

Universidade Federal de Minas Gerais

Instituto de Ciências Exatas

Departamento de Química

**Síntese e Caracterização de Complexos de Organoantimônio(V) com
Ácidos Aminoidroxâmico**

Bruno Henrique Rodrigues do Prado

UFMG-ICEx/DQ. 1067^a

D. 586^a

BRUNO HENRIQUE RODRIGUES DO PRADO

**SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE COMPLEXOS DE
ORGANOANTIMÔNIO(V) COM ÁCIDOS AMINOIDROXÂMICO**

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

Belo Horizonte

2015

P896s
2015
D Prado, Bruno Henrique Rodrigues do
Síntese e caracterização de complexos de
organoantimônio(V) com ácidos aminohidroxâmicos
[manuscrito] / Bruno Henrique Rodrigues do Prado.
2015.

61 f. : il.

Orientadora: Cynthia Peres Demicheli.

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

Inclui bibliografia.

1. Química inorgânica - Teses 2. Compostos
organoantimônio - Teses 3. Ácidos hidroxâmicos - Teses
4. Leishmania - Teses 5. Complexos metálicos - Teses
6. Fármacos - Teses I. Demicheli, Cynthia Peres,
Orientadora II. Título.

CDU 043



**"Síntese e Caracterização de Complexos de Organoantimônio(V)
com Ácidos Aminohidroxâmicos"**

Bruno Henrique Rodrigues do Prado

Dissertação aprovada pela banca examinadora constituída pelos Professores:

Profª. Cynthia Peres Demicheli - Orientadora
UFMG

Profª. Isolda Maria de Castro Mendes
UFMG

Prof. Vito Modesto De Bellis
UFMG

Belo Horizonte, 27 de fevereiro de 2015.

**Este trabalho foi desenvolvido sob a
orientação da professora Dr^a. Cynthia
Peres Demicheli**

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, por me oferecerem todas as condições para traçar os meus caminhos. De modo especial, à minha mãe, apoiadora incontestável e ao meu pai, grande exemplo da minha vida.

À Profa. Cynthia Demicheli, por me conduzir e me acolher desde o início de minha jornada acadêmica. Ao Prof. Frédéric Frézard pelas idéias, colaborações e apoios de grande relevância.

Aos meus colegas do laboratório 201 Edgar, Ariane, Clayton, Islam, Ivana, Ívina, Meiriane, Simone, Jaime e Esther, pela convivência e companheirismo. . Em especial ao Rubim e à Stephanie que tanto contribuíram para o desenvolvimento do trabalho.

Aos demais colegas do departamento Camila, Guilherme, Diego, Lenka, Julia, Ricardo, Naty e Poly, pela amizade e pelas ajudinhas. Zur meinen Freuden, Mateus und Guilherme, und Lehrer, Diogo, für den Deutschunterrichte und großen Momente.

Aos técnicos e funcionários da infraestrutura do departamento Marley, Anderson, Ivana e Yuri, pela atenção, amizade e profissionalismo.

Ao pessoal da secretaria da pós-graduação que sempre foram muito gentis, pacientes e atenciosos comigo.

Aos porteiros Paulo, Luís e demais funcionários dos serviços gerais que sempre me recebem bem. Em especial ao Sr. Edson pelas horas incansáveis de filosofia, espiritualidade e energia trocadas.

Ao Prof. Bernardo, pela paciência, atenção e várias tentativas de medição de cristais.

Aos demais professores que contribuíram para o meu saber e para o meu conhecimento.

Ao CNPq pelo apoio financeiro, o que pode me proporcionar toda a dedicação necessária dentro do laboratório e aumentar minha experiência.

Em especial ao meu amor, Ana Paula, que tanto me suportou nos momentos difíceis de frustração e estresse, que tanto sentiu minha falta durante as minhas horas de trabalho extra e, que acima de tudo, me amou em todos os momentos.

RESUMO

A leishmaniose é uma doença negligenciada que atinge de forma endêmica muitos países, principalmente, os subdesenvolvidos. Até hoje, as medidas de controle das leishmanioses baseiam-se essencialmente na quimioterapia. Os fármacos de primeira escolha para o tratamento das leishmanioses são compostos à base de antimônio desenvolvidos há mais de 60 anos. Tais medicamentos, muitas vezes, são inviáveis devido à maneira e ao longo prazo de administração, além da alta toxicidade e aparecimento de resistências. Diante dessas limitações, a Organização Mundial da Saúde (OMS) e outras entidades afins, recomendam e incentivam a pesquisa de novas drogas e formulações, principalmente a de vias de administração mais simples e seguras, como as vias de orais e tópicas.

Moléculas contendo grupos funcionais ácido hidroxâmicos –CONHOH têm sido amplamente estudadas devido a sua importância biológica, o qual está relacionado a sua habilidade de formar complexos metálicos. Eles estão presentes em sideróforos, agentes quelantes específicos para o íon Fe(III), sintetizados por microorganismos com a finalidade de solubilizar e transportar esses íons para a célula. Os ácidos hidroxâmicos também são constituintes de fatores de crescimento, aditivos alimentares, antibióticos, inibidores tumorais, agentes antifúngicos e fatores de divisão celular.

No presente trabalho, foram sintetizados seis complexos de organoantimônio(V) com os ligantes ácidos hidroxâmicos derivados de aminoácidos: Ácido- α -alaninoidroxâmico, Ácido- α -metioninoidroxâmico e Ácido- α -triptofanoidroxâmico. Três complexos são de estequiometria 1:1 metal-ligante e os outros três são de estequiometria 1:2 metal-ligante. Os complexos foram caracterizados por análise elementar, medidas de condutimetria e pH, espectroscopia na região do infravermelho, espectroscopia na região do ultravioleta, termogravimetria, solubilidade, medidas do ponto de fusão e espectrometria de massas.

Os complexos apresentaram grande versatilidade com relação à solubilidade, sendo cinco deles solúveis em água e todos solúveis em solventes orgânicos, como por exemplo, diclorometano. O composto $Sb(\text{Trpha})_2$ é o único complexo neutro e portanto insolúvel em água. A partir

dos resultados obtidos, concluiu-se que os complexos ML são catiônicos, com Cl^- como contra-íon, e os complexos ML_2 são aniônicos, com K^+ como contra-íon. Propõe-se que os ligantes estejam na forma enólica quando coordenados ao íon metálico. Para os complexos ML, a coordenação é realizada pelos dois átomos de oxigênio desprotonados, formando um complexo quelato de cinco membros. Para os complexos ML_2 , acredita-se que a coordenação seja apenas pela coordenação do átomo de oxigênio do grupo oxima desprotonado – $\text{C}=\text{NO}^-$.

Palavra chave: ácidos hidroxâmicos, complexos, antimônio, leishmania, drogas

Synthesis and characterization of novel complexes of organoantimony(V) with aminohydroxamic acids

The leishmaniasis are neglected diseases that affect endemically many countries, especially the less developed countries. Currently, the treatment of leishmaniasis is based essentially on chemotherapy. The first-line drugs are still pentavalent antimonials developed over 60 years ago. Such preparations have several limitations on clinical settings due to the long period and forms of administration, toxic effects and appearance of resistance. In the light of these limitations, the World Health Organization and others related entities strongly recommend and support the search of simpler and safer drugs, as well for oral and topical administration.

Hydroxamic acid-containing compounds, -CONHOH, have been widely studied due to important role on biological systems, which is related to its ability to form metal complexes. They are present in siderophores, specific chelating agent for Fe(III), synthesized by microorganisms in order to solubilize and transport those ions into the cell. Hydroxamic acids are also known as constituent of growth factors, food additives, antibiotics, tumor inhibitors, antifungal agents and cell division factors.

In the present work, it were synthesized six novel complexes of organoantimony(V) with the following hydroxamic acids derivatives from amino acids: α -alaninehydroxamic acid, α -methioninehydroxamic acid and α -tryptophanehydroxamic acid. Three of them are 1:1 metal-ligand stoichiometry and the three others are 1:2 metal-ligand stoichiometry. Complexes were characterized by microanalyses, conductivity and pH measurements, infrared spectroscopy, ultraviolet spectroscopy, thermogravimetric analysis, solubility evaluation, melting point measurements and mass spectroscopy.

The complexes exhibited wide range with respect to solubility, five of them are soluble in water and all of them are soluble in organic solvents, such dichloromethane. The $Sb(\text{Trpha})_2$ compound is a neutral complex, hence insoluble in water. Based on the results, we conclude that the ML complexes are cationic, with Cl^- as counter-ion, and the ML_2 complexes are anionic, with K^+

as counter-ion. It was proposed that the ligands are in enolic form when coordinated to the ion metal. For ML complexes, the coordination occurs via both deprotonated oxygen atoms, forming a five membered ring. For ML₂ complexes, the coordination occurs only via deprotonated oxygen atom from the group oxime, C=NO⁻.

Key words: hydroxamic acid, complex, antimony, leishmania, drug

LISTA DE FIGURAS

Figura 1-1: Primeiro fármaco a base de antimônio utilizado para o tratamento das leishmanioses. Estrutura proposta para o tartarato de antimônio(III).	2
Figura 1-2: (a) Representação das formas amastigota e promastigota (flagelar) dos protozoários causadores da leishmaniose [11]. (b) Flebotomíneo <i>Lutzomyia</i> , vetor transmissor da leishmaniose [12].	3
Figura 1-3: Mapa com representação das regiões endêmicas de leishmanioses no mundo [17].	4
Figura 1-4: Estruturas propostas para (a) o Glucantime® e (b) o Pentostam®. Fármacos a base de antimônio atualmente empregados no combate a leishmaniose.	5
Figura 1-5: Representação estrutural da (a) pentamidina e da (b) anfotericina B. Fármacos alternativos no tratamento das leishmanioses.	7
Figura 2-1: Fórmulas estruturais dos compostos de partida: ácido- α -alaninoidroxâmico (AlaHa), ácido- α -metioninoidroxâmico (MetHa), ácido- α -triptofanoidroxâmico (TrpHa) e dicloreto de trifenilantimônio(V) (SbPh_3Cl_2). ..	13
Figura 4-1: Estruturas propostas para os complexos sintetizados do tipo ML: SbAlaha, SbMetha e SbTrpha; bem como para os complexos sintetizados do tipo ML_2 : $\text{Sb}(\text{Alaha})_2$, $\text{Sb}(\text{Metha})_2$ e $\text{Sb}(\text{Trpha})_2$	25
Figura 4-2: Curva TG (linha preta e contínua) e DTG (linha vermelha e tracejada) para o ligante Alaha. Razão de 10 °C/min em atmosfera ar.	29
Figura 4-3: Curva TG (linha preta e contínua) e DTG (linha vermelha e tracejada) para o ligante Metha. Razão de 10 °C/min em atmosfera ar.	29
Figura 4-4: Curva TG (linha preta e contínua) e DTG (linha vermelha e tracejada) para o ligante Trpha. Razão de 10 °C/min em atmosfera ar.	30
Figura 4-5: Curva TG (linha preta e contínua) e DTG (linha vermelha e tracejada) para o complexo SbAlaha. Razão de 10 °C/min em atmosfera ar. ...	31
Figura 4-6: Curva TG (linha preta e contínua) e DTG (linha vermelha e tracejada) para o complexo SbMetha. Razão de 10 °C/min em atmosfera ar. .	31
Figura 4-7: Curva TG (linha preta e contínua) e DTG (linha vermelha e tracejada) para o complexo SbTrpha. Razão de 10 °C/min em atmosfera ar. .	32

Figura 4-8: Curva TG (linha preta e contínua) e DTG (linha vermelha e tracejada) para o complexo $\text{Sb}(\text{Alaha})_2$. Razão de 10 °C/min em atmosfera ar.	33
Figura 4-9: Curva TG (linha preta e contínua) e DTG (linha vermelha e tracejada) para o complexo $\text{Sb}(\text{Metha})_2$. Razão de 10 °C/min em atmosfera ar.	33
Figura 4-10: Curva TG (linha preta e contínua) e DTG (linha vermelha e tracejada) para o complexo $\text{Sb}(\text{Trpha})_2$. Razão de 10 °C/min em atmosfera ar.	34
Figura 4-11: Ampliação do espectro de ESI-MS(-), (a) teórico e (b) experimental, no pico de $[\text{ML}+\text{Cl}-\text{H}]^-$ para o complexo SbTrpha	35
Figura 4-12: Estruturas propostas para as espécies encontradas no ESI-MS(+).	36
Figura 4-13: Espectro ESI-MS(+) para o complexo SbAlaha	37
Figura 4-14: Espectro ESI-MS(-) para o complexo SbAlaha	37
Figura 4-15: Espectro ESI-MS(+) para o complexo SbMetha	38
Figura 4-16: Espectro ESI-MS(-) para o complexo SbMetha	38
Figura 4-17: Espectro ESI-MS(+) para o complexo SbTrpha	39
Figura 4-18: Espectro ESI-MS(-) para o complexo SbTrpha	39
Figura 4-19: Espectros de Uv-vis para os ligantes Alaha 0,5 mM, Metha 0,5 mM e Trpha 0,05 mM obtidos em solução aquosa à temperatura ambiente....	42
Figura 4-20: Espectro de Uv-vis para SbPh_3Cl_2 em metanol e espectros de Uv-vis para os complexos SbAlaha , SbMetha e SbTrpha em água deionizada. Os experimentos foram realizados à temperatura ambiente e na concentração de 0,5 mM dos compostos, com excessão do $\text{Sb}(\text{Trpha})_2$ cuja concentração é 0,25 mM.	43
Figura 4-21: Espectro de Uv-vis para SbPh_3Cl_2 para os complexos $\text{Sb}(\text{Alaha})_2$, $\text{Sb}(\text{Metha})_2$ e $\text{Sb}(\text{Trpha})_2$ em metanol. Os experimentos foram realizados à temperatura ambiente e na concentração de 0,5 mM dos compostos, com excessão do $\text{Sb}(\text{Trpha})_2$ cuja concentração é 0,125 mM.	44
Figura 4-22: Representação de algumas interações intramoleculares para os ácidos aminoidroxâmico.	45
Figura 4-23: Espectro de IV do ligante Alaha – pastilha de KBr.	49
Figura 4-24: Espectro de IV do complexo SbAlaha – pastilha de KBr.	49

Figura 4-25: Espectro de IV do complexo $\text{Sb}(\text{Alaha})_2$ – pastilha de KBr.....	49
Figura 4-26: Espectro de IV do ligante Metha – pastilha de KBr.....	50
Figura 4-27: Espectro de IV do complexo SbMetha – pastilha de KBr.....	50
Figura 4-28: Espectro de IV do complexo $\text{Sb}(\text{Metha})_2$ – pastilha de KBr.	50
Figura 4-29: Espectro de IV do ligante Trpha – pastilha de KBr.....	51
Figura 4-30: Espectro de IV do complexo SbTrpha – pastilha de KBr.	51
Figura 4-31: Espectro de IV do complexo $\text{Sb}(\text{Trpha})_2$ – pastilha de KBr.....	51

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 3-1: Representação básica das sínteses dos complexos do tipo ML (a) e dos complexos do tipo ML_2 (b).....	17
Esquema 3-2: Representação da síntese do complexo SbAlaha.....	18
Esquema 3-3: Representação da síntese do complexo SbMetha.....	19
Esquema 3-4: Representação da síntese do complexo SbTrpha.	19
Esquema 3-5: Representação da síntese do complexo Sb(Alaha) ₂	20
Esquema 3-6: Representação da síntese do complexo Sb(Metha) ₂	21
Esquema 3-7: Representação da síntese do complexo Sb(Trpha) ₂	21
Esquema 4-1: Equilíbrio ceto-enólico para os ácidos hidroxâmicos.....	24

LISTA DE TABELAS

Tabela 4-1: Fórmula molecular, massa molar, porcentagens de carbono, hidrogênio e nitrogênio presente e a faixa do ponto de fusão para os produtos obtidos.....	23
Tabela 4-2: Resultado do teste de solubilidade para os produtos obtidos.....	26
Tabela 4-3: Valores de condutividade molar para os complexos sintetizados, solventes e padrões utilizados.	28
Tabela 4-4: Picos ESI-MS de maior relevância identificados para os complexos do tipo ML no modo positivo e negativo	35
Tabela 4-5: Valores de pH para os complexos sintetizados na concentração de 1,0mM	40
Tabela 4-6: Valores de absorvidade molar para os compostos nos comprimentos de onda de 263 nm e 280 nm	41
Tabela 4-7: Atribuições para bandas (cm^{-1}) relevantes encontradas no IV para os ligantes Alaha, Metha e Trpha - suporte KBr.....	46
Tabela 4-8: Bandas (cm^{-1}) referentes ao grupo SbPh_3 nos espectros de IV dos complexos - suporte KBr	47
Tabela 4-9: Atribuições (cm^{-1}) dos sinais de infravermelho dos complexos sintetizados – suporte KBr	48

LISTA DE ABREVIações

ϵ	Absortividade Molar
Alaha	Ácido- α -alaninoidroxâmico
Metha	Ácido- α -metioninoidroxâmico
Trpha	Ácido- α -triptofanoidroxâmico
MeOH	Álcool Metílico
TG	Termogravimetria
ML	Complexo de estequiometria 1:1 Metal-Ligante
ML ₂	Complexo de estequiometria 1:2 Metal-Ligante
Λ_m	Condutividade Molar
DTG	Termogravimetria derivada
DMSO	Dimetilsulfóxido
ESI-MS	Espectrometria de massa com ionização eletronspray
IV	Espectroscopia na região do infravermelho
UV	Espectroscopia na região do ultravioleta
LC	Leishmaniose Cutânea
LCM	Leishmaniose Mucocutânea
LV	Leishmaniose Visceral
OMS	Organização Mundial De Saúde
THF	Tetraidrofurano
TDR	Tropical Disease Research

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	1
1.1 Antimônio	1
1.1.1 Características e propriedades de compostos contendo antimônio	1
1.1.2 Usos terapêuticos do antimônio.....	2
1.2 Leishmaniose	3
1.2.1 Doença e manifestações clínicas	3
1.2.2 Antimoniais: Fármacos de primeira escolha no tratamento das leishmanioses	5
1.2.3 Outros agentes quimioterápicos utilizados no tratamento das leishmanioses	6
1.2.4 Motivação para a obtenção de novos fármacos e formulações para o tratamento da Leishmaniose	8
1.3 Metalofármacos.....	9
1.3.1 Complexos organometálicos de antimônio	9
1.3.2 Ácidos hidroxâmicos e sua importância biológica.....	10
1.3.3 Motivações para o uso de ácidos hidroxâmicos e seus derivados de aminoácidos como ligantes	11
2. OBJETIVO	13
3. MATERIAIS E MÉTODOS	15
3.1 Equipamentos e técnicas	15
3.1.1 Ponto de Fusão	15
3.1.2 Análise elementar (CHN).....	15
3.1.3 Condutimetria	15
3.1.4 Termogravimetria (TG)	15
3.1.5 Espectrometria de Massas (MS).....	15
3.1.6 Determinação do pH.....	16

3.1.7	Espectroscopia de absorção na região do ultravioleta (UV)	16
3.1.8	Espectroscopia de absorção na região do infravermelho (IV)	16
3.2	Materiais e métodos	16
3.2.1	Materiais	16
3.2.2	Teste de Solubilidade	16
3.2.3	Procedimento geral das sínteses.....	17
3.2.4	Síntese do complexo SbAlaHa	18
3.2.5	Síntese do complexo SbMetHa	18
3.2.6	Síntese do complexo SbTrpHa	19
3.2.7	Síntese do complexo Sb(AlaHa) ₂	20
3.2.8	Síntese do complexo Sb(MetHa) ₂	20
3.2.9	Síntese do complexo Sb(TrpHa) ₂	21
4.	RESULTADOS E DISCUSSÃO	23
4.1	Solubilidade.....	26
4.2	Condutimetria.....	27
4.3	Termogravimetria	28
4.4	Espectroscopia de massas com fonte de ionização eletronspray (ESI-MS)	34
4.5	Medidas de pH	40
4.6	Espectroscopia na região do ultravioleta (Uv).....	41
4.7	Espectroscopia na região do infravermelho(IV)	44
5.	CONCLUSÃO	53
6.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	55

Introdução

1. INTRODUÇÃO

1.1 Antimônio

O símbolo “Sb” provém da palavra do latim “*stibium*”. A origem da palavra “antimônio” ainda é incerta, porém existem teorias sobre a etimologia da palavra, tais como: do Francês, “*antimoine*”, que significa “anti- ou matador de monges” e estaria relacionado com a toxicidade do antimônio e seu uso pelos monges e do Grego, “*antimonos*”, que significa “anti- ou não sozinho”, que pode ser explicado como “não encontrado puro” ou “não encontrado na forma metálica” [1,2]. A primeira descrição dos procedimentos de obtenção do antimônio metálico data-se de 1604, no livro *Currus Triumphalis Antimonii* (A Triunfal Carruagem de Antimônio), escrito pelo monge beneditino Basílio Valentino [3]. No entanto, o conhecimento de sua existência é dado em tempos antecedentes a Cristo. O antimônio não é muito abundante na crosta terrestre, sendo encontrado principalmente associado ao enxofre, na forma de Sb_2S_3 [4].

1.1.1 Características e propriedades de compostos contendo antimônio

O antimônio é um semi-metal ou metalóide pertencente ao grupo 15 da tabela periódica. Seu número atômico é 51 e possui uma configuração eletrônica no estado fundamental $[Kr] 4d^{10} 5s^2 5p^3$. A primeira, segunda e terceira energia de ionização são 834, 1590 e 2440 $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$, respectivamente. O raio covalente é de 1,41 Å e os raios iônicos são 0,76 e 0,60 Å para Sb(III) e Sb(V), respectivamente. A eletronegatividade de Pauling é 1,9 e a carga nuclear efetiva de Slater é 6,3. O antimônio existe naturalmente em dois isótopos estáveis, o ^{121}Sb com abundância natural de 57% e o ^{123}Sb com abundância natural de 43% [5].

Os estados de oxidação mais comuns são +3 e +5, porém apresentam características diferentes: o antimônio (III) é anfotérico e o antimônio (V) é considerado um ácido, segundo a teoria de Lewis. O número de coordenação do antimônio é variável, sendo que compostos hexacoordenados são mais frequentemente encontrados. Tais complexos do tipo de $[\text{SbF}_6]^-$, geralmente utilizam hibridização sp^3d^2 na coordenação, formando complexos octaédricos. Por outro lado, os compostos penta-coordenados de antimônio(V) usam

orbitais hibridizados sp^3d na coordenação, resultando na geometria de bipirâmide trigonal [5].

1.1.2 Usos terapêuticos do antimônio

O antimônio e seus compostos constituem alguns dos mais antigos medicamentos utilizados na prática médica. O uso do antimônio, com propósito médico e também como cosmético, data-se antes de 3000 anos antes de cristo. Em civilizações antigas, formulações contendo antimônio eram usadas medicinalmente em loções, cremes e pomadas para tratar feridas e úlceras. Bem como, era utilizado como adstringente e, no antigo Egito, era usado para a pintura dos olhos, conhecido como Kohl [6].

Os medicamentos a base de antimônio passaram a ganhar notoriedade a partir do século XVI, quando Paracelsus utilizava soluções alcoólicas de nitrato e tartarato de antimônio(III), **Figura 1-1**, para tratar sífilis, reumatismo, ataques de febre, epilepsia e doenças na pele. As preparações a base de antimônio foram proibidas por cerca de um século devido a sua toxidez. Porém, em 1657, elas foram reintroduzidas na clínica médica quando o Rei da França, Louis XIV, aos 19 anos de idade, foi curado de febre tifóide após o tratamento com uma preparação à base do metal. A partir de então, até o século XVII, foi grande o número de compostos contendo antimônio e essas preparações eram usadas abusivamente por médicos ortodoxos e, especialmente, por charlatões que incluíam antimônio em suas formulações secretas [6,7].

