

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA  
CENTRO DE CIÊNCIAS NATURAIS E EXATAS  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO QUÍMICA

Renne de Sousa Dias

**Síntese, caracterização e avaliação da atividade  
antimicrobacteriana de compostos de coordenação derivados  
do disseleneto de 2,2'-bis(3-aminopiridina)**

Santa Maria, RS  
2020

**Renne de Sousa Dias**

**SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO E AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE  
ANTIMICOBACTERIANA DE COMPOSTOS DE COORDENAÇÃO  
DERIVADOS DO DISSELENETO DE 2,2'-BIS(3-AMINOPIRIDINA)**

Dissertação apresentada ao Curso de Mestrado do Programa de Pós-Graduação em Química. Área de concentração Química Inorgânica, da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM, RS), como requisito parcial para obtenção do título de **Mestre em Química**

Orientadora: Prof. Dra. Roberta Cargnelutti

Santa Maria, RS  
2020

Dias, Renne  
Síntese, caracterização e avaliação da atividade antimicobacteriana de compostos de coordenação derivados do disseleneto de 2,2'-bis(3-aminopiridina) / Renne Dias. 2020.  
113 p.; 30 cm

Orientadora: Roberta Cargnelutti  
Coorientadora: Bárbara Tirloni  
Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Santa Maria, Centro de Ciências Naturais e Exatas, Programa de Pós-Graduação em Química, RS, 2020

1. Disseleneto de 2,2'-bis(3-aminopiridina) 2. Metais do bloco d 3. Compostos de coordenação 4. Micobactérias  
I. Cargnelutti, Roberta II. Tirloni, Bárbara III. Título.

Sistema de geração automática de ficha catalográfica da UFSM. Dados fornecidos pelo autor(a). Sob supervisão da Direção da Divisão de Processos Técnicos da Biblioteca Central. Bibliotecária responsável Paula Schoenfeldt Patta CRB 10/1728.

Declaro, RENNE DIAS, para os devidos fins e sob as penas da lei, que a pesquisa constante neste trabalho de conclusão de curso (Dissertação) foi por mim elaborada e que as informações necessárias objeto de consulta em literatura e outras fontes estão devidamente referenciadas. Declaro, ainda, que este trabalho ou parte dele não foi apresentado anteriormente para obtenção de qualquer outro grau acadêmico, estando ciente de que a inveracidade da presente declaração poderá resultar na anulação da titulação pela Universidade, entre outras consequências legais.

Renne de Sousa Dias

**SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO E AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE  
ANTIMICOBACTERIANA DE COMPOSTOS DE COORDENAÇÃO  
DERIVADOS DO DISSELENETO DE 2,2'-BIS(3-AMINOPIRIDINA)**

Dissertação apresentada ao Curso de Mestrado do Programa de Pós-Graduação em Química. Área de concentração Química Inorgânica, da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM, RS), como requisito parcial para obtenção do título de **Mestre em Química**

Aprovado em 28 de fevereiro de 2020:



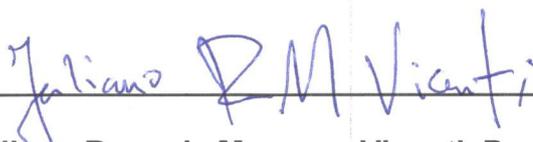
---

**Roberta Cargnelutti, Dra. (UFSM)  
(Presidente/Orientadora)**



---

**Fátima Squizani, Dra. (UFSM)**



---

**Juliano Rosa de Menezes Vicenti, Dr. (FURG)**

Santa Maria, RS  
2020

## **DEDICATÓRIA**

Dedico este trabalho para todos que, de uma forma ou outra, contribuíram em todas as etapas educacionais da minha vida até chegar aqui.

Dedico, também, àquelas pessoas que não tiveram o privilégio que tive de estudar em uma instituição pública e de qualidade.

## **AGRADECIMENTOS**

A minha orientadora Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Roberta Cargnelutti, por aceitar me orientar nesse período de mestrado. Foram apenas dois anos de convívio e trabalho, mas de muita experiência, meus sinceros agradecimentos.

A banca por ter aceito o convite, ao CnPq pelo auxílio financeiro e aos funcionários da Pós-Graduação em Química, Ademir e Valéria.

A minha família por depositarem tanta confiança, por todo apoio e por não medirem esforços em me ajudar desde quando resolvi mudar de cidade. E, agora, por me darem mais incentivo ainda na mudança para outro estado.

Um agradecimento muito mais que especial a minha amiga Josieli, que sempre esteve do meu lado quando precisei, desde o início nas aulas de cálculo (pelas provas em “dupla”) estando comigo até o final do mestrado e, com certeza, para o resto da vida toda. Te amo muito! Fostes fundamental para todo o meu amadurecimento pessoal e profissional!

Não posso esquecer a Ani, uma pessoa iluminada que me acolhe sempre que eu preciso, pronta pra me ajudar em tudo. Te amo muito, amiga! Ao Roberto por nossa eterna amizade, a Jeanine e a Nathalia que se mostram sempre presentes na minha vida, que estão sempre prontas pra me amparar e me acolherer. Amo todos vocês!

Agradeço aos meus amigos de laboratório, agora da vida, Sid, Chico, Carol, Luísa, Brenda e todos os outros que, de uma forma ou outra, sempre estiveram me dando apoio. Aos colegas do LMI pelo espaço de trabalho e convivência.

## RESUMO

### SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO E AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIMICOBACTERIANA DE COMPOSTOS DE COORDENAÇÃO DERIVADOS DO DISSELENETO DE 2,2'-BIS(3-AMINOPIRIDINA)

AUTOR: Renne de Sousa Dias

ORIENTADORA: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Roberta Cargnelutti

Este trabalho descreve a síntese e a caracterização de sete novos compostos de coordenação derivados do disseleneto de 2,2'-bis(3-aminopiridina) interagindo com íons metálicos de diferentes durezas. Dos sete compostos de coordenação obtidos, seis tiveram suas estruturas elucidadas pela difração de raios X em monocristal, além de outros métodos de caracterização como espectrometria de massas de alta resolução no modo HRMS-ESI(+), análise elementar, espectroscopia no infravermelho, UV-Vis e Raman. Os complexos obtidos envolvem os íons Cu<sup>I</sup>, Cu<sup>II</sup>, Zn<sup>II</sup>, Fe<sup>II</sup>, Co<sup>II</sup> e Ag<sup>I</sup>. Desses complexos, quatro tiveram coordenação exclusiva no átomo de nitrogênio, dois foram obtidos na forma de *cluster* e um como complexo de oxidação no átomo de selênio. Todos os complexos obtidos estão de acordo com a teoria de Pearson sobre ácidos e bases, onde os átomos de nitrogênio do ligante se coordenam a metais de natureza mais dura e os átomos de selênio a metais de natureza mais macia. Os complexos foram avaliados como potenciais agentes antimicobacterianos. A atividade antimicrobiana dos novos compostos de coordenação obtidos frente a microorganismos do gênero *Mycobacterium*, como: *Mycobacterium fortuitum*, *Mycobacterium massiliense* e *Mycobacterium abscessus*, apresentaram atividade antimicobacteriana potencializada em relação a ação do ligante (L) e aos sais metálicos utilizado na síntese. O composto [Ag(3-NH<sub>2</sub>PySe)]<sub>6</sub> (7) obteve CIM superior a CIM obtida para o ligante (L), sendo de 143,75 µg.ml<sup>-1</sup>. Os melhores resultados de CIM obtidos foram para os compostos [CuCl<sub>2</sub>(L)] (1) e [FeCl<sub>2</sub>(L)] (5), com valores de CIM iguais a 17,46 µg.mL<sup>-1</sup> frente a *M. abscessus* e *M. massiliense* para ambos os compostos, e de 35,93 µg.mL<sup>-1</sup> frente a *M. fortuitum*, também para ambos os compostos. Os resultados obtidos são de suma importância visto que os microorganismos estudados neste trabalho já apresentam perfil de resistência aos fármacos utilizados na clínica.

**Palavras-chave:** Disseleneto de 2,2'-bis(3-aminopiridina), metais do bloco d, complexos, micobactérias.

## ABSTRACT

### SYNTHESIS, CHARACTERIZATION AND EVALUATION OF ANTIMICOBACTERIAL ACTIVITY OF COORDINATION COMPOUNDS DERIVED FROM 2,2'-BIS (3-AMINOPYRIDINE) DISELENIDE

AUTHOR: Renne de Sousa Dias  
ADVISOR: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Roberta Cargnelutti

This work describes the synthesis and characterization of seven new coordination compounds derived from 2,2'-bis-(3-aminopyridine) diselenide interacting with metal ions of different degree of hardness. Among the seven coordination compounds, six had their structure elucidated by X-ray crystallography, beside others characterization methods, such as mass spectrometry, elemental analysis, infrared spectroscopy, UV-Vis and Raman. These complexes involve metal centers of Cu<sup>I</sup>, Cu<sup>II</sup>, Zn<sup>II</sup>, Fe<sup>II</sup>, Co<sup>II</sup> and Ag<sup>I</sup>. Of these complexes, four had exclusive coordination on the nitrogen atom, two were obtained in cluster form and one as selenium atom oxidation complex. All the complexes obtained are in accordance with Pearson's theory of acids and bases, in which, the nitrogen atoms coordinate to harder nature metals and selenium atoms to softer nature metals. The complexes were evaluated as potential antimicrobial agents. The antimicrobial activity of the new coordination compounds obtained from microorganisms of the genus *Mycobacterium*, like: *Mycobacterium fortuitum*, *Mycobacterium massiliense* e *Mycobacterium abscessus* presented potentiated antimicrobial activity in relation to ligand action (L) and the metal salts used in the synthesis. The compound [Ag(3-NH<sub>2</sub>PySe)]<sub>6</sub> (7) obtained a MIC higher than the MIC obtained for ligand (L), being 143.75 µg.ml<sup>-1</sup>. The best MIC results were obtained for [CuCl<sub>2</sub>(L)] (1) and [FeCl<sub>2</sub>(L)] (5), with MIC values of 17.46 µg.mL<sup>-1</sup> against *M. abscessus* and *M. massiliense* for both compounds, and 35.93 µg.mL<sup>-1</sup> against *M. fortuitum*, also for both compounds. The results obtained are of great importance since the microorganisms studied in this work already present resistance profile to the drugs used in the clinic.

