



**UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
INSTITUTO DE QUÍMICA**

STELLA DE ALMEIDA GONSALES

**DIPIRROMETENOS, 2-ARILOILPIRRÓIS E DERIVADOS
DE BIS-IMIDAZOL: SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO E
SEUS COMPOSTOS DE COORDENAÇÃO**

**DISSERTAÇÃO DE MESTRADO APRESENTADA AO
INSTITUTO DE QUÍMICA DA UNICAMP PARA
OBTENÇÃO DO TÍTULO DE MESTRE EM QUÍMICA
NA ÁREA DE QUÍMICA INORGÂNICA.**

**ORIENTADOR: PROF. DR. ANDRÉ LUIZ BARBOZA FORMIGA
CO-ORIENTADOR: PROF. DR. PEDRO PAULO CORBI**

**ESTE EXEMPLAR CORRESPONDE À VERSÃO FINAL DA DISSERTAÇÃO DEFENDIDA
POR STELLA DE ALMEIDA GONSALES, E ORIENTADA PELO PROF. DR. ANDRÉ LUIZ BARBOZA
FORMIGA.**

Assinatura do Orientador

CAMPINAS, 2012

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA POR SIMONE LUCAS - CRB8/8144 -
BIBLIOTECA DO INSTITUTO DE QUÍMICA DA UNICAMP**

G588d Gonsales, Stella de Almeida (1987-).
Dipirrometenos, 2-ariloilpirróis e derivados de bis-
imidazol: síntese, caracterização e seus compostos de
coordenação / Stella de Almeida Gonsales. – Campinas,
SP: [s.n.], 2012.

Orientador: André Luiz Barboza Formiga.
Coorientador: Pedro Paulo Corbi.
Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual de
Campinas, Instituto de Química.

1. Pirrol. 2. Imidazol. 3. Complexos de metais de
transição. 4. Dipirrometenos. I. Formiga, André Luiz
Barboza. II. Corbi, Pedro Paulo. III. Universidade
Estadual de Campinas. Instituto de Química. IV. Título.

Informações para Biblioteca Digital

Título em inglês: Dipyrins, 2-aryloilpyrroles and bis (imidazole) derivatives: synthesis, characterization and their coordination compounds

Palavras-chave em inglês:

Pyrrole
Imidazole
Transition metals complexes
Dipyrins

Área de concentração: Química Inorgânica

Titulação: Mestre em Química na área de Química Inorgânica

Banca examinadora:

André Luiz Barboza Formiga [Orientador]
Alzir Azevedo Batista
Heloise de Oliveira Pastore

Data de defesa: 23/03/2012

Programa de pós-graduação: Química

“Para ser grande, sê inteiro: nada
Teu exagera ou exclui.
Sê todo em cada coisa.

Põe quanto és
No mínimo que fazes.

Assim em cada lago a lua toda
Brilha, porque alta vive.”

Ricardo Reis (Fernando Pessoa)

Dedico este trabalho aos meus pais, José Carlos Gonsales e Vicencia de Almeida Gonsales, sem os quais eu jamais estaria onde estou. Obrigada por transmitirem um amor tão grande que me faz querer estar sempre de bem com o mundo. Amo vocês!

Agradecimentos

A Deus, por ser sempre um porto seguro,

À minha irmã Silvia, por me incentivar sempre em tudo que faço, e por seus bons conselhos e palhaçadas. Nunca iria tão longe sem seu apoio. O mundo pode um dia se tornar melhor por existirem pessoas que lutam como você!

Ao Paioti, pelo incansável apoio durante todo o tempo. Obrigada por se fazer tão presente que já faz parte de mim. Por todo amor, carinho e paz que você trouxe ao meu coração. Não é tão difícil estar longe, com você tão perto... Obrigada por me fazer crescer a cada dia!

A todo o LQC e LQBM, em especial a alguns amigos de laboratório, que acompanharam o trajeto desta dissertação, rindo e sofrendo comigo: Camilla, Ricardo, Suelen, Fat, Helen, Sergio, Enoque, Tamíris e Pederneiras. Uns mais comediantes, outros mais malucos, outros mais sérios...mas todos muito importantes em toda essa jornada! Eduardo, obrigada pela ajuda na bancada também! E à Cintia, por seu excelente trabalho e enorme bondade.

Aos meus amigos que, distantes ou não, são sempre motivo de alegria e conforto. Alguns durante esses anos em Campinas: Fê, Bea, Dé, Gabizinha, Gabi, Tábita, Carol, Cintia, Paola, Ourinhos, Carandiru, Smurf, Jovem, Cassapa, Miguel, Fião, Grafite, Moita, Imperador, Humanas, Goli, China, Hulk. Outros de São Paulo, desde

pequeninha até os dias de hoje: Ju (minha segunda irmã!), Bruna, Gé, Dé, Aline, Talitão... E mais muitos que passaram pela minha vida e deixaram contribuições impagáveis! Vocês são muito especiais!!

Às companheiras de softball que me fizeram aprender desde sempre a como ter um grupo unido e respeitar um ao outro: Tica, Lidi, Nina, Carol, Pri, Tchonny, Karen, Aninha e Fabi.

Aos Professores André Formiga e Pedro Corbi, não só pela orientação, mas também por todas as conversas e atitudes que nos fazem crescer como pessoas e como profissionais.

Ao Professor Celso Bertran, pelas longas conversas e ótimos conselhos!

Aos funcionários e professores deste instituto, que nos atendem sempre, e participaram diariamente da minha vida.

Àqueles que nos ajudam com todo o tipo de análise, desde uma análise elementar até uma difração de raios-X. Além de muito pacientes, são também muito dedicados.

À Unicamp e ao Instituto de Química, por tornar tudo possível, sendo uma instituição de excelência e nos proporcionando uma estrutura sem igual.

Aos Professores Carlos Roque, Heloise Pastore e Alzir Batista, por participarem da minha banca dando conselhos e ajudando a tornar meu trabalho cada vez melhor.

À CNPQ e FAPESP pelo apoio financeiro.

Muito obrigada!

Curriculum Vitae

1. Dados Pessoais

Stella de Almeida Gonsales

Filiação: José Carlos Gonsales e Vicencia de Almeida Gonsales

Data de nascimento: 27/07/1987

2. Formação Acadêmica

2010-2012 Mestrado em Química

Universidade Estadual de Campinas, UNICAMP, Brasil

Título: Dipirrometenos, 2-ariloilpirróis e derivados de bis-imidazol: síntese, caracterização e seus compostos de coordenação

Orientador: Prof. Dr. André Luiz Barboza Formiga

Co-orientador: Prof. Dr. Pedro Paulo Corbi

2007-2008 Iniciação Científica

Universidade Estadual de Campinas, UNICAMP, Brasil

Título: Preparação de partículas de Alumina via Sol-Gel

Orientador: Prof. Dr. Celso Aparecido Bertran

2005-2009 Bacharelado em Química com Habilitação em Química Tecnológica

Universidade Estadual de Campinas, UNICAMP, Brasil

3. Formação Extracurricular

03/2011-07/2011 Programa de Estágio Docente

Universidade Estadual de Campinas, UNICAMP, Brasil

02/2009-12/2009 Estágio na indústria

Laboratório de surfactantes - Clariant, São Paulo, Brasil

08/2008-11/2008 Programa de Apoio Didático

Universidade Estadual de Campinas, UNICAMP, Brasil

4. Participação em Congressos

Gonsales, S. A.; Corbi, P. P.; Formiga, A. L. B. “Síntese e caracterização de um ligante bidentado e seu complexo de cobre(II)”. 34^a RASBQ - Florianópolis - Brasil

Arruda, E. G. R.; Gonsales, S. A.; Lustri, W. R.; Corbi, P. P.; Formiga, A. L. B. “Síntese, caracterização e ensaios antibacterianos do ligante 2,6-bis(imidazol-2-il)piridina e seu complexo de Ru(II)”. 34^a RASBQ - Florianópolis - Brasil

Arruda, E. G. R.; Gonsales, S. A.; Formiga, A. L. B. “Síntese e caracterização do complexo de 2,6-bis(imidazol-2-il)piridina com Cu(II)”. 1^o Workshop de Química Inorgânica Sintética - Bento Gonçalves - Brasil

Resumo

Neste trabalho apresentamos a síntese de três novos ligantes derivados de pirrol e imidazol, juntamente com seus complexos de Cu(II) e Zn(II). Após diversas tentativas de síntese do 5-fenildipirrometeno pela rota tradicional, obteve-se o produto desejado porém em baixíssimos rendimentos. Os 2-ariloilpirróis foram sintetizados com sucesso partindo-se de cloreto de ácido e pirrol, obtendo-se assim o 2-benzoil-3,5-dimetilpirrol (2-bz-pirrol) e o 2-isonicotinoil-3,5-dimetilpirrol (2-py-pirrol) como produtos. Os compostos foram caracterizados por DRX de monocristal, MS, IV, UV-Vis e ^1H e ^{13}C RMN. Realizaram-se ensaios biológicos com os ligantes obtidos, assim como com os complexos de Cu(II) destes ligantes. Outro ligante, tridentado, o 2,6-bis(imdazol-2-il)piridina (impy) foi sintetizado com sucesso e utilizado na síntese de um complexo inédito de cobre. Sua estrutura também foi determinada por difração de raios X de monocristal, dentre outras técnicas, revelando uma estrutura binuclear não usual formada por uma ponte de cloreto.

Abstract

In this work we present the synthesis of three new ligands derived from pyrrole and imidazole subunits, along with their Cu(II) and Zn(II) complexes. After many attempts to achieve the synthesis of 5-phenyldipyrromethene using the classical method, we obtained the desired product but in very low yields. Two 2-arylpyrroles have been synthesized from the acid chloride and pyrrole, achieving both 2-benzoyl-3,5-dimethylpyrrole (2-bz-pirrol) and 2-isonicotinoyl-3,5-dimethylpyrrole (2-py-pirrol) as products. These compounds were characterized by single crystal XRD, MS, FTIR, UV-Vis and ^1H e ^{13}C NMR. Biological assays were performed with the obtained ligands and their Cu(II) complexes. Another ligand, tridentate, 2,6-bis(imidazole-2-yl)pyridine (impy) was successfully synthesized and used in the achievement of a novel Cu(II) complex. Its structure was also determined by single crystal XRD, among with other techniques, revealing an unusual chloride bridged binuclear structure.

Sumário

Abreviaturas, Acrônimos e Símbolos	xxi
Lista de Tabelas	xxiii
Lista de Figuras	xxvii
1 Introdução	1
2 Objetivos	9
3 Parte Experimental	10
3.1 Síntese dos ligantes	10
3.1.1 Síntese do ligante 5-fenildipirrometano	10
3.1.2 Oxidação do ligante 5-fenildipirrometano a 5-fenildipirro- meteno	11
3.1.3 Tentativa de síntese do 5-piridil-1,3,7,9-tetrametildipirrometano	12
3.1.4 Síntese do 2-bz-pirrol	13
3.1.5 Síntese do 2-py-pirrol	14
3.1.6 Síntese do ligante 2,6-bis(imidazol-2-il)piridina	14
3.2 Síntese dos complexos de cobre(II) e zinco(II)	15

3.2.1	Síntese do complexo de cobre com 2-benzoil-3,5-dimetilpirrol	15
3.2.2	Síntese do complexo de cobre com 2-isonicotinoil-3,5-dimetilpirrol	16
3.2.3	Síntese do complexo de zinco com 2-isonicotinoil-3,5-dimetilpirrol	17
3.2.4	Tentativa de síntese do complexo de zinco com 2-benzoil-3,5-dimetilpirrol	17
3.2.5	Síntese do complexo de cobre(II) com 2,6-bis(imidazol-2-il)piridina	18
3.3	Ensaio biológico	18
3.4	Equipamentos	20
3.5	Reagentes	21
4	Resultados e Discussão	23
4.1	Ligante 5-fenildipirrometeno	23
4.1.1	Espectroscopia de RMN	23
4.1.2	Estudo da formação do ligante	25
4.2	Ligante 5-piridil-1,3,7,9-tetrametildipirrometano	27
4.3	Ligante 2-benzoil-3,5-dimetilpirrol	28
4.3.1	Difração de raios X de monocristal	28
4.3.2	Estudo da formação do ligante	31
4.3.3	Espectroscopia de RMN	33
4.3.4	Espectroscopia no IV	34
4.3.5	Espectroscopia no UV-Vis	36

4.3.6	Análise Termogravimétrica	36
4.4	Ligante 2-isonicotinoil-3,5-dimetilpirrol	38
4.4.1	Difração de raios X de monocristal	38
4.4.2	Estudo da formação do ligante	40
4.4.3	Espectroscopia de RMN	41
4.4.4	Espectroscopia no IV	42
4.4.5	Espectroscopia no UV-Vis	44
4.4.6	Análise Termogravimétrica	44
4.5	Ligante 2,6-bis(imidazol-2-il)piridina	45
4.5.1	Espectroscopia de RMN	45
4.5.2	Espectroscopia no IV	47
4.5.3	Espectroscopia no UV-Vis	48
4.5.4	Estudo da formação do ligante	49
4.6	Complexo [Cu(2-bz-pirrol) ₂]	51
4.6.1	Difração de raios X de monocristal	51
4.6.2	Espectroscopia no IV	54
4.6.3	Espectroscopia no UV-Vis	55
4.6.4	Análise Termogravimétrica	56
4.7	Complexo [Cu(2-py-pirrol) ₂]	57
4.7.1	Espectroscopia no IV	57
4.7.2	Espectroscopia no UV-Vis	59
4.7.3	Análise Termogravimétrica	60
4.8	Complexo [Zn(2-py-pirrolH) ₂ Cl ₂]	61
4.8.1	Difração de raios X de monocristal	61

4.8.2	Espectroscopia de RMN	63
4.8.3	Espectroscopia no IV	65
4.8.4	Espectroscopia no UV-Vis	66
4.8.5	Análise Termogravimétrica	67
4.9	Tentativa de síntese do complexo [Zn(2-bz-pirrol) ₂]	68
4.9.1	Espectroscopia de RMN	68
4.9.2	Espectroscopia no IV	69
4.9.3	Espectroscopia no UV-Vis	70
4.9.4	Análise Termogravimétrica	70
4.10	Complexo [Cu ₂ (impy) ₂ Cl ₂](PF ₆) ₂ ·(H ₂ O) ₂	71
4.10.1	Difração de raios X de monocristal	72
4.10.2	Espectroscopia no IV	74
4.10.3	Espectroscopia no UV-Vis	75
5	Ensaio biológico	77
5.1	Atividades antibacterianas de ligantes e complexos	77
6	Conclusão	79
	Referências Bibliográficas	80

Abreviaturas, Acrônimos e Símbolos

2-bz-pirrol	2-benzoil-3,5-dimetilpirrol
2-py-pirrol	2-isonicotinoil-3,5-dimetilpirrol
BHI	Brain Heart Infusion
BODIPY	dipirrinato borodifluoreto
bz-impy	2,6-bis(benzimidazol-2-il)piridina
CCD	Cromatografia de camada delgada
CRO	Ceftriaxona
DDQ	2,3-dicloro-5,6 dicianobenzoquinona
DMSO	Dimetilsulfóxido
DRX	Difração de raios X
DTA	Análise térmica diferencial
EtOAc	Acetato de etila
FTIR	Espectroscopia no infravermelho por transformada de Fourier
GEN	Sulfato de gentamicina
Impy	2,6-bis(imidazol-2-il)piridina
IV	Infravermelho

R_f	Fator de retenção
RMN	Ressonância magnética nuclear
TFA	Ácido trifluoracético
TGA	Análise termogravimétrica
UV-Vis	Ultravioleta-visível

Lista de Tabelas

3.1	Marcas e concentrações dos reagentes utilizados.	22
4.1	Dados cristalográficos do 2-bz-pirrol.	29
4.2	Comprimentos e ângulos de ligação do 2-bz-pirrol	29
4.3	Dados cristalográficos do 2-py-pirrol.	38
4.4	Comprimentos e ângulos de ligação do 2-py-pirrol.	39
4.5	Dados cristalográficos do [Cu(2-bz-pirrol) ₂].	52
4.6	Dados cristalográficos do [Zn(2-py-pirrolH) ₂ Cl ₂].	62
4.7	Dados cristalográficos do [Cu(imp _y)Cl]PF ₆ .H ₂ O.	73
5.1	Halos de inibição obtidos.	78

Lista de Figuras

1.1	Arranjos inorgânicos tridimensionais: a) gaiolas ¹⁰ , b) grades ⁹ , c) escadas ⁷ e d) hélices ⁶	2
1.2	Estrutura geral de uma porfirina.	3
1.3	Fórmula estrutural de um dipirrometeno (a) e de um ariloilpirrol (b).	4
1.4	(a) Estrutura de um BODIPY e (b) seus espectros de absorção (linha tracejada) e emissão (linha sólida). ²⁵	4
1.5	Fórmula estrutural do ligante impy (a) e bz-imp (b).	6
4.1	¹ H RMN do 5-fenildipirrometano.	24
4.2	¹ H RMN do 5-fenildipirrometeno.	24
4.3	Reação de formação do 5-fenildipirrometano.	25
4.4	Mecanismo de formação do 5-fenildipirrometano.	25
4.5	Estruturas de ressonância dos carbocátions formados diante de ataques eletrofílicos nas posições 2 e 3 do pirrol.	26
4.6	Estruturas de ressonância para o carbocátion formado em meio ácido.	27
4.7	Reação de formação do 5-fenildipirrometeno.	27
4.8	Mecanismo de oxidação do 5-fenildipirrometano, formando o 5-fenildipirrometeno.	27

4.9	Estrutura cristalina do 2-bz-pirrol.	28
4.10	Empacotamento observado para a estrutura cristalina do 2-bz-pirrol.	30
4.11	Reação de formação do 5-fenil-1,3,7,9-tetrametildipirrometeno.	31
4.12	Mecanismo de formação do 5-fenil-1,3,7,9-tetrametildipirrometeno.	31
4.13	¹ H RMN do 2-bz-pirrol.	33
4.14	¹³ C RMN do 2-bz-pirrol	35
4.15	Espectro no IV do 2-bz-pirrol.	35
4.16	Espectro de absorção no UV-Vis do 2-bz-pirrol.	36
4.17	Curva termogravimétrica do 2-bz-pirrol.	37
4.18	Estrutura cristalina do 2-py-pirrol.	39
4.19	Empacotamento observado para a estrutura cristalina do 2-py-pirrol.	40
4.20	Reação de formação do 5-py-dpm.	40
4.21	¹ H RMN do 2-py-pirrol.	42
4.22	¹³ C RMN do 2-py-pirrol	43
4.23	Espectro no IV do 2-py-pirrol.	43
4.24	Espectro de absorção no UV do 2-py-pirrol.	44
4.25	Curva termogravimétrica do 2-py-pirrol.	45
4.26	¹ H RMN do impy	46
4.27	¹³ C RMN do impy.	47
4.28	Espectro no IV do impy.	47
4.29	Espectro de absorção no UV-Vis do ligante impy.	49
4.30	Reação de formação do 2,6-bis(imidazol-2-il)piridina - impy.	49
4.31	Mecanismo de formação do impy.	50
4.32	Estrutura cristalina do complexo [Cu(2-bz-pirrol) ₂].	51

4.33	Empacotamento encontrado para a estrutura cristalina do complexo [Cu(2-bz-pirrol) ₂].	53
4.34	Espectro no IV do 2-bz-pirrol e de seu complexo com Cu(II).	55
4.35	Espectro no UV-Vis do 2-bz-pirrol e de seu complexo de Cu(II) em (a) baixas concentrações e (b) altas concentrações.	56
4.36	TGA para o complexo [Cu(2-bz-pirrol) ₂].	57
4.37	Espectro no IV do 2-py-pirrol e de seu complexo de Cu(II).	58
4.38	Espectro no UV-Vis do 2-py-pirrol e de seu complexo de Cu(II) em (a) baixas concentrações e (b) altas concentrações.	59
4.39	TGA para o complexo [Cu(py-pirrol) ₂].	60
4.40	Estrutura cristalina do complexo [Zn(2-py-pirrolH) ₂ Cl ₂].	63
4.41	Empacotamento encontrado para a estrutura cristalina do complexo [Zn(2-py-pirrolH) ₂ Cl ₂].	63
4.42	Possível supermolécula partindo dos complexos [Cu(2-py-pirrol) ₂] e [Zn(2-py-pirrol) ₂ Cl ₂].	64
4.43	¹ H RMN do complexo de Zn(II) com 2-py-pirrol.	64
4.44	IV do 2-py-pirrol e de seu complexo de Zn(II).	66
4.45	Espectro no UV-Vis do 2-py-pirrol e de seu complexo de Zn(II) em (a) baixas concentrações e (b) altas concentrações.	66
4.46	TGA para o complexo Zn(2-py-pirrol) ₂ Cl ₂	67
4.47	¹ H RMN do produto da reação entre o 2-bz-pirrol com Zn(II).	68
4.48	IV do 2-bz-pirrol e do produto da tentativa de complexação entre Zn(II) e 2-bz-pirrol.	69

4.49	Espectro no UV-Vis do 2-bz-pirrol e do produto em (a) baixas concentrações e (b) altas concentrações.	70
4.50	TGA para o produto da síntese de 2-bz-pirrol com Zn(II).	71
4.51	Estrutura cristalina do complexo $[\text{Cu}_2(\text{impy})_2\text{Cl}_2](\text{PF}_6)_2 \cdot (\text{H}_2\text{O})_2$	72
4.52	IV do ligante impy e de seu complexo de Cu(II).	74
4.53	Espectro no UV-Vis do ligante impy e de seu complexo de Cu(II) em (a) baixas concentrações e (b) altas concentrações.	75
5.1	Antibiogramas obtidos para os ligantes e complexos testados sobre a) <i>S. aureus</i> , b) <i>E. faecalis</i> , c) <i>E. coli</i> e d) <i>P. aeruginosa</i>	78
5.2	Grupo de amostras testado.	78

Capítulo 1

Introdução

Avanços na química supramolecular e no crescente conhecimento relacionado a métodos sintéticos de estruturas complexas tem despertado grande interesse nas últimas décadas.¹ Por muitos anos e até hoje a química buscou a síntese de diversas moléculas, utilizando métodos cada vez mais sofisticados, através da quebra e formação de ligações covalentes. Uma nova estratégia sintética surge para explorar a formação de estruturas através de arranjos moleculares e ligações não-covalentes, a química supramolecular ou “química além da molécula”.²

A auto-organização de determinadas moléculas usando a química de coordenação tem se mostrado uma ferramenta de enorme utilidade na construção de supermoléculas,³ onde as estratégias de formação destes grandes agregados se aproveitam de forças intermoleculares tais como ligações de hidrogênio e π - π *stacking*.⁴

A formação destes arranjos supramoleculares, formados a partir de estruturas menores consideradas blocos de construção, quando baseada na presença de metais pode conferir a estas moléculas novas propriedades, tais como acidez de Lewis, magnetismo, atividade redox ou luminescência. Estas mudanças podem gerar reatividades

químicas e propriedades físicas distintas nos complexos formados.⁵ A partir de diferentes ligantes e metais, compreende-se hoje uma vasta gama de arranjos inorgânicos tridimensionais, tais como hélices,⁶ escadas,⁷ grades^{8,9} e gaiolas,¹⁰ arranjos que podem ser observados na Figura 1.1 a seguir.

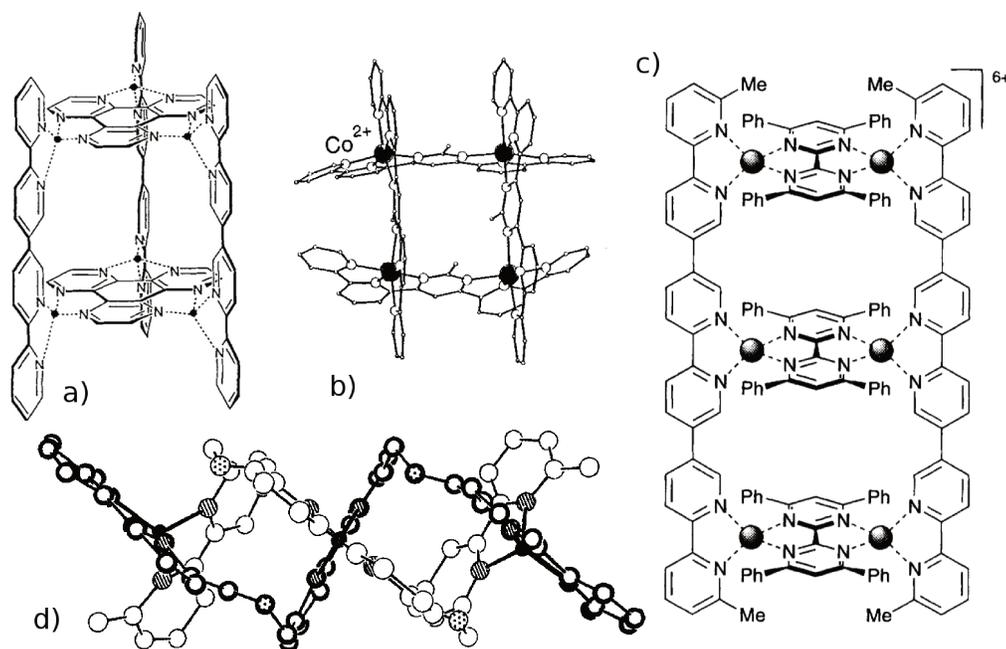


Figura 1.1: Arranjos inorgânicos tridimensionais: a) gaiolas¹⁰, b) grades⁹, c) escadas⁷ e d) hélices⁶.

As ligações de coordenação já tem sido exploradas desde o princípio pela natureza. A mitocôndria, os ribossomos e cromossomos, por exemplo, juntamente com ligações peptídicas covalentes apresentam ligações de hidrogênio para formar estruturas específicas.¹¹ As porfirinas são estruturas essenciais na hemoglobina, sendo compostas por quatro anéis pirrólicos ligados entre si formando um macrociclo aromático (ver Figura 1.2). Este macrociclo apresenta uma cavidade em seu interior capaz de se ligar a diversos íons metálicos, formando um quelato.

Estruturas supramoleculares contendo anéis porfirínicos já foram sintetizadas com o intuito de estudar suas aplicações em células solares,^{12,13} em filmes de TiO₂,¹⁴⁻¹⁶ e

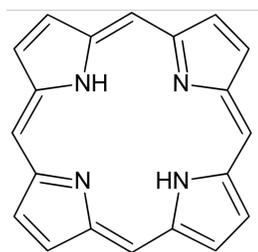


Figura 1.2: Estrutura geral de uma porfirina.

como catalisadores de transferência de elétrons,¹⁷ além de apresentar estudos teóricos a respeito de suas propriedades eletroquímicas e espectroscópicas.¹⁸

Ligantes polidentados apresentam alta constante de formação, conseqüentemente apresentando maiores estabilidades termodinâmicas. Tal estabilidade é proveniente principalmente de um aumento na entropia do sistema, uma vez que ao se ligar a um metal, um ligante bidentado, por exemplo, gera a liberação de duas moléculas de solvente que encontravam-se na esfera de coordenação do íon metálico central. Além disso, ao se dissociar do complexo, um ligante monodentado vai para o seio da solução rapidamente, e sua probabilidade de se ligar novamente é pequena. Por outro lado, um ligante polidentado provavelmente apresentará uma extremidade ainda ligada ao complexo quando a outra se dissociar, diminuindo a probabilidade de dissociação deste tipo de ligante.¹⁹ Um exemplo de ligante bidentado é o dipirrometeno, o qual é formado por dois anéis pirrólicos, muito semelhante à estrutura de uma porfirina (Figura 1.3a).

