com prata possibilitou o uso da técnica de difração de raios X para determinar suas estruturas cristalinas. Os principais parâmetros cristalográficos, bem como as informações relativas à coleta dos dados e o refinamento, estão representados na Tabela 11.

O composto AgBTT enquadra-se na simetria triclínica, o que implica numa ausência de eixos ou planos de simetria, apresentando três eixos cristalográficos com comprimentos desiguais e oblíquos entre si. Temos $a = 8,7887(3) \text{ \AA}$, $b = 12,1956(6) \text{ \AA}$ e $c = 12,3377(7) \text{ \AA}$ e, também, $\alpha = 61,936(2)^\circ$, $\beta = 78,225(3)^\circ$ e $\gamma = 81,451(2)^\circ$. Este complexo apresenta um elemento de simetria do tipo $P - 1$, que significa que ele possui apenas centro de inversão. Já o cristal obtido do ligante BTT não foi de excelente qualidade, portanto, os dados que foram coletados apresentaram um erro que ficou acima de 10%, o que inviabilizou o refinamento completo e a obtenção dos parâmetros cristalinos, distâncias e ângulos.

Para o complexo AgBTT, os parâmetros R , wR e S condizem com um bom refinamento. O valor de R deve ser menor que 0,05. Para wR , o valor deve ser menor que 0,15 e, para S , deve assumir o valor mais próximo de 1.

Tabela 11: Dados cristalográficos e de refinamento para o complexo AgBTT.

Dados cristalográficos	Composto
Fórmula molecular	$C_{22} H_{14} Ag N_3 O_3 S_4$
Massa molecular	604,47
Temperatura	296(2) K
Comprimento de onda (K_{α} Mo)	0,71073 Å
Sistema cristalino	Triclínico
Grupo espacial	P – 1
Dimensões da cela unitária	a = 8,7887(3) Å b = 12,1956(6) Å c = 12,3377(7) Å $\alpha = 61,936(2)^{\circ}$ $\beta = 78,225(3)^{\circ}$ $\gamma = 81,451(2)^{\circ}$
Volume	1140,23(8) Å ³
Z (número de moléculas por cela)	2
Densidade (calculada)	1,761 Mg/m ³
Coeficiente de absorção	1,281 mm ⁻¹
Correção de absorção	Numérico
F(000)	604
Dimensões do cristal	0,23 x 0,14 x 0,11 mm ³
Intervalo de θ para coleta de dados	2,76 até 26,00°
Limites dos índices de Miller	-10 ≤ h ≤ 10, -15 ≤ k ≤ 15, -15 ≤ l ≤ 15
Reflexões coletadas	12021
Reflexões únicas	4457 [R(int) = 0,0392]
Método de refinamento	Matriz de mínimos quadrados completa em F ²
Dados / restrições / parâmetros	4457 / 0 / 299
Concordância sobre F ²	1,032
Índices R para [$I > 2 \sigma(I)$]	R1 = 0,0411, wR2 = 0,1024
Índices R para todos os dados	R1 = 0,0648, wR2 = 0,1183
Altura de picos residuais	0,386 e -0,786333 e Å ⁻³

A Figura 37 apresenta a projeção da estrutura cristalina do ligante BTT, e na Figura 38 está representado a estrutura monomérica do complexo AgBTT. Na Tabela 12 encontram-se descritos os valores de ângulos e distâncias de algumas ligações selecionadas para o composto AgBTT.