**Key words:** 2,2'-bis-(3-aminopyridine) diselenide, d block metals, complex, mycobacteria.

## LISTA DE ESQUEMAS

<b>Esquema 1.</b> Síntese do disseleneto de 2,2-bis(metilpiridina).	21
<b>Esquema 2.</b> Síntese do seleneto de piridina.	22
<b>Esquema 3.</b> Síntese do disseleneto de 2,2-bis(piridina) e do seleneto de 2,2-bis(piridina).	22
<b>Esquema 4.</b> (a) Síntese do disseleneto de 2,2-bis(piridina) utilizando hidrazina e (b) utilizando PEG-400 e NaOH.	23
<b>Esquema 5.</b> Síntese do disseleneto de 2,2-bis(R-piridina) a partir de 2-litiopiridinas substituídas.	24
<b>Esquema 6.</b> Síntese do disseleneto de 2,2-bis(R-piridina) a partir de derivados de halogenetos de isopropilmagnésio.	24
<b>Esquema 7.</b> Síntese do disseleneto de 2,2'-bis(3-aminopiridina).	25
<b>Esquema 8.</b> Esquema geral de síntese para a obtenção dos compostos e coordenação <b>1-7</b> .	41
<b>Esquema 9.</b> Síntese do ligante disseleneto de 2,2'-bis(3-aminopiridina) ( <b>L</b> ).	42
<b>Esquema 10.</b> Síntese do composto de coordenação [CuCl <sub>2</sub> ( <b>L</b> )] ( <b>1</b> ).	43
<b>Esquema 11.</b> Síntese do composto de coordenação [Cu(3-NH <sub>2</sub> PySeO <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> ] ( <b>2</b> ).	44
<b>Esquema 12.</b> Síntese do composto de coordenação [Cu(3-NH <sub>2</sub> PySe)] <sub>4</sub> ( <b>3</b> ).	45
<b>Esquema 13.</b> Síntese do composto de coordenação [ZnCl <sub>2</sub> ( <b>L</b> )] ( <b>4</b> ).	46
<b>Esquema 14.</b> Síntese do composto de coordenação [FeCl <sub>2</sub> ( <b>L</b> )] ( <b>5</b> ).	47
<b>Esquema 15.</b> Síntese do composto de coordenação [CoCl <sub>2</sub> ( <b>L</b> )] ( <b>6</b> ).	48
<b>Esquema 16.</b> Síntese do composto de coordenação [Ag(3-NH <sub>2</sub> PySe)] <sub>6</sub> ( <b>7</b> ).	49

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b> Representação estrutural do disseleneto de 2,2'-bis(3-aminopiridina).	19
<b>Figura 2.</b> Representação estrutural do complexo $[Zn(PySeSePy)Cl_2]$ (a).	26
<b>Figura 3.</b> Representação estrutural do complexo $[Mo(SePy)_2(CO)_3]$ (b).	26
<b>Figura 4.</b> Representação estrutural do complexo $[Fe(SePy)_2(CO)_2]$ (c).	27
<b>Figura 5.</b> Representação estrutural do cluster $\{[Cu[SeC_5H_3(3-CH_3)N]]_4\}$ .	27
<b>Figura 6.</b> Representação estrutural do composto de coordenação $[Au(PyHSe)_2]Cl$ (d).	28
<b>Figura 7.</b> Representação estrutural do composto de coordenação $[Cu(Py_2Se_2)Cl_2]$ (e).	29
<b>Figura 8.</b> Representação estrutural monomérica do composto de coordenação $[Cu(PySeO_2)_2]_n$ (f).	29
<b>Figura 9.</b> Representação estrutural do composto de coordenação $[ReOSe(2-PySe)_3]$ .	30
<b>Figura 10.</b> Cálculo da localização eletrônica (ELF) para o composto $[ReOSe(2-PySe)_3]$	30
<b>Figura 11.</b> Representação estrutural do complexo $\{[Pt(C_5H_4N)(SeC_5H_4N)(dppp)]ZnCl_2\}$ .	31
<b>Figura 12.</b> Representação estrutural do ebselen.	32
<b>Figura 13.</b> Representação estrutural do (g) 2-(Fenilselanil)-3-nitro-imidazo[1,2]piridina (h) 2-(Piridil-2-selanil)-3-nitro-imidazol[1,2]piridina (i) 2-(fenilselanil)-7-metil-3-nitro-imidazo [1,2]piridina.	33
<b>Figura 14.</b> Representação estrutural do (j) $[2-NC_5H_3(3-CONH_2)Se]_2$ (k) $[2-NC_5H_3(3-CONHPh)Se]$ .	34
<b>Figura 15.</b> Espectro de massas no modo HRMS-ESI-(+) teórico para o composto $[CuCl_2(L)]$ (1).	53
<b>Figura 16.</b> Espectro de massas no modo HRMS-ESI-(+) experimental para o composto $[CuCl_2(L)]$ (1).	53
<b>Figura 17.</b> Representação estrutural do composto de coordenação $[CuCl_2(L)]$ (1).	54
<b>Figura 18.</b> Projeção do empacotamento cristalino na cela unitária do complexo $[CuCl_2(L)]$ (1) (a), diagrama de operadores de simetria do grupo espacial Pccn (b).	56
<b>Figura 19.</b> Espectro de massas no modo HRMS-ESI-(+) teórico para o composto $[Cu(3-NH_2PySeO_2)_2]$ (2).	57
<b>Figura 20.</b> Espectro de massas no modo HRMS-ESI-(+) experimental para o composto $[Cu(3-NH_2PySeO_2)_2]$ (2).	58
<b>Figura 21.</b> Representação estrutural do composto de coordenação $[Cu(3-NH_2PySeO_2)_2]$ (2).	58
<b>Figura 22.</b> Projeção do empacotamento cristalino na cela unitária do complexo $[Cu(3-NH_2PySeO_2)_2]$ (2) (a), diagrama de operadores de simetria do grupo espacial $P2_1/c$ (b).	60
<b>Figura 23.</b> Espectro de massas no modo HRMS-ESI-(+) teórico para o composto $[Cu(3-NH_2PySe)]_4$ (3).	61
<b>Figura 24.</b> Espectro de massas no modo HRMS-ESI-(+) experimental para o composto $[Cu(3-NH_2PySe)]_4$ (3)...	62
<b>Figura 25.</b> Representação estrutural do composto de coordenação $[Cu(3-NH_2PySe)]_4$ (3).	62
<b>Figura 26.</b> Projeção do empacotamento cristalino na cela unitária do complexo $[Cu(3-NH_2PySe)]_4$	65

(3) (a), diagrama de operadores de simetria do grupo espacial P (b)	
<b>Figura 27.</b> Espectro de massas no modo HRMS-ESI-(+) teórico para o composto [ZnCl <sub>2</sub> (L)] (4).	66
<b>Figura 28.</b> Espectro de massas no modo HRMS-ESI-(+) experimental para o composto [ZnCl <sub>2</sub> (L)] (4).	66
<b>Figura 29.</b> Representação estrutural do composto de coordenação [ZnCl <sub>2</sub> (L)] (4).	67
<b>Figura 30.</b> Projeção do empacotamento cristalino na cela unitária do complexo [ZnCl <sub>2</sub> (L)] (4) (a), diagrama de operadores de simetria do grupo espacial P2 <sub>1</sub> /c (b).	69
<b>Figura 31.</b> Espectro de RMN <sup>1</sup> H para o composto [ZnCl <sub>2</sub> (L)] (4).	70
<b>Figura 32.</b> Espectro de RMN <sup>13</sup> C para o composto [ZnCl <sub>2</sub> (L)] (4).	71
<b>Figura 33.</b> Espectro de RMN <sup>77</sup> Se para o composto [ZnCl <sub>2</sub> (L)] (4).	72
<b>Figura 34.</b> Espectro de massas no modo HRMS-ESI-(+) teórico para o composto [FeCl <sub>2</sub> (L)] (5).	73
<b>Figura 35.</b> Espectro de massas no modo HRMS-ESI-(+) experimental para o composto [FeCl <sub>2</sub> (L)] (5).	73
<b>Figura 36.</b> Representação estrutural do composto de coordenação [FeCl <sub>2</sub> (L)] (5).	74
<b>Figura 37.</b> Espectro de infravermelho do composto [FeCl <sub>2</sub> (L)] (5) e do ligante.	75
<b>Figura 38.</b> Espectro de massas no modo HRMS-ESI-(+) teórico para o composto [CoCl <sub>2</sub> (L)] (6).	76
<b>Figura 39.</b> Espectro de massas no modo HRMS-ESI-(+) experimental para o composto [CoCl <sub>2</sub> (L)] (6).	77
<b>Figura 40.</b> Representação estrutural do composto de coordenação [CoCl <sub>2</sub> (L)] (6).	77
<b>Figura 41.</b> Projeção do empacotamento cristalino na cela unitária do complexo [CoCl <sub>2</sub> (L)] (6) (a), diagrama de operadores de simetria do grupo espacial P2 <sub>1</sub> /c (b).	79
<b>Figura 42.</b> Representação estrutural do composto de coordenação [Ag(3-NH <sub>2</sub> PySe)] <sub>6</sub> (7).	80
<b>Figura 43.</b> Projeção do empacotamento cristalino na cela unitária no plano ac (a) e diagrama de operadores de simetria (b) do complexo [Ag(3-NH <sub>2</sub> PySe)] <sub>6</sub> (7), grupo espacial C2/c.	83
<b>Figura 44.</b> Espectros de diferentes concentrações do ligante (L) em DMSO, na região do UV-Vis.	88
<b>Figura 45.</b> Espectros de diferentes concentrações do complexo 1 em DMSO, na região do UV-Vis.	88
<b>Figura 46.</b> Espectro de infravermelho do ligante disseleneto de 2,2'-bis(3-aminopiridina) (L).	99
<b>Figura 47.</b> Espectro de infravermelho do complexo [CuCl <sub>2</sub> (L)] (1).	99
<b>Figura 48.</b> Espectro de infravermelho do complexo [Cu(3-NH <sub>2</sub> PySeO <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> ] (2).	100
<b>Figura 49.</b> Espectro de infravermelho do complexo [Cu(3-NH <sub>2</sub> PySe)] <sub>4</sub> (3).	100
<b>Figura 50.</b> Espectro de infravermelho do complexo [ZnCl <sub>2</sub> (L)] (4).	101
<b>Figura 51.</b> Espectro de infravermelho do complexo [FeCl <sub>2</sub> (L)] (5).	101
<b>Figura 52.</b> Espectro de infravermelho do complexo [CoCl <sub>2</sub> (L)] (6).	102
<b>Figura 53.</b> Espectro de infravermelho do complexo [Ag(3-NH <sub>2</sub> PySe)] <sub>6</sub> (7).	102
<b>Figura 54.</b> Espectro Raman do complexo [CuCl <sub>2</sub> (L)] (1).	103
<b>Figura 55.</b> Espectro Raman do complexo [Cu(3-NH <sub>2</sub> PySeO <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> ] (2).	103

<b>Figura 56.</b> Espectro Raman do complexo [Cu(3-NH <sub>2</sub> PySe)] <sub>4</sub> (3).	104
<b>Figura 57.</b> Espectro Raman do complexo [ZnCl <sub>2</sub> (L)] (4).	104
<b>Figura 58.</b> Espectro Raman do complexo [FeCl <sub>2</sub> (L)] (5).	105
<b>Figura 59.</b> Espectro Raman do complexo [CoCl <sub>2</sub> (L)] (6).	105
<b>Figura 60.</b> Espectro Raman do complexo [Ag(3-NH <sub>2</sub> PySe)] <sub>6</sub> (7).	106
<b>Figura 61.</b> Espectro de massas no modo HRMS-ESI-(+) do complexo [CuCl <sub>2</sub> (L)] (1).	107
<b>Figura 62.</b> Espectro de massas no modo HRMS-ESI-(+) do complexo [Cu(3-NH <sub>2</sub> PySeO <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> ] (2).	107
<b>Figura 63.</b> Espectro de massas no modo HRMS-ESI-(+) do complexo [Cu(3-NH <sub>2</sub> PySe)] <sub>4</sub> (3).	108
<b>Figura 64.</b> Espectro de massas no modo HRMS-ESI-(+) do complexo [ZnCl <sub>2</sub> (L)] (4).	108
<b>Figura 65.</b> Espectro de massas no modo HRMS-ESI-(+) do complexo [FeCl <sub>2</sub> (L)] (5).	109
<b>Figura 66.</b> Espectro de massas no modo HRMS-ESI-(+) do complexo [CoCl <sub>2</sub> (L)] (6).	109
<b>Figura 67.</b> Espectro de massas no modo HRMS-ESI-(+) do complexo [Ag(3-NH <sub>2</sub> PySe)] <sub>6</sub> (7).	110
<b>Figura 68.</b> Espectros de diferentes concentrações do complexo [Cu(3-NH <sub>2</sub> PySeO <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> ] (2) em DMSO, na região do UV-Vis.	111
<b>Figura 69.</b> Espectros de diferentes concentrações do complexo [Cu(3-NH <sub>2</sub> PySe)] <sub>4</sub> (3) em DMSO, na região do UV-Vis.	111
<b>Figura 70.</b> Espectros de diferentes concentrações do complexo [ZnCl <sub>2</sub> (L)] (4) em DMSO, na região do UV-Vis.	112
<b>Figura 71.</b> Espectros de diferentes concentrações do complexo [FeCl <sub>2</sub> (L)] (5) em DMSO, na região do UV-Vis.	112
<b>Figura 72.</b> Espectros de diferentes concentrações do complexo [CoCl <sub>2</sub> (L)] (6) em DMSO, na região do UV-Vis.	113
<b>Figura 73.</b> Espectros de diferentes concentrações do complexo [Ag(3-NH <sub>2</sub> PySe)] <sub>6</sub> (7) em DMSO, na região do UV-Vis.	113