Dipirrometenos têm sido vastamente utilizados como ligantes na química supramolecular. Tais moléculas apresentam-se como ligantes aromáticos, planares, bidentados e monoaniônicos, podendo assim se ligar a diferentes metais de transição com carga +2 dando origem a complexos neutros.^{20,21} Os complexos metálicos dipirrinatos, como são chamados, têm sido estudados em relação às suas diversas proprieda-

des, como susceptibilidade magnética e fluorescência, por exemplo.²²

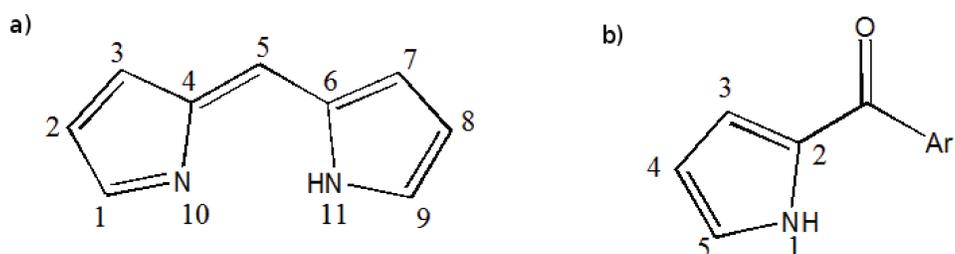


Figura 1.3: Fórmula estrutural de um dipirrometeno (a) e de um ariloilpirrol (b).

Os complexos com dipirrometenos mais conhecidos são os derivados de borodifluoreto (BODIPY). Estes complexos absorvem fortemente na região do ultravioleta-visível (UV-Vis), e normalmente apresentam altos rendimentos quânticos para fluorescência com espectros característicos apresentando bandas com pequena largura a meia altura. Desta forma eles podem ser utilizados como sensores químicos,²³ reagentes marcadores, corantes e dispositivos fluorescentes.²⁴ Uma estrutura de um BODIPY, juntamente com seus espectros de absorção e emissão,²⁵ encontra-se na Figura 1.4 a seguir.

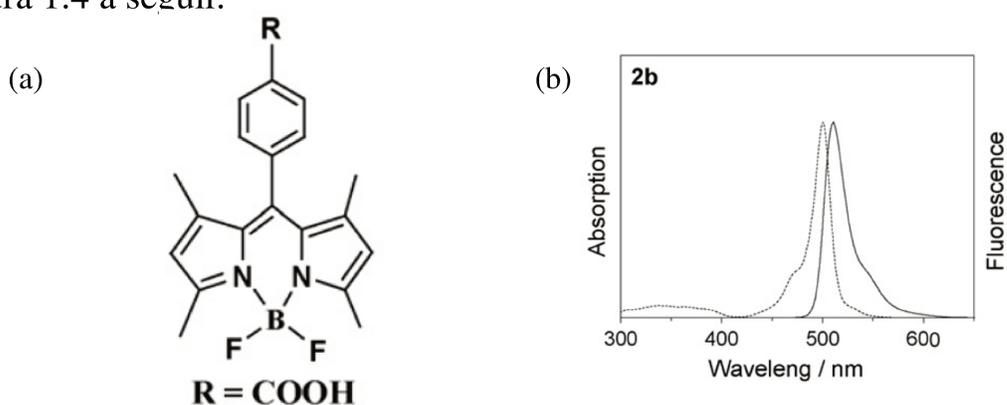


Figura 1.4: (a) Estrutura de um BODIPY e (b) seus espectros de absorção (linha tracejada) e emissão (linha sólida).²⁵

Do ponto de vista sintético, dipirrometenos e porfirinas estão correlacionados uma vez que são estruturas derivadas do pirrol. De fato, dipirrometenos tem sido utili-

zados na estratégia sintética de porfirinas com diferentes substituintes em posições *meso*, *alfa* (posições 1 e 9 na Figura 1.3a) e/ou *beta* (posições 2, 3, 7 e 8 na Figura 1.3a), um grande desafio sintético da atualidade.²⁶ Um dos principais subprodutos da síntese da porfirina é o polipirrol, onde empregar pirróis substituídos, tal como o 2,4-dimetilpirrol, pode ser uma das alternativas para contornar este obstáculo.

A síntese de dipirrometenos partindo de cloretos de ácido²⁷ podem gerar o produto final sem a necessidade de um agente oxidante, o qual é empregado na síntese tradicional. O mecanismo de formação dos dipirrometenos partindo de cloretos de ácido passa por uma estrutura cetônica, o 2-ariloilpirrol (Figura 1.3b), o qual tem demonstrado algumas propriedades interessantes, uma vez que o pirrol é considerado parte essencial de muitas moléculas terapeuticamente ativas, tais como clorfenapir, premapepam, atorvastatina e pirvinium, bem como de produtos naturais, tais como a clorofila e a própria porfirina.²⁸

Foram encontrados relatos na literatura de uma variedade de compostos semelhantes a estas estruturas cetônicas que podem apresentar atividades biológicas, indo desde analgésicos não-esteroidais²⁹ até relaxantes musculares.³⁰ Alguns complexos com as mesmas também já foram descritos na literatura,^{29,31,32} demonstrando o efeito quelante também presente nesta classe de possíveis ligantes. Complexos de platina(II), em concentrações de 1-10 μM reduziram a sobrevivência de células Jurkat (um tipo de célula tumoral) de 100% para 20%. Nestes ligantes o oxigênio da cetona pode se coordenar ao metal e formar um quelato juntamente com o nitrogênio do anel pirrólico.³¹

Na química dos complexos, variando os ligantes, ou os próprios íons metálicos, é possível obter diferentes resultados quanto às potenciais atividades biológicas dos

mesmos. Complexos de cobre(II) e zinco(II) são conhecidos por apresentarem possíveis propriedades farmacêuticas, principalmente na área de diagnósticos.^{33,34} Recentemente, complexos metálicos de Cu(II) e Zn(II) com ampicilina e amoxicilina, com as composições [Cu(amoxicilina)]CH₃CO₂·(H₂O)₂ e [Zn(amoxicilina)(H₂O)₂]·(CH₃CO₂)·3H₂O tiveram suas atividades testadas contra *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*. O complexo de Cu(II) mostrou-se mais ativo contra as cepas quando comparado com o fármaco livre.³⁵ Nesta mesma linha de trabalho, nosso grupo de pesquisas tem trabalhado na síntese e na caracterização de complexos metálicos de Pt(II), Pd(II), Ag(I) e Au(I) com ligantes bioativos como agentes antibacterianos. Os resultados obtidos foram publicados.^{36–38}

Os ligantes tridentados também são estruturas importantes na química de coordenação dos metais de transição, na qual seus complexos apresentam grande estabilidade termodinâmica. Compostos como 2,6-bis(imidazol-2-il)piridina (impy) e 2,6-bis(benzoimidazol-2-il)piridina (bz-impy) - Figura 1.5 a e b, respectivamente - são exemplos de ligantes tridentados com átomos de N como doadores de elétrons, apresentando cinco pontos de coordenação e onde novamente observa-se a presença de anéis de cinco membros.

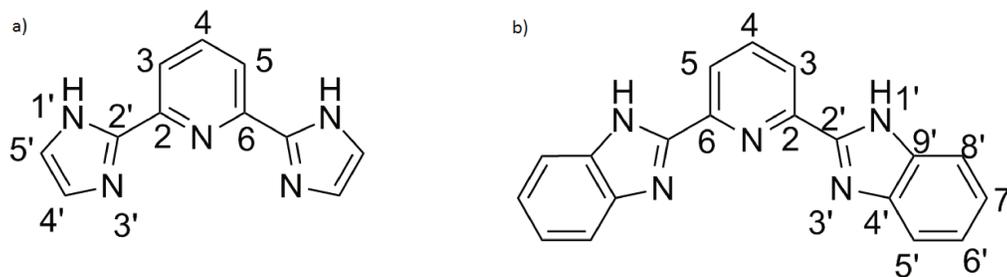


Figura 1.5: Fórmula estrutural do ligante impy (a) e bz-impy (b).

Os compostos contendo uma ou várias unidades imidazol possuem importante papel na química de coordenação de metais em sistemas biológicos.³⁹⁻⁴² Em particular os complexos de cobre com bis(benzimidazol)piridinas são reconhecidos como modelos de análise da reatividade do oxigênio em organismos vivos (transportadores de oxigênio, decréscimo de oxigênio).⁴³

Nos últimos anos, devido ao crescimento de infecções causadas por diferentes bactérias patogênicas, e devido ao surgimento de bactérias multiresistentes aos antibióticos disponíveis no mercado, novos potenciais fármacos baseados em complexos metálicos com atividade antibacteriana têm sido sintetizados e descritos na literatura.⁴⁴ Além disso, na maioria dos casos os complexos apresentam uma maior atividade que seus ligantes livres,⁴⁵ tornando importante a busca por conhecimento com relação às propriedades estruturais e biológicas que diferentes complexos metálicos podem apresentar.

As atividades biológicas dos compostos de coordenação com benzimidazol e derivados são relatadas na literatura. Saczewski et al.⁴⁶ realizou a síntese de complexos de Cu(II) com benzimidazol 2-substituído, determinando suas estruturas cristalinas e suas atividades biológicas. Alguns destes compostos mostraram citotoxicidade para sete tipos diferentes de células tumorais humanas. Diversos relatos na literatura reportam a atividade biológica de complexos de zinco, sendo estes estudados para agir como antidiabético, anti-inflamatório, antimicrobiano, dentre outros.⁴⁷

A química dos complexos obtidos com o ligante impy e manganês, cobalto, níquel e rutênio também foi estudada devido às suas características redox.⁴⁸ Entretanto, surpreendentemente, nenhum complexo de Cu(II) com este ligante foi encontrado. A substituição de um benzoimidazol por apenas um imidazol pode trazer diversas

mudanças, tanto na capacidade de coordenação do ligante como nas propriedades físicas e químicas do mesmo, tais como solubilidade e hidrofobicidade. A ausência de um anel benzênico ligado ao imidazol deve gerar um menor impedimento estérico diante de uma coordenação, além de aumentar sua solubilidade em água, por exemplo.

Capítulo 2

Objetivos

O objetivo geral deste trabalho foi explorar uma nova série de ligantes derivados das unidades pirrol e imidazol utilizando-os como precursores de sistemas supramoleculares, bem como sintetizar, caracterizar e avaliar as propriedades biológicas de complexos de Cu(II) e Zn(II) com os ligantes de interesse.

Desta forma, teve-se como objetivos específicos as seguintes propostas:

1. Síntese de ligantes 5-aryl-dipirrometenos (onde aril = fenil, piridil);
2. Síntese de ligantes 2-aryloilpirróis (onde aril = fenil, piridil);
3. Síntese do ligante 2,6-bis(imidazol-2-il)piridina;
4. Síntese de complexos de Cu(II) e Zn(II) com os ligantes 2-aryloilpirróis;
5. Síntese de complexos de Cu(II) com o ligante 2,6-bis(imidazol-2-il)piridina;
6. Avaliação das propriedades espectroscópicas e das atividades biológicas dos sistemas obtidos através de técnicas de UV-Vis, FTIR, RMN, ensaios biológicos e quando possível difração de raios X de monocristal (DRX).

Capítulo 3

Parte Experimental

3.1 Síntese dos ligantes

3.1.1 Síntese do ligante 5-fenildipirrometano

Primeiramente, nesta síntese adicionou-se 3,0 mL de benzaldeído a 90,0 mL de pirrol previamente destilado. Borbulhou-se N_2 na solução durante 15 minutos, e através de uma seringa adicionou-se mais 0,50 mL de ácido trifluoracético (TFA), utilizado como catalisador. A reação foi mantida sob agitação durante aproximadamente 45 min. Após este tempo foram feitas análises de CCD (eluição em tolueno/acetato de etila 9:1, revelada com vapor de I_2) e UV-vis, as quais confirmaram a formação do dipirrometano.^{49,50} A purificação deste foi feita em coluna cromatográfica de sílica, com dimensões de aproximadamente 4x30 cm. As frações foram recolhidas em tubos de ensaio e analisadas por CCD. As que apresentaram mesmo fator de retenção (R_f) foram colocadas em um mesmo balão, evaporadas até *secura* e analisadas por 1H e ^{13}C RMN. O produto encontrou-se na primeira fração recolhida, a qual era amarela. Esta fração, ao ser evaporada, resultou em uma pasta amarela,

a qual foi lavada três vezes com hexano, e seca sob vácuo em dessecador. O rendimento desta reação foi de 79%.

3.1.2 Oxidação do ligante 5-fenildipirrometano a 5-fenildipirrometeno

Na oxidação do dipirrometano⁵¹ a dipirrometeno utilizou-se 2,3-dicloro-5,6 dicianobenzoquinona (DDQ) como agente oxidante. A síntese foi feita da seguinte forma: dissolveu-se 0,99 g (4,5 mmol) do 5-fenildipirrometano em 40 mL de CHCl_3 . Em um béquer dissolveu-se 1,0 g (4,6 mmol) de DDQ em 40 mL de benzeno, transferindo esta solução então para um funil de adição. Durante 20 minutos foi feita a adição do DDQ ao dipirrometano, gota a gota.

Após uma hora de agitação sob temperatura ambiente e sob monitoramento por placas de CCD, evaporou-se os solventes sob pressão reduzida, resultando em um sólido preto. Triturou-se este sólido suspendendo-o então em 30,0 mL de água. Agitou-se esta mistura por 20 minutos, acidificando-a em seguida com uma solução de HCl 1:10 (v/v), permanecendo sob agitação novamente por mais 20 minutos. Obteve-se desta forma uma solução amarela com um precipitado preto no fundo, o qual foi filtrado e descartado. Ajustou-se o pH da solução restante com KOH 10% para aproximadamente 8, quando a solução torna-se turva e levemente avermelhada.

Uma extração com 4x30 mL de CH_2Cl_2 foi feita, lavando-se posteriormente as soluções extraídas com solução saturada de NaHCO_3 . O solvente foi então removido sob pressão reduzida resultando em um resíduo marrom escuro. Um espectro de ^1H RMN do produto foi feito mostrando a obtenção do produto desejado. O rendimento obtido nesta etapa foi de 29%.

3.1.3 Tentativa de síntese do 5-piridil-1,3,7,9-tetrametildipirrometano

Uma vez que o pirrol aqui utilizado é o 2,4-dimetilpirrol não existe um risco elevado de polimerização do pirrol como no caso da síntese do 5-fenildipirrometano, bem como o fechamento de um anel porfirínico. Desta forma são utilizadas quantidades estequiométricas de pirrol e aldeído, ou seja, 2,0 mols de pirrol para 1,0 mol de aldeído.

Foram feitas diversas tentativas de síntese (utilizando variações do procedimento das referências 12 e 13) deste composto que serão descritas a seguir (indicadas pelas letras de “a” a “d”). Entretanto em nenhuma delas obteve-se o produto desejado.

a.) Em um balão de duas bocas, sendo uma tampada com um septo para adição de reagente e fluxo de N₂, e a outra contendo um condensador com um borbulhador em sua saída, foram adicionados 0,40 mL (4,3 mmol) de 2,4-dimetilpirrol, 0,20 mL (2,1 mmol) de 4-piridinocarboxaldeído, e 30 mL de ácido acético (solvente). Atingiu-se o refluxo e o consumo dos reagentes foi acompanhado por placa de CCD. Após uma hora de reação o 2,4-dimetilpirrol já havia sido consumido. A reação foi encerrada e o ácido acético evaporado, resultando em um óleo bem escuro, o qual foi analisado por ¹H RMN. Este óleo foi passado por uma coluna cromatográfica de sílica e eluído com uma mistura de CH₂Cl₂/EtOAc 1:1. Todas as frações foram recolhidas e analisadas por ¹H RMN.

b.) Em uma segunda tentativa foi utilizado excesso de aldeído, seguindo os mesmos procedimentos citados no item a, porém agora com 0,20 mL (2,1 mmol) de 2,4-dimetilpirrol e 2,0 mL (21 mmol) de 4-piridinocarboxaldeído.

c.) Em uma terceira tentativa foi utilizado excesso de pirrol, seguindo os mesmos procedimentos citados no item a, porém agora com 0,20 mL (2,1 mmol) de 4-piridinocarboxaldeído e 2,0 mL (21 mmol) de 2,4-dimetilpirrol.

d.) Em uma quarta tentativa foram utilizadas as proporções estequiométricas dos reagentes (2,0 mols de pirrol para 1,0 mol de aldeído), diclorometano como solvente e TFA como catalisador. Deste modo adicionou-se em um balão de duas bocas, com um esquema semelhante ao utilizado em “a”, 0,20 mL de 4-piridinocarboxaldeído, 0,42 mL de 2,4-dimetilpirrol e 10 mL de CH₂Cl₂. Após 15 minutos borbulhando N₂ na solução adicionou-se 0,50 mL de TFA e a reação foi acompanhada por CCD durante uma hora.

3.1.4 Síntese do 2-bz-pirrol

Em um balão de três bocas acoplado com um condensador, borbulhador, e fluxo de N₂, foram adicionados 0,40 mL de 2,4-dimetilpirrol (3,9 mmol), 0,23 mL de cloreto de benzoíla (2,0 mmol) e 7,0 mL de diclorometano seco (solvente). A reação foi mantida sob refluxo e foi acompanhada por placas de CCD (eluídas com CH₂Cl₂/EtOAc 1:1, reveladas com vanilina sulfúrica). Após dez horas de reação a mesma foi encerrada. Foi feita então uma extração com 3x30 mL de água e 2x40 mL de solução saturada de NaCl. A fase orgânica foi evaporada e analisada por ¹H RMN. O espectro indicou a possível formação do produto com algumas impurezas.

Foi feita uma purificação em uma coluna de sílica (de aproximadamente 2x10 cm) e as frações foram evaporadas e analisadas por ¹H RMN e ¹³C RMN. Após evaporação do solvente, o produto da reação foi obtido na forma de cristais com um

rendimento de 95%. Valores calculados para $C_{13}H_{13}NO$: C, 78,4; H, 6,58; N, 7,03. Experimental: C, 78,9; H, 6,50; N, 6,96. ESI-MS(+): m/z 200,1 ($C_{13}H_{13}NO + H$)⁺, 100%.

3.1.5 Síntese do 2-py-pirrol

Em um balão de três bocas acoplado a um condensador, borbulhador, e fluxo de N_2 , foram adicionados 0,40 mL de 2,4-dimetilpirrol (3,9 mmol), 0,35 g de cloreto de isonicotinoil (2,0 mmol) e 7,0 mL de diclorometano seco (solvente). A reação foi mantida sob refluxo e foi acompanhada por placas de CCD. Após 4 horas de reação a mesma foi encerrada. Foi feita então uma extração com 3x30 mL de água e 2x40 mL de solução saturada de NaCl. A fase orgânica foi evaporada e analisada por 1H RMN. O espectro indicou a possível formação do produto com algumas impurezas.

Foi feita uma purificação em uma coluna de sílica (de aproximadamente 2x20 cm) e as frações foram evaporadas e analisadas por 1H RMN e ^{13}C RMN. O produto foi identificado na primeira fração da coluna, sendo obtido após evaporação do solvente na forma de cristais com um rendimento de 49%. Valores calculados para $C_{12}H_{12}N_2O$: C, 72,0; H, 6,04; N, 14,0. Experimental: C, 72,9; H, 6,39; N, 14,1. ESI-MS(+): m/z 201,0 ($C_{12}H_{12}N_2O + H$)⁺, 100%.

3.1.6 Síntese do ligante 2,6-bis(imidazol-2-il)piridina

A síntese do ligante 2,6-bis(imidazol-2-il)piridina (impy) foi feita seguindo um procedimento já descrito na literatura,⁵² onde parte-se de uma nitrila e de um amino-acetal para chegar a um imidazol 2-substituído através de uma reação realizada em um único frasco, sem necessidade de purificações durante a mesma.

Para esta síntese adicionou-se a um balão de 100 mL, 1,3 g (10 mmol) de 2,6-piridinadicarbonitrila em 10 mL de metanol, seguido de uma solução 30% de metóxido de sódio (0,40 mL, 1,0 mmol). A mistura reacional ficou sob agitação durante duas horas, à temperatura ambiente. Dois equivalentes (20 mmol) de 2,2-dietoxietilamina são adicionados ao meio reacional seguidos de ácido acético (1,2 mL, 20 mmol). A mistura é então aquecida até 50 °C durante uma hora e depois resfriada até a temperatura ambiente. Metanol e ácido clorídrico (6,0 mol·L⁻¹) em água foram adicionados, e a mistura reacional foi aquecida e deixada sob refluxo durante cinco horas. Após o fim da ciclização, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o produto restante foi adicionado a uma mistura de água:éter 1:1 para a realização de uma extração de fases. Ajustou-se o pH da fase aquosa para aproximadamente 8-9 utilizando-se uma solução aquosa de KOH (2,0 mol·L⁻¹). Esta fase aquosa já com pH ajustado foi deixada sob agitação até que se observou a formação de um precipitado branco, o qual foi filtrado e seco sob vácuo. O rendimento desta reação foi de 70%. ESI-MS(+): m/z 106,5 (C₁₁H₉N₅ + 2H)²⁺, 100%, m/z 212,0 (C₁₁H₉N₅ + H)⁺, 30%.

3.2 Síntese dos complexos de cobre(II) e zinco(II)

3.2.1 Síntese do complexo de cobre com 2-benzoil-3,5-dimetilpirrol

Em um balão dissolveu-se 0,15 g (0,75 mmol) de 2-bz-pirrol em 10 mL de metanol. Adicionou-se a esta solução 1,0 mL de trietilamina. Separadamente, dissolveu-se aproximadamente 0,050 g (0,27 mmol) de CuCl₂·2H₂O em 3,0 mL de metanol, vertendo esta solução à primeira. Após um leve aquecimento observou-se a

formação de um precipitado verde, o qual foi filtrado, lavado com metanol e seco sob vácuo. O complexo foi analisado por FTIR, UV-Vis, e por espectrometria de massas. O rendimento desta reação foi de 28%. A adição de trietilamina é feita aqui para auxiliar na desprotonação do 2-bz-pirrol, onde alguns ensaios de condutividade foram realizados no intuito de analisar a capacidade desprotonante desta base. Medidas de condutividade foram feitas para: 1) uma solução do ligante em metanol, 2) uma solução do ligante em metanol na presença de trietilamina, 3) uma solução do ligante em metanol na presença de KOH e 4) uma solução de brometo de tetrabutílamônio. A condutividade do ligante em metanol foi de $8\mu\text{S}/\text{cm}$. Observou-se que a condutividade do 2-bz-pirrol na presença de trietilamina é semelhante à do sal de tetrabutílamônio ($85,2\mu\text{S}/\text{cm}$ e $78,2\mu\text{S}/\text{cm}$, respectivamente), enquanto que na presença de KOH este ligante apresentou uma condutividade de $17,6\text{mS}/\text{cm}$. Tais valores indicam que a trietilamina tem um poder desprotonante, auxiliando na complexação do ligante ao metal, entretanto o uso de uma base mais forte, tal como KOH, pode facilitar ainda mais esta complexação, podendo aumentar os rendimentos obtidos. Valores calculados para $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2\text{Cu}$: C, 67,9; H, 5,26; N, 6,09. Experimental: C, 68,3; H, 5,37; N, 6,03. ESI-MS(+): m/z 460,1 ($\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2\text{Cu} + \text{H}$)⁺, 100%, m/z 659,2 ($\text{C}_{39}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_3\text{Cu} + \text{H}$)⁺, 60%.

3.2.2 Síntese do complexo de cobre com 2-isonicotinoil-3,5-dimetilpirrol

O procedimento utilizado na síntese deste complexo foi o mesmo utilizado para a síntese descrita no ítem 3.2.1, agora partindo-se do 2-isonicotinoil-3,5-dimetilpirrol. Novamente, após leve aquecimento, observou-se a formação de um precipitado verde, o qual foi lavado com metanol e seco sob vácuo. O complexo foi analisado por FTIR,

UV-Vis, e por espectrometria de massas. O rendimento desta reação foi de 22%. Valores calculados para $C_{24}H_{22}N_4O_2Cu$: C, 62,4; H, 4,80; N, 12,1. Experimental: C, 62,1; H, 4,74; N, 11,9. ESI-MS(+): m/z 662,2 ($C_{36}H_{34}N_6O_3Cu + H$)⁺, 100%, m/z 462,1 ($C_{24}H_{22}N_4O_2Cu + H$)⁺, 80%.

3.2.3 Síntese do complexo de zinco com 2-isonicotinoil-3,5-dimetilpirrol

O procedimento utilizado para a síntese do complexo de Zn(II) foi similar ao utilizado para a formação do complexo de Cu(II). Após a adição da solução do metal ($ZnCl_2$) em metanol à solução de 2-py-pirrol já com trietilamina, iniciou-se um aquecimento até que o sistema entrasse em refluxo. A reação foi mantida sob refluxo durante 24h. Após este período observou-se a formação de um precipitado marrom claro, o qual foi filtrado, lavado com metanol e seco sob vácuo. O rendimento para esta reação foi de 23%. O complexo foi analisado por FTIR, UV-Vis, por espectrometria de massas, e por 1H RMN e ^{13}C RMN. Valores calculados para $C_{24}H_{24}N_4O_2ZnCl_2$: C, 53,7; H, 4,51; N, 10,4. Experimental: C, 60,7; H, 3,32; N, 11,5.

3.2.4 Tentativa de síntese do complexo de zinco com 2-benzoil-3,5-dimetilpirrol

O procedimento utilizado para a síntese do complexo de Zn(II) com este ligante foi o mesmo utilizado para o 2-bz-pirrol, de modo que novamente a solução reacional foi deixada sob refluxo durante um período de 24h, observando-se então a formação de um precipitado marrom claro, o qual foi filtrado, lavado com metanol e seco sob vácuo. O produto foi analisado por FTIR, UV-Vis, por espectrometria de massas, e

por ^1H RMN e ^{13}C RMN. Valores calculados para $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2\text{Zn}$: C, 67,6; H, 5,24; N, 6,06. Experimental: C, 67,2; H, 7,26; N, 7,11.

3.2.5 Síntese do complexo de cobre(II) com 2,6-bis(imidazol-2-il)piridina

O complexo de Cu(II) foi sintetizado utilizando um procedimento adaptado da literatura.⁴⁸ Em um balão dissolveu-se 85,1 mg (0,40 mmol) de impy em 3,0 mL de metanol. Separadamente, dissolveu-se aproximadamente 34,1 mg (0,20 mmol) de $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ em 3,0 mL de água, vertendo esta solução à primeira. Adicionou-se então excesso de NH_4PF_6 , observando-se a formação de um precipitado verde, o qual foi filtrado, lavado com metanol e seco sob vácuo. O complexo foi analisado por FTIR, UV-Vis, e por espectrometria de massas, sendo esta última feita em uma solução de acetonitrila:água 1:1, com 0,1% de ácido fórmico). O rendimento desta reação foi de 52%. ESI-MS(+): m/z 308,9 ($\text{C}_{11}\text{H}_9\text{ClN}_5\text{Cu} + \text{H}$)⁺, 100%, m/z 212,0 ($\text{C}_{11}\text{H}_9\text{N}_5 + \text{H}$)⁺, 80%

3.3 Ensaios biológicos

Foram testadas as atividades dos complexos de cobre(II) com 2-bz-pirrol ($\text{Cu}(2\text{-bz-pirrol})_2$) e com 2-py-pirrol ($\text{Cu}(2\text{-py-pirrol})_2$) sobre as bactérias patogênicas *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis* (Gram-positivas), *Pseudomonas aeruginosa* e *Escherichia coli* (Gram-negativas). Estes estudos foram realizados nos laboratórios de Micro e Imunobiologia do Centro Universitário de Araraquara-UNIARA, em colaboração com o Prof. Dr. Wilton Rogério Lustri. Foram testadas, ainda, as atividades dos ligantes livres (2-bz-pirrol e 2-py-pirrol) e dos sais de Cu(II) e Zn(II)

sobre as mesmas bactérias patogênicas. A metodologia utilizada foi a de difusão em disco (antibiograma).