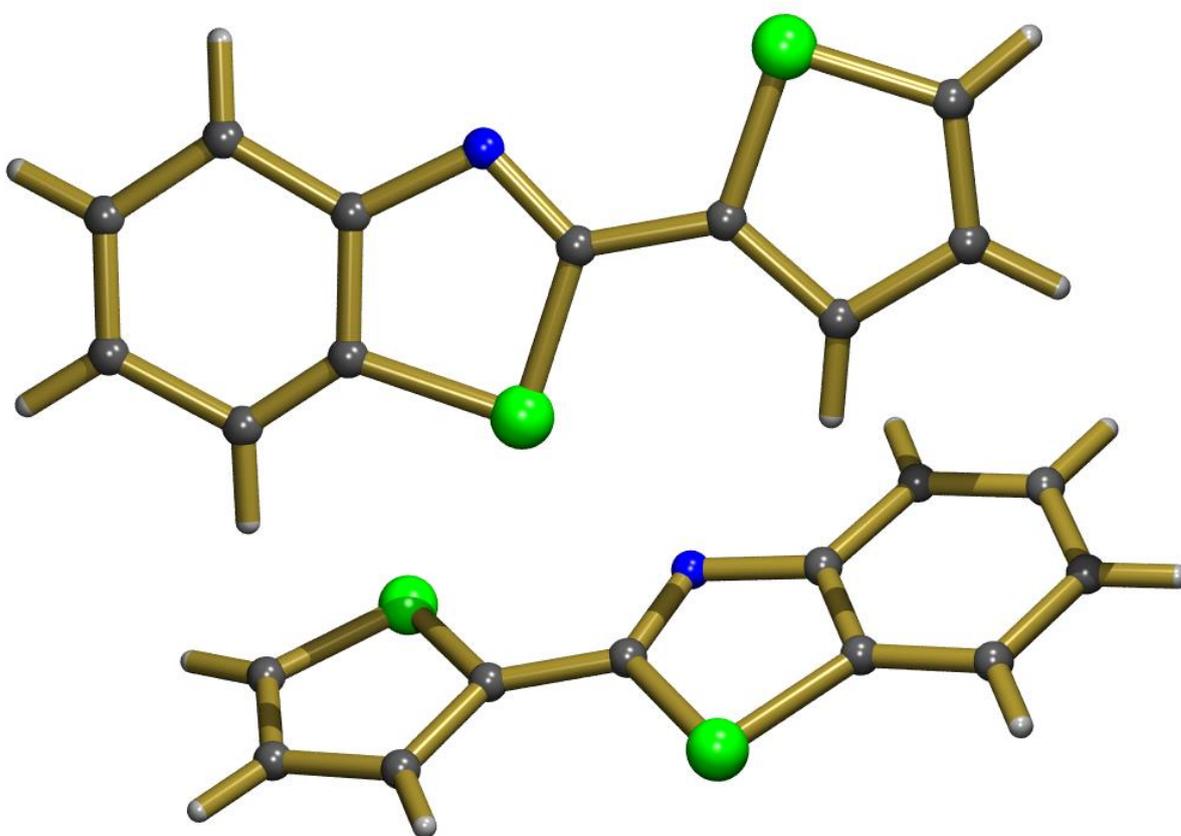


Figura 37: Representação da estrutura cristalina do ligante BTT

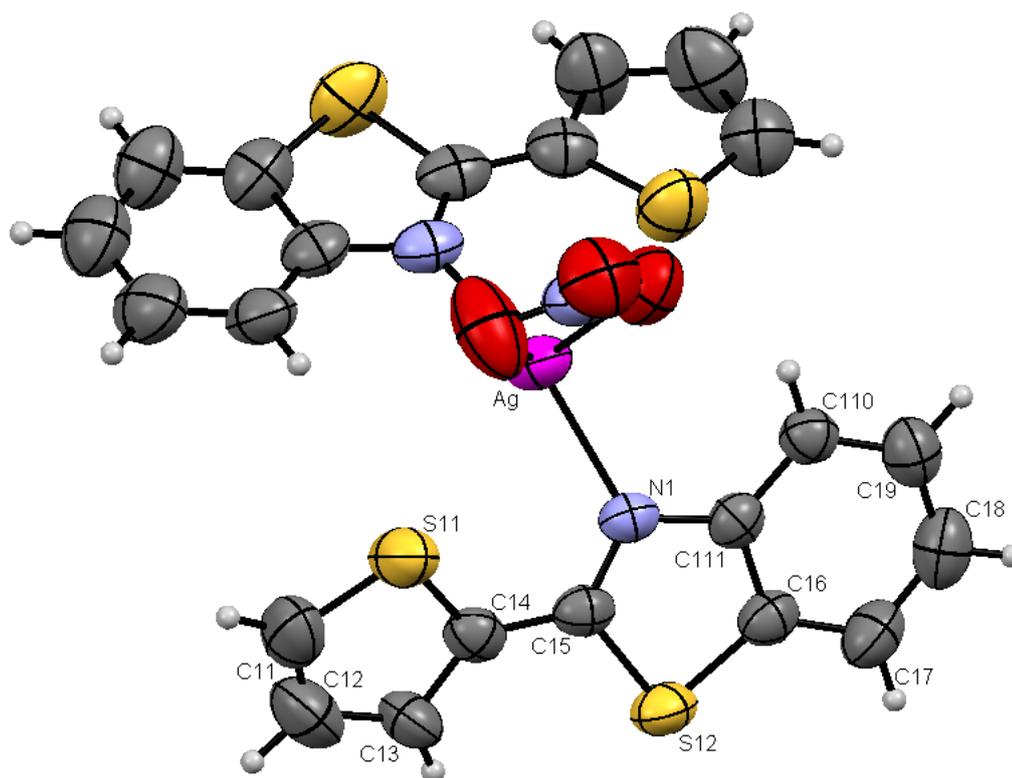


Figura 38: Representação da estrutura cristalina do complexo AgBTT

Tabela 12: Distâncias (Å) e ângulos (°) de ligações selecionados para o complexo AgBTT.

Distâncias / Å		Ângulos / °	
Ag-N(2)	2,259(3)	N(2)-Ag-N(1)	142,68(11)
		N(2)-Ag-O(1)	115,21(12)
Ag-N(1)	2,266(3)	N(1)-Ag-O(1)	99,09(11)
		N(2)-Ag-O(2)	100,72(15)
Ag-O(1)	2,504(4)	N(1)-Ag-O(2)	113,10(14)
		O(1)-Ag-O(2)	49,42(13)
Ag-O(2)	2,531(4)	N-O(1)-Ag	96,6(3)
		N-O(2)-Ag	95,5(3)
N(1)-C(15)	1,304(5)	C(15)-N(1)-Ag	124,4(3)
		C(111)-N(1)-Ag	122,4(2)
N(1)-C(111)	1,402(5)	C(25)-N(2)-Ag	127,7(3)
		C(211)-N(2)-Ag	121,7(3)

Como exposto na Figura 38, O íon metálico Ag(I) aparece em um ambiente de coordenação tetraédrico distorcido, coordenado a dois ligantes BTT através dos átomos de nitrogênio do anel tiazol. A coordenação é completada por um íon nitrato ligado de forma bidentada através dos oxigênios.

As distâncias das ligações Ag–N(1) e Ag–N(2), 2,266 e 2,259 Å, respectivamente, são semelhantes aos valores encontrados na literatura, que variam entre 2,217 a 2,328 Å, e estão em conformidade com os dados apresentados para a coordenação em complexos tetracoordenados de Ag(I) com ligantes heterocíclicos *N*-doadores. Também, o ângulo N(2)–Ag–N(1), de 142,68°, confere com a literatura, que apresenta valores que variam de 87,2 a 149,9° [54][55].

As distâncias Ag–O(1) e Ag–O(2) no complexo AgBTT, 2,504 Å e 2,532 Å, respectivamente, também estão em concordância com aqueles valores encontrados em complexos tetracoordenados de prata [55]. Além disso, são encontradas fracas interações de hidrogênio entre o átomo O(3) do ânion NO₃⁻ com o hidrogênio do carbono C(19)–H do anel benzênico, a uma distância de 2,648 Å e, com o hidrogênio ligado ao carbono C(21)–H do grupo tiazol, distanciados de 2,579 Å. Essas interações constroem a rede 2D ao longo do eixo *b* (vide Figura 40 e 40). O complexo AgBTT é monomérico e, portanto, interações do tipo Ag–Ag não são observadas.

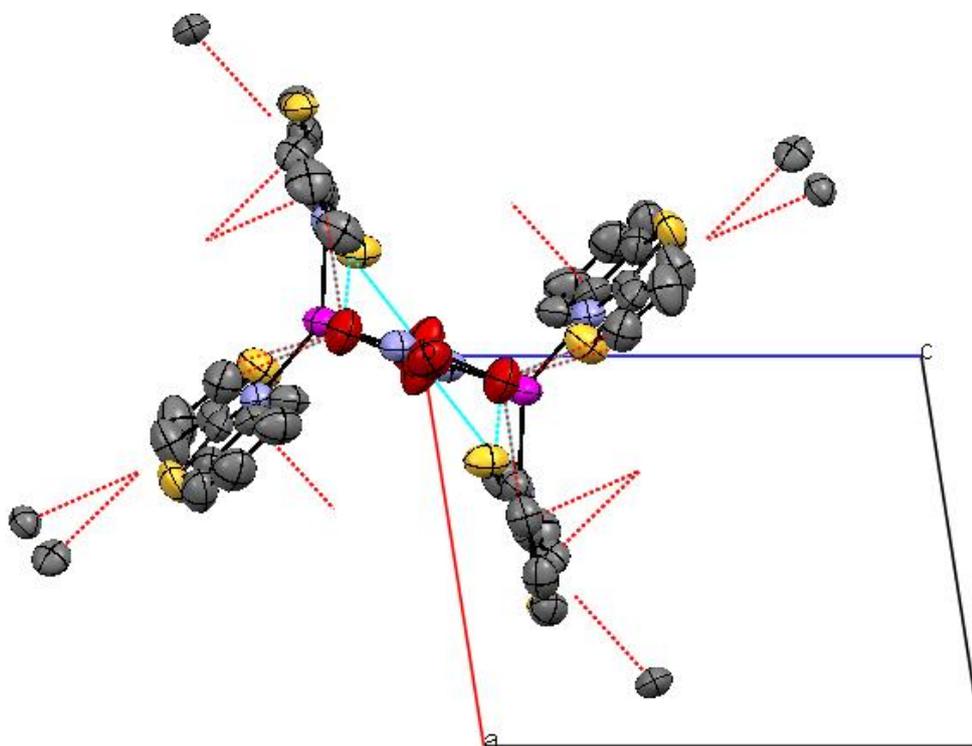


Figura 39: Interações do complexo ao longo do eixo *b* formando a rede 2D.