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1.</b> Comprimentos e ângulos de ligações selecionados para o composto [CuCl <sub>2</sub> (L)] (1). O desvio padrão está representado entre parênteses.	55
<b>Tabela 2.</b> Comprimentos e ângulos de ligações selecionados para o composto [Cu(3-NH <sub>2</sub> PySeO <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> ] (2). O desvio padrão está representado entre parênteses.	59
<b>Tabela 3.</b> Comprimentos e ângulos de ligações selecionados para o composto [Cu(3-NH <sub>2</sub> PySe)] <sub>4</sub> (3). O desvio padrão está representado entre parênteses.	64
<b>Tabela 4.</b> Comprimentos e ângulos de ligações selecionados para o composto [ZnCl <sub>2</sub> (L)] (4). O desvio padrão está representado entre parênteses.	68
<b>Tabela 5.</b> Comparação entre as principais bandas de absorção (cm <sup>-1</sup> ) observadas no espectro de infravermelho do composto [FeCl <sub>2</sub> (L)] (5) e do ligante.	75
<b>Tabela 6.</b> Comprimentos e ângulos de ligações selecionados para o composto [CoCl <sub>2</sub> (L)] (6). O desvio padrão está representado entre parênteses.	78
<b>Tabela 7.</b> Comprimentos e ângulos de ligações selecionados para o composto [Ag(3-NH <sub>2</sub> PySe)] <sub>6</sub> (7). O desvio padrão está representado entre parênteses.	82
<b>Tabela 8.</b> Dados de coleta de intensidades de difração e do refinamento das estruturas cristalinas calculadas de 1, 2 e 3.	84
<b>Tabela 9.</b> Dados de coleta de intensidades de difração e do refinamento das estruturas cristalinas calculadas de 4, 6 e 7.	85
<b>Tabela 10.</b> Comparação entre as principais bandas de absorção (cm <sup>-1</sup> ) extraídas do espectro de infravermelho dos compostos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7.	86
<b>Tabela 11.</b> Perfil de suscetibilidade in vitro de M. abcessus, M. fortuium e M. massiliense.	89
<b>Tabela 12.</b> Breakpoints para Micobactérias de Crescimento Rápido.	90

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

<b>Py</b>	piridina
<b>Pym</b>	pirimidina
<b>Ph</b>	fenila
<b>GPx</b>	glutaciona peroxidase
<b>P.F.</b>	ponto de fusão
<b>AE</b>	análise elementar
<b>RMN</b>	ressonância magnética nuclear
<b>IV</b>	espectroscopia no infravermelho
<b><i>m/z</i></b>	razão massa/carga
<b>mmol</b>	milimol
<b>mg</b>	miligrama
<b>µg</b>	micrograma
<b>nm</b>	nanometro
<b>DMF</b>	dimetilformamida
<b>PEG</b>	polietilenoglicol
<b>THF</b>	tetrahidrofurano
<b>ELF</b>	função de localização do elétron
<b>MMS</b>	metanossulfonato de metila
<b>UVC</b>	radiação ultravioleta na faixa de 100-280nm
<b>CIM</b>	concentração inibitória mínima
<b>MCR</b>	micobactéria de crescimento rápido
<b>MNT</b>	micobactéria não tuberculosa
<b>CLSI</b>	<i>Clinical and Laboratory Standards Institute</i>
<b>TS</b>	teste de susceptibilidade
<b>UFC</b>	unidade formadora de colônia

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	17
<b>2 OBJETIVOS</b> .....	20
2.1 Objetivo geral .....	20
2.2 Objetivos específicos .....	20
<b>3 REVISÃO DA LITERATURA</b> .....	21
3.1 Disselenetos de diorganoóila.....	21
3.2 Química de Coordenação de disselenetos derivados da 2-piridina.....	25
3.3 Atividade biológica de novos compostos.....	32
3.4 Resistência anti-microbiana e micobactérias.....	36
<b>4 MATERIAIS E MÉTODOS</b> .....	38
4.1 Aspectos gerais.....	38
4.2 Análise elementar.....	38
4.3 Espectroscopia de infravermelho.....	38
4.4 Espectroscopia Raman.....	38
4.5 Ponto de fusão.....	39
4.6 Espectroscopia de ressonância magnética nuclear (RMN).....	39
4.7 Difração de raios x em monocristal.....	39
4.8 Espectrometria de massas.....	40
4.9 Espectroscopia eletrônica UV-Visível.....	40
4.10 Síntese dos compostos de coordenação.....	40
4.10.1 Síntese geral dos compostos.....	40
4.10.2 Síntese do ligante disseleneto de 2,2'-bis(3-aminopiridina) (L).....	42
4.10.3 Síntese do composto [CuCl <sub>2</sub> (L)] (1).....	43
4.10.4 Síntese do composto [Cu(3-NH <sub>2</sub> PySeO <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> ] (2).....	44
4.10.5 Síntese do composto [Cu(3-NH <sub>2</sub> PySe)] <sub>4</sub> (3).....	45
4.10.6 Síntese do composto [ZnCl <sub>2</sub> (L)] (4).....	46
4.10.7 Síntese do composto [FeCl <sub>2</sub> (L)](5).....	47
4.10.8 Síntese do composto [CoCl <sub>2</sub> (L)] (6).....	48
4.10.9 Síntese do composto [Ag(3-NH <sub>2</sub> PySe)] <sub>6</sub> (7).....	49
4.11 Avaliação da atividade antimicrobiana.....	50
4.11.1 Agentes antimicrobianos e Microrganismos.....	50
4.11.2 Determinação da Concentração Mínima Inibitória (MIC).....	50
<b>5 RESULTADOS E DISCUSSÕES</b> .....	52
5.1 Análise estrutural dos compostos de coordenação 1-7.....	52
5.2 Difração de raios X em monocristal e Espectrometria de massas no modo HRMS-ESI(+). .....	52
5.2.1 Composto [CuCl <sub>2</sub> (L)] (1).....	52
5.2.2 Composto [Cu(3-NH <sub>2</sub> PySeO <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> ] (2).....	57
5.2.3 Composto [Cu(3-NH <sub>2</sub> PySe)] <sub>4</sub> (3).....	61
5.2.4 Composto [ZnCl <sub>2</sub> (L)] (4).....	65
5.2.5 Composto [FeCl <sub>2</sub> (L)](5).....	72
5.2.6 Composto [CoCl <sub>2</sub> (L)] (6).....	76
5.2.7 Composto [Ag(3-NH <sub>2</sub> PySe)] <sub>6</sub> (7).....	80
5.3 Espectroscopia no infravermelho.....	86
5.4 Espectroscopia na região do UV-Vis.....	87
5.5 Atividade Antimicobacteriana.....	89
<b>6 CONCLUSÕES</b> .....	94
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	96

**ANEXOS.....**

**99**

## 1 INTRODUÇÃO

Selênio (do grego σελήνιον, resplendor da lua), é um não-metal de configuração eletrônica  $3d^{10}4s^24p^4$ , que faz parte do grupo dos calcogênios juntamente com oxigênio, enxofre, telúrio, polônio e o recentemente descoberto livermório. A configuração eletrônica do grupo se aproxima da configuração eletrônica dos gases nobres, tem-se que o caráter não metálico é o predominante no grupo dos calcogênios. O selênio apresenta seis isótopos estáveis ( $^{74}\text{Se}$ , 0,89%;  $^{76}\text{Se}$ , 9,37%;  $^{77}\text{Se}$ , 7,63%;  $^{78}\text{Se}$ , 23,77%;  $^{80}\text{Se}$ , 49,61%;  $^{82}\text{Se}$ , 8,73%).<sup>1</sup>

Descoberto por Berzellius, em 1817, ao visitar a fábrica de ácido sulfúrico de Gripsholm, o mesmo observou um líquido pardo avermelhado que, ao ser aquecido, desprendia um odor fétido que se considerava até então característico e exclusivo do telúrio. Mais tarde, o aperfeiçoamento de técnicas de análise permitiu detectar sua presença em diversos minerais, porém sempre em quantidades extraordinariamente pequenas; o selênio é um elemento formador de  $9 \times 10^{-6}$  % da crosta terrestre, sendo o 66º mais abundante.<sup>1</sup>

Desde a sua descoberta, nos últimos 200 anos os pesquisadores estabeleceram que esse elemento é um micronutriente de grande valor para o organismo humano, e que o seu desequilíbrio causa fisiopatologias graves. A concentração em excesso do selênio no corpo humano é o principal fator causador das “doenças alcalinas”<sup>2</sup>, todavia a deficiência do mesmo também é prejudicial.

