



SUELEN FERREIRA SUCENA

**SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO E ESTUDO DAS ATIVIDADES
ANTIBACTERIANAS DE COMPLEXOS DE Au(I), Ag(I) E Pd(II) COM
RIMANTADINA**

**CAMPINAS
2013**



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
INSTITUTO DE QUÍMICA

SUELEN FERREIRA SUCENA

SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO E ESTUDO DAS ATIVIDADES
ANTIBACTERIANAS DE COMPLEXOS DE Au(I), Ag(I) E Pd(II) COM
RIMANTADINA

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

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

ESTE EXEMPLAR CORRESPONDE À VERSÃO FINAL DA DISSERTAÇÃO DEFENDIDA
POR SUELEN FERREIRA SUCENA, E ORIENTADA PELO PROF.DR. PEDRO PAULO CORBI.

Assinatura do Orientador

CAMPINAS
2013

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA POR DANIELLE DANTAS DE SOUSA -
CRB8/6490 - BIBLIOTECA DO INSTITUTO DE QUÍMICA DA UNICAMP**

Su18s	Sucena, Suelen Ferreira (1987-). Síntese, caracterização e estudo das atividades antibacterianas de complexos de Au(I), Ag(I) e Pd(II) com rimantadina / Suelen Ferreira Sucena. – Campinas, SP: [s.n.], 2013. Orientador: Pedro Paulo Corbi. Coorientador: André Luiz Barboza Formiga. Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual de Campinas, Instituto de Química. 1. Complexos metálicos. 2. Rimantadina. 3. Ensaaios antibacterianos. 4. DFT. 5. RMN. I. Corbi, Pedro Paulo. II. Formiga, André Luiz Barboza. III. Universidade Estadual de Campinas. Instituto de Química. IV. Título.
-------	--

Informações para Biblioteca Digital

Título em inglês: Synthesis, characterization and study of antibacterial activities of metal complexes of Au(I), Ag(I) and Pd(II) with rimantadine

Palavras-chave em inglês:

Metal complexes

Rimantadine

Antibacterial assays

DFT

NMR

Área de concentração: Química Inorgânica

Titulação: Mestra em Química na área de Química Inorgânica

Banca examinadora:

Pedro Paulo Corbi [Orientador]

Wilton Rogério Lustri

Ítalo Odone Mazali

Data de defesa: 19/08/2013

Programa de pós-graduação: Química

Dedicatória

Dedico esta dissertação ao casal mais importante, à minha mãe Mariza Ferreira Sucena e ao meu pai Samuel Franco Sucena, os principais responsáveis pela minha vida e à formação do meu caráter. Através deles que se deram a motivação e as condições para que esse trabalho se concretizasse. Vocês são a minha inspiração, vocês são tudo para mim. Obrigada papai e mamãe. Amo vocês!

*“Pensem o que quiserem de ti; faz
aquilo que te parece justo.”*

(Pitágoras)

Agradecimentos

Antes de ingressar na pós-graduação, sempre ficava imaginando a quem eu agradeceria. Hoje se torna um grande desafio em utilizar apenas duas páginas para agradecer às pessoas que me ajudaram nesta caminhada.

Primeiramente, agradeço, aos meus pais Samuel e Mariza que sempre acreditaram nos meus sonhos, meu potencial e deram suporte para que meus sonhos pudessem se realizar. Aos meus irmãos Patrícia e Leonardo que torcem por mim, me apoiam e me incentivam.

Agradeço profundamente minha tia Rita, que sempre me incentivou, me acolhendo como uma filha em sua casa. É uma mulher que tem o meu respeito e admiração. Às minhas primas, Luana, Raquel e Marília. O que seria de mim sem essas meninas que tanto amo! E aos demais tios e primos, pelas encontros familiares, sempre muito animados. Seria impossível citar todos, mas são igualmente importantes.

Aos meus amigos dos laboratórios LQBM e LQC, pelas agradáveis conversas, discussões, cafezinhos e reuniões. Em especial ao Ricardo (Ric), Stella (Stellinha), Pedro Fat, Sérgio, Helen e Camilla. Como é imensa a saudade de nós reunidos. Agradeço também, mas não menos importante, à Sabrina, Eduardo, Paula, Marcos, Irlene, Bárbara, Fernando, Júlia, Daniel e à Livoca. À Cíntia, que sempre esteve à disposição de nós, sempre prestativa. E ao Enoque, que sempre se mostrou atencioso comigo, muito obrigada!

Às meninas do futsal, Ju, Van, Mari, Maminha, Fer e Bruna, só têm talentos não relevados, ainda.

Aos meus amigos da graduação que se esforçaram em estudar na Unicamp, Luciana, Thiago e Nayanne, me sinto feliz sempre que os vejo.

Ao André, meu namorado. Obrigada, por cada gesto carinhoso, cada sorriso, cada momento que passamos e que estão por vir. Adoro estar ao seu lado. Obrigada, meu lindo.

Ao meu orientador, Prof. Pedro Paulo Corbi, que acreditou no meu trabalho, aceitando-me em seu grupo de pesquisa. Pela amizade, sensibilidade e disposição de sempre poder ajudar e ter me passado um pouco da sua experiência.

Ao Prof. André Formiga pelas conversas, mostrando a importância do meu trabalho como também, pelas suas atitudes que me fez crescer como pessoa e como profissional.

Agradeço aos funcionários do Instituto de Química pela disposição e eficiência.

Aos professores Wilton Lustri, Ítalo Mazali e Marcelo Lancellotti por participarem da minha banca, colaborando imensamente para o meu conhecimento.

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) n° (2011/04055-9) pelo suporte financeiro necessário para a execução e manutenção deste projeto de mestrado.

Curriculum Vitae

1. Dados Pessoais

Suelen Ferreira Sucena

Filiação: Samuel Franco Sucena e Mariza Ferreira Sucena

Data de nascimento: 09/04/1987

2. Formação Acadêmica

2011-2013 Mestrado em Química

Universidade Estadual de Campinas

Título: Síntese, caracterização e estudo das atividades antibacterianas de complexos de Au(I), Ag(I) e Pd(II) com rimantadina.

Orientador: Prof. Dr. Pedro Paulo Corbi

Co-orientador: Prof. Dr. André Luiz Barboza Formiga

Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo

2006-2010 Bacharelado em Química

Universidade Federal de Alfenas, Unifal-MG

Monografia: Estudo da utilização de técnicas termoanalíticas (TG, DTA e DSC) e espectroscopia vibracional no infravermelho na detecção de adulteração de café com milho.

Orientadora: Profa. Dra. Claudia Torres

3. Formação Complementar

2011 Análise de Superfície e suas Aplicações.

Carga horária: 30h

Universidade de São Paulo - USP

2012 Estrutura Eletrônica de Compostos de Coordenação.

Carga horária: 30h

Universidade Estadual de Campinas - UNICAMP

4. Produção Científica

4.1 Publicações

1) Sucena, S.F.; Paiva, R.E.F.; Abbehausen, C.; Mattos, I.B.; Lancellotti, M.; Formiga, A.L.B.; Corbi, P.P. 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, 114-118, **2012**.

2) Abbehausen, C.; Sucena, S.F.; Lancellotti, M.; Heinrich, T.A.; Abrão, E.P.; Costa-Neto, C.M.; Formiga, A.L.B.; Corbi, P.P. Synthesis, spectroscopic characterization, DFT studies, and antibacterial and antitumor activities of a novel water soluble Pd(II) complex with L-alliin. Journal of Molecular Structure, 1035, 421-426, **2013**.

4.2 Trabalhos científicos apresentados em congresso

1) Sucena, S. F.; Paiva, R. E. F.; Formiga, A. L. B.; Corbi, P. P.. Synthesis, spectroscopic characterization and DFT studies of a novel Pd(II) complex with rimantadine. 2013. (Apresentação de Trabalho/Simpósio) - Metal-ions in Biology and Medicine.

2) Pedro P. Corbi ; Abbehausen, Camilla ; Sucena, Suelen F. ; Marcelo Lancellotti ; André L. B. Formiga. Characterization and biological studies of a novel Pd(II) complex with L-alliin. 2012. (Apresentação de Trabalho/Congresso) - ICC40.

3) Sucena, S. F.; Paiva, R. E. F.; de Hollanda, L. M.; Lancellotti, M.; Corbi, P. P.. Synthesis, characterization and biological studies of a silver(I) complex with rimantadine. 2012. (Apresentação de Trabalho/Congresso) - BMIC.

4) Sucena, S. F.; Camargo, D. D.; Mattos, I. B.; Paiva, R. E. F.; Formiga, A. L. B.; Corbi, P. P.. Synthesis, spectroscopic characterization and antibacterial assays of a novel gold(I) complex with rimantadine. 2011. (Apresentação de Trabalho/Congresso) - WQIS.

5) Sucena, S. F.; Camargo, D. D.; Mattos, I. B.; Paiva, R. E. F.; Abbehausen, C.; Lancellotti, M.; Formiga, A. L. B.; Corbi, P. P.. Chemical, spectroscopic characterization, DFT studies and antibacterial activities in vitro of a new gold(I) complex with rimantadine. 2011. (Apresentação de Trabalho/Congresso) - CIFARP.

5. Monitorias

- Auxiliar didático da disciplina de Química Inorgânica experimental (QI244), Unicamp.
- Auxiliar didático da disciplina de Química Inorgânica I experimental, Unifal-MG.
- Auxiliar didático da disciplina de Físico-Química I experimental, Unifal-MG.

Resumo

A rimantadina ($C_{12}H_{21}N$ - rtd) é um agente antiviral, que inibe especificamente a replicação do vírus *influenza tipo A*. A presença do grupo $-NH_2$ confere a ela uma habilidade em se coordenar a diferentes íons metálicos. Neste trabalho foram sintetizado 3 novos complexos metálicos de Au(I), Ag(I) e Pd(II) com rimantadina. Os complexos foram preparados pela reação de soluções aquosas ou alcoólicas da rimantadina com os respectivos sais de Au(I), Ag(I) e Pd(II). Os compostos foram caracterizados por um conjunto de análises químicas e espectroscópicas, bem como através de cálculos de *Density Functional Theory* (DFT). Os espectros no infravermelho (IV) e de ressonância magnética nuclear (RMN) da rtd livre e dos complexos indicaram a coordenação da rtd aos íons metálicos através do átomo de nitrogênio do grupo NH_2 . Os compostos foram analisados quanto as suas atividades biológicas antibacteriana sobre cepas de bactérias Gram-positivas e Gram-negativas. Os resultados mostraram que os complexos de Au(I) e Ag(I) são ativos sobre cepas de *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Escherichia coli*.

Abstract

Rimantadine ($C_{12}H_{21}N$ - rtd) is a antiviral agent which inhibit specifically the replication of the virus *influenza A*. The presence of group $-NH_2$ confers the ability to coordinate with different metal ions. In this work 3 novel metal complexes of Au(I), Ag(I) e Pd(II) with rimantadine were synthesized. The complexes were prepared by the reaction of aqueous or alcoholic solutions of rimantadine with the respective salts of Au(I), Ag(I) e Pd(II). The compounds were characterized by a set of chemical and spectroscopic analyses, also by *Density Functional Theory* (DFT) studies. The infrared (IR) spectra and nuclear magnetic resonance (NMR) of the free rtd and of the compounds indicate the coordination of rtd to metallic ions through the nitrogen atom of group NH_2 . The compounds were analyzed concerning their antibacterial activities against Gram-positive and Gram-negative bacterial strains. The results showed that the Au(I) and Ag(I) complexes are active against *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* and *Escherichia coli* strains.

Sumário

Abreviaturas, Acrônimos e Símbolos	xxiii
Lista de Tabelas	xxvi
Lista de Figuras	xxix
1 Introdução	1
1.1 Química Medicinal e Química Bioinorgânica	1
1.2 Complexos Metálicos em Medicina	2
1.2.1 Ouro(I): perfil farmacológico e usos clínicos	4
1.2.2 Prata(I): perfil farmacológico e usos clínicos	7
1.2.3 Paládio(II): perfil farmacológico e usos clínicos	9
1.3 Ligantes N-doadores e a rimantadina	10
2 Objetivos	15
2.1 Objetivos específicos	15
3 Parte experimental	17
3.1 Reagentes	17
3.2 Isolamento da rimantadina	18

3.3	Síntese dos complexos metálicos	18
3.3.1	Complexo Au(I)-rtd	18
3.3.2	Complexo Ag(I)-rtd	19
3.3.3	Complexo Pd(II)-rtd	19
3.4	Caracterização - Técnicas utilizadas e equipamentos	20
3.4.1	Análise Elementar	20
3.4.2	Análise termogravimétrica - TG	20
3.4.3	Difratometria de raios X pelo método de pó	21
3.4.4	Espectroscopia eletrônica de absorção na região do ultravioleta- visível - UV-Vis	21
3.4.5	Espectroscopia de absorção na região do Infravermelho - IV	21
3.4.6	Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear - RMN .	21
3.4.7	Cálculos teóricos para otimização de geometria	22
3.4.8	Determinação da concentração inibitória mínima - CIM . .	22
4	Resultados e Discussão	25
4.1	Caracterização do cloridrato de rimantadina (rtd·HCl) e rimantadina livre (rtd)	25
4.1.1	Espectroscopia no IV do rtd·HCl e da rtd livre e estudos por DFT	25
4.1.2	Ressonância Magnética Nuclear da rtd livre	28
4.1.3	Estrutura calculada para o rtd-HCl	30
4.2	Complexo Au-rtd	31
4.2.1	Análise Termogravimétrica do Au-rtd	31

4.2.2	Espectroscopia eletrônica de absorção no UV-Vis do Au-rtd	31
4.2.3	Espectroscopia no IV do Au-rtd e estudos por DFT	33
4.2.4	Espectroscopia de ressonância magnética nuclear do Au-rtd	36
4.2.5	Estrutura calculada para o complexo Au-rtd	38
4.3	Complexo Ag-rtd	40
4.3.1	Análise Termogravimétrica do Ag-rtd	40
4.3.2	Espectroscopia eletrônica de absorção no UV-Vis do Ag-rtd	40
4.3.3	Espectroscopia no IV do Ag-rtd e estudos por DFT	41
4.3.4	Espectroscopia de ressonância magnética nuclear do Ag-rtd	44
4.3.5	Estrutura calculada para o complexo Ag-rtd	47
4.4	Complexo Pd-rtd	48
4.4.1	Análise termogravimétrica do Pd-rtd	48
4.4.2	Espectroscopia eletrônica de absorção no UV-Vis do Pd-rtd	49
4.4.3	Espectroscopia no IV do Pd-rtd e estudos por DFT	50
4.4.4	Espectroscopia de ressonância magnética nuclear do Pd-rtd .	53
4.4.5	Estrutura proposta para o Pd-rtd	58
4.5	Avaliação da atividade antibacteriana dos complexos	59
5	Conclusões	61
	Referências Bibliográficas	62
A	Apêndice A - Gráficos	72
A.1	Gráficos com os valores de absortividade molar do Au-rtd	72
A.2	Gráficos com os valores de absortividade molar do Pd-rtd	73

B	Apêndice B - Tabelas	74
B.1	Etapas de decomposição dos complexos de Au(I), Ag(I) e Pd(II) com rtd.	74
B.2	Tabelas de parâmetros moleculares calculados para as estruturas . .	75
C	Apêndice C - Espectros	77
C.1	Espectro de RMN 2D - Espectroscopia de Correlação - COSY [^1H - ^1H] para o complexo Pd-rtd	77
C.2	Espectro de RMN 2D - Espectroscopia de Correlação - HSQC [^1H - ^{13}C] para o complexo Pd-rtd	78
C.3	Espectros de RMN - Desacoplamento de spin - HOMODEC [^1H - ^1H] para o complexo Pd-rtd	79

Abreviaturas, Acrônimos e Símbolos

Ag-rtd	Complexo de prata(I) com rimantadina
ATCC	<i>American Type Culture Collection</i>
Au-rtd	Complexo de ouro(I) com rimantadina
BEC	Clone Epidêmico Brasileiro
CIM	Concentração Inibitória Mínima
CLSI	<i>Clinical Laboratory Standards Institute</i>
δ	Deformação angular
δ_{as}	Deformação angular assimétrica
$\Delta\delta$	Variação do deslocamento químico
DFT	Teoria do Funcional de Densidade
DMSO	Dimetilsulfóxido
2D	Bidimensional
ECP	Potencial de Carço Efetivo
HMBC	<i>Heteronuclear multiple bond coherence</i>
HSQC	<i>Heteronuclear single quantum coherence</i>
IC₅₀	Concentração necessária para inibir 50% da atividade
IUPAC	<i>International Union of Pure and Applied Chemistry</i>
IV	Espectroscopia vibracional na região do infravermelho

MLCT	Transferência de Carga Metal-Ligante
ν_{as}	Estiramento assimétrico
ν_s	Estiramento simétrico
Pd-rtd	Complexo de paládio(II) com rimantadina
ρ_{as}	Deformação angular fora do plano
Rif	Rifampicina
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
rtd	Rimantadina
rtd-HCl	Cloridrato de rimantadina
SARM	<i>Staphylococcus aureus</i> resistente à metilicina
SEP	Superfície de Energia Potencial
TG	Análise Termogravimétrica
TrxR	Tiorredoxina Redutase
UFC	Unidades formadoras de colônia
UV-Vis	Espectroscopia eletrônica de absorção na região do ultravioleta-visível

Lista de Tabelas

1.1	Alguns complexos metálicos utilizados na clínica médica.	3
3.1	Reagentes	17
4.1	Atribuição dos modos vibracionais no infravermelho calculados para a rtd livre. Os valores de número de onda foram ajustados com o fator de escala 0,9614 sugerido por Scott. ¹	27
4.2	Atribuição dos modos vibracionais no IV calculados utilizando B3LYP/LANL2DZ para o complexo Au-rtd. Os valores de comprimento de onda foram ajustados com o fator de escala 0,9614 sugerido por Scott. ¹	35
4.3	Deslocamentos químicos dos núcleos de hidrogênio e carbono referentes ao rtd·HCl e ao complexo Au-rtd.	37
4.4	Atribuição dos modos vibracionais no IV calculados utilizando B3LYP/LANL2DZ para o complexo Ag-rtd com e sem o contra-íon. Os valores de comprimento de onda foram ajustados com o fator de escala 0,9614 sugerido por Scott. ¹	45
4.5	Tabela com os deslocamentos químicos dos átomos de hidrogênio e nitrogênio referentes à rtd livre e ao complexo Ag-rtd.	47

4.6	Atribuição dos modos vibracionais no IV calculados utilizando B3LYP/ LANL2DZ para o complexo Pd-rtd nas conformações <i>cis</i> e <i>trans</i> . Os valores de número de onda foram ajustados com o fator de escala 0,9614 sugerido por Scott. ¹	53
4.7	Tabela com os deslocamentos químicos dos átomos de hidrogênio e carbono referentes à rtd livre e ao complexo Pd-rtd.	58
4.8	Perfil antibiótico dos complexos Au-rtd, Ag-rtd e do antibiótico rifampicina contra espécies bacterianas.	60
B.1	Resultados de análise termogravimétrica do complexo Au-rtd	74
B.2	Resultados de análise termogravimétrica do complexo Ag-rtd	74
B.3	Resultados de análise termogravimétrica do complexo Pd-rtd	74
B.4	Parâmetros geométricos selecionados para a rtd.	75
B.5	Parâmetros geométricos selecionados para o complexo Au-rtd	75
B.6	Parâmetros geométricos selecionados para as estruturas do complexo Ag-rtd.	76
B.7	Parâmetros geométricos selecionados para as conformações <i>cis</i> e <i>trans</i> do complexo Pd-rtd.	76

Lista de Figuras

1.1	Complexos metálicos: auranofina (a), miocrisina (b), oxaliplatina (c), sulfadiazina de prata (d), cisplatina (e) e solgonal (f), usados no tratamento de artrite reumatóide, queimaduras e câncer.	4
1.2	Estruturas do adamantano e de seus dois derivados funcionalizados, amantadina e rimantadina.	11
4.1	Espectro de absorção na região do IV do rtd·HCl da rtd.	26
4.2	Espectros simulado e experimental no IV para a rimantadina livre usando B3LYP/ 6-31G(d).	28
4.3	Espectro de RMN de ^1H da rimantadina livre em clorofórmio-d. . .	29
4.4	Espectro de RMN de ^{13}C da rimantadina livre em clorofórmio-d. . .	30
4.5	Estrutura otimizada para o cloridrato de rimantadina: carbono (laranja), hidrogênio (branco) e nitrogênio (azul).	31
4.6	Termograma do complexo Au-rtd.	32
4.7	Espectros de absorção na região do UV-Vis do complexo Au-rtd e do rtd·HCl.	33
4.8	Espectro de absorção na região do IV da rimantadina livre e do complexo Au-rtd.	34

4.9	Espectros simulados no IV para a rimantadina (B3LYP/6-31G(d) e para o complexo Au-rtd (B3LYP/LANL2DZ).	36
4.10	Espectro de RMN de ^1H do complexo Au-rtd em metanol- d_4	37
4.11	Espectro de RMN de ^{13}C do complexo Au-rtd em metanol- d_4	38
4.12	Espectro de RMN bidimensional [^1H - ^{15}N] do complexo Au-rtd em metanol- d_4	39
4.13	Estrutura calculada para o complexo Au-rtd: ouro (amarelo), carbono (laranja), hidrogênio (branco) e nitrogênio (azul).	39
4.14	Termograma do complexo Ag-rtd.	40
4.15	Espectro de absorção na região do IV da rtd livre e do complexo Ag-rtd.	42
4.16	Espectro simulado no IV para o complexo Ag-rtd sem o íon nitrato [Ag-rtd] $^+$, e com o íon nitrato [Ag-rtd].	44
4.17	Espectro de RMN de ^1H do complexo Ag-rtd em acetona- d_6	45
4.18	Espectro de RMN de ^{13}C do complexo Ag-rtd em acetona- d_6	46
4.19	Estrutura calculada para o complexo Ag-rtd $^+$: prata (cinza claro), carbono (cinza escuro), hidrogênio (branco) e nitrogênio (azul).	47
4.20	Termograma do complexo Pd-rtd.	48
4.21	Espectros de absorção na região do UV-Vis do complexo Pd-rtd e da rtd livre em CHCl_3	50
4.22	Diagrama de desdobramento de campo ligante simplificado para um complexo quadrado planar de metal d^8	51
4.23	Espectro de absorção na região do IV da rtd livre e do complexo Pd-rtd.	52
4.24	Espectro simulado no IV para o complexo cis- $[\text{PdCl}_2(\text{rtd})_2]$ e trans- $[\text{PdCl}_2(\text{rtd})_2]$	54

4.25	Espectro de RMN de ^1H para o complexo Pd-rtd em clorofórmio-d.	55
4.26	Espectro de RMN de ^{13}C para o complexo Pd-rtd em clorofórmio-d.	56
4.27	Observação da variações das multiplicidades dos sinais após a irradiação do hidrogênio H^B	57
4.28	Espectros de RMN [^1H - ^{15}N] da rtd e do complexo Pd-rtd em clorofórmio-d.	58
4.29	Estruturas calculadas para o complexo Pd-rtd, em (a) estrutura <i>trans</i> e em (b) estrutura <i>cis</i> : paládio (verde escuro), carbono (cinza claro), hidrogênio (branco), nitrogênio (azul) e cloro (verde claro).	59
A.1	Valores calculados de ϵ do complexo Au-rtd nos comprimentos de onda 230 nm (a) e 240 nm (b).	72
A.2	Valores calculados de ϵ do complexo Pd-rtd nos comprimentos de onda 338 nm (a) e 385 nm (b).	73
C.1	Experimento Cosy ^1H - ^1H para o complexo Pd-rtd	77
C.2	Experimento HSQC [^1H - ^{13}C] para o complexo Pd-rtd.	78
C.3	Experimento Homodec [^1H - ^1H] para o complexo Pd-rtd.	79

Capítulo 1

Introdução

1.1 Química Medicinal e Química Bioinorgânica

A Química Medicinal, segundo definição da *International Union of Pure and Applied Chemistry* (IUPAC), é um ramo da ciência que congrega a química e as ciências médicas e farmacêuticas, e tem como objetivos a descoberta, a identificação e/ou o preparo de compostos biologicamente ativos, bem como o estudo de seus metabolismos, interpretação de seus modos de ação molecular, e as relações atividade-estrutura.²

No contexto da Química Medicinal, uma área importante que se encontra na interface da Química Inorgânica e a Biologia é a Química Bioinorgânica.³ Numerosos processos vitais, tais como respiração celular, contrações musculares, metabolismo e proteção contra agentes tóxicos e mutagênicos requerem a presença de íons metálicos. Embora a biologia esteja mais fortemente associada à química orgânica, elementos inorgânicos desempenham papéis fundamentais em processos biológicos, como por exemplo nas metaloenzimas.³

Além da importância biológica dos metais nos seres vivos, há relatos de que com-

postos inorgânicos têm sido usados na medicina há milênios. Os egípcios utilizavam o cobre para esterilizar a água há 3000 anos a.C. e, na mesma época, árabes e chineses utilizavam ouro no tratamento de diversas enfermidades⁴ mas somente de maneira empírica, sem nenhum entendimento dos princípios básicos de seus mecanismos de ação.⁵ Atualmente, a história e os conceitos básicos da Química Bioinorgânica têm sido amplamente revisados. Como consequência, surge a possibilidade de criação de novos agentes terapêuticos para o tratamento e diagnóstico de doenças.³

1.2 Complexos Metálicos em Medicina

A Química Bioinorgânica lida atualmente com o estudo de íons metálicos e seus complexos em sistemas biológicos, expandindo novos horizontes na pesquisa científica de compostos de coordenação.⁶ Michele Peyrone (1813-1883) foi o primeiro a preparar a cisplatina ou *cis*-diamindicloroplatina(II), *cis*-[PtCl₂(NH₃)₂]. Logo em seguida, o químico Alfred Werner (1866-1919) desempenhou um papel central a respeito da elucidação do isomerismo em complexos inorgânicos, incluindo os isômeros do [PtCl₂(NH₃)₂] o que lhe rendeu o prêmio Nobel. Somente em 1965, no entanto Barnett Rosenberg relatou a atividade citostática e as propriedades antitumorais da cisplatina, impulsionando assim a busca por novos complexos metálicos de platina no tratamento do câncer.⁷

Nos últimos 40 anos houve um interesse crescente pela química de complexos metálicos com atividades biológicas, com destaque para o estudo de complexos de platina com atividade antitumoral, complexos de ouro no tratamento de artrite e com-

plexos de prata com ação antimicrobiana.⁸ Incluem-se também os estudos de síntese e aplicação de complexos de vanádio no tratamento do diabetes,⁹ complexos de ferro no tratamento da hipertensão arterial¹⁰ e complexo de tecnécio e gadolínio como agentes de contraste para imageamento por ressonância magnética.^{11,12}

A cisplatina é, atualmente, um dos compostos mais utilizados na terapia contra o câncer. Seu uso clínico, no entanto, é limitado devido aos seus efeitos colaterais, tais como neuro-, hepato- e nefrotoxicidade.¹³ Um problema frequentemente associado aos fármacos de platina é a alta toxicidade sistêmica inerente ou a resistência adquirida. Esses problemas também têm estimulado o desenvolvimento de alternativas baseadas em diferentes metais e diferentes ligantes,¹³ tendo como consequência a obtenção de novos agentes com diferentes propriedades farmacológicas e, principalmente, com toxicidade reduzida.^{14,15} Na tabela 1.1 são apresentados alguns dos fármacos utilizados no diagnóstico e no tratamento de doenças contendo metais.

