

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
INSTITUTO DE CIÊNCIAS EXATAS
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA

ELISA DE LEÓN PILO

**INVESTIGAÇÃO DO PERFIL FARMACOLÓGICO ANTIBACTERIANO E
ANTIFÚNGICO DE NOVOS DITIOCARBAMATOS DE ALGUNS METAIS
REPRESENTATIVOS E DE TRANSIÇÃO**

Belo Horizonte
2012

UFMG/ ICEX/ DQ 914^a

D. 513^a

ELISA DE LEÓN PILO

**INVESTIGAÇÃO DO PERFIL FARMACOLÓGICO
ANTIBACTERIANO E ANTIFÚNGICO DE NOVOS
DITIOCARBAMATOS DE ALGUNS METAIS
REPRESENTATIVOS E DE TRANSIÇÃO**

Dissertação apresentada ao
Departamento de Química do Instituto de
Ciências Exatas da Universidade Federal
de Minas Gerais como requisito parcial
para a obtenção do grau de Mestre em
Química – Química Inorgânica

Belo Horizonte

2012

Piló, Elisa De León
P643i 2012 D Investigação do perfil farmacológico antibacteriano
e antifúngico de novos ditiocarbamatos de alguns
metais representativos e de transição / Elisa De León
Piló. 2012.
xviii, 105 f. : il.

Orientador: Geraldo Magela de Lima.
Coorientadora: Daniele Cristiane Menezes.

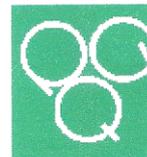
Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Minas
Gerais. Departamento de Química.
Inclui bibliografia.

1. Química inorgânica - Teses 2. Atividade
antifúngica - Teses 3. Metais de transição - Teses 4.
Bactericidas - Teses 5. Fungicidas - Teses I. Lima,
Geraldo Magela de, Orientador II. Menezes, Daniele
Cristiane, Coorientadora III. Título.

CDU 043



PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA - ICEX
31270-901 - BELO HORIZONTE - MG
TEL.: 031 - 3499-5732
FAX: 031 - 3499-5700
E-MAIL: pgquimic@zeus.qui.ufmg.br

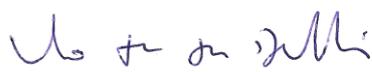


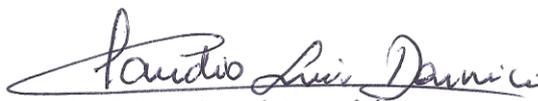
"Investigação do Perfil Farmacológico Antibacteriano e Antifúngico de Novos Ditiocarbamatos de Alguns Metais Representativos e de Transição"

Elisa De León Piló

Dissertação aprovada pela banca examinadora constituída pelos Professores:


Prof. Geraldo Magela de Lima - Orientador
UFMG


Prof. Vito Modesto De Bellis
UFMG


Prof. Claudio Luis Donnici
UFMG

Belo Horizonte, 31 de julho de 2012.

Este trabalho foi realizado sob orientação do Dr. Geraldo Magela de Lima e co-orientação da Dra. Daniele Cristiane Menezes

**Dedico este trabalho a minha mãe
Rachel De León Piló que esteve
presente em todos os momentos,
sempre torcendo pelo meu sucesso.**

Agradecimentos

À minha mãe, Rachel De León Piló, por sempre estar ao meu lado torcendo por mim, acreditando no meu sonho, me dando apoio, fazendo com que todas as barreiras fossem superadas. Te amo muito!

Ao Dr. Geraldo Magela de Lima por acreditar que eu era capaz e por conceder a oportunidade de trabalho.

À Dra. Daniele Cristiane Menezes, pelo apoio, auxílio, dicas e ensinamentos que levarei sempre comigo.

Ao Wellerson, técnico do laboratório 291, por todos os auxílios e dicas.

Ao Ricardo, técnico do aparelho de RMN de 200 MHz, pela realização de alguns espectros.

À amiga Karine Tennis por me auxiliar nos testes biológicos, ficando comigo muitas vezes até de madrugada. Ao meu amigo Luís, que mesmo não sendo do laboratório, me auxiliava com a limpeza de algumas vidrarias.

Ao José Flávio e à Amanda Pacienza Souto por desenvolverem rotas sintéticas para alguns compostos.

Amigos e colegas do LAQUIM, e LaQuIMit pelo apoio.

Aos bibliotecários e estagiários da biblioteca da Química-UFMG, Sônia, Sérgio, Evelyn, Marcos e Gabriel, por auxiliar minhas pesquisas, tornando-as menos difíceis, me dando apoio sempre que necessário e torcendo pela minha vitória.

Amigos e colegas da Físico-Química Teórica, João Pedro, Rita, Bárbara, Márcio, Vitor e Cayo, pelo carinho, paciência, conselhos e momentos de descontração.

Aos professores Clésia, Ângelo, Dorila, Donnici e Luiz Carlos pelos ensinamentos, dicas e incentivos.

À Bárbara Patrícia e Cleidivânia pelos auxílios.

As doutorandas Letícia e Flávia, pela amizade, apoio e momentos de descontração. À futura engenheira química, Dani, por todo carinho.

Ao quarteto perfeito que, mesmo longe, não deixava de me estimular, nem que fosse pela rede social.

À Clarinha e aos amigos colombianos, Juliana, Gloria, Sebastian, pelos momentos de crescimento e descontração.

Às secretárias da pós-graduação por todos os auxílios fornecidos, aos porteiros e funcionários do Departamento de Química da UFMG por tornar viável o meu trabalho.

Ao Departamento de Química de Viçosa por me receber e conceder a oportunidade de trabalhar novamente com o que gosto.

Aos técnicos e funcionários da UFV pela atenção e eficiência.

Aos professores dos Departamentos de Química da UFMG e da UFV, por auxiliarem no meu crescimento profissional e pessoal.

Ao professor Dr. Carlos Basílio Pinheiro pelos dados coletados para a determinação da estrutura cristalográfica de um dos compostos.

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico, CNPq, pelo auxílio fornecido durante todos esses anos de pesquisa.

A todos vocês, o meu MUITO OBRIGADA!!!!

Resumo

Devido à resistência de vários microrganismos frente a fármacos clínicos, vários pesquisadores buscam como solução novos princípios bioativos, menos tóxicos ao hospedeiro e mais seletivos aos patógenos. Com o objetivo de contribuir com o desenvolvimento de candidatos a novos fármacos, neste trabalho foram sintetizados e caracterizados novos complexos de ditiocarbamatos, tanto derivados das alquiletanolaminas (**R**=-CH₃ (**A**), -CH₂CH₃ (**B**), -CH₂CH₂CH₃ (**C**) e -CH₂CH₂OH (**D**)), com os metais representativos, Bi(III) e Ga(III), quanto do atenolol, com os metais Bi(III), Co(II), Ni(II), Pt(II) e Zn(II), além da investigação do perfil farmacológico antibacteriano e antifúngico exibido por eles. Dos oito complexos possíveis derivados das alquiletanolaminas, intitulados por **GaA**, **GaB**, **GaC**, **GaD**, **BiA**, **BiB**, **BiC**, **BiD**, apenas os complexos **GaA**, **GaB**, **GaD**, **BiB**, **BiC**, foram sintetizados neste trabalho por serem inéditos. As sínteses ocorreram a partir da reação entre os sais contendo os centros metálicos Ga³⁺ e Bi³⁺, alquiletanolaminas apropriadas e dissulfeto de carbono, em etanol. Para a obtenção dos complexos derivados do atenolol, **BiADTC**, **CoADTC**, **NiADTC**, **PtADTC**, **ZnADTC**, primeiramente isolou-se o sal atenololditiocarbamato de sódio, **ADTC**, reagindo o atenolol com hidróxido de sódio e dissulfeto de carbono, em etanol, para depois complexá-lo com o centro metálico apropriado. Tanto o ligante quanto os complexos foram caracterizados por temperatura de fusão, análise elementar, espectrometria vibracional na região do infravermelho e pela espectrometria de ressonância magnética nuclear de ¹H e ¹³C. O composto BiC foi caracterizado por difração de raios X. Todas as análises são consistentes com as estruturas propostas. Após a caracterização, o ligante e os dez complexos foram avaliados através do perfil farmacológico antibacteriano e antifúngico frente aos microrganismos *Staphylococcus aureus* (ATCC 25921), *Escherichia coli* (ATCC 11229), *Candida albicans* (ATCC 10231) e *Candida tropicalis* (Squibb 750). As atividades dos compostos em questão foram inicialmente investigadas pelos métodos de difusão em ágar e através da determinação dos valores da concentração inibitória mínima (CIM), em mmol L⁻¹. Os complexos metálicos ativos frente aos fungos em questão foram submetidos a ensaios de viabilidade celular, utilizando os corantes azul de metileno e alaranjado de acridina, para avaliar o potencial tóxico e seletivo dos mesmos. Apenas o composto ZnADTC apresentou um número maior de células necróticas sugerindo sua toxicidade. Todos os testes realizados mostram que os demais compostos são promissores a futuras investigações, podendo vir a ser candidatos a fármacos. Este teste também revelou uma possibilidade dos compostos GaA e GaB possuírem atividade antitumoral, devido a inibição da mitose celular da levedura *C. albicans*, vista nos testes de viabilidade, contudo essa possibilidade será investigada em trabalhos posteriores.

Palavras-chave: ditiocarbamato, atenolol, alquiletanolaminas, investigação antimicrobiana.

Abstract

Due to resistance of some microorganisms new drugs have been investigated looking for high selectivity and low toxicity. In this work it was investigated the synthesis, characterization and the biocide activity of dithiocarbamate ligands and of their complexes. Two kind of dithiocarbamates have been used (i) the first set was prepared from alquilethanolamines (R = -CH₃ (**A**), -CH₂CH₃ (**B**), -CH₂CH₂CH₃ (**C**) and -CH₂CH₂OH (**D**)) and the second one (ii) was derived from atenolol. Complexes of Bi(III) and Ga(III) have been prepared using the route (i) and (ii) rendered complexes of Bi(III), Co(II), Ni(II), Pt(II) and Zn(II). Ligands and complexes have been fully characterization using infrared, ¹H, ¹³C NMR, elemental analysis, melting point and X-ray diffraction for [Bi{S₂CN(R)CH₂CH₂OH}₃] {R = -CH₂CH₂CH₃}. Then, the antifungal and antibacterial activity of all compounds have been screened in terms of agar diffusion tests and the minimal inhibitory concentration (MIC/mmol L⁻¹), using *Staphylococcus aureus* (ATCC 25921), *Escherechia coli* (ATCC 11229), *Candida albicans* (ATCC 10231) and *Candida tropicalis* (Squibb 750). The toxicity and the biologic selectivity of the complexes were evaluated by measuring the cellular viability using methylene and acrydine-orange experiments. The higher toxicity was observed for ZnADTC, in view of the number of necrotic cells, and the other derivatives are less toxic. The mitosis inhibition observed by complexes [Ga{S₂CN(R)CH₂CH₂OH}₃] {R = -CH₃ and -CH₂CH₃} suggests an antitumor activity, however some further tests are necessary.

Key-words: dithiocarbamate, atenolol, alquilethanolamines, antimicrobial research.

Lista de Abreviaturas, Acrônimos, Siglas e Símbolos

ADTC – atenolditiocarbamato de sódio	GaD – tris(dietanolditiocarbamato)gálio(III)
ATCC – American Type Culture Collection	HIV – Human Immunodeficiency Virus
BiADTC – <i>tris</i> (atenolditiocarbamato)bismuto(III)	IFIs – Infecções Fúngicas Invasivas
BiA – tris(etanolmetilditiocarbamato)bismuto(III)	IV – Espectrometria vibracional na região do infravermelho
BiB – tris(etanoletilditiocarbamato)bismuto(III)	<i>J</i> – Constante de acoplamento
BiC – tris(<i>n</i> -propiletanolditiocarbamato)bismuto(III)	LAREMAR – Laboratório de Ressonância Magnética de Alta Resolução
BiD – tris(dietanolditiocarbamato)bismuto(III)	M – Intensidade Média
CNPq – Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico	m – multipletto
CHN – Análise Elementar de Carbono, Hidrogênio e Nitrogênio	MM – Massa Molar
CIM – Concentração Inibitória Mínima	NiADTC – bis(atenolditiocarbamato)níquel(II)
Cisplatina – <i>cis</i> -diaminodicloroplatina(II)	PtADTC – bis(atenolditiocarbamato)platina(II)
CoADTC – bis(atenolditiocarbamato)cobalto(II)	QIM – Química Inorgânica Medicinal
d – dupletto	RMN de ¹³ C – Ressonância Magnética Nuclear de Carbono-13
dec. – fusão com decomposição	RMN de ¹ H – Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio-1
DIEs - Doenças Infecciosas Emergentes	s - simpleto
DMSO – dimetilsulfóxido	spp. – espécies
D ₂ O – Água deuterada	t - tripletto
f – Intensidade Fraca	TMS – Tetrametilsilano
F – Intensidade Forte	UFC – Unidade Formadora de Colônias
FF – Faixa de Fusão	ZnADTC – bis(atenolditiocarbamato)zinco(II)
FM – Fórmula Molecular	δ – deslocamento químico
GaA – tris(etanolmetilditiocarbamato)gálio(III)	<i>v</i> – Número de Onda
GaB – tris(etanoletilditiocarbamato)gálio(III)	
GaC – tris(etanolpropilditiocarbamato)gálio(III)	

Sumário

INTRODUÇÃO E CONTEXTUALIZAÇÃO	1
1.1 – Doenças infecciosas emergentes	1
1.2 – Química inorgânica medicinal	5
1.3 - Os ditiocarbamatos usados como ligantes	9
1.4 – Os reagentes de partida: alquiletanolaminas e atenolol	12
OBJETIVOS & JUSTIFICATIVA	14
1.5 – Justificativa e objetivo geral.....	14
1.5.1 – Objetivos específicos	14
PARTE EXPERIMENTAL	17
1.6 - Materiais e métodos	17
1.7 – Instrumentação e técnicas experimentais	17
1.7.1 –Temperaturas de fusão.....	17
1.7.2 – Análise elementar (CHN)	17
1.7.3 – Espectrometria vibracional da região do infravermelho.....	18
1.7.4 – Espectrometria de ressonância magnética nuclear.....	18
1.7.5 – Difração de raios X.....	18
SÍNTESES	19
1.8 – Síntese dos complexos de gálio derivados das alquiletanolaminas.....	19
1.9 – Síntese dos complexos de bismuto derivados de etanoletilamina e etanolpropilamina	23
1.10 – Síntese do ligante atenololditiocarbamato de sódio, [Na{S ₂ CN(C ₃ H ₇)(C ₁₁ H ₁₄ NO ₃)}] (ADTC)	26
1.11 – Síntese dos complexos derivados do atenololditiocarbamato de sódio ...	26
RESULTADOS E DISCUSSÃO	33
1.12 – Análise elementar (CHN) e temperaturas de fusão	33

1.13 – Espectrometria vibracional na região do infravermelho(IV)	34
1.13.1 – Aspectos teóricos do infravermelho	34
1.13.2 – Avaliação dos espectros na região do infravermelho para os compostos alquiletanolditiocarbamato de metais representativos	35
1.13.3 – Avaliação dos espectros na região do infravermelho para os compostos derivados do atenolol	39
1.14 – Ressonância magnética nuclear (RMN)	44
1.14.1 – Avaliação dos espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C dos compostos derivados de alquiletanolamina	44
1.14.2 – Avaliação dos espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C dos compostos derivados do atenolol.....	52
1.15 – Estrutura cristalográfica – raios X	60
1.15.1 – Avaliação da estrutura cristalográfica do complexo (BiC)	60
CONCLUSÕES	64
AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE FARMACOLÓGICA ANTIBACTERIANA E ANTIFÚNGICA.....	66
INTRODUÇÃO E OBJETIVOS	66
2.1 – As bactérias.....	66
2.2 – As leveduras	69
PARTE EXPERIMENTAL	71
2.3 – Preparo do meio de cultura.....	71
2.3.1 – Meio de cultura sólido	71
2.3.2 – Meio de cultura líquido.....	72
2.3.3 – Preparo da escala padronizada de turbidez do tipo McFarland	72
2.3.4 – Preparo da suspensão dos microrganismos	73

OS TESTES BIOLÓGICOS	74
2.4 – Teste de difusão em ágar	74
2.5 – Determinação da concentração inibitória mínima (CIM)	74
2.6 – Ensaio de viabilidade celular e toxicidade	75
RESULTADOS E DISCUSSÃO	77
2.7 – Teste de difusão em ágar	77
2.8 – Determinação da concentração inibitória mínima (CIM)	78
2.9 – Ensaio de viabilidade celular e toxicidade	79
CONCLUSÕES	82
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	84
Anexos	89

Lista de Figuras

Figura 1 - Estrutura da Meticilina [®]	4
Figura 2 - Estrutura da Vancomicina [®]	4
Figura 3 - Estrutura da cisplatina	5
Figura 5 - Complexos bioativos utilizados na área médica	7
Figura 6 - Compostos de bismuto utilizados como fármacos	7
Figura 7 - Fármacos contendo os metais gálio e lítio	8
Figura 8 - Estrutura do ânion ditiocarbamato. R e R' representam o átomo de hidrogênio e/ou substituintes orgânicos alifáticos ou cíclicos, contendo ou não heteroátomos.	9
Figura 9 - Síntese do ditiocarbamato. R e R' representam o átomo de hidrogênio e/ou substituintes orgânicos alifáticos ou cíclicos, contendo ou não heteroátomos.....	10
Figura 11 - Complexos de ditiocarbamatos usados como fungicidas comerciais.....	11
Figura 12 - Formação das Nitrosaminas	12
Figura 13 - Alquiletanolaminas	12
Figura 14 - Atenolol	13
Figura 15 - Representação da possível estrutura do tris(etanolmetilditiocarbamato)gálio(III) - GaA.....	20
Figura 16 - Representação da possível estrutura do tris(etanoletilditiocarbamato)gálio(III) - GaB	21
Figura 17 - Representação da possível estrutura do tris(dietanolditiocarbamato)gálio(III) - GaD.....	22
Figura 18 - Representação da possível estrutura do tris(etanoletilditiocarbamato)bismuto(III) (BiB).....	24
Figura 19 - Representação da possível estrutura do tris(etanolpropilditiocarbamato)bismuto(III) (BiC)	25
Figura 20 - Representação da possível estrutura do atenololditiocarbamato de sódio (ADTC).....	27
Figura 21 - Representação da possível estrutura do tris(atenololditiocarbamato)bismuto(III) (BiADTC)	28

Figura 22 - Representação da possível estrutura do bis(atenololditiocarbamato)cobalto(II) (CoADTC).....	29
Figura 23 - Representação da possível estrutura do bis(atenololditiocarbamato)níquel(II) (NiADTC).....	30
Figura 24 - Representação da possível estrutura do bis(atenololditiocarbamato)platina(II) (PtADTC).....	31
Figura 25 - Representação da possível estrutura do bis(atenololditiocarbamato)zinco(II) (ZnADTC).....	32
Figura 26 - Estrutura canônica do ânion ditiocarbamato	34
Figura 27 - Modos de coordenação dos átomos de enxofre ao metal nos ditiocarbamatos	34
Figura 29 - Espectro de infravermelho do complexo GaA feito em pastilha de CsI	36
Figura 30 - Espectro de infravermelho do complexo GaB feito em pastilha de CsI	37
Figura 31 - Espectro de infravermelho do complexo GaD feito em pastilha de CsI	37
Figura 32 - Espectro de infravermelho do complexo BiB feito em pastilha de CsI	38
Figura 33 - Espectro de infravermelho do complexo BiC feito em pastilha de CsI	38
Figura 35 - Espectro de infravermelho do atenolol feito em pastilha de CsI	40
Figura 36 - Espectro de infravermelho do ligante ADTC feito em pastilha de CsI	41
Figura 37 - Espectro de infravermelho do complexo BiADTC feito em pastilha de CsI ...	41
Figura 38 - Espectro de infravermelho do complexo CoADTC feito em pastilha de CsI ..	42
Figura 39 - Espectro de infravermelho do NiADTC feito em pastilha de CsI.....	42
Figura 40 - Espectro de infravermelho do complexo PtADTC feito em pastilha de CsI ...	43
Figura 41 - Espectro de infravermelho do complexo ZnADTC feito em pastilha de CsI ..	43
Figura 42 - Expansão do espectro de RMN de ^1H do complexo (GaA).....	45
Figura 43 - Espectro de RMN de ^{13}C do complexo (GaA)	46
Figura 44 - Expansão do espectro de RMN de ^1H do complexo (GaB).....	47
Figura 45 - Espectro de RMN de ^{13}C do complexo (GaB)	47
Figura 46 - Expansão do espectro de RMN de ^1H do complexo (GaD)	48
Figura 47 - Espectro de RMN de ^{13}C do complexo (GaD)	49
Figura 48 - Expansão do espectro de RMN de ^1H do complexo (BiB).....	50

Figura 49 - Espectro de RMN de ^{13}C do complexo (BiB)	50
Figura 50 - Expansão do espectro de RMN de ^1H do complexo (BiC).....	51
Figura 51 - Espectro de RMN de ^{13}C para o complexo (BiC).....	52
Figura 52 - Expansão do espectro de RMN de ^1H para o ligante (ADTC)	55
Figura 53 - Espectro de RMN de ^{13}C do ligante (ADTC)	56
Figura 54 - Expansão do espectro de RMN de ^1H do complexo (BiADTC).....	56
Figura 55 - Espectro de RMN de ^{13}C do complexo (BiADTC).....	57
Figura 56 - Expansão do espectro de RMN de ^1H do complexo (NiADTC).....	57
Figura 57 - Espectro de RMN de ^{13}C do complexo (NiADTC)	58
Figura 58 - Expansão do espectro de RMN de ^1H do complexo (PtADTC).....	58
Figura 59 - Espectro de RMN de ^{13}C do complexo (PtADTC).....	59
Figura 60 - Expansão do espectro de RMN de ^1H do complexo (ZnADTC)	59
Figura 61 - Espectro de RMN de ^{13}C do complexo (ZnADTC).....	60
Figura 62 - Representação ORTEP da estrutura do composto BiC	61
Figura 63 - Bactéria Gram-positiva	67
Figura 64 - Bactéria Gram-negativa	67
Figura 65 - Amoxicilina.....	68
Figura 66 - Ciprofloxacina.....	69
Figura 67 - Nistatina	70
Figura 68 - Câmara de Neubauer.....	76
Figura 69 - Ensaio de viabilidade celular	80
Figura 70 - Ensaio de viabilidade celular para o GaB	81
Figura 71 - Certificado de apresentação na forma de pôster na 34 ^a Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química	89
Figura 72 - Certificado de participação no XXV ERSBQ.....	90
Figura 73 - Certificado de apresentação na forma de PÔSTER o trabalho intitulado por "Investigação do perfil farmacológico de um novo derivado ditiocarbamato do fármaco atenolol".....	90
Figura 74 - Resumo enviado para XXV Encontro Regional da Sociedade Brasileira de Química.....	91

Figura 75 - Certificado de apresentação ORAL no trabalho intitulado por "Perfil farmacológico de complexos metálicos: Tema interdisciplinar para aulas de Química Inorgânica".....	92
Figura 76 - Certificado de apresentação na forma de PÔSTER no trabalho intitulado por "Perfil farmacológico de complexos metálicos: Tema interdisciplinar para aulas de Química Inorgânica".....	92
Figura 77 - Resumo enviado para XXV Encontro Regional da Sociedade Brasileira de Química.....	93
Figura 78 - Certificado de participação do curso "Introdução à Química Farmacêutica e Medicinal" da XVIII Escola de Verão de Química Farmacêutica e Medicinal	94
Figura 79 - Certificado de participação do curso "Metabolismo de Fármacos e Interações Medicamentosas" da XVIII Escola de Verão de Química Farmacêutica e Medicinal	94
Figura 80 - Certificado de treinamento do Periódicos da Capes	95
Figura 81 - Certificado de treinamento do Scifinder Scholar	95
Figura 82 - Certificado de treinamento do Mary Ann Liebert	96
Figura 83 - Certificado de participação do curso Segurança Química em Laboratórios ...	96
Figura 84 - Artigo Submetido	97

Lista de Tabelas

Tabela 1 - Principais microrganismos causadores de doenças	2
Tabela 2 - Reagentes e solventes utilizados durante o trabalho	17
Tabela 3 - Alguns dados cristalográficos	18
Tabela 4 - Rendimento dos complexos de gálio com alquiletanolamina	19
Tabela 5 - Rendimento dos complexos de bismuto com alquiletanolamina	23
Tabela 6 - Rendimento do atenolditiocarbamato e seus complexos	26
Tabela 7 - Análise elementar e temperatura de fusão	33
Tabela 8 - Principais bandas da espectrometria de infravermelho dos.....	35
alquiletanolditiocarbamato de metais representativos.....	35
Tabela 9 - Principais bandas do infravermelho dos derivados do atenolol	39
Tabela 10 - Deslocamentos químicos (δ) dos espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C dos derivados do alquiletanolamina	44
Tabela 11 - Deslocamento químico (δ) do ligante ADTC e dos seus complexos	53
Tabela 12 - Principais dados obtidos no experimento de difração de raios X do BiC.....	61
Tabela 13 - Dados Cristalográficos do complexo BiC.....	63
Tabela 14 - Preparo da escala de McFarland.....	72
Tabela 15 - Halo de inibição do teste de difusão em ágar para soluções estoque na concentração de 250 mmol L^{-1}	77
Tabela 16 - Concentração inibitória mínima (CIM) dos compostos.....	79

INTRODUÇÃO E CONTEXTUALIZAÇÃO

1.1 – Doenças infecciosas emergentes

Doença é definida como uma condição anormal de funcionamento de um organismo, vinculada a sinais e sintomas característicos, que pode ser relacionada a qualquer condição que cause dor, disfunção ou estresse.¹ As doenças podem ser causadas por disfunções internas, como as doenças autoimunes, ou por fatores externos, tais como as doenças infecciosas. As doenças infecciosas são causadas por patógenos tais como bactérias, vírus ou fungos que, apesar de serem microrganismos que podem ser encontrados em simbiose no corpo humano, quando em desequilíbrio podem ser patogênicos, ou seja, o patógeno invade um hospedeiro susceptível, pessoa ou animal, e nesse processo, ao menos uma parte do ciclo vital do patógeno acontece dentro do hospedeiro e, como resultado, a doença frequentemente se manifesta.^{2,3,4}

Surtos de doenças que passam a ter uma incidência crescente em seres humanos introduzem o conceito de novas doenças infecciosas.⁴ Vários incidentes no mundo chamam a atenção de que as doenças infecciosas não estão desaparecendo, mas aumentando em número e diversificando através da modificação de doenças já existentes, ressurgindo o conceito de: Doenças Infecciosas Emergentes, DIEs.⁵

A incidência de DIEs tem aumentado desde a década de 1940, com sua maior incidência na década de 1980, concomitantemente com a pandemia do HIV.^{6,7}

Apesar das doenças causadas por bactérias e vírus sejam as mais conhecidas, as Infecções Fúngicas Invasivas (IFIs), investigadas pela Micologia,

¹ NOGUEIRA, Luciano J. **Síntese de complexos de Rutênio binucleares com ligantes ditiocarbamatos e avaliação in vitro da citotoxicidade e atividade antifúngica contra fungos de interesse clínico**. Tese de Doutorado – Departamento de Química da Universidade Federal de Minas Gerais. Belo Horizonte, 2010.

² RUBIN, E.; FARBER, J.L. **Patologia**. Rio de Janeiro: 1990 (1ªed)

³ EMSON, H. E. **Can. Med. Assoc. J.**, v. 136, p. 811-813, Abril, 1987.

⁴ TORTORA, G.J.; FUNKE B.R.; CASE, C.L. **Microbiologia**. Porto Alegre: 2000 (6ª ed)

⁵ FAUCI, A. S. **J. Am. Med. Assoc.**, v. 292, n. 15, p. 1887-1888, 2004.

⁶ TAYLOR, L.H.; LATHAM, S.M.; WOOLHOUSE, M.E.J. **Phil Trans R Soc Lond B**, v. 356, p. 983-989, 2001.

⁷ WOOLHOUSE, M.E.J.; GOWTAGE-SEQUERIA, S. **Emerg Infect Dis**, v. 11, p. 111842-1847, 2005.

são uma das maiores causas de mortalidade em pacientes imunocomprometidos.^{1,8}

Os fungos, dentre os agentes oportunistas são aqueles de maior distribuição na natureza, estão presentes no ar, nos hospitais, nas plantas, no solo, na água e nos alimentos; podendo colonizar a pele, mucosas e também o trato respiratório no hospedeiro humano. Sendo assim, é esperado que pacientes portadores de imunodeficiências adquiridas ou induzidas apresentem alto risco para o desenvolvimento de infecções localizadas ou disseminadas. Descrições relatam, por exemplo, que cerca de 90% de pacientes infectados com HIV desenvolvem candidíase oral.^{1,9}

O principal elenco de patógenos causadores de doenças é mostrado na Tabela 1.

Tabela 1 - Principais microrganismos causadores de doenças

Fungos		Bactérias	
Leveduras	Fungos Filamentosos	Gram Positiva	Gram Negativa
<i>Candida spp.</i>	<i>Aspergillus spp.</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Escherichia coli</i>
<i>Cryptococcus spp.</i>	<i>Acremonium spp.</i>	<i>Bacillus cereus</i>	<i>Salmonella Typhi</i>
<i>Trichosporon spp.</i>	<i>Fusarium spp.</i>	<i>Listeria monocytogenes</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>Rhodotorulla spp.</i>	<i>Penicilium spp.</i>	<i>Streptococcus sanguis</i>	
<i>Pichia spp.</i>	<i>Alternaria spp.</i>		

Para o tratamento destas doenças, usam-se diversos fármacos, como antibacterianos e os antifúngicos, além de agroquímicos. O grande marco no tratamento de infecções bacterianas ocorreu acidentalmente quando Alexandre Fleming, em 1928, descobriu a penicilina, ao descartar algumas placas de culturas contaminadas por mofo.^{10,11}

Assim, desde a primeira descoberta dos antibióticos, muitos fármacos foram estudados, mas muitos possuem a desvantagem de serem muito tóxicos para os seres humanos, pois além de atacarem os patógenos, prejudicam o hospedeiro. Encontrar e desenvolver fármacos contra bactérias, que sejam pouco

⁸ RÜPING, M.J.G.T.; VEHRESCHILD, J.J.; CORNELLY O.A. **Drugs**, v. 68, p. 1941-63, 2008.

⁹ DOROCKA-BOBKOWSKA, B.; KONOPKA, K.; DÜZGÜNES, N. **Archives of Oral Biology**, v. 48, n. 12, p. 805-814, 2003.

¹⁰ WALSH, T.J.; GROLL, A.; HIEMENZ, J. **Clin. Microbiol. Infect.**, v. 10, suplemento 1, p. 48-66, 2004.

¹¹ GUIMARÃES, D. O.; MOMESSO, L. S.; PUPO, M. T. **Quím. Nova**, v. 33, n. 3, p. 667-679, 2010.

tóxicos aos hospedeiros, não é tarefa tão difícil quando comparado com o desenvolvimento de fármacos contra fungos, uma vez as bactérias possuem células procariotas e o hospedeiro células eucariotas. Isto não pode ser dito para patógenos com células eucariotas, como os fungos, pois a nível celular, eles se assemelham mais à célula humana do que a célula bacteriana.^{12,13} Assim o arsenal terapêutico contra fungos patogênicos é mais limitado do que o de fármacos antibacterianos.

A gravidade da situação atual das doenças infecciosas impõe aos países desenvolvidos e em desenvolvimento, a necessidade em buscar novos princípios bioativos, uma vez que existem fármacos que são tóxicos ao hospedeiro e pouco seletivos ao microrganismo oportunista, além de existir a resistência de patógenos aos medicamentos comerciais.

A resistência pode ser considerada um fenômeno de resposta dos microrganismos frente às más condições de higiene, ao fluxo contínuo de viajantes, ao aumento de pacientes imunodeprimidos e, principalmente, ao amplo e inapropriado uso de antibacterianos ou antifúngicos. As bactérias, por exemplo, multiplicam-se rapidamente, podendo trocar material genético entre linhagens de mesma espécie ou espécies diferentes, e sofrem mutação.^{14,15}

Staphylococcus aureus é uma das causas mais comuns de infecções adquiridas pela sociedade.¹⁶ Após o sucesso inicial da penicilina no tratamento das doenças causadas por esse microrganismo, cerca de 80% das cepas se tornaram resistentes a esse princípio ativo.¹⁶ Até 1980, algumas penicilinas semissintéticas, como a Meticilina, Figura 1, foram utilizadas para combater esse patógeno, contudo esses seres se tornaram resistentes.¹⁷ Uma solução para o período foi a utilização da Vancomicina, Figura 2, um dos antibacterianos mais

¹² EMSON, H. E. **Can. Med. Assoc. J.**, v. 136, p. 811-813, Abril, 1987.

¹³ SUGITA, T. **Farumashia**, v. 44, p. 27-31, 2008.

¹⁴ FERNANDES, P. **Nat. Biotechnol.**, v. 24, n. 12, p. 1497-1503, 2006.

¹⁵ WOODFORD, N. **Clin. Microbiol. Infect.**, v. 11, suplemento 2, 2005.

¹⁶ SMITH, T. L.; PEARSON, M. L.; WILCOX, K. R.; CRUZ, C.; LANCASTER, M. V.; ROBINSON-DUNN, B.; TENOVER, F. C.; ZERVOS, M. J.; BAND, J. D.; WHITE, E.; JARVIS, W. R. **The New Eng. J. Med.**, v. 340, n. 7, p.493-501, 1999.

¹⁷ BRENWALD, N. P.; FRAISE, A. P. **J. Hosp. Infect.**, v. 55, p. 141-144, 2003.

potentes já conhecidos. Contudo, em 1996, foi documentado pacientes japoneses com *S. aureus* resistentes a Vancomicina.¹⁸

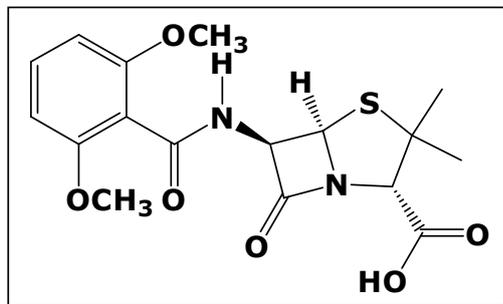


Figura 1 - Estrutura da Meticilina®

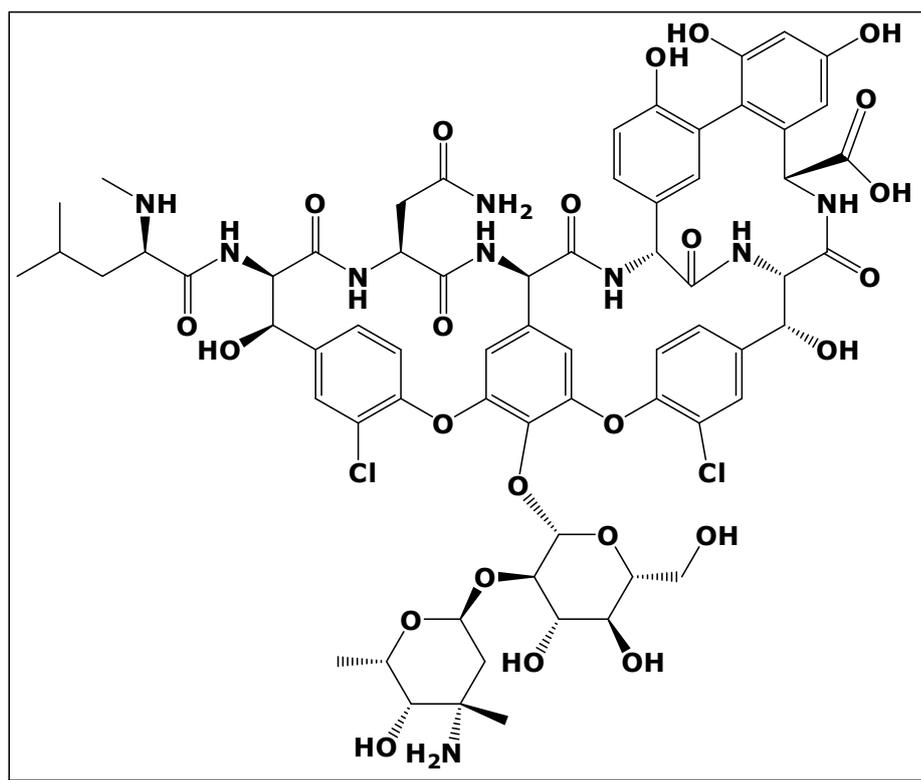


Figura 2 - Estrutura da Vancomicina®

Devido à toxicidade de alguns fármacos ao hospedeiro e devido à presença de microrganismos resistentes, este trabalho propõe o desenvolvimento de novos princípios bioativos.

¹⁸ HIRAMATSU, K.; HANAKI, H.; INO, T.; YABUTA, K.; OGURI, T.; TENOVER, F. C. *J. Antimicrob. Chemother*, v. 40, n. 1, p. 35-36, 1997.

1.2 – Química inorgânica medicinal

Os fármacos são excelentes exemplos para mostrar o quanto a química está próxima e contribui diretamente na vida das pessoas. Eles são responsáveis pela cura de doenças agudas, infecções bacterianas e fúngicas, dores, além de minimizar e controlar sintomas de algumas doenças crônicas, prevenindo seu agravamento. A utilização desses medicamentos pode prorrogar a vida de pacientes com doenças terminais, melhorando a qualidade de vida destes enfermos, além de contribuir para o aumento da expectativa de vida da humanidade.¹⁹

A síntese de fármacos é uma importante área da química medicinal, uma vez que permite a construção de moléculas, em seus diversos níveis de complexidade.¹⁹ Dentro da Química Medicinal, a Química Inorgânica Medicinal, QIM, vem ganhando um certo destaque desde a descoberta das propriedades antitumorais da cisplatina, Figura 03, feita pelo Barnett Rosemberg, em 1965. As investigações sobre a cisplatina constituem talvez o maior sucesso da Química Inorgânica Medicinal, uma vez que a partir do seu uso clínico, em 1978, o número de mortes de homens por tumor de testículo diminuiu cerca de 80%.²⁰

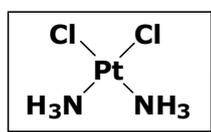


Figura 3 - Estrutura da cisplatina

Desde a descoberta da atividade antitumoral da cisplatina, o interesse pela QIM vem aumentando devido às várias aplicações medicinais em uso clínico de complexos metálicos no tratamento de diversas doenças, além de agentes auxiliares para diagnósticos.

Muitos compostos de coordenação são utilizados na área médica, Figura 4. Tiolatos e tioglicolatos à base de Au(I), como o tiogliconato de ouro(I) e a auranofina, por exemplo, possuem notável ação anti-inflamatória, sendo usados no tratamento de artrite.^{21,22} Fármacos contendo Sb(V), como gluconato de

¹⁹ BARREIRO, E. J. Introdução à Química de Fármacos. **Cadernos Temáticos de Quím. Nova**, nº3, Maio, 2001.

²⁰ BERALDO, H. A Química Inorgânica na Química Medicinal. **Cadernos Temáticos de Quím. Nova**, nº6, Julho, 2005.

²¹ QUEIROZ, S. L.; BATISTA, A. A. **Quím. Nova**, v. 19, n. 6, p. 651-659, Novembro, 1996.

antimônio sódico e antimoniato de *N*-metilglucamina, são bastante utilizados no tratamento da leishmaniose.^{20,23} Agentes anticancerígenos baseados em complexos de platina, como a carboplatina, cisplatina e oxaliplatina, são disponíveis comercialmente e mostram-se bioativos frente a vários tipos de carcinomas humanos, como do pulmão, ovário e bexiga.

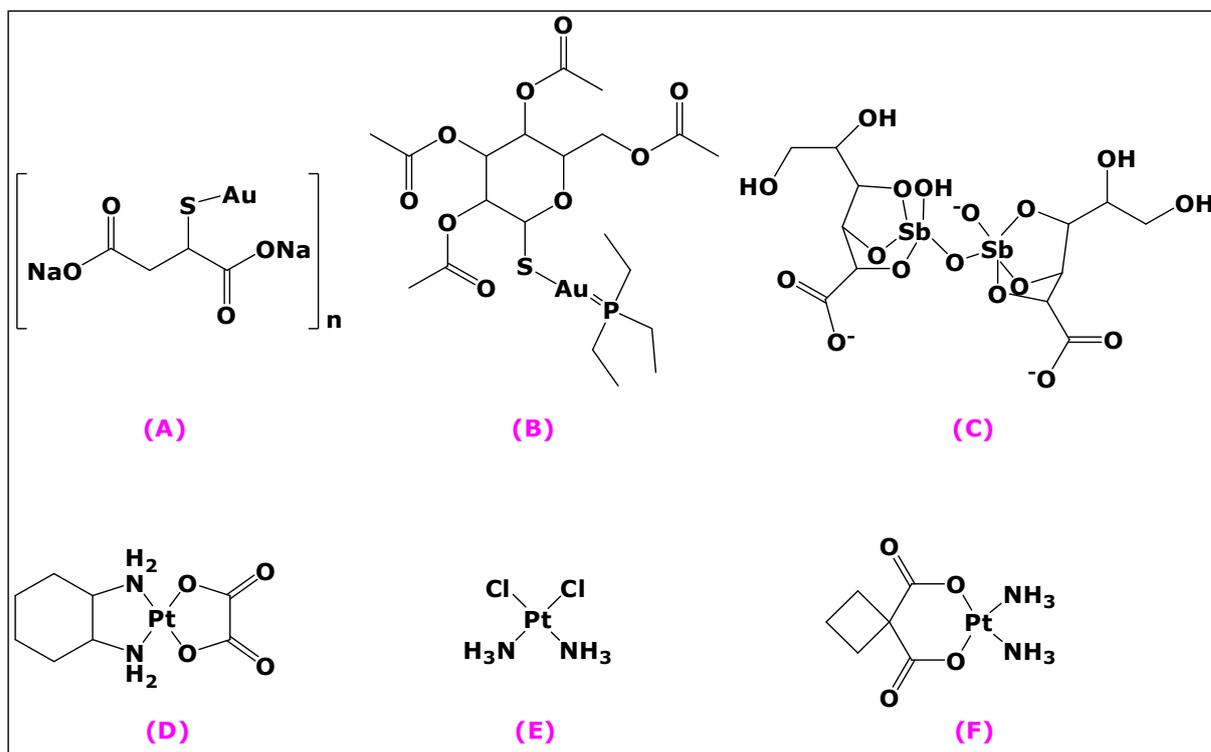


Figura 4 - Compostos de coordenação utilizados na área médica

(A)Tiogliconato de Ouro(I) (B)Auranofina (C)Gluconato de antimônio sódico (D)Carboplatina (E)Cisplatina (F)Oxaliplatina

Antimicrobianos com Ag(I) e Hg(II) como centros metálicos, além do citrato de zinco e acetato de estrôncio, Figura 5, por exemplo, são antibacterianos de uso tópico conhecidos, especialmente frente a enfermidades relacionadas à presença da bactéria *Staphylococcus aureus*.²⁴ Já complexos de

²² MENEZES, D. C. **Síntese e caracterização de complexos ditiocarbamatos de Sn(IV), In(III), Ga(III) e metais de transição: decomposição térmica e perfil farmacológico in vitro**. Tese de Doutorado- Departamento de Química da Universidade Federal de Minas Gerais. Belo Horizonte, 2008.