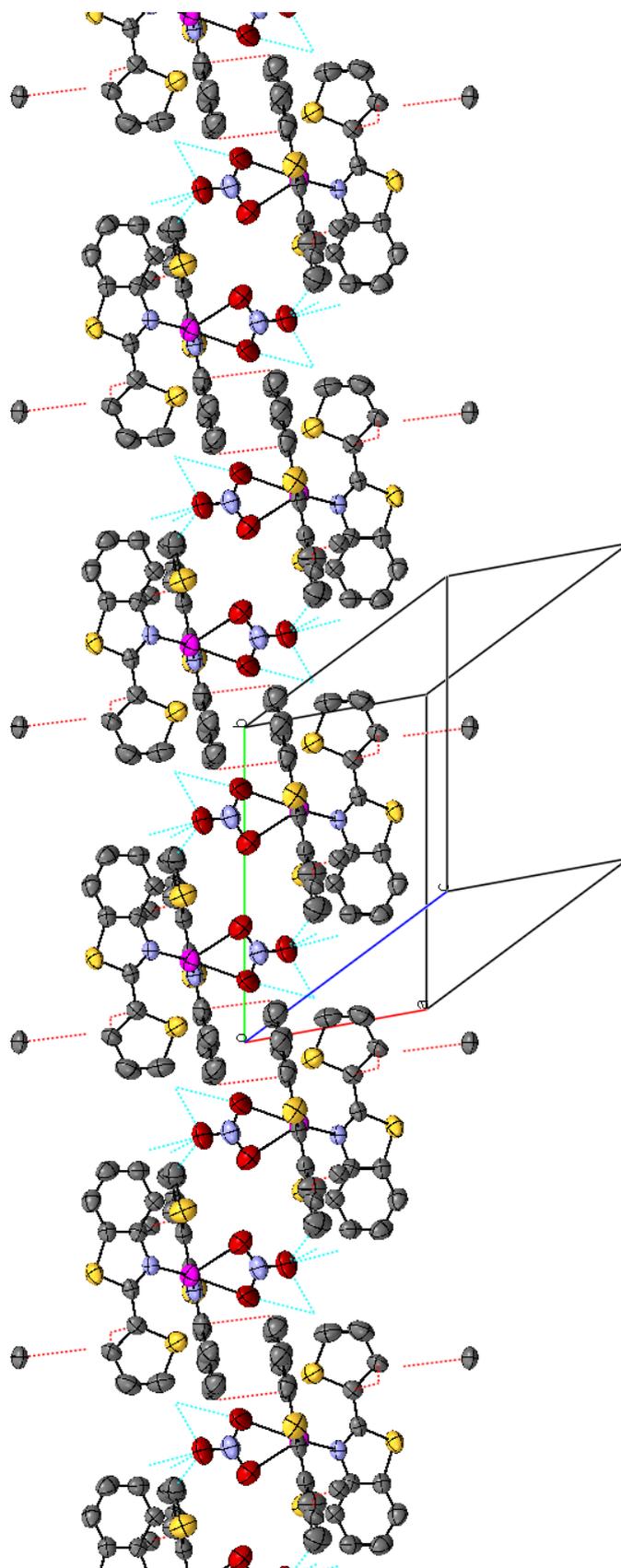


Figura 40: Imagem tridimensional do complexo AgBTT.

4.2.9 - Ensaio biológico – Atividade anti-tuberculose dos compostos

Para avaliar a atividade bactericida dos compostos obtidos foram utilizadas bactérias do gênero *Micobacteria*. Os compostos testados foram o ligante BTT e os respectivos complexos obtidos com Ag(I) e Au(I).

Este estudo microbiológico foi feito em colaboração com a Profa. Dra. Clarisse Queico F. Leite, do Departamento de Ciências Biológicas da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Unesp.

A metodologia descrita a seguir nos foi fornecida pelos responsáveis pela execução dos testes nos laboratórios de microbiologia.

Preparação do caldo 7H₉

A massa de 4,7 g do meio 7H₉ foi dissolvida em 900 mL de água destilada, acrescentando-se 2,0 mL de glicerol. Após homogeneização, o meio foi esterilizado a 121 °C por 15 minutos. Após resfriamento, acrescentou-se ao meio a mistura enriquecedora (OADC).

Preparação do meio de LJ

Ovos caipiras frescos, esterilizados com álcool 70%, foram adicionados à base do meio, que possui a seguinte formulação:

Fosfato mono potássico → 2,50 g

Sulfato de magnésio → 0,24 g

Citrato de magnésio → 0,60 g

L-asparagina → 3,60 g

Água destilada → 600 mL

Glicerol → 12,0 mL

Corante verde malaquita → 0,40 g

A base do meio foi esterilizada a 120 °C, durante 15 minutos. Após o resfriamento, 1000 mL dos ovos caipiras liquefeitos foram adicionados. O meio foi transferido para tubos de rosca e coagulado a 85 °C por 40 minutos.

Preparação da solução reveladora

Foi feita uma mistura 1:1 de Alamar Blue e solução de Tween 80 a 10%. Esta mistura foi preparada imediatamente antes da adição aos orifícios da microplaca.

Preparação da suspensão bacteriana

Foi transferida uma alçada cheia de bactérias, proveniente do meio de LJ, para um tubo de ensaio contendo esferas de vidro e 0,50 mL de água destilada estéril. Após agitação para a desagregação da massa celular, foi adicionada mais água estéril (2,0 a 3,0 mL). Após nova agitação, gotas desta suspensão foram transferidas para outro tubo contendo água, até se conseguir uma turvação equivalente à escala 1 de McFarland. A partir desta suspensão, foram feitas diluições sucessivas. Para se diluir 10 vezes, o volume de 0,50 mL desta suspensão foi transferido para um tubo contendo 4,5 mL de água estéril. Para se fazer a diluição de 100 vezes, o volume de 0,5 mL da suspensão diluída 10 vezes foi transferido para outro tubo contendo 4,5 mL de água estéril e assim sucessivamente, obtendo-se diferentes diluições da suspensão original.

Preparação das soluções e diluições dos fármacos e semeadura para o método da macrodiluição em tubos

Cada composto foi dissolvido em água para se obter soluções na concentração de 256 µg/mL. A partir destas soluções iniciais, foram preparadas diferentes diluições em múltiplos de dois.

Após a preparação das diluições, adicionou-se a cada tubo 10,0 µL da suspensão bacteriana previamente preparada. O controle foi preparado da mesma forma, empregando-se a suspensão bacteriana na diluição 10^{-3} . Estas soluções foram incubadas a 37 °C e a leitura feita em três dias diferentes, a partir da incubação.

Preparação das diluições e semeadura para o método da microdiluição em placa

Neste método, as diluições seriadas em múltiplos de dois, também foram obtidas, mas em uma placa com 96 orifícios (oito fileiras verticais e doze horizontais). Os orifícios da periferia receberam 200 µL de água destilada estéril, para evitar evaporação durante a incubação. Cada orifício recebeu volume total de 200 µL entre meio 7H₉, fármacos ou extratos vegetais, e suspensão bacteriana.

Os orifícios restantes foram empregados para os controles necessários: controle do meio (200 µL de meio 7H₉, sem bactérias), controle positivo (100 µL de

meio 7H₉ + 100 µL de suspensão bacteriana) e controle da droga (150 µL de meio 7H₉ + 50 µL da droga a ser testada). Incubou-se as placas a 37 °C e, após o 5º dia de incubação, foram adicionados 25 µL de Alamar blue em um dos orifícios que continha o controle positivo.

Leitura e obtenção dos resultados – Método da macro-diluição em tubos

Observou-se a ocorrência ou não de turvação nos tubos preparados. A turvação indica a resistência micobacteriana às concentrações testadas. Essa turvação foi comparada com a dos tubos de controle.

A Concentração Inibitória Mínima (CIM) foi considerada como a concentração de droga contida no primeiro meio de cultura da série, a qual inibe o crescimento das bactérias em 90%.

Leitura e obtenção dos resultados – Método da microdiluição em placa

A manutenção da cor azul nos orifícios é interpretada como ausência de crescimento bacteriano e o desenvolvimento de cor rósea, como presença de crescimento bacteriano. A CIM é definida como a menor concentração da droga capaz de impedir a mudança de cor de azul para rosa.

Leitura e obtenção dos resultados – Avaliação da ação bactericida ou bacteriostática

Baseando-se nos valores de CIM obtidos após o período de experimentação, foi inoculada uma alçada da primeira solução, na qual não se observou crescimento bacteriano, em um tubo contendo meio de LJ. Após o período de incubação necessário, foi observado o aparecimento ou a ausência de colônias de micobactérias.

Para a avaliação da atividade antimicobacteriana *in vitro* foi determinada a Concentração Inibitória Mínima (CIM) através do método das diluições sucessivas em placas.

Resultado da atividade antimicobacteriana

Através dos testes realizados com a micobactéria do tipo *M.tuberculosis*, pudemos estudar a atividade antimicobacteriana dos compostos sintetizados desta série.

Os valores de concentração inibitória mínima (CIM) do ligante BTT e dos complexos com Ag(I) e Au(I) contra *M.tuberculosis* (ATCC 27294) são mostrados na Tabela 13.

A concentração inibitória mínima (CIM) foi considerada como a concentração de droga contida no primeiro meio de cultura da série, à qual inibe o crescimento das bactérias *M.tuberculosis* H37Rv em 90%. Os valores de CIM foram determinados em triplicata.