Tabela 1.1: Alguns complexos metálicos utilizados na clínica médica.

Compostos	Função	Metal
Dermazine [®]	Tratamento de infecções e queimaduras	prata
Cisplatina	Tratamento de tumores sólidos	platina
Sanocrisina	Tratamento da tuberculose	ouro
Ridaura [®]	Tratamento de artrite reumatóide	ouro
Miocrisina	Tratamento de artrite reumatóide	ouro
Foznol [®]	Insuficiência crônica renal	lantânio
Nipride [®]	Hipotensivo	sódio

Dentre os diversos compostos inorgânicos que são usados na Medicina, podemos citar a auranofina, contendo Au(I), utilizada no tratamento de artrite reumatóide como visto na Figura 1.1(a), a miocrisina (b), a oxaliplatina (c), a sulfadiazina de prata (d) utilizados no uso contra infecções em queimaduras, a cisplatina (e) e solgo-

nal (f).¹⁵

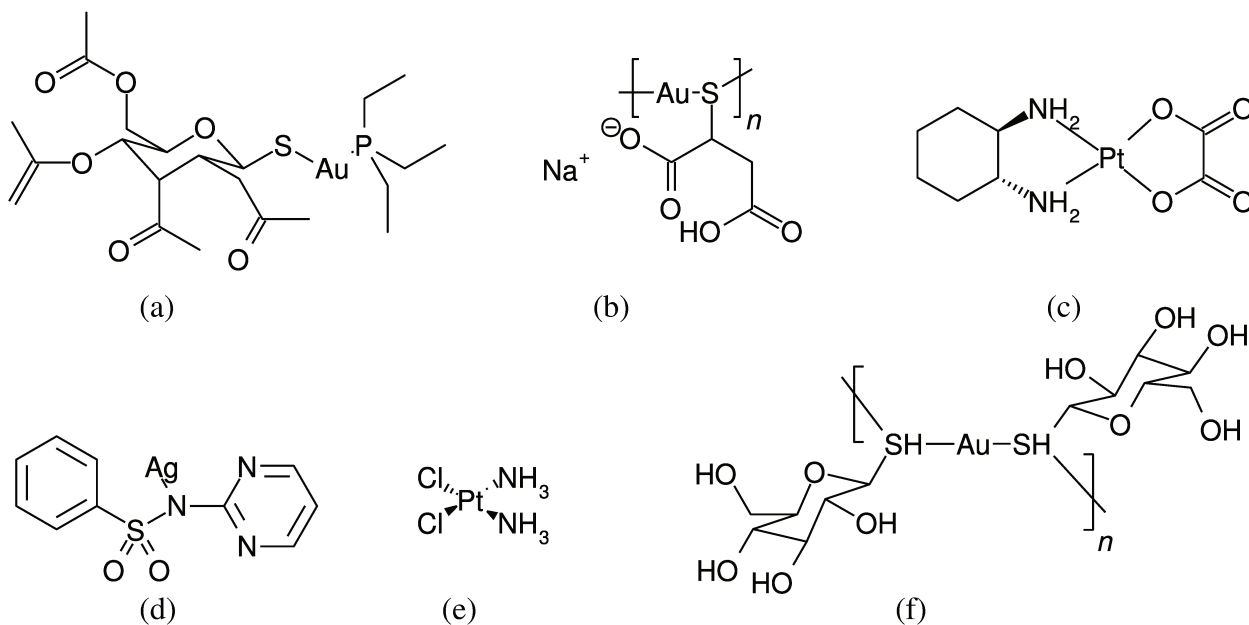


Figura 1.1: Complexos metálicos: auranofina (a), miocrisina (b), oxaliplatina (c), sulfadiazina de prata (d), cisplatina (e) e solgonal (f), usados no tratamento de artrite reumatóide, queimaduras e câncer.

Contudo, muitos candidatos a fármacos fracassam nos testes clínicos devido às suas características farmacocinéticas, resultando na incapacidade do fármaco em atingir seu alvo biológico *in vivo*. Vale ressaltar que a atividade farmacológica dos complexos não depende somente do íon metálico que, na maioria das vezes, é a característica chave do seu mecanismo de ação,¹⁵ mas também da estrutura dos ligantes.⁶

1.2.1 Ouro(I): perfil farmacológico e usos clínicos

O uso de compostos à base de ouro como agente antibacteriano é reportado desde a Idade Média. O uso de compostos de ouro com atividade farmacológica iniciou-se em 1890 quando Robert Koch (1843-1910) descobriu os efeitos bacteriostáticos do $[\text{Au}(\text{CN})_2]^-$, o qual inibia o crescimento do *Mycobacterium tuberculo-*

sis in vitro.^{6,16,17} Depois que Koch identificou a bactéria causadora da tuberculose, o objetivo passou a ser encontrar um medicamento que fosse eficiente contra tal patógeno.¹⁸

Koch mostrou que o dicianoaurato(I) de potássio possuía uma atividade promissora em relação a todas as outras substâncias testadas, sendo que ele retardava o crescimento do bacilo da tuberculose, e também observou que o cianeto de ouro era inativo *in vivo*, porém sua toxicidade estava associada ao cianeto.¹⁷

A segunda fase da história da terapia do ouro, mais duradoura que o tratamento da tuberculose, iniciou-se em 1928, quando Jaques Forestier (1890-1978) começou a tratar a artrite reumatóide.¹⁷ O estudo de complexos de ouro(I) tem-se focado principalmente sobre atividades antiartríticas e antitumorais,¹⁹ sendo que alguns compostos já são bem conhecidos.²⁰ Na verdade, a introdução de compostos de ouro para o tratamento de artrite reumatóide foi baseada nas suas atividades antibacterianas, em que presumiu-se que as bactérias eram responsáveis por essa condição.¹⁶ Além do tratamento da artrite reumatóide, tais compostos têm sido estudados para o tratamento do câncer, da asma brônquica e da malária. Mais recentemente, os compostos de ouro passaram a ser considerados como candidatos à farmacos para o tratamento da AIDS.²¹

Nos últimos dez anos, inúmeros complexos de ouro(I) foram sintetizados. Em 2012 Contel²² sintetizou oito complexos organometálicos de ouro dinucleares contendo ligantes mesitila e fosfanos bidentados em ponte. De acordo com o autor, esses complexos apresentaram atividade antibacteriana de moderada a alta apresentando valores de concentração inibitória mínima (CIM) entre 1 a 10 $\mu\text{g mL}^{-1}$ frente as bactérias Gram-positivas e Gram-negativas, como também se mostraram poten-

tes contra fungos. Em 2009 o mesmo autor²³ já havia sintetizado 10 complexos de ouro(I) do tipo $[\text{AuR}(\text{PPh}_3)]$. A atividade antimicrobiana desses compostos foi avaliada sobre a levedura *Saccharomyces cerevisiae*, e também sobre bactérias Gram-negativas (*E. coli* e *Salmonella tiphymurium*) e bactérias Gram-positivas (*Bacillus cereus* e *S. aureus*). Os resultados mostraram uma atividade antibacteriana de moderada a alta dos complexos.

Em 2004 Ozdemir²⁴ sintetizou seis novos complexos de ouro(I) com o ligante 1,3-organo- imidazol-2-ilideno (NHC) do tipo $[\text{Au}(\text{NHC})_2]^+$. O interessante deste trabalho é que derivados de p-metóxi-benzil inibiram o crescimento de *P. aeruginosa*, *S. epidermidis*, *S. aureus* e *Enterococcus faecalis* sendo os valores de CIM de $3,12 \mu\text{g mL}^{-1}$, $6,25 \mu\text{g mL}^{-1}$, $3,12 \mu\text{g mL}^{-1}$ e $3,12 \mu\text{g mL}^{-1}$, respectivamente. Em contraste, os análogos p-dimetilaminobenzil são efetivos somente sobre *E. coli* (CIM = $3,12 \mu\text{g mL}^{-1}$).

Mais recentemente, nosso grupo de pesquisa descreveu a síntese, a caracterização e os ensaios antibacterianos de novos complexos de ouro(I) com aminoácidos e derivados. Em 2010 um complexo de ouro(I) com N-acetil-L-cisteína, denominado Au(I)-NAC,²⁵ demonstrou-se ativo frente a microrganismos Gram-negativos (*E. coli*) e Gram-positivos (*S. aureus*). Em 2011, outro novo complexo de ouro(I) foi sintetizado com 2-mercaptotiazolina (Au-MTZ).²⁶ O composto se mostrou efetivo sobre células bacterianas Gram-positivas (*S. aureus*) e Gram-negativas (*E. coli* e *P. aeruginosa*). No mesmo ano, Fiori²⁷ sintetizou o primeiro complexo de ouro(I) com ibuprofeno, Au(I)-ibuprofeno. Análises químicas levaram à composição molar de 1:1 metal:ligante, e esse composto apresentou atividade antibacteriana principalmente contra *P. aeruginosa*.

1.2.2 Prata(I): perfil farmacológico e usos clínicos

Há séculos é reconhecida a atividade antibacteriana da prata e de seus compostos, bem como seus usos em medicina.²⁸ Esse metal é ativo em baixas concentrações e também possui uma baixa toxicidade em relação a outros metais como Pt e Au.⁶ Relatos do uso de nitrato de prata na prevenção de infecções em queimaduras graves surgiram por volta do ano de 1840. Em 1869 relatou-se que a água estocada em vasos de prata prevenia o crescimento de fungos da espécie *Aspergillus niger*.²⁹

No entanto, mesmo com a eficiência comprovada por anos do uso da prata como quimioterápico antimicrobiano, em 1940 a introdução da penicilina reduziu drasticamente o uso dos compostos de prata.³⁰ As pesquisas sobre complexos de prata ressurgiram com Moyer em 1960, o qual introduziu o uso de uma solução 0,5% de nitrato de prata no tratamento de queimaduras. Desde então os compostos de prata começaram a ser novamente considerados.³¹

Como resultado destas pesquisas foi obtida a sulfadiazina de prata, ou Silvadene[®], a qual foi descrita por Fox e colaboradores como agente antibacteriano²⁹ em 1967. Devido a sua alta atividade antimicrobiana e ao seu baixo efeito tóxico, a sulfadiazina de prata tornou-se o principal medicamento usado em infecções de pele causadas por queimaduras graves.^{32,33}

Uma hipótese de ação dos compostos de prata sobre o organismo pode ser explicada pela interação direta entre o íon prata e o DNA celular ou ainda sua interação com a parede bacteriana.⁶ Outra proposta sugere que um dos fatores principais sobre as atividades antibacterianas e antifúngicas dos complexos de prata é a natureza do átomo coordenado à prata(I) e suas propriedades de ligação, isto é, a facilidade com

que ocorrem reações de substituição do ligante.³⁴ Por exemplo, tem-se especulado que as ligações fracas Ag-O e Ag-N podem desempenhar um papel importante na presença de tais atividades, liberando o íon metálico lentamente em seu alvo celular ou biológico.^{6,35}

Recentemente houve um aumento no número de grupos de pesquisa que exploram a atividade antimicrobiana de novos compostos de prata. Por exemplo, Cavicchioli e colaboradores descreveram a síntese e a caracterização de um novo complexo de prata(I) com acesulfame (Ag-ace), o qual se mostrou ativo sobre *M. tuberculosis*.⁸ Também, complexos com os aminoácidos N-acetil-L-cisteína (Ag-NAC),³⁰ L-butionina sulfoximina (Ag-BSO)³⁶ e triptofano (Ag-TRP)³⁷ foram descritos na literatura. Os complexos Ag-NAC e Ag-TRP mostraram a composição de 1:1 metal/ligante. Ambos mostraram boa atividade antibacteriana sobre cepas bacterianas Gram-positivas (*S. aureus*) e Gram-negativas (*E. coli* e *P. aeruginosa*). O complexo Ag-BSO, por outro lado, apresentou uma composição 2:1 metal/ligante e apresentou uma pronunciada atividade antibacteriana sobre diferentes cepas bacterianas patogênicas, com valores de CIM = 3,125 $\mu\text{g mL}^{-1}$.

Também, Paiva e colaboradores descreveram o primeiro complexo de prata com o anti-inflamatório nimesulida (Ag-NMS).³¹ A coordenação do ligante ao íon Ag(I) ocorre através dos átomos de nitrogênio e oxigênio do grupo sulfonamida. Os ensaios biológicos mostraram uma moderada atividade antibacteriana do complexo Ag-NMS sobre cepas Gram-positivas e Gram-negativas.

1.2.3 Paládio(II): perfil farmacológico e usos clínicos

Desde a descoberta da importância de compostos contendo platina no tratamento contra o câncer, tem-se aumentado os relatos sobre o uso de outros metais, tais como paládio e ouro para a mesma enfermidade. Complexos de platina e paládio possuem uma ampla similaridade estrutural e atividades farmacológicas, tais como, antibacteriana, antitumoral e antituberculose. No entanto, compostos de paládio ainda não são usados na clínica médica.³⁸

Apesar do uso bastante difundido da cisplatina, ainda existe espaço na pesquisa com relação à redução na toxicidade, aumento no espectro de ação, redução dos efeitos colaterais e aumento na solubilidade. Entre os compostos com alguma potencialidade para o tratamento clínico de doenças humanas,³⁹ os derivados de paládio têm recebido uma atenção especial, principalmente como fármacos antitumorais.⁴⁰

Por analogia termodinâmica e estrutural, o Pd(II) é um potencial candidato como substituto à Pt(II).⁴⁰ Estudos hidrolíticos e ligações com o DNA dos complexos de Pd(II) e Pt(II) com atividade antitumoral mostraram que complexos de paládio são cineticamente mais lábeis quando comparados com aqueles de platina, produzindo novas espécies carregadas que interagem com o DNA, e também se ligam mais rápido (10^5 vezes) do que os análogos de compostos de platina.^{41,42}

Nos últimos anos nosso grupo de pesquisas sintetizou vários complexos de paládio com diferentes ligantes, e avaliou suas atividades antitumorais e antibacterianas. Um destaque especial foi dado aos complexos de Pd(II) com aminoácidos. O complexo de Pd(II) com sulfóxido de metionina (Pd(II)-metSO),⁴³ apresentou uma baixa atividade citotóxica sobre a viabilidade das células HeLa, *in vitro*. Os dados mostraram

que depois da incubação por 48 horas o complexo causou somente 20% de morte celular em uma concentração de $200 \mu\text{mol L}^{-1}$. O complexo de Pd(II) com S-alil-L-cisteína (Pd-SAC)^{44,45} e o complexo de Pd(II) com L-alliina (Pd-ali),⁴⁶ também foram estudados. No primeiro complexo, a coordenação do ligante ocorreu através dos átomos de nitrogênio e enxofre ao passo que no segundo a coordenação ocorreu através dos átomos de nitrogênio e oxigênio, ambas em uma geometria quadrado planar. Tais complexos foram testados sobre células HeLa. O complexo Pd-SAC apresentou atividade sobre células HeLa em uma concentração de 400 mmol L^{-1} enquanto que a atividade do complexo Pd-ali mostrou-se pronunciada com um IC_{50} de $\sim 20 \mu\text{mol L}^{-1}$, sendo comparável com o valor de IC_{50} da cisplatina de $15,14 \mu\text{mol L}^{-1}$ sobre a mesma linhagem celular.

1.3 Ligantes N-doadores e a rimantadina

Embora alguns complexos metálicos apresentem atividades biológicas maiores do que aqueles apresentados pelo ligante livre,³⁸ o sucesso dos metalofármacos está intimamente ligado com a própria escolha do ligante, pois esses desempenham um papel fundamental na modificação da reatividade de tais complexos metálicos.⁴¹ Os grupos N-H dos ligantes podem ser responsáveis também pela formação das ligações de hidrogênio e na aproximação dos complexos desses alvos biológicos.^{39,47}

Os diamantóides são conhecidos há cerca de 100 anos. São estruturas formadas por átomos de carbono em uma configuração saturada, podendo ser denominados de “diamantes moleculares”.⁴⁸ O adamantano ($\text{C}_{10}\text{H}_{16}$) foi o primeiro diamantóide isolado a partir do petróleo. Seus derivados (diamantanos, triamantanos e outros)

foram sintetizados e apresentaram propriedades físicas e químicas incomuns, tais como elevada estabilidade térmica.⁴⁹

Recentemente, os adamantanos receberam uma atenção especial, desde a sua separação em diferentes formas e tamanhos. Consequentemente, permitiu-se a pesquisa em várias aplicações, tais como sensores químicos e biomarcadores.⁵⁰ Os derivados do adamantano têm-se mostrado como uma promessa nas aplicações farmacêuticas, como monômeros para sínteses de polímeros de alta temperatura, dentre outras.⁴⁹ As aplicações farmacêuticas dos diamantóides cresceram muito desde a funcionalização do adamantano com grupos amino, o que permitiu a síntese de moléculas que podem ser usadas no tratamento de doenças tais como a *influenza tipo A*, a depressão, o mal de Parkinson^{51,52} e a malária.⁵³

A funcionalização do adamantano com o grupo amino (NH_2) levou à formação da amantadina ($\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{N}$)⁵⁰ e a funcionalização com o grupo etanoamino ($-\text{CHCH}_3\text{NH}_2$) levou à formação da rimantadina ($\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{N}$). Esses foram os primeiros compostos sintéticos capazes de inibir a replicação do vírus da gripe.⁵⁴ A segunda e a terceira moléculas apresentadas na Figura 1.2 atuam especificamente sobre o vírus da *influenza tipo A*, se ligando aos canais de próton do capsídeo viral, bloqueando a entrada de íons H^+ , a qual é uma etapa fundamental na replicação do vírus.⁵⁰

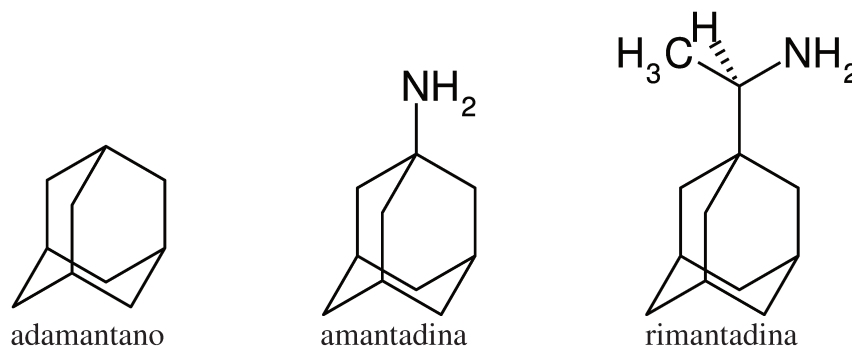


Figura 1.2: Estruturas do adamantano e de seus dois derivados funcionalizados, amantadina e rimantadina.

A gripe continua sendo um problema grave de saúde em todo mundo causando mortes em jovens e idosos, sendo a vacinação o primeiro meio para a prevenção contra infecções da gripe. Além disso, atualmente, duas classes de fármacos estão disponíveis para o seu tratamento e profilaxia: os derivados dos adamantanos (amantadina e rimantadina) e os inibidores da neuraminidase (NA), (zanamivir e oseltamivir).⁵⁵ Atualmente existem mecanismos de inibição do canal M2 através da amantadina e rimantadina, sendo que o mais clássico é a obstrução do canal iônico da proteína M2 pelo fármaco. Essa obstrução impede a replicação do vírus, que ocorre no início entre a penetração e o desnudamento do vírus.⁵⁶

Os derivados dos adamantanos inibem especificamente a propagação da *influenza tipo A*. Esses compostos, na sua forma protonada são responsáveis por “bloquear ou ocluir” o canal iônico M2 da proteína viral, o que impede que o vírus de funda com a membrana do endossomo da célula para a liberação dos seus RNAs genômicos virais para o citoplasma da célula.^{55,57-59} O primeiro composto sintético apresentado por inibir a replicação do vírus *influenza tipo A* foi a amantadina.⁵⁴ Esse composto é também muito efetivo no tratamento da doença de Parkinson. Embora essa última atividade seja menos conhecida, ela também está relacionada com a capacidade do fármaco em bloquear a transmissão neuromuscular.⁵² Outras aplicações importantes desse agente vêm sendo estudadas, variando desde infecções virais, como por exemplo herpes, até depressão e dependência de cocaína, além de uma atividade antimalárica, que foi recentemente proposta por Evans.⁵³

Neste trabalho, são apresentados os mais recentes resultados da síntese e caracterização de complexos de Au(I), Ag(I) e Pd(II) com rimantadina, um fármaco que possui um grupo etanoamino capaz de se ligar a centros metálicos através do átomo

de nitrogênio. Considerando que a incidência de doenças resistentes aos antibióticos é atualmente um dos grandes problemas de saúde pública, os compostos de ouro(I), prata(I) e paládio(II) foram obtidos e avaliados quanto às suas atividades antibacterianas sobre cepas Gram-positivas e Gram-negativas.

Capítulo 2

Objetivos

O presente trabalho teve como objetivos sintetizar e caracterizar química e espectroscopicamente complexos metálicos de Au(I), Ag(I) e Pd(II) com rimantadina, bem como estudar suas atividades antibacterianas sobre microrganismos patogênicos Gram-positivos e Gram-negativos.

2.1 Objetivos específicos

- Sintetizar os complexos de Au(I), Ag(I) e Pd(II) com rimantadina;
- Definir valores de pH ideais, concentrações, temperatura, tempo de reação e proporção metal-ligante;
- Realizar a caracterização dos complexos obtidos através de técnicas instrumentais, tais como análise elementar, análise termogravimétrica (TG), espectroscopia eletrônica de absorção na região do ultra-violeta visível (UV-Vis), espectroscopia vibracional de absorção na região do infravermelho (IV) e espectroscopia de ressonância magnética nuclear (RMN) de ^1H , ^{13}C e ^{15}N ;
- Utilizar métodos computacionais para prever e otimizar as estruturas mais

prováveis dos complexos sintetizados.

- Avaliar a atividade antibacteriana dos complexos, em soluções alcoólicas e aquosas, em diluições seriadas, sobre bactérias Gram-positivas, como *S. aureus* e Gram-negativas, como *E. coli* e *P. aeruginosa* e quantificar suas atividades através da determinação dos valores de CIM.

