

Universidade Federal de Minas Gerais

Instituto de Ciências Exatas

Departamento de Química

Graciane Ramos de Siqueira

**Síntese, caracterização e estudo da atividade biológica
de complexos dos elementos pnictogênicos Sb(III) e
Bi(III) com ligantes ditiois multifuncionais**

Belo Horizonte

2013

UFMG-ICEx/DQ. 981^a

D. 538^a

Graciane Ramos de Siqueira

**Síntese, caracterização e estudo da atividade biológica
de complexos dos elementos pnictogênicos Sb(III) e
Bi(III) com ligantes ditiois multifuncionais**

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 Orgânica.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Belo Horizonte

2013

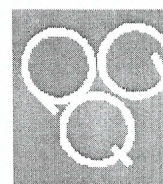
S618s Siqueira, Graciane Ramos de
2013 Síntese, caracterização e estudo da atividade
D biológica de complexos dos elementos pnictogênicos
Sb(III) e Bi(III) com ligantes ditiois multifuncionais
[manuscrito] / Graciane Ramos de Siqueira. 2013.
[xvii], 78 f. : il.

Orientador: Cláudio Luis Donicci.
Coorientadora: Cynthia Peres Demicheli.

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

1. Química orgânica - Teses 2. Complexos metálicos
- Teses 3. Antimônio - Teses 4. Bismuto - Teses 5.
Compostos organossulfurados - Teses I. Donicci,
Cláudio Luis, Orientador II. Demicheli, Cynthia Peres,
Coorientadora III. Título.

CDU 043



"Síntese, Caracterização e Estudo da Atividade Biológica de Complexos dos Elementos Pnictogênicos Sb(III) e Bi(III) com Ligantes Ditois Multifuncionais"

Graciane Ramos de Siqueira

Dissertação aprovada pela banca examinadora constituída pelos Professores:

Prof. Claudio Luis Donnici - Orientador
UFMG

Profa. Cynthia Peres Demicheli - Coorientadora
UFMG

Prof. Geraldo Magela de Lima
UFMG

Prof. Vito Modesto De Bellis
UFMG

Belo Horizonte, 05 de agosto de 2013.

Este trabalho foi realizado sob a
orientação do Dr. Claudio Luis Donnici e
co-orientação da Dra. Cynthia Peres Demicheli

Agradecimentos

A Deus por ter me permitido realizar um sonho e por estar sempre ao meu lado, nos momentos bons e ruins.

Ao meu marido e eterno amor Marlos Fonseca, que sempre esteve ao meu lado e que me apoiou incondicionalmente.

Ao Dr. Claudio Luis Donnici pela orientação e por ter me acolhido em seu laboratório.

À Dra. Cynthia Peres Demicheli por seu apoio nos momentos difíceis.

Ao Dr. Bernardo Lages Rodrigues pelo trabalho referente à Cristalografia de raios-X e sua imensa disponibilidade em ajudar.

À Dra. Jacqueline Aparecida Takahashi pela colaboração e por ceder sua infraestrutura para realização dos ensaios antibacterianos.

À Ana Paula de Carvalho Teixeira pela prontidão e realização das medidas referentes à espectrometria Raman.

Aos colegas do *Laboratório de Síntese e Eletrossíntese Orgânica e Química Medicinal* Sheila R. de Oliveira, Marcos Roberto de A. Alves e João Paulo de Mesquita, que tanto contribuíram para meu crescimento pessoal e profissional.

Às alunas de Iniciação Científica do mesmo laboratório Jéssica B. Cardoso, Rafaela D. Pereira e Larissa A. Rodrigues, sempre me senti mais próxima de vocês que de qualquer outro.

Ao estagiário do ColTec e grande amigo Lucas Elias R. de Macedo, que resolveu nossos problemas de infraestrutura com a criatividade que só um técnico poderia ter.

Aos meus amigos de longa data Juliana C. de Mendonça e Dhionne C. Gomes, que me apoiaram indubitavelmente nos momentos que mais precisei.

E finalmente agradeço à minha grande amiga Bárbara Patrícia de Moraes, pelo incentivo à pesquisa e grande amizade, sem a qual indiscutivelmente eu não teria chegado até aqui.

À agência CNPq pelo apoio financeiro.

Resumo

O presente trabalho aborda a síntese e caracterização de ligantes di(tri)tiois multifuncionais e seus complexos formados com os elementos pnictogênicos Sb(III) e Bi(III). Além disso, relata-se um breve estudo biológico, sobretudo antibacteriano, exibido pelos complexos obtidos.

O **Capítulo 1** contém uma coleção de breves textos que descrevem os compostos organossulfurados, sobretudo os tiois, e os compostos de bismuto e antimônio e suas propriedades medicinais, além dos problemas epidemiológicos da úlcera causada por *Helicobacter pylori*, da leishmaniose e das infecções bacterianas. Ademais, são apresentadas as justificativas, relevância e objetivos do trabalho.

No tocante ao **Capítulo 2**, são apresentados os resultados referentes à preparação dos ligantes di(tri)tiois multifuncionais **I**: bis(2-tioetil)amina, **II**: bis(2-tioetil)éter, **III**: bis(3-tiolpropil)sulfeto e **IV**: tris(2-tioetil)amina, além de seus precursores di(tri)clorados e di(tri)isotioureídos. Todos os compostos em questão foram caracterizados por técnicas convencionais como ponto de fusão ou ebulição e espectroscopias na região do infravermelho e de ressonância magnética nuclear (^1H e ^{13}C).

No **Capítulo 3** são descritos os processos de síntese e caracterização de complexos dos elementos pnictogênicos com os ligantes obtidos com sucesso **Ia**: $\{\text{Bi}[\text{HN}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S})_2]\text{Cl}\}$, **Ib**: $\{\text{Sb}[\text{HN}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S})_2]\text{Cl}\}$, **Ila**: $\{\text{Bi}[\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S})_2]\text{Cl}\}$, **Ilb**: $\{\text{Sb}[\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S})_2]\text{Cl}\}$, **IIla**: $\{\text{Bi}[\text{S}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S})_2]\text{Cl}\}$ e **IIlb**: $\{\text{Sb}[\text{S}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S})_2]\text{Cl}\}$. Os complexos obtidos com sucesso foram caracterizados por técnicas como análise elementar e espectroscopias na região do infravermelho e de ressonância magnética multinuclear (^1H , ^{13}C). As estruturas cristalográficas dos complexos **inéditos** obtidos com o ligante **I** – **Ia** e **Ib** – foram também determinadas por difração de raios X.

Ambas as séries de complexos de bismuto e antimônio foram submetidas à avaliação inicial de atividade antibacteriana, descrita no **Capítulo 4**. São apresentados perfis iniciais de inibição do crescimento de bactérias Gram-positivas e Gram-negativas, todas patógenos ao ser humano: *S. aureus*, *L. monocytogenes*, *B. cereus*, *S. sanguinis*, *E. coli* e *S. typhimurium*.

Finalmente o **Capítulo 5** apresenta as Conclusões e Perspectivas obtidas com a realização desse trabalho, seguidas das referências bibliográficas e dos anexos necessários.

Abstract

This present work discusses the synthesis and characterization of multifunctional di(tri)thiols ligands and their complexes with the pnictogenics elements Sb(III) and Bi(III). In addition, it is reported a brief biological study, especially antibacterial, exhibited by the complexes obtained.

Chapter 1 contains a collection of short texts which describe the organosulfured compounds, especially thiols, and compounds of antimony and bismuth and their medicinal properties, besides the epidemiological problems of the ulcer caused by *Helicobacter pylori*, the leishmaniasis and the bacterial infections. Moreover, it is presented the rationale, the relevance and objectives of the work.

In **Chapter 2** is presented the results concerning the preparation of the multifunctional di(tri)thiols ligands **I**: bis(2-tiolethyl)amine, **II**:bis(2-tiolethyl)ether, **III**: bis(3-tiolpropyl)sulfide and **IV**: tris(2-tiolethyl)amine, besides their di(tri)chlorinated and di(tri)isotioureide precursors. All the compounds in question were characterized by conventional techniques such as melting point or boiling point and infrared and nuclear magnetic resonance (^1H and ^{13}C) spectroscopy.

In **Chapter 3** it is described the process of synthesis and characterization of the pnictogenic elements complexes with the ligands obtained with success **Ia**: $\text{Bi}\{\text{HN}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S})_2\text{Cl}\}$, **Ib**: $\{\text{Sb}[\text{HN}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S})_2\text{Cl}]\}$, **Ila**: $\{\text{Bi}[\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S})_2\text{Cl}]\}$, **Ilb**: $\{\text{Sb}[\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S})_2\text{Cl}]\}$, **IIla**: $\{\text{Bi}[\text{S}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S})_2\text{Cl}]\}$ and **IIlb**: $\{\text{Sb}[\text{S}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S})_2\text{Cl}]\}$. The successfully obtained complexes were characterized by techniques like elemental analysis and infrared and multinuclear magnetic resonance (^1H , ^{13}C) spectroscopy. The crystal structures of the complexes obtained with the ligand **I** - **Ia** and **Ib** - were also determined by X-ray diffraction.

Both series of bismuth and antimony complexes underwent initial evaluation of antibacterial activity, described in **Chapter 4**. It is presented initial profiles of growth inhibiting of Gram-positive and Gram-negative bacteria, all of them human pathogens: *S. aureus*, *L. monocytogenes*, *B. cereus*, *S. sanguinis*, *E. coli* and *S. typhimurium*.

Finally, **Chapter 5** presents the conclusions and the perspectives obtained in the operation of this work, followed by the references and required attachments.

SUMÁRIO

I – Índice

Capítulo 1

Introdução – Química dos Compostos Organossulfurados e Química Bioinorgânica do Bismuto e Antimônio: doenças alvo e perspectivas terapêuticas

1.1 A Química dos Compostos Organossulfurados e dos Tiois.....	01
1.1.1 Características físico-químicas.....	01
1.1.2 Tiois como ligantes.....	06
1.2 A Química do Bismuto.....	07
1.2.1 Características do elemento.....	07
1.2.2 Propriedades medicinais.....	08
1.3 A Química do antimônio.....	14
1.3.1 Características do elemento.....	14
1.3.2 Propriedades medicinais.....	15
1.3.2.1 Leishmanioses.....	15
1.3.2.2 Quimioterapia antimonial.....	18
1.4 Justificativas, Relevância e Objetivos.....	21

Capítulo 2

Síntese e caracterização de ligantes di(tri)tiois multifuncionais

2.1 Preparação dos precursores di(tri)clorados multifuncionais.....	24
2.1.1 Preparação do precursor B : bis(2-cloroetil)éter.....	24
2.1.2 Preparação do precursor C : bis(2-cloropropil)sulfeto.....	25
2.1.3 Preparação do precursor D : tris(cloroetil)amina.....	26
2.2 Preparação dos ligantes di(tri)tiois multifuncionais.....	28
2.2.1 Preparação do ligante I : bis(2-tioetil)amina.....	28
2.2.2 Preparação do ligante II : bis(2-tioetil)éter.....	30
2.2.3 Preparação do ligante III : bis(3-tiolpropil)sulfeto.....	31
2.2.4 Preparação do ligante IV : tris(2-tioetil)amina.....	32
2.2.4.1 Preparação do precursor D1 : tris(2- isotioureídoetil)amina.....	32
2.2.4.2 Preparação do ligante IV : tris(2-tioetil)amina.....	33
2.3 Características experimentais e mecanismos propostos para as reações.....	34
2.4 Caracterização espectrométrica dos compostos sintetizados.....	39
2.4.1 Características físico-químicas.....	39
2.4.2 Espectrometria vibracional na região do infravermelho (IV) e de Ressonância Magnética Nuclear.....	41

Capítulo 3

Síntese e caracterização de complexos de Sb(III) e Bi(III) com ligantes ditiois multifuncionais

3.1 Síntese dos complexos.....	46
3.1.1 Síntese do complexo Ia : {Bi[HN(CH ₂ CH ₂ S) ₂]Cl}.....	46
3.1.2 Síntese do complexo Ib : {Sb[HN(CH ₂ CH ₂ S) ₂]Cl}.....	48
3.1.3 Síntese do complexo IIa : {Bi[O(CH ₂ CH ₂ S) ₂]Cl}.....	49
3.1.4 Síntese do complexo IIb : {Sb[O(CH ₂ CH ₂ S) ₂]Cl}.....	50
3.1.5 Síntese do complexo IIIa : {Bi[S(CH ₂ CH ₂ CH ₂ S) ₂]Cl}.....	51
3.1.6 Síntese do complexo IIIb : {Sb[S(CH ₂ CH ₂ CH ₂ S) ₂]Cl}.....	52
3.2 Caracterização espectrométrica dos complexos.....	52
3.2.1 Características físico-químicas.....	52
3.2.2 Espectrometria vibracional na região do infravermelho.....	54
3.2.3 Espectrometria de Ressonância Magnética Nuclear.....	58
3.2.4 Difractometria de raios-X em monocristal.....	59

Capítulo 4

Avaliação da Atividade Biológica

4.1 Avaliação da atividade antibacteriana dos complexos.....	64
4.1.1 Preparação do Inóculo.....	64
4.1.2 Preparação das amostras.....	64
4.1.3 Triagem microbiológica.....	65
4.2 Resultados e Discussões.....	66

Capítulo 5

Conclusões e Perspectivas.....72

Referências bibliográficas

Anexos

II – Lista de Figuras

Figura I – Biomoléculas contendo enxofre.....	2
Figura II – Bismuto metálico	7
Figura III – Estruturas dos compostos usados no tratamento de doenças envolvendo <i>H. pylori</i>	9
Figura IV – Estrutura proposta para BSS	10
Figura V - Estrutura proposta para CBS.....	11
Figura VI – Estrutura polimérica proposta para CBS	12
Figura VII – Imagem por microscopia óptica de <i>H. pilory</i>	12
Figura VIII – Antimônio metálico	14
Figura IX – Imagens por microscopia óptica de <i>Leishmania sp.</i>	16
Figura X - Estrutura química de antimoniais trivalentes empregados na clínica médica	18
Figura XI - Estruturas químicas propostas para antimoniais pentavalentes empregados na clínica médica	19
Figura XII – Rota retrossintética geral para obtenção dos ligantes di(tri)tiois multifuncionais.....	22
Figura XIII – Complexos propostos.....	23
Figura XIV – Precursores di(tri)clorados propostos.	24
Figura XV – Ligantes di(tri)tiois multifuncionais.....	28
Figura XVI – Mecanismo proposto para substituição de –OH por –Cl utilizando cloreto de tionila	34
Figura XVII – Mecanismo proposto para a formação de C a partir de 1-bromo-3-cloropropano e sulfeto de sódio	35
Figura XVIII – (a) Tautomerismo entre tioureia e isotioureia. (b) Mecanismo geral proposto para a formação de isotioureídos a partir de tioureia e haletos de alquila	36
Figura XIX – Mecanismo geral proposto para hidrólise do isotioureído e formação do tiolato.	37
Figura XX – Estrutura proposta para os picos [M-1] ⁺ encontrados para os ligantes nos experimentos de ESI-MS.....	40

Figura XXI – Comparação dos espectros na região do infravermelho dos ligantes I (a) e IV (b)	45
Figura XXII – Complexos propostos.	46
Figura XXIII – Espectros na região IV do ligante I (azul) e de seus complexos de Bi (roxo) e Sb (vermelho).....	56
Figura XXIV – Representação da estrutura cristalográfica de la e lb obtidas por difração de raios-X de monocristal.	60
Figura XXV – Empacotamento de la	62
Figura XXVI – Empacotamento de lb	63
Figura XXVII – Distribuição das amostras e controles nas placas utilizadas para a triagem..	65
Figura XXVIII – Gráficos referentes à percentagem de inibição do precursor metálico (a) ligantes (b), (d) e (f) e complexos (c), (e) e (g) de bismuto.	67
Figura XXIX – Gráficos referentes à percentagem de inibição do precursor metálico (h) ligantes (b) e (d) e complexos (j) e (k) de antimônio.....	70
Figura XXX – Ligantes sintetizados neste trabalho.....	72
Figura XXXI – Estrutura cristalográfica dos complexos inéditos la e lb obtidas por Difração de raios-X de monocristal.....	- 73 -

III – Lista de Tabelas

Tabela 1 - Compostos metálicos, precursores orgânicos, solventes e suas respectivas marcas	xv
Tabela 2 – Reações ilustrando rotas indiretas para síntese de Tiois	5
Tabela 3 – Dados referentes à caracterização espectrométrica de B	25
Tabela 4 - Dados referentes à caracterização espectrométrica de C	26
Tabela 5 - Dados referentes à caracterização espectrométrica de D	27
Tabela 6 – Dados referentes à caracterização espectrométrica do ligante I	29
Tabela 7 – Dados referentes à caracterização espectrométrica do ligante II	30
Tabela 8 – Dados referentes à caracterização espectrométrica do ligante III	31
Tabela 9 - Dados referentes à caracterização espectrométrica do precursor D1	32
Tabela 10 - Dados referentes à caracterização espectrométrica do ligante IV	33
Tabela 11 – Características físico-químicas dos compostos orgânicos sintetizados	39
Tabela 12 – Dados referentes à caracterização espectrométrica dos compostos orgânicos sintetizados	42
Tabela 13 – Dados referentes à caracterização espectrométrica de Ia	47
Tabela 14 – Dados referentes à caracterização espectrométrica de Ib	48
Tabela 15 – Dados referentes à caracterização espectrométrica de Ila	49
Tabela 16 – Dados referentes à caracterização espectrométrica de Ilb	50
Tabela 17 – Dados referentes à caracterização espectrométrica de IIla	51
Tabela 18 – Características físico-químicas dos complexos sintetizados	53
Tabela 19 – Dados referentes à Análise Elementar dos complexos sintetizados	54
Tabela 20 – Frequências de vibração (cm^{-1}) das principais ligações dos ligantes e complexos sintetizados na região do infravermelho.....	55
Tabela 21 - Frequências de vibração (cm^{-1}) das principais ligações dos complexos obtidas na espectrometria Raman	57
Tabela 22 – Deslocamentos químicos (δ) obtidos a partir dos espectros de RMN de ^{13}C dos complexos sintetizados	58

Tabela 23 – Principais comprimentos (Å) e ângulos (°) de ligação referentes à estrutura cristalográfica dos complexos **la** e **lb** 61

IV – Metodologia empregada

Reagentes e técnicas utilizadas

A. Reagentes e solventes:

Os compostos metálicos, precursores orgânicos e solventes utilizados procedem de diversas marcas, especificadas na tabela a seguir:

Tabela 1 - Compostos metálicos, precursores orgânicos, solventes e suas respectivas marcas

Marca	Reagente
Acros Organics	1-bromo-3-cloro-propano
Aldrich	bis(2-cloroetil)amina, tiourea, tricloreto de antimônio (III), tricloreto de bismuto (III), trietanolamina
Dinâmica Química Contemporânea LTDA	Sulfato de sódio anidro
Merck	Cloreto de tionila, piridina
Oxiten	Dietilenoglicol
Synth	Acetona, ácido clorídrico, clorofórmio, etanol, éter etílico, hidróxido de potássio
Vetec	Dimetilsulfóxido, sulfeto de sódio nonaidratado

B. Pontos de Fusão:

A determinação das faixas de fusão de todos os compostos presentes neste trabalho foi realizada no aparelho digital Micro-química MQAPF-301, localizado no Laboratório de Síntese e Eletrossíntese Orgânica e Química Medicinal (LASELORG), no Departamento de Química da Universidade Federal de Minas Gerais.

C. Espectrometria de Massas:

Os espectros de massas por ionização por eletrospray (ESI-MS) foram registrados no espectrômetro LQC Fleet Thermo Scientific no programa Xcalibur™ 2.0.7, pertencente ao Núcleo Interdisciplinar de Estudos Ambientais Avançados

(NIEAMBAV), localizado no Departamento de Química da Universidade Federal de Minas Gerais.

D. Análise elementar:

Os ensaios de análise elementar foram realizados em um espectrômetro Varian DMS-100 localizado na Universidade Federal de São Carlos, com o auxílio do Dr. Alzir Azevedo Batista.

E. Espectrometria vibracional na região do infravermelho

Os espectros na região do infravermelho dos precursores di(tri)clorados e do precursor isotioureído sintetizados no presente trabalho foram registrados no espectrofotômetro Thermo Scientific Nicolet 380 FT-IR, na região de alta frequência (4000 a 600 cm^{-1}), por ATR (Reflectância Total Atenuada), em cristal de ZnSe. O equipamento pertence ao NIEAMBAV e fica localizado no Departamento de Química da Universidade Federal de Minas Gerais.

Os espectros dos ligantes di(tri)tiois multifuncionais e dos complexos foram obtidos no espectrofotômetro Perkin-Elmer 283B utilizando-se nujol em janela de CsI, na região de 4000 a 200 cm^{-1} , localizado no Departamento de Química da Universidade Federal de Viçosa, UFV.

F. Espectrometria de Ressonância Magnética Nuclear

Os espectros de ^1H , de ^{13}C e os subspectros DEPT foram realizados em solução em equipamento da marca Bruker Advance modelo DPX 200, com tratamento de dados através de transformada de Fourier, pertencente ao Departamento de Química da Universidade Federal de Minas Gerais. O TMS foi usado como padrão interno nos espectros de ^1H . Para obtenção dos espectros foram utilizados os solventes deuterados água, clorofórmio e DMSO.

G. Espectrometria Raman

Os espectros Raman dos complexos foram conduzidos em um espectrômetro Raman Senterra da Bruker, equipado com um detector CCD. O espectrômetro possui um microscópio óptico (OLYMPUS BX51) acoplado para focalizar o feixe do laser na amostra e para coletar a luz retro-espalhada. Que está localizado no Laboratório do

Grupo de Tecnologia Ambiental do Departamento de Química da Universidade Federal de Minas Gerais.

H. Difração de raios-X em monocristais

As estruturas cristalográficas foram determinadas a partir de experimentos de difração de raios-X em monocristal. A coleta de dados foi realizada no difratômetro Oxford Xcalibur Gemini CCD, pertencente ao Departamento de Física da Universidade Federal de Minas Gerais. A Radiação $K\alpha$ do molibdênio foi utilizada para coletar os dados. As intensidades de difração de raios X foram integradas e escalonadas com o programa CrysAlisPro. Os dados foram corrigidos para a absorção empiricamente empregando o método multi-varredura implementado em CrysAlisPro. As estruturas foram resolvidas por métodos diretos com SIR92, e refinadas pelo procedimento de mínimos quadrados em F2 com o programa SHE LXL-97. Os átomos de hidrogênio do complexo **la** foram obtidos geometricamente considerando um modelo de comparação do átomo ligado a cada H. Os átomos de hidrogênio do complexo **lb** foram localizados em um mapa de diferença de Fourier e refinados isotropicamente nas posições encontradas.

I. Ensaios antibacterianos

Os ensaios antibacterianos foram realizados no Laboratório de Biotecnologia e Bioensaios (LABB) do Departamento de Química da Universidade Federal de Minas Gerais, sob a responsabilidade da Dr. Jacqueline Aparecida Takahashi.

Os procedimentos relacionados ao cultivo e manipulação das bactérias foram realizados em Capela de Fluxo Laminar VECO, modelo JLF 912 e os materiais utilizados na manipulação das mesmas foram esterilizados em autoclave vertical Fanen, modelo 415/3. O espectrofotômetro BIOSPECTRO modelo SP-22 foi utilizado para obtenção da transmitância das soluções de inóculos bacterianos e as seguintes micropipetas automáticas foram utilizadas durante a realização dos ensaios: Digipet (5-50 μ L), Lab Systems (200-1000 μ L) e Kacil (100 μ L).

Para avaliação da atividade antibacteriana dos complexos foram utilizadas cepas ATCC (*American Type Culture Collection*) armazenadas na coleção de microrganismos do LABB: *Staphylococcus aureus* (ATCC 29212), *Listeria monocytogenes* (ATCC 15313), *Bacillus cereus* (ATCC 11778), *Streptococcus sanguinis* (ATCC 49456), bactérias Gram-positivas e *Escherichia coli* (ATCC 25922) e *Salmonella typhimurium* (ATCC 14028),

bactérias Gram-negativas.

Para manutenção das bactérias utilizou-se caldo BHI – infuso de cérebro e coração – marca Biobrás Diagnósticos, concentração 37,0 g.L⁻¹. Durante a etapa de incubação utilizou-se a Estufa Quimis Q-316.12 e para leitura das placas foi utilizada leitora de ELISA Thermoplate modelo TP-READER.

Capítulo 1

Química dos Compostos Organossulfurados e Química Bioinorgânica do Bismuto e do Antimônio: doenças alvo e perspectivas terapêuticas.

1.1. Química dos Compostos Organossulfurados e dos Tiois

1.1.1. Características físico-químicas

O enxofre é um elemento pertencente ao 16º grupo da tabela periódica, também chamado grupo dos calcogênios, mostrando essencialmente características não-metálicas. Sua versatilidade envolve desde o íon calcogênio S^{2-} , presente em muitos minerais; compostos divalentes envolvendo duas ligações covalentes e dois pares de elétrons não ligados (R_2S), chamados de sulfetos ou tioéteres; espécies iônicas com uma ligação e uma carga negativa (RS^-), tais como os tiolatos; ou três ligações covalentes e uma carga positiva (R_3S^+), ou seja, os sais de sulfônio^[1].

A substituição do átomo de oxigênio por enxofre em um grupo funcional não corresponde somente a um pequeno salto na tabela periódica, pois esse pequeno passo pode levar a grandes alterações na reatividade e comportamento químico dos compostos correlacionados. As várias diferenças em reatividade e estabilidade podem ser explicadas principalmente pela mudança no raio atômico, eletronegatividade e polarizabilidade entre os átomos de oxigênio e enxofre^[2].

Deve-se destacar que os compostos organossulfurados apresentam papel fundamental na química da vida. Exemplos chave incluem aminoácidos tais como cisteína (**a**) (e seu produto de desidrogenação cistina (**b**)) e metionina (**c**), o tioéster acetil coenzima A (**e**) (onde $R = CH_3$), as vitaminas tiamina (B_1) (**f**), biotina (**h**) além do ácido α -lipoico (**i-j**) (**Figura I**). Por exemplo, o aminoácido **c**, acoplado à adenosina como em **d** ("S-adenosilmetionina"), é um

equivalente natural do iodometano ou diazometano nas reações de transferência de metila. Similarmente, o que um cloreto de acila ou um anidrido representam em um laboratório de orgânica, a acetil coenzima A (**e**) representa para transferência de acila em reações na natureza. A tiamina (**f**) fornece um bom exemplo do uso de uma química incomum, quando a desprotonação de C2 do anel heteroaromático converte um centro eletrofílico num nucleofílico, como em **g**. O ácido lipoico (**i**) está envolvido em oxi-redução bioquímica, utilizando um hidrogênio alcoólico para formar um produto carbonílico. Assim, pode-se constatar que a versatilidade dos compostos organossulfurados é ampla em escopo e aplicabilidade^[3, 4].

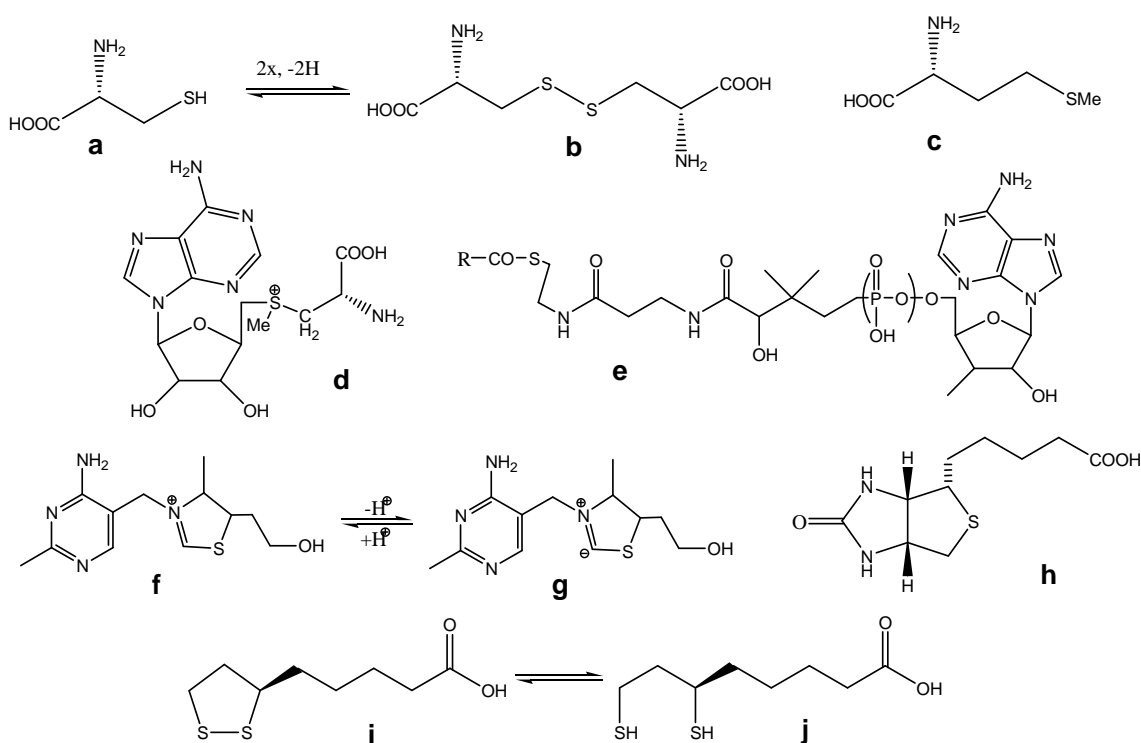


Figura I – Biomoléculas contendo enxofre (**a**) cisteína; (**b**) cistina; (**c**) metionina; (**d**) S-adenosilmetionina; (**e**) Acetil coenzima A; (**f**) tiamina – forma eletrofílica; (**g**) tiamina – forma nucleofílica; (**h**) biotina; (**i**) ácido lipoico reduzido e (**j**) ácido lipoico oxidado.

O composto orgânico mais simples que contém enxofre é o tiol (ou mercaptana), R-SH, análogo do álcool (como no exemplo biológico mais simples, a cisteína na **Figura Ia**). Esses compostos foram inicialmente chamados mercaptanas (do Latim *mercurium aptans*), pois reagem prontamente com óxido de mercúrio para formar derivados cristalinos do mesmo^[5].

No tiol, a energia da ligação S-H é menor que na ligação O-H do álcool (339 kJ.mol⁻¹ contra 462 kJ.mol⁻¹, respectivamente)^[6], o que lhe confere maior acidez. Sua habilidade em fazer ligações de hidrogênio também é muito menor que dos álcoois análogos, mas mesmo assim essa interação acontece, e pode ser detectada através de deslocamento da frequência de absorção do estiramento S-H para frequências menores, e também por deslocamento do próton S-H para menores campos em experimentos de RMN de ¹H. A baixa força da ligação de hidrogênio intramolecular dos tiois é refletida na alta volatilidade dos mesmos, e contribui com o desconforto de trabalhar com esses compostos, uma vez que possuem cheiro forte e desagradável: 1 ppb de 1-butanotiol no ar pode ser detectado pelo seu odor^[5]. Tal força também é responsável pela reação de acoplamento oxidativo que acontece quando os tiois entram em contato com oxidantes moderados, como ocorre entre cisteína **(a)** e cistina **(b)** (**Figura I**), conforme reação abaixo:



O produto da reação é um dissulfeto (veja cistina – **Figura Ib**). Essa instabilidade química também é responsável por certa precaução e recusa em se trabalhar com os tiois, uma vez que se sugere que os mesmos devam ser manipulados e armazenados sob atmosfera de nitrogênio, para que não haja oxidação lenta deles pelo oxigênio do ar.

Outro ponto importante é que o ângulo da ligação em torno do átomo de enxofre também é menor que nos compostos correspondentes contendo oxigênio, o que indica que os orbitais ligantes no átomo de enxofre têm maior caráter p que aqueles no átomo de oxigênio. Há influência disso na basicidade dos dois, uma vez que o ânion alcolato é uma base muito mais forte que seu correspondente tiolato, e por isso possui afinidade muito maior pelo próton. No entanto, em se tratando de afinidade por um átomo de carbono numa substituição nucleofílica, a ordem desses ânions é inversa, e a maior nucleofilia do ânion tiolato é devida à maior polarizabilidade do átomo. A menor habilidade do tiolato em formar ligações de hidrogênio também contribui para

sua maior nucleofilia, já que o torna menos solvatado e assim mais acessível para o ataque nucleofílico^[7].

Essa característica torna comum a síntese de tiois por substituição nucleofílica. Por exemplo, tiois podem ser obtidos diretamente por reação de haletos de alquila ou alquil-sulfato de sódio com hidrossulfetos de metais alcalinos, conforme reação abaixo:



(onde R pode ser um grupo alquila primário, secundário ou terciário e X pode ser Cl, Br, I, $-\text{OSO}_3\text{Na}$, etc.).

Diversos métodos de preparação, como a descrita acima, podem ser utilizados para a produção de tiois, e dentre esses alguns estão descritos na **Tabela 2**, na qual também estão descritos os intermediários formados antes da etapa final de clivagem para obtenção do tiol.

Tabela 2 – Reações ilustrando rotas indiretas para síntese de Tiois^[6]

<i>Material de Partida</i>	<i>Reagente</i>	<i>Intermediário</i>	<i>Condições de clivagem do intermediário</i>	<i>Produto</i>
RX	H ₂ NCSNH ₂	SR H ₂ NC=NH ₂ ⁺ X ⁻	NaOH aq., refluxo	RSH
R ¹ X	R ² OCSS ⁻ K ⁺	R ¹ SCSOR ²	LiAlH ₄ , H ₂ O	R ¹ SH
R ¹ X	R ² NHCSS ⁻ K ⁺	R ¹ SCSNHR ²	Ácido aq.	R ¹ SH
RX	CS ₂ + S ²⁻	RSCSS ⁻	Ácido aq.	RSH
RX	2Na ⁺ SSO ₃ ⁻	RSSO ₃ ⁻ Na ⁺	Ácido aq. ou base	RSH
RX	Na ⁺ NCS ⁻	RSCN	LiAlH ₄ ou base aq.	RSH
RX	S=PO ₃ ³⁻	RSPO ₃ ²⁻	H ₂ O	RSH
RX	CH ₃ COS ⁻ Na ⁺	RSCOCH ₃	Base aq.	RSH

R, R¹, R² = Cadeia carbônica

No entanto, justamente pela possível oxidação do tiol a dissulfeto, o método de preparação mais comum é a hidrólise alcalina de sais de S-alquil isotioureídos, onde tal reação secundária costuma ocorrer em menor proporção. Os isotioureídos são preparados por reação entre tioureia e um haleto de alquila ou um alquil-sulfato de sódio, e posterior hidrólise por excesso de base forte, produzindo o ânion tiolato. A adição de ácido para pH inferior a 9 conduz à formação do tiol, que pode ser extraído da fase aquosa pelo solvente orgânico adequado^[8-10]. A síntese de tioureídos inéditos já foi estudada em nosso grupo de pesquisa (LASELORG-QUIM)^[11-14], e ser-se-á ainda mais ao longo deste texto, já que foi o método selecionado para a síntese dos ligantes estudados aqui.

1.1.2. Tiois como ligantes

Compostos de enxofre têm a habilidade de se ligar a uma ampla variedade de centros metálicos, particularmente da segunda e terceira série de transição, de forma mononuclear, polinuclear, e formando *clusters*. Tal habilidade pode ser observada pela enorme variedade de sulfetos metálicos minerais que são encontrados na natureza. Qualitativamente, tal capacidade pode ser justificada pela Teoria de Pearson de Ácidos e Bases Duros e Macios, já que polisulfetos S_n^{2-} , tiolatos RS^- e outros ligantes aniônicos são doadores σ e receptores π fortes. Contudo, a covalência da ligação metal-enxofre também deve ser considerada, particularmente para os metais macios^[15].

Ao contrário dos ligantes que contêm nitrogênio e oxigênio como átomos doadores, os ligantes S-doadores são de campo baixo, embora haja orbitais 3d vazios disponíveis. Acredita-se que a influência desses orbitais seja superestimada, e que a alta polarizabilidade dos elétrons no enxofre seja responsável pela variedade de estruturas e reatividade dos complexos metálicos contendo ligantes S-doadores^[15].

A densidade eletrônica do átomo de enxofre coordenado muitas vezes determina sua reatividade. Esta pode ser reduzida pela formação de ligações M-S fortes ou pelo grau de substituição de S por H e R, como em SH_2 , SH^- , SR^- e SR_2 . Complexos contendo hidrogênio ligado ao enxofre podem ser facilmente desprotonados e, por isso, são menos estáveis. Essa é a principal razão da existência de relativamente poucos complexos com H_2S e SH^- como ligantes, mas muitos com SR^- e SR_2 ^[13]. Mesmo quando o tiol é utilizado diretamente como ligante podem se formar complexos do tipo M-SR, por desprotonação inicial e posterior coordenação com o centro metálico^[16]. Destaca-se que este comportamento também foi observado nos estudos efetuados neste trabalho.

1.2. A Química do Bismuto

1.2.1. Características do elemento

Dentre os elementos do Grupo 15 (5B/VA) da Tabela Periódica, também chamados de pnictogênicos^[17], estão três dos elementos mais antigamente conhecidos pela humanidade: arsênio, antimônio e bismuto, que foram isolados antes mesmo dos elementos mais leves do grupo, nitrogênio (1772) e fósforo (1669). A forma elementar destes foi conhecida durante os séculos XIII-XV, portanto, eles são contemporâneos de zinco e cobalto, precedendo todos os outros elementos com exceção dos sete metais e dois não-metais conhecidos desde o tempo antigo: ouro, prata, cobre, ferro, mercúrio, chumbo, estanho, carbono e enxofre^[18].

O Bismuto é o quinto elemento do Grupo 15, e possui número atômico 83. Foi descoberto no início do século XV e estabelecido como elemento, em 1739, por Potts e Bergmann^[19]. O bismuto é normalmente encontrado na natureza como óxido (Bi_2O_3), carbonato ($(\text{BiO})_2\text{CO}_3$) ou sulfeto (Bi_2S_3) e também é produzido como subproduto da mineração de chumbo, zinco e cobre. Na forma metálica, é frágil e apresenta coloração rosácea, com brilho iridescente – **Figura II**. Muitos isótopos de Bi são conhecidos, mas somente o isótopo ^{209}Bi ocorre naturalmente.

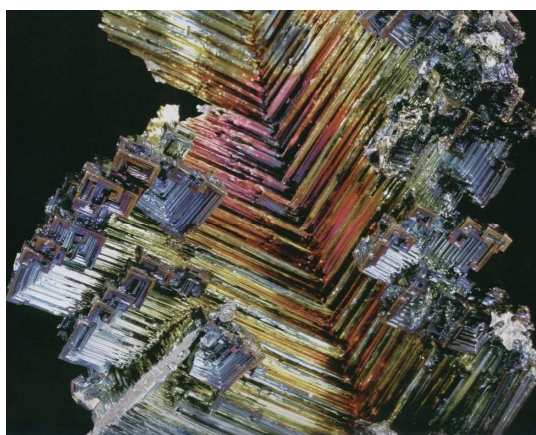


Figura II – Bismuto metálico^[20]

Quatro estados de oxidação são conhecidos para o Bi: II, III, IV e V, no entanto, apenas as formas III e V são comumente encontradas, sendo a forma III a mais estável (ao contrário dos outros pnictogênicos pesados: arsênio e antimônio). Sua configuração eletrônica é dada como Bi(III): $[\text{Xe}]4f^{14}5d^{10}6s^2$. O Bi(III) hidroliza-se rapidamente em solução aquosa ($\text{pK}_a = 1,51$), pode se coordenar a ligantes oxigenados e nitrogenados, contudo, sua maior afinidade é pelos ligantes sulfurados, tais como os grupos tiolato (RS^-) presente nos aminoácidos cisteína e glutatona^[21]. Esta habilidade do bismuto na coordenação com ligantes contendo enxofre foi considerada no planejamento dos complexos que serão descritos nesse trabalho.