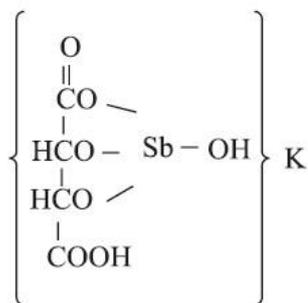


Figura 1-1: Primeiro fármaco a base de antimônio utilizado para o tratamento das leishmanioses. Fórmula proposta para o tartarato de antimônio(III).

No início do século XX, Gaspar Vianna, pesquisador brasileiro pioneiro no tratamento das leishmanioses, reportou a eficácia do tartarato de antimônio

(III), para o tratamento de leishmaniose muco-cutâneas. A atividade foi confirmada para leishmaniose visceral na Europa e África [8]. Adicionalmente, o composto era efetivo no tratamento de outras doenças parasitárias, como esquistossomose e tripanossomíase [6]. Por volta de 1940, com relação ao tratamento das leishmanioses, os compostos de antimônio trivalente, Sb(III), foram substituídos por complexos de antimônio pentavalentes, Sb(V), os quais apresentam menor toxicidade [9].

Hoje, os antimoniais pentavalentes, são os medicamentos de primeira escolha no tratamento das leishmanioses.

1.2 Leishmaniose

1.2.1 Doença e manifestações clínicas

Leishmaniose é uma doença parasitária, endêmica em muitos países, causada por espécies de protozoários do gênero *Leishmania*, ordem *Kinetoplastida*, da família *Tripanosomatidae*. Está dividida nas formas tegumentar ou cutânea (LC), causada principalmente pela *L.major*, *L.tropica*, *L.brasiliensis*, *L.mexicana*, *L.amazonensis* e *L.guyanensis* e na forma visceral ou calazar (LV), da qual as principais espécies responsáveis são *L. donovani* e *L.chagasi* [10].

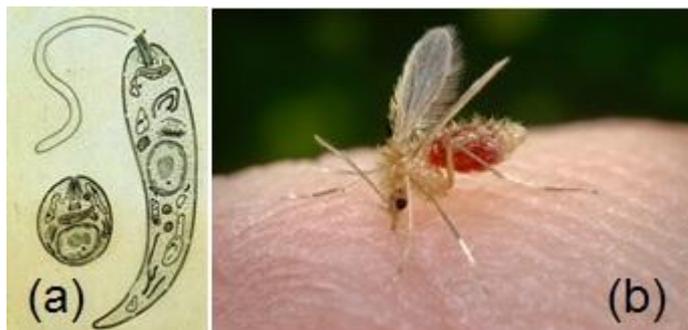


Figura 1-2: (a) Representação das formas amastigota e promastigota (flagelar) dos protozoários causadores da leishmaniose [11]. (b) Flebotomíneo *Lutzomyia*, vetor transmissor da leishmaniose [12].

Essas patologias são transmitidas por cerca de quinhentas espécies de vetores do gênero *Phlebotomus* no mundo e apenas uma espécie do gênero *Lutzomyia* no continente americano, **Figura 1-2(b)** [13]. Os parasitos na forma

promastigota (que contém flagelo) penetram no hospedeiro e são capturados pelos macrófagos, onde se transformam na forma amastigota (ausência de flagelo), permanecem e se multiplicam [14]. No caso do calazar, a infecção se localiza sobretudo no baço, no fígado e na medula óssea, apresentando um índice de letalidade próximo de 100% nos casos não tratados clinicamente [15]. A leishmaniose mucocutânea (LMC) é a mais temida forma de leishmaniose cutânea, uma vez que produz lesões destrutivas e desfigurantes do rosto e do corpo. Na maior parte das vezes, é causada por *L. braziliensis*, porém, em casos raros, são provocados pela *L. aethiopica* [16].

É uma doença negligenciada que atinge, principalmente, países subdesenvolvidos e em desenvolvimento, **Figura 1-3**. Mais de 90% dos casos do mundo estão concentrados em seis países: Bangladesh, Brasil, Etiópia, Índia, Sudão do sul e Sudão. Dados da OMS de 2013 estimam que mais de 300 milhões de pessoas estejam em áreas de risco. Bem como, afirmam que existem 1,3 milhões de novos casos por ano e que 20 a 30 mil pessoas morrem anualmente por causa da doença [16].

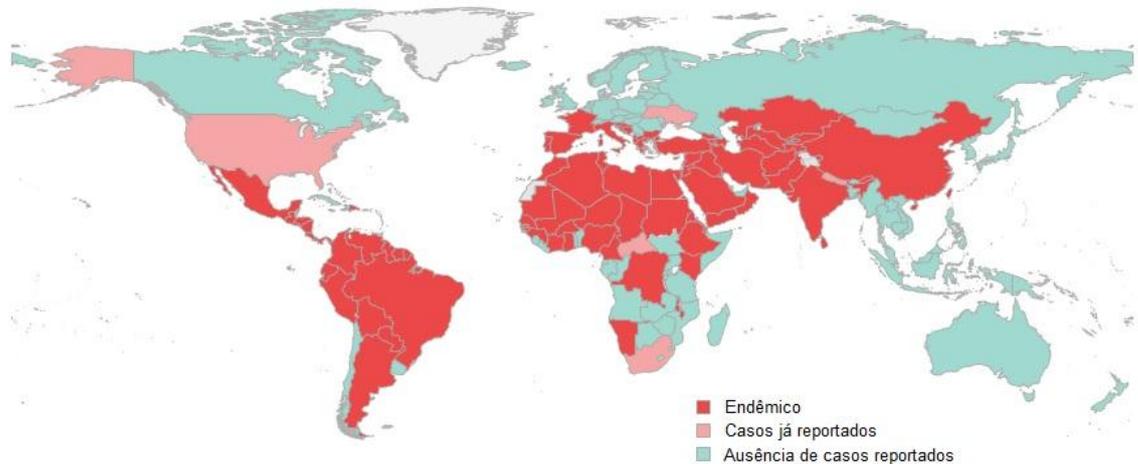


Figura 1-3: Mapa com representação das regiões endêmicas de leishmanioses no mundo [17].

No continente americano, está descrita em pelo menos 12 países. Dos casos de LV registrados na América Latina, 90% ocorrem no Brasil [16]. No Brasil, raposas (*Lycalopex vetulus* e *Cerdocyonthous*) e marsupiais (*Didelphis albiventris*), têm sido incriminados como reservatórios silvestres. No ambiente urbano, o cão é a principal fonte de infecção para o vetor, podendo

desenvolver os sintomas da doença, que são: emagrecimento, queda de pêlos, crescimento e deformação das unhas, paralisia de membros posteriores, desnutrição, entre outros. Em média, cerca de 3.500 casos são registrados anualmente e o coeficiente de incidência é de 2,0 casos/100.000 habitantes. Nos últimos anos, a letalidade vem aumentando gradativamente, passando de 3,1% em 2000 para 7,1% em 2012 [18].

Na cidade de Belo Horizonte, no estado de Minas Gerais, soma-se mais de 1600 casos humanos de LV no período de 2000-2014. Somente no ano de 2014, foram apresentados 30 casos e 3 óbitos devido a doença, bem como mais de 6 mil cães foram diagnosticados com o parasita e mais de 4,7 mil cães foram eutanasiados [19].

1.2.2 Antimoniais: Fármacos de primeira escolha no tratamento das leishmanioses

Até hoje, as medidas de controle das leishmanioses baseiam-se essencialmente na quimioterapia [20].

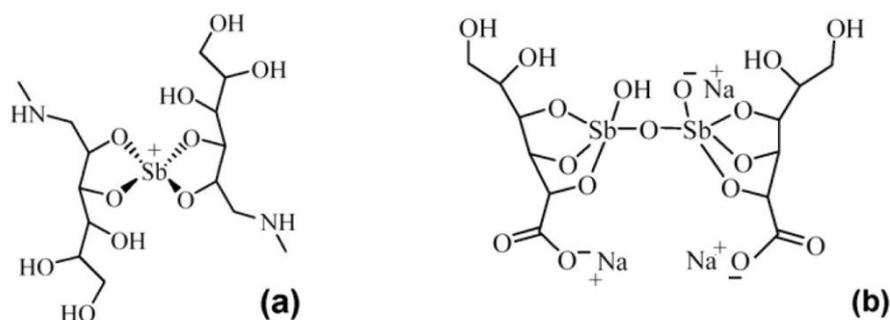


Figura 1-4: Fórmula estrutural para (a) o Glucantime® e (b) o Pentostam®. Fármacos a base de antimônio atualmente empregados no combate a leishmaniose.

Os medicamentos de primeira escolha, para o uso humano no Brasil contra todas as formas clínicas das leishmanioses, são os compostos antimoniais desenvolvidos há mais de 60 anos. Os compostos atualmente utilizados são complexos hidrossolúveis do antimônio pentavalente com o N-metilglucamina (antimoniato de meglumina ou Glucantime®) ou com o gluconato de sódio (estibogluconato de sódio ou Pentostam®), **Figura 1-4**. Nesses medicamentos, o princípio ativo é antimônio na forma iônica, o qual, além de produzir efeitos colaterais, pode induzir o aparecimento de resistências

[9]. Devido a sua baixa absorção oral, esses compostos são administrados por via parenteral (injeção intravenosa ou intramuscular), em um período de 20-40 dias. As doses diárias são de 20 mgSb.Kg⁻¹e às vezes precisam ser administradas por mais de quatro meses [21].

Apesar de serem utilizados por cerca de 70 anos no tratamento das leishmanioses, ainda não foram completamente elucidados o metabolismo [22], mecanismo de ação [23-25] e de toxicidade [23] dos antimoniais pentavalentes. É sugerido que o medicamento atuaria como uma pró-droga, em que o Sb(V) seria reduzido a Sb(III), que seria a forma ativa e tóxica do antimônio [26-29]. Foi demonstrado que a glutathione poderia ser o agente redutor envolvido na redução *in vivo* do Sb [25]. Outros estudos mostram que a tripanotina, que é o principal tiol presente no parasita, poderia promover a redução do Sb(V) a Sb(III) [30]. Na Literatura, há evidências da ocorrência dessa redução no hospedeiro submetido ao tratamento antimonial convencional [26,27,29]. Por outro lado, sabe-se que fármacos a base de antimônio possuem aplicações potenciais no tratamento do câncer [31,32] e que podem inibir enzimas envolvidas no metabolismo do DNA e do RNA [33], sugerindo que íon metálico seja ativo também através de sua interação com o DNA e/ou RNA. Recentemente, demonstrou-se que o Sb(V) forma complexos com os ribonucleosídeos através da ligação com a ribose [24,34,35]. Essa interação sugere que os ribonucleosídeos podem estar envolvidos no modo de ação dessas drogas e sugere também que o íon metálico pode ser ativo no estado pentavalente. Foi também demonstrado que a forma trivalente do antimônio pode substituir o íon de zinco em domínios de proteínas conhecidos como dedos de zinco [36].

1.2.3 Outros agentes quimioterápicos utilizados no tratamento das leishmanioses

Os medicamentos de segunda escolha mais usados nos tratamentos das leishmanioses são a pentamidina e a anfotericina B, **Figura 1-5**. São compostos que exibem boa atividade antileishmania, porém são considerados mais tóxicos que os antimoniais e [21].

1.2.4 Motivação para a obtenção de novos fármacos e formulações para o tratamento da Leishmaniose

Nas últimas décadas, houve um grande avanço no conhecimento da biologia celular e imunologia das infecções por Leishmaniose, mas a quimioterapia não foi aprimorada em igual amplitude. Preparações de antimônio ainda são as drogas de escolha no tratamento das leishmanioses nos últimos 100 anos. Sua introdução foi baseada em conceitos terapêuticos do século XIX, onde era significativa a participação terapêutica de sais de metais, como arsênio e outros [21].

A indústria pouco tem contribuído no desenvolvimento de novos medicamentos para o tratamento da leishmaniose e, até hoje, não se dispõe de medicamentos práticos, seguros e eficazes [21]. No Brasil, a droga de eleição continua sendo o antimoniato de metilglucamina. Bem como, os compostos quimioterápicos alternativos exibem alta toxicidade o que limita à sua utilização.

Outro fator agravante é o longo período de tratamento dos antimoniais. O que acarreta um grande problema social considerando que muitas vezes os pacientes residem em zonas rurais. A ocorrência desta doença em zonas rurais no Brasil dificulta a assistência aos pacientes que precisam se deslocar até um centro de saúde (e muitas vezes, permanecer) para receber o tratamento com controle médico. Nesse contexto, os casos de interrupção de tratamento se tornam frequentes, o que tende a aumentar os reservatórios e o aparecimento de resistência. Por outro lado, não existe um tratamento tópico eficaz para a leishmaniose cutânea, o que dificulta o tratamento dessa forma de leishmaniose [9,40].

Diante dessas limitações, a Organização Mundial da Saúde (OMS) e outras entidades afins, como a Tropical Disease Research (Pesquisa de Doenças Tropicais - TDR), recomendam e incentivam a pesquisa de novas drogas e formulações, principalmente a de vias de administração mais simples e seguras, como as vias orais e tópicas [41].

1.3 Metalofármacos

Alguns metais (Cu, Fe, Co, Mo, Se, Zn e outros) são considerados elementos essenciais para a vida. Esses elementos exercem papéis cruciais na fisiologia e patologia de sistemas biológicos [42].

Uma grande variedade de compostos metálicos, inclusive contendo metais não essenciais, está em uso clínico para o tratamento dos mais diversos tipos de enfermidades. Alguns exemplos são compostos de platina com propriedades antitumorais; a auranofina, no tratamento de artrite reumatoide; o antimoniato de meglumina como leishmanicida; o nitroprussiato de sódio empregado em emergências hipertensivas e compostos de bismuto para o tratamento de distúrbios gástricos. Por outro lado, compostos contendo ^{99m}Tc , ^{186}Re , ^{64}Cu , ^{111}In , ^{68}Ga e ^{90}Y são usados como agentes de imagem e de diagnóstico [43,21,44].

Um grande aumento do número de pesquisas na área de fármacos a base de metais está ocorrendo devido ao variado potencial de aplicações desses compostos. Vários desses fármacos são utilizados no tratamento de doenças parasitárias e a pesquisa de novos metalofármacos é muito promissora para o tratamento dessas doenças negligenciadas e de novas doenças emergentes como hepatites e outras viroses [45-49].

O objetivo deste trabalho é a pesquisa de novos fármacos a base de antimônio para o tratamento das leishmanioses. Compostos que mostram seletividade para o parasita com relação às células do hospedeiro são excelentes candidatos a novos fármacos contra doenças tropicais, como a leishmaniose.

1.3.1 **Complexos organometálicos de antimônio**

Nas últimas décadas, a química de compostos organometálicos de antimônio tem atraído uma considerável atenção devido a seu amplo campo de aplicações. Alguns desses complexos apresentam grande versatilidade nos modos de ligação desde espécies monoméricas, estruturas associadas e até arranjos supramoleculares [50,51]. Adicionalmente, estudos mostram que alguns deles exibem atividades biológicas como bactericidas, fungicidas,

antiparasitária [52,53] e antitumoral [54,55]. Outras aplicações também foram descritas como agentes catalíticos em reações orgânicas e como antioxidantes.

Complexos de organoantimônio com ligantes do tipo: ditiocarbamatos e xantanatos apresentaram atividades biológicas como antiparasitário antibacteriano e antifúngico [56,57]. Outro estudo mostra que complexos de trifenilantimonio(V) com ligantes ácidos benzohidroxâmicos possuem atividade antitumoral contra duas linhagens de células [55]. Por outro lado, complexos de trifenilantimonio(V) com ligantes carboxilados, como o ácido acetilsalicílico, apresentaram atividade contra leishmania [58].

1.3.2 Ácidos hidroxâmicos e sua importância biológica

Moléculas contendo o grupo funcional –CONHOH são denominadas ácido hidroxâmicos e têm sido amplamente estudadas devido a sua importância biológica, o qual está relacionado a sua habilidade de formar complexos metálicos. Esse grupo está presente em sideróforos, agentes quelantes específicos para o íon Fe(III), que são sintetizados por microorganismos com a finalidade de solubilizar e transportar esses íons para a célula [59]. Os ácidos hidroxâmicos também são constituintes de fatores de crescimento, aditivos alimentares, antibióticos, inibidores tumorais, agentes antifúngicos e fatores de divisão celular [60].

Em meios biológicos, os ácidos hidroxâmicos atuam como inibidores potentes e específicos de enzimas como urease, termolisina, elastase e aminopeptidases [60]. Estudos mostram que eles inibem enzimas que catalisam a hidrólise de uma série de ligações de éster de peptídeos e de fosfatos, contendo sítio dinuclear metálico caracterizado por Zn(II), Ni(II), Co(II) e Mn(II) em pontes de carboxilatos. A ação inibitória ocorre pela quelação do íon de zinco da matriz proteinase [61]. Outro estudo revela que ácidos hidroxâmicos derivados de aminoácidos (ácidos aminoidroxâmico) são capazes de inibir a leucotrieno A₄ hidrolase, uma enzima importante que contém zinco e catalisa a hidrólise de alguns lipídeos [62].

O grupo hidroxâmico possui três átomos doadores em potencial, o átomo de oxigênio da carbonila, C=O, e os átomos de oxigênio e de nitrogênio do grupo hidroxilamina, –NHOH. Com o grupo –NHOH desprotonado, eles

podem atuar como ligantes bidentados coordenados pelos átomos de oxigênio, formando um complexo quelato de cinco membros bastante estável [63,64]. Os ácidos hidroxâmicos derivados de aminoácidos contêm o grupo amino, $-NH_2$, e podem conter outros grupos complexantes na cadeia lateral do aminoácido, o que aumenta as possibilidades de complexação ao íon metálico.

1.3.3 Motivações para o uso de ácidos hidroxâmicos e seus derivados de aminoácidos como ligantes

A complexação de metais com ligantes que possuem atividade biológica tem sido amplamente utilizada com o objetivo de aumentar suas atividades, diminuir efeitos colaterais e produzir sinergismo entre ligante e metal. Os complexos desses íons metálicos normalmente demonstram baixa solubilidade em água. Portanto, a escolha dos derivados de aminoácidos é incentivada pelo caráter hidrofílico dessas moléculas, na qual ao complexar o íon metálico há uma maior possibilidade de se criar um complexo mais anfifílico, solúvel em água e em solventes orgânicos. Bem como, por se tratarem de moléculas semelhantes aos aminoácidos naturais, há a possibilidade dos complexos apresentarem baixa toxicidade.

Foi reportado na literatura que a deficiência de ferro no parasita da *Leishmania chagasi* reduz a sua multiplicação, bem como a infecção do parasita é atenuada [65]. Outro estudo mostra que o tratamento do parasita da *Trypanosoma cruzi* com desferrioxamina, um sideróforo contendo grupos ácidos hidroxâmicos, também leva a atenuação da infecção [66]. Derivados de ácidos aril hidroxâmicos e bishidroxâmicos foram estudados e demonstraram atividade leishmanicida [67,68]. Portanto, o uso conjunto de metais tóxicos aos parasitas, como o antimônio, e de ligantes quelantes de ferro e zinco, como os ácidos hidroxâmicos, torna-se interessante no combate às parasitoses. Este trabalho relatará pela primeira vez, o estudo de complexos de antimônio com ligantes ácidos hidroxâmicos.

Objetivo

2. OBJETIVO

De forma geral, os objetivos deste trabalho são a síntese e caracterização físico-química de complexos de antimônio pentavalente com ácidos aminoidroxâmico, **Figura 2-1**.

A caracterização será realizada por análise elementar, medidas de condutimetria e pH, espectroscopia na região do infravermelho, espectroscopia na região do ultravioleta, termogravimetria, teste de solubilidade, medidas do ponto de fusão e espectrometria de massas.

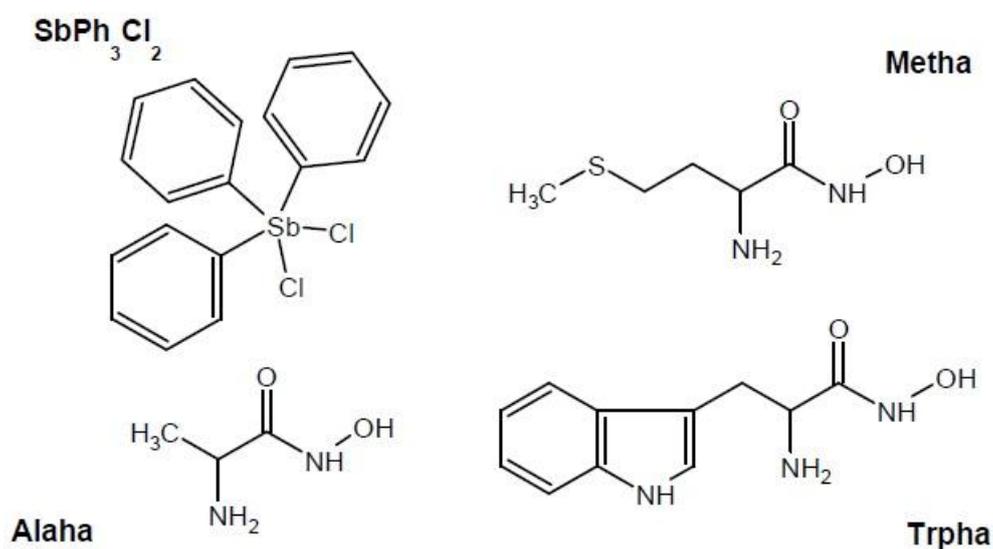


Figura 2-1: Fórmulas estruturais dos compostos de partida: ácido- α -alaninoidroxâmico (AlaHa), ácido- α -metioninoidroxâmico (MetHa), ácido- α -triptofanoidroxâmico (TrpHa) e dicloreto de trifenantimônio(V) ($SbPh_3Cl_2$).

Materiais e Métodos

3. MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 Equipamentos e técnicas

3.1.1 Ponto de Fusão

O ponto de fusão dos compostos foi medido utilizando-se o equipamento Mettler FT80, com a taxa de aquecimento de $4,0\text{ }^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$.

3.1.2 Análise elementar (CHN)

A dosagem de carbono, hidrogênio e nitrogênio das amostras foi determinada com um analisador Perkin Elmer modelo PE2400 no serviço de infraestrutura do Departamento de Química, ICEX, UFMG.

3.1.3 Condutimetria

As medidas de condutividade foram realizadas em um condutímetro Digimed, modelo DM31, equipado com célula condutimétrica com capacidade de 3,0 mL e constante igual a $1,0\text{ cm}^{-1}$. A calibração foi realizada com solução padrão de condutividade KCl 3,0 mM igual a $1412\text{ }\mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$.

3.1.4 Termogravimetria (TG)

As curvas de termogravimetria foram obtidas em uma termobalança Shimadzu TGA-50. Utilizou-se atmosfera de ar sintético com razão de fluxo de $50\text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$ com taxa de aquecimento de $10\text{ }^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$ utilizando cadinhos de alumina. As curvas foram obtidas pelo serviço de infraestrutura do Departamento de Química, ICEX, UFMG.

3.1.5 Espectrometria de Massas (MS)

As amostras foram analisadas em um espectrômetro de massa, aparelho LCMS-IT-TOF Shimadzu, acoplado com cromatografia líquida de alta eficiência. Os espectros foram obtidos pelo serviço de infraestrutura do Departamento de Química, ICEX, UFMG.