Capítulo 3

Parte experimental

3.1 Reagentes

Tabela 3.1: Reagentes

Reagentes	Marca	Pureza
Cloridrato de rimantadina	Aldrich	99,0%
Dicianoaurato(I) de potássio	Aldrich	98,0%
Nitrato de prata	Aldrich	99,0%
Tetracloropaladato(II) de lítio hidratado	Aldrich	-
Hidróxido de potássio	Aldrich	98,0%
Hidróxido de sódio	Merck	-
Cloreto de sódio	Nuclear	-
Carbonato de sódio anidro	Merck	-
Hexano		
Acetona	Synth	99,5%
Acetonitrila	Synth	99,5%
Metanol	Synth	99,8%
Etanol	Synth	99,5%
Dimetilsulfóxido	Synth	99,9%
Clorofórmio	Synth	99,8%
Diclorometano	Synth	99,5%
Ácido clorídrico	Synth	35,5 - 38,0%
Ácido nítrico	Synth	65,0%
Rifampicina	Aldrich	p.a

3.2 Isolamento da rimantadina

A fim de sintetizar o complexo de prata com rtd, foi necessário primeiramente eliminar o íon cloreto presente no cloridrato de rimantadina ($\text{rtd} \cdot \text{HCl}$), o qual poderia interferir na formação do complexo. Para isso, $1,0 \times 10^{-3}$ mol de $\text{rtd} \cdot \text{HCl}$ foi dissolvido em 12 mL de água destilada e essa solução foi tratada com 8,0 mL de uma solução aquosa com 5% de hidróxido de sódio (NaOH) e 1,5 g de cloreto de sódio (NaCl). Essa mistura foi submetida à extração com 8,0 mL de diclorometano, CH_2Cl_2 , seguida por mais 3 extrações com 5,0 mL de CH_2Cl_2 . Secou-se a fração orgânica com carbonato de sódio anidro (Na_2CO_3) e o solvente foi removido por rotaevaporação,⁶⁰ resultando em 0,0797 g de rtd livre na forma de um óleo levemente amarelado. A rtd foi solúvel somente em acetona e clorofórmio. O rendimento obtido nessa etapa foi de 45%.

3.3 Síntese dos complexos metálicos

3.3.1 Complexo Au(I)-rtd

O complexo $[\text{Au}(\text{CN})(\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{N})]$, ou Au-rtd , foi sintetizado pela reação de 5,0 mL uma solução aquosa contendo $4,6 \times 10^{-4}$ mol de $\text{rtd} \cdot \text{HCl}$ com uma solução aquosa (3,0 mL) contendo $4,6 \times 10^{-4}$ mol de dicianoaurato(I) de potássio, mantida sob agitação constante e à temperatura ambiente. Embora o meio reacional estivesse ácido, gotejou-se aproximadamente 2,0 mL de uma solução de ácido clorídrico 1:1 a fim de garantir a saída do íon cianeto presente no sal de partida, e a coordenação da rtd ao metal. Após 30 minutos de agitação, obteve-se um precipitado branco o

qual foi separado por filtração, lavado com água destilada e seco em dessecador sob P_4O_{10} . A composição proposta para o complexo foi $[Au(CN)(C_{12}H_{21}N)]$. Os valores calculados para esta composição foram: %C: 38,8; %H: 5,26. Os valores encontrados foram: %C: 39,2; %H: 4,57. Estes valores sugere a fórmula molecular proposta. O rendimento obtido nessa síntese foi de 64%.

3.3.2 Complexo Ag(I)-rtd

Para a síntese do complexo de prata, utilizou-se o ligante isolado no procedimento 3.2. A uma suspensão aquosa da rtd livre adicionaram-se 3,0 mL de uma solução de ácido nítrico, HNO_3 $2,5 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$. A solução foi mantida por agitação por 1 hora à temperatura ambiente. Em seguida, 2 mL de uma solução aquosa contendo $2,5 \times 10^{-3} \text{ mol}$ de $AgNO_3$ foram adicionados à solução da rtd a qual foi mantida em agitação por mais 1 hora. Em seguida, ajustou-se o pH para 7,0 com uma solução aquosa contendo $0,44 \text{ mol L}^{-1}$ de hidróxido de potássio, KOH. Um precipitado cinza claro foi formado, o qual foi separado por filtração, lavado com água destilada e seco em dessecador sob P_4O_{10} . A composição proposta para o complexo foi $[Ag(rtd)_2]NO_3 \cdot H_2O$. Os valores calculados da análise elementar para essa composição, foram: %C: 52,74; %H: 8,12; %N: 7,69. Os valores encontrados foram: %C: 50,1; %H: 7,26; %N: 7,56. Estes resultados sugerem a fórmula molecular proposta. O rendimento nessa síntese foi de 72%.

3.3.3 Complexo Pd(II)-rtd

A síntese do complexo de paládio(II) foi realizada da seguinte forma: a 5 mL de uma solução metanólica contendo $5,0 \times 10^{-4} \text{ mol}$ de $rtd \cdot HCl$, adicionaram-se 2,0 mL

de uma solução metanólica contendo $1,0 \times 10^{-3}$ mol de KOH. Deixou-se em agitação por 1 hora a uma temperatura controlada entre 45 - 50 °C. Após essa etapa, 3,0 mL de uma solução metanólica contendo $2,5 \times 10^{-4}$ mol do sal de partida $\text{Li}_2[\text{PdCl}_4]$ foram adicionados à solução do ligante e deixou-se por mais 1 hora em agitação constante. Houve a formação de um sólido levemente amarelado, o qual foi separado por filtração e lavado com água destilada e seco em dessecador sob P_4O_{10} . A composição proposta para o complexo foi $[\text{PdCl}_2(\text{rtd})_2]$. Os valores calculados da análise elementar para essa composição, foram: %C: 53,8; %H: 7,89; %N: 5,23. Os valores encontrados na análise elementar foram: %C: 53,8; %H: 7,37; %N: 5,23. Esses resultados sugerem a fórmula molecular proposta. O rendimento dessa reação foi de 43%.

3.4 Caracterização - Técnicas utilizadas e equipamentos

3.4.1 Análise Elementar

As análises de carbono, hidrogênio e nitrogênio foram realizadas usando-se o analisador CHNS *PerkinElmer 2400*.

3.4.2 Análise termogravimétrica - TG

As análises termogravimétricas (TG) foram obtidas no módulo de análise simultânea TGA/DTA utilizando-se o equipamento SEIKO EXSTAR 6000, com as seguintes condições experimentais: ar sintético, razão de fluxo de $50 \text{ cm}^3 \text{ min}^{-1}$, com taxa de aquecimento de $10 \text{ }^\circ\text{C min}^{-1}$ de 25 °C a 900 °C.

3.4.3 Difractometria de raios X pelo método de pó

Com o tratamento térmico, o resíduo de ouro foi analisado no difratômetro Shimadzu XRD-7000 operando com radiação $\text{CuK}\alpha$ ($\lambda = 1,5406 \text{ \AA}$) com monocromador de grafite a 40 kV e 30 mA, em temperatura ambiente. A amostra foi analisada variando de 2θ a partir de 25° a 80° .

3.4.4 Espectroscopia eletrônica de absorção na região do ultravioleta-visível - UV-Vis

Os espectros de absorção na região do UV-Vis foram registrados no espectrômetro *Cary 50 probe Varian/Agilent*, na região de 190 a 1100 nm. Os compostos foram dissolvidos em metanol e clorofórmio. As medidas foram realizadas utilizando-se cubetas de quartzo com 1,00 cm de caminho óptico.

3.4.5 Espectroscopia de absorção na região do Infravermelho - IV

Os espectros de absorção na região do IV foram registrados no espectrômetro *ABB Bomen MB Series FT-IR*, na região de $4000 - 400 \text{ cm}^{-1}$, com resolução de 4 cm^{-1} . As amostras foram preparadas em pastilhas de KBr.

3.4.6 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear - RMN

Os espectros de RMN de ^1H e ^{13}C em solução foram obtidos a 303 K em um espectrômetro AVANCE II 400 MHz, utilizando tubos de 5 mm de diâmetro. Os valores dos deslocamentos químicos foram referenciados a partir dos valores de deslocamento químico de ^1H e ^{13}C do tetrametilssilano (TMS). Os deslocamentos químicos

dos átomos de nitrogênio da rtd e dos complexos foram indiretamente detectados através do experimento de acoplamento a múltiplas ligações $^1\text{H}-^{15}\text{N}$ (*heteronuclear $[^1\text{H}-^{15}\text{N}]$ multiple bond coherence, HMBC*) no mesmo espectrômetro. As amostras foram dissolvidas em solventes deuterados (0,75 mL) de acordo com a solubilidade de cada composto.

3.4.7 Cálculos teóricos para otimização de geometria

Os cálculos de otimização de geometria foram realizados usando software GA-MESS com um critério de convergência de 10^{-4} a.u. em um algoritmo de gradiente conjugado. O potencial de caroço efetivo (ECP) LANL2DZ foi usado para os metais de transição e o conjunto de bases atômicas 6-31G(d) para todos os outros átomos. Os cálculos de teoria do funcional de densidade (DFT) foram realizados usando o funcional B3LYP com 10^{-5} a.u. como critério de convergência para mudança de densidade. Os espectros calculados no IV para os complexos foram obtidos no mesmo nível de teoria.⁶¹ A fim de compensar a negligência da correlação de elétrons, foi introduzido um fator de escala de 0,9614.¹ As estruturas obtidas foram confirmadas com um mínimo na superfície de energia potencial (SEP), com cálculos de Hessianas, não apresentando frequências imaginárias.

3.4.8 Determinação da concentração inibitória mínima - CIM

Para os ensaios de determinação das CIM dos complexos rtd-HCl, Au-rtd e Ag-rtd foram selecionadas seis cepas bacterianas, sendo três Gram-negativas (*E. coli* ATCC 25922, *P. aeruginosa* ATCC 27853, *P. aeruginosa* 31NM) e três Gram-positivas (*S. aureus* ATCC 25923, *S. aureus* BEC9393 e *S. aureus* Rib 1). Soluções estoque (10,0

mg mL⁻¹) de cada um dos complexos foram preparadas utilizando dimetilsulfóxido (DMSO) como solvente. Os ensaios foram realizados conforme descrito por CLSI.⁶² As bactérias foram cultivadas em caldo Mueller-Hinton a 37 °C por 18 horas. A partir desse cultivo, as bactérias foram diluídas, no mesmo meio, até atingirem a escala turbidimétrica 1 de MacFarland (3×10^8 UFC/mL). A partir da solução estoque, os complexos foram submetidos a sete diluições seriadas (1:1) em DMSO. Em uma microplaca de 96 poços foram adicionados 50 μ L da suspensão bacteriana na escala 1 de MacFarland e 50 μ L de cada uma das sete diluições seriadas dos complexos em cada poço, para um volume final de 100 μ L/poço, o que levou à diluição das suspensões bacterianas para a escala 0,5 de MacFarland ($1,5 \times 10^8$ UFC/mL). Como controle positivo, foi utilizado o antibiótico rifampicina nas sete diluições seriadas, como descrito para os complexos metálicos. A microplaca foi incubada a 37 °C por 18 horas e análise da CIM foi realizada mediante leitura de absorbância em um espectrômetro Tecan Infinite M200 Pro em 595 nm.

Capítulo 4

Resultados e Discussão

4.1 Caracterização do cloridrato de rimantadina (rtd·HCl) e rimantadina livre (rtd)

4.1.1 Espectroscopia no IV do rtd·HCl e da rtd livre e estudos por DFT

Tanto a rtd livre quanto seu cloridrato foram avaliados por espectroscopia vibracional no IV. Os espectros com suas respectivas bandas atribuídas podem ser vistos na Figura 4.1. Numa primeira análise, nota-se que o grupo amino da rtd livre apresenta duas bandas na região de alta energia, em 3370 e 3300 cm^{-1} , as quais podem ser atribuídas aos estiramentos assimétrico $\nu_{as}(\text{NH}_2)$ e simétrico $\nu_s(\text{NH}_2)$ do grupo etanoamino, respectivamente. Já no espectro no IV do rtd·HCl, os modos vibracionais referentes ao grupo NH_2 são alargados e observa-se um ombro de baixa intensidade variando de 3210 cm^{-1} a 2800 cm^{-1} que certamente coincidem com as bandas referentes aos grupos CH_3 e CH_2 entre 3000 e 2800 cm^{-1} .⁶³

Além disso, observa-se no espectro do rtd·HCl uma banda de combinação (NH_3^+) próxima de 2010 cm^{-1} ,⁶³ a qual não está presente no espectro da rtd livre. A

protonação de aminas é um fenômeno competitivo em relação à coordenação. O espectro no IV da rtd livre garante que o procedimento de neutralização empregado foi eficiente, resultando no grupo -NH_2 livre e o consequente desaparecimento da banda em 2010 cm^{-1} .

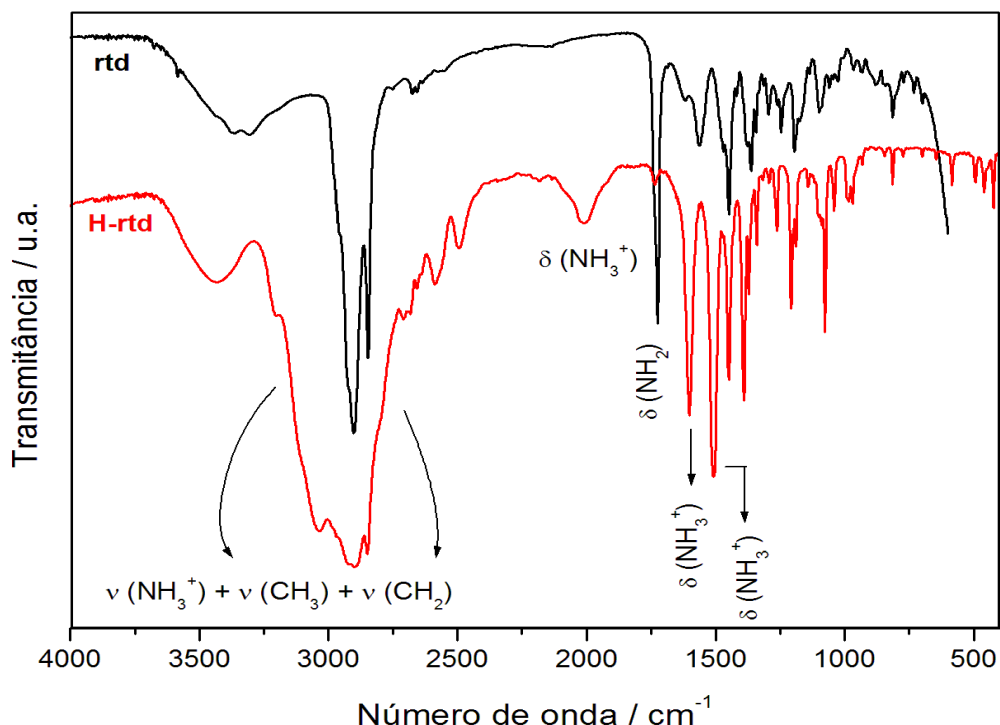


Figura 4.1: Espectro de absorção na região do IV do rtd·HCl da rtd.

Por outro lado, o desaparecimento dessa banda do espectro no IV do rtd·HCl pode ser explicado através do surgimento de uma banda de forte intensidade no espectro no IV da rtd livre em 1728 cm^{-1} correspondente à deformação angular assimétrica $\delta_{as}(\text{NH}_2)$. Outra banda apresenta-se próxima de 815 cm^{-1} , sendo referente à deformação angular assimétrica fora do plano $\rho_{as}(\text{NH}_2)$ da rtd livre.

Sandorft em 1958 investigou a natureza da ligação de hidrogênio em vários hale-

tos de hidrogênio de amins e sais de amônio e mostrou que as ligações de hidrogênio são do tipo $N^+-H \cdots X^-$, o que explica perfeitamente o espectro do rtd·HCl.^{63,64} Como descrito na literatura,⁶⁵ quando grupos $-NH_2$ fazem ligações de hidrogênio, é esperado um deslocamento para menores frequências como também um alargamento na banda de estiramento simétrico (H-N-H),⁶⁶ assim como é observado no espectro do rtd·HCl na Figura 4.1. Todas as bandas estão resumidas na Tabela 4.1. A análise vibracional feita com base no espectro teórico obtido para a rtd livre confirma a atribuição das bandas feita anteriormente.

Tabela 4.1: Atribuição dos modos vibracionais no infravermelho calculados para a rtd livre. Os valores de número de onda foram ajustados com o fator de escala 0,9614 sugerido por Scott.¹

Modo vibracional	Calculado / cm^{-1}	Experimental / cm^{-1}
$\nu_{as}(NH_2)$	3415	3366
$\nu_s(NH_2)$	3334	3298
$\nu_{as}(C-H) CH_3$	3023	2925
$\nu_s(C-H) CH_3$	2978	2903
$\nu(C-H) C^*$	2811	2848
$\delta(H-N-H)$	1603	1725
$\rho(H-N-H) + \rho(H-C-H)$	821	813

(*) refere-se ao carbono quiral do grupo etanoamino.

Foram realizadas investigações teóricas a respeito da estrutura da rtd livre, com otimização da estrutura e simulação de seu espectro vibracional, apresentado na Figura 4.2. A análise dos dados do espectro no IV simulado para a rtd livre mostra uma boa aproximação com os dados do espectro no IV experimental de suas principais bandas. O espectro da rtd, apresenta duas bandas na região de alta energia em 3415 cm^{-1} e 3334 cm^{-1} as quais podem ser atribuídas aos modos de $\nu_{as}(NH_2)$ e $\nu_s(NH_2)$ respectivamente. Outra banda observada em 1603 cm^{-1} referente à $\delta_{as}(NH_2)$ do grupo etanoamino. Outra banda em 821 cm^{-1} , refere-se à somatória de dois modos

de vibração: $\rho(\text{NH}_2)$ e $\rho(\text{CH}_2)$.

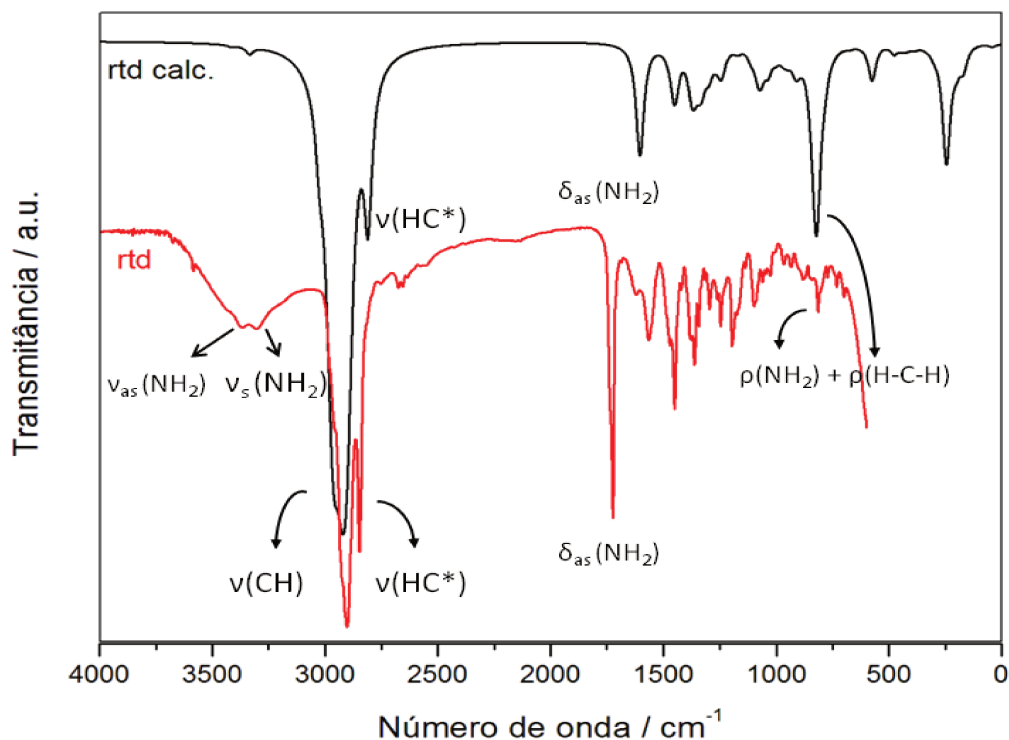


Figura 4.2: Espectros simulado e experimental no IV para a rimantadina livre usando B3LYP/ 6-31G(d).

4.1.2 Ressonância Magnética Nuclear da rtd livre

Para que se conseguisse realizar a aquisição dos espectros de RMN do $\text{rtd} \cdot \text{HCl}$, da rtd livre e dos complexos formados, tais compostos foram dissolvidos em diferentes solventes, sendo que o $\text{rtd} \cdot \text{HCl}$ e o complexo Au-rtd foram dissolvidos em metanol deuterado (CD_3OD), a rtd livre e o complexo Ag-rtd foram dissolvidos em acetona deuterada (CD_3COCD_3) e por fim a rtd livre e o complexo Pd-rtd foram dissolvidos em clorofórmio deuterado (CDCl_3). Em todos os espectros foram realizadas

análises comparativas entre o ligante e os complexos. Estes dados serão discutidos nas próximas seções. Os espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C da rtd livre se encontram nas Figuras 4.3 e 4.4, respectivamente.

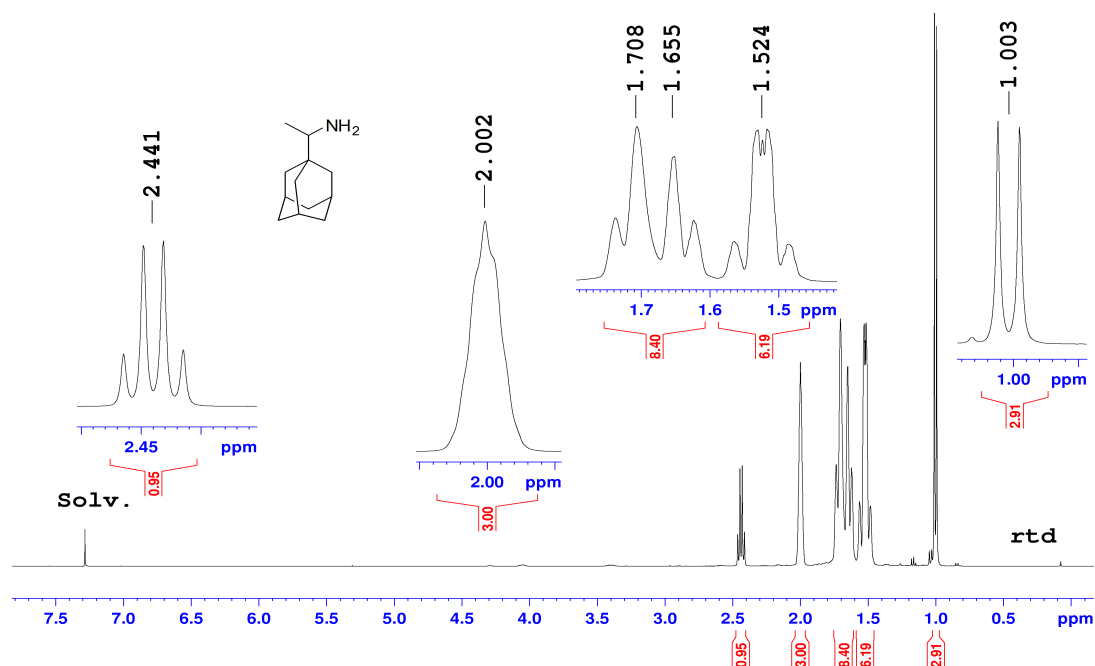


Figura 4.3: Espectro de RMN de ^1H da rimantadina livre em clorofórmio-d.

O espectro de RMN de ^1H da rtd livre apresenta um dupletto em 1,00 ppm referente aos hidrogênios da metila do grupo etanoamino. Foi possível observar também três duplos dupletos, sendo que o primeiro sinal em 1,52 ppm é referente aos hidrogênios (2,8,9) em que são hidrogênios enantiotópicos, ou seja, que não se acoplam entre si e não são diferenciáveis (δ iguais) no espectro de RMN de ^1H . Os outros dois sinais em 1,66 ppm e 1,71 ppm são referentes aos hidrogênios (4,6,10) sendo denominados de sin e anti, respectivamente, os quais são diastereotópicos, ou seja, acoplam entre si no espectro e se diferem (δ diferentes) no espectro de RMN de ^1H . Também são observados os prótons restantes do anel (3,5,7) que aparecem como

um simpleto alargado em 2,00 ppm. Por fim se observa um quarteto em 2,44 ppm referente ao hidrogênio ligado ao carbono quiral do grupo etanoamino, denominado CH.