A principal forma que o selênio é encontrado nas células é na classe de proteínas que contém o elemento, as chamadas selenoproteínas. A primeira selenoproteína descoberta foi a glutathiona peroxidase (GPx), que possui propriedades antioxidantes.<sup>3</sup> O selênio é biossinteticamente incorporado à selenocisteína (Sec), estruturalmente análogo à cisteína. O grupamento orgânico de cadeia lateral do selenol proporciona o aumento da reatividade na proteína, o que possibilita acelerar as reações enzimáticas e a rápida interação com as espécies reativas de oxigênio (EROs) relacionadas. Assim, as selenoproteínas são as responsáveis por desempenhar importantes funções antioxidantes nas células.<sup>4</sup>

A química de compostos orgânicos de selênio tornou-se uma peça fundamental na síntese e na química medicinal. A natureza eletrofílica ( $\text{RSe}^+\text{Cl}^-$ ) dos compostos de organoselênio é a mais trabalhada, porém ainda existem algumas

transformações orgânicas onde atuam como espécies nucleofílicas ( $RSe^-$ ). Estes reagentes são, atualmente, utilizados para a produção em uma vasta gama de transformações estruturais significativamente importantes, essas são oxisselenilações, selenociclições e reações de eliminação de selenóxido; além de serem potenciais catalisadores em síntese orgânica.<sup>5</sup>

A partir do desenvolvimento da síntese de compostos orgânicos de selênio e, com a elucidação da química de derivados de  $NC_5H_4O^-$ <sup>6</sup> e  $NC_5H_4S^-$ ,<sup>7,8,9</sup> os compostos derivados de  $NC_5H_4SeR$  ( $R =$  arila) permanecem sob constante investigação. Sintetizado primeiramente por Mautner et al. o disseleneto de piridina ( $PySe$ )<sub>2</sub>, e seus derivados, permaneceram pouco explorados até recentemente quando foi possível uma metodologia de síntese reprodutível e de altos rendimentos.<sup>10</sup>

Poucos derivados de selenetos ( $PySeH$ , 4-But- $PySeH$ , 5-But- $PymSeH$ )<sup>10-12</sup> foram possíveis de ser isolados devido a tendência de sofrerem oxidação e formar os dicalcogenetos correspondentes. Os derivados de piridil e pirimidil foram relativamente menos estudados em comparação ao disseleneto de difenila ( $C_6H_5Se$ )<sub>2</sub>.<sup>10,13-19</sup> Ambos selenetos de piridina e pirimidina, tanto simétricos quanto assimétricos, são preparados geralmente pela clivagem redutiva da ligação Se-Se<sup>10,19-21</sup>, utilizando um meio redutor de  $NaBH_4$ .<sup>19-21</sup>

Compostos derivados de dicalcogenetos de piridina, e N-heterocíclicos, constituem uma classe importante de moléculas hemilábeis que possuem tanto átomos doadores de dureza macia (calcogênio) e intermediária (nitrogênio) que podem interagir de diferentes formas com íons metálicos formando, assim, complexos mono, bi e polinucleados. Este tipo de ligante pode interagir com íons metálicos através do nitrogênio piridínico, também pelo calcogênio, atuando também como ligante neutro, ou ainda como ligante bidentado [E-M-N (E= Se, Te), N-M-N; em ponte ou quelato]. A estabilidade dos compostos de coordenação desses derivados se dá pela presença tanto do N quanto do Se, comparando com calcogenetos simples.<sup>1</sup>

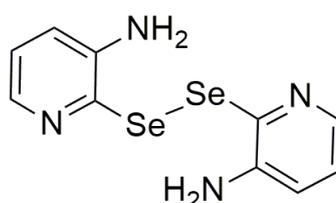
Com uma metodologia de síntese já estabelecida, as propriedades antioxidantes dos compostos de selênio de 2-piridil<sup>20,22</sup> e 2-pirimidil<sup>20</sup> já são, também, conhecidas. A peroxidase, como atividade catalítica do  $Py_2Se_2$  *in vitro* se mostrou mais eficiente do que o ebselen, já bastante conhecido.<sup>22</sup> Já a atividade mimética da enzima GPx do  $Ph_2Se_2$ ,  $Py_2Se_2$  e  $Pym_2Se_2$  tem influência da densidade

eletrônica total em torno do átomo de selênio nesses derivados.<sup>20</sup> Compostos análogos da nicotinoíla, representando a estrutura da vitamina B<sub>3</sub>, demonstraram uma atividade significativa *in vitro* na captura de radicais livres, além de atividade antioxidante.<sup>23</sup>

Além dessas propriedades desses compostos, também é de grande interesse, para a sociedade em geral, a busca por novos compostos que apresentem atividade antimicrobiana. A resistência que os microorganismos adquirem a tratamentos convencionais, especialmente microorganismos do gênero *Mycobacterium*, é uma questão de saúde pública.<sup>24</sup> A dificuldade de implementação de uma terapia farmacológica adequada para o tratamento das micobacterioses, doença causada por esse tipo de patógeno, tornou-se um grande e desafiador problema. Sendo assim, é de suma importância a busca por novas opções terapêuticas através da química de coordenação.<sup>25,26</sup>

Já é de conhecimento científico que o disseleneto de 2,2'-bis(3-aminopiridina) apresenta resultados satisfatórios atuando contra o estresse oxidativo bem como inibidor da atividade da enzima acetilcolinesterase,<sup>27</sup> porém, sabe-se pouco ainda da atividade antimicrobiana e antifúngica desses derivados, sendo que nenhuma referência foi encontrada até a elaboração desse trabalho.

**Figura 1.** Representação estrutural do disseleneto de 2,2'-bis(3-aminopiridina).



Fonte: Adaptado de Peglow et al. (2017).

Com base nos dados encontrados na literatura até o momento da elaboração desse trabalho, o disseleneto de 2,2'-bis(3-aminopiridina) foi elencado como objeto de estudo pelo fato de não ter sido encontrado nenhum relato do mesmo para química de coordenação e nenhum estudo de suas possíveis propriedades antimicrobianas. Será objeto de estudo a interação do ligante e metais com diferentes durezas, baseado na Teoria de Pearson, bem como a possível potencialização da atividade antimicrobiana do mesmo quando complexado a metais de transição.

## 2 OBJETIVOS

### 2.1 OBJETIVO GERAL

Sintetizar, caracterizar e avaliar a atividade antimicrobiana de compostos de coordenação derivados do disseleneto de 2,2'-bis(3-aminopiridina).

### 2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

2.2.1 Sintetizar o ligante disseleneto de 2,2'-bis(3-aminopiridina).

2.2.2 Complexar o ligante sintetizado com sais metálicos de diferente dureza, tais como  $\text{Cu}^{\text{II}}$ ,  $\text{Cu}^{\text{I}}$ ,  $\text{Zn}^{\text{II}}$ ,  $\text{Fe}^{\text{II}}$ ,  $\text{Co}^{\text{II}}$  e  $\text{Ag}^{\text{I}}$ .

2.2.3 Caracterizar os novos compostos de coordenação obtidos através de técnicas de difração de raios X em monocristal, espectrometria de massas de alta resolução no modo HRMS-ESI(+), análise elementar, espectroscopia vibracional (infravermelho e Raman), espectroscopia eletrônica (UV-Vis), ressonância magnética nuclear de  $^1\text{H}/^{13}\text{C}/^{77}\text{Se}$  para o complexo de zinco além de ponto de fusão.

2.2.4 Avaliar a atividade antimicrobiana dos novos compostos de coordenação obtidos frente a microrganismos do gênero *Mycobacterium* como: *Mycobacterium fortuitum* (ATCC 6841), *Mycobacterium massiliense* (ATCC 48898) e *Mycobacterium abscessus* (ATCC 19977) e assim comparar com os resultados obtidos para o ligante bem como para os sais metálicos utilizados.

### 3 REVISÃO DA LITERATURA

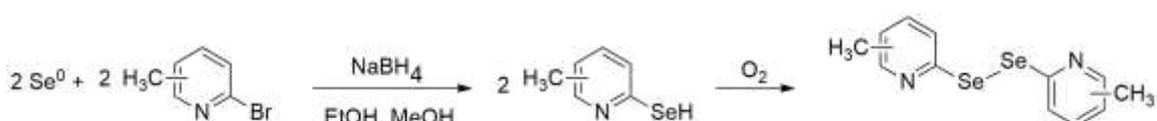
#### 3.1 DISSELENETOS DE DIORGANOÍLA

O exponencial crescimento das pesquisas envolvendo selênio só demonstra a versatilidade deste elemento frente a diferentes espécies químicas. Hoje em dia são encontradas várias metodologias de síntese para compostos derivados do disseleneto de bis-piridina, por exemplo, que é o foco desse trabalho.

Uma dessas metodologias se dá a partir da reação de oxidação do seleneto de 2-piridina, com o oxigênio atmosférico ou pela ação de outro agente oxidante, sendo possível a obtenção do respectivo disseleneto dessa espécie com rendimentos satisfatórios. Para a síntese do 2-piridilselenol, Mautner (1962) utilizou uma solução de sódio metálico em etilenoglicol, equipado com um banho de gelo, borbulhando um fluxo de gás  $H_2Se$ , previamente preparado através da reação do seleneto de alumínio em HCl diluído, seguindo com o posterior tratamento com a 2-bromopiridina e a obtenção do produto final.<sup>10</sup> Pelo fato desse método utilizar um gás altamente tóxico, como o  $H_2Se$ , fez-se necessário a elaboração de rotas sintéticas alternativas.

Evitando o uso do gás tóxico  $H_2Se$  e com o intuito de obter um maior rendimento e pureza do produto, Bhasin (2003) preparou o  $NaSeH$  diretamente pela ação do agente redutor  $NaBH_4$  em uma suspensão de selênio elementar ( $Se^0$ ) em etanol/metanol e posterior adição de 2-bromopiridina, como demonstrado no esquema 1.<sup>13</sup> Algumas metodologias utilizando etilenoglicol como solvente também são encontradas e apresentam rendimentos relativamente altos.<sup>28</sup>

**Esquema 1.** Síntese do disseleneto de 2,2-bis(metilpiridina).

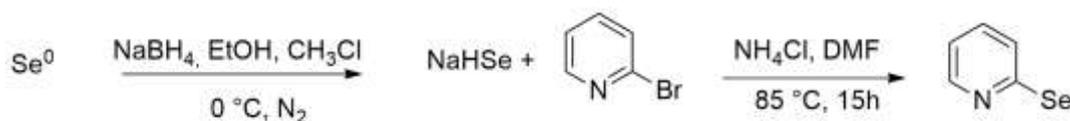


Fonte: Adaptado de Bhasin et al. (2003).

Com o intuito de aprimorar a síntese e melhorar o rendimento, Cheng (1994) preparou o  $NaSeH$  pela adição de  $NaBH_4$  e uma solução de  $Se^0$  numa mistura de etanol anidro e clorofórmio também anidro, esquema 2, isolando o sólido obtido pela evaporação dos solventes; posteriormente esse sólido,  $NaSeH$ , foi disperso em

dimetilformamida e após adicionou-se a 2-bromopiridina e meio de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  para gerar o produto  $\text{PySe}$ .<sup>29</sup>

**Esquema 2.** Síntese do seleneto de piridina.

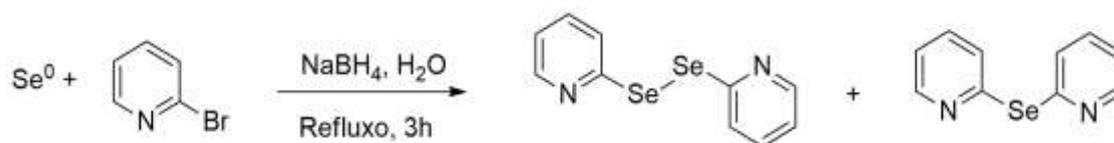


Fonte: Adaptado de Cheng et al. (1994).