3.1.6 Determinação do pH

As medidas de pH foram realizadas em um potenciômetro Micronal B371 com eletrodo de vidro. A calibração do equipamento foi realizada com soluções tampão de pH 7,0 e 4,0.

3.1.7 Espectroscopia de absorção na região do ultravioleta (UV)

Os espectros de absorção na região do ultravioleta-visível foram obtidos no espectrômetro Varian Cary 100 na região de 800-200 nm e em cubetas de quartzo de caminho óptico igual a 1,0 cm. Os espectros para os complexos do tipo ML_2 foram obtidos no espectrômetro Varian Cary 50 nas mesmas condições citada acima. A utilização deste equipamento se deve a indisponibilidade do Varian Cary 100 no momento dos experimentos.

3.1.8 Espectroscopia de absorção na região do infravermelho (IV)

Os espectros de absorção na região do infravermelho foram obtidos no espectrômetro Perkin Elmer RX-83303, na região de $4000-400\text{ cm}^{-1}$ e com $2,0\text{ cm}^{-1}$ de resolução. As amostras foram preparadas em pastilhas de KBr.

3.2 Materiais e métodos

3.2.1 Materiais

Todos os reagentes e solventes utilizados neste trabalho foram de grau analítico. Dicloreto de trifenilantimônio(V), ácido- α -alaninoidroxâmico (AlaHa), hidróxido de potássio (KOH), ácido- α -metioninoidroxâmico (MetHa), metanol (MeOH), etanol (EtOH), acetona, clorofórmio ($CHCl_3$), éteretílico, hexano, ácido- α -triptofanoidroxâmico (TrpHa), diclorometano (DCM), tetrahidrofurano (THF), dimetilsulfóxido (DMSO), e tolueno foram obtidos pela Sigma Aldrich.

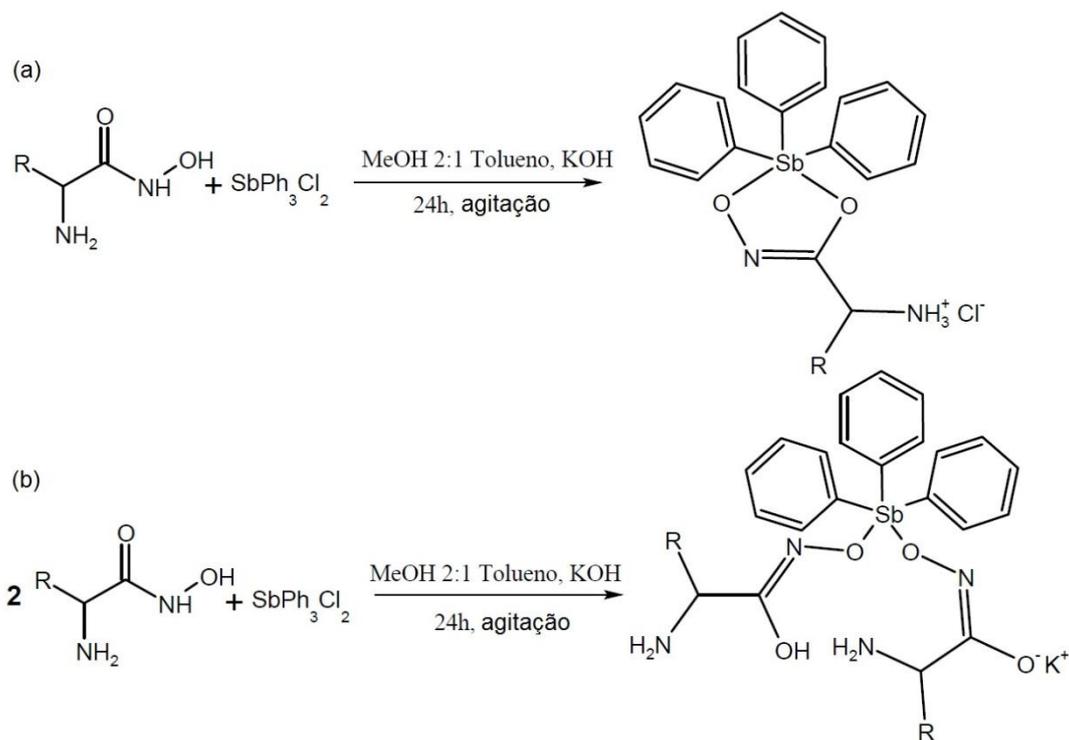
3.2.2 Teste de Solubilidade

Os testes de solubilidade foram realizados para todos os complexos sintetizados. Os solventes utilizados foram água, DMSO, EtOH, acetona, MeOH, $CHCl_3$, THF, $CHCl_2$, éter, tolueno e hexano, cujos índices de polaridade variam de 0 até 9 [69]. Para o teste, foram utilizados aproximadamente 2,0 mg

do composto, adicionados à 2,0 mL do solvente, à temperatura ambiente e deixado em um banho de ultra-som por cerca de 30 segundos.

3.2.3 Procedimento geral das sínteses

O procedimento geral das sínteses dos complexos ML e ML_2 estão esquematizados a seguir:

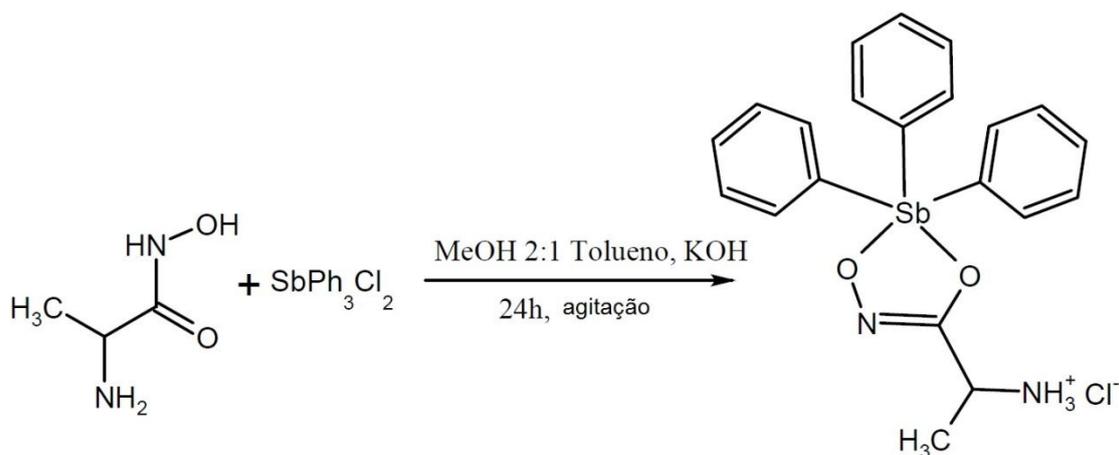


Esquema 3-1: Representação básica das sínteses dos complexos do tipo ML (a) e dos complexos do tipo ML_2 (b).

Todas as reações foram conduzidas a temperatura ambiente, usando 1,0 mmol do ligante nas proporções metal-ligante 1:1 ou 1:2. Os ligantes foram dissolvidos em MeOH em meio básico. O organoantimônio foi dissolvido em tolueno e adicionado à solução do ligante. A reação se estendeu por 24h. Os solventes do meio reacional foram removidos a vácuo. Para separar o organoantimônio que não reagiu, adicionou-se MeOH a frio e coletou-se o filtrado. O MeOH foi removido a vácuo. Para separar as moléculas do ligante que não reagiu, adicionou-se DCM e coletou-se o filtrado. O DCM foi removido a vácuo levando ao produto final purificado.

3.2.4 Síntese do complexo SbAlaHa

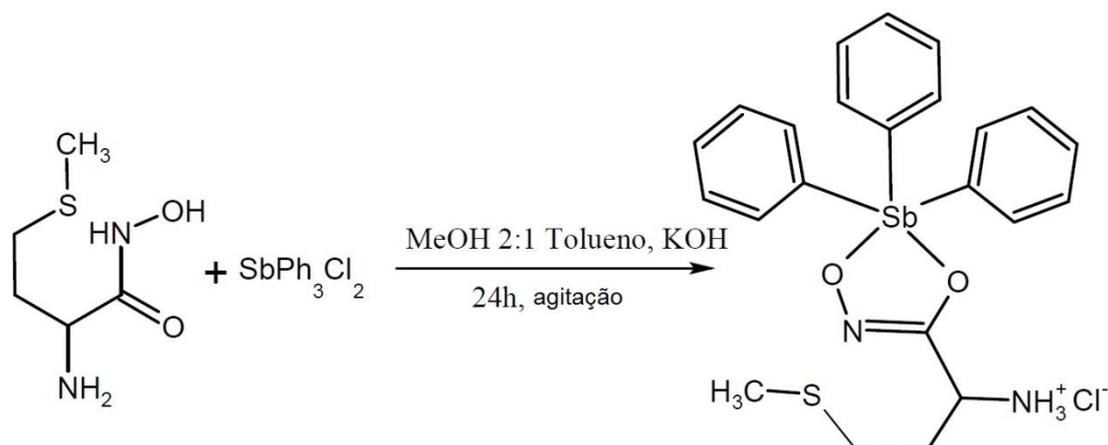
Ácido- α -alaninoidroxâmico (Alaha) (0,104 g; 1,0 mmol) foi adicionado em 60 mL de MeOH. Em seguida, adicionou-se hidróxido de potássio até a formação de uma solução límpida e transparente. Dicloro de trifenilantimônio(V), SbPh_3Cl_2 , (0,424g; 1,0 mmol) foi dissolvido em 15 mL de tolueno e adicionado à solução do ligante. A reação foi agitada por 24h à temperatura ambiente. Os solventes foram removidos a vácuo. Adicionou-se metanol frio ao sólido branco e filtrou-se a mistura coletando o filtrado. O MeOH é removido a vácuo. Adicionou-se DCM frio ao sólido branco e filtrou-se a mistura coletando o filtrado. O DCM é removido a vácuo levando ao produto final, o qual é um sólido branco cristalino.



Esquema 3-2: Representação da síntese do complexo SbAlaha.

3.2.5 Síntese do complexo SbMetHa

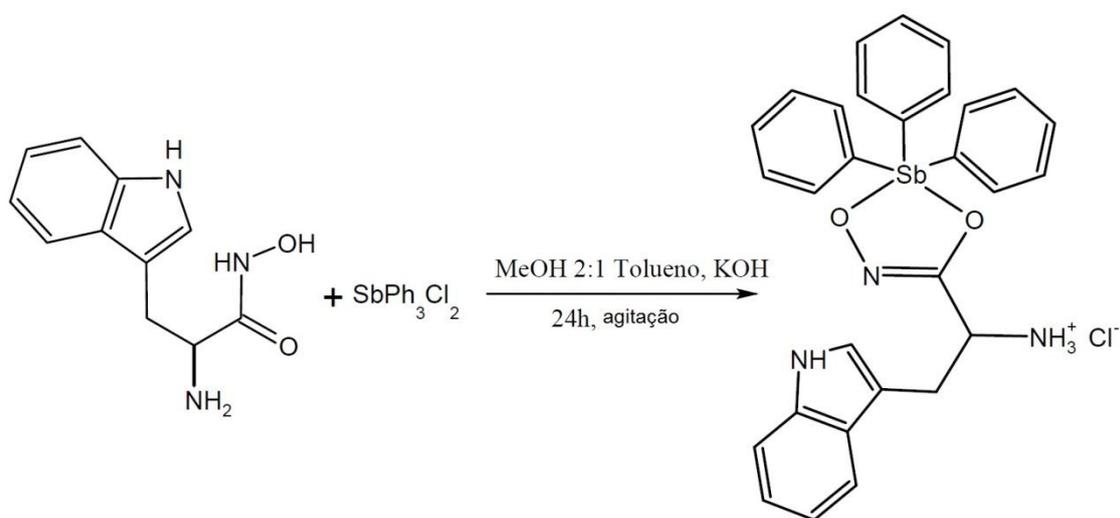
Ácido- α -metioninoidroxâmico (Metha) (0,164 g; 1,0 mmol) foi adicionado em 60 mL de MeOH. Em seguida, adicionou-se hidróxido de potássio até a formação de uma solução límpida e transparente. Dicloro de trifenilantimônio(V), SbPh_3Cl_2 , (0,424g; 1,0 mmol) foi dissolvido em 15 mL de tolueno e adicionado à solução do ligante. A reação foi agitada por 24h à temperatura ambiente. Os solventes foram removidos a vácuo. Adicionou-se metanol frio ao sólido branco e filtrou-se a mistura coletando o filtrado. O MeOH é removido a vácuo. Adicionou-se DCM frio ao sólido branco e filtrou-se a mistura coletando o filtrado. O DCM é removido a vácuo levando ao produto final, o qual é um sólido branco cristalino.



Esquema 3-3: Representação da síntese do complexo SbMetha.

3.2.6 Síntese do complexo SbTrpHa

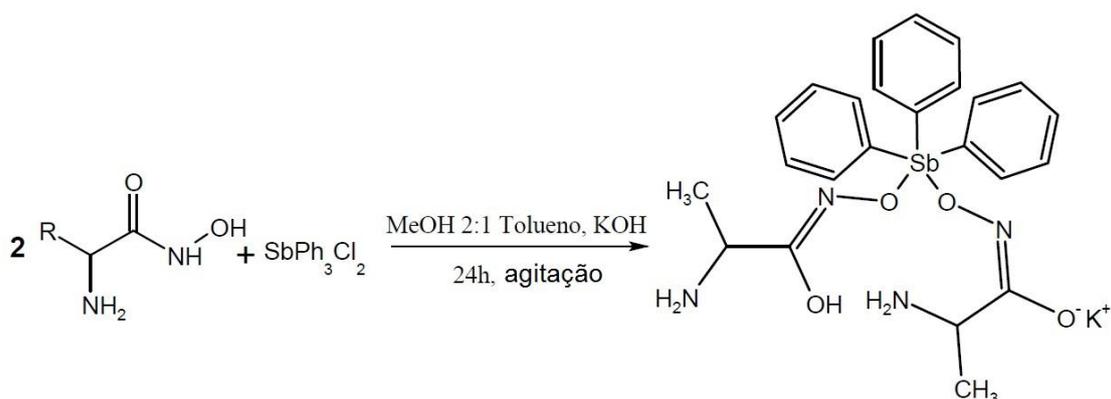
Ácido- α -triptofanoidroxâmico (TrpHa) (0,219 g; 1,0 mmol) foi adicionado em 60 mL de MeOH. Em seguida, adicionou-se hidróxido de potássio até a formação de uma solução límpida e transparente. Dicloro de trifenantimônio(V), SbPh_3Cl_2 , (0,424g; 1,0 mmol) foi dissolvido em 15 mL de tolueno e adicionado à solução do ligante. A reação foi agitada por 24h à temperatura ambiente. Os solventes foram removidos a vácuo. Adicionou-se metanol frio ao sólido branco e filtrou-se a mistura coletando o filtrado. O MeOH é removido a vácuo. Adicionou-se DCM frio ao sólido branco e filtrou-se a mistura coletando o filtrado. O DCM é removido a vácuo levando ao produto final, o qual é um sólido branco cristalino.



Esquema 3-4: Representação da síntese do complexo SbTrpHa.

3.2.7 Síntese do complexo $\text{Sb}(\text{AlaHa})_2$

Ácido- α -alaninoidroxâmico (Alaha) (0,104 g; 1,0 mmol) foi adicionado em 60 mL de MeOH. Em seguida, adicionou-se hidróxido de potássio até a formação de uma solução límpida e transparente. Dicloro de trifenilantimônio(V), SbPh_3Cl_2 , (0,212g; 0,5 mmol) foi dissolvido em 15 mL de tolueno e adicionado gota à gota à solução do ligante. A reação foi agitada por 24h à temperatura ambiente. Os solventes foram removidos a vácuo. Adicionou-se metanol frio ao sólido branco e filtrou-se a mistura coletando o filtrado. O MeOH é removido a vácuo. Adicionou-se DCM frio ao sólido branco e filtrou-se a mistura coletando o filtrado. O DCM é removido a vácuo levando ao produto final, o qual é um sólido branco cristalino.

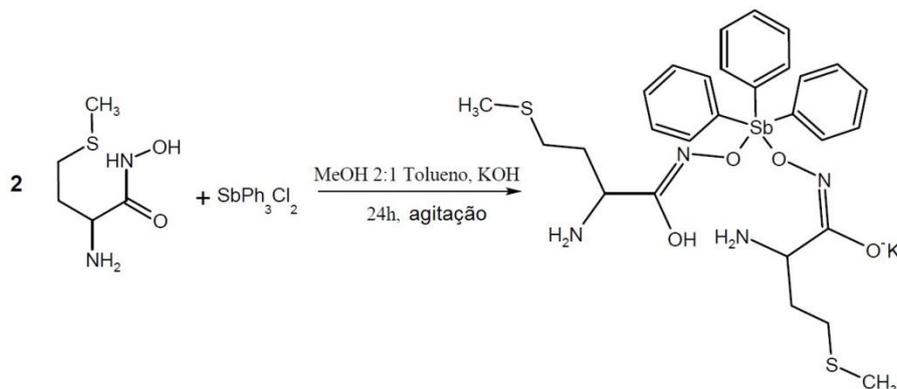


Esquema 3-5: Representação da síntese do complexo $\text{Sb}(\text{AlaHa})_2$.

3.2.8 Síntese do complexo $\text{Sb}(\text{MetHa})_2$

Ácido- α -metioninoidroxâmico (Metha) (0,164 g; 1,0 mmol) foi adicionado em 60 mL de MeOH. Em seguida, adicionou-se hidróxido de potássio até a formação de uma solução límpida e transparente. Dicloro de trifenilantimônio(V), SbPh_3Cl_2 , (0,212g; 0,5 mmol) foi dissolvido em 15 mL de tolueno e adicionado gota à gota à solução do ligante. A reação foi agitada por 24h à temperatura ambiente. Os solventes foram removidos a vácuo. Adicionou-se metanol frio ao sólido branco e filtrou-se a mistura coletando o filtrado. O MeOH é removido a vácuo. Adicionou-se DCM frio ao sólido branco

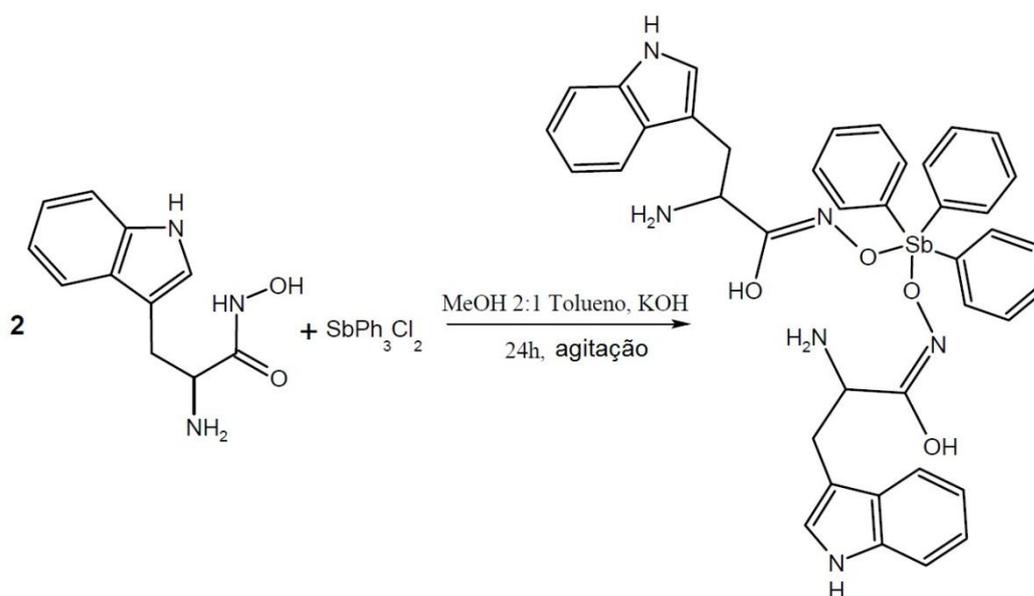
e filtrou-se a mistura coletando o filtrado. O DCM é removido a vácuo levando ao produto final, o qual é um sólido branco cristalino.



Esquema 3-6: Representação da síntese do complexo $\text{Sb}(\text{Metha})_2$.

3.2.9 Síntese do complexo $\text{Sb}(\text{TrpHa})_2$

Ácido- α -triptofanoidroxâmico (Trpha) (0,219 g; 1,0 mmol) foi adicionado em 60 mL de MeOH. Em seguida, adicionou-se hidróxido de potássio até a formação de uma solução límpida e transparente. Dicloro de trifenilantimônio(V), SbPh_3Cl_2 , (0,212g; 0,5 mmol) foi dissolvido em 15 mL de tolueno e adicionado gota à gota à solução do ligante. A reação ocorreu sob agitação por 24h à temperatura ambiente. Os solventes foram removidos a vácuo. Adicionou-se metanol frio ao sólido branco e filtrou-se a mistura coletando o filtrado. O MeOH é removido a vácuo. Adicionou-se DCM frio ao sólido branco e filtrou-se a mistura coletando o filtrado. O DCM é removido a vácuo levando ao produto final, o qual é um sólido branco cristalino.



Esquema 3-7: Representação da síntese do complexo $\text{Sb}(\text{TrpHa})_2$.

Resultados e Discussão

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram sintetizados e caracterizados seis complexos inéditos de antimônio(V) com ácidos aminoidroxâmico, dentre eles, três complexos são de estequiometria 1:1 metal-ligante (ML) e três complexos são de estequiometria 1:2 metal-ligante (ML₂). Os complexos sintetizados foram caracterizados por análise elementar, medidas de condutimetria e pH, espectroscopia na região do infravermelho, espectroscopia na região do ultravioleta, análise termogravimétrica, solubilidade, medidas da temperatura de fusão e espectrometria de massas.

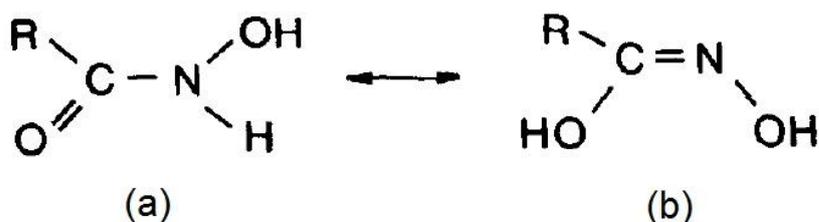
A fórmula molecular dos complexos, a massa molar, as porcentagens de carbono, hidrogênio e oxigênio presente nas amostras e a temperatura de fusão estão descritos na **Tabela 4-1**.

Tabela 4-1: Fórmula molecular, massa molar, porcentagens de carbono, hidrogênio e nitrogênio presente e a faixa do ponto de fusão para os produtos obtidos

Composto	Fórmula Molecular	M.M. / g.mol ⁻¹	C / %	H / %	N / %	P. F. / °C
SbAlaha	C ₂₁ H ₂₂ ClN ₂ O ₂ Sb	491,63	51,33 (51,30)	3,92 (4,51)	5,05 (5,70)	126-129
SbMetha	C ₂₃ H ₂₆ ClN ₂ O ₂ SSb	551,75	49,76 (50,07)	4,37 (4,75)	4,45 (5,08)	92-97
SbTrpha	C ₂₉ H ₂₇ ClN ₃ O ₂ Sb	606,76	57,66 (57,41)	4,09 (4,49)	6,36 (6,93)	127-134
Sb(Alaha)₂	C ₂₄ H ₂₈ KN ₄ O ₄ Sb	597,36	48,95 (48,25)	4,65 (4,72)	8,37 (9,38)	129-134
Sb(Metha)₂	C ₂₈ H ₃₆ KN ₄ O ₄ S ₂ Sb	717,60	47,47 (46,86)	5,53 (5,06)	7,53 (7,81)	104-109
Sb(Trpha)₂	C ₄₀ H ₃₉ ClN ₆ O ₄ Sb	789,54	59,82 (60,85)	4,52 (4,98)	11,18 (10,64)	130-134

M.M.= Massa Molar; P. F.= Ponto de Fusão; (**Negrito**) - dado teórico calculado.