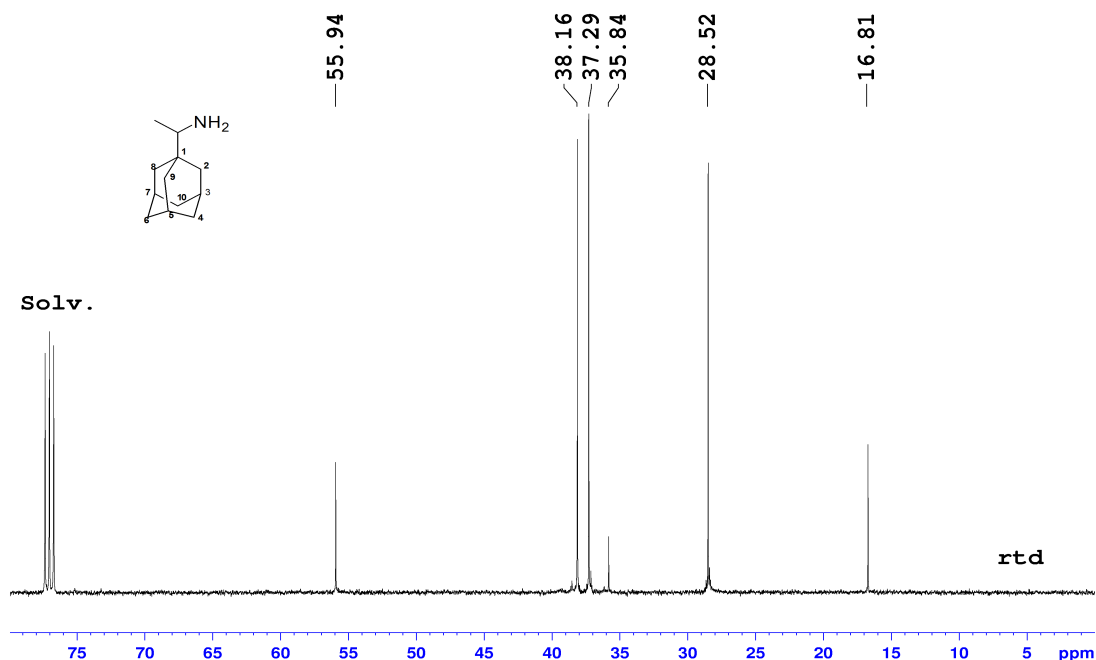


Figura 4.4: Espectro de RMN de ^{13}C da rimantadina livre em clorofórmio-d.

O espectro de RMN de ^{13}C apresenta os seguintes sinais em (ppm): 16,81; 28,52; 35,84; 37,29; 38,16 e 55,94 referentes ao carbono (CH_3), aos carbonos (3,5,7), ao carbono (C1), aos carbonos (4,6,10), aos carbonos (2,8,9) e ao carbono quiral do grupo etanoamino (HC^*), respectivamente.

4.1.3 Estrutura calculada para o rtd-HCl

Os estudos por DFT, permitiram calcular a estrutura molecular apresentada na Figura 4.5.

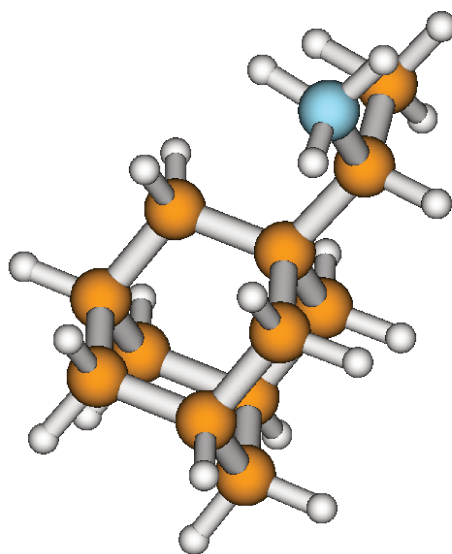


Figura 4.5: Estrutura otimizada para o cloridrato de rimantadina: carbono (laranja), hidrogênio (branco) e nitrogênio (azul).

4.2 Complexo Au-rtd

4.2.1 Análise Termogravimétrica do Au-rtd

Como visto na Figura 4.6, a decomposição térmica do complexo Au-rtd ocorre em duas etapas. A primeira entre 160 - 260 °C, e a segunda entre 320 - 500 °C. A partir de 500 °C a massa do resíduo permanece constante. O resíduo foi identificado como Au⁰ por DRX de pó. O somatório dos eventos de perda de massa confirma a composição [AuCN(C₁₂H₂₁N)].

4.2.2 Espectroscopia eletrônica de absorção no UV-Vis do Au-rtd

Na Figura 4.7, são apresentados os espectros de absorção na região do UV-Vis do complexo Au-rtd em comparação com o rtd·HCl. As bandas de absorção observadas no espectro do complexo Au-rtd entre 230-240 nm (41666 - 43479 cm⁻¹), compreendidas na faixa do ultravioleta, são atribuídas às transições permitidas de natureza de

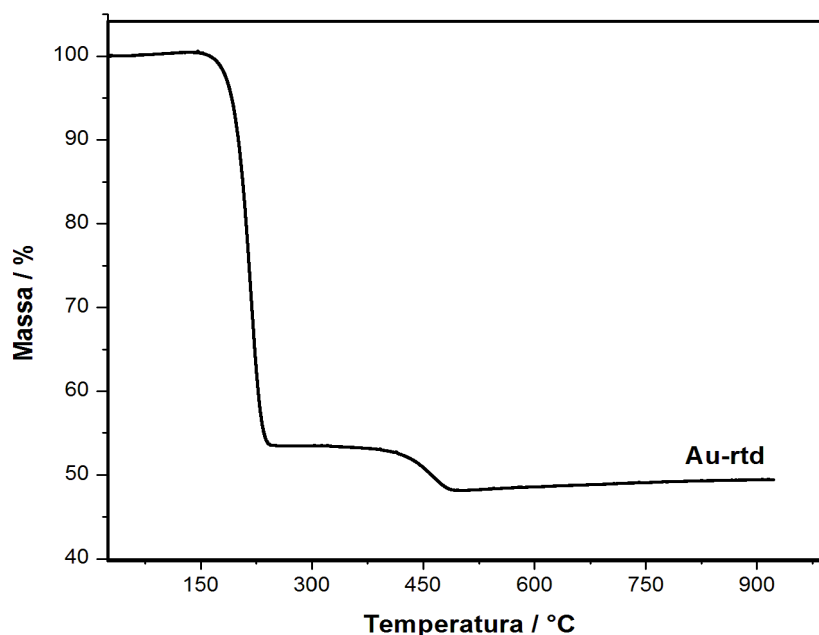


Figura 4.6: Termograma do complexo Au-rtd.

transferência de carga metal-ligante (MLCT) a partir dos orbitais *d* preenchidos do ouro(I) de configuração eletrônica de valência $[\text{Xe}]4f^{14}5d^{10}$ para os orbitais π^* antiligantes do cianeto através de retrodoação.^{67,68} De acordo com Rawashdeh-Omary,⁶⁹ os valores de absorvidade molar (ϵ) compreendidos entre (10^3 - 10^4) são referentes às transições de natureza MLCT sendo responsáveis por suas elevadas intensidades.

A natureza das bandas foi confirmada através dos valores de absorvidade molar (ϵ) sendo mostrados no Apêndice A.2 como o valor da inclinação (B) dos ajustes lineares. A presença dessas bandas confirma a coordenação do CN^- e o estado de oxidação do Au(I).

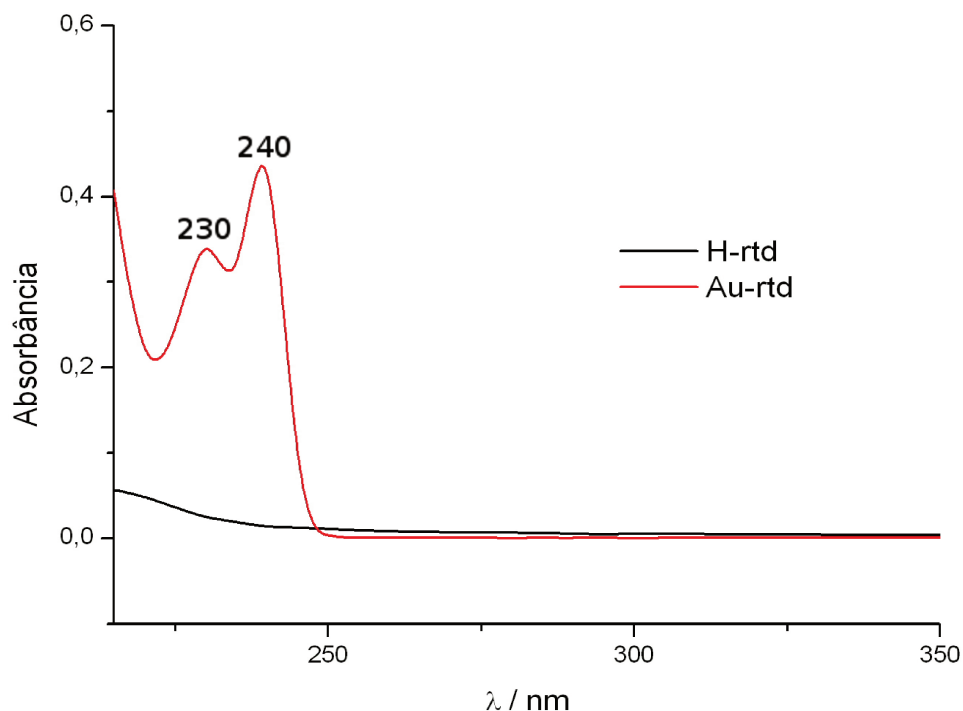


Figura 4.7: Espectros de absorção na região do UV-Vis do complexo Au-rtd e do rtd·HCl.

4.2.3 Espectroscopia no IV do Au-rtd e estudos por DFT

O espectro no IV do complexo Au-rtd apresentado na Figura 4.8 exibe uma banda fina de absorção em 3287 cm^{-1} , a qual é atribuída ao modo de estiramento simétrico $\nu(\text{H-N-H})$ do grupo etanoamino. De acordo com Nakamoto,⁷⁰ o deslocamento para menores energias referente ao estiramento simétrico $\nu(\text{H-N-H})$ no espectro do complexo quando comparado com o espectro do ligante pode ser atribuído à coordenação do grupo amino da rtd livre ao Au(I). Além disso, o espectro no IV para o complexo Au-rtd exibe uma forte banda de absorção em 2142 cm^{-1} , a qual é atribuída ao modo de estiramento $\nu(\text{C-N})$ do grupo cianeto ($\text{C}\equiv\text{N}^-$) coordenado ao Au(I).

Outra evidência de coordenação através do átomo de nitrogênio da rtd ao Au(I)

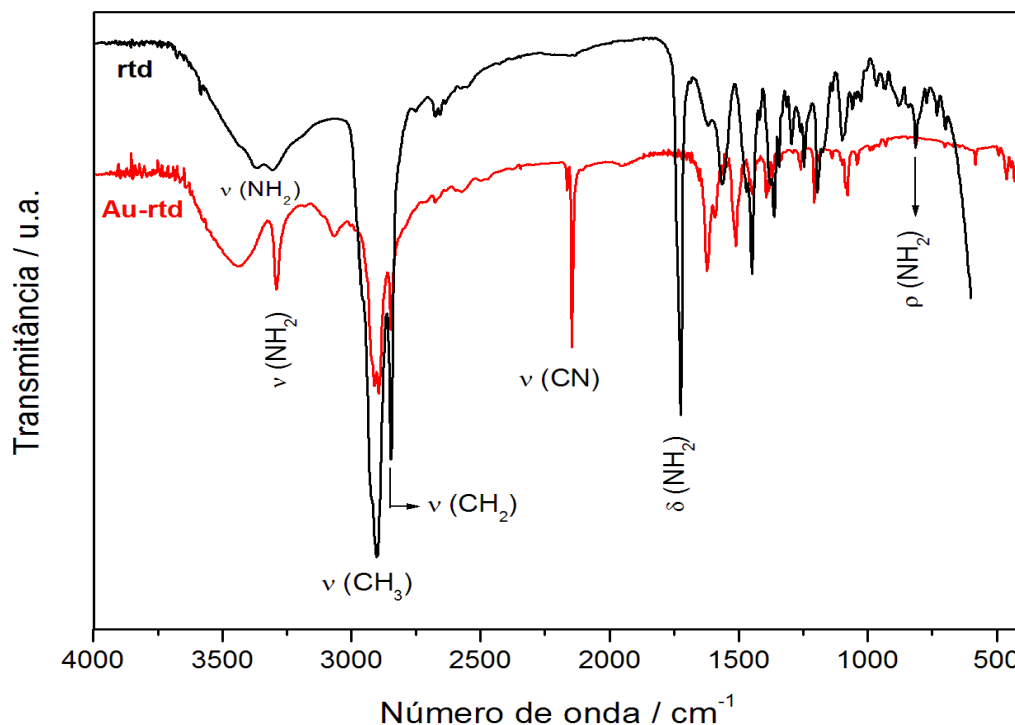


Figura 4.8: Espectro de absorção na região do IV da rimantadina livre e do complexo Au-rtd.

é o desaparecimento das bandas de deformação angular (δ) em 1728 cm^{-1} e (ρ) em 813 cm^{-1} presentes no espectro do ligante livre.

Foram realizadas investigações teóricas sobre a coordenação da rtd ao Au(I) através do átomo de nitrogênio do grupo NH_2 , a fim de confirmar a estrutura do complexo. A análise dos dados dos espectros simulados no IV da rimantadina e do complexo Au-rtd prediz um deslocamento de -10 cm^{-1} no modo de estiramento simétrico N-H do grupo NH_2 em consequência da coordenação da rimantadina ao Au(I). Os valores calculados e experimentais são apresentados na Tabela 4.2.

Os espectros teóricos da rtd e do complexo Au-rtd são apresentados na Figura 4.9.

A estrutura otimizada para o complexo Au-rtd apresenta um sistema de coordenação

Tabela 4.2: Atribuição dos modos vibracionais no IV calculados utilizando B3LYP/ LANL2DZ para o complexo Au-rtd. Os valores de comprimento de onda foram ajustados com o fator de escala 0,9614 sugerido por Scott.¹

Modos vibracionais	Calculado/ cm^{-1}	Experimental/ cm^{-1}
$\nu_{as}(\text{NH}_2)$	3406	3440
$\nu_s(\text{NH}_2)$	3340	3388
$\nu_{as}(\text{C-H}) \text{ CH}_3$	3033; 3020	2910
$\nu_s(\text{C-H}) \text{ CH}_3$	2960; 2952	2893
$\nu(\text{C-H}) \text{ C}^*$	2932	2844
$\delta_{as}(\text{H-N-H})$	1622	1625
$\delta(\text{H-C-H}) + \delta(\text{H-N-H})$	1197	1083
$\nu(\text{C-N})$	2205	2142
$\nu(\text{Au-N})$	460; 515	-

(*) refere-se ao carbono quiral do grupo etanoamino.

linear para o ouro como esperado para complexos de Au(I) com um número de coordenação 2. Neste caso, a coordenação ocorre através do átomo de nitrogênio da rimantadina e também através do átomo de carbono do grupo cianeto. As principais distâncias calculadas foram Au-N (1,95 Å) e Au-CN (1,97 Å), enquanto que os ângulos calculados foram Au-N-C (108,9°), N-Au-C (179,1°) e N-C-CH₃ (108,9°). As distâncias de ligação observadas são comparáveis com os dados experimentais descritos por outros derivados de cianeto de ouro(I), em que as distâncias de ligação Au-CN foram (1,96 Å)⁷¹ como também os dados obtidos para o complexo Au-MTZ já relatado, em que as distâncias de ligação calculadas Au-N e Au-CN foram de (2,11 Å) e (1,98 Å) respectivamente, e o ângulo N-Au-C calculado foi de (179°).²⁶ Os principais parâmetros geométricos calculados para a estrutura são apresentados no Apêndice B.2.

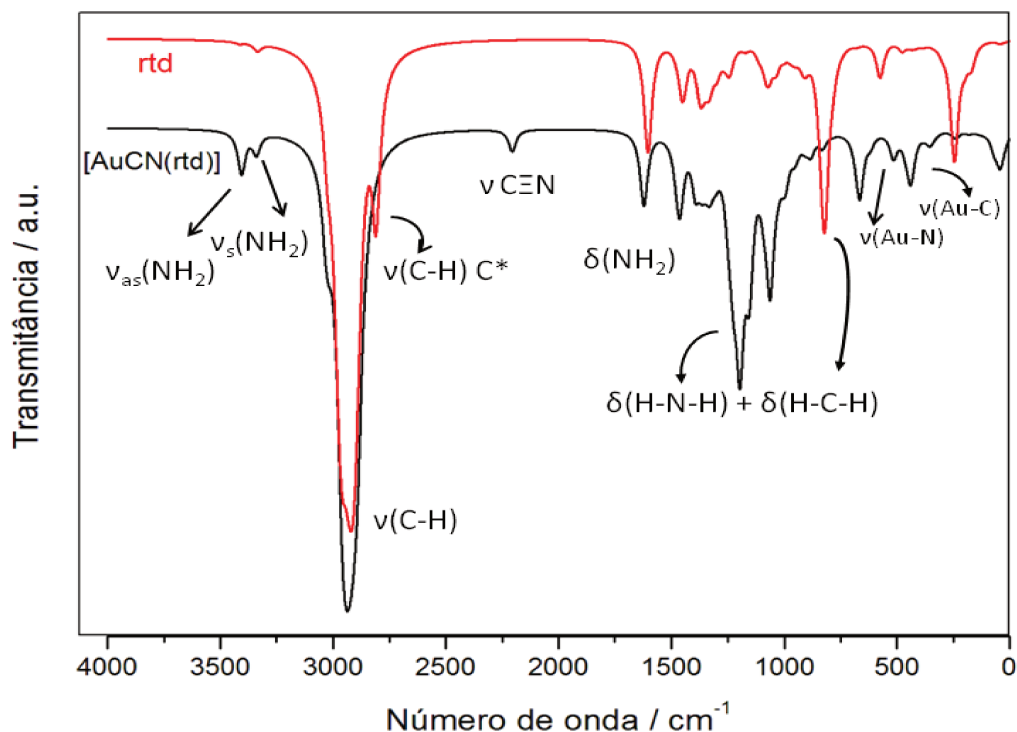


Figura 4.9: Espectros simulados no IV para a rimantadina (B3LYP/6-31G(d) e para o complexo Au-rtd (B3LYP/LANL2DZ).

4.2.4 Espectroscopia de ressonância magnética nuclear do Au-rtd

O complexo Au-rtd foi dissolvido em metanol deuterado (CD_3OD). Os espectros de RMN de ^1H , ^{13}C e ^{15}N do complexo são apresentados nas Figuras 4.10, 4.11 e 4.12 respectivamente. Os espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C do complexo Au-rtd são semelhantes aos respectivos espectros de RMN do rtd·HCl, variando somente o deslocamento químico de alguns sinais que podem ser visualizados na Tabela 4.3.

A primeira evidência de coordenação da rtd ao Au(I), vem com o surgimento do sinal de carbono no espectro de RMN de ^{13}C do complexo Au-rtd em 150,74 ppm, referente ao átomo de carbono do grupo cianeto ligado ao metal, o que confirma a

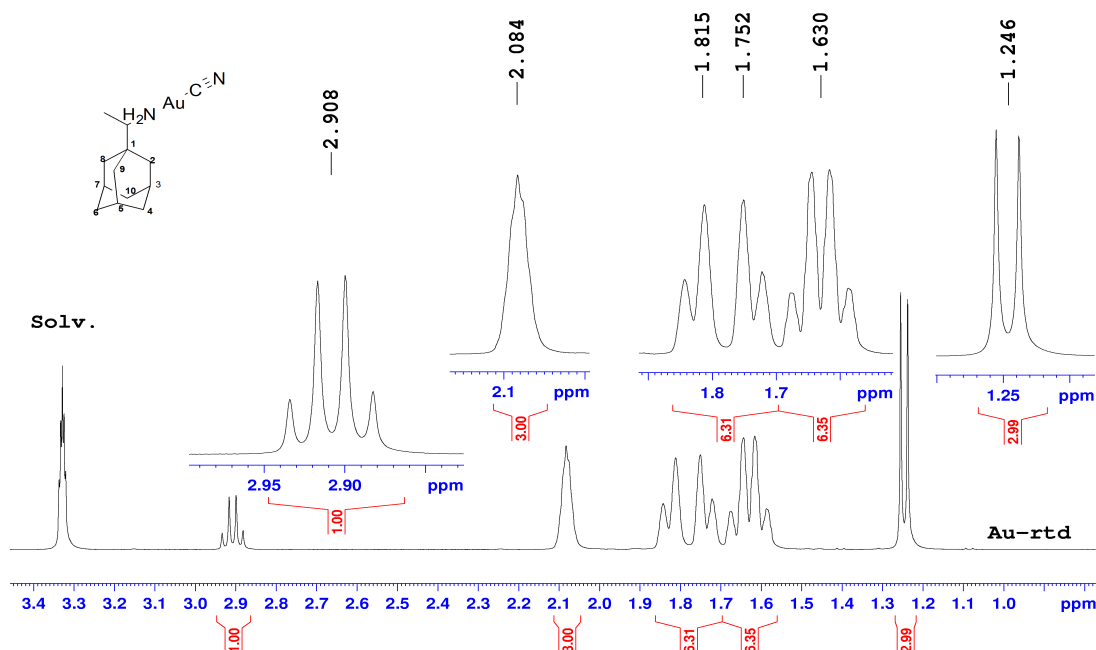


Figura 4.10: Espectro de RMN de ^1H do complexo Au-rtd em metanol- d_4 .

Tabela 4.3: Deslocamentos químicos dos núcleos de hidrogênio e carbono referentes ao rtd·HCl e ao complexo Au-rtd.

Deslocamento Químico (ppm)							
hidrogênio	rtd·HCl	Au-rtd	$\Delta\delta$ (ppm)	carbono	rtd·HCl	Au-rtd	$\Delta\delta$ (ppm)
CH_3	1,23	1,25	0,02	CH_3	13,34	11,86	-1,48
2,8,9	1,61	1,63	0,02	3,5,7	29,68	28,16	-1,52
4,6,10(sin)	1,73	1,75	0,02	C1	35,82	34,33	-1,49
4,6,10(anti)	1,79	1,81	0,02	4,6,10	37,8	36,36	-1,44
3,5,7	2,06	2,08	0,02	2,8,9	38,81	37,25	-1,56
*CH	2,89	2,91	0,02	CH	58,03	56,52	-1,51
				CN	-	150,74	

(*) refere-se ao carbono quiral do grupo etanoamino.

estrutura molecular proposta.

A coordenação da rtd ao Au(I) foi confirmada a partir dos dados de RMN de ^{15}N , sendo que a investigação sobre o núcleo de nitrogênio foi feita através dos espectros de RMN de correlação heteronuclear a múltiplas ligações [^1H - ^{15}N]. No espectro da

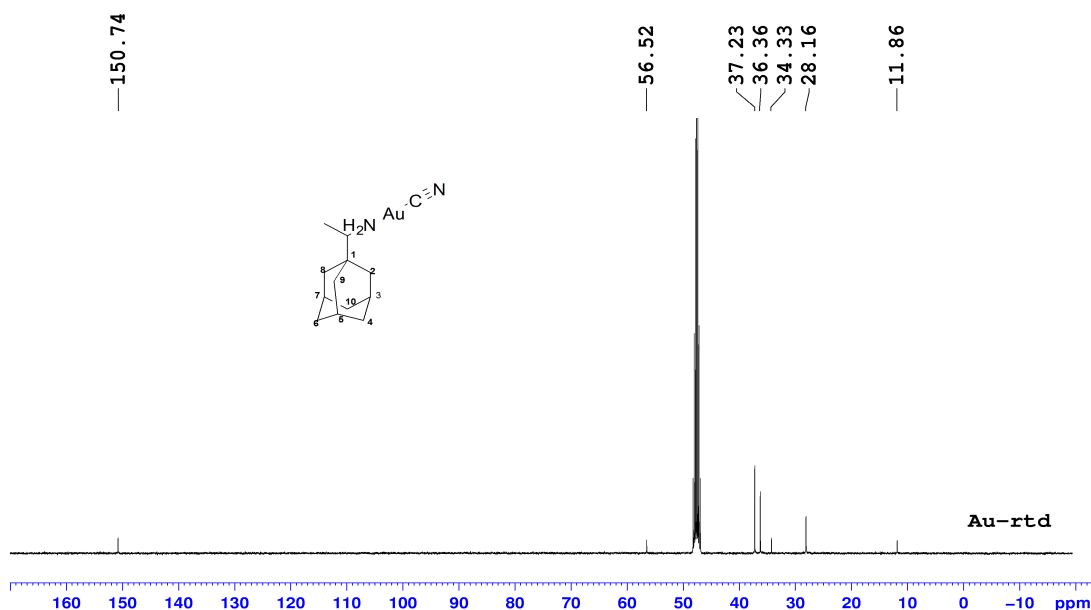


Figura 4.11: Espectro de RMN de ^{13}C do complexo Au-rtd em metanol- d_4 .

Figura 4.12 foi observada uma variação no deslocamento $\Delta\delta$ (δ complexo - δ ligante) de aproximadamente 1,0 ppm para o átomo de nitrogênio do grupo etanoamino, o que indica a coordenação do ligante ao metal através deste átomo.