A sensibilidade e/ou resistência dos microrganismos aos referidos compostos, foi determinada pelo crescimento bacteriano indicado pela mudança de cor do corante Alamar Blue, de azul para rosa. Assim, a manutenção da cor azul foi interpretada como sendo a ausência de crescimento bacteriano e, o desenvolvimento da cor rósea como crescimento bacteriano. A suspensão bacteriana utilizada foi preparada ajustando sua turbidez à escala 1 de McFarland, e diluição (1/25 v/v) e sucessivas diluições no meio de cultura 7H₉. Duas series de diluições dos compostos testados e a isoniazida, variando de 1,00 a 100 µg/mL e 0,50 to 0,015 µg/mL, respectivamente.

A isoniazida é uma droga padrão contra tuberculose e foi usada, para confirmar se os complexos eram ativos ou não contra essa cepa de bactéria. Foi feito um padrão sem bactérias para confirmar que não há nenhuma reação dos compostos testados com o corante Alamar Blue. Assim, o valor da CIM é definida como a menor concentração da droga capaz de impedir a mudança de cor de azul para rosa.

Tabela 13: Valores de CIM para os compostos testados contra *M. tuberculosis*.

Compostos	M.M.^b	% Metal	<i>M. tuberculosis</i>^c
BTT	217,30	-	(50) [230]
AgBTT	604,47	17,8	(12,5) [20,7]
AuBTT	449,7	43,8	(15,6) [34,7]
SSD ^a	357,14	30,2	(7,80) [21,8]
Isoniazida	137,14	-	(0,030) [0,219]
AgNO ₃	169,87	63,5	(12,5) [73,6]

a – Sulfadiazina de prata (Figura 2b) b – Massa molecular dos compostos em g.mol⁻¹ c – Os valores de CIM entre parênteses estão em µg.mL⁻¹ e os valores em colchete, em µM.

Na Tabela 13 observamos que o ligante BTT não possui atividade contra esse tipo de micobactéria, quando comparado às drogas normalmente usadas no combate a essa bactéria. Esse ligante é 10 vezes menos ativo que a sulfadiazina de prata e mais de 1000 vezes menos ativo que a isonoazida, quando os valores comparados estão em μM . A SSD, mesmo com o seu uso diminuído no decorrer dos últimos anos, em função do aparecimento de bactérias resistentes, é ainda usada como padrão de comparação em testes como esse. Não temos os valores de CIM para o sal de partida para o complexo de ouro, AuCl , pois este em solução era prontamente convertido a Au^0 .

O complexo AuBTT apresentou uma CIM de $34,7 \mu\text{M}$, valor esse 7 vezes menor que o valor apresentado apenas pelo ligante. O complexo AgBTT , que possui 17% de metal em sua composição, é 11 vezes mais ativo que o ligante BTT, 3,5 vezes mais ativo que o nitrato de prata e tem o valor de CIM comparável ao valor de CIM da sulfadiazina de prata, que possui 30,2% de metal, enquanto o sal, 63,5%. Para o composto AgBTT , nota-se um efeito sinérgico ao observarmos e compararmos os valores de concentração inibitória mínima apresentado pelo ligante e o sal de partida.

4.3 - Caracterização do ligante IminaCOOH e do complexo

AglIminaCOOH

O ligante IminaCOOH foi caracterizado por análise elementar de carbono, hidrogênio e nitrogênio, ponto de fusão e espectroscopia vibracional na região do infravermelho (4000 a 300 cm^{-1}), preparado em pastilha de KBr.

O complexo resultante da reação do ligante com nitrato de prata, denominados AgIminaCOOH, foi caracterizado por análise elementar de carbono, hidrogênio e nitrogênio, espectroscopia vibracional na região do infravermelho (4000 a 300 cm^{-1}), preparado em pastilhas de KBr e análises térmicas (TG/DTA).

4.3.1 - Análise elementar e ponto de fusão

Os resultados de análise elementar para o ligante IminaCOOH e para seu respectivo complexo com Ag(I), são mostrados na Tabela 14.

Tabela 14: Resultados de análise elementar para o ligante IminaCOOH e o complexo AgIminaCOOH.

Compostos	Fórmula Molecular	Porcentagens			Resultados		
		Calculadas			Experimentais		
		%C	%H	%N	%C	%H	%N
IminaCOOH	$\text{C}_{12}\text{H}_9\text{NO}_2\text{S}$	62,3	3,9	6,1	62,6	3,7	6,4
AglIminaCOOH	$[\text{Ag}(\text{C}_{12}\text{H}_8\text{NO}_2\text{S})\text{NO}_3] \cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$	35,2	2,2	6,8	34,6	2,7	6,6

As fórmulas mínimas $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{NO}_2\text{S}$, com massa molecular de 231,27 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$, e $[\text{Ag}(\text{C}_{12}\text{H}_8\text{NO}_2\text{S})\text{NO}_3] \cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$, com massa molecular de 409,14 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$, foram confirmadas a partir dos resultados de análise elementar apresentados na Tabela 14, para os compostos IminaCOOH e AgIminaCOOH, respectivamente. Sugere-se, a partir destes dados, para o complexo com prata, a proporção de dois íons metálicos Ag(I) para dois ligantes IminaCOOH e uma molécula de H_2O , sendo este um complexo hemi-hidratado.

O ligante fundiu-se a 125 $^{\circ}\text{C}$.

4.3.2 - Espectroscopia eletrônica na região do ultravioleta-visível

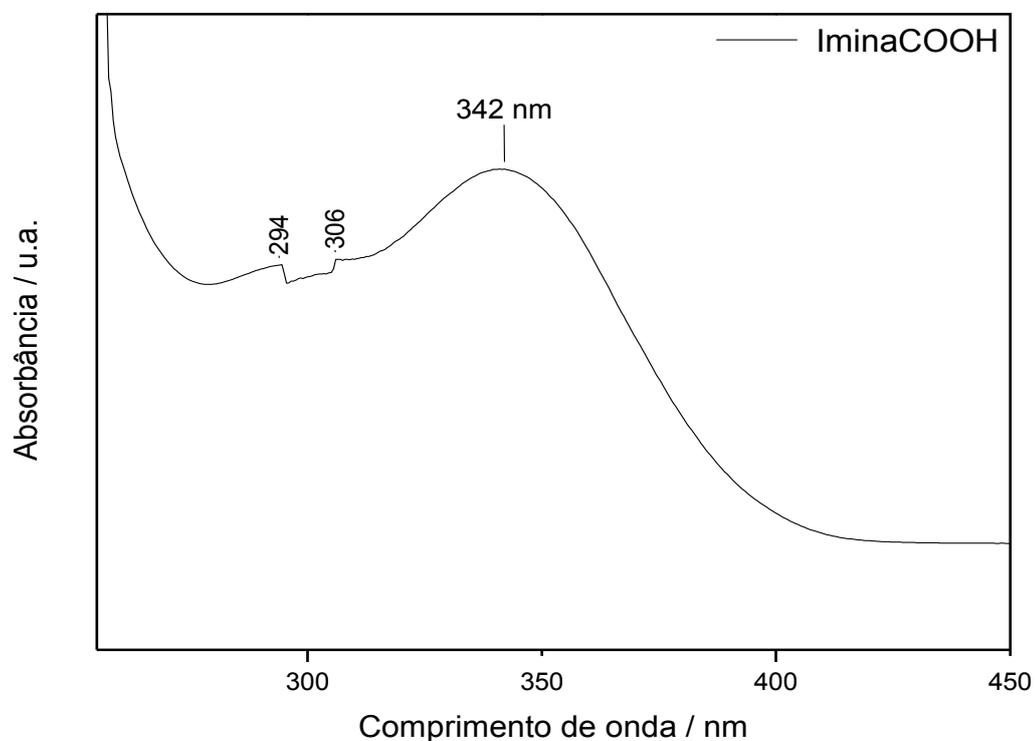


Figura 41: Espectro de UV-vis do ligante IminaCOOH

Através do espectro UV-Vis, obtido em DMSO em concentração na ordem de 10^{-3} mol.L⁻¹, observamos bandas em 294 e 306 nm, atribuídas à troca de lâmpada equipamento, e uma banda centrada em 342 nm no espectro do ligante, como mostrado na Figura 41: Espectro de UV-vis do ligante IminaCOOH, referente ao grupo cromóforo azometino devido à transição localizada π - π^* .