Os dados experimentais da análise elementar de C, H e N estão de acordo com as fórmulas propostas para os compostos sintetizados. A temperatura de fusão do SbPh_3Cl_2 é $138\text{ }^\circ\text{C}$ enquanto que para os ligantes livres a temperatura de fusão é maior que $200\text{ }^\circ\text{C}$. A diferença da temperatura de fusão dos complexos com relação ao antimônio de partida e aos ligantes indica a formação de novas estruturas, no caso, os complexos.



Esquema 4-1: Equilíbrio ceto-enólico para os ácidos hidroxâmicos.

Os ácidos hidroxâmicos possuem um tautomerismo ceto-enólico conforme mostra o **Esquema 4-1**. Segundo a literatura, a configuração cetólica (a) é favorecida em soluções ácidas, enquanto que a configuração enólica (b) é predominante em soluções alcalinas medianas [70]. Durante o procedimento de síntese foi necessário adicionar um excesso de base para que os ligantes fossem solúveis em metanol. Dessa forma, o meio alcalino utilizado na síntese pode ter favorecido a configuração enólica dos ácidos hidroxâmicos utilizados, além do mais, podem ter desprotonado um ou dois átomos de oxigênio da molécula. O grupo contendo os dois átomos de oxigênio desprotonado funciona como um ótimo agente quelante, formando um anel de cinco membros estável. As estruturas propostas para os complexos sintetizados estão ilustradas na **Figura 4-1**.

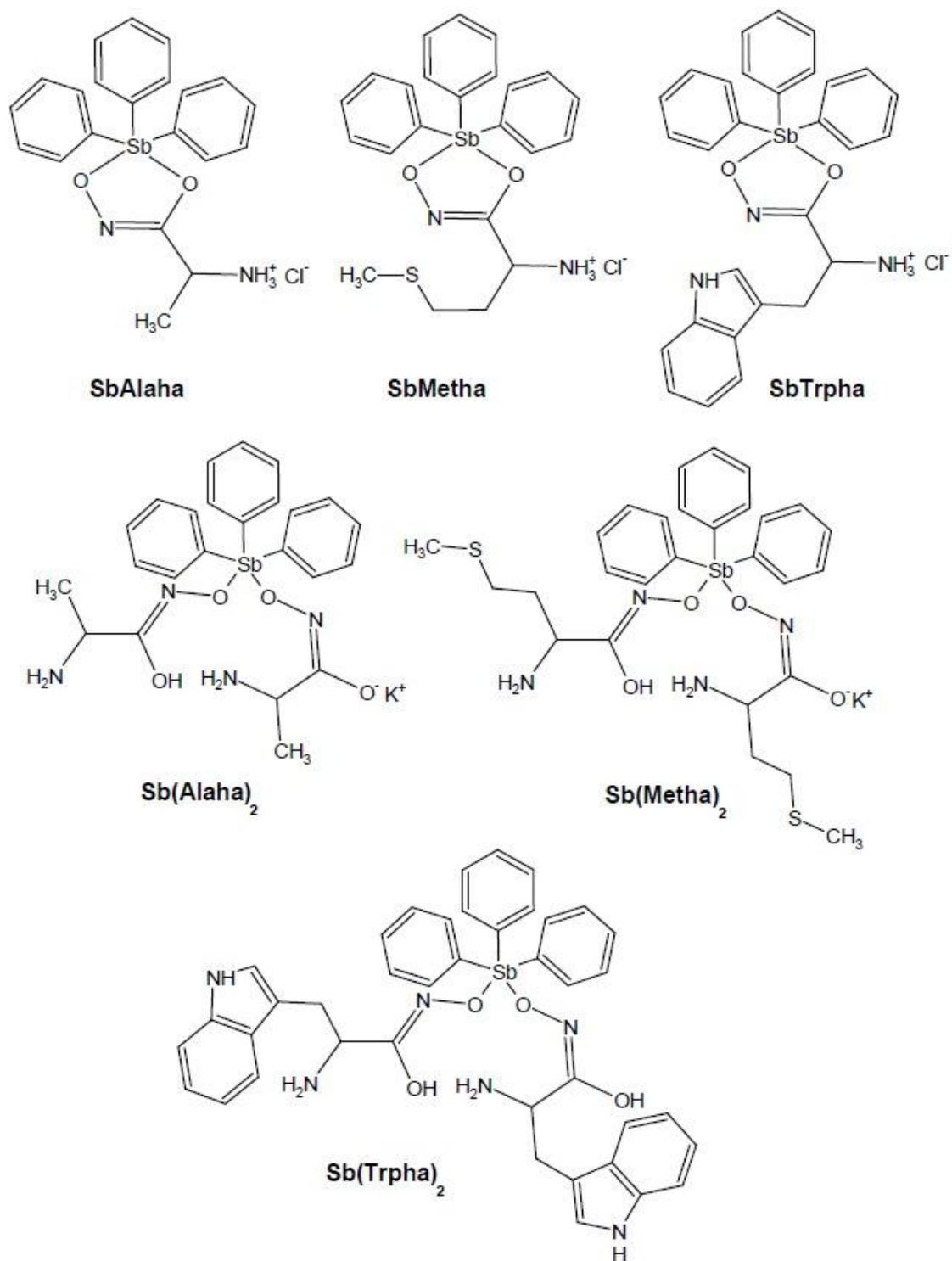


Figura 4-1: Estruturas propostas para os complexos sintetizados do tipo ML: SbAlaha, SbMetha e SbTrpha; bem como para os complexos sintetizados do tipo ML₂: Sb(Alaha)₂, Sb(Metha)₂ e Sb(Trpha)₂.

4.1 Solubilidade

Os ligantes ácidos aminoidroxâmico em estudo são solúveis em água e insolúveis em solventes orgânicos. O SbPh_3Cl_2 é solúvel em tolueno, CHCl_3 e THF, porém pouco solúvel em MeOH. Os complexos sintetizados exibiram uma grande versatilidade com relação à solubilidade. Os resultados do teste de solubilidade para os produtos obtidos estão contidos na **Tabela 4-2**.

Os complexos do tipo ML foram solúveis desde solventes polares como a água, até solventes orgânicos menos polares como tetrahidrofurano (THF) e diclorometano (DCM). Com exceção do complexo $\text{Sb}(\text{TrpHa})_2$, o qual não é solúvel em água, os complexos do tipo ML_2 também foram solúveis desde solventes polares como a água, até solventes orgânicos menos polares como o éter etílico.

Tabela 4-2: Resultado do teste de solubilidade para os produtos obtidos.

Solvente	Índice de Polaridade*	SbAlaha	SbMetha	SbTrpha	Sb(Alaha) ₂	Sb(Metha) ₂	Sb(Trpha) ₂
Água	9,0	Solúvel	Solúvel	Solúvel	Solúvel	Solúvel	Insolúvel
DMSO	7,2	Solúvel	Solúvel	Solúvel	Solúvel	Solúvel	Solúvel
Etanol	5,2	Solúvel	Solúvel	Solúvel	Solúvel	Solúvel	Solúvel
Acetona	5,1	Solúvel	Solúvel	Solúvel	Solúvel	Solúvel	Solúvel
Metanol	5,1	Solúvel	Solúvel	Solúvel	Solúvel	Solúvel	Solúvel
CHCl_3	4,1	Solúvel	Solúvel	Solúvel	Solúvel	Solúvel	Solúvel
THF	4,0	Solúvel	Solúvel	Solúvel	Solúvel	Solúvel	Solúvel
CH_2Cl_2	3,1	Solúvel	Solúvel	Solúvel	Solúvel	Solúvel	Solúvel
Éter	2,8	Insolúvel	Insolúvel	Insolúvel	Solúvel	Solúvel	Solúvel
Tolueno	2,4	Insolúvel	Insolúvel	Insolúvel	Insolúvel	Insolúvel	Insolúvel
Hexano	0,0	Insolúvel	Insolúvel	Insolúvel	Insolúvel	Insolúvel	Insolúvel

*<http://www.phenomenex.com/assets/628216AC-1041-473D-ABBB-6C323B4C69B2.pdf>

Em água, os compostos obtidos são solúveis até a concentração máxima de aproximadamente 1,0 até 3,3 mM. Ao comparar a solubilidade dos complexos em água, concluiu-se que a solubilidade diminui na seguinte ordem com relação aos ligantes Alaha - Metha - Trpha, bem como ela também diminui na seguinte ordem com relação aos tipos de complexos ML - ML_2 . Em outras palavras, a presença de um ligante menos polar, como Trpha, contribui para a

obtenção de um complexo mais hidrofóbico, assim como também, a presença de dois ligantes na estrutura.

Outra característica observada é que os complexos solubilizados em água formam emulsões e bolhas após a solução ser agitada. Isso pode ser explicado pela característica anfifílica dos complexos, os quais possuem em sua estrutura uma parte hidrofílica e outra parte hidrofóbica, o que faz com que essas moléculas se acumulem na superfície de um líquido. Em outras palavras, os complexos podem apresentar propriedade tensoativadora ou surfactante, porém são necessários mais estudos físico-químicos visando esse tipo de característica.

4.2 Condutimetria

A determinação da condutividade para os produtos sintetizados foi realizada em dois solventes: água deionizada e metanol, **Tabela 4-3**. Preparou-se uma solução de concentração 1,0 mM do composto no respectivo solvente. As medidas foram realizadas a temperatura ambiente. O composto $\text{Sb}(\text{TrpHa})_2$ não foi testado em água por não ser solúvel no solvente.

A condutimetria visa determinar a proporção de eletrólitos nas soluções dos complexos e conseqüentemente a presença de contra-íons em solução. O resultado obtido em água foi comparado ao resultado obtido para uma solução de NaCl 1,0 mM, considerando-o como um eletrólito padrão de estequiometria 1:1. O resultado obtido em metanol foi comparado com o valor presente na literatura [71], o qual relaciona uma faixa de valores de condutividade molar em metanol para complexos metálicos que contêm eletrólitos na estequiometria 1:1.

Ao analisar os valores da **Tabela 4-3**, observa-se que a condutividade molar dos complexos, com exceção do $\text{Sb}(\text{TrpHa})_2$, foi compatível com a presença de eletrólitos na estequiometria 1:1, tanto em água quanto em metanol. Com base nos resultados de ESI-MS, medidas de pH e IV, sugere-se que o eletrólito presente como contra-íon dos complexos do tipo ML é o íon cloreto, Cl^- , enquanto que para os complexos do tipo ML_2 o contra-íon presente é o íon potássio, K^+ . Portanto, para contrabalancear a carga, tem-se que os complexos ML são compostos catiônicos e os compostos ML_2 são aniônicos.

Tabela 4-3: Valores de condutividade molar para os complexos sintetizados, solventes e padrões utilizados.

Composto	H ₂ O $\Lambda_m / S.cm^{-1}.mol^{-1}$	MeOH $\Lambda_m / S.cm^{-1}.mol^{-1}$
Solvente	1,03	1,2
Padrão	133,6 ^a	80-115 ^b
SbAlaHa	83,2	69,1
SbMetHa	85,1	78,6
SbTrpHa	82,5	71,2
Sb(AlaHa) ₂	88,7	63,4
Sb(MetHa) ₂	99,6	96,1
Sb(TrpHa) ₂	Insolúvel	21,6

^a Valor medido para o NaCl 1,0 mM;

^b Faixa de valor encontrado na literatura para Λ_m de complexos em solução metanólica contendo eletrólitos na estequiometria 1:1 [71].

4.3 Termogravimetria

As curvas TG/DTG foram obtidas para todos os complexos e ligantes em atmosfera ar, no intervalo de temperatura de 0 a 700 °C com razão de aquecimento de 10 °C/min. A curva termogravimétrica dos ligantes, **Figura 4-2, 4-3 e 4-4**, são semelhantes entre si e contêm, basicamente, duas etapas de decomposição: a primeira entre 150 a 250 °C e a segunda entre 300 a 650 °C. Nos três casos, todo o material foi decomposto e volatilizado.

CAPITULO - 4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

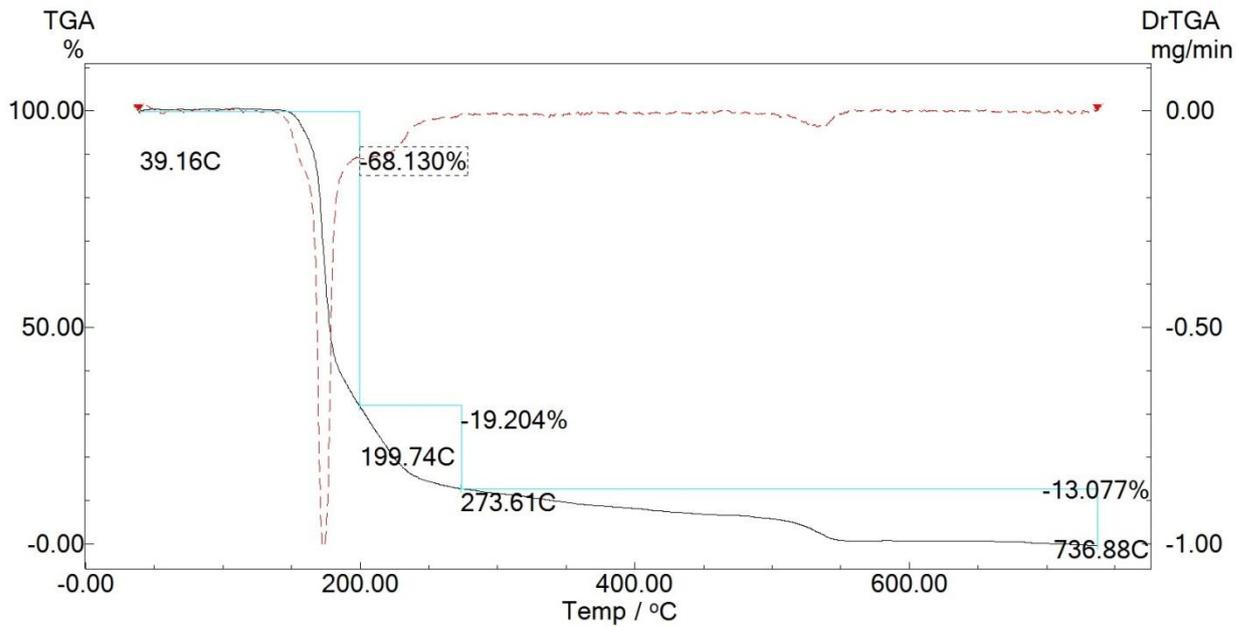


Figura 4-2: Curva TG (linha preta e contínua) e DTG (linha vermelha e tracejada) para o ligante Alaha. Razão de 10 °C/min em atmosfera ar.

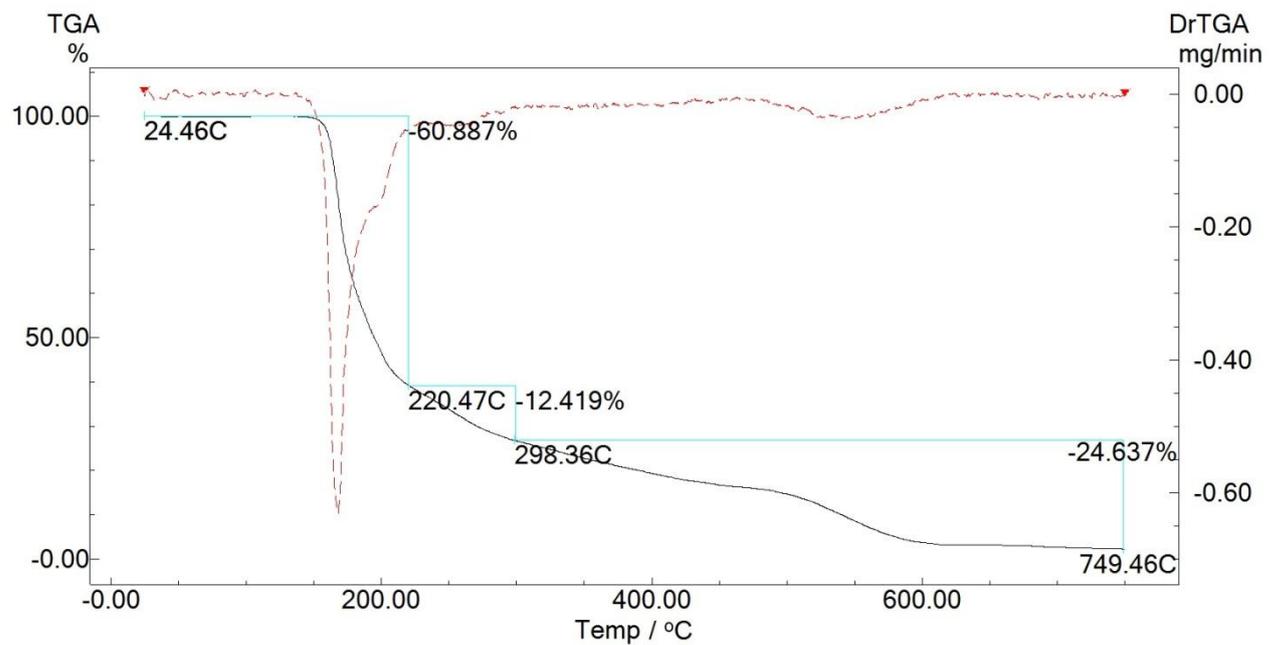


Figura 4-3: Curva TG (linha preta e contínua) e DTG (linha vermelha e tracejada) para o ligante Metha. Razão de 10 °C/min em atmosfera ar.

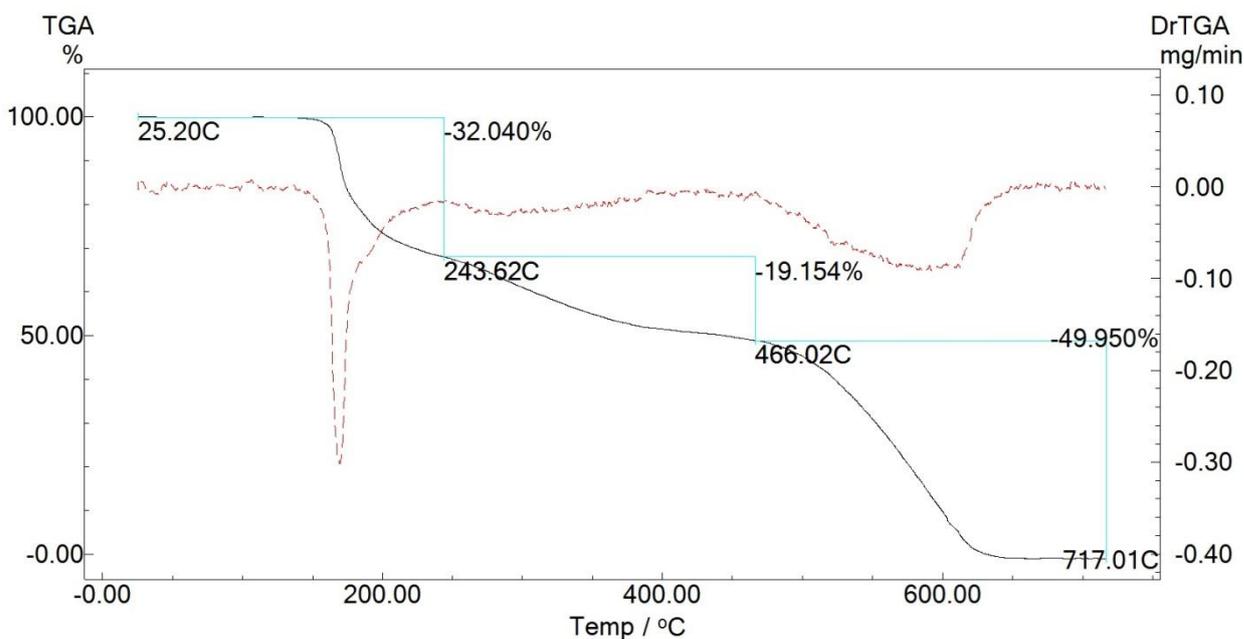


Figura 4-4: Curva TG (linha preta e contínua) e DTG (linha vermelha e tracejada) para o ligante Trpha. Razão de 10 °C/min em atmosfera ar.

Os complexos do tipo ML apresentaram um padrão de decomposição semelhante aos dos ligantes, **Figura 4-5, 4-6 e 4-7** contendo basicamente três etapas de decomposição. A primeira etapa corresponde à perda de moléculas de solvatação, pois tais complexos são consideravelmente higroscópicos. A segunda e a terceira etapa são semelhantes à primeira e segunda etapa do ligante, no entanto ocorreram em maiores temperaturas e com maior perda de massa. Essa diferença de comportamento térmico evidencia a formação de novas estruturas químicas, que no caso são os complexos. As amostras foram decompostas e volatilizadas, restando uma pequena quantidade de resíduo com média de 4,5% de massa. Esse resultado condiz com alguns resultados encontrados na literatura para compostos derivados de trifenilantimônio(V), o qual durante o processo de decomposição é capaz de formar espécies voláteis de antimônio [72].

CAPITULO - 4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

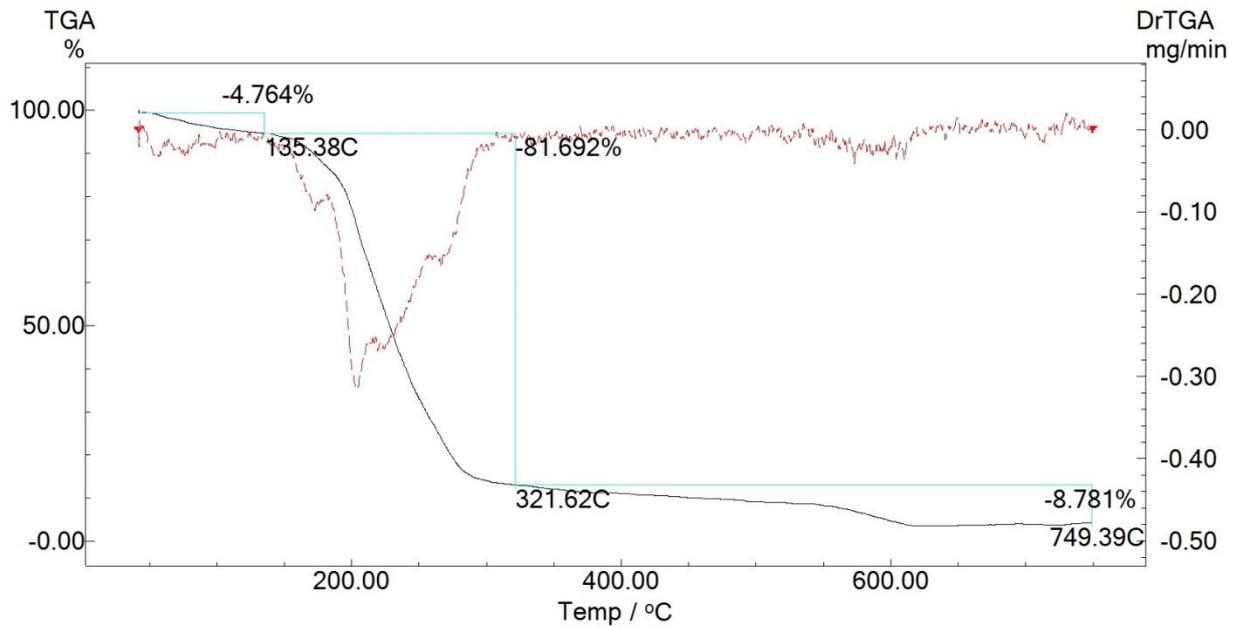


Figura 4-5: Curva TG (linha preta e contínua) e DTG (linha vermelha e tracejada) para o complexo SbAlaha. Razão de 10 °C/min em atmosfera ar.