4.2.5 Estrutura calculada para o complexo Au-rtd

A partir dos resultados da análise elementar e análise térmica, foi estabelecida a fórmula molecular para o complexo Au-rtd: $[\text{AuC}_{13}\text{H}_{21}\text{N}_2]$. A partir dos resultados de espectroscopia de absorção na região no infravermelho, espectroscopia de ressonância magnética nuclear de ^1H , ^{13}C e ^{15}N , e de espectroscopia de absorção na região do UV-Vis, foi possível identificar a coordenação do ligante através do átomo de nitrogênio ao ouro(I) propondo-se a estrutura molecular vista na Figura 4.13.

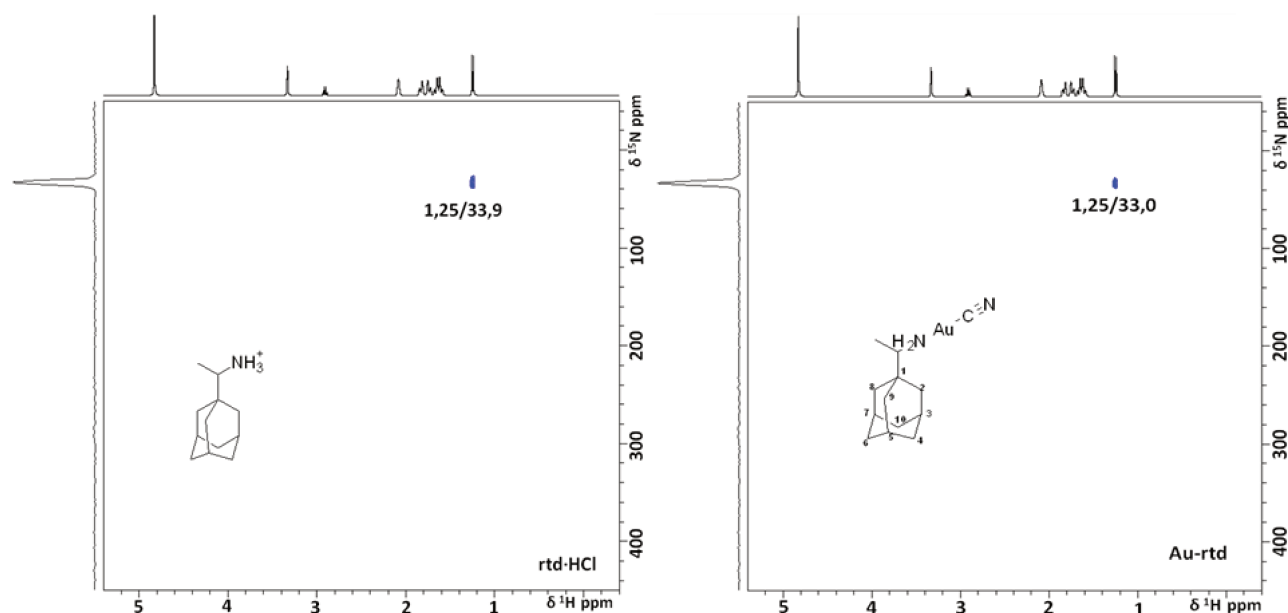


Figura 4.12: Espectro de RMN bidimensional [^1H - ^{15}N] do complexo Au-rtd em metanol- d_4 .

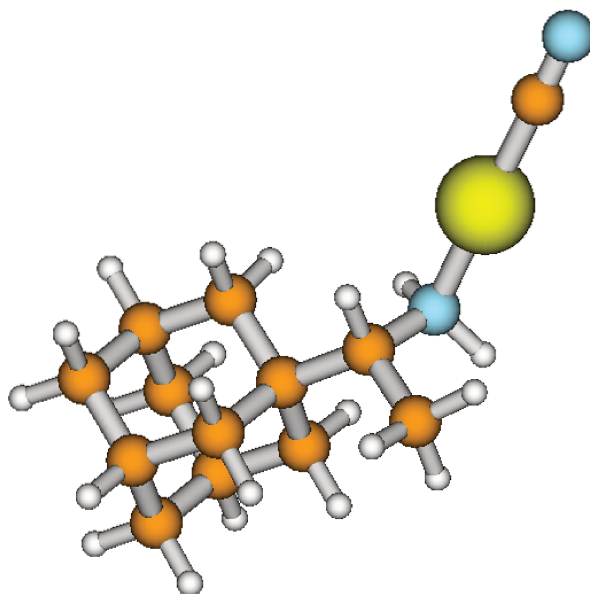


Figura 4.13: Estrutura calculada para o complexo Au-rtd: ouro (amarelo), carbono (laranja), hidrogênio (branco) e nitrogênio (azul).

4.3 Complexo Ag-rtd

4.3.1 Análise Termogravimétrica do Ag-rtd

A decomposição térmica do complexo Ag-rtd é apresentada na Figura 4.14. Dois eventos de perda de massa podem ser observados no termograma do complexo Ag-rtd. A somatória desses eventos confirma a fórmula molecular $[\text{Ag}(\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{N})_2]\text{NO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$, proposta pela análise elementar.

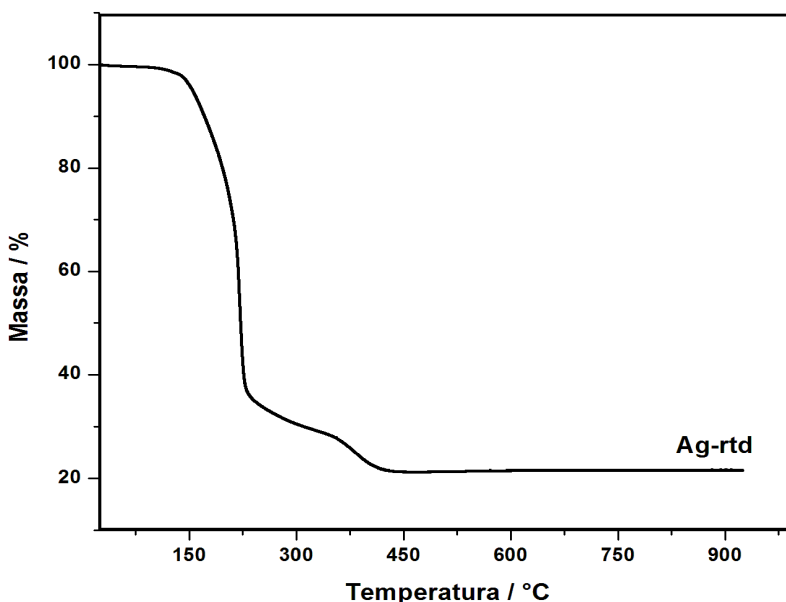


Figura 4.14: Termograma do complexo Ag-rtd.

4.3.2 Espectroscopia eletrônica de absorção no UV-Vis do Ag-rtd

Tentou-se obter um espectro no UV-Vis para o complexo Ag-rtd dissolvido em acetona. A escolha do solvente foi devido ao fato da rtd livre e do complexo Ag-rtd serem solúveis nesse mesmo solvente para que fosse possível analisá-los de forma

comparativa. No entanto, as bandas coincidiram com a faixa de absorção do solvente utilizado. O clorofórmio também foi utilizado, mas neste solvente houve redução do íon Ag(I) à prata metálica, decompondo o complexo impossibilitando a realização do experimento.

4.3.3 Espectroscopia no IV do Ag-rtd e estudos por DFT

Os espectros no IV da rtd livre e do complexo Ag-rtd são apresentados na Figura 4.15. Numa análise comparativa entre eles, pode-se perceber algumas evidências muito relevantes para se propor o modo de coordenação do ligante ao metal no complexo.

De acordo com a literatura, nitratos coordenados apresentam uma banda fina em 1030 cm^{-1} a qual é atribuída ao estiramento $\nu(\text{N-O})$, enquanto que íons de nitrato livres apresentam uma banda de absorção referente ao estiramento $\nu(\text{N-O})$ variando de 1389 a 1259 cm^{-1} . Assim, a presença da banda intensa em 1386 cm^{-1} no espectro do complexo Ag-rtd indica a presença do íon nitrato na estrutura como um contra-íon.^{72,73}

Além disso, a presença de água na estrutura é responsável pelas ligações de hidrogênio e, por consequência, pelas variações em algumas bandas de absorção no espectro do complexo Ag-rtd. Por exemplo, o espectro no IV para o complexo Ag-rtd exibe uma banda de absorção entre 3334 e 3266 cm^{-1} , a qual é atribuída ao modo de estiramento do $\nu(\text{N-H})$. Próximo a essa região percebe-se um alargamento dessa banda, o que pode ser justificado pela presença de água de hidratação na composição do complexo e consequente formação de ligações de hidrogênio.

Outra evidência de coordenação é o desaparecimento da banda fina e intensa em

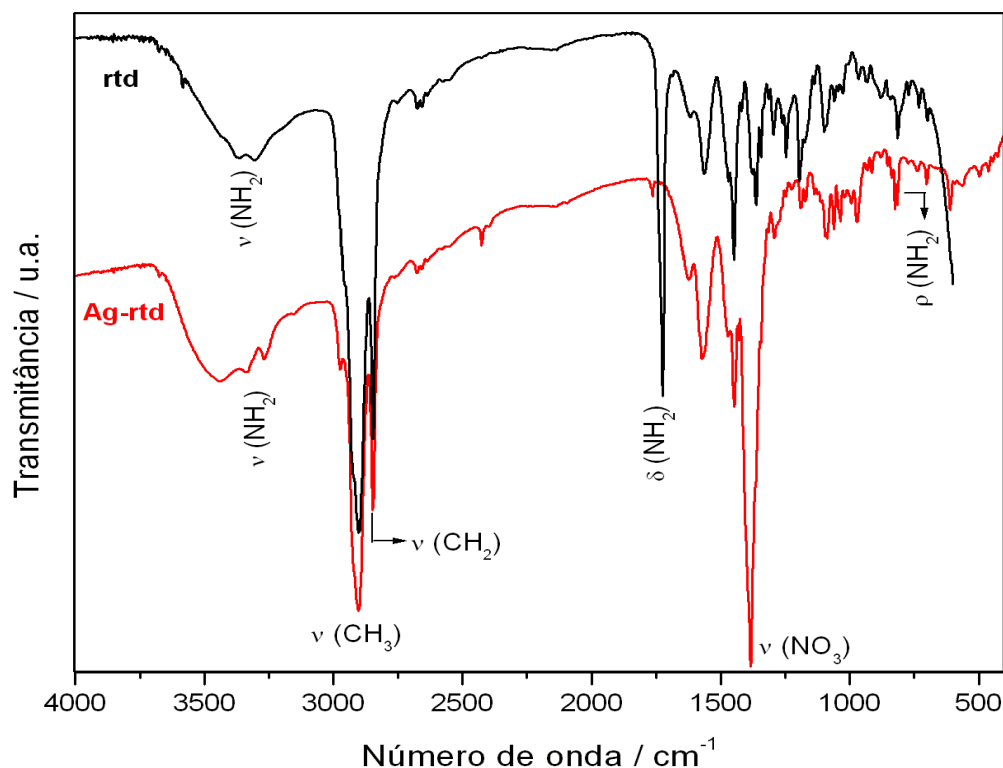


Figura 4.15: Espectro de absorção na região do IV da rtd livre e do complexo Ag-rtd.

1728 cm^{-1} referente à deformação angular $\delta_{as}(\text{NH}_2)$ da rtd livre e que não é mais observada no espectro do complexo Ag-rtd após a coordenação do átomo de nitrogênio ao íon Ag(I).

Foram realizadas investigações teóricas sobre a coordenação da rtd com o íon Ag(I) através do átomo de nitrogênio do grupo NH_2 , a fim de confirmar a estrutura do complexo. A estrutura calculada sem o nitrato mostra um sistema de coordenação linear para o átomo de prata como esperado para complexos de Ag(I) com número de coordenação dois. Nesse caso, a coordenação ocorre através do átomo de nitrogênio de cada rimantadina. Os principais parâmetros geométricos calculados para ambas estruturas é apresentado no Apêndice B.2. O ambiente de coordenação local

ao redor do íon Ag^+ na estrutura em que o nitrato é considerado, se mostra aproximadamente linear com a primeira esfera de coordenação muito similar ao íon complexo diaminprata(I) $[\text{Ag}(\text{NH}_3)_2]^+$. A presença do contra-íon leva a um desvio da geometria linear e a uma quebra de simetria local do grupo de ponto $D_{\infty h}$. Essa estrutura angular é a mesma observada para o complexo de prata(I) com norfloxacino.⁷⁴ As distâncias de ligação Ag-N calculadas para a estrutura sem o nitrato apresentam uma boa concordância com os dados experimentais descritos para o complexo de prata(I) com norfloxacino,⁷⁴ em que as distâncias de ligação Ag-N são (2,182 Å) e (2,188 Å), enquanto que as distâncias de ligação Ag-N da estrutura que apresenta o contra-íon nitrato se mostraram superestimadas. Isso nos leva a concluir que o NO_3^- não está coordenado, confirmando o que já havia sido sugerido pelas análises por IV. A comparação entre os dados experimentais com os dados calculados sobre a predição para os dados no IV estão resumidos na Tabela 4.4.

A análise dos dados dos espectros no IV calculados da rimantadina e do complexo Ag-rtd prediz um deslocamento negativo de 29 cm^{-1} no modo de $\nu_s(\text{H-N-H})$ do grupo NH_2 em consequência da coordenação da rimantadina com o íon Ag(I). Os espectros calculados são apresentados na Figura 4.16. A análise dos dados dos espectros calculados no IV tanto para a rimantadina quanto para as possíveis estruturas do complexo $[\text{Ag}(\text{rtd})_2]^+$ e $[\text{Ag}(\text{rtd})_2]\text{NO}_3$ mostram que os resultados teóricos possuem uma boa concordância com os dados experimentais, visto que o modo de $\nu_s(\text{NH}_2)$ apresenta um deslocamento negativo de 1 cm^{-1} quando os espectros obtidos experimentalmente do ligante e do complexo são comparados.

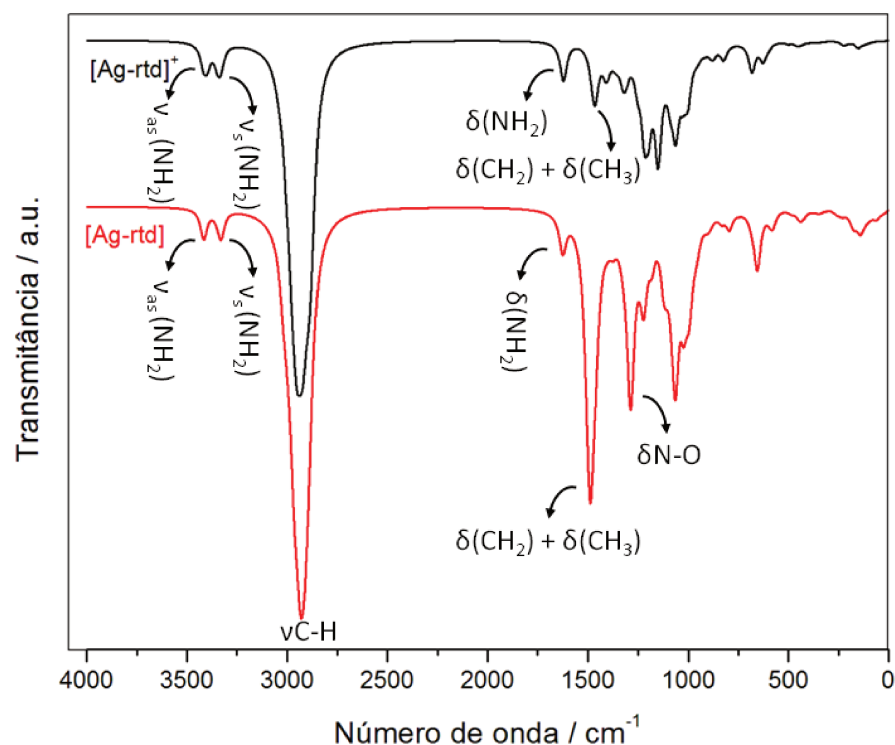


Figura 4.16: Espectro simulado no IV para o complexo Ag-rtd sem o íon nitrato $[Ag-rtd]^+$, e com o íon nitrato $[Ag-rtd]$.

4.3.4 Espectroscopia de ressonância magnética nuclear do Ag-rtd

Os espectros de RMN de 1H e de ^{13}C para o complexo Ag-rtd foram adquiridos em acetona deuterada (acetona- d_6) e são apresentados nas Figuras 4.17 e 4.18, respectivamente.

O espectro de RMN de 1H apresenta um duplete em 1,18 ppm referente aos hidrogênios da metila pertencente ao grupo etanoamino. Foram observados três sinais com multiplicidade de duplo duplete, sendo o sinal em 1,68 ppm referente aos hidrogênios enantiotópicos (2,8,9) e os outros sinais em 1,70 ppm e 1,75 ppm referentes aos hidrogênios diastereotópicos (4,6,10). Em seguida, observa-se um simpleto

Tabela 4.4: Atribuição dos modos vibracionais no IV calculados utilizando B3LYP/ LANL2DZ para o complexo Ag-rtd com e sem o contra-íon. Os valores de comprimento de onda foram ajustados com o fator de escala 0,9614 sugerido por Scott.¹

Modos Vibracionais	[Ag(rtd) ₂] ⁺	[Ag(rtd) ₂]NO ₃	Experimental/ cm ⁻¹
	B3LYP/ cm ⁻¹	B3LYP/ cm ⁻¹	
$\nu_{as}(\text{NH}_2)$	3412	3410	3332
$\nu_s(\text{NH}_2)$	3333	3333	3269
$\nu_{as}(\text{C-H}) \text{ CH}_3$	3040	3020	2974
$\nu_s(\text{C-H}) \text{ CH}_3$	3000	3000	2903
$\nu(\text{C-H}) \text{ C}^*$	2917	2951	2849
$\delta(\text{H-N-H})$	1615	1629	1573
$\delta(\text{CH}_2) + \delta(\text{CH}_3)$	1467	1484	1447
$\delta(\text{N-H}) + \nu(\text{N-O})$	-	1290	1382
$\nu(\text{Ag-N})$	501	483	-

(*) refere-se ao carbono quiral do grupo etanoamino.

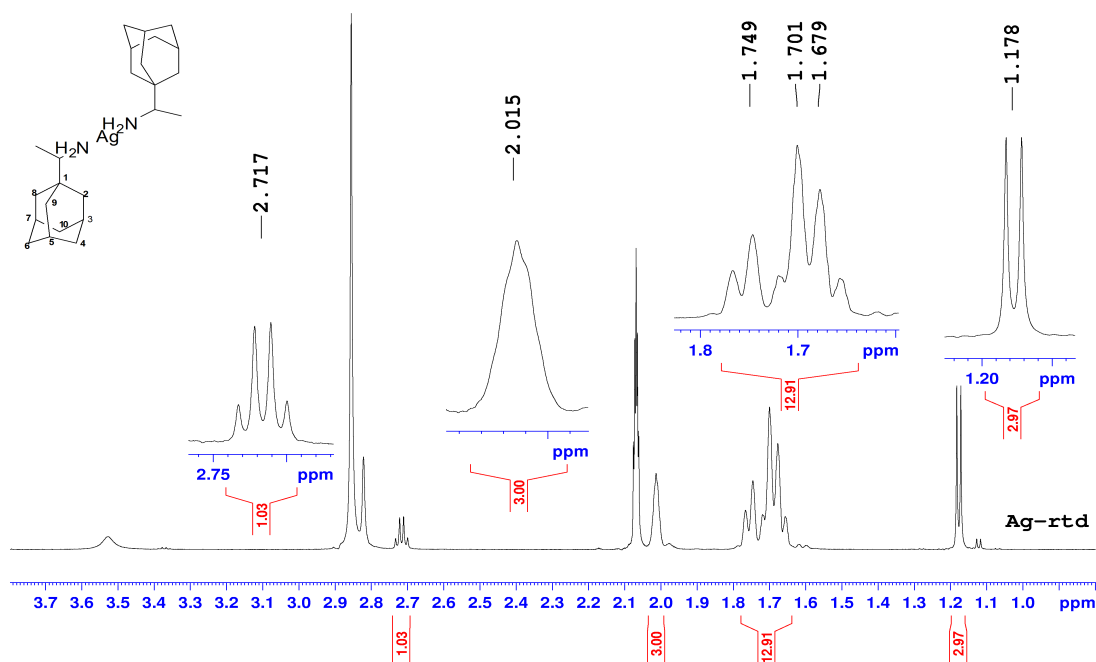


Figura 4.17: Espectro de RMN de ¹H do complexo Ag-rtd em acetona-d₆.

alargado em 2,02 ppm referente aos hidrogênios (3,5,7) e por fim um sinal com multiplicidade de quarteto em 2,72 ppm referente ao hidrogênio ligado ao carbono quiral

do grupo etanoamino.

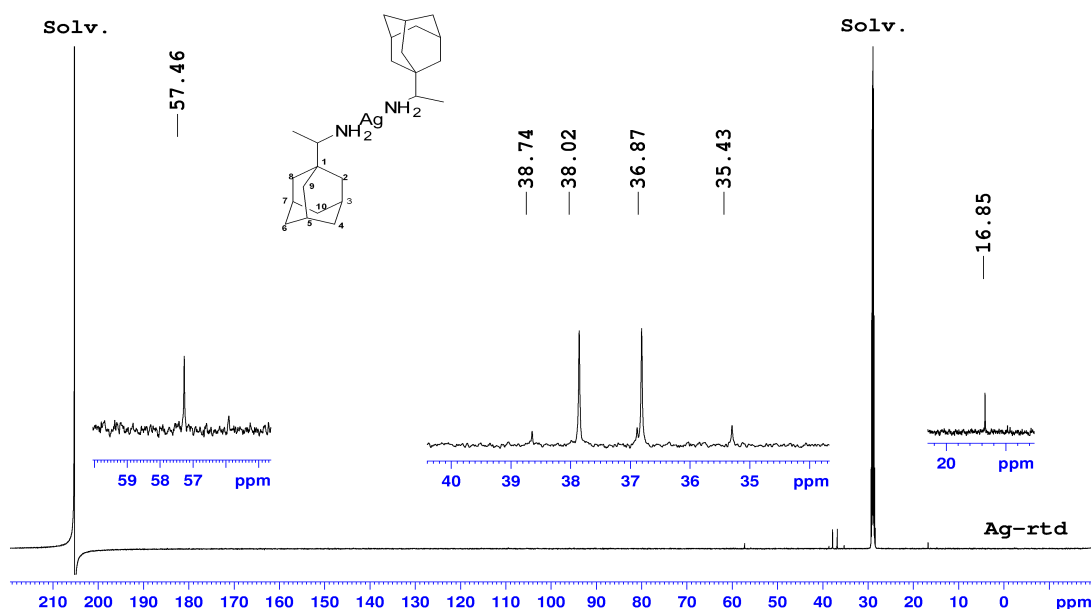


Figura 4.18: Espectro de RMN de ^{13}C do complexo Ag-rtd em acetona- d_6 .

O espectro de RMN de ^{13}C apresenta os seguintes sinais em (ppm): 16,85; 35,43; 36,87; 38,02; 38,74; 57,46. Esses sinais são referentes ao carbono(CH_3) do grupo etanoamino, aos carbonos (3,5,7), ao carbono (C1), aos carbonos (4,6,10), aos carbonos (2,8,9) e ao carbono quiral (C^*H) do grupo etanoamino, respectivamente.

A coordenação foi avaliada através da comparação entre o espectro de RMN de ^1H da rtd livre com o espectro de RMN de ^1H do complexo Ag-rtd. Os sinais referentes a cada hidrogênio estão indicados na Tabela 4.5 bem como a variação $\Delta\delta$ (δ complexo - δ ligante) entre eles. É possível observar que os hidrogênios CH_3 e $^*\text{CH}$ do grupo etanoamino apresentam maiores variações entre os sinais de 0,34 e -0,22 ppm respectivamente, após à formação do complexo, o que corrobora com a proposição de coordenação *via* nitrogênio do grupo NH_2 .

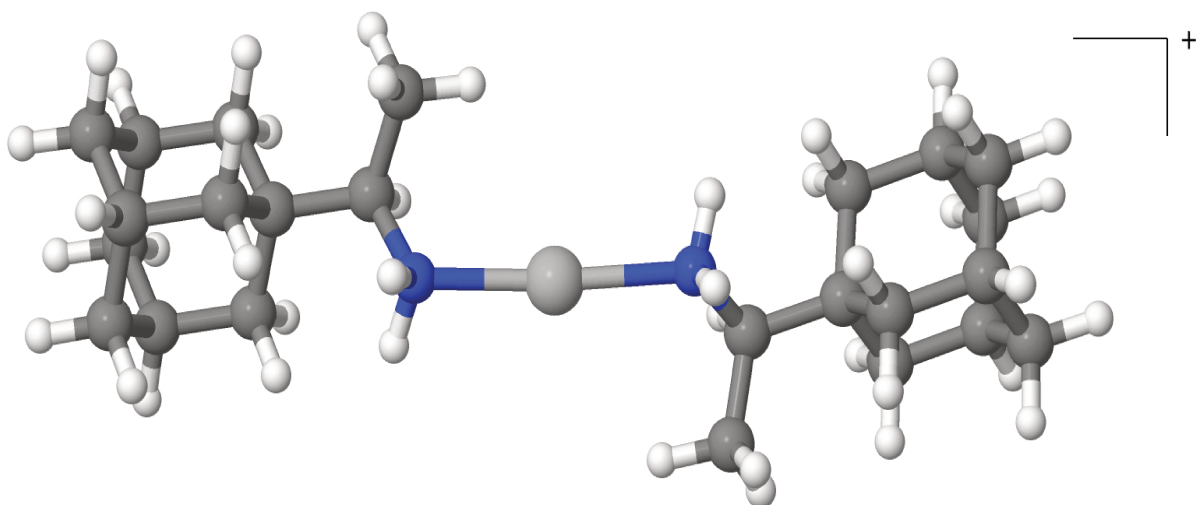
Tabela 4.5: Tabela com os deslocamentos químicos dos átomos de hidrogênio e nitrogênio referentes à rtd livre e ao complexo Ag-rtd.