4.3.3 - Espectroscopia vibracional na região do infravermelho

Os compostos desta série foram analisados por espectroscopia vibracional na região de 4000 a 300 cm^{-1} . Os espectros são mostrados na Figura 42 (a) e (b).

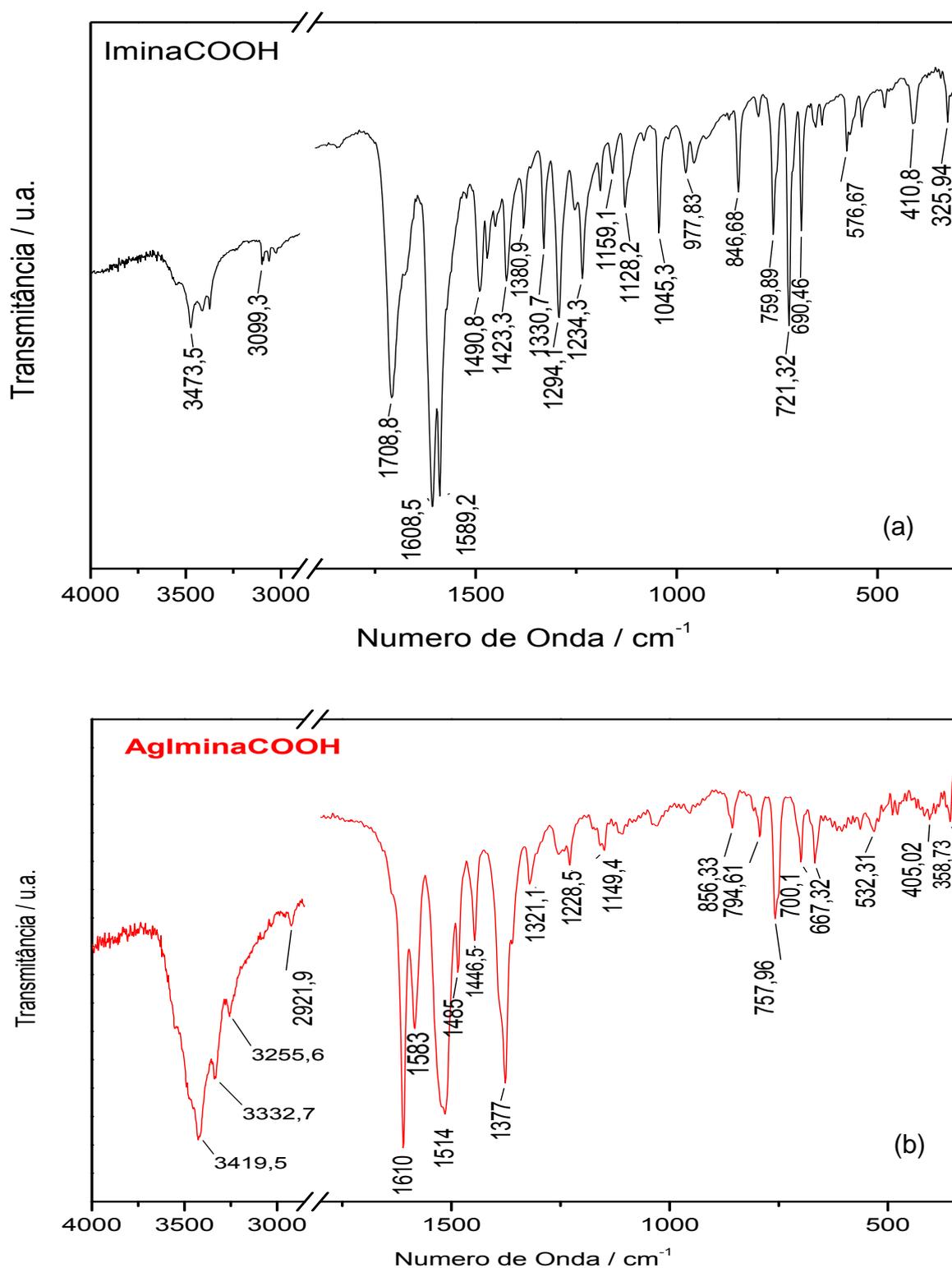


Figura 42: Espectros de infravermelho do (a) ligante IminaCOOH e de seu (b) complexo com prata.

Comparando-se os espectros de infravermelho da IminaCOOH e de seu complexo, AgIminaCOOH, é possível identificar tanto para o ligante quanto para o complexo a banda de absorção referente ao estiramento $\nu(\text{C}=\text{N})$. No entanto, para o ligante essa banda aparece em 1608 cm^{-1} enquanto que no espectro do complexo ela ocorre deslocada para 1610 cm^{-1} .

São observadas ainda, no espectro do ligante, bandas referentes aos estiramentos $\nu(\text{OH})$, $\nu(\text{C}=\text{O})$, $\nu_{\text{ass.}}(\text{COO})$, $\nu_{\text{sim}}(\text{COO})$, que ocorrem em 3473, 1709, 1589 e 1423 cm^{-1} , respectivamente [56].

Importante a ser observado é o desaparecimento da banda $\nu(\text{C}=\text{O})$ no espectro do complexo e o deslocamento da banda referente a ao estiramento $\nu_{\text{ass.}}(\text{COO})$ de 1589 para 1583 cm^{-1} evidenciando a participação de forma bidentada do grupo carboxilato na ligação com o íon metálico. Também, a ausência de uma banda forte em 540 cm^{-1} , característica de deformações COO para este grupo ligado de forma monodentada, é um indício da forma em que este se encontra coordenado ao complexo.

As principais bandas de absorção na região de 4000 a 300 cm^{-1} são apresentadas na Tabela 15.

Tabela 15: Frequências observadas nos espectros IV da IminaCOOH e de seu complexo com prata.

Composto	Frequência (cm^{-1})	Atribuição
IminaCOOH	3473	$\nu(\text{OH})$
	1709	$\nu(\text{C}=\text{O})$
	1608	$\nu(\text{C}=\text{N})$
	1589	$\nu_{\text{ass.}}(\text{COO})$
	1423	$\nu_{\text{sim}}(\text{COO})$
AgIminaCOOH	1610	$\nu(\text{C}=\text{N})$
	1583	$\nu_{\text{ass.}}(\text{COO})$

4.3.4 - Análise térmica (TG/DTA)

A decomposição térmica e a estabilidade do complexo AgIminaCOOH foi estudada por TG/DTA no intervalo de temperatura de ~25 a 800 °C com taxa de aquecimento de 10 °C/min. sob atmosfera oxidante de ar sintético (20% O₂ e 80% N₂).

A curva termogravimétrica do complexo AgIminaCOOH mostra quatro etapas, referentes às perdas de massa de água de hidratação e decomposição da fração orgânica do composto. Todos os eventos de perda de massa são consecutivos e começam em ~80 °C e terminam ~460 °C. De 484 até 800 °C nenhuma perda significativa de massa foi observada. O produto final desta análise, não foi identificado, pois, a perda total de massa foi de 58,14% enquanto a calculada seria 73,64 ou 71,68% se o produto final encontrado no resíduo fosse prata metálica ou óxido de prata, respectivamente. Na curva DTA é visto que as perdas de massa que ocorrem são eventos exotérmicos, inclusive os eventos referentes à perda de massa da fração orgânica da molécula.