²³ RATH, S.; TRIVELIN, L. A.; IMBRUNITO, T. R.; TOMAZELA, D. M.; JESÚS, M. N.; MARZAL P. C. **Quím. Nova**, v. 26, n. 4, p. 550-555, 2003.

²⁴ OLIVEIRA, A. A. **Perfil farmacológico de complexos metálicos: tema interdisciplinar para aulas de química inorgânica**. Monografia - Departamento de Química da Universidade Federal de Viçosa, Viçosa, 2010.

ferro(III), como nitroprussiato de sódio, Figura 5, são usados nas emergências hipertensivas.²⁵

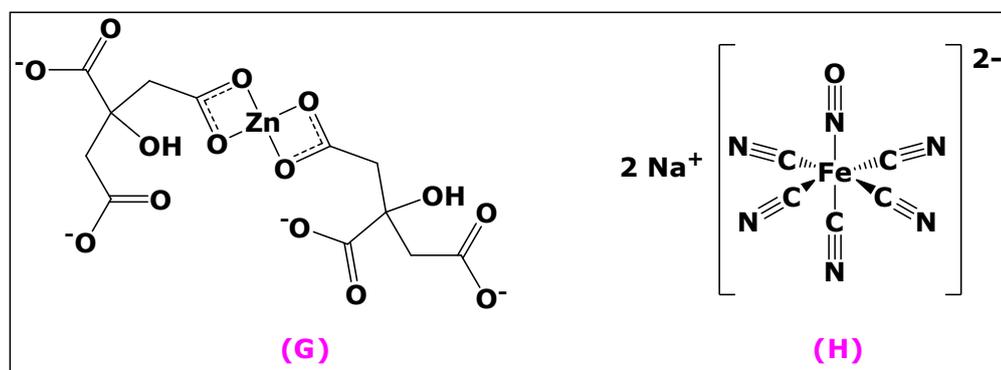


Figura 5 - Complexos bioativos utilizados na área médica

(G) Citrato de zinco (H) Nitroprussiato de sódio

Com relação ao bismuto, atualmente são utilizados complexos citratos de bismuto coloidal (De-nol[®]), subsalicilato de bismuto (Pepto-Bismol[®]) e citrato de bismuto ranitidina (Pylorid[®]), Figura 6, como importante componente de drogas estomacais para úlceras e gastrites.^{26,27}

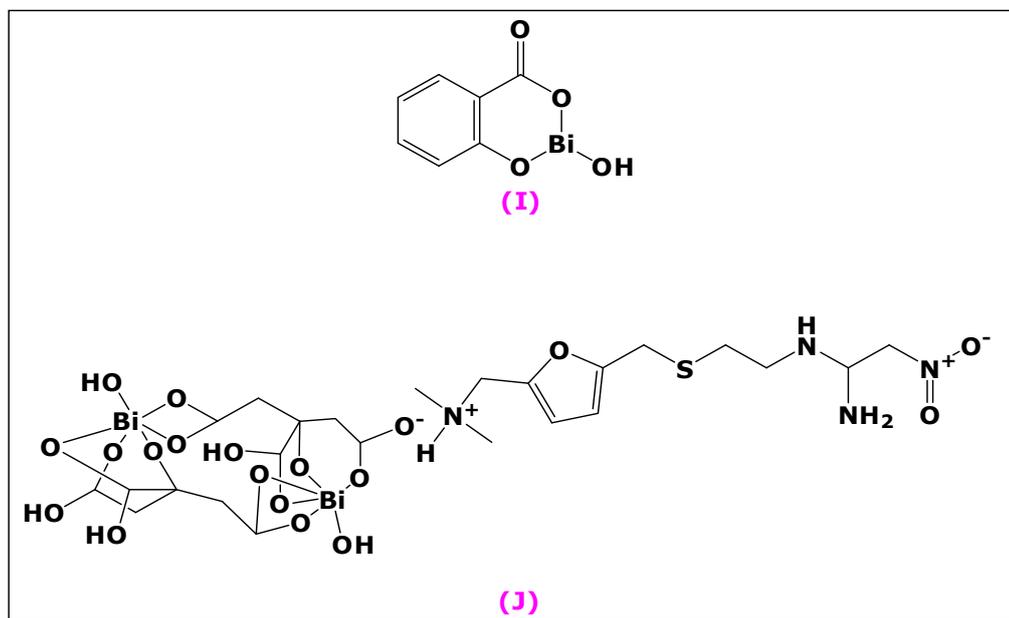


Figura 6 - Compostos de bismuto utilizados como fármacos

(I) Salicilato de bismuto(III) (Pepto-Bismol[®]) (J) Citrato de bismuto-ranitidina (Pylorid[®])

²⁵ ROCHA, D. P.; PINTO, G. F.; RUGGIERO, R.; OLIVEIRA, C. A.; GUERRA, W.; FONTES, A. P. S.; TAVARES, T. T.; MARZANO, I. M.; PEREIRA-MAIA, E. C. *Quím. Nova*, v. 34, n. 1, p. 111-118, 2011.

²⁶ CHAUHAN, H. P. S.; BAKSHI, A.; BHATIYA, S. *Appl. Organomet. Chem.*, v. 24, n. 4, p. 317-325, Abril, 2010.

²⁷ ROCHA, D. P.; PINTO, G. F.; RUGGIERO, R.; OLIVEIRA, C. A.; GUERRA, W.; FONTES, A. P. S.; TAVARES, T. T.; MARZANO, I. M.; PEREIRA-MAIA, E. C. *Quím. Nova*, v. 34, n. 1, p. 111-118, 2011.

Os compostos de Gálio, como nitrato de gálio, Figura 7, são utilizados no tratamento da hipercalcemia severa, cânceres e doenças infecciosas.^{28,29,30} Cabe ressaltar também o constante uso de drogas de lítio como o citrato de lítio, Figura 7, utilizado como antidepressivos em casos de transtornos bipolares do humor.³²

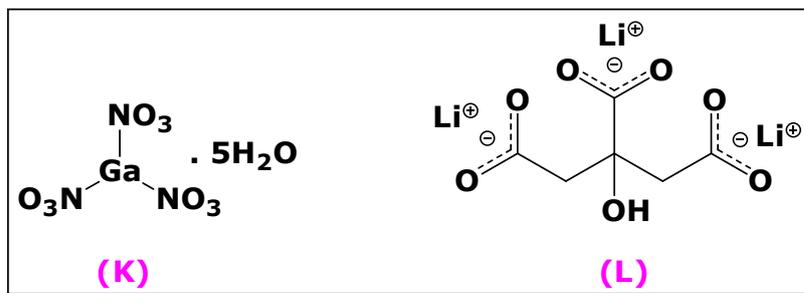


Figura 7 - Fármacos contendo os metais gálio e lítio

(K) Nitrato de gálio (L) Citrato de Lítio

²⁸ MELNIKOV, P.; MALZAC, A.; COELHO, M. D. B. *Acta Ortop. Bras.*, v. 16, n. 1, p. 54-57, 2008.

²⁹ KANECO, Y.; THOENDEL, M.; OLAKANMI, O.; BRITIGAN, B. E.; SINGH, P.K. *J. Clin. Invest.*, v. 117, n. 4, p. 877-888, 2007.

³⁰ CHITAMBAR, C. R.; NARASIMHAN, J.; GUY, J.; SEM, D. S.; OBRIEN, W. J. *Cancer Research*, v. 24, n. 4, p. 317-325, 2010.

1.3 - Os ditiocarbamatos usados como ligantes

Os ditiocarbamatos, Figura 8, são amplamente estudados por possuírem diversas aplicações como na catálise,³¹ como aceleradores de vulcanização de borracha,³² lubrificante, antioxidante, pesticidas,³³ e na área biológica³⁴ como potenciais candidatos antitumorais³⁵, antifúngicos³⁶, antibacterianos³⁷ e utilizado no tratamento de pessoas com HIV no atraso da progressão da doença.³⁸ Como essa classe é doadora de elétrons, este ligante é capaz de estabilizar centros metálicos, sendo uma enorme vantagem na área médica para remoção de excesso de íons metálicos, como por exemplo, o de cobre na Doença de Wilson.³⁹

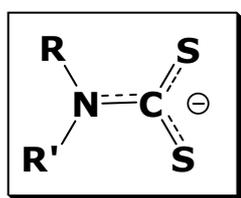


Figura 8 - Estrutura do ânion ditiocarbamato. R e R' representam o átomo de hidrogênio e/ou substituintes orgânicos alifáticos ou cíclicos, contendo ou não heteroátomos.

Derivados ditiocarbamatos geralmente são utilizados na química de coordenação, por serem ligantes versáteis frente vários íons metálicos.⁴⁰ Para sintetizá-los, geralmente como sal solúvel em água, utiliza-se uma amina primária ou secundária, dissulfeto de carbono e uma base forte, Figura 9.

³¹ BAYON, J. C.; CLAVER, C.; MASDEU-BULTO, A. M. **Coord. Chem. Rev.**, v. 193-195, p. 73-145, Outubro, 1999.

³² CUNHA, L. M. G.; RUBINGER, M. M. M.; OLIVEIRA, M. R. L.; TAVARES, E. C.; SABINO, J. R.; PACHECO, E. B. A. V.; VISCONTE, L. L. Y. **Inorg. Chim. Acta**, v. 383, p. 194-198, Março, 2012.

³³ CICOTTI, M. Handbook of Residue Analytical Methods for agrochemical.

³⁴ COUCOUVANIS, D. **Prog. Inorg. Chem.**, v. 26, p. 301-8, 1979.

³⁵ WANG, X. J.; XU, H. W.; GUO, L.L.; ZHENG, J.; XU, B.; GUO, X.; ZHENG, C. X.; LIU, H.M. **Bioorg. Med. Chem. Lett.**, v. 21, p. 3074-3077, 2011.

³⁶ NOGUEIRA, L. J.; RESENDE, M. A.; OLIVEIRA, S. R.; ARAÚJO, M. H.; MAGALHÃES, T. F. F.; OLIVEIRA, M. B.; MARTINS, C. V. B.; LOPES, M. T. P.; ARAÚJO E SILVA, A. C.; DONNICI, C. L. **Mycoses**, v. 54, e323-e329, 2011.

³⁷ HUSAIN, A.; NAMI, S. A. A.; SINGH, S. P.; OVES, M.; SIDDIQI, K. S. **Polyhedron**, v. 30, p. 33-40, 2011.

³⁸ LANG, Jean-Marie; TREPO, C.; KIRSTETTER, M.; HERVIOU, L.; RETORNAZ, G.; RENOUX, G.; MUSSET, M.; TOURAIN, Jean-Louis; CHOUTET, P.; FALKENRODT, A.; LIVROZET, Jean-Michel; TOURAIN, F.; RENOUX, M.; CARAUX, J. **The Lancet**, v. 332, n. 8613, p. 702-706, Setembro, 1988.

³⁹ SHIMADA, H.; TAKAHASHI, M.; SHIMADA, A.; OKAWARA, T.; YASUTAKE, A.; IAMAMURA, Y.; KIYOZUMI, M. **Toxicol. Appl. Pharm.**, v. 202, n. 1, p. 59-67, 2005.

⁴⁰ MENEZES, Daniele C. **Síntese e caracterização de complexos ditiocarbamatos de Sn(IV), In(III), Ga(III) e metais de transição: decomposição térmica e perfil farmacológico in vitro**. Tese de Doutorado – Departamento de Química da Universidade Federal de Minas Gerais. Belo Horizonte, 2008.

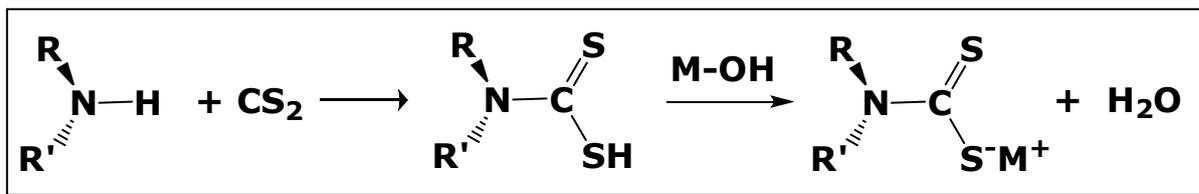


Figura 9 - Síntese do ditiocarbamato. R e R' representam o átomo de hidrogênio e/ou substituintes orgânicos alifáticos ou cíclicos, contendo ou não heteroátomos.

Ligantes deste tipo podem se coordenar a centros metálicos nas formas mono e bidentada, através dos átomos de enxofre, devido a sua estrutura canônica, Figura 10. O modo de coordenação, pode ser visto no espectro da espectrometria vibracional na região do infravermelho, no qual a presença de um duplete em $1000 \pm 70 \text{ cm}^{-1}$, indica a presença das ligações C-S e C=S, sugerindo uma coordenação monodentada do ligante ao centro metálico.⁴¹

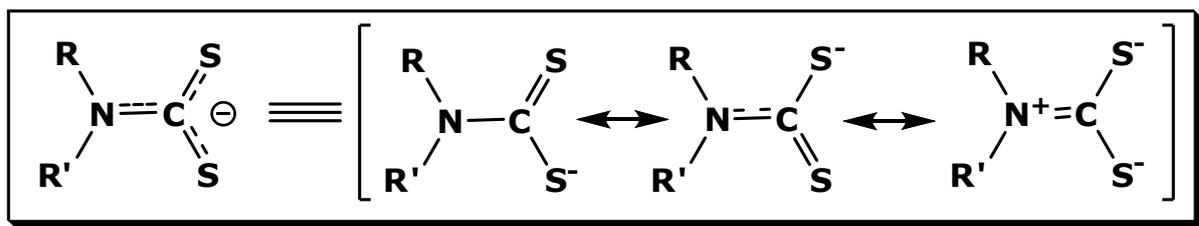


Figura 10 - Estrutura canônica do ditiocarbamato

Muitos complexos de ditiocarbamatos são utilizados na proteção de plantações, sendo esse grupo de compostos considerado uma das mais importantes classes de fungicidas. Entre eles, destacam-se ditiocarbamatos de zinco(II) como o Zineb[®], Mancozeb[®] e o Ziram[®], Figura 11, que são usados em culturas para o consumo humano, tais como de cereais, frutas e legumes.⁴²

⁴¹ BONATI, F.; UGO, R. **J. Organomet. Chem.**, v. 10, n. 2, p. 257-268, Novembro, 1967.

⁴² ZAMBOLIM, L.; VALE, F. X. R. **Fungicidas de contato. Controle de doenças de plantas**. Associação Brasileira de Educação Agrícola Superior. Brasília-DF; Viçosa-UFV, 2001.

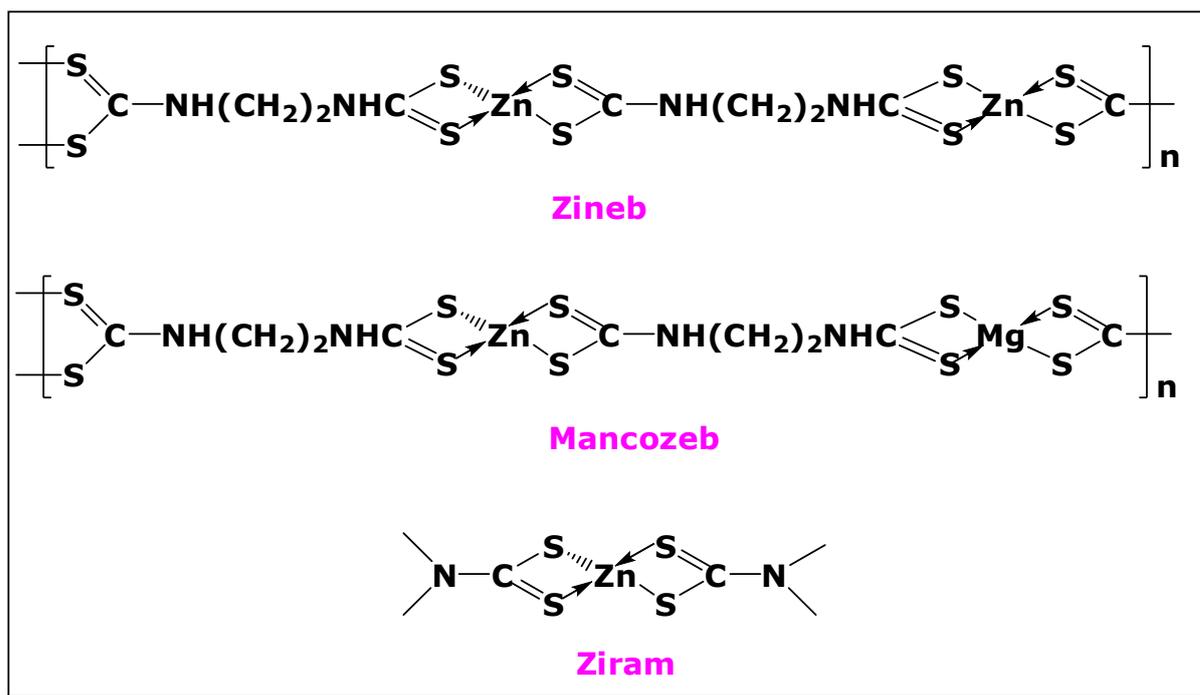


Figura 11 - Complexos de ditiocarbamatos usados como fungicidas comerciais

Os ditiocarbamatos não são considerados muito tóxicos, contudo sua toxicidade aumenta com a presença de metais pesados na molécula. Sabe-se que a exposição em curto prazo a este ligante causa irritação na pele, olhos e problemas respiratórios, enquanto que em longo prazo pode causar dermatites e sensibilização da pele.^{43,44} Além disso, testes feitos em ratos revelaram que altos níveis de ditiocarbamatos produziram um crescimento da tireóide, provocando hiperplasia e bócio nodular.⁴⁴

Existem relatos sobre a alta toxicidade de produtos provenientes da decomposição de ditiocarbamatos, principalmente daqueles derivados de aminas secundárias. A decomposição desta classe pode gerar as *N*-nitrosaminas, Figura 12, compostos conhecidos por serem potencialmente mutagênicos e carcinogênicos, mesmo em baixíssimas concentrações.^{45,46}

⁴³ CUNHA, L. M. G. **Síntese de complexos de metais com ditiocarbimatos e estudo de sua atividade como aceleradores na vulcanização da borracha natural.** Dissertação de Mestrado – Departamento de Química da Universidade Federal de Viçosa. Viçosa, 2008.

⁴⁴ KAZOS, E. A.; STALIKAS, C. D.; NANOS, C. G.; KONIDARI, C. N. **Chemosphere**, v.68, p. 2104-2110, 2007.

⁴⁵ RECHE, F.; GARRIGÓS, M. C.; MARÍN, M. L.; CANTÓ, A.; JIMÉNEZ, A. **J. Chromatography A**, v.963, p. 419-426, 2002.

⁴⁶ INCAVO, J. A; SCHAFFER, M. A. **Anal. Chim. Acta**, v.557, p.256-261, 2006.

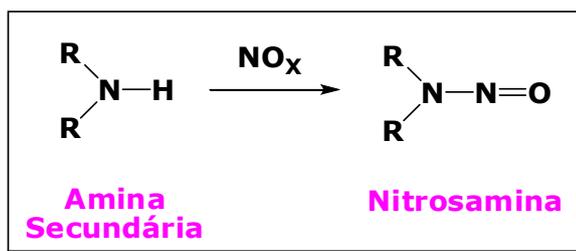


Figura 12 – Formação das Nitrosaminas

O fato deste trabalho complexar ligantes ditiocarbamatos a centros metálicos, diminui a possibilidade de formação das N-nitrosaminas.

1.4 – Os reagentes de partida: alquiletanolaminas e atenolol

As alquiletanolaminas, Figura 13, são compostos orgânicos inflamáveis, corrosivas, incolores e viscosas, constituídas pelos grupos funcionais amina e etanol. Geralmente são utilizadas como fármacos anti-histamínicos, para o alívio de alergias,⁴⁷ por bloquear a atividade enzimática da histidina descarboxilase que catalisa a transformação de histidina em histamina.⁴⁸ Devido a toxicidade hepática,⁴⁸ este fármaco foi modificado estruturalmente, transformando-o em complexos metálicos contendo o ligante alquiletanolditiocarbamato. Espera-se certo sinergismo, uma vez as alquiletanolaminas, os ditiocarbamatos e vários centros metálicos possuem atividade biológica.

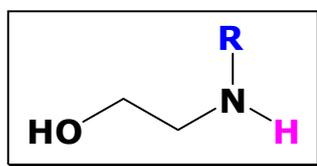


Figura 13 - Alquiletanolaminas

Atenolol, Figura 14, fármaco classificado como β -bloqueador, exerce atividade bloqueadora sobre o miocárdio, sendo considerado um anti-

⁴⁷ SICHERER, S. H. **Understanding and Managing Your Child's Food Allergy**. Baltimore: The Johns Hopkins University Press, 2006

⁴⁸ MONROE, E. W; DALY, A. F.; SHALHOUB, R. F. **J. allergy clinical immunol.**, v. 99, n. 2, p. S798-806, 1997. PMID 9042073.

hipertensivo.⁴⁹ A grande vantagem na utilização do atenolol frente a outras drogas, como o propranolol, é que ele não ultrapassa a parede encefálica.⁵⁰ Por outro lado, a desvantagem na sua utilização é a toxicidade gerada nos rins, uma vez que ele é excretado exclusivamente via urina.⁴⁹

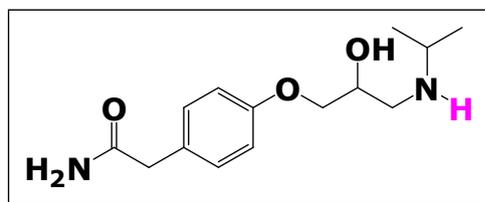


Figura 14 - Atenolol

Com o objetivo de diminuir a toxicidade do atenolol, este fármaco foi modificado estruturalmente, transformando-o no ligante atenololditiocarbamato de sódio, para depois complexá-lo a diferentes centros metálicos. Espera-se certo sinergismo, uma vez o atenolol, os ditiocarbamatos e vários centros metálicos possuem atividade biológica.

⁴⁹ CARLBERG, B.; SAMUELSSON, O.; LINDHOLM, L. H. *Lancet*, v. 364, n. 9446, p. 1684–9, 2004.

⁵⁰ AGON, P.; GOETHALS, P.; VAN HAVER, D.; KAUFMAN, J. M. *J. Pharm. Pharmacol.*, v. 43, n. (8), p. 597–600, agosto, 1991.

OBJETIVOS & JUSTIFICATIVA

1.5 – Justificativa e objetivo geral

A resistência de algumas linhagens de microrganismos aos antibacterianos e antifúngicos existentes no mercado tem preocupado vários setores da saúde. Por esse motivo, é crescente o interesse de pesquisadores em desenvolver novos princípios bioativos, mais específicos aos alvos de ação e menos tóxicos aos hospedeiros.

Como os estudos com os ditiocarbamatos revelam ampla atividade antimicrobiana, e sabendo que muitos compostos metálicos são bioativos a diferentes espécies, este trabalho propôs a síntese de compostos contendo ditiocarbamatos com metais representativos e de transição, e a avaliação da atividade biológica destes complexos frente alguns microrganismos.

1.5.1 – Objetivos específicos

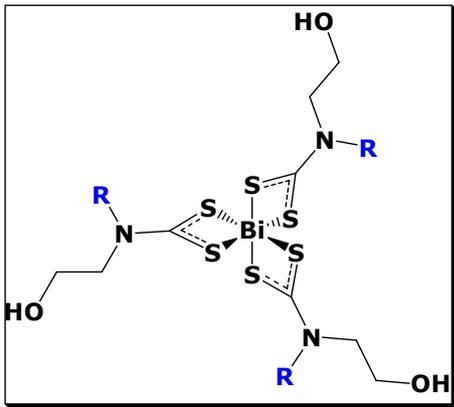
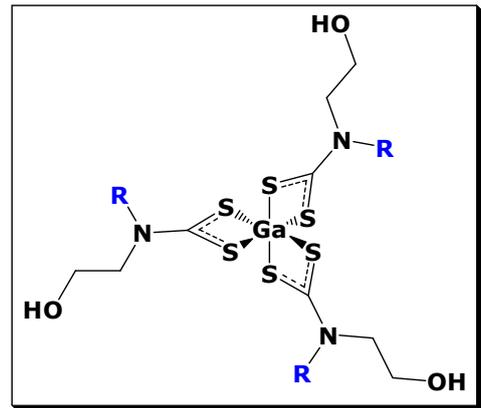
O objetivo deste trabalho é a avaliação biológica de compostos de coordenação de ditiocarbamatos, possíveis candidatos a fármacos, frente as cepas dos seguintes microrganismos: *Escherichia coli* (ATCC 11229), *Staphylococcus aureus* (ATCC 25921), *Candida albicans* (ATCC 18804) e *Candida tropicalis* (Squibb 450). Foram determinados a atividade antimicrobiana pelo método de difusão em ágar, a quantificação através dos valores da concentração inibitória mínima (CIM), em mmol L^{-1} , e o caráter seletivo dos compostos ativos a partir de ensaios de viabilidade celular, via o uso dos corantes azul de metileno e alaranjado de acridina.

Para isso, foram sintetizados e caracterizados novos complexos de ditiocarbamatos, derivados das alquiletanolaminas ($\mathbf{R} = -\text{CH}_3(\mathbf{A}), -\text{CH}_2\text{CH}_3(\mathbf{B}), -\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3(\mathbf{C})$ e $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}(\mathbf{D})$), com os metais representativos, Bi(III) e Ga(III). Dos oito complexos possíveis derivados das alquiletanolaminas, intitulados por **GaA**, **GaB**, **GaC**, **GaD**, **BiA**, **BiB**, **BiC**, **BiD**, apenas os complexos **GaA**, **GaB**, **GaD**, **BiB**, **BiC**, foram sintetizados neste trabalho por serem inéditos:

tris(etanolmetilditiocarbamato)gálio(III) (**GaA**)

tris(etanoletilditiocarbamato)gálio(III) (**GaB**)

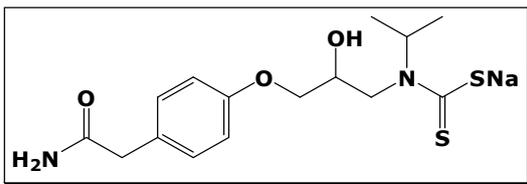
tris(dietanolditiocarbamato)gálio(III) (**GaD**)



tris(etanoletilditiocarbamato)bismuto(III) (**BiB**)

tris(etanolpropilditiocarbamato)bismuto(III) (**BiC**)

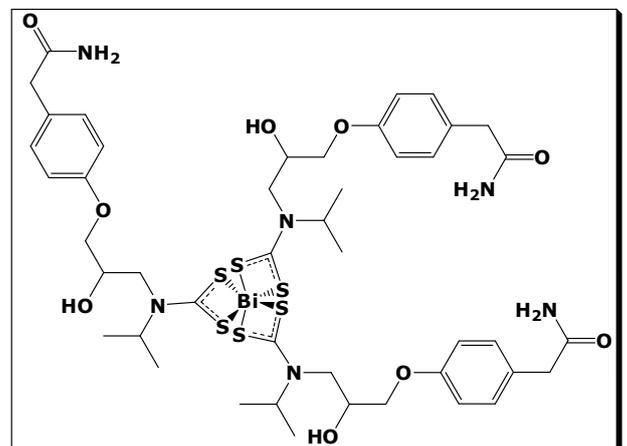
Outra classe de ligante também avaliada envolveu o ligante atenolditiocarbamato de sódio, a qual foi complexada com metais como bismuto, cobalto, níquel, platina e zinco:



atenolditiocarbamato de sódio

(**ADTC**)

atenolditiocarbamatobismuto(III) (**BiADTC**)

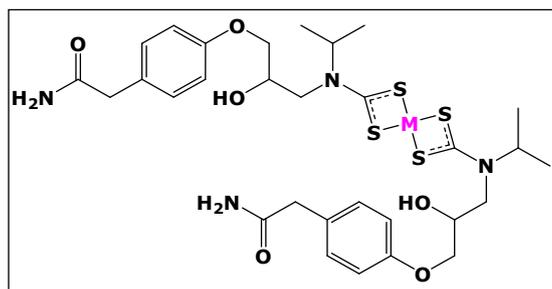


bis(atenololditiocarbamato)cobalto(II) (**CoADTC**)

bis(atenololditiocarbamato)níquel(I) (**NiADTC**)

bis(atenololditiocarbamato)platina(II) (**PtADTC**)

bis(atenololditiocarbamato)zinco(II) (**ZnADTC**)



Os complexos sintetizados foram caracterizados por temperaturas de fusão, análise elementar de carbono, hidrogênio e nitrogênio, espectrometrias na região de infravermelho e de ressonância magnética nuclear dos núcleos ^1H e ^{13}C . De maneira complementar, a estrutura do BiC foi determinada por difração de raios X em monocristal.

PARTE EXPERIMENTAL

1.6 - Materiais e métodos

Os reagentes e solventes utilizados nesse trabalho estão apresentados na Tabela 2.

Tabela 2 - Reagentes e solventes utilizados durante o trabalho

Reagentes e Solventes	Marca	Reagentes e Solventes	Marca
Acetato de Zinco diidratado	Synth	Éter dietílico	VETEC
Acetato de etila	Synth	etiletanolamina	Aldrich
Álcool Etílico absoluto	VETEC	Hidróxido de sódio	VETEC
Álcool Metílico	Dinâmica	Metiletanolamina	Aldrich
Atenolol (obtido em farmácia de manipulação)		N,N-Dimetilformamida	VETEC
Cloreto de Cobalto hexaidratado	Merck	Nitrato de Bismuto(III) pentaidratado	VETEC
Cloreto de Níquel hexaidratado	Merck	Nitrato de Gálio(III)	VETEC
dietanolamina	Aldrich	Propiletanolamina	Aldrich
Dimetilsulfoxido	FMaia	Tetracloroplatinato(II) de potássio	Strem Chemicals
Dissulfeto de Carbono	VETEC		

1.7 – Instrumentação e técnicas experimentais

1.7.1 – Temperaturas de fusão

A caracterização dos compostos por determinação das temperaturas de fusão foi realizada no Aparelho Mettler FP90, dotado de célula de aquecimento FP82HT com controlador digital de temperatura, juntamente com Microscópio Olympus CH-2, localizados no laboratório 291 do Departamento de Química (DQ) da UFMG.

1.7.2 – Análise elementar (CHN)

As análises elementares de CHN foram realizadas tanto no aparelho Perkin Elmer, modelo CHN 2400 Elemental Analyser do DQ da UFMG, quanto no aparelho Perkin Elmer 200, do Departamento de Solos da Universidade Federal de Viçosa, UFV.

1.7.3 – Espectrometria vibracional da região do infravermelho

Os espectros de todos os compostos foram obtidos no Espectrofotômetro Perkin-Elmer FT-IR 1000, na região de 4000-200 cm^{-1} , em pastilha de iodeto de cézio, CsI, do DQ da UFV.

1.7.4 – Espectrometria de ressonância magnética nuclear

Os compostos GaA, GaB e GaD tiveram seus espectros de RMN de ^1H (300 MHz) e RMN de ^{13}C (75 MHz) obtidos em espectrofotômetro VARIAN (MERCURY 300) no Departamento de Química da UFV, utilizando dimetilsulfóxido deuterado. Os outros espectros de RMN de ^1H (200 MHz) e de RMN de ^{13}C (50,28 MHz) foram obtidos no equipamento Bruker Advance DPX 200, no Laboratório de Ressonância Magnética de Alta Resolução, LAREMAR, do Departamento de Química da UFMG, utilizando água e dimetilsulfóxido deuterado.

1.7.5 – Difração de raios X

A determinação estrutural do complexo BiC foi feita através da técnica de difração de raios X em monocristal, obtidos no difratômetro Xcalibur, Atlas, Gemini, a 150K pertencente ao Departamento de Física da UFMG pelo Dr. Carlos Basílio Pinheiro. Os cristais do complexo foram obtidos por evaporação lenta por misturas compostas por etanol e água, 1:3.

Tabela 3 - Alguns dados cristalográficos

Dimensões do Cristal	0,48 × 0,3 × 0,08 mm	Grupo Especial	P1
Temperatura	T = 150 K	Volume (Å^3)	V = 1395,96 (6) Å^3
Comprimento de onda/Radiação	$\lambda = 0,7107 \text{ Å}$, Ka Mo	Método de Refinamento	SHELXL97
Sistema Cristalino	Triclínico		
	a = 10,3425 (3) Å		
	b = 10,6907 (3) Å		
	c = 13,4748 (2) Å		
Parâmetros da Célula Unitária	$\alpha = 100,901 (2)^\circ$		
	$\beta = 100,863 (2)^\circ$		
	$\gamma = 101,106 (2)^\circ$		

SÍNTESES

1.8 – Síntese dos complexos de gálio derivados das alquiletanolaminas

Um balão de reação contendo uma suspensão etanólica de 1,74 mmol de nitrato de gálio hidratado, $\text{Ga}(\text{NO}_3)_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$, foi resfriado em banho de gelo a 0°C e deixado sob agitação por dez minutos. Em um sistema paralelo, adicionaram-se 5,22 mmol da amina apropriada, $\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})\text{R}$ ($\text{R} = \text{CH}_3$ (**A**), CH_2CH_3 (**B**) e $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ (**D**)), e 5,22 mmol de dissulfeto de carbono, CS_2 , em um balão contendo 10 mL de etanol a 0°C . Após 10 segundos de agitação, este sistema foi vertido sob a solução contendo o metal. A formação imediata de um sólido branco foi observada para todos os casos e decorridos sessenta minutos sob agitação, separou-se estes compostos por filtração a vácuo, em funil sinterizado G3, lavando-os com uma solução água-etanol (1:5) e éter dietílico, nesta ordem. Após 24 horas em um dessecador, obteve-se um sólido branco seco. O rendimento das reações é mostrado da Tabela 4.

Tabela 4 - Rendimento dos complexos de gálio com alquiletanolamina

Código	Complexo	Rendimentos (%)
GaA	tris(etanolmetilditiocarbamato)gálio(III)	46,1
GaB	tris(etanoletilditiocarbamato)gálio(III)	47,8
GaD	tris(dietanolditiocarbamato)gálio(III)	65,6

A síntese dos complexos derivados das alquiletanolaminas foi feita de maneira direta, ou seja, sem o isolamento prévio do ligante alquiletanolditiocarbamato de sódio. O fato de não se isolar primeiramente o ligante foi refletido apenas nos rendimentos baixos, 40 a 70%. A reação com o isolamento do ligante foi experimentado, contudo devido à dificuldade em se separar e purificar o ligante optou-se pela reação direta.

Dados específicos sobre cada complexo como temperatura fusão, principais bandas no espectros de infravermelho e sinais de RMN de carbono e hidrogênio serão apresentados nas páginas a seguir. Os dados obtidos serão discutidos a partir da página 33.

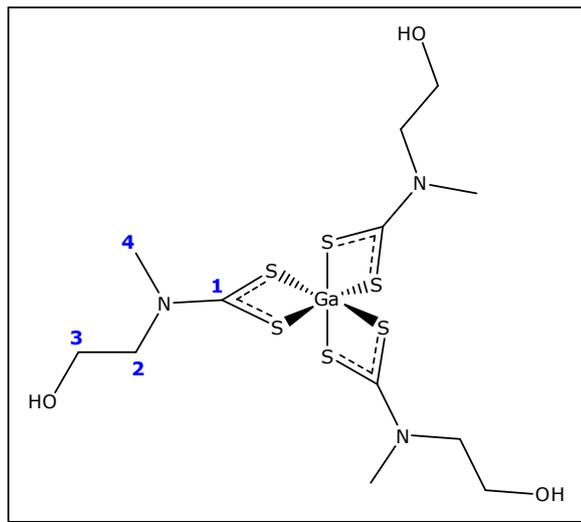


Figura 15 – Representação da possível estrutura do tris(etanolmetilditiocarbamato)gálio(III) - GaA

FM: $C_{12}H_{24}N_3O_3S_6Ga$

MM: $520,45 \text{ g mol}^{-1}$

Aspecto: Sólido branco.

FF: $137,8-139,8^\circ\text{C}$.

Solubilidade: Solúvel: H_2O e DMSO.

Parcialmente solúvel: Álcool Etílico.

Insolúvel: Acetato de etila, acetona, acetonitrila, clorofórmio, diclorometano, éter etílico, hexano, metanol e tolueno.

Análise elementar: Calculado: C 27,69; H 4,65; N 8,07;

Experimental: C 26,80; H 4,17; N 7,87;

Infravermelho (CsI , $\nu_{MÁX}/cm^{-1}$): $\nu(O-H) = 3300$ (M); $\nu(C-O) = 1255$ (M);

$\nu_s(C-N) + \nu_s(C=N) = 1503$ (F); $\nu_s(C-S) = 955$ (M); $\nu_a(S-M) = 373$ (f).

F=banda forte; M=banda média; f=banda fraca.

RMN DE ^{13}C (75 MHz) EM DMSO δ : 200,1 (C1); 59,4 (C2); 57,9 (C3); 44,2 (C4).

RMN de 1H (300 MHz) em DMSO δ : 4,87 (t, OH, $J = 4,8$); 3,70 (t, H2, $J = 5,1$); 3,61 (t, H3, $J = 4,5$); 3,30 (s, H4).

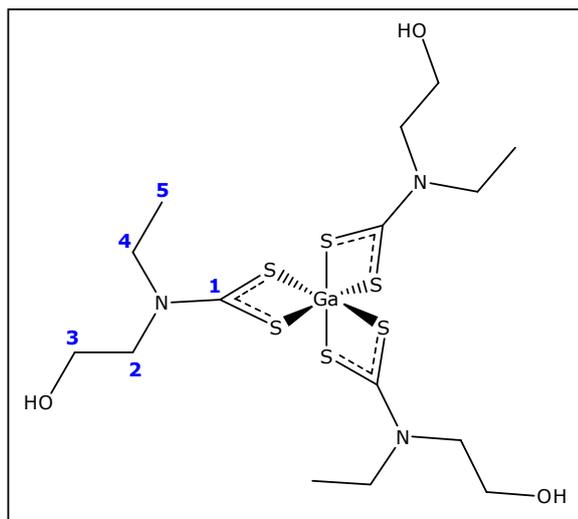


Figura 16 – Representação da possível estrutura do tris(etanoletilditiocarbamato)gálio(III) - GaB

FM: C₁₅H₃₀N₃O₃S₆Ga

MM: 562,53 g mol⁻¹

Aspecto: Sólido branco

FF: 144,9-146,2°C.

Solubilidade: Solúvel: H₂O e DMSO.

Parcialmente solúvel: Álcool Etílico.

Insolúvel: Acetato de etila, acetona, acetonitrila, clorofórmio, diclorometano, éter etílico, hexano, metanol e tolueno.

Análise elementar: Calculado: C 32,03%; H 5,38%; N 7,47%;

Experimental: C 30,64%; H 5,11%; N 7,22%;

Infravermelho (CsI, ν_{MÁX}/cm⁻¹): ν (O-H)= 3445 (M); ν (C-O)= 1267 (M);

ν_s (C-N) + ν_s (C=N)= 1497 (F); ν_s (C-S)= 991 (M); ν_a (S-M)= 365 (f).

F=banda forte; M=banda média; f=banda fraca.

RMN de ¹³C (75 MHz) em DMSO δ: 199,7 (C1); 57,8 (C2); 56,6 (C3); 51,3 (C4); 11,5 (C5).

RMN de ¹H (300 MHz) em DMSO δ: 4,87 (t, OH, J= 4,8); 3,72-3,60 (m, H2,H3, H4); 1,30 (t, H5, J= 6,9).

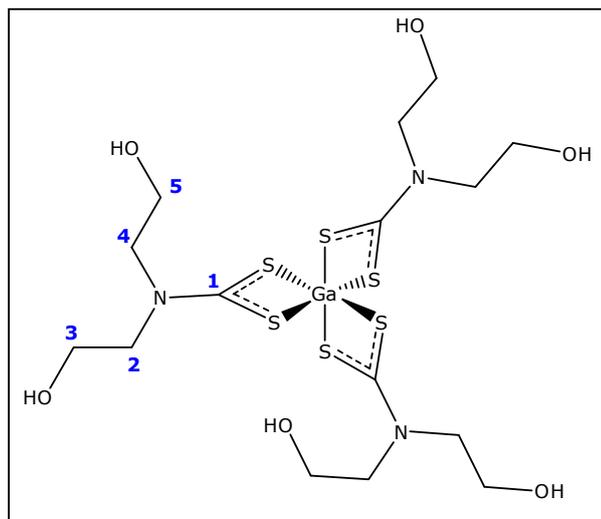


Figura 17 - Representação da possível estrutura do tris(dietanolditiocarbamato)gálio(III) - GaD

FM: $C_{15}H_{30}N_3O_6S_6Ga$

MM: $610,53 \text{ g mol}^{-1}$

Aspecto: Sólido branco

FF: $129,0-131,8^\circ\text{C}$.

Solubilidade: **Solúvel:** H_2O e DMSO.

Parcialmente solúvel: Álcool Etílico.

Insolúvel: Acetato de etila, acetona, acetonitrila, clorofórmio, diclorometano, éter etílico, hexano, metanol e tolueno.

Análise elementar: **Calculado:** C 29,51; H 4,95; N 6,88;

Experimental: C 28,44; H 4,73; N 6,62;

Infravermelho (CsI, $\nu_{MÁX}/\text{cm}^{-1}$): ν (O-H) = 3283 (M); ν (C-O) = 1257 (M);

ν_s (C-N) + ν_s (C=N) = 1488 (F); ν_s (C-S) = 992 (F); ν_a (S-M) = 376 (f).

F=banda forte; M=banda média; f=banda fraca.

RMN de ^{13}C (75 MHz) em DMSO δ : 200,6 (C1); 58,4 (C2,C4); 57,7 (C3,C5).

RMN de ^1H (300 MHz) em DMSO δ : 4,87 (s, OH); 3,76 (t, H2,H4, J = 5,4);

3,62 (t, H3,H5, J = 4,5).

1.9 – Síntese dos complexos de bismuto derivados de etanoletilamina e etanolpropilamina

Um balão de reação contendo uma suspensão etanólica de 1,68 mmol de nitrato de bismuto pentaidratado, $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$, foi resfriado em banho de gelo a 0°C e deixado sob agitação por dez minutos. Em um sistema paralelo, adicionaram-se 5,02 mmol da amina correspondente, $\text{RNH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})$ ($\text{R} = -\text{CH}_2\text{CH}_3$ (**B**) e $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ (**C**)) e 5,02 mmol de dissulfeto de carbono, CS_2 , em um balão contendo 10 mL de etanol a 0°C . Após 10 segundos de agitação, este sistema foi vertido sob a solução que continha o metal. A formação imediata de sólidos amarelos foi observada para todos os casos e decorridos sessenta minutos sob agitação, separou-se estes compostos por filtração a vácuo, em funil sinterizado G3, lavando-os com uma solução água-etanol (1:8) e éter dietílico, nesta ordem. Após 24 horas em um dessecador, obteve-se um sólido amarelo seco, cujo rendimento foi apresentado na Tabela 5.