RMN de ^1H			
	rtd	Ag-rtd	$\Delta \delta$ ppm
CH_3	0,84	1,18	0,34
2,8,9	1,54	1,68	0,14
4,6,10 (sin)	1,61	1,70	0,09
4,6,10 (anti)	1,69	1,75	0,06
3,5,7	1,93	2,02	0,06
*CH	2,94	2,72	-0,22

(*) refere-se ao carbono quiral do grupo etanoamino.

4.3.5 Estrutura calculada para o complexo Ag-rtd

Os resultados de análise elementar e análise térmica permitiram estabelecer a seguinte fórmula molecular para o complexo de prata com rtd: $[\text{Ag}(\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{N})_2]\text{NO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$. A partir das análises dos resultados no IV e por RMN de ^1H e ^{13}C , foi possível propor a coordenação através do átomo de nitrogênio da rtd ao íon prata e assim sugerir a fórmula estrutural vista na Figura 4.19.

**Figura 4.19:** Estrutura calculada para o complexo Ag-rtd^+ : prata (cinza claro), carbono (cinza escuro), hidrogênio (branco) e nitrogênio (azul).

4.4 Complexo Pd-rtd

4.4.1 Análise termogravimétrica do Pd-rtd

A curva termogravimétrica do complexo de Pd-rtd é apresentada na Figura 4.20. A decomposição térmica do complexo Pd-rtd se inicia próximo de 260 °C. É possível observar no termograma a ocorrência de dois eventos de perda de massa. A somatória destes eventos leva a proposição da seguinte fórmula molecular: $[\text{PdCl}_2(\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{N})_2]$. A partir de 490 °C ocorre um leve aumento de massa, que indica a formação de óxido de paládio (PdO). A partir 830 °C o resíduo de PdO é reduzido a Pd^0 .

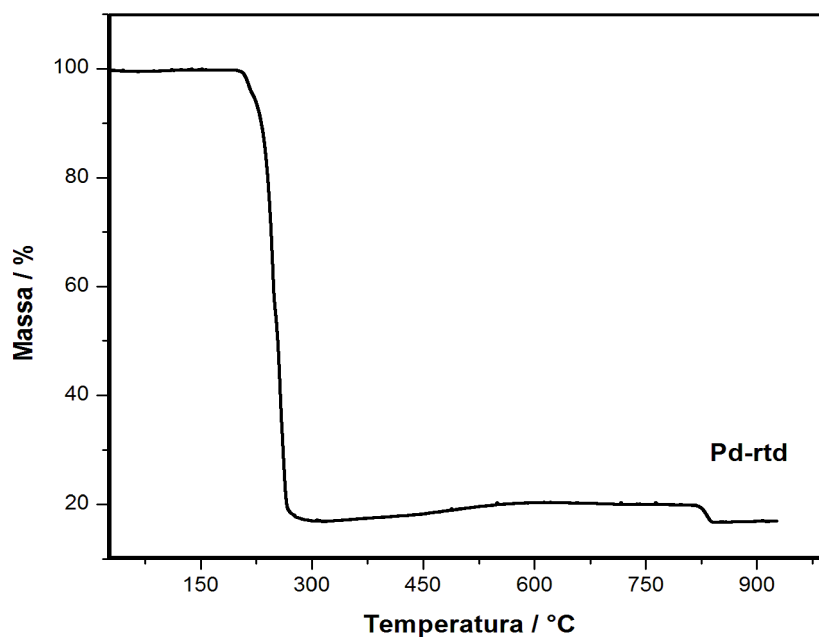


Figura 4.20: Termograma do complexo Pd-rtd.

4.4.2 Espectroscopia eletrônica de absorção no UV-Vis do Pd-rtd

O espectro de absorção UV-Vis do complexo Pd-rtd apresenta uma banda larga com dois máximos em 338 nm e 385nm, (Figura 4.21) (29586 e 25974 cm^{-1} , respectivamente) com absorvidades molares da ordem de 10^2 L mol^{-1} (Apêndice A.2). Esses valores de absorvidade indicam que estas transições correspondem a transições de campo ligante ($d - d$). Uma outra banda muito intensa pode ser observada em menores comprimentos de onda, mas seu máximo, bem como sua absorvidade molar, não puderam ser calculados devido a faixa de transparência do solvente (até 250 nm).

Através de uma análise do desdobramento do campo ligante para um complexo d^8 baixo spin, quadrado-planar com simetria D_{4h} ,^{39,47,75} pode-se esperar três transições $d - d$ permitidas por spin no espectro UV-Vis, $^1B_{1g} \leftarrow ^1B_{2g}$, $^1E_g \leftarrow ^1B_{2g}$ e $^1A_{2g} \leftarrow ^1B_{2g}$. Essas transições correspondem à ocupação do orbital não preenchido b_{1g} a partir de excitações eletrônicas provenientes dos orbitais a_{1g} , e_g e b_{2g} , respectivamente (Figura 4.22). Segundo Lever,⁷⁵ o abaixamento de simetria para D_{2h} ou C_{2v} provoca um pequeno desdobramento do estado E_g , porém isso não provoca grandes alterações no espectros uma vez que as bandas já são alargadas.

Ainda segundo Lever, a transição para o estado $^1A_{2g}$ é raramente observada em solução e é a de maior energia, geralmente. Por analogia, a banda em 25974 cm^{-1} pode ser atribuída à transição para o estado $^1B_{1g}$ e a energia dessa transição equivale ao valor de $10Dq$.⁷⁵ A banda em 29586 cm^{-1} pode ser atribuída à transição para o estado 1E_g .

Os valores das transições eletrônicas do complexo $[PdCl_4]^{2-}$ são 21700 cm^{-1} e

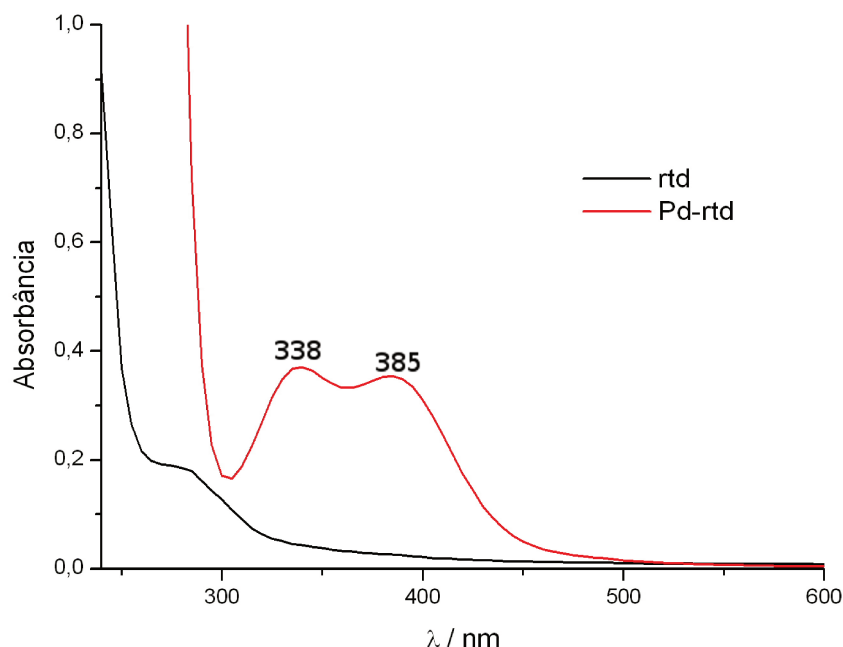


Figura 4.21: Espectros de absorção na região do UV-Vis do complexo Pd-rtd e da rtd livre em CHCl_3 .

23200 cm^{-1} e os valores para o complexo $[\text{Pd}(\text{NH}_3)_4]^{2+}$ são 33000 cm^{-1} e 35800 cm^{-1} . A diferença de energia reflete a força do campo ligante maior induzido pelo ligante NH_3 , mais forte na série espectroquímica. Pode-se perceber que o complexo Pd-rtd possui um valor intermediário de $10Dq$, de acordo com a composição proposta de dois ligantes cloreto e duas rimantadinas coordenadas ao paládio. Além desse fato, a presença da banda mais intensa na região do UV confirma a presença do cloreto pois pode ser atribuída a uma transferência de carga $\text{Cl}^- \rightarrow \text{Pd}^{2+}$ (LMCT), segundo Lever.⁷⁵

4.4.3 Espectroscopia no IV do Pd-rtd e estudos por DFT

O espectro no IV do complexo Pd-rtd exibe quatro bandas finas de absorção no intervalo entre $3327 - 3123 \text{ cm}^{-1}$, as quais podem ser atribuídas aos modos

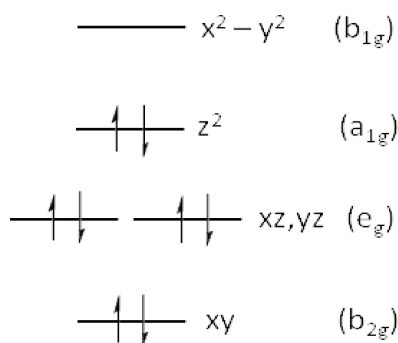


Figura 4.22: Diagrama de desdobramento de campo ligante simplificado para um complexo quadrado planar de metal d^8 .

vibracionais $\nu_{as}(\text{NH}_2)$ e $\nu_s(\text{NH}_2)$ do grupo etanoamino da rimantadina. O deslocamento de aproximadamente 50 cm^{-1} referente ao estiramento $\nu(\text{N-H})$ no espectro do complexo Pd-rtd quando comparado com o espectro da rtd livre pode ser atribuído à coordenação do grupo amino da rimantadina ao Pd(II). Outras evidências de coordenação são os desaparecimentos das bandas de deformação angular no plano $\delta_{as}(\text{NH}_2)$ em 1728 cm^{-1} e fora do plano $\rho(\text{NH}_2)$ em 816 cm^{-1} , ambas presentes no espectro do ligante como apresentado na Figura 4.23.

Foram realizadas investigações teóricas sobre a coordenação da rtd livre ao íon Pd(II) através do átomo de nitrogênio do grupo etanoamino, a fim de se confirmar a estrutura do complexo sintetizado. Foram investigados dois possíveis isômeros, o primeiro apresentando uma geometria *cis* e o segundo uma geometria *trans*. A coordenação através do átomo de nitrogênio foi confirmada com o mínimo de superfície de energia potencial, com cálculos de Hessianas, não apresentando frequências imaginárias.

Os principais parâmetros geométricos calculados para as estruturas, como distâncias e ângulos entre as ligações são apresentados no Apêndice B.7. Esses parâmetros re-

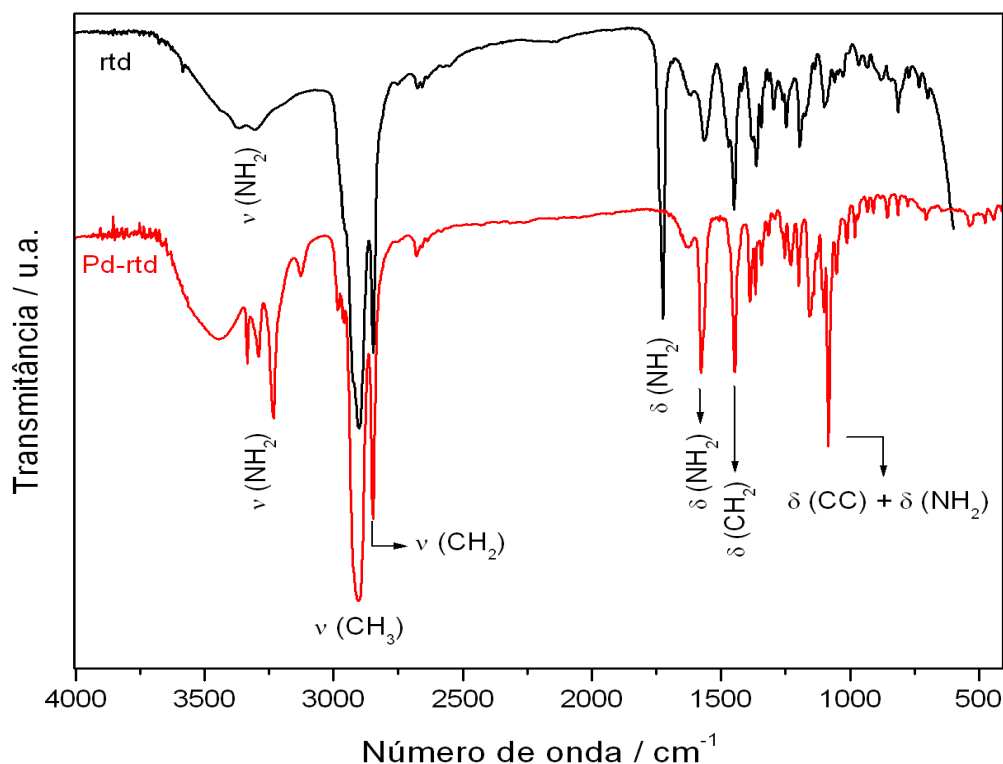


Figura 4.23: Espectro de absorção na região do IV da rtd livre e do complexo Pd-rtd.

velaram uma geometria quadrado-planar ao redor do centro metálico, como esperado para complexos de Pd(II). Neste caso a coordenação ocorre através do átomo de nitrogênio das moléculas de rimantadina com dois átomos de cloro, completando a esfera de coordenação do Pd(II).

Em geral, os resultados dos espectros calculados na região do IV apresentaram uma boa concordância com os espectros experimentais em suas principais bandas. A comparação entre os dados experimentais com os dados calculados sobre a predição das principais atribuições vibracionais do espectro no IV estão resumidos na Tabela 4.6.

Foram simulados os espectros no IV, Figura 4.24 para o complexo de paládio com

Tabela 4.6: Atribuição dos modos vibracionais no IV calculados utilizando B3LYP/ LANL2DZ para o complexo Pd-rtd nas conformações *cis* e *trans*. Os valores de número de onda foram ajustados com o fator de escala 0,9614 sugerido por Scott.¹

Modos vibracionais	Calculado/ cm^{-1}		Experimental/ cm^{-1}
	<i>cis</i> -[PdCl ₂ (rtd) ₂]	<i>trans</i> -[PdCl ₂ (rtd) ₂]	
$\nu_{as}(\text{NH}_2)$	3377	3429	3333
$\nu_s(\text{NH}_2)$	3262	3342	3292
$\nu_{as}(\text{C-H}) \text{ CH}_3$	3043	3032	2982
$\nu_s(\text{C-H}) \text{ CH}_3$	3007	2961	2960
$\nu(\text{C-H}) \text{ C}^*$	2936	2947	2848
$\nu_{as}(\text{C-H}) \text{ CH}_2$	2925	2941	2905
$\delta_{as}(\text{H-N-H})$	1625	1620	-
$\delta_{as}(\text{CH}_2)$	1474	1461	1569
$\delta_s(\text{H-C-H}) + (\text{H-N-H})$	1143	1156	-
$\delta(\text{CCC}) + \delta(\text{NH}_2)$	1068	1063	1088
$\nu(\text{Pt-N})$	617; 614; 509; 507	621; 606; 524; 512	-

(*) refere-se ao carbono quiral do grupo etanoamino.

rimantadina com duas possíveis estruturas, *cis* e *trans*. Os espectros no IV da rtd e as estruturas do complexo de paládio foram comparadas. O espectro calculado para a geometria *cis* apresentou um $\Delta\nu_s(\nu_{\text{complexo}} - \nu_{\text{ligante}})\text{NH}_2 = 72 \text{ cm}^{-1}$. O espectro calculado para a geometria *trans* apresentou um $\Delta\nu_s(\text{NH}_2) = 8 \text{ cm}^{-1}$. Esse segundo valor se aproxima com o valor experimental de $\Delta\nu_s(\text{NH}_2) = -6 \text{ cm}^{-1}$. Assim, pode-se dizer que a estrutura *trans* é a mais provável. Além disso, a estrutura *trans* se mostrou 14,16 kcal mol⁻¹ mais estável do que a *cis*, indicando novamente que esta estrutura é a mais provável.

4.4.4 Espectroscopia de ressonância magnética nuclear do Pd-rtd

Os espectros de RMN de ¹H e de ¹³C para o complexo Pd-rtd foram obtidos em CDCl₃ e estão apresentados nas Figuras 4.25 e 4.26, respectivamente. O espectro de RMN de ¹H um duplete em 1,51 ppm referente aos hidrogênios da metila.

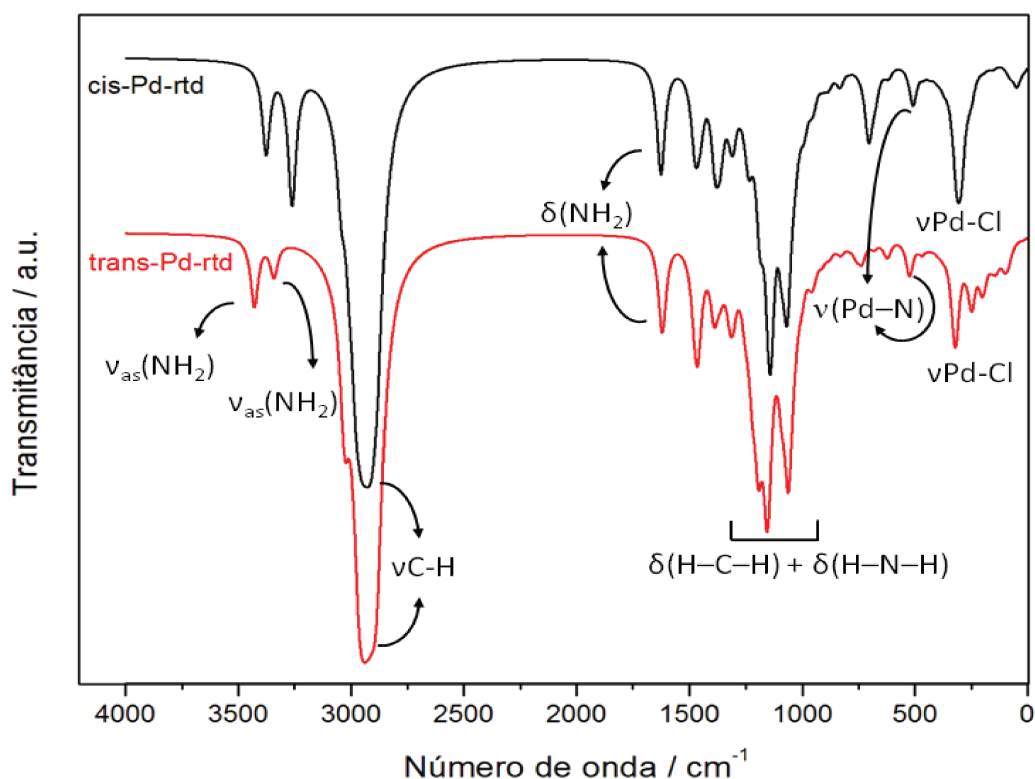


Figura 4.24: Espectro simulado no IV para o complexo $\text{cis-}[\text{PdCl}_2(\text{rtd})_2]$ e $\text{trans-}[\text{PdCl}_2(\text{rtd})_2]$.

Também observa-se três duplos dupletos, sendo o primeiro sinal em 1,54 ppm referente aos hidrogênios enantiotópicos (2,8,9) e os dois sinais em 1,65 ppm e em 1,72 ppm denominados de *sin* e *anti* respectivamente, referentes aos hidrogênios diastereotópicos (4,6,10). Em 2,04 ppm observa-se um sinal alargado referente aos hidrogênios (3,5,7) e por último três multipletos que integram cada um para um hidrogênio sendo denominados H^A , H^B e H^C .

O espectro de RMN de ^{13}C do complexo Pd-rtd apresenta os seguintes sinais em (ppm): 15,29; 28,28; 35,88; 36,93; 38,04; 59,63. Esses sinais são referentes ao carbono (CH_3) do grupo etanoamino, aos carbonos (3,5,7), ao carbono C1, aos carbonos (4,6,10), aos carbonos (2,8,9) e carbono quiral (C^*H) do grupo etanoamino,

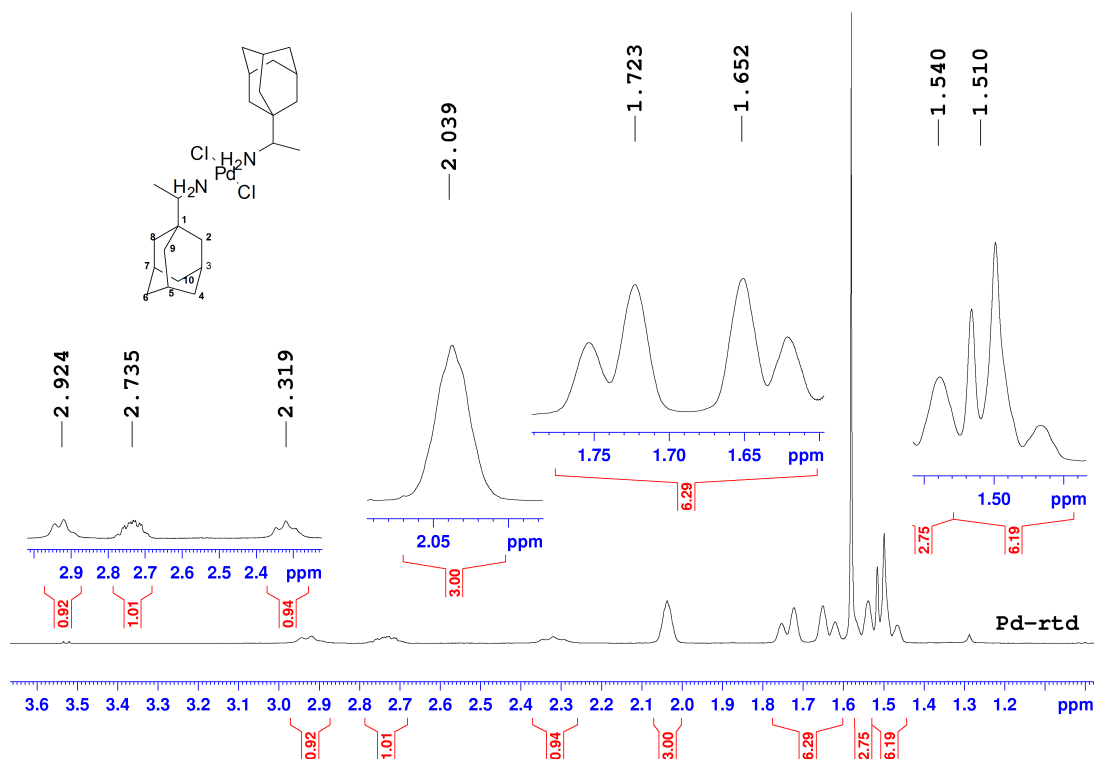


Figura 4.25: Espectro de RMN de ^1H para o complexo Pd-rtd em clorofórmio-d.

respectivamente.

A fim de identificar os sinais H^A , H^B e H^C , foram realizados experimentos de espectroscopia de RMN para a aquisição de espectros de correlação 2D (^1H - ^1H COSY), (^1H - ^{13}C -HSQC) e um experimento de desacoplamento de spins os quais são apresentados nos Apêndices C.1, C.2 e C.3, respectivamente.