1.2.2. Propriedades medicinais

A bioutilidade do bismuto e seus compostos têm pelo menos 250 anos de história, e alguns deles foram aprovados para uso humano por agências de controle há mais de 40 anos. Sua ampla gama de atuação contribui na relevância dessa história, uma vez que têm utilidade no tratamento de várias infecções microbianas, tais como sífilis, colite, infecções de pele, malária, dispepsia, diarreia e úlceras pépticas, por exemplo^[22].

No entanto, com o advento da penicilina, um antibiótico seguro e de ação rápida, a utilização de compostos de bismuto para tais fins caiu em desuso, sem, no entanto, diminuir sua relevância – tais compostos ainda são de extrema importância nos estágios terciário e quaternário da sífilis.

Atualmente, a importância dos compostos de bismuto permanece indiscutível no tratamento de doenças do trato gastrointestinal. Isso se deve particularmente à descoberta da *Helicobacter pylori* (*H. Pylori*), uma bactéria Gram-negativa inicialmente chamada *Campylobacter pyloridis*^[19]. Isolada a partir da mucosa gástrica humana e identificada pela primeira vez em 1983, sua relação com úlceras gástricas e duodenais fomentou a busca pelo conhecimento estrutural dos compostos de bismuto ativos contra essa bactéria, além da pesquisa por novos compostos.

No mundo, hoje, três compostos de bismuto são utilizados no tratamento de doenças gastrointestinais relacionadas a infecções por *H. pylori*: **subsalicilato de bismuto (k)** (BSS, Pepto-Bismol®), **subcitrato de bismuto coloidal (l)** (CBS, De-Nol®) e **citrato de bismuto ranitidina (m)** (RBC, Tritec® e Pylorid®) – **Figura III**. Para erradicar completamente as infecções por *H. pylori*, os pacientes são submetidos a terapia em esquema tríplice, que combina dois antibacterianos e um inibidor de bomba de prótons. Como antibacterianos utilizam-se antibióticos como amoxicilina (**n**), claritromicina (**o**) ou nitroimidazol (**p**) – **Figura III** e compostos de bismuto. As terapias tríplícees que envolvem bismuto são mais eficientes em pacientes acometidos pela primeira, segunda e terceira linhagens de *H. pylori*^[21].

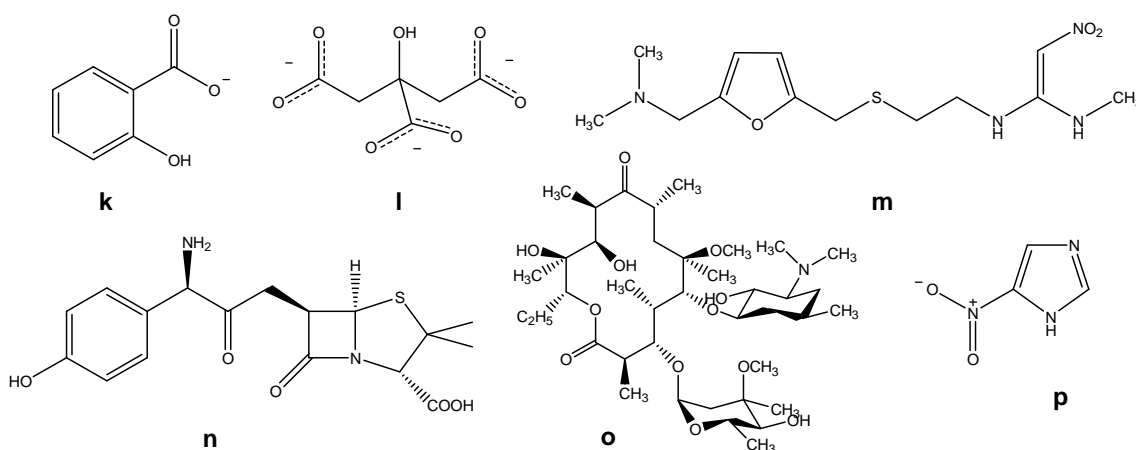


Figura III – Estruturas dos compostos usados no tratamento de doenças envolvendo *H. pylori*: (**k**) salicilato; (**l**) citrato; (**m**) ranitidina; (**n**) amoxicilina; (**o**) claritromicina; (**p**) nitroimidazol.

Apesar do amplo conhecimento relacionado à inibição do crescimento de *H. pylori* por compostos de bismuto, nem o mecanismo de ação, nem a estrutura dos fármacos comercializadas são totalmente elucidados. Tomemos como exemplo o BSS: muitos compostos subsalicilato de bismuto têm sido sintetizados e caracterizados por cristalografia de raios X, no entanto, a natureza poliprótica do ligante e a labilidade da interação carboxilato-bismuto são responsáveis pela grande variedade de compostos observados. Na maioria deles, os ligantes salicilato estão quelados aos átomos de bismuto, apresentando os mais variados tipos de pontes. Uma proposta usualmente

aceita contém um *cluster* com nove átomos de bismuto, formando um octaedro central do tipo $[\text{Bi}_9\text{O}_8]^{2+}$ – **Figura IV**. O número de coordenação do bismuto pode ser seis, sete ou oito. Tal *cluster* Bi_9 pode se agregar para formar *clusters* Bi_{38} e, embora estáveis em solventes orgânicos, podem hidrolizar lentamente em solução aquosa para formar misturas de *clusters*, o que contribui para a pequena solubilidade do BSS^[23].

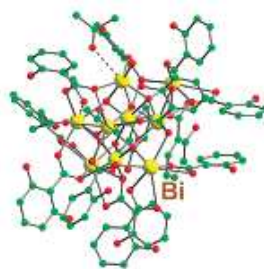


Figura IV – Estrutura proposta para BSS: arranjo octaédrico dos átomos de Bi em $[\text{Bi}_9\text{O}_7(\text{Hsal})_{13}(\text{Me}_2\text{CO})_5].(\text{Me}_2\text{CO})_{1.5}$ (Bi – amarelo; O – vermelho; C – verde)^[23]

O CBS é essencialmente insolúvel em água, e por isso é comercializado como subcitrato de bismuto *coloidal*. A solubilidade pode ser modificada pelo pH, sendo-lhe diretamente proporcional: o aumento do pH conduz a um aumento da solubilidade, tornando o CBS uma fonte rápida de bismuto solúvel. A complexidade de sua formulação é devida a vários motivos: estequiometria do ânion bismuto, presença de potássio e/ou amônio como cátions, suscetibilidade de oxigenação do bismuto, e incorporação de água nos isolados sólidos. Consequentemente, a literatura fornece várias estruturas obtidas por difração de raios X classificadas como CBS^[22]. Uma característica comum a muitas dessas fórmulas, e que pode ser sugerida por técnicas menos precisas que a difratometria de raios X, é a existência de unidades oligoméricas ou poliméricas.

A proposta usualmente aceita para a estrutura do CBS envolve *clusters* parecidos com $[\text{Bi}_6\text{O}_8]^{2+}$ presente no BSS: $[\text{Bi}_6\text{O}_4(\text{cit})_4]^{6-}$ em que quatro oxigênios hidroxílicos de citrato (cit) estão no lugar de quatro oxigênios simples. Duas unidades como essa podem se unir e formar um *cluster*

dodecanuclear oxo-citrato de bismuto ($[\text{Bi}_{12}\text{O}_8(\text{cit})_8]^{12-}$) - **Figura V**. O *cluster* Bi_{12} pode formar agregados tipo $(\text{Bi}_{12})_n$ onde $(n = 1,2,\dots)$ em solução concentrada que sob diluição ou decomposição hidrolítica podem se dissociar e formar *clusters* menores, que podem até liberar algum citrato^[23]. Contudo, a unidade que mais se repete nas estruturas dadas ao CBS pela literatura é uma subunidade dimérica estável ($[\text{Bi}(\text{cit})_2\text{Bi}]^{2-}$) ligada a O^{2-} , OH^- e H_2O adicionais.

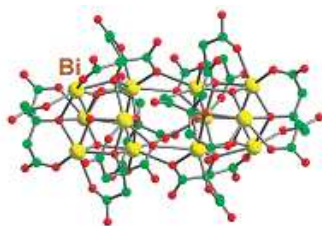


Figura V - Estrutura proposta para CBS: Cluster dodecanuclear oxo-citrato de bismuto (Bi – amarelo; O – vermelho; C – verde)^[23]

No RBC, a ranitidina não está coordenada ao bismuto, e parece estar envolvida em interações secundárias específicas com a esfera de coordenação bismuto-citrato através de seu grupo HNMe^+ . Este fármaco é altamente solúvel em água. Em pH fisiológico, pode-se detectar o citrato fazendo vários tipos de ligação em solução aquosa de citrato de bismuto e ranitidina, que parecem ser um equilíbrio entre citrato livre, $[\text{Bi}(\text{cit})_2\text{Bi}]^{2-}$ e *clusters* multinucleares de bismuto e citrato.

À medida que a elucidação estrutural dos fármacos contendo bismuto evoluiu, os conhecimentos adquiridos abrem caminho para as propostas de mecanismo de ação. Por exemplo, as unidades diméricas $[\text{Bi}(\text{cit})_2\text{Bi}]^{2-}$ presentes nos complexos citrato de bismuto mostraram-se importantes no tratamento de úlceras gástricas. Foi observado que tais unidades podem se reunir em infinitas cadeias poliméricas – **Figura VI** – e também em lâminas, através de pontes carboxilato.

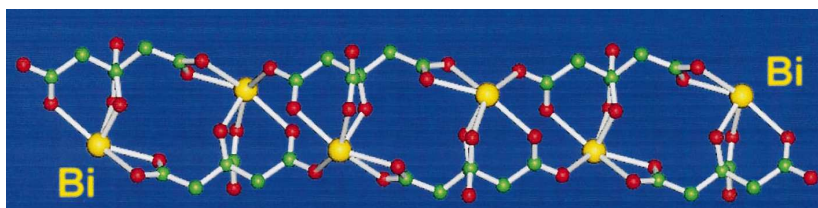


Figura VI – Estrutura polimérica proposta para CBS: cadeia aniônica de $[\text{Bi}(\text{cit})_2\text{Bi}]^{2-}$ (Bi – amarelo; O – vermelho; C – verde)^[19]

Tais polímeros, formados de cadeias e lâminas, podem se depositar sobre a cratera da úlcera ou sobre as colônias de bactérias na úlcera e formar uma camada protetora^[19]. Essa camada protetora seria importante devido a características específicas da *H. pylori*, como sua forma espiralada, revestimento exterior liso e presença de vários flagelos em uma extremidade – **Figura VII**.

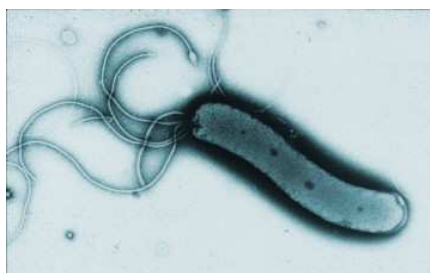
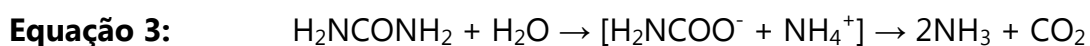


Figura VII – Imagem por microscopia óptica de *H. pylori*

Tais características dão a essa bactéria a capacidade de penetrar na camada de muco que recobre a mucosa gástrica e viajar dentro dela, de forma que a contaminação não permanece apenas no estômago, podendo atingir também duodeno e intestinos^[23].

Uma característica não usual da *H. pylori* é o seu crescimento sob condições extremamente ácidas. Para isso, ela depende da atividade de uma metaloenzima de níquel, a urease, que catalisa a hidrólise da ureia para formar amônia e dióxido de carbono:



Geralmente a amônia obtida através da catálise causa sérios efeitos citotóxicos nas células do epitélio gástrico. Essa substância neutraliza os macro e micro

ambientes de crescimento da bactéria e garante sua sobrevivência nas condições ácidas da luz do estômago e da mucosa gástrica. Acredita-se que os complexos de bismuto inibam a atividade da urease bloqueando o sítio ativo da enzima via coordenação a um resíduo de cisteína presente na entrada desse sítio^[24]. A habilidade dos fármacos contendo bismuto de inibir a urease depende de sua estabilidade e da força da ligação Bi(III)-resíduo de cisteína da enzima via troca de ligante.

No entanto, a urease não é a única enzima que os compostos de bismuto são capazes de interagir/inibir. O modo de ação desses medicamentos pode envolver inibição de outras enzimas tais como proteases, lipases, glicosidases e fosfolipases, ou seja, várias proteínas (e enzimas) tendem a ser alvos de compostos de bismuto. A interação desses compostos com várias enzimas têm sido caracterizadas individualmente. Apesar de extensos estudos, o conhecimento sobre o mecanismo de ação de tais compostos ainda é muito limitado.

1.3. A Química do Antimônio

1.3.1. Características do elemento

Conforme já citado, o antimônio (Sb) está entre os elementos mais antigos no conhecimento da humanidade. A estibina, um mineral cinza escuro de fórmula atualmente conhecida como Sb_2S_3 , era usado desde os tempos bíblicos como cosmético para escurecer a sobrancelha das mulheres^[18]. Esse mineral é a principal fonte de antimônio na crosta terrestre, que também pode ser obtido como subproduto da fundição primária de minérios de chumbo.

O elemento Sb possui várias aplicações industriais, tais como produção de semicondutores, detectores de infravermelho e diodos. Suas características de metaloide (aparentemente metálico, porém altamente quebradiço e cristalino – **Figura VIII**) tornam-no ideal para composição de ligas metálicas, como por exemplo em baterias de chumbo-ácido, cujos eletrodos de placa de chumbo são enriquecidos com antimônio, além de soldas, chapas e tubos de metal, rolamentos, peças fundidas, etc^[20, 25].

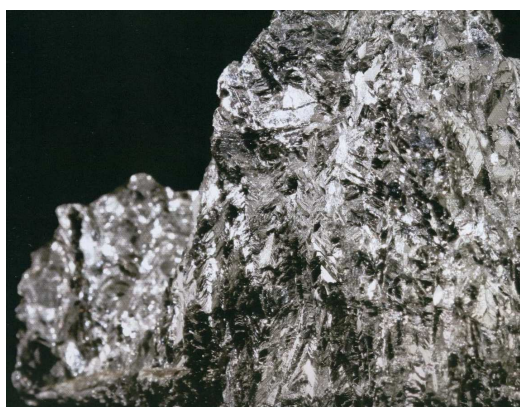


Figura VIII – Antimônio metálico^[20]

Com número atômico 51, o antimônio está no quinto período da família dos pnictogênicos. Possui dois isótopos estáveis, de abundância praticamente equivalente: 57% de ^{121}Sb e 47% de ^{123}Sb . Dos quatro estados de oxidação conhecidos para esse elemento (0, -3, +3 e +5), os mais comuns são +3 e +5 e, apesar de Sb^{3+} ser considerado termodinamicamente mais estável, Sb^{5+} pode

ser mais persistente, provavelmente devido à cinética redox lenta entre as duas formas^[26, 27].

Ambas as formas (+3 e +5) estão sujeitas à hidrólise em solução aquosa, formando predominantemente espécies neutras e carregadas negativamente em pH acima de 2, e uma gama de espécies carregadas positivamente, muitas vezes poliméricas, em pH fortemente ácido. Isso demonstra que o antimônio possui forte afinidade por ligantes oxigenados, tipo OH⁻, com o oxigênio carregado negativamente. No entanto, sua afinidade por grupos funcionais simples tais como carboxila, amina e tiol também é conhecida e foi utilizada no planejamento dos complexos desse trabalho^[27].

1.3.2. Propriedades medicinais

O uso do antimônio e seus compostos no tratamento de doenças está longe de ser novo. Antimoniais trivalentes foram utilizados no tratamento da doença do sono na primeira metade do século XX, enquanto o antimônio pentavalente é a droga de primeira linha para o tratamento da leishmaniose nos últimos 50 anos, apesar do pouco conhecimento acerca de seu mecanismo de ação^[28].

Ainda, atualmente, o principal uso clínico dos compostos de antimônio está relacionado ao tratamento de doenças parasitárias, essencialmente leishmanioses. As Leishmanioses compreendem um complexo grupo de doenças infecciosas antropozoonóticas, causadas por protozoários do gênero *Leishmania* e transmitidas por insetos denominados flebotomíneos. Pessoas de todo o mundo estão contaminadas por essa doença, no entanto, as regiões tropicais e subtropicais são as principalmente atingidas, com incidência de 12 milhões de casos ao ano^[29].

1.3.2.1. Leishmanioses

As leishmanioses estão classificadas como Doenças Negligenciadas, que são doenças prevalentes em condições de pobreza, e que contribuem para a

manutenção desse quadro, já que representam forte entrave ao desenvolvimento dos países. E, apesar de existir financiamento para pesquisas relacionadas a elas, o conhecimento produzido não se reverte em avanços terapêuticos, tais como novos fármacos, métodos diagnósticos e vacinas. A principal razão para a manutenção desse quadro é o baixo interesse da indústria farmacêutica no tema, justificado pelo reduzido potencial de retorno lucrativo, uma vez que a população atingida é de baixa renda e presente, em sua maioria, nos países em desenvolvimento^[30].

Essa doença foi descrita pela primeira vez em 1903 pelo inglês William Leishman. No entanto, em 1571 Pedro Pizarro já havia relatado que povos situados nos vales quentes do Peru eram dizimados por uma doença que desfigurava o nariz, e que só posteriormente foi denominada leishmaniose^[31].

As leishmanioses são um complexo de doenças parasitárias causadas por protozoários tripanosomatídeos do gênero *Leishmania*. Estes protozoários são parasitos intracelulares obrigatórios das células do sistema fagocítico mononuclear, quando estão na forma amastigota (aflagelada) – **Figura IXa**. Dentro do tubo digestivo do vetor, as formas amastigotas se diferenciam em promastigotas (flageladas) – **Figura IXb**. As doenças são transmitidas aos hospedeiros vertebrados por cerca de 30 espécies de flebotomíneos, quando a fêmea os pica, regurgitando o parasito na forma promastigota. Estes são fagocitados por macrófagos, no interior dos quais se transformam em amastigotas e se multiplicam livremente, escapando dos sistemas de defesa do hospedeiro^[29].

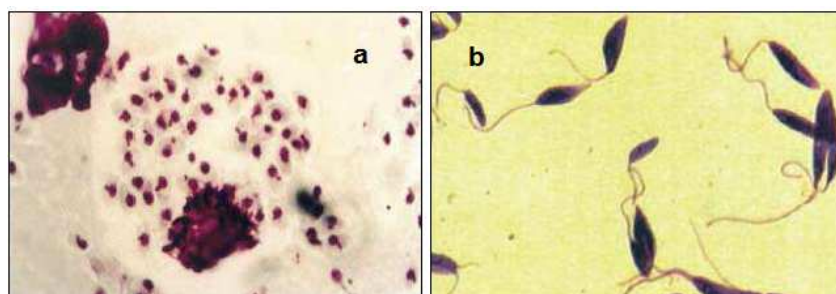


Figura IX – Imagens por microscopia óptica de *Leishmania sp.* (a) Forma aflagelada ou amastigota; (b) Forma flagelada ou promastigota^[29]

As diferentes espécies de *Leishmania* causam vários tipos de manifestações clínicas, que incluem formas cutânea, mucocutânea e visceral. A leishmaniose cutânea (LC), forma mais comum da doença, produz úlceras nas partes expostas do corpo, tais como a face, braços e pernas. O número de úlceras pode variar de uma única lesão a mais de duzentas, causando incapacidade grave e deixando cicatrizes deformantes. A leishmaniose mucocutânea (LMC) se expressa por lesões destrutivas localizadas nas mucosas das vias aéreas superiores e pode levar à destruição extensa e desfigurante das cavidades do nariz, boca e garganta, podendo até envolver as cartilagens. A leishmaniose visceral (LV), também conhecida como calazar, é a forma mais grave da doença, sendo frequentemente fatal quando não tratada. Atualmente está diretamente associada a doenças imunossupressoras, como a AIDS, aparecendo assim como uma doença oportunista^[32]. O cão aparece como hospedeiro vertebrado nas formas cutânea e visceral e, particularmente no caso da leishmaniose visceral, tem papel importante como reservatório e fonte de infecção da doença em área endêmica.

Atualmente, é digna de nota a gravidade crescente dessa doença, pois estima-se que 2 milhões de novos casos (1,5 milhões de casos de leishmaniose cutânea e 500.000 casos de leishmaniose visceral) ocorrem anualmente, com cerca de 12 milhões de pessoas atualmente infectadas no mundo^[33]. A alta prevalência das leishmanioses, a inviabilidade econômica da utilização de fármacos alternativos, o número crescente de casos de co-infecção LV/AIDS e a resistência aos fármacos convencionais demonstram a necessidade de desenvolvimento de novos tratamentos mais eficientes e menos tóxicos. Concomitantemente à busca de novos tratamentos, também se procura entender melhor e melhorar tanto a farmacocinética quanto a especificidade dos fármacos já utilizados, e assim reduzir seus efeitos colaterais mais graves^[29].

1.3.2.2. Quimioterapia antimonial

No início do século passado (1912), o médico brasileiro Gaspar Vianna foi o primeiro a relatar a eficácia de um complexo de antimônio trivalente, chamado de tártaro emético (**q**) – **Figura X**, no tratamento da leishmaniose mucocutânea. Apenas a partir do trabalho desse médico, os doentes de calazar (forma visceral e fatal da doença) passaram a ter esperança de sobreviver.

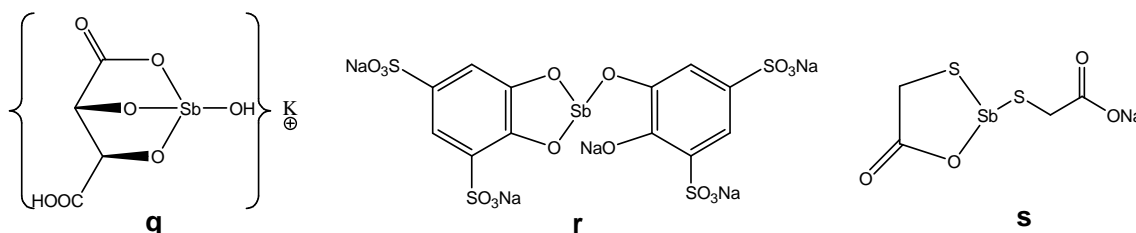


Figura X - Estrutura química de antimoniais trivalentes empregados na clínica médica (**q**) Tártaro emético (Tartarato de antimônio e potássio); (**r**) Stibophen® ou Repodral® ou Fuadina® (Antimoniato de bis-catecol-3,5-dissulfonato sódico) e (**s**) Tioglicolato de sódio e antimônio^[34]

Porém, apesar da esperança que traziam, os compostos de Sb(III) se mostraram muito tóxicos e causadores de fortes efeitos colaterais, o que conduziu à sua substituição por compostos pentavalentes. O primeiro composto à base de Sb(V), o ureia estibamina (**t**) – **Figura XI**, derivado ureico do ácido p-aminofenil estibínico, foi desenvolvido apenas oito anos após o primeiro antimonial trivalente, em 1920. Após dezesseis anos, o gluconato de antimônio (V) sódico (**u**) – **Figura XI** – foi introduzido na clínica médica, sob o nome comercial Solustibosan® ou Pentostam®, substituindo o ureia estibamina. Durante cerca de dez anos este foi o único medicamento disponível para o tratamento de leishmaniose, à base de antimônio(V). Somente no final da Segunda Guerra Mundial foi desenvolvido, na França, um composto alternativo, o antimoniato de N-metilglucamina, ou antimoniato de meglumina (**v**), comercializado como Glucantime® – **Figura XI**. Atualmente, o Pentostam® é manufaturado e comercializado nos países de língua inglesa e na Ásia, enquanto o Glucantime® é manufaturado e comercializado nos países de língua francesa e espanhola e na América Latina.^[29, 31, 34]

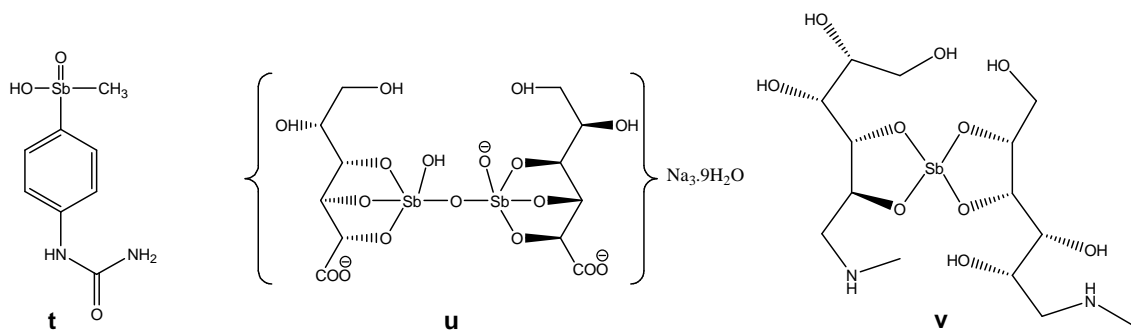


Figura XI - Estruturas químicas propostas para antimoniais pentavalentes empregados na clínica médica (**t**) Estibamine® (Ureia estibamina); (**u**) Solustibosan® ou Pentostam® (gluconato de antimônio (V) sódico) e (**v**) Glucantime® (antimoniato de N-metilglucamina ou antimoniato de meglumina)^[32, 34]

Apesar do uso dos antimoniais pentavalentes na terapia contra leishmaniose desde a década de 1940, nem a estrutura molecular precisa, nem o mecanismo de ação dessas drogas são especificamente conhecidos^[35]. Acredita-se que o Glucantime® corresponda a uma mistura de Sb(V) e N-metil-D-glucamina com massas moleculares aparentes que variam de 746 Da (provavelmente um dímero) a 4 kDa (espécies poliméricas). A principal espécie presente em solução aquosa pode ser descrita como Sb(NMG)₂ (onde NMG = N-metil-D-glucamina), com massa de 507 Da. No entanto, uma série de oligômeros de metal + ligante também foram observados, com fórmula geral Sb_n(NMG)_{n+1} ou Sb_n(NMG)_n (n = 1 - 4), que existem em equilíbrio em solução^[23]. Sínteses realizadas em laboratório na busca da elucidação dessa estrutura sugerem que o antimônio se liga à metilglucamina através do oxigênio do carbono C3 – **Figura Xlv**^[36].

Conforme relatado, o mecanismo de ação dos compostos de antimônio(V) ainda não está completamente elucidado. Propõe-se que o Sb(V) possa ser um pró-fármaco, sendo biorreduzido a Sb(III), a forma ativa da droga, após sua administração^[37]. Existem indicativos de que a forma reduzida do antimônio seja substancialmente mais eficaz que sua forma oxidada, tanto contra promastigotas quanto contra amastigotas, reforçando a hipótese de uma conversão metabólica intramacrofágica do Sb(V) em Sb(III), na qual o antimônio trivalente seja o elemento tóxico ao parasita no estado intracelular^[34].

A conversão do antimônio pentavalente para trivalente também pode ser verificada *in vitro*, através da incubação do fármaco na presença de uma enzima encontrada no citosol de células humanas (pH 5,0, 37 °C), responsável pelo mecanismo de defesa contra danos oxidativos, denominada glutathione redutase (GSH). Baseado nestes resultados, o mecanismo de ação do antimoniato de meglumina envolve três etapas: primeiramente a entrada do fármaco em vacúolos digestivos do macrófago (fagolisossomas), através de difusão ligada a carboidratos na membrana plasmática, em seguida, a redução do antimônio pentavalente para trivalente na presença de tiois provenientes da célula hospedeira ou do próprio parasita e, finalmente, o acúmulo do antimônio trivalente e o contato com grupos sulfidrilas do parasito, causando sua morte^[37].

Existem outros métodos propostos como ação das drogas antimoniais contra os parasitos da leishmaniose. Existem também outros agentes quimioterápicos disponíveis para o tratamento^[23, 29, 34], mas os antimoniais ainda são os medicamentos de primeira escolha. Os fármacos antimoniais também mostram atividade contra outras doenças, tais como esquistossomose^[31, 38], e até contra o câncer^[28, 35, 39]. Neste trabalho destaca-se o estudo da atividade anti-*Leishmania* dos compostos sintetizados. Contudo, atividades contra outras doenças estão entre as perspectivas do mesmo.

1.4. Justificativas, Relevância e Objetivos

A infecção microbiana, apesar de usualmente controlada pelos tratamentos quimioterápicos atuais, tem se revelado problema crescente, pois está ressurgindo e aumentando no mundo todo, como novas doenças ou modificações de doenças já existentes. Doenças Infecciosas Emergentes (DIEs) têm surgido recentemente, causadas sobretudo pelo uso indiscriminado e inadequado de antibióticos. Assim, a pesquisa por novos fármacos antimicrobianos menos tóxicos e mais ativos é um campo promissor e de importância inquestionável^[40, 41].

Outro problema de saúde pública mundial está relacionado às Doenças Negligenciadas, que não só prevalecem em condições de pobreza, mas contribuem para manutenção desse quadro, limitando o crescimento econômico dos países. Nessa perspectiva, a Organização Mundial de Saúde recomenda a pesquisa de novos medicamentos, através de sua agência TDR ("*Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases*")^[30, 38].

Estratégias para o desenvolvimento de novos medicamentos envolvem o planejamento/síntese de novas substâncias ativas ou de fármacos já conhecidos com modificações químicas. Nesse sentido, a atividade exercida por íons metálicos nos meios biológicos têm estimulado a pesquisa e o desenvolvimento de compostos inorgânicos como agentes terapêuticos. A coordenação de metais representa um potencial considerável para aumentar o arsenal de drogas disponíveis para tratamento de uma série de enfermidades. A interação entre um íon metálico e um ligante fornece a possibilidade de obter compostos com ampla variedade de números de coordenação, estados de oxidação e geometrias. Além disso, as características intrínsecas ao íon metálico, adicionadas aos aspectos cinéticos e termodinâmicos do composto obtido, permitem obter estruturas moleculares que possuem um amplo espectro de reatividade, o que deve ser bem explorado^[42, 43].

Nesta dissertação, foram escolhidos os ligantes ditiois multifuncionais e os metais bismuto e antimônio para obtenção de novos compostos de coordenação com potencial atividade farmacológica. Para determinar tal

escolha foi utilizado o modelo constante na literatura que diz que *qualquer monotiol hidrofóbico ou qualquer ditiol com pelo menos um mínimo de hidrofobia será sinérgico com o bismuto no que diz respeito à atividade biológica*^[44]. Muitos tiois orgânicos podem potencializar a atividade antibacteriana do bismuto, desde que possuam determinadas características químicas, tais como a presença de um ou dois grupos tiol, ausência de carboxilatos, pequena cadeia carbônica e possibilidade de ligação com a água (favorecimento da solubilidade nesse solvente). Além disso, os ditióis devem ser mais ativos que os monotiois, por serem melhores quelantes. A experiência do grupo LASELORG-QUIM em sintetizar diisotioureídos e a já conhecida facilidade de transformá-los em tiois fomentou essa ideia, na qual foi incluído o antimônio devido a sua semelhança familiar com o bismuto e possível comportamento semelhante.

Nesse sentido, os objetivos específicos do trabalho desenvolvido nesta dissertação foram:

1. Síntese, isolamento e caracterização de ligantes di(tri)tiois multifuncionais com alguma hidrofobia mas possibilidade de ligação com a água através da rota retrossintética geral mostrada na **Figura XII**;

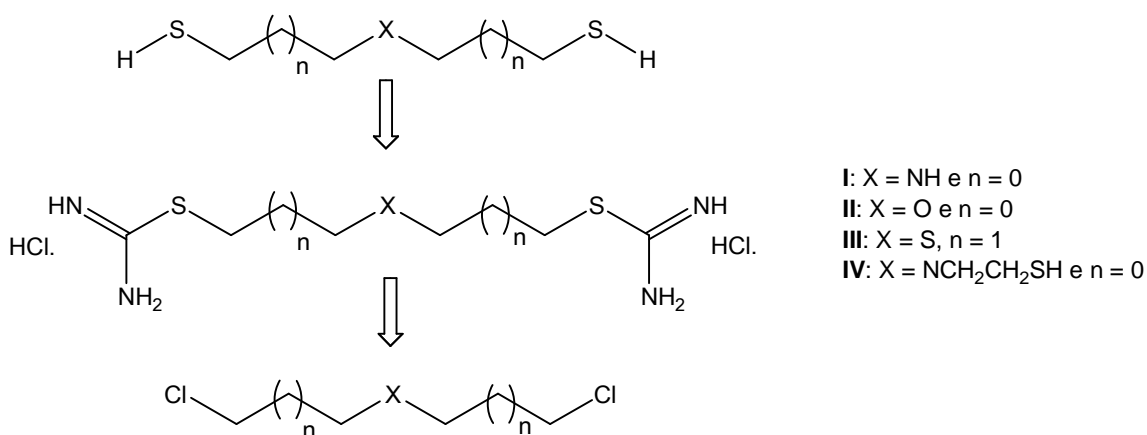


Figura XII – Rota retrossintética geral para obtenção dos ligantes di(tri)tiois multifuncionais: **(I)** bis(2-tioetil)amina; **(II)** bis(2-tioetil)éter; **(III)** bis(2-tiolpropil)sulfeto; **(IV)** tris(2-tioetil)amina.

2. Síntese, isolamento e caracterização espectrométrica de complexos dos metais pnictogênicos bismuto e antimônio, sendo alguns deles inéditos (**Figura XIII**);

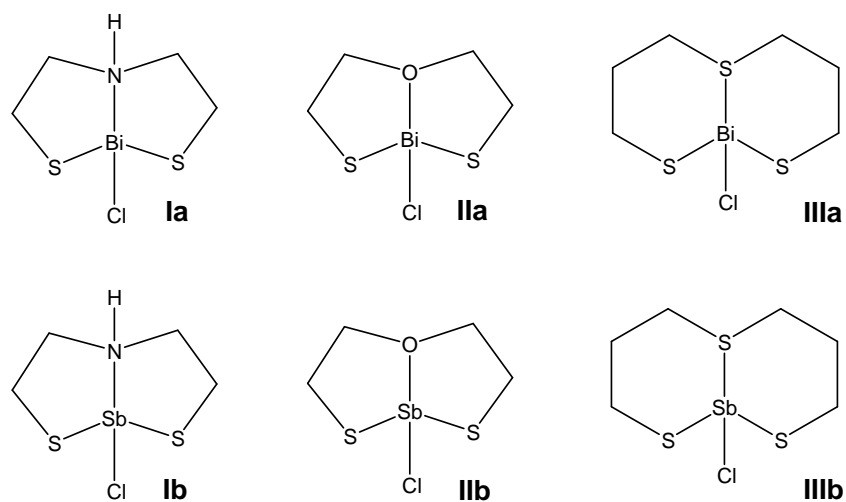


Figura XIII – Complexos propostos: **(Ia)** cloro[bis(2-tiolatoetil)amina-N,S,S]bismuto(III); **(Ib)** cloro[bis(2-tiolatoetil)amina-N,S,S]antimônio(III); **(IIa)** cloro[bis(2-tiolatoetil)éter-O,S,S]bismuto(III); **(IIb)** cloro[bis(2-tiolatoetil)éter-O,S,S]antimônio(III); **(IIIa)** cloro[bis(2-tiolatoetil)sulfeto-S,S,S]bismuto(III); **(IIIb)** cloro[bis(2-tiolatoetil)sulfeto-S,S,S]antimônio(III).

3. Estudo da atividade antibacteriana (*Staphylococcus aureus*, *Listeria monocytogenes*, *Bacillus cereus*, *Streptococcus sanguinis*, *Escherichia coli* e *Salmonella typhimurium*) *in vitro* e atividade anti *H. pylori* e anti *Leishmania* dos complexos sintetizados.

Capítulo 2

Síntese e Caracterização dos ligantes di(tri)tiois multifuncionais

2.1 Preparação dos precursores di(tri)clorados multifuncionais

Com o objetivo de preparar os quatro ligantes di(tri)tiois multifuncionais de interesse foi necessária primeiramente a obtenção dos precursores di(tri)clorados correspondentes que não são comercialmente disponíveis (com exceção de bis(2-cloroetil)amina **(A)**).

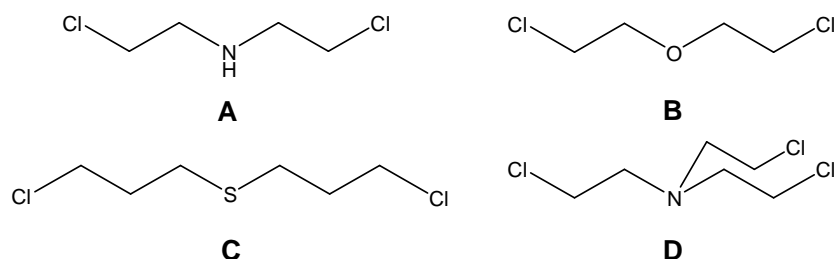
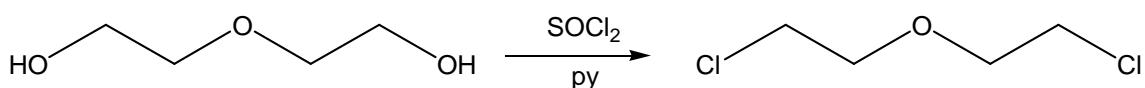


Figura XIV – Precursores di(tri)clorados propostos: **(A)** bis(2-cloroetil)amina; **(B)** bis(2-cloroetil)éter; **(C)** bis(2-cloropropil)sulfeto; **(D)** tris(2-cloroetil)amina.

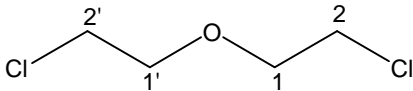
A seguir será descrita a preparação dos compostos **B**, **C** e **D**. O composto **A** foi obtido comercialmente.

2.1.1 Preparação do Precursor B: bis(2-cloroetil)éter

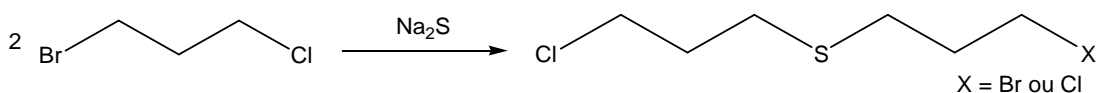


Em um balão monotubulado de 250 mL, dotado de agitação magnética, adicionaram-se 13,3 g (125 mmol) de dietilenoglicol a 23 mL de piridina recém-distilada. A mistura foi mantida em banho de gelo até resfriamento, quando foram adicionados, lentamente, 22 mL (303 mmol) de cloreto de tionila recém-distilado. Ao final de 3 h de refluxo, o produto foi extraído com éter dietílico (3 x 100 mL), seco com sulfato de sódio anidro, filtrado e evaporado, obtendo-se assim 16,2 g de um líquido levemente amarelado (90 % de rendimento).