Tabela 5 - Rendimento dos complexos de bismuto com alquiletanolamina

Código	Complexo	Rendimentos (%)
BiB	etanoletilditiocarbamatobismuto(III)	42,9
BiC	etanolpropilditiocarbamatobismuto(III)	39,2

A síntese dos complexos derivados das alquiletanolaminas foi feita de maneira direta, ou seja, sem o isolamento prévio do ligante alquiletanolditiocarbamato de sódio. O fato de não se isolar primeiramente o ligante foi refletido apenas nos rendimentos baixos, 39 a 43%. A reação com o isolamento do ligante foi experimentado, contudo devido à dificuldade em se separar e purificar o ligante optou-se pela reação direta.

Dados específicos sobre cada complexo como temperatura fusão, principais bandas nos espectros de infravermelho e sinais de RMN de carbono e hidrogênio serão apresentados nas páginas a seguir. Os dados obtidos serão discutidos a partir da página 33.

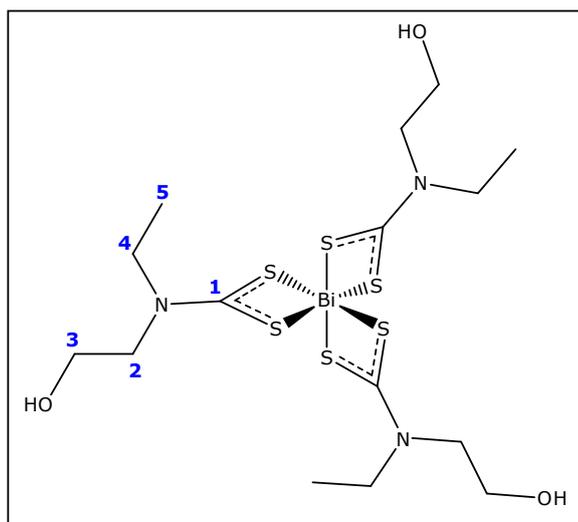


Figura 18 - Representação da possível estrutura do tris(etanoetilditiocarbamato)bismuto(III) (BiB)

FM: C₁₅H₃₀N₃O₃S₆Bi

MM: 701,79 g mol⁻¹

Aspecto: Sólido amarelo

FF: 128,1-131,2°C com dec.

Solubilidade: Solúvel: H₂O e DMSO.

Parcialmente solúvel: Acetato de etila, acetona, acetonitrila, álcool etílico e metanol.

Insolúvel: Clorofórmio, diclorometano, éter etílico, hexano e tolueno.

Análise elementar: Calculado: C 25,67; H 4,31; N 5,99;

Experimental: C 24,01; H 4,21; N 5,57;

Infravermelho (CsI, ν_{MÁX}/cm⁻¹): ν (O-H)= 3298 (M); ν (C-O)= 1267 (F);

ν_s (C-N) + ν_s (C=N)= 1486 (F); ν_s (C-S)= 981 (M); ν_a (S-M)= 246 (f).

F=banda forte; M=banda média; f=banda fraca.

RMN de ¹³C (50,28 MHz) em DMSO δ: 198,9 (C1); 56,4 (C2); 55,0 (C3); 49,9 (C4); 10,1 (C5).

RMN de ¹H (200 MHz) em DMSO δ: 4,77 (t, OH, J= 4,8); 3,64-3,50 (m, H2,H3, H4); 1,20 (t, H5, J= 6,6).

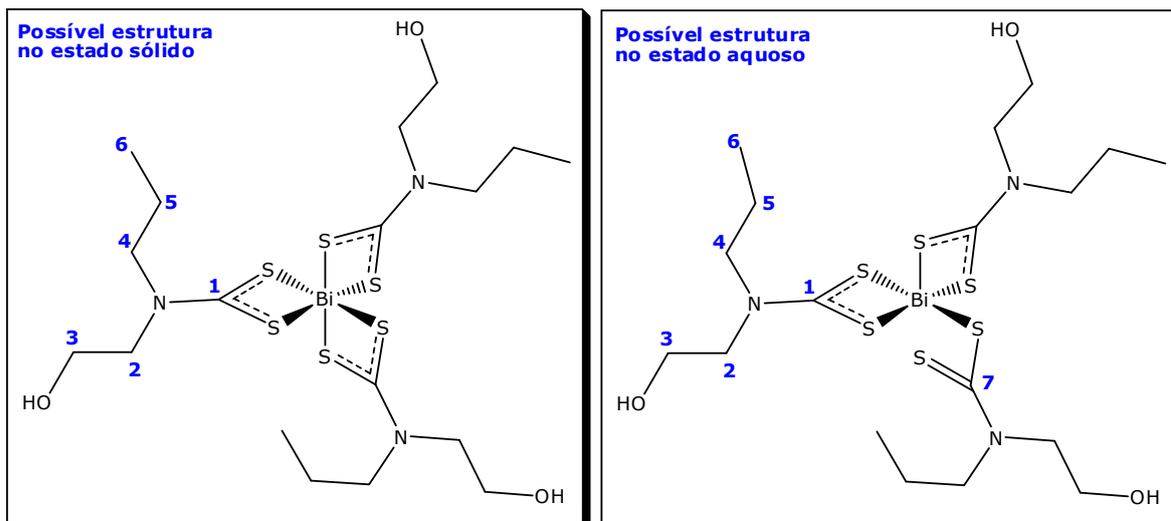


Figura 19 - Representação da possível estrutura do tris(etanolpropilditiocarbamato)bismuto(III) (BiC)

FM: $C_{18}H_{36}N_3O_3S_6Bi$

MM: 743,87 g mol⁻¹

Aspecto: Sólido amarelo

FF: 144,5-147,1°C com dec.

Solubilidade: Solúvel: H₂O e DMSO.

Parcialmente solúvel: Acetato de etila, acetona, acetonitrila, álcool etílico e metanol.

Insolúvel: Clorofórmio, diclorometano, éter etílico, hexano e tolueno.

Análise elementar: Calculado: C 29,06; H 4,88; N 5,65;

Experimental: C 29,02; H 4,64; N 5,44;

Infravermelho (CsI, $\nu_{MÁX}/cm^{-1}$): ν (O-H)= 3298 (M); ν (C-O)= 1247 (M);

ν_s (C-N) + ν_s (C=N)= 1484 (F); ν_s (C-S)= 975 (M); ν_a (S-M)= 246 (f).

F=banda forte; M=banda média; f=banda fraca.

RMN de ¹³C (50,28 MHz) em DMSO δ : 199,3 (C1); 198,9 (C7); 56,2 (C2); 54,8 (C3); 49,5 (C4); 10,1 (C5); 9,89 (C6).

RMN de ¹H (200 MHz) em DMSO δ : 4,75 (t, OH, J= 4,8); 3,63-3,50 (m, H2,H3, H4); 2,43-2,34 (m, H5); 1,20 (t, H6, J= 6,8).

1.10 – Síntese do ligante atenolditiocarbamato de sódio, $[\text{Na}\{\text{S}_2\text{CN}(\text{C}_3\text{H}_7)(\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{NO}_3)\}]$ (ADTC)

Em um balão contendo uma mistura etanólica de 3,62 mmol de atenolol, resfriado em banho de gelo a 0°C, foram adicionados 3,62 mmol de hidróxido de sódio, NaOH, e 5,43 mmol de dissulfeto de carbono, CS₂. Decorridas duas horas sob agitação e mantendo a temperatura entre 0°C e 5°C, a suspensão que antes era de coloração branca, passou a ser um produto oleoso transparente de coloração amarela. Após sete dias em repouso foi obtido um sólido, cujo rendimento foi apresentado na Tabela 5.

1.11 – Síntese dos complexos derivados do atenolditiocarbamato de sódio

Em um balão de reação contendo uma mistura etanólica de 1,21 mmol do sal do metal apropriado, resfriado em banho de gelo a 0°C, adicionou-se gota a gota uma solução aquosa de 3,64 mmol de atenolditiocarbamato de sódio, que já se encontrava com o pH ajustado entre 7 e 8 afim de evitar a formação de compostos inadequados, como hidróxidos. A formação imediata de sólidos foi observada para todos os casos e decorridos sessenta minutos sob agitação, separou-se estes compostos por filtração a vácuo, em funil sinterizado G3, lavando-os com uma solução água-etanol e éter dietílico, nesta ordem. Após 24 horas em um dessecador, obteve-se sólidos secos apresentando os seguintes rendimentos, Tabela 6.

Tabela 6 - Rendimento do atenolditiocarbamato e seus complexos

Código	Complexo	Rendimentos (%)
ADTC	atenolditiocarbamato de sódio	77,0
BiADTC	tris(atenolditiocarbamato)bismuto(III)	65,6
CoADTC	bis(atenolditiocarbamato)cobalto(II)	89,7
NiADTC	bis(atenolditiocarbamato)níquel(II)	90,0
PtADTC	bis(atenolditiocarbamato)platina(II)	86,8
ZnADTC	bis(atenolditiocarbamato)zinco(II)	85,4

Dados específicos sobre cada complexo como temperatura fusão, principais bandas no espectros de infravermelho e sinais de RMN de carbono e hidrogênio serão apresentados nas páginas a seguir. Os dados obtidos serão discutidos a partir da página 33.

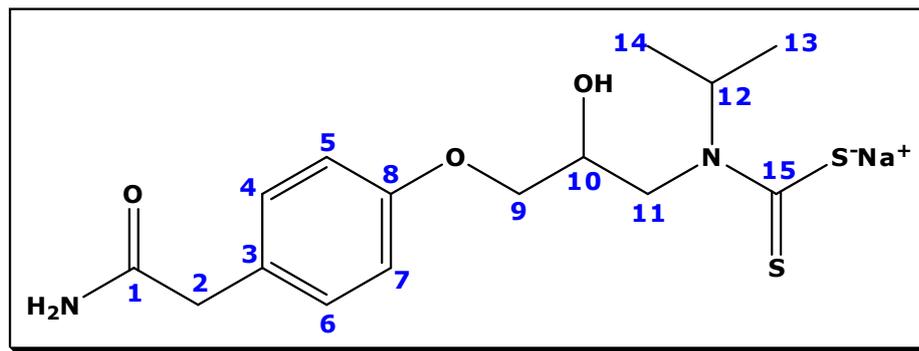


Figura 20 - Representação da possível estrutura do atenololditiocarbamato de sódio (ADTC)

FM: Na(C₁₅H₂₁N₂O₃S₂)

MM: 364,46 g mol⁻¹

Aspecto: Branco amarelado

FF: 159,4-161,5°C com dec.

Solubilidade: Solúvel: H₂O e DMSO.

Parcialmente solúvel: Álcool Etílico.

Insolúvel: Acetato de etila, acetonitrila, clorofórmio, diclorometano, éter etílico, hexano, metanol e tolueno.

Análise elementar: Calculado: C 49,43; H 5,81; N 7,69;

Experimental: C 48,04; H 5,57; N 7,48;

Infravermelho (CsI, $\nu_{\text{MÁX}}/\text{cm}^{-1}$): ν (O-H) e ν_a (NH₂)= 3402 (f); ν_s (NH₂)= 3162 (f); ν_{amida} (C=O)= 1652 (M); ν (C-O)= 1248 (F); ν_s (C-N) + ν_s (C=N)= 1470 (M); ν_s (C-S)= 980 (F).

F=banda forte; M=banda média; f=banda fraca.

RMN de ¹³C (50,28 MHz) em D₂O δ : 211,1 (C15); 177,9 (C1); 157,2 (C8), 130,4 (C4,C6); 127,6 (C3); 115,1 (C5,C7); 70,1 (C9); 57,3 (C10), 55,4 (C12); 49,9 (C11); 40,8 (C2); 13,4 (C13,C14).

RMN de ¹H (200 MHz) em D₂O δ : 7,26 (d, H4,H6, J= 7,8); 7,02 (d, H5,H7, J= 8,0); 5,94-5,81 (m, OH, J= 6,8); 4,58-4,05 (m, H9,H10,H11); 3,56 (s, H2); 1,34 (m, H12); 1,21 (d, H13,H14, J= 6,6).

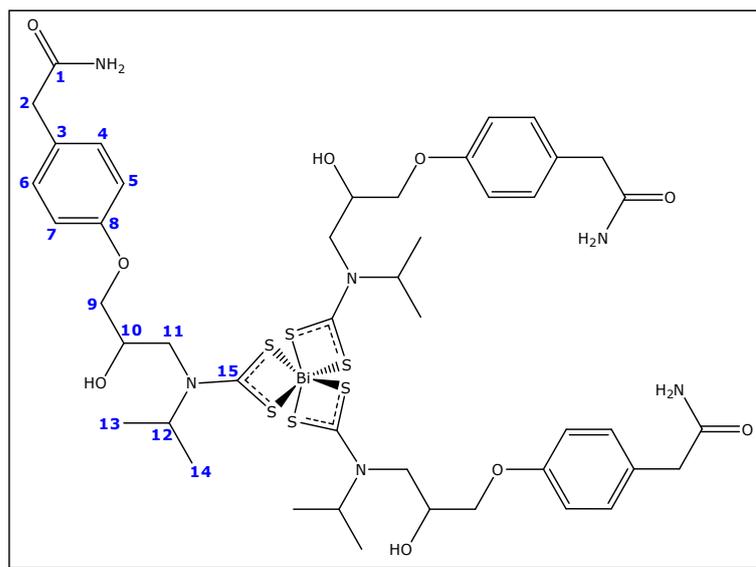


Figura 21 - Representação da possível estrutura do tris(atenololditiocarbamato)bismuto(III) (BiADTC)

FM: C₄₅H₆₃N₆O₉S₆Bi

MM: 1233,39 g mol⁻¹

Aspecto: Sólido amarelo

FF: 181,1-183,1 °C com dec.

Solubilidade: Solúvel: H₂O e DMSO.

Parcialmente solúvel: Álcool Etílico.

Insolúvel: Acetato de etila, acetonitrila, clorofórmio, diclorometano, éter etílico, hexano, metanol e tolueno.

Análise elementar: Calculado: C 43,82; H 5,15; N 6,81;

Experimental: C 42,53; H 5,07; N 6,64;

Infravermelho (CsI, ν_{MÁX}/cm⁻¹): ν (O-H) e ν_a (NH₂)= 3398 (M); ν_s (NH₂)= 3200 (f);

ν_{amida} (C=O)= 1664 (F); ν (C-O)= 1245 (F);

ν_s (C-N) + ν_s (C=N)= 1466 (F); ν_s (C-S)= 950 (f); ν_a (S-M)= 304 (m).

F=banda forte; M=banda média; f=banda fraca.

RMN de ¹³C (50,28 MHz) em DMSO δ: 206,1 (C15); 173,1 (C1); 157,5 (C8), 130,6 (C4,C6); 129,8 (C3); 114,1 (C5,C7); 71,0 (C9); 67,1 (C10), 56,6 (C12); 52,4 (C11); 41,9 (C2); 19,18 (C13,C14).

RMN de ¹H (200 MHz) em DMSO δ: 7,45 (s, NH₂); 7,20 (d, H4,H6, J= 7,8); 6,88 (d, H5,H7, J= 7,8); 5,42 (m, OH); 4,14-3,95 (m, H9,H10,H11); 3,30 (s, H2); 1,33 (m, H12); 1,08 (d, H13,H14, J= 6,6).

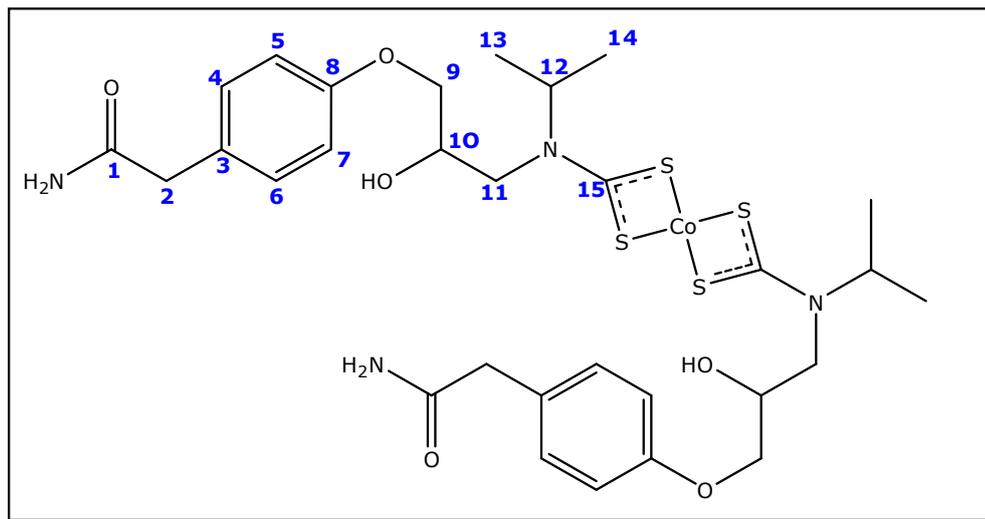


Figura 22 - Representação da possível estrutura do bis(atenololditiocarbamato)cobalto(II) (CoADTC)

FM: $C_{30}H_{42}N_4O_6S_4Co$

MM: $741,87 \text{ g mol}^{-1}$

Aspecto: Sólido verde musgo

FF: $190,8-192,6^\circ\text{C}$ com dec.

Solubilidade: Solúvel: H_2O e DMSO.

Parcialmente solúvel: Álcool Etílico.

Insolúvel: Acetato de etila, acetonitrila, clorofórmio, diclorometano, éter etílico, hexano, metanol e tolueno.

Análise elementar: Calculado: C 48,57; H 5,71; N 7,55;

Experimental: C 48,32; H 5,54; N 7,43;

Infravermelho (CsI , $v_{MÁX}/cm^{-1}$): ν (O-H) e ν_a (NH_2) = 3349 (F); ν_s (NH_2) = 3204 (f);

ν_{amida} (C=O) = 1667 (F); ν (C-O) = 1246 (F); ν_s (C-N) + ν_s (C=N) = 1468 (F);

ν_s (C-S) = 961 (M); ν_a (S-M) = 368 (M).

F=banda forte; M=banda média; f=banda fraca.

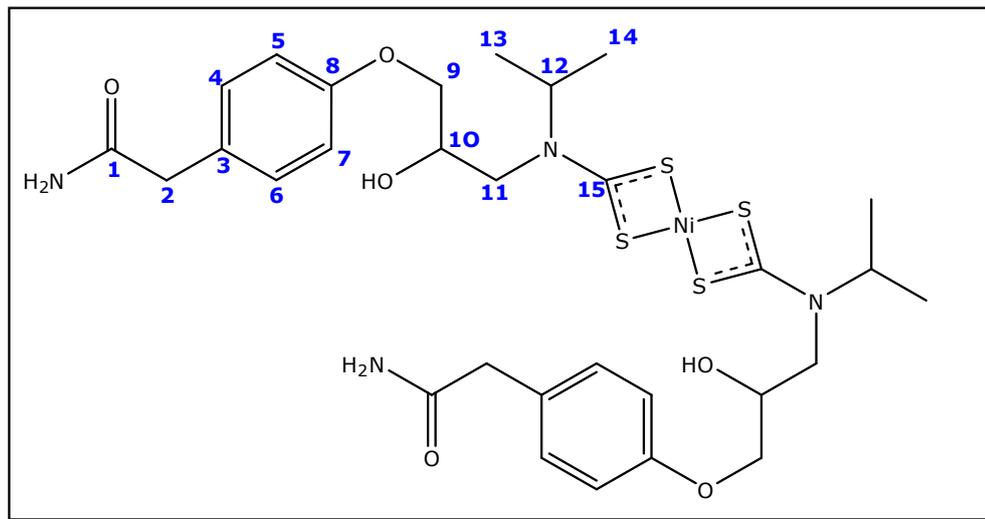


Figura 23 - Representação da possível estrutura do bis(atenololditiocarbamato)níquel(II) (NiADTC)

FM: C₃₀H₄₂N₄O₆S₄Ni

MM: 741,63 g mol⁻¹

Aspecto: Sólido verde claro

FF: 179,5-181,6 °C com dec.

Solubilidade: Solúvel: H₂O e DMSO.

Parcialmente solúvel: Álcool Etílico.

Insolúvel: Acetato de etila, acetonitrila, clorofórmio, diclorometano, éter etílico, hexano, metanol e tolueno.

Análise elementar: Calculado: C 48,58; H 5,71; N 7,55;

Experimental: C 47,95; H 5,62; N 7,44;

Infravermelho (CsI, v_{MÁX}/cm⁻¹): v (O-H) e v_a (NH₂)= 3355 (M); v_s (NH₂)= 3204 (f);

v_{amida} (C=O)= 1668 (M); v (C-O)= 1247 (F); v_s (C-N) + v_s (C=N)= 1481 (M);

v_s (C-S)= 976 (M); v_a (S-M)= 394 (M).

F=banda forte; M=banda média; f=banda fraca.

RMN de ¹³C (50,28 MHz) em DMSO δ: 205,7 (C15); 172,5 (C1); 157,0 (C8), 130,0 (C4,C6); 128,7 (C3); 114,2 (C5,C7); 70,4 (C9); 66,6 (C10), 56,0 (C12); 51,9 (C11); 41,3 (C2); 18,5 (C13,C14).

RMN de ¹H (200 MHz) em DMSO δ: 7,39 (s, NH₂); 7,16 (d, H4,H6, J= 7,8); 6,84 (d, H5,H7, J= 7,6); 5,45 (m, OH, J= 4,5); 4,64-4,58 (m, H9); 3,88 (m, H10, H11); 3,28 (s, H2); 1,29-1,24 (m, H12); 1,03 (d, H13,H14, J= 6,6).

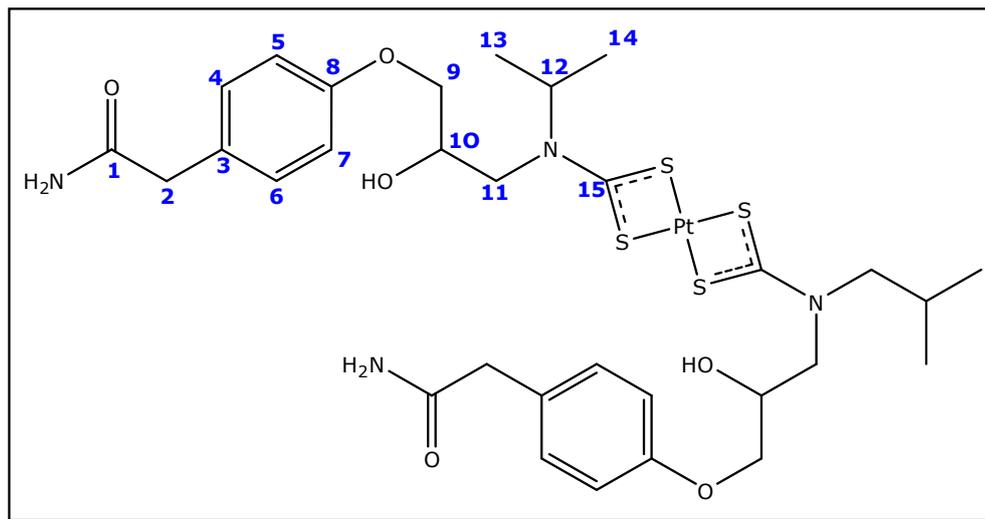


Figura 24 - Representação da possível estrutura do bis(atenololditiocarbamato)platina(II) (PtADTC)

FM: C₃₀H₄₂N₄O₆S₄Pt

MM: 878,02 g mol⁻¹

Aspecto: Sólido amarelo

FF: 198,1 – 199,9°C com dec.

Solubilidade: Solúvel: H₂O e DMSO.

Parcialmente solúvel: Álcool Etílico.

Insolúvel: Acetato de etila, acetonitrila, clorofórmio, diclorometano, éter etílico, hexano, metanol e tolueno.

Análise elementar: Calculado: C 41,04; H 4,82; N 6,38;

Experimental: C 40,56; H 4,67; N 6,23;

Infravermelho (CsI, v_{MÁX}/cm⁻¹): v (O-H) e v_a (NH₂) = 3338 (M); v_s (NH₂) = 3201 (f);

v_{amida} (C=O) = 1660 (M); v (C-O) = 1239 (F); v_s (C-N) + v_s (C=N) = 1487 (M);

v_s (C-S) = 961 (M); v_a (S-M) = 390 (M).

F=banda forte; M=banda média; f=banda fraca.

RMN de ¹³C (50,28 MHz) em DMSO δ: 210,6 (C15); 173,4 (C1); 157,3 (C8), 130,6 (C4, C6); 128,9 (C3); 114,6 (C5,C7); 70,6 (C9); 66,9 (C10), 56,4 (C12); 52,7 (C11); 41,6 (C2); 18,7 (C13, C14)

RMN de ¹H (200 MHz) em DMSO δ: 7,46 (s, NH₂); 7,16 (d, H4, H6, J= 7,6); 6,85 (d, H5, H7, J= 7,8); 5,58 (d, OH, J= 4,8); 4,56 (m, H9); 4,30 (s, H10); 3,90 (d, H11); 3,28 (s, H2); 1,33-1,25 (m, H12); 1,06 (d, H13, H14, J= 6,8).

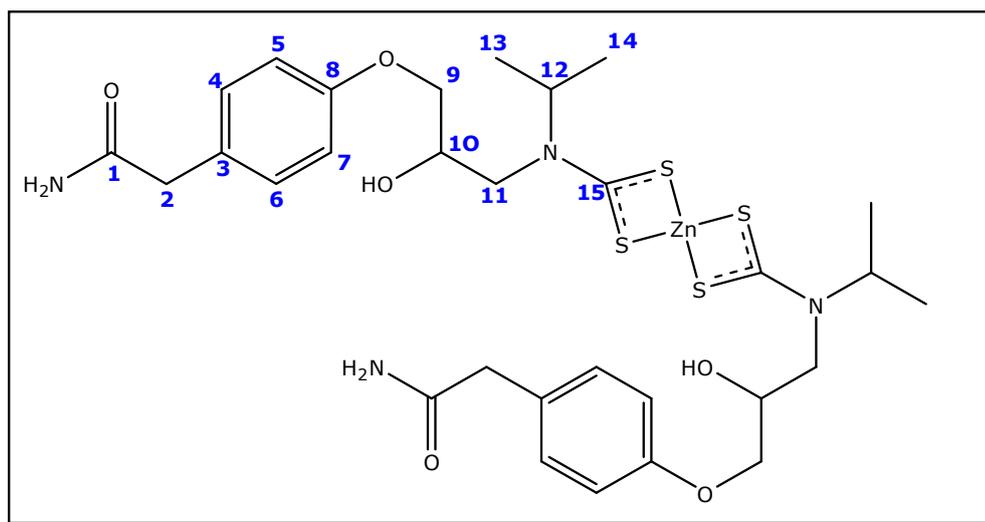


Figura 25 - Representação da possível estrutura do bis(atenololditiocarbamato)zinc(II) (ZnADTC)

FM: C₃₀H₄₂N₄O₆S₄Zn

MM: 748,35 g mol⁻¹

Aspecto: Sólido branco

FF: 192,7-194,5 °C com dec.

Solubilidade: Solúvel: H₂O e DMSO.

Parcialmente solúvel: Álcool Etílico.

Insolúvel: Acetato de etila, acetonitrila, clorofórmio, diclorometano, éter etílico, hexano, metanol e tolueno.

Análise elementar: Calculado: C 48,15; H 5,66; N 7,49;

Experimental: C 47,31; H 5,49; N 7,22;

Infravermelho (CsI, v_{MÁX}/cm⁻¹): v (O-H) e v_a (NH₂)= 3361 (M); v_s (NH₂)= 3210 (f);

v_{amida} (C=O)= 1666 (M); v (C-O)= 1247 (F); v_s (C-N) + v_s (C=N)= 1470 (M);

v_s (C-S)= 972 (M); v_a (S-M)= 329 (M).

F=banda forte; M=banda média; f=banda fraca.

RMN de ¹³C (50,28 MHz) em DMSO δ: 205,4 (C15); 174,6 (C1); 157,8 (C8), 130,7 (C4,C6); 128,8 (C3); 115,0 (C5,C7); 71,3 (C9); 68,1 (C10), 56,9 (C12); 52,1 (C11); 41,8 (C2); 18,8 (C13,C14).

RMN de ¹H (200 MHz) em DMSO δ: 7,53 (s, NH₂); 7,14 (d, H4,H6, J= 7,8); 6,83 (d, H5,H7, J= 7,6); 5,46 (s, OH); 5,10 (s, H9); 4,81-4,67 (m, H10,H11); 3,28 (s, H2); 1,24-1,23 (m, H12); 1,04 (d, H13,H14, J= 6,6).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Com o objetivo de confirmar as estruturas propostas para os compostos **GaA**, **GaB**, **GaD**, **BiB**, **BiC**, **ADTC**, **BiADTC**, **CoADTC**, **NiADTC**, **PtADTC** e **ZnADTC**, serão discutidos os dados obtidos pelos métodos de caracterização: análise elementar, temperatura de fusão, espectrometria vibracional na região do infravermelho, ressonância magnética nuclear de ^{13}C e de ^1H e difração de raios X, quando for o caso.

1.12 – Análise elementar (CHN) e temperaturas de fusão

Analisando os dados apresentados na Tabela 7, o qual apresenta as análises elementares e as temperaturas de fusão dos compostos de coordenação, percebe-se que a maioria dos compostos apresentam um erro relativo inferior a 4%, além de uma estreita faixa de fusão, ou seja, apresentam intervalos menores que 20°C.

Tabela 7 - Análise elementar e temperatura de fusão

Compostos	Análise Elementar experimental (calculado)			Faixa da Temperatura de fusão (°C)
	C (%)	H (%)	N (%)	
GaA	27,69 (26,80)	4,65 (4,17)	8,07 (7,87)	137,8-139,8°C
GAB	32,03 (30,64)	5,38 (5,11)	7,47 (7,22)	144,9-146,2°C
GaD	29,51 (28,44)	4,95 (4,73)	6,88 (6,62)	129,0-131,8°C
BiB	25,67 (24,01)	4,31 (4,21)	5,99 (5,57)	128,1-131,2°C decomposição
BiC	29,06 (29,02)	4,88 (4,64)	5,65 (5,44)	144,5-147,1°C decomposição
ADTC	49,43 (48,04)	5,81 (5,57)	7,69 (7,48)	159,4-161,5°C decomposição
BiADTC	43,82 (42,83)	5,15 (5,07)	6,81 (6,64)	181,1-183,1°C decomposição
CoADTC	48,57 (48,32)	5,71 (5,54)	7,55 (7,43)	190,8-192,6 °C decomposição
NiADTC	48,58 (47,95)	5,71 (5,62)	7,55 (7,44)	179,5-181,6 °C decomposição
PtADTC	41,04 (40,56)	4,82 (4,67)	6,38 (6,23)	198,1-199,9 °C decomposição
ZnADTC	48,15 (47,31)	5,66 (5,49)	7,49 (7,22)	192,7-194,5 °C decomposição

1.13 – Espectrometria vibracional na região do infravermelho(IV)

1.13.1 – Aspectos teóricos do infravermelho

As principais bandas que podem ser observadas nos complexos de ditiocarbamatos são: ν_s (**N \cdots CS $_2$**), compreendida entre 1580-1450 cm^{-1} , ν_a (**C-S**), compreendida entre 1060-940 cm^{-1} e ν_a (**S-M**) compreendida entre 420-250 cm^{-1} .

A banda correspondente ao estiramento ν_s (**N \cdots CS $_2$**), 1580-1450 cm^{-1} , que possui valor intermediário entre N-C e N=C, possui caráter parcial de dupla, evidenciando uma deslocalização da densidade eletrônica π no ditiocarbamato, o que pode ser visto nas três estruturas de ressonância possíveis para o ânion ditiocarbamato (Figura 26).

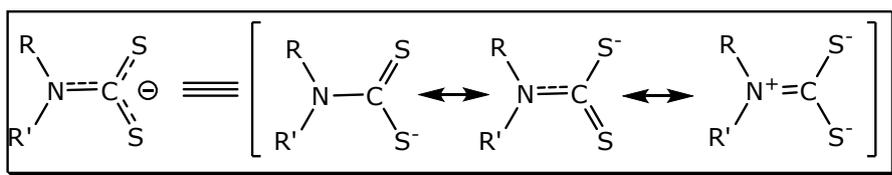


Figura 26 - Estrutura canônica do ânion ditiocarbamato

O estiramento assimétrico ν_a (**C-S**) é muito útil para diferenciar os modos de coordenação monodentado e bidentado ao centro metálico. A coordenação bidentada simétrica dos átomos de enxofre ao metal ocorre quando existe uma única banda na região entre 1060-940 cm^{-1} . A presença de duas bandas nesta região representa uma coordenação monodentada (Figura 27).

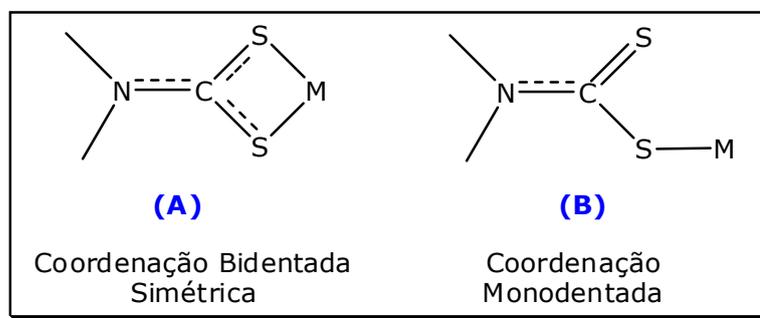


Figura 27 - Modos de coordenação dos átomos de enxofre ao metal nos ditiocarbamatos

1.13.2 – Avaliação dos espectros na região do infravermelho para os compostos alquiletanolditiocarbamato de metais representativos

Na caracterização dos cinco complexos, **GaA**, **GaB**, **GaD**, **BiB** e **BiC**, pela espectrometria na região do infravermelho, foi analisada a presença de bandas características tanto dos ditiocarbamatos ν_s (N...CS₂), ν_a (C-S) e ν_a (S-M), quanto dos grupos funcionais dos complexos metálicos derivados do alquiletanolditiocarbamato, ν_s (O-H) e ν_s (C-O) da função álcool. A Tabela 8 mostra as atribuições feitas das principais bandas.

Tabela 8 - Principais bandas da espectrometria de infravermelho dos alquiletanolditiocarbamato de metais representativos

	Compostos				
	GaA	GaB	GaD	BiB	BiC
ν_s (O-H)	3300(M)	3445(M)	3283(M)	3420	3301
ν_s (C-O)	1255(M)	1267(M)	1257(M)	1267(F)	1247(M)
ν_s (N...C)	1503(F)	1497(F)	1488(F)	1486(F)	1484(F)
ν_a (C-S)	990(M)	991(M)	992(F)	981(M)	975(M)
ν_a (S-M)	373(f)	365(f)	376(f)	246(f)	246(M)
ν_s (N-H)	NO	NO	NO	NO	NO

ν_s = estiramento simétrico; ν_a = estiramento assimétrico
F= banda forte; m= banda média; f= banda fraca
NO - Não Observado

Com relação aos estiramentos mostrados na Tabela 8, têm-se que as bandas atribuídas aos modos vibracionais da ligação N-H estão ausentes nos espectros de todos os compostos. A ausência desse estiramento já era previsto, já que a reação de formação do ditiocarbamato ocorre substituindo o hidrogênio da função amina (Figura 28).

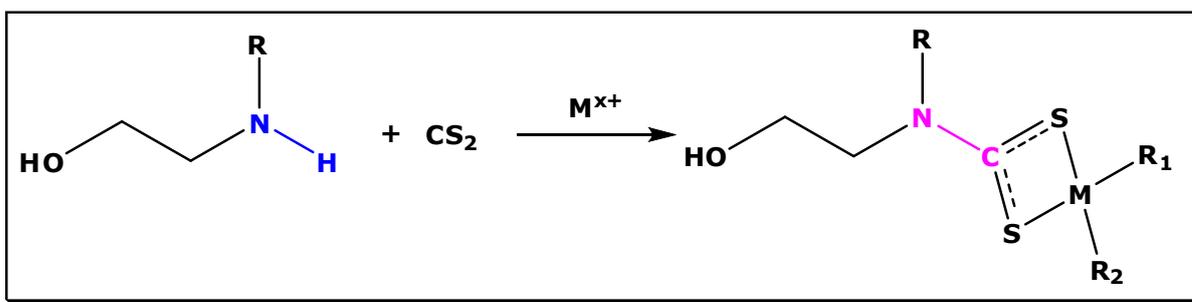


Figura 28 - Reação de formação dos alquiletanolditiocarbamatos

Os espectros dos cinco complexos possuem a banda correspondente ao modo de estiramento ν ($N\cdots CS_2$) variando entre 1502 a 1484cm^{-1} .

Outra evidência da formação dos complexos metálicos por esta técnica é a presença de bandas de intensidade média referente ao estiramento ν_a (C-S), presente em todos os complexos variando de 992 a 955cm^{-1} . Essa banda é muito importante para verificar o modo de coordenação dos alquiletanolditiocarbamato ao centro metálico. Em todos os casos, por ser uma única banda na região, pode-se dizer que no estado sólido os complexos são bidentados, ou seja, ambos enxofres estão se ligando ao centro metálico.

Com relação as bandas correspondentes ao estiramento da ligação metal-enxofre, todos os espectros possuem um banda entre 400 - 200cm^{-1} referente. Para a ligação Ga-S essa região variou entre 376 - 365cm^{-1} , e para a ligação entre Bi-S esse estiramento foi de 246cm^{-1} .

As figuras 29 a 33 mostram os espectros de infravermelho dos compostos citados.