Na Figura C.1 observa-se, que o hidrogênio H^A se acopla com H^B e H^C . O hidrogênio H^B se acopla com os hidrogênios da metila ($-\text{CH}_3$) e com H^A e o hidrogênio H^C se acopla com H^A . Com base nessas observações sobre o espectro de acoplamento ^1H - ^1H , tem-se um indício de que o H^B possa ser o hidrogênio ligado ao carbono quiral, o que foi confirmado analisando-se o espectro ^1H - ^{13}C HSQC. Essa

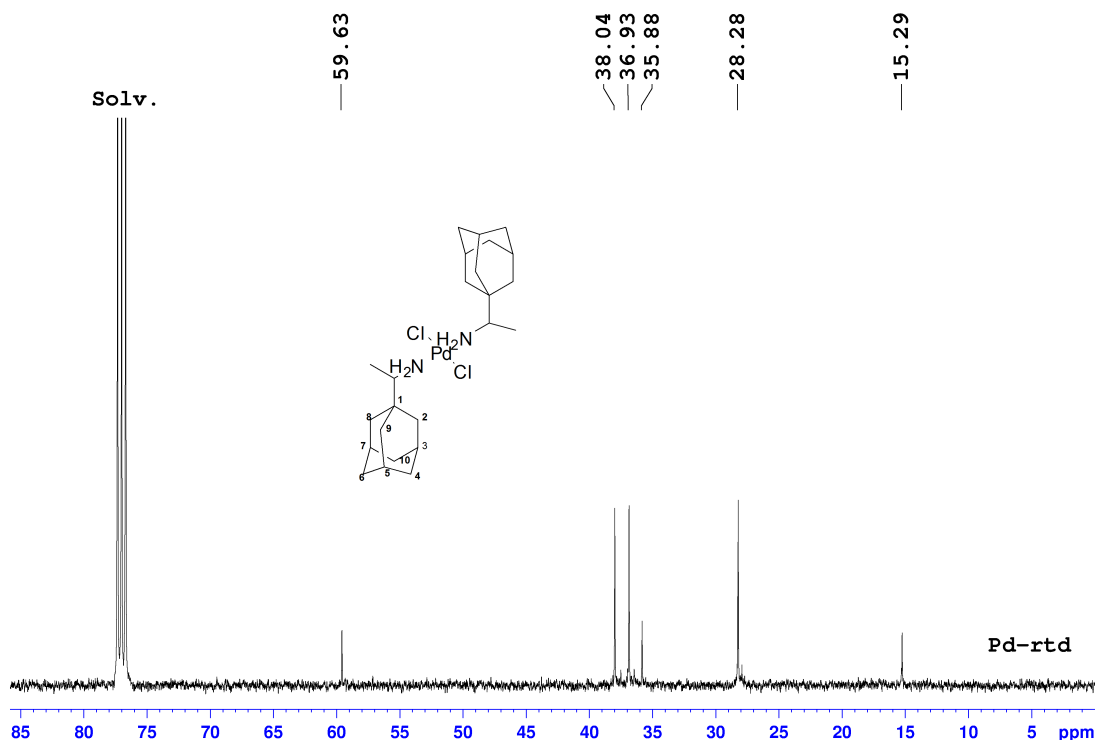


Figura 4.26: Espectro de RMN de ^{13}C para o complexo Pd-rtd em clorofórmio-d.

segunda técnica correlaciona deslocamentos químicos de diferentes núcleos diretamente ligados entre si. Nesse espectro, pode-se observar que o H^B se correlaciona com o núcleo de ^{13}C diretamente ligado a ele. No entanto, ainda falta a identificação dos núcleos H^A e H^C , o que será discutido a seguir.

Os sinais H^A , H^B e H^C foram identificados através do desacoplamento de spins, que consiste em irradiar um núcleo de ^1H de um sistema com acoplamento de spin removendo o efeito do acoplamento desse hidrogênio nos hidrogênios com os quais ele se acoplaria. Ou seja, quando um determinado núcleo de ^1H é irradiado observa-se a influência da multiplicidade nos núcleos de ^1H com os quais ele se acoplava. Essa explicação pode ser melhor visualizada na Figura 4.27. Na Figura C.3 de desa-

coplamenteo de spin pode-se observar uma sequência de experimentos em que cada espectro um hidrogênio é irradiado a fim de verificar a influência na multiplicidade de seus hidrogênios vizinhos.

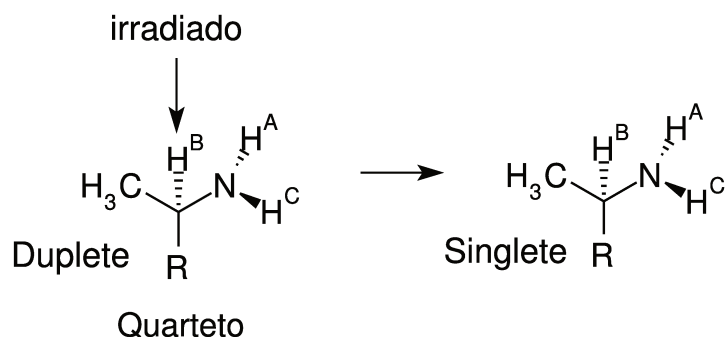


Figura 4.27: Observação da variações das multiplicidades dos sinais após a irradiação do hidrogênio H^B .

Com base nos resultados de RMN apresentados pode-se dizer que H^B , é o sinal do hidrogênio ligado ao carbono quiral denominado de CH. Já os hidrogênios H^A e H^C são os hidrogênios do grupo NH_2 .

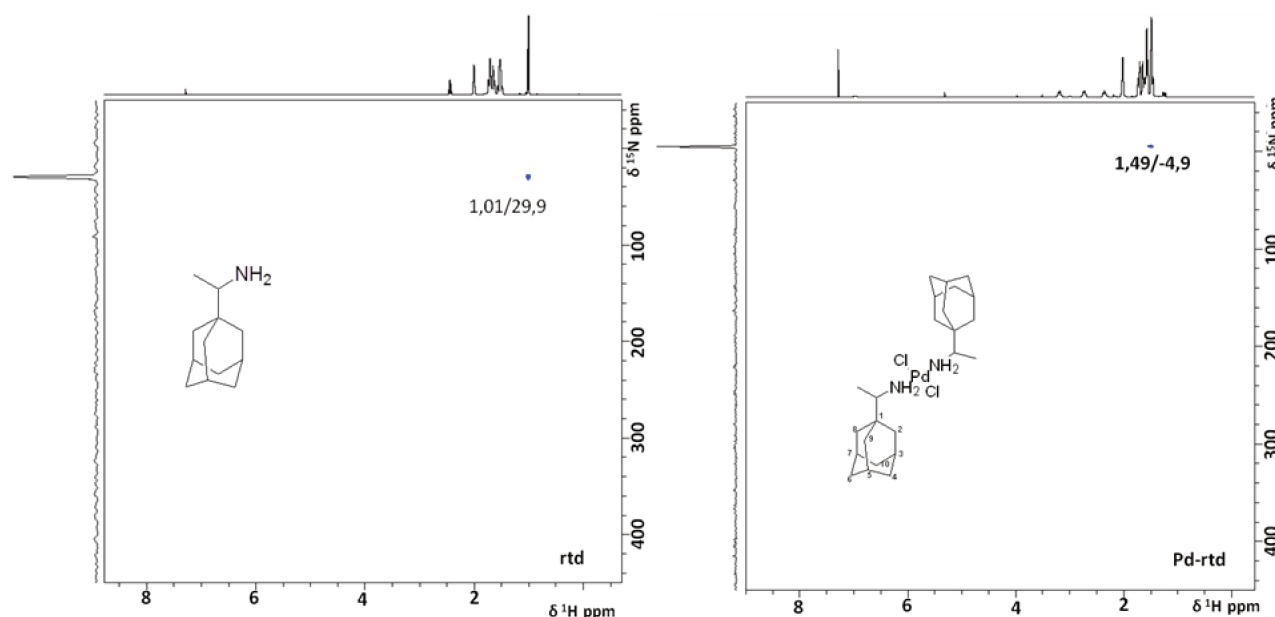
A fim de confirmar a coordenação ao metal através do átomo de nitrogênio, foi realizada uma análise comparativa entre os deslocamentos químicos de ^{13}C do complexo Pd-rtd e da rtd livre. Nos espectros, é verificada uma maior variação no deslocamento químico $\Delta\delta$ (δ complexo - δ ligante) de 3,61 ppm para o átomo de carbono diretamente conectado ao átomo de nitrogênio. Os deslocamentos e os valores de $\Delta\delta$ de todos os átomos de hidrogênio e carbono estão apresentados na Tabela 4.7.

Na Figura 4.28 são apresentados os espectros de RMN 2D *via* correlação heteronuclear de múltiplas ligações (HMBC) [1H - ^{15}N] da rtd livre e do complexo Pd-rtd em que há uma variação $\Delta\delta$ (δ complexo - δ ligante) de -34,8 ppm para o átomo de nitrogênio do grupo etanoamino, confirmando a coordenação através deste átomo ao Pd(II).

Tabela 4.7: Tabela com os deslocamentos químicos dos átomos de hidrogênio e carbono referentes à rtd livre e ao complexo Pd-rtd.

Deslocamento Químico (ppm)							
RMN de ^1H	rtd	Pd-rtd	$\Delta\delta$ (ppm)	RMN de ^{13}C	rtd	Pd-rtd	$\Delta\delta$ (ppm)
CH_3	1,02	1,51	0,49	CH_3	16,77	15,29	-1,48
2,8,9	1,53	1,54	0,01	3,5,7	28,57	28,28	-0,29
4,6,10 (sin)	1,65	1,65	0,00	C1	35,89	35,88	-0,01
4,6,10 (anti)	1,73	1,72	-0,01	4,6,10	37,41	36,93	-0,45
3,5,7	2,01	2,04	0,03	2,8,9	38,23	38,04	-0,15
*CH	2,45	2,74	0,29	CH	56,02	59,63	3,61

(*) refere-se ao carbono quiral do grupo etanoamino.

**Figura 4.28:** Espectros de RMN [^1H - ^{15}N] da rtd e do complexo Pd-rtd em clorofórmio-d.

4.4.5 Estrutura proposta para o Pd-rtd

Os resultados de análise elementar e análise térmica permitiram estabelecer a seguinte fórmula molecular para o complexo: $\text{PdCl}_2(\text{C}_{24}\text{H}_{42}\text{N}_2)$. A partir dos resultados de espectroscopia de absorção na região no infravermelho e de espectroscopia de ressonância magnética nuclear de ^1H , ^{13}C e ^{15}N , foi proposta a coordenação através do átomo de nitrogênio da rtd ao paládio(II). Na Figura 4.29 são apresentadas duas

propostas de estrutura para o complexo Pd-rtd.

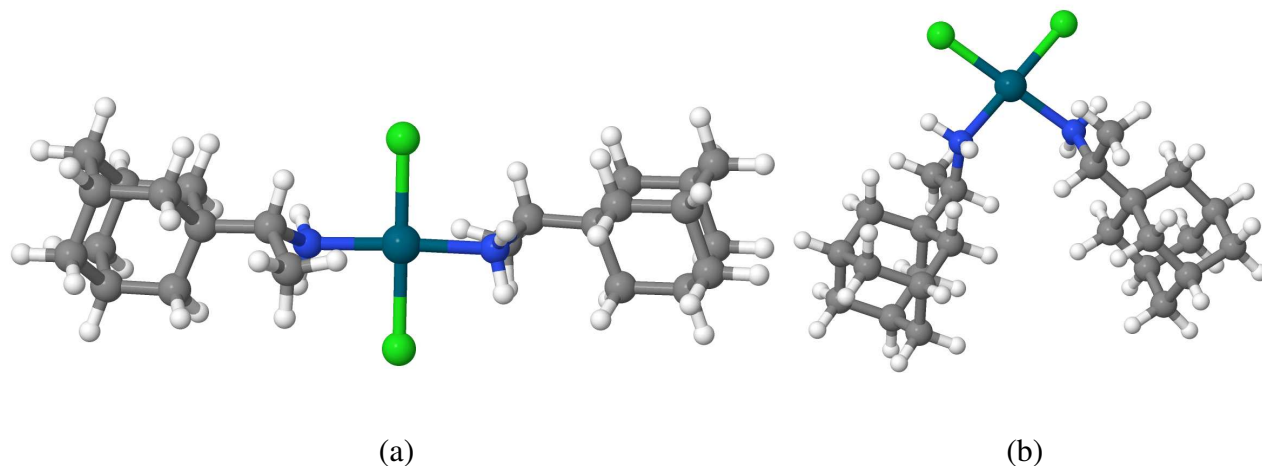


Figura 4.29: Estruturas calculadas para o complexo Pd-rtd, em (a) estrutura *trans* e em (b) estrutura *cis*: paládio (verde escuro), carbono (cinza claro), hidrogênio (branco), nitrogênio (azul) e cloro (verde claro).

A análise vibracional e a comparação das energias das estruturas obtidas por DFT (B3LYP/LANL2DZ) indicam que a estrutura *trans* é a mais provável para este complexo.

4.5 Avaliação da atividade antibacteriana dos complexos

As atividades antibacterianas dos complexos Au-rtd e Ag-rtd sobre as espécies consideradas foram determinadas através de ensaios de CIM, apresentados na Tabela 4.8. Os valores de CIM para o complexo Au-rtd variaram entre $6,25 \mu\text{g mL}^{-1}$ a $100 \mu\text{g mL}^{-1}$ e para o complexo Ag-rtd variaram entre $12,5 \mu\text{g mL}^{-1}$ a $25,0 \mu\text{g mL}^{-1}$. Os resultados obtidos mostraram que o complexo Au-rtd é mais ativo sobre cepas bacterianas Gram-positivas, indicando uma possível ação intracelular para o complexo.

A atividade do complexo Ag-rtd mostrou-se promissora sobre bactérias Gram-negativas e Gram-positivas. Em relação às capas bacterianas Gram-negativas, é

Tabela 4.8: Perfil antibiótico dos complexos Au-rtd, Ag-rtd e do antibiótico rifampicina contra espécies bacterianas.

	CIM $\mu\text{g mL}^{-1}$					
	<i>E. coli</i>	<i>P. aeruginosa</i> 31NM	<i>P. aeruginosa</i> ATCC	<i>S. aureus</i> ATCC	<i>S. aureus</i> BEC	<i>S. aureus</i> Rib1
Au-rtd	50,0	100,0	100,0	25,0	6,25	6,25
Ag-rtd	12,5	12,5	25,0	12,5	25,0	12,5
Rifampicina	1,25	10,0	10,0	0,15	0,63	0,15

possível notar que a atividade do composto é maior sobre cepas bacterianas patogênicas em comparação à cepa ATCC sendo seus valores de CIM $12,5 \mu\text{g mL}^{-1}$ e $25 \mu\text{g mL}^{-1}$, respectivamente. O rtd-HCl não apresentou atividade antibacteriana sobre as mesmas condições experimentais, enquanto que os estudos das atividades antibacterianas do complexo de Pd-rtd serão realizados futuramente.

Capítulo 5

Conclusões

No presente trabalho foram obtidos três novos candidatos a metalofármacos derivados da rimantadina, sendo que dois desses complexos metálicos (Au-rtd e Ag-rtd) apresentaram uma boa atividade antibacteriana frente às cepas bacterianas Gram-positivas (*S. aureus* ATCC, BEC e Rib1) e Gram-negativas (*E. coli* e *P. aeruginosa* 31NM e ATCC). Foram também realizados estudos de modelagem molecular para os três complexos sintetizados bem como para a rimantadina. Cálculos como otimização de geometria e obtenção dos espectros teóricos no infravermelho foram também efetuados.

Os resultados experimentais para o complexo Au-rtd permitiram concluir que a proporção metal/ligante do complexo é de 1:1 sendo que o segundo ponto de coordenação ao ouro é o grupo cianeto, indicando uma geometria linear para o complexo. A estrutura foi confirmada por estudos de modelagem molecular. O complexo apresentou uma boa atividade antibacteriana frente às cepas Gram-positivas e Gram-negativas. O mais importante é que ele se mostrou mais ativo frente às bactérias Gram-positivas sendo que seus valores de CIM variaram de 6,25 a 25 $\mu\text{g mL}^{-1}$ ao

passo que para Gram-negativas os valores de CIM variaram de 50 a 100 $\mu\text{g mL}^{-1}$.

Para o complexo Ag-rtd, os resultados experimentais permitiram concluir que a proporção metal/ligante é de 1:2. Um ponto interessante que confirma a estrutura proposta é a presença do nitrato no complexo como contra-íon, conforme evidenciado no espectro de absorção no infravermelho. O ambiente de coordenação gerado ao redor da prata se mostra aproximadamente linear. Em relação à atividade antibacteriana do complexo, ele se mostrou ativo frente à cepas Gram-positivas e Gram-negativas, e seus valores de CIM variaram de 12,5 a 25,0 $\mu\text{g mL}^{-1}$. De forma geral, pode-se dizer que o complexo Ag-rtd apresentou atividade antibacteriana maior do que o complexo Au-rtd, pois das seis cepas bacterianas testadas em quatro delas (3 Gram-negativas e 1 Gram-positiva) o complexo Ag-rtd apresentou valores de CIM relativamente menores aos valores encontrados para o complexo Au-rtd.

Para o complexo Pd-rtd, os resultados experimentais mostraram que a proporção metal/ligante é de 1:2. Estudos por espectroscopia de absorção no UV-Vis indicaram uma geometria quadrado-planar para o complexo. Estudos por DFT permitiram propor uma geometria *trans* ao redor do Pd(II) no complexo.

Referências Bibliográficas

- [1] A. P. Scott and L. Radom. Harmonic vibrational frequencies: An evaluation of hartree-fock, moller-plesset, quadratic configuration interaction, density functional theory, and semiempirical scale factors. Journal of Physical Chemistry, 100(41):16502–16513, 1996.
- [2] Intenational union pure and applied chemistry. Medicinal Chemistry, (1998) acessado em 24/11/2012.
- [3] L. Ronconi and P. J. Sadler. Applications of heteronuclear NMR spectroscopy in biological and medicinal inorganic chemistry. Coordination Chemistry Reviews, 252(21-22):2239–2277, 2008.
- [4] C. Orvig and M. J. Abrams. Medicinal inorganic chemistry: Introduction. Chemical Reviews, 99(9):2201–2204, 1999.
- [5] L. Ronconi and P. J. Sadler. Using coordination chemistry to design new medicines. Coordination Chemistry Reviews, 251(13-14):1633–1648, 2007.
- [6] S. Ahmad, A. A. Isab, S. Ali, and A. R. Al-Arfaj. Perspectives in bioinorganic chemistry of some metal based therapeutic agents. Polyhedron, 25(7):1633–1645, 2006.
- [7] G. B. Kauffman, R. Pentimalli, S. Doldi, and M. D. Hall. Michele Peyrone (1813-1883), Discoverer of cisplatin. Platinum Metals Review, 54(4):250–256, 2010.
- [8] M. Cavicchioli, A. C. Massabni, T. A. Heinrich, C. M. Costa-Neto, E. P. Abrão, B. A. L. Fonseca, E. E. Castellano, P. P. Corbi, W. R. Lustri, and C. Q. F. Leite. Pt(II) and Ag(I) complexes with acesulfame: Crystal structure and a study of their antitumoral, antimicrobial and antiviral activities. Journal of Inorganic Biochemistry, 104(5):533–540, 2010.

- [9] J. L. Domingo, M. Gomez, D. J. Sanchez, J. M. Llobet, J. Corbella, and C. L. Keen. Normalization of hyperglycemia by vanadate or vanadyl treatment in diabetic rats - pharmacological and toxicological aspects. Trace Elements and Electrolytes, 11(1):16–22, 1994.
- [10] J. N. Bates, M. T. Baker, R. Guerra, and D. G. Harrison. Nitric-oxide generation from nitroprusside by vascular tissue - evidence that reduction of the nitroprusside anion and cyanide loss are required. Biochemical Pharmacology, 42:S157–S165, 1991.
- [11] P. Caravan, J. J. Ellison, T. J. McMurry, and R. B. Lauffer. Gadolinium(III) chelates as MRI contrast agents: Structure, dynamics, and applications. Chemical Reviews, 99(9):2293–2352, 1999.
- [12] U. Abram and R. Alberto. Technetium and rhenium - coordination chemistry and nuclear medical applications. Journal of the Brazilian Chemical Society, 17(8):1486–1500, 2006.
- [13] P. C. A. Bruijninx and P. J. Sadler. New trends for metal complexes with anti-cancer activity. Current Opinion in Chemical Biology, 12(2):197–206, 2008.
- [14] Z. J. Guo and P. J. Sadler. Metals in medicine. Angewandte Chemie-International Edition, 38(11):1513–1531, 1999.
- [15] N. Farrell. Biomedical uses and applications of inorganic chemistry. an overview. Coordination Chemistry Reviews, 232(1-2):1–4, 2002.
- [16] A. M. Elsome, J. M. T. HamiltonMiller, W. Brumfitt, and W. C. Noble. Antimicrobial activities in vitro and in vivo of transition element complexes containing gold(I) and osmium(VI). Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 37(5):911–918, 1996.
- [17] T. G. Benedek. The history of gold therapy for tuberculosis. Journal of the History of Medicine and Allied Sciences, 59(1):50–89, 2004.
- [18] L. C. Eiter, N. W. Hall, C. S. Day, Gilda Saluta, G. L. Kucera, and Ulrich Bierbach. Gold(I) analogues of a platinum-acridine antitumor agent are only moderately cytotoxic but show potent activity against *Mycobacterium tuberculosis*. Journal of Medicinal Chemistry, 52(21):6519–6522, 2009.

- [19] K. Nomiya, R. Noguchi, K. Ohsawa, K. Tsuda, and M. Oda. Synthesis, crystal structure and antimicrobial activities of two isomeric gold(I) complexes with nitrogen-containing heterocycle and triphenylphosphine ligands, Au(L) (PPh₃) (HL = pyrazole and imidazole). Journal of Inorganic Biochemistry, 78(4):363–370, 2000.
- [20] S. H. van Rijt and P. J. Sadler. Current applications and future potential for bioinorganic chemistry in the development of anticancer drugs. Drug Discovery Today, 14(23/24):1089–1097, 2009.
- [21] C. F. Shaw. Gold-based Therapeutic agents. Chemical Reviews, 99(9):2589–2600, 2009.
- [22] M. Frik, J. Jimenez, I. Gracia, L. R. Falvello, S. Abi-Habib, K. Suriel, T. R. Muth, and M. Contel. Luminescent di- and polynuclear organometallic gold(I)-metal (Au₂, Au₂Ag_n and Au₂Cu_n) compounds containing bidentate phosphanes as active antimicrobial agents. Chemistry-A European Journal, 18(12):3659–3674, 2012.
- [23] B. T. Elie, C. Levine, I. Ubarretxena-Belandia, A. Varela-Ramirez, R. J. Aguilera, R. Ovalle, and M. Contel. Water-soluble (phosphane)gold(I) complexes - applications as recyclable catalysts in a three-component coupling reaction and as antimicrobial and anticancer agents. European Journal of Inorganic Chemistry, (23):3421–3430, 2009.
- [24] I. Ozdemir, A. Denizci, H. T. Ozturk, and B. Cetinkaya. Synthetic and antimicrobial studies on new gold(I) complexes of imidazolidin-2-ylidenes. Applied Organometallic Chemistry, 18(7):318–322, 2004.
- [25] P. P. Corbi, F. A. Quintão, D. K. D. Ferraresi, W. R. Lustri, A. C. Amaral, and A. C. Massabni. Chemical, spectroscopic characterization, and in vitro antibacterial studies of a new gold(I) complex with N-acetyl-L-cysteine. Journal of Coordination Chemistry, 63(8):1390–1397, 2010.
- [26] 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.