As amostras bacterianas, após certificação das espécies, foram cultivadas em tubos de cultura contendo BHI (Brain Heart Infusion - Oxoid) e incubadas por 16-18 horas a 35-37°C. A seguir, um inóculo proveniente de cada cultivo foi semeado novamente em BHI estéril. Os inóculos foram incubados a 35-37°C até atingirem a escala turbidimétrica 0,5 de MacFarland ($\approx 1,5 \cdot 10^8$ UFC/mL). A partir desses cultivos, uma amostra de cada espécie bacteriana foi semeada, com swab de algodão hidrofílico estéril, em placas contendo Agar Muller-Hinton.^{53,54}

Discos de papel esterilizados de 10 mm de diâmetro foram impregnados assepticamente com ligantes e complexos de interesse. Discos estéreis contendo sulfato de gentamicina, bem como o antibiótico comercial ceftriaxona (Roche laboratórios) foram utilizados como controles positivos. Os discos impregnados foram deixados em repouso para total secagem e, posteriormente, depositados na superfície dos meios de cultura. Após este procedimento, as placas foram incubadas a 35-37°C por 16-18 horas. A atividade antibacteriana foi determinada pela medição dos halos de inibição de crescimento bacteriano ao redor dos discos.⁵⁴

As amostras bacterianas utilizadas, bem como as diluições realizadas encontram-se a seguir:

- (coco Gram-positivo) *Staphylococcus aureus* ATCC - 6538
- (coco Gram-positivo) *Enterococcus faecalis* ATCC - 7080
- (Bacilo Gram-negativo) *Pseudomonas aeruginosa* ATCC - 27853
- (Bacilo Gram-negativo) *Escherichia coli* ATCC - 25922

Os antimicrobianos foram diluídos em água deionizada (H₂O) estéril. A diluição

de Ceftriaxona (Roche) foi feita a partir de uma solução estoque de Ceftriaxona 2,5 mg/mL aplicando-se 16 μL desta em cada disco de papel de filtro com 10 mm de diâmetro (40 μg).

A diluição do Sulfato de Gentamicina (Ducto) foi feita partindo-se de uma solução estoque de 0,40 mg/mL, com uma aplicação de 25 μL da mesma em cada disco de papel de filtro com 10 mm de diâmetro (10 μg).

3.4 Equipamentos

Os espectros de ^1H RMN e ^{13}C RMN foram realizados em solventes deuterados apropriados, utilizando um espectrômetro Bruker Avance III 400 MHz (9,395T) operando em 400,1 MHz. Os espectros de ^{13}C e ^1H foram obtidos desacoplados, a 100 MHz em probe de 5 mm e à temperatura de 303 K. Os valores foram referenciados ao TMS. Os espectros no IV foram medidos utilizando-se um espectrofotômetro FT-IR Bomem MB-Series Model B100 na região de 4000-400 cm^{-1} com resolução de 4 cm^{-1} . As amostras foram preparadas na forma de pastilhas de KBr. Os espectros no UV-Vis foram realizados utilizando-se um espectrofotômetro HP Agilent 8453 munido de lâmpada de tungstênio e deutério (200 a 1100 nm), com detecção por arranjo de diodos, em cubetas de quartzo com 10 mm de caminho óptico.

Os espectros de massas foram obtidos pela técnica de eletrospray em um espectrômetro Waters Quattro Micro API. As amostras foram analisadas no modo positivo, em uma solução de metanol com 0,10% (v/v) de ácido fórmico. As análises termogravimétricas foram realizadas em um Termoanalisador Simultâneo TGA/DTA SEIKO EXSTAR 6000, utilizando as seguintes condições: ar sintético, taxa de fluxo

de $50 \text{ cm}^3 \text{ min}^{-1}$, taxa de aquecimento de $10^\circ\text{C min}^{-1}$, de 25°C a 1000°C . As medidas cristalográficas foram feitas em um difratômetro Bruker Kappa APEX II Duo, utilizando radiação $\text{Mo K}\alpha$ ($\lambda = 0,71073 \text{ \AA}$). As estruturas foram resolvidas e refinadas por métodos diretos utilizando o programa SHELXL97. Os pontos da estrutura molecular foram definidos utilizando o software Mercury 2.2.

3.5 Reagentes

Os reagentes utilizados, bem como suas marcas e concentrações encontram-se na Tabela 3.1 a seguir.

Tabela 3.1: Marcas e concentrações dos reagentes utilizados.

Ácido acético	Cromoline Química Fina LTDA.	99,7%
Ácido clorídrico	Synth	36,5-38%
Ácido trifluoracético (TFA)	Acrós Organics	99%
Acetato de etila	J. T. Baker Chemical Co.	99,8%
Benzaldeído	Vetec	99%
Benzeno	Ecibra	p.a.
Cloreto de benzoila	Aldrich	99%
Cloreto de cobre diidratado	Riedel-de Haën	99%
Cloreto de isonicotinoil hidrocloreto	Aldrich	99%
Cloreto de sódio	Vetec Química Fina LTDA.	99%
Cloreto de zinco anidro	Vetec Química Fina LTDA.	97%
Clorofórmio	Cromoline Química Fina LTDA.	99,8%
Diclorometano	Synth	99,5%
Éter etílico	Synth	99,5%
Hexafluorofosfato de amônio	Aldrich	99,99%
Hexano	Nuclear	99%
Hidróxido de potássio	Fluka Analytical	> 85%
Metanol	Synth	99,8%
Pirrol	Aldrich	98%
Sulfato de sódio anidro	Labsynth	99%
Tolueno	Merck	99,5%
Trietilamina	Vetec Química Fina LTDA.	99%
2,2-dietoxietilamina	Aldrich	98%
2,3-dicloro-5,6-dicianobenzoquinona (DDQ)	Aldrich	98%
2,4-dimetilpirrol	Aldrich	97%
4-piridinocarboxaldeído	Aldrich	97%

Capítulo 4

Resultados e Discussão

4.1 Ligante 5-fenildipirrometeno

4.1.1 Espectroscopia de RMN

O primeiro ligante sintetizado, a fim de reproduzir sínteses já descritas na literatura por diversos autores,⁴⁹⁻⁵¹ foi o 5-fenildipirrometeno. Por já se encontrar descrito na literatura, apenas espectros de RMN de ^1H foram feitos para confirmar sua formação. Desta forma, obteve-se os seguintes espectros de ^1H , feitos em CDCl_3 , do 5-fenildipirrometano (Figura 4.1) e de sua forma já oxidada, o 5-fenildipirrometeno (Figura 4.2).

Os deslocamentos químicos (em ppm) encontrados para o 5-fenildipirrometano foram: ^1H RMN (CDCl_3) δ 7,91 (bs, 2H, H1), 7,18-7,39 (m, 5H, Hm), 6,69 (s, 2H, H2), 6,18 (d, 2H, H3), 5,93 (s, 2H, H4) e 5,48 (s, 1H, H5), concordando com os valores encontrados na literatura.⁴⁹

Para o 5-fenildipirrometeno os deslocamentos químicos (em ppm) também foram concordantes com a literatura.⁵¹ ^1H RMN (CDCl_3) δ : 7,75 (s, 2H, H2), 7,40-7,58

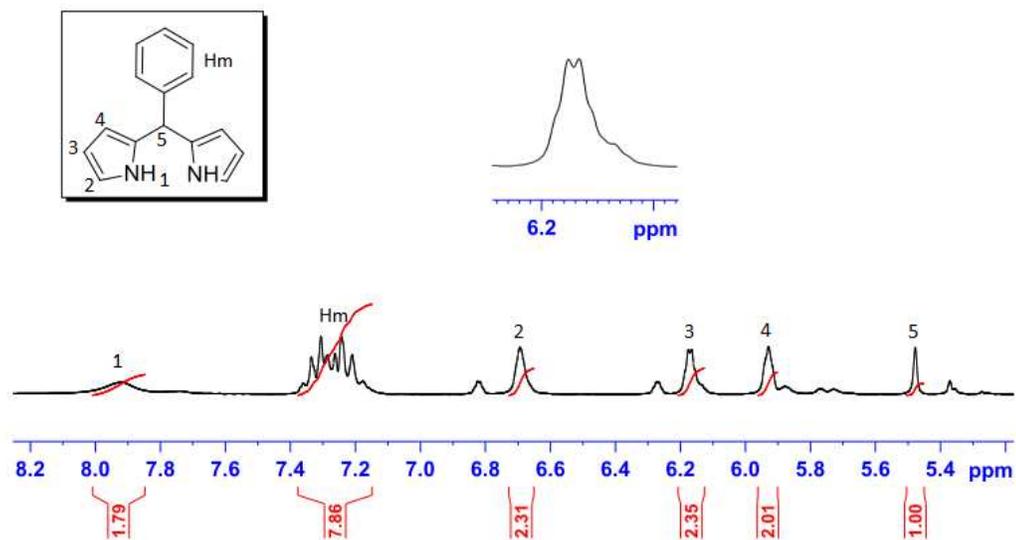


Figura 4.1: ^1H RMN do 5-fenildipirrometano.

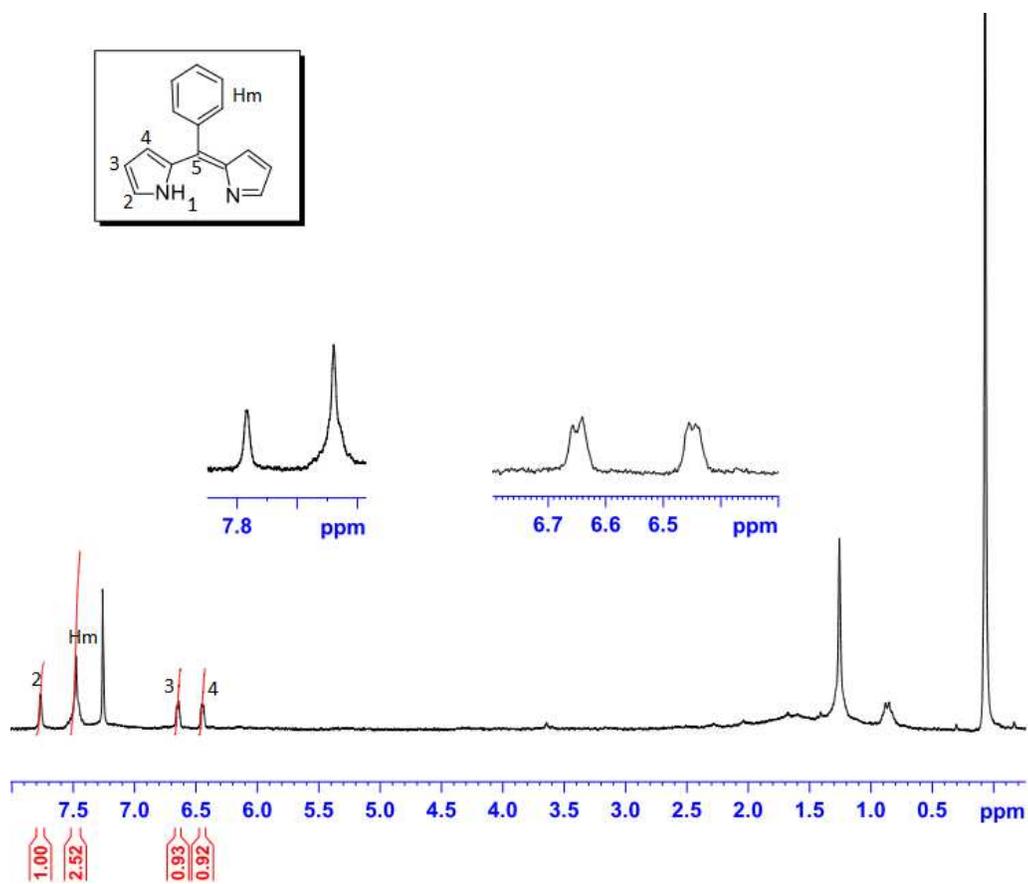


Figura 4.2: ^1H RMN do 5-fenildipirrometeno.

(m, 5H, Hm), 6,65 (d, 2H, H3), 6,45 (d, 2H, H4).

4.1.2 Estudo da formação do ligante

A equação que representa a formação do 5-fenildipirrometano encontra-se na Figura 4.3. Um grande excesso molar de pirrol (40:1) é utilizado para impedir o fechamento de um anel porfirínico preferencialmente à formação do dipirrometano esperado.

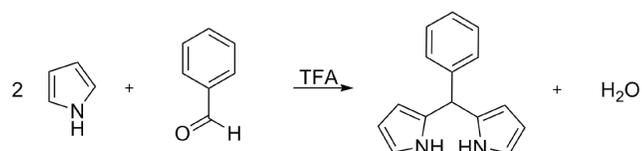


Figura 4.3: Reação de formação do 5-fenildipirrometano.

A proposta de mecanismo para esta reação encontra-se na Figura 4.4.

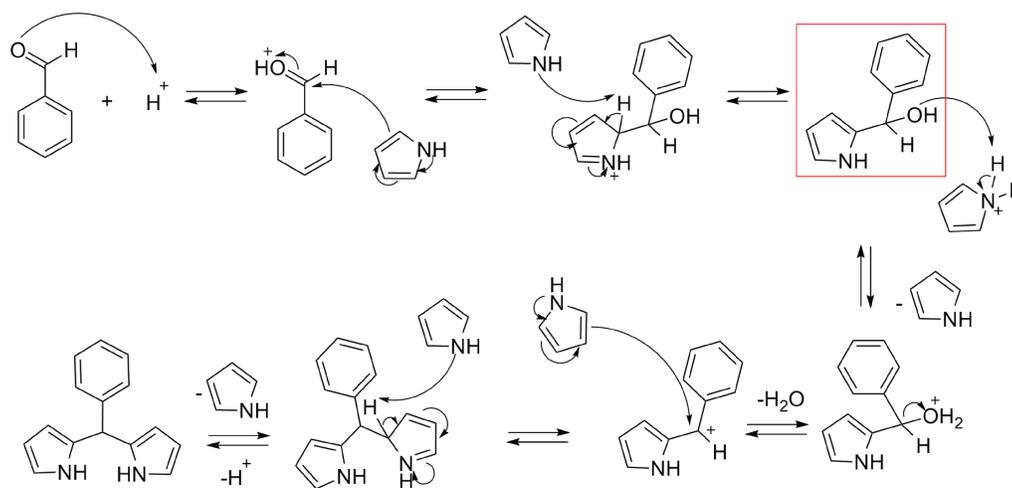


Figura 4.4: Mecanismo de formação do 5-fenildipirrometano.

A posição 2 do pirrol é a mais ativada para ataques nucleofílicos, e portanto responsável pelo ataque ao carbono da carbonila do aldeído. Tal afirmação pode ser melhor visualizada analisando as estruturas de ressonância para os carbocátions for-

mados diante de um ataque nucleofílico, conforme mostrado na Figura 4.5 (onde E+ é um eletrófilo genérico).⁵⁵

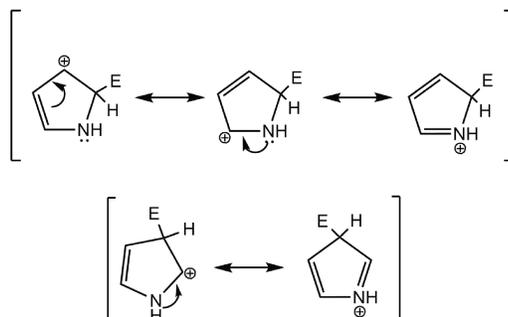


Figura 4.5: Estruturas de ressonância dos carbocátions formados diante de ataques eletrofilicos nas posições 2 e 3 do pirrol.

Em um ataque na posição 2 do pirrol é possível escrever três estruturas de ressonância, de modo que a carga positiva gerada é concentrada sobre três átomos. Já em um ataque na posição 3 do anel apenas duas estruturas de ressonância são possíveis, onde apenas dois átomos acomodam a carga positiva. Deste modo, quanto maior o número de estruturas de ressonância um composto apresentar, mais estável este composto será.⁵⁵ Desta forma, este se tornará o caminho preferencial da reação, tornando-a regiosseletiva.

O meio ácido (TFA) catalisa a reação protonando o oxigênio da carbonila, gerando uma carga positiva no mesmo. Entretanto tal carga encontra-se distribuída também pelo carbono da carbonila, o que pode ser visualizado pela estrutura de ressonância mostrada na Figura 4.6. Deste modo, o carbono se tornará mais deficiente em elétrons, facilitando um ataque nucleofílico.

Após a formação do 5-fenildipirrometano, deve-se realizar a oxidação do mesmo, utilizando o DDQ conforme descrito na seção 3.1.2. A reação e o mecanismo⁵⁶ propostos para a mesma encontram-se nas Figuras 4.7 e 4.8, respectivamente.

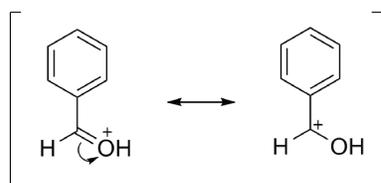


Figura 4.6: Estruturas de ressonância para o carbocátion formado em meio ácido.

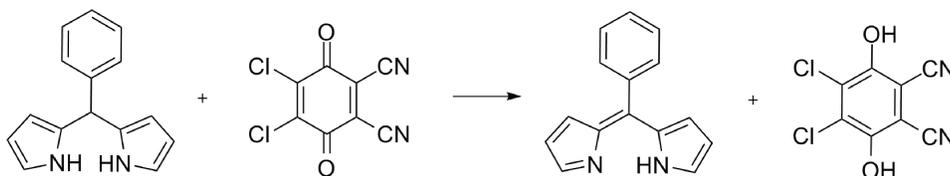


Figura 4.7: Reação de formação do 5-fenildipirrometeno.

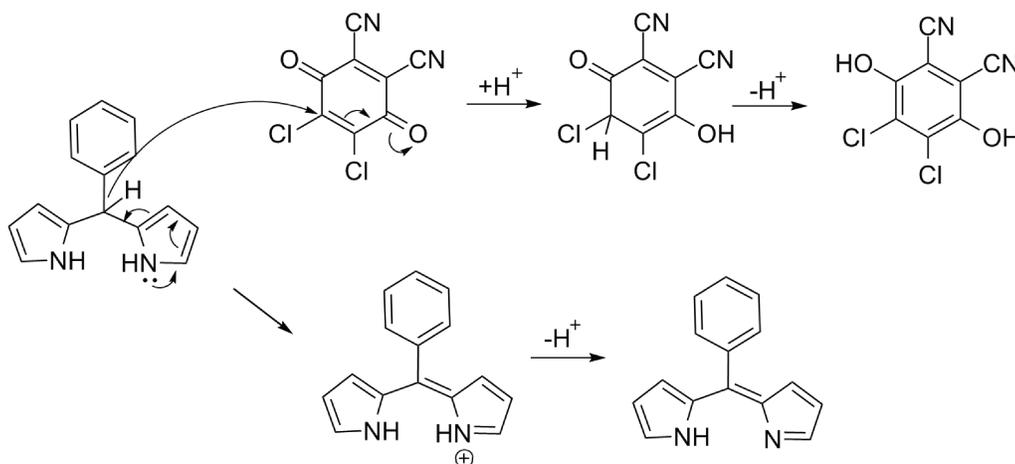


Figura 4.8: Mecanismo de oxidação do 5-fenildipirrometeno, formando o 5-fenildipirrometeno.

4.2 Ligante 5-piridil-1,3,7,9-tetrametildipirrometano

Na tentativa de síntese do 5-piridil-1,3,7,9-tetrametildipirrometano todos os espectros obtidos, tanto do produto bruto como das frações retiradas da coluna, mostraram que não houve formação da estrutura desejada, mas sim a degradação dos reagentes. Não havia mais sinais do 4-piridinocarboxaldeído, nem tampouco do 2,4-dimetilpirrol.

Em cada tentativa as análises de CCD mostraram manchas com diferentes fa-

tores de retenção, entretanto em nenhum caso foi possível identificar algum composto próximo ao desejado ou aos materiais de partida. Desta forma uma busca por novas alternativas foi necessária. Uma nova rota sintética^{24,27} foi encontrada, na qual partia-se do pirrol e de um cloreto de ácido, obtendo-se o produto desejado já oxidado. Foi feito então um teste desta rota para a síntese do 5-fenil-1,3,7,9-tetrametildipirrometeno, o qual resultou na síntese dos ligantes 2-ariloilpirróis descritas nas seções a seguir.

4.3 Ligante 2-benzoil-3,5-dimetilpirrol

4.3.1 Difração de raios X de monocristal

A síntese do ligante 2-bz-pirrol foi confirmada a partir de uma análise de DRX, na qual os cristais apresentavam-se em forma de agulhas finas e compridas, fornecendo após o tratamento dos dados coletados as seguintes informações cristalográficas (ver Tabela 4.1).

A estrutura observada para este ligante pode ser observada na Figura 4.9.

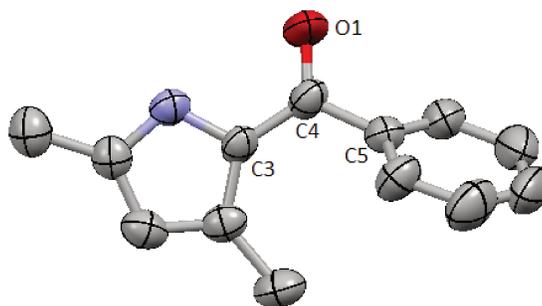


Figura 4.9: Estrutura cristalina do 2-bz-pirrol.

A tabela 4.2 indica os valores de comprimentos e ângulos de ligação encontrados

Tabela 4.1: Dados cristalográficos do 2-bz-pirrol.

Fórmula mínima	$C_{13}H_{13}NO$
Massa molar	$199,24 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$
Temp.	296(2) K
Comprimento de onda	0,71073 Å
Sistema cristalino	monoclínico
Grupo espacial	C_c
Dimensões da cela unitária	
a	13,3870(18) Å
b	5,5594(9) Å
c	15,560(2) Å
α	90,00 °
β	106,078(3) °
γ	90,00 °
Volume	1112,7(3) Å ³
Z	4
Densidade calculada	1,189 Mg·m ⁻³
Coefficiente de absorção	0,075 mm ⁻¹
F(000)	424
Varição de θ para coleta de dados	1,78 – 18,40 °
Índices limitantes	$-11 \leq h \leq 11, -4 \leq k \leq 4, -12 \leq l \leq 13$
Reflexões coletadas/únicas	7069/796 [R(int) = 0,0291]
Completeza para θ	18,40 °
Método de refinamento	full-matrix least-squares em F ²
Dados/restrições/parâmetros	796/0/138
Goodness-of-fit em F ²	1,066
Índices finais R [$I > 2\sigma(I)$]	R1 = 0,0334, wR2 = 0,0881
Índices R (all data)	R1 = 0,0416, wR2 = 0,0981
Difer. máx. dens. calculada	0,142 e -0,121 e.Å ⁻³

no ligante.

Tabela 4.2: Comprimentos e ângulos de ligação do 2-bz-pirrol

Comprimento de ligação Å		Ângulo de ligação	
C3-C4	1,429(5)	C3-C4-C5	120,8°(3)
C4-C5	1,484(6)	C3-C4-O1	121,3°(3)
C4-O1	1,240(6)	O1-C4-C5	117,9°(3)

Nota-se a partir da análise dos comprimentos de ligação mostrados na Tabela 4.2 que a ligação entre o carbono 4 e o oxigênio 1 é a mais curta dentre as listadas, além de ser menor que ligações simples C-OH encontradas na literatura ($\approx 1,287(12) \text{ \AA}$).⁵⁷ Tal observação confirma a natureza de ligação dupla entre estes átomos. Os ângulos observados encontram-se todos próximos a 120° , o que também está de acordo com a hibridização sp^2 da carbonila.

Além disso, foi possível notar a formação de ligações de hidrogênio entre os átomos de oxigênio da carbonila e o hidrogênio ligado ao nitrogênio do pirrol de moléculas vizinhas, conforme observa-se na Figura 4.10.

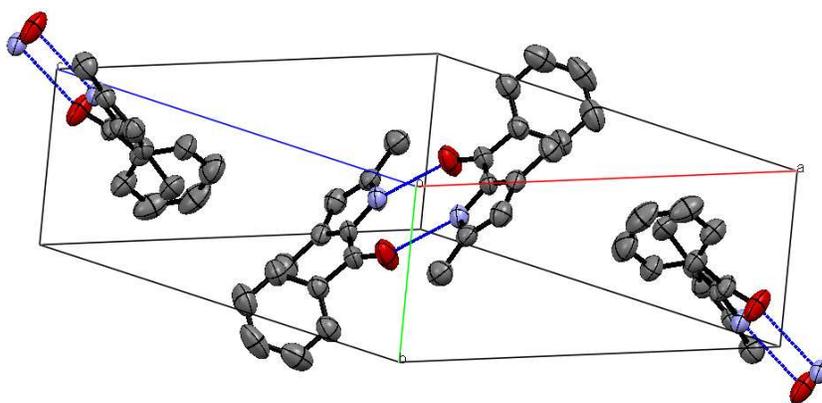


Figura 4.10: Empacotamento observado para a estrutura cristalina do 2-bz-pirrol.

É interessante notar também que a estrutura observada apresenta o anel pirrólico coplanar à carbonila, enquanto ambos apresentam-se ortogonais à fenila. Tal conformação já foi observada para outra estrutura muito semelhante,⁵⁸ na qual a única diferença entre elas é a presença das metilas no pirrol no caso aqui encontrado. Observou-se que a razão pela qual tais estruturas fogem da completa planaridade encontra-se no impedimento estérico causado entre os hidrogênios nas posições *orto* da fenila com as metilas (ou mesmo hidrogênios) na posição 3 do pirrol. Este impedimento não está presente em moléculas nas quais há apenas um hidrogênio ao invés

de uma fenila ligado à carbonila, de modo que a molécula encontra-se planar diante destas condições.⁵⁹

4.3.2 Estudo da formação do ligante

A reação esperada para a formação do 5-fenil-1,3,7,9-tetrametildipirrometeno encontra-se representada na equação da Figura 4.11, enquanto o mecanismo proposto para tal pode ser observado na Figura 4.12.

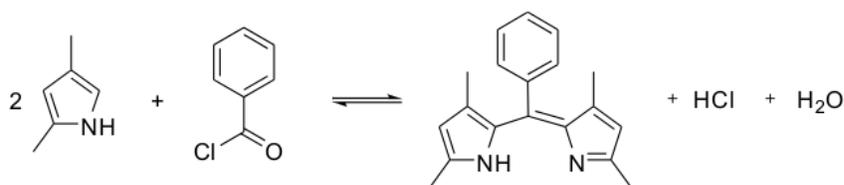


Figura 4.11: Reação de formação do 5-fenil-1,3,7,9-tetrametildipirrometeno.

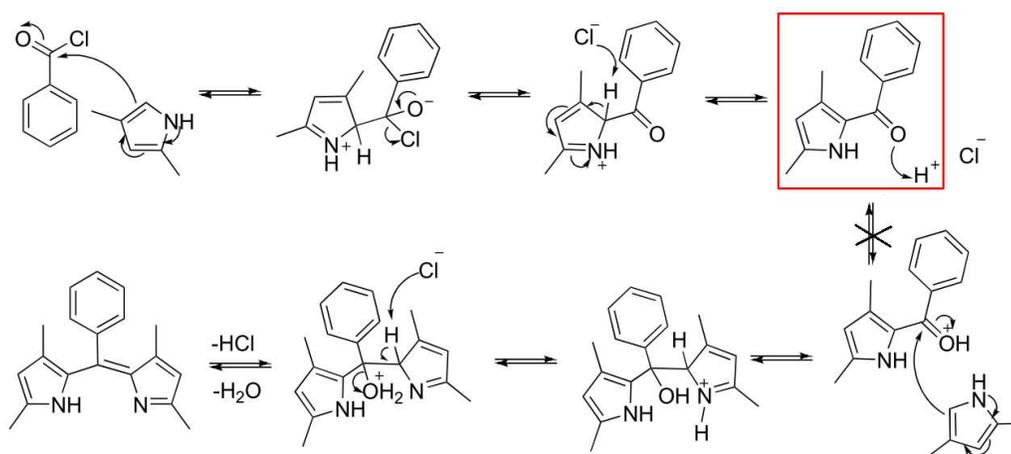


Figura 4.12: Mecanismo de formação do 5-fenil-1,3,7,9-tetrametildipirrometeno.

Após uma série de análises, concluiu-se que o ligante inicialmente desejado (5-fenil-1,3,7,9-tetrametildipirrometeno) não havia sido formado, e sim uma das estruturas presentes no mecanismo proposto (o 2-benzoil-3,5-dimetilpirrol, em destaque

na Figura 4.12).

Fazendo-se uma comparação entre os mecanismos propostos para as reações feitas partindo-se do aldeído e partindo-se do cloreto de ácido, fica evidente a diferença entre os intermediários das mesmas. No primeiro caso, partindo-se do aldeído, temos um álcool como intermediário (ver Figura 4.4), enquanto que no segundo caso, o intermediário é uma cetona (Figura 4.12).