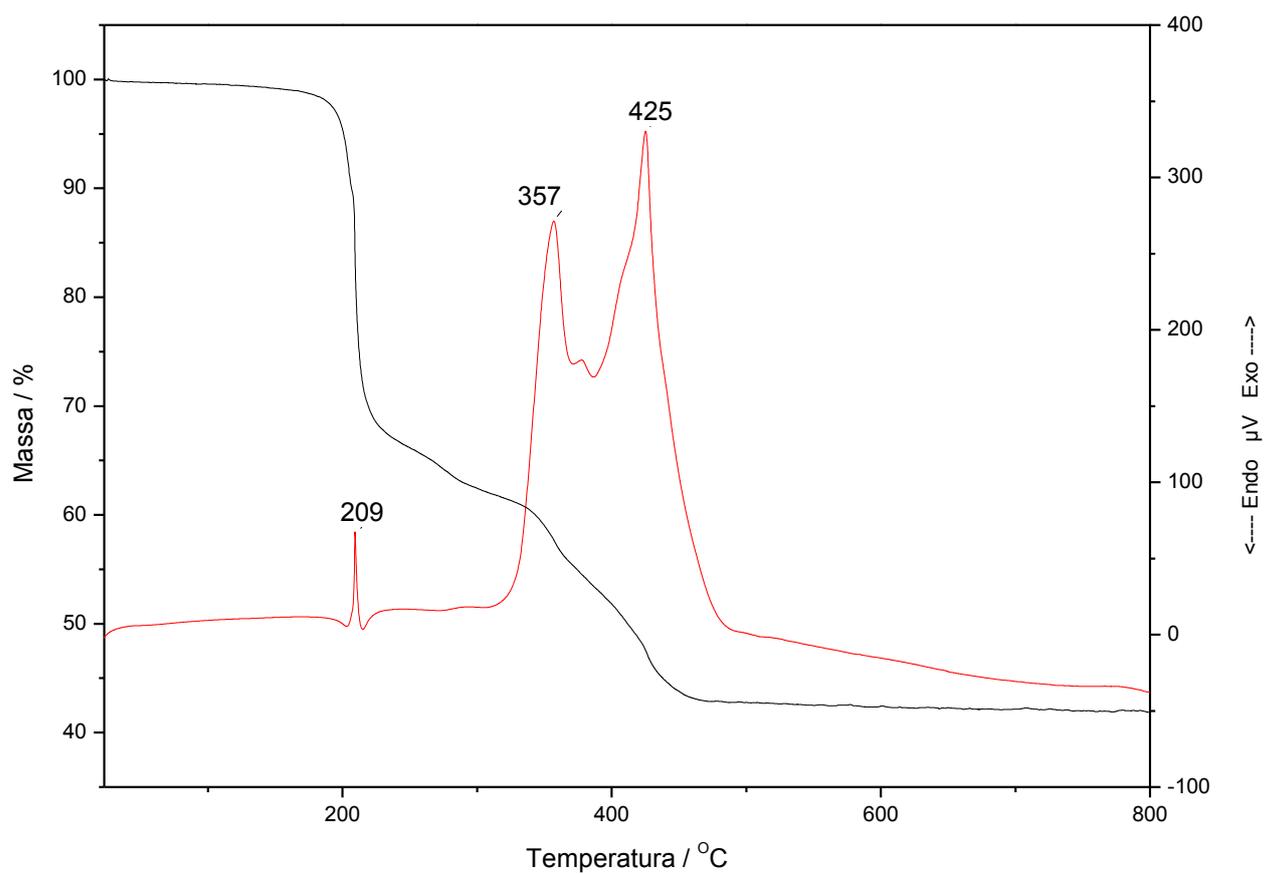


Figura 43: Curvas termogravimétrica (—) e diferencial (- - -) do complexo AgIminaCOOH.

CAPÍTULO 5 - CONCLUSÕES

Este trabalho descreveu a síntese e a caracterização, por diversas técnicas analíticas, de três complexos metálicos, sendo dois destes de Ag(I) e um de Au(I).

Os complexos foram obtidos a partir de ligantes orgânicos sintetizados no próprio laboratório. Os ligantes preparados foram a IminaSH, BTT, IminaOH e IminaCOOH.

A estrutura cristalina do ligante ImineOH foi determinada por difratometria de raios X, o que gerou um manuscrito, enviado ao *Journal of Chemical Crystallography*, de base estrutural. Porém, com a não aceitação deste trabalho por parte da revista, encorpamos nosso estudo adicionando-se um conjunto de outras técnicas, inclusive estudo teórico, o que nos possibilitou gerar um novo manuscrito, o qual está em fase de conclusão e será enviado a outro periódico com melhor fator de impacto. Diversas tentativas de obtenção de complexo com este ligante foram feitas, porém, sem sucesso. Reações da IminaOH com o íons metálicos Ag(I) e Au(I), bem como Au(III), invariavelmente levavam à redução destes íons metálicos. Ainda, foram tentadas várias alternativas de rotas sintéticas, seja por mudança de solvente, mudança da ordem de adição dos reagentes ou nas condições de aquecimento, mas em nenhuma apresentou o resultado desejado.

Para a série de compostos com BTT, obtivemos bons resultados. Complexos com Au(I) e Ag(I) foram sintetizados e caracterizados por técnicas usuais de análise. O ligante e o complexo AgBTT tiveram seus cristais difratados, porém, apenas para o complexo foi possível determinar e refinar sua estrutura cristalina, uma vez que o cristal do ligante apresentou-se impróprio para a aquisição completa dos dados, o que inviabilizou o refinamento e a obtenção dos parâmetros cristalográficos.

O ligante BTT e seus respectivos complexos de Ag(I) e Au(I) foram testados, em parceria com o Departamento de Ciências Biológicas da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da UNESP, contra bactérias do tipo *M.tuberculosis*. O ligante apresentou um MIC de 230 μM , enquanto os complexos AgBTT e AuBTT 20,7 e 34,7 μM , respectivamente, demonstrando o efeito sinérgico entre o ligante e os íons metálicos. Esses dados todos estão compilados em um manuscrito intitulado “*Ag(I) and Au(I) complexes with 2-(2-thienyl)benzothiazole Synthesis, Characterization and Antimycobacterial studies*” a ser enviado à *Polyhedron*.

Com o ligante IminaSH não foi possível a obtenção de complexos, uma vez que, ao precipitar na forma de cristais estava na forma de um dímero contendo uma ponte dissulfeto, o que limitava os sítios de coordenação aos íons metálicos. Esse dímero teve sua estrutura cristalina determinada por difratometria de raios X de monocristal o que, num futuro próximo, poderá ser usado para a redação de algum manuscrito de base estrutural.

A síntese do ligante IminaCOOH, a princípio, foi dificultada pela proibição da venda do reagente ácido 2-aminobenzóico. Obteve-se o complexo com Ag(I), porém a pouca solubilidade deste composto dificultou a aquisição de alguns dados, principalmente dados de RMN. Reações com outros íons metálicos, como Au(III) e Au(I), também foram testadas e em condições diversas, no entanto, em todos os casos resultava na redução do íon metálico.

Muitas outras sínteses foram testadas utilizando-se diferentes sais de Au(I) e Au(III) e Ag(I). Um complexo de Au(I) com BTT, utilizando-se o sal $[(\text{Me}_2\text{S})\text{AuCl}]$, foi obtido com baixo rendimento, gerando cristais que foram difratados, porém, não tiveram sua estrutura cristalina determinada ainda.