- [27] A. T. M. Fiori, W. R. Lustri, A. Magalhães, and P. P. Corbi. Chemical, spectroscopic characterization and antibacterial activities in vitro of a novel gold(I)-ibuprofen complex. *Inorganic Chemistry Communications*, 14(5):738–740, 2011.
- [28] S. Y. Liao, D. C. Read, W. J. Pugh, J. R. Furr, and A. D. Russell. Interaction of silver nitrate with readily identifiable groups: relationship to the antibacterial action of silver ions. *Letters in Applied Microbiology*, 25:279–283, 1997.
- [29] W. J. Youngs, A. R. Knapp, P. O. Wagers, and C. A. Tessier. Nanoparticle encapsulated silver carbene complexes and their antimicrobial and anticancer properties: A perspective. *Dalton Transactions*, 41:327–337, 2012.
- [30] C. Abbehausen, T. A. Heinrich, E. P. AbrÃ£o, C. M. Costa-Neto, W. R. Lustri, A. L. B. Formiga, and P. P. Corbi. Chemical, spectroscopic characterization, DFT studies and initial pharmacological assays of a silver(I) complex with N-acetyl-L-cysteine. *Polyhedron*, 30(4):579–583, 2011.
- [31] R. E. F. de Paiva, C. Abbehausen, A. F. Gomes, F. C. Gozzo, W. R. Lustri, A. L. B. Formiga, and P. P. Corbi. Synthesis, spectroscopic characterization, DFT studies and antibacterial assays of a novel silver(I) complex with the anti-inflammatory nimesulide. *Polyhedron*, 36:112–119, 2012.
- [32] S. Patil, A. Deally, B. Gleeson, F. Hackenberg, H. Muller-Bunz, F. Paradisi, and M. Tacke. Synthesis, cytotoxicity and antibacterial studies of novel symmetrically and non-symmetrically p-nitrobenzyl-substituted n-heterocyclic carbene-silver(I) acetate complexes. *Zeitschrift fur anorganische und allgemeine Chemie*, 637:389–396, 2011.
- [33] H. J. Klasen. A historical review of the use of silver in the treatment of burns II. renewed interest for silver. *Burns*, 26(2):131–138, 2000.
- [34] Y. Li, X. Dong, Y. Gou, Z. Jiang, and H. Zhu. Synthesis, characterization, and antibacterial activity of two silver(I) compounds with 4-dimethylaminopyridine. *Journal of Coordination Chemistry*, 64:1663–1672, 2011.
- [35] N. C. Kasuga, R. Yoshikawa, Y. Sakai, and K. Nomiya. Syntheses, structures, and antimicrobial activities of remarkably light-stable and water-soluble

- silver complexes with amino acid derivatives, silver(I) N-acetylmethioninates. *Inorganic Chemistry*, 51:1640–1647, 2012.
- [36] F. R. G. Bergamini, M. A. Ferreira Jr., R. E. F. de Paiva, A. F. Gomes, F. C. Gozzo, A. L. B. Formiga, F. C. A. Corbi, I. O. Mazali, D. A. Alves, M. Lancelotti, and P. P. Corbi. A binuclear silver complex with l-buthionine sulfoximine: synthesis, spectroscopic characterization, dft studies and antibacterial assays. *RSC Advances*, 2(27):10372–10379, 2012.
- [37] Marcos A. Carvalho, Raphael E. F. de Paiva, Fernando R. G. Bergamini, Alexandre F. Gomes, Fabio C. Gozzo, Wilton R. Lustri, Andre L. B. Formiga, Silvia M. Shishido, Carmen V. Ferreira, and Pedro P. Corbi. A silver complex with tryptophan: Synthesis, structural characterization, DFT studies and antibacterial and antitumor assays in vitro. *Journal of Molecular Structure*, 1031:125–131, 2013.
- [38] A. Karakucuk-Iyidogan, D. Tasdemir, E. Oruc, E. Emine, and J. Balzarini. Novel platinum(II) and palladium(II) complexes of thiosemicarbazones derived from 5-substituted thiophene-2-carboxaldehydes and their antiviral and cytotoxic activities. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 46(11):5616–5624, 2011.
- [39] N. T. A. Ghani and A. M. Mansour. Novel palladium(II) and platinum(II) complexes with 1H benzimidazol-2-ylmethyl-N-(4-bromo-phenyl)-amine: Structural studies and anticancer activity. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 47:399–411, 2012.
- [40] J. Vazquez, S. Bernes, P. Sharma, J. Perez, G. Hernandez, A. Tovar, U. Pena, and R. Gutierrez. Synthesis, characterization and anticancer activity of new chiral Pd(II)-complexes derived from unsymmetrical alpha-diimine ligands. *Polyhedron*, 30(15):2514–2522, 2011.
- [41] S. Ray, R. Mohan, J. K. Singh, M. K. Samantaray, M. M. Shaikh, D. Panda, and P. Ghosh. Anticancer and antimicrobial metallopharmaceutical agents based on palladium, gold, and silver N-heterocyclic carbene complexes. *Journal of the American Chemical Society*, 129(48):15042–15053, 2007.
- [42] N. T. A. Ghani and A. M. Mansour. Structural and in vitro cytotoxicity studies on 1H-benzimidazol-2-ylmethyl-N-phenyl amine and its Pd(II) and

- Pt(II) complexes. Spectrochimica Acta Part A - Molecular and Biomolecular Spectroscopy, 81(1):529–543, 2011.
- [43] Pedro P. Corbi, Flavia Cagnin, Lilian P. B. Sabeh, Antonio C. Massabni, and Claudio M. Costa-Neto. Synthesis, spectroscopic characterization and biological analysis of a new palladium(II) complex with methionine sulfoxide. Spectrochimica Acta Part A - Molecular and Biomolecular Spectroscopy, 66(4-5):1171–1174, 2007.
- [44] P. P. Corbi, A. C. Massabni, A. G. Moreira, F. J. Medrano, M. G. Jasiulionis, and C. M. Costa-Neto. Synthesis, characterization, and biological activity of a new palladium(II) complex with deoxyalliin. Canadian Journal of Chemistry-Revue Canadienne De Chimie, 83(2):104–109, 2005.
- [45] M. B. M. Spera, F. A. Quintão, D. K. D. Ferraresi, W. R. Lustri, A. Magalhães, A. L. B. Formiga, and P. P. Corbi. Palladium(II) complex with S-allyl-L-cysteine: New solid-state NMR spectroscopic measurements, molecular modeling and antibacterial assays. Spectrochimica Acta Part A - Molecular and Biomolecular Spectroscopy, 78(1):313–318, 2011.
- [46] Camilla Abbehausen, Suelen F. Sucena, Marcelo Lancellotti, Tassiele A. Heinrich, Emiliana P. Abrão, Claudio M. Costa-Neto, Andre L. B. Formiga, and Pedro P. Corbi. Synthesis, spectroscopic characterization, DFT studies, and antibacterial and antitumor activities of a novel water soluble Pd(II) complex with L-alliin. Journal of Molecular Structure, 1035:421–426, 2013.
- [47] N. T. A. Ghani and A. M. Mansour. Palladium(II) and platinum(II) complexes containing benzimidazole ligands: Molecular structures, vibrational frequencies and cytotoxicity. Journal of Molecular Structure, 991:108–126, 2011.
- [48] J. C. Garcia, J. F. Justo, W. V. M. Machado, and L. V. C. Assali. Functionalized adamantane: Building blocks for nanostructure self-assembly. Physical Review B, 80:125421–125426, 2009.
- [49] J. E. Dahl, S. G. Liu, and R. M. K. Carlson. Isolation and structure of higher diamondoids, nanometer-sized diamond molecules. Science, 299(5603):96–99, 2003.

- [50] J. C. Garcia, J. F. Justo, W. V. M. Machado, and L. V. C. Assali. Structural, electronic, and vibrational properties of amino-adamantane and rimantadine isomers. Journal of Physical Chemistry A, 114(44):11977–11983, 2010.
- [51] A. A. Mustafa, S. A. Abdel-Fattah, S. S. Toubar, and M. A. Sultan. Spectrophotometric determination of acyclovir and amantadine hydrochloride through metals complexation. Journal of Analytical Chemistry, 59(1):33–38, 2004.
- [52] J. Stanicova, P. Kovalcik, L. Chinsky, and P. Miskovsky. Pre-resonance Raman and surface-enhanced Raman spectroscopy study of the complex of the antiviral and antiparkinsonian drug amantadine with histidine. Vibrational Spectroscopy, 25(1):41–51, 2001.
- [53] S. G. Evans and I. Havlik. Effect of pH on in vitro potency of amantadine against plasmodium falciparum. American Journal of Tropical Medicine and Hygiene, 54(3):232–236, 1996.
- [54] E. De Clercq. Antiviral agents active against influenza A viruses. Nature Reviews Drug Discovery, 5(12):1015–1025, 2006.
- [55] M. R. Rosenberg and M. G. Casarotto. Coexistence of two adamantane binding sites in the influenza A M2 ion channel. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 107(31):13866–13871, 2010.
- [56] C. Wang, K. Takeuchi, L. H. Pinto, and R. A. Lamb. Ion-channel activity of influenza-a virus M2 protein - characterization of the amantadine block. Journal of Virology, 67(9):5585–5594, 1993.
- [57] D. M. Weinstock and G. Zuccotti. Adamantane resistance in influenza A. JAMA-Journal of the American Medical Association, 295(8):934–936, 2006.
- [58] E. A. Govorkova, H. B. Fang, M. Tan, and R. G. Webster. Neuraminidase inhibitor-rimantadine combinations exert additive and synergistic anti-influenza virus effects in MDCK cells. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 48(12):4855–4863, 2004.
- [59] D. Tataridis, G. Fytas, A. Kolocouris, C. Fytas, N. Kolocouris, G. B. Foscolos, E. Padalko, J. Neyts, and E. De Clercq. Influence of an additional 2-amino

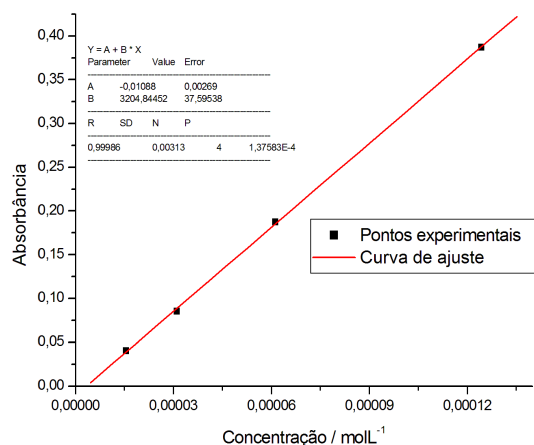
- substituent of the 1-aminoethyl pharmacophore group on the potency of rimantadine against influenza virus A. Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, 17(3):692–696, 2007.
- [60] M. Blumenstein, J. Ross, and R. Rothchild. Nmr-studies of drugs - rimantadine - rigorous ^1H and ^{13}C assignments and applications of lanthanide shift-reagents. Spectroscopy Letters, 23(3):301–331, 1990.
- [61] J. A. Pople, H. B. Schlegel, R. Krishnan, J. S. Defrees, J. S. Binkley, M. J. Frisch, and R. A. Whiteside. Molecular-orbital studies of vibrational frequencies. International Journal of Quantum Chemistry, 15:269–278, 1981.
- [62] Performance standards for antimicrobial susceptibility testing: Twenty-second information supplement. M100-SS2, Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI), Wayne, USA, 2012.
- [63] B. Chenon and C. Sandorft. Hydrogen bonding in the amine hydrohalides I. General aspects. Canadian Journal of Chemistry, 36(8):1181–1206, 1958.
- [64] C. N. R. Rao and J. R. Ferraro. Spectroscopy in inorganic chemistry I. Academic Press, INC, 1970.
- [65] J. E. Stewart. Infrared absorption spectra of urea, thiourea, and some Thiourea-Alkali halide complexes. Journal of Chemical Physics, 26(2):248–254, 1957.
- [66] R. L. Ledoux and J. L. White. Infrared studies of hydrogen bonding interaction between kaolinite surfaces and intercalated potassium acetate, hydrazine, formamide, and urea. Journal of Colloid and Interface Science, 21:127–152, 1966.
- [67] W. R. Mason. Electronic structure and spectra of linear dicyano complexes. Journal of the American Chemical Society, 95(11):3573–3581, 1973.
- [68] W. R. Mason. Metal to ligand charge-transfer spectra in tetra-N-butylammonium dicyanoaurate(I). Journal of the American Chemical Society, 95(11):5182–5187, 1976.
- [69] M. A. Rawashdeh-Omary, M. A. Omary, and H. H. Patterson. Oligomerization of $\text{Au}(\text{CN})_2^-$ and $\text{Ag}(\text{CN})_2^-$ ions in solution via ground-state aurophilic and argentophilic bonding. Journal of the American Chemical Society, 122:10371–101380, 2000.

- [70] Kazuo Nakamoto. Infrared and Raman Spectra of Inorganic Coordination Compounds. John Wiley and Sons, Inc, 1997.
- [71] Kristopher J. Harris and Roderick E. Wasylshen. A ^{13}C and ^{15}N solid-state NMR study of structural disorder and aurophilic bonding in Au(I) and Au(III) cyanide complexes. Inorganic Chemistry, 48(5):2316–2332, 2009.
- [72] A. B. P. Lever, E. Mantovan, and B. S. Ramaswam. Infrared combination frequencies in coordination complexes containing nitrate groups in various coordination environments - probe for metal-nitrate interaction. Canadian Journal of Chemistry, 49(11):1956–1957, 1971.
- [73] S. O. P. Kuzmanovic, D. M. Cvetkovic, and L. S. Vojinovic. Synthesis, physico-chemical characterization and biological activity of 2-aminobenzimidazole complexes with different metal ions. Acta Periodica Technologica, 35:239–246, 2004.
- [74] Y. Li, Z. Chen, R. Xiong, Z. Xue, H. Ju, and X. You. A mononuclear complex of norfloxacin with silver(I) and its properties. Inorganic Chemistry Communications, 6:819–822, 2003.
- [75] A. B. P. Lever. Inorganic Electronic Spectroscopy. Elsevier Science Publishing Company INC, 1984.

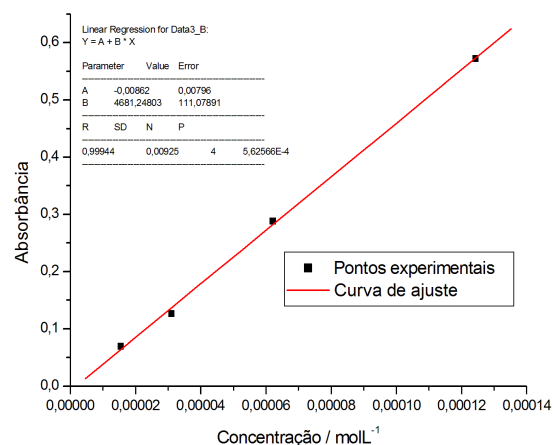
Apêndice A

Apêndice A - Gráficos

A.1 Gráficos com os valores de absortividade molar do Au-rtd



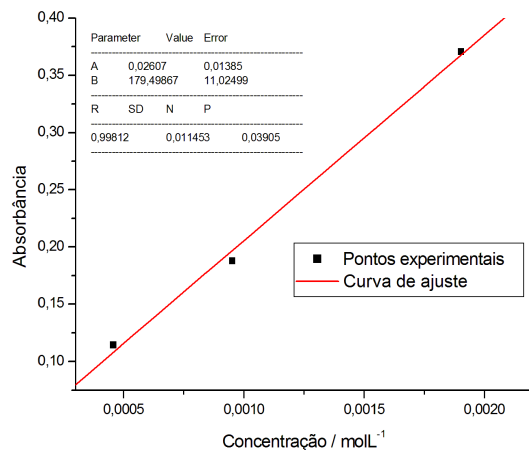
(a)



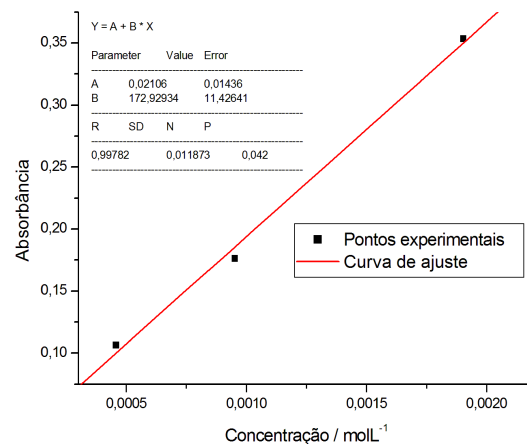
(b)

Figura A.1: Valores calculados de ϵ do complexo Au-rtd nos comprimentos de onda 230 nm (a) e 240 nm (b).

A.2 Gráficos com os valores de absortividade molar do Pd-rtd



(a)



(b)

Figura A.2: Valores calculados de ϵ do complexo Pd-rtd nos comprimentos de onda 338 nm (a) e 385 nm (b).

Apêndice B

Apêndice B - Tabelas

B.1 Etapas de decomposição dos complexos de Au(I), Ag(I) e Pd(II) com rtd.

Tabela B.1: Resultados de análise termogravimétrica do complexo Au-rtd

Fragmentos /%			
	rtd	CN	Resíduo
Calculado	44,57	6,47	48,96
Experimental	46,54	5,77	47,69

Tabela B.2: Resultados de análise termogravimétrica do complexo Ag-rtd

Fragmentos /%				
	rtd	NO ₃	H ₂ O	Resíduo
Calculado	65,6	11,3	3,29	19,7
Experimental	64,6	10,7	3,32	21,3

Tabela B.3: Resultados de análise termogravimétrica do complexo Pd-rtd

Fragmentos /%			
	rtd	Cl	Resíduo
Calculado	80,14		19,85
Experimental	82,07		17,22

B.2 Tabelas de parâmetros moleculares calculados para as estruturas

Tabela B.4: Parâmetros geométricos selecionados para a rtd.

Parâmetros geométricos	Valores calculados / Å
Distâncias de ligações	
C-H	1,1077
C-N	1,4755
C-CH ₃	1,5335
C-C1	1,5598
Ângulo / °	
N-C-C1	107,5

Tabela B.5: Parâmetros geométricos selecionados para o complexo Au-rtd

Parâmetros geométricos	Valores calculados / Å
Distâncias de ligações	
C-H	1,0966
C-N	1,5092
C-CH ₃	1,5312
C-C1	1,5616
Au-N	2,1470
Au-C	1,9812
Ângulo / °	
N-Au-C	179,0

Tabela B.6: Parâmetros geométricos selecionados para as estruturas do complexo Ag-rtd.

Parâmetros geométricos	Valores calculados / Å	
Distância de ligações	[Ag(rtd) ₂] ⁺	[Ag(rtd) ₂]NO ₃
C-H	1,09747	1,09598
	1,09756	1,09823
C-N	1,51158	1,49256
	1,51213	1,49998
C-CH ₃	1,52983	1,53242
	1,53158	1,53293
C-Cl	1,56254	1,56370
	1,56319	1,56564
Ag-N	2,17405	2,28360
	2,18021	2,25032
Ag-ONO ₂	não se aplica	2,52190
		2,67117
Ângulo / °		
N-Ag-N'	174,688	165,727

Tabela B.7: Parâmetros geométricos selecionados para as conformações *cis* e *trans* do complexo Pd-rtd.

Parâmetros geométricos	Valores calculados / Å	
Distância de ligações	<i>cis</i> -[PdCl ₂ (rtd) ₂]	<i>trans</i> -[PdCl ₂ (rtd) ₂]
C-H	1,0989	1,0954
C-N	1,4934	1,5002
C-CH ₃	1,5330	1,5326
C-Cl	1,5652	1,5643
Pt-N	2,1496	2,0996
Pt-Cl	2,3558	2,3836
Ângulo / °		
N-Pt-N'	97,45	177,7
Cl-Pt-Cl	96,29	180,0

C.2 Espectro de RMN 2D - Espectroscopia de Correlação - HSQC [^1H - ^{13}C] para o complexo Pd-rtd

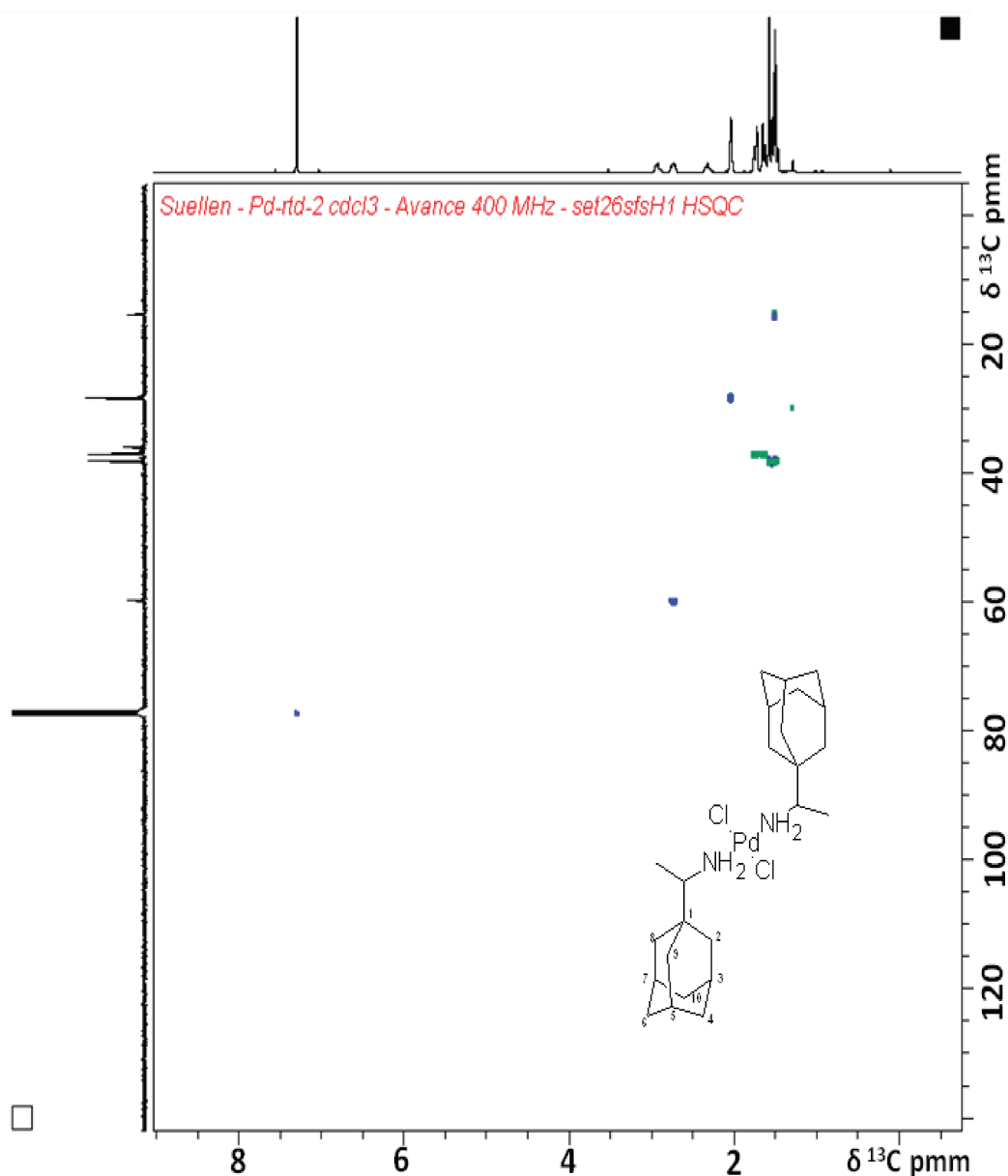


Figura C.2: Experimento HSQC [^1H - ^{13}C] para o complexo Pd-rtd.

C.3 Espectros de RMN - Desacoplamento de spin - HOMODEC [^1H - ^1H] para o complexo Pd-rtd

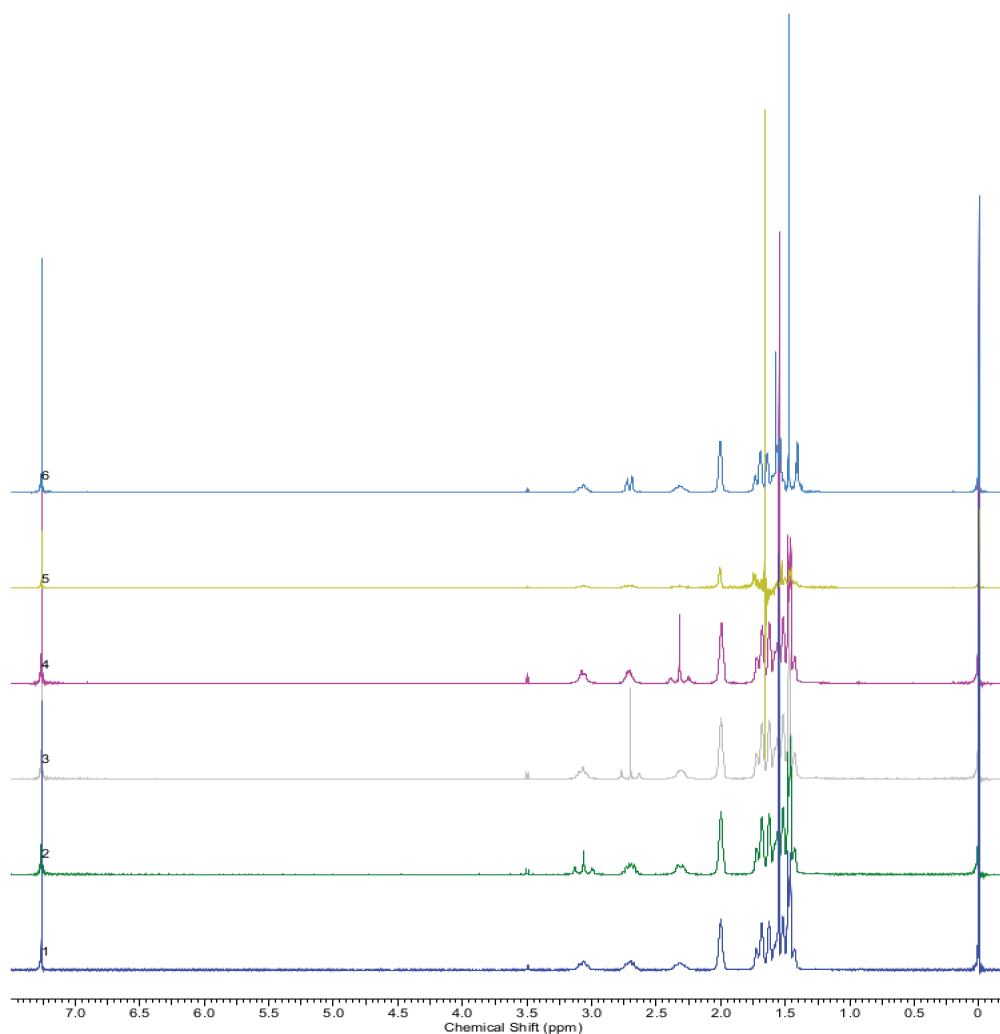


Figura C.3: Experimento Homodec [^1H - ^1H] para o complexo Pd-rtd.