Tendo isso em mente, explica-se o porquê de a reação não ter chegado ao dipirrometeno desejado, mas sim ao 2-ariloilpirrol. Com a presença de uma carbonila, e não de um grupo -OH no intermediário reacional, a reação deveria seguir um mecanismo de adição do pirrol, seguido de eliminação de água. Isto é, o pirrol deveria atacar a carbonila agindo como nucleófilo, para que depois o oxigênio saísse na forma de água durante uma eliminação. Este ataque ao carbono torna-se extremamente complicado, uma vez que a carbonila encontra-se estericamente impedida (com a presença de dois substituintes aromáticos), além de não estar tão ativada em função da natureza doadora de densidade eletrônica destes anéis.

Ao partir-se de um aldeído, por sua vez, tem-se um álcool como intermediário, o qual deve seguir um mecanismo de S_N1 para resultar no dipirrometeno. O grupo -OH aqui é protonado e sai na forma de água como um bom grupo abandonador para que somente depois o pirrol possa agir como nucleófilo atacando o carbocátion formado. Além disso, a formação de tal carbocátion é favorecida uma vez que o mesmo é estável por apresentar dois substituintes aromáticos que podem estabilizar a carga positiva gerada.

O resultado é que a reação proposta partindo-se do cloreto de ácido torna-se de difícil execução, apesar de também não ter havido sucesso na síntese partindo-se do

aldeído. Neste último caso, alguns fatores, tais como a presença de água no meio (subproduto reacional) e o impedimento estérico causado pelas metilas do pirrol, podem ser utilizados como explicações viáveis para que o produto final desejado não fosse obtido.

4.3.3 Espectroscopia de RMN

O espectro de ^1H RMN do ligante traz mais indicativos de sua formação, conforme observa-se na Figura 4.13.

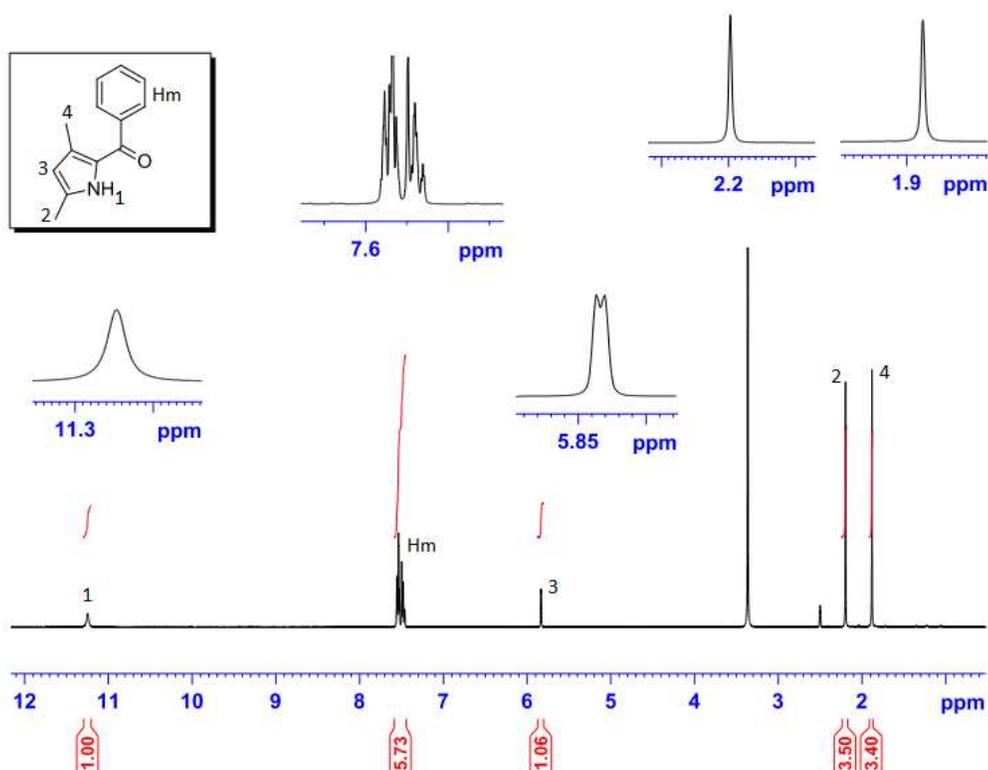


Figura 4.13: ^1H RMN do 2-bz-pirrol.

O ^1H RMN do 2-bz-pirrol foi feito em DMSO- d_6 e apresentou dois singletos em 1,88 ppm e em 2,20 ppm referentes aos hidrogênios das metilas nas posições 3 e 5 do pirrol, respectivamente. Foi possível observar também um dubleto em 5,84 ppm

referente aos hidrogênios ligados ao carbono 4 do pirrol, um multiplete em 7,53 ppm referente aos hidrogênios do anel benzênico, e um singleto alargado em 11,3 ppm referente ao hidrogênio ligado ao nitrogênio do pirrol.

O ^{13}C RMN do 2-bz-pirrol também foi feito em DMSO- d_6 e encontra-se na Figura 4.14 a seguir. (δ ppm: 13,1, 14,1, 112,6, 127,4, 128,3, 128,7, 129,8, 131,1, 136,0, 140,9, 184,9). Uma atribuição tentativa foi feita para o ^{13}C RMN no próprio espectro, onde considerou-se que o carbono mais deslocado refere-se ao carbono da carbonila, as duas metilas deve encontrar-se nos menores deslocamentos, sendo que aquela mais próxima ao nitrogênio do pirrol deve apresentar-se um pouco mais desblindada. Fatores como proximidade à carbonila e ao nitrogênio, bem como posição no anel aromático, foram utilizados para atribuir os carbonos restantes.

4.3.4 Espectroscopia no IV

O espectro na região do infravermelho observado para o ligante 2-bz-pirrol encontra-se na Figura 4.15.

É possível observar a presença de uma banda intensa em 3267 cm^{-1} referente ao estiramento N-H do pirrol. Em 3058 e 3076 cm^{-1} encontram-se estiramentos =C-H característicos de compostos aromáticos. Outras bandas referentes a aromáticos são encontradas em 1498 cm^{-1} (deformação axial C=C), em 935 cm^{-1} (=C-H, deformação angular no plano), 738 cm^{-1} e 700 cm^{-1} (=C-H, deformação angular fora do plano). Bandas referentes a estiramentos C-H de ligações Ar- CH_3 são observadas em 2921 cm^{-1} , enquanto que em 1286 cm^{-1} observa-se uma banda referente a estiramentos $\text{C}_{Ar}\text{-N}$ característicos de aminas aromáticas. Uma banda em 1595 cm^{-1} foi aqui atribuída ao estiramento C=O, sendo tal banda característica de cetonas. Ban-

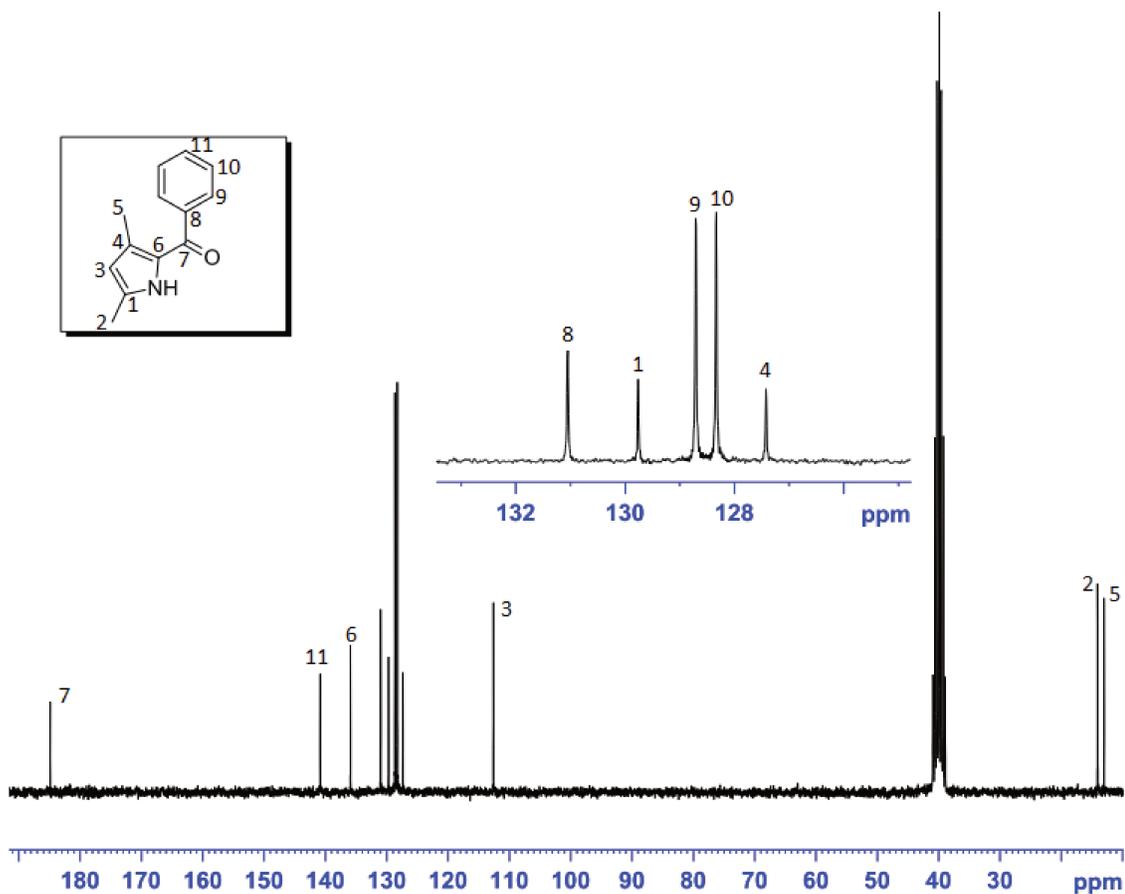
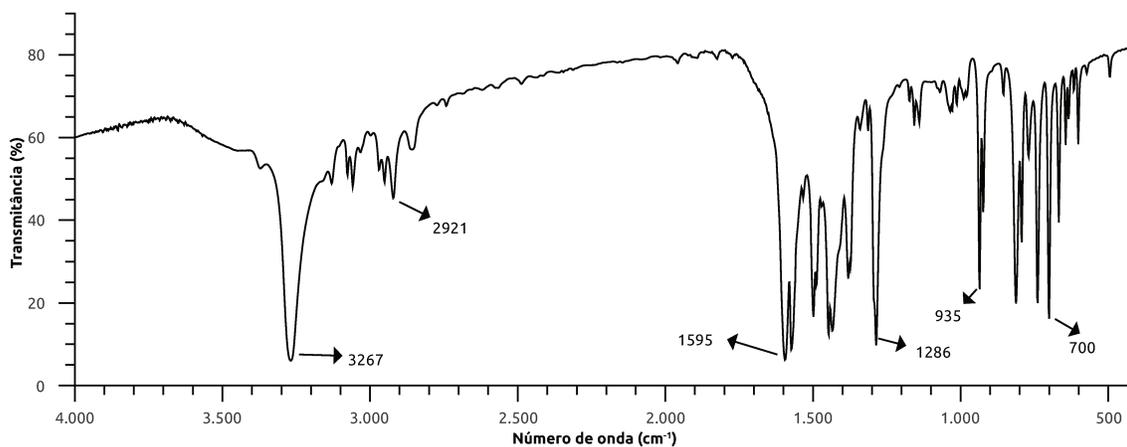
Figura 4.14: ^{13}C RMN do 2-bz-pirrol

Figura 4.15: Espectro no IV do 2-bz-pirrol.

das referentes a estiramentos de ligações C=C e C=N aromáticas também podem ser encontradas nesta região.⁶⁰

4.3.5 Espectroscopia no UV-Vis

O espectro no UV-Vis encontrado para o 2-bz-pirrol encontra-se na Figura 4.16 a seguir.

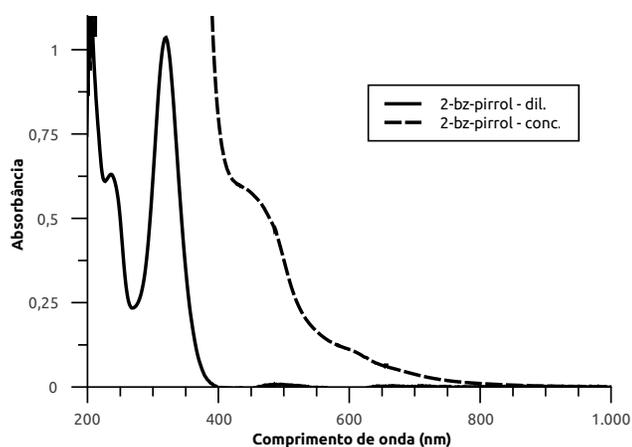


Figura 4.16: Espectro de absorção no UV-Vis do 2-bz-pirrol.

O espectro de absorção do 2-bz-pirrol em CH_2Cl_2 mostra uma banda em 236 nm, a qual é atribuída a uma transição $\pi \rightarrow \pi^*$ da carbonila, e outra em 319 nm, a qual pode ser originada a partir de transições $\pi \rightarrow \pi^*$ provenientes das três duplas ligações conjugadas da porção do pirrol (incluindo a dupla ligação da carbonila).²⁹ Ainda não foram encontradas referências que relatem as transições em 460 nm e 610 nm.

4.3.6 Análise Termogravimétrica

As análises termogravimétricas dos ligantes foram feitas com a finalidade de se conhecer suas estabilidades térmicas, bem como garantir a ausência de qualquer ma-

terial inorgânico, tal como sílica, nos produtos obtidos. Deste modo ambos os ligantes devem apresentar uma perda total de massa. O TGA do 2-bz-pirrol encontra-se na Figura 4.17.

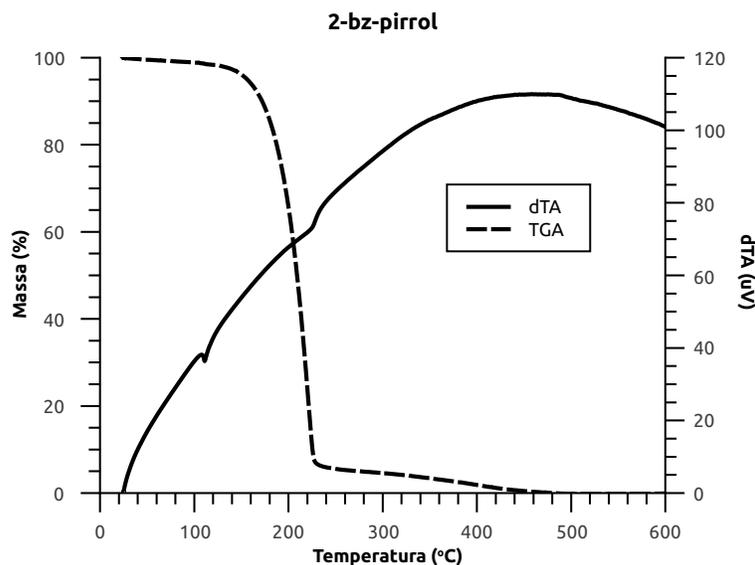


Figura 4.17: Curva termogravimétrica do 2-bz-pirrol.

A partir da curva TGA mostrada, nota-se que há a perda total de massa do ligante, conforme esperado. Analisando-se a curva DTA nota-se dois eventos, um em 111°C e outro em 225°C , ambos endotérmicos. O primeiro evento pode ser tentativamente atribuído ao ponto de fusão do ligante, o qual encontra-se um pouco abaixo porém ainda próximo à temperatura encontrada na literatura⁶¹ ($118,5 - 119^{\circ}\text{C}$). Já o segundo evento não teve sua origem definida. Entretanto a oxidação e/ou combustão da amostra deve levar a um evento exotérmico, o qual pode explicar a presença de uma curva ascendente na análise mostrada.

4.4 Ligante 2-isonicotinoil-3,5-dimetilpirrol

4.4.1 Difração de raios X de monocristal

Para este ligante também foi possível obter um monocristal, o qual após ser analisado por difração de raios X apresentou o seguinte conjunto de dados (Tabela 4.3).

Tabela 4.3: Dados cristalográficos do 2-py-pirrol.

Fórmula mínima	C ₁₂ H ₁₂ N ₂ O
Massa molar	200,24 g·mol ⁻¹
Temp.	296(2) K
Comprimento de onda	0,71073 Å
Sistema cristalino	Triclínico
Grupo espacial	P 1
Dimensões da cela unitária	
<i>a</i>	5,7847(5) Å
<i>b</i>	12,3791(9) Å
<i>c</i>	15,3556(13) Å
α	99,964(2) °
β	95,465(2) °
γ	93,229(2) °
Volume	1075,12(15) Å ³
<i>Z</i>	4
Densidade calculada	1,237 Mg·m ⁻³
Coefficiente de absorção	0,081 mm ⁻¹
F(000)	424
Variação de θ para coleta de dados	1,35 – 30,51 °
Índices limitantes	$-7 \leq h \leq 8, -16 \leq k \leq 17, -21 \leq l \leq 21$
Reflexões coletadas/únicas	13294/6492 [R(int) = 0,0170]
Completeza para θ	30,51 °
Método de refinamento	full-matrix least-squares em F ²
Dados/restrições/parâmetros	6492/0/271
Goodness-of-fit em F ²	1,047
Índices finais R [$I > 2\sigma(I)$]	R1 = 0,0636, wR2 = 0,1896
Índices R (all data)	R1 = 0,0756, wR2 = 0,2074
Difer. máx. dens. calculada	0,445 e -0,519 e.Å ⁻³

A estrutura resolvida para o conjunto de dados obtido é mostrada na Figura 4.18 a seguir.

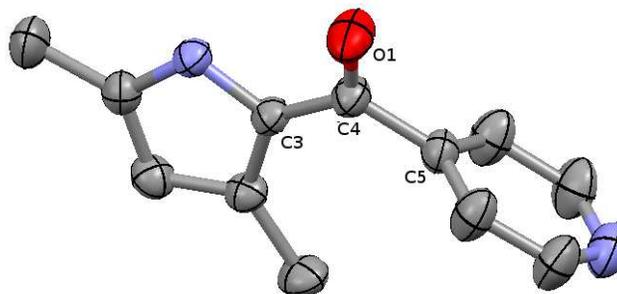


Figura 4.18: Estrutura cristalina do 2-py-pirrol.

Também neste caso, a análise forneceu dados de comprimentos e ângulos de ligação que comprovam a presença da carbonila na estrutura observada. A tabela 4.4 mostrada a seguir indica os valores encontrados.

Tabela 4.4: Comprimentos e ângulos de ligação do 2-py-pirrol.

Comprimento de ligação Å		Ângulo de ligação	
C3-C4	1,432 (1)	C3-C4-C5	118,2° (9)
C4-C5	1,500 (1)	C3-C4-O1	122,8° (1)
C4-O1	1,233 (1)	O1-C4-C5	119° (1)

O empacotamento encontrado para este ligante pode ser observado na Figura 4.19, onde é possível notar que as ligações de hidrogênio são agora estabelecidas entre o átomo de hidrogênio ligado ao nitrogênio do pirrol e o nitrogênio da piridina. Isto gera um empacotamento diferente do encontrado para o 2-bz-pirrol. Ainda assim observa-se o anel pirrólico e a carbonila coplanares entre si e ortogonais à piridina, o que confirma o fato de tal desvio da planaridade ser devido a fatores estéricos, e não às ligações de hidrogênio estabelecidas nos ligantes.

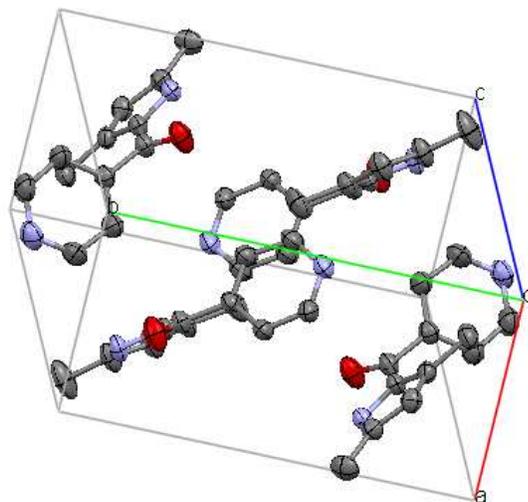


Figura 4.19: Empacotamento observado para a estrutura cristalina do 2-py-pirrol.

4.4.2 Estudo da formação do ligante

A reação de formação do 5-piridil-1,3,7,9-tetrametildipirrometeno deveria ocorrer do mesmo modo que para o 5-fenil-1,3,7,9-tetrametildipirrometeno, podendo ser observada na Figura 4.20.

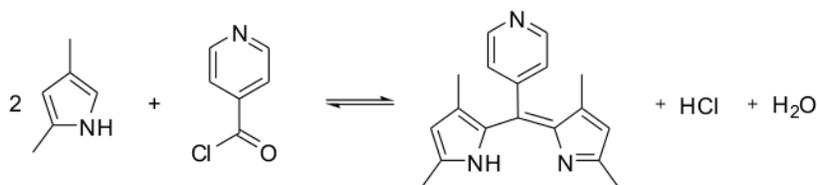


Figura 4.20: Reação de formação do 5-py-dpm.

O mecanismo proposto para tal reação segue exatamente o observado para a reação anterior (Figura 4.12), e portanto não será mostrado novamente. Neste caso, partindo do cloreto de isonicotinoil, a presença da piridina ao invés de um benzeno torna a carbonila ainda mais ativada, uma vez que há a presença de mais um grupo retirador de elétrons, deixando o carbono com uma maior densidade de carga posi-

tiva.

A presença de um grupo retirador de densidade eletrônica pode facilitar o ataque nucleofílico ao carbono da carbonila, uma vez que tal grupo o torna ainda mais deficiente em elétrons. Porém isso não leva, necessariamente, a um aumento no rendimento da reação. Neste caso, observou-se uma reação com menor tempo de duração, porém com menor rendimento. Isso pode dever-se à presença de mais um grupo que pode agir como base: a piridina. A consequência disto é que parte do produto formado pode ser desprotonado e arrastado para a fase aquosa durante a extração da fase orgânica, diminuindo o rendimento conforme observado.

4.4.3 Espectroscopia de RMN

O ^1H RMN do 2-py-pirrol (Figura 4.21), em DMSO- d_6 , apresentou dois singletos em 1,89 ppm e em 2,20 ppm referentes aos hidrogênios das metilas nas posições 3 e 5 do pirrol, respectivamente. Foi possível observar também um dubleto em 5,89 ppm referente aos hidrogênios ligados ao carbono 4 do pirrol, e o padrão *para* da piridina com dois dubletos centrados na região de 7,47 ppm e 8,72 ppm, referentes aos hidrogênios do anel piridínico. O singlete largo referente ao hidrogênio ligado ao nitrogênio do pirrol foi observado em 11,38 ppm.

O ^{13}C RMN do 2-py-pirrol encontra-se na Figura 4.22 a seguir. (δ , ppm: 13,4, 14,3, 105,1, 113,5, 122,3, 127,0, 131,6, 137,8, 148,1, 150,8, 182,8). Novamente uma atribuição tentativa foi feita para o ^{13}C RMN no própiro espectro, onde as mesmas considerações feitas para o 2-bz-pirrol foram levadas em consideração. Neste caso há ainda a presença de um grupo piridil, o qual altera alguns dos deslocamentos encontrados anteriormente. Mais uma vez fatores como proximidade à carbonila e

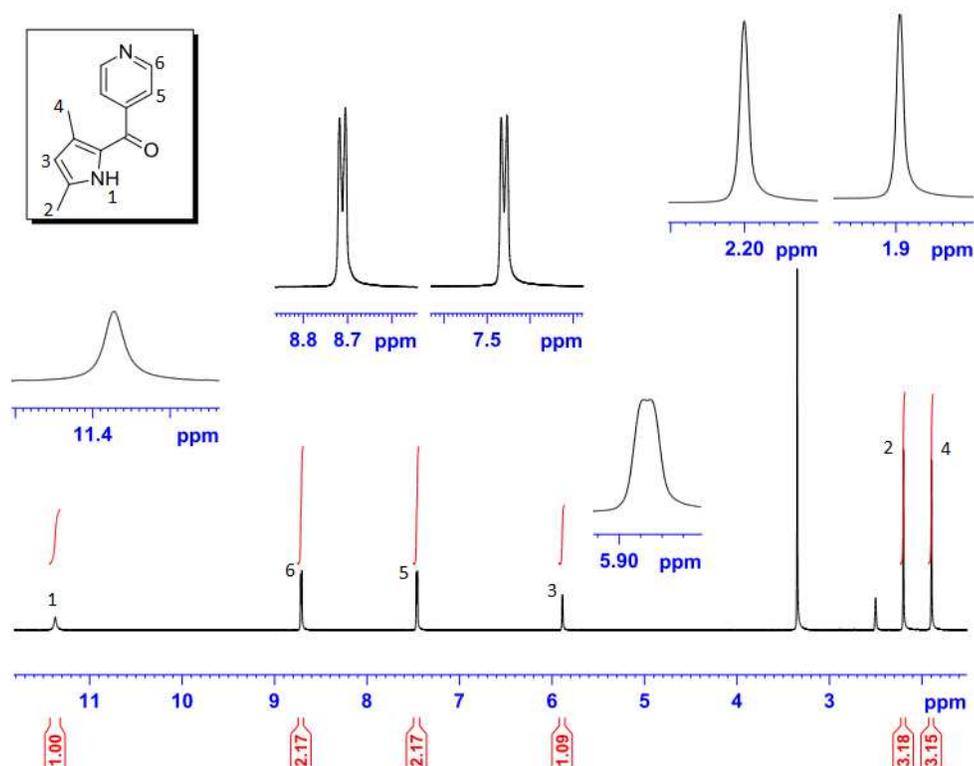


Figura 4.21: ¹H RMN do 2-py-pirrol.

aos nitrogênios, bem como posição no anel aromático, foram utilizados para atribuir os carbonos presentes.

4.4.4 Espectroscopia no IV

O espectro na região do infravermelho observado para o 2-py-pirrol encontra-se na Figura 4.23.