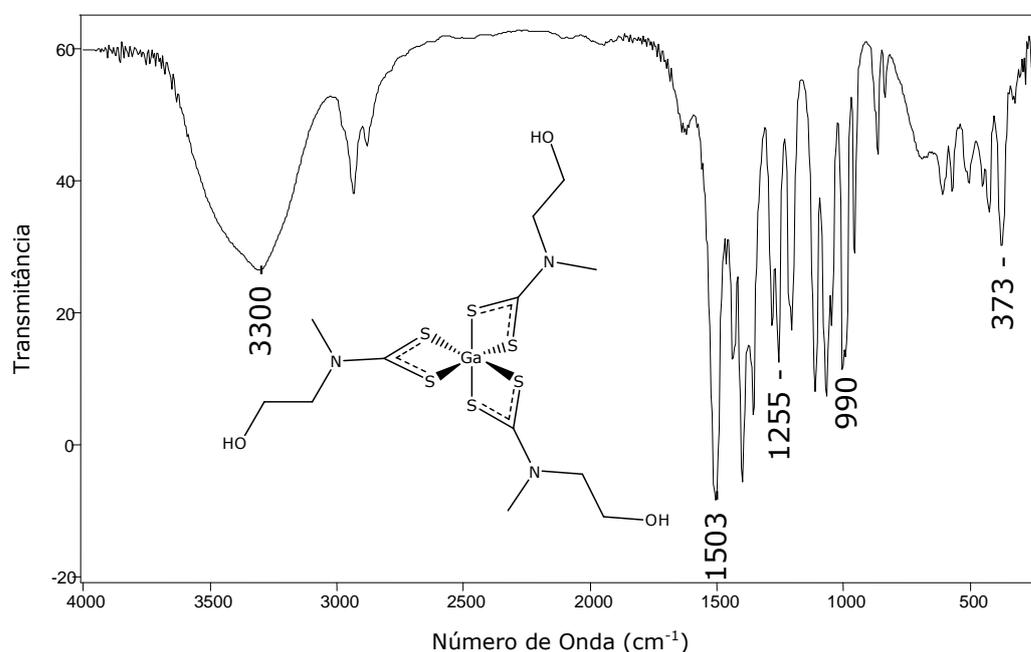


Figura 29 - Espectro de infravermelho do complexo GaA feito em pastilha de CsI

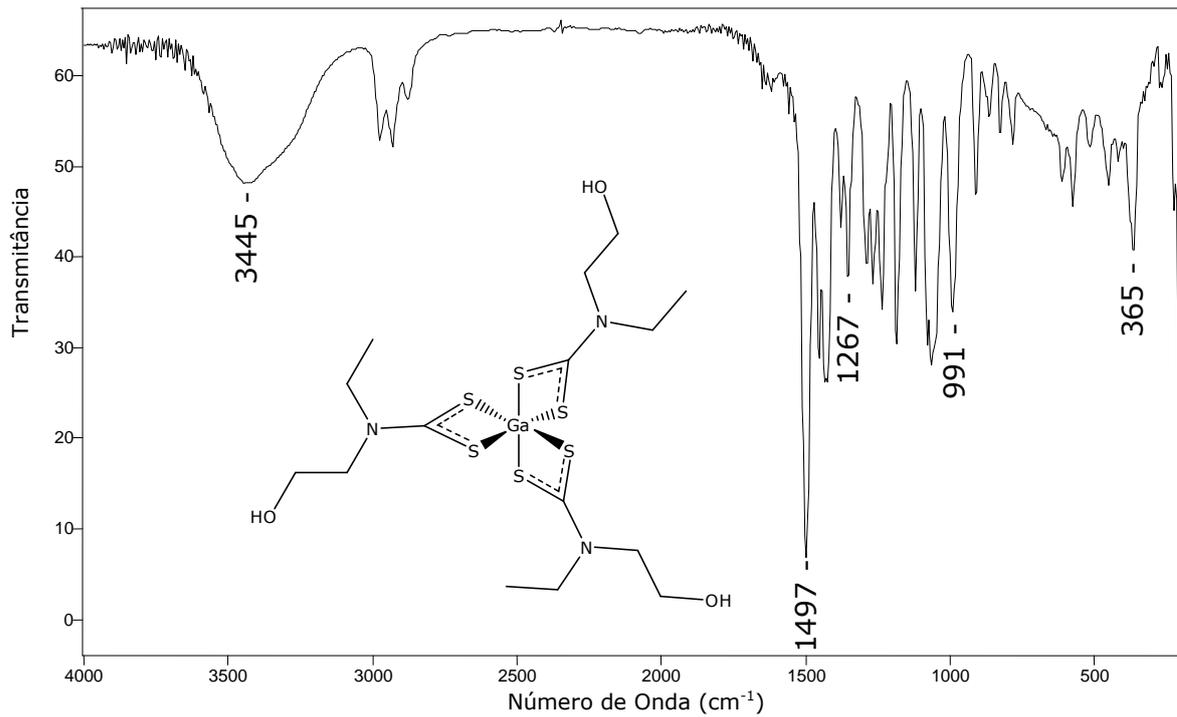


Figura 30 - Espectro de infravermelho do complexo GaB feito em pastilha de CsI

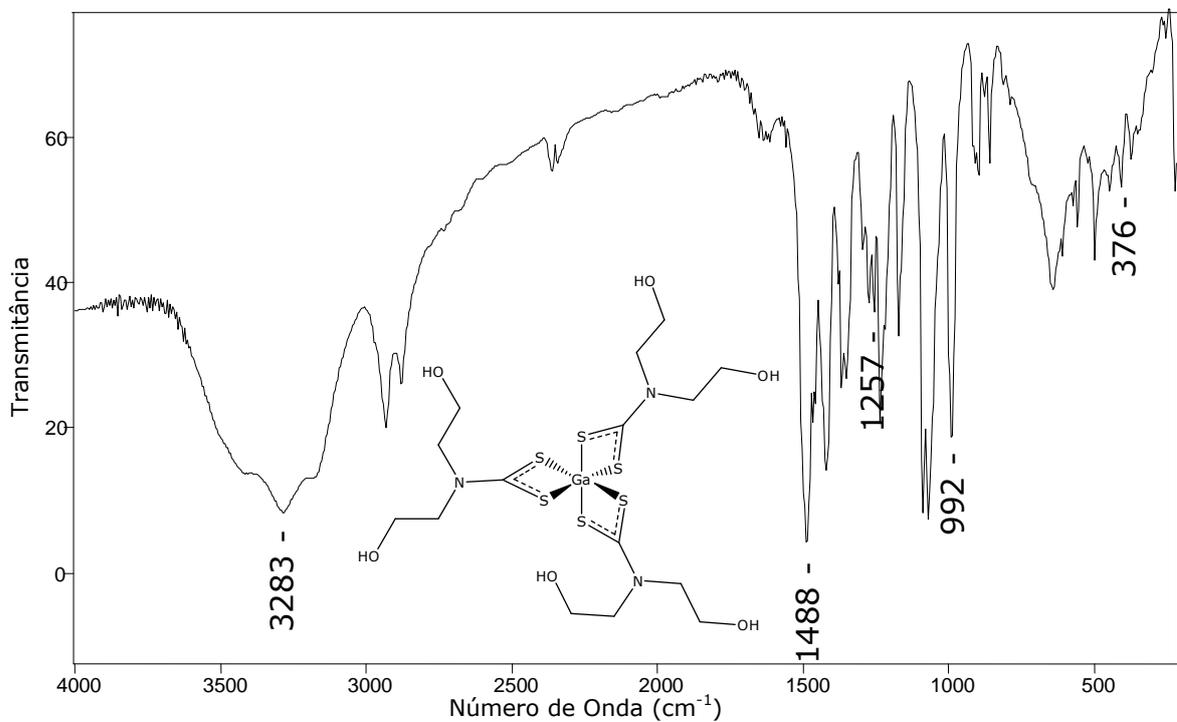


Figura 31 - Espectro de infravermelho do complexo GaD feito em pastilha de CsI

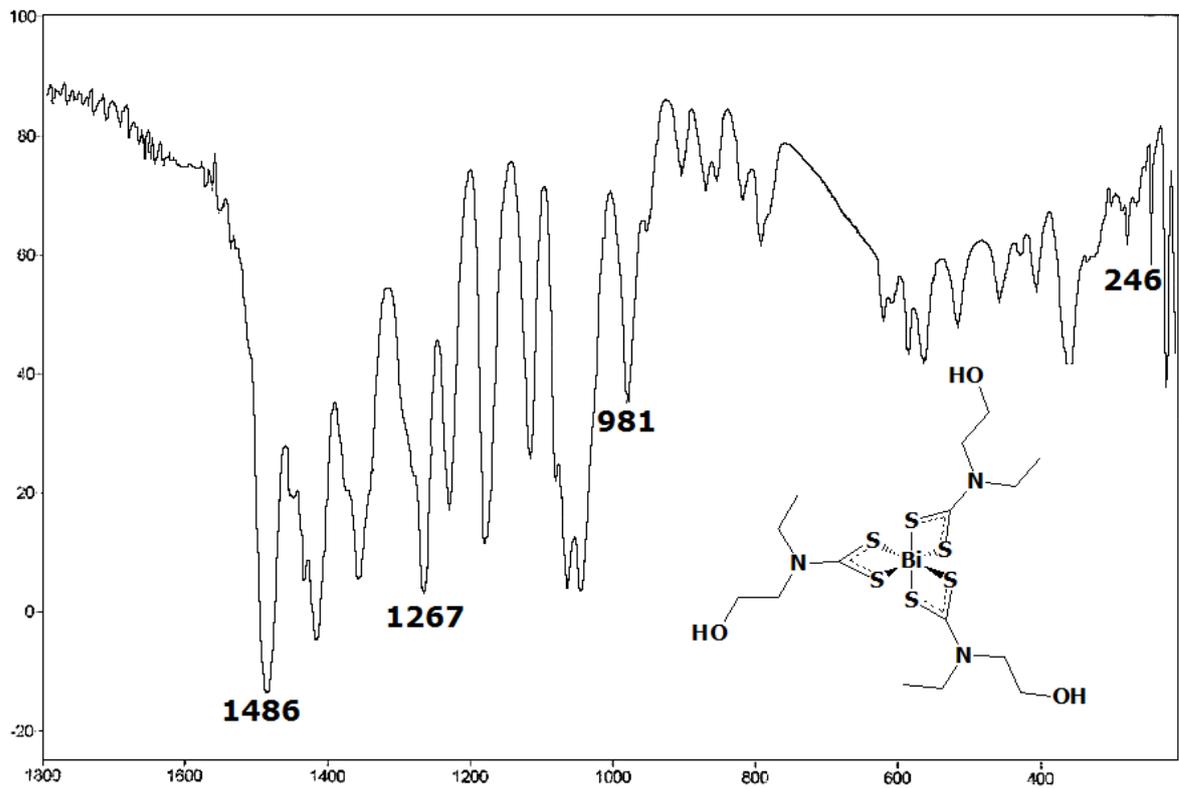


Figura 32 - Espectro de infravermelho do complexo BiB feito em pastilha de CsI

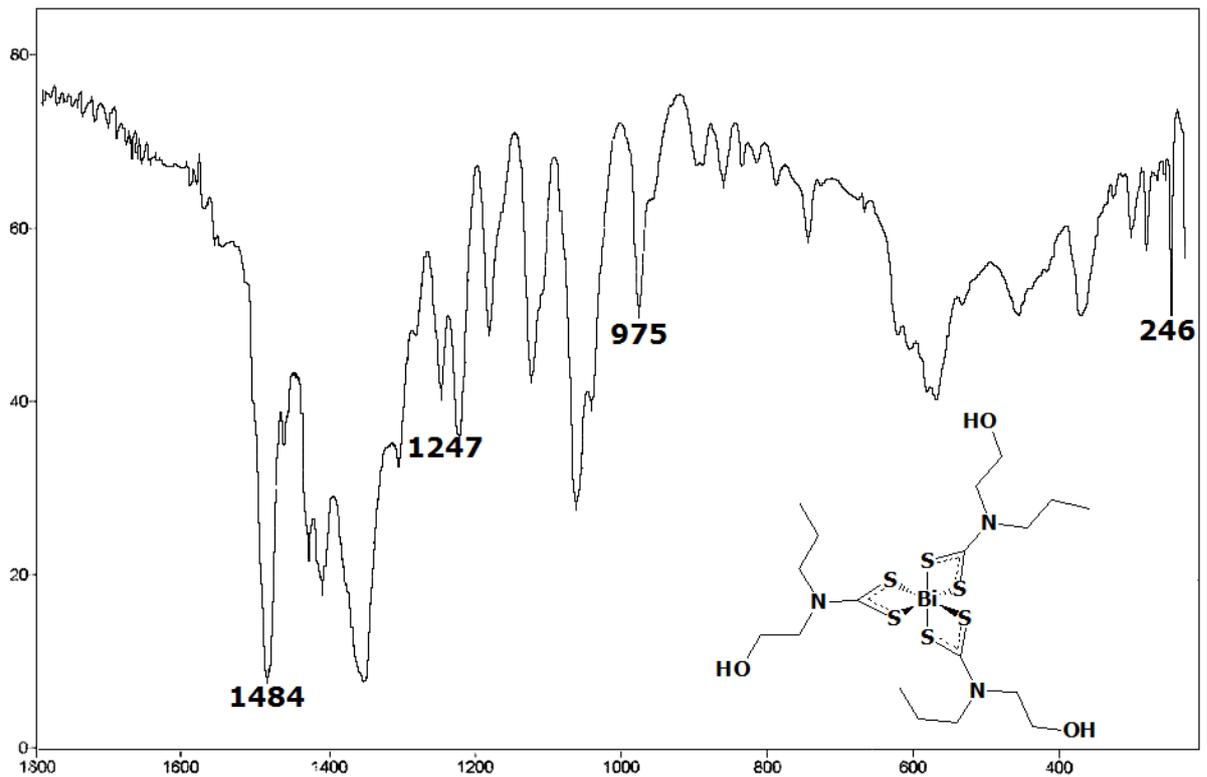


Figura 33 - Espectro de infravermelho do complexo BiC feito em pastilha de CsI

1.13.3 – Avaliação dos espectros na região do infravermelho para os compostos derivados do atenolol

Na caracterização do ligante **ADTC** e dos cinco complexos derivados deste, **BiADTC**, **CoADTC**, **NiADTC**, **PtADTC** e **ZnADTC**, pela espectrometria na região do infravermelho, foi analisada a presença de bandas características tanto dos ditiocarbamatos ν_s ($N_{\text{---}}CS_2$), ν_a (C-S) e ν_a (S-M), quanto dos grupos funcionais do atenolol, como ν_s (O-H) e ν_s (C-O) do grupo álcool, ν_a (NH_2) e ν (C=O) do grupo amida. A Tabela 9 mostra as atribuições feitas das principais bandas.

Tabela 9 - Principais bandas do infravermelho dos derivados do atenolol

	Compostos						
	Atenolol	ADTC	BiADTC	CoADTC	NiADTC	PtADTC	ZnADTC
ν_s (O-H)	3357(f)	3402(f)	3398(M)	3349(M)	3355(M)	3338(M)	3361(M)
ν_a (NH_2)							
ν_s (NH_2)	3178(f)	3162(f)	3200(f)	3204(f)	3204(f)	3201(f)	3210(f)
ν_{amida} (C=O)	1638(F)	1652(M)	1664(F)	1667(F)	1668(M)	1660(M)	1666(F)
ν_s (C-O)	1244(F)	1248(F)	1245(F)	1246(F)	1247(F)	1239(F)	1247(F)
ν_s ($N_{\text{---}}C$)	NO	1470(M)	1466(F)	1468(F)	1481(F)	1487(M)	1470(M)
ν_a (C-S)	NO	980(F)	950(f)	961(M)	976(f)	961(M)	972(M)
ν_a (S-M)	NO	NO	304(M)	368(M)	394(M)	390(M)	329(M)

ν_s = estiramento simétrico; ν_a = estiramento assimétrico F= banda forte; M= banda média; f= banda fraca
NO = Não Observada

Analisando as bandas atribuídas aos estiramentos e deformações N-H referentes ao grupo funcional amina, presentes na Tabela 9, não é possível confirmar a formação dos ditiocarbamatos, uma vez que o grupo amida possui bandas nestas regiões e durante a reação este grupo funcional não é alterado. Contudo, a evidência da formação do atenololditiocarbamato de sódio pode ser percebida pela presença da banda correspondente ao modo de estiramento N-C com caráter intermediário entre dupla e simples, em 1470 cm^{-1} , que não era observada no espectro do atenolol. Tanto o ligante quanto os cinco complexos possuem o estiramento ν ($N_{\text{---}}CS_2$) variando de $1481\text{-}1466\text{ cm}^{-1}$ (Figura 34).

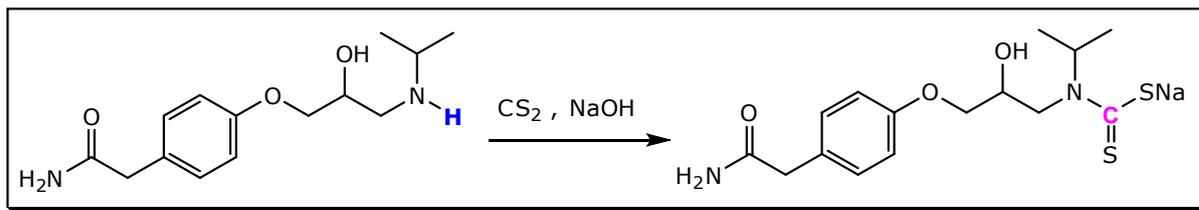


Figura 34 - Reação de formação do atenolditiocarbamato de sódio

Outra evidência da formação dos complexos metálicos por esta técnica é a presença de bandas de intensidade média referentes ao estiramento ν_a (C-S), presente em todos os complexos variando de 976 a 948 cm^{-1} . Essa banda é muito importante para verificar o modo de coordenação dos derivados do atenolditiocarbamato ao centro metálico. Em todos os casos, por ser uma única banda na região, pode-se dizer que no estado sólido os complexos são bidentados, ou seja, ambos átomos de enxofre estão se ligando ao centro metálico.

Em relação ao estiramento metal-enxofre, todos os espectros possuem uma banda entre 400-200 cm^{-1} referente a cada metal.

Os espectros de infravermelho dos compostos citados são mostrados nas figuras 35 a 41.

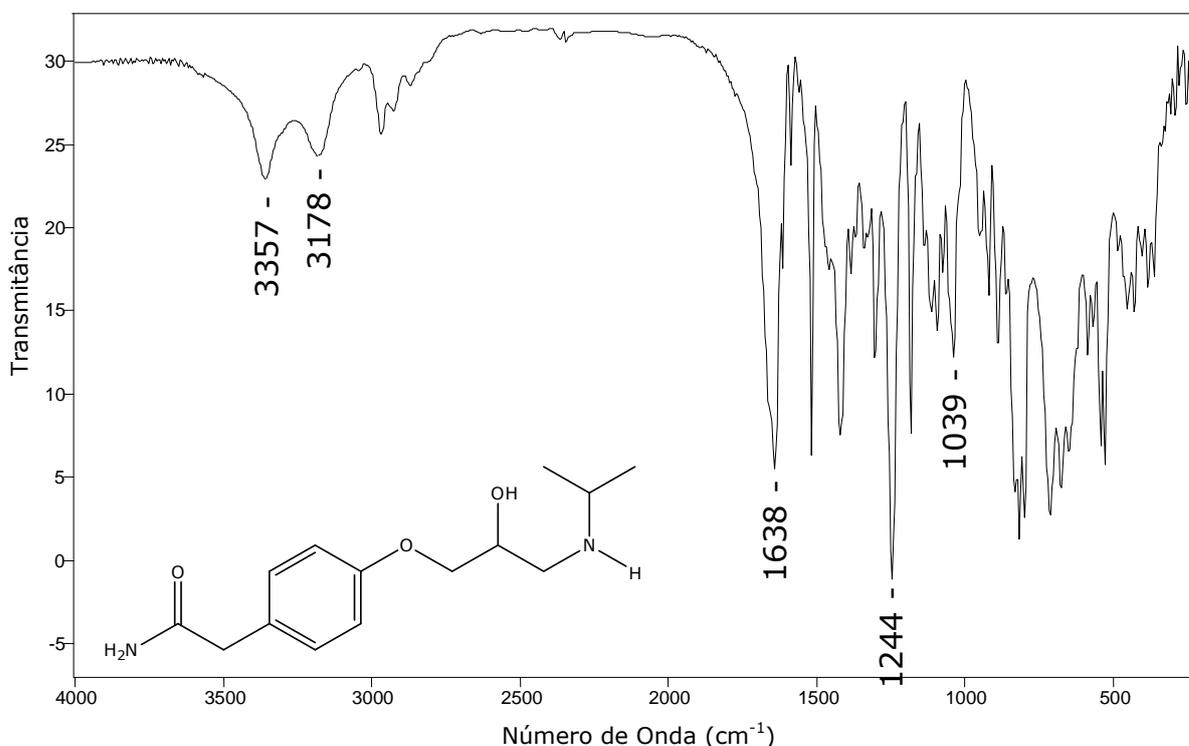


Figura 35 - Espectro de infravermelho do atenolol feito em pastilha de CsI

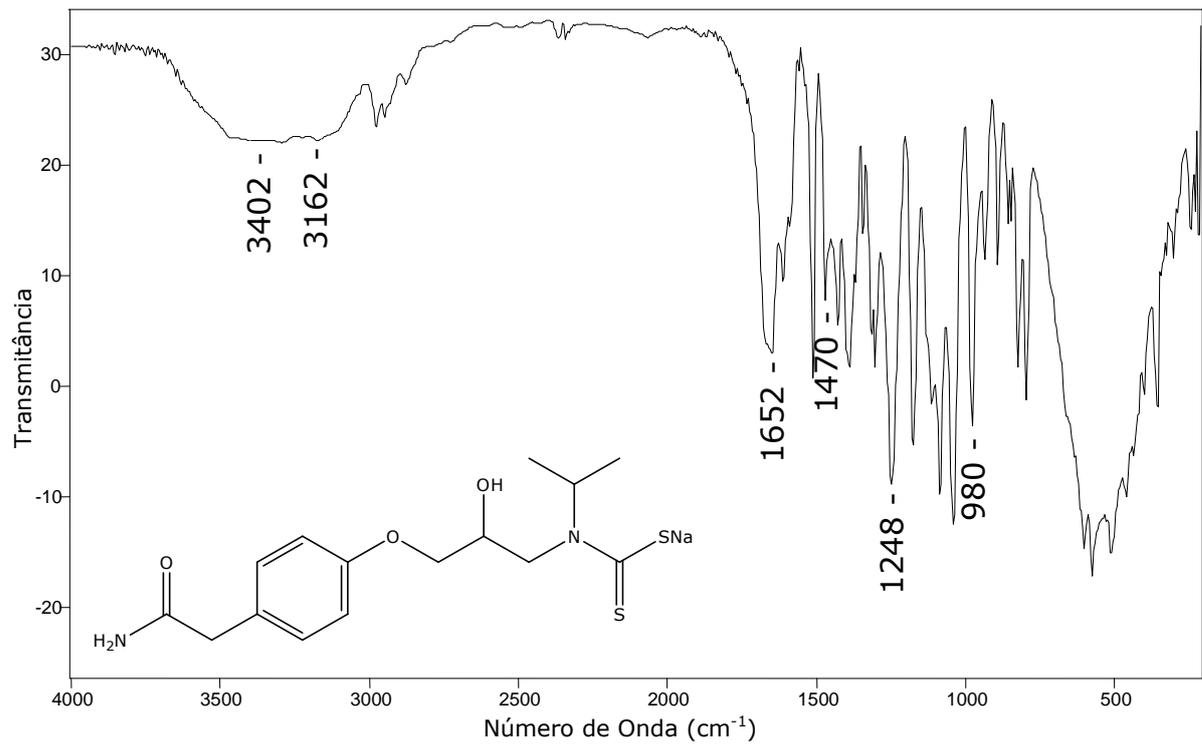


Figura 36 - Espectro de infravermelho do ligante ADTC feito em pastilha de CsI

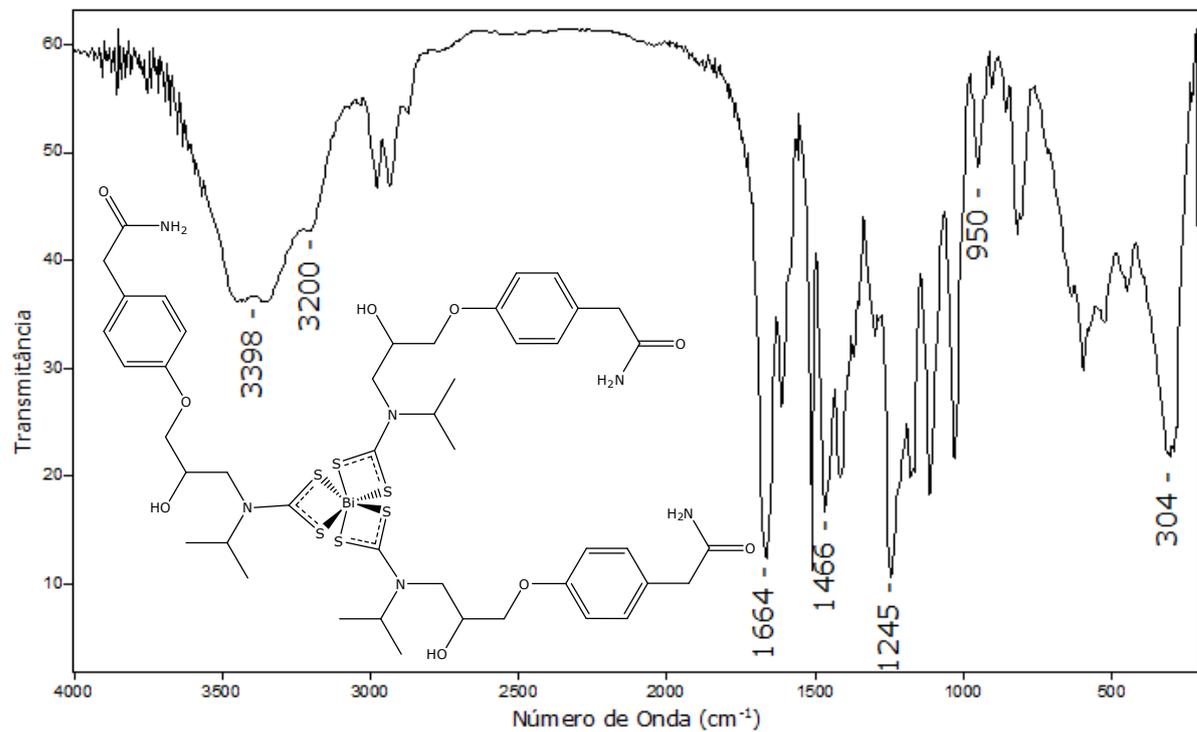


Figura 37 - Espectro de infravermelho do complexo BiADTC feito em pastilha de CsI

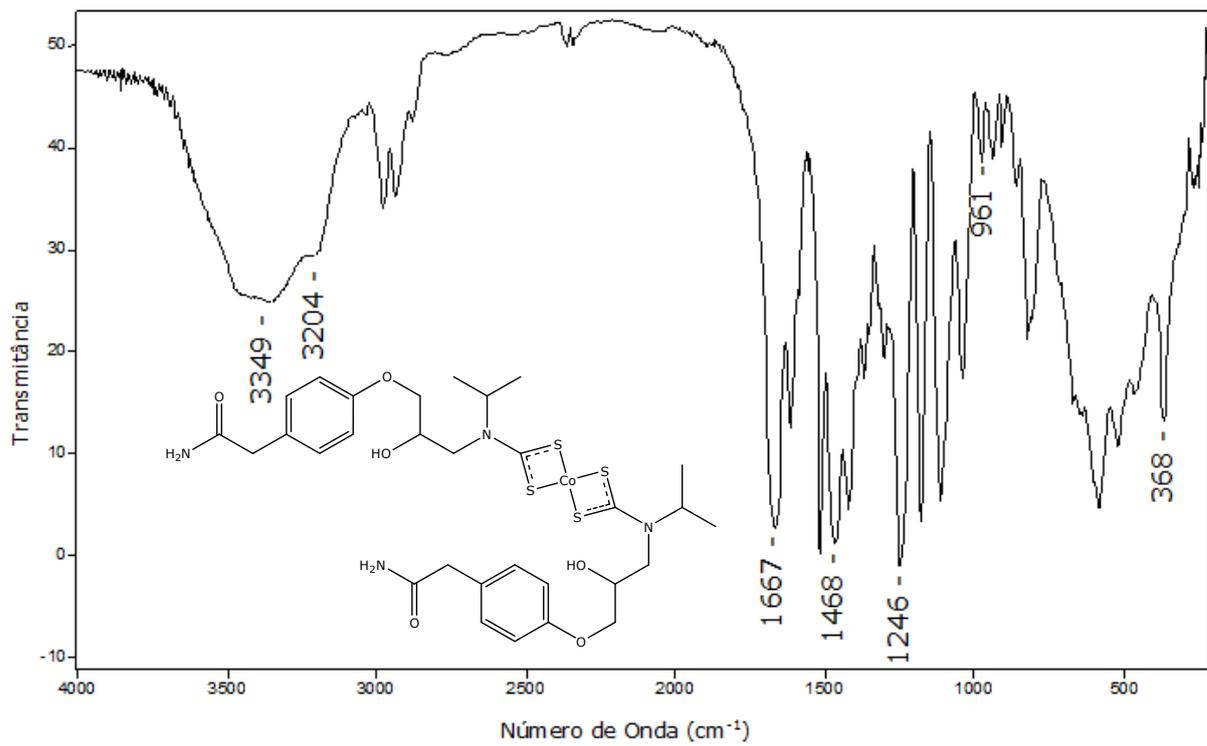


Figura 38 - Espectro de infravermelho do complexo CoADTC feito em pastilha de CsI

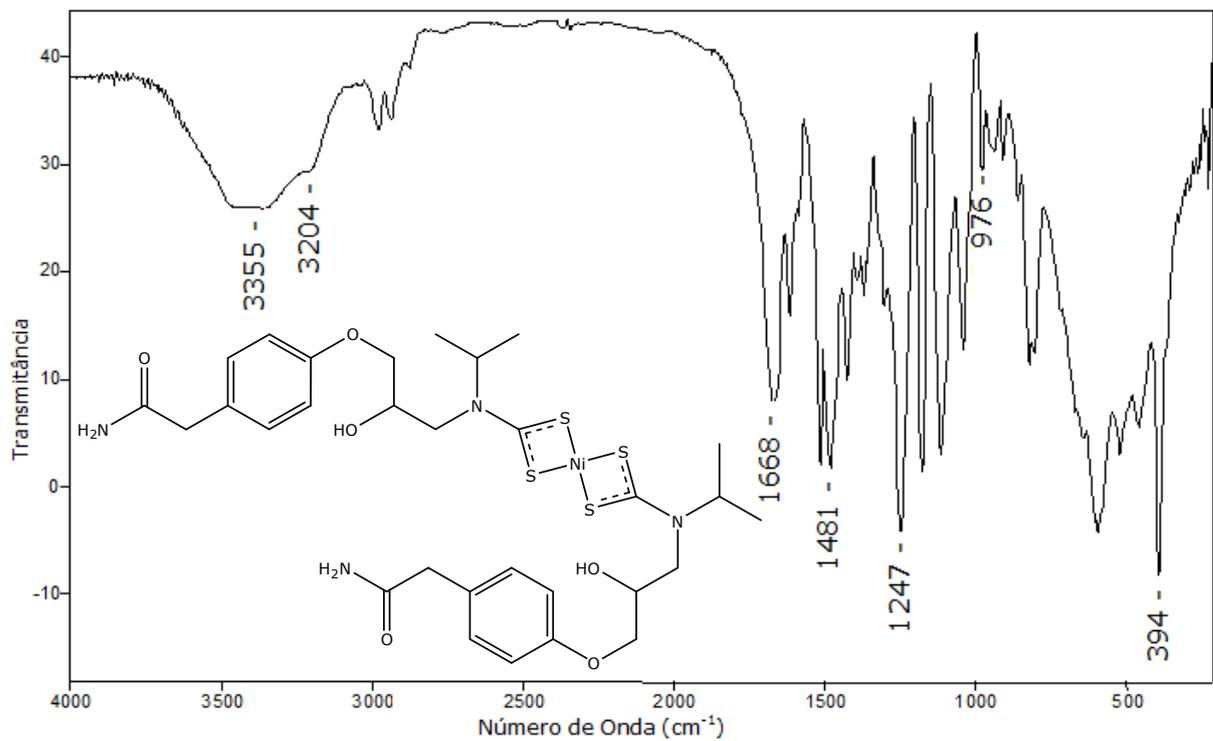


Figura 39 - Espectro de infravermelho do NiADTC feito em pastilha de CsI

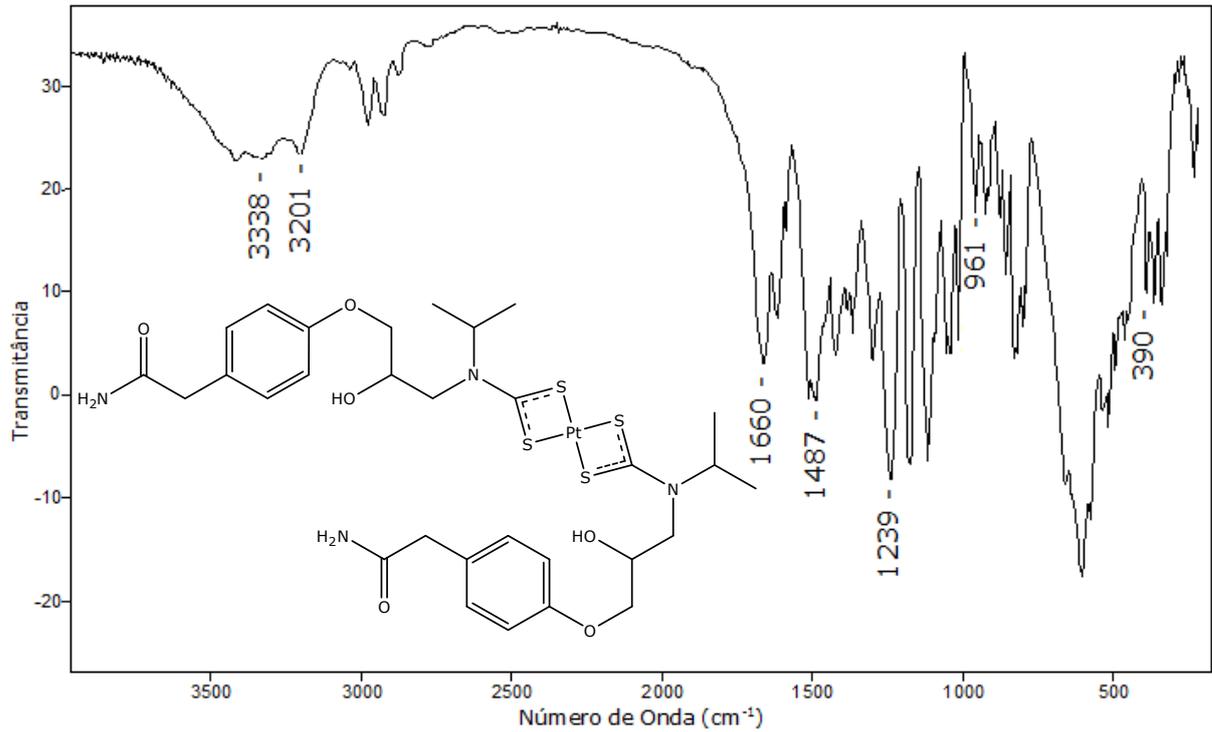


Figura 40 - Espectro de infravermelho do complexo PtADTC feito em pastilha de CsI

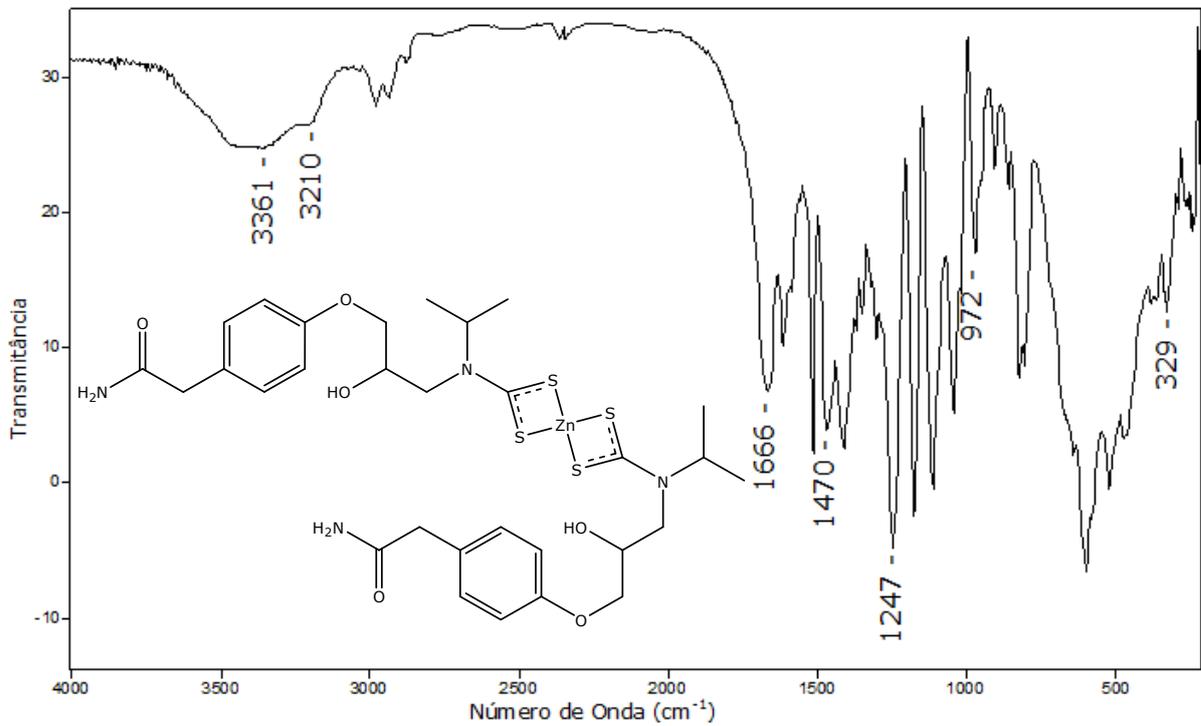


Figura 41 - Espectro de infravermelho do complexo ZnADTC feito em pastilha de CsI

1.14 – Ressonância magnética nuclear (RMN)

1.14.1 – Avaliação dos espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C dos compostos derivados de alquiletanolamina

Na caracterização dos cinco complexos, GaA, GaB, GaD, BiB e BiC, pelo RMN de ^{13}C , foram analisadas a presença do sinal característico tanto dos ditiocarbamatos, $-\text{NCS}_2$, quanto dos outros carbonos de ambientes químicos diferentes contidos em outros grupos funcionais. Na caracterização pelo RMN de ^1H , foram analisados os sinais pelo deslocamento químico do grupo funcional e pela proporção de hidrogênios. A Tabela 10 mostra as atribuições feitas para todos os sinais.

Tabela 10 – Deslocamentos químicos (δ) dos espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C dos derivados do alquiletanolamina

Composto	Deslocamento Químico (δ)						
	^1H				^{13}C		
GaA*	4,87	t	(OH)	J= 4,8	OH	200,1 (S_2CN)	C1
	3,70	t	($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$)	J= 5,1	H2	59,4 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$)	C2
	3,61	t	($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$)	J= 4,5	H3	57,9 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$)	C3
	3,30	s	(NCH_3)		H4	44,2 (NCH_3)	C4
GaB*	4,87	t	(OH)	J= 4,8	OH	199,7 (S_2CN)	C1
	3,72-3,60	m	($\text{CH}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$)		H2,H3,H4	57,8 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$)	C2
	1,30	t	(NCH_2CH_3)	J= 6,9	H5	56,6 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$)	C3
						51,3 (NCH_2CH_3)	C4
						11,5 (NCH_2CH_3)	C5
GaD*	4,85	m	(OH)		OH	200,6 (S_2CN)	C1
	3,76	t	($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$)	J= 5,4	H2,H4	58,4 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$)	C2,C4
	3,62	t	($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$)	J= 4,5	H3,H5	57,7 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$)	C3,C5
BiB	4,77	t	(OH)	J= 4,8	OH	198,9 (S_2CN)	C1
	3,64-3,50	m	($\text{CH}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$)		H2,H3,H4	56,4 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$)	C2
	1,20	t	(NCH_2CH_3)	J= 6,6	H5	55,0 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$)	C3
						49,9 (NCH_2CH_3)	C4
						10,1 (NCH_2CH_3)	C5
BiC	4,75	t	(OH)	J= 4,8	OH	199,3 (S_2CN)	C1
	3,63-3,50	m	($\text{CH}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$)		H2,H3,H4	56,2 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$)	C2
	2,43-2,34	m	($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$)		H5	54,8 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$)	C3
	1,20	t	($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$)	J= 6,8	H6	49,5 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$)	C4
						10,1 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$)	C5
						9,89 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$)	C6
						198,9 (S_2CN)	C7

Solvente= DMSO deuterado; m= multipletto; t= tripleso; s= simpleso
 *RMN de ^1H = 300 MHz e RMN de ^{13}C = 75 MHz

A expansão do espectro de RMN de ^1H do composto **GaA**, Figura 42, apresenta três tripletos em δ 4,87 ($J= 4,8$); δ 3,70 ($J= 5,1$) e δ 3,61 ($J= 4,5$); atribuídos aos hidrogênios pertencentes a cadeia etanólica, (**OH**), (**H2**) e (**H3**), respectivamente, além de apresentar um simpleto em δ 3,30 atribuído aos hidrogênios da metila (**H4**), como elucidado na representação estrutural descrita na mesma figura. O espectro de RMN de ^{13}C deste composto, Figura 43, apresenta sinais em δ 59,4; δ 57,9 e δ 44,2, correspondentes aos carbonos constituintes da cadeia etanólica (**C2**), (**C3**), e do grupo metila, (**C4**). Além disso, o referido espectro apresenta um sinal em δ 200,1 atribuído à presença do grupo ditiocarbamato, S_2CN , (**C1**).

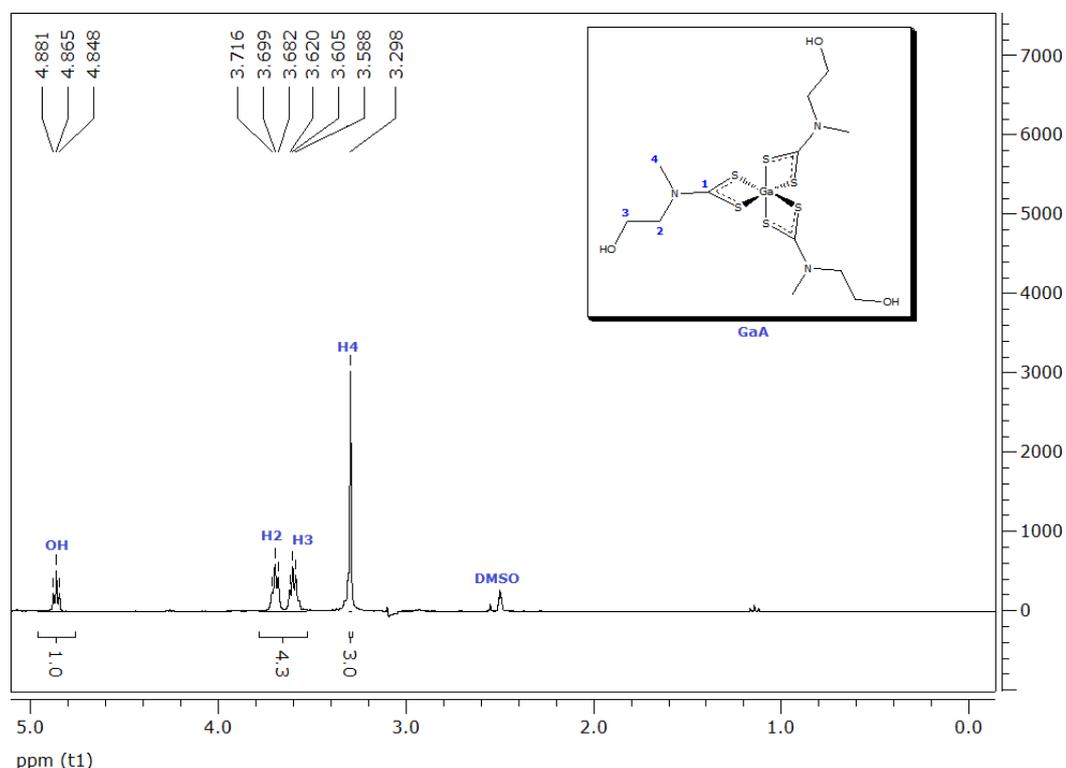


Figura 42 - Expansão do espectro de RMN de ^1H do complexo (GaA)

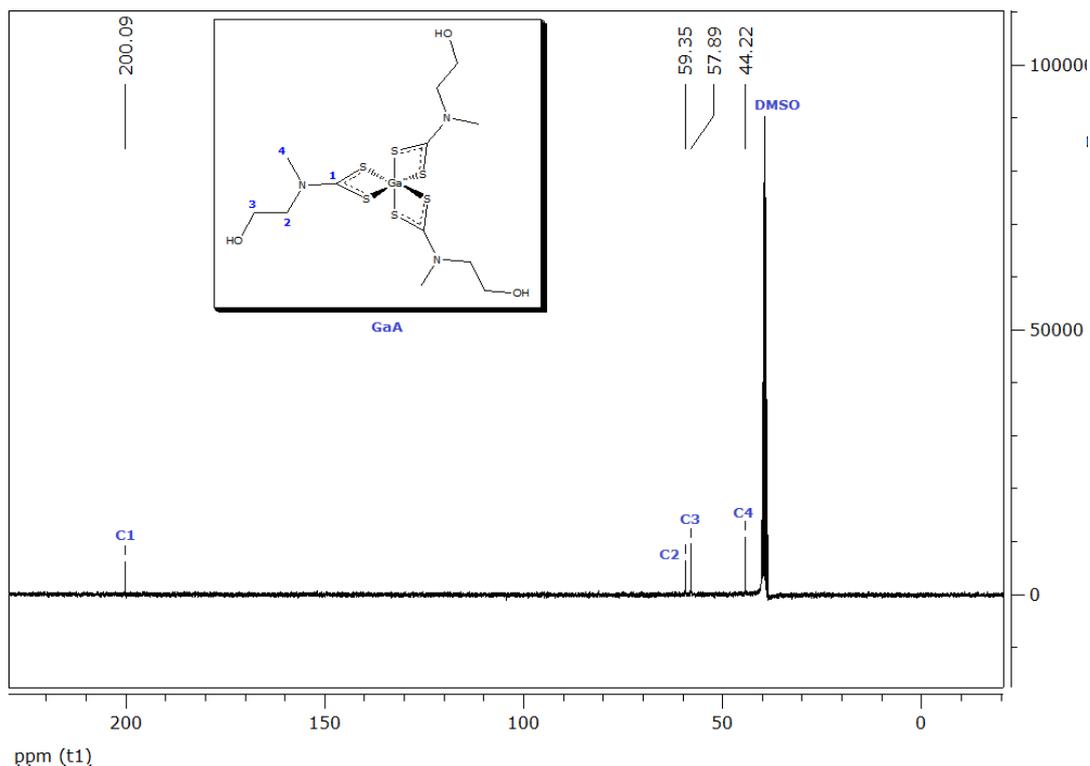


Figura 43 - Espectro de RMN de ^{13}C do complexo (GaA)

O composto **GaB** apresenta um multipeto em seu espectro de RMN de ^1H , Figura 44, em δ 3,72-3,60 atribuído a uma sobreposição de sinais de hidrogênios em ambientes químicos próximos (**H2,H3,H4**), e dois tripletos sendo um em δ 4,87 correspondente a hidroxila do grupo etanólico (**OH**), e o outro em δ 1,30 ($J= 6,9$) atribuído aos hidrogênios da metila (**H5**). O espectro de ^{13}C obtido para o derivado em questão, Figuras 45, apresenta sinais correspondentes a cinco carbonos com vizinhanças quimicamente distintas na estrutura do complexo, observados em: δ 11,5 (**C5**, **CH₃**); δ 51,3 (**C4**, **NCH₂CH₃**); δ 56,6 (**C3**, **NCH₂CH₂OH**); δ 57,8 (**C2**, **NCH₂CH₂OH**) e 199,7 (**C1**, **S₂CN**).