Como uma alternativa para preparar dicalcogenetos orgânicos, compostos derivados de N-heterociclos com ânion  $\text{Se}_2^{2-}$  vem sendo amplamente estudados. O íon é gerado *in situ* pela redução de  $\text{Se}^0$  com  $\text{NaBH}_4$  e mais uma grande variedade de agentes redutores, como por exemplo  $\text{Na}/\text{NH}_3$ ,  $\text{LiEt}_3\text{BH}$ , hidrazina entre outros.<sup>15,20,21,28,30-35</sup>

Fazendo uso de um meio redutor, Hodage (2012) partiu de uma solução aquosa de  $\text{Na}_2\text{Se}_2$ , este foi previamente preparado pela reação de  $\text{Se}^0$  disperso em água deionizada com  $\text{NaBH}_4$ , que reagiu com 2-bromopiridina resultando no produto desejado  $\text{Py}_2\text{Se}_2$  na forma de cristais amarelos, conforme elucidado no esquema 3. O filtrado obtido na mesma reação foi extraído com  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , após a evaporação do solvente foi obtido um óleo vermelho, previamente purificado em coluna cromatográfica, gerando o seleneto de bis-piridina ( $\text{Py}_2\text{Se}$ ).<sup>20</sup>

**Esquema 3.** Síntese do disseleneto de 2,2-bis(piridina) e do seleneto de 2,2-bis(piridina)

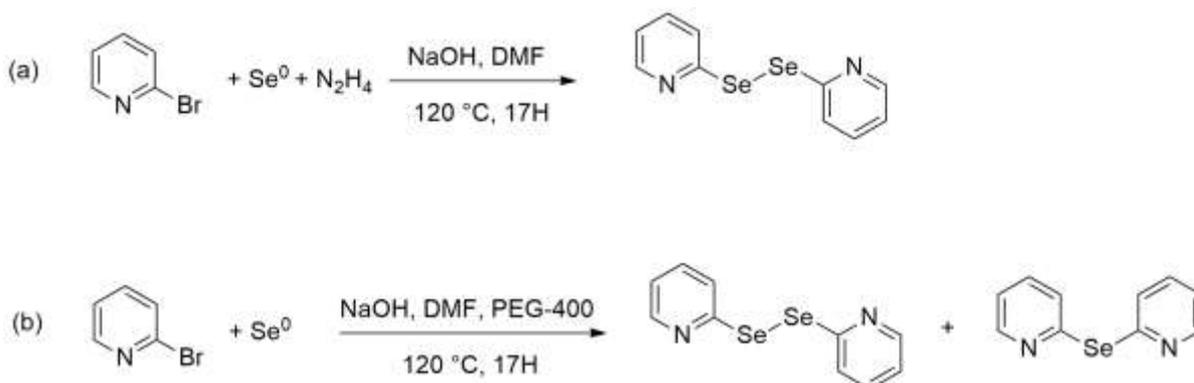


Fonte: Adaptado de Hodage et al. (2012).

Visando formar o mesmo produto, porém com diferentes condições reacionais, Bhasin (2008) partiu de uma suspensão de selênio elementar em DMF, com hidrazina na presença de  $\text{NaOH}$  para obter o intermediário  $\text{Na}_2\text{Se}_2$ , e este mesmo para posterior reação com a 2-bromopiridina, obtendo rendimentos que variam entre 65 à 75% nessa metodologia descrita. Neste mesmo trabalho também

foi descrita uma rota sintética sem a presença de um meio redutor, e com o oxidante NaOH em meio de polietilenoglicol (PEG-400), notou-se que a subsequente reação com a 2-bromopiridina gerou o produto  $\text{Py}_2\text{Se}_2$  majoritariamente e, também, o seleneto correspondente ( $\text{Py}_2\text{Se}$ ), indicando a formação das espécies de  $\text{Se}_2^{2-}$  e  $\text{Se}^{2-}$  como indicado no esquema 4.<sup>19</sup>

**Esquema 4.** (a) Síntese do disseleneto de 2,2-bis(piridina) utilizando hidrazina e (b) utilizando PEG-400 e NaOH.

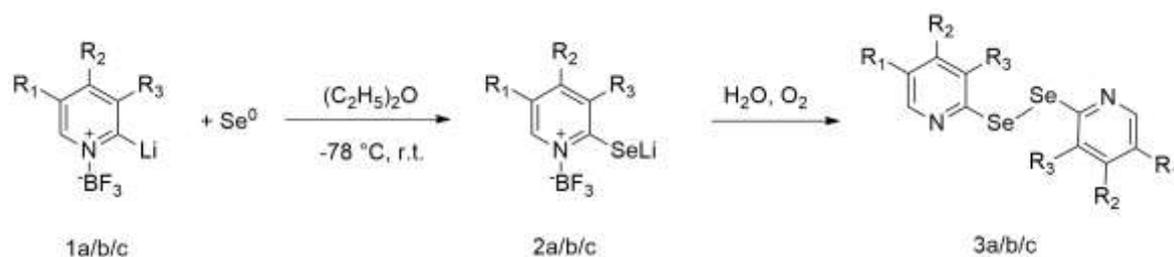


Fonte: Adaptado de Bhasin et al. (2008)

Reações que envolvem a inserção de calcogênio na ligação Li-C de 2-litio piridinas foi descrito por Dhau (2012) para a síntese de disselenetos derivados da piridina. A formação do aduto de  $\text{Py}\cdot\text{BF}_3$  se deu a partir da reação do  $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$  com o derivado piridínico, esquema 5; após uma solução de di-isopropilamida de lítio (LDA) foi adicionada lentamente. Os autores obtiveram uma solução laranja na qual adicionaram selênio elementar, a reação foi conduzida a  $-78^\circ\text{C}$ , ocorrendo a formação do selenolato; a partir da hidrólise e posterior oxidação foi obtido o disseleneto de bis(4-metil-2-piridina).<sup>17</sup>

**Esquema 5.** Síntese dos disselenetos de 2,2-bis(R-piridina) a partir de 2-litopiridinas substituídas.

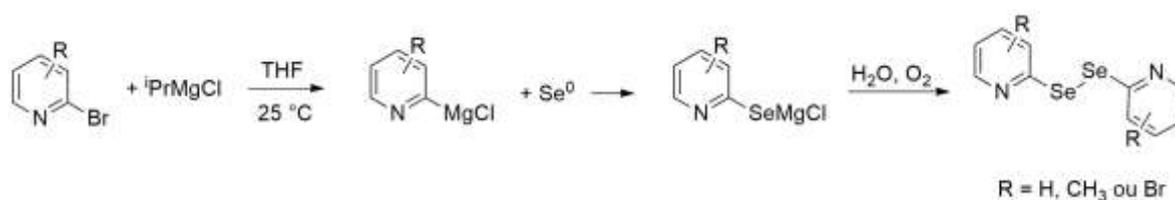
(a)  $R_1 = \text{CH}_3$ ,  $R_2 = \text{CH}_3$ ,  $R_3 = \text{H}$ ; (b)  $R_1 = \text{CH}_3$ ,  $R_2 = \text{H}$ ,  $R_3 = \text{H}$ ; (c)  $R_1 = \text{CH}_3$ ,  $R_2 = \text{CH}_3$ ,  $R_3 = \text{H}$



Fonte: Adaptado de Dhau et al. (2012)

Devido à instabilidade química, para a síntese de piridinas litiadas são necessárias temperaturas extremamente baixas. Já para derivados de haletos de piridilmagnésio, a síntese pode ser conduzida em temperatura ambiente. Bhasin (2010) fez o uso de espécies de halogenetos de isopropilmagnésio na troca de magnésio-selênio em meio de THF, os pesquisadores obtiveram novos exemplos de disselenetos de bis-piridina substituídos, esquema 6. O destaque para isopropilmagnésio é pelo fato deste apresentar um melhor rendimento sintético das espécies de disselenetos em THF a 25°C.<sup>36,37</sup>

**Esquema 6.** Síntese do disseleneto de 2,2-bis(R-piridina) a partir de derivados de halogenetos de isopropilmagnésio.

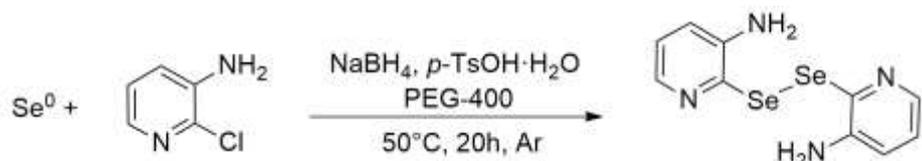


Fonte: Adaptado de Bhasin et al. (2010).

Disselenetos de piridina, tanto simétricos quanto assimétricos, vem sendo preparados através da clivagem da ligação Se-Se. Peglow (2017)<sup>27</sup> descreveu uma nova rota sintética para derivados do disseleneto de bis(2-piridina), esquema 7, na qual geraram *in situ* espécies nucleofílicas de selênio e reagiram com 3-amino-2-cloropiridina utilizando ácido *p*-toluenosulfônico em PEG-400. Selênio elementar foi disperso em PEG-400 e à mistura foi adicionado  $\text{NaBH}_4$ , gerando *in situ* a espécie nucleofílica de selênio; nessa mesma solução foi adicionado 3-amino-2-cloropiridina

juntamente com ácido *p*-toluenosulfônico, eles atribuíram que a presença desse ácido de Bronsted elevou os rendimentos da reação (50%).

**Esquema 7.** Síntese do disseleneto de 2,2'-bis(3-aminopiridina).



Fonte: Adaptado de Peglow et al. (2017).

Esse novo método descrito por Peglow et al. foi considerado suficiente e simples para a síntese do disseleneto de 2,2'-bis(3-aminopiridina), que posteriormente foi testado como catalisador para gerar intermediários iminicos e uma nova gama de derivados de 2-aryl[1,3]selenazol[5,4]piridinas.

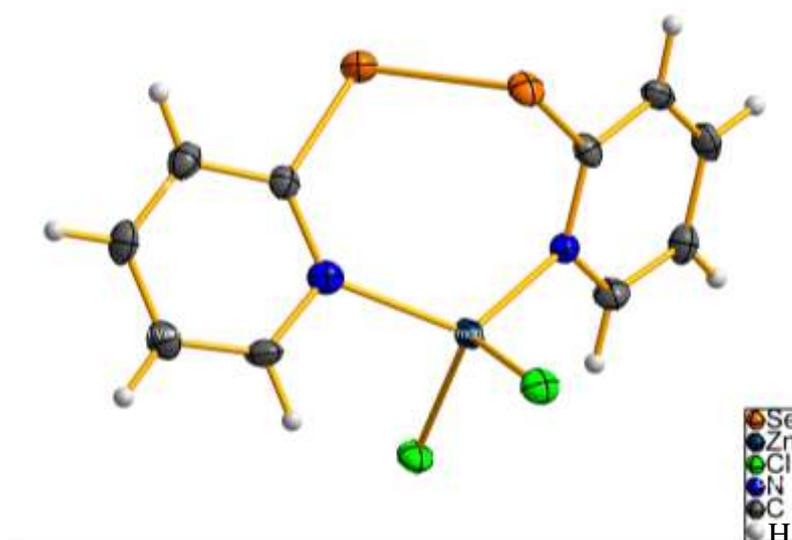
### 3.2. QUÍMICA DE COORDENAÇÃO DE DISSELENETOS DERIVADOS DA 2-PIRIDINA

Derivados da piridina e calcogenolatos N-heterocíclicos compõem uma interessante classe de compostos, visando à química de coordenação. Dentre os modos de coordenação de ligantes podemos destacar a interação direta do íon metálico com o calcogênio (de natureza macia), também a coordenação no átomo de nitrogênio (de natureza intermediária) do anel piridínico ou como um ligante bidentado [E-M-N (E = Se, Te), N-M-N; em ponte ou quelato]. Comparando a estabilidade desses dicalcogenetos com calcogenetos simples, tem-se que a estabilidade atribuída a estes se dá tanto pela presença do átomo de nitrogênio quanto do calcogênio que contribuem para a estabilidade e reatividade dos respectivos compostos de coordenação formados.