CAPÍTULO 6 - REFERÊNCIAS

- ¹ BERALDO, H. “A Química Inorgânica na Química Medicinal”. *Cadernos Temáticos de Química Nova na Escola*, Nº6, p.4-6, **2005**.
- ² WANG, J.; CHIU, J.-F. “Proteomic Approaches in Understanding Action Mechanisms of Metal-Based Anticancer Drugs”. *Metal-Based Drugs*, Vol.2008, p.1-9, **2008**.
- ³ KLASSEN, H.J. “A historical review of the use of silver in the treatment of burns. I – Early uses”. *Burns*, Vol.26, p.117-130, **2000**.
- ⁴ COHEN, S.M. “New approaches for medicinal applications of bioinorganic chemistry”. *Bioinorganic chemistry*, Vol.11, p.115-120, **2007**.
- ⁵ AHMAD, S.; ISAB, A. A.; ALI, S.; AL-ARFAJ, A. R. “Perspectives in bioinorganic chemistry of some metal based therapeutic agents”. *Polyhedron*, Vol.25, p.1633-1645, **2006**.
- ⁶ KLASSEN, H.J. “A historical review of the use of silver in the treatment of burns. II – Early uses”. *Burns*, Vol.26, p.131-138, **2000**.
- ⁷ BORGES, A.D.L.; DEL PONTE, G.; NETO, A.F.; CARVALHO, I. “Síntese da Sulfadiazina de Prata em escala semi-micro: Prática experimental em síntese de fármacos”. *Química Nova*, Vol.28, Nº4, p.727-731, **2005**.
- ⁸ K.NOMIYA, S.TAKAHASHI, R.NOGUCHI, S.NEMOTO, T.TAKAYAMA, M.ODA “Synthesis and characterization of water-soluble silver(I) complexes with L-histidine (H₂his) and (S)-(-)-2-pyrrolidone-5-carboxylic acid (H₂pyrrld) showing a wide spectrum of effective antibacterial and antifungal activities. Crystal structures of chiral helical polymers [Ag(Hhis)]_n and {[Ag(Hpyrrld)]₂]_n in the solid state” *Inorganic Chemistry*, Vol.39, Nº15, p.3301-3311, **2000**.
- ⁹ C.E.STRASSER, L.A.JONGH, S.CRONJE, H.G.RAUBENHEIMER “Bis(1,3-benzothiazol-2-amine-κN₃)silver(I) nitrate acetone solvate” *Acta Crystallographica Section E – Structure Report*, Vol.65, Nº3, m265-m266, **2009**.
- ¹⁰ X. WEI, D.DI, W.CHU, Q.ZHU, R.HUANG “Controllable synthesis of 1D, 2D and 3D networks: Three novel metal–organic coordination compounds from 1,3-thiazolidine-2-thione ligand and silver salts” *Inorganica Chimica Acta*, Vol.361, Nº7, p.1819-1826, **2008**.

-
- ¹¹ S.K.HADJIKAKOU, I.I.OZTURK, M.N.XANTHOPOULOU, P.C.ZACHARIADIS, S.ZARTILAS, S.KARKABOUNAS, N.HADJILIADIS “Synthesis, structural characterization and biological study of new organotin(IV), silver(I) and antimony(III) complexes with thioamides”. *Journal of Inorganic Biochemistry*, Vol.102, Nº5-6, p.1007-1015, **2008**.
- ¹² C.F.SHAW “Gold-based therapeutic agents” *Chemical Reviews*, Vol.99, p.2589-2600 **1999**.
- ¹³ SADLER, P.J.; SUE, R.E. “The Chemistry of gold drugs”. Vol.1, Nº2-3, **1994**.
- ¹⁴ C.F.SHAW, A.A.ISAB, M.T.COFFER, C.K.MIRABELLI “Gold(I) efflux from auranofin-treated red blood cells: Evidence for a glutathione-gold-albumin metabolite” *Biochemical Pharmacology*, Vol.40, Nº6, p.1227-1234, **1990**.
- ¹⁵ R.C.ELDER AND M.K.EIDNESS “Synchrotron x-ray studies of metal-based drugs and metabolites” *Chemical Reviews*, Vol.87, p.1027-1046, **1987**.
- ¹⁶ A.A.ISAB AND P.J.SADLER “A ¹³C NMR study of thiol-exchange reactions of gold(I) thiomalate (Myocrisin) including applications to cysteine derivatives” *Journal Chemical Society Dalton Transactions*, p.135-142 **1998**.
- ¹⁷ A.A.ISAB, A.L.HORMANN, M.T.COFFER, C.F.SHAW “Reversibly and irreversibly formed products from the reactions of mercaptalbumin (AlbSH) with Et₃PAuCN and of AlbSAuPEt₃ with hydrocyanic acid” *Journal of American Chemical Society*, Vol110, Nº10, p.3278-3284, **1988**.
- ¹⁸ GABBIANI, C.; CASINI, A.; MESSORI, L. “Gold(III) Compounds as Anticancer drugs”. *Gold Bulletin*, Vol.40, p.73-81, **2007**.
- ¹⁹ M.NAVARRO, H.PEREZ, R.A.SANCHEZ DELGADO “Toward a novel metal-based chemotherapy against tropical diseases. 3-Synthesis and antimalarial activity in vitro and in vivo of the new gold-chloroquine complex [Au(PPh₃)(CQ)]PF₆” *Journal of Medicinal Chemistry*, Vol.40, Nº12, p.1937-1939, **1997**.
- ²⁰ T.OKADA, B.PATTERSON, S.Q.YE, M.E.GURNEY “Aurothiolates inhibit HIV-1 Infectivity by gold(I) ligand exchange with a component of the virion surface” *Virology*, Vol.192, p.631-642, **1993**.
- ²¹ P.D.AKRIVOS, S.K.HADJIKAKOU, P.KARAGIANNIDIS, M.GDANIEC, Z.KOSTURKIEWICZ “On the molecular structure of gold(I) complexes with

heterocyclic thiones. The structure of bis(1,3-thiazolidine-2-thione) gold(I) chloride hydrate” *Polyhedron*, Vol.13, N°5, p.753-8, **1994**.

²² U.E.I.HORVATH, S.CRONJE, S.D.NOGAI, H.G.RAUBENHEIMER “A second polymorph of 2-(thiazolidinethionato)(thiophenylphosphine)gold(I)” *Acta Crystallographica Section E - Structure Report*, Vol.62, N°7, p.m1641-m1643, **2006**.

²³ <http://goldbook.iupac.org/S05498.html> acessado em 13/06/2011.

²⁴ CHANTARASIRI, N.; RUANGPORNVISUTI, V.; MUANGSIN, N.; DETSEN, H.; MANANUNSAP, T.; BATIYA, C.; CHAICHIT, N. “Structure and physico-chemical properties of hexadentate Schiff base zinc complexes derived from salicylaldehydes and triethylenetetramine”. *Journal of Molecular Structure*, Vol.703, N°1-3, p.93-103, **2004**.

²⁵ QUAN, Z.; CHEN, S.; LI, Y.; CUI, X. “Adsorption behaviour of Schiff base and corrosion protection of resulting films to copper substrate”. *Corrosion Science*, Vol.44(4), p.703-715, **2002**.

²⁶ ÜNVER, H.; YILDIZ, M.; ÖZAY, H.; DURLU, T.N. “Spectroscopic study and structure of (E)-2-[(2-chlorobenzylimino)methyl]methoxyphenol”. *Spectrochimica Acta Part A*, Vol.74, p.1095–1099, **2009**.

²⁷ DA SILVA, C.M.; DA SILVA, D.L.; MODOLO, L.V.; ALVES, R.B.; RESENDE, M.A.; MARTINS, C.V.B.; FÁTIMA, A. “Schiff bases: A short review of their antimicrobial activities”. *Journal of Advanced Research*, Vol.2, p.1-8, **2011**.

²⁸ SAMIDE, M.J.; PETERS, D.G. “Electrochemical reduction of copper(II) salen at carbon cathodes in dimethylformamide”. *Journal of Electroanalytical Chemistry*, Vol.443(1), p.95-102, **1998**.

²⁹ SOLIMAN, A. A.; LINERT, W. “Investigations on new transition metal chelates of the 3-methoxysalicylidene-2-aminothiophenol Schiff base”. *Thermochimica Acta*, Vol.338(1-2), p.67-75, **1999**.

³⁰ SUPURAN, C.T.; CLARE, B.W. “Carbonic anhydrase inhibitors. Part 47: Quantum-chemical quantitative structure-activity relationships for a group of sulfanilamide Schiff base inhibitors of carbonic anhydrase”. *European Journal of Medicinal Chemistry*, Vol.33(6), p.489-500, **1998**.

³¹ UENVER, H.; YILDIZ, M.; DUELGER, B.; OEZGEN, O.; KENDI, E.; DURLU, T.N.M. “Spectroscopic studies, antimicrobial activities and crystal structures of N-(2-

hydroxy-3-methoxybenzalidene)-1-aminonaphthalene”. *Journal of Molecular Structure*, Vol.737(2-3), p.159-164, **2005**.

³² ZHU, H.; DAI, Z.; HUANG, W.; CUI, K.; GOU, S.; ZHU, C. “Chiral copper(II) complexes of optically active Schiff bases: syntheses, crystal structure and asymmetric oxidation of methyl phenyl sulfide with hydrogen peroxide”. *Polyhedron*, Vol.23(7), p.1131-1137. **2004**.