Foi possível observar a presença de uma banda em 3444 cm^{-1} referente ao estiramento O-H, provavelmente devido à presença de água na amostra. Na região de 3110 a 3070 cm^{-1} encontram-se algumas bandas relacionadas à deformação axial de C-H aromático. Outras bandas foram observadas em 1373 cm^{-1} referente a deformação axial do anel de compostos heteroaromáticos e em 835 cm^{-1} , referente a deformação

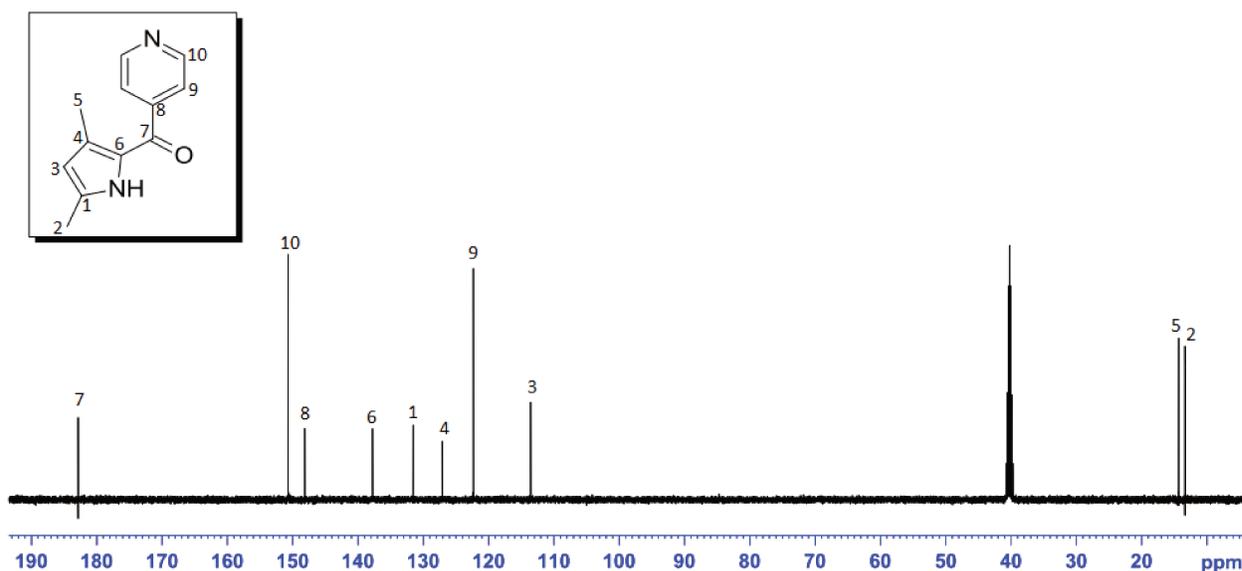


Figura 4.22: ^{13}C RMN do 2-py-pirrol

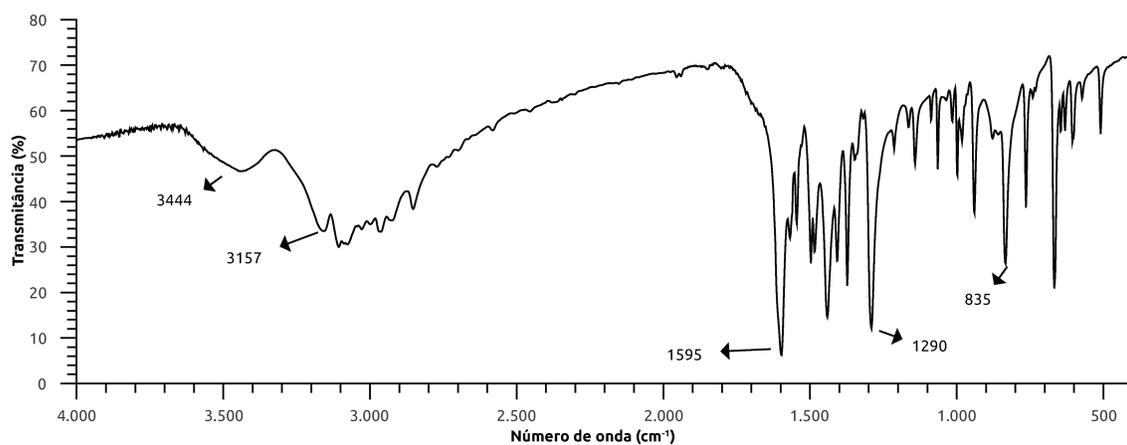


Figura 4.23: Espectro no IV do 2-py-pirrol.

angular C-H fora do plano em compostos heteroaromáticos. Observou-se em 1290 cm^{-1} uma banda referente ao estiramento $\text{C}_{Ar}\text{-N}$, além de outra banda em 3157 cm^{-1} , referente ao estiramento N-H do pirrol. A banda em 1595 cm^{-1} foi atribuída ao estiramento C=O da carbonila, podendo também ser referente a estiramento de ligações C=C e C=N de compostos aromáticos.⁶⁰

4.4.5 Espectroscopia no UV-Vis

O ligante 2-py-pirrol apresenta o comportamento espectral no UV-Vis mostrado a seguir (Figura 4.24). O ligante foi analisado em duas concentrações, uma mais diluída e outra concentrada.

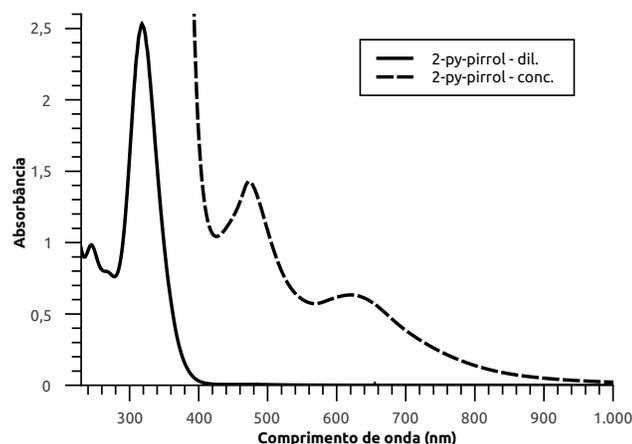


Figura 4.24: Espectro de absorção no UV do 2-py-pirrol.

O espectro de absorção do 2-py-pirrol em CH_2Cl_2 mostra uma banda em 245 nm, referente à transição $\pi \rightarrow \pi^*$ do grupo carbonil. Outras duas bandas são observadas em 269 nm e em 318 nm. Tais bandas podem ser atribuídas a transições $\pi \rightarrow \pi^*$ do grupo piridil e das duplas conjugadas do pirrol.²⁹ Novamente as bandas no visível (observadas em 474 nm e 622 nm) parecem não ter sido reportadas por outros autores, de modo que sua origem ainda deve ser estudada.

4.4.6 Análise Termogravimétrica

O 2-py-pirrol, assim como o 2-bz-pirrol, apresentou uma curva de TGA que mostra uma queda brusca na massa do produto durante o aquecimento, confirmando sua degradação e perda total de massa, conforme o esperado (Figura 4.25).

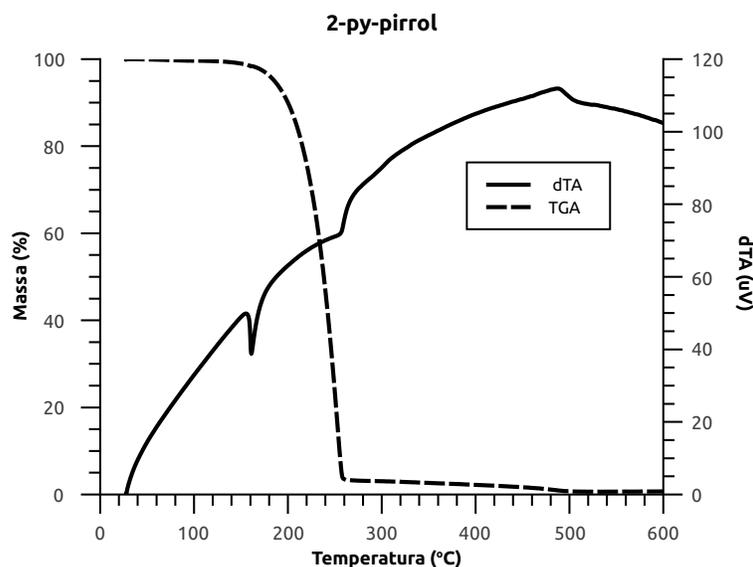


Figura 4.25: Curva termogravimétrica do 2-py-pirrol.

Na curva DTA observada para o 2-py-pirrol, por sua vez, três eventos térmicos foram observados. O primeiro deles em 161 °C trata-se de um evento endotérmico o qual foi atribuído à temperatura de fusão do composto. Um segundo evento, também endotérmico, foi observado em 255 °C, cuja atribuição ainda é desconhecida. O último evento, observado em 488 °C, trata-se de uma transição exotérmica, possivelmente proveniente da combustão da amostra.

4.5 Ligante 2,6-bis(imidazol-2-il)piridina

4.5.1 Espectroscopia de RMN

Os espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C para este ligante foram feitos em DMSO- d_6 e encontram-se nas Figuras 4.26 e 4.27, respectivamente.

O ^1H RMN do ligante impy apresentou os seguintes deslocamentos químicos - δ ppm: 7,3 (s, 4H) e 7,9 (m, 3H). O pico observado em 2,5 ppm é referente ao solvente

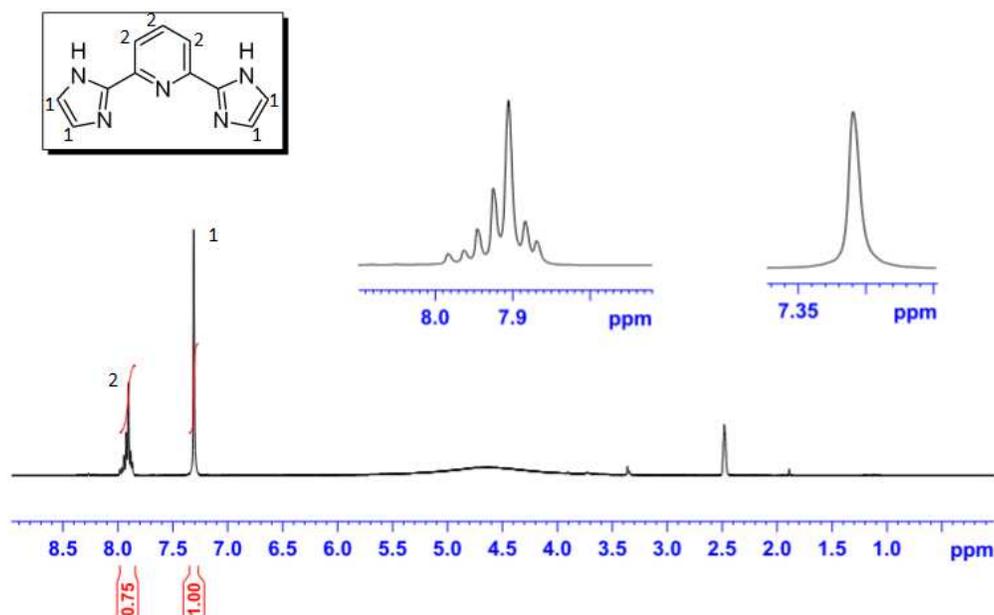


Figura 4.26: ¹H RMN do impy

e o pico em 3,3 ppm refere-se à água em DMSO. Traços de etanol foram observados em 1,1, 3,4 e 4,6 ppm, além de traços de ácido acético utilizado na reação, em 1,9 ppm.

O ¹³C RMN do ligante impy apresentou os seguintes deslocamentos químicos - δ ppm: 118,3, 124,4, 139,1, 145,9 e 147,8. O pico observado em 40 ppm é referente ao solvente. Os deslocamentos encontrados foram compatíveis com aqueles da literatura.⁵² Uma atribuição tentativa foi feita no próprio espectro, onde levou-se em consideração deslocamentos encontrados na literatura para o imidazol e para a piridina.⁶⁰ Considerou-se apenas uma inversão entre os deslocamentos do C4 e C5, pois para uma piridina sozinha, o C5 deveria aparecer mais desblindado, entretanto com um imidazol *para* aos carbonos C4, estes podem sofrer uma desblindagem maior.

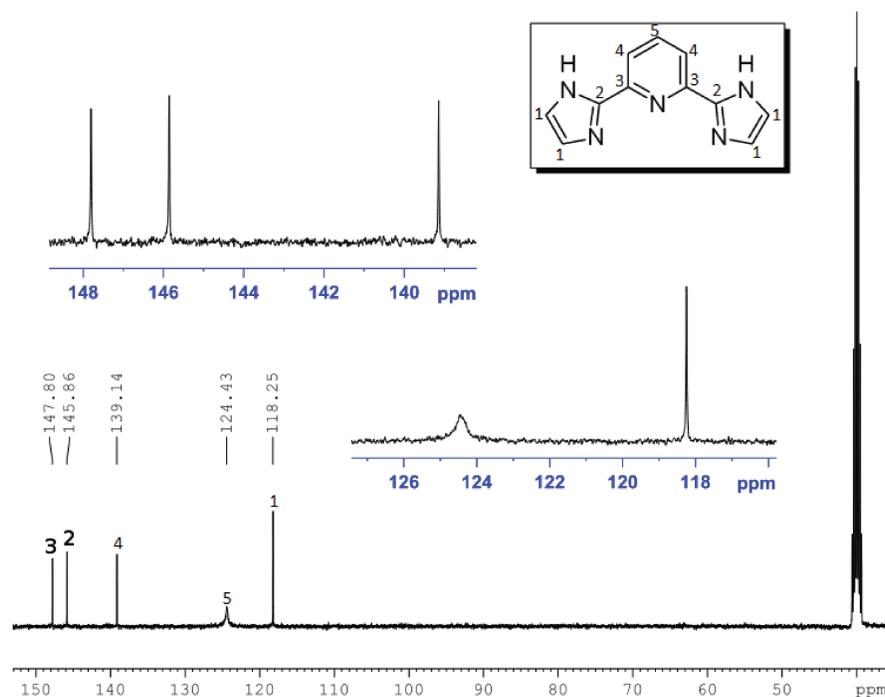


Figura 4.27: ^{13}C RMN do impy.

4.5.2 Espectroscopia no IV

O espectro na região do infravermelho observado para o ligante impy encontra-se na Figura 4.28.

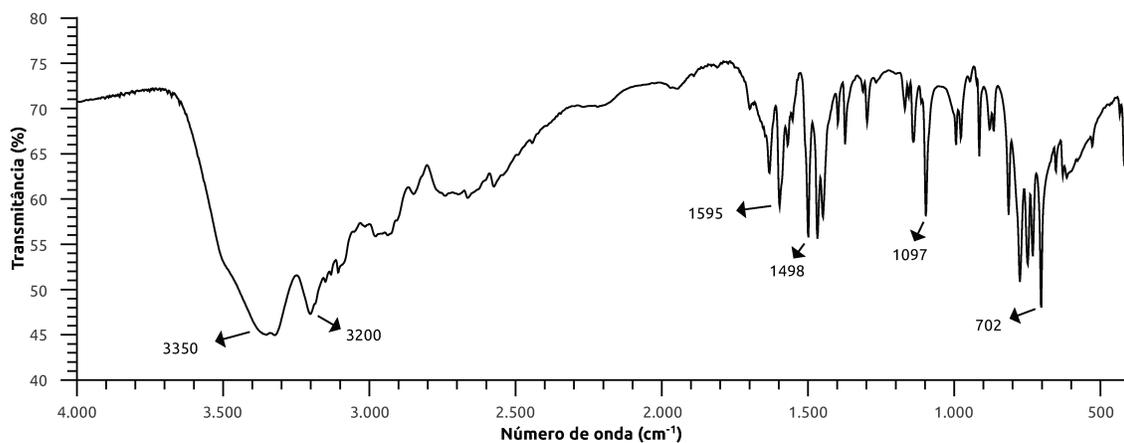


Figura 4.28: Espectro no IV do impy.

Foi possível observar a presença de uma banda mais larga na região de 3350 cm^{-1} , compatível com estiramentos -O-H, possivelmente provenientes de água na amostra. Uma banda em 3200 cm^{-1} também foi observada referente a vibrações de deformação axial de N-H de amins aromáticas. Algumas bandas de baixa intensidade são observadas na região de 2800 cm^{-1} até 3100 cm^{-1} , sendo atribuídas a bandas de deformação axial C-H de compostos aromáticos. Uma banda em 1595 cm^{-1} pode ser aqui atribuída à vibração de deformação angular de N-H em amins secundárias aromáticas, ou a estiramentos de ligações C=C e C=N de compostos aromáticos. Tal banda coincide com a região do estiramento C=O encontrado para os outros ligantes sintetizados. Algumas bandas aparecem na região entre 1297 cm^{-1} até 1498 cm^{-1} , podendo ser atribuídas a deformações axiais C=C e C=N de anéis aromáticos. Uma banda em 1097 cm^{-1} foi atribuída à deformação axial C-N. Outras bandas aparecem na região de 620 cm^{-1} a 995 cm^{-1} , sendo atribuídas a deformações angulares simétricas de N-H fora do plano.

4.5.3 Espectroscopia no UV-Vis

O espectro de absorção no UV-Vis do ligante impy foi obtido em metanol e encontra-se representado na Figura 4.29 a seguir.

Foi possível observar o aparecimento de duas bandas na região do UV, a primeira delas em 278 nm ($\epsilon \approx 26110\text{ L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$) e a segunda em 318 nm ($\epsilon \approx 16880\text{ L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$), estando em boa concordância com os valores descritos na literatura.⁴⁸ Tais bandas foram tentativamente atribuídas a transições $\pi \rightarrow \pi^*$ dos anéis aromáticos presentes no ligante.⁶²

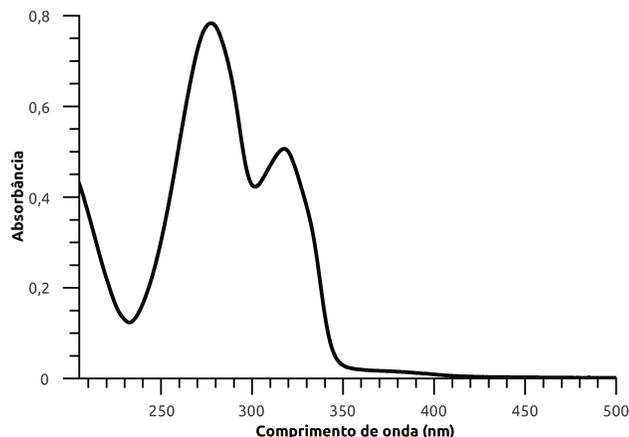


Figura 4.29: Espectro de absorção no UV-Vis do ligante impy.

4.5.4 Estudo da formação do ligante

A equação que representa a formação do impy encontra-se na Figura 4.30.

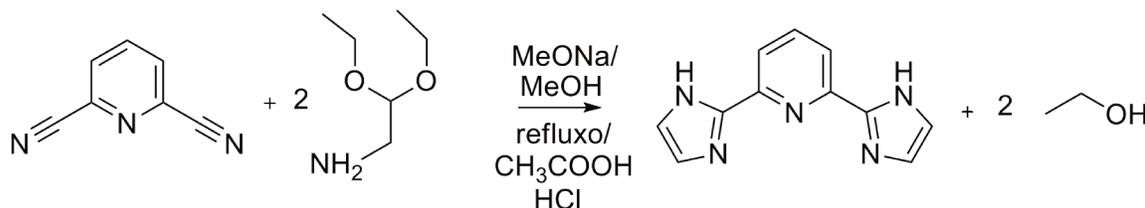


Figura 4.30: Reação de formação do 2,6-bis(imidazol-2-il)piridina - impy.

A proposta de mecanismo para esta reação encontra-se na Figura 4.31 a seguir.

Neste mecanismo observa-se um ataque nucleofílico ao carbono da nitrila, promovido pelo íon metóxido, resultando na formação de um imidato (produto da reação I, na Figura 4.31). Ácido acético é adicionado ao meio reacional a fim de protonar o nitrogênio do imidato formado, tornando o carbono ligado ao mesmo mais deficiente em elétrons, e portanto mais susceptível ao ataque nucleofílico realizado pelo aminoacetal. Forma-se nesta etapa o produto mostrado na reação II da Figura 4.31. A etapa seguinte, por fim, consiste na desproteção do produto formado, realizada em

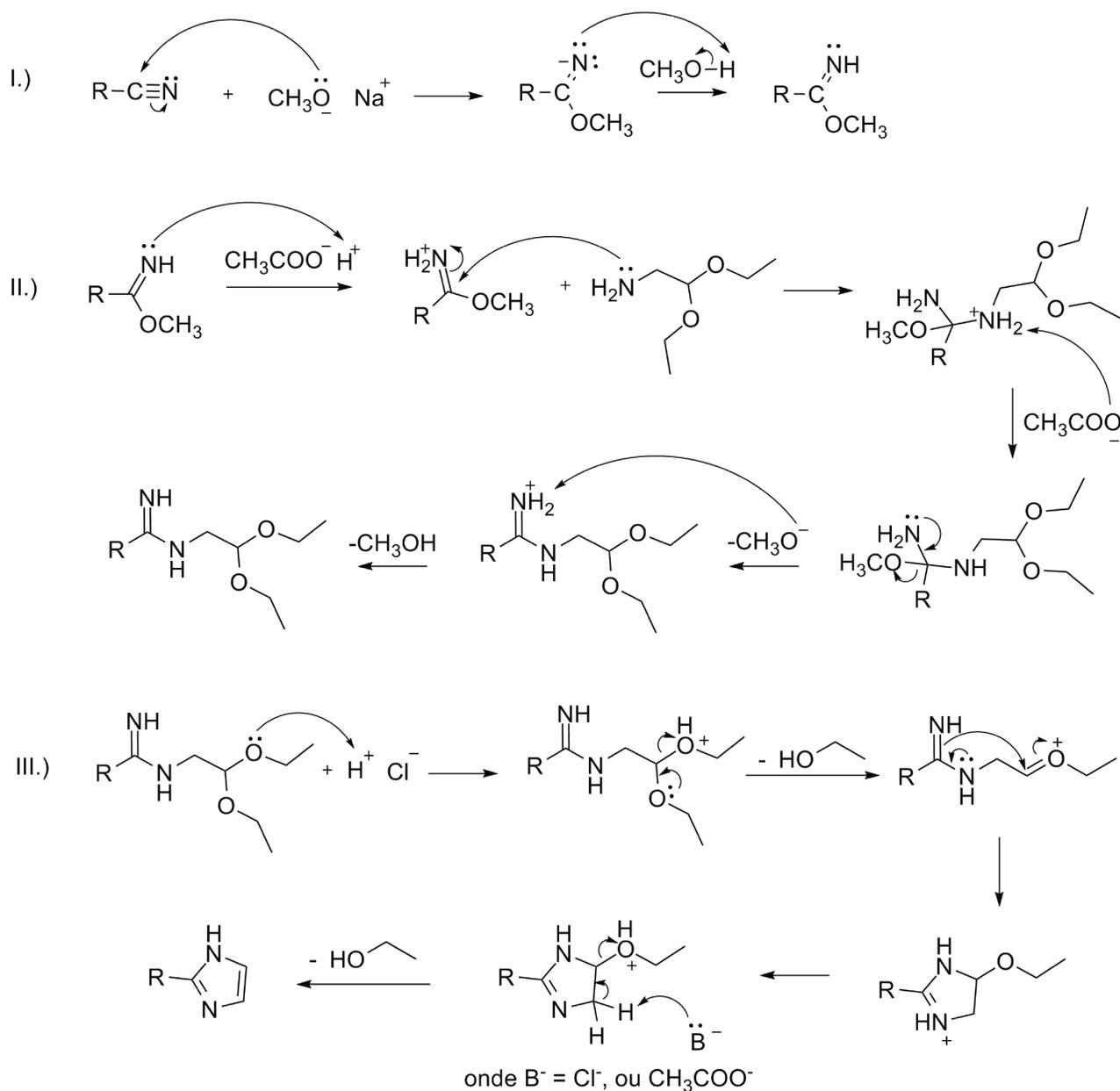


Figura 4.31: Mecanismo de formação do impy.

meio ácido seguida de uma reação de ciclização que gera o produto final desejado, conforme mostrado na reação III da Figura 4.31. O meio ácido se faz necessário para que haja a protonação dos oxigênios, gerando alcoóis como grupos de saída, sendo estes melhores grupos abandonadores.

4.6 Complexo [Cu(2-bz-pirrol)₂]

Com as análises dos ligantes em mãos, notou-se que os dipirrometenos desejados não haviam sido isolados, e sim estruturas cetônicas presentes na rota sintética proposta, o 2-bz-pirrol e o 2-py-pirrol. Tais compostos apresentam em sua estrutura um átomo de nitrogênio e outro de oxigênio próximos um ao outro, possibilitando sua utilização também como ligantes bidentados. Deste modo optou-se pela tentativa de alguns complexos também com estes ligantes.

4.6.1 Difração de raios X de monocristal

Para o complexo [Cu(2-bz-pirrol)₂] foi possível obter um monocristal, o qual pôde ser analisado por DRX, comprovando a formação do produto esperado, bem como a geometria adquirida, comprimentos e ângulos de ligação.

Os dados cristalográficos para o complexo [Cu(2-bz-pirrol)₂] podem ser encontrados na Tabela 4.5.

A geometria encontrada pode ser observada na Figura 4.32 e o empacotamento adquirido pelo composto encontra-se na Figura 4.33 a seguir.

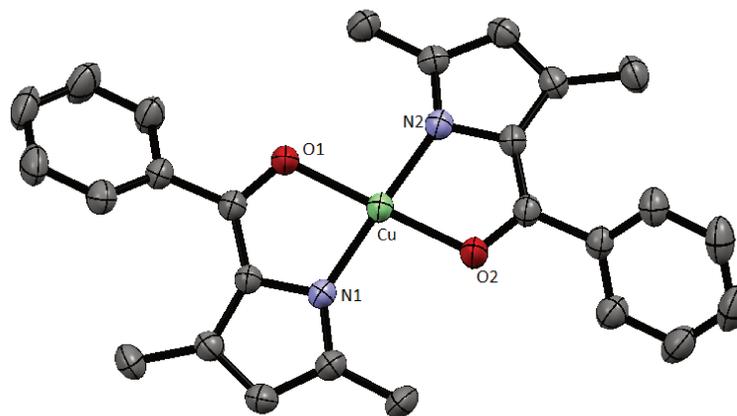


Figura 4.32: Estrutura cristalina do complexo [Cu(2-bz-pirrol)₂].

Tabela 4.5: Dados cristalográficos do [Cu(2-bz-pirrol)₂].

Fórmula molecular	C ₂₆ H ₂₄ CuN ₂ O ₂
Massa molar	460,01 g·mol ⁻¹
Temp.	296(2) K
Comprimento de onda	0,71073 Å
Sistema cristalino	monoclínico
Grupo espacial	P 2 ₁ /c
Dimensões da cela unitária	
<i>a</i>	7,5869(6) Å
<i>b</i>	16,6681(13) Å
<i>c</i>	17,3448(15) Å
α	90,00 °
β	102,048(2) °
γ	90,00 °
Volume	2145,1(3) Å ³
Z	4
Densidade calculada	1,424 Mg·m ⁻³
Coeficiente de absorção	1,044 mm ⁻¹
F(000)	956
Varição de θ para coleta de dados	1,71 – 34,87 °
Índices limitantes	$-12 \leq h \leq 11, -14 \leq k \leq 26, -27 \leq l \leq 27$
Reflexões coletadas/únicas	19268/8817 [R(int) = 0,0314]
Completeza para θ	34,87 °
Método de refinamento	full-matrix least-squares em F ²
Dados/restrições/parâmetros	8817/0/295
Goodness-of-fit em F ²	0,978
Índices finais R [I > 2 σ (I)]	R1 = 0,0404, wR2 = 0,1037
Índices R (all data)	R1 = 0,0910, wR2 = 0,1238
Difer. máx. dens. calculada	0,349 e -0,405 e.Å ⁻³

O cobre encontra-se em uma geometria quadrada, levemente distorcida. Tal geometria é compatível com a configuração d⁹ encontrada para complexos de Cu(II), devido à presença do efeito Jahn-Teller. Os nitrogênios dos pirróis encontram-se *trans* um ao outro assim como os oxigênios das carbonilas. Isto pode ser devido ao impedimento estérico provocado pelas metilas presentes no pirrol, além de permitir desta forma a livre rotação das fenilas.³¹ Um complexo de cobre(II) com 2-benzoilpirrol

foi relatado na literatura,³¹ sendo que a ausência das metilas é a única diferença entre o mesmo e o complexo aqui relatado. A estrutura reportada por S. Rubino et al. também apresenta os nitrogênios e oxigênios *trans* uns aos outros, além de distâncias e ângulos de ligação muito semelhantes aos aqui apresentados. As forças intermoleculares e os arranjos observados em ambas as estruturas também são os mesmos. Tal observação nos leva a crer que fatores eletrônicos também devem ser considerados para explicar a formação de tal geometria.

A distância entre os planos superpostos na estrutura cristalina aqui apresentada foi de cerca de 3,746 Å, comprovando que o Cu(II) de fato encontra-se apenas tetracoordenado. O complexo possui apenas um eixo de rotação de ordem 2 (C_2) e não apresenta planos de simetria, uma vez que os anéis fenila encontram-se distorcidos para fora do plano, pertencendo portanto ao grupo pontual C_2 .