A química de coordenação desses ligantes vem ganhando destaque desde a década de 90 com publicações científicas periódicas. Kienitz (1996) investigou a química de coordenação do disseleneto de 2,2'-bis-piridina frente a diferentes íons metálicos, como ferro<sup>II</sup>, zinco<sup>II</sup>, molibdênio<sup>III</sup> entre outros. Foram reportados 3 modos distintos de coordenação deste ligante, as estruturas foram confirmadas pela análise

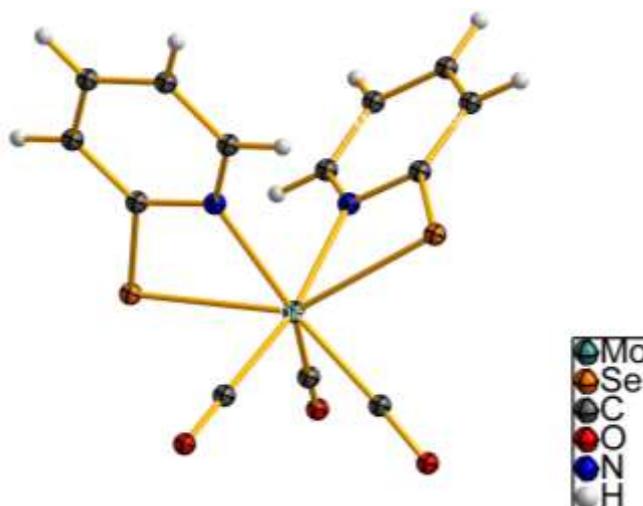
de difração de raios X em monocristal. O disseleneto de 2,2-bis-piridina reage com  $\text{ZnCl}_2$  formando um complexo bidentado  $[\text{Zn}(\text{PySeSePy})\text{Cl}_2]$ , figura 2 (a); a interação do ligante com um sal metálico de molibdênio leva a clivagem reductiva da ligação Se-Se e a posterior oxidação do centro metálico para formar o complexo  $[\text{Mo}(\text{SePy})_2(\text{CO})_3]$ , figura 2 (b). Um padrão de coordenação Se-M-N, surge da interação do ligante com  $\text{Fe}_2(\text{CO})_9$  formando o composto de coordenação  $[\text{Fe}(\text{SePy})_2(\text{CO})_2]$ , figura 2 (c).<sup>38</sup>

**Figura 2.** Representação estrutural do complexo  $[\text{Zn}(\text{PySeSePy})\text{Cl}_2]$  (a).



Fonte: Adaptado de Kienitz et al. (1996).

**Figura 3.** Representação estrutural do complexo  $[\text{Mo}(\text{SePy})_2(\text{CO})_3]$  (b).



Fonte: Adaptado de Kienitz et al. (1996).

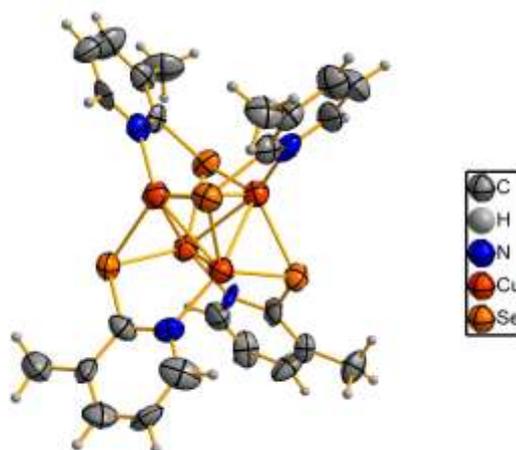
**Figura 4.** Representação estrutural do complexo  $[\text{Fe}(\text{SePy})_2(\text{CO})_2]$  (c).



Fonte: Adaptado de Kienitz et al. (1996).

Dando continuidade a essa linha de derivados, Sharma (2011) investigou a formação de complexos contendo cobre<sup>I</sup> com ligantes do tipo 3-metil-2-piridilselenolato, ainda demonstraram a utilidade dos mesmos como material precursor na preparação de nanoestruturas de seleneto de cobre. Partindo do seleneto de 3-metil-2-piridina em meio redutor, gerando uma espécie nucleofílica de selênio, com a posterior adição do sal  $\text{CuCl}$  os autores obtiverem o cluster  $\{\text{Cu}[\text{SeC}_5\text{H}_3(3\text{-CH}_3)\text{N}]\}_4$ , figura 5, no qual os átomos de cobre formaram um centro tetraédrico de geometria distorcida devido aos desvios dos ângulos de ligação, causados pelo nitrogênio piridínico. Estes compostos foram utilizados na elaboração e preparo de nanocristais para a agregação de filmes finos desse composto por AACVD (Deposição de Vapor Químico Assistida por Aerossol).<sup>39</sup>

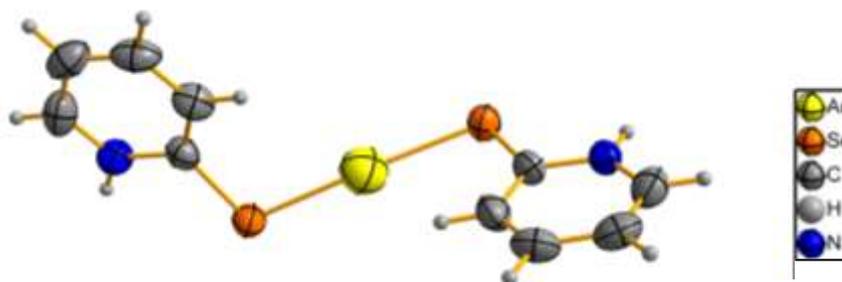
**Figura 5.** Representação estrutural do *cluster*  $[\text{Cu}\{\text{SeC}_5\text{H}_3(3\text{-CH}_3)\text{N}\}]_4$ .



Fonte: Adaptado de Sharma et al. (2011)

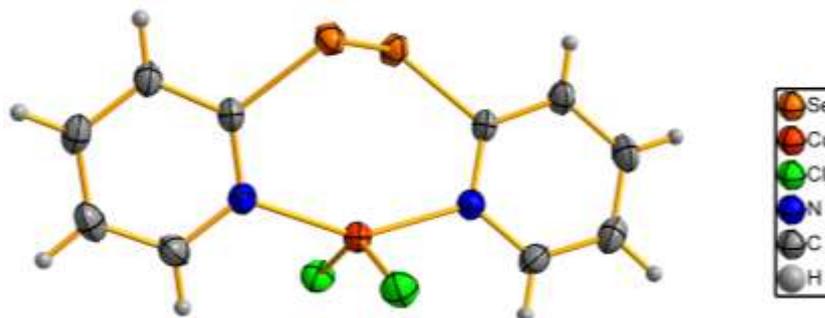
Também explorando a química de coordenação do disseleneto de bis(2-piridina), Cargnelutti (2015) estudou a interação desse ligante com diferentes sais metálicos como  $[(\text{Ph}_3\text{P})\text{AuCl}]$ ,  $[(\text{Ph}_3\text{P})\text{CuCl}]$  e  $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ . A reação do disseleneto de bis(2-piridina) com o derivado  $[(\text{Ph}_3\text{P})\text{AuCl}]$  levou a formação de um complexo inesperado  $[\text{Au}(\text{PyHSe})_2]$ , figura 6 (d), onde apresenta em sua estrutura dois ligantes zwitteriônicos piridilselenolato ligados ao átomo de ouro(I); os autores atribuíram que a presença da  $\text{PPh}_3$  contribui para a clivagem redutiva da ligação Se-Se, já que foi detectado  $\text{OPPh}_3$  no meio reacional. A reação do ligante com  $[(\text{Ph}_3\text{P})\text{CuCl}]$  levou a formação de um cluster  $[\text{Cu}(\text{PySe})_4]$ , que já havia sido reportado na literatura, baseado em um núcleo tetraédrico de átomos de cobre e por mais quatro ligantes piridilselenolato; a clivagem da ligação Se-Se também foi atribuída pela oxidação da  $\text{PPh}_3$ . O tratamento com  $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  formou o composto mononucleado  $[\text{Cu}(\text{Py}_2\text{Se}_2)\text{Cl}_2]$ , figura 6 (e), onde o organocalcogênio apresenta-se como ligante bidentado e está coordenado ao metal pelos átomos de nitrogênio do anel piridínico sem a contribuição do selênio na esfera de coordenação. A partir da oxidação atmosférica dos produtos  $[\text{Cu}(\text{PySe})_4]$  e  $[\text{Cu}(\text{Py}_2\text{Se}_2)\text{Cl}_2]$ , um novo complexo polimérico é formado; alternativamente sintetizado pela interação do ligante com  $\text{CuBr}$ ,  $[\text{Cu}(\text{PySeO}_2)_2]_n$ , figura 6 (f) tem em sua estrutura os átomos de cobre ligados a dois íons  $[\text{PySeO}_2]^-$ , e a mais dois átomos de oxigênio adjacentes ao ligante orgânico completando um octaedro.

**Figura 6.** Representação estrutural do composto de coordenação  $[\text{Au}(\text{PyHSe})_2]$ . (d)



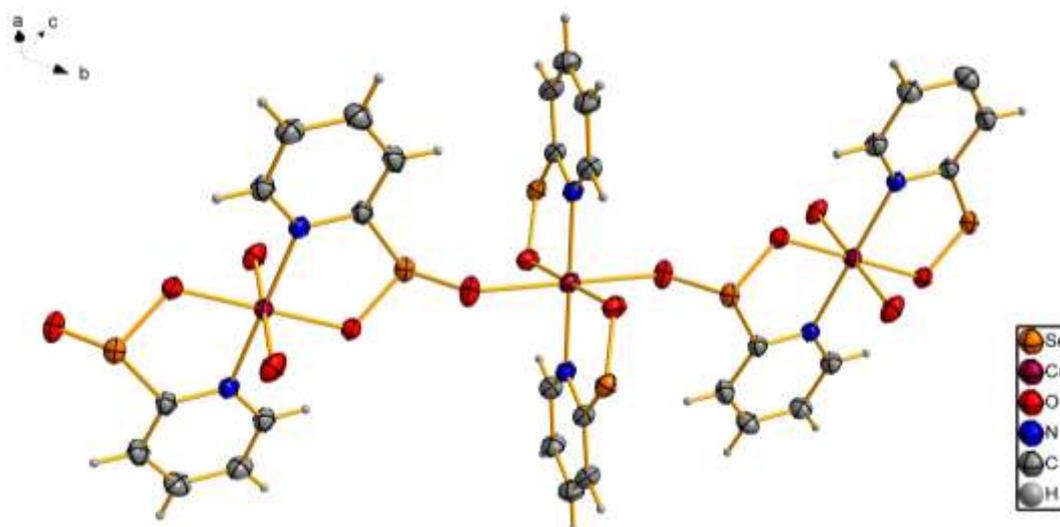
Fonte: Adaptado de Cargnelutti et al. (2015)

**Figura 7.** Representação estrutural do composto de coordenação  $[\text{Cu}(\text{Py}_2\text{Se}_2)\text{Cl}_2]$ . (e)



Fonte: Adaptado de Cargnelutti et al. (2015).

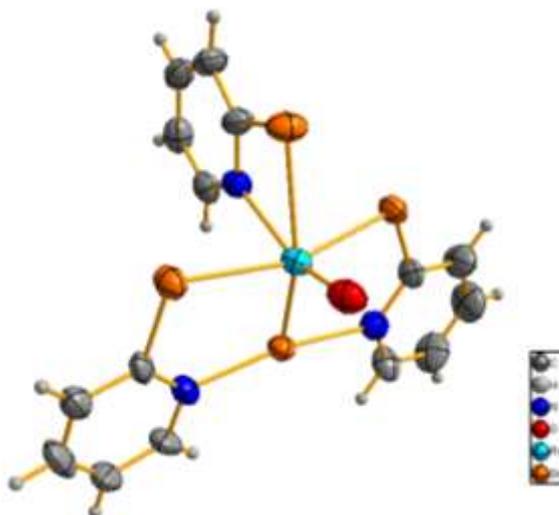
**Figura 8.** Representação estrutural do composto de coordenação  $[\text{Cu}(\text{PySeO}_2)_2]_n$ . (f)



Fonte: Adaptado de Cargnelutti et al. (2015).