Tabela 3 – Dados referentes à caracterização espectrométrica de **B**

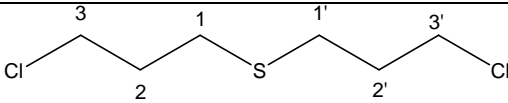
Análise	Produto	 B: bis(2-cloroetil)éter
Fórmula Molecular		C ₄ H ₈ Cl ₂ O
MM (g/mol)		143,01
Aspecto físico		Líquido amarelado
(CDCl ₃) RMN ¹ H δ		3,63 (H2, t, 4,0 H); 3,77 (H1, t, 4,0 H)
RMN ¹³ C δ		42,6 (C2); 71,25 (C1)
IV (cm ⁻¹)		2963 e 2864 (νC-H); 1125 (νC-O); 747 (νC-Cl)

2.1.2 Preparação do Precursor C: bis(2-cloropropil)sulfeto

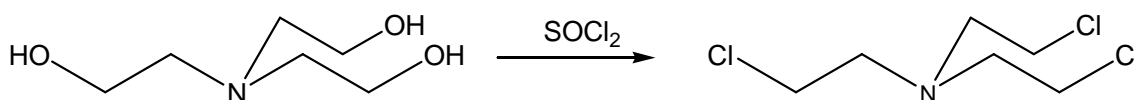


Em um balão monotubulado de 500 mL, dotado de agitação magnética, dissolveram-se 30,0 g (190 mmol) de 1-bromo-3-cloro-propano em 165 mL de etanol. Em seguida adicionaram-se, lentamente, 27,4 g (95 mmol) de Na₂S previamente dissolvidos em 60 mL de água. Ao final de 9 h de refluxo, o balão foi levado ao rotaevaporador para retirada do etanol. O produto foi extraído com clorofórmio (3 x 100 mL); a fase orgânica assim obtida foi seca com sulfato de sódio anidro, filtrada e evaporada, obtendo-se assim 16,7 g de um líquido levemente amarelado (90 % de rendimento).

Tabela 4 - Dados referentes à caracterização espectrométrica de **C**

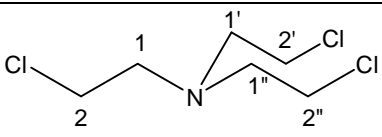
Produto	
Análise	C : bis(2-cloropropil)sulfeto
Fórmula Molecular	C ₆ H ₁₂ Cl ₂ S para X = Cl e C ₆ H ₁₂ BrClS para X = Br
MM (g/mol)	187,13 para X = Cl e 231,58 para X = Br
Aspecto físico	Líquido amarelado
(CDCl ₃) RMN ¹ H δ	2,03 (H2, <i>qt</i> , 4,0 H); 2,67 (H1, <i>t</i> , 4,1 H); 3,65 (H3, <i>t</i> , 4,0 H);
RMN ¹³ C δ	28,9 (C1); 32,0 (C2); 43,3 (C3)
IV (cm ⁻¹)	2967 e 2920 (νC-H); 776 (νC-Cl); 669 (νC-S)

2.1.3 Preparação do Precursor D: tris(2-cloroetil)amina



Em um balão monotubulado de 125 mL, dotado de agitação magnética, dissolveram-se 9,2 g (62 mmol) de trietanolamina em 8 mL de clorofórmio seco. A mistura foi mantida em banho de gelo até resfriamento, quando foram adicionados, lentamente, 18 mL (185 mmol) de cloreto de tionila recém-destilado previamente dissolvido em 12 mL de clorofórmio seco. Durante a adição há formação de um sólido branco. Ao final de 2 h de agitação magnética à temperatura ambiente, o balão foi levado ao rotaevaporador e o sólido branco restante foi dissolvido em acetona quente, e mantido à temperatura ambiente, *overnight*, para a recristalização do produto. Após filtração foram obtidos 9,8 g de cristais brancos em forma de agulha (66 % de rendimento).

Tabela 5 - Dados referentes à caracterização espectrométrica de **D**

Análise	Produto	 D : tri(2-cloroetil)amina
Fórmula Molecular		$C_6H_{12}Cl_3N$
MM (g/mol)		204,53
Aspecto físico		Cristais brancos em forma de agulha
PF (°C)		116,7 – 118,0 °C
D ₂ O	RMN ¹ H δ	3,81 (H2, t, 5,9 H); 4,01 (H1, t, 6,0 H)
	RMN ¹³ C δ	36,7 (C2); 54,3 (C1)
IV (cm ⁻¹)		2972 (νC-H); 2468 e 2422 (νN-H); 1447 e 1378 (νC-N); 759 (νC-Cl)
ESI-MS (m/z)		204 [M+1] ⁺

2.2 Preparação dos ligantes di(tri)tiois multifuncionais

Conforme já dito, o método de preparação de tiois escolhido nesse trabalho foi a hidrólise alcalina de sais de S-alquil isotioureídos, que podem ser preparados por reação entre tiourea e haleto de alquila e posteriormente hidrolisados por excesso de base forte, produzindo o ânion tiolato. A acidificação do meio conduz à formação do tiol. Portanto, os quatro precursores di(tri)clorados multifuncionais propostos geraram quatro tiois onde o haleto foi substituído por –SH (**Figura XV**). A reação foi conduzida diretamente sem o isolamento do tioureído para os ligantes **I**, **II** e **III**. Para o ligante **IV**, o precursor tris(2-isotioureídoetil)amina (**D1**) foi isolado e caracterizado para posterior hidrólise e obtenção do tritiois correspondente.

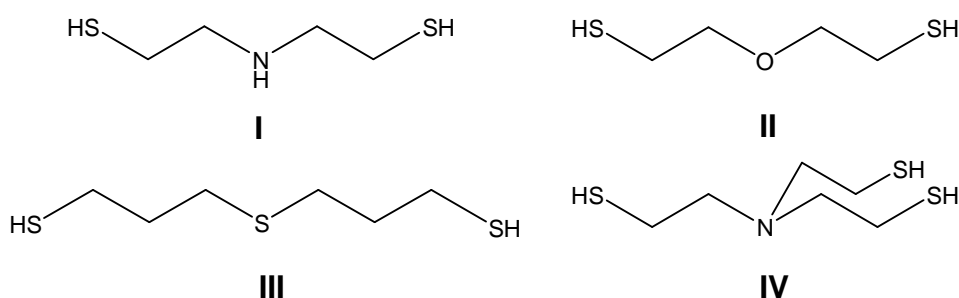
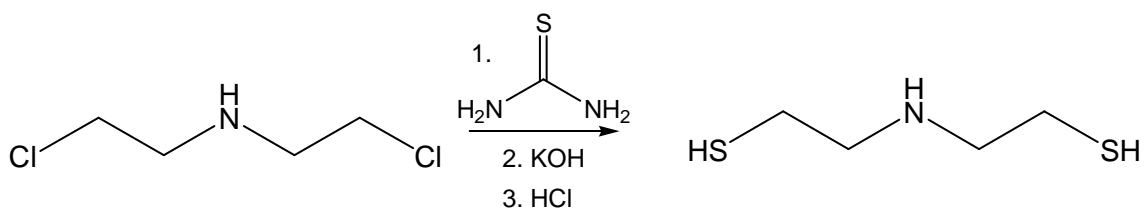


Figura XV – Ligantes di(tri)tiois multifuncionais: **(I)** bis(2-tioetil)amina; **(II)** bis(2-tioetil)éter; **(III)** bis(2-tiolpropil)sulfeto; **(IV)** tris(2-tioetil)amina.

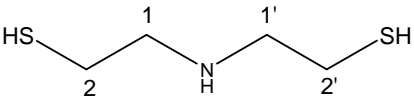
2.2.1 Preparação do ligante I: bis(2-tioetil)amina



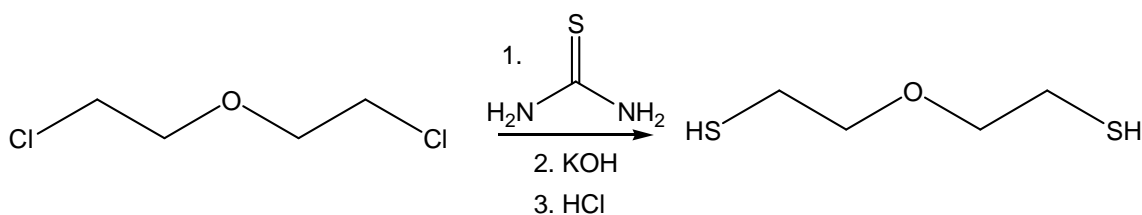
Em um balão monotubulado de 250 mL, foram dissolvidos 12,8 g (168 mmol) de tiourea em 100 mL de etanol, sob agitação magnética e aquecimento. Após a dissolução, foram adicionados 15,0 g (84 mmol) de bis(2-cloroetil)amina sólida, em pequenas porções. Ao final da adição, a mistura permaneceu sob refluxo por 96 h, quando o solvente foi evaporado. O resíduo do balão foi dissolvido em 50 mL de água, e o mesmo foi colocado em banho de gelo, sob

agitação magnética. Então foram lentamente adicionados 47,0 g (840 mmol) de KOH dissolvidos em 50 mL de água. A mistura foi mantida sob refluxo por 20 h e, após resfriamento, em banho de gelo, foram lentamente adicionados 18 mL de HCl concentrado, no intuito de baixar o pH para 8. Após correção do pH, o produto foi extraído com clorofórmio (3 x 100 mL), seco com sulfato de sódio anidro, filtrado e evaporado, obtendo-se assim 7,9 g de um líquido rosado de odor forte característico. Tal líquido foi parcialmente destilado à pressão reduzida, obtendo-se 2,9 g de um líquido incolor de odor forte característico. (25 % de rendimento).

Tabela 6 – Dados referentes à caracterização espectrométrica do ligante **I**

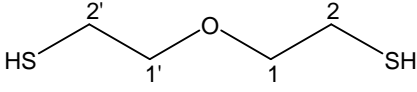
Produto	
Análise	I : bis(2-tioetil)amina
Fórmula molecular	C ₄ H ₁₁ NS ₂
MM (g/mol)	137,27
Aspecto físico	Líquido incolor, odor forte
PE (° C)	73 / 6 mmHg
(DMSO- <i>d</i> ₆) RMN ¹ H δ	2,70 (H2, <i>t</i> , 4,0 H); 2,84 (H1, <i>t</i> , 4,0 H)
RMN ¹³ C δ	24,2 (C2); 51,4 (C1)
IV (cm ⁻¹)	3296 (νN-H); 2930 e 2824 (νC-H); 2546 (νS-H); 1125 (νC-N); 661 (νC-S)
ESI-MS (m/z)	136 [M-1] ⁺

2.2.2 Preparação do ligante II: bis(2-tioetil)éter

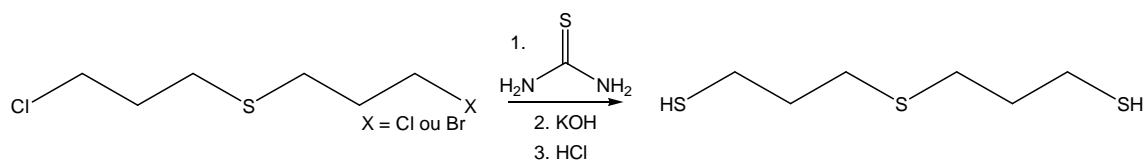


Foi realizado o mesmo procedimento descrito no item 2.2.1, com as seguintes quantidades: 14,7 g (193 mmol) de tiourea, 120 mL de etanol, 13,8 g (97 mmol) de bis(2-cloroetil)éter líquido dissolvidos em 20 mL de etanol, 144 h de refluxo, 65 mL de água, 54 g (967 mmol) de KOH dissolvidos em 65 mL de água, 23 h de refluxo, 78 mL de HCl concentrado, pH 7, obtendo-se 12,6 g de um líquido castanho de odor forte característico, que foi parcialmente destilado à pressão reduzida, obtendo-se 7,1 g de um líquido incolor de odor forte característico (56 % de rendimento).

Tabela 7 – Dados referentes à caracterização espectrométrica do ligante II

Produto	
Análise	II: bis(2-tioetil)éter
Fórmula Molecular	C ₄ H ₁₀ OS ₂
MM (g/mol)	138,25
Aspecto físico	Líquido incolor, odor forte
PE (°C)	84 / 6 mmHg
(DMSO- <i>d</i> 6) RMN ¹ H δ	3,50 (H2, 4,0 H); 2,62 (H1, 4,0 H)
RMN ¹³ C δ	23,4 (C2); 71,6 (C1)
IV (cm ⁻¹)	2932 e 2856 (νC-H); 2556 (νS-H); 1113 (ν _{as} C-O-C); 1053 (ν _s C-O-C); 667 (νC-S)
ESI-MS (m/z)	137 [M-1] ⁺

2.2.3 Preparação do ligante III: bis(3-tiolpropil)sulfeto



Foi realizado o mesmo procedimento descrito no item 2.2.1, com as seguintes quantidades: 8,1 g (107 mmol) de tiourea, 80 mL de etanol, 10,0 g (53 mmol) de bis(2-cloropropil)sulfeto líquido dissolvidos em 20 mL de etanol, 112 h de refluxo, 40 mL de água, 30 g (534 mmol) de KOH dissolvidos em 40 mL de água, 23 h de refluxo, 26 mL de HCl concentrado, pH 7, obtendo-se 8,9 g de um líquido esverdeado de odor forte característico, que foi parcialmente destilado à pressão reduzida, obtendo-se 2,3 g de um líquido incolor de odor forte característico (24 % de rendimento).

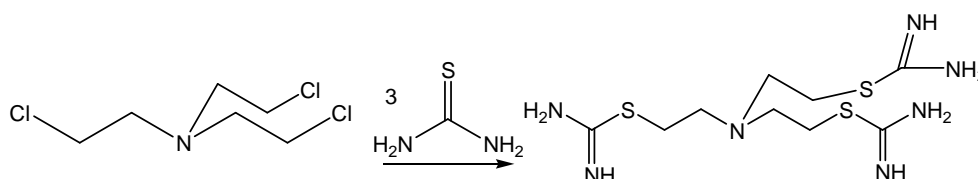
Tabela 8 – Dados referentes à caracterização espectrométrica do ligante III

Análise	Produto	
		III: bis(3-tiolpropil)sulfeto
Fórmula Molecular		C ₆ H ₁₄ S ₃
MM (g/mol)		182,37
Aspecto físico		Líquido incolor, odor forte
PE (° C)		117 / 2 mmHg
(DMSO- <i>d</i> 6)	RMN ¹ H δ	1,76 (H2; 4,0H); 2,53 (H3 e H1; 8,0H)
	RMN ¹³ C δ	29,3 (C1); 22,6 (C2); 33,0 (C3)
IV (cm ⁻¹)		2928 e 2846 (νC-H); 2548 (νS-H); 653 (νC-S)
ESI-MS (m/z)		181 [M-1] ⁺

2.2.4 Preparação do ligante IV: tris(2-tioetil)amina

Durante a preparação do ligante IV, foi observado que o intermediário trisotioureído precipitava no meio reacional. Portanto, tal intermediário foi isolado e caracterizado antes de se chegar ao tiol.

2.2.4.1 Preparação do Precursor D1: tris(2-isotioureídoetil)amina

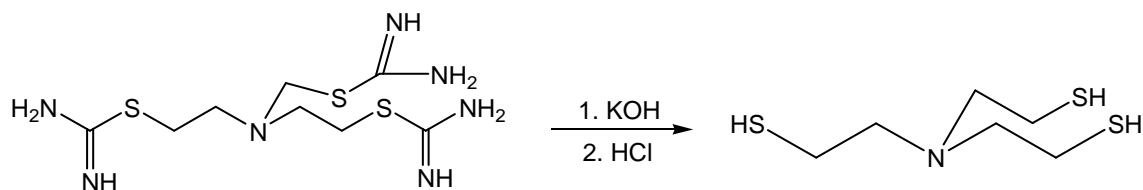


Em um balão monotubulado de 250 mL, foram dissolvidos 10,9 g (143 mmol) de tiourea em 60 mL de etanol, sob agitação magnética e aquecimento. Após dissolução, o balão foi retirado do banho e foram adicionados 9,8 g (48 mmol) de tris(2-cloroetil)amina sólido, em pequenas porções. Ao final da adição, o banho foi recolocado e a mistura permaneceu sob refluxo por 16 h, quando foi formada grande quantidade de um sólido branco. O mesmo foi filtrado a quente, obtendo-se 19,3 g do produto (86% de rendimento).

Tabela 9 - Dados referentes à caracterização espectrométrica do precursor **D1**

Produto			D1: tris(2-tioureídoetil)amina
Análise			
Fórmula Molecular			$C_9H_{21}N_7S_3$
MM (g/mol)			323,50
Aspecto físico			Sólido branco
PF (°C)			169,8 – 171,3
D_2O	RMN 1H δ	3,40 (H2, t, 6,2 H); 3,50 (H1, t, 6,0 H)	
	RMN ^{13}C δ	26,8 (C2); 51,7 (C1); 169,9 (C3)	
	IV (cm^{-1})	3266 (vN-H); 1650 (vC=N); 654 (vC-S)	
	ESI-MS (m/z)	324 [M+1] ⁺	

2.2.4.2 Preparação do ligante IV: tris(2-tioetil)amina



Em um balão monotubulado de 250 mL, foram dissolvidos 35,5 g (76 mmol) de tris(2-tioureídoetil)amina em 50 mL de água, sob agitação magnética. Então o balão foi colocado em banho de gelo e foram lentamente adicionados 63,5 g (1133 mmol) de KOH dissolvidos em 50 mL de água. A mistura foi mantida sob refluxo por 24 h e, após resfriamento, em banho de gelo, foram lentamente adicionados 65 mL de HCl concentrado, no intuito de baixar o pH para 8. Após correção do pH, o produto foi extraído com clorofórmio (3 x 100 mL), seco com sulfato de sódio anidro, filtrado e evaporado, obtendo-se assim 8,9 g de um líquido rosado de odor forte característico. Tal líquido foi parcialmente destilado à pressão reduzida, obtendo-se 2,5 g de um líquido incolor de odor forte característico (17 % de rendimento).

Tabela 10 - Dados referentes à caracterização espectrométrica do ligante **IV**

Produto			IV: tris(2-tioetil)amina
Análise			
Fórmula Molecular	$C_6H_{15}NS_3$		
MM (g/mol)	197,38		
Aspecto físico	Líquido incolor, odor forte		
PF (°C)	81 a 112 / 6 mmHg		
IV (cm^{-1})	3296 (νN-H); 2930 e 2812 (νC-H); 2544 (νS-H); 1123 (νC-N); 663 (νC-S)		
ESI-MS (m/z)	196 [M-1] ⁺ e 136 [M-60] ⁺		

2.3 Características experimentais e mecanismos propostos para as reações

A rota de síntese selecionada para os quatro di(tri)tiois propostos neste trabalho envolveu a substituição de um haleto por um isotioureído, utilizado como fonte do enxofre que se queria acoplar à cadeia carbônica, e posterior hidrólise deste último, que finaliza na obtenção do produto desejado. Para tal, os haletos que não foram obtidos comercialmente (**B**, **C** e **D**) também foram preparados, e para os três precursores halogenados foram utilizadas duas rotas distintas, descritas a seguir.

Para preparar **B**^[45] e **D**^[46] os compostos de partida utilizados foram os di(tri)álcoois correspondentes, ou seja, foi necessário substituir o grupo hidroxila por íons haleto que, sendo melhores grupos abandonadores, habilitam o composto de interesse à reação por substituição nucleofílica quando em contato com a tiourea (H_2NCSNH_2). Para tal transformação foi utilizado um procedimento muito bem estabelecido na literatura^[48], que envolve o uso de cloreto de tionila com ou sem a presença de piridina. Na **Figura XVI** encontra-se o mecanismo proposto para ambas as reações.

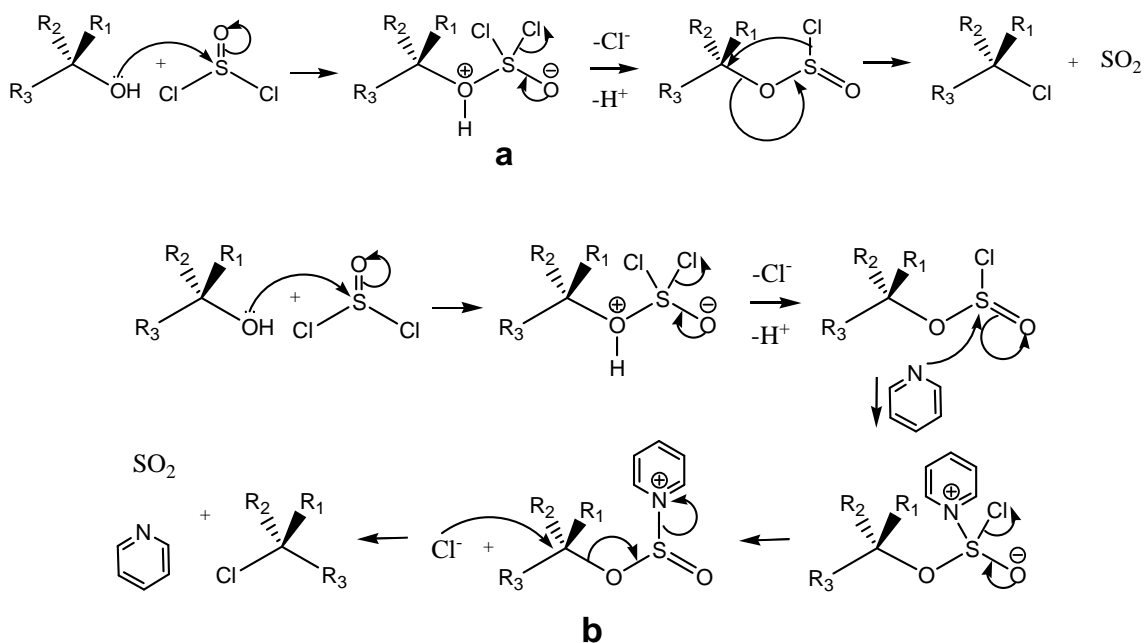


Figura XVI – Mecanismo proposto para substituição de -OH por -Cl utilizando cloreto de tionila (**a**) sem catálise (**b**) catalisado por piridina

Para preparação do precursor **B** a reação foi catalisada por piridina, mas para o precursor **D**, não. Nota-se que para a proposta de mecanismo onde há catálise ocorre inversão da configuração do carbono ligado à hidroxila, o que não acontece na proposta não catalisada. Contudo, ambas as reações podem ser empregadas com sucesso para a produção de **B** e **D**, já que estes são não simétricos.

Cabe ressaltar que o cloreto de tionila é um reagente extremamente tóxico e corrosivo, pois seus vapores formam HCl em contato com a umidade do ar. Portanto, sua reação pode se tornar bastante violenta se não for bem controlada e realizada tomando-se todas as precauções de segurança.

Já a preparação de **C** foi baseada numa reação de substituição nucleofílica entre um di-haleto de menor cadeia carbônica, o 1-bromo-3-cloropropano, e o sulfeto de sódio. O íon sulfeto (S^{2-}), como nucleófilo, ataca o carbono ligado ao haleto, processo que se repete levando à formação do sulfeto orgânico **C**. O mecanismo proposto para a reação encontra-se na **Figura XVII**. Esta preparação também já é estabelecida na literatura^[49] e já foi efetuada com sucesso por nosso grupo LASELORG-QUIM diversas vezes. Cabe ressaltar que, conforme já relatado em estudos anteriores desse grupo, a utilização do 1-bromo-3-cloropropano, e não de um di-haleto simétrico, conduz à formação de uma mistura de cerca de 90% de bis(3-cloropropil)sulfeto e cerca de 10% de (3-cloropropil-3-bromopropil)sulfeto, pelo fato de o íon brometo ser melhor grupo abandonador.

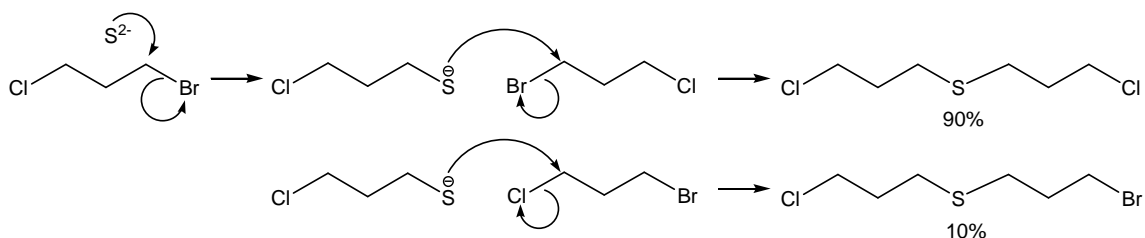


Figura XVII – Mecanismo proposto para a formação de **C** a partir de 1-bromo-3-cloropropano e sulfeto de sódio

A obtenção dos ligantes propostos neste trabalho passa por uma reação muito semelhante à descrita acima, com a diferença que o composto nucleófilo a atacar o haleto é a tioureia, através do átomo de enxofre. A possibilidade de tautomerismo entre tioureia e isotioureia^[50] – **Figura XVIIIa** – disponibiliza um grupo tiol na molécula que, conforme já relatado, é altamente nucleofílico, e produz isotioureídeos por substituição nucleofílica em haletos de alquila – **Figura XVIIIb**.

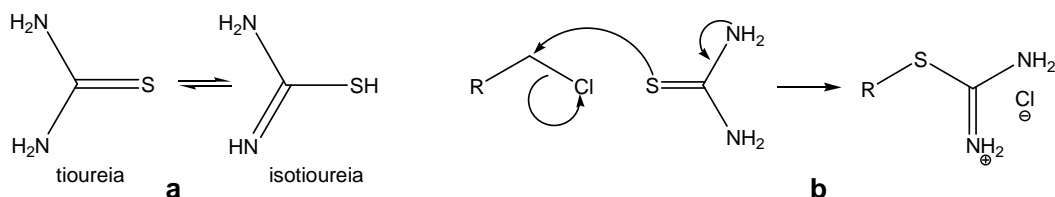


Figura XVIII – (a) Tautomerismo entre tioureia e isotioureia. É interessante observar que o composto possui três grupos funcionais: amina, imina e tiol; **(b)** Mecanismo geral proposto para a formação de isotioureídeos a partir de tioureia e haletos de alquila

Acredita-se que essa reação não consuma os reagentes completamente, e sim alcance o equilíbrio, portanto, os tempos de reação foram determinados de acordo com a experiência anterior do grupo e com base no maior rendimento obtido nas reações teste.

Na proposta inicial esperava-se o isolamento e caracterização dos intermediários isotioureídeos antes de prosseguir para a preparação dos tiois. Contudo, as características físico-químicas da tioureia e dos isotioureídeos se mostraram muito similares, e a única maneira de sucesso encontrada para se obter o isotioureído puro foi a precipitação em meio reacional, já que a tioureia é solúvel em etanol a quente, e insolúvel a frio. O único precursor que possui essa característica é **D** e, por isso, o isotioureído obtido a partir dele foi chamado de **D1**. Com isso, no intuito de eliminar a etapa de purificação do isotioureído, optou-se por realizar a síntese e obtenção dos di(tri)tiois de forma direta, sem o isolamento do intermediário isotioureído, decisão que foi apoiada pela literatura^[10, 51].

A obtenção final dos ligantes di(tri)tiois deve ser realizada em água e, para isso, evapora-se o solvente (etanol) onde o isotioureído se forma. A evaporação deixa um resíduo extremamente viscoso no balão, que possui alta solubilidade em água. Adiciona-se excesso de base para hidrólise do isotioureído e decomposição da ureia formada, liberando-se amônia. O mecanismo proposto para a reação é mostrado a seguir (**Figura XIX**).

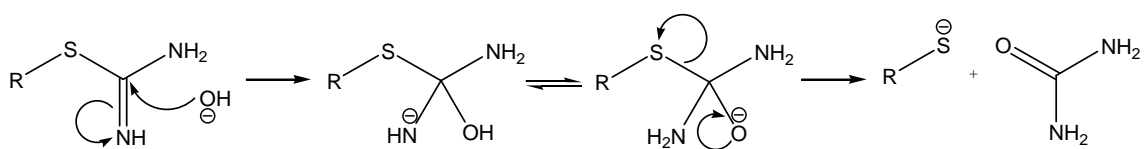


Figura XIX – Mecanismo geral proposto para hidrólise do isotioureído e formação do tiolato.

A evolução de amônia pode ser comprovada pela formação de NH_4Cl (vapor branco) quando se aproxima um frasco aberto com HCl concentrado à boca do balão onde a reação acontece.

A obtenção do tiol desejado é finalizada pela adição de HCl ao meio, protonando o íon tiolato, que pode então ser extraído da fase aquosa com o solvente orgânico adequado (no caso, clorofórmio). Atenção especial deve ser dada a essa etapa: nos tiois que possuem grupo amina, **A** e **D**, o pH deve ser reduzido até 8, onde o grupo tiolato é protonado, mas o grupo amina, não. Acidificações para pH's inferiores conduzem a grande perda de rendimento, pois as moléculas de di(tri)azatiois protonadas permanecem preferencialmente solúveis em água e não são extraídas pelo clorofórmio.

Os quatro tiois obtidos nesse trabalho são líquidos, e, portanto, devem ser purificados por destilação. Devido a limitações de infraestrutura, era preciso obter grandes quantidades de tiol para realizar o procedimento (no mínimo cerca de 10 g). Este foi um dos motivos que levaram à condução da síntese diretamente dos cloretos para os tiois, pois o isolamento dos isotioureídos levava a perda considerável de rendimento. Enfrentou-se grande dificuldade para realizar o procedimento de destilação dos tiois, tornando alguns rendimentos extremamente baixos, pois os seus pontos de ebulição eram

relativamente altos, os procedimentos demorados e acabava ocorrendo decomposição parcial do produto.

Todos os precursores e tios obtidos são conhecidos na literatura. Todos foram caracterizados por Espectrometria na Região do Infravermelho e Ressonância Magnética Nuclear de ^1H e ^{13}C , principalmente. A caracterização dos compostos será descrita a seguir.

2.4 Caracterização espectrométrica dos compostos

2.4.1 Características físico-químicas

A tabela a seguir (**Tabela 11**) contém os principais dados físico-químicos referentes aos compostos orgânicos sintetizados neste trabalho.

Tabela 11 – Características físico-químicas dos compostos orgânicos sintetizados

	FM	MM (g/mol)	Aspecto físico	PE ou PF (° C)	ESI-MS (m/z)
B	C ₄ H ₈ Cl ₂ O	143,01	Líquido amarelado	a	b
C	C ₆ H ₁₂ Cl ₂ S	187,13	Líquido amarelado	a	b
D	C ₆ H ₁₂ Cl ₃ N	204,53	Cristais brancos em forma de agulha	116,7 – 118,0	204 [M+1] ⁺
D1	C ₉ H ₂₁ N ₇ S ₃	323,50	Sólido branco	169,8 – 171,3	324 [M+1] ⁺
I	C ₄ H ₁₁ NS ₂	137,27	Líquido incolor, odor forte	73 / 6 mmHg	136 [M-1] ⁺
II	C ₄ H ₁₀ OS ₂	138,25	Líquido incolor, odor forte	84 / 6 mmHg	137 [M-1] ⁺
III	C ₆ H ₁₄ S ₃	182,37	Líquido incolor, odor forte	117 / 2 mmHg	181 [M-1] ⁺
IV	C ₆ H ₁₅ NS ₃	197,38	Líquido incolor, odor forte	81 – 112 / 6 mmHg	196 [M-1] ⁺ e 136 [M-60] ⁺

a – destilação desnecessária b – íon molecular não detectado

Para os dois compostos sólidos sintetizados (**D** e **D1**) a estreita faixa de fusão indica que ambos foram obtidos com grau de pureza satisfatório. O

mesmo se pode dizer dos ligantes **I**, **II** e **III**, cuja temperatura de ebulição permaneceu estável durante todo o processo de destilação. Os compostos **B** e **C**, apesar de líquidos, não foram destilados, pois a análise espectrométrica indicou pureza suficiente para utilização como precursores.

Todos os ligantes, depois de purificados, apresentaram o mesmo aspecto físico de líquido incolor com odor forte característico. É interessante ressaltar que, antes da destilação, o oxo-tiol apresentava-se castanho, o tio-tiol, esverdeado e os aza-tiois, rosados, e que essas eram características reproduzíveis: todas as vezes que a síntese era realizada os ligantes eram obtidos com essas cores, apesar de mostrarem-se incolores após a destilação.

O espectro de massas dos precursores **D** e **D1** apresentaram o pico $[M+1]^+$, ou seja, íon molecular protonado, como é comum em experimentos realizados com fonte de ionização *eletrrospray* (ESI). Já para os ligantes foi comum a observação do pico $[M-1]^+$, ou seja, "íon molecular desprotonado", ainda mantendo uma carga positiva no composto. Para justificar tal observação foi proposto que os ligantes, sendo di(tri)tiois, tornam-se cíclicos durante o processo de vaporização, através de formação de pontes dissulfeto^[52] (**Figura XX**).

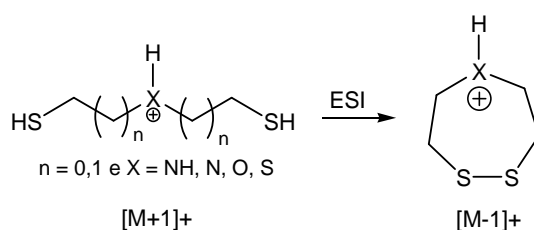


Figura XX – Estrutura proposta para os picos $[M-1]^+$ encontrados para os ligantes nos experimentos de ESI-MS

A molécula de di(tri)tíol continua recebendo um próton, para se ionizar, mas perde dois durante a oxidação a dissulfeto, resultando em um saldo $[M-1]^+$. Estudos teóricos estão sendo realizados, com a colaboração do Dr. Hélio Anderson Duarte e sua aluna Juliana C. de M. Silva, na tentativa de corroborar tais explicações.

O ligante **IV** apresenta características diferentes da encontradas para os outros compostos dessa série. Sua temperatura de ebulição não se manteve constante durante o processo de destilação, e foram encontrados dois picos no experimento ESI-MS: um com $m/z = 196$, correspondente à estrutura $[M-1]^+$ já descrita, e outro com $m/z = 136$, correspondente a $[M-60]^+$. Este último é exatamente o valor m/z do ligante **I**, o que pode indicar que o produto destilado é uma mistura dos dois, já que o ligante **IV** pode se transformar no **I** pela perda do fragmento $-CH_2CH_2SH$. Essa perda pode ter acontecido durante a reação de formação do tiol (hidrólise do isotioureído) ou no processo de destilação, uma vez que a massa de seu precursor **D1** corresponde à estrutura da amina terciária. A caracterização espectrométrica dos compostos corroborará com essas conclusões, conforme mostrado a seguir.

2.4.2 Espectrometria vibracional na região do infravermelho (IV) e de Ressonância Magnética Nuclear (RMN)

A tabela a seguir (**Tabela 12**) contém os dados de Ressonância Magnética Nuclear e as principais bandas obtidas na espectrometria vibracional na região do infravermelho dos compostos orgânicos obtidos neste trabalho. Os dados foram atribuídos de acordo com a literatura e corroboram com resultados obtidos anteriormente no grupo. Os espectros obtidos serão apresentados no **Anexo I**.

Tabela 12 – Dados referentes à caracterização espectrométrica dos compostos orgânicos sintetizados

Produto	RMN							IV (cm ⁻¹)			Figuras do Anexo I
	Solvente	¹ H			¹³ C						
		H1	H2	H3	C1	C2	C3				
	CDCl ₃	3,77 <i>t</i> , 4,0 H	3,63 <i>t</i> , 4,0 H	NE	71,3	42,6	NE	vC-O 1125	vC-Cl 747	- -	1 a 3
	CDCl ₃	2,67 <i>t</i> , 4,1 H	2,03 <i>qt</i> , 4,0 H	3,65 <i>t</i> , 4,0 H	28,9	32,0	43,3	vC-Cl 776	vC-S 669	- -	4 a 6
	D ₂ O	4,01 <i>t</i> , 6,0 H	3,81 <i>t</i> , 5,9 H	NE	54,3	36,7	NE	vN ⁺ -H 2468 e 2422	vC-N 1447 e 1378	vC-Cl 759	7 a 10
	D ₂ O	3,50 <i>t</i> , 6,0 H	3,40 <i>t</i> , 6,2 H	NE	51,7	26,8	169,9	vN-H 3266	vC=N 1650	vC-S 654	23 a 26
	DMSO- <i>d</i> ₆	2,84 <i>t</i> , 4,0 H	2,70 <i>t</i> , 4,0 H	NE	51,4	24,2	NE	vN-H 3296	vS-H 2546	vC-S 661	11 a 14
	DMSO- <i>d</i> ₆	2,62 4,0 H	3,50 4,0 H	NE	71,6	23,4	NE	vS-H 2556	vC-O 1113 e 1053	vC-S 667	15 a 18
	DMSO- <i>d</i> ₆	2,53 8,0 H	1,76 4,0 H	2,53 8,0 H	29,3	22,6	33,0	vS-H 2548	vC-S 655	- -	19 a 22
	DMSO- <i>d</i> ₆	NO	NO	NE	NO	NO	NE	vN-H 3296	vS-H 2544	vC-S 663	27 e 28

NE = não existe

NO = não foi possível obter o espectro

Os resultados obtidos pela análise dos espectros de RMN comprova a obtenção dos produtos desejados. Todos os compostos são simétricos e apresentam pelo menos um plano de simetria que passa pelo átomo central de cada molécula (nitrogênio, oxigênio ou enxofre). Por isso, os espectros de RMN apresentam apenas metade (ou um terço, no caso de **D**, **D1** e **IV**) da quantidade de sinais referentes a ^1H e ^{13}C quando relacionados à quantidade desses átomos em cada molécula. Isso acontece porque os átomos quimicamente equivalentes, em geral, são magneticamente equivalentes, e o número de sinais corresponde ao número de tipos de átomos (^1H ou ^{13}C) distintos na molécula.

Nos espectros de RMN de ^{13}C , o carbono 1 é sempre o que está diretamente ligado ao átomo central, e quando este é N ou O, C1 possui maior deslocamento químico, pois se encontra mais desblindado devido ao efeito eletroretirador dos átomos centrais referidos. O mesmo pode ser dito para os espectros de RMN de ^1H , onde o hidrogênio H1, além disso, se apresenta sempre na forma de tripleto, pois em todas as moléculas se encontra vizinho a um grupo $-\text{CH}_2$. A única exceção a essa observação é o composto **C**, cujos átomos com maior deslocamento químico são H3 e C3, vizinhos aos átomos de cloro.

Cabe ressaltar que nos espectros RMN de ^1H dos ligantes não foi possível observar o sinal referente ao hidrogênio ligado ao enxofre no grupo tiol ($-\text{SH}$), pois o dimetilsulfóxido é um solvente muito higroscópico e a acidez do grupo tiol permite que haja troca de seu hidrogênio com a água presente no mesmo, impedindo a visualização do sinal.

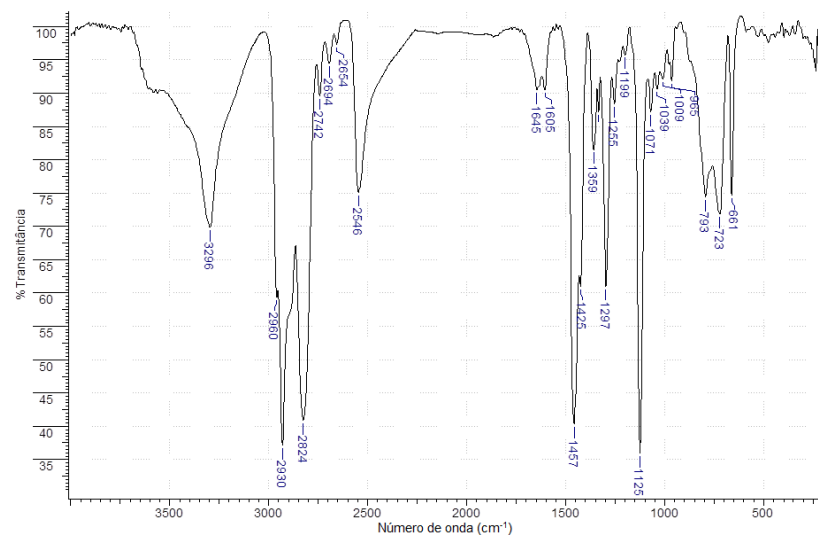
A análise dos espectros na região do IV foi também importante para a caracterização dos produtos obtidos. Ainda para os ligantes **I** - **IV**, a principal banda observada é o estiramento S-H, característico do grupo funcional tiol. Essa banda se apresenta com intensidade e largura medianas e valores aproximados de 2550 cm^{-1} , em plena concordância com o descrito na literatura^[53]. Os quatro tiois sintetizados apresentam esta banda característica, que virtualmente confirma a presença desse grupo, uma vez que poucas outras

absorções aparecem nessa região. Outra banda comum aos ligantes é o estiramento C-S (ν_{C-S}), que aparece em todos os espectros com baixa intensidade e valor aproximado de 660 cm^{-1} , também de acordo com a literatura. É importante observar que os ligantes não possuem nenhuma banda abaixo de 600 cm^{-1} , região onde é comum encontrarem-se vibrações referentes a ligações de átomos pesados, como os metais. Isso ocorre porque a frequência vibracional é inversamente proporcional à massa reduzida dos dois átomos que estão ligados, logo, uma vez que os metais são átomos pesados quando comparados aos contidos nos ligantes, as ligações entre átomos de massas maiores vibram em frequências mais baixas do que ligações entre átomos mais leves^[54].