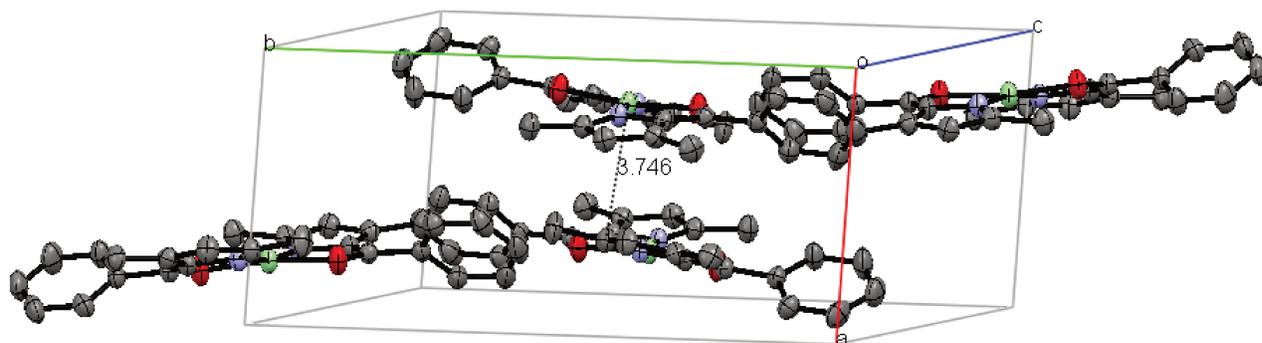


Figura 4.33: Empacotamento encontrado para a estrutura cristalina do complexo $[Cu(2\text{-bz-pirrol})_2]$.

Alguns comprimentos e ângulos entre os átomos do complexo encontram-se listados a seguir: $N1-Cu = 1,9328(2)\text{Å}$, $O1-Cu = 1,9690(1)\text{Å}$, $N1-Cu-O1 = 82,77^\circ$, $N1-Cu-O2 = 97,10^\circ$, $N1-Cu-N2 = 170,76^\circ$ e $O1-Cu-O2 = 171,73^\circ$. O comprimento da ligação C-O apresenta um aumento com relação ao observado no ligante livre, passando de $1,240\text{Å}$ no último para $1,285\text{Å}$ no complexo, conforme esperado mediante

uma ligação de coordenação através do oxigênio. Pôde-se notar, ao se estenderem as camadas de complexos, a presença de interações intermoleculares entre o H meta do grupo fenil, com o oxigênio da carbonila adjacente presente na camada de baixo. Além deste tipo de forças intermoleculares, interações do tipo π -stacking também são responsáveis pelo arranjo formado.

A presença de diversas interações intermoleculares formando um arranjo bem definido encontra-se como um dos princípios da química supramolecular, de modo que a estrutura formada se estende ao longo de todo o cristal formado, como ocorre com os chamados blocos de construção.

4.6.2 Espectroscopia no IV

O espectro no IV do complexo $[\text{Cu}(2\text{-bz-pirrol})_2]$ juntamente com o do ligante 2-bz-pirrol (para fins de comparação) mostra fortes evidências da coordenação do ligante ao Cu(II), conforme mostrado na Figura 4.34.

Nota-se o desaparecimento da banda intensa em 3267 cm^{-1} no complexo, que antes encontrava-se presente no 2-bz-pirrol. Uma vez que esta banda é atribuída ao estiramento N-H, sua extinção é um bom indicativo de que a complexação foi efetiva.³¹

As bandas em 3058 e 3076 cm^{-1} referentes aos aromáticos permanecem no espectro do complexo, bem como a banda em 2921 cm^{-1} referente ao estiramento Ar-CH₃. A banda em 1595 cm^{-1} referente ao estiramento da ligação C=O é deslocada para 1535 cm^{-1} , condizente com a diminuição da ordem de ligação diante de uma coordenação. A banda em 1286 cm^{-1} referente ao estiramento C_{Ar}-N também desloca-se para 1130 cm^{-1} no complexo.⁶⁰ Estes deslocamentos são indicativos de

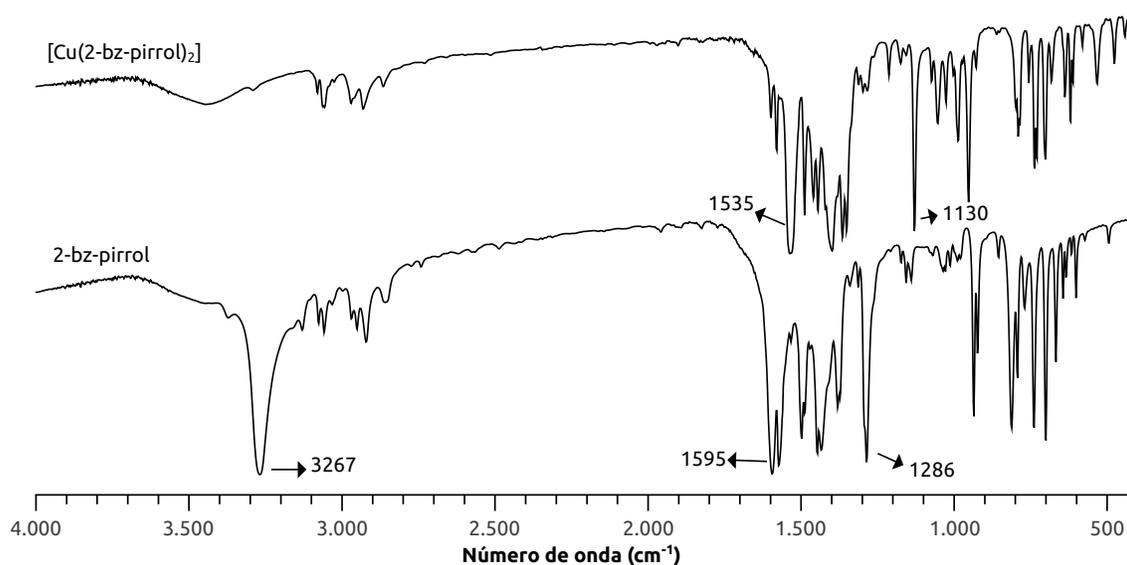


Figura 4.34: Espectro no IV do 2-bz-pirrol e de seu complexo com Cu(II).

uma coordenação pelo nitrogênio do pirrol juntamente com o oxigênio da carbonila.

4.6.3 Espectroscopia no UV-Vis

Os espectros de absorção no UV-Vis para o complexo $[\text{Cu}(\text{2-bz-pirrol})_2]$ foram feitos em CHCl_3 , e são apresentados juntamente com o ligante 2-bz-pirrol para fins de comparação. O primeiro espectro apresentado (Figura 4.35a) mostra as bandas presentes em baixas concentrações (a) e o segundo em altas concentrações (b).

Foi possível notar que a banda em 236 nm foi deslocada para maiores comprimentos de onda (encontrando-se agora em 243 nm), enquanto a banda em 319 nm aparece no mesmo comprimento de onda que no ligante livre. Uma vez que a banda em 236 nm foi tentativamente atribuída a transições referentes à carbonila, com uma coordenação através da mesma era esperado que este comprimento de onda fosse deslocado. Sendo assim, o espectro do complexo suporta a atribuição feita do ligan-

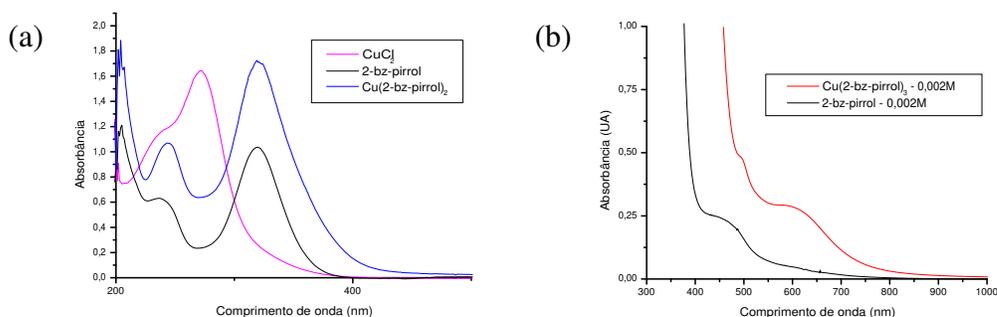


Figura 4.35: Espectro no UV-Vis do 2-bz-pirrol e de seu complexo de Cu(II) em (a) baixas concentrações e (b) altas concentrações.

te livre.

O segundo espectro apresentado (Figura 4.35b) mostra as bandas com maiores concentrações para que se tornasse possível a observação das bandas na região do visível. Nota-se um deslocamento da banda em 496 nm para maiores comprimentos de onda, bem como o surgimento de uma banda em 600 nm, encontrada a uma região próxima à relatada para outros complexos de cobre, referente a transições d-d.^{63,64} Tal transição está de acordo com o esperado para um íon metálico de configuração d⁹, onde apenas uma transição é esperada.

4.6.4 Análise Termogravimétrica

As análises termogravimétricas (TGA) dos complexos de cobre permitiram confirmar a presença de metal na amostra e sugerem uma possível proporção ligante:metal.

Para o complexo [Cu(2-bz-pirrol)₂] a TGA sugere uma razão de 2:1 ligante:metal (Figura 4.36), onde observa-se duas perdas de massas correspondentes a um ligante de cada vez. O TGA foi realizado em atmosfera oxidante, sendo que o resíduo formado pode ser óxido de cobre(II).

A curva de DTA apresentou três eventos térmicos. O primeiro deles, em 205 °C,

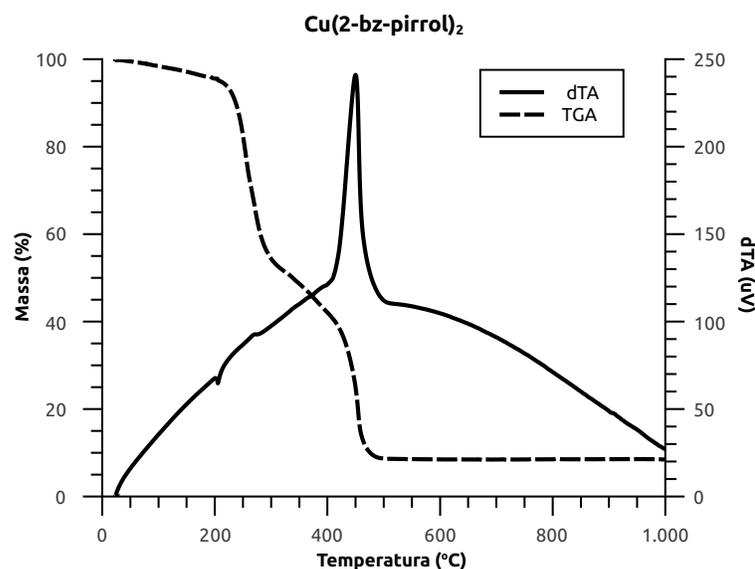


Figura 4.36: TGA para o complexo [Cu(2-bz-pirrol)₂].

trata-se de um evento endotérmico, podendo ser proveniente da perda de solvente ou mesmo da fusão da amostra. A segunda e terceira transições mostram um pequeno pico em 277 °C e um pico bem intenso em 450 °C, respectivamente, ambos exotérmicos e possivelmente provenientes da oxidação e/ou combustão do produto.

4.7 Complexo [Cu(2-py-pirrol)₂]

4.7.1 Espectroscopia no IV

O espectro no IV do [Cu(2-py-pirrol)₂], apresentado junto com o de seu ligante 2-py-pirrol, também mostra evidências de coordenação como pode ser observado na Figura 4.37.

No espectro do 2-py-pirrol há uma banda em 3157 cm⁻¹ também referente ao estiramento N-H, a qual não está presente novamente no espectro do complexo. Este desaparecimento da banda, mais uma vez, representa um indicativo da complexação

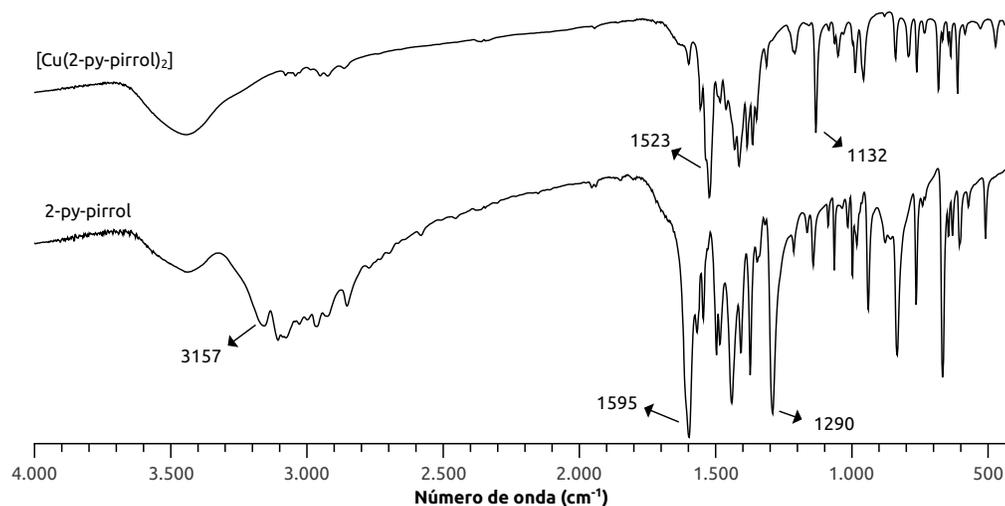


Figura 4.37: Espectro no IV do 2-py-pirrol e de seu complexo de Cu(II).

do ligante ao metal através do átomo de nitrogênio. A banda em 1595 cm^{-1} referente ao C=O no ligante sofre um deslocamento para 1523 cm^{-1} no complexo, novamente evidenciando uma diminuição da ordem desta ligação, alterações compatíveis com uma possível coordenação. Grande parte das bandas referentes aos heteroaromáticos já anteriormente identificadas no ligante continua presente.

O fato de ter havido um deslocamento da banda referente ao estiramento C=O juntamente com o desaparecimento da banda referente ao estiramento N-H nos indica que houve uma coordenação tal como a encontrada para o complexo de Cu(II) com o 2-bz-pirrol. Apesar de não haver a análise de difração de raios X de monocristal para este complexo, a análise por espectroscopia no IV nos dá fortes indícios de que o 2-py-pirrol se coordena ao Cu(II) como um ligante bidentado, e não através da piridina, como também seria possível.

4.7.2 Espectroscopia no UV-Vis

Para o complexo 2-py-pirrol também são mostrados dois espectros de absorção no UV-Vis. O primeiro (Figura 4.38a) diz respeito ao complexo e o ligante puro em baixas concentrações, para que se possa observar as bandas na região do UV, enquanto o segundo (Figura 4.38b) apresenta o complexo e o ligante em maiores concentrações para que sejam observadas as bandas no visível.

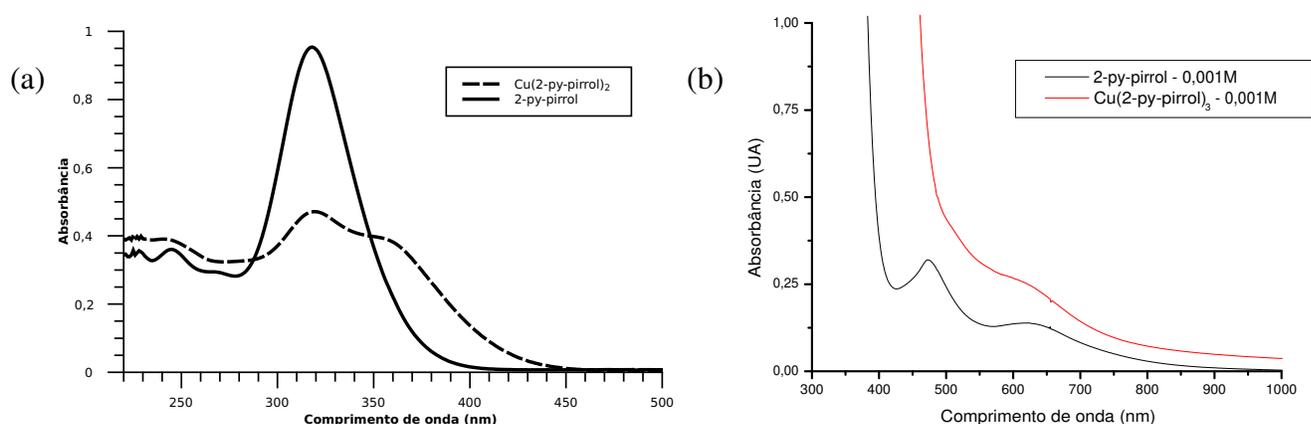


Figura 4.38: Espectro no UV-Vis do 2-py-pirrol e de seu complexo de Cu(II) em (a) baixas concentrações e (b) altas concentrações.

Comparando-se os espectros no UV-Vis do ligante e do complexo pôde-se observar que a banda presente em 245 nm não sofre deslocamentos significativos, porém observou-se que a banda em 318 nm foi desdobrada. As bandas na região do visível, por sua vez, não tiveram grandes alterações sofrendo um pequeno deslocamento para a região do vermelho além de terem seus coeficientes de extinção levemente aumentados. Neste caso não foi possível visualizar a transição d-d, pois a mesma deve ser observada na região de 600 nm, a qual já apresentava bandas referentes ao ligante 2-py-pirrol.

4.7.3 Análise Termogravimétrica

O TGA do complexo $[\text{Cu}(2\text{-py-pirrol})_2]$ mostrou uma perda de massa entre 200°C e 500°C , temperaturas muito semelhantes àquela observada para o $[\text{Cu}(2\text{-bz-pirrol})_2]$. Além disso a porcentagem de massa perdida é consistente com a perda de dois ligantes, sugerindo novamente uma razão ligante:metal de 2:1 (Figura 4.39). A análise também foi realizada em atmosfera oxidante gerando um resíduo consistente com óxido de cobre(II).

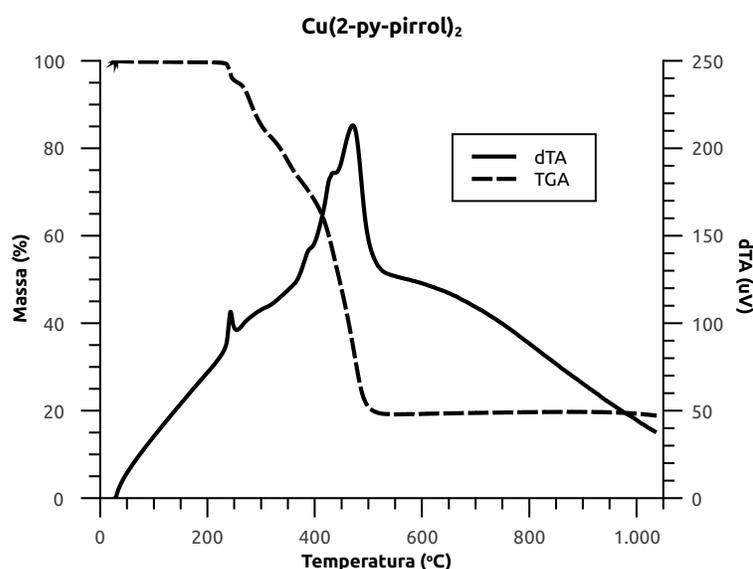


Figura 4.39: TGA para o complexo $[\text{Cu}(\text{py-pirrol})_2]$.

Analisando-se a curva DTA obtida para este complexo nota-se a presença de quatro eventos térmicos, todos exotérmicos, sendo eles encontrados em 243°C , 386°C , 430°C e 471°C . Atribuiu-se tais transições a reações de oxidação e/ou combustão do ligante.

Por todo este conjunto de análises, propõe-se que a estrutura encontrada para o $[\text{Cu}(2\text{-py-pirrol})_2]$ deve ser semelhante à observada para o $[\text{Cu}(2\text{-bz-pirrol})_2]$, isto é, deve apresentar dois ligantes coordenados ao cobre de forma bidentada através

dos átomos de oxigênio da carbonila e nitrogênio do pirrol, onde os oxigênios e os nitrogênios devem se encontrar *trans* entre si conforme observado para o [Cu(2-bz-pirrol)₂].

4.8 Complexo [Zn(2-py-pirrolH)₂Cl₂]

4.8.1 Difração de raios X de monocristal

Para o complexo [Zn(2-py-pirrolH)₂Cl₂] foi possível obter um monocristal para ser analisado pela técnica de DRX, comprovando a formação do produto esperado, bem como a geometria adquirida, comprimentos e ângulos de ligação.

Os dados cristalográficos encontrados para o complexo [Zn(2-py-pirrolH)₂Cl₂] encontram-se na Tabela 4.6.

Alguns comprimentos e ângulos entre os átomos do complexo encontram-se listados a seguir: N1-Zn = 2,052(4) Å, N2-Zn = 2,052(4) Å, Cl1-Zn = 2,199(4) Å, Cl2-Zn = 2,238(4) Å, N1-Zn-N2 = 103,9(1)°, N1-Zn-Cl1 = 106,4(1)° e N1-Zn-Cl2 = 105,8(1)°.

A estrutura resolvida pode ser observada na Figura 4.40 e o empacotamento adquirido pelo composto encontra-se na Figura 4.41 a seguir.

O átomo de zinco encontrou-se em geometria tetraédrica, onde as ligações Zn-Cl são um pouco maiores que as encontrada para Zn-N, o que é consistente com o fato de o cloreto apresentar um raio atômico maior que o nitrogênio. É interessante notar também a presença de ligações de hidrogênio entre o N-H do pirrol com o átomo de oxigênio da carbonila de uma molécula vizinha, afetando o empacotamento da estrutura cristalina formada.

Sabendo-se que o Zn(II) ligou-se ao 2-py-pirrol através da piridina, é possível no-

Tabela 4.6: Dados cristalográficos do $[\text{Zn}(\text{2-py-pirrolH})_2\text{Cl}_2]$.

Fórmula mínima	$\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_2\text{Zn}$
Massa molar	$536,74 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$
Temp.	296(2) K
Comprimento de onda	0,71073 Å
Sistema cristalino	monoclínico
Grupo espacial	$P 2_1/m$
Dimensões da cela unitária	
<i>a</i>	5,634(11) Å
<i>b</i>	21,32(4) Å
<i>c</i>	10,79(2) Å
α	90,00 °
β	103,92(4) °
γ	90,00 °
Volume	$1259(4) \text{ Å}^3$
<i>Z</i>	2
Densidade calculada	$1,416 \text{ Mg}\cdot\text{m}^{-3}$
Coefficiente de absorção	$1,216 \text{ mm}^{-1}$
F(000)	552
Varição de θ para coleta de dados	$1,91 - 21,72$ °
Índices limitantes	$-5 \leq h \leq 5, -22 \leq k \leq 21, -11 \leq l \leq 11$
Reflexões coletadas/únicas	4914/1450 [R(int) = 0,0256]
Completeza para θ	21,72 °
Método de refinamento	full-matrix least-squares em F^2
Dados/restrições/parâmetros	1450/0/156
Goodness-of-fit em F^2	1,086
Índices finais R [$I > 2\sigma(I)$]	R1 = 0,0337, wR2 = 0,0953
Índices R (all data)	R1 = 0,0441, wR2 = 0,1101
Difer. máx. dens. calculada	0,631 e $-0,465 \text{ e}\cdot\text{Å}^{-3}$

tar que diferentes cátions devem apresentar diferentes sítios de ligação preferenciais. Tal observação é de extremo interesse no desenvolvimento de sistemas supramoleculares, uma vez que pode-se gerar estruturas organizadas controlando o íon metálico que deve entrar em cada sítio de coordenação vago. Desta forma pode-se, por exemplo, planejar a montagem de sistemas semelhantes ao representado na Figura 4.42 a seguir.

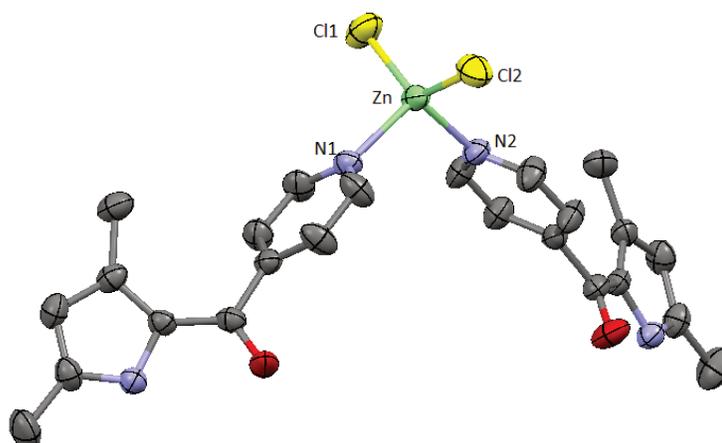


Figura 4.40: Estrutura cristalina do complexo $[Zn(2\text{-py-pirrolH})_2Cl_2]$.

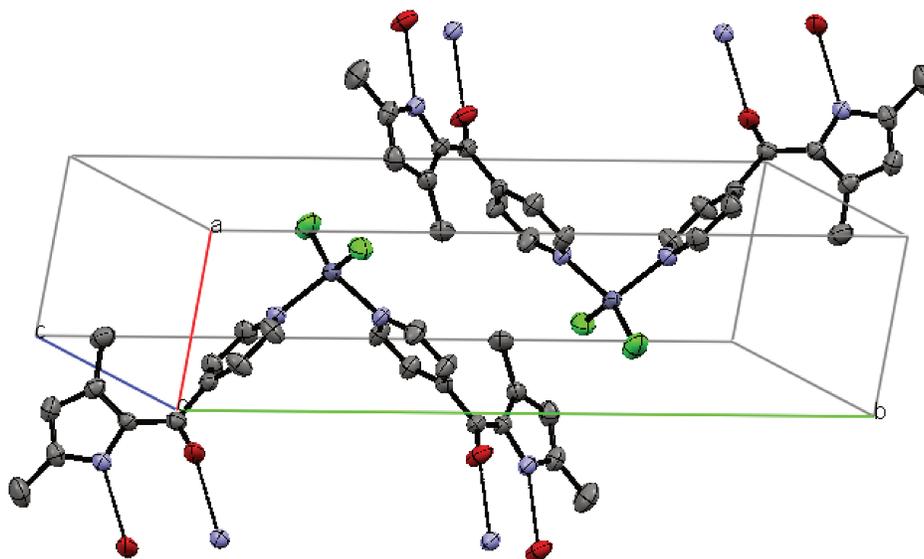


Figura 4.41: Empacotamento encontrado para a estrutura cristalina do complexo $[Zn(2\text{-py-pirrolH})_2Cl_2]$.

4.8.2 Espectroscopia de RMN

Os complexos de zinco, por serem diamagnéticos, também puderam ser analisados por esta técnica. O espectro de ^1H RMN do complexo de Zn(II) com 2-py-pirrol encontra-se na Figura 4.43.

O espectro de ^1H RMN do $[Zn(2\text{-py-pirrolH})_2Cl_2]$ apresentou todos os picos referentes ao próprio ligante, entretanto também mostrou novos picos referentes aos

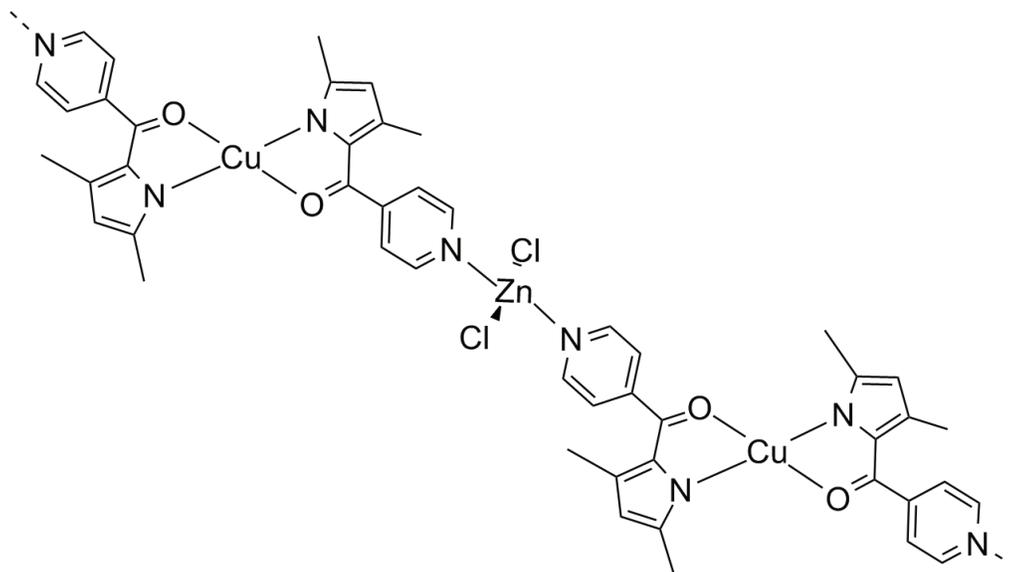


Figura 4.42: Possível supermolécula partindo dos complexos $[\text{Cu}(2\text{-py-pirrol})_2]$ e $[\text{Zn}(2\text{-py-pirrol})_2\text{Cl}_2]$.