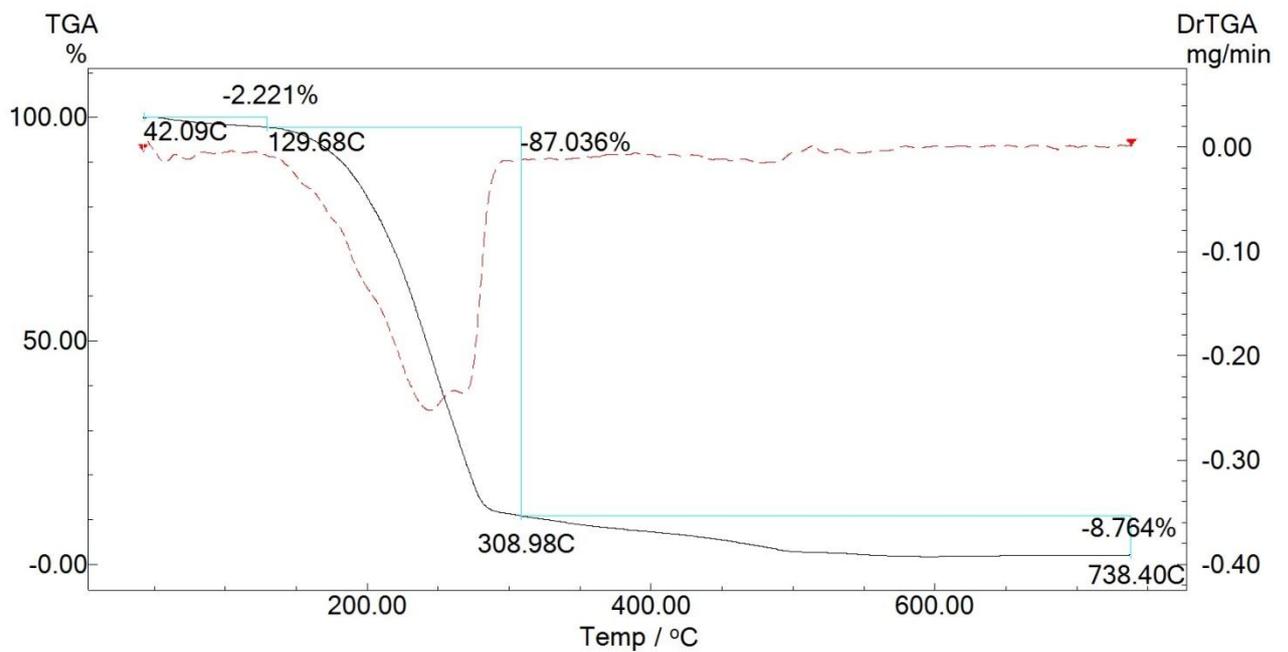


Figura 4-6: Curva TG (linha preta e contínua) e DTG (linha vermelha e tracejada) para o complexo SbMetha. Razão de 10 °C/min em atmosfera ar.

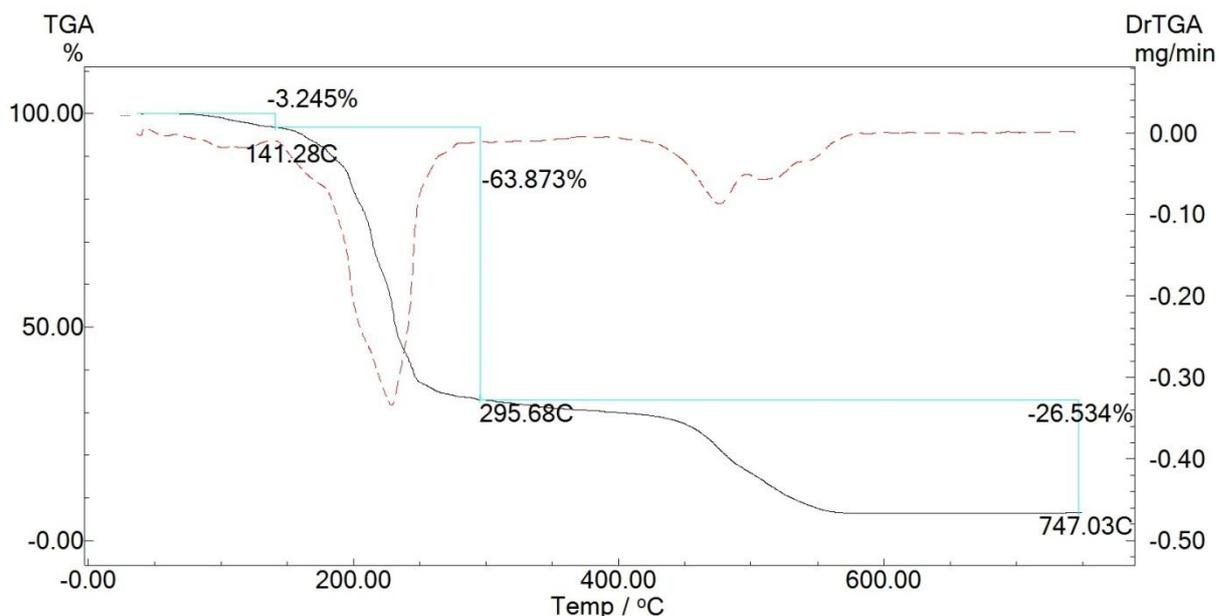


Figura 4-7: Curva TG (linha preta e contínua) e DTG (linha vermelha e tracejada) para o complexo SbTrpha. Razão de 10 °C/min em atmosfera ar.

O padrão de decomposição para os complexos do tipo ML_2 foi diferente dos ligantes e dos complexos do tipo ML , o que indica a presença de diferentes estruturas para esses compostos, **Figura 4-8, 4-9 e 4-10**. De forma geral, é possível observar várias etapas de decomposição nas curvas termogravimétricas. A maioria delas ocorre no intervalo de 100 a 450 °C, e possuem em comum uma grande perda de massa em torno de 220 a 250 °C (visto também para complexos ML e ligantes). Ao analisar a primeira perda de massa entre 0 a 120 °C foi possível identificar moléculas de solvatação. Os complexos $Sb(Alaha)_2$ e $Sb(Metha)_2$ apresentaram resíduos de aproximadamente 25% de massa, enquanto que o complexo $Sb(Trpha)_2$ foi em sua maior parte volatilizado. Tendo em vista que o complexo $Sb(Trpha)_2$ não possui K^+ como contra-íon, os resíduos dos complexos $Sb(Alaha)_2$ e $Sb(Metha)_2$ podem estar associados à formação de óxidos de potássio e/ou compostos não voláteis de antimônio.

CAPITULO - 4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

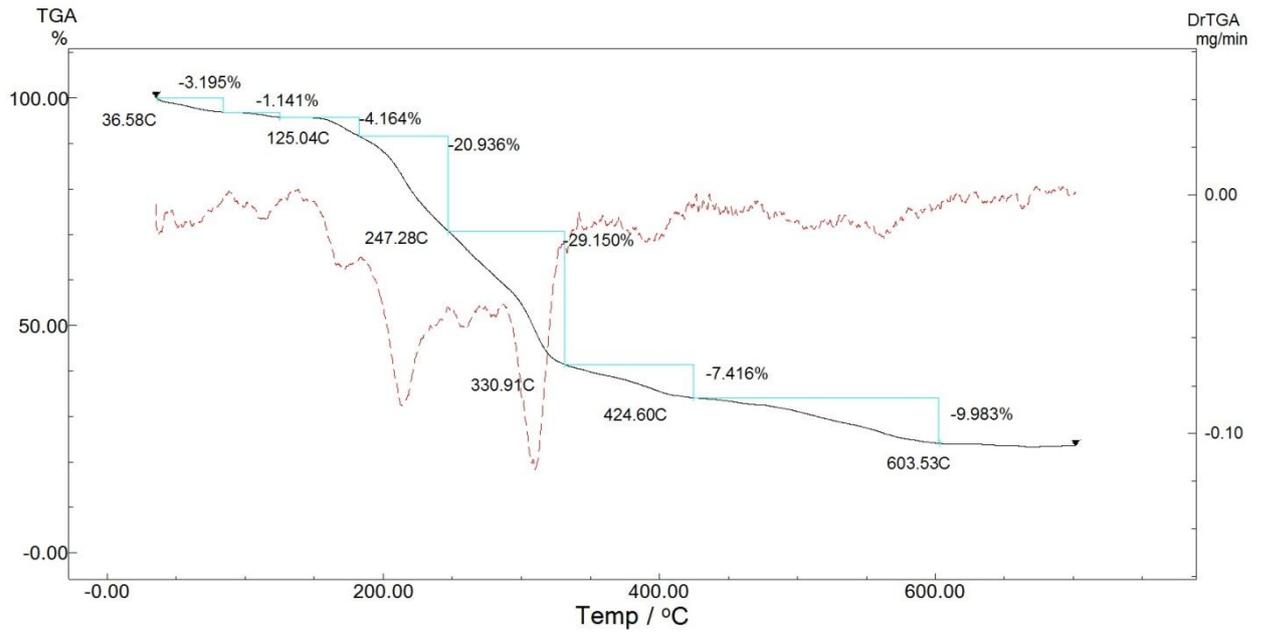


Figura 4-8: Curva TG (linha preta e contínua) e DTG (linha vermelha e tracejada) para o complexo Sb(Alaha)_2 . Razão de 10 °C/min em atmosfera ar.

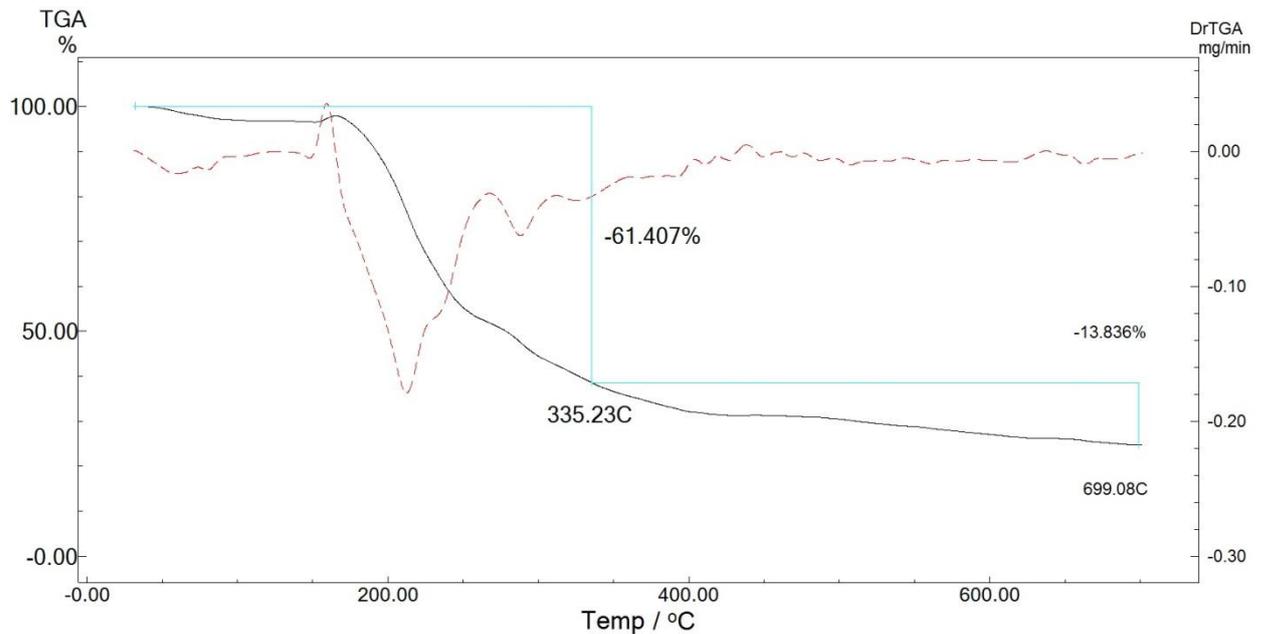


Figura 4-9: Curva TG (linha preta e contínua) e DTG (linha vermelha e tracejada) para o complexo Sb(Metha)_2 . Razão de 10 °C/min em atmosfera ar.

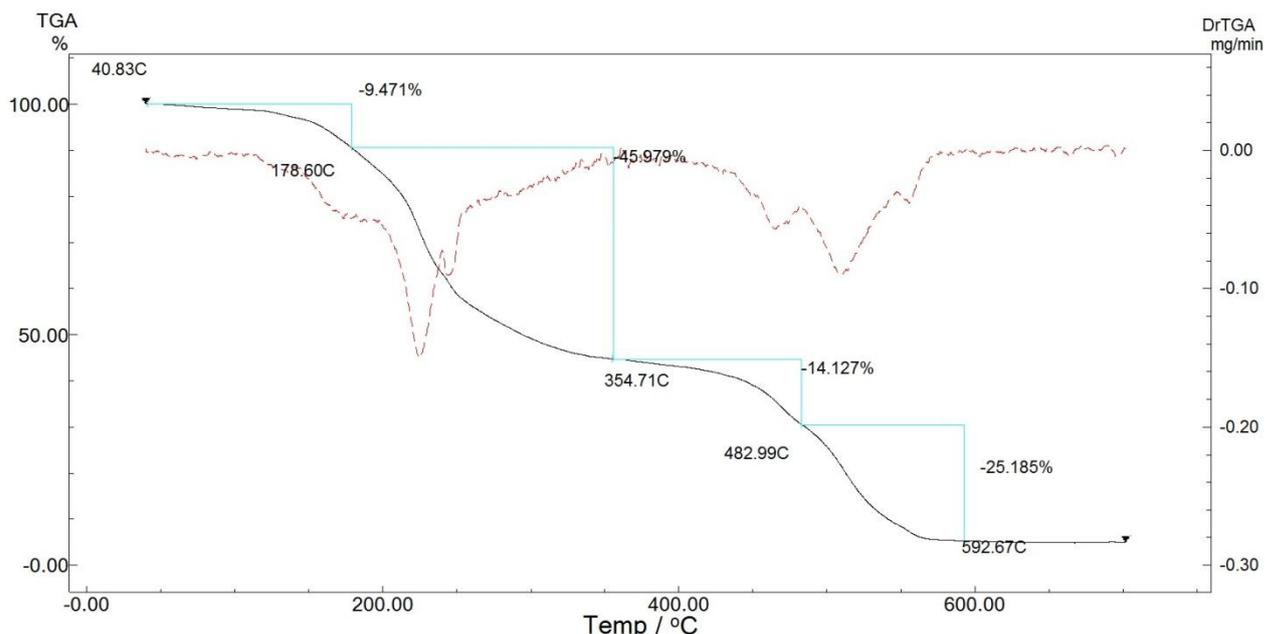


Figura 4-10: Curva TG (linha preta e contínua) e DTG (linha vermelha e tracejada) para o complexo $\text{Sb}(\text{Trpha})_2$. Razão de 10 °C/min em atmosfera ar.

4.4 Espectroscopia de massas com fonte de ionização eletronspray (ESI-MS)

Foram obtidos os espectros ESI-MS no modo positivo (+) e negativo (-) para os complexos do tipo ML. As amostras foram preparadas em MeOH na concentração de 10 ppm ($\mu\text{g/mL}$). Através da técnica, foi possível a confirmação da estequiometria 1:1 dos complexos SbAlaha , SbMetha e SbTrpha . Os valores de m/z encontrados experimentalmente foram bem exatos, na qual a diferença entre a massa experimental e a fórmula proposta é cerca de 0,03 m/z , o que representa em média 0,005% da massa dos compostos. Adicionalmente, a relação de intensidade dos isotopólogos é semelhante ao teórico, principalmente na presença do átomo de cloro, no qual os seus isótopos ^{35}Cl e ^{37}Cl produz um desdobramento de sinais com os isótopos ^{121}Sb e ^{123}Sb , **Figura 4-11**. A **Tabela 4-4** contém os picos mais importantes identificados nos espectros de massas dos complexos.

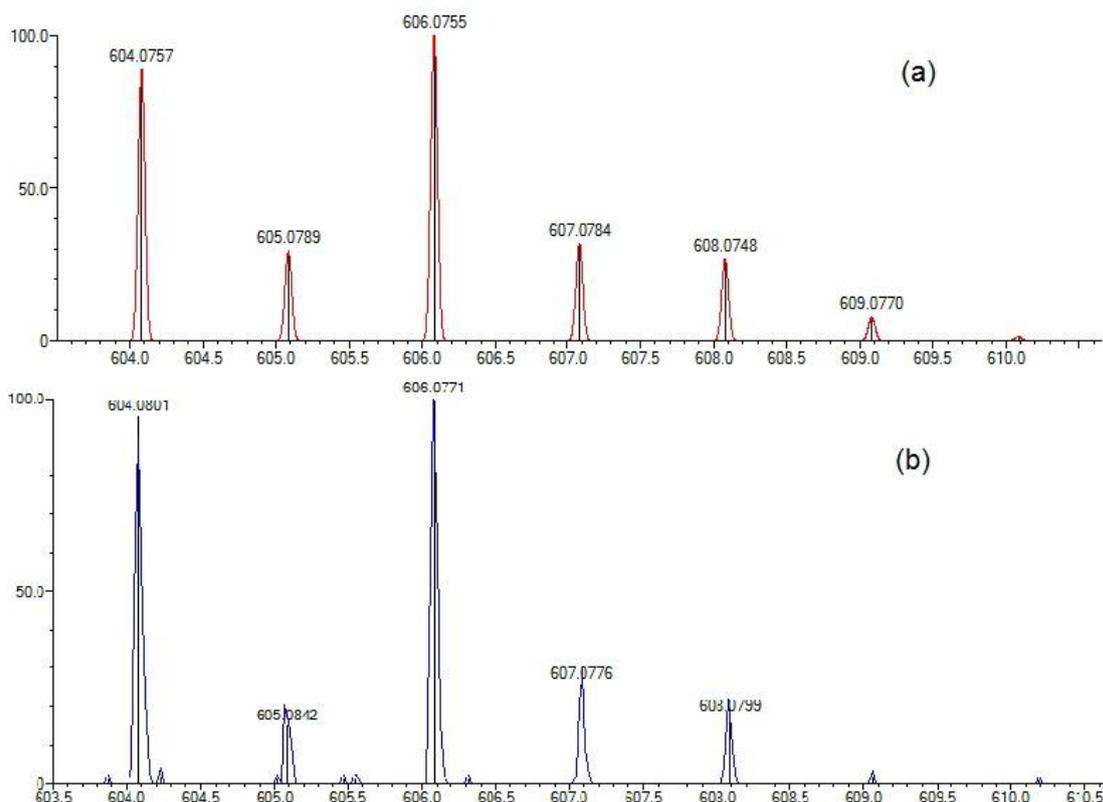


Figura 4-11: Ampliação do espectro de ESI-MS(-), (a) teórico e (b) experimental, no pico de $[ML+Cl-H]^-$ para o complexo SbTrpHa

Tabela 4-4: Picos ESI-MS de maior relevância identificados para os complexos do tipo ML no modo positivo e negativo

Complexos	$[ML]^+$	$[M_2L]^+$	$[ML+Cl-H]^-$	$[ML_2]^-$
SbAlaHa	455,0426	807,0861	489,0345	557,1133
	(455,0719)	(807,0931)	(489,0330)	(557,1149)
SbMetHa	515,0771	867,0767	549,0349	677,1193
	(515,0753)	(867,0965)	(549,0363)	(677,1216)
SbTrpHa	570,1183	922,1380	604,0769	787,1967
	(570,1141)	(922,1353)	(604,0752)	(787,1993)

(negrito) – valor teórico.

No modo positivo, é possível encontrar os sinais para os complexos na estequiometria 1:1, $[ML]^+$, o que traz fortes indícios de que os complexos são catiônicos na ausência de cloro. Foram encontrados também os íons correspondentes as espécies $[M_2L]^+$.

Bem como, foram observadas espécies do antimônio precursor, **Figura 4-12**, tais como $[\text{Sb}(\text{Ph})_3\text{OH}]^+$ em 369,0165 m/z, $[\text{Sb}(\text{Ph})_4]^+$ em 429,0561 m/z e $[\text{Sb}_2(\text{Ph})_6(\text{OH})\text{O}]^+$ (dímero da primeira espécie citada) em 739,0481 m/z. Esses íons também foram detectados em outros trabalhos contendo SbPh_3Cl_2 como precursor, o que indica a tendência de se formarem durante a ionização [72]. A alta intensidade desses picos, que pode estar relacionado com alta estabilidade nessas condições, contribui para que os sinais dos complexos sejam pouco intensos.

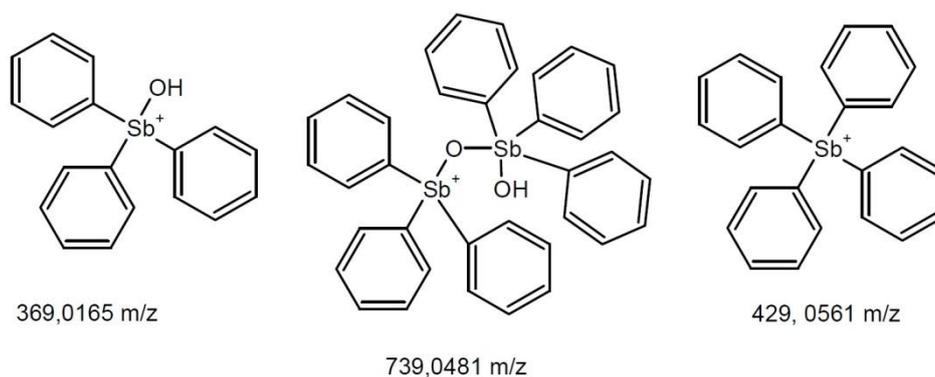


Figura 4-12: Estruturas propostas para as espécies encontradas no ESI-MS(+).

No modo negativo, observaram-se os sinais para os complexos com a presença do átomo de cloro, porém com um próton a menos, totalizando uma carga negativa para a espécie, $[\text{ML}+\text{Cl}-\text{H}]^-$. Foram identificados também, os picos referentes as espécies de dois ligantes coordenados ao trifenilantimônio(V) com a ausência de um próton, $[\text{ML}_2-\text{H}]^-$. É importante ressaltar que ainda não foram realizados os espectros ESI-MS para os complexos ML_2 devido à indisponibilidade do equipamento no momento, porém a presença $[\text{ML}_2-\text{H}]^-$ traz fortes evidências de que os complexos ML_2 devem existir na forma ânionica.

Apesar de terem sido encontrados vários picos referentes a diversas espécies dos complexos, acredita-se que esses íons são formados durante a ionização e que não representam a composição principal da amostra. Pois, com base nos resultados das microanálises, as dosagens de C, H e N corroboram para a estequiometria 1:1 metal-ligante (ML).