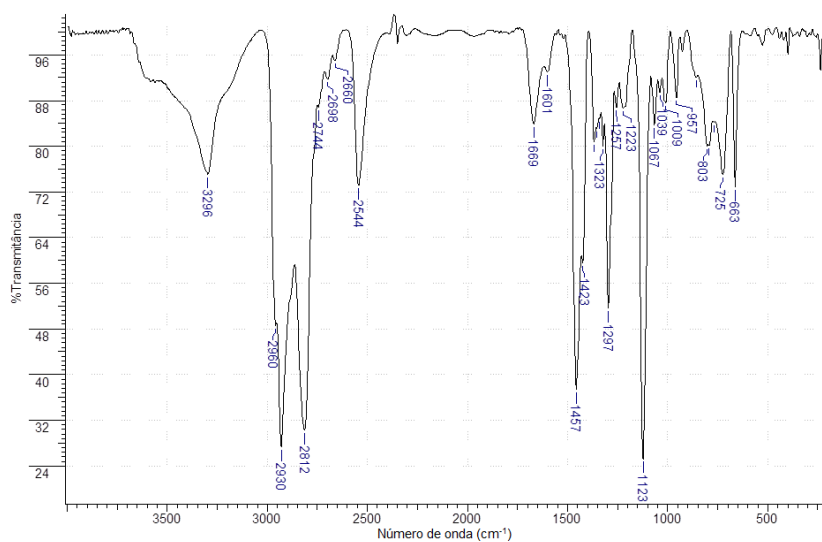
Os di(tri)cloretos preparados também apresentam sua banda característica de estiramento R-Cl, que ocorre na faixa de $785\text{-}540\text{ cm}^{-1}$. Os cloretos de alquila presentes neste trabalho absorvem no extremo superior dessa faixa, o que é comum para cloretos primários^[53].

No geral, a análise dos espectros na região do Infravermelho mostrou bandas de absorção características das vibrações dos grupos funcionais presentes em cada molécula, confirmando sua obtenção, conforme pode ser verificado na **Tabela 12**.

Uma discrepância foi observada apenas para o ligante **IV**: seu espectro mostra claramente a banda de estiramento N-H, que não era esperada, já que se trata de uma amina terciária. Na verdade, o espectro se mostra praticamente idêntico ao espectro obtido para o ligante **I**. Devido à semelhança estrutural de ambos, tal semelhança espectral também estava na expectativa, com exceção da banda ν_{N-H} . O aparecimento desta banda ratifica o que havia sido proposto na análise físico-química do ligante **IV (Item 2.4.1)**: o ligante **I** está presente como "contaminante" do ligante **IV**. A semelhança entre os dois espectros pode ser observada na figura a seguir (**Figura XXI**):



a



b

Figura XXI – Comparação dos espectros na região do infravermelho dos ligantes **I** (a) e **IV** (b).

Devido a não obtenção do ligante **IV** com grau de pureza satisfatório, optou-se por não utilizá-lo na síntese dos complexos, descrita no capítulo a seguir.

Capítulo 3

Síntese e Caracterização dos complexos de Bi(III) e Sb(III) com ligantes ditiois multifuncionais

3.1 Síntese dos complexos

Como o ligante **IV** precisou ser excluído do planejamento, por não ter sido obtido com pureza satisfatória, três complexos de Bi(III) e três de Sb(III) foram propostos, conforme figura abaixo:

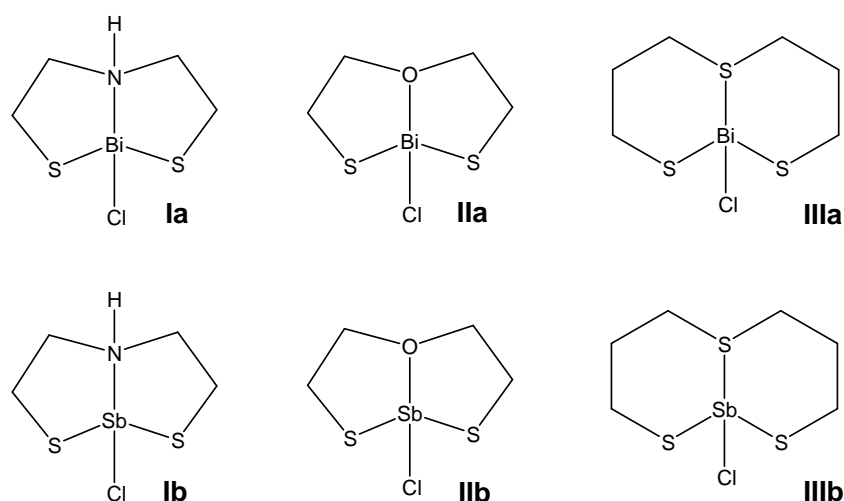
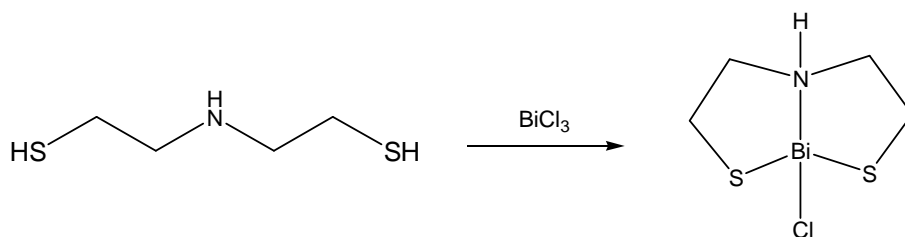


Figura XXII – Complexos propostos: **(Ia)** cloro[bis(2-tiolatoetil)amina-N,S,S]bismuto(III); **(Ib)** cloro[bis(2-tiolatoetil)amina-N,S,S]antimônio(III); **(IIa)** cloro[bis(2-tiolatoetil)éter-O,S,S]bismuto(III); **(IIb)** cloro[bis(2-tiolatoetil)éter-O,S,S]antimônio(III); **(IIIa)** cloro[bis(2-tiolatoetil)sulfeto-S,S,S]bismuto(III); **(IIIb)** cloro[bis(2-tiolatoetil)sulfeto-S,S,S]antimônio(III).

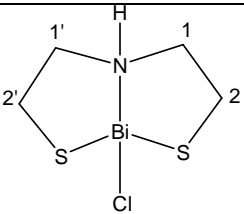
A seguir será descrita a síntese dos complexos^[55, 56], a partir dos ligantes **I**, **II** e **III** e dos precursores tricloreto dos metais em questão: BiCl₃ e SbCl₃.

3.1.1 Síntese do complexo Ia: cloro[bis(2-tiolatoetil)amina-N,S,S]bismuto(III) ou {Bi[HN(CH₂CH₂S)₂]Cl}

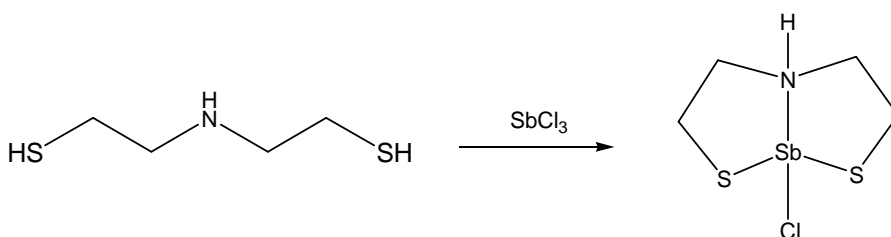


Em um balão monotubulado de 100 mL, sob agitação magnética, foram adicionados 2,3 g (7,3 mmol) de BiCl_3 em 50 mL de etanol absoluto. Formou-se uma suspensão esbranquiçada, pois o BiCl_3 não é totalmente solúvel. Então, foram adicionados, lentamente, 1,0 g (7,3 mmol) de bis(2-tioetil)amina dissolvidas em 50 mL de etanol absoluto, que conduziram à formação imediata de grande quantidade de um sólido amarelo. A mistura permaneceu sob agitação magnética à temperatura ambiente por 16 h, e então foi filtrada. O precipitado foi lavado com 10 mL de água, etanol e acetona, e colocado no dessecador para secagem. Foram obtidos 2,2 g (82 % de rendimento) de um sólido amarelo. Após secagem, o sólido foi recristalizado em dimetilsulfóxido, formando cristais amarelos em forma de agulha.

Tabela 13 – Dados referentes à caracterização espectrométrica de **Ia**

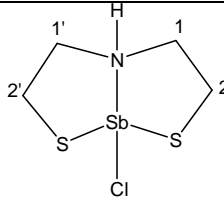
Produto	
Análise	Ia: cloro[bis(2-tioatoetil)amina-N,S,S]bismuto(III)
Fórmula Molecular	$\{\text{Bi}[\text{HN}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S})_2]\text{Cl}\}$
MM (g/mol)	379,68
Aspecto físico	Cristais amarelos em forma de agulha
PF (°C)	Decomposição 183,2
(DMSO- <i>d</i> 6) RMN ^{13}C δ	56,2 (C1); 27,9 (C2)
IV (cm^{-1})	1075 (vC-N); 667 (vC-S); 359 (vBi-S); 277 (vBi-Cl); 233 (vBi-N)
Raman (cm^{-1})	669 (C-S); 359 (Bi-S); 273 (Bi-Cl); 234 (Bi-N)

3.1.2 Síntese do complexo **Ib**: cloro[bis(2-tioletoetil)amina-N,S,S]antimônio(III) ou {Sb[HN(CH₂CH₂S)₂]Cl}

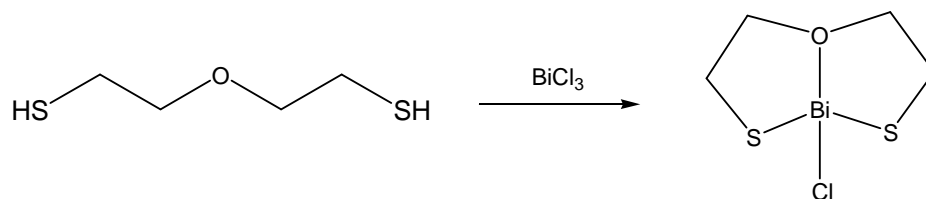


Foi realizado o mesmo procedimento descrito no item 3.1.1, com as seguintes quantidades: 1,7 g (7,3 mmol) de SbCl₃ dissolvidos em 40 mL de etanol absoluto (Obs. o SbCl₃ é totalmente solúvel); 1,0 g (7,3 mmol) de bis(2-tioletoetil)amina dissolvidas em 40 mL do mesmo solvente; formou-se um sólido branco. Após tratamentos foram obtidos 2,0 g (96 % de rendimento) desse sólido. Após secagem, o mesmo foi recristalizado em dimetilsulfóxido, formando cristais transparentes em forma de placa.

Tabela 14 – Dados referentes à caracterização espectrométrica de **Ib**

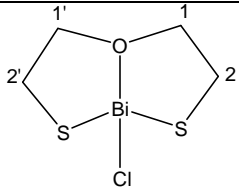
Produto	 Ib : cloro[bis(2-tioletoetil)amina-N,S,S]antimônio(III)
Análise	
Fórmula Molecular	{Sb[HN(CH ₂ CH ₂ S) ₂]Cl}
MM (g/mol)	292,46
Aspecto físico	Cristais transparentes em forma de placa
PF (°C)	Decomposição 264,4
(DMSO- <i>d</i> 6) RMN ¹³ C δ	50,6 (C1); 27,9 (C2)
IV (cm ⁻¹)	1065 (νC-N); 665 (νC-S); 335 (νSb-Cl); 317 (νSb-S); 219 (νSb-N)
Raman (cm ⁻¹)	668 (C-S); 315 (Sb-S); 333 (Sb-Cl); 213 (Sb-N)

3.1.3 Síntese do complexo **Ila**: cloro[bis(2-tiolatoetil)éter-O,S,S]bismuto(III) ou $\{\text{Bi}[\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S})_2]\text{Cl}\}$

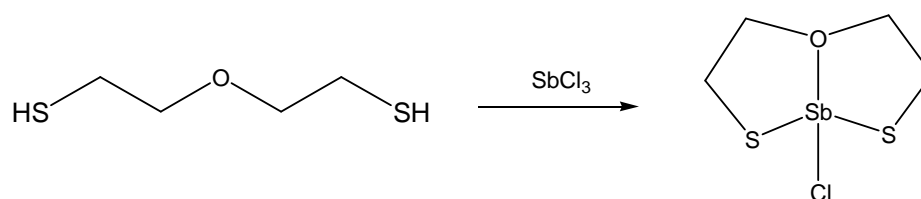


Foi realizado o mesmo procedimento descrito no item 3.1.1, com as seguintes quantidades: 2,3 g (7,2 mmol) de BiCl_3 dissolvidos em 50 mL de etanol absoluto; 1,0 g (7,2 mmol) de bis(2-tioetil)éter dissolvidas em 50 mL do mesmo solvente; formou-se um sólido amarelo. Após tratamentos foram obtidos 2,0 g (73 % de rendimento) desse sólido.

Tabela 15 – Dados referentes à caracterização espectrométrica de **Ila**

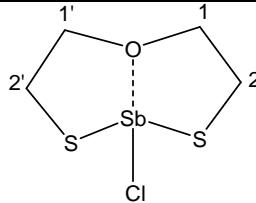
Produto	
Análise	Ila : cloro[bis(2-tiolatoetil)éter-O,S,S]bismuto(III)
Fórmula Molecular	$\{\text{Bi}[\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S})_2]\text{Cl}\}$
MM (g/mol)	380,67
Aspecto físico	Sólido amarelo
PF (°C)	Decomposição 131,3
(DMSO- <i>d</i> 6) RMN ^{13}C δ	75,8 (C1); 27,9 (C2)
IV (cm^{-1})	1069 ($\nu\text{C-O}$); 665 ($\nu\text{C-S}$); 315 ($\nu\text{Bi-S}$); 291 ($\nu\text{Bi-Cl}$); 249 ($\nu\text{Bi-O}$)
Raman (cm^{-1})	662 (C-S); 317 ($\nu\text{Bi-S}$); 291 (Bi-Cl); 250 (Bi-O)

3.1.4 Síntese do complexo **IIb**: cloro[bis(2-tioatoetil)éter-O,S,S]antimônio(III) ou $\{Sb[O(CH_2CH_2S)_2]Cl\}$

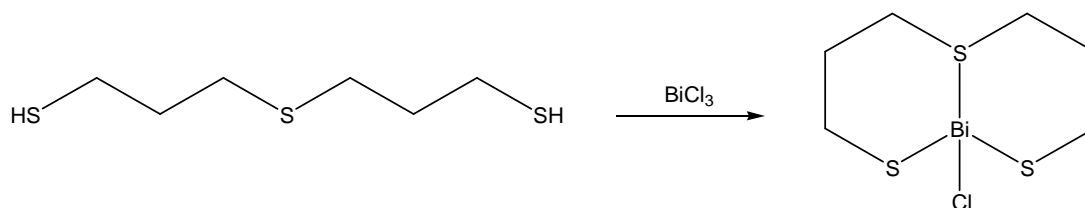


Foi realizado o mesmo procedimento descrito no item 3.1.1, com as seguintes quantidades: 1,7 g (7,2 mmol) de $SbCl_3$ dissolvidos em 40 mL de etanol absoluto; 1,0 g (7,2 mmol) de bis(2-tioetil)éter dissolvidas em 40 mL do mesmo solvente; formou-se um sólido branco. Após tratamentos foram obtidos 1,9 g (90 % de rendimento) desse sólido.

Tabela 16 – Dados referentes à caracterização espectrométrica de **IIb**

Produto	 IIa : cloro[bis(2-tioatoetil)éter-O,S,S]antimônio(III)
Análise	
Fórmula Molecular	$\{Sb[O(CH_2CH_2S)_2]Cl\}$
M (g/mol)	239,45
Aspecto físico	Sólido branco
PF (°C)	180,5 – 182,1
(DMSO- <i>d</i> 6) RMN ^{13}C δ	73,4 (C1); 29,1 (C2)
IV (cm $^{-1}$)	1081 (vC-O); 657 (vC-S); 355 (vSb-S); 337 (vSb-Cl); 291 (vSb-O)
Raman (cm $^{-1}$)	665 (C-S); 355 (Sb-S); 336 (Sb-Cl); 288 (Sb-O)

3.1.5 Síntese do complexo IIIa: cloro[bis(2-tiolatoetil)sulfeto-S,S,S]bismuto(III) ou $\{\text{Bi}[\text{S}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S})_2]\text{Cl}\}$

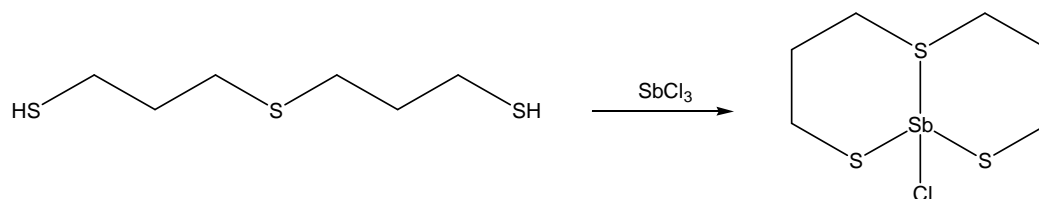


Foi realizado o mesmo procedimento descrito no item 3.1.1, com as seguintes quantidades: 1,7 g (5,5 mmol) de BiCl_3 dissolvidos em 40 mL de etanol absoluto; 1,0 g (5,5 mmol) de bis(2-tiolpropil)sulfeto dissolvidas em 40 mL do mesmo solvente (Obs. O tiol é apenas parcialmente solúvel); formou-se um sólido amarelo. Após tratamentos foram obtidos 1,4 g (59 % de rendimento) desse sólido. A reação, tratamento e armazenamento devem ser realizados ao abrigo da luz, pois o sólido formado é fotossensível.

Tabela 17 – Dados referentes à caracterização espectrométrica de **IIIa**

Produto	
Análise	IIIa: cloro[bis(2-tiolatoetil)sulfeto-S,S,S]bismuto(III)
Fórmula Molecular	$\{\text{Bi}[\text{S}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S})_2]\text{Cl}\}$
M (g/mol)	424,79
Aspecto físico	Sólido amarelo
PF (°C)	Decomposição 59,3
IV (cm^{-1})	643 (vC-S); 305 (vBi-S); 249 (vBi-Cl)

3.1.6 Síntese do complexo **IIIb**: cloro[bis(2-tiolatoetil)sulfeto-S,S,S]bismuto(III) ou $\{\text{Sb}[\text{S}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S})_2]\text{Cl}\}$



Foi realizado o mesmo procedimento descrito no item 3.1.1, com as seguintes quantidades: 1,3 g (5,5 mmol) de SbCl_3 dissolvidos em 40 mL de etanol absoluto; 1,0 g (5,5 mmol) de bis(2-tiolpropil)sulfeto dissolvidas em 40 mL do mesmo solvente; formou-se um líquido esbranquiçado extremamente viscoso. Mesmo após diversas tentativas de secagem, não foi possível transformar o produto em sólido.

3.2 Caracterização espectrométrica dos complexos

3.2.1 Características físico-químicas

Cinco complexos foram caracterizados neste trabalho, três contendo o metal Bi(III) e dois contendo Sb(III). Não foi possível caracterizar o complexo obtido entre Sb(III) e o ligante **III**, uma vez que o mesmo se apresentou como um óleo extremamente viscoso que não foi possível solidificar. Os três complexos de Bi(III) foram obtidos como sólidos amarelos, enquanto os de Sb(III) mostraram-se como sólidos brancos. Todos eles são solúveis apenas em DMSO. Foram obtidos monocristais de **Ia** e **Ib** após dissolução naquele solvente: os compostos cristalizam durante a evaporação lenta do mesmo, resultando em cristais amarelos em forma de agulha para **Ia** e cristais transparentes em forma de placa para **Ib** (**Tabela 18**).

Tabela 18 – Características físico-químicas dos complexos sintetizados

	FM	M (g/mol)	Aspecto físico	PF (° C)
Ia	{Bi[HN(CH ₂ CH ₂ S) ₂]Cl}	379,68	Cristais amarelos em forma de agulha	Decomposição 183,2
Ib	{Sb[HN(CH ₂ CH ₂ S) ₂]Cl}	292,46	Cristais transparentes em forma de placa	Decomposição 264,4
IIa	{Bi[O(CH ₂ CH ₂ S) ₂]Cl}	380,67	Sólido amarelo	Decomposição 131,3
IIb	{Sb[O(CH ₂ CH ₂ S) ₂]Cl}	293,45	Sólido branco	180,5 – 182,1
IIIa	{Bi[S(CH ₂ CH ₂ CH ₂ S) ₂]Cl}	424,79	Sólido amarelo	Decomposição 59,3

A **Tabela 18** contém dados físico-químicos dos cinco complexos sintetizados. Nota-se que o único complexo em que ocorre a fusão sem decomposição é o **IIb**. A estreita faixa observada indica que o mesmo foi obtido com grau de pureza satisfatório. Todos os outros complexos se decompõem, portanto, seus dados de pureza podem ser primariamente estabelecidos por sua Análise Elementar, mostrada na **Tabela 19**.

Tabela 19 – Dados referentes à Análise Elementar dos complexos sintetizados

Com- plexo	Análise Elementar (%)											
	C			H			N			S		
	Exp.	Calc.	Erro	Exp.	Calc.	Erro	Exp.	Calc.	Erro	Exp.	Calc.	Erro
Ia	12,56	12,65	0,72	2,15	2,39	6,22	3,49	3,69	5,73	16,62	16,89	1,62
Ib	16,36	16,43	0,43	2,98	3,10	4,03	4,65	4,79	3,01	21,83	21,93	0,46
Ila	12,59	12,62	0,24	2,04	2,12	3,92	0,0	0,0	-	16,88	16,85	-0,18
Ilb	16,32	16,37	0,31	2,58	2,75	6,59	0,0	0,0	-	21,94	21,85	-0,41
Illa	15,99	16,96	6,07	2,40	2,85	18,75	0,0	0,0	-	22,41	22,65	1,07

Exp.: dados experimentais; Calc.: dados calculados teoricamente

Os dados obtidos na Análise Elementar também indicam que os complexos sintetizados foram obtidos com alto grau de pureza, a não ser para **Illa**, o que pode ser devido à sua alta instabilidade. Além disso, os resultados se mostram coerentes com as propostas estruturais realizadas, conforme **Figura XXII**.

3.2.2 Espectrometria vibracional na região do infravermelho

Os espectros de infravermelho vibracional dos complexos foram registrados na faixa de 4000 a 200 cm^{-1} , assim como dos ligantes. Conforme já dito, os ligantes não apresentam nenhuma banda com número de onda inferior a 600 cm^{-1} . Portanto, todas as bandas observadas nesta região para os espectros dos complexos estão relacionadas às ligações metal-ligante, já que os metais são átomos pesados quando comparados aos contidos nos ligantes, e as ligações entre átomos de massas maiores vibram em frequências mais baixas do que ligações entre átomos mais leves.

Os principais dados obtidos nos espectros de IV encontram-se na tabela abaixo:

Tabela 20 – Frequências de vibração (cm^{-1}) das principais ligações dos ligantes e complexos sintetizados na região do infravermelho

Com- posto	Bandas observadas (cm^{-1})								Fig. Anexo I
	$\nu\text{S-H}$	$\nu\text{C-S}$	$\nu\text{C-N}$	$\nu\text{C-O}$	$\nu\text{M-S}$	$\nu\text{M-Cl}$	$\nu\text{M-N}$	$\nu\text{M-O}$	
I	2546	661	1125	NE	NE	NE	NE	NE	13
Ia	NO	667	1075	NE	359	277	233	NE	31
Ib	NO	665	1065	NE	317	335	219	NE	35
II	2556	667	NE	1112	NE	NE	NE	NE	17
IIa	NO	665	NE	1069	315	291	NE	249	39
IIb	NO	657	NE	1081	355	337	NE	291	43
III	2548	655	NE	NE	NE	NE	NE	NE	21
IIIa	NO	643	NE	NE	305	249	NE	NE	45

M = Bi (a) ou Sb (b)

NO = Não observada

NE = Banda não existente no composto

A primeira evidência espectral de que houve complexação é o desaparecimento da banda de estiramento S-H dos espectros dos complexos. Conforme já dito neste texto, mesmo quando o tiol é utilizado diretamente como ligante, sem ser transformado em tiolato, complexos do tipo M-SR podem ser formados, por desprotonação inicial e posterior coordenação com o centro metálico.

Observa-se que, enquanto o valor da banda de estiramento C-S praticamente não se altera após a complexação, para C-N e C-O este sofre uma pequena queda. No ligante o átomo de enxofre do grupo tiol encontrava-se ligado a um hidrogênio, enquanto no complexo ele se liga ao centro metálico, e esta mudança não altera a força da ligação C-S. Mas para nitrogênio e oxigênio, que são átomos pouco polarizáveis, pequenos e altamente eletronegativos, a doação de elétrons deles para o centro metálico poderia diminuir a densidade eletrônica dos mesmos e assim aumentar a polaridade da ligação com o carbono, diminuindo então sua frequência de vibração no IV^[57, 58].

É importante ressaltar que não apenas os valores das frequências de vibração se alteram quando o ligante se coordena ao centro metálico. O formato e a intensidade das bandas também sofrem alteração, de forma que a análise visual dos espectros ligante/complexos já é indício de que houve coordenação metal-ligante, conforme figura abaixo (**Figura XXIII**):

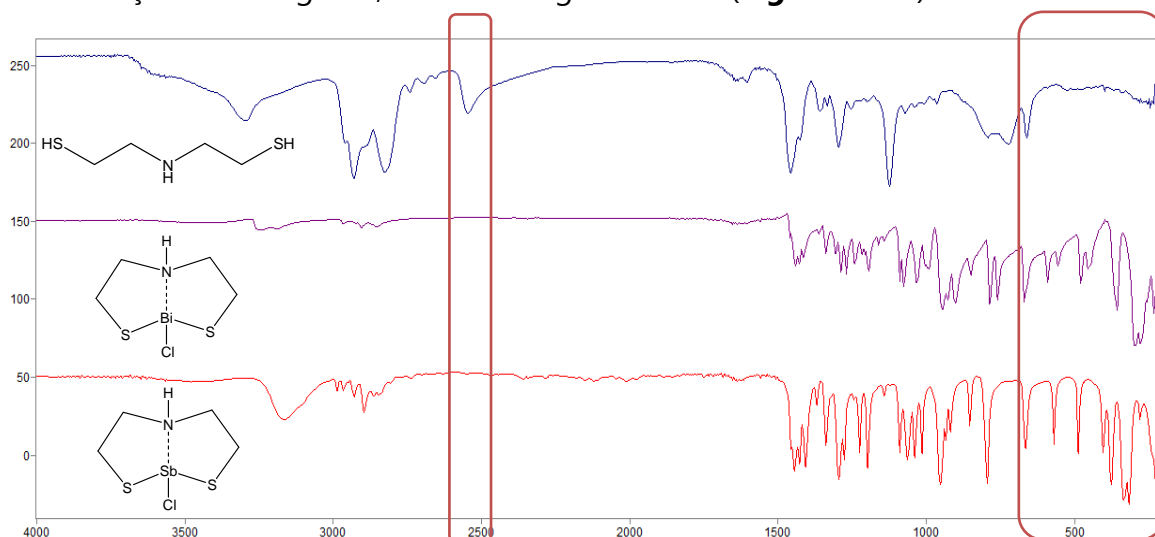


Figura XXIII – Espectros na região IV do ligante **I** (azul) e de seus complexos de Bi (roxo) e Sb (vermelho)

Os ligantes não apresentam bandas de vibração abaixo de 600 cm^{-1} . O aparecimento de várias bandas na região $600 - 200\text{ cm}^{-1}$ nos espectros dos complexos também é indício de que houve coordenação. Na **Tabela 20** estão descritas as principais bandas esperadas para esta região, de acordo com a estrutura proposta para os complexos: M-S, M-Cl e M-N ou M-O (onde M = Bi ou Sb). A atribuição dessas bandas, mostrada na tabela, foi realizada de acordo com a literatura^[56, 59-61] e com o auxílio dos dados obtidos nos espectros Raman.

A regra de seleção para o espectro de infravermelho está relacionada à variação do momento de dipolo da molécula durante o modo normal de vibração. Simplificadamente pode-se dizer que quando durante a vibração a variação do momento de dipolo é diferente de zero, a vibração será ativa no espectro infravermelho. Para o espectro Raman, a regra de seleção está relacionada à polarizabilidade eletrônica da molécula. Modos normais de vibração que causem alteração na polarizabilidade eletrônica serão ativos no

espectro Raman^[62]. Com isso, pode-se dizer que a frequência de vibração das ligações contendo átomos polarizáveis (átomos macios de acordo com a Teoria de Pearson de Ácidos e Bases Duros e Macios) serão mais ativas no espectro Raman. Portanto, acredita-se que a banda de vibração IV cuja correspondente no Raman possui maior intensidade corresponda à ligação M-S.

Tabela 21 - Frequências de vibração (cm^{-1}) das principais ligações dos complexos obtidas na espectrometria Raman

Com- posto	Bandas observadas (cm^{-1})					Fig. Anexo I
	C-S	M-S	M-Cl	M-N	M-O	
Ia	669	359	273	234	<i>NE</i>	32
Ib	668	315	333	213	<i>NE</i>	36
IIa	662	317	292	<i>NE</i>	250	40
IIb	655	355	336	<i>NE</i>	288	44

O átomo de cloro possui características intermediárias de acidez/basicidade de Pearson em relação a enxofre e oxigênio/nitrogênio. Logo, no espectro Raman, a banda correspondente à M-Cl teria intensidade intermediária entre M-S e M-N/M-O, de acordo com os valores estabelecidos na **Tabela 20**^[59].

Devido às características já descritas, acredita-se que a frequência de vibração da banda de estiramento M-N ou M-O é aquela cuja correspondente no espectro Raman possui baixa intensidade. Os valores estabelecidos na **Tabela 20** também estão de acordo com a literatura^[59].

Não foi possível obter o espectro Raman do complexo **IIIa**, devido à sua alta instabilidade. A atribuição foi realizada, então, utilizando os outros complexos como exemplo: para três dos outros quatro complexos sintetizados, nos quais dois eram $M = \text{Bi}$, o estiramento M-S acontece em frequência superior à M-Cl. Portanto, acredita-se que para **IIIa** o valor da banda $\nu_{\text{Bi-S}}$ seja 305 cm^{-1} e a banda $\nu_{\text{Bi-Cl}}$ seja 245 cm^{-1} .

É importante ressaltar que a banda correspondente ao estiramento da ligação C-S também pode ser observada nos espectros Raman obtidos para os complexos.

As informações obtidas através da espectrometria vibracional na região do infravermelho corroboram com as estruturas propostas para os complexos sintetizados, de acordo com a **Figura XXII**.

3.2.3 Espectrometria de Ressonância Magnética Nuclear

Os dados referentes aos sinais de ^{13}C dos espectros obtidos para os complexos sintetizados são mostrados na **Tabela 22**:

Tabela 22 – Deslocamentos químicos (δ) obtidos a partir dos espectros de RMN de ^{13}C dos complexos sintetizados

Composto	RMN ^{13}C , 200 MHz δ		Figuras do Anexo I
	C1	C2	
I HN(CH ₂ CH ₂ SH) ₂	51,4	24,2	12
Ia {Bi[HN(CH ₂ CH ₂ S) ₂]Cl}	56,2	27,9	30
Ib {Sb[HN(CH ₂ CH ₂ S) ₂]Cl}	50,6	27,9	34
II O(CH ₂ CH ₂ SH) ₂	71,6	23,4	16
IIa {Bi[O(CH ₂ CH ₂ S) ₂]Cl}	75,8	27,9	38
IIb {Sb[O(CH ₂ CH ₂ S) ₂]Cl}	73,4	29,1	42

Para os compostos **I** e **II**, conforme já justificado, C1 está diretamente ligado ao heteroátomo central da cadeia carbônica (N e O) e por isso possui maior deslocamento químico, já que os deslocamentos de ^{13}C estão relacionados principalmente à eletronegatividade de seus substituintes^[54], e os heteroátomos N e O são dois dos átomos mais eletronegativos da tabela periódica. Este comportamento continua a ser observado nos complexos, em que C1 continua

sendo o átomo mais deslocado. No entanto, para **la**, **Ila** e **Ilb**, o valor do deslocamento químico de C1 é ainda maior que de seus respectivos ligantes livres. Esta observação é um indicativo de que o átomo central do ligante está coordenado ao metal, e corrobora com as estruturas propostas para os complexos. Apesar de não haver mudança significativa em C1 de **lb**, sua estrutura também corresponde à proposta, e pode ser confirmada pelas outras técnicas, definitivamente pela difratometria de raios-X.

Da mesma forma, C2, que está diretamente ligado ao átomo de enxofre também se encontra mais deslocado nos complexos com relação ao ligante. Este é mais um indicativo de que as estruturas dos complexos correspondem às propostas, uma vez que sugere que a coordenação também acontece através dos átomos de enxofre, o que já era esperado.

Pode-se propor que os heteroátomos presentes nos ligantes (S, N e O) doam elétrons ao metal para que ocorra a coordenação, deslocando sua nuvem eletrônica em direção ao mesmo. Portanto, a formação da ligação com o metal diminuiria a densidade eletrônica do átomo doador, que, indutivamente, diminuiria também a densidade eletrônica do carbono ao qual está ligado, causando então maior deslocamento químico nos complexos que nos ligantes.

Não foi possível obter os espectros RMN do complexo **IIla**, uma vez que o mesmo sofria decomposição imediata ao entrar em contato com DMSO, sendo essencialmente insolúvel em qualquer outro solvente testado.

3.2.4 Difratometria de raios-X

Foram obtidos monocristais apropriados para Difratometria de raios-X dos complexos inéditos **la** e **lb**. Para obtenção dos monocristais, o sólido obtido na síntese foi dissolvido em DMSO e os complexos cristalizaram durante a evaporação lenta do mesmo. Para **la** foram obtidos cristais amarelos em forma de agulha e para **lb**, cristais laminares transparentes. As estruturas dos complexos estão representadas na **Figura XXIV**.

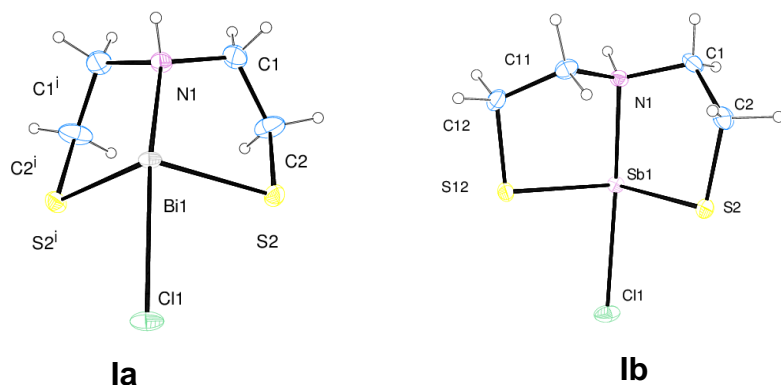


Figura XXIV – Representação da estrutura cristalográfica de **Ia** $\{\text{Bi}[\text{HN}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S})_2]\text{Cl}\}$ e **Ib** $\{\text{Sb}[\text{HN}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S})_2]\text{Cl}\}$ obtidas por difração de raios-X de monocristal.

O ligante **I**, bis(2-tioetil)amina, por ser polidentado, produz um quelato, ou seja, o ligante forma um anel com o átomo metálico. Conforme exemplos similares da literatura^[1, 56, 59-61], a coordenação acontece através dos dois átomos de enxofre e do nitrogênio. A afinidade de bismuto e antimônio por ligantes contendo esses átomos já foi discutida neste texto. O complexo mantém um átomo de cloro na esfera de coordenação, advindo do precursor metálico utilizado (BiCl_3 e SbCl_3), resultando assim em um complexo neutro. Era esperado que complexos formados com os elementos pnictogênicos com número de oxidação +3 levassem a compostos de coordenação tricoordenados. No entanto, a presença de orbitais d vazios nesses elementos permite a expansão do octeto e a formação de complexos tetracoordenados, classificados como hipervalentes^[60]. Os principais resultados referentes às estruturas cristalinas estão dispostos na **Tabela 23**. Os demais dados cristalográficos encontram-se no **Anexo II** deste trabalho.

Tabela 23 – Principais comprimentos (Å) e ângulos (°) de ligação referentes à estrutura cristalográfica dos complexos **1a** e **1b**

Ligação	Comprimento (Å)		Ligação	Ângulo (°)	
	1a	1b		1a	1b
M-N	2,468(5)	2,3213(14)	N-M-S(1)	77,91(8)	81,54(4)
M-S(1)	2,5664(11)	2,4293(4)	N-M*-S(2)	77,91(8)	79,68(4)
M*-S(2)	2,5664(11)	2,4480(4)	S(1)-M-S(2)	100,87(6)	103,890(16)
M-Cl	2,7704(13)	2,6064(5)	N-M-Cl	154,25(13)	151,62(4)
-	-	-	S(1)-M-Cl	85,83(3)	82,786(19)
-	-	-	S(2)-M*-Cl	85,83(3)	81,321(16)

*Para M=Bi, a transformação de simetria usada para gerar os átomos equivalentes foi: x, -y+1/2, z

Observa-se que, quando o centro metálico é Bi, o complexo possui um plano de simetria que passa pelos átomos de nitrogênio, bismuto e cloro, sendo que os dois anéis de cinco membros obtidos na quelatação são simétricos, o que não acontece com o complexo de antimônio.

O comprimento das ligações M-N, M-S e M-Cl são maiores para o complexo de Bi, quando comparado ao de Sb. Este comportamento era esperado devido às posições desses dois átomos na Tabela Periódica, refletindo o maior raio iônico do bismuto em comparação ao de antimônio. Observa-se também que a ligação M-Cl é a mais longa das ligações com o centro metálico, tanto quando M=Bi quanto quando M=Sb. O cloreto é um ligante monodentado, enquanto o ligante **1** (polidentado) tende a assumir maior aproximação do centro metálico devida à formação do quelato^[57].

O arranjo assumido pelos complexos corresponde a uma pirâmide de base trigonal distorcida. Tal distorção se deve par de elétrons não ligante do centro metálico, estereoquimicamente ativo, que ocupa uma das posições equatoriais da bipirâmide. O ligante se conecta ao metal através de três sítios de coordenação adjacentes, aproximando-se do metal de forma unilateral, com

o átomo de cloro ocupando uma das posições axiais. Pela Teoria da Ligação de Valência, orbitais híbridos do tipo sp^3d levam a esse tipo de arranjo, o que é condizente com a distribuição eletrônica de Bi(III) $\{[Xe]4f^{14}5d^{10}6s^2\}$ e Sb(III) $\{[Kr]3f^{14}4d^{10}5s^2\}$ ^[58].