³³ GARCIA-RASO, A.; FIOL, J.J.; LOPEZ-ZAFRA, A.; CASTRO, J.A.; CABRERO, A.; MATA, I.; MOLINS, E. “Crystal structure of the copper(II) ternary complex of N-salicylidene-L-serinato with 2,6-diaminopyridine. Toxicity studies against *Drosophila melanogaster*”. *Polyhedron*, Vol.22(3), p.403-409, **2003**.

³⁴ SOLIMAN, A.A.; LINERT, W. “Structural Features of ONS-Donor Salicylidene Schiff Base Complexes”. *Monatshefte für Chemie*, Vol.138, p.175-189, **2007**.

³⁵ FELICIO, R.C.; DA SILVA, G.A.; CERIDORIO, L.F.; DOCKAL, E.R. “Tetradentate Schiff base copper(II) complexes”. *Synthesis and Reactivity in Inorganic and Metal-Organic Chemistry*, Vol.29(2), p.171-192, **1999**.

³⁶ Kodomari, M.; Tamaru, Y.; Aoyama, T. “Solvent-Free Synthesis of 2-Aryl and 2-Alkylbenzothiazoles on Silica Gel Under Microwave Irradiation”. *SYNTHETIC COMMUNICATIONS*, Vol.34(16), p.3029–3036, **2004**.

³⁷ SILVERSTEIN, R.; WEBSTER, F.X.; KIEMLE, D.J. “Spectrometric identification of organic compounds”. John Wiley & Sons, 7^aEd., p.76-78, **2005**.

³⁸ SOCRATES, G. John Wiley & Sons, New York, 2^aed. New York, p.65, p.49, p.144., **1997**

³⁹ Kaya I and Aydin A (2009) *Chin. J. Pol. Sci.* **27(4)** 465

⁴⁰ SILVERSTEIN, R.; WEBSTER, F.X.; KIEMLE, D.J. “Spectrometric identification of organic compounds”. John Wiley & Sons, 7^aEd., p.319, **2005**.

⁴¹ KUMBHAR, A.; SONAWANE, P.; PADHYE, S.; WEST, D.X.; BUTCHER, R.J. “Structure of antitumor agents 2-acetylpyridinethiosemicarbazone hemihydrate and 2-acetylpyridinethiosemicarbazone hydrochloride”. *Journal of Chemical Crystallography*, Vol.27(9), **1997**.

⁴² TOZZO, E.; ROMERA, S.; DOS SANTOS, M.P.; MURARO, M.; SANTOS, R.H.A.; LIÃO, L.M.; VIZOTTO, L.; DOCKAL, E.R. “Synthesis, spectral studies and X-ray crystal structure of *N,N'*(±)-*trans*-1,2-cyclohexylenebis(3-

ethoxysalicylideneamine) $H_2(t$ -3-EtOsalchxn)”. *Journal of Molecular Structure*, Vol.876, p.110–120, **2008**.

⁴³ YILDIZ, M.; KILIÇ, Z.; HÖKELEK, T. “Intramolecular hydrogen bonding and tautomerism in Schiff bases. Part I. Structure of 1,8-di[N-2-oxyphenyl-salicylidene]-3,6-dioxaoctane”. *Journal of Molecular Structure*, Vol.441, p.1-10, **1998**.

⁴⁴ LEE, C.; YANG, W.; PARR, R.G. *Phys. Rev. B.*, 785(37), **1988**

⁴⁵ WOLINSKI, K.; HILTON, J.F.; PULAY, P.; *J. Am. Chem. Soc.* 112, 8251, **1990**.

⁴⁶ STRATMANN, R.E.; SCUSERIA, G.E.; FRISCH, M.J.; *J. Chem. Phys.* 109, 8218 , **1998**

⁴⁷ Gaussian 09, Revision **A.02**, M. J. FRISCH, G. W. TRUCKS, H. B. SCHLEGEL, G. E. SCUSERIA, M. A. ROBB, J. R. CHEESEMAN, G. SCALMANI, V. BARONE, B. MENNUCCI, G. A. PETERSSON, H. NAKATSUJI, M. CARICATO, X. LI, H. P. HRATCHIAN, A. F. IZMAYLOV, J. BLOINO, G. ZHENG, J. L. SONNENBERG, M. HADA, M. EHARA, K. TOYOTA, R. FUKUDA, J. HASEGAWA, M. ISHIDA, T. NAKAJIMA, Y. HONDA, O. KITAO, H. NAKAI, T. VREVEN, J. A. MONTGOMERY, JR., J. E. PERALTA, F. OGLIARO, M. BEARPARK, J. J. HEYD, E. BROTHERS, K. N. KUDIN, V. N. STAROVEROV, R. KOBAYASHI, J. NORMAND, K. RAGHAVACHARI, A. RENDELL, J. C. BURANT, S. S. IYENGAR, J. TOMASI, M. COSSI, N. REGA, J. M. MILLAM, M. KLENE, J. E. KNOX, J. B. CROSS, V. BAKKEN, C. ADAMO, J. JARAMILLO, R. GOMPERS, R. E. STRATMANN, O. YAZYEV, A. J. AUSTIN, R. CAMMI, C. POMELLI, J. W. OCHTERSKI, R. L. MARTIN, K. MOROKUMA, V. G. ZAKRZEWSKI, G. A. VOTH, P. SALVADOR, J. J. DANNENBERG, S. DAPPRICH, A. D. DANIELS, Ö. FARKAS, J. B. FORESMAN, J. V. ORTIZ, J. CIOSLOWSKI, AND D. J. FOX, Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2009.

⁴⁸ COLTHUP, N.B.; DALY, L.H.; WIBERLEY, S.E. “Introduction to Infrared and Raman Spectroscopy”. Academic Press, New York, **1964**

⁴⁹ TELLÉZ, F.; FLORES-PARRA, A.; BARBA-BEHRENS, N.; CONTRERAS, R. “Cobalt(II) and zinc(II) compounds with unsaturated ligands derived from 2-aminobenzothiazole”. *Polyhedron*, Vol.23, p.2481-2489, **2004**.

⁵⁰ NAKAMOTO, K. “Infrared and Raman Spectra of Inorganic and Coordination Compounds – Part B”. John Wiley & Sons, 6^aEd., p.92-94, **2009**.

-
- ⁵¹ LEVER, A.B.P.; MANTOVANI, E.; RAMASWAMY, B.S. *Canadian Journal of Chemistry*, Vol.49, p.1957, **1971**.
- ⁵² MISHRA, A.P.; SONI, M. "Synthesis, Structural, and Biological Studies of Some Schiff Bases and Their Metal Complexes". *Metal-Based Drugs*, Vol.2008, p.1-7, **2008**.
- ⁵³ AL-MAYTHALONY, B.A.; WAZEER, M.I.M.; ISAB, A.A.I. "Synthesis and characterization of gold(III) complexes with alkyldiamine ligands". *Inorganica Chimica Acta*, Vol.362, p.3109-3113, **2009**.
- ⁵⁴ FAN, C.; MA, C.B.; CHEN, C.N.; CHEN, F.; LIU, Q.T. "Novel Ag(I) complexes with propeller-like structure of tripodal ligand: syntheses and structures of two- and three-coordinate silver (I) complexes" *Inorganic Chemistry Communications*, Vol.6, p.491-494, **2003**.
- ⁵⁵ LIUA, H.M.; ZHANGA, W.; ZHENG, Y.; ZHANGA, W.Q. "Synthesis and crystal structure of an Ag(I) complex of 2,2'-[1,4-phenylenebis(methylenethio)]bisthiazole with two-dimensional framework". *Journal of Molecular Structure*, Vol.698(1-3), p.37-40, 2004.
- ⁵⁶ NAKAMOTO, K. "Infrared and Raman Spectra of Inorganic and Coordination Compounds – Part B". John Wiley & Sons, 6^aEd., p.64-67, **2009**.