Os espectros ESI-MS no modo positivo e negativo para os complexos estão ilustrados nas figuras a seguir:

CAPITULO - 4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

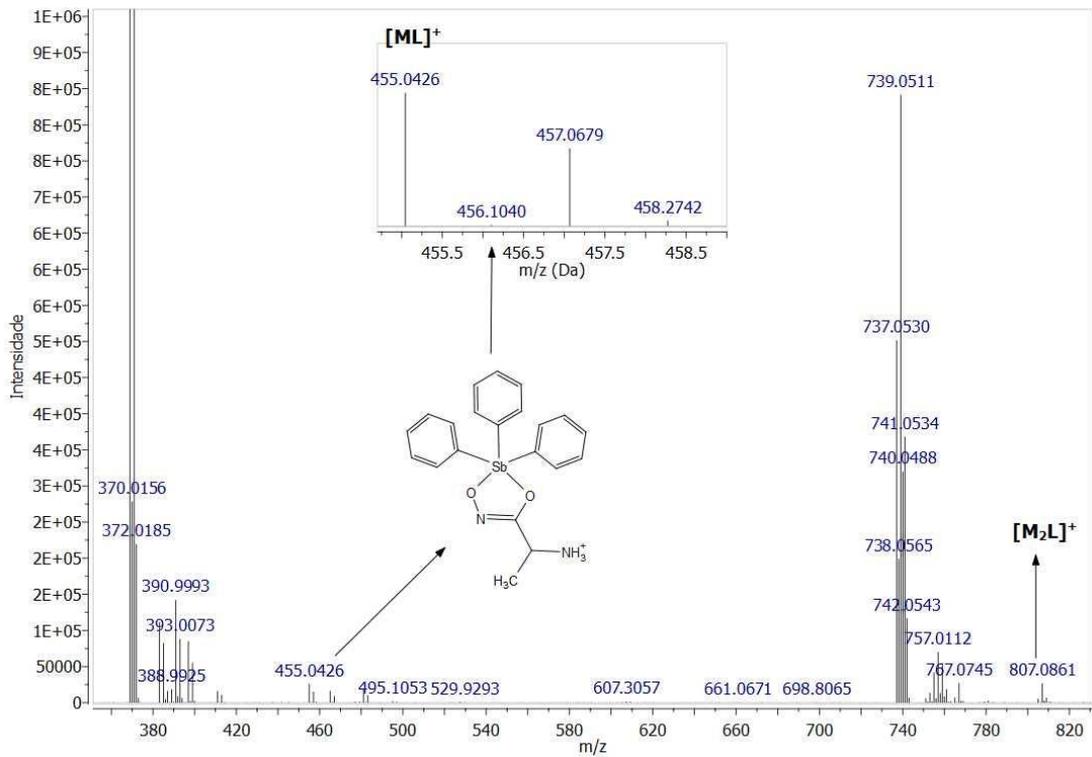


Figura 4-13: Espectro ESI-MS(+) para o complexo SbAlaha.

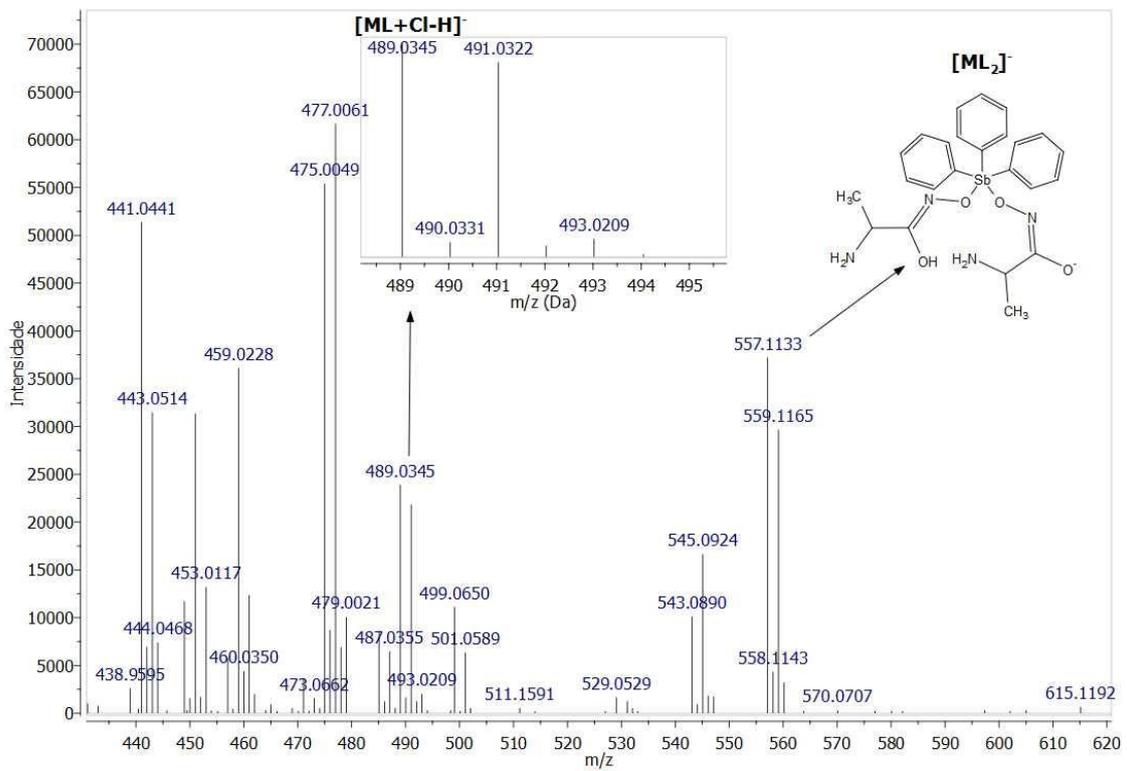


Figura 4-14: Espectro ESI-MS(-) para o complexo SbAlaha.

CAPITULO - 4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

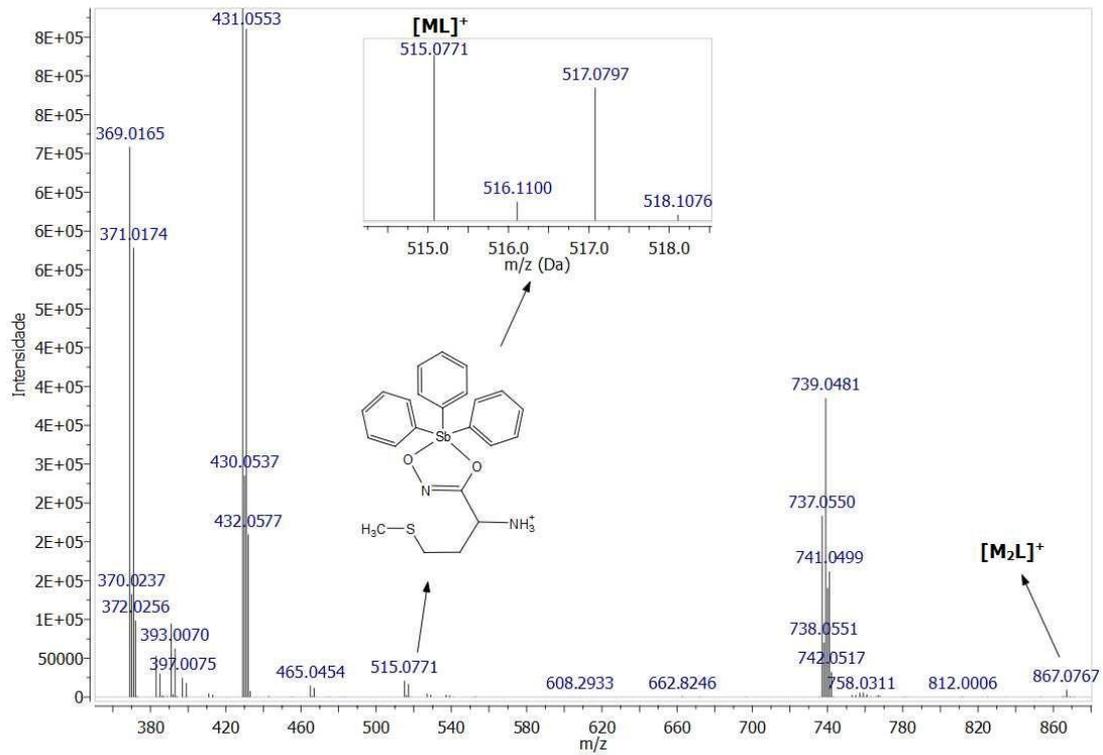


Figura 4-15: Espectro ESI-MS(+) para o complexo SbMetha.

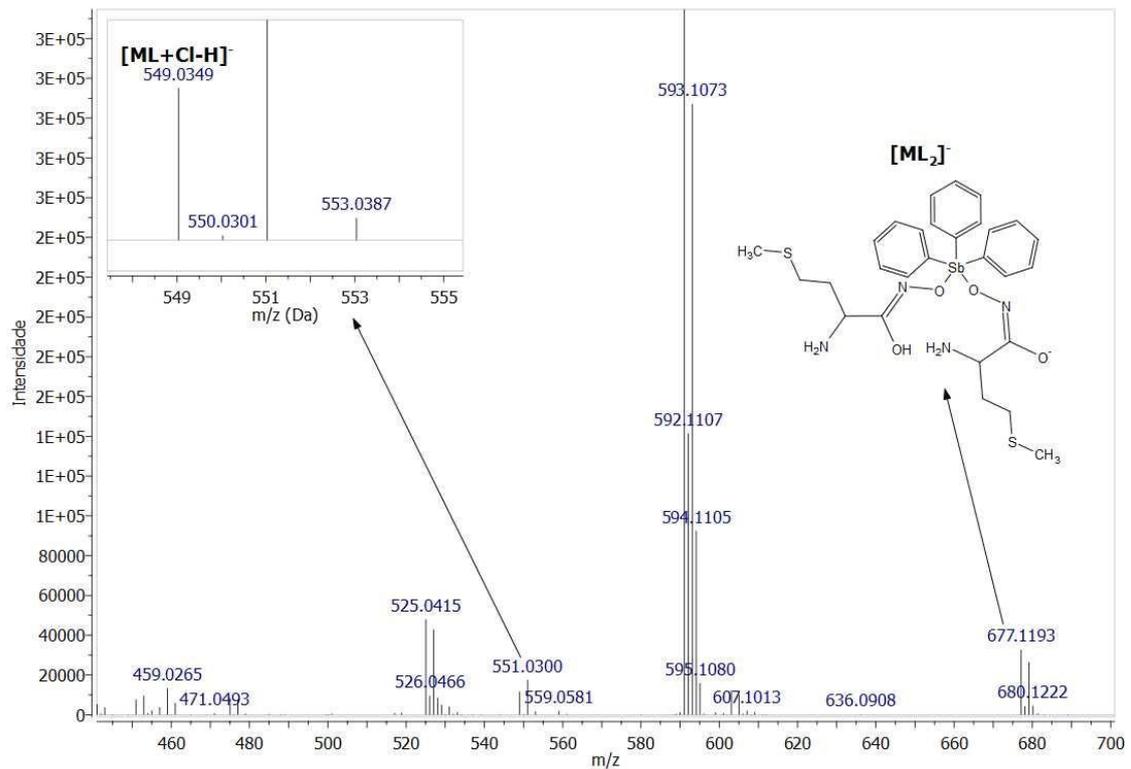


Figura 4-16: Espectro ESI-MS(-) para o complexo SbMetha.

CAPITULO - 4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

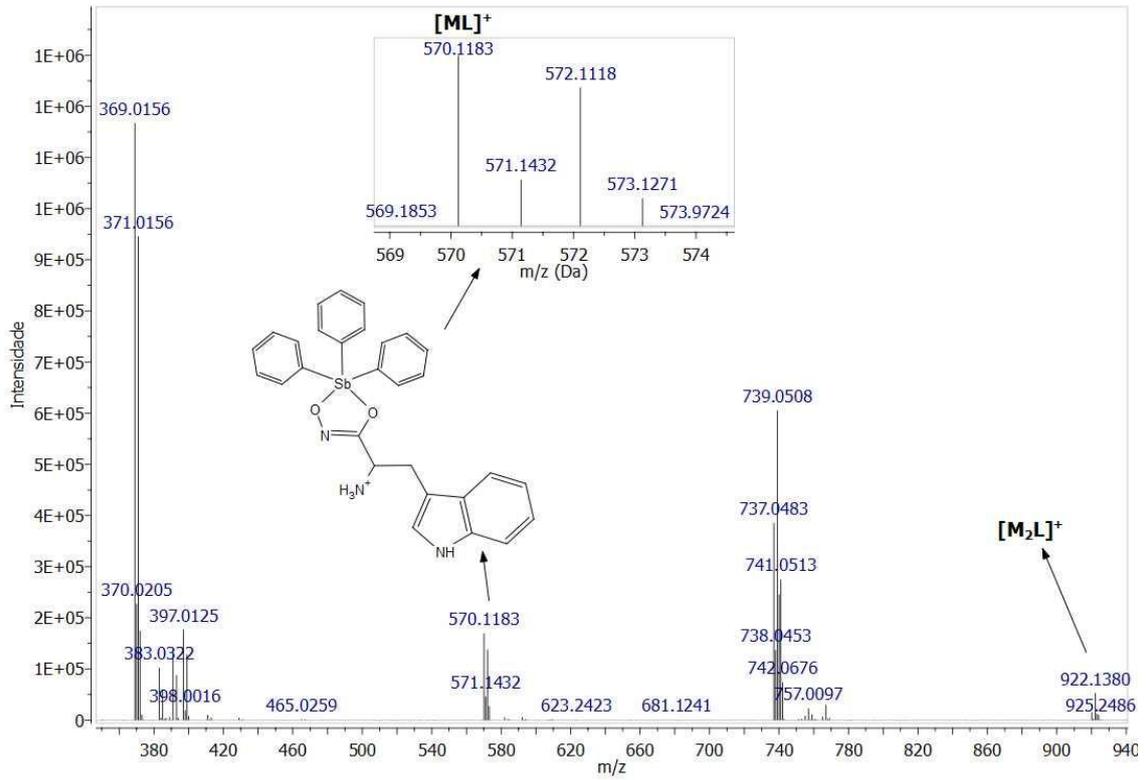


Figura 4-17: Espectro ESI-MS(+) para o complexo SbTrpha.

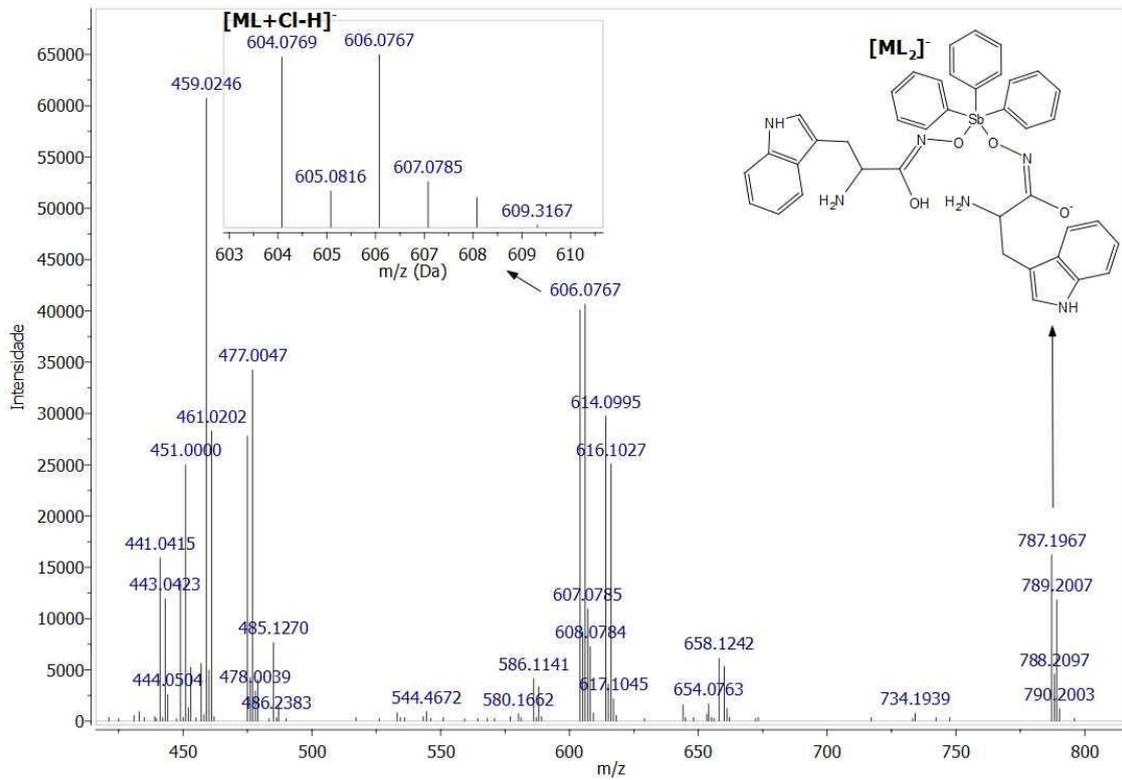


Figura 4-18: Espectro ESI-MS(-) para o complexo SbTrpha.

4.5 Medidas de pH

As medidas de pH para os compostos sintetizados foram realizadas em água deionizada e à temperatura ambiente, **Tabela 4-5**. O complexo $\text{Sb}(\text{Trpha})_2$ não é solúvel em água, portanto não foi realizado a medida. Para obter maior resposta ao caráter ácido-base dos compostos, foram preparadas soluções com concentração 1,0 mM, o qual é a maior concentração obtida para o composto menos solúvel. Para determinar tal concentração, foram feitas sucessivas adições de 1,0 mL de água deionizada a 1,0 mmol de cada complexo. Em cada adição, a mistura foi deixada em um banho sonificador por 1,0 min.

Ao analisar os resultados, nota-se que os complexos ML exibem um caráter ácido em solução aquosa. Essa característica pode estar associada a desprotonação do grupo NH_3^+ da molécula e a formação do íon hidrônio H_3O^+ . Em contrapartida, os complexos ML_2 possuem um caráter básico. Isso pode estar associado à presença do grupo CO^- na molécula, que reage com a molécula de água e produz íons OH^- .

Tabela 4-5: Valores de pH para os complexos sintetizados na concentração de 1,0mM

Composto	pH
SbAlaha	6,53
SbMetha	6,41
SbTrpha	6,60
Sb(Alaha)₂	8,60
Sb(Metha)₂	8,53

O valor de pH medido para a água deionizada foi de 7,17

4.6 Espectroscopia na região do ultravioleta (Uv)

Foram obtidos os espectros de Uv para os complexos ML e para os ligantes em água deionizada. Por outro lado, os espectros dos complexos ML₂ foram obtidos em metanol, pois devido a insolubilidade do complexo Sb(Trpha)₂ em água, optou-se em realizar os três complexos ML₂ no mesmo solvente para melhor comparação entre eles. Assim como também, o precursor SbPh₃Cl₂ foi obtido em metanol. Todos os experimentos foram realizados à temperatura ambiente e os espectros foram subtraídos das curvas dos seus respectivos solventes puros. Os espectros foram analisados na região de 230-350 nm.

A seguir, tem-se a **Tabela 4-6** com os valores de absorvidade molar (ϵ) calculada para os compostos nos máximos de absorção em 263 e 280 nm. O cálculo foi realizado utilizando os pontos de absorbância e comprimento de onda dos espectros apresentados nesta seção.

Tabela 4-6: Valores de absorvidade molar para os compostos nos comprimentos de onda de 263 nm e 280 nm

Compostos	$\epsilon / \text{cm}^{-1} \cdot \text{M}^{-1}$	$\epsilon / \text{cm}^{-1} \cdot \text{M}^{-1}$
	263 nm	280 nm
SbAlaha	1314	10
SbMetha	1340	107
SbTrpha	4921	5078
Sb(Alaha)₂	1288	910
Sb(Metha)₂	1392	77
Sb(Trpha)₂	9111	11500
SbPh₃Cl₂	1444	27
Trpha	4758	6340

Os espectros de Uv para os ligantes estão ilustrado na **Figura 4-19**. Os ligantes Alaha e Metha não possuem bandas de absorção significativas acima de 240 nm e foram obtidos nas concentrações de 0,5 mM, mesma

concentração dos outros compostos. O ligante Trpha apresenta uma estrutura semelhante ao aminoácido triptofano e absorve na região entre 250-300 nm referente ao grupo indol, com um pico de absorbância máxima em 279 e 287 nm. Devido a alta absorvidade molar do Trpha, esse foi obtido para uma concentração menor de 0,05 mM.

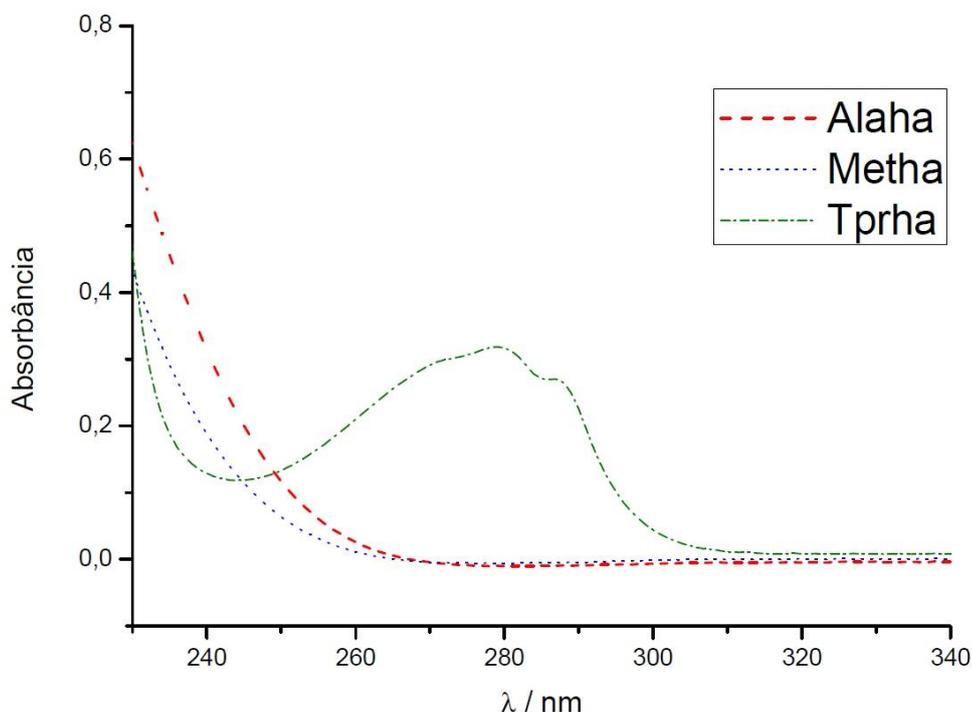


Figura 4-19: Espectros de Uv-vis para os ligantes Alaha 0,5 mM, Metha 0,5 mM e Trpha 0,05 mM obtidos em solução aquosa à temperatura ambiente.

Os espectros de Uv para os complexos ML e o precursor metálico SbPh_3Cl_2 estão ilustrados na **Figura 4-20**. O espectro do $\text{Sb}(\text{Trpha})_2$ foi obtido na concentração de 0,25 mM (duas vezes mais diluído devido a alta absorvidade molar) enquanto os outros dois complexos foram obtidos na concentração de 0,5 mM. O espectro de Uv-vis do composto SbPh_3Cl_2 apresenta bandas na região de 250-280 nm, com máximos de absorção em 258, 263 e 269 nm. Essas bandas correspondem às energias de transição $\pi - \pi^*$ dos grupos fenilas ligados ao átomo de antimônio. É possível observar essas mesmas bandas para os complexos SbAlaha e SbMetha . Ao analisar o espectro para o complexo SbTrpha , é possível observar o resultado da adição das bandas da estrutura SbPh_3 com as bandas do grupo indol do ligante Trpha.

Além do mais, essas bandas exibem absorvância máxima em 269, 278 e 287 nm. Os complexos ML apresentaram mudança no espectro na região de 240 nm com relação ao espectro do SbPh_3Cl_2 . Esses resultados evidenciam a formação dos complexos ML e a presença do grupo SbPh_3 nos mesmos.