Na bipirâmide trigonal, o ângulo entre os ligantes axiais é de 180 °, entre os equatoriais, 120 ° e entre os axiais e equatoriais, 90 °. Os átomos de enxofre ocupam posições equatoriais; nitrogênio e cloro, posições axiais. Observa-se que os ângulos N-M-S e S-M-Cl (ou seja, axiais-equatoriais) são sempre menores que 90 °, independente de M ser Bi ou Sb, com, no entanto, N-M-S sempre menor que S-M-Cl. Pelo fato de nitrogênio e enxofre fazerem parte do quelato, eles devem obrigatoriamente ficar mais próximos, o que justifica o valor reduzido do ângulo quando comparado a S-M-Cl, pois o átomo de cloro não faz parte do ciclo.

É possível observar a simetria do complexo de Bi, onde, como os dois átomos de enxofre são equivalentes, os pares de ângulos onde eles estão envolvidos são idênticos (determinados por simetria).

Diferenças também podem ser observadas na forma de empacotamento dos dois cristais. Veja **Figuras XXV e XXVI**.

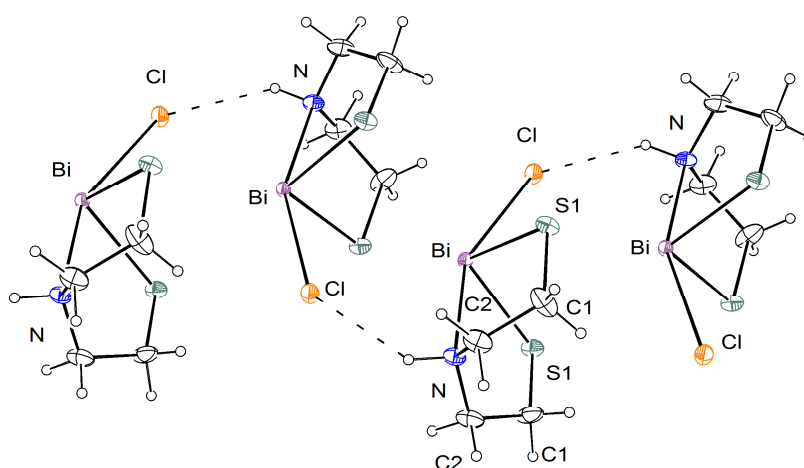


Figura XXV – Empacotamento de **la**

O complexo **1a** apresenta empacotamento unidimensional, formando ligações de hidrogênio clássicas do tipo N-H-Cl. Esse comportamento poderia influenciar o formato macroscópico do cristal, que se apresenta na forma de agulhas.

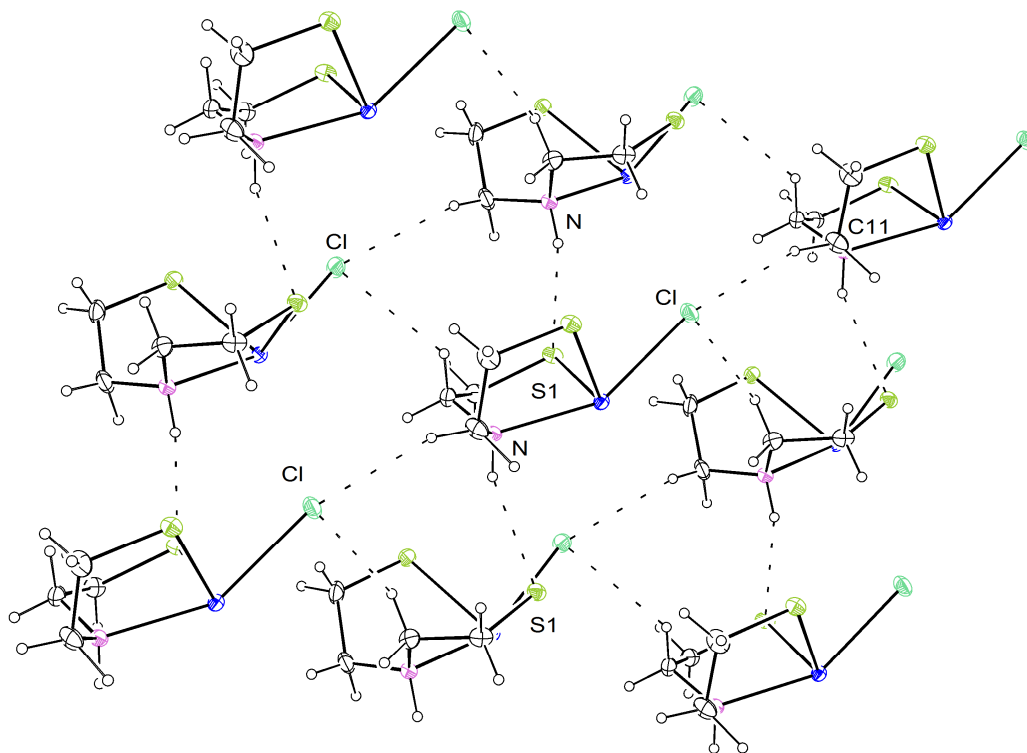


Figura XXVI – Empacotamento de 1b

Já para o complexo **1b** o empacotamento é bidimensional, formando ligações de hidrogênio clássicas N-H-S1 e não clássicas C-H-Cl. Da mesma forma, esse comportamento poderia influenciar o formato macroscópico do cristal, que se apresenta na forma de pequeninas placas.

Capítulo 4

Avaliação da Atividade Biológica

4.1. Avaliação da atividade antibacteriana dos complexos

Os estudos de atividade antibacteriana dos complexos foram realizados de acordo com o protocolo padronizado CLSI (*National Committee for Clinical Laboratory Standards*)^[63], utilizando cepas ATCC (*American Type Culture Collection*) armazenadas na coleção de microrganismos do LABB: as bactérias Gram-positivas *Staphylococcus aureus* (ATCC 29212), *Listeria monocytogenes* (ATCC 15313), *Bacillus cereus* (ATCC 11778), *Streptococcus sanguinis* (ATCC 49456) e as bactérias Gram-negativas *Escherichia coli* (ATCC 25922) e *Salmonella typhimurium* (ATCC 14028).

A avaliação da atividade dos complexos foi realizada pelo método de microdiluição, empregando placas de 96 poços contendo o meio de cultura líquido BHI.

4.1.1. Preparação do inóculo

As cepas de cada uma das seis bactérias foram incubadas por 24h a 37 °C em meio BHI. A turvação foi ajustada em 74-75% de transmitância a 530 nm.

4.1.2. Preparação das amostras

Foram testadas amostras dos precursores metálicos BiCl₃ e SbCl₃, dos ligantes **I**, **II** e **III**, dos complexos de bismuto **Ia**, **Ila** e **IIla** e dos complexos de antimônio **Ib** e **Ilb**. Cada amostra a ser testada foi pesada, transferida para eppendorf e diluída em quantidade suficiente de DMSO para atingir a concentração de 12,5 mg/mL. Após total dissolução e homogeneização, 40 µL desta solução foram transferidos com auxílio de uma micropipeta automática para um tubo de ensaio estéril, onde foi diluído em 960 µL de BHI, a fim de se obter uma solução final de 500 µg/mL de cada amostra.

4.1.3. Triagem microbiológica

O esquema do ensaio é mostrado na **Figura XXVII**.

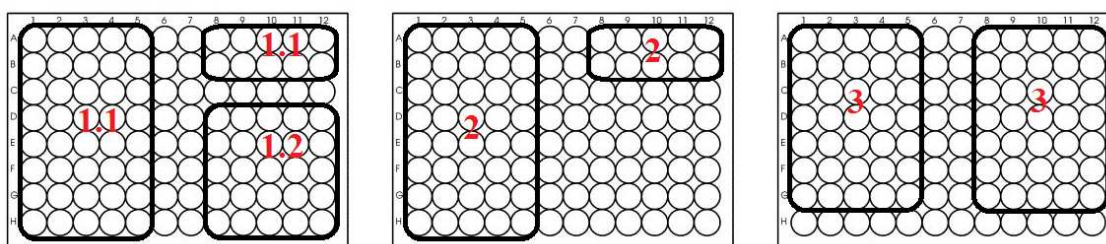


Figura XXVII – Distribuição das amostras e controles nas placas utilizadas para a triagem. (1.1) teste; (1.2) controle da bactéria (2) controle das amostras e (3) controle do meio de cultura.

A triagem foi feita utilizando placas de microtitulação (placas de ELISA) de 96 poços. O teste (1.1) foi feito em quintuplicata. Cada placa foi usada para comportar até dez amostras. Além da amostra, também foi feito um controle da bactéria (1.2) na mesma placa. Outra placa com controle de cada amostra (2) e uma terceira placa com o controle do meio de cultura (3) também foram incubadas.

A placa (1), referente ao teste, foi distribuída da seguinte forma: os poços 1 a 5 e 8 a 12 das linhas A e B e os poços 1 a 5 das linhas C a H receberam cada uma das 10 amostras, realizadas em quintuplicata. As colunas 8 a 12 das linhas D a H receberam 25 replicatas do controle da bactéria. As colunas 6 e 7 e a linha C referente às colunas 8 a 12 ficaram vazias.

A placa (2) foi distribuída da mesma forma que a placa (1), com exceção do controle da bactéria, logo, as linhas C a H referentes às colunas 8 a 12 ficaram vazias.

Na placa (3) 70 poços foram preenchidos com o controle do meio de cultura. As colunas 6 e 7 e a linha H ficaram vazias.

A triagem foi feita em capela de fluxo laminar previamente esterilizada. Cada poço recebeu o seguinte material:

1.1 - Teste:

- 100 µL de solução da amostra em meio BHI
- 100 µL de suspensão de bactérias em água destilada estéril

1.2 - Controle da bactéria:

- 100 µL de meio BHI
- 100 µL de suspensão de bactérias em água destilada estéril

2 - Controle da amostra:

- 100 µL de solução da amostra em meio BHI
- 100 µL de água destilada estéril

3 - Controle do meio de cultura:

- 100 µL de meio BHI
- 100 µL de água destilada estéril

As placas foram incubadas a 37 °C durante 48 h. A leitura foi realizada após 24 e 48 h de incubação, em Leitora de ELISA, a 492 nm.

A concentração final da substância no teste e no controle da amostra foi de 250 µg/mL.

Após retirar os valores discrepantes do teste, foi calculada a média dos grupos de dados e calculada a porcentagem de inibição do crescimento do fungo, através da seguinte equação:

Equação 4:
$$\%inibição = 100 - \frac{(EC - CC) \times 100}{CH - CM}$$

sendo EC a absorbância do teste, CC a absorbância do controle da amostra, CH a absorbância do controle da bactéria e CM a absorbância do controle do meio de cultura.

4.2. Resultados e Discussões

As porcentagens de inibição de cada amostra (complexo, ligante e precursor metálico) são mostradas nas **Figuras XXVIII e XXIX** a seguir.

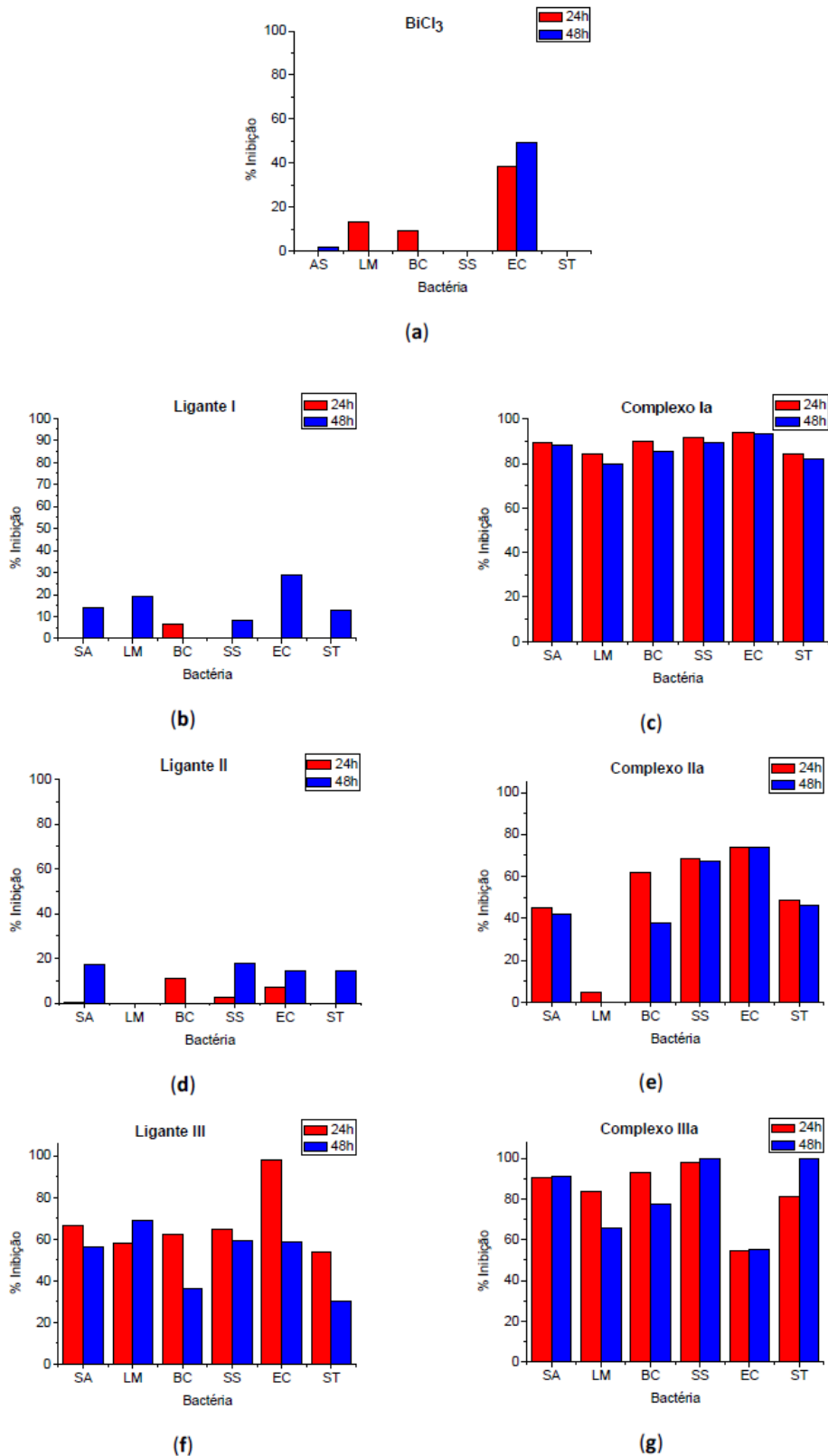


Figura XXVIII – Gráficos referentes à percentagem de inibição do precursor metálico (a) ligantes (b), (d) e (f) e complexos (c), (e) e (g) de bismuto. No eixo X de todos os gráficos SA = *S. aureus*, LM = *L. monocytogenes*, BC = *B. cereus*, SS = *S. sanguinis*, EC = *E. coli* e ST = *S. typhimurium*.

Pode-se observar pela **Figura XXVIII** que o precursor metálico BiCl_3 não possui atividade significativa contra as bactérias testadas, com exceção de *E. coli*, e que um comportamento semelhante pode ser observado para o ligante **I**, cuja inibição máxima alcança apenas cerca de 30%. Já o complexo **la**, diferentemente dos seus precursores BiCl_3 e **I**, provoca inibição de 80 a 94% do rol de bactérias testadas, entre leituras de 24 e 48h, confirmando o princípio exposto nos objetivos deste texto, que diz: "*qualquer ditiol com pelo menos um mínimo de hidrofobia será sinérgico com o bismuto no que diz respeito à atividade biológica*". Estes resultados iniciais indicam que o complexo **la** pode tender a ser um promissor NCE (*New Chemical Entity*), o que estimula uma maior investigação de seu comportamento biológico, inicialmente e principalmente por ensaios de CIM (Concentração Inibitória Mínima).

Testes estatísticos poderiam dizer que o ligante **II** é ainda menos potente que o ligante **I**, alcançando inibição máxima de apenas cerca de 20% para as bactérias testadas em leituras de 48h, e não havendo nenhum tipo de inibição contra *L. monocytogenes*. O gráfico (**e**) mostra que o complexo **Ila** provoca inibições de 38 a 74% contra cinco das bactérias testadas, também não sendo significativamente potente contra *L. monocytogenes* (4,5 % a 24 h). Poder-se-ia dizer que a complexação do ligante **II** com BiCl_3 e formação de **Ila** também causa sinergismo no que diz respeito à atividade biológica, como foi observado para **la**. Contudo, **Ila** não se mantém solúvel em meio aquoso, pois durante as leituras observou-se que o mesmo havia precipitado, uma vez que a leitura é feita medindo-se a turvação do meio. Portanto, antes de ratificar tal observação, faz-se necessário realizar novamente um ensaio em que o complexo se mantenha dissolvido, para que conclusões confiáveis possam ser tiradas. Apesar disso, é digno de nota que nem o ligante **II** nem o complexo **Ila** são potentes contra a bactéria *L. monocytogenes*, o que pode indicar algum parâmetro de seletividade envolvendo os mesmos.

Diferentemente dos ligantes **I** e **II**, o ligante **III** demonstra atividade, alcançando inibição de 98% contra *E. coli* em leitura de 24h. O complexo **IIla**

parece se mostrar mais potente que o ligante (o que poderia ser confirmado a partir de testes estatísticos), e que também poderia indicar um sinergismo alcançado com a complexação no que diz respeito à atividade biológica. Contudo, a instabilidade deste complexo é um empecilho à continuidade dos estudos biológicos envolvendo-o.

Diferentemente do que foi observado para o precursor BiCl_3 , o tricloreto de antimônio é altamente potente contra todas as bactérias estudadas, alcançando inibição de 58 a 83% entre leituras de 24 e 48h, conforme pode ser observado na figura a seguir (**Figura XXIX**):

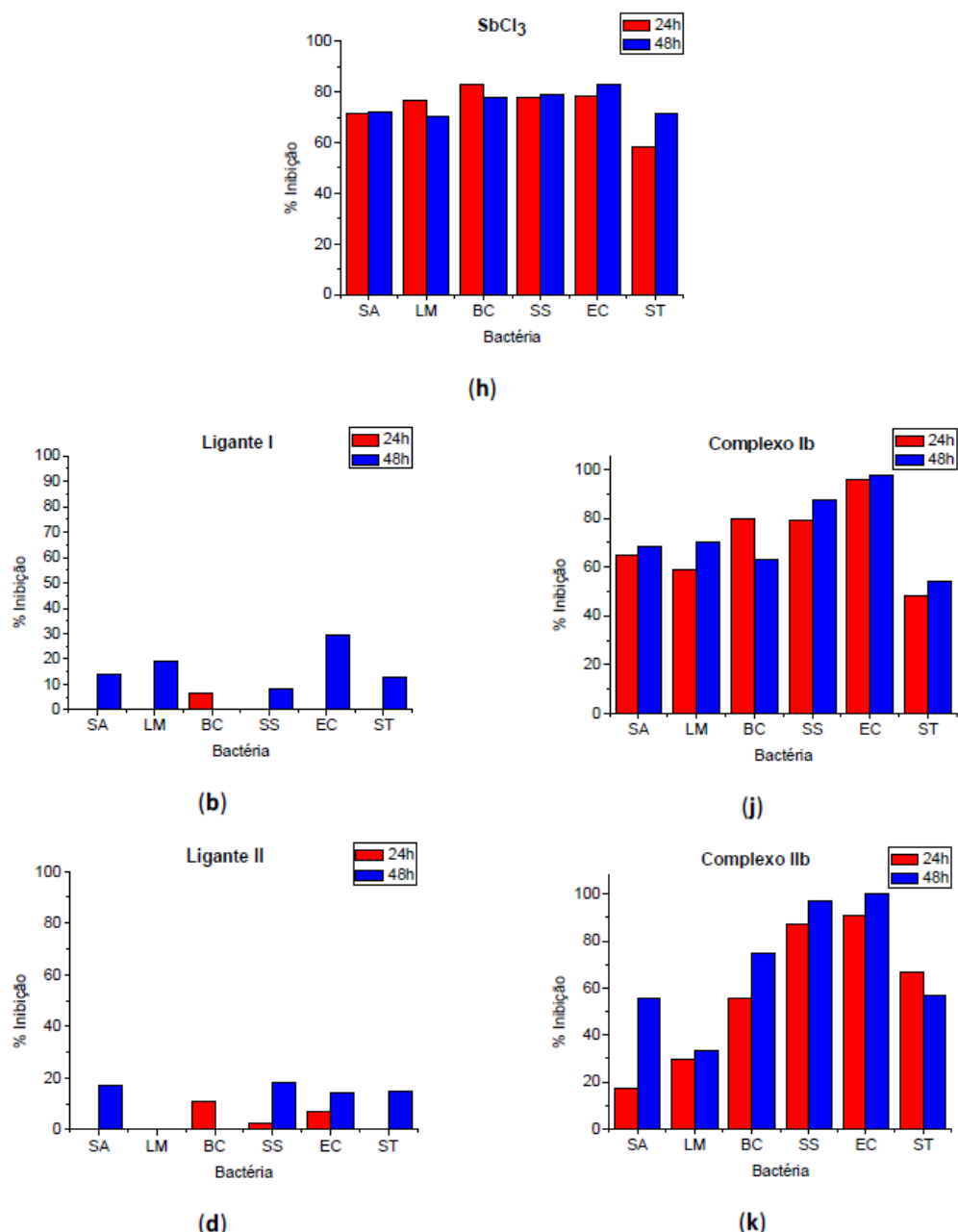


Figura XXIX – Gráficos referentes à percentagem de inibição do precursor metálico **(h)** ligantes **(b)** e **(d)** e complexos **(j)** e **(k)** de antimônio. No eixo X de todos os gráficos SA = *S. aureus*, LM = *L. monocytogenes*, BC = *B. cereus*, SS = *S. sanguinis*, EC = *E. coli* e ST = *S. typhimurium*.

Conforme já dito, os ligantes **I** e **II** mostraram-se pouco potentes neste estudo, enquanto seus correspondentes complexos de antimônio, **Ib** e **IIb**, apresentam atividade elevada (54 a 96% para **Ib** e 17 a 100% para **IIb**) porém aparentemente inferior ao precursor metálico livre. A mudança no perfil de inibição contra o rol de bactérias testadas indica que a complexação do ligante

com o Sb^{3+} modifica sua interação com os sistemas biológicos; a redução da potência do complexo quando comparado ao precursor metálico pode sugerir uma mudança na seletividade, e até na toxicidade do metal, uma vez que o complexo demonstra potências diferentes para diferentes bactérias, que eram muito semelhantes para o precursor livre.

No entanto, é importante dizer que o complexo **IIb** também se mostrou insolúvel no meio aquoso, e para se obter melhores conclusões é necessário realizar o ensaio de forma que o composto permaneça em solução. Além do mais, são necessários ensaios de CIM principalmente para dar continuidade ao estudo de atividade biológica dos complexos envolvendo Sb^{3+} .

Capítulo 5

Conclusões e Perspectivas

Neste trabalho de mestrado foram sintetizados e caracterizados, por técnicas espectrométricas e físico-químicas usuais, quatro ligantes (**Figura XXX**), sendo que três deles foram obtidos em alto grau de pureza. Contudo, o ligante tritíol-substituído não se mostrou passível de obtenção em todas as condições reacionais investigadas.

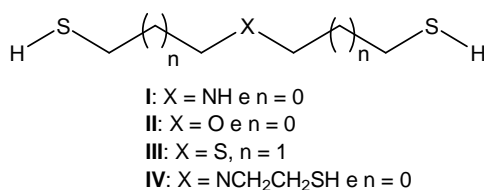


Figura XXX – Ligantes sintetizados neste trabalho

Em relação à metodologia sintética utilizada para obtenção de tais ligantes, a etapa da formação dos sais de isotiourônio não apresenta problemas, porém, o isolamento e separação dos mesmos é difícil e não reproduzível (com exceção de **D1**), logo, a hidrólise alcalina feita diretamente conduz à melhores resultados. Adicionalmente, observou-se que a etapa seguinte, a acidulação, é ainda mais crucial, pois embora a literatura descreva que se deva adicionar excesso de ácido, o controle do pH até 8 para os derivados nitrogenados leva a rendimentos muito mais elevados.

Nas investigações das reações de complexação dos ligantes com os metais pnictogênicos Bi(III) e Sb(III) obtiveram-se bons rendimentos (60 a 96%) no isolamento dos compostos de coordenação formados (**Ia, Ib, IIa, IIb e IIIa**), que foram obtidos com alta pureza e plenamente caracterizados pelas técnicas físico-químicas e espectrométricas usuais, com exceção para o ligante **III**, cujos complexos correspondentes não se mostraram estáveis e/ou isoláveis. Em concordância com a literatura, há grande favorabilidade termodinâmica para a obtenção destes compostos, que apresentam o fenômeno conhecido como hipervalência, adquirindo arranjo bipiramidal trigonal distorcido com tetra-coordenação. Esta proposta estrutural foi comprovada para os complexos

nitrogenados de bismuto e antimônio, inéditos, através da obtenção da estrutura cristalográfica por Difração de raios-X.

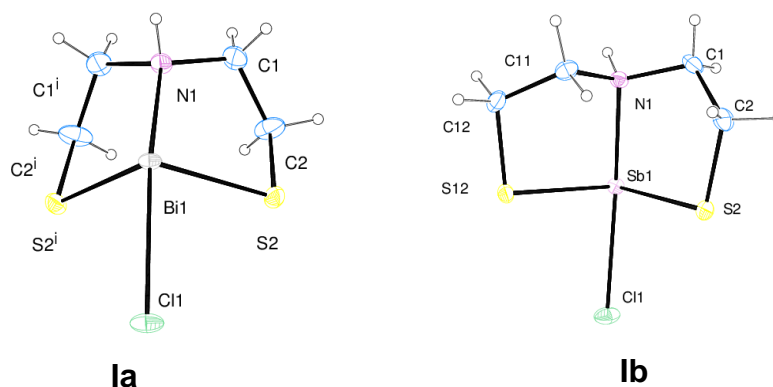


Figura XXXI – Estrutura cristalográfica dos complexos inéditos **la** e **lb** obtidas por Difração de raios-X de monocristal.

Os complexos pnictogênicos sintetizados, purificados e caracterizados foram então submetidos a investigações da atividade antibacteriana frente a *S. aureus*, *L. monocytogenes*, *B. cereus*, *S. sanguinis*, *E. coli* e *S. typhimurium*, todos patógenos aos seres humanos. Destaca-se que o complexo de bismuto nitrogenado **la** mostrou-se promissor como possível novo agente antibacteriano, pois foi ativo contra todos os microrganismos patogênicos estudados apresentando inibição da ordem de 80 a 90% em todos os casos, enquanto o ligante **I** correspondente se mostrou bem menos potente (10 a 30% de inibição). É importante observar o sinergismo alcançado na complexação do bismuto com o ligante adequado, como em **la**, no que diz respeito à atividade biológica.

O complexo de bismuto oxigenado **lb** mostrou-se menos potente (em torno de 60%) para todas as bactérias, exceto *L. monocytogenes* que não se mostrou suscetível, todavia este derivado mostrou problemas de solubilidade no meio estudado. Com relação aos complexos de antimônio, ressalta-se que o próprio sal precursor (SbCl_3) se mostrou altamente inibidor contra todos os patógenos, e que a complexação com os ligantes diminuiu a inibição, o que pode indicar um aumento da seletividade e quem sabe um decréscimo da

toxidez. Além do mais, o ligante **III** se mostrou com potencialidade antibacteriana mesmo na forma livre, embora o correspondente complexo de Bi(III) tenha se mostrado aparentemente um pouco mais ativo.

Cabe ressaltar que os ensaios farmacológicos para avaliação da atividade antibacteriana contra *Helicobacter pilory* e da atividade antiprotozoária contra leishmaniose estão entre as perspectivas deste trabalho, ainda sendo realizadas, e por isso não foram incluídos no presente texto.

Referências Bibliográficas

1. Wilkinson, G., *Comprehensive Coordination Chemistry*. The Synthesis, Reactions, Properties & Applications of Coordination Compounds, ed. R.D. Gillard and J.A. McCleverty. Vol. 3. 1987, São Paulo: Pergamon.
2. Schaumann, E., *Sulfur is More Than the Fat Brother of Oxygen. An Overview of Organosulfur Chemistry*, in *Sulfur-Mediated Rearrangements I*, E. Schaumann, Editor. 2007, Springer Berlin Heidelberg. p. 1-34.
3. Lehninger, A.L., M.M. Cox, and D.L. Nelson, *Principles of biochemistry*. 3rd ed. 2000, New York: Worth.
4. Tolstikov, G.A. and E.E. Shul'ts, *Natural polysulfides*. Russian Chemical Reviews, 1997. **66**(9): p. 813-826.
5. Rodd, E.H., *Aliphatic compounds*, in *Chemistry of carbon compounds*, S. Coffey, Editor. 1951-1962, Elsevier: Amsterdam. p. 74 - 92.
6. Barton, D. and W.D. Ollis, *Comprehensive organic chemistry : the synthesis and reactions of organic compounds*. 6th ed. Comprehensive Organic Chemistry. Vol. 3. Sulphur, selenium, silicon, baron, organometallic compounds. . 1918-1998: Oxford.
7. Ohno, A. and S. Oae, *Thiols*, in *Organic Chemistry of Sulfur*. 1977, Plenum: New York. p. 120 - 123.
8. Harley-Mason, J., *60. Some aliphatic thiols and their derivatives. Part I. Aliphatic mercaptoamines*. Journal of the Chemical Society (Resumed), 1947. **0**(0): p. 320-322.
9. Speziale, J., *Ethanedithiol (1,2 -Ethanedithiol)*. Organic Syntheses, 1963. **4**: p. 401.
10. Carey, F.A. and R.J.S. . *Advanced organic chemistry*, ed. 3rd. Vol. B. 1990, New York: Plenum Press.
11. Silva, L.L., et al., *Investigação eletroquímica e calorimétrica da interação de novos agentes antitumorais biscatiônicos com DNA*. Química Nova, 2012. **35**(7): p. 1318-1324.
12. Silva, L.L., *Estudo da síntese e da interação de precursores dendriméricos com DNA e avaliação da atividade antifúngica*, in *Departamento de Química*. 2005, Universidade Federal de Minas Gerais: Belo Horizonte. p. 190. Dissertação.
13. Oliveira, S.R., *Síntese, estudos de relações estrutura-atividade e da atividade antifúngica de novos agentes quimioterápicos para tratamento de doenças infecciosas emergentes*, in *Departamento de Química*. 2008, Universidade Federal de Minas Gerais: Belo Horizonte. p. 95. Dissertação.
14. Nogueira, L.J., *Síntese, avaliação da atividade antifúngica e determinação do log P de precursores dendriméricos*, in *Departamento de Química*. 2006, Universidade Federal de Minas Gerais: Belo Horizonte. p. 157. Dissertação.
15. King, R.B., *Encyclopedia of Inorganic Chemistry*. Second ed. Vol. VIII. 2005: Wiley. 6696.
16. Kumar, B., *Spectral studies of Nickel (II), Cobalt (II) and Copper (II) with complexes with ligand containing heavier donor sulphur atom*. Journal Chemtracks, 2010. **12**(1): p. 235-238.

17. Girolami, G.S., *Origin of the Terms Pnictogen and Pnictide*. Journal of Chemical Education, 2009. **86**(10): p. 1200.
18. Greenwood, N.N. and A. Earnshaw, *Chemistry of the Elements*. Pergamon.
19. Sadler, P.J., H. Li, and H. Sun, *Coordination chemistry of metals in medicine: target sites for bismuth*. Coordination Chemistry Reviews, 1999. **185–186**(0): p. 689-709.
20. Gray, T., *Os elementos: uma exploração visual dos átomos conhecidos no Universo*. 1ª ed, ed. E. Blücher. 2011, São Paulo: Blucher.
21. Yang, N. and H. Sun, *Biocoordination chemistry of bismuth: Recent advances*. Coordination Chemistry Reviews, 2007. **251**(17–20): p. 2354-2366.
22. Briand, G.G. and N. Burford, *Bismuth Compounds and Preparations with Biological or Medicinal Relevance*. Chemical Reviews, 1999. **99**(9): p. 2601-2658.
23. Ge, R. and H. Sun, *Bioinorganic Chemistry of Bismuth and Antimony: Target Sites of Metallodrugs*. Accounts of Chemical Research, 2007. **40**(4): p. 267-274.
24. Li, H. and H. Sun, *Recent advances in bioinorganic chemistry of bismuth*. Current Opinion in Chemical Biology, 2012. **16**(1–2): p. 74-83.
25. Sundar, S. and J. Chakravarty, *Antimony Toxicity*. International Journal of Environmental Research and Public Health, 2010. **7**(12): p. 4267-4277.
26. De Boeck, M., M. Kirsch-Volders, and D. Lison, *Cobalt and antimony: genotoxicity and carcinogenicity*. Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis, 2003. **533**(1–2): p. 135-152.
27. Tella, M. and G.S. Pokrovski, *Antimony(III) complexing with O-bearing organic ligands in aqueous solution: An X-ray absorption fine structure spectroscopy and solubility study*. Geochimica et Cosmochimica Acta, 2009. **73**(2): p. 268-290.
28. Wyllie, S. and A.H. Fairlamb, *Differential toxicity of antimonial compounds and their effects on glutathione homeostasis in a human leukaemia monocyte cell line*. Biochemical Pharmacology, 2006. **71**(3): p. 257-267.
29. Borborema, S.E.T., *Desenvolvimento e Farmacocinética de Antimônio encapsulado em Lipossomas de Fosfatilserina utilizando radioisótopos em Leishmaniose experimental*, in Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares. 2010, Universidade de São Paulo: São Paulo. p. 167. Tese.
30. Miguelote, V.R.d.S., *Doenças negligenciadas: estratégias do Ministério da Saúde*. Revista de Saúde Pública 2010. **44**(1): p. 200-202.
31. Demicheli, C. and F. Frézard, *Novas embalagens para Medicamentos à base de Antimônio usados no tratamento de Leishmaniose e Esquistossomose*. Cadernos Temáticos de Química Nova na Escola, 2005. **6**.
32. Malik, S., et al., *LEISHMANIASIS: Current Treatment Strategies and Future Opportunities*. Journal of Chemical and Pharmaceutical Research, 2010. **2**(3): p. 70-91.
33. OMS.
http://www.who.int/leishmaniasis/burden/magnitude/burden_magnitude/en/index.html. 06/06/2013.
34. Rath, S., et al., *Antimoniais empregados no tratamento da leishmaniose: estado da arte*. Química Nova, 2003. **26**: p. 550-555.
35. Tiekink, E.R.T., *Antimony and bismuth compounds in oncology*. Critical Reviews in Oncology/Hematology, 2002. **42**(3): p. 217-224.
36. Demicheli, C., et al., *Physico-chemical characterization of meglumine antimoniate*. Biometals, 1999. **12**(1): p. 63-66.
37. Frézard, F., et al., *Glutathione-Induced Conversion of Pentavalent Antimony to Trivalent Antimony in Meglumine Antimoniate*. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2001. **45**(3): p. 913-916.

38. Frézard, F., et al., *Lipossomas: propriedades físico-químicas e farmacológicas, aplicações na quimioterapia à base de antimônio*. Química Nova, 2005. **28**: p. 511-518.
39. Reis, D.C., et al., *Antimony(III) complexes with 2-benzoylpyridine-derived thiosemicarbazones: Cytotoxicity against human leukemia cell lines*. European Journal of Medicinal Chemistry, 2010. **45**(9): p. 3904-3910.
40. Morens, D.M., G.K. Folkers, and A.S. Fauci, *The challenge of emerging and re-emerging infectious diseases*. Nature, 2004. **430**: p. 242-249.
41. Binder, S., A.M. Levitt, and J.J. Sacks, *Emerging infectious diseases: Public health issues for the 21st century*. Science, 1999. **284**: p. 1311-1313.
42. Rocha, D.P., et al., *Coordenação de metais a antibióticos como uma estratégia de combate à resistência bacteriana*. Química Nova, 2011. **34**: p. 111-118.
43. Thompson, K.H. and C. Orvig, *Boon and bane of metal ions in medicine*. Science (New York, N.Y.), 2003. **300**(5621): p. 936-939.
44. Domenico, P., et al., *Enhancement of Bismuth Antibacterial Activity with Lipophilic Thiol Chelators*. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 1997. **40**(8): p. 1697-1730.
45. Yan, Y., et al., *A novel azathia-crown ether dye chromogenic chemosensor for the selective detection of mercury(II) ion*. Dyes and Pigments, 2008. **79**(2): p. 210-215.
46. Oliveira, S.R., *Síntese, estudos de relações estrutura-atividade e da atividade antifúngica de novos agentes quimioterápicos para tratamento de doenças infecciosas emergentes*, in *Departamento de Química - Instituto de Ciências Exatas 2008*, Universidade Federal de Minas Gerais: Belo Horizonte. p. 95.
47. Clayden, J., et al., *Organic Chemistry*. 2001, New York: Oxford.
48. Ward, K., *The Chlorinated Ethylamines—A New Type of Vesicant*. Journal of the American Chemical Society, 1935. **57**(5): p. 914-916.
49. Fujihara, H., et al., *Synthesis and phase-transfer property of macrocyclic polythiaether sulphoxides*. Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1, 1986. **0**(0): p. 465-470.
50. Mertschenk, B. and F. Beck, *Thiourea and Thiourea Derivatives*, in *Ullmann's encyclopedia of industrial chemistry*, B. Elvers, Editor. 1995, VCH Verlagsgesellschaft: Weinheim.
51. Urquhart, G.G., J.W. Gates, and R. Connor, *n-Dodecyl (Lauryl) Mercaptan*. Organic Syntheses, 1955. **3**: p. 363.
52. Banerjee, M., et al., *Mass spectrometric identification of an intramolecular disulfide bond in thermally inactivated triosephosphate isomerase from a thermophilic organism Methanocaldococcus jannaschii*. Rapid Communications in Mass Spectrometry, 2011. **25**(14): p. 1915-1923.
53. Pavia, D.L., G.M. Lampman, and G.S. Kriz, *Introdução à Espectroscopia*. 2010, São Paulo: Cengage Learning.
54. Silverstein, R.M., G.C. Bassler, and T.C. Morrill, *Identificação Espectrométrica de Compostos Orgânicos*. 5ª ed. 1994, Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. 387.
55. Clemence, L.W. and M.T. Leffler, *Organic Thio-antimonials in Schistosomiasis*. Journal of the American Chemical Society, 1948. **70**(7): p. 2439-2440.
56. Agocs, L., et al., *Spectroscopic, Structural, and Mass Spectrometric Studies on Two Systematic Series of Dithiabismuth(III) Heterocycles: Identification of Bismuthenium Cations and Their Solvent Complexes*. Journal of the American Chemical Society, 1996. **118**(13): p. 3225-3232.
57. Shriver, D.F. and P. Atkins, *Química Inorgânica*. 4ª ed, ed. R.d.B. Faria. 2008, Porto Alegre: Bookman. 847.

58. Barros, H.L.d.C., *Química Inorgânica: uma introdução*. 1992, Belo Horizonte: UFMG.
59. Bräu, E., et al., *On heterocyclic systems containing bismuth(III) 2. Eight-membered heterocycles Cl/Br/I-M(CH₂CH₂CH₂)₂X with lewis acidic group 15 atoms M \square As, Sb, Bi and donor atoms X \square NR, S: a contribution to the value of the electronegativity of bismuth(III)*. Polyhedron, 1994. **13**(3): p. 365-374.
60. Zickgraf, A., E. Bräu, and M. Dräger, *As(III)/Sb(III)/Bi(III)-halide distances and stretching vibrations. An application of the Varshni relationship upon hypervalent group 15 compounds*. Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy, 1998. **54**(1): p. 85-90.
61. Ikram, M. and D.B. Powell, *Infrared spectra of ethanedithiol and dimercaptodiethyl sulphide and their metal complexes*. Spectrochimica Acta Part A: Molecular Spectroscopy, 1972. **28**(1): p. 59-64.
62. Nakamoto, K., *Infrared Spectra of Inorganic and Coordination Compounds*. 1963, New York: John Wiley & Sons.
63. Standards, N.C.f.C.L., *Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing*. P. a. 2009: Wayne.