Em um outro trabalho, ainda com o disseleneto de 2-bis(piridina), Cargnelutti (2014) descreve a síntese de um complexo com um centro metálico de rênio(V). O disseleneto reagiu com o derivado  $[\text{ReOCl}_3(\text{PPh}_3)_2]$  e levou a formação do complexo  $[\text{ReOSe}(2\text{-PySe})_3]$ , figura 9, o qual foi obtido na forma cristalina e teve sua estrutura elucidada pela difração de raios X em monocristal. O núcleo de rênio(V) apresenta-se ligado a três ligantes 2-piridilselenolato juntamente com um átomo de selênio no estado de oxidação 0.

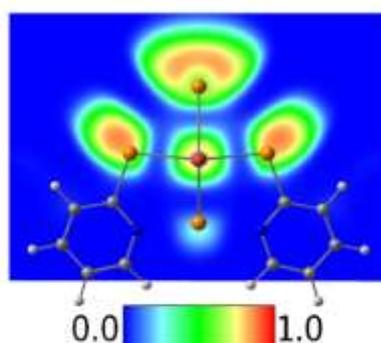
**Figura 9.** Representação estrutural do composto de coordenação [ReOSe(2-PySe)<sub>3</sub>].



Fonte: Adaptado de Cargnelutti et al. (2014).

Os autores justificam a formação do complexo a partir de diferentes motivos, um deles ocorreu pela redução do disseleneto utilizado que provavelmente foi feita pela PPh<sub>3</sub> liberada de [ReOCl<sub>3</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]; aspecto esse que já foi observado no estudo anteriormente citado dos mesmos autores, também pela coordenação de um átomo de Se(0) e ainda pela estabilidade do composto, que permaneceu imutável estruturalmente depois de ser transferida para a fase gasosa pela análise de massas no modo HRMS-ESI<sup>+</sup>(+). A característica que mais chama atenção dessa estrutura descrita foi a presença de um único átomo de Se(0) na esfera de coordenação do centro metálico, a obtenção desse tipo de coordenação entre Re(V)-Se(0) ainda não havia sido observado até a publicação desse trabalho. A determinação dos estados de oxidação dos átomos de selênio foi confirmada pela função de localização de elétrons (ELF), como mostrado na figura 10.

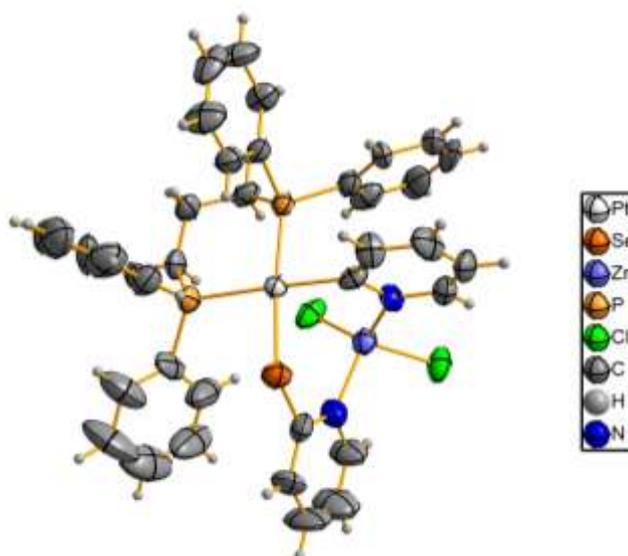
**Figura 10.** Cálculo da localização eletrônica (ELF) para o composto [ReOSe(2-PySe)<sub>3</sub>].



Fonte: Adaptado de Cargnelutti et al. (2014).

Já Chahuan (2017) obteve compostos de coordenação heterometálicos com ligantes do tipo  $\text{Py}_2\text{Se}_2$ , partindo de  $[\text{PtCl}_2(\text{dppp})]$  ( $\text{dppp} = 1,3\text{-bis}(\text{difenilfosfino})\text{propano}$ ) que reagiu com  $\text{NaSeC}_5\text{H}_4\text{N}$ , formado a partir da clivagem redutiva de  $\text{Py}_2\text{Se}_2$  com  $\text{NaBH}_4$ , resultando no derivado metálico  $[\text{Pt}(\text{SeC}_5\text{H}_4\text{N})_2(\text{dppp})]$ , que foi posteriormente reagido com o sal metálico  $\text{Zn}(\text{CH}_3\text{COO})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ . Os pesquisadores obtiveram um precipitado amarelo que foi recristalizado originando cristais amarelos. A confirmação estrutural do composto foi feita por difração de raios X em monocristal, a estrutura obtida tem por fórmula  $\{[\text{Pt}(\text{C}_5\text{H}_4\text{N})(\text{SeC}_5\text{H}_4\text{N})(\text{dppp})]\text{ZnCl}_2\}$ , figura 11, o centro metálico de platina adquire uma geometria quadrática distorcida que foi definida no ambiente de coordenação trans a  $\text{P}_2\text{SeC}$ , já o átomo de zinco apresenta uma geometria tetraédrica distorcida.

**Figura 11.** Representação estrutural do complexo  $\{[\text{Pt}(\text{C}_5\text{H}_4\text{N})(\text{SeC}_5\text{H}_4\text{N})(\text{dppp})]\text{ZnCl}_2\}$ .



Fonte: Adaptador de Chauhan et al. (2017).

Além disso, o disseleneto de bis-(2-piridina) e seus derivados têm sido foco de muitos estudos, incluindo o desenvolvimento de metodologias sintéticas e avaliação de suas propriedades biológicas. Dentre os compostos de organoselênio, o disseleneto bis-(2-piridina) destaca-se por seu maior potencial antioxidante e menor efeito toxicológico quando comparado a outros disselenetos de bis-(arila) substituídos, como o disseleneto de bis(2-aminopiridina).<sup>43</sup>

Embora alguns derivados do disseleneto de bis-(piridina) sejam bem conhecidos como ligantes na química de coordenação, em contraste, há poucos

relatos que descrevem a síntese e a aplicação do disseleneto de 2,2'-bis(3-aminopiridina). Até o momento, nenhum relatório foi encontrado sobre o uso deste composto em química de coordenação.

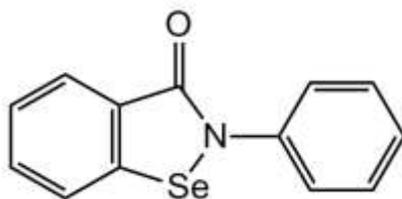
À luz destes resultados prévios e do nosso interesse na química de coordenação inexplorada do ligante disseleneto de 2,2'-bis(3-aminopiridina), esse trabalho visa descrever a síntese, caracterização e a aplicação biológica de novos complexos de metais de transição, com diferentes durezas, contendo este ligante.

### 3.3 ATIVIDADE BIOLÓGICA DE NOVOS COMPOSTOS.

Cada vez mais, compostos contendo selênio, sejam eles orgânicos ou inorgânicos, vem atraindo a atenção de pesquisadores devido, principalmente, as diferentes propriedades biológicas apresentadas por suas estruturas. Estudos vem demonstrando que compostos desse tipo apresentam atividades biológicas do tipo antiviral, antifúngica e antibacteriana.<sup>43,44</sup> Além disso, já é descrito na literatura a atividade mimética desses compostos com diferentes enzimas do metabolismo humano e atividade anticolinérgica.<sup>27,45</sup>

Wójtowicz (2004)<sup>46</sup> ao sintetizar derivados do ebselen, figura 12, observou a relação estrutura *versus* atividade de seus compostos em relação as atividades antivirais e antifúngicas frente a diferentes espécies de microrganismos. Constatou-se, de modo geral, que houve um aumento significativo da atividade antifúngica e antiviral de derivados do ebselen. Os compostos com substituintes NH<sub>2</sub>, fenilamina e aminopiridina foram extremamente eficientes na inibição do vírus EMCV (causador da encefalomiocardite), também inibiram a atividade do vírus da herpes (HSV-1). Além de inibir a atividade citopática desses vírus, todos os compostos demonstraram atividade antibacteriana contra uma variedade de microrganismos.

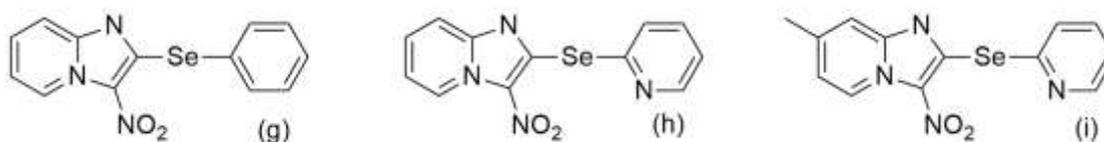
**Figura 12.** Representação estrutural do ebselen.



Fonte: Wójtowicz et al. (2004).

Kumar (2016) sintetizou e avaliou a atividade antibacteriana de derivados de organoselenetos com base de piridina e fenila. Dessa derivatização foram obtidos 12 novos compostos, sendo que 3 deles apresentaram potencial atividade antimicrobiana. Os compostos 2-(Fenilselanil)-3-nitro-imidazol[1,2]piridina, figura 13 e 2-(Piridil-2-selanil)-3-nitro-imidazol[1,2]piridina, figura 13 (h), apresentaram CIM de  $2,48 \mu\text{g.ml}^{-1}$  e  $10,41 \mu\text{g.ml}^{-1}$  contra *Escherichia Coli*, respectivamente. Além disso, o composto 2-(fenilselanil)-7-metil-3-nitro-imidazol[1,2]piridina, figura 13 (i), apresentou destaque na inibição do crescimento de fungos *Aspergillus fumigates* e *Candida krusei*, apresentando CIM de  $9,96 \mu\text{g.ml}^{-1}$ . Testes de citotoxicidade *in vitro* também foram realizados, pois derivados de selênio despertam grande curiosidade quando o assunto é toxicidade, e resultados positivos foram obtidos. Os compostos derivados que apresentaram destaque quanto suas atividades estão destacados na figura 13.

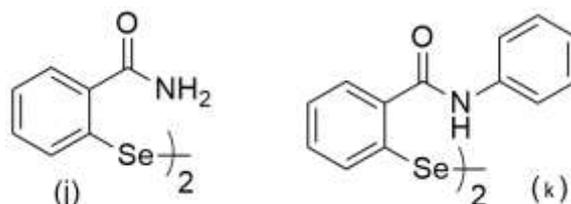
**Figura 13.** Representação estrutural do (g) 2-(Fenilselanil)-3-nitro-imidazol[1,2]piridina (h) 2-(Piridil-2-selanil)-3-nitro-imidazol[1,2]piridina (i) 2-(fenilselanil)-7-metil-3-nitro-imidazol[1,2]piridina.



Fonte: Kumar et al. (2016).

Prabhu (2012)<sup>48</sup> sintetizou uma nova série de compostos de organoselênio baseados em nicotinamidas. Os novos compostos foram avaliados quanto sua atividade mimética da enzima glutathione peroxidase (GPx) e também quanto a sua capacidade de capturar radicais livres. No estudo, os compostos (j) e (k) demonstraram os melhores resultados para ambas as atividades e, quando comparados com o ebselen, foram cataliticamente mais eficientes. A estrutura dos compostos  $[2\text{-NC}_5\text{H}_3(3\text{-CONH}_2)\text{Se}]_2$  e  $[2\text{-NC}_5\text{H}_3(3\text{-CONHPh})\text{Se}]$  podem ser observadas na figura 14 (j) e (k), respectivamente.