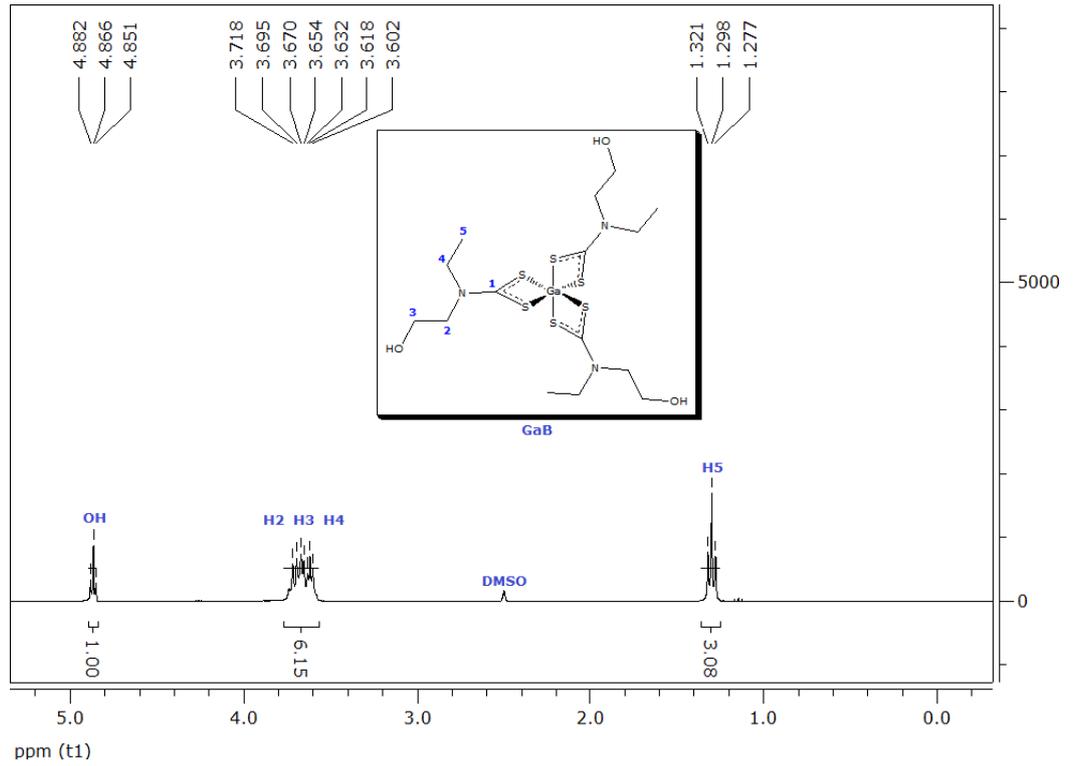


Figura 44 - Expansão do espectro de RMN de ^1H do complexo (GaB)

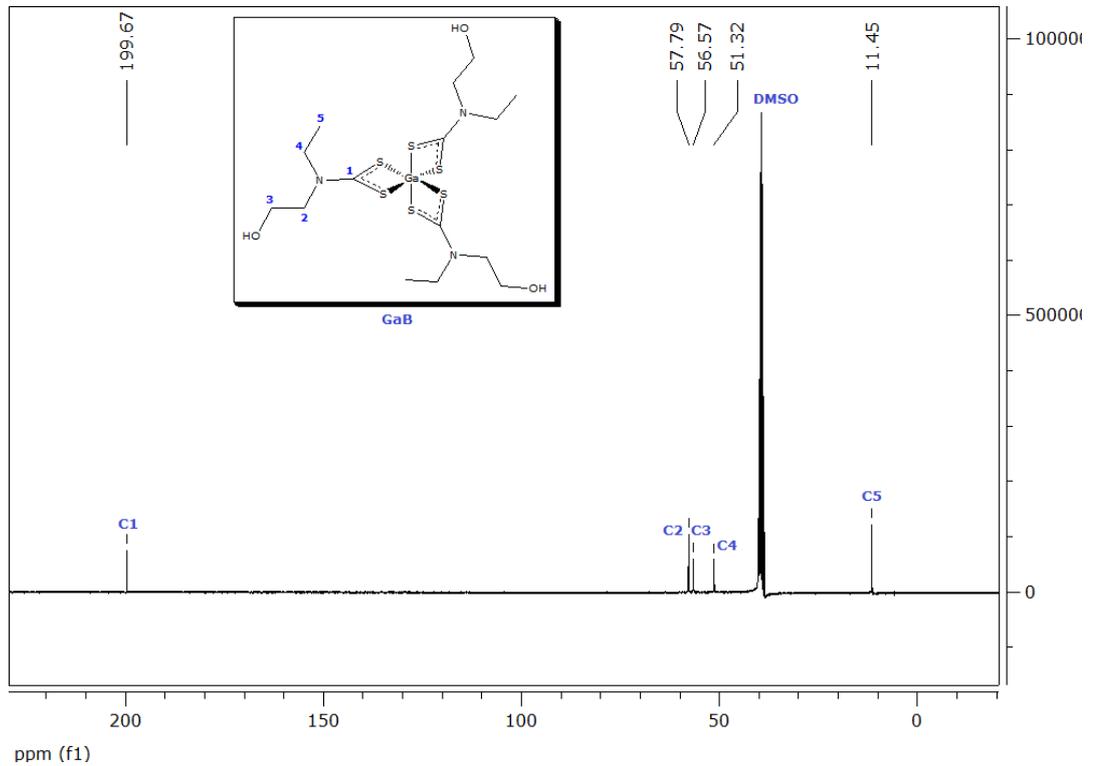


Figura 45 - Espectro de RMN de ^{13}C do complexo (GaB)

Para o espectro de RMN de ^1H do composto **GaD**, Figura 46, são visualizados apenas três sinais, um em δ 4,85 correspondente a hidroxila do grupo etanólico, um centrado em δ 3,76 do fragmento ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$) e outro centrado em δ 3,76 do fragmento ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$). Com relação ao espectro de RMN de ^{13}C obtido para este mesmo composto, Figura 47, são observados três sinais em δ 57,7 (**C3,C5**) referente ao fragmento ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$); δ 58,40 (**C2,C4**) referente ao fragmento ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$); e δ 195,8 (**C1**), referente ao fragmento (S_2CN).

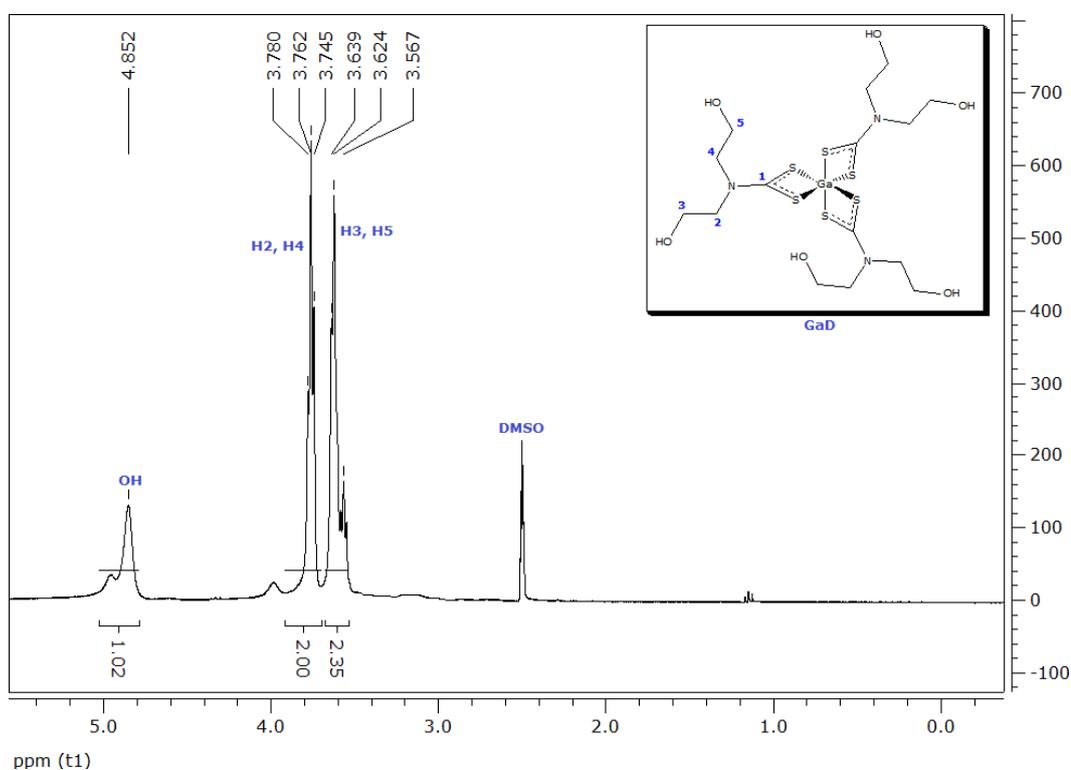


Figura 46 - Expansão do espectro de RMN de ^1H do complexo (GaD)

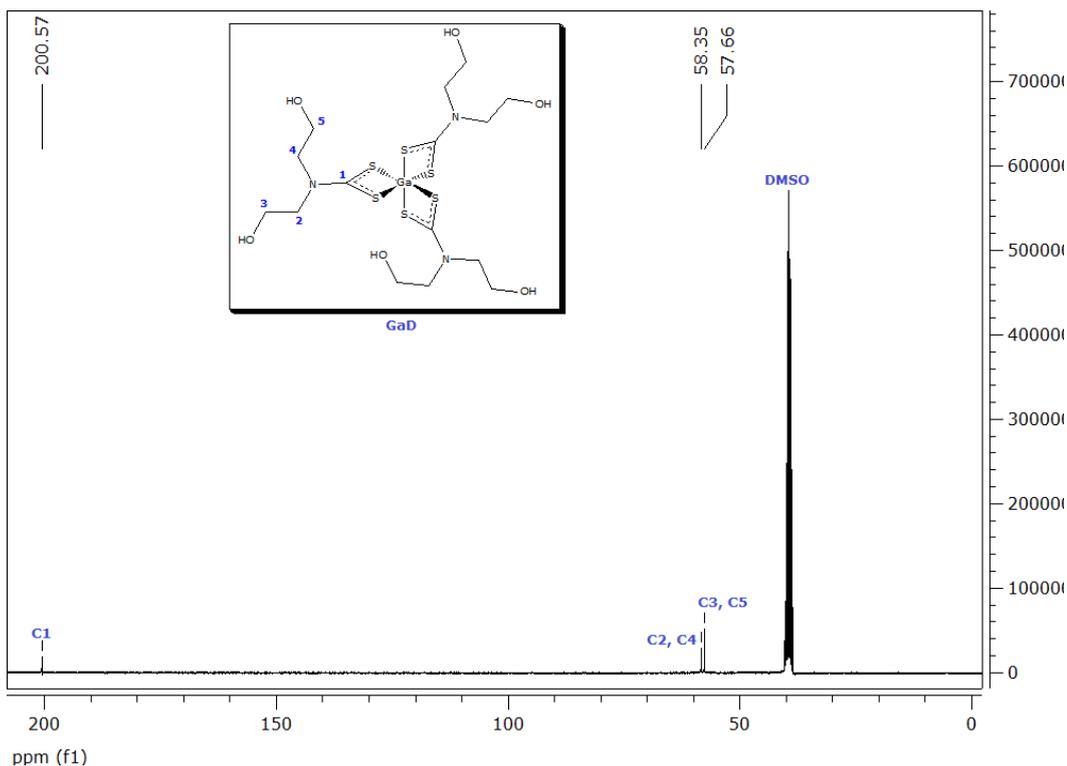


Figura 47 - Espectro de RMN de ^{13}C do complexo (GaD)

O espectro de RMN de ^1H obtido para o complexo **BiB**, Figura 48, apresenta um multiplete em δ 3,64-3,50 atribuído a uma sobreposição de sinais de hidrogênios em ambientes químicos próximos (**H2,H3,H4**), e dois tripletos sendo um centrado em δ 4,77 correspondente a hidroxila do grupo etanólico (**OH**), e o outro centrado em δ 1,20 atribuído aos hidrogênios da metila (**H5**). O espectro de ^{13}C obtido para o derivado em questão, Figuras 49, apresenta sinais correspondentes a cinco carbonos quimicamente distintos na estrutura do complexo, observados em: δ 10,2 (**C5**, **CH₃**); δ 49,9 (**C4**, **NCH₂CH₃**); δ 55,0 (**C3**, **NCH₂CH₂OH**); δ 56,4 (**C2**, **NCH₂CH₂OH**) e 198,9 (**C1**, **S₂CN**).

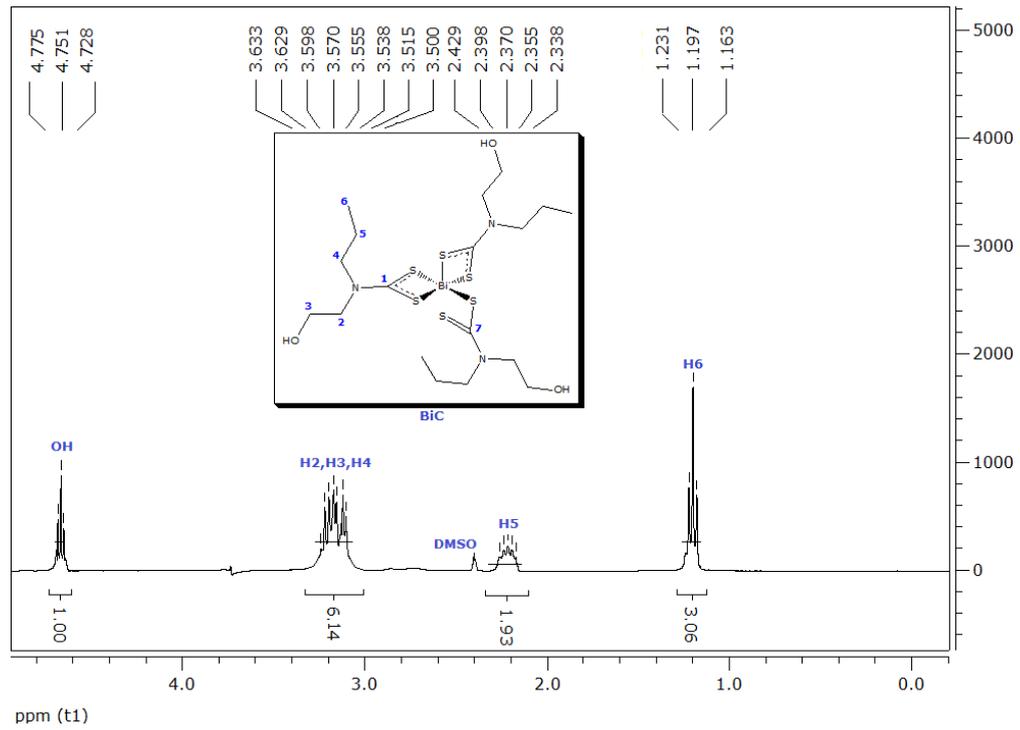


Figura 48 - Expansão do espectro de RMN de ^1H do complexo (BiB)

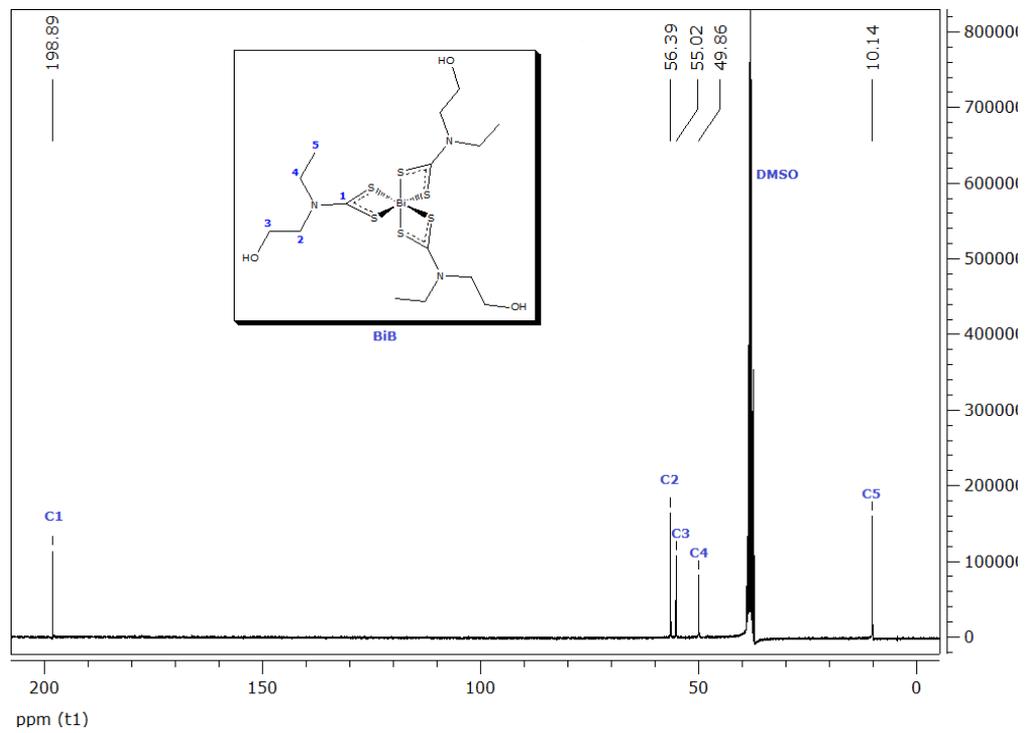


Figura 49 - Espectro de RMN de ^{13}C do complexo (BiB)

O espectro de RMN de ^1H obtido para o complexo **BiC**, Figura 50, revela dois multipletos um em δ 3,63-3,50 atribuídos a uma sobreposição de sinais de hidrogênios em ambientes químicos próximos (**H2,H3,H4**) e o outro em δ 2,43-2,34 referente aos hidrogênios do fragmento ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$) denominado de (**H5**), além de dois tripletos sendo um centrado em δ 4,75 correspondente a hidroxila do grupo etanólico (**OH**), e o outro centrado em δ 1,20 atribuído aos hidrogênios da metila (**H6**). O espectro de ^{13}C obtido para o derivado em questão, Figuras 51, apresenta sinais correspondentes a sete carbonos com vizinhanças quimicamente distintas na estrutura do complexo, observados em: δ 9,89 (**C6**, CH_3); δ 10,12 (**C5**, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); δ 49,45 (**C4**, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); δ 54,83 (**C3**, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$); δ 56,22 (**C2**, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$); δ 198,93(**C7**, S_2CN) e δ 199,29 (**C1**, S_2CN). A presença de dois sinais representando o fragmento (S_2CN) indica que em solução o composto possui ligantes coordenados de modo bidentada (**C1**) e ligantes coordenados de modo monodentada (**C7**).

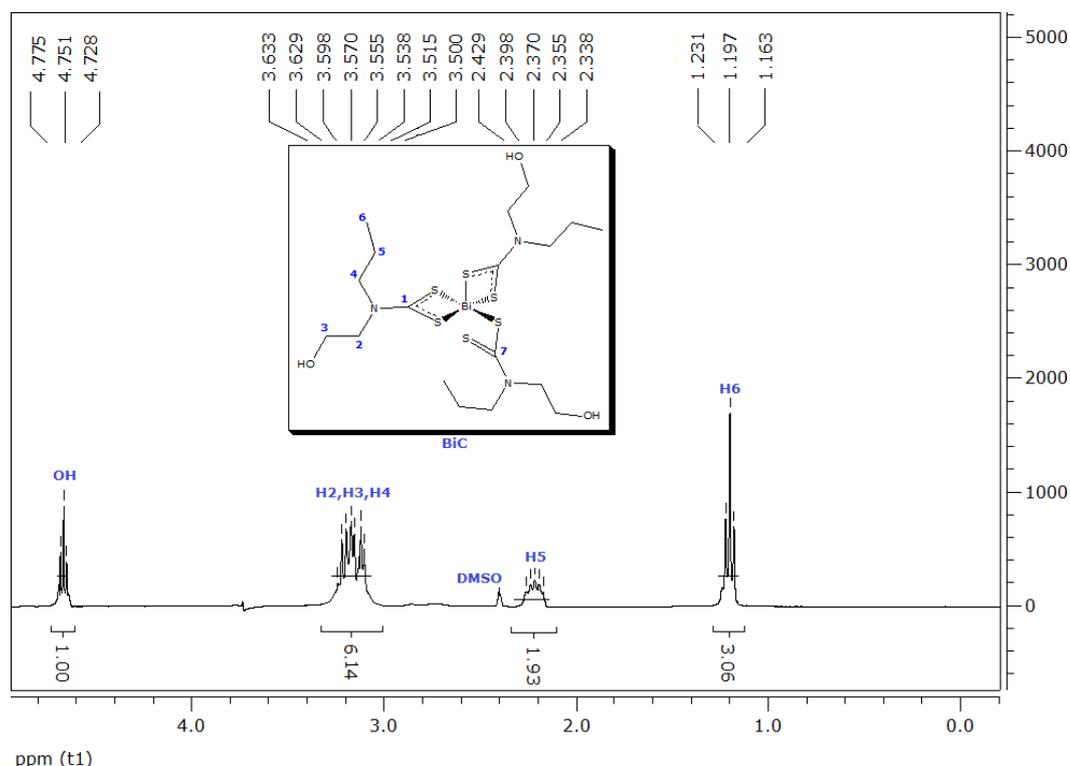


Figura 50 - Expansão do espectro de RMN de ^1H do complexo (**BiC**)

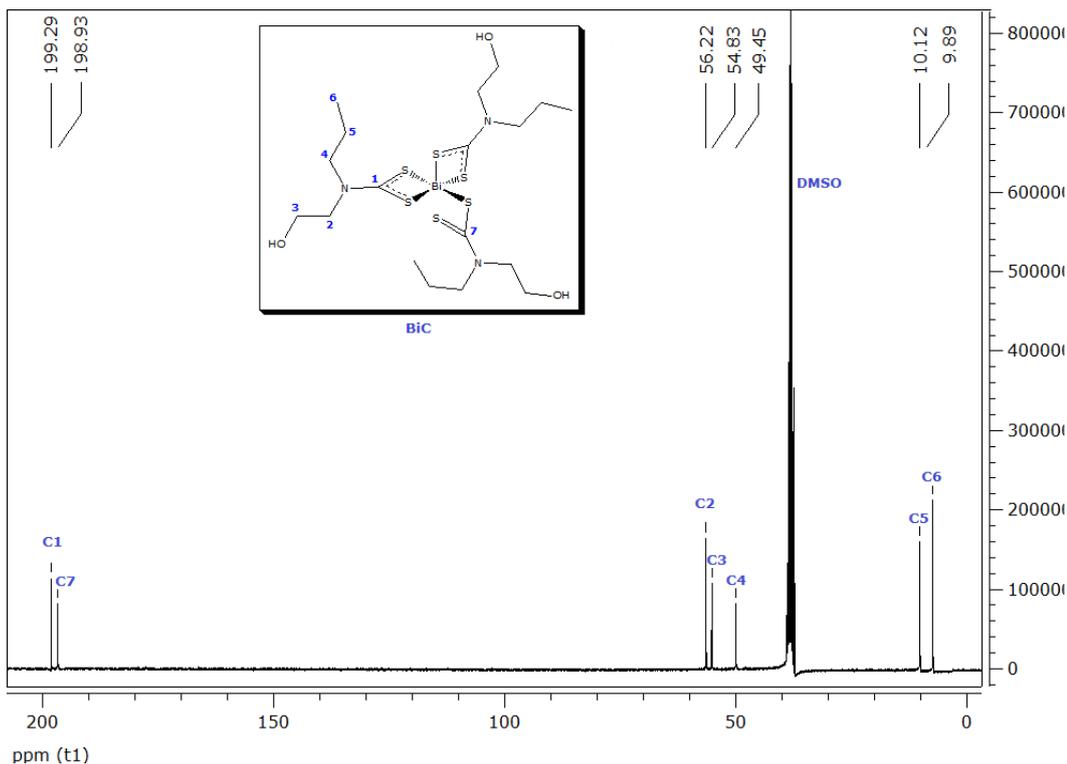


Figura 51 - Espectro de RMN de ^{13}C para o complexo (BiC)

1.14.2 – Avaliação dos espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C dos compostos derivados do atenolol

Na caracterização do ligante **ADTC** e de seus quatro complexos derivados, **BiADTC**, **NiADTC**, **PtADTC**, **ZnADTC**, pelo RMN de ^{13}C , foram analisadas a existência ou não do sinal característico tanto dos ditiocarbamatos, compreendido entre 220-180 ppm, quanto dos outros carbonos de ambientes químicos diferentes contidos em outros grupos funcionais. Já na caracterização pelo RMN de ^1H , foram analisados os sinais tanto pelo deslocamento químico do grupo funcional, quanto pela constante de acoplamento dos (J). A Tabela 11 mostra as atribuições feitas dos sinais.

Tabela 11 - Deslocamento químico (δ) do ligante ADTC e dos seus complexos

Composto		Deslocamento Químico (δ)				Composto		Deslocamento Químico (δ)				
ADTC	¹ H	7,264	d	H aromático	J= 7,8	H4,H6	¹ H	7,446	s	(H ₂ NC(O)CH ₂ R)	NH2	
		7,02	d	H aromático	J= 8,0	H5,H7		7,195	d	H aromático	J= 7,8	H4,H6
		5,945-5,809	m	(RCH(OH)CH ₂ R)		OH		6,881	d	H aromático	J= 7,8	H5,H7
		4,580-4,046	m	(RCH ₂ CH(OH)CH ₂ R)		H9,H10,H11		5,417	m	(RCH(OH)CH ₂ R)		OH
		3,558	s	(H ₂ NC(O)CH ₂ R)		H2		4,142-3,950	m	(RCH ₂ CH(OH)CH ₂ R)		H9,H10,H11
		1,342	m	(NCH(CH ₃) ₂)		H12		3,301	s	(H ₂ NC(O)CH ₂ R)		H2
		1,207	d	(NCH(CH ₃) ₂)	J= 6,6	H13,H14		1,328	m	(NCH(CH ₃) ₂)		H12
	¹³ C	211,13		(S ₂ CN)		C15	¹³ C	206,13		(S ₂ CN)	C15	
		177,95		(H ₂ NC(O)CH ₂ R)		C1		173,10		(H ₂ NC(O)CH ₂ R)	C1	
		157,21		C anel aromático		C8		157,53		C anel aromático	C8	
		130,40		C anel aromático		C4,C6		130,56		C anel aromático	C4,C6	
		127,57		C anel aromático		C3		129,75		C anel aromático	C3	
		115,05		C anel aromático		C5,C7		114,12		C anel aromático	C5,C7	
		70,13		(R-Ar-OCH ₂ CH(OH)R)		C9		70,98		(R-Ar-OCH ₂ CH(OH)R)	C9	
BiADTC	57,32		(R-Ar-OCH ₂ CH(OH)R)		C10	67,12		(R-Ar-OCH ₂ CH(OH)R)	C10			
	55,36		(NCH(CH ₃) ₂)		C12	56,55		(NCH(CH ₃) ₂)	C12			
	49,92		(RCH(OH)CH ₂ NR)		C11	52,43		(RCH(OH)CH ₂ NR)	C11			
	40,76		(H ₂ NC(O)CH ₂ R)		C2	41,86		(H ₂ NC(O)CH ₂ R)	C2			
	13,44		(NCH(CH ₃) ₂)		C13,C14	19,08		(NCH(CH ₃) ₂)	C13,C14			
	NiADTC	¹ H	7,391	s	(H ₂ NC(O)CH ₂ R)		NH2	¹³ C	205,66		(S ₂ CN)	C15
			7,156	d	H aromático	J= 7,8	H4,H6		172,53		(H ₂ NC(O)CH ₂ R)	C1
6,844			d	H aromático	J= 7,6	H5,H7	156,96			C anel aromático	C8	
5,452			d	(RCH(OH)CH ₂ R)	J= 4,5	OH	129,99			C anel aromático	C4,C6	
4,635-4,575			m	(RCH ₂ CH(OH)CH ₂ R)		H9	128,65			C anel aromático	C3	
3,878			m	(RCH ₂ CH(OH)CH ₂ R)		H10,H11	114,18			C anel aromático	C5,C7	
3,277			s	(H ₂ NC(O)CH ₂ R)		H2	70,41			(R-Ar-OCH ₂ CH(OH)R)	C9	
1,285-1,237			m	(NCH(CH ₃) ₂)		H12	66,55			(R-Ar-OCH ₂ CH(OH)R)	C10	

	1,034	d	(NCH(CH ₃) ₂)	J= 6,6	H13,H14		55,98	(NCH(CH ₃) ₂)	C12		
							51,86	(RCH(OH)CH ₂ NR)	C11		
							41,29	(H ₂ NC(O)CH ₂ R)	C2		
							18,51	(NCH(CH ₃) ₂)	C13,C14		
Composto	Deslocamento Químico (δ)				Composto	Deslocamento Químico (δ)					
	7,459	s	(H ₂ NC(O)CH ₂ R)		NH2		7,529	s	(H ₂ NC(O)CH ₂ R)	NH2	
	7,159	d	H aromático	J= 7,6	H4,H6		7,139	d	H aromático	J= 7,8	H4,H6
	6,846	d	H aromático	J= 7,8	H5,H7		6,827	d	H aromático	J= 7,6	H5,H7
	5,581	d	(RCH(OH)CH ₂ R)	J= 4,8	OH		5,457	s	(RCH(OH)CH ₂ R)	OH	
¹H	4,561	s	(RCH ₂ CH(OH)CH ₂ R)		H9	¹H	5,095	s	(RCH ₂ CH(OH)CH ₂ R)	H9	
	4,298	s	(RCH ₂ CH(OH)CH ₂ R)		H10		4,805-4,674	m	(RCH ₂ CH(OH)CH ₂ R)	H10,H11	
	3,901	s	(RCH ₂ CH(OH)CH ₂ R)		H11		3,276	s	(H ₂ NC(O)CH ₂ R)	H2	
	3,281	s	(H ₂ NC(O)CH ₂ R)	J= 6,8	H2		1,241-1,230	m	(NCH(CH ₃) ₂)	H12	
	1,330-1,248	m	(NCH(CH ₃) ₂)		H12		1,043	d	(NCH(CH ₃) ₂)	J= 6,6	H13,H14
	1,055	d	(NCH(CH ₃) ₂)		H13,H14						
PtADTC	210,64		(S ₂ CN)		C15	ZnADTC	205,41		(S ₂ CN)	C15	
	173,42		(H ₂ NC(O)CH ₂ R)		C1		174,55		(H ₂ NC(O)CH ₂ R)	C1	
	157,29		C anel aromático		C8		157,84		C anel aromático	C8	
	130,35		C anel aromático		C4,C6		130,71		C anel aromático	C4,C6	
	128,85		C anel aromático		C3		128,81		C anel aromático	C3	
¹³C	114,55		C anel aromático		C5,C7	¹³C	114,96		C anel aromático	C5,C7	
	70,63		(R-Ar-OCH ₂ CH(OH)R)		C9		71,30		(R-Ar-OCH ₂ CH(OH)R)	C9	
	66,87		(R-Ar-OCH ₂ CH(OH)R)		C10		68,08		(R-Ar-OCH ₂ CH(OH)R)	C10	
	56,40		(NCH(CH ₃) ₂)		C12		56,90		(NCH(CH ₃) ₂)	C12	
	52,71		(RCH(OH)CH ₂ NR)		C11		52,12		(RCH(OH)CH ₂ NR)	C11	
	41,55		(H ₂ NC(O)CH ₂ R)		C2		41,82		(H ₂ NC(O)CH ₂ R)	C2	
	18,66		(NCH(CH ₃) ₂)		C13,C14		18,77		(NCH(CH ₃) ₂)	C13,C14	

Os dados referentes aos espectros de RMN de ^1H e ^{13}C obtidos para o ligante **ADTC** e os complexos **BiADTC**, **NiADTC**, **PtADTC**, **ZnADTC**, mostrados na Tabela 11, revelam uma similaridade entre eles, Figuras 52 a 61.

Os espectros de RMN de ^1H de todos os derivados apresentam dupletos atribuídos às metilas do grupo isopropil $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, e aos hidrogênios aromáticos. Já os multipletos observados devem-se à presença do grupo $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, da hidroxila ($-\text{OH}$) e da sobreposição de sinais dos hidrogênios do grupo $(\text{RCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{R})$. Observa-se também um simpleto referente ao fragmento $(-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2)$.

Os espectros de RMN de ^{13}C obtidos para os complexos mostram a presença de todos os sinais esperados.

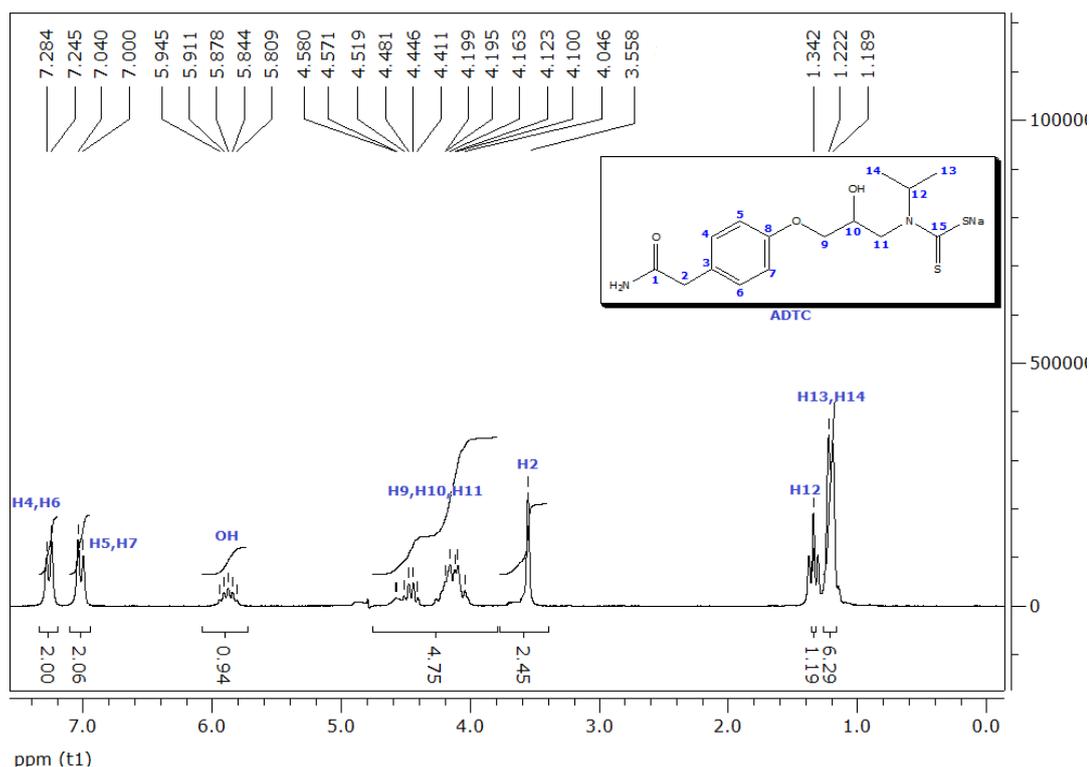


Figura 52 - Expansão do espectro de RMN de ^1H para o ligante (ADTC)

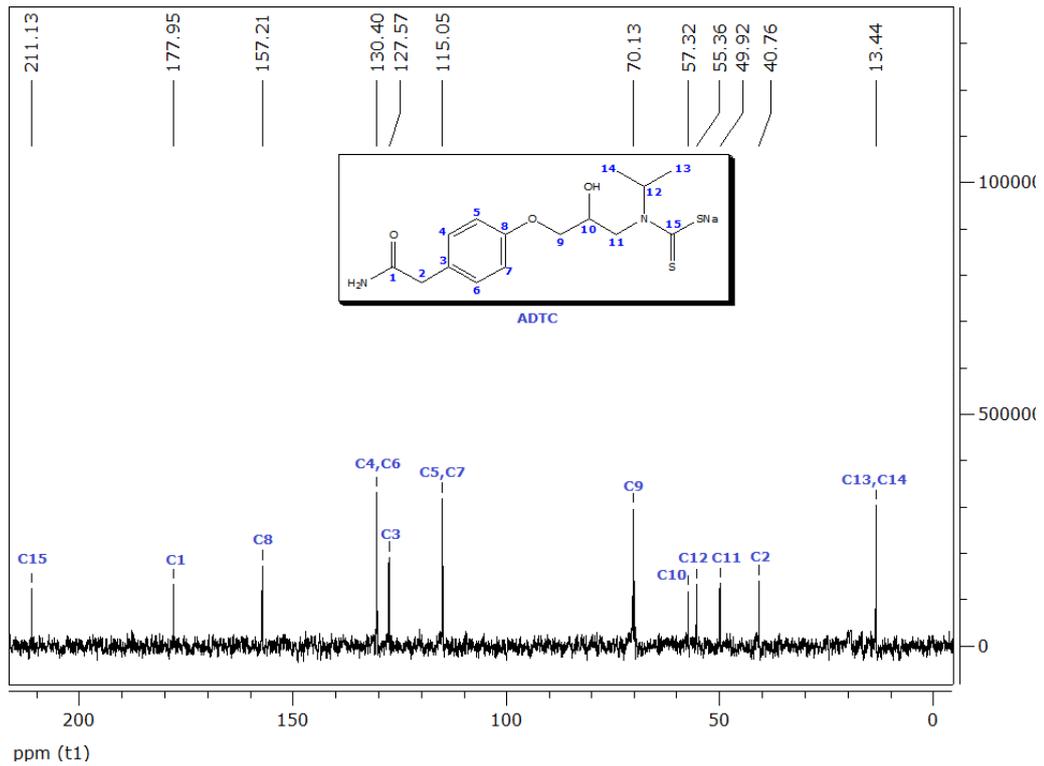


Figura 53 - Espectro de RMN de ^{13}C do ligante (ADTC)

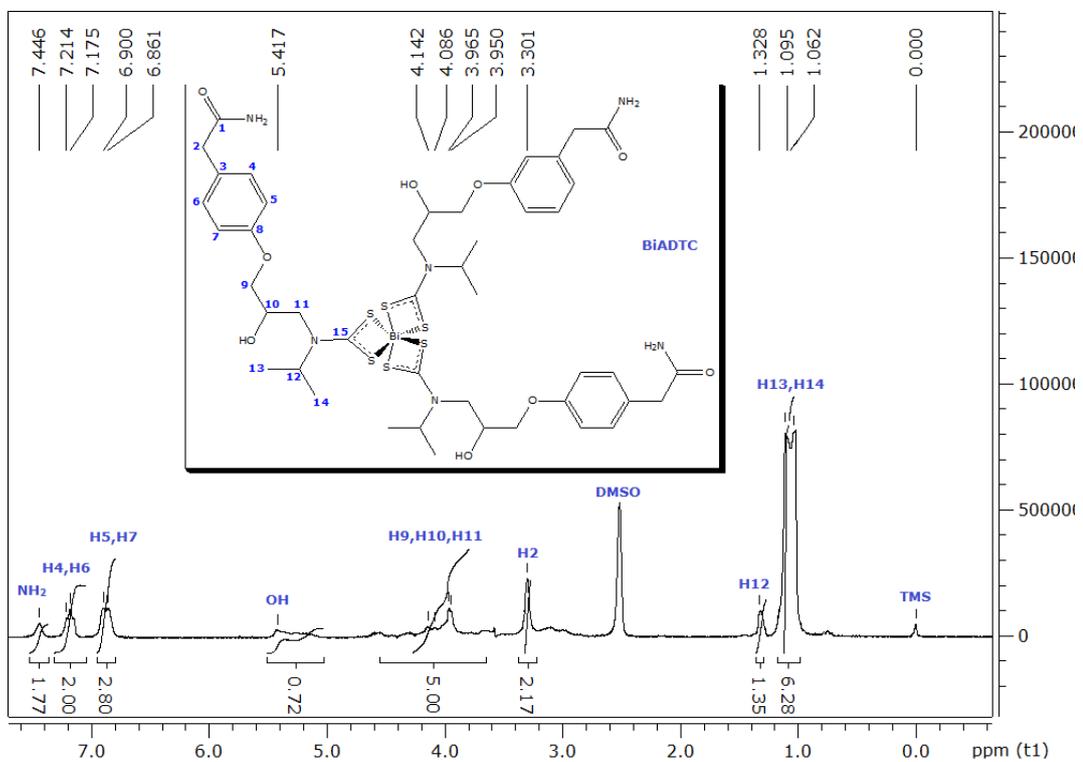


Figura 54 - Expansão do espectro de RMN de ^1H do complexo (BiADTC)

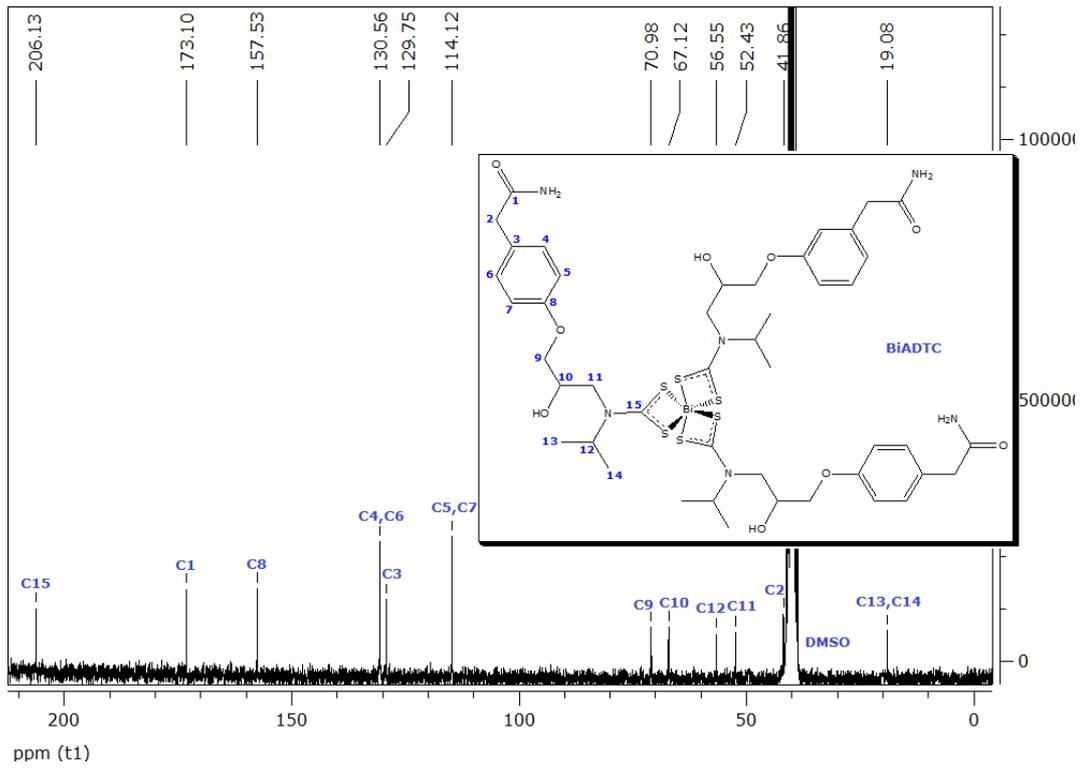


Figura 55 - Espectro de RMN de ^{13}C do complexo (BiADTC)