Anexo I

Espectros dos Compostos Sintetizados

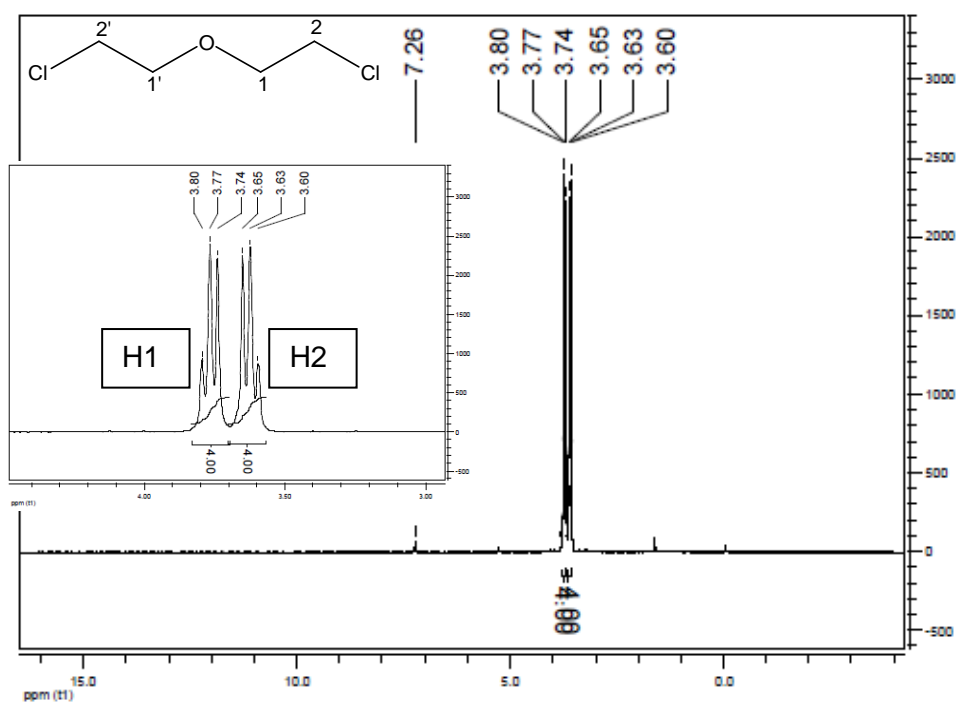


Figura 32 - Espectro RMN ^1H de **B** em CDCl_3

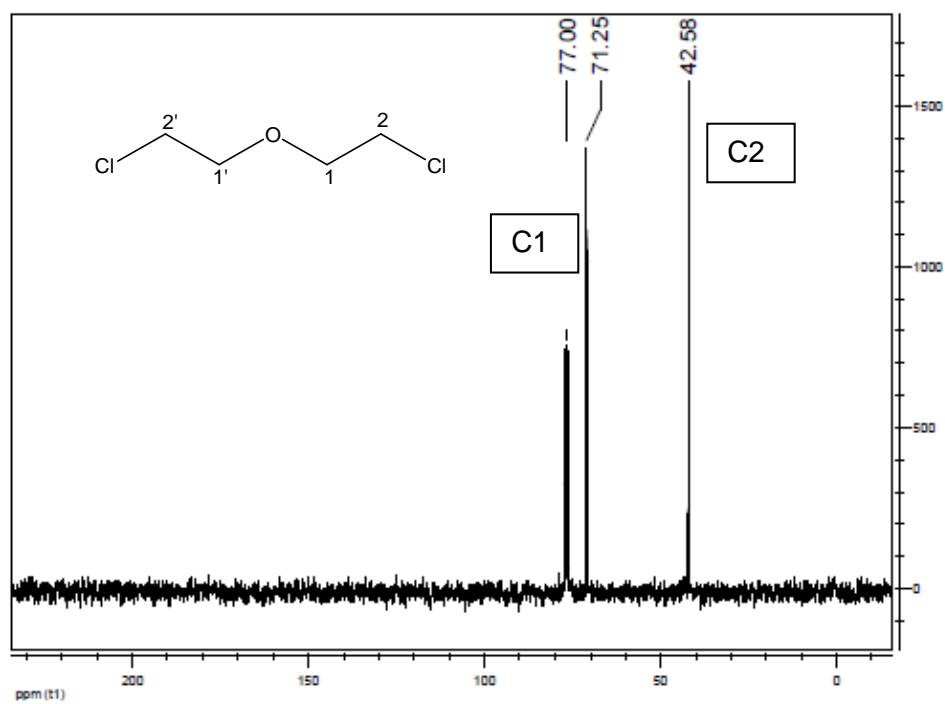


Figura 33 - Espectro RMN ^{13}C de **B** em CDCl_3

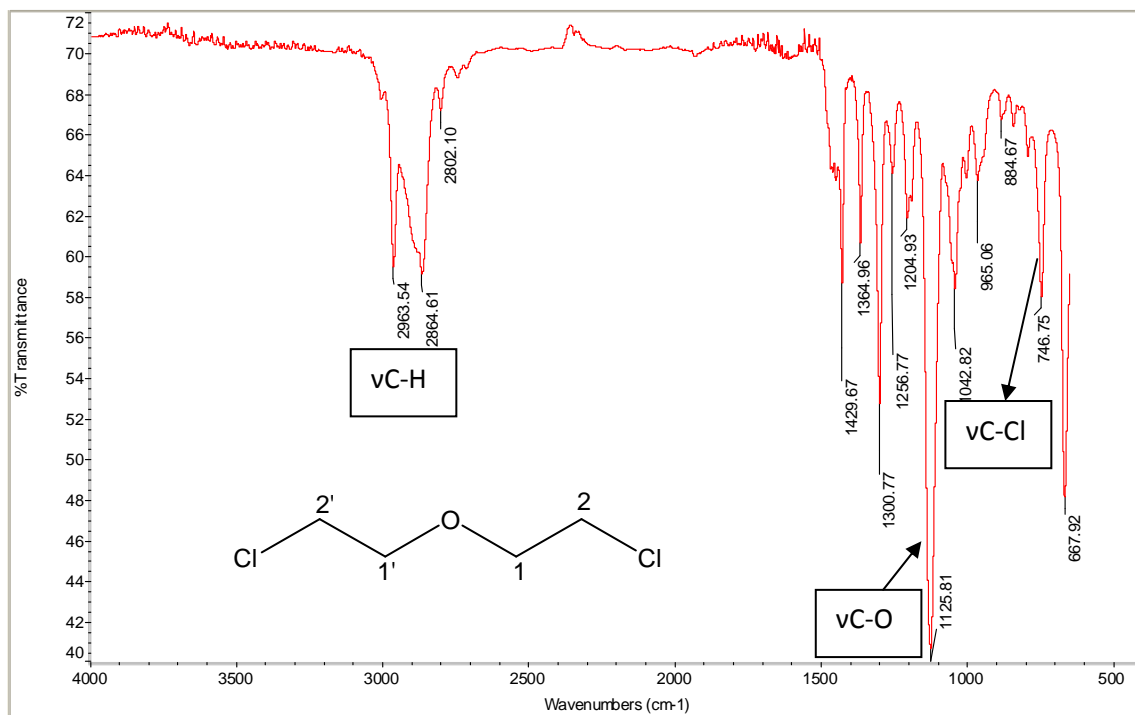


Figura 34- Espectro na região do infravermelho de **B**

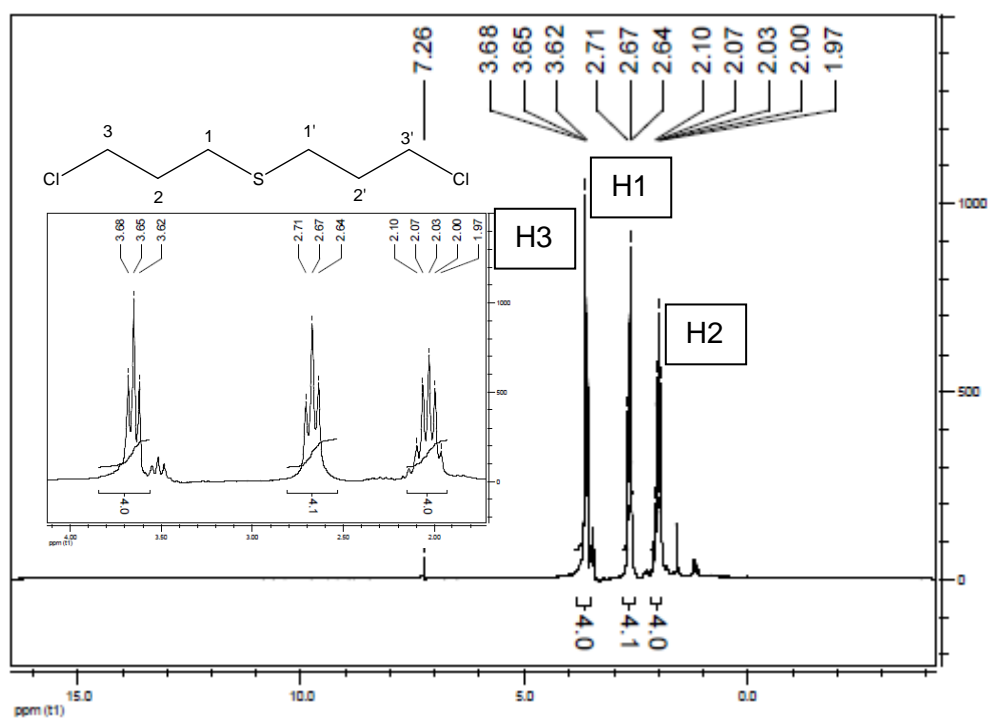


Figura 35- Espectro RMN ¹H de **C** em CDCl₃

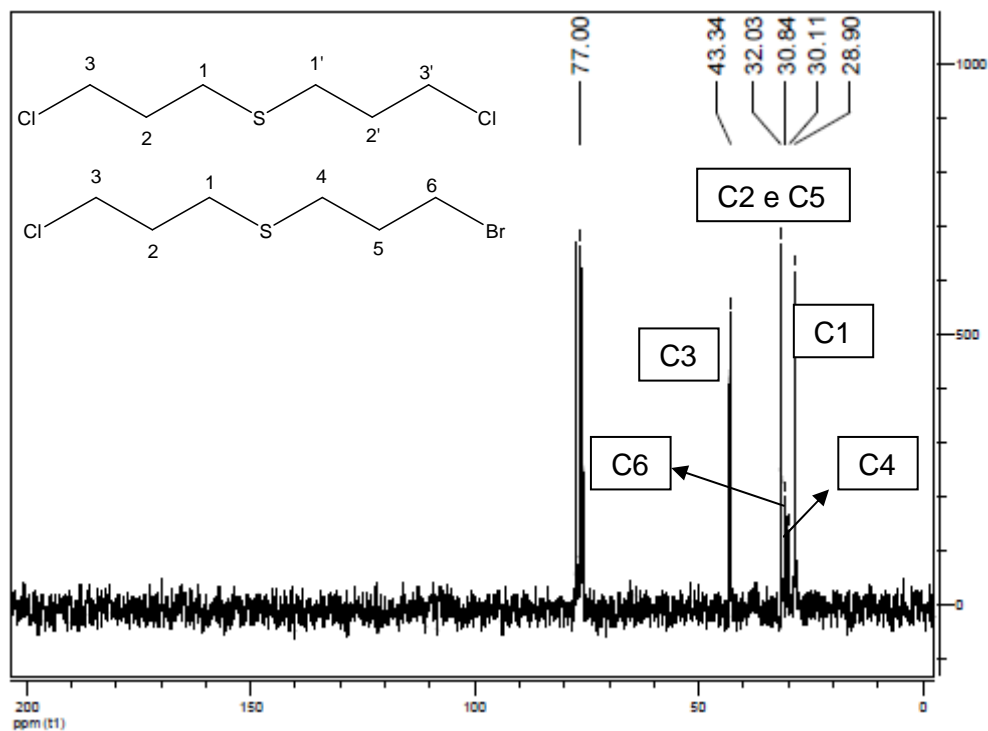


Figura 36 - Espectro RMN ^{13}C de **C** em CDCl_3

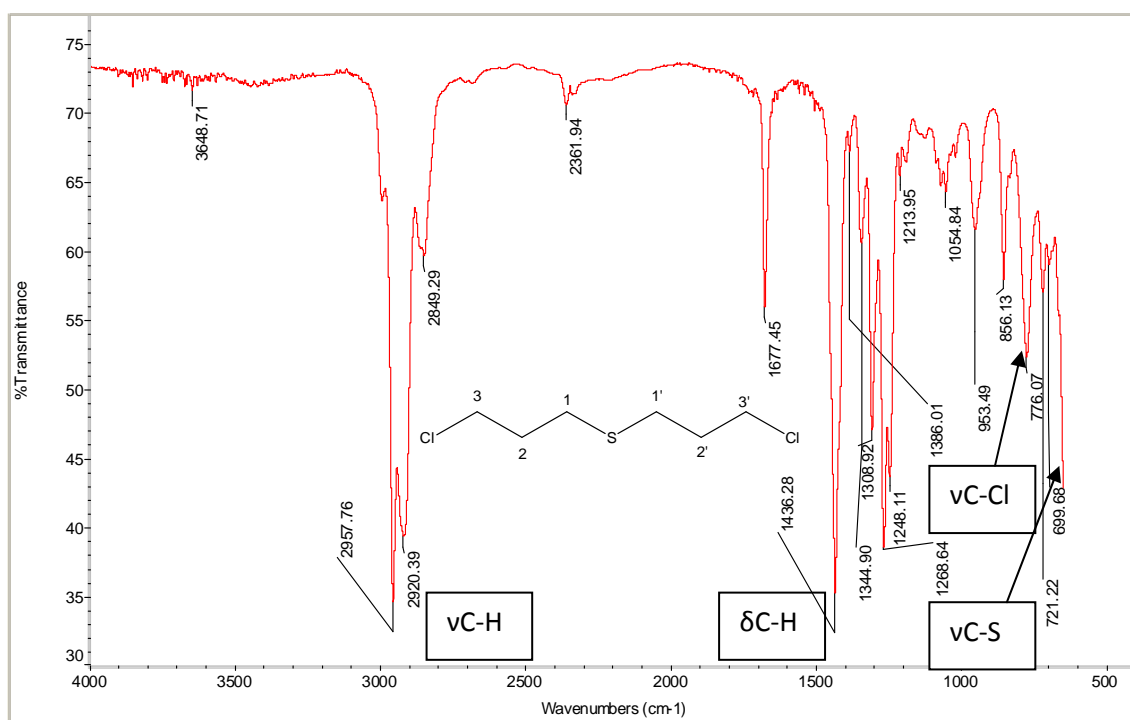


Figura 37 - Espectro na região do infravermelho de **C**

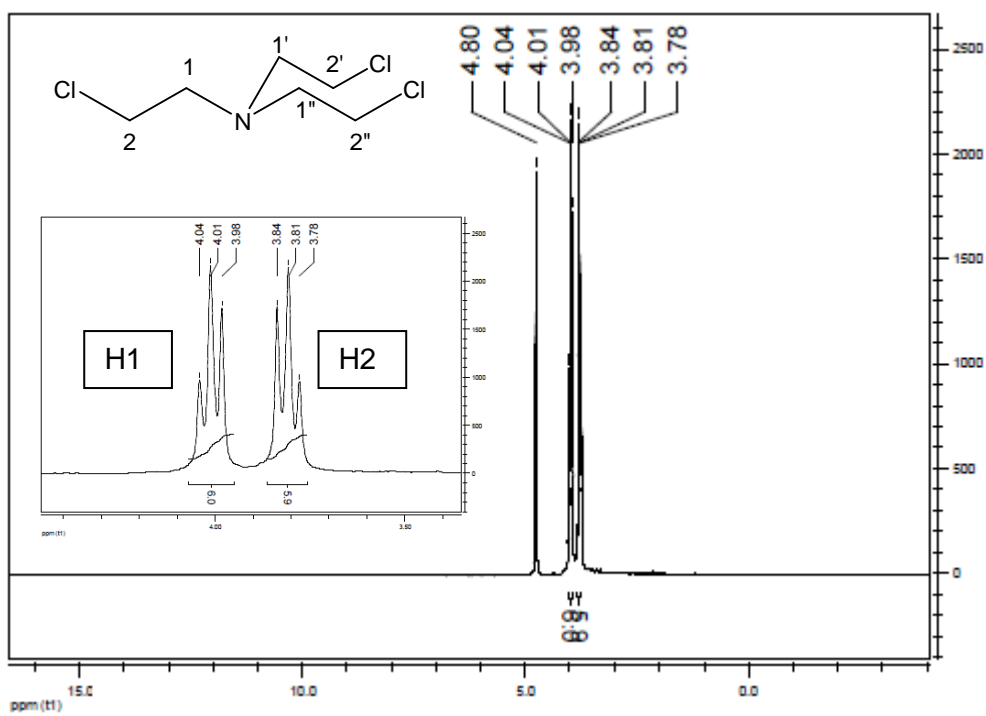


Figura 38 - Espectro RMN ^1H de **D** em D_2O

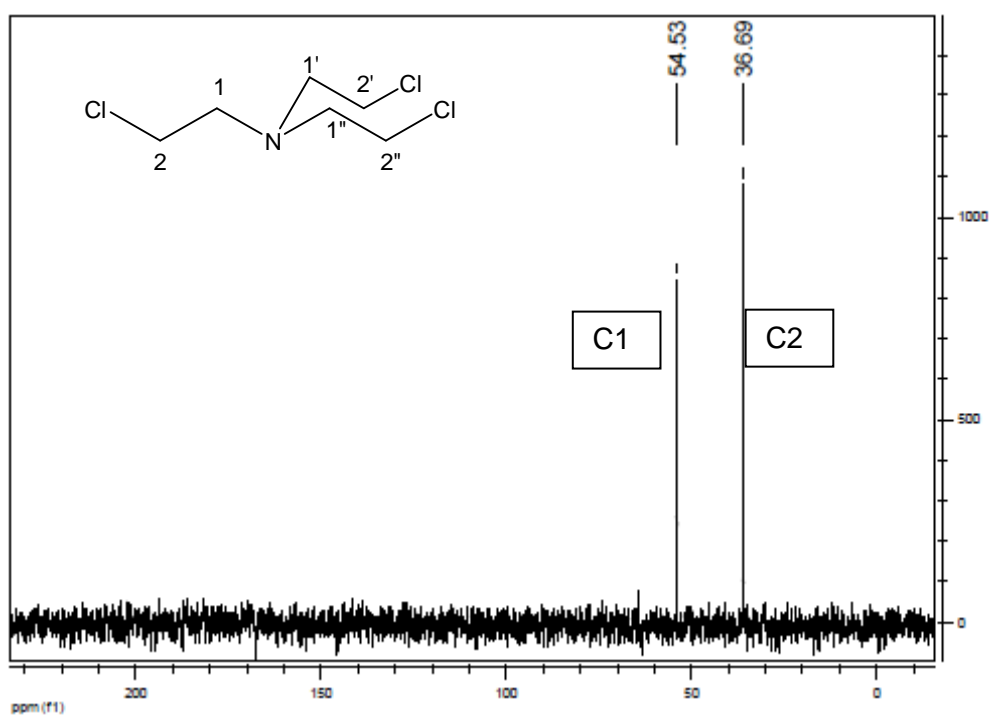


Figura 39 - Espectro RMN ^{13}C de **D** em D_2O

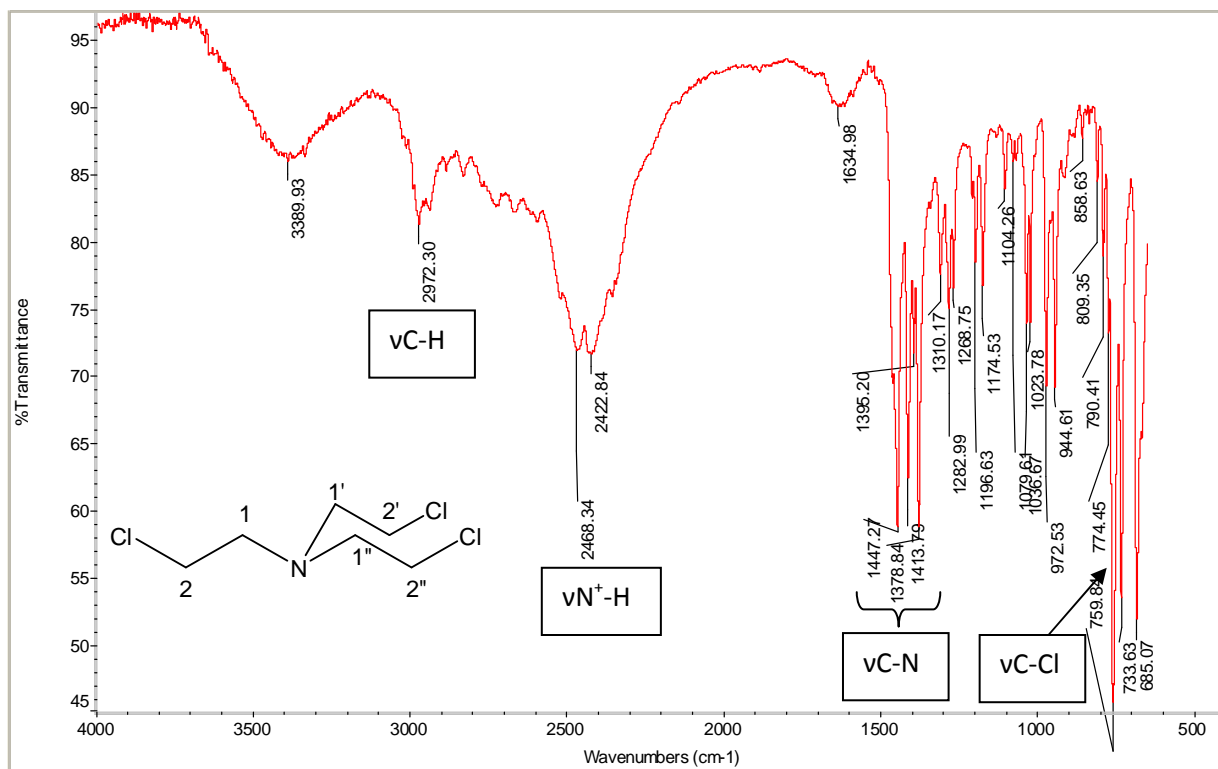


Figura 40 - Espectro na região do infravermelho de **D**

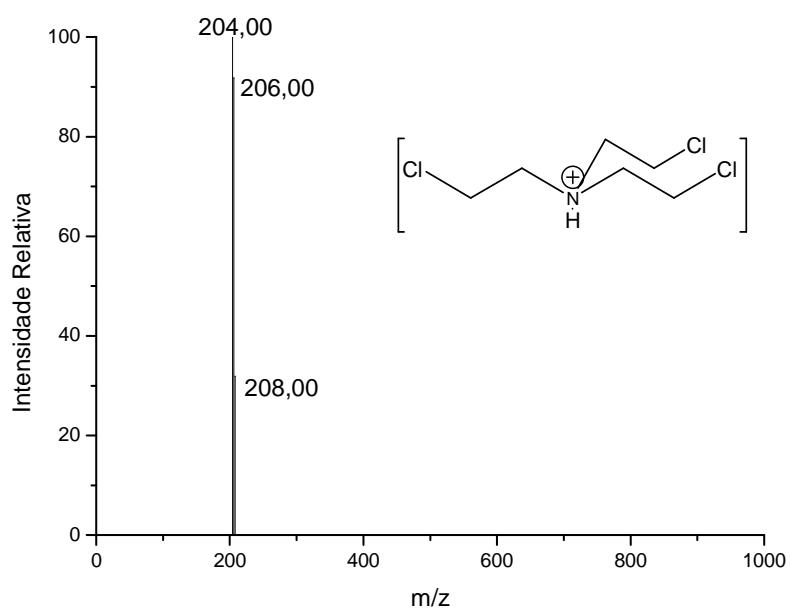


Figura 41 - Espectro de massas ESI-MS de **D**

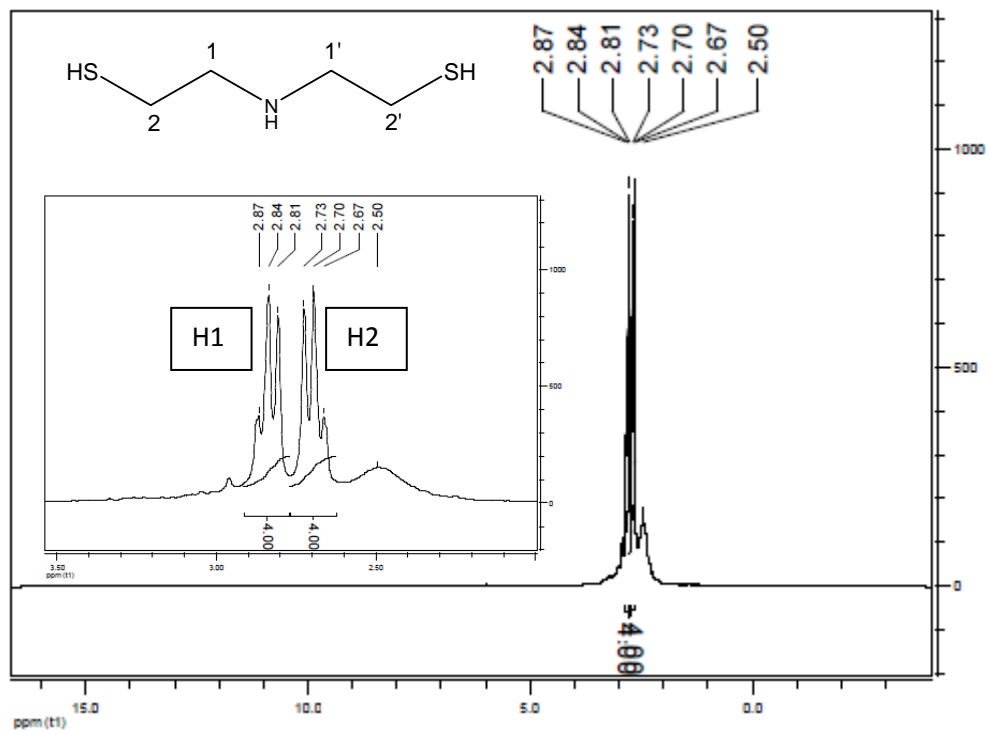


Figura 42- Espectro RMN ^1H do ligante I em DMSO

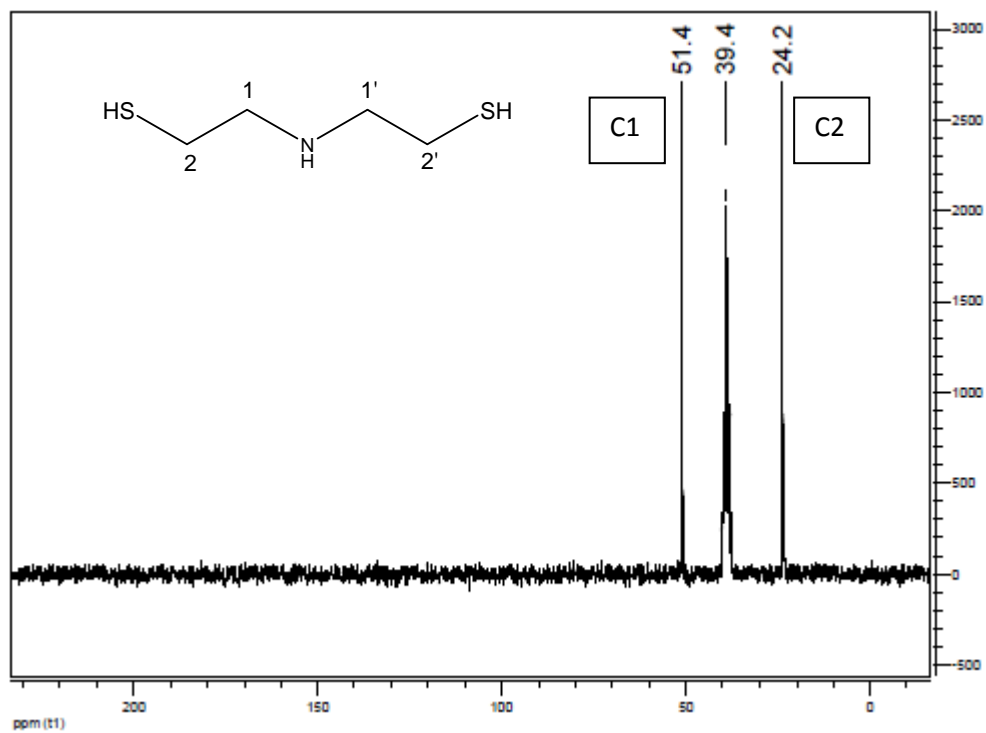


Figura 43 - Espectro RMN ^{13}C do ligante I em DMSO

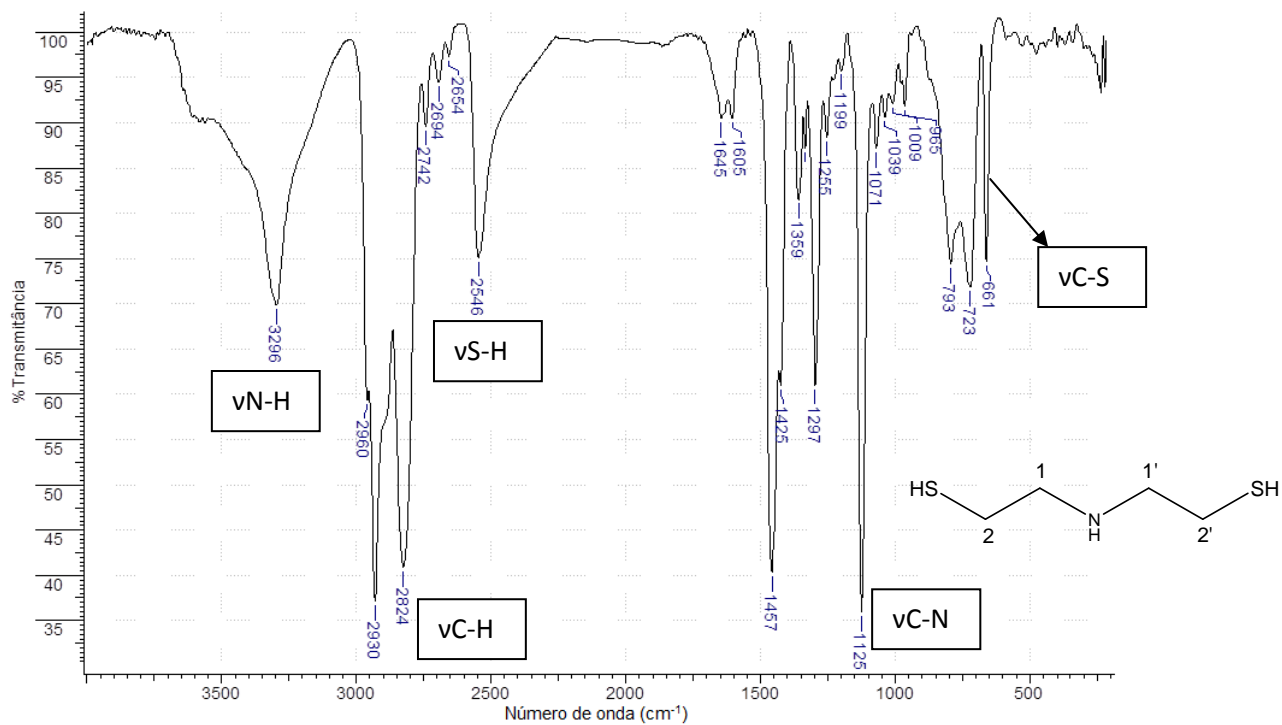


Figura 44 - Espectro na região do infravermelho do ligante I

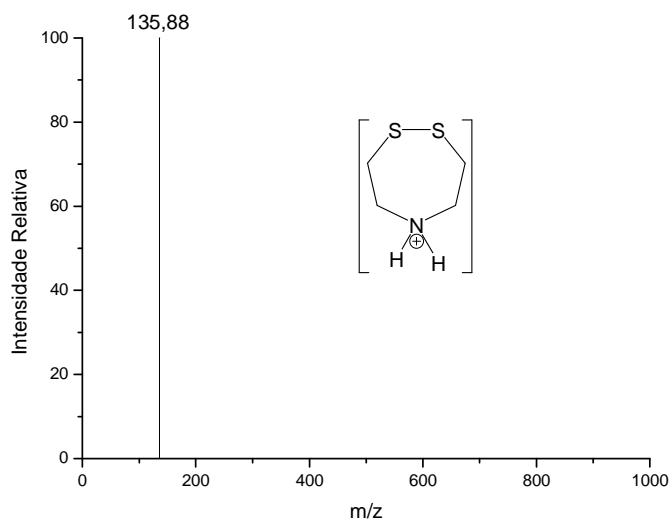


Figura 45 - Espectros de massas ESI-MS do ligante I

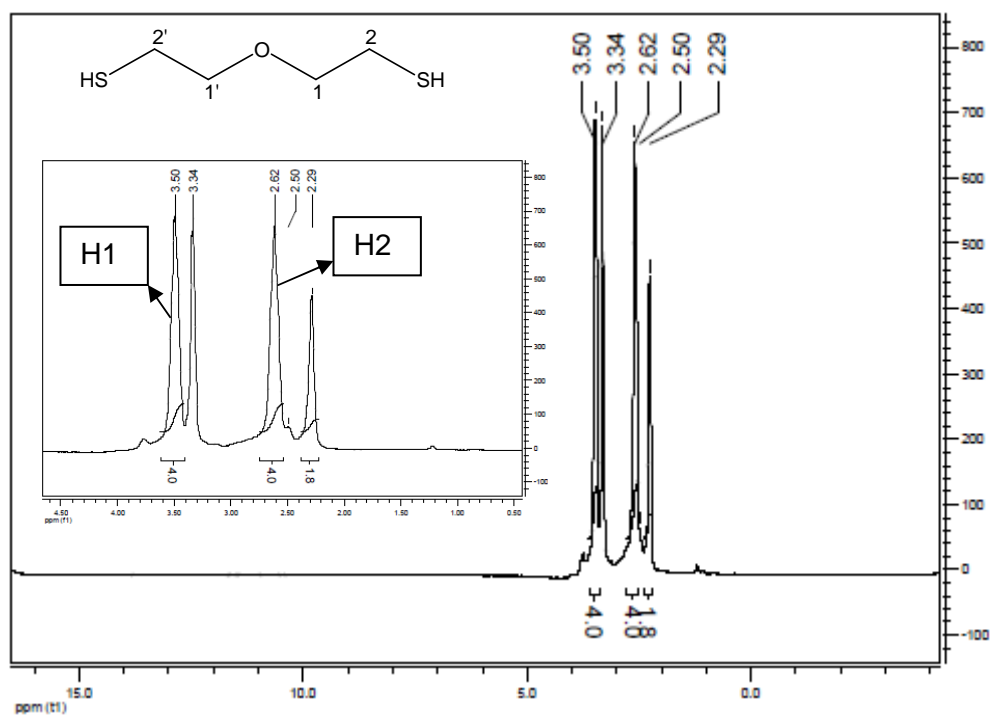


Figura 46- Espectro RMH ^1H do ligante **II** em $\text{DMSO-}d_6$

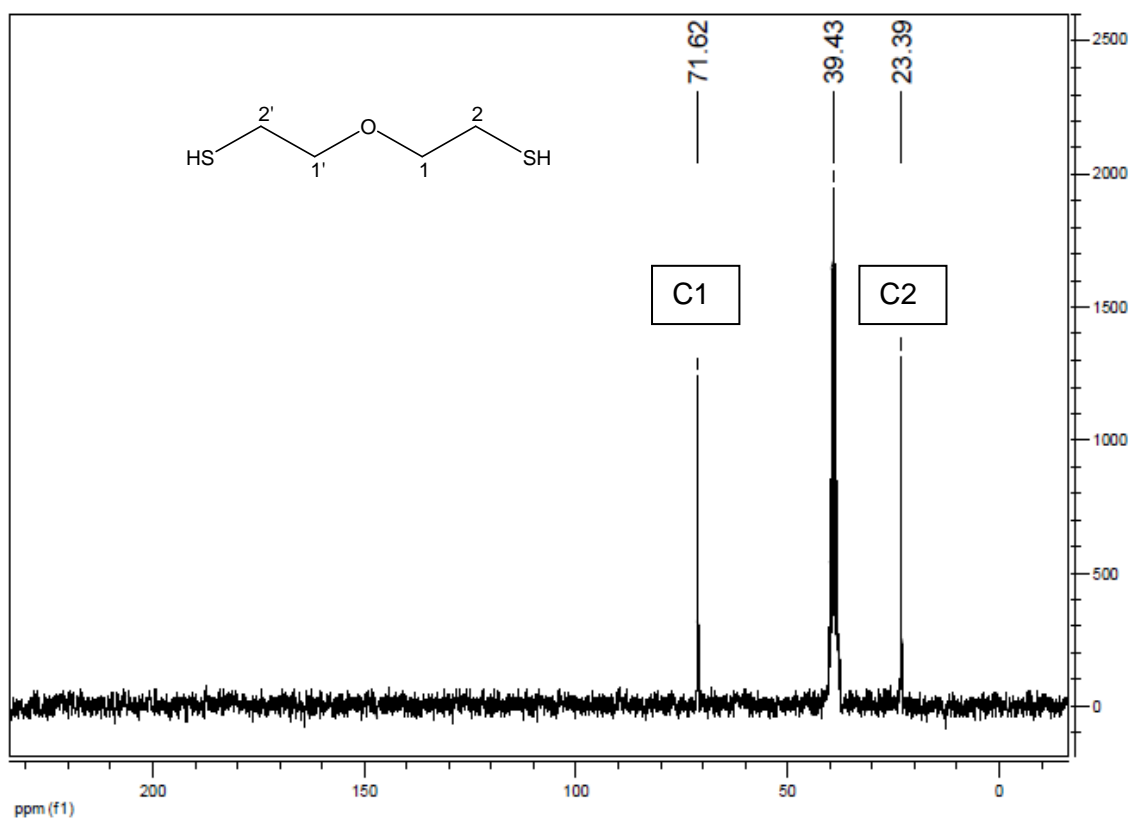


Figura 47 - Espectro RMN ^{13}C do ligante **II** em $\text{DMSO-}d_6$

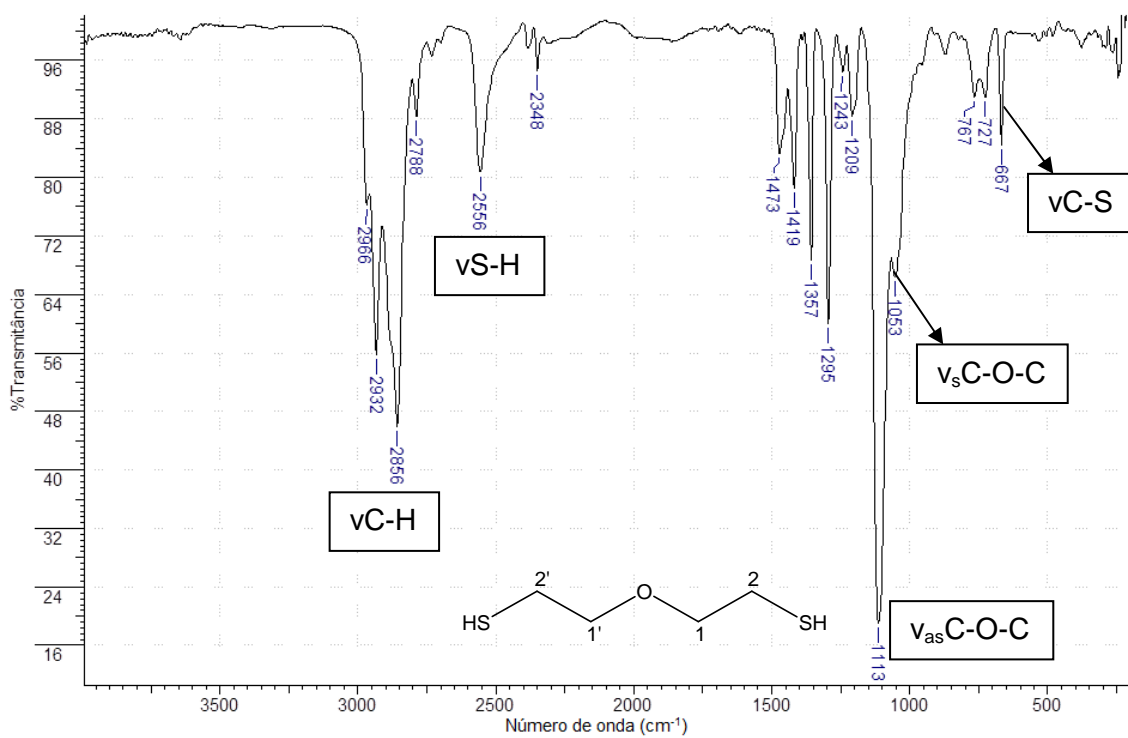


Figura 48 - Espectro na região do infravermelho do ligante II

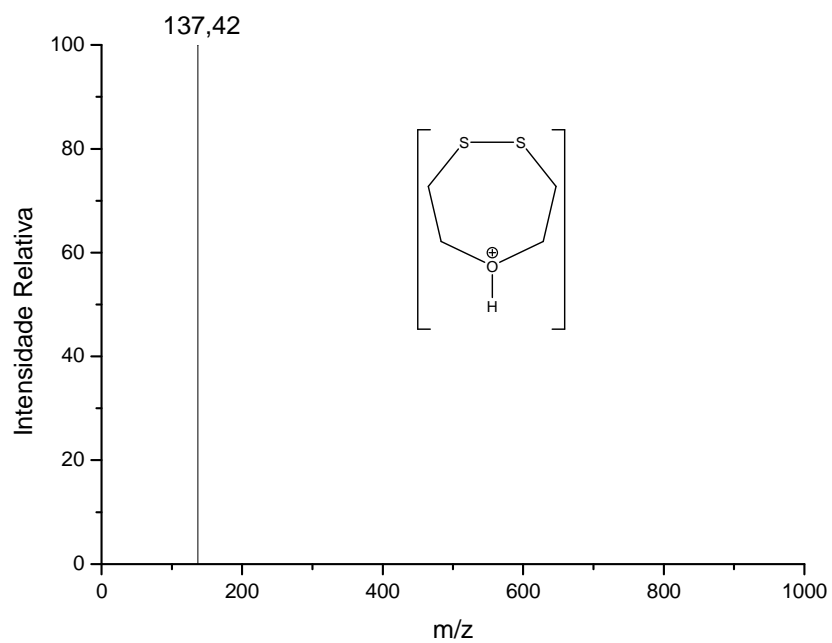


Figura 49 - Espectros de massas ESI-MS do ligante II

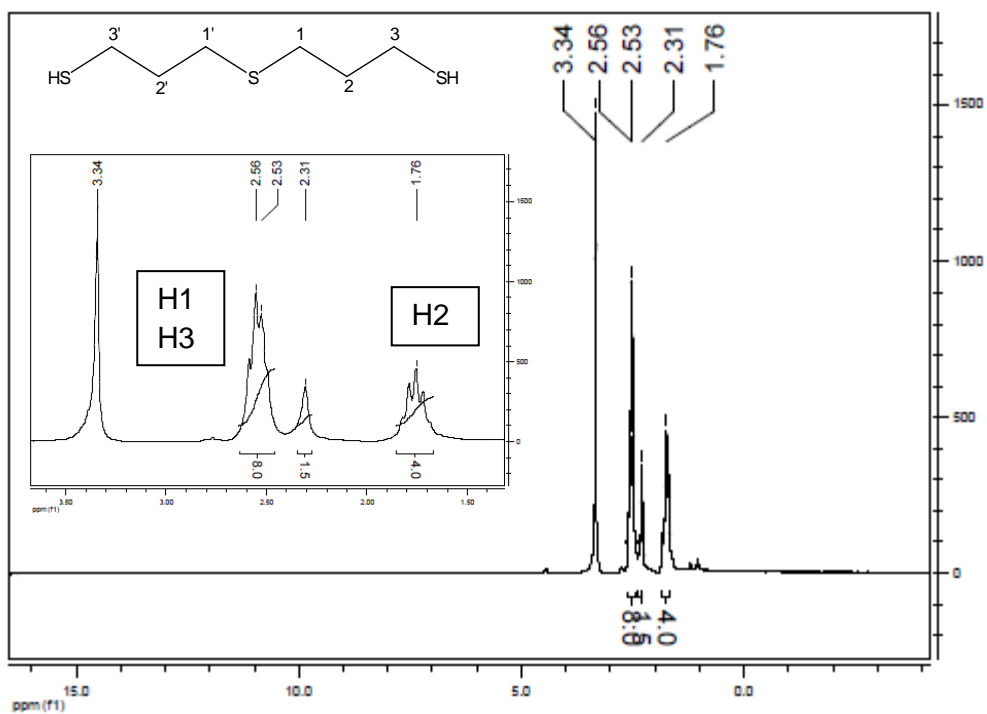


Figura 50 - Espectro RMH ^1H do ligante **III** em $\text{DMSO-}d_6$

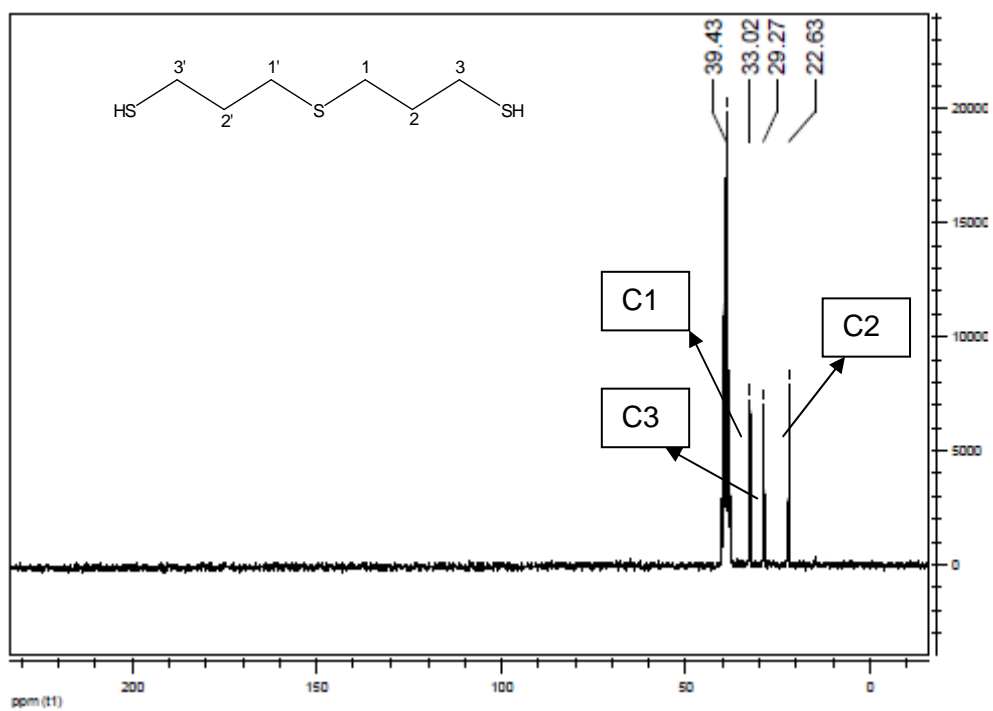


Figura 51 - Espectro RMH ^{13}C do ligante **III** em $\text{DMSO-}d_6$

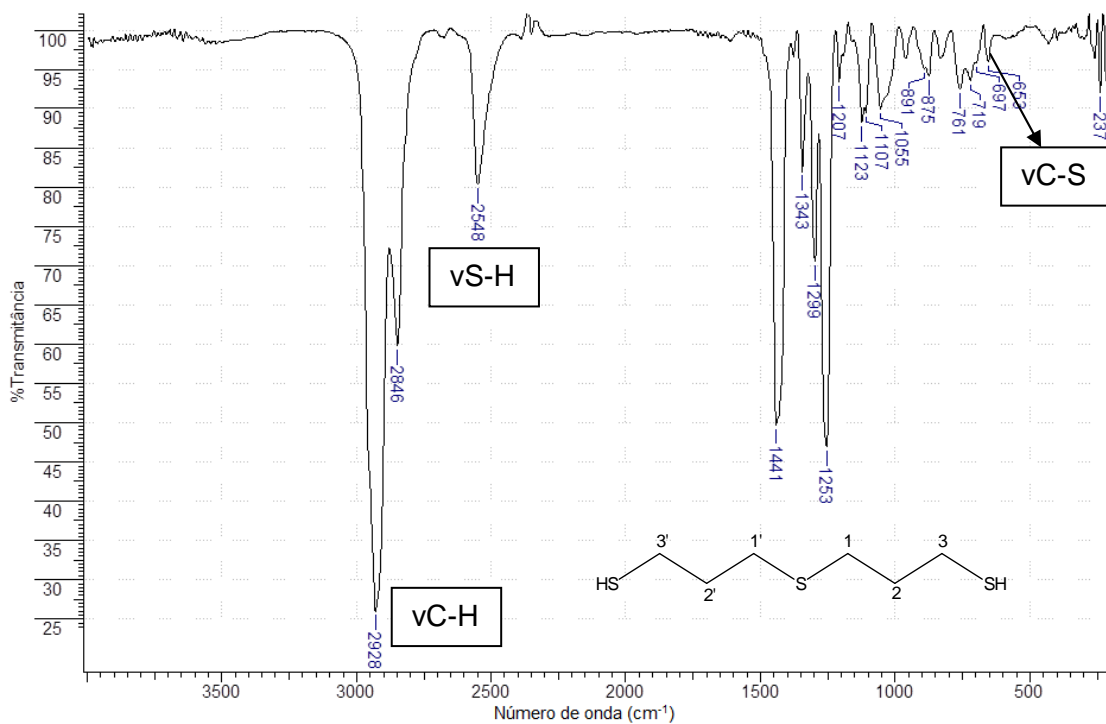


Figura 52 - Espectro na região do infravermelho do ligante III

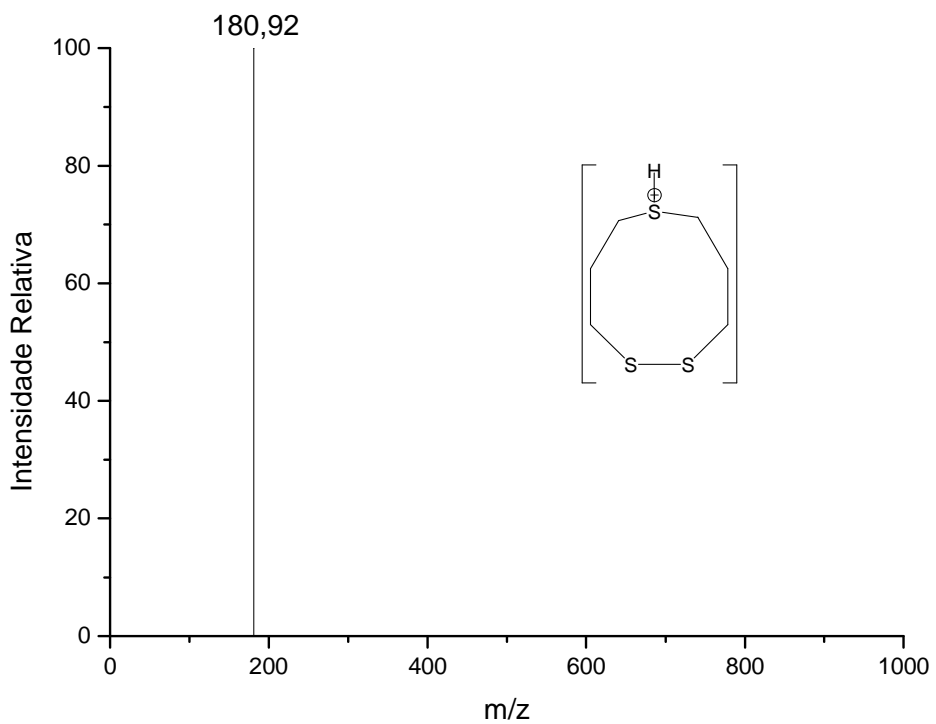


Figura 53 - Espectro de massas ESI-MS do ligante III

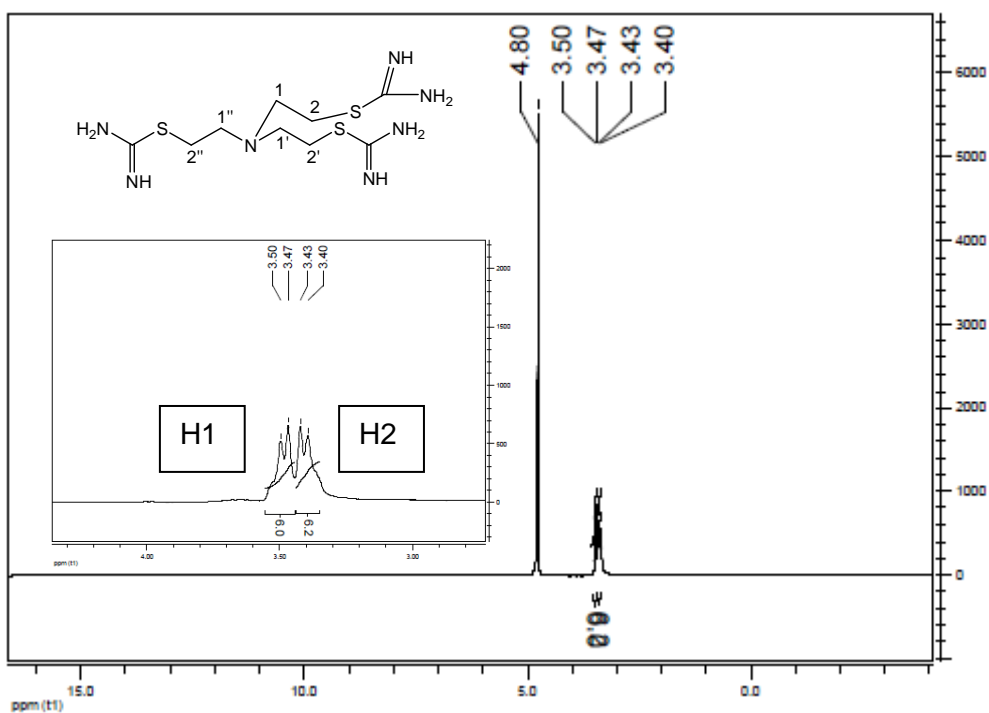


Figura 54 - Espectro RMH ^1H do precursor **D1** em D_2O

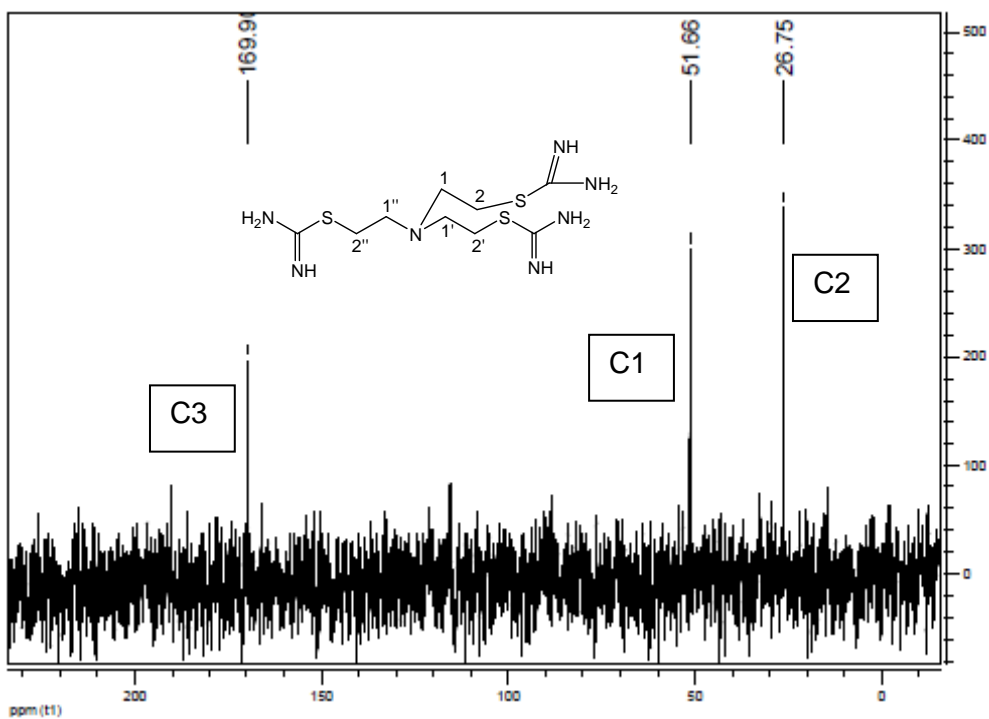


Figura 55 - Espectro RMH ^{13}C do precursor **D1** em D_2O

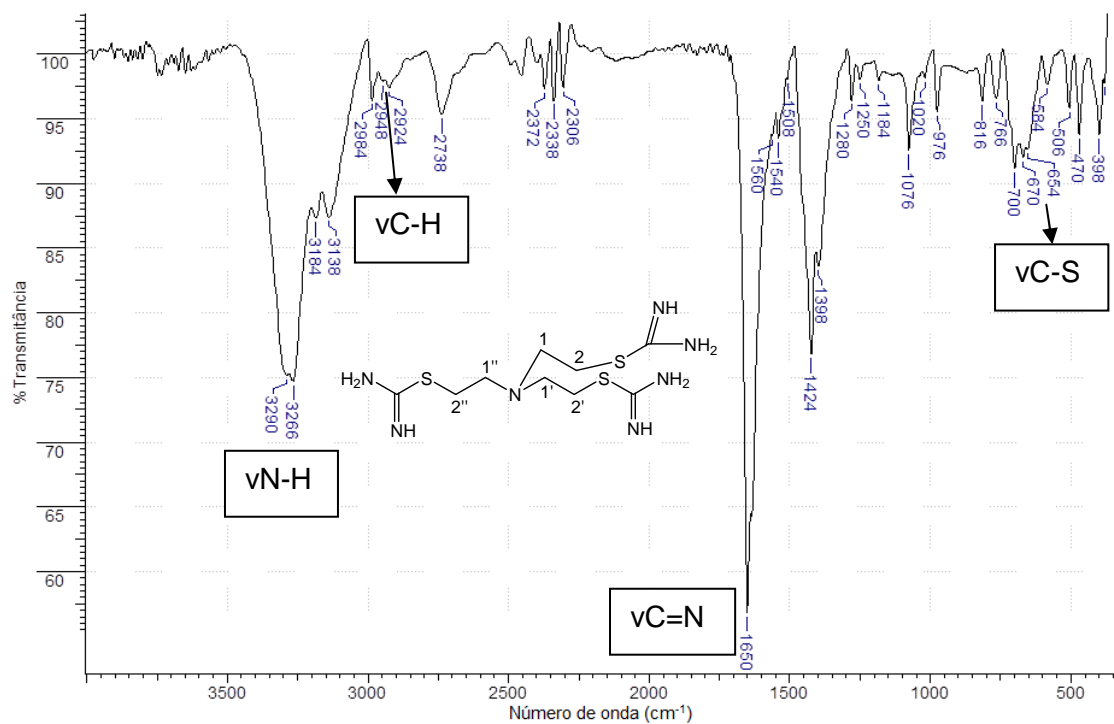


Figura 56 – Espectro na região do infravermelho do precursor **D1**

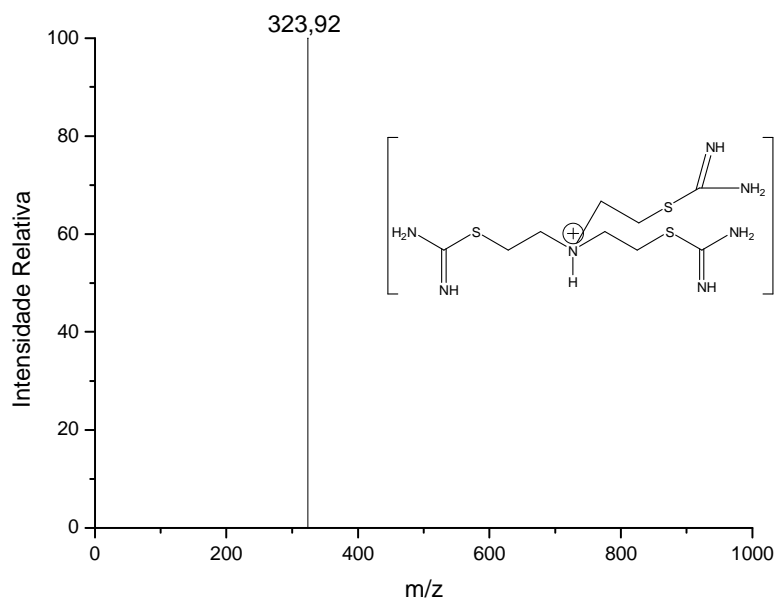


Figura 57 - Espectro de massas ESI-MS do precursor **D1**