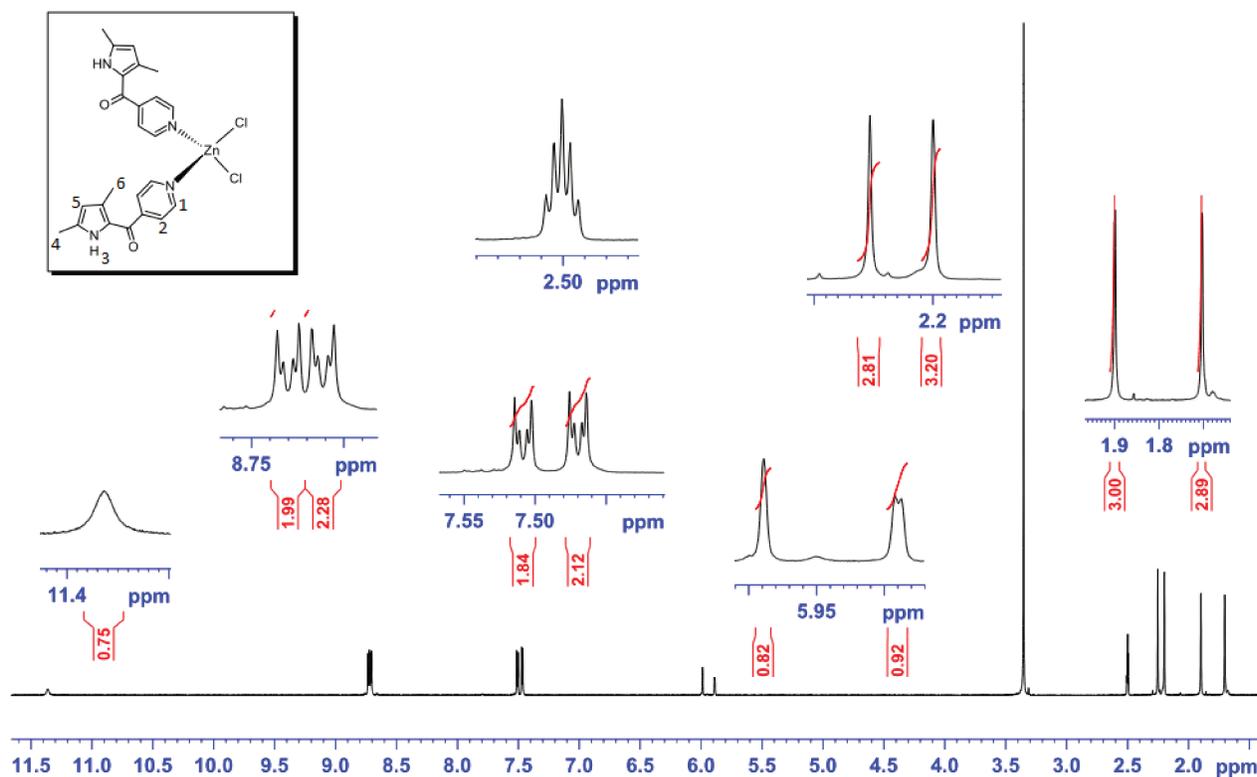


Figura 4.43: ^1H RMN do complexo de $\text{Zn}(\text{II})$ com 2-py-pirrol.

mesmos hidrogênios do ligante, porém agora deslocados, indicando a coordenação do ligante ao metal. Neste caso, possivelmente ainda há a presença de ligante livre

no produto, o que explica o fato de a análise elementar deste complexo apresentar uma maior porcentagem de carbono do que a esperada pela composição calculada.

Os picos deslocados apresentam os seguintes deslocamentos químicos: δ ppm: 8,74 (d, 2H, H1), 7,51 (d, 2H, H2), 5,99 (s, 1H, H5), 2,25 (s, 3H, H4) e 1,70 (s, 3H, H6). O pico observado em 2,5 ppm é referente ao solvente e o pico em 3,3 ppm refere-se à água em DMSO.

4.8.3 Espectroscopia no IV

Na Figura 4.44 é possível notar que a banda média em 3157 cm^{-1} referente ao estiramento N-H antes presente no ligante, não encontra-se bem definida no complexo. O fato de haver ligações de hidrogênio envolvendo o átomo de hidrogênio do pirrol faz com que esta banda possa sofrer um alargamento, dificultando sua visualização. A presença de água na amostra também pode prejudicar a análise das bandas presentes nesta região.

Analisando-se o espectro no infravermelho nota-se que a região que sofre maiores alterações encontra-se entre 1200 e 1600 cm^{-1} . Nota-se uma variação entre as proporções de diversas bandas nesta região, a qual é referente a deformações axiais C=C e C=N em anéis heteroaromáticos. Tanto o anel da piridina como o do pirrol devem apresentar tais bandas, de modo que as outras análises são um melhor indicativo para saber o ponto de coordenação assumido no complexo. A banda referente à carbonila, em 1596 cm^{-1} , não apresenta nenhum deslocamento, entretanto observa-se um desdobramento de tal banda. Uma vez que esta região também apresenta bandas referentes a estiramentos de ligações C=C e C=N de compostos aromáticos, é possível que tenha ocorrido um deslocamento de bandas referentes a estes estira-

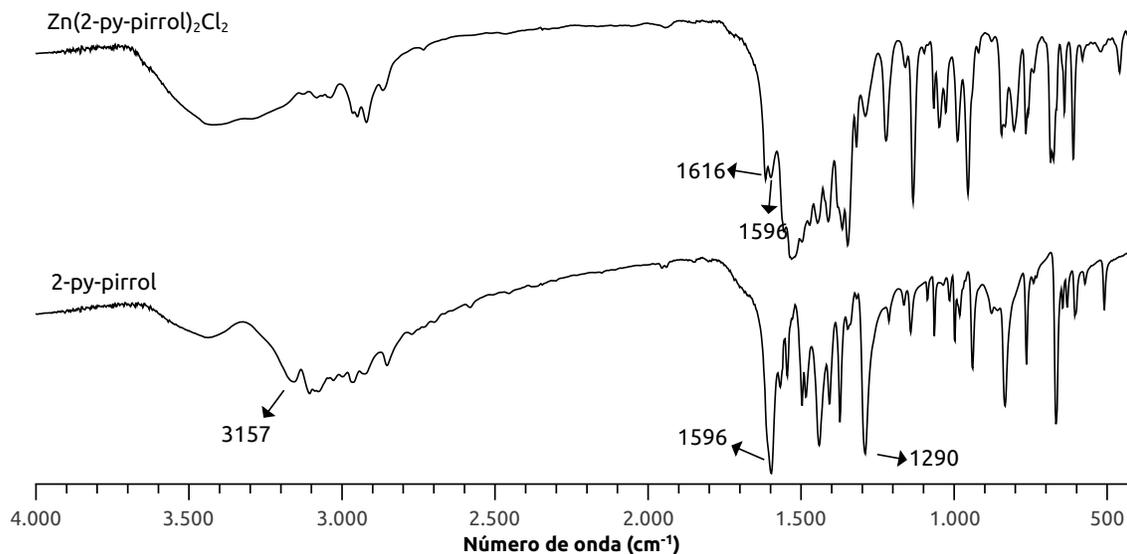


Figura 4.44: IV do 2-py-pirrol e de seu complexo de Zn(II).

mentos de modo que agora se observa uma banda em 1616 cm^{-1} .

4.8.4 Espectroscopia no UV-Vis

O complexo de zinco com o ligante 2-py-pirrol, por sua vez, apresentou o espectro de absorção mostrado nas Figuras 4.45a e 4.45b.

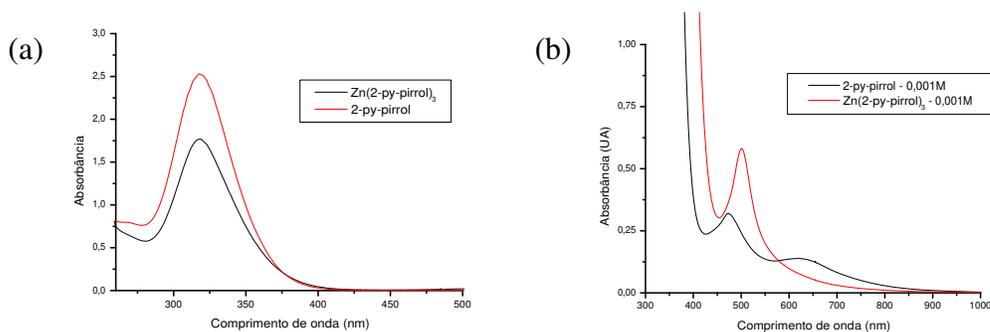


Figura 4.45: Espectro no UV-Vis do 2-py-pirrol e de seu complexo de Zn(II) em (a) baixas concentrações e (b) altas concentrações.

A banda presente em 473 nm no ligante encontra-se deslocada para a região do

vermelho no complexo, sendo observada em 501 nm, além de ter sua intensidade aumentada. A banda em 318 nm, por sua vez, não apresentou alterações. Uma vez que esta havia sido atribuída a transições referentes à carbonila, com uma coordenação através da piridina não seria esperado deslocamento algum, confirmando mais uma vez a estrutura obtida. Já a banda encontrada em 473 nm que era encontrada apenas no ligante 2-py-pirrol apresenta indícios de ser referente a transições provenientes da piridina, uma vez que apresenta deslocamento considerável mediante a coordenação.

4.8.5 Análise Termogravimétrica

O TGA do complexo $[\text{Zn}(\text{2-py-pirrol})_2\text{Cl}_2]$ pode ser observado na Figura 4.46.

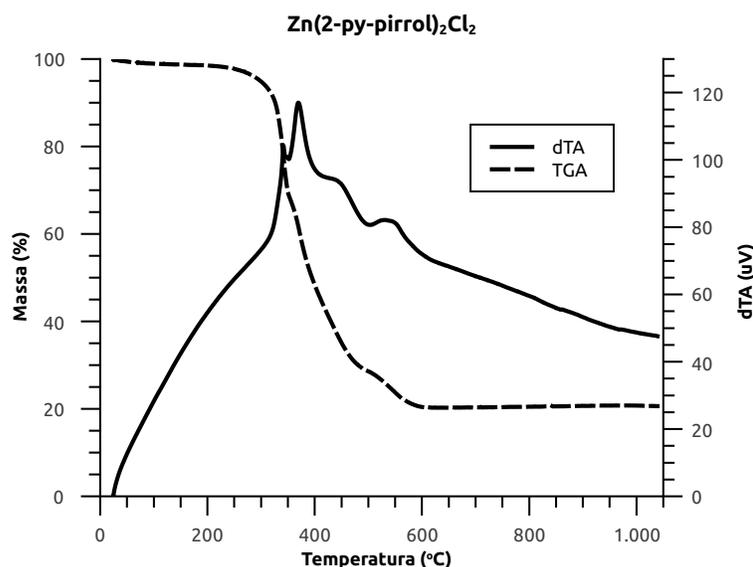


Figura 4.46: TGA para o complexo $\text{Zn}(\text{2-py-pirrol})_2\text{Cl}_2$.

Ao analisar este gráfico nota-se que o resíduo final foi de 20,5% em massa. Tal porcentagem foi atribuída a um resíduo de ZnCl_2 , calculando-se então, que os 79,5% perdidos em massa referem-se à perda de dois ligantes, estando em ótima concordância com a estrutura resolvida.

Neste complexo observou-se quatro eventos térmicos, sendo todos exotérmicos, encontrados em 342 °C, 369 °C, 445 °C e 533 °C. Novamente atribuiu-se tais eventos a processos de oxidação e/ou combustão do produto analisado.

4.9 Tentativa de síntese do complexo $[\text{Zn}(\text{2-bz-pirrol})_2]$

4.9.1 Espectroscopia de RMN

O espectro de RMN adquirido para o produto da complexação de Zn(II) com 2-bz-pirrol encontra-se na Figura 4.47.

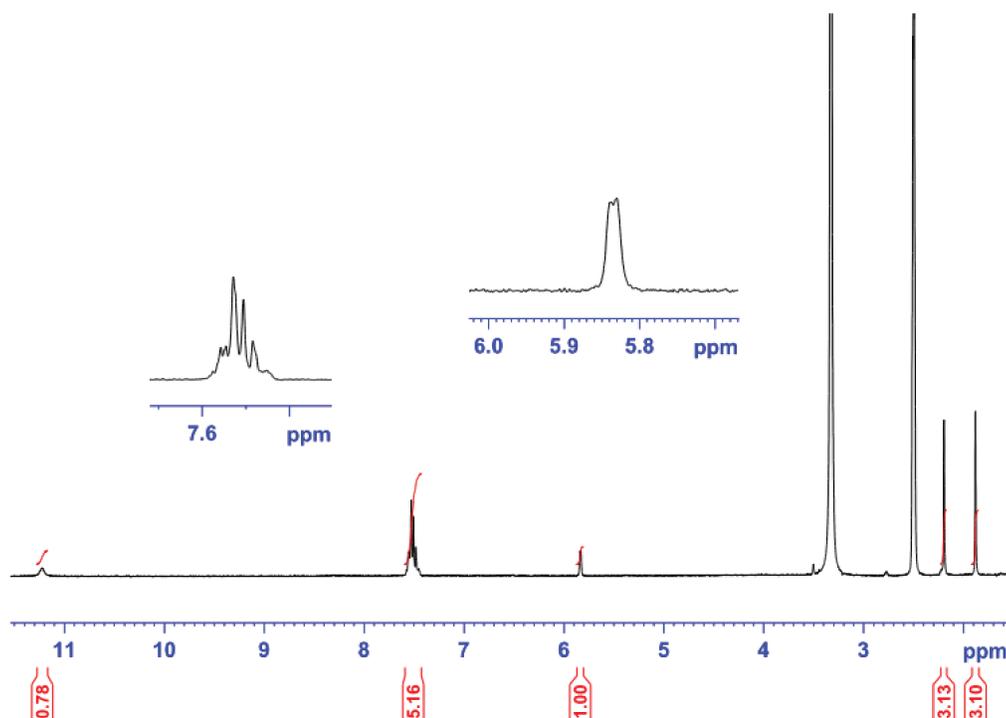


Figura 4.47: ^1H RMN do produto da reação entre o 2-bz-pirrol com Zn(II).

O espectro de ^1H RMN para este produto não mostrou nenhuma alteração com relação ao do ligante, sendo necessárias outras análises para dizer se a reação de complexação do ligante de fato ocorreu.

4.9.2 Espectroscopia no IV

O produto da reação entre o 2-bz-pirrol e Zn(II) apresentou o espectro no IV mostrado na Figura 4.48. Pôde-se observar uma diminuição na intensidade da banda referente ao estiramento N-H do pirrol (em $3268,9\text{ cm}^{-1}$), entretanto neste caso isso não pode ser considerado uma evidência de complexação, uma vez que tal banda permanece presente no produto. Outro fator que não nos permite afirmar que houve a formação do complexo é o fato de todas as bandas presentes no espectro do ligante terem se mantido no espectro do produto. Sendo assim, a diminuição na intensidade das bandas pode ser considerada apenas uma diferença na concentração das amostras analisadas.

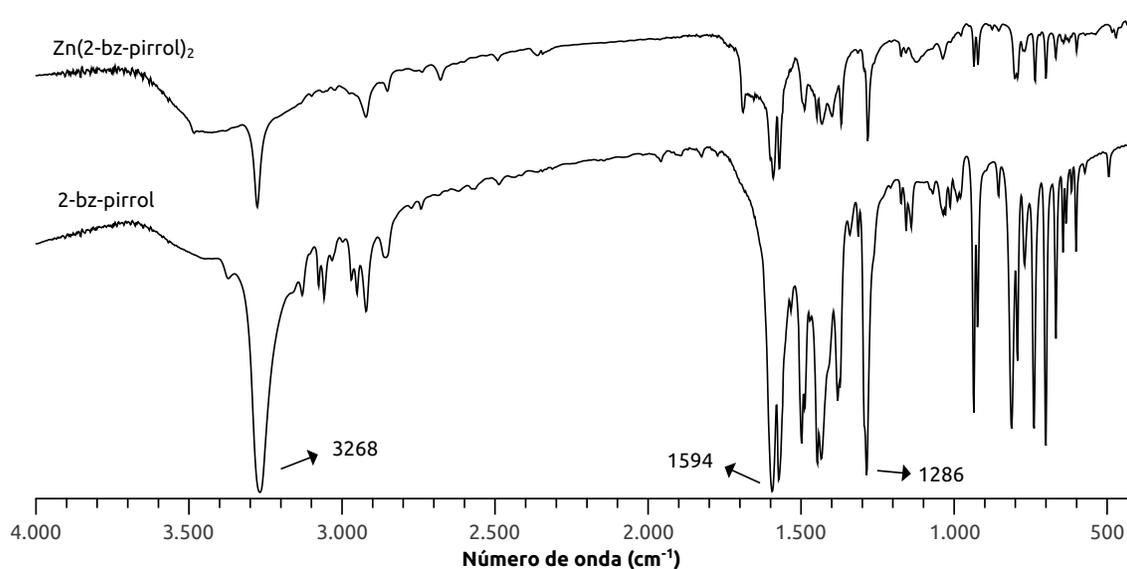


Figura 4.48: IV do 2-bz-pirrol e do produto da tentativa de complexação entre Zn(II) e 2-bz-pirrol.

4.9.3 Espectroscopia no UV-Vis

Os espectros no UV-Vis do produto da síntese com o ligante 2-bz-pirrol, em soluções diluídas e concentradas, são apresentados nas Figuras 4.49a e 4.49b, respectivamente.

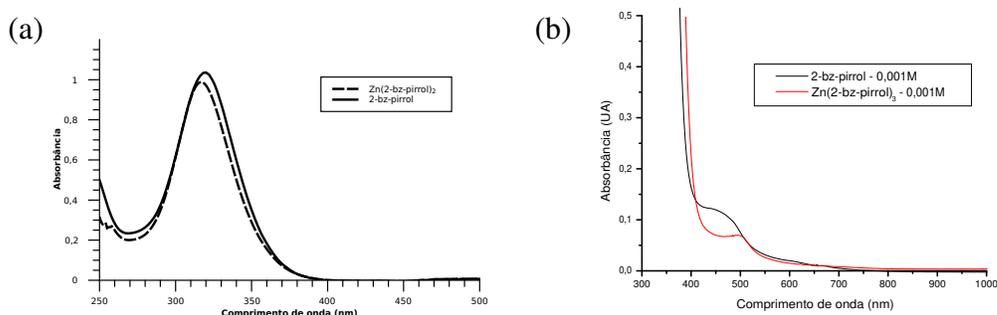


Figura 4.49: Espectro no UV-Vis do 2-bz-pirrol e do produto em (a) baixas concentrações e (b) altas concentrações.

A partir da análise de ambos os espectros é possível notar que não houve alterações, tanto na região do visível como na do ultravioleta. Observou-se apenas um leve deslocamento para a região do vermelho para a banda no visível, que foi encontrada em 496 nm para o produto.

4.9.4 Análise Termogravimétrica

O TGA do produto obtido na tentativa de síntese do complexo de Zn(II) com o ligante 2-bz-pirrol encontra-se na Figura 4.50.

Neste caso não foi possível identificar a presença do resíduo do metal, uma vez que o resíduo final encontra-se próximo a zero, o que comprova que de fato a reação de complexação não ocorreu.

Apenas dois eventos térmicos foram encontrados, o primeiro deles em 113 °C e

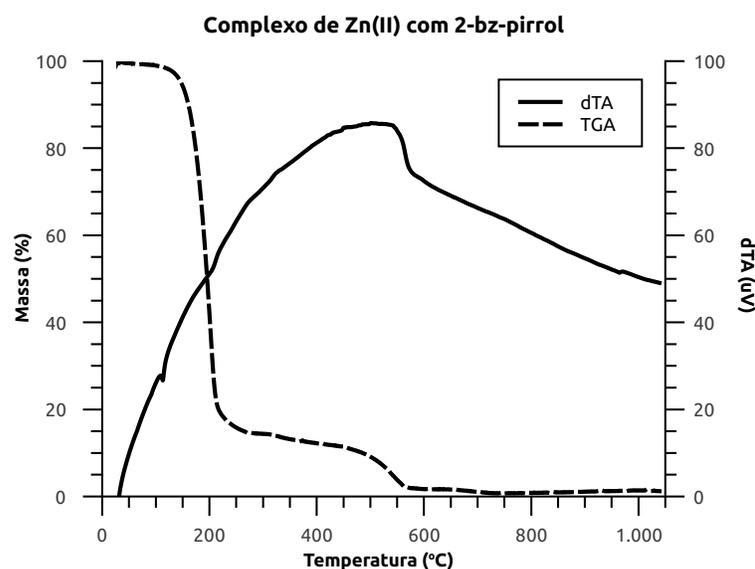


Figura 4.50: TGA para o produto da síntese de 2-bz-pirrol com Zn(II).

o segundo em 516 °C. Ao primeiro, de natureza endotérmica, atribuiu-se a perda de solvente, enquanto que para o segundo (exotérmico), uma reação de combustão do material orgânico pode ser utilizada como justificativa da transição ocorrida.

4.10 Complexo $[\text{Cu}_2(\text{impy})_2\text{Cl}_2](\text{PF}_6)_2 \cdot (\text{H}_2\text{O})_2$

O ligante 2,6-bis(imidazol-2-il)piridina teve sua síntese realizada com sucesso e também foi utilizado na complexação com cobre(II), sendo três nitrogênios os átomos coordenantes. Outros dois nitrogênios, um de cada imidazol, ainda possibilitam novas coordenações sendo portanto de grande utilidade para sua aplicação na construção de estruturas supramoleculares.

4.10.1 Difração de raios X de monocristal

A análise de DRX revelou a formação de um dímero no estado sólido com o Cu(II) pentacoordenado, onde dois átomos de cloro se coordenam em ponte aos dois átomos de cobre. Esta ponte pôde ser confirmada pela diferença de tamanho entre a ligação do cloreto equatorial e axial com o cobre, a qual foi de 0,6Å. Observou-se que o comprimento da ligação Cu-Cl axial é maior devido ao efeito Jahn-Teller no Cu(II) (d^9), o qual ocasiona uma redução de simetria do sistema. A estrutura obtida é representada na Figura 4.51 a seguir.

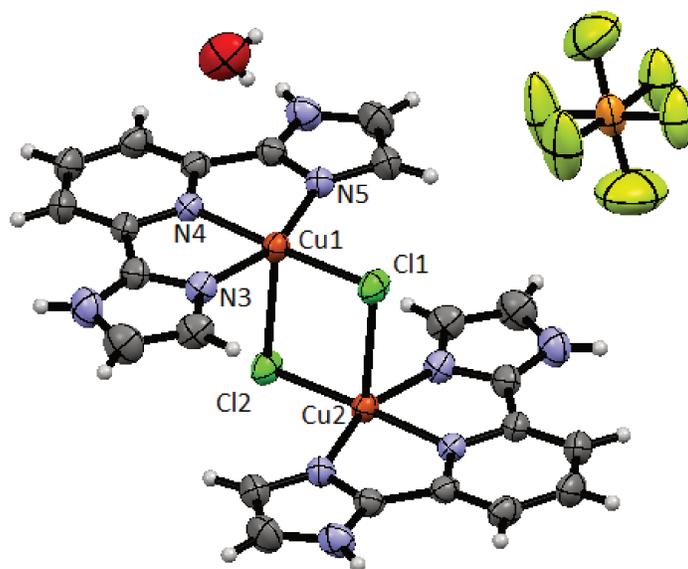


Figura 4.51: Estrutura cristalina do complexo $[\text{Cu}_2(\text{impv})_2\text{Cl}_2](\text{PF}_6)_2 \cdot (\text{H}_2\text{O})_2$

O comprimento da ligação equatorial Cu1-Cl1 é de 2,2297(4)Å enquanto a axial é de 2,8416(5)Å. A ligação entre o nitrogênio da piridina(N4) e Cu1 é levemente menor em relação a do nitrogênio do imidazol(N3), sendo N4-Cu1 de 1,975(1)Å e N3-Cu1 de 1,997(2)Å.

Os ângulos obtidos foram: $\text{Cu1-Cl1-Cu2} = 86.20(2)^\circ$, $\text{Cl1-Cu1-Cl2} = 93.80(2)^\circ$,

N5-Cu1-N3 = 158.53(7)°, N4-Cu1-Cl1 = 176.69(4)° e N4-Cu1-N5 = 79.67(6)°. A fórmula mínima obtida foi $C_{11}H_{11}ClCuF_6N_5OP$ confirmando a observação preliminar da proporção 1:1 entre o ligante e o Cu(II), além da presença de uma molécula de H_2O no retículo e de um contra íon PF_6^- . Outros dados cristalográficos para este complexo podem ser encontrados na Tabela 4.7.

Tabela 4.7: Dados cristalográficos do $[Cu(imp)Cl]PF_6 \cdot H_2O$.

Fórmula mínima	$C_{11}H_{11}ClCuF_6N_5OP$
Massa molar	473,21 $g \cdot mol^{-1}$
Temp.	296(2) K
Comprimento de onda	0,71073 Å
Sistema cristalino	monoclínico
Grupo espacial	$P 2_1/c$
Dimensões da cela unitária	
<i>a</i>	12,8088(5) Å
<i>b</i>	6,9009(3) Å
<i>c</i>	18,8547(6) Å
α	90,00 °
β	102,050(2) °
γ	90,00 °
Volume	1629,89(11) Å ³
Z	4
Densidade calculada	1,928 $Mg \cdot m^{-3}$
Coefficiente de absorção	1,679 mm^{-1}
F(000)	940
Variação de θ para coleta de dados	1,63 – 36,31 °
Índices limitantes	$-21 \leq h \leq 20, 0 \leq k \leq 11, 0 \leq l \leq 31$
Reflexões coletadas/únicas	7894/7894 [R(int) = 0,0000]
Completeza para θ	36,31 °
Método de refinamento	full-matrix least-squares em F^2
Dados/restrições/parâmetros	7894/1/241
Goodness-of-fit em F^2	1,046
Índices finais R [$I > 2\sigma(I)$]	R1 = 0,0430, wR2 = 0,1236
Índices R (all data)	R1 = 0,0648, wR2 = 0,1443
Difer. máx. dens. calculada	0,578 e -0,846 $e \cdot \text{Å}^{-3}$

Apesar de não ilustradas na Figura 4.51, a estrutura obtida apresenta ligações de

hidrogênio entre o N-H de um dos imidazóis com o oxigênio da água presente no dímero, sendo este possivelmente o principal motivo da presença de tal molécula no retículo cristalino do complexo. Outra ligação intermolecular presente com maiores comprimentos, são ligações de hidrogênio entre o N-H do outro imidazol do ligante com um flúor do contra íon PF_6^- .

4.10.2 Espectroscopia no IV

O espectro na região do infravermelho para o complexo de cobre encontra-se na Figura 4.52, juntamente com o espectro do ligante *impy* para fins de comparação.

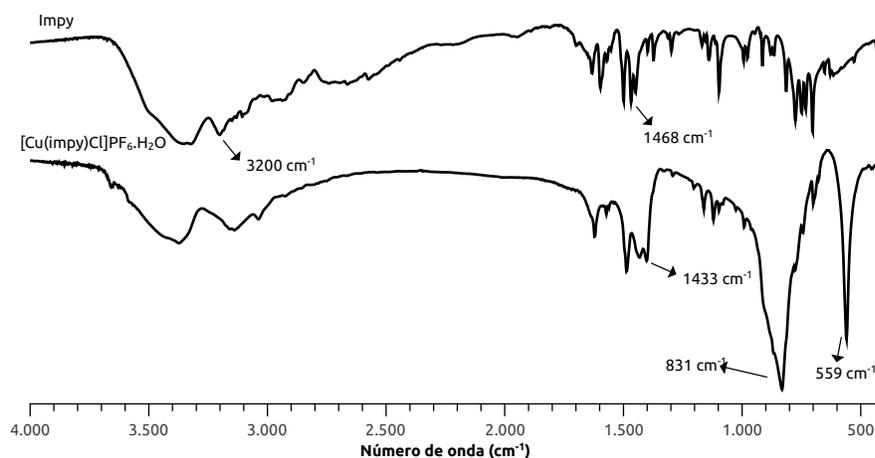


Figura 4.52: IV do ligante *impy* e de seu complexo de Cu(II).