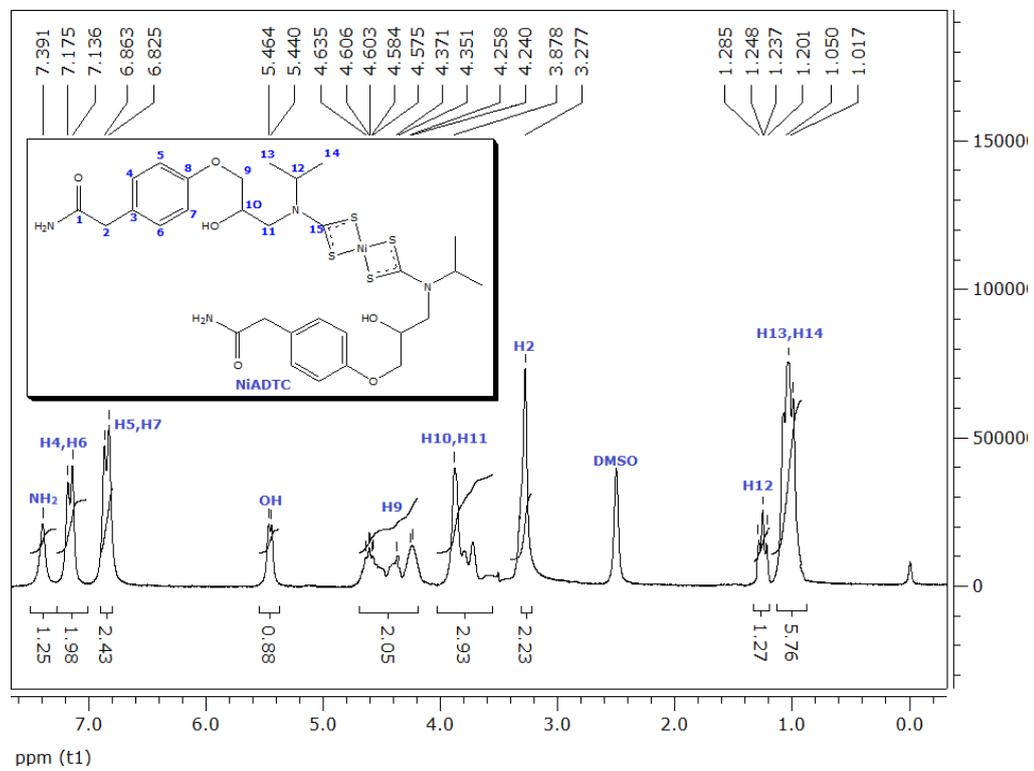
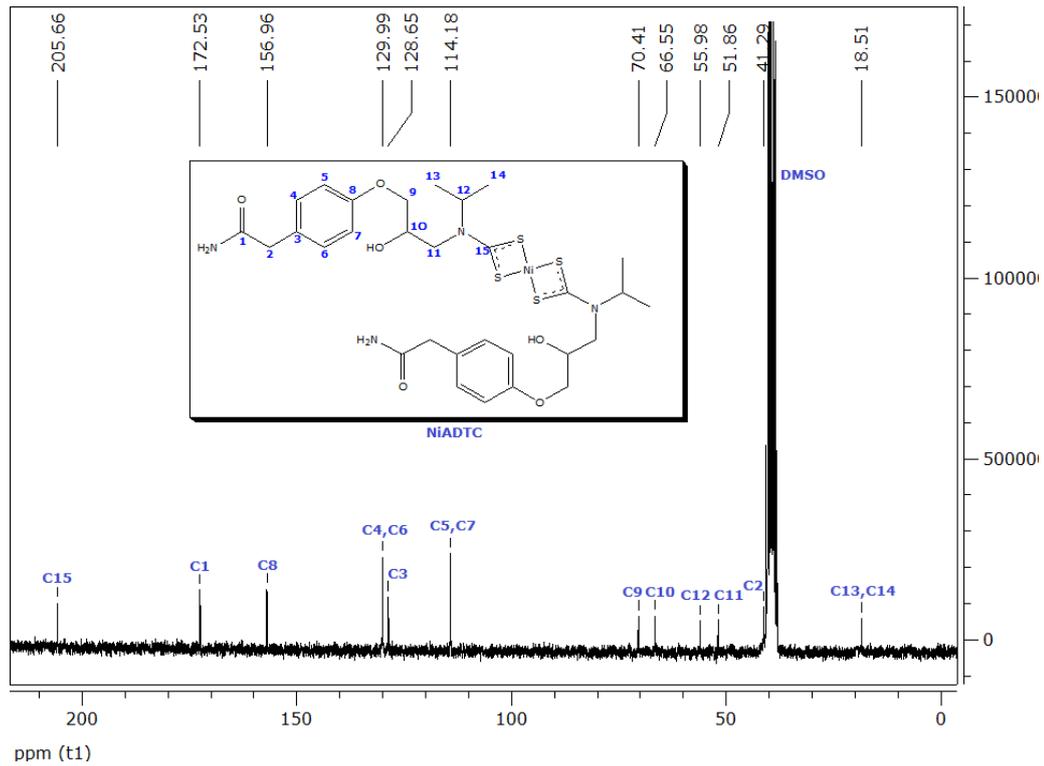
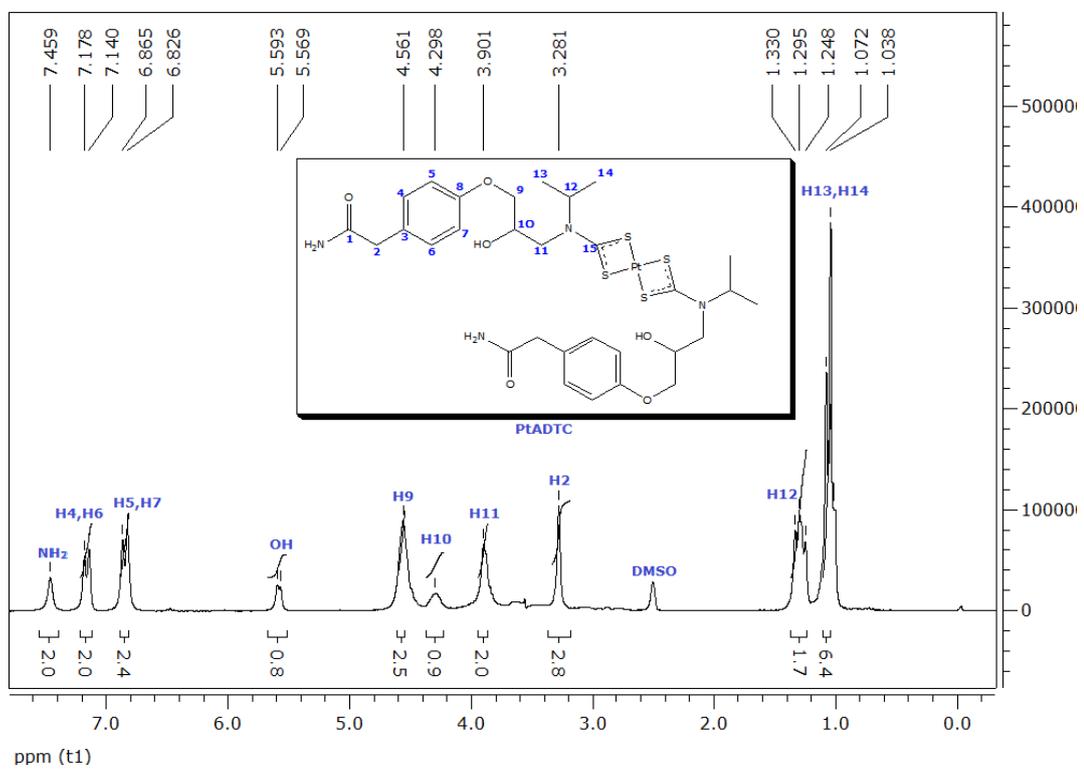


Figura 56 - Expansão do espectro de RMN de ^1H do complexo (NiADTC)

Figura 57 - Espectro de RMN de ^{13}C do complexo (NiADTC)Figura 58 - Expansão do espectro de RMN de ^1H do complexo (PtADTC)

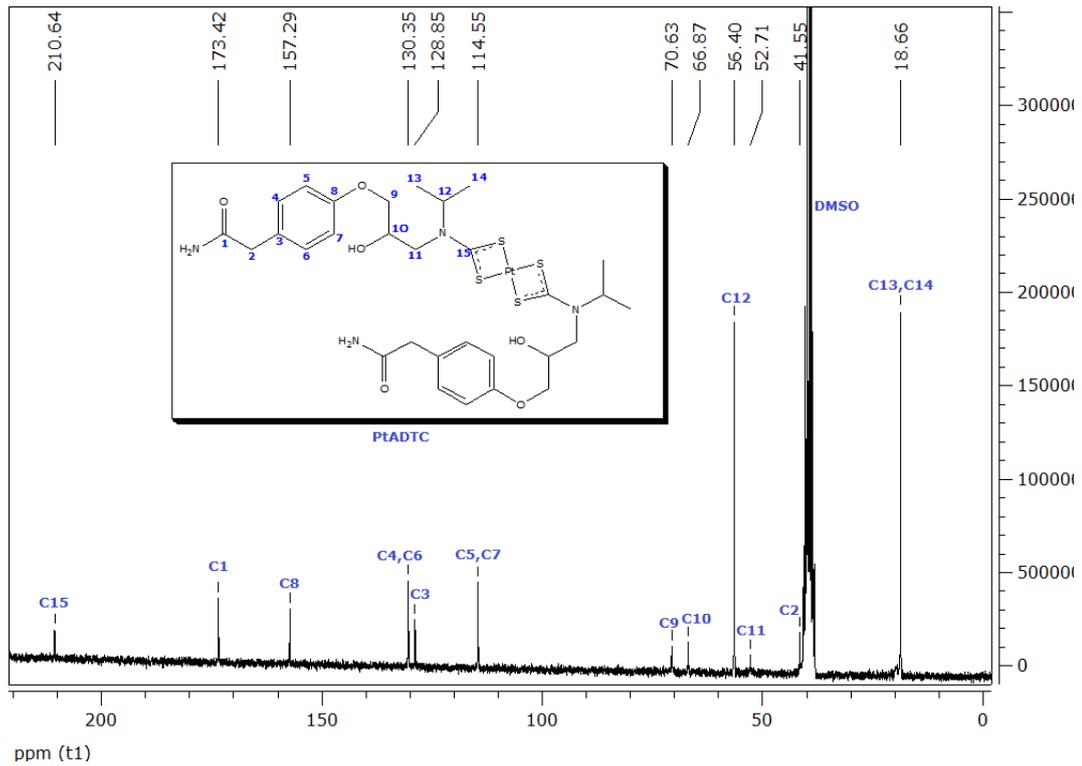


Figura 59 - Espectro de RMN de ^{13}C do complexo (PtADTC)

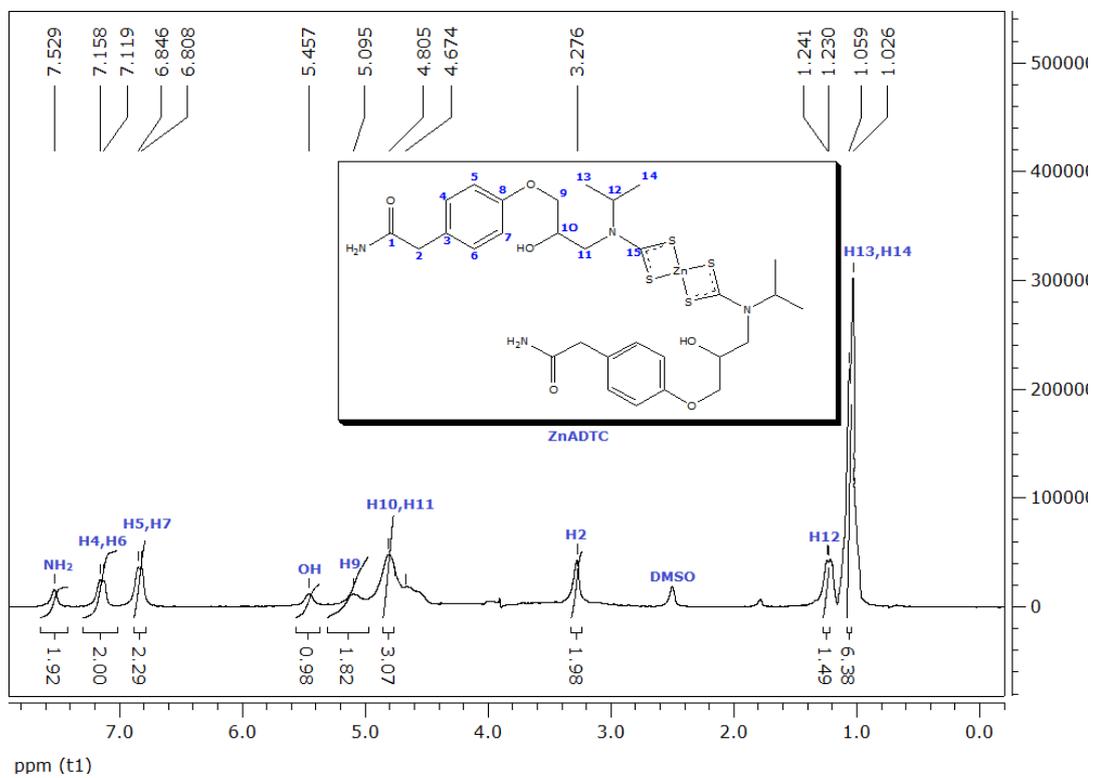


Figura 60 - Expansão do espectro de RMN de ^1H do complexo (ZnADTC)

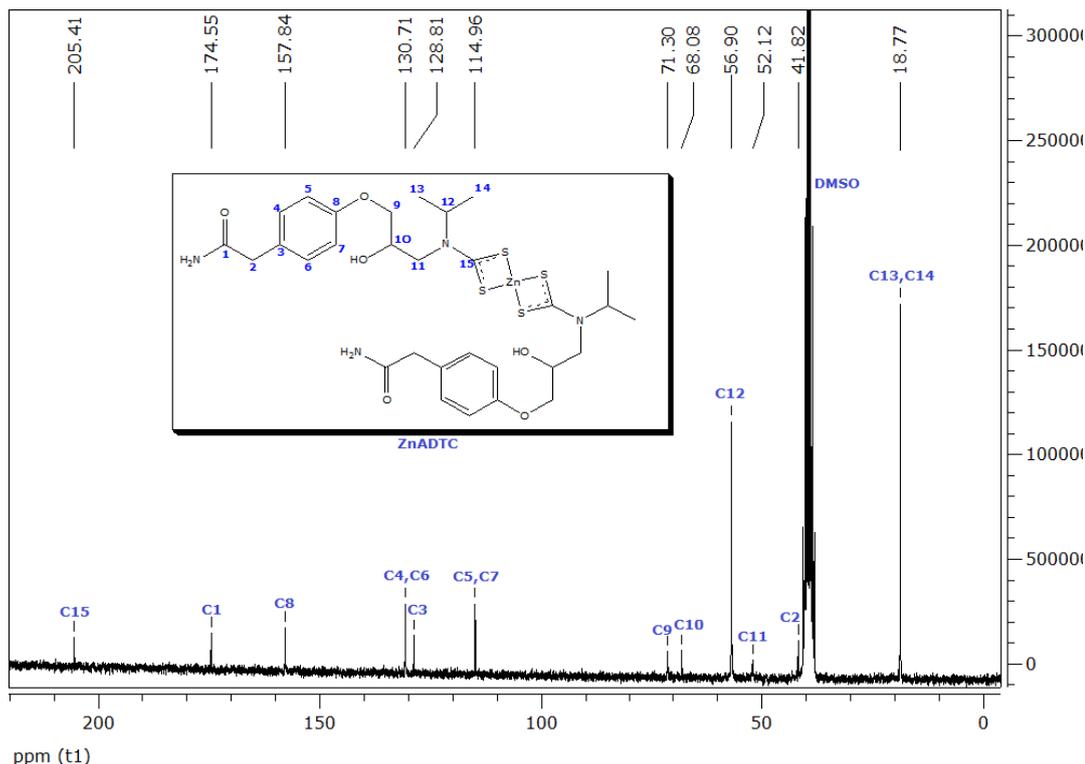


Figura 61 - Espectro de RMN de ^{13}C do complexo (ZnADTC)

1.15 – Estrutura cristalográfica – raios X

1.15.1 – Avaliação da estrutura cristalográfica do complexo (BiC)

A cristalografia de raios X é usada na química inorgânica como um método de caracterização muito importante, pois revela a estrutura dos compostos de coordenação mostrando os ângulos e os comprimentos de ligação. Estas informações são de grande valia, uma vez que auxilia na compreensão de algumas propriedades físicas, químicas e biológicas destes complexos.⁵¹

Os principais dados obtidos no experimento de difração de raios X para elucidação da estrutura cristalográfica do composto BiC são mostrados na Tabela 12 e Figura 62.

⁵¹ PIRES, I. F. **Novos complexos ditiocarbamatos orgaestânico(IV), de metais representativos e de transição e seus potenciais como agentes antimicrobianos**. Relatório de Qualificação – Departamento de Química, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2011.

Tabela 12 - Principais dados obtidos no experimento de difração de raios X do BiC

Dimensões do Cristal	0,48 × 0,3 × 0,08 mm
Cor do Cristal	Ligeiramente amarelado
Peso Molecular	$M_r = 743,84$
Fórmula Molecular	$C_{18}H_{36}BiN_3O_3S_6$
Temperatura	$T = 150\text{ K}$
Comprimento de onda/Radiação	$\lambda = 0,7107\text{ \AA}$, $K\alpha\text{ Mo}$
Sistema Cristalino	Triclínico
Grupo Especial	P1
Parâmetros da Célula Unitária	$a = 10,3425\text{ (3)\ \AA}$
	$b = 10,6907\text{ (3)\ \AA}$
	$c = 13,4748\text{ (2)\ \AA}$
Volume (\AA^3)	$\alpha = 100,901\text{ (2)^\circ}$
	$\beta = 100,863\text{ (2)^\circ}$
	$\gamma = 101,106\text{ (2)^\circ}$
Volume (\AA^3)	$V = 1395,96\text{ (6)\ \AA}^3$
Geometria	Octaédrica distorcida
Método de Refinamento	SHELXL97

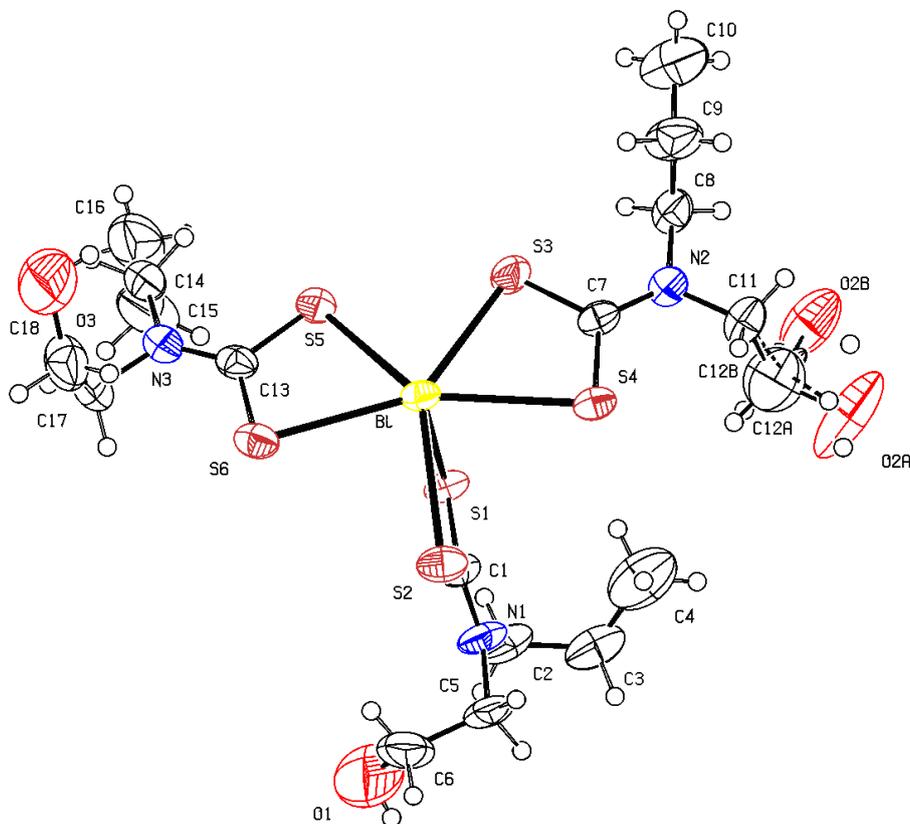


Figura 62 - Representação ORTEP da estrutura do composto BiC

A difração de raios X do composto de coordenação BiC, mostra que este complexo é monomérico e cristaliza em um sistema triclinico com grupo espacial P-1 com um grupo hidroxila a mais, visto na Figura 60, e que possui geometria octaédrica. Esta hidroxila provavelmente é de outro monômero e devido à proximidade desse grupo, o aparelho não distinguiu ela como sendo do outro monômero. O átomo de bismuto, situado no centro de um octaedro distorcido, possui ligações Bi-S longas e curtas, variando entre 2,6199 a 2,9434 Å, além de um par de elétrons desemparelhado no centro metálico. Em todos os casos o ligante atua de modo bidentado no bismuto. Analisando a Tabela 13, percebe-se que a ligação NC, do fragmento (-NCS₂), possui valor intermediário entre os valores típicos de uma ligação simples N-C (1,46 Å) e uma ligação dupla N=C (1,27 Å). O mesmo pode ser dito com relação ao comprimento de ligação CS, pois os valores encontrados são intermediários a uma ligação simples C-S (1,8 Å) e de uma ligação dupla C=S (1,6 Å).

Tabela 13 - Dados Cristalográficos do complexo BiC

Distâncias de Ligação (Å)											
Bi-S1	2,6199 (11)	Bi-S3	2,7723 (13)	Bi-S5	2,7276 (12)	S1-C1	1,738 (5)	S3-C7	1,723 (5)	S5-C13	1,737 (5)
Bi-S2	2,9218 (12)	Bi-S4	2,9434 (12)	Bi-S6	2,8561 (13)	S2-C1	1,696 (5)	S4-C7	1,731 (5)	S6-C13	1,709 (5)
N1-C1	1,337 (6)	N2-C7	1,325 (6)	N3-C13	1,324 (6)	C2-C3	1,510 (10)	C8-C9	1,580 (10)	C14-C15	1,512 (11)
N1-C2	1,451 (7)	N2-C8	1,470 (6)	N3-C14	1,480 (8)	C3-C4	1,497 (12)	C9-C10	1,449 (11)	C15-C16	1,503 (11)
N1-C5	1,483 (7)	N2-C11	1,467 (6)	N3-C17	1,488 (7)	C5-C6	1,566 (10)	C11-C12A	1,504 (10)	C17-C18	1,488 (9)
								C11-C12B	1,498 (8)		
C6-O1	1,371 (11)	C12A-O2A	1,414 (10)	C18-O3	1,405 (11)	C12B-O2B	1,415 (8)				
Ângulos interatômicos (°)											
S1-Bi-S2	64,58 (4)	S3-Bi-S1	90,87 (4)	S5-Bi-S1	90,62 (4)	S2-Bi-S1	64,58 (4)	S4-Bi-S1	84,28 (4)	S6-Bi-S1	92,95 (4)
S1-Bi-S3	90,87 (4)	S3-Bi-S2	136,57 (4)	S5-Bi-S2	136,50 (4)	S2-Bi-S3	136,57 (4)	S4-Bi-S2	79,01 (4)	S6-Bi-S2	81,23 (4)
S1-Bi-S4	84,28 (4)	S3-Bi-S4	62,56 (3)	S5-Bi-S3	74,23 (4)	S2-Bi-S4	79,01 (4)	S4-Bi-S3	62,56 (3)	S6-Bi-S3	138,17 (4)
S1-Bi-S5	90,62 (4)	S3-Bi-S5	74,23 (4)	S5-Bi-S4	136,33 (3)	S2-Bi-S5	136,50 (4)	S4-Bi-S5	136,33 (3)	S6-Bi-S4	159,25 (4)
S1-Bi-S6	92,95 (4)	S3-Bi-S6	138,17 (4)	S5-Bi-S6	64,09 (4)	S2-Bi-S6	81,23 (4)	S4-Bi-S6	159,25 (4)	S6-Bi-S5	64,09 (4)
S1-Bi-S2	64,58 (4)	S3-Bi-S4	62,56 (3)	S5-Bi-S6	64,09 (4)	S1-C1-S2	119,18 (3)	S3-C7-S4	118,7 (3)	S5-C13-S6	118,7 (3)
C1-S1-Bi	92,16 (17)	C7-S3-Bi	92,19 (16)	C13-S5-Bi	90,41 (17)	C1-S2-Bi	83,13 (16)	C7-S4-Bi	86,40 (16)	C13-S6-Bi	86,76 (16)

CONCLUSÕES

Foram sintetizados onze complexos neste trabalho, sendo cinco complexos inéditos derivados das alquiletanolaminas, ($R=-CH_3$ (**A**), $-CH_2CH_3$ (**B**), $-CH_2CH_2CH_3$ (**C**) e $-CH_2CH_2OH$ (**D**)), com os metais representativos, Ga(III) e Bi(III), intitulados por **GaA**, **GaB**, **GaD**, **BiB**, **BiC**, um ligante derivado do atenolol, **ADTC**, e 5 complexos inéditos derivados do ditiocarbamato de atenolol, **BiADTC**, **CoADTC**, **NiADTC**, **PtADTC**, **ZnADTC**.

Dos oito complexos possíveis derivados das alquiletanolaminas, intitulados por **GaA**, **GaB**, **GaC**, **GaD**, **BiA**, **BiB**, **BiC**, **BiD**, apenas os complexos **GaA**, **GaB**, **GaD**, **BiB**, **BiC**, foram sintetizados neste trabalho por serem inéditos.

A síntese dos complexos derivados das alquiletanolaminas foi feita de maneira direta, ou seja, sem o isolamento prévio do ligante alquiletanolditiocarbamato de sódio. O fato de não se isolar primeiramente o ligante foi refletido apenas nos rendimentos baixos, 40 a 60%. As análises elementares, em sua maioria, possuíram erros inferiores a 4%, e as estreitas faixas de temperatura de fusão, inferiores a 2°C, mostraram a pureza destes compostos. Os espectros vibracionais na região do infravermelho indicaram a formação da banda correspondente ao modo de estiramento ν_s ($N \cdots CS_2$), em torno de 1500 cm^{-1} , e a formação da banda correspondente ao modo de estiramento ν_a (**C-S**), em torno de 980 cm^{-1} . A presença de uma única banda referente ao modo de estiramento ν_a (**C-S**), revela a possível coordenação dos dois átomos de enxofre de maneira bidentada em relação ao metal. Com relação aos espectros de RMN de ^{13}C , todos apresentaram o sinal característico dos ditiocarbamatos, em torno de 200 ppm, além dos sinais esperados para todos os carbonos quimicamente diferentes. Os espectros de RMN de 1H revelaram a proporção de hidrogênios esperada. Os dados de difração de raios X confirmam a estrutura proposta para o BiC no estado sólido.

A síntese dos complexos derivados do atenolol ocorreu primeiramente com a síntese e o isolamento do ligante atenolditiocarbamato de sódio, **ADTC**. Sabe-se que a síntese deste ligante não é inédito na literatura, contudo sua caracterização não é relatada em artigos científicos, talvez pela instabilidade do

ligante. Com relação a metodologia na obtenção do ligante, ela não se mostrou adequada com relação ao tempo, uma vez que necessita de sete dias de repouso para a formação do sal, contudo foi a metodologia de melhor rendimento. Após a caracterização do ligante, os complexos **BiADTC**, **CoADTC**, **NiADTC**, **PtADTC**, **ZnADTC**, foram sintetizados. O fato de se isolar primeiramente o ligante foi refletido nos rendimentos altos, superiores a 70%. As análises elementares, em sua maioria, possuíam erros inferiores a 4%, e as estreitas faixas de temperatura de fusão, inferiores a 2°C, mostraram a pureza destes compostos. Os espectros vibracionais na região do infravermelho indicaram a formação da banda correspondente ao modo de estiramento ν_s (**N-C-S**), em torno de 1470 cm^{-1} , e a formação da banda correspondente ao modo de estiramento ν_a (**C-S**), em torno de 970 cm^{-1} . A presença de uma única banda referente ao modo de estiramento ν_a (**C-S**), revela a possível coordenação dos dois átomos de enxofre de maneira bidentada em relação ao metal. Com relação aos espectros de RMN de ^{13}C , todos apresentaram o sinal característico dos ditiocarbamatos, em torno de 200 ppm, além dos sinais esperados para todos os carbonos quimicamente diferentes. Os espectros de RMN de ^1H revelaram a proporção de hidrogênios esperada.

Desta forma, a caracterização dos onze complexos revelou grande coerência entre as estruturas propostas na parte experimental com os dados obtidos.

Para trabalhos futuros espera-se melhorar a metodologia utilizada para a síntese do atenolditiocarbamato de sódio, **ADTC**, investir em novas técnicas de cristalização para todos os complexos, incluir novas técnicas de caracterização como análise térmica, espectrometria de massas por eletrospray, espectrometria Raman e análise condutimétrica.

AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE FARMACOLÓGICA ANTIBACTERIANA E ANTIFÚNGICA

INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

Devido à resistência de vários microrganismos frente a fármacos comerciais, muitos pesquisadores buscam como solução novos princípios bioativos, menos tóxicos ao hospedeiro e mais seletivos aos patógenos.

Com o objetivo de contribuir com o desenvolvimento de candidatos a novos fármacos, este trabalho propõe uma pesquisa a respeito da atividade antimicrobiana dos compostos descritos no capítulo anterior. Para isso os compostos **GaA**, **GaB**, **GaD**, **BiB**, **BiC**, **ADTC**, **BiADTC**, **CoADTC**, **NiADTC**, **PtADTC**, **ZnADTC** foram testados frente a uma bactéria Gram-positiva, *Staphylococcus aureus* (ATCC 25921), uma bactéria Gram-negativa, *Escherichia coli* (ATCC 11229) e frente a dois fungos leveduriformes, *Candida albicans* (ATCC 10231) e *Candida tropicalis* (Squibb 750).

A avaliação do perfil farmacológico antibacteriano e antifúngico foi feita através do método difusão em ágar, determinação da concentração inibitória mínima (CIM) e ensaios de viabilidade celular, utilizando como corante o azul de metileno e o alaranjado de acridina. Para a realização destes testes, três controles, fármacos comerciais, foram utilizados: a amoxicilina e a ciprofloxacina, ambas para o controle de bactérias, e a nistatina para o controle de fungos. A escolha destes fármacos comerciais foi feita devido a resistência que alguns microrganismos possuem a estes fármacos. Outras drogas como a anfotericina B e o fluconazol também poderiam ser utilizadas como referências.

2.1 – As bactérias

As bactérias foram descobertas em 1673, por Antonie van Leeuwenhoek, que as denominou de “animalículos”, contudo apenas em 1828 o termo *Bacterium* foi introduzido por um microbiologista alemão.⁵² As bactérias são

⁵² PORTER, J. R. Antony van Leeuwenhoek: Tercentenary of his discovery of bacteria. **Bacteriol. Rev.**, v. 40, n. 2, p. 260-269, 1976.

geralmente microscópicas, além de serem unicelulares, procariontes, ou seja, desprovidos de envoltório nuclear e organelas membranosas, e são classificadas quanto à forma (coco, bacilo, vibrião, espirilo e espiroqueta), quanto ao grau de agregação (diplococos, estreptococos, estafilococos, sarcina, diplobacilos e estreptobacilos) e quanto a constituição e espessura da parede celular (Gram-positivas e Gram-negativas), conforme Figuras 63 e 64.⁵³

- **Gram-positivas:** bactérias que possuem parede celular com uma única e espessa camada de peptidoglicanos, Figura 63.

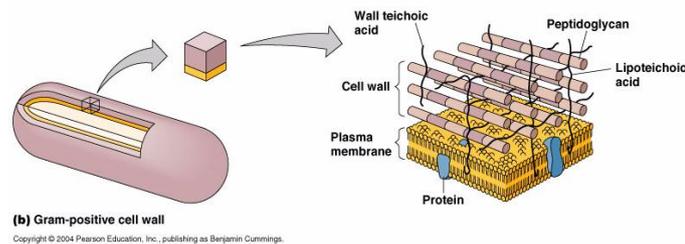


Figura 63 - Bactéria Gram-positiva

- **Gram-negativas:** bactérias que possuem uma parede celular mais delgada e uma segunda membrana lipídica - distinta quimicamente da membrana plasmática - no exterior desta parede celular (Figura 64).

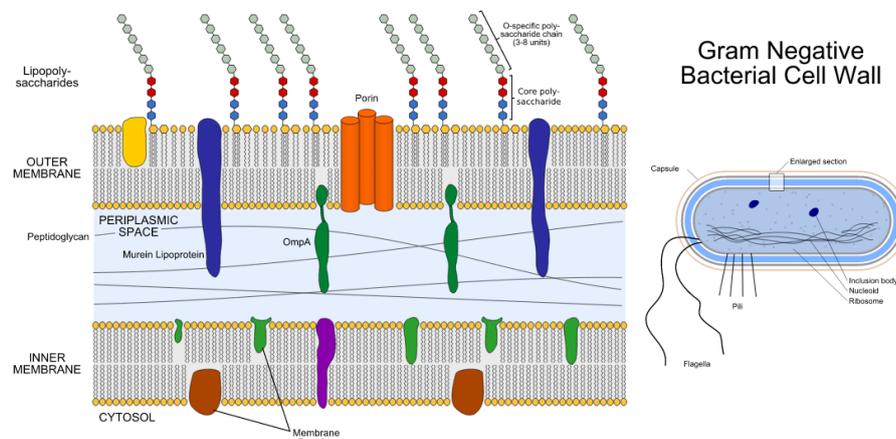


Figura 64 - Bactéria Gram-negativa

Esses microrganismos só despertaram o interesse dos cientistas quando Pasteur e Robert Koch defenderam a teoria microbiana das enfermidades, ou seja, o papel das bactérias como causadores de várias doenças.⁵³

⁵³ WAKSMAN, S. A. *Mycologia.*, v. 39, n. 5, p. 565-569, 1947. doi: [10.2307/3755196](https://doi.org/10.2307/3755196) . JSTOR [3755196](https://www.jstor.org/stable/3755196) . PMID [20264541](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20264541/)

Apesar de no final do século XIX já se saber que as bactérias eram a causa de diversas doenças, não existia ainda um tratamento antibacteriano para combatê-las.⁵⁴ O primeiro princípio ativo descoberto foi a penicilina pelo Alexander Fleming. Antes disso os tratamentos para as infecções eram baseados no folclore medicinal, como nas culturas antigas, egípcios e gregos, que usavam extratos de plantas para tratar infecções.^{55, 56}

Um antibacteriano é um composto ou substância que mata (bactericida) ou inibe o crescimento de bactérias (bacteriostático), e é comumente classificado de acordo com seu mecanismo de ação, estrutura química, ou espectro de atividade. A maioria dos alvos são a parede celular, a membrana celular ou mesmo enzimas essenciais para a bactéria. Para selecionar tipos específicos, tais como as bactérias Gram-positivas e Gram-negativas, os antibacterianos são ditos de espectro estreito, caso contrário de amplo espectro.⁵⁷

Dois antibacterianos muito utilizados atualmente são a amoxicilina e a ciprofloxacina.

A amoxicilina, Figura 65, uma aminopenicilina semi-sintética do grupo β -lactâmico dos antibacterianos, possui um amplo espectro de atividade antibacteriana contra muitos microrganismos Gram-positivos e Gram-negativos, inibindo a biossíntese do mucopeptídeo das paredes das células. Por ser excretada pela urina, geralmente ela é tóxica aos rins.⁵⁸

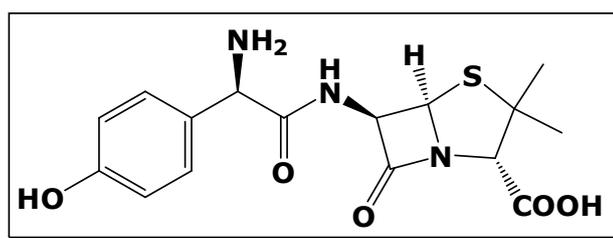


Figura 65 - Amoxicilina

⁵⁴ Thurston A. Of blood, inflammation and gunshot wounds: the history of the control of sepsis". **Aust N Z J Surg.**, v. 70, n. 12, p. 855-861, 2000.

⁵⁵ FORREST, R. D. "História Antiga de tratamento de feridas". **JR Soc Med.**, v. 75, n. 3, p. 198-205, Março, 1982 [PMC 1.437.561](#) . [PMID 7040656](#) .

⁵⁶ WAINWRIGHT, M. "Moldes na medicina antiga e mais recente" . **Mycologist**, v. 3, n. 1, p. 21-23, 1989 [doi: 10.1016/S0269-915X\(89\)80010-2](#)

⁵⁷ WAKSMAN, S. A. O que é um antibiótico ou um substância antibiótica?. **Mycologia**, v. 39, n. 5, p. 565-569, 1947. [doi: 10.2307/3755196](#) . [JSTOR 3755196](#) . [PMID 20264541](#)

⁵⁸ Características farmacológicas da bula do antibiótico Velamox BD 875mg, da SIGMA PHARMA. Lote: 400672, fabricação 09/2011, validade 09/2013. Farmacêutico responsável Dr. Adriano Pinheiro Coelho..

A ciprofloxacina, Figura 66, é um fármaco sintético da segunda geração da classe da fluoroquinolona.⁵⁹ Ela atua como bactericida, interferindo nas enzimas responsáveis pelo DNA, inibindo a síntese de proteínas e do DNA. Seu uso deve ser cuidadoso uma vez que esta droga provoca a ruptura de tendão, além de acumular nos rins e no fígado, provocando insuficiência renal e hepática.⁶⁰

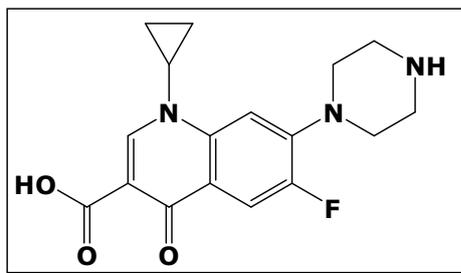


Figura 66 - Ciprofloxacina

A grande desvantagem na utilização dos fármacos é a resistência que os microrganismos adquirem e sua toxicidade ao paciente.⁶¹ Por este motivo, um dos interesses deste trabalho é o desenvolvimento de candidatos a novos fármacos antibacterianos.

2.2 – As leveduras

As leveduras são microrganismos eucarióticos, geralmente unicelulares, heterotróficos, que representam apenas 1% de todas as espécies de fungos existentes. A maioria delas se reproduz assexuadamente por mitose, por uma divisão assimétrica chamada de brotamento.⁶² Geralmente são utilizadas na produção de pães, fermentação de cervejas e vinhos,⁶³ contudo, algumas espécies de leveduras são patógenos oportunistas que podem causar infecções

⁵⁹ NELSON, J. M.; CHILLER, T. M.; POWERS, J. H.; ANGULO, F. J. **Clin Infect Dis**, v. 44, n. 7, p. 977-980, Abril, 2007. doi : 10.1086/512369 . PMID 17342653 .

⁶⁰ KAWAHARA, S. **Nippon Rinsho**, v. 56, n. 12, p. 3096-3099, Dezembro, 1998. PMID 9883617 .

⁶¹ ABIOYE, A. O.; ODUSOTE, M. O.; COKER, H. A. B.; ADESINA, S. A.; BAMIRO, S. B.; AIGBOMIAN, L. **Nig. Qt J. Hosp. Med.**, v. 14, n. 2, p. 199-205, abril-junho, 2004.

⁶² MOORE, R.T. As propostas taxonômicas para a classificação de leveduras marinhas e outras leveduras, como fungos, incluindo as sujeiras". **Bot. Marinhos**, v. 23, p. 361-373, 1980.

⁶³ RAO, R. S.; PRAKASHAM, R.S.; PRASAD, K. K.; RAJESHAM, S.; SARMA, P. N.; RAO, L. Produção de xilitol por *Candida* sp.: otimização de parâmetros utilizando a abordagem de Taguchi ". **Proc. Biochem.**, v. 39, n. 8, p. 951-956, 2004 doi : 10.1016/S0032-9592 (03) 00207-3 .

em pessoas. Por exemplo, as leveduras do gênero *Candida*, que geralmente são encontradas de modo comensal nas membranas de mucosas dos seres humanos, podem se tornar patogênicas, causando irritação e descamação dos tecidos.⁶⁴

Para tratar de infecções causadas por fungos, como pé de atleta, micose e candidíase, utilizam-se fármacos antifúngicos. Uma das classes mais usadas atualmente é a de antifúngicos poliênicos, classe que se liga aos esteróis da membrana celular do fungo, alterando-a. O fármaco mais conhecido por esse processo é a Nistatina, Figura 67, que possui ação fungistática e fungicida *in vitro* contra uma grande variedade de fungos. Sua maior desvantagem são os danos renais.⁶⁵ Drogas que apresentam a mesma eficácia e menor toxicidade quando comparada a nistatina, são de grande interesse. Porém, muitas vezes esses medicamentos causam efeitos colaterais aos seres humanos, pois a nível celular as células dos mamíferos se assemelham com as dos fungos. Isso torna mais difícil de encontrar ou formular drogas em que apenas os fungos sejam alvo sem afetar as células humanas.

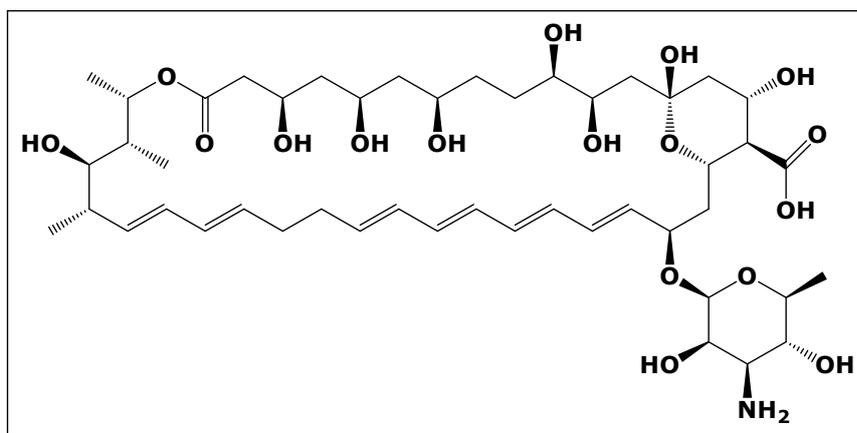


Figura 67 - Nistatina

⁶⁴ HURLEY, R; DE LOUVOIS, J; MULHALL, A.. "A levedura como patógenos humanos e animais". Em Rose AH, JS Harrison. *as leveduras. Volume 1: Biologia de Leveduras* (2ª ed.). New York, New York: Academic Press. pp 207-281. (1987)

⁶⁵ HANN, I. M.; PRENTICE, H. G. *Intern. J. antimic. Agents.*, v. 17, n. 3, p. 161-169, 2001.

PARTE EXPERIMENTAL

A avaliação do perfil farmacológico antibacteriano e antifúngico, realizado no LaQuIM do Departamento de Química da UFV, foi feita através do método difusão em ágar, determinação da concentração inibitória mínima (CIM) e ensaios de viabilidade celular, utilizando como corante o azul de metileno e o alaranjado de acridina. Para a realização destes testes, três controles, fármacos comerciais, foram utilizados: a amoxicilina e a ciprofloxacina, ambas para o controle de bactérias, e a nistatina para o controle de fungos.

Antes de realizar os testes, foram preparados primeiramente os meios de cultura líquidos e sólidos, tanto para os fungos quanto para as bactérias, além de preparar a suspensão dos microrganismos de interesse e a escala padronizada de turbidez do tipo McFarland.