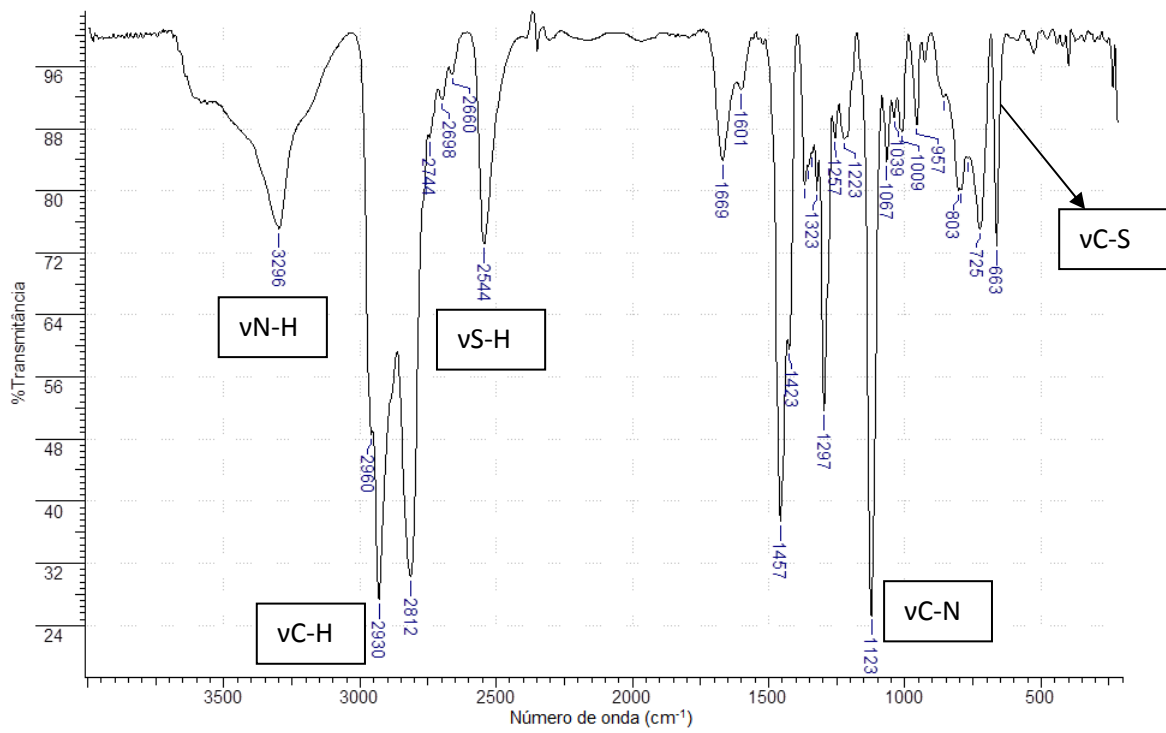


Figura 58 - Espectro na região do infravermelho do ligante **IV**

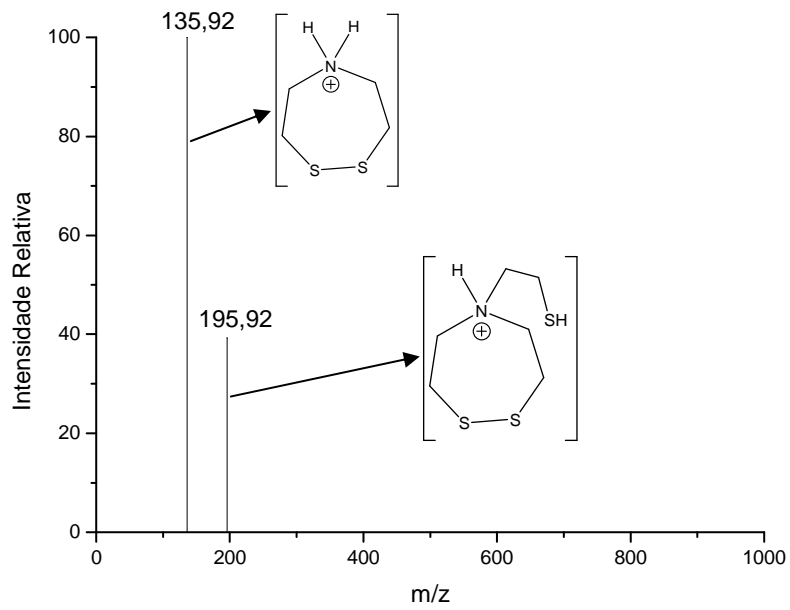


Figura 59 - Espectro de massas ESI-MS do ligante **IV**

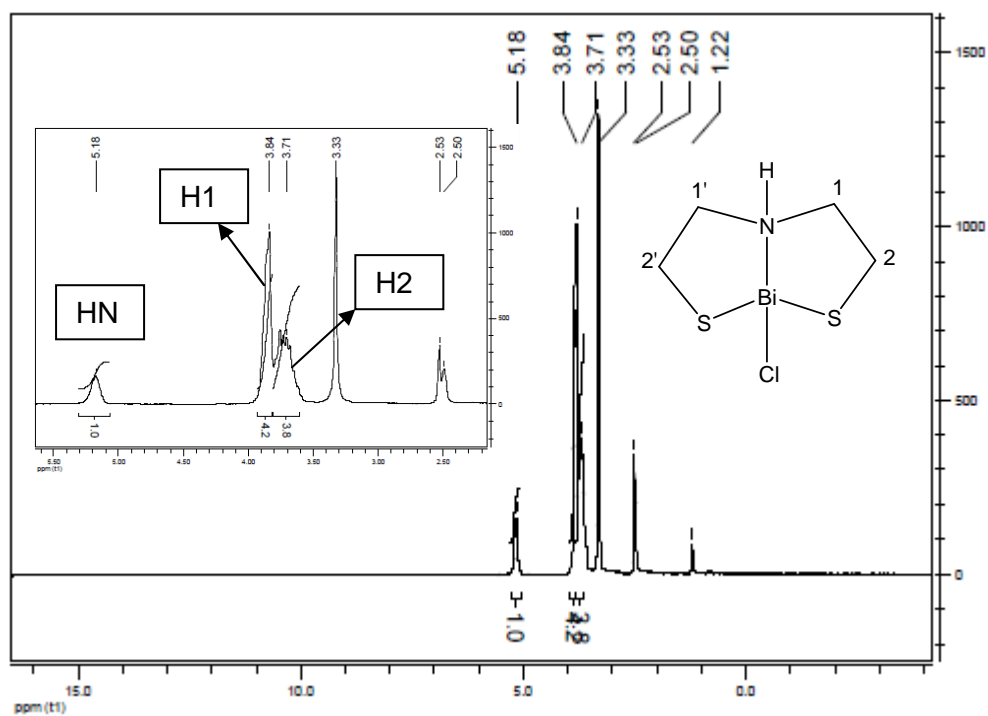


Figura 60 - Espectro RMH ^1H do complexo **Ia** em $\text{DMSO-}d_6$

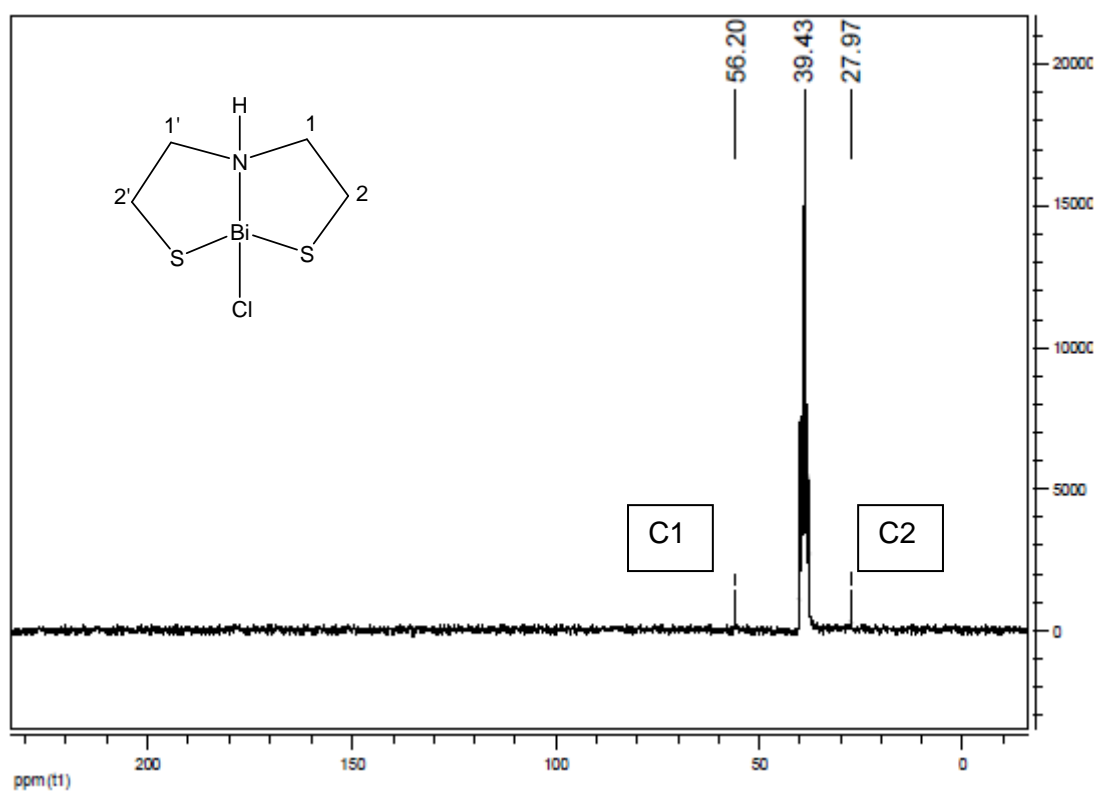


Figura 61 - Espectro RMH ^{13}C do complexo **Ia** em $\text{DMSO-}d_6$

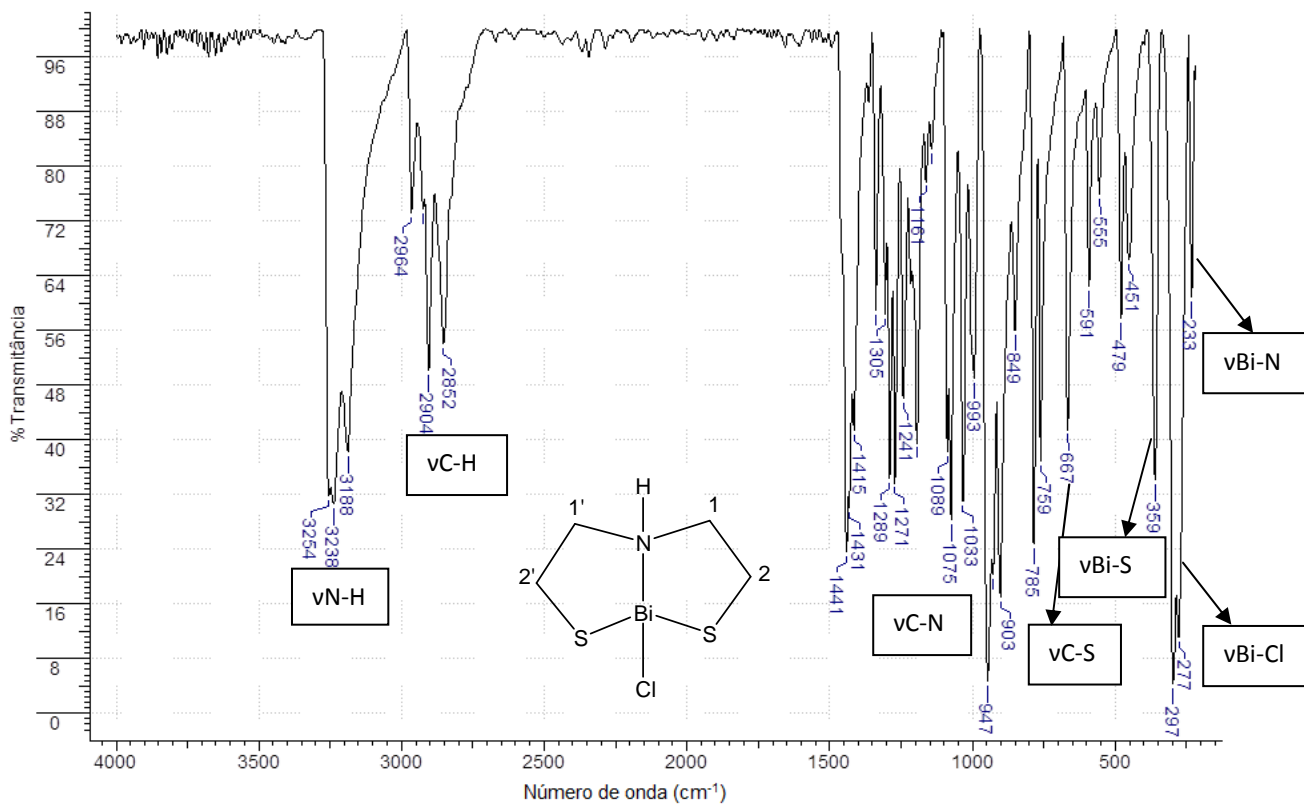


Figura 62 - Espectro na região do infravermelho do complexo 1a

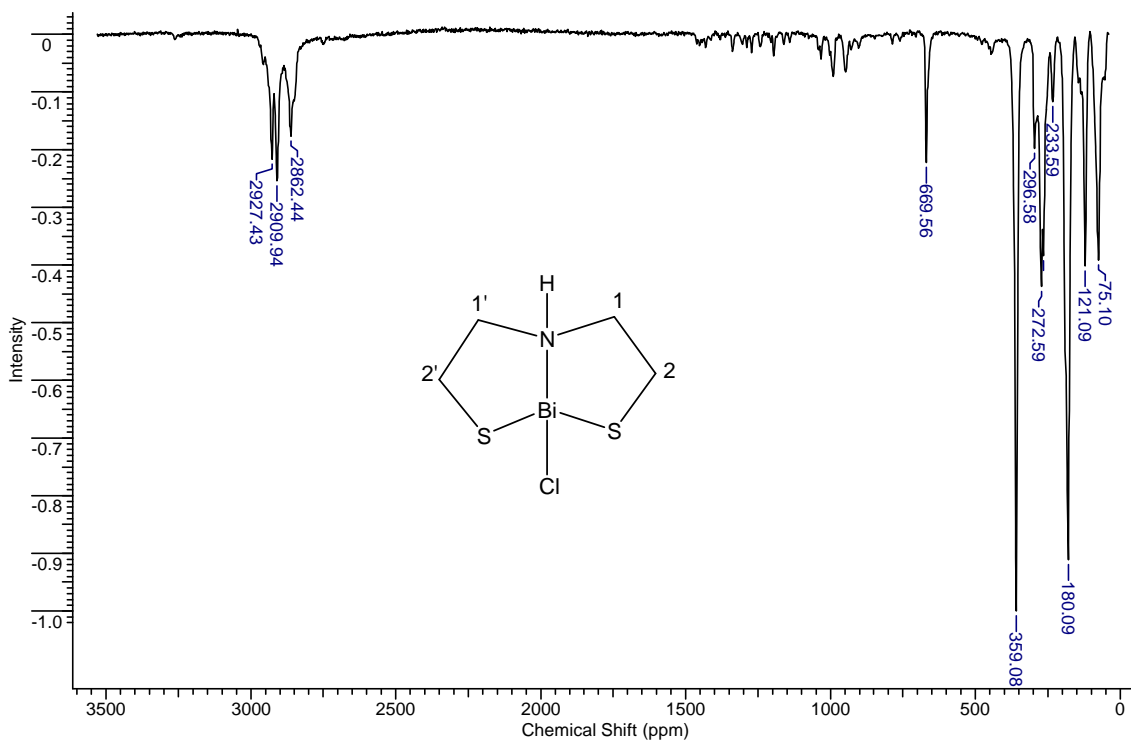


Figura 63 – Espectro Raman do complexo 1a

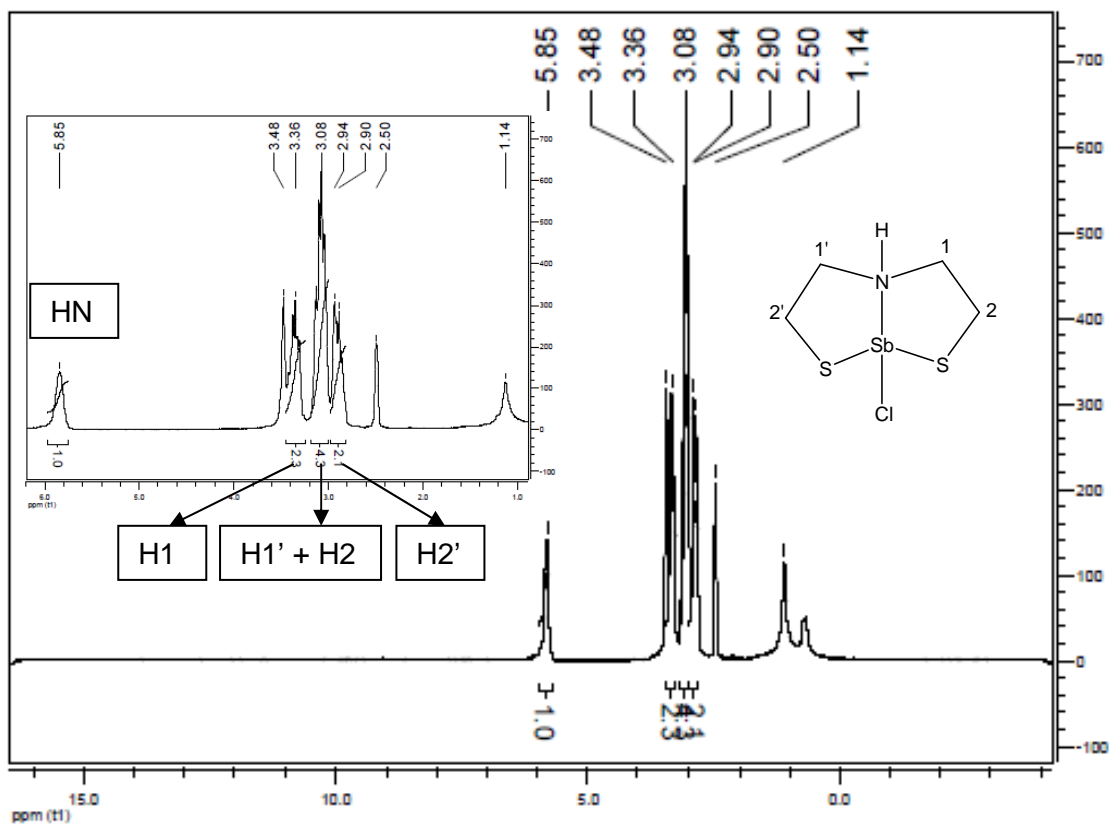


Figura 64 - Espectro RMH ^1H do complexo **Ib** em $\text{DMSO-}d_6$

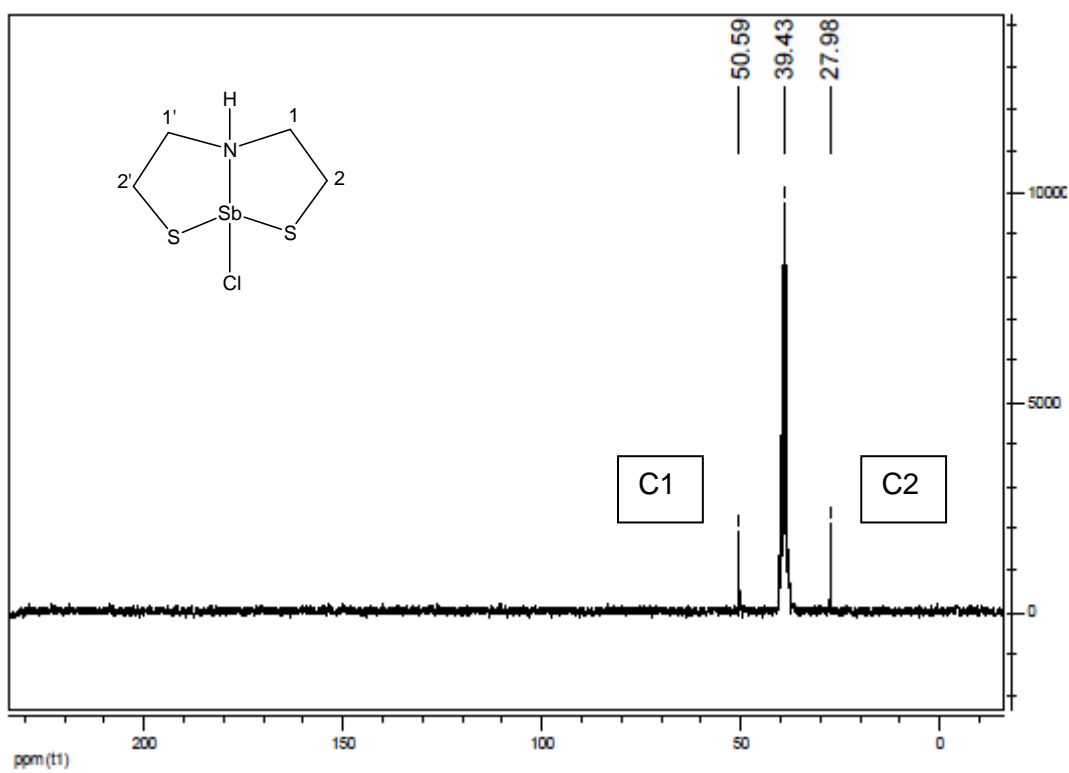


Figura 65 - Espectro RMH ^{13}C do complexo **Ib** em $\text{DMSO-}d_6$

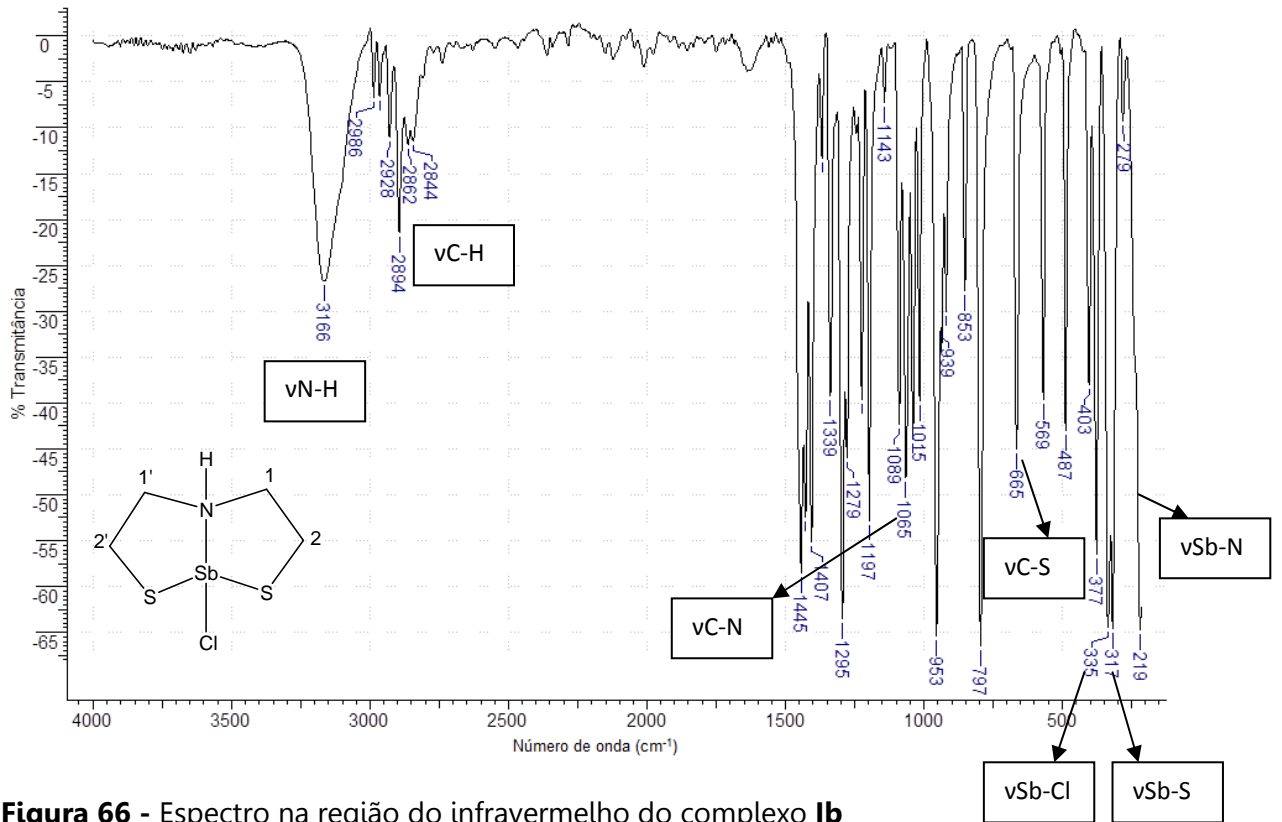


Figura 66 - Espectro na região do infravermelho do complexo **Ib**

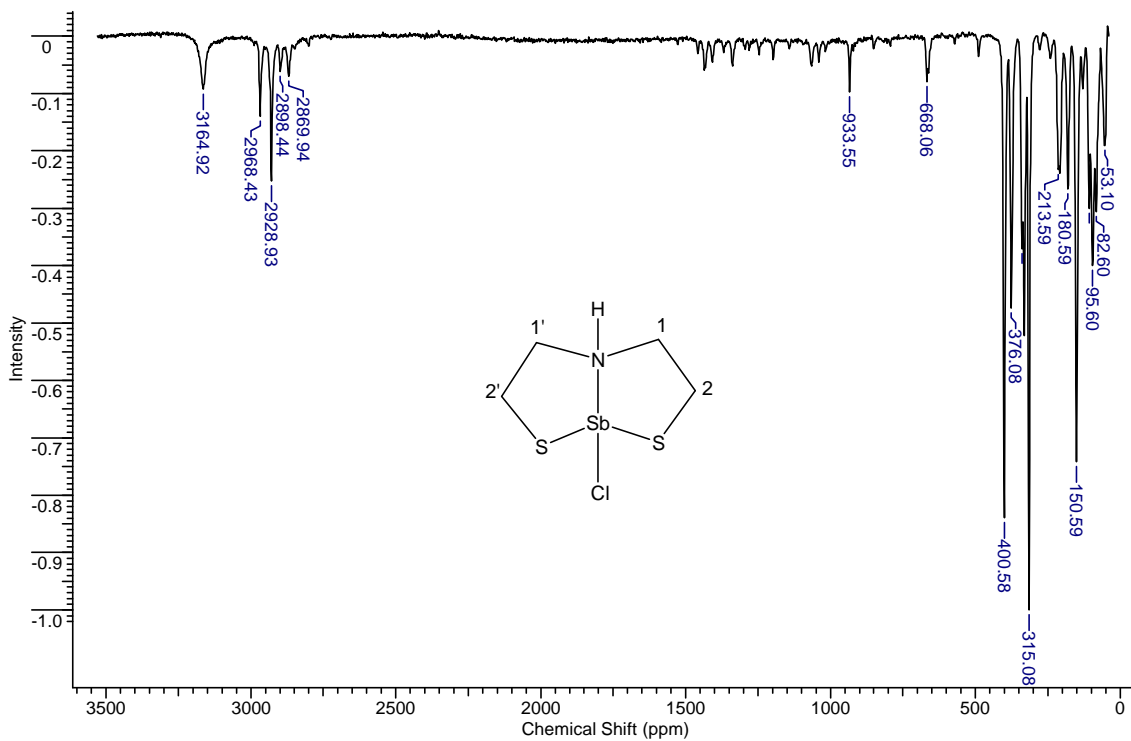


Figura 67 - Espectro Raman do complexo **Ib**

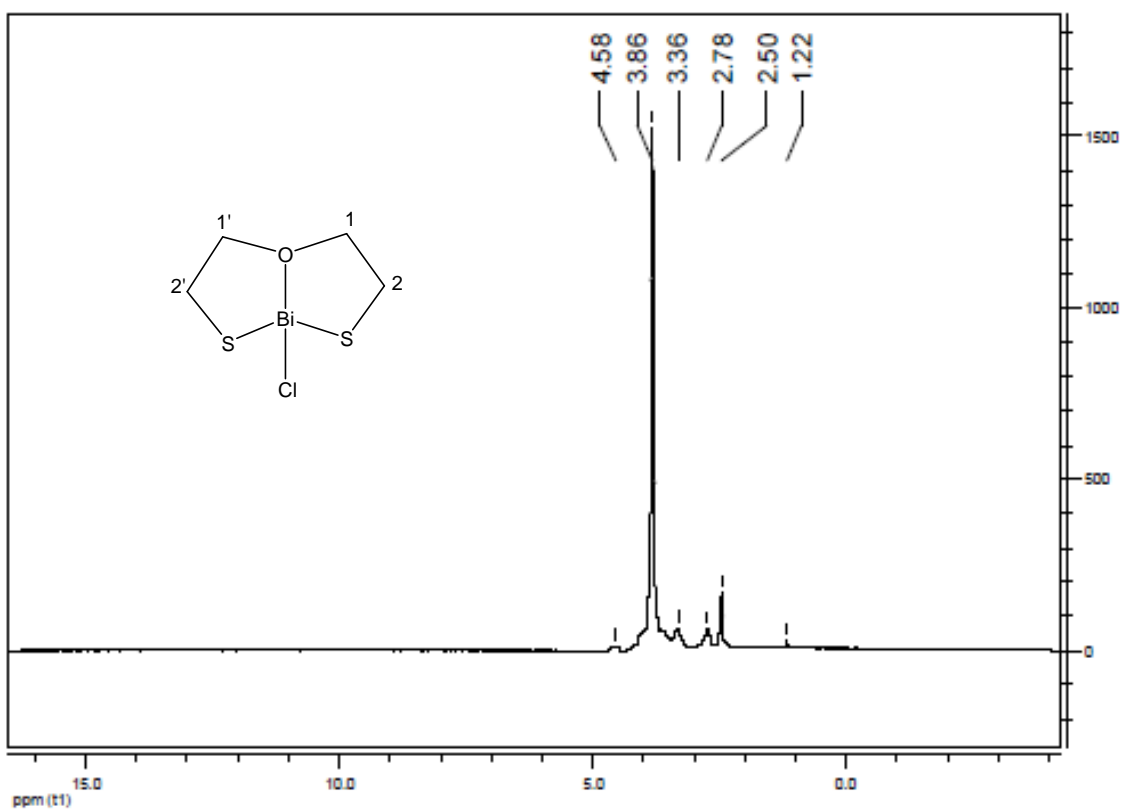


Figura 68 - Espectro RMH ^1H do complexo **IIa** em DMSO- d_6

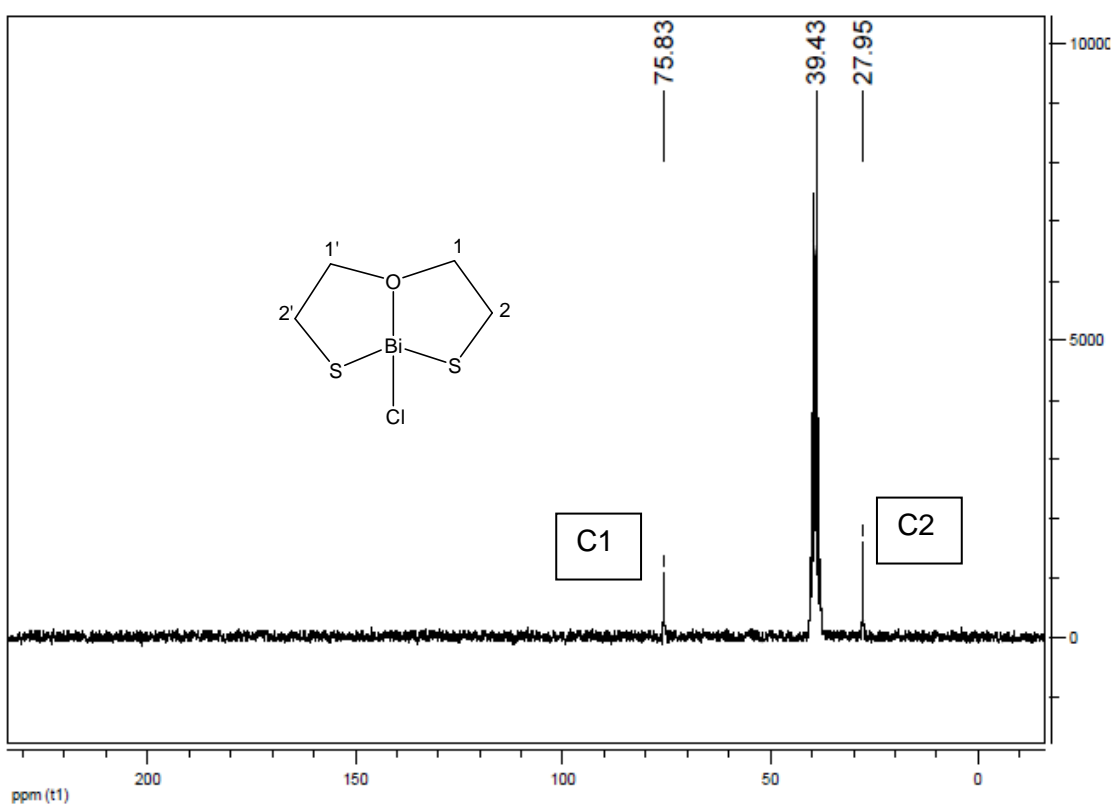


Figura 69 - Espectro RMH ^{13}C do complexo **IIa** em DMSO- d_6

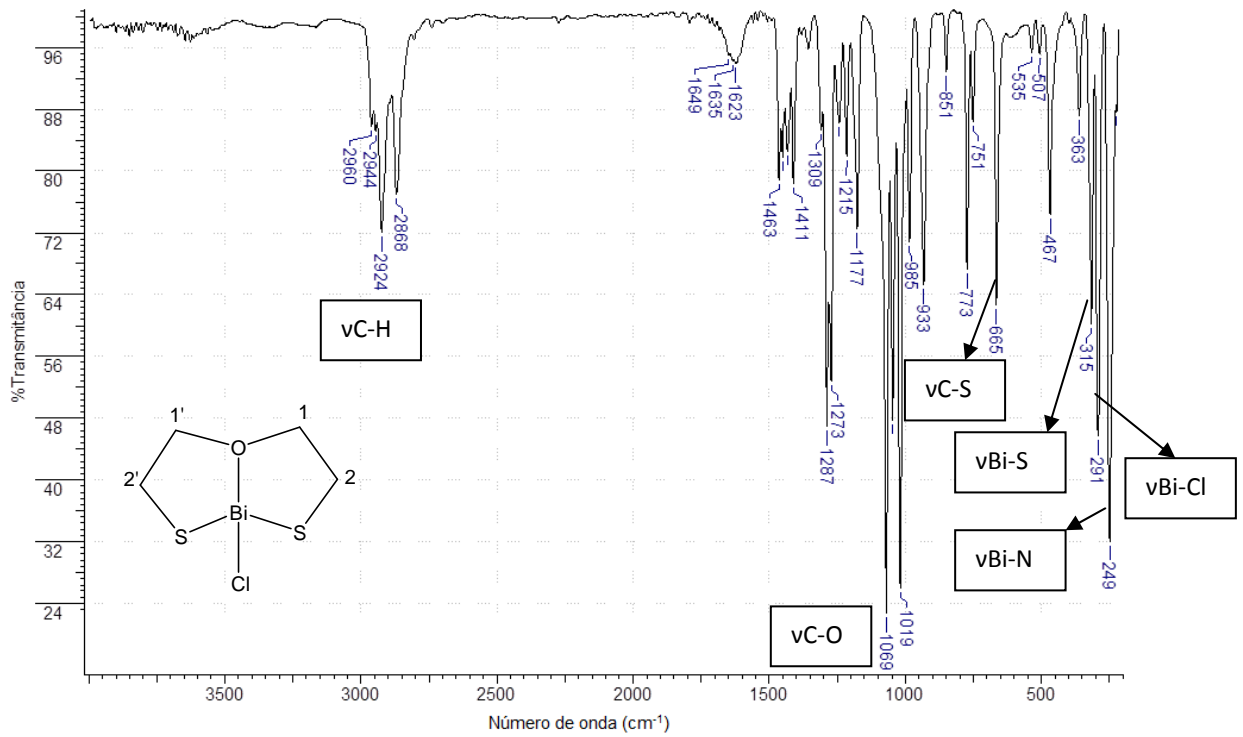


Figura 70 - Espectro na região do infravermelho do complexo IIa

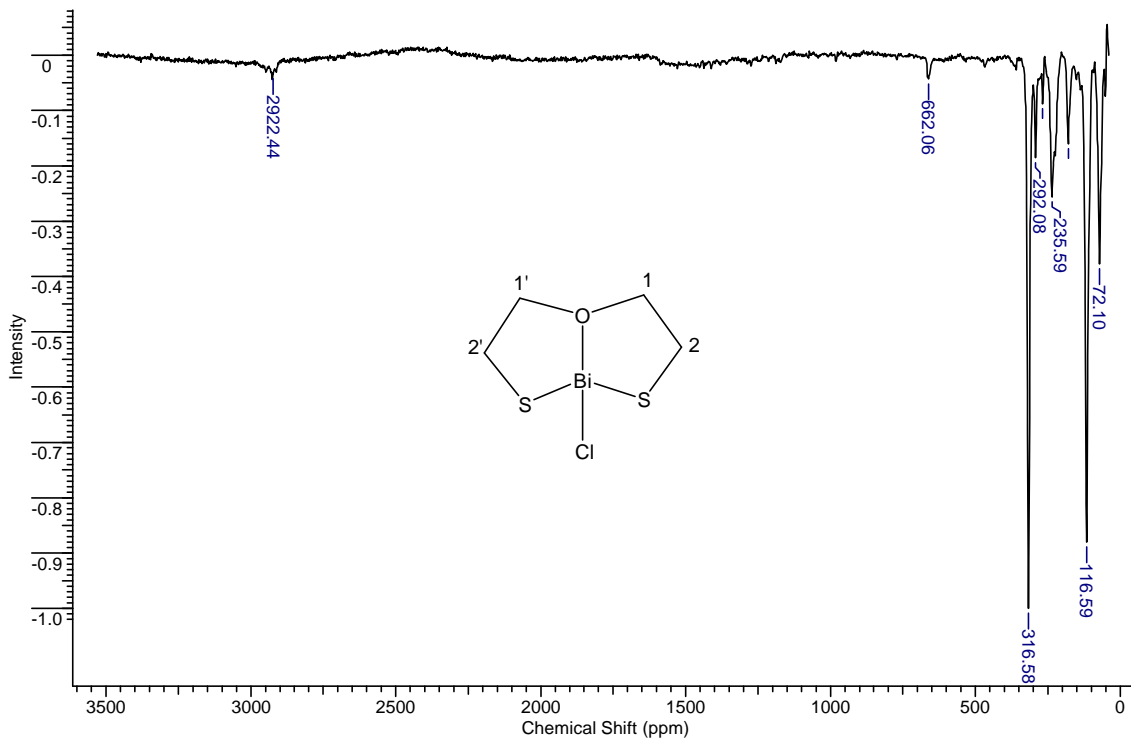


Figura 71 – Espectro Raman do complexo IIa

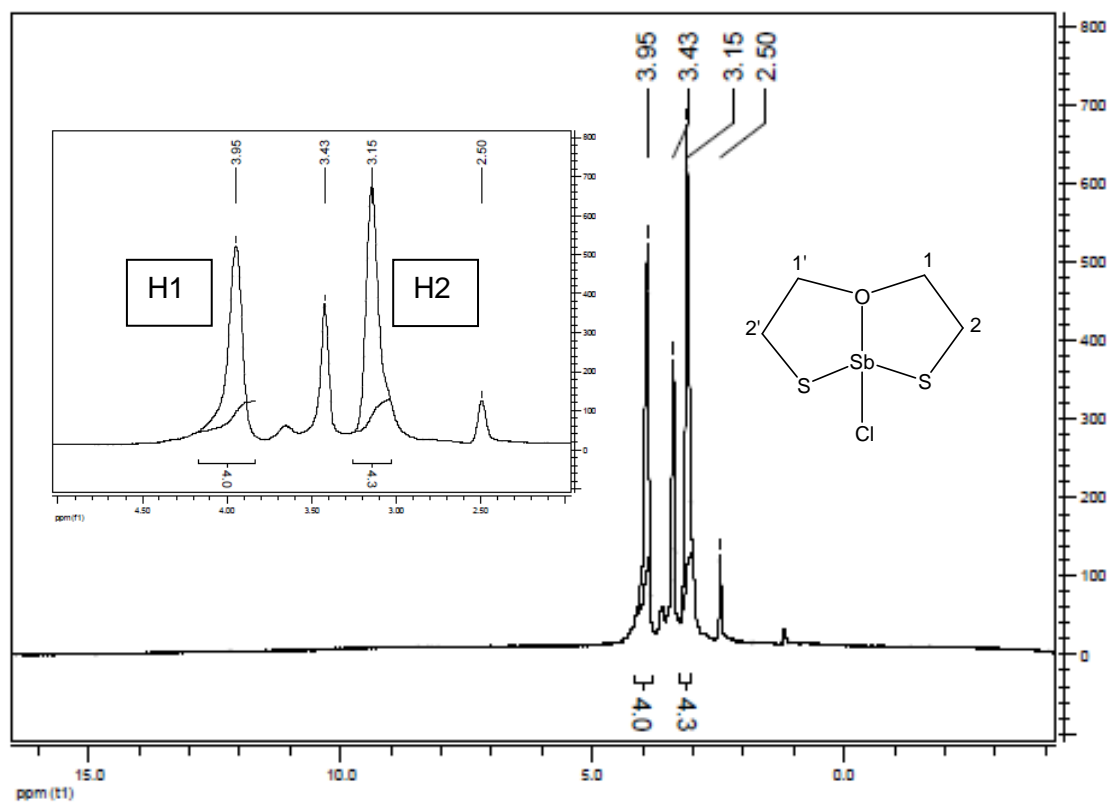


Figura 72 - Espectro RMH ^1H do complexo **IIb** em $\text{DMSO-}d_6$

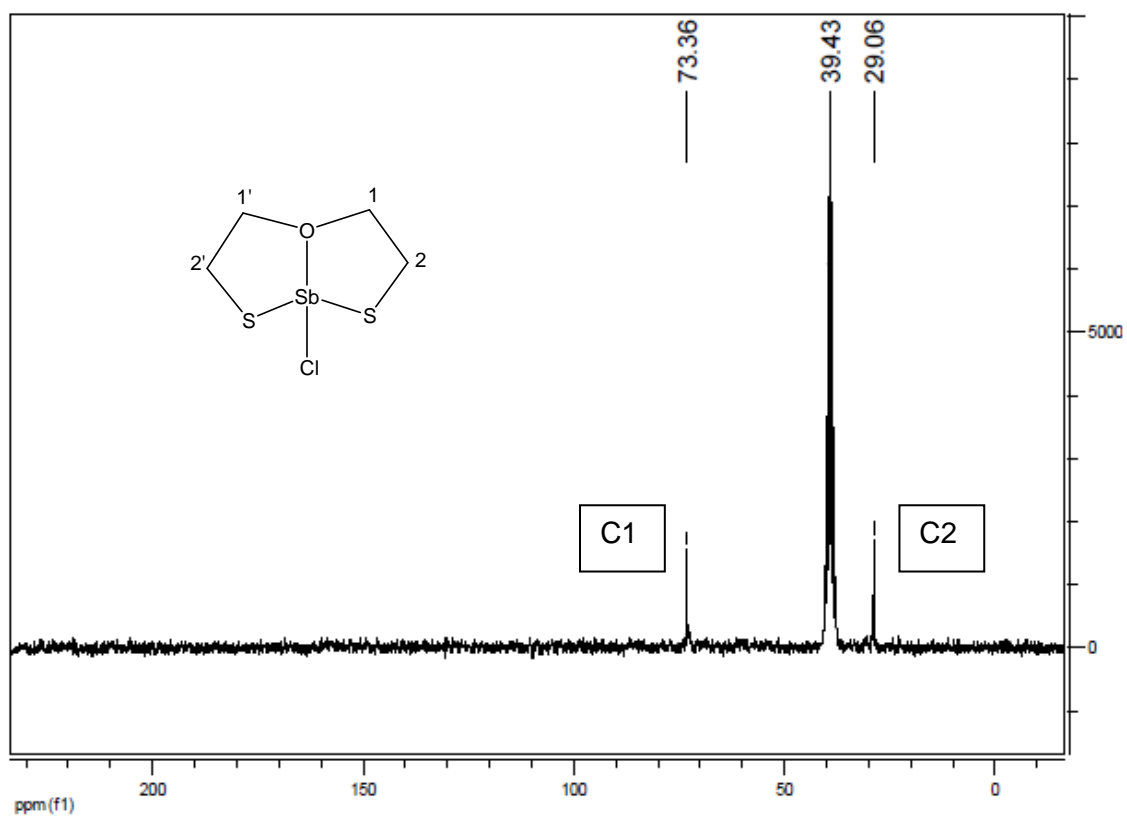


Figura 73 - Espectro RMH ^{13}C do complexo **IIb** em $\text{DMSO-}d_6$

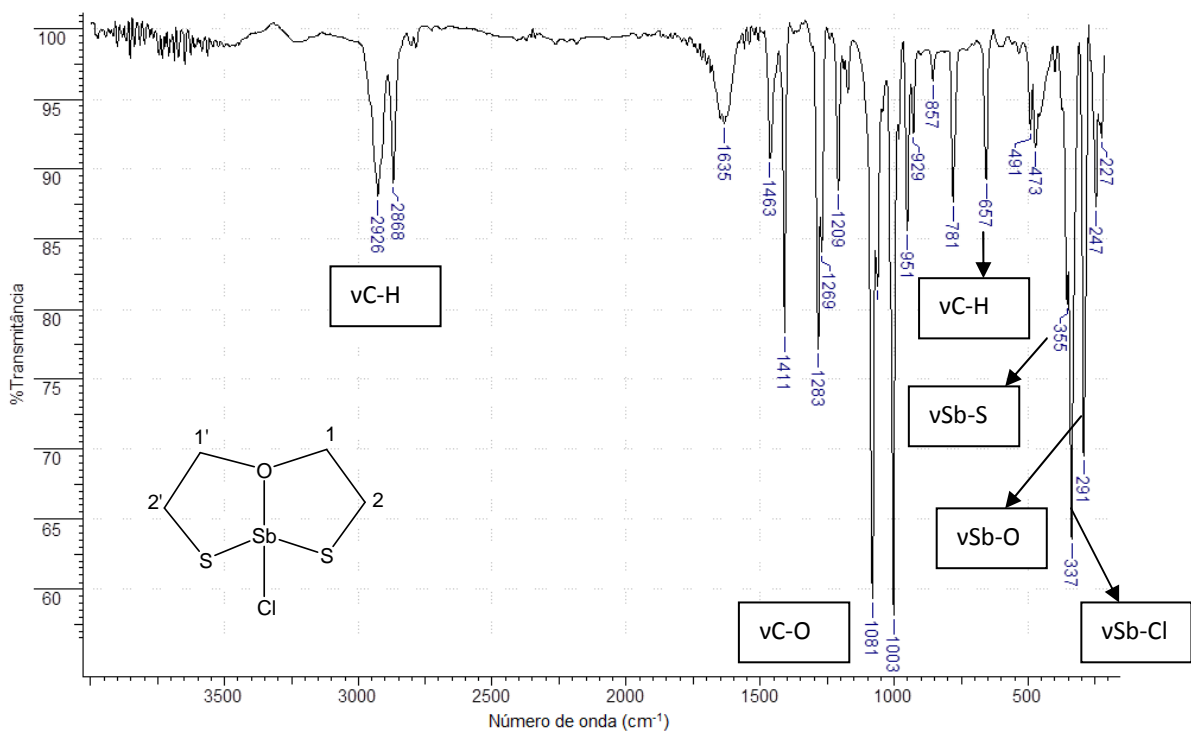


Figura 74- Espectro na região do infravermelho do complexo IIb

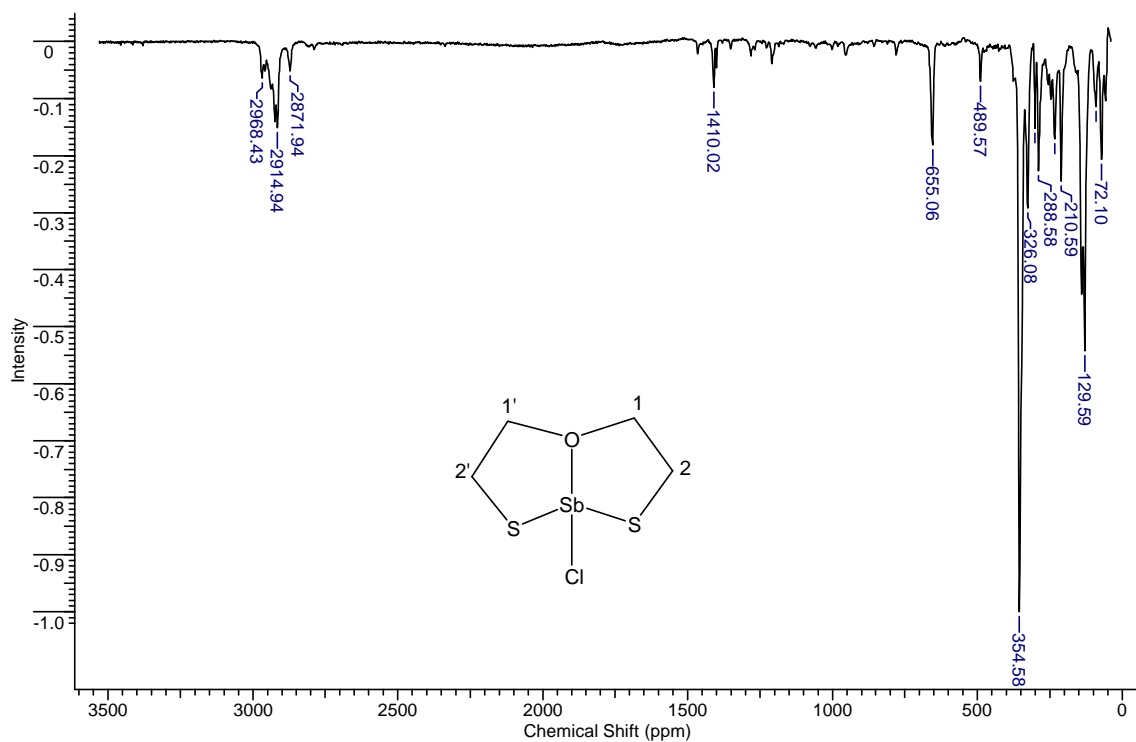


Figura 75 – Espectro Raman do complexo IIb

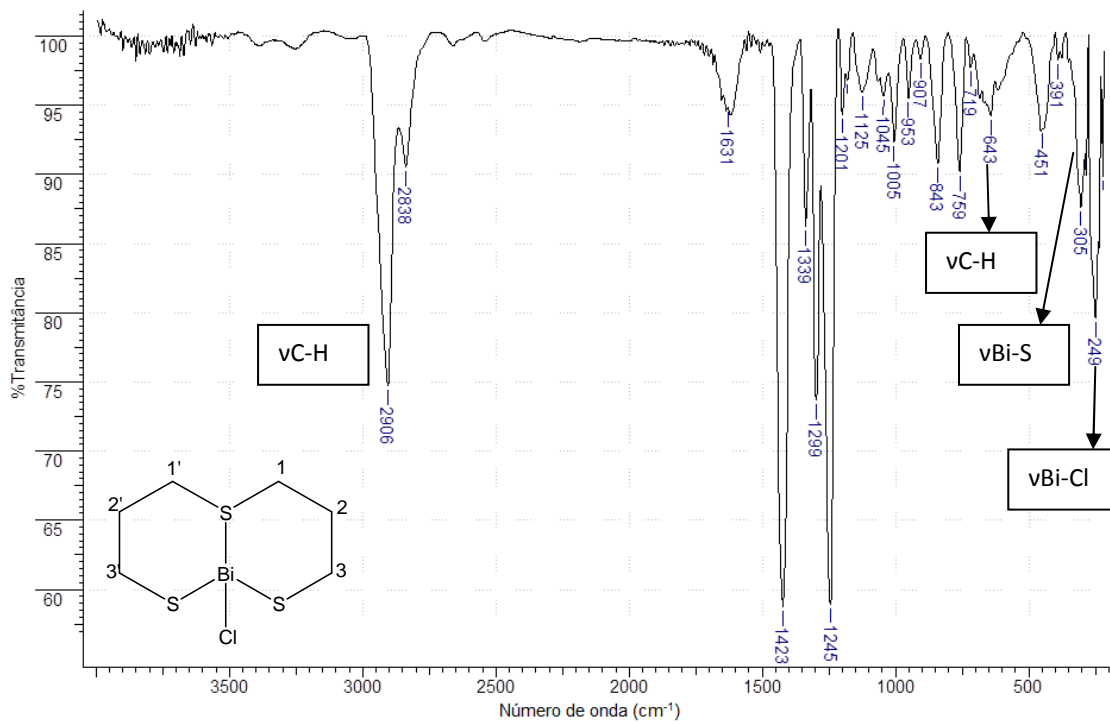


Figura 76 - Espectro na região do infravermelho do complexo **IIIa**

Anexo II

Dados Cristalográficos

Dados cristalográficos referentes à estrutura do complexo **1a** {Bi[HN(CH₂CH₂S)₂]Cl}

Tabela II.1 – Dados cristalográficos e refinamento da estrutura **1a**

Empirical formula	C ₄ H ₉ Bi Cl N S ₂	
Formula weight	379.67	
Temperature	293(2) K	
Wavelength	0.71073 Å	
Crystal system	orthorhombic	
Space group	Pnma	
Unit cell dimensions	a = 7.9038(2) Å	α = 90°.
	b = 11.9111(4) Å	β = 90°.
	c = 9.3140(2) Å	γ = 90°.
Volume	876.85(4) Å ³	
Z	4	
Density (calculated)	2.876 mg/m ³	
Absorption coefficient	20.808 mm ⁻¹	
F(000)	688	
Crystal size	0.34 x 0.05 x 0.04 mm ³	