No espectro obtido para o complexo de cobre observou-se o surgimento de duas novas bandas bem intensas, uma em 831 cm^{-1} e outra em 559 cm^{-1} , ambas atribuídas ao contra-íon PF_6^- . Tais bandas reforçam a formação do complexo, uma vez que apenas o sal de NH_4PF_6 seria solúvel no solvente reacional e não estaria presente no precipitado formado.

Além disso, observou-se um pequeno deslocamento e alargamento das bandas do

ligante observadas em 1468 cm^{-1} para 1433 cm^{-1} no complexo. Estas bandas foram atribuídas à deformação C=C e C=N de anéis aromáticos, sendo este deslocamento outro indicativo de que a complexação de fato ocorreu.

A banda de estiramento N-H presente no ligante tornou-se alargada e sofreu um leve deslocamento, o que pode ser explicado pelas ligações de hidrogênio nas quais ambos encontram-se envolvidos (conforme apresentado na seção 4.10.1). Tal observação também foi notada para o complexo $[\text{Zn}(2\text{-py-pirrol})_2\text{Cl}_2]$ (seção 4.8.3).

4.10.3 Espectroscopia no UV-Vis

A seguir (Figura 4.53) encontram-se os espectros na região do UV-Vis para o complexo de Cu(II) juntamente com seu ligante impy para fins de comparação, em menores (a) e maiores concentrações (b).

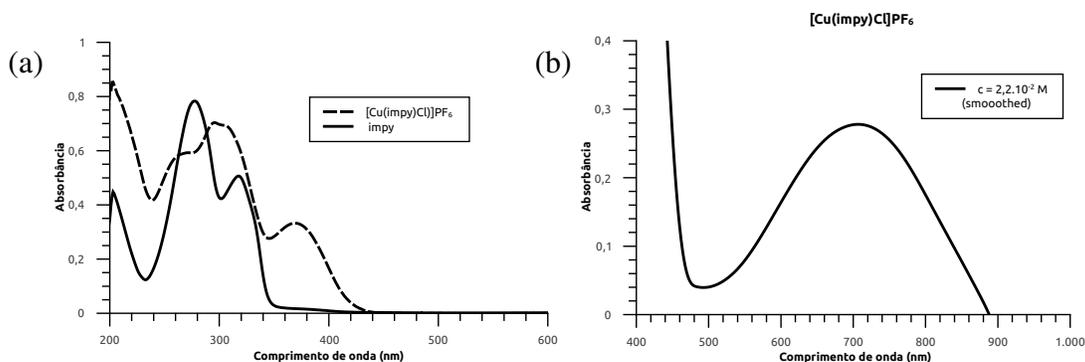


Figura 4.53: Espectro no UV-Vis do ligante impy e de seu complexo de Cu(II) em (a) baixas concentrações e (b) altas concentrações.

A partir dos espectros no UV-Vis realizados em diferentes concentrações, pôde-se calcular os valores de ε das transições observadas. Observou-se bandas em: 257 nm ($\varepsilon = 2991\text{ L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$), 311 nm ($\varepsilon = 3244\text{ L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$), 376 nm ($\varepsilon = 1502\text{ L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$) e em 707 nm ($\varepsilon = 14\text{ L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$). Notou-se um desdobramento das bandas referentes às transições $\pi \rightarrow \pi^*$ do ligante mediante a complexação, con-

forme observado por outros autores em outros complexos.^{62,65}

Comparando-se os valores de ϵ encontrados para este complexo com os observados na literatura⁴⁸ notou-se que neste caso foi observada uma ordem de grandeza menor. Vários fatores devem influenciar o valor do coeficiente molar de extinção, neste caso o complexo de cobre(II) formado apresentou-se pentacoordenado, enquanto nos outros casos um complexo hexacoordenado foi observado. Além disso, apenas três ligações metal-nitrogênio foram formadas para o complexo de cobre e outras duas metal-cloreto, já para os complexos relatados seis ligações metal-nitrogênio são formadas. Tal fato pode explicar parte da diminuição no ϵ observado, uma vez que ligantes orgânicos costumam apresentar bandas de maior intensidade que ligantes inorgânicos.⁶⁶

Nota-se que a banda encontrada na região do visível apresenta um valor de ϵ característico de transições d-d, sendo portanto atribuída a tal.

Capítulo 5

Ensaio biológicos

5.1 Atividades antibacterianas de ligantes e complexos

Neste capítulo são apresentados os resultados dos testes das atividades dos complexos de cobre(II) com 2-bz-pirrol, $[\text{Cu}(\text{2-bz-pirrol})_2]$, e com 2-py-pirrol, $[\text{Cu}(\text{2-py-pirrol})_2]$ sobre as bactérias patogênicas *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis* (Gram-positivas), *Pseudomonas aeruginosa* e *Escherichia coli* (Gram-negativas).

A Figura 5.1 a seguir apresenta os antibiogramas obtidos, enquanto que a Figura 5.2 indica o grupo de amostras testado. Na tabela 5.1 são apresentados os halos de inibição obtidos (em milímetros).

Analisando-se os halos de inibição obtidos notou-se que, nestas concentrações e frente às cepas bacterianas testadas, os ligantes e os complexos utilizados não apresentaram atividade. Novos ensaios serão realizados, variando-se as concentrações de ligantes e complexos, ou o tipo de microrganismo, com o objetivo de avaliar suas possíveis atividades microbiológicas.

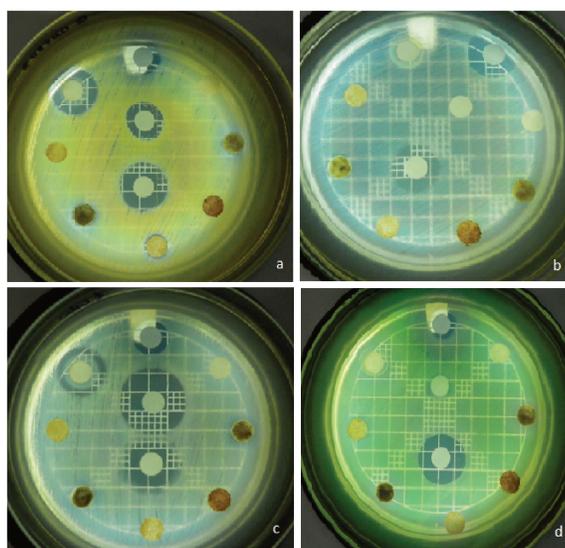


Figura 5.1: Antibiogramas obtidos para os ligantes e complexos testados sobre a) *S. aureus*, b) *E. faecalis*, c) *E. coli* e d) *P. aeruginosa*.

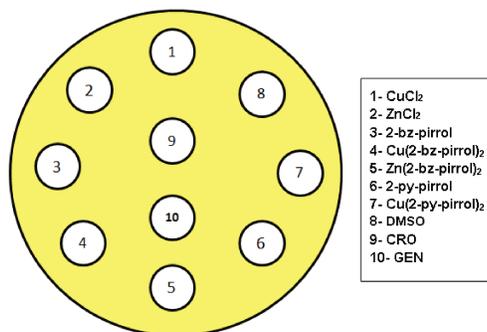


Figura 5.2: Grupo de amostras testado.

Tabela 5.1: Halos de inibição obtidos.

Amostras	<i>S. aureus</i> *	<i>E. faecalis</i> *	<i>E. coli</i> *	<i>P. aeruginosa</i> *
CuCl_2	18,0	25,0	17,0	15,0
ZnCl_2	25,0	R	24,0	R
2-bz-pirrol	R	R	R	R
$[\text{Cu}(2\text{-bz-pirrol})_2]$	R	R	R	R
2-py-pirrol	R	R	R	R
$[\text{Cu}(2\text{-py-pirrol})_2]$	R	R	R	R
DMSO	R	R	R	R
CRO	19,0	R	30,0	R
GEN	28,0	21,0	23,0	25,0

* $\pm 0,1\text{mm}$, R = resistente.

Capítulo 6

Conclusão

Neste trabalho apenas um ligante do tipo 5-arildipirrometeno foi alcançado, o 5-fenildipirrometeno, sendo este já descrito na literatura. Aparentemente a presença de água no meio reacional, bem como duas metilas como substituintes no pirrol, parecem ter impedido a formação de outros ligantes desta série.

A síntese dos ligantes 2-ariloilpirróis foi realizada com sucesso, onde obteve-se os ligantes 2-bz-pirrol e 2-py-pirrol, sendo ambos caracterizados por diversas técnicas incluindo DRX de monocristal, o qual permitiu uma série de estudos a respeito de suas estruturas e tipos de ligação envolvidos.

O ligante impy também foi sintetizado com sucesso, assim como seu complexo de Cu(II), sendo caracterizado por técnicas de ^1H e ^{13}C RMN, FTIR, MS e UV-Vis. Para o complexo, o $[\text{Cu}(\text{imp})\text{Cl}]\text{PF}_6 \cdot \text{H}_2\text{O}$, uma análise de DRX de monocristal foi possível mostrando o Cu(II) em uma estrutura não usual, na qual o metal encontra-se pentacoordenado formando uma ponte de cloreto com outro complexo.

Complexos de Cu(II) com 2-bz-pirrol, 2-py-pirrol e impy foram sintetizados, sendo caracterizados por diversas técnicas, dentre elas FTIR, MS e UV-Vis. Am-

Os complexos foram encontrados com os ligantes atuando como bidentados, coordenando-se através do oxigênio da carbonila e o nitrogênio do pirrol formando um quelato. O Cu(II) apresentou-se em uma geometria quadrada levemente distorcida.

Um complexo de zinco com o 2-py-pirrol também foi obtido, o qual pôde ser analisado por DRX de monocristal. Observou-se a presença de dois cloretos na esfera de coordenação do zinco além de dois ligantes, coordenados pelo nitrogênio da piridina. O Zn(II) encontrou-se em geometria tetraédrica.

Os complexos [Cu(2-bz-pirrol)₂] e [Cu(2-py-pirrol)₂], bem como os ligantes 2-bz-pirrol e 2-py-pirrol, tiveram suas atividades biológicas testadas sobre as bactérias patogênicas *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis* (Gram-positivas), *Pseudomonas aeruginosa* e *Escherichia coli* (Gram-negativas). Nestes ensaios notou-se que, nestas concentrações e frente às cepas bacterianas testadas, os ligantes e os complexos utilizados não apresentaram atividade. Novos ensaios serão realizados para estes ligantes e complexos, variando-se as concentrações dos mesmos, ou o tipo de microrganismo, com o objetivo de avaliar suas possíveis atividades microbiológicas. Além disso ensaios com os outros ligantes e complexos sintetizados também fazem parte das perspectivas futuras para este projeto.

Conforme observado ao longo deste trabalho, ligações intermoleculares estão presentes e interferem na estrutura tanto dos ligantes como dos complexos formados, de modo que, a partir delas, pode-se planejar a síntese de estruturas supramoleculares.

Cálculos teóricos também estão sendo realizados a fim de melhor entender as transições observadas nos espectros no UV-Vis.

Referências Bibliográficas

- [1] B. J. Holliday and C. A. Mirkin. Strategies for the construction of supramolecular compounds through coordination chemistry. Angewandte Chemie-International Edition, 40(11):2022–2043, 2001.
- [2] J. M. Lehn. Supramolecular chemistry. Science, 260(5115):1762–1763, 1993.
- [3] A. G. Montalban, A. J. Herrera, and J. Johansson. Phenanthroline dipyrromethene conjugates: potential building blocks for the construction of novel supramolecular architectures. Tetrahedron Letters, 51(21):2917–2919, 2010.
- [4] X. P. Yang, R. A. Jones, R. J. Lai, A. Waheed, M. M. Oye, and A. L. Holmes. Supramolecular assembly of nanometer-sized heterobimetallic 3d-4f complexes formed with benzimidazole based N,O-donor ligands. Polyhedron, 25(4):881–887, 2006.
- [5] C. J. Jones. Transition metals as structural components in the construction of molecular containers. Chemical Society Reviews, 27(4):289–299, 1998. Jones, CJ.
- [6] C. Piguet, G. Bernardinelli, and G. Hopfgartner. Helicates as versatile supramolecular complexes. Chemical Reviews, 97(6):2005–2062, 1997.
- [7] P. N. W. Baxter, G. S. Hanan, and J. M. Lehn. Inorganic arrays via multi-component self-assembly: The spontaneous generation of ladder architectures. Chemical Communications, (17):2019–2020, 1996.
- [8] I. Weissbuch, P. N. W. Baxter, S. Cohen, H. Cohen, K. Kjaer, P. B. Howes, J. Als-Nielsen, G. S. Hanan, U. S. Schubert, J. M. Lehn, L. Leiserowitz, and M. Lahav. Self-assembly at the air-water interface. in-situ preparation of thin films of metal ion grid architectures. Journal of the American Chemical Society, 120(19):4850–4860, 1998.

- [9] L. Ma, B. O. Patrick, and D. Dolphin. Self-assembly of 2x2 grids and a hexagon using bis(dipyrrin)s. *Chemical Communications*, 47(2):704–706, 2011.
- [10] P. Baxter, J. M. Lehn, A. Decian, and J. Fischer. Multicomponent self-assembly - spontaneous formation of a cylindrical complex from 5 ligands and 6 metal-ions. *Angewandte Chemie-International Edition in English*, 32(1):69–72, 1993.
- [11] S. Leininger, B. Olenyuk, and P. J. Stang. Self-assembly of discrete cyclic nanostructures mediated by transition metals. *Chemical Reviews*, 100(3):853–907, 2000.
- [12] A. F. Nogueira, S. H. Toma, M. Vidotti, A. L. B. Formiga, S. I. C. de Torresi, and H. E. Toma. A highly efficient redox chromophore for simultaneous application in a photoelectrochemical dye sensitized solar cell and electrochromic devices. *New Journal of Chemistry*, 29(2):320–324, 2005.
- [13] A. L. B. Formiga, A. F. Nogueira, K. Araki, and H. E. Toma. Contrasting photoelectrochemical behaviour of two isomeric supramolecular dyes based on meso-tetra(pyridyl)porphyrin incorporating four ($\mu(3)$ -oxo)- triruthenium(III) clusters. *New Journal of Chemistry*, 32(7):1167–1174, 2008.
- [14] A. F. Nogueira, L. F. O. Furtado, A. L. B. Formiga, M. Nakamura, K. Araki, and H. E. Toma. Sensitization of TiO_2 by supramolecules containing zinc porphyrins and ruthenium-polypyridyl complexes. *Inorg. Chem.*, 43:396–398, 2004.
- [15] A. F. Nogueira, A. L. B. Formiga, H. Winnischofer, M. Nakamura, F. M. Engelmann, K. Araki, and H. E. Toma. Photoelectrochemical properties of supramolecular species containing porphyrin and ruthenium complexes on TiO_2 films. *Photochem. Photobiol. Sci.*, 3:56–62, 2004.
- [16] H. Winnischofer, A. L. B. Formiga, M. Nakamura, H. E. Toma, K. Araki, and A. F. Nogueira. Conduction and photoelectrochemical properties of monomeric and electropolymerized tetraruthenated porphyrin films. *Photochem. Photobiol. Sci.*, 4:359–366, 2005.
- [17] K. Araki, H. Winnischofer, H. E. B. Viana, M. M. Toyama, F. M. Engelmann, I. Mayer, A. L. B. Formiga, and H. E. Toma. Enhanced electrochemical and electrocatalytic activity of a new supramolecular manganese-porphyrin species containing four bis(bipyridine)(aqua)ruthenium(II) complexes. *J. Electroanal. Chem.*, 562:145–152, 2004.

- [18] I. Mayer, A. L. B. Formiga, F. M. Engelmann, H. Winnischofer, P. V. Oliveira, D. M. Tomazela, M. N. Eberlin, H. E. Toma, and K. Araki. Study of the spectroscopic and electrochemical properties of tetra-ruthenated porphyrins by theoretical-experimental approach. *Inorg. Chim. Acta*, 358:2629–2642, 2005.
- [19] J. E. Huheey, E. A. Keiter, and R. L. Keiter. *Inorganic Chemistry: Principles of Structure and Reactivity*. Harper Collins, 1993.
- [20] S. R. Halper and S. M. Cohen. Synthesis, structure, and spectroscopy of phenylacetylenylene rods incorporating meso-substituted dipyrin ligands. *Chemistry-a European Journal*, 9(19):4661–4669, 2003.
- [21] H. Maeda and T. Hashimoto. Nanoscale metal coordination macrocycles fabricated by using “dimeric”dipyrins. *Chemistry-a European Journal*, 13(28):7900–7907, 2007.
- [22] T. E. Wood and A. Thompson. Advances in the chemistry of dipyrins and their complexes. *Chemical Reviews*, 107(5):1831–1861, 2007.
- [23] B. Turfan and E. U. Akkaya. Modulation of boradiazaindacene emission by cation-mediated oxidative pet. *Organic Letters*, 4(17):2857–2859, 2002.
- [24] A. Loudet and K. Burgess. Bodipy dyes and their derivatives: Syntheses and spectroscopic properties. *Chemical Reviews*, 107(11):4891–4932, 2007.
- [25] A. J. Cui, X. J. Peng, J. L. Fan, X. Y. Chen, Y. K. Wu, and B. C. Guo. Synthesis, spectral properties and photostability of novel boron-dipyrromethene dyes. *Journal of Photochemistry and Photobiology A-Chemistry*, 186(1):85–92, 2007.
- [26] K. Muthukumar, M. Ptaszek, B. Noll, W. R. Scheidt, and J. S. Lindsey. Boron-complexation strategy for use with 1-acyldipyrromethanes. *Journal of Organic Chemistry*, 69:5354–5364, 2004.
- [27] B. C. Guo, X. J. Peng, A. J. Cui, Y. K. Wu, M. Z. Tian, L. Z. Zhang, X. Q. Chen, and Y. L. Gao. Synthesis and spectral properties of new boron dipyrromethene dyes. *Dyes and Pigments*, 73(2):206–210, 2007.
- [28] R. Sharma, M. Chouhan, and V. A. Nair. A novel one-pot synthesis of 2-benzoylpyrroles from benzaldehydes. *Tetrahedron Letters*, 51(15):2039–2043, 2010.

- [29] G. S. Moses, M. S. Kumar, A. Ramachandraiah, and K. M. Rao. Spectral and electrochemical investigations of ketorolac tromethamine. Indian Journal of Chemistry, 42B:159–165, 2003.
- [30] T. S. Gardner, E. Wenis, and J. Lee. Syntheses in the pyrrole series. Journal of Organic Chemistry, 23(6):823–827, 1958.
- [31] S. Rubino, S. Petruso, R. Pierattelli, G. Bruno, G. C. Stocco, L. Steardo, M. Motta, M. Passerotto, E. Del Giudice, and G. Guli. Synthesis, characterization, and cytotoxic activity of copper(II) and platinum(II) complexes of 2-benzoylpyrrole and X-ray structure of bis 2-benzoylpyrrolato(N,O) copper(II). Journal of Inorganic Biochemistry, 98(12):2071–2079, 2004.
- [32] C. S. Davies and N. J. Gogan. Chromium(III) chelates of some 2-acylpyrroles. Journal of Inorganic & Nuclear Chemistry, 34(9):2791, 1972.
- [33] S. C. Lim, K. A. Price, S. F. Chong, B. M. Paterson, A. Caragounis, K. J. Barnham, P. J. Crouch, J. M. Peach, J. R. Dilworth, A. R. White, and P. S. Donnelly. Copper and zinc bis(thiosemicarbazonato) complexes with a fluorescent tag: synthesis, radiolabelling with copper-64, cell uptake and fluorescence studies. Journal of Biological Inorganic Chemistry, 15(2):225–235, 2010.
- [34] D. Dayal, D. Palanimuthu, S. V. Shinde, K. Somasundaram, and A. G. Samuelson. A novel zinc bis(thiosemicarbazone) complex for live cell imaging. Journal of Biological Inorganic Chemistry, 16(4):621–632, 2011.
- [35] N. E. A. El-Gamel. Metal chelates of ampicillin versus amoxicillin: synthesis, structural investigation, and biological studies. Journal of Coordination Chemistry, 63(3):534–543, 2010.
- [36] S. F. Sucena, R.E.F. Paiva, C. Abbehausen, I. B. Mattos, M. Lancellotti, A. L.B. Formiga, and P. P. Corbi. Chemical, spectroscopic characterization, dft studies and antibacterial activities in vitro of a new gold(I) complex with rimantadine. Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy, 89(0):114 – 118, 2012.
- [37] Gustavo S.M. Costa, Pedro P. Corbi, Camilla Abbehausen, André L.B. Formiga, Wilton R. Lustri, and Alexandre Cuin. Silver(I) and gold(I) complexes with penicillamine: Synthesis, spectroscopic characterization and biological studies. Polyhedron, 34(1):210 – 214, 2012.

- [38] C. Abbehausen, J. F. Castro, M. B.M. Spera, T. A. Heinrich, C. M. Costa-Neto, W. R. Lustri, A. L.B. Formiga, and P. P. Corbi. Synthesis, spectroscopic characterization, dft studies and biological assays of a novel gold(I) complex with 2-mercaptothiazoline. Polyhedron, 30(13):2354 – 2359, 2011.
- [39] V. McKee, J. V. Dagdigian, R. Bau, and C. A. Reed. Copper(II) hemocyanin models. Journal of the American Chemical Society, 103(23):7000–7001, 1981.
- [40] K. G. Strothkamp and S. J. Lippard. Lyophilization results in cleavage of the active-site histidine bridge in the 4-copper form of bovine erythrocyte superoxide-dismutase. Journal of the American Chemical Society, 104(3):852–853, 1982.
- [41] S. Nishida, Y. Kokubun, and N. Tamiya. Correction of the amino-acid sequences of erabutoxins from the venom of the sea snake *laticauda-semifasciata*. Biochemical Journal, 226(3):879–880, 1985.
- [42] B. Guss, M. Eliasson, A. Olsson, M. Uhlen, A. K. Frej, H. Jornvall, J. I. Flock, and M. Lindberg. Structure of the igg-binding regions of streptococcal protein-g. Embo Journal, 5(7):1567–1575, 1986.
- [43] C. M. Vanrijn, M. J. Vanberlo, M. G. P. Feenstra, M. L. F. Schoofs, and O. R. Hommes. R(-)-baclofen - focal epilepsy after intracortical administration in the rat. Epilepsy Research, 1(6):321–327, 1987.
- [44] M. S. Butler and M. A. Cooper. Antibiotics in the clinical pipeline in 2011. Journal of Antibiotics, 64(6):413–425, 2011.
- [45] M. X. Li, L. Z. Zhang, C. L. Chen, J. Y. Niu, and B. S. Ji. Synthesis, crystal structures, and biological evaluation of Cu(II) and Zn(II) complexes of 2-benzoylpyridine schiff bases derived from S-methyl- and S-phenyldithiocarbazates. Journal of Inorganic Biochemistry, 106(1):117–125, 2012.
- [46] F. Saczewski, E. Dziemidowicz-Borys, P. J. Bednarski, R. Grunert, M. Gdaniec, and P. Tabin. Synthesis, crystal structure and biological activities of copper(II) complexes with chelating bidentate 2-substituted benzimidazole ligands. Journal of Inorganic Biochemistry, 100(8):1389–1398, 2006.

- [47] A. Tarushi, G. Psomas, C. P. Raptopoulou, and D. P. Kessissoglou. Zinc complexes of the antibacterial drug oxolinic acid: Structure and DNA-binding properties. Journal of Inorganic Biochemistry, 103(6):898–905, 2009.
- [48] G. Stupka, L. Gremaud, G. Bernardinelli, and A. F. Williams. Redox state switching of transition metals by deprotonation of the tridentate ligand 2,6-bis(imidazol-2-yl)pyridine. Dalton Transactions, (3):407–412, 2004.
- [49] C. H. Lee and J. S. Lindsey. One-flask synthesis of mesosubstituted dipyrromethanes and their application in the synthesis of trans-substituted porphyrin building-blocks. Tetrahedron, 50(39):11427–11440, 1994.
- [50] J. K. Laha, S. Dhanalekshmi, M. Taniguchi, A. Ambroise, and J. S. Lindsey. A scalable synthesis of meso-substituted dipyrromethanes. Organic Process Research & Development, 7(6):799–812, 2003.
- [51] L. H. Yu, K. Muthukumaran, I. V. Sazanovich, C. Kirmaier, E. Hindin, J. R. Diers, P. D. Boyle, D. F. Bocian, D. Holten, and J. S. Lindsey. Excited-state energy-transfer dynamics in self-assembled triads composed of two porphyrins and an intervening bis(dipyrinato)metal complex. Inorganic Chemistry, 42(21):6629–6647, 2003.
- [52] M. E. Voss, C. M. Beer, S. A. Mitchell, P. A. Blomgren, and P. E. Zhichkin. A simple and convenient one-pot method for the preparation of heteroaryl-2-imidazoles from nitriles. Tetrahedron, 64(4):645–651, 2008.
- [53] A. W. Bauer, W. M. M. Kirby, J. C. Sherris, and M. Turck. Antibiotic susceptibility testing by a standardized single disk method. American Journal of Clinical Pathology, 45(4):493–494, 1966.
- [54] Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA, USA. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing, seventeenth informational supplement edition, 2007.
- [55] T.L. Gilchrist. Heterocyclic Chemistry. Wiley, New York, 2nd edition, 1992.
- [56] J. Clayden, N. Greeves, S. Warren, and P. Wothers. Organic Chemistry. Oxford University Press, 1st edition, 2001.

- [57] P. P. Corbi, E. E. Castellano, F. Cagnin, and A. C. Massabni. Crystal structure and infrared analysis of a new trinuclear platinum(II) complex with L-cysteine. Journal of Chemical Crystallography, 37(2):91–95, 2007.
- [58] R. B. English, G. McGillivray, and E. Smal. A comparison of the structures of 3 substituted 2-benzoylpyrroles. Acta Crystallographica Section B-Structural Science, 36(May):1136–1141, 1980.
- [59] C. L. Cheng, I. G. John, G. L. D. Ritchie, and P. H. Gore. Conformations of 2-formyl-pyrroles, 2-acetyl-pyrroles, and 2 benzoyl-pyrroles. Journal of the Chemical Society-Perkin Transactions 2, (11):1318–1320, 1974.
- [60] R. M. Silverstein, F. X. Webster, and D. J. Kiemle. Spectrometric Identification of Organic Compounds. Wiley, 7th edition, 2005.
- [61] R. A. Jones and R. L. Laslett. Pyrrole studies .3. benzoylation of alkylpyrroles. Australian Journal of Chemistry, 17(9):1056–1058, 1964.
- [62] C. Piguet, B. Bocquet, E. Muller, and A. F. Williams. Models for copper-dioxygen complexes - the chemistry of copper(II) with some planar tridentate nitrogen ligands. Helvetica Chimica Acta, 72(2):323–337.
- [63] H. Wang, P. Zhao, D. Shao, J. Zhang, and Y. Zhu. Synthesis, characterization and spectra studies on Zn(II) and Cu(II) complexes with thiocarbamide ligand containing schiff base group. Structural Chemistry, 20(6):995–1003, 2009.
- [64] K. R. Krishnapriya, D. Saravanakumar, P. Arunkumar, and M. Kandaswamy. Synthesis of new oxamide-based ligand and its coordination behavior towards copper(II) ion: Spectral and electrochemical studies. Spectrochimica Acta Part A-Molecular and Biomolecular Spectroscopy, 69(4):1077–1081, 2008.
- [65] S. X. Wang, Y. Zhu, F. J. Zhang, Q. Y. Wang, and L. F. Wang. Synthesis, structure and electrochemical-behavior of manganese(II) complexes with 2,6-bis(benzimidazol-2'-yl)pyridine. Polyhedron, 11(15):1909–1915, 1992.
- [66] A. B. P. Lever. Inorganic Electronic Spectroscopy. Elsevier Publishing Company, 1st edition, 1968.