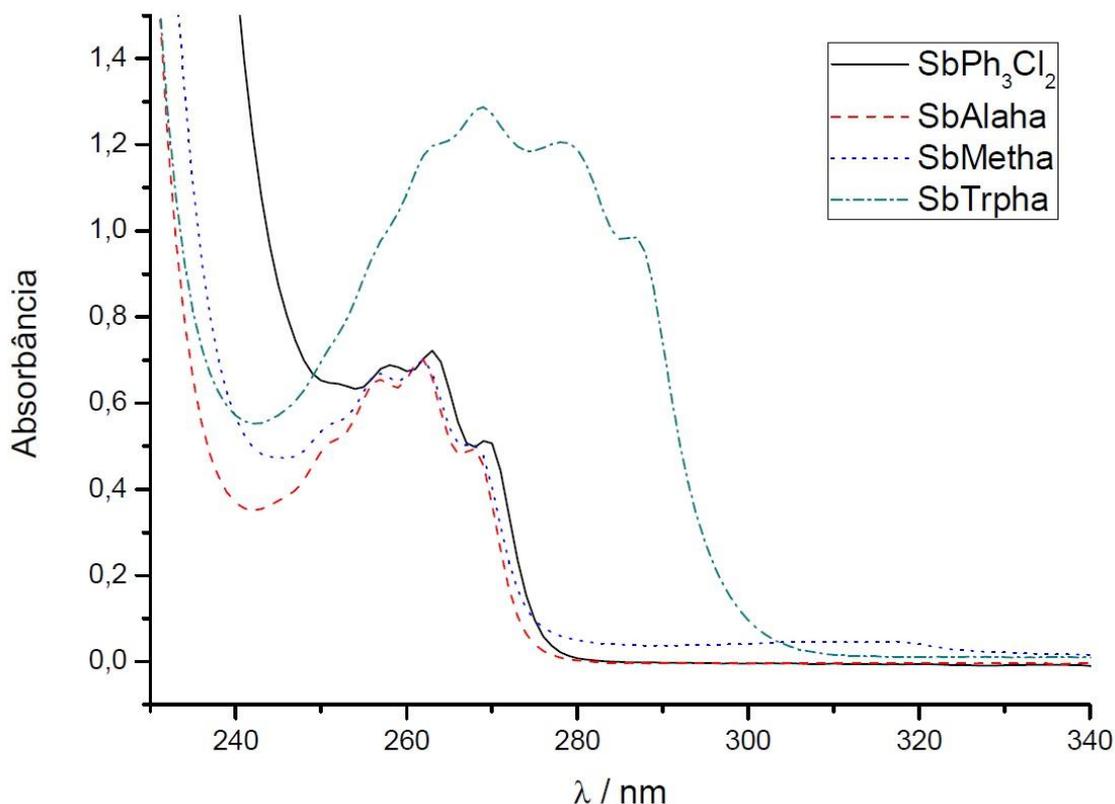


Figura 4-20: Espectro de Uv-vis para SbPh_3Cl_2 em metanol e espectros de Uv-vis para os complexos SbAlaha , SbMetha e SbTrpha em água deionizada. Os experimentos foram realizados à temperatura ambiente e na concentração de 0,5 mM dos compostos, com exceção do $\text{Sb}(\text{Trpha})_2$ cuja concentração é 0,25 mM.

Os espectros para os complexos ML_2 podem ser visualizados na **Figura 4-21**. O espectro do $\text{Sb}(\text{Trpha})_2$ foi obtido na concentração de 0,125 mM (quatro vezes mais diluído devido a alta absorvidade molar) enquanto os outros dois complexos foram obtidos na concentração de 0,5 mM. Foram observadas as bandas do grupo SbPh_3 na região de 250-280 nm para todos os complexos ML_2 . Além do mais, o espectro do $\text{Sb}(\text{Trpha})_2$ é semelhante ao espectro do complexo SbTrpha , os quais apresentam o resultado da soma das bandas do grupo SbPh_3 com o grupo indol do ligante Trpha . No entanto, nota-se que o complexo $\text{Sb}(\text{Trpha})_2$ apresenta maior absorvidade molar que o

complexo SbTrpha, e está associado a presença de dois ligantes na estrutura. Assim como os outros compostos, os complexos ML_2 apresentaram uma diferença no espectro na região de 240 nm com relação ao $SbPh_3Cl_2$.

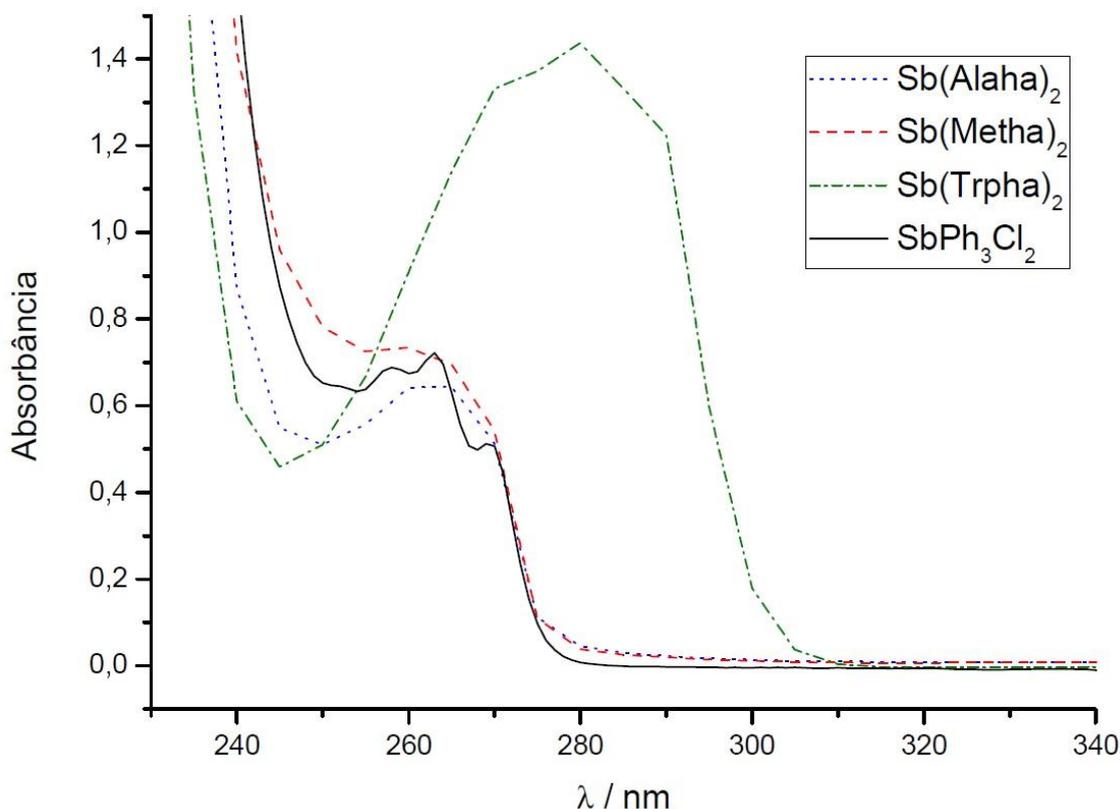


Figura 4-21: Espectro de Uv-vis para $SbPh_3Cl_2$ para os complexos $Sb(Alaha)_2$, $Sb(Metha)_2$ e $Sb(Trpha)_2$ em metanol. Os experimentos foram realizados à temperatura ambiente e na concentração de 0,5 mM dos compostos, com exceção do $Sb(Trpha)_2$ cuja concentração é 0,125 mM.

4.7 Espectroscopia na região do infravermelho(IV)

Os espectros de IV de ácidos hidroxâmicos e seus complexos são, geralmente, de difícil análise devido a presença de vários grupos funcionais e interações intra- e intermoleculares. No entanto, são sugeridas atribuições para algumas bandas características das estruturas dos ligantes. Por exemplo, a banda em torno de 3200 cm^{-1} é atribuída como a banda de estiramento NH, enquanto que as observadas na região de $3080\text{-}3060\text{ cm}^{-1}$ são atribuídas ao sobretom de deformação NH. A banda larga por volta de $1640\text{-}1585\text{ cm}^{-1}$ é atribuída como banda de amida I, cujo estiramento de maior contribuição é o da carbonila C=O. A largura dessa banda é devido a presença de ligações de

hidrogênio intramolecular. A banda centrada em 1540 cm^{-1} é atribuída como banda de amida II e é composta por duas vibrações: a deformação no plano de NH e a banda de estiramento assimétrico CN. Na região de $1400\text{-}1440\text{ cm}^{-1}$ tem-se a banda atribuída como deformação fora do plano de NH, a qual muitas vezes pode estar sobreposta com os modos vibracionais de CH [60].

Ácidos hidroxâmicos derivados de aminoácidos são compostos ainda mais complicados de serem analisados por IV, pois existe a presença de mais grupos funcionais, tais como o grupo amina, -NH_2 , e os grupos presentes na cadeia lateral. Assim como mostra a **Figura 4-22**, esses compostos apresentam maiores possibilidades de interações intramoleculares, o que pode modificar consideravelmente os modos vibracionais da molécula.

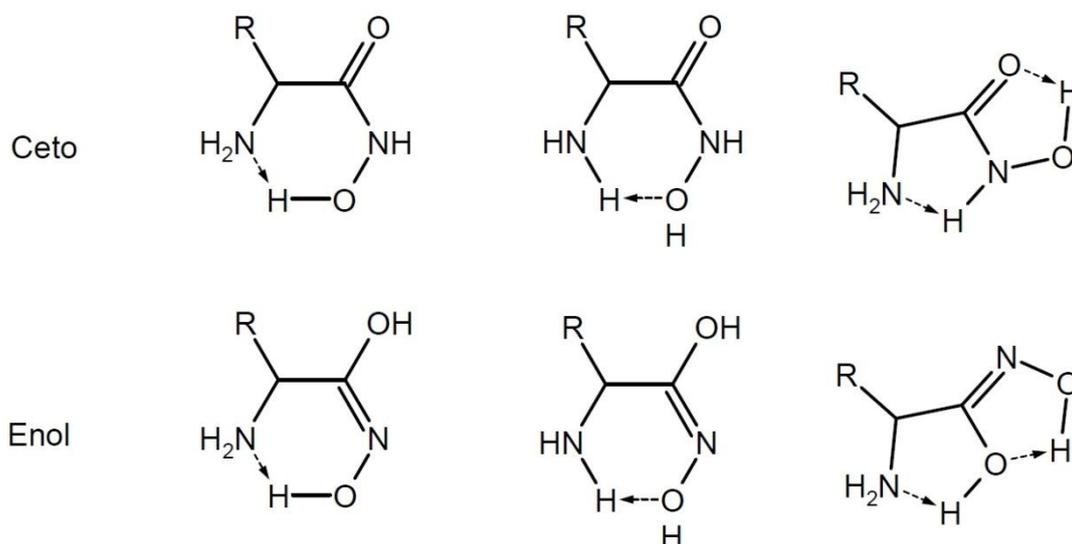


Figura 4-22: Representação de algumas interações intramoleculares para os ácidos aminohidroxâmico.

Assim como os aminoácidos no estado sólido, os ligantes Alaha e Metha são compostos zwitteriônicos [73]. No caso em questão, o grupo amina é protonado, NH^{3+} , e o grupo hidroxilamina desprotonado, -HNO^- . Na **Tabela 4-7** estão contidas algumas atribuições para bandas relevantes dos ligantes.

Tabela 4-7: Atribuições para bandas (cm^{-1}) relevantes encontradas no IV para os ligantes Alaha, Metha e Trpha - suporte KBr

Compostos	Alaha	Metha	Trpha
Atribuições	ν / cm^{-1}	ν / cm^{-1}	ν / cm^{-1}
Amida I	1630	1640	1631
δNH	1578	1618	1601
Amida II	1522	1544	1546
Amida III	1298	1304	1297
$\nu_{\text{as}}\text{NO}$	1090	1166	1100
$\nu_{\text{s}}\text{NO}$	924	918	918

As bandas de estiramento para o grupo $-\text{NH}_3^+$ ocorrem na região de $3130\text{-}3030 \text{ cm}^{-1}$ e a banda de deformação ocorre entre $1640\text{-}1590 \text{ cm}^{-1}$. Bandas derivadas de sobretons, combinações e ressonância de Fermi do grupo amonium são encontradas em intensidades moderadas na região entre $3030\text{-}2500 \text{ cm}^{-1}$ e nas regiões de $2140\text{-}2080 \text{ cm}^{-1}$ [73,74]. Todas essas bandas foram visualizadas para os ligantes Alaha e Metha, bem como para os complexos do tipo ML. Esses resultados sugerem que os complexos ML são catiônicos e possuem o grupo amina protonado.

Todos os complexos sintetizados apresentaram bandas características ao grupo trifenilantimonio(V), **Tabela 4-8** [75]. Uma banda intensa em torno de 1575 cm^{-1} é vista também para todos os complexos e é atribuída como $\text{C}=\text{N}$, indicando que o ligante se encontra na forma enólica complexado ao íon metálico [76]. Essa banda é posicionada em uma energia muito abaixo com relação às bandas de $\text{C}=\text{O}$ dos ligantes (aproximadamente 1635 cm^{-1}), o que sugere a ausência deste grupo nos complexos [77]. Além do mais, as bandas de estiramento NO na região de $1150\text{-}900$ sofrem deslocamento de cerca de $10\text{-}40 \text{ cm}^{-1}$ devido a formação da ligação $\text{C}=\text{N}$ e a complexação do átomo de oxigênio ao Sb(V) [77]. Outras bandas como 660 e 585 cm^{-1} são encontradas

para todos os complexos, o que indica uma semelhança estrutural entre eles, e pode ser atribuída aos estiramentos Sb-O.

Tabela 4-8: Bandas (cm^{-1}) referentes ao grupo SbPh_3 nos espectros de IV dos complexos - suporte KBr

Compostos	Atribuições / cm^{-1}									
	$\nu\text{C}=\text{C}$		$\delta\text{C-H}$					$\omega\text{C-H}$		$\nu\text{Sb-C}$
SbPh₃Cl₂	1476	1434	1178	1158	1060	1018	996	732	684	456
SbAlaha	1480	1434	1186	1158	1068	1020	996	734	692	458
SbMetha	1478	1432	1182	1156	1068	1020	994	734	692	456
SbTrpha	1480	1430	1184	1154	1066	1018	994	736	692	456
Sb(Alaha)²	1478	1430	1184	1158	1070	1022	996	732	696	458
Sb(Metha)²	1478	1430	1184	1156	1070	1022	996	734	698	456
Sb(Trpha)²	1486	1428	1184	1156	1068	1020	996	736	696	458

O ligante Trpha não é zwitteriônico e, portanto, é possível observar no seu espectro de IV, as bandas de estiramento assimétrica e simétrica do grupo NH_2 em 3340 e 3280 cm^{-1} , respectivamente, e a banda larga de estiramento OH em 3190 cm^{-1} [78,74]. Essas bandas também foram identificadas nos espectros de IV dos complexos ML_2 na região de $3350\text{-}3150 \text{ cm}^{-1}$, no entanto elas se mostram alargadas devido a interações inter- e intramoleculares. Além do mais estão presentes também, as bandas de deformação NH de aminas primárias com forte intensidade na região de $1640\text{-}1600 \text{ cm}^{-1}$ [74]. Isso evidencia que, diferentemente dos complexos ML, os compostos ML_2 apresentam o grupo amino desprotonado, $-\text{NH}_2$. Na tabela **Tabela 4-9** estão presentes as atribuições para as bandas de maior importância dos espectros de IV dos complexos.

As suposições tomadas foram baseadas nos resultados obtidos por outras caracterizações neste capítulo e por situações semelhantes encontradas na literatura. Trabalhos contendo complexos de organoestanho(IV) [78] e cobre(II)

[77] com ácidos hidroxâmicos apresentaram bandas de forte intensidade em 1590 e 1550, respectivamente, e foram atribuídas como estiramento C=N. Para o complexo de organoestanho(IV), a estrutura foi confirmada por difração de raios-x. Além do mais, as bandas de NO sofreram maiores deslocamentos de cerca de 10-30 cm^{-1} . Por outro lado, complexos de organoantimônio(V) com ácidos benzohidroxâmicos, cuja coordenação é dada pelos átomos de oxigênio da carbonila e do hidroxamato, apresentaram bandas em torno de 1630 cm^{-1} [55]. Assim como também, estudos espectroscópicos de alguns complexos de Ti(IV) [79] e Fe(III) [80] com ácidos hidroxâmicos apresentaram bandas de C=O na região de 1630-1610 cm^{-1} e pequenos deslocamentos das bandas de NO de cerca de 4-10 cm^{-1} .

Tabela 4-9: Atribuições (cm^{-1}) dos sinais de infravermelho dos complexos sintetizados – suporte KBr

Compostos	SbAlaha	SbMetha	SbTrpha	Sb(Alaha) ₂	Sb(Metha) ₂	Sb(Trpha) ₂
Atribuições	ν / cm^{-1}					
δNH	1618	ombro	1614	1634	1642	1618
C=N	1578	1576	1578	1574	1572	1578
δNH	1508	1512	1502	1506	1504	1508
$\nu_{\text{as}}\text{NO}$	1100	1166	1098	1094	1156	1096
$\nu_{\text{s}}\text{NO}$	948	918	918	930	916	916

CAPITULO - 4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

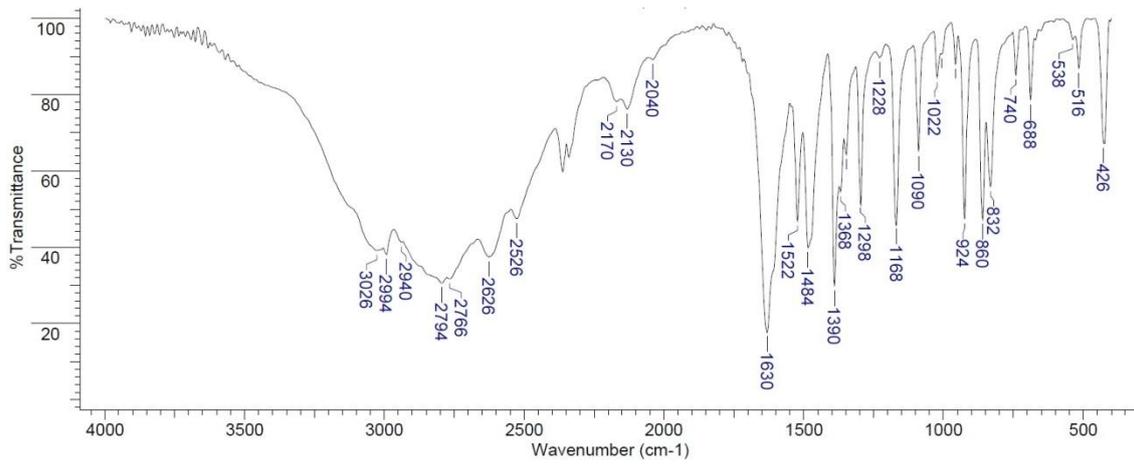


Figura 4-23: Espectro de IV do ligante Alaha – pastilha de KBr.

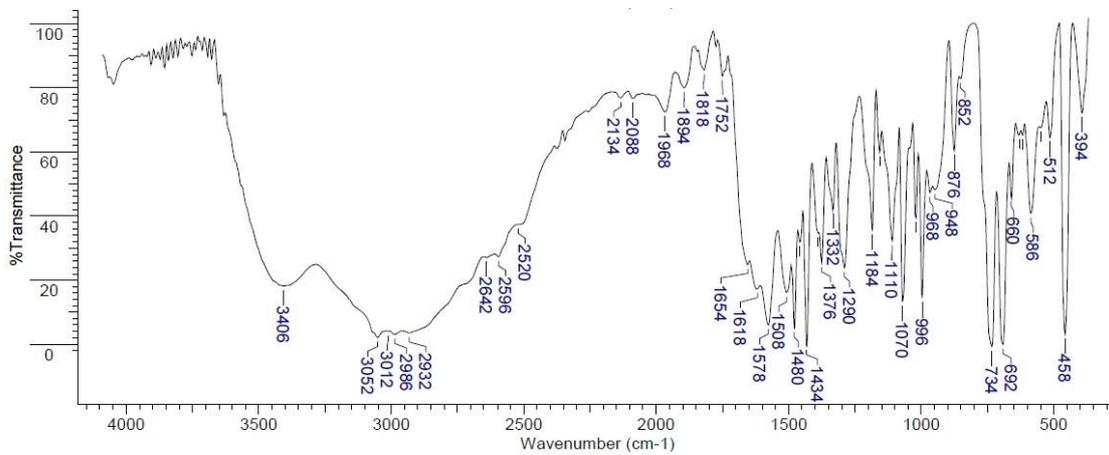


Figura 4-24: Espectro de IV do complexo SbAlaha – pastilha de KBr.

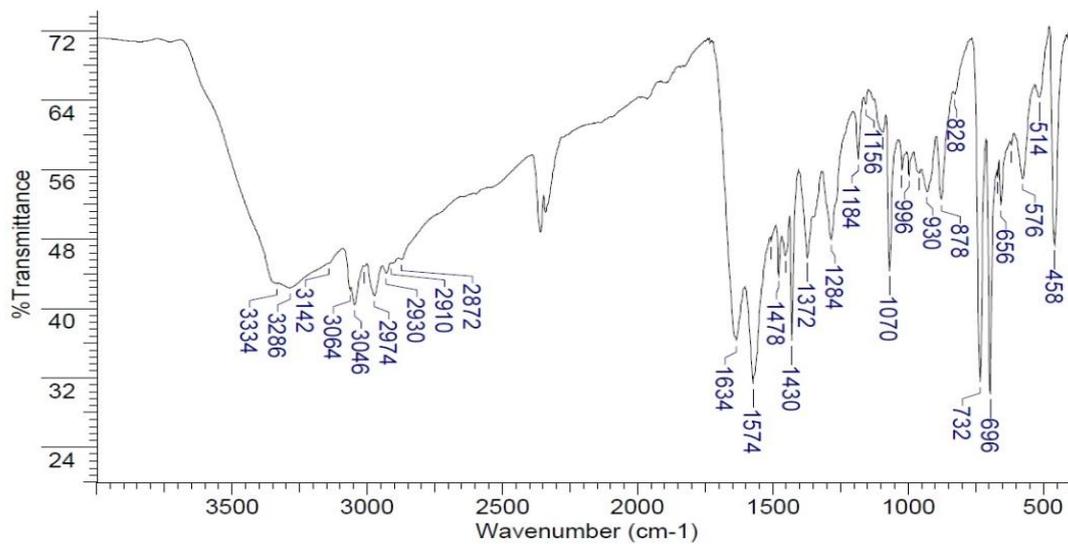


Figura 4-25: Espectro de IV do complexo Sb(Alaha)₂ – pastilha de KBr.