2.3 – Preparo do meio de cultura

2.3.1 – Meio de cultura sólido

Para preparar o meio de cultura sólido para as bactérias, foram pesados, em erlenmeyers com tampa, 28g de Ágar Nutriente (HIMEDIA) para cada 1000 mL de água destilada morna. Para preparar o meio de cultura sólido para os fungos, foram pesados, em erlenmeyers com tampa, 65g de Ágar Sabouraud dextrosado (HIMEDIA) para cada 1000 mL de água destilada morna. Os meios foram autoclavados a 121°C por 20 minutos. Em seguida este meio foi levado para a câmara de fluxo laminar, previamente sanitizado com álcool 70% e luz ultravioleta, sendo então vertidos 10 mL em placas de Petri descartáveis de 10 cm de diâmetro. Após o enrijecimento do meio, as placas foram identificadas, vedadas com filme plástico e armazenadas em geladeira.

2.3.2 – Meio de cultura líquido

Para preparar o meio de cultura líquido para as bactérias, foram pesados 13g de Caldo Nutriente (HIMEDIA) para cada 1000 mL de água destilada morna. Para preparar o meio de cultura líquido para os fungos, foram pesados e com tampa, 30g de Sabouraud dextrosado (HIMEDIA) para cada 1000 mL de água destilada morna. Alíquotas de 1 mL desta solução foram transferidas, através de micropipetas de 500 μ L, para tubos de ensaio de 16x100 mm com tampa, quando usados para o preparo da suspensão dos microrganismos, ou em tubos de ensaio de 12x75 mm com tampa, quando usados para os testes de CIM e de viabilidade celular. Os meios foram autoclavados a 121°C por 20 minutos, e depois armazenados a temperatura ambiente ao abrigo de luz.

2.3.3 – Preparo da escala padronizada de turbidez do tipo McFarland

Os padrões de McFarland são utilizados como uma referência para ajustar a turbidez de suspensões bacterianas de modo que o número de microrganismos esteja dentro de um intervalo determinado. Esta escala foi preparada misturando quantidades específicas de cloreto de bário e ácido sulfúrico 1%. A mistura dos dois compostos forma um precipitado branco de sulfato de bário, que gera a turvação na solução.

A Escala de McFarland deste trabalho consta de 5 tubos, numerados por 0,5; 1; 2; 3 e 4. A Tabela 14 mostra a equivalência destes padrões.

Tabela 14 - Preparo da escala de McFarland

	Escala Padronizada de turbidez de McFarland				
	0,5	1	2	3	4
1,0% de cloreto de bário (mL)	0,05	0,10	0,20	0,30	0,40
1,0% de ácido sulfúrico (mL)	9,95	9,90	9,80	9,70	9,60
Densidade de células aproximada (1,00 x 10 ⁸ UFC mL ⁻¹)	1,5	3,0	6,0	9,0	12,0

2.3.4 – Preparo da suspensão dos microrganismos

Na câmara de fluxo laminar, previamente sanitizada com álcool 70% e luz ultravioleta, foram levados os tubos de ensaio, 16x100 mm, contendo o meio de cultura líquido previamente autoclavados, e os microrganismos que se encontravam armazenados na geladeira em placas de Petri. Com o auxílio de uma alça de platina, flambada na lamparina, o patógeno de interesse foi inoculado dentro do tubo. Após fechar, lacrar e rotular o tubo, ele foi acondicionado na estufa a 37°C por 18 a 24 horas. Decorrido este tempo, a suspensão deve ser usada em seguida em algum teste.

OS TESTES BIOLÓGICOS

2.4 – Teste de difusão em ágar

Após o preparo da suspensão do patógeno de interesse, esta foi diluída com água destilada autoclavada para o padrão 3 da escala McFarland, aproximadamente $9,0 \times 10^8$ UFC mL⁻¹. Dispersou-se então 100 µL da suspensão, com o auxílio de uma alça de Drigalsky, em uma placa de Petri de 10 cm de diâmetro, contendo 10 mL de meio sólido apropriado. Acrescentou-se a cada placa, discos estéreis feitos de papel de filtro de 6 mm de diâmetro, aos quais foram adicionados 10 µL de uma solução ou suspensão de 250 mmolL⁻¹ dos compostos sintetizados. Como referência, utilizaram-se como controles, amoxicilina e cloridrato de ciprofloxacina, ambos para testes com bactérias, nistatina para testes com fungos, além do controle com o DMSO, solvente utilizado nas soluções ou suspensões dos compostos analisados. As placas foram então incubadas com a tampa para baixo, evitando o acúmulo de água no teste, por 18 a 24 horas em uma estufa a 37°C. Decorrido este período, as placas foram avaliadas de modo qualitativo com a presença ou não de halos de inibição em torno dos discos. Todos os testes foram realizados em duplicatas.

2.5 – Determinação da concentração inibitória mínima (CIM)

Após o preparo da suspensão do patógeno de interesse, a suspensão foi diluída com água destilada autoclavada para o padrão 1 da escala McFarland, aproximadamente $3,0 \times 10^8$ UFC mL⁻¹. Em seguida, adicionaram-se 10 µL da suspensão do microrganismo em tubos de ensaio de 12x750 mm, contendo 980 µL de meio de cultura líquido apropriado autoclavado. A esta mistura foram adicionados 10 µL de uma solução ou suspensão de 150 mmolL⁻¹, 100 mmolL⁻¹, 50 mmolL⁻¹, 25 mmolL⁻¹ ou 12,5 mmolL⁻¹ dos compostos sob investigação, totalizando 1000 µL em cada tubo. Como referência, utilizou-se um controle positivo, um tubo contendo 980 µL de meio de cultura líquido apropriado autoclavado, com 10 µL de uma suspensão do inóculo e 10 µL de água estéril, e um controle negativo, um tubo contendo 980 µL de meio de cultura líquido apropriado autoclavado e 20 µL de água estéril. Todos os tubos foram fechados, lacrados, rotulados e levados a estufa a 37°C por 18 a 24 horas. Após este

período, o crescimento microbiano foi verificado em função da turbidez apresentada em cada tubo. A ausência de turbidez revela a inibição do crescimento microbiano. Todos os testes foram realizados em duplicata.

2.6 – Ensaio de viabilidade celular e toxicidade

Após o preparo da suspensão do patógeno de interesse, esta foi diluída com água destilada autoclavada para o padrão 2 da escala McFarland, aproximadamente $6,0 \times 10^8$ UFC mL⁻¹. Em seguida, adicionou-se 30 µL do microrganismo em um tubo de ensaio de 12x750 mm, contendo 950 µL de meio de cultura líquido apropriado autoclavado. A esta mistura foram adicionados 10 µL de uma solução ou suspensão de dos compostos sob investigação, cuja concentração deve ser subinibitória para garantir que haja crescimento do microrganismo, totalizando 990 µL em cada tubo. Para cada ensaio realizado, preparou-se um tubo controle em que acrescentou-se 10 µL de água estéril. Os tubos foram incubados por 18 horas em estufa a 37°C.

Após o período de incubação, os tubos foram retirados da estufa, levados para a câmara de fluxo e a cada um deles adicionaram-se 10 µL de uma solução a 1% dos corantes azul de metileno ou de alaranjado de acridina. Os tubos foram incubados por 3 minutos, para que houvesse contato do corante com as células do microrganismo.

A contagem de células coradas foi feita adicionando-se 100 µL do conteúdo do tubo, previamente agitado, na câmara de Neubauer, Figura 68, contendo uma lamínula.

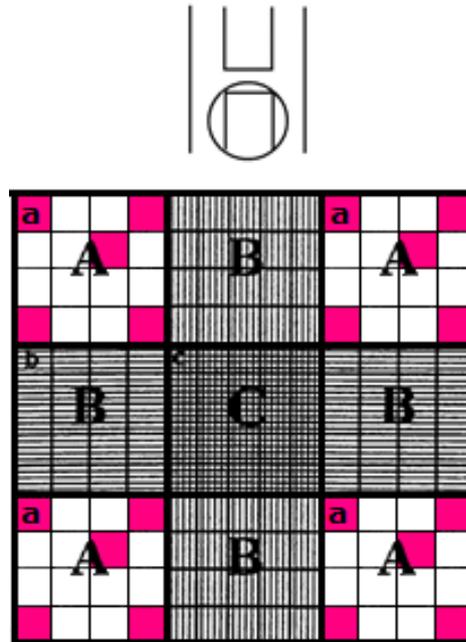


Figura 68 - Câmara de Neubauer

A câmara foi levada ao microscópio óptico para efetuar a contagem de células coradas. Essa contagem foi feita nos quadrados denominados como **a** dos quadrantes **A**, marcados na cor rosa da Figura 68, totalizando 20 quadrados. A leitura foi realizada sob o aumento de 400 vezes e na forma de duplicata. Ao final da contagem, foi utilizado o fator $1,6 \times 10^8$ referente a câmara de Neubauer para corrigir o valor de células.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

2.7 – Teste de difusão em ágar

O teste de difusão em ágar é utilizado para fazer uma triagem inicial, com o intuito de verificar se o composto analisado possui ou não atividade biológica frente ao microrganismo de interesse, através da presença ou ausência de um halo de inibição.

Para este trabalho, o ensaio foi realizado na concentração de 250 mmol L⁻¹, sendo os dados encontrados na Tabela 15.

Tabela 15 - Halo de inibição do teste de difusão em ágar para soluções estoque na concentração de 250 mmol L⁻¹

	Zona de Inibição / mm*			
	Bactérias		Fungos	
	<i>S.aureus</i> (ATCC 25921)	<i>E. coli</i> (ATCC 11229)	<i>C. albicans</i> (ATCC 10231)	<i>C. tropicalis</i> (Squibb 750)
GaA	14,5 ± 0,6	16,8 ± 0,5	20,0 ± 0,8	13,8 ± 1,0
GaB	18,3 ± 0,5	15,8 ± 0,5	12,8 ± 0,5	11,5 ± 0,6
GaD	9,0 ± 0,0	8,5 ± 0,6	***	***
BiB	22,8 ± 0,5	24,8 ± 1,0	***	***
BiC	24,5 ± 0,6	25,5 ± 1,0	***	***
ADTC	7,3 ± 0,5	8,5 ± 0,6	***	***
BiADTC	11,8 ± 0,5	11,3 ± 0,5	***	***
CoADTC	16,3 ± 0,5	12,0 ± 0,8	16,5 ± 0,6	14,5 ± 0,6
NiADTC	11,8 ± 0,5	10,8 ± 0,5	7,0 ± 1,2	9,3 ± 0,5
PtADTC	17,0 ± 0,8	15,5 ± 0,6	12,3 ± 0,5	13,8 ± 0,5
ZnADTC	8,0 ± 0,8	11,0 ± 0,8	9,5 ± 1,3	9,3 ± 0,5
Branco	***	***	***	***
DMSO	***	***	***	***
Amoxicilina	16,5 ± 0,6	16,5 ± 1,0	***	***
Ciprofloxacina	35,8 ± 1,0	38,0 ± 2,3	***	***
Nistatina	***	***	13,8 ± 0,5	11,5 ± 0,6

*** Não apresenta halo de inibição para aquele composto

Analisando a Tabela 15, percebe-se que todos os compostos sintetizados apresentaram halo de inibição para ambas bactérias, identificando-os como ativos.

O mesmo não pode ser afirmado para os fungos, uma vez que nem todos os compostos apresentaram halo de inibição. Apenas os compostos **GaA**, **GaB**, **CoADTC**, **NiADTC**, **PtADTC** e **ZnADTC** são ativos.

Com relação aos compostos que apresentam halos de inibição, pode-se dizer que o **GaB**, **BiB**, **BiC** e o **PtADTC** são mais ativos que a amoxicilina frente a *S. aureus*. Já os compostos **GaA**, **BiB** e **BiC** são mais ativos que a amoxicilina frente a *E. coli*. Com relação às leveduras, o **GaA** e o **CoADTC** são mais ativos que a Nistatina frente a *C. albicans*. Já os compostos **GaA**, **GaB**, **CoADTC** e **PtADTC** são mais ativos que a Nistatina frente a *C. tropicalis*.

O fato dos complexos derivados do atenolditiocarbamato de sódio, serem mais ativos que o próprio ligante sugere que o metal também contribui para a atividade biológica.

Embora estes testes tenham revelado compostos promissores candidatos a antibacterianos e antifúngicos, testes futuros devem ser realizados, pois este ensaio depende da difusão do composto na placa.

Apenas os compostos ativos tiveram sua concentração inibitória mínima determinada.

2.8 – Determinação da concentração inibitória mínima (CIM)

O parâmetro CIM é definido como a menor quantidade do composto sob investigação, em μg , capaz de inibir visualmente o crescimento do microrganismo inoculado em 1 mL de meio de cultura apropriado. Neste trabalho foram avaliados o CIM correspondentes as concentrações de 150 mmol L^{-1} , 100 mmol L^{-1} , 50 mmol L^{-1} , 25 mmol L^{-1} , $12,5 \text{ mmol L}^{-1}$. A tabela 16 mostra os CIM encontrados.

Tabela 16 - Concentração inibitória mínima (CIM) dos compostos

	Bactérias				Fungos			
	<i>S. aureus</i> (ATCC 25921)		<i>E. coli</i> (ATCC 11229)		<i>C. albicans</i> (ATCC 10231)		<i>C. tropicalis</i> (Squibb 750)	
	mmol L ⁻¹	µg mL ⁻¹	mmol L ⁻¹	µg mL ⁻¹	mmol L ⁻¹	µg mL ⁻¹	mmol L ⁻¹	µg mL ⁻¹
GaA	150	781	150	781	150	781	150	781
GaB	12,5	70	12,5	70	100	563	100	563
GaD	100	611	100	611	***	***	***	***
BiB	12,5	88	12,5	88	***	***	***	***
BiC	12,5	93	12,5	93	***	***	***	***
ADTC	100	364	100	364	***	***	***	***
BiADTC	12,5	154	12,5	154	***	***	***	***
CoADTC	50	371	50	371	50	371	50	371
NiADTC	150	1112	150	1112	150	1112	150	1112
PtADTC	12,5	110	12,5	110	50	439	50	439
ZnADTC	50	374	50	374	50	374	50	374

*** Não apresenta atividade antifúngica

Analisando a Tabela 16 tanto para o *S. aureus*, quanto para a *E. coli*, percebe-se que o composto mais ativo é o **GaB**, pois ele apresenta a menor quantidade necessária para inibir o crescimento das bactérias. Caso o CIM fosse o único parâmetro para a avaliação do perfil farmacológico, poderia ser dito que o **GaB** seria o melhor candidato a um possível fármaco contra as bactérias e o **CoADTC** seria o melhor candidato a um possível fármaco contra os fungos.

Ao se comparar os compostos testados contra bactérias e fungos, percebe-se que de maneira geral, compostos bons candidatos a fármacos antibacterianos não são bons candidatos a antifúngicos, e compostos bons candidatos a antifúngicos não são bons candidatos a antibacterianos.

2.9 – Ensaio de viabilidade celular e toxicidade

Agentes tóxicos induzem as células ao processo de necrose celular, ou seja, ruptura aleatória da célula com extravasamento de material celular para o fluido biológico, causando a inflamação, por exemplo. Já os agentes mais seletivos induzem a apoptose, processo natural de morte celular, evidenciado pela formação de corpos apoptóticos, que protegem as organelas celulares, posteriormente reaproveitadas por células vizinhas, não causando inflamação.

Os ensaios de viabilidade celular têm por objetivo analisar a toxicidade do possível candidato a fármaco frente a esses dois processos. Deve-se ressaltar

que embora a apoptose seja um processo exclusivo de mamíferos, devido à similaridade entre a *Candida* e células de mamíferos, este fungo foi proposto como modelo para este estudo.

Para isso foi utilizado um ensaio simples *in vitro* que permite a diferenciação entre células saudáveis, apoptóticas e necróticas, utilizando corantes como azul de metileno, que é absorvido por células que se encontram em processo inicial de necrose celular (pré-necróticas), e o alaranjado de acridina, que interage com a cromatina de células apoptóticas.

A Figura 69 mostra os dados tratados estatisticamente do ensaio para ambos corantes. O cálculo do número de células foi feito utilizando-se o fator $1,6 \times 10^5$.⁶⁶

O microrganismo utilizado para esse teste foi a *Candida albicans*.

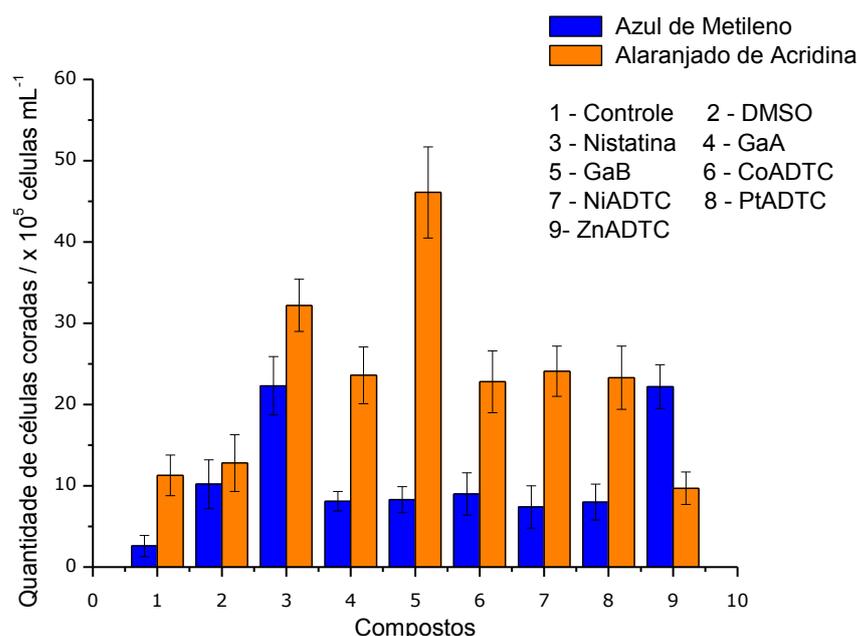


Figura 69 - Ensaio de viabilidade celular

Analisando os ensaios com o azul de metileno, percebe-se que o controle possui poucas células pré-necróticas. Para a Nistatina, um número maior de células não-viáveis foi verificado com relação ao controle. Comparando os dados

⁶⁶ ALFENAS, A. C.; MAFIA, R. G. ET AL. **Métodos em Fitopatologia**, Viçosa: Editora UFV, 2007.

da Nistatina com os compostos candidatos a possíveis fármacos, percebe-se que todos os complexos apresentam um número menor de células necróticas que a Nistatina, podendo se dizer que são menos tóxicos que o fármaco comercial.

Com relação aos ensaios com alaranjado de acridina, percebe-se que o número de células coradas é superior ao ensaio com o azul de metileno, com exceção do complexo **ZnADTC**. De todos os compostos testados, o **GaB** é o que apresenta menor toxicidade, uma vez induz a morte celular do microrganismo preferencialmente por um processo mais seletivo, Figura 70.

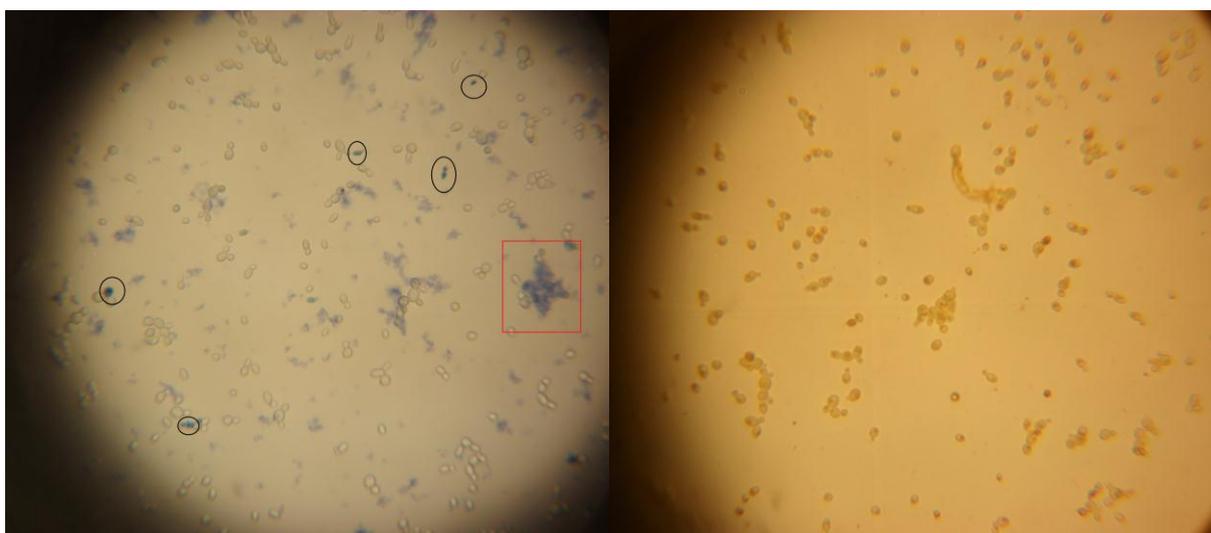


Figura 70 - Ensaio de viabilidade celular para o GaB

Os testes do composto **GaB** apresentam células não-viáveis, mostradas por círculos pretos, e no quadrado vermelho, percebe-se um grupo de células extremamente pequenas, que pode sugerir uma inibição de mitose celular. Este agrupamento foi percebido diversas vezes em ambos ensaios para os compostos **GaA** e **GaB**, podendo ser uma característica de uma possível ação antitumoral. Essa possibilidade será investigada em trabalhos futuros.

De uma maneira geral, todos os compostos apresentaram-se menos tóxicos que a nistatina, pois induzem preferencialmente a um processo mais seletivo de morte celular, com exceção do composto **ZnADTC** que induz preferencialmente a necrose.

CONCLUSÕES

Foram sintetizados onze complexos neste trabalho, sendo cinco complexos inéditos derivados das alquiletanolaminas, ($R=-CH_3$ (**A**), $-CH_2CH_3$ (**B**), $-CH_2CH_2CH_3$ (**C**) e $-CH_2CH_2OH$ (**D**)), com os metais representativos, Ga(III) e Bi(III), intitulados por **GaA**, **GaB**, **GaD**, **BiB**, **BiC**, um ligante derivado do atenolol, **ADTC**, e 5 complexos inéditos derivados do ditiocarbamato de atenolol, **BiADTC**, **CoADTC**, **NiADTC**, **PtADTC**, **ZnADTC**. Todos os onze compostos foram submetidos a uma avaliação do possível perfil farmacológico antibacteriano e antifúngico frente uma bactéria Gram-positiva, *Staphylococcus aureus* (ATCC 25921), uma bactéria Gram-negativa, *Escherichia coli* (ATCC 11229) e dois fungos leveduriformes, *Candida albicans* (ATCC 10231) e *Candida tropicalis* (Squibb 750).

A avaliação do possível perfil farmacológico consistiu em três testes: o de difusão em ágar, o de determinação da concentração inibitória mínima (CIM), e o de viabilidade celular e toxicidade. O teste de difusão em ágar revelou que todos os compostos avaliados foram ativos frente às bactérias, contudo apenas seis deles eram ativos frente aos fungos avaliados, **GaA**, **GaB**, **CoADTC**, **NiADTC**, **PtADTC**, **ZnADTC**. Já a determinação da CIM demonstrou que existem compostos capazes de inibir o crescimento microbiano com uma quantidade muito pequena de composto, como por exemplo, o **GaB** que possui CIM de $12,5 \text{ mmol L}^{-1}$. Os testes de viabilidade celular e toxicidade foram realizados com os seis compostos ativos frente à *Candida albicans*, revelando que, com exceção do **ZnADTC**, todos os compostos são mais seletivos quanto a morte celular que a Nistatina, fármaco comercial utilizado como referência.

Dentre todos os compostos avaliados o **GaB** merece destaque, uma vez que após a realização dos três testes foi o que apresentou o melhor perfil farmacológico. Contudo, deve-se ressaltar que são necessários maiores estudos para que ele se torne um antimicrobiano comercial. Além disso, o teste de viabilidade celular demonstrou uma possibilidade do **GaB** e do **GaA**, serem possíveis agentes antitumorais, por mostrarem uma possível inibição de mitose celular, visualizados por aglomerados de células muito pequenas.

Para trabalhos futuros espera-se ampliar o número de microrganismos avaliados, como por exemplo *H. pylori*, além de incluir novos testes de avaliação biológica como ensaios *in vivo* utilizando a *Artemia Salina*, padrão de toxicidade, visando a determinação do parâmetro DL₅₀, ensaios antitumorais e ensaios envolvendo outros fármacos comerciais, como anfotericina B e fluconazol. Outra investigação interessante seria a avaliação dos compostos como anti-hipertensivos, uma vez que os compostos **ADTC**, **BiADTC**, **CoADTC**, **NiADTC**, **PtADTC**, **ZnADTC** são derivados do atenolol, um fármaco comercial utilizado para combater a pressão alta. Além disso, seria muito interessante avaliar a bioatividade dos compostos frente microrganismos fitopatogênicos, utilizando como referências os agroquímicos comerciais

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABIOYE, A. O.; ODUSOTE, M. O.; COKER, H. A. B.; ADESINA, S. A.; BAMIRO, S. B.; AIGBOMIAN, L. Comparative Evaluation of *In-Vitro* Activity of Amoxicillan – Cloxacillin Combination against clinical isolates of *Staphylococcus aureus*. **Nig. Qt J. Hosp. Med.**, v. 14, n. 2, p. 199-205, 2004.
- AGON, P.; GOETHALS, P.; VAN HAVER, D.; KAUFMAN, J. M. **J. Pharm. Pharmacol.**, v. 43, n. (8), p. 597-600, agosto, 1991.
- ALFENAS, A. C.; MAFIA, R. G. **Métodos em Fitopatologia**, Viçosa: Editora UFV, 2007.
- ATKINS, P.; PAULA, J. **Atkins Físico Química**, 7ª ed. Rio de Janeiro: LTC, 2002.
- BARBOSA, L. C. A. **Espectrometria no Infravermelho**. Viçosa: Editora UFV, 2007.
- BARREIRO, E. J. Introdução à Química de Fármacos. **Cad. Tem. Quím. Nova**, nº3, 2001.
- BAYON, J. C.; CLAVER, C.; MASDEU-BULTO, A. M. Homogeneous catalysis with transition metal complexes containing sulfur ligands. **Coord. Chem. Rev.**, v. 193-195, p. 73-145, 1999.
- BERALDO, H. A Química Inorgânica na Química Medicinal. **Cad. Tem. Quím. Nova**, nº6, 2005.
- BRENWALD, N. P.; FRAISE, A. P. Triclosan resistance in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). **J. Hosp. Infect.**, v. 55, p. 141-144, 2003.
- BONATI, F.; UGO, R. Organotin(IV) N,N-disubstituted dithiocarbamates. **J. Organomet. Chem.**, v. 10, n. 2, p. 257-268, 1967.
- Características farmacológicas da bula do antibacteriano Velamox BD 875mg, da SIGMA PHARMA. Lote: 400672, fabricação 09/2011, validade 09/2013. Farmacêutico responsável Dr. Adriano Pinheiro Coelho.
- CARLBERG, B.; SAMUELSSON, O.; LINDHOLM, L. H. **Lancet**, v. 364, n. 9446, p. 1684-9, 2004.
- CHAUHAN, H. P. S.; BAKSHI, Abhilasha; BHATIYA, Sumit. Synthetic, spectral as well as *in vitro* antimicrobial studies on some bismuth(III) bis(N,N-dialkyldithiocarbamate) alkylenedithiophosphates. **Appl. Organomet. Chem.**, v. 24, n. 4, p. 317-325, 2010.
- CHITAMBAR, C. R.; NARASIMHAN, J.; GUY, J.; SEM, D. S.; O'BRIEN, W. J. **Cancer Research**, v. 24, n. 4, p. 317-325, 2010.
- CICOTTI, M. Handbook of Residue Analytical Methods for agrochemical.

COUCOUVANIS, D. **Prog. Inorg. Chem.**, v. 26, p. 301-8, 1979.

CUNHA, L. M. G.; RUBINGER, M. M. M.; OLIVEIRA, M. R. L.; TAVARES, E. C.; SABINO, J. R.; PACHECO, E. B. A. V.; VISCONTE, L. L. Y. Syntheses, crystal structure and spectroscopic characterization of bis(dithiocarbimato)zinc (II) complexes: A new class of vulcanization accelerators. **Inorg. Chim. Acta**, v. 383, p. 194-198, 2012.

CUNHA, L. M. G. **Síntese de complexos de metais com ditiocarbimatos e estudo de sua atividade como aceleradores na vulcanização da borracha natural**. Dissertação de Mestrado – Departamento de Química da Universidade Federal de Viçosa. Viçosa, 2008.

DOROCCA-BOBKOWSKA, B.; KONOPKA, K.; DÜZGÜNES, N. Influence of antifungal polyenes on the adhesion of *Candida albicans* and *Candida glabrata* to human epithelial cells in vitro. **Archives of Oral Biology**, v. 48, n. 12, p. 805-814, 2003.

EMSON, H. E. Health, disease and illness: matters for definition. **Can. Med. Assoc. J.**, v. 136, p. 811-813, 1987.

FAUCI, A. S. Emerging Infectious Diseases: A Clear and Present Danger to Humanity. **J. Am. Med. Assoc.**, v. 292, n. 15, p. 1887-1888, 2004.

FERNANDES, P. **Nat. Biotechnol.**, v. 24, n. 12, p. 1497-1503, 2006.

FORREST, R. D. "História Antiga de tratamento de feridas" . **J. R. Soc. Med.**, v. 75, n. 3, p. 198-205, 1982.

GUIMARÃES, D. O.; MOMESSO, L. S.; PUPO, M. T. Antibióticos: Importância terapêutica e perspectivas para a descoberta e desenvolvimento de novos agentes. **Quím. Nova**, v. 33, n. 3, p. 667-679, 2010.

HANN, I. M.; PRENTICE, H. G. **Intern. J. antimic. Agents.**, v. 17, n. 3, p. 161-169, 2001.

HIRAMATSU, K.; HANAKI, H.; INO, T.; YABUTA, K.; OGURI, T.; TENOVER, F. C. Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* clinical strain with reduced vancomycin susceptibility. **J. Antimicrob. Chemother**, v. 40, n. 1, p. 35-36, 1997.

HORITA, Y.; TAKII, T.; KUROISHI, R.; CHIBA, T.; OGAWA, K.; KREMER, L.; SATO, Y.; LEE, Y.; HASEGAWA, T.; ONOZAKI, K. Synthesis and evaluation of anti-tubercular activity of new dithiocarbamate sugar derivatives. **Bioorg. Med. Chem. Lett.**, v. 21, p. 899-903, 2011.

HURLEY, R.; DE LOUVOIS, J.; MULHALL, A. A levedura como patógenos humanos e animais. As Leveduras. *Volume 1: Biologia de Leveduras* (2ª ed.). New York, New York: Academic Press. p. 207-281, 1987.

HUSAIN, A.; NAMI, S. A. A.; SINGH, S. P.; OVES, M.; SIDDIQI, K. S. Anagostic interactions, revisiting the Crystal structure of nickel dithiocarbamate complex and its antibacterial and antifungal studies. **Polyhedron**, v. 30, p. 33-40, 2011.

- INCAVO, J. A.; SCHAFER, M. A. **Anal. Chim. Acta**, v.557, p.256-261, 2006.
- KANECO, Y.; THOENDEL, M.; OLAKANMI, O.; BRITIGAN, B. E.; SINGH, P.K. **J. Clin. Invest.**, v. 117, n. 4, p. 877-888, 2007.
- KAWAHARA, S. Os agentes quimioterápicos em estudo. **Nippon Rinsho**, v. 56, n. 12, p. 3096-3099, 1998.
- KAZOS, E. A.; STALIKAS, C. D.; NANOS, C. G.; KONIDARI, C. N. **Chemosphere**, v.68, p. 2104-2110, 2007.
- LANG, Jean-Marie; TREPO, C.; KIRSTETTER, M.; HERVIOU, L.; RETORNAZ, G.; RENOUX, G.; MUSSET, M.; TOURAIN, Jean-Louis; CHOUTET, P.; FALKENRODT, A.; LIVROZET, Jean-Michel; TOURAINE, F.; RENOUX, M.; CARAUX, J. Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial Of Ditiocarb Sodium ('Imuthiol') In Human Immunodeficiency Virus Infection. **The Lancet**, v. 332, n. 8613, p. 702-706, 1988.
- MELNIKOV, P.; MALZAC, A.; COELHO, M. D. B. **Acta Ortop. Bras.**, v. 16, n. 1, p. 54-57, 2008.
- MENEZES, D. C. **Síntese e caracterização de complexos ditiocarbamatos de Sn(IV), In(III), Ga(III) e metais de transição: decomposição térmica e perfil farmacológico in vitro**. Tese de Doutorado – Departamento de Química da Universidade Federal de Minas Gerais. Belo Horizonte, 2008.
- MENEZES, D. C.; VIEIRA, F. T.; DE LIMA, G. M.; PORTO, A. O.; CORTÉS, M. E.; ARDISSON, J. D.; ALBRECHT-SCHMITT, T. E. Tin(IV) complexes of pyrrolidinedithiocarbamate: synthesis, characterisation and antifungal activity. **Europ. J. Med. Chem.**, v. 40, p. 1277-1282, 2005.
- MONROE, E. W.; DALY, A. F.; SHALHOUB, R. F. **J. allergy clinical immunol.**, v. 99, n. 2, p. S798-806, 1997. PMID 9042073.
- MOORE, R.T. As propostas taxonômicas para a classificação de leveduras marinhas e outras leveduras, como fungos, incluindo as sujeiras". **Bot. Marinhos**, v. 23, p. 361-373, 1980.
- NELSON, J. M.; CHILLER, T. M.; POWERS, J. H.; ANGULO, F. J. Resistente a fluoroquinolonas espécies de *Campylobacter* e à retirada de fluoroquinolonas de uso na avicultura: uma história de sucesso de saúde pública". **Clin Infect Dis**, v. 44, n. 7, p. 977-980, 2007.
- NOGUEIRA, Luciano J. **Síntese de complexos de Rutênio binucleares com ligantes ditiocarbamatos e avaliação in vitro da citotoxicidade e atividade antifúngica contra fungos de interesse clínico**. Tese de Doutorado – Departamento de Química da Universidade Federal de Minas Gerais. Belo Horizonte, 2010.
- NOGUEIRA, L. J.; RESENDE, M. A.; OLIVEIRA, S. R.; ARAÚJO, M. H.; MAGALHÃES, T. F. F.; OLIVEIRA, M. B.; MARTINS, C. V. B.; LOPES, M. T. P.; ARAÚJO E SILVA, A. C.; DONNICI, C. L. **Mycoses**, v. 54, e323-e329, 2011.

OLIVEIRA, Alexandre A. **Perfil farmacológico de complexos metálicos: tema interdisciplinar para aulas de química inorgânica**. Monografia – Departamento de Química da Universidade Federal de Viçosa, Viçosa, 2010.

PIRES, Isabella F. **Novos complexos ditiocarbamatos orgaestânico(IV), de metais representativos e de transição e seus potenciais como agentes antimicrobianos**. Relatório de Qualificação – Departamento de Química, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2011.

PORTER, J. R. Antony van Leeuwenhoek: Tercentenary of his discovery of bacteria. **Bacteriol. Rev.**, v. 40, n. 2, p. 260-269, 1976.

QUEIROZ, S. L.; BATISTA, A. A. Complexos Fosfínicos e suas aplicações na medicina. **Quím. Nova**, v. 19, n. 6, p. 651-659, 1996.

RAO, R. S.; PRAKASHAM, R.S.; PRASAD, K. K.; RAJESHAM, S.; SARMA, P. N.; RAO, L. Produção de xilitol por *Candida* sp.: otimização de parâmetros utilizando a abordagem de Taguchi ". **Proc. Biochem.**, v. 39, n. 8, p. 951-956, 2004.

RATH, Susanne; TRIVELIN, Luciano A.; IMBRUNITO, Talitha R.; TOMAZELA, Daniela M.; JESÚS, Marcelo N.; MARZAL Percy C. Antimoniais empregados no tratamento da leishmaniose: estado da arte. **Quím. Nova**, v. 26, n. 4, p. 550-555, 2003.

RECHE, F.; GARRIGÓS, M. C.; MARÍN, M. L.; CANTÓ, A.; JIMÉNEZ, A. J. **Chromatography A**, v.963, p. 419-426, 2002.

ROCHA, D. P.; PINTO, G. F.; RUGGIERO, R.; OLIVEIRA, C. A.; GUERRA, W.; FONTES, A. P. S.; TAVARES, T. T.; MARZANO, I. M.; PEREIRA-MAIA, E. C. Coordenação de metais a antibióticos como uma estratégia de combate à resistência bacteriana. **Quím. Nova**, v. 34, n. 1, p. 111-118, 2011.

RUBIN, E.; FARBER, J.L. **Patologia**. Rio de Janeiro: 1990 (1ªed)

RÜPING, M.J.G.T.; VEHRESCHILD, J.J.; CORNELLY O.A. Patients at high risk of invasive fungal infections when na how to treat. **Drougs**, v. 68, p. 1941-63, 2008.

SHIMADA, H.; TAKAHASHI, M.; SHIMADA, A.; OKAWARA, T.; YASUTAKE, A.; IAMAMURA, Y.; KIYOZUMI, M. Protection from spontaneous hepatocellular damage by N-benzyl-D-glucamine dithiocarbamate in Long-Evans Cinnamon rats, an animal modelo f Wilson´s disease. **Toxicol. Appl. Pharm.**, v. 202, n. 1, p. 59-67, 2005.

SICHERER, S. H. **Understanding and Managing Your Child's Food Allergy**. Baltimore: The Johns Hopkins University Press, 2006

SILVERSTEIN, R. M.; WEBSTER, F. X.; KIEMLE, D. J. Identificação Espectrométrica de Compostos Orgânicos, 7ªed. Rio de Janeiro: LTC, 2007

SMITH, T. L.; PEARSON, M. L.; WILCOX, K. R.; CRUZ, C.; LANCASTER, M. V.; ROBINSON-DUNN, B.; TENOVER, F. C.; ZERVOS, M. J.; BAND, J. D.; WHITE, E.; JARVIS, W. R.; Emergence of Vancomycin Resistance in *Staphylococcus aureus*. **New Eng. J. Med.**, v. 340, n. 7, p.493-501, 1999.

SUGITA, T. Fight against serious fungal infection. **Farumashia**, v. 44, p. 27-31, 2008.

TAYLOR, L.H.; LATHAM, S.M.; WOOLHOUSE, M.E.J. Risk factors for human disease emergence. **Phil Trans R Soc Lond B**, v. 356, p. 983-989, 2001.

THURSTON, A. Of blood, inflammation and gunshot wounds: the history of the control of sepsis". **Aust N Z J Surg** v. 70, n. 12, p. 855-861, 2000.

TORTORA, G.J.; FUNKE B.R.; CASE, C.L. **Microbiologia**. Porto Alegre: 2000 (6ª ed)

WAINWRIGHT, M. Moldes na medicina antiga e mais recente. **Mycologist**, v. 3, n. 1, p. 21-23, 1989.

WAKSMAN, S. A. O que é um antibiótico ou um substância antibiótica? **Mycologia.**, v. 39, n. 5, p. 565-569, 1947.

WALSH, T.J.; GROLL, A.; HIEMENZ, J. Infections due to emerging and uncommon medically important fungal pathogens. **Clin. Microbiol. Infect**, v. 10, sup. 1, p. 48-66, 2004.

WANG, X. J.; XU, H. W.; GUO, L.L.; ZHENG, J.; XU, B.; GUO, X.; ZHENG, C. X.; LIU, H.M. Synthesis and in vitro antitumor activity of new butenolide-containing dithiocarbamates. **Bioorg. Med. Chem. Lett.**, v. 21, p. 3074-3077, 2011.

WOODFORD, N. **Clin. Microbiol. Infect**, v. 11, sup. 2, 2005.

WOOLHOUSE, M.E.J.; GOWTAGE-SEQUERIA, S. Host range and emerging and reemerging pathogens. **Emerg. Infect. Dis.**, v. 11, p. 111842-1847, 2005.

ZAMBOLIM, L.; VALE, F. X. R. Fungicidas de contato. **Controle de doenças de plantas**. Associação Brasileira de Educação Agrícola Superior. Brasília-DF; Viçosa-UFV, 2001.