Theta range for data collection	2.78 to 36.23°.	
Index ranges	-12 ≤ h ≤ 13, -20 ≤ k ≤ 19, -15 ≤ l ≤ 15	
Reflections collected	16130	
Independent reflections	2367 [R(int) = 0.0495]	
Completeness to theta = 37.79°	99.9 %	
Absorption correction	multi-scan	
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²	
Data / restraints / parameters	2367 / 0 / 46	
Goodness-of-fit on F ²	1.068	
Final R indices [I > 2σ(I)]	R ₁ = 0.0309, wR ₂ = 0.0651	
R indices (all data)	R ₁ = 0.0469, wR ₂ = 0.0709	
Largest diff. peak and hole	2.609 and -0.959 e.Å ⁻³	

Tabela II.2 – Comprimentos (Å) e ângulos (°) de ligação em **1a**

Bi-N	2.468(5)
Bi-S(1)	2.5664(11)
Bi-S(1)#1	2.5664(11)
Bi-Cl	2.7704(13)
S(1)-C(1)	1.815(5)
N-C(2)#1	1.451(6)
N-C(2)	1.451(6)
C(2)-C(1)	1.474(7)
N-Bi-S(1)	77.91(8)
N-Bi-S(1)#1	77.91(8)
S(1)-Bi-S(1)#1	100.87(6)
N-Bi-Cl	154.25(13)
S(1)-Bi-Cl	85.83(3)
S(1)#1-Bi-Cl	85.83(3)
C(1)-S(1)-Bi	100.02(18)
C(2)#1-N-C(2)	123.0(6)
C(2)#1-N-Bi	112.1(3)
C(2)-N-Bi	112.1(3)
N-C(2)-C(1)	113.9(4)
C(2)-C(1)-S(1)	116.7(4)

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms: #1 $x, -y+1/2, z$

Dados cristalográficos referentes à estrutura do complexo **Ib** {Sb[HN(CH₂CH₂S)₂]Cl}

Tabela II.3 – Dados cristalográficos e refinamento da estrutura **Ib**

Empirical formula	C ₄ H ₉ Cl N S ₂ Sb	
Formula weight	292.44	
Temperature	250(2) K	
Wavelength	0.71073 Å	
Crystal system	monoclinic	
Space group	P2 ₁ /n	
Unit cell dimensions	a = 7.72150(10) Å b = 12.9384(2) Å c = 9.1402(2) Å	α = 90°. β = 106.168(2)°. γ = 90°.
Volume	877.03(3) Å ³	
Z	4	
Density (calculated)	2.215 mg/m ³	
Absorption coefficient	3.846 mm ⁻¹	
F(000)	560	
Crystal size	0.12 x 0.30 x 0.32 mm ³	
Theta range for data collection	2.80 to 45.18°.	
Index ranges	-15 ≤ h ≤ 15, -25 ≤ k ≤ 25, 18 ≤ l ≤ 18	
Reflections collected	62777	
Independent reflections	7421 [R(int) = 0.0425]	
Completeness to theta = 45.69°	99.9 %	
Absorption correction	None	
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²	
Data / restraints / parameters	7421 / 0 / 85	
Goodness-of-fit on F ²	1.130	
Final R indices [I > 2σ(I)]	R ₁ = 0.0323, wR ₂ = 0.0685	
R indices (all data)	R ₁ = 0.0497, wR ₂ = 0.0756	
Largest diff. peak and hole	0.810 and -1.573 e.Å ⁻³	

Tabela II.4 – Comprimentos (Å) e ângulos (°) de ligação em **Ib**

Sb-N	2.3213(14)
Sb-S(1)	2.4293(4)
Sb-S(2)	2.4480(4)
Sb-Cl	2.6064(5)
S(1)-C(1)	1.824(2)
S(2)-C(12)	1.824(2)
N-C(2)	1.473(2)
N-C(11)	1.485(3)
C(11)-C(12)	1.515(3)
C(1)-C(2)	1.510(3)
N-Sb-S(1)	81.54(4)
N-Sb-S(2)	79.68(4)
S(1)-Sb-S(2)	103.890(16)
N-Sb-Cl	151.62(4)
S(1)-Sb-Cl	82.786(19)
S(2)-Sb-Cl	81.321(16)
C(1)-S(1)-Sb	98.73(6)
C(12)-S(2)-Sb	101.52(7)
C(2)-N-C(11)	113.83(16)
C(2)-N-Sb	111.90(11)