CAPITULO - 4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

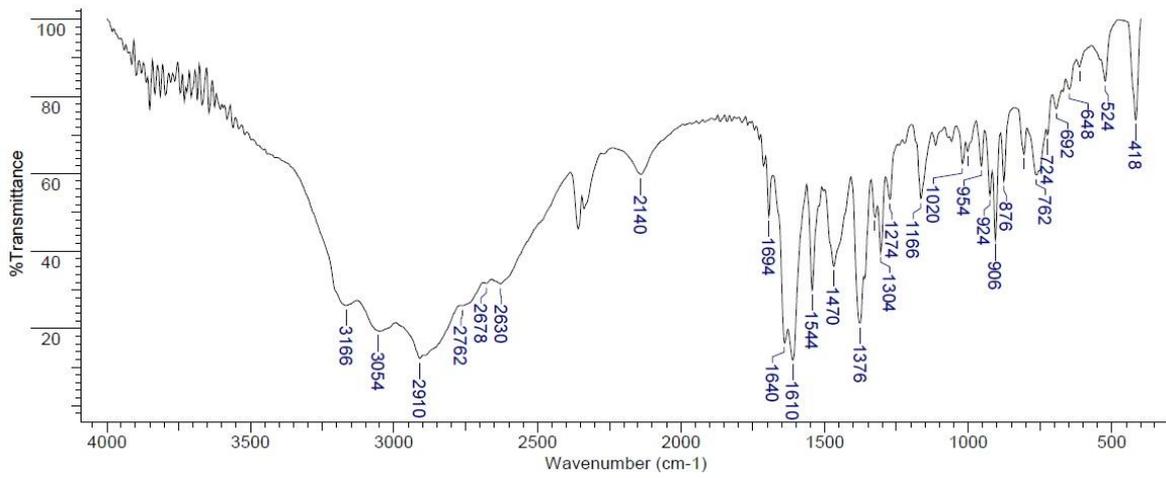


Figura 4-26: Espectro de IV do ligante Metha – pastilha de KBr.

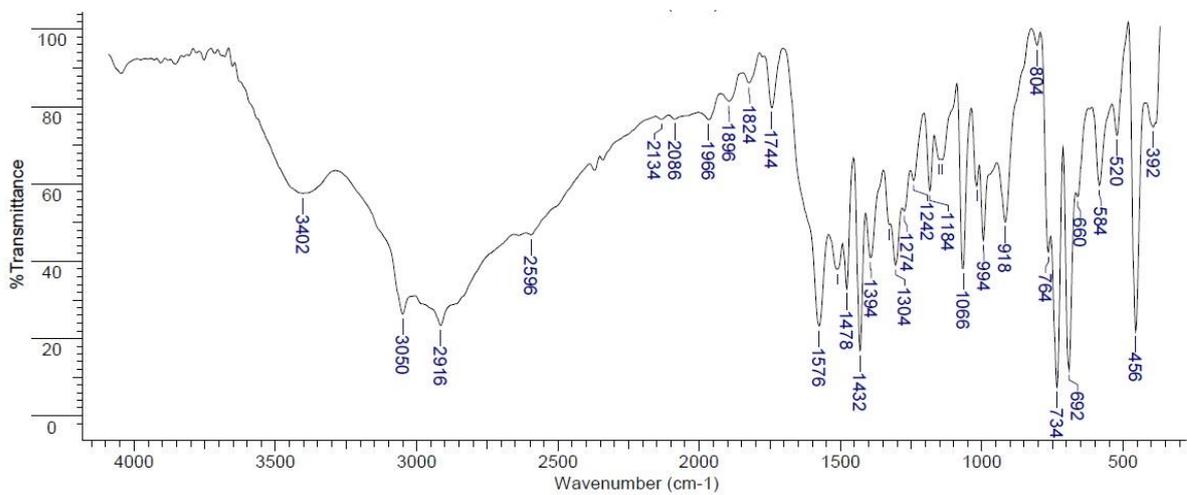


Figura 4-27: Espectro de IV do complexo SbMetha – pastilha de KBr.

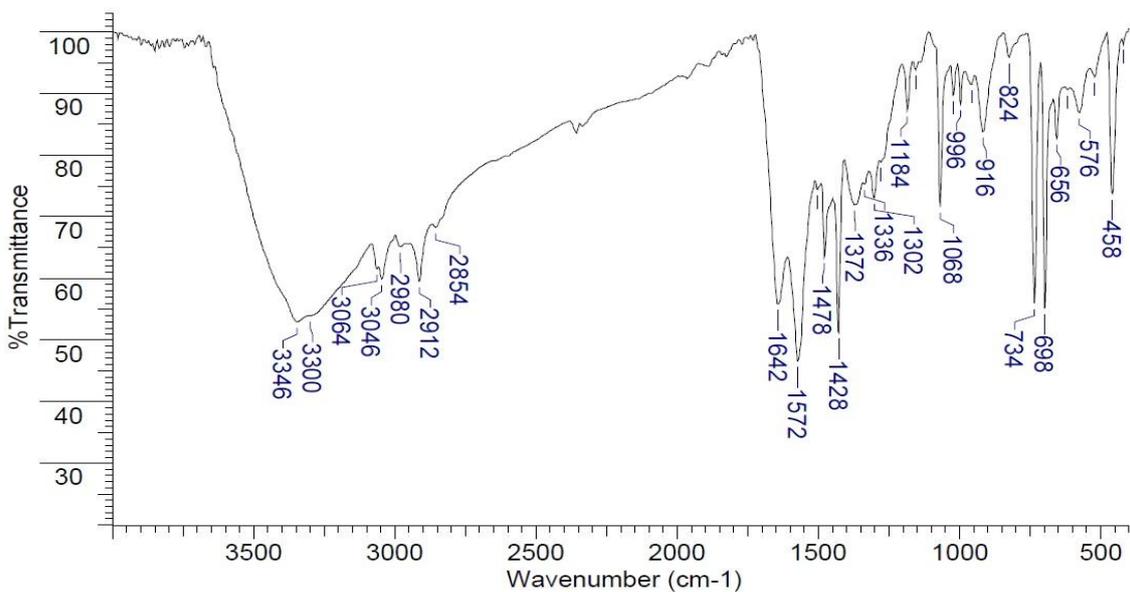


Figura 4-28: Espectro de IV do complexo Sb(Metha)₂ – pastilha de KBr.

Conclusão

5. CONCLUSÃO

No presente trabalho, foram sintetizados seis complexos de organoantimônio(V) com os ligantes ácidos hidroxâmicos derivados de aminoácidos: Ácido- α -alaninoidroxâmico, Ácido- α -metioninoidroxâmico e Ácido- α -triptofanoidroxâmico. Através dos resultados obtidos pelas microanálises e espectrometria de massas, concluiu-se que três complexos são de estequiometria 1:1 metal-ligante e os outros três são de estequiometria 1:2 metal-ligante.

Os complexos apresentaram grande versatilidade com relação à solubilidade, sendo cinco deles solúveis em água e todos solúveis em solventes orgânicos, como diclorometano por exemplo. O composto $\text{Sb}(\text{Trpha})_2$ é o único complexo neutro e insolúvel em água. Por meio das análises de espectrometria de massas e medidas de condutimetria e pH concluiu-se que os complexos ML são catiônicos, com Cl^- como contra-íon, e os complexos ML_2 são aniônicos, com K^+ como contra-íon. Com base nos espectros de infravermelho e de evidências na literatura, propõe-se que os ligantes estejam na forma enólica quando coordenados ao íon metálico. Para os complexos ML, a coordenação é realizada pelos dois átomos de oxigênio desprotonados, formando um complexo quelato de cinco membros. Para os complexos ML_2 , acredita-se que a coordenação seja apenas pela coordenação do átomo de oxigênio do grupo oxima desprotonado $-\text{C}=\text{NO}^-$.

Tem-se como perspectiva trabalho, obter a confirmação das estruturas propostas e a avaliação da atividade leishmanicida dos produtos obtidos. As estruturas serão elucidadas através da formação de cristais para difração de raios-x e por estudos de ressonância magnética nuclear. Os testes biológicos serão realizados para formas promastigotas, *in vitro*, e as formas amastigotas, *in vivo*, de diferentes linhagens dos parasitas da leishmaniose. Serão avaliados também a citotoxicidade e a seletividade dos complexos.

A característica anfifílica desses novos antimoniais, bem como a propriedade surfactante, são propriedades interessantes para o preparo de formulações com uso potencial para o tratamento tópico da leishmaniose cutânea.

Referências Bibliográficas

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. WIBERG, E.; WIBERG, N.; HOLLEMAN, A. F. **Inorganic Chemistry**. [S.l.]: Academic Press, 2001.
2. FERNANDO, D. **Alchemy: an illustrated A to Z**. [S.l.]: Blandford, 1998.
3. WEEKS, M. E. The discovery of the elements. II. Elements known to the alchemists. **Journal of Chemical Education**, v. 9, 1932.
4. KIRK-OTHMER. **Encyclopedia of Chemical Technology**. 5th. ed. [S.l.]: [s.n.], 2004.
5. KING, R. B. **Encyclopedia of Inorganic Chemistry**. 1st. ed. New York: [s.n.], v. 1 e 8, 1994.
6. WINSHIP, K. A. Toxicity of antimony and its compounds. **Advanced Drug Reaction Acute Poisoning Review**, v. 2, p. 67, 1987.
7. MCCALLUM, R. I. Antimony in medicine. **Report Proceedings**, v. 1, 1992-1993.
8. FRÉZARD, F.; DEMICHELI, C.; RIBEIRO, R. R. Pentavalent Antimonials: New Perspectives for Old Drugs. **Molecules**, v. 14, p. 2317-2336, 2009.
9. MARSDEN, P. D. Pentavalent antimonials: old drug for new diseases. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 18, p. 187, 1985.
10. ARIAS, J. R.; MONTEIRO, P. S.; ZICKEN, F. The reemergence of visceral leishmaniasis in Brazil. **Emerging Infectious Diseases**, v. 2, p. 1145-1146, 1996.
11. FIOCRUZ. Disponível em: <<http://www.dbbm.fiocruz.br/tropical/leishman/leishext/html/morfologia.htm>>. Acesso em: 26 Dezembro 2014.
12. **Wikipedia**. Disponível em: <http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/1/17/Phlebotomus_pappatasi_bloodmeal_begin.jpg>. Acesso em: 26 Dezembro 2014.
13. FERREIRA, W. A.; DEMICHELI, C.; FRÉDÉRIC, F. **Complexos anfílicos de antimônio(V) e composições de fármacos à base de antimônio com ciclodextrina: síntese, caracterização físico-química e potencial terapêutico**. [S.l.]: Tese (Doutorado) submetida a Universidade Federal de Minas Gerais, 2010. Disponível em: <[undp/wordbank/who special programme for research and training in tropical disease](http://undp/wordbank/who_special_programme_for_research_and_training_in_tropical_disease)>. Tese (doutorado).
14. TROPICAL Disease Research. Disponível em: <<http://www.who.int/tdr/diseases->

CAPITULO - 6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- topics/leishmaniasis/en/>. Acesso em: 26 Dezembro 2014.
15. HASHIM, F. A. et al. Apparently successful treatment of two cases of post Kalazar dermal leishmaniasis with liposomal amphotericin B. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine**, v. 89, p. 440, 1995.
16. WORLD Health Organization. Disponível em: <<http://www.who.int/leishmaniasis/en>>. Acesso em: 26 Dezembro 2014.
17. WORLD Health Organization. Disponível em: <http://apps.who.int/neglected_diseases/ntddata/leishmaniasis/leishmaniasis.html>. Acesso em: 26 Dezembro 2015.
18. MINISTÉRIO da Saúde. Disponível em: <>. Acesso em: 26 Dezembro 2014.
19. PREFEITURA de Belo Horizonte. Disponível em: <http://portalpbh.pbh.gov.br/pbh/ecp/comunidade.do?evento=portlet&pldPlc=ecpTaxonomiaMenuPortal&app=saude&lang=pt_BR&pg=5571&tax=12768>. Acesso em: 26 Dezembro 2014.
20. MARSDEN, P. D. Mucosal leishmaniasis due to *Leishmania (Viannia) braziliensis* L(V)b in Três Braços, Bahia-Brazil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 18, p. 187, 1985.
21. RATH, S. R. et al. Antimoniais empregados no tratamento da leishmanioses: Estado da Arte. **Química Nova**, v. 26, p. 550, 2003.
22. GEBEL, T. Arsenic and antimony: comparative approach on mechanistic toxicology. **Chemical Biological Interactions**, v. 107, p. 131-144, 1997.
23. BERMAN, J. D. Chemotherapy for leishmaniasis: biochemical mechanisms, clinical efficacy and future strategies. **Reviews of Infections Diseases**, v. 10, n. 3, p. 560-586, 1998.
24. DEMICHELI, C. et al. Antimony(V) complex formation with adenine nucleosides in aqueous solution. **Biochimica Biophysica Acta**, v. 192, p. 1570, 2002.
25. FRÉZARD, F. et al. Glutathione-induced conversion of pentavalent antimony to trivalent antimony in meglumine antimoniate. **Antimicrobial Agents Chemotherapy**, v. 45, p. 913, 2001.
26. GOODWIN, L. G.; PAGE, J. E. A note on the fate of stibophen in the body. **Biochemical Journal**, v. 22, p. 236, 1943.
27. BURGUERIA, J. L. et al. Changes in the total content of iron, copper and zinc in serum,

CAPITULO - 6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- heart, liver, spleen and skeletal muscle tissues of rats infected with *Trypanosoma cruzi*. **Trace Element Medical**, v. 10, p. 66, 1993.
28. SHAKED-MISHAN, P. et al. Novel intracellular SbV reducing activity correlates with antimony susceptibility in *leishmania donovani*. **Journal Biological Chemistry**, v. 276, p. 3971-3976, 2001.
29. MIEKELEY, N.; MORTARI, S. R.; SCHUBACH, A. O. Monitoring of total antimony and its species by ICP-MS and on-line ion chromatography in biological samples from patients treated for leishmaniasis. **Analytical Bioanalytical Chemistry**, v. 372, p. 495, 2002.
30. FERREIRA, C. S. et al. Thiol-induced reduction of antimony(V) into antimony(III): a comparative study with trypanothione, cysteinnyl-glycine and glutathione. **BioMetals**, v. 16, p. 441, 2003.
31. YEH, C. T. et al. Inhibition of authentic hepatitis C virus replication by sodium stibogluconate. **Biochemical Biophysical Research Communication**, v. 310, p. 537-541, 2003.
32. ROZEMBAUM, W. et al. Antimoniotungstate (HPA 23) treatment of three patients with AIDS and one with prodrome. **Lancet**, v. 325, p. 450-451, 1985.
33. LUCUMI, A. et al. Sensitivity of *Leishmania viannia panamensis* to pentavalent antimony is correlated with the formation of cleavable DNA-protein complexes. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 42, p. 1990, 1998.
34. DEMICHELI, C. et al. Synthesis and characterization of Sb(V)-adenosine and Sb(V)-guanosine complexes in aqueous solution. **Inorganic Chimica Acta**, v. 359, p. 159, 2006.
35. FERREIRA, C. S. et al. Mixed antimony(V) complexes with different sugars to modulate the oral bioavailability of pentavalent antimonial. **BioMetals**, v. 19, p. 573, 2006.
36. DEMICHELI, C. et al. Interaction of trivalent antimony with a CCHC zinc finger domain: potential relevance to the mechanism of action of antimonial drugs. **Chemical Communication**, p. 4828, 2008.
37. BALANÃ-FOUCE, R. et al. The pharmacology of Leishmaniasis. **General Pharmacology**, v. 30, p. 435, 1998.
38. OULLETTE, M.; DRUMMELSMITH, J.; PAPADOPOULOU, B. Leishmaniasis: drugs in the clinic, resistance and new developments. **Drug Resistance Updates**, v. 7, p. 257, 2004.
39. STECKE, E. A. The leishmaniasis. **Progress in Drug Research**, v. 18, p. 289, 1974.

CAPITULO - 6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

40. LLANOS-CUENTAS, A. et al. Efficacy of sodium stibogluconate alone and in combination with allopurinol for treatment of mucocutaneous leishmaniasis. **Clinical Infectious Disease**, v. 677, p. 25, 1997.
41. UNITED Nations Development Programme. Disponível em: <<http://www.undp.org/>>. Acesso em: 26 Dezembro 2014.
42. BERTINI, I. et al. **Biological inorganic chemistry: structure and reactivity**. Sausalito: University Science Books, 2007.
43. SHAW III, C. F. Gold-based therapeutic agents. **Chemical Review**, v. 99, p. 2589, 1999.
44. ARNOLD, W. P.; LONGNECKER, D.; EPSTEIN, R. Photodegradation of sodium nitroprusside: biologic activity and cyanide release. **Anesthesiology**, v. 61, p. 254, 1984.
45. ORVIG, C.; ABRAMS, M. J. Medicinal Inorganic Chemistry: Introduction. **Chemical Reviews**, v. 99, p. 2201-2204, 1990.
46. GUO, Z.; SADLER, P. J. Metals in Medicine. **Angewandte Chemie**, v. 38, p. 1512-1531, 1999.
47. BLOWER, P. J. Inorganic Pharmaceuticals.
48. ZHANG, C. X.; LIPPARD, S. J. New metal complexes as potential therapeutics, v. 07, p. 481-489, 2003.
49. SANCHEZ-DELGADO, R. A.; ANZELLOTTI, A. Metal complexes as chemotherapeutic agents against tropical diseases: trypanosomiasis, malaria and leishmaniasis. **Mini Reviews in Medicinal Chemistry**, v. 4, p. 23-30, 2004.
50. COPOLOVICI, D. et al. New chiral organoantimony(III) compounds containing intramolecular N → Sb interactions--solution behaviour and solid state structures. **Dalton Transactions**, v. 39, n. 28, p. 6410, 2010.
51. BREUNIG, H. J. et al. Syntheses, structures, and dynamic behavior of chiral racemic organoantimony and -bismuth compounds RR'SbCl, RR'BiCl, and RR'SbM [R = 2-(Me₂NCH₂)C₆H₄, R' = CH(Me₃Si)₂, M = H, Li, Na]. **Inorganic Chemistry**, v. 42, p. 1761, 2003.
52. SALERNO, M.; GARNIER-SUILLERO, A. Resistance to Arsenic- and Antimony-Based Drugs. **Bioinorganic Chemistry and Application**, v. 1, p. 189, 2003.
53. AGRAWAL, R. et al. Triphenylarsenic(V) and -antimony(V) derivatives of multidentate Schiff bases: Synthesis, characterization, and antimicrobial activities. **Journal of Coordination**

- Chemistry**, v. 64, p. 554-563, 2011.
54. SOCACIU, C. et al. Antitumor organometallics. II. Inhibitory effects of two diphenyl-antimony (III) dithiophosphorus derivatives on in vitro and in vivo Ehrlich ascites tumor. **In Vivo**, v. 5, p. 425, 1991.
55. WU, Q. et al. Synthesis, crystal structure, and bioactivity of triphenylantimony derivatives with benzohydroxamic acid and N-phenylbenzohydroxamic acid. **Journal of Coordination Chemistry**, v. 65, p. 2098-2109, 2012.
56. GARJE, S. S.; JAIN, V. K. Chemistry of arsenic, antimony and bismuth compounds derived from xanthate, dithiocarbamate and phosphorus based ligands. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 236, p. 35-56, 2003.
57. DITTES, U. et al. New bismuth(III) complexes with derivatives of tropolones and thiosemicarbazones against the gastritis-causing bacteria helicobacter pylori. **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 59, p. 215, 1995.
58. ISLAM, A. et al. Novel triphenylantimony(V) and triphenylbismuth(V) complexes with benzoic acid derivatives: Structural characterization, in Vitro antileishmanial and antibacterial activities and cytotoxicity against macrophages. **Molecules**, v. 19, p. 6009-6030, 2014.
59. CRUMBLISS, A. L. **Handbook of Microbial Iron Chelates**. New York: CRC Press, 1991.
60. KURZAK, B.; KOZLOWSKI, H.; FARKAS, E. Hydroxamic and aminohydroxamic acids and their complexes with metal ions. **Coordination Chemistry Review**, v. 114, p. 169-200, 1992.
61. BROWN, D. A. et al. Complexation and proton transfer by hydroxamic acids in model inhibited metallohydrolases: formation of metal hydroxamate trimers. **Inorganic Chemistry Communications**, v. 7, p. 495-498, 2004.
62. WONG, C.-H. et al. Amino hydroxamic acids as potent inhibitors of leukotriene A4 hydrolase. **Bioorganic Medicinal Chemistry**, v. 10, p. 1405-1415, 1995.
63. WANG, G. et al. Synthesis, crystal structures and in vitro antitumor activities of some organoantimony arylhydroxamates. **Journal Organometallic Chemistry**, v. 690, p. 151, 2005.
64. YAMAKI, R. T. et al. Interaction of 2-amino-N-hidroxypropanamide with vanadium(V) in aqueous solution. *Journal of the Chemical Society*. **Dalton Transactions**, p. 4407-4412, 1999.

CAPITULO - 6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

65. MALAFAIA, G. et al. Leishmania chagasi: Effect of the iron deficiency on the infection in BALB/c mice. **Experimental Parasitology**, v. 127, p. 719-723, 2011.
66. CARNEIRO, C. M. et al. Trypanosoma cruzi: Treatment with the iron chelator desferrioxamine reduces parasitemia and mortality in experimentally infected mice. **Experimental Parasitology**, v. 117, p. 43-50, 2007.
67. FAJARDO, S. P. et al. **Preparation of aryl hydroxamic acid derivatives as antileishmanial agents**. ES 2402252, 2013.
68. DUY, H. H. et al. Antiprotozoal activities of simmetrical bishydroxamic acid. **Bioinorganic and Medical Chemistry**, v. 11, p. 4357, 2003.
69. PHENOMEX , 6 January 2015. Disponível em: <<http://www.phenomenex.com/assets/628216AC-1041-473D-ABBB-6C323B4C69B2.pdf>>.
70. HARVEY, A. E.; MANNING, D. L. Spectrophotometric methods of establishing empirical formulas of colored complexes in solution. **Journal Of American Chemical Society**, v. 72, p. 4498, 1950.
71. GEARY, J. W. Chemistry Coordination Review. **The use of conductivity measurements in organic solvents**, v. 7, p. 81, 1971.
72. SILVA, M. M.; DEMICHELI, C. M. E. P. **Síntese e caracterização de complexos metálicos de antimônio, bismuto e estanho com lapachol**. [S.l.]: Dissertação de mestrado apresentada à Universidade Federal Federal de Minas Gerais, 2009.
73. HEACOCK, R. A.; MARION, L. The infrared spectra of secondary amines and their salts. **Canadian of Journal Chemistry**, p. 1782, 1956.
74. PAVIA, D. L.; LAMPMAN, G. M.; KRIZ, G. S. **Introduction to spectroscopy**. Bellingham: Thomson Learning, v. 3rd, 2001.
75. DOAK, G. O.; LONG, G. G.; FREEDMAN, L. D. The infrared spectras of some phenyl-substituted pentavalent antimony compounds. **Journal of Organometallic Chemistry**, v. 4, p. 82-91, 1965.
76. PERES, G. L.; CARRATÚ, V. S. **Síntese e caracterização de ligantes oximas e tiossemicarbazonas e seus complexos**. [S.l.]: Dissertação de mestrado apresentada a Universidade Federal do Rio Grande, 2009.
77. HOPE, G. A. et al. Spectroscopic characterisation of copper acetohydroxamate and copper. **Inorganica Chimica Acta**, v. 365, p. 65-70, 2011.

CAPITULO - 6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

78. NAQEEBULLAH et al. Diorganotin(IV) Derivatives of N-Methyl p-Fluorobenzo-Hydroxamic Acid: Preparation, Spectral Characterization, X-ray Diffraction Studies and Antitumor Activity. **Molecules**, v. 18, p. 8696-8711, 2013.
79. MCQUILLAN, J. A. et al. Infrared Spectroscopic Studies of Siderophore-Related Hydroxamic Acid Ligands Adsorbed on Titanium Dioxide. **Langmuir**, v. 22, n. 24, p. 10109-10117, 2006.
80. EDWARDS, D. C. et al. Experimental and theoretical vibrational spectroscopy studies of acetohydroxamic acid and. **Geochimica et Cosmochimica Acta**, v. 69, n. 13, p. 3237-3248, 2005.