Anexos

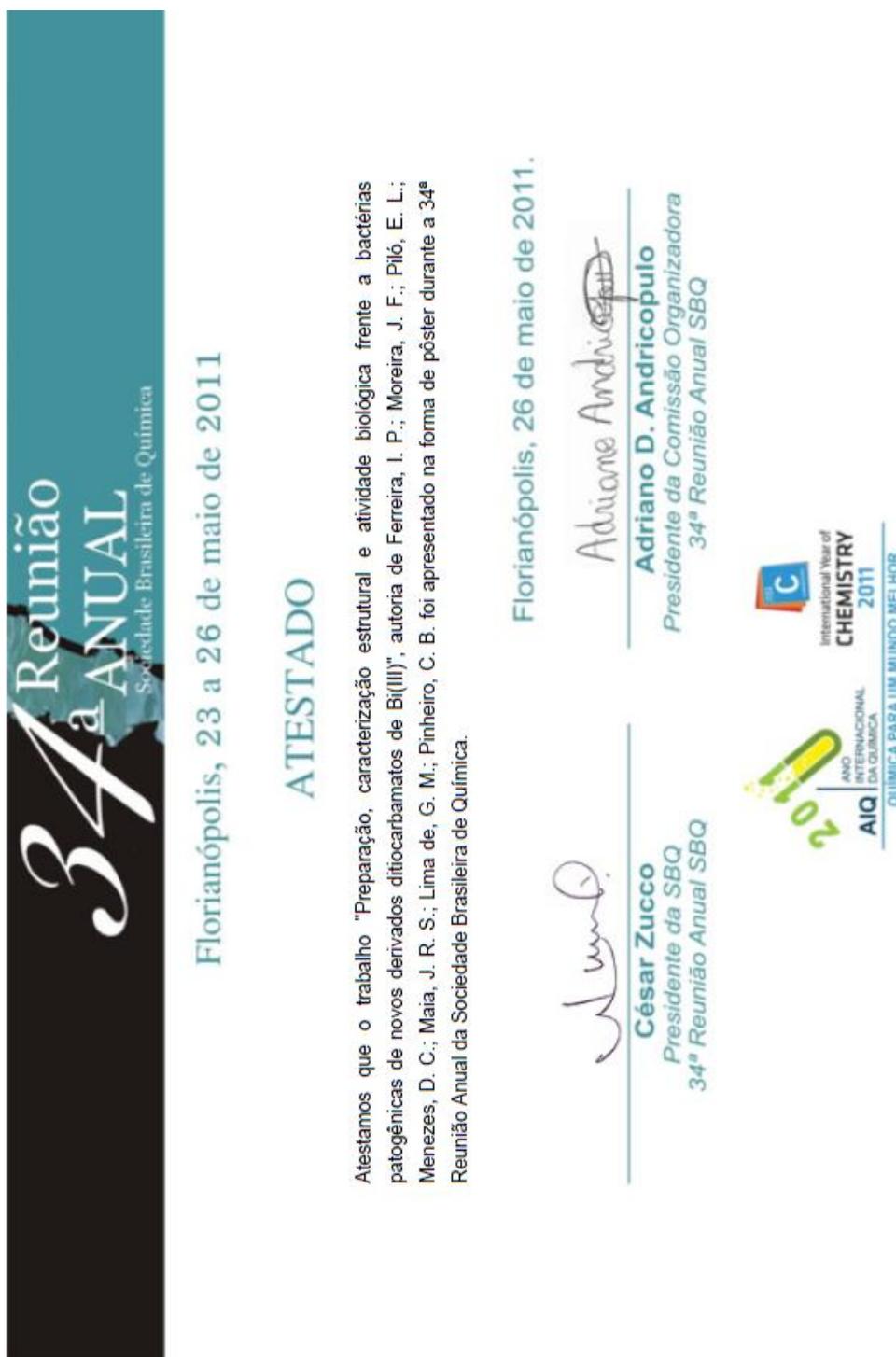


Figura 71 - Certificado de apresentação na forma de pôster na 34ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química



Figura 72 - Certificado de participação no XXV ERSBQ

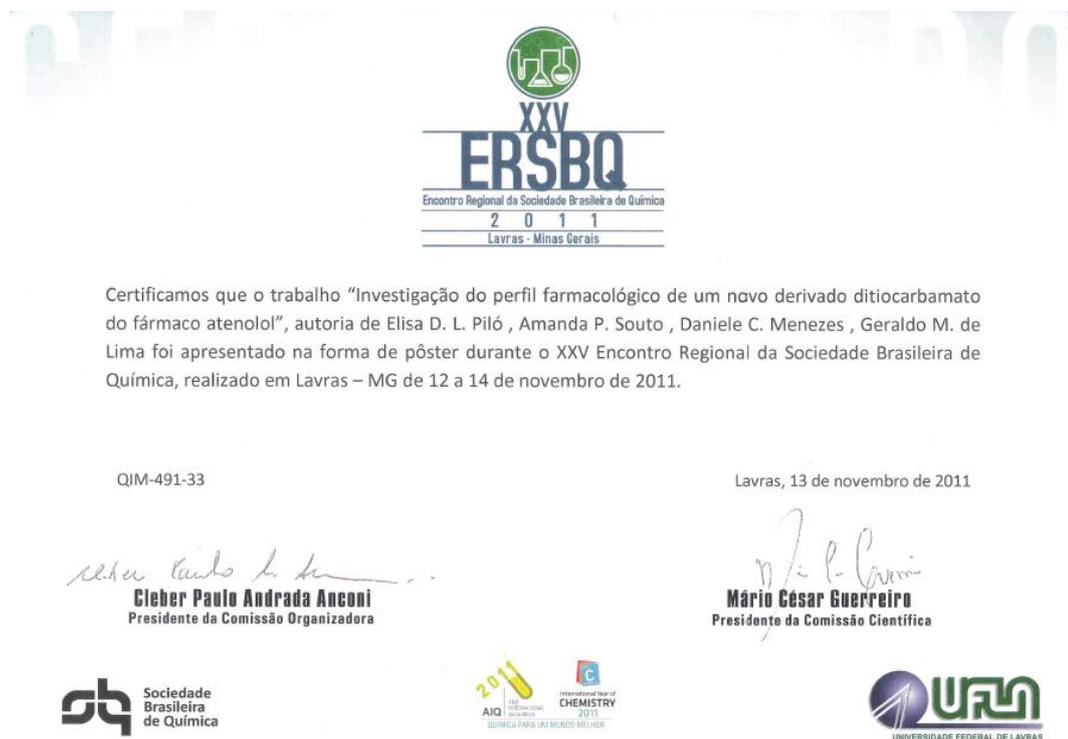


Figura 73 - Certificado de apresentação na forma de PÔSTER o trabalho intitulado por "Investigação do perfil farmacológico de um novo derivado ditiocarbamato do fármaco atenolol"

XXV Encontro Regional da Sociedade Brasileira de Química

Área: QIM

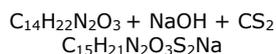
Investigação do perfil farmacológico de um novo derivado ditiocarbamato do fármaco atenolol

Elisa De León Piló¹ (PG), Amanda Pacienza Souto²(G) Daniele Cristiane Menezes²(PQ), Geraldo Magela de Lima¹(PQ)¹ Departamento de Química, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte² Laboratório de Química Inorgânica Medicinal, Departamento de Química, Universidade Federal de Viçosa, Viçosa
elisa.pilo@uol.com.br**Introdução e objetivos**

Mesmo com a atual produção de medicamentos, muitas espécies de fungos e bactérias tornam-se resistentes aos fármacos disponíveis no mercado, necessitando de novos princípios ativos para combatê-los. Sabendo que derivados ditiocarbamatos são amplamente estudados devido sua aplicação biológica como agentes antitumorais, antifúngicos e antibacterianos, além de outras finalidades, resolveu-se avaliar nesse trabalho o possível potencial farmacológico de um novo ditiocarbamato preparado a partir do fármaco atenolol.¹ Para essa avaliação os ensaios biológicos foram conduzidos empregando o teste de difusão em meio semi-sólido frente à leveduras patogênicas de grande interesse em saúde pública – *C. albicans* (ATCC18804) e *C. tropicalis* (Sqibb450), além das bactérias *S. aureus* (ATCC25921) e *E. coli* (ATCC11229).

Métodos e resultados

Em uma solução etanólica contendo 1,81 mmol de atenolol, resfriada em banho de gelo, adicionou-se sob agitação vigorosa, 1,81 mmol de NaOH e CS₂ em excesso. Decorridos 120 minutos de reação o solvente foi evaporado, obtendo um precipitado amarelado que foi lavado com éter dietílico e seco sob pressão reduzida, conforme a equação abaixo:



Esse sal foi caracterizado por espectrometria vibracional na região de infravermelho (IV) e por espectrometria de ressonância magnética nuclear de ¹H e de ¹³C (RMN) que confirmam a formação do ânion ditiocarbamato de atenolol, devido a bandas e sinais característicos do composto, conforme a tabela 01.

Tabela 01 – Principais bandas e sinais característicos do ligante ditiocarbamato de atenolol

Infravermelho (KBr)			RMN de ¹³ C (D ₂ O)
v (C---N)	v (C-S)	v (C=S)	δ S ₂ CN
1509,0	890,9	932,9	211,0

De acordo com a tabela 01, percebe-se a presença dos estiramentos referentes às ligações C=S e C-S no ditiocarbamato que são ausentes no espectro do atenolol. O estiramento atribuído à ligação N-H deixa de existir no sal e o

aparecimento de um estiramento C---N com caráter entre simples e dupla evidencia a síntese do ditiocarbamato de atenolol. O espectro de RMN de ¹³C confirma novamente a formação do sal, pois apresenta um sinal em δ 211 característico do carbono do ditiocarbamato. Já a integração dos sinais do RMN de ¹H mostra a proporção correta do número de hidrogênios do composto.

O ligante sintetizado foi submetido ao teste de difusão em meio semi-sólido, em uma concentração de 250 mmol L⁻¹, com os usos dos fármacos nistatina e amoxicilina como controles. Para os fungos analisados foi verificado que o ligante possui uma atividade biológica mais acentuada que o fármaco utilizado no controle. Já para ambas bactérias os halos de inibição foram bem satisfatórios, contudo menores que aqueles exibidos pela amoxicilina, revelando uma menor atividade do ligante em questão.

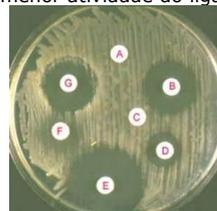


Figura 01: Ilustração do método de difusão em ágar, sendo os halos de inibição medidos em mm.

Conclusões

A caracterização do ligante sintetizado está de acordo com o composto proposto, sendo um candidato a um possível fármaco, devido sua atividade biológica frente aos fungos *C. albicans* e *C. tropicalis*, além das bactérias *S. aureus* e *E. coli*. Sua reatividade frente alguns metais revela uma promissora busca de novos fármacos.

Agradecimentos

CNPq, FAPEMIG, DQ-UFMG e DEQ-UFV

Bibliografia

¹ GÖLCÜ, A.; YAVUZ, V. (2008) *Russian Journal of Coordination Chemistry*, 2008, vol 34, nº2, pp 106-114

Figura 74 - Resumo enviado para XXV Encontro Regional da Sociedade Brasileira de Química

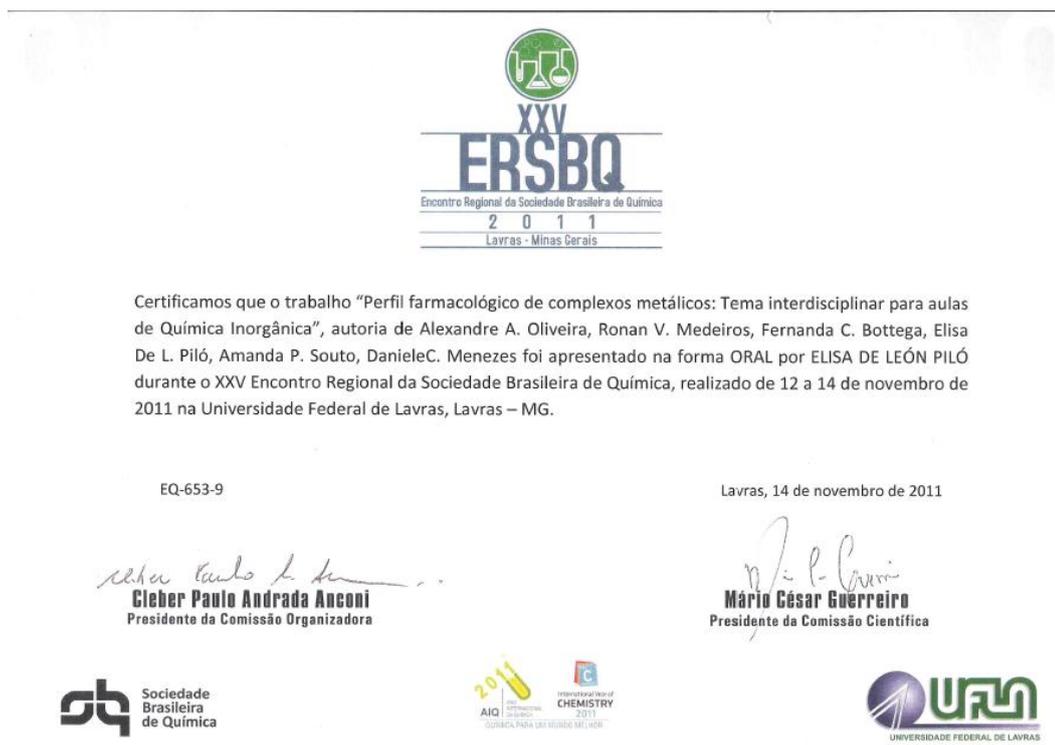


Figura 75 - Certificado de apresentação ORAL no trabalho intitulado por "Perfil farmacológico de complexos metálicos: Tema interdisciplinar para aulas de Química Inorgânica"



Figura 76 - Certificado de apresentação na forma de PÔSTER no trabalho intitulado por "Perfil farmacológico de complexos metálicos: Tema interdisciplinar para aulas de Química Inorgânica"

XXV Encontro Regional da Sociedade Brasileira de Química

Área: ENS

Perfil farmacológico de complexos metálicos: Tema interdisciplinar para aulas de Química Inorgânica.

Alexandre A. Oliveira¹(PG), Ronan V. Medeiros¹(G), Fernanda C. Bottega¹(PG), Elisa De L. Piló²(PG), Amanda P. Souto¹(G), Daniele C. Menezes¹(PQ) elisa.pilo@uol.com.br

¹ Departamento de Química, Universidade Federal de Viçosa, Viçosa, MG 36570-000

² Departamento de Química, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG 31270-901

Introdução e objetivos

Compostos de coordenação baseados em metais de transição e representativos possuem uma notável importância industrial e biológica. Contudo, apesar de serem inúmeras as suas aplicações, os graduandos em Química têm pouco contato com estas informações, visto que as ementas disciplinares priorizam as noções sobre estrutura e reatividade, não enfatizando também a importância e a aplicabilidade desses compostos. Nesse sentido, este tema pode se tornar um conteúdo mal compreendido e sem sentido para diversos estudantes do curso de Química.

Na perspectiva de que esse conteúdo seja melhor compreendido pelos estudantes, o presente trabalho relata a utilização do tema "Perfil farmacológico de complexos metálicos" na preparação de um material didático que possa ser utilizado como referencial teórico em aulas temáticas da disciplina Química Inorgânica II do curso de Química da UFV. Para complementar o discurso teórico do professor, o material didático é acompanhado da proposta de um roteiro experimental, empregado em atividades práticas da disciplina supracitada.

Métodos e resultados

Atividades envolvendo o tema "Perfil farmacológico de complexos metálicos" propiciam uma oportunidade de o estudante associar saberes que, tradicionalmente, são disponíveis de forma fragmentada em disciplinas distintas (química, biologia, bioquímica) com saberes complementares de abordagem histórica, tecnológica e social. Segundo FAVARÃO (2004), essa abordagem interdisciplinar pode possibilitar a melhoria na dinâmica de aprendizagem dos alunos, viabilizando uma melhor assimilação do conteúdo via contextualização, além de permitir a eles conhecerem uma das grandes áreas científicas de atuação da Química, a Bioinorgânica.

Mediante prévia revisão de literatura em periódicos que abordam as origens e atuais desenvolvimentos da Química Inorgânica Medicinal, confeccionou-se um material didático a ser disponibilizado para os estudantes e professores da disciplina Química Inorgânica II, o qual é apresentado em cinco tópicos: (1) Um pouco de história da Química Inorgânica; (2) Química Inorgânica Medicinal; (3) Atividade farmacológica exibida por complexos metálicos, (4) Importantes complexos metálicos utilizados como fármacos; (5) Perfil biológico in vitro: exemplos de ensaios biológicos para avaliação da atividade e da toxicidade.

Uma vez disponibilizado, o material didático serviu como referencial teórico e motivador para os alunos realizarem um protocolo de experimentos descritos no roteiro criado/adaptado de NAGABABU (2006). O referido roteiro foi intitulado "Avaliação da atividade antibacteriana dos cloretos de hexaaminocobalto(III) e pentaaminoclorocobalto(III)",

no qual são avaliados compostos previamente preparados e caracterizados em aulas anteriores frente a dois tipos de bactérias, *S. aureus* e *E. coli*. Todo o material é manipulado pelos próprios estudantes, incluindo os microrganismos descritos. Além disso, estão presentes no roteiro questões para discussão que relacionam a teoria e os resultados práticos, além de questões que solicitam aos alunos o registro de suas observações e conclusões à medida que a prática se desenvolve.

A atividade experimental propiciou o interesse dos alunos em aprenderem, sobretudo, como realizar ensaios biológicos, até então inéditos em aulas práticas de Química Inorgânica na UFV. Por ser interdisciplinar, o tema possibilitou a realização de interessantes discussões que não se restringiam apenas à química, proporcionando uma construção mais abrangente e crítica de conhecimentos. Além disso, a partir da análise de entrevistas individuais realizadas com os alunos foi possível verificar que a demonstração de aplicações efetivas dos conteúdos entusiasmou os mesmos a aprofundarem seus estudos em Química Inorgânica, uma área científica considerada por alguns deles, até então, pouco significativa.

Conclusões

Acreditando que a atividade experimental é um recurso instrucional importante quando conciliado com aulas teóricas, verificou-se que o material didático formulado e o roteiro experimental proposto foram usados com sucesso nas aulas de Química Inorgânica. Ressalta-se que o ensino do conteúdo "compostos de coordenação" foi complementado de maneira interdisciplinar, o que favoreceu uma maior eficácia no processo de ensino e aprendizagem no ensino superior.

Bibliografia

- [1] Nagababu, P., et al. *Can. J. Microbiol.* 52, p. 1247, 2006.
[2] Favarão, N. R. L., et al. *EDUCERE*. 4, 103-115, 2004.

Figura 77 – Resumo enviado para XXV Encontro Regional da Sociedade Brasileira de Química



Figura 78 - Certificado de participação do curso "Introdução à Química Farmacêutica e Medicinal" da XVIII Escola de Verão de Química Farmacêutica e Medicinal



Figura 79 - Certificado de participação do curso "Metabolismo de Fármacos e Interações Medicamentosas" da XVIII Escola de Verão de Química Farmacêutica e Medicinal



Sistema de
Bibliotecas
UFMG

DECLARAÇÃO

Declaramos que ELISA DE LEÓN PILÓ participou do "TREINAMENTO DE USO DO PORTAL DE PERIÓDICOS DA CAPES", promovido e realizado pela Biblioteca Universitária da UFMG, no dia 25 de agosto de 2010, das 14h às 16h, com carga horária de 2 horas.

Belo Horizonte, 1º de setembro de 2010

Maria Elizabeth de O. Costa
Diretora da Biblioteca Universitária - SB/UFMG

Figura 80 - Certificado de treinamento do Periódicos da Capes



Sistema de
Bibliotecas
UFMG

DECLARAÇÃO

Declaramos que Elisa De León Piló participou do TREINAMENTO abaixo especificado, promovido pela Biblioteca Universitária da UFMG, como parte do Programa Pró-Multiplicar CAPES/UFMG.

Treinamento: SciFinder Scholar

Instrutor(a): Fabíola Siomara Liboreiro Chicata

Data: 30/08/2010

Carga Horária: 1:30h

Belo Horizonte, 11 de novembro de 2010.

Maria Elizabeth de O. Costa
Diretora da Biblioteca Universitária - SB/UFMG

Figura 81 - Certificado de treinamento do Scifinder Scholar



DECLARAÇÃO

Declaramos que **Elisa De León Piló** participou do **TREINAMENTO** abaixo especificado, promovido pela **Biblioteca Universitária da UFMG**, como parte do Programa Pró-Multiplicar CAPES/UFMG.

Treinamento: Mary Ann Liebert

Instrutor(a): Elaine Leandro Machado

Data: 30/08/2010

Carga Horária: 1:30h

Belo Horizonte, 11 de novembro de 2010.


Maria Elizabeth de O. Costa
Diretora da Biblioteca Universitária - SB/UFMG

Figura 82 - Certificado de treinamento do Mary Ann Liebert



Figura 83 - Certificado de participação do curso Segurança Química em Laboratórios

Figura 84 - Artigo Submetido

Antibacterial activity of bismuth dithiocarbamate complexes,
[Bi{S₂CN(CH₂CH₂OH)R}₃] (R = methy, ethyl, *n*-propyl and diethanol).
Crystal structure of [Bi{S₂CN(CH₂CH₂OH)CH₂CH₂CH₃OH}₃].

D. C. Menezes,^{1*} J. F. Moreira,¹ E. de León Piló,² G. M. de Lima,^{2*} J. R. da S. Maia,³
I. P. Ferreira,² C. B. Pinheiro.⁴

¹. Laboratório de Química Inorgânica Medicinal, LAQUIM, CCE, DEQ, Universidade Federal de Viçosa (UFV), Avenida P.H. Rolfs, Viçosa, MG, CEP 36570-000, Brazil.

². Laboratório de Química de Coordenação e Organometálica do Estanho, DQ, ICEx, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Avenida Antônio Carlos 6627, Belo Horizonte, MG CEP 31270-901, Brazil.

³. Laboratório de Complexos Bioativos, LACOBIO, CCE, DEQ, Universidade Federal de Viçosa (UFV), Avenida P.H. Rolfs, Viçosa, MG, CEP 36570-000, Brazil.

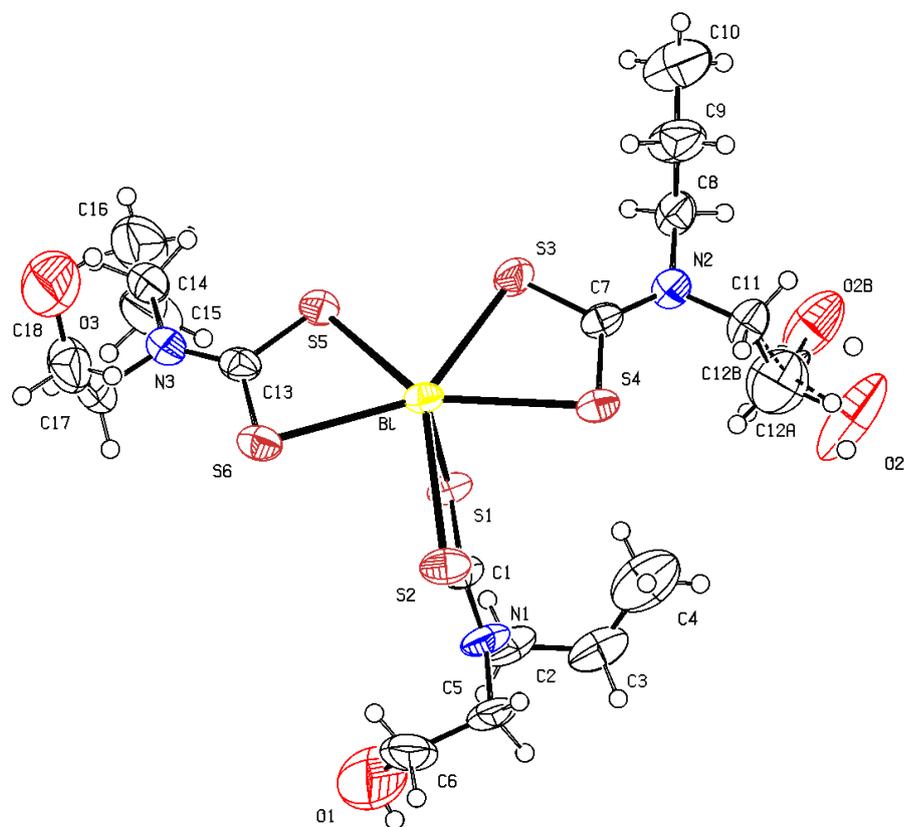
⁴. Laboratório de Cristalografia, Departamento de Física, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Avenida Antônio Carlos 6627, Belo Horizonte, MG CEP 31270-901, Brazil.

*Corresponding authors. Tel.: +55 31 3899 3181; fax: +55 31 3899 2370; *E-mail address*: danielecmenezes@ig.com.br (D.C. Menezes). Tel.: +55 31 3499 5744; fax: +55 31 3499 5720; *E-mail address*: gmlima@ufmg.br (G.M. de Lima).

Abstract

Antibacterial activity of the dithiocarbamate bismuth complexes $[\text{Bi}\{\text{S}_2\text{CN}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})\text{CH}_3\}_3]$ (**1**), $[\text{Bi}\{\text{S}_2\text{CN}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})\text{CH}_2\text{CH}_3\}_3]$ (**2**), $[\text{Bi}\{\text{S}_2\text{CN}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3\}_3]$ (**3**) and $[\text{Bi}\{\text{S}_2\text{CN}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})_2\}_3]$ (**4**) has been screened against pathogenic bacteria: *Staphylococcus aureus* (ATCC25923) and *Escherichia coli* (ATCC11229). The complexes were characterized by elemental analysis, infrared and NMR (^1H and $^{13}\text{C}\{1\}$) spectroscopies. In addition, the crystal structure of complex **3** was determined by X-ray crystallography. The activity of compounds was investigated by agar disk diffusion test and minimum inhibitory concentration (MIC). All the Bi(III) complexes were active against the microorganisms and the highest activity was found for compound **1**.

Synopsis - Graphical Abstract Manuscript.



The molecular structure of $[\text{Bi}\{\text{S}_2\text{CN}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3\}_3]$ **3** showing the atom numbering scheme.

Research Highlights: Novel dithiocarbamate bismuth(III) compounds were prepared. The X-ray diffraction analysis showed the Bi atom at the centre of a distorted dodecahedron with all dithiocarbamate ligands in bidentate coordination mode. All the complexes display biological activity against Gram-negative and Gram-positive bacteria.

Keywords: Bismuth(III); Dithiocarbamates; Antibacterial Activity.

Bismuth compounds are widely used for the treatment of gastritis and ulcers and are acknowledged in the medicinal inorganic chemistry field [1]. A recent formulation of ranitidine-bismuth-citrate have shown to be an effective antimicrobial drug towards *Helicobacter pylori*, a carcinogenic agent associated with the development of gastric ulcers and stomach cancers [2, 3]. The possible mechanism of action exhibited by the bismuth compounds is not fully understood and need further investigation. It is estimated that the antibacterial activity against *H. pylori* by bismuth complexes is related to inhibition of certain enzymes, as the enzyme urease, essential for survival of this microorganism [4]. Bismuth complexes [1, 5, 6] as well as dithiocarbamate ligands [7] are related for their biological interest as antifungal, antibacterial and antitumor agents. In this context, the coordination of bismuth with dithiocarbamates would enhance such biological aspects. In order to investigate the *in vitro* antibacterial activity towards *S. aureus* and *E. coli* we have synthesised and characterized four bismuth(III) complexes derivatives of dithiocarbamates. Herein we describe the outcomes of our investigation.

To alkaline solution of the appropriate amine (methyl, ethyl or *n*-propylethanol amines, diethanolamine) in ethanol, at 0 °C, carbon disulphide was dropwised. Then, freshly prepared dithiocarbamate solution was added with continuous stirring to $[\text{Bi}(\text{NO}_3)_3]$ suspended in the same solvent. The mixture was stirred for 1 hour and after the solvent being removed, yellow solids were obtained in all cases. These solids were re-crystallized from ethanol/water mixture and dried *under vacuum*. Elemental analysis and melting points required for $\text{BiS}_6\text{N}_3\text{C}_{15}\text{H}_{30}\text{O}_3$ (**2**): C, 25.68 %; H, 4.28 %; N, 5.99 %, found C, 24.01 %; H, 4.21 %; N, 5.57 %, M.p.: 142°C (decomposition); $\text{BiS}_6\text{N}_3\text{C}_{18}\text{H}_{36}\text{O}_3$

(**3**): C, 29.07 %; H, 4.85 %; N, 5.65 %, found C, 29,02 %; H, 4.64 %; N, 5.44 %, M.p.: 148°C (decomposition).

The synthesis of complexes **1** and **4** has been reported previously [8]. However, nothing about their antimicrobial activity has been published before as far as our knowledge. In view of that, these compounds have been prepared in order to evaluate their biological activity. We report herein the synthesis of novel bismuth derivatives, **2** e **3**, and the antibacterial evaluation of all compounds. The complexes were isolated as mixture-free products and showed acceptable melting points, as well as elemental analysis. Dithiocarbamates can co-ordinate to metal centres as monodentate ligand or in a bidentate coordination mode [9]. The C–S and C=S stretching frequencies indicate whether the dithiocarbamate acts as a mono or bidentate ligand [10]. For two of these compounds, **2** and **3**, it was observed a single band centred in 1000 and 960 cm^{-1} respectively, suggesting that the carbon–sulphur bond is in fact something between a double and a single bond order, which imply that both sulphur sites are coordinated to the metal centre. This is corroborated by the crystal structure of complex **3**. The Bi–S bands were observed in 246 and 247 cm^{-1} for compounds **2** and **3**, in this order [11].

The ^1H NMR spectra of the complexes revealed signals for the organic fragments (ethyl, *n*-propyl and ethanol groups) for complex **2** at: (δ , DMSO) 0.98 (t, $-\text{CH}_3$), 2.54 (t, $-\text{OH}$), 3.18 – 3.47 (m, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$) and 3.91 – 4.00 (m, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$) and for complex **2** at: 0.88 (t, $-\text{CH}_3$), 1.72 – 1.91 (m, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2.87 (t, $-\text{OH}$), 3.79 – 3.91 (m, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$) and 4,16 (t, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$). The ^{13}C NMR spectra showed signals and their assignments for complex **3** at: (δ , DMSO) 13.00 ($-\text{CH}_3$), 22.00 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 56.41 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 57.17 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 59.82 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$) and for complex **3** at: 198.3 (S_2CN); 10.87 ($-\text{CH}_3$), 20.00 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 58.58 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 59.17($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 59.84 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$) and 202.3 (S_2CN).

Complex **3** is monomeric and crystallizes in the triclinic system with *P*-1 space group with a hydroxyl group [12], see figure 1. The Bi atom situates at the centre of a distorted dodecahedron with one longer Bi–S bond (Bi–S1 2.6199(11)), six shorten Bi–

S bonds and a lone pair of electrons on the metallic centre. Crystal structure of the methyl derivative, $[\text{Bi}\{\text{S}_2\text{CN}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})\text{CH}_3\}_3]$ (**1**), have been previously published, and presents hexacoordinated bismuth atom in the monoclinic system with $P-2$ [8(a)] space group. In all of them, the ligands present a bidentate coordination mode towards the metal centre. The crystal packing of **3** is formed by intramolecular hydrogen bond interactions between the ethanolic hydrogen ($\text{O1}-\text{H1}$) and oxygen and nitrogen atoms, $\text{O3}-\text{H3}\cdots\text{O1}$ (2.69 Å) and $\text{O1}-\text{H1}\cdots\text{N3}$ (2.22 Å). Likewise the propyl derivative prepared by us, a similar antimony compound also presented a strong hydrogen bond of $\text{O}-\text{H}\cdots\text{O}$ type (2.667(1)) Å [8(a)].

The agar disk diffusion test was used as initial screening for the biological activity of **1** - **4**. For this method, solutions of the complexes were prepared in DMSO in the concentrations of 40.0, 60.0, 80.0 and 100 mmol L^{-1} and aliquots of 10 mL were pipetted and dropped onto each disk. The solvent, DMSO, have not shown activity against the microorganisms in this investigation. The complexes, on the other hand, showed remarkable activity and resulting inhibition data was plotted against the screened concentration to show how it affects the bacteria growth, Figure 2. It is possible that the decrease in concentration of 100 mmol L^{-1} is due to the difficulty of diffusion of compounds in agar. It is possible that. the mobility of the complexes in agar is limited by weak interactions of them with this pseudo-solid medium. The antibiotics amoxicillin and norfloxacin were used as controls which revealed diameters of inhibition against *E. coli* of 37 and 35 mm, respectively. For *S. aureus*, the inhibition zones were of 38 and 26 mm. Thus, by comparing the control data with that of compound **1**, it is clear that there is a similar activity between this complex and norfloxacin against *S. Aureus*. In addition, the MIC values estimated from the macrodilution method [13] were: 527, 561, 743 and > 749 $\mu\text{g mL}^{-1}$ for complexes **1**, **2**, **3** and **4** respectively, towards both bacteria.

Acknowledgements

This work was supported by Fapemig and CNPq Brazil.

Appendix A. Supplementary data

X-ray crystallographic data for the complex **3** has been deposited with the Cambridge Crystallographic Data Centre (CCDC). CCDC 820756 contains the supplementary crystallographic data for this paper. These data can be obtained free of charge via www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif, or by emailing data_request@ccdc.cam.ac.uk, or by contacting The Cambridge Crystallographic Data Centre, 12, Union Road, Cambridge CB2 1EZ, UK; fax: +44 1223 336033.

Figure Captions

Figure 1 – The molecular structure of **3** and the atom numbering scheme.

Figure 2 – Inhibition zone versus concentration for complexes: (a) *E. coli* and (b) *S. aureus*.

Figure 1

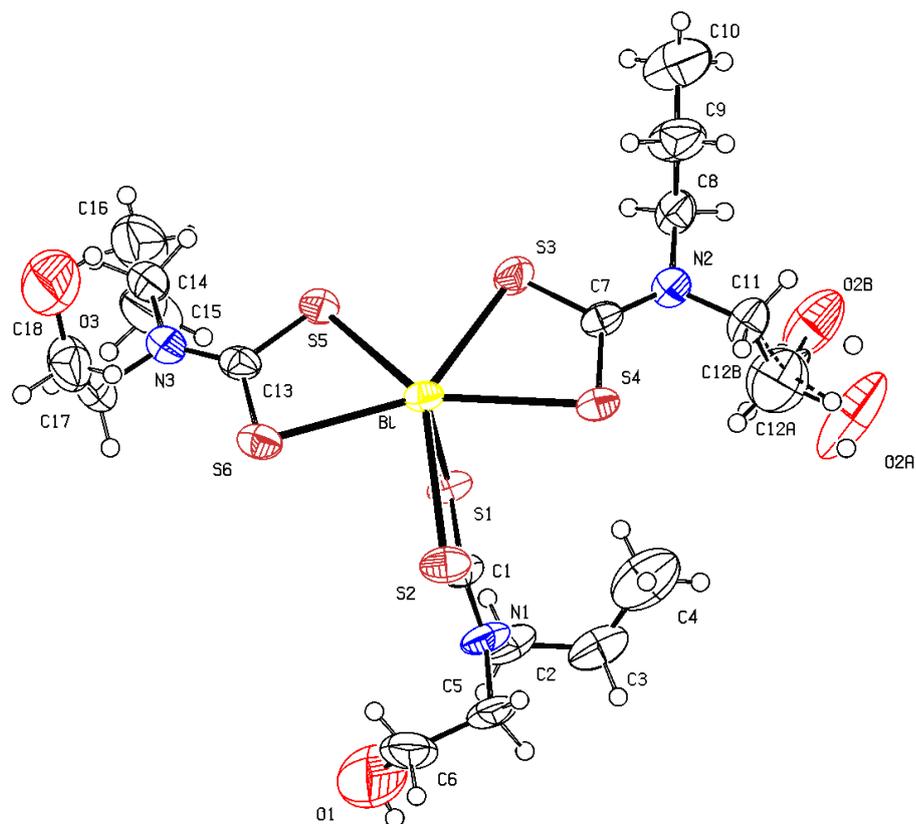
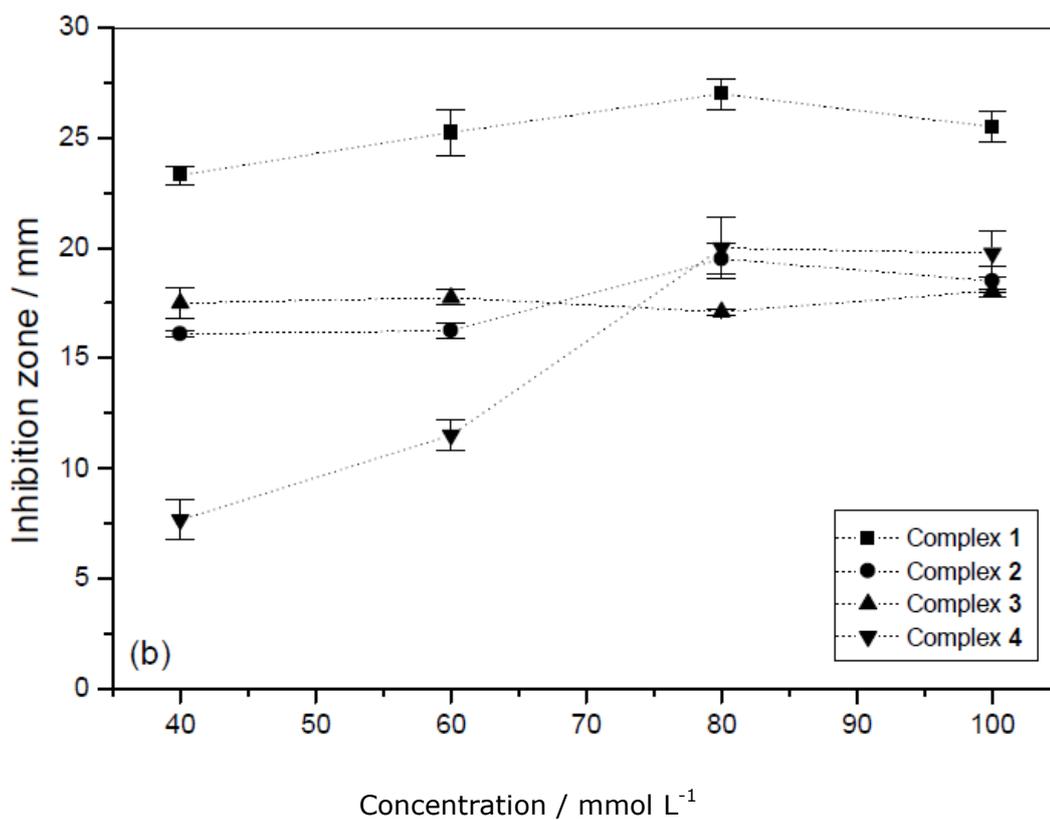
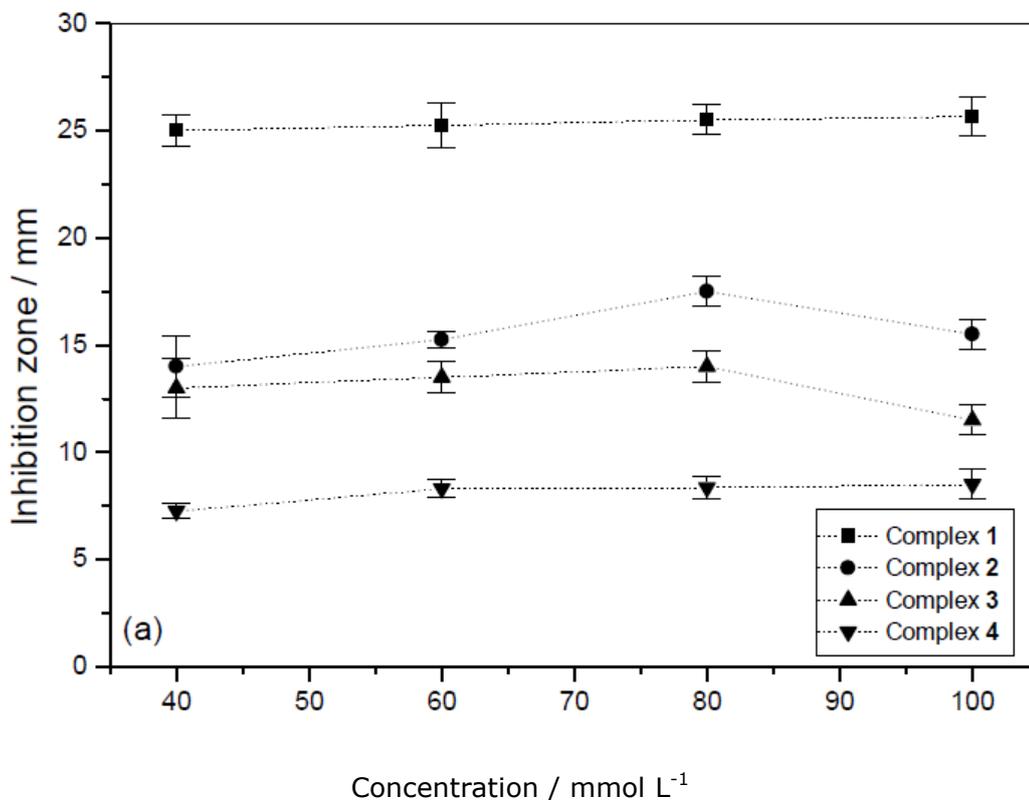


Figure 2



References

- [1] G.G. Briand, N. Burford, Bismuth compounds and preparations with biological or medicinal relevance, *Chem. Rev.* 99 (1999) 2601–2657.
- [2] P.J. Sadler, H.Z. Sun, Ranitidine bismuth citrate, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* (1995) 1395–1401.
- [3] A.A. McColm, A. McLaren, G. Klinkert, M.R. Francis, P.C. Connolly, C.J. Grinham, C.J. Campbell, S. Selway, R. Williamson, Ranitidine bismuth citrate: A novel anti-ulcer agent with different physico-chemical characteristics and improved biological activity to a bismuth citrate-ranitidine admixture, *Alimentary Pharmacol. & Therapeutics* 10 (1996) 241–250.
- [4] P.J. Sadler, H.Y. Li, H.Z. Sun, Coordination chemistry of metals in medicine: target sites for bismuth, *Coord. Chem. Rev.* 185 (1999) 689–709.
- [5] (a) H.P.S. Chauhan, A. Bakshi, S. Bhatiya, Synthetic, spectral as well as in vitro antimicrobial studies on some bismuth(III) bis(N,N-dialkyldithiocarbamate) alkylenedithiophosphates, *Appl. Organomet. Chem.* 24 (2010) 317–325. (b) D.E. Mahony, S. Lim-Morrison, L. Bryden, G. Faulkner, P.S. Hoffman, L. Agocs, G.G. Briand, N. Burford, H. Maguire, Antimicrobial activities of synthetic bismuth compounds against *Clostridium difficile*, *Antim. Agents Chemoth.* 43 (1999) 582–588.
- [6] E.R.T. Tiekink, Antimony and bismuth compounds in oncology, *Critical Rev. Oncol. Hematol.* 42 (2002) 217–224.
- [7] G.D. Thorn, R.A. Ludwig, *The dithiocarbamates and related compounds*, Elsevier, New York, 1962.
- [8] (a) V. Venkatachalam, K. Ramalingam, G. Bocelli, A. Cantoni, Crystal and molecular structure of tris(N-methylaminoethanoldithiocarbamate)antimony(III), bismuth(III) and bis(iodobis(N-methylaminoethanoldithiocarbamate)antimony(III) and VBS calculations, *Inorg. Chim. Acta* 261 (1997) 23–28. (b) G. Marinao, G.O. Chiericea, C. D. Pinheiro, A.G. Souza, Thermal decomposition of metallic diethanoldithiocarbamate complexes, *Therm. Acta* 328 (1999) 209–215.
- [9] P.J. Heard, Main Group Dithiocarbamate Complexes, *Prog. Inorg. Chem.* 53 (2005) 1–69.
- [10] F. Bonati, R. Ugo, Organotin N,N-disubstituted dithiocarbamates, *J. Organomet. Chem.* 10 (1967) 257–268.
- [11] E. Bräu, R. Falke, A. Ellner, M. Beuter, U. Kolb, M. Dräger, On heterocyclic systems containing bismuth(III). Eight-membered heterocycles Cl/Br/I-M(CH, CH₂CH₂)₂X with Lewis acidic group 15 atoms M = As, Bi, Sb and donor atoms X = NR, S: A contribution to the value of the electronegativity of bismuth(III), *Polyhedron* 13 (1994) 365–374.
- [12] Crystal data for [Bi{S₂CN(CH₂CH₂OH)CH₂CH₂CH₃}₃] (**3**): Bi₆N₃C₁₈H₃₆O₃ M = 743.84 g mol⁻¹, triclinic, space group *P*1, a = 10.3425 (3) Å, b = 10.6907 (3) Å, c = 13.4748 (2) Å, α = 100.901 (2)°, β = 100.863 (2)°, γ = 101.106 (2)°, V = 1395.96 (6) Å³, Z = 2, Mo Kα radiation, λ = 0.7107 Å, μ = 6.79 mm⁻¹, T = 150 K, 0.48 × 0.3 × 0.08 mm. Data collection: T_{min} = 0.280, T_{max} = 1.000, R_{int} = 0.0525704, independent reflections, 5090 reflections with I > 2σ(I), 69615 measured reflections. Refinement: R[F₂ > 2σ(F₂)] = 0.028, wR(F₂) = 0.080, S = 1.09, 5704 reflections, 304 parameters, 50 restraints, H-atom parameters constrained, Δρ_{max} = 1.60 e Å⁻³, Δρ_{min} = -0.72 e Å⁻³.
- [13] (a) D.C. Menezes, G.M. de Lima, G.S. de Oliveira, A. Vilas Boas, A.M.A. Nascimento, F.T. Vieira, *In vitro* antibacterial of dithiocarbamate organotin(IV) complexes towards *Staphylococcus aureus*, *Main Group Metal Chem.* 31 (2008) 21–27. (b) National Committee for Clinical Laboratory Standards NCCLS, Reference Method for Broth Dilution Antifungal Susceptibility Testing of Yeasts and Bacteria, document M27-A2, Pennsylvania, 2002.