**Figura 14.** Representação estrutural do (j) [2-NC<sub>5</sub>H<sub>3</sub>(3-CONH<sub>2</sub>)Se]<sub>2</sub> (k) [2-NC<sub>5</sub>H<sub>3</sub>(3-CONHPh)Se].



Fonte: Prabhu et al. (2012).

A atividade antioxidante do disseleneto de difenila foi estudado por Rosa (2007)<sup>45</sup> que constatou que esse composto foi eficaz para proteger contra a citotoxicidade induzida por MMS, UVC e H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Além disso o composto evitou danos no DNA e clastrogênese em células V79, com o aumento da atividade da enzima glutationa peroxidase (GPx).

Junto a síntese do composto orgânico disseleneto de 2,2'-bis(3-aminopiridina), Peglow (2017)<sup>27</sup> realizou, também, ensaios biológicos prévios a fim de avaliar a atividade antioxidante e anticolinérgica desse composto. Resultados preliminares do estudo demonstraram que esse derivado possui uma boa resposta como agente antioxidante e também atua como inibidor da enzima acetilcolinesterase (Ache).

No que diz respeito a resistência microbiana aos fármacos existentes na clínica, a utilização de metais no desenvolvimento de moléculas inorgânicas vem destacando-se devido as atividades biológicas descritas para os íons metálicos nos meios biológicos, tornando a síntese de novos compostos a partir da química de coordenação uma alternativa na pesquisa e desenvolvimento de estruturas com potencial antibacteriano.<sup>49</sup> Atuando por diferentes mecanismos, já é descrito na literatura que os metais que apresentam atividade antimicrobiana *per se*, ou seja, o próprio íon metálico é capaz de inibir o crescimento de microorganismos patogênicos, são capazes de interromper a formação de biofilmes microbianos, apresentam sinergismo de atividade com diferentes compostos, são inibidores de vias metabólicas essenciais para o metabolismo bacteriano, induzem ao estresse oxidativo e levam a danos membranares e a danos do DNA.<sup>50,51</sup>

Atualmente, diferentes estudos vêm descrevendo a síntese de compostos de coordenação utilizando ligantes que apresentam atividade antimicrobiana e explorando as características intrínsecas que os íons metálicos apresentam nos

meios biológicos. A utilização da química de coordenação para a síntese dessas estruturas vem fornecendo cada vez mais uma ampla gama de complexos a serem estudados como potenciais agentes antibacterianos.<sup>52-54</sup>

No estudo de Marques (2005)<sup>55</sup> foram sintetizados compostos a partir da interação do sulfametoxazol com diferentes metais, demonstrando seus comportamentos coordenativos e sua atividade antimicrobiana. Os resultados demonstraram que os complexos com ouro e prata foram expressivamente mais ativos frente a *E. coli* e *P. aeruginosa*. Neste caso, os compostos foram 32 vezes mais ativos que o fármaco não coordenado.

Agertt (2013)<sup>56</sup> avaliou a atividade dos mesmos compostos e o sinergismo com o Trimetropim frente a *M. smegmatis*, demonstrando que as Concentrações Inibitórias Mínimas (CIM) obtidas foram expressivamente baixas, ressaltando a potencialização dos compostos inorgânicos como uma alternativa promissora no combate à resistência ao sulfametoxazol. Além disso, o composto coordenado ao ouro apresentou alto sinergismo ao trimetropim e potencial atividade antimicobacteriana frente a 9 isolados clínicos de *M. tuberculosis* na forma planctônica e frente a Micobacterias de Crescimento Rápido (MCR).

Complexos metálicos de prata<sup>I</sup>, cobre<sup>II</sup>, mercúrio<sup>II</sup> e cádmio<sup>II</sup> contendo sulfametoxazol sintetizados pelo mesmo grupo de pesquisa tiveram atividade inibitória em biofilmes de *E. coli*.<sup>53</sup> Além disso, sulfonamidas complexadas com ouro(I) foram ativas contra *Staphylococcus aureus* resistente a metilina e *Pseudomonas aeruginosa* na forma livre e na forma de biofilme.<sup>51</sup>

Frente a microorganismos do gênero *Mycobacterium*, Siqueira (2018)<sup>54</sup> avaliou em seu estudo a atividade antibiofilme do sulfametoxazol complexado com Cd<sup>II</sup>, Cu<sup>II</sup>, Ni<sup>II</sup>, Hg<sup>II</sup> e Au<sup>II</sup> frente a micobactérias de crescimento rápido (MCR) e destacou em seus resultados que o composto complexado com Au foi capaz de inibir completamente a formação do biofilme micobacteriano.

Tendo como exemplo o potencial antibacteriano descrito de complexos que utilizam sulfonamidas como ligantes,<sup>53</sup> é de grande interesse para a comunidade científica o estudo de novos ligantes que apresentem atividade antimicrobiana e que potencializem essa atividade quando complexados a diferentes metais. Sendo assim, nessa pesquisa foram avaliados frente a MCR complexos inéditos utilizando o ligante disseleneto de 2,2'-bis(3-aminopiridina).

### 3.4 RESISTÊNCIA ANTI-MICROBIANA E MICOBACTÉRIAS

Considerada um problema de saúde pública, a resistência antimicrobiana é uma questão de destaque na comunidade clínica e científica mundial, devido a rápida e agressiva propagação de diferentes mecanismos de resistência entre as inúmeras variedades de microrganismos patogênicos humano e animal.<sup>56</sup> O uso excessivo de antimicrobianos na pecuária, somado ao uso abusivo e inadequado de antimicrobianos na clínica, bem como a prescrição desnecessária de antimicrobianos são os principais responsáveis pelo aumento da capacidade dos microrganismos adquirirem alguma resistência, resultando em um enorme prejuízo financeiro para os serviços de assistência a saúde, além de ser a etiologia de inúmeras mortes por infecções bacterianas.<sup>57</sup>

A resistência anti-microbiana é um tema de destaque quando se trata de micobactérias.<sup>54</sup> Diferentes mecanismos, isolados ou em conjunto, são responsáveis pela resistência dos microrganismos aos antimicrobianos: redução do número ou modificação de alvos moleculares de ligação do fármaco, expressão de bombas de efluxo, alteração na farmacocinética do medicamento, produção de enzimas capazes de inativar o antimicrobiano, aquisição pela transferência de plasmídeos (DNA extracromossômico) contendo genes de resistência, além da formação de biofilmes.<sup>58</sup>

O gênero *Mycobacterium* é formado pelo *M. leprae*, por espécies altamente patogênicas que compõem o complexo *M. tuberculosis* (CMTB), e por outras espécies de bactérias denominadas micobactérias não tuberculosas (MNT).<sup>59</sup> Diferentes situações clínicas vêm sendo descritas na atualidade e a ascensão do interesse pelo estudo das MNT tem aumentado consideravelmente, devido principalmente às infecções de poder letal que elas causam em pacientes imunocomprometidos, denominadas micobacterioses.<sup>60</sup>

As MNT apresentam uma patogenicidade variável e existem mais de 140 espécies de MNT conhecidas, das quais 50 espécies foram identificadas como patógenos oportunistas em humanos.<sup>61</sup> Suas fontes incluem desde reservatórios como água, solos, animais e produtos lácteos até equipamentos médicos como endoscópio e soluções cirúrgicas e, além disso, são agentes que toleram altas temperaturas e resistem a métodos padrões de descontaminação. Apresentam resistência ao cloro e demais desinfetantes utilizados para tratar a água e dessa

forma, a partir do abastecimento público, tornam-se fontes de contaminação, sendo capazes de colonizar hospitais, fábricas e áreas residenciais.<sup>62</sup>

A doença que as MNT ocasionam é a micobacteriose, independentemente de qual espécie é o agente causador da patologia.<sup>63</sup> O tratamento das micobacterioses é complexo, uma vez que elas são naturalmente resistentes ou têm pouca sensibilidade aos fármacos utilizados na sua terapêutica, sendo que a sensibilidade difere entre as espécies. Muitos são os protocolos utilizados para o tratamento. Amicacina, azitromicina, cefoxitina, ciprofloxacino, claritromicina, clofazimina, doxiciclina, imipenem, linezolida, minociclina, sulfametoxazol, tigeciclina e trobamicina são os antimicrobianos indicados para o tratamento de infecções causadas por Micobactérias Não Tuberculosas de Crescimento Rápido.<sup>64</sup>

Para o acompanhamento e terapêutica de pacientes com micobacterioses, é importante o estudo do perfil de suscetibilidade a antimicrobianos. O *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI) recomenda como padrão-ouro a microdiluição em caldo para a realização do teste de suscetibilidade (TS). O teste pode ser aplicado em qualquer micobactéria com significado clínico: isolados de sangue, líquidos corporais estéreis, tecidos, e amostras oriundas de lesões de pele e tecidos moles.<sup>65</sup>

Devido a importância da resistência anti-microbiana para a saúde pública, especialmente no que diz respeito a microrganismos do gênero *Mycobacterium*, e a dificuldade de implementação de uma terapia farmacológica adequada para o tratamento das micobacterioses, é de suma importância a busca por novas opções terapêuticas através da química de coordenação.

## 4 MATERIAIS E MÉTODOS

### 4.1 Aspectos gerais

Solventes e reagentes comerciais empregados nas reações relatadas neste trabalho foram purificados, quando necessário, de acordo com métodos descritos na literatura.<sup>66</sup> Os compostos sintetizados foram purificados adequadamente. A avaliação preliminar da pureza dos materiais de partida sintetizados foi realizada através da determinação do ponto de fusão, espectroscopia Raman ou espectroscopia vibracional na região do infravermelho. Alguns dos experimentos foram conduzidos sob atmosfera protetora com gás inerte de argônio. Procedimentos de cristalização foram realizados sob condições normais.

### 4.2 Análise elementar

A análise elementar (C, H, N) dos compostos foi realizada em um analisador elementar Heraeus vario EL (Elementar Analysensysteme GmbH) instalado no Instituto de Química da Universidade Livre de Berlin (*Freie Universität Berlin*) e, em um analisador elementar EA 1110 CHNS-O (CE Instruments), instalado na central de análises da Universidade Federal de Santa Catarina. Foram determinadas as porcentagens de carbono, nitrogênio e hidrogênio dos compostos pela média da triplicata.

### 4.3 Espectroscopia na região do infravermelho

Os espectros na região do infravermelho dos compostos sintetizados foram obtidos em um espectrômetro Bruker Vertex 70, pertencente à Universidade Federal de Santa Maria, com uma janela espectral de 30 a 6000  $\text{cm}^{-1}$ , via refletância difusa.

### 4.4 Espectroscopia Raman

Na análise de espectroscopia Raman, as medidas foram realizadas utilizando-se de um espectrômetro Bruker SENTERRA que é equipado por uma câmera CCD resfriado termoeletricamente (Bruker/ Andor, 1024x256 pixels), esse acoplado a um

microscópio Olympus (BX-51). Para a obtenção dos espectros se fez uso de uma linha de laser com um alcance de 785 nm (laser diodo) e uma linha com outro laser de 532 nm (laser diodo), foi ajustado o foco nas amostras com o auxílio de uma lente objetiva 50x Olympus, ou por uma lente objetiva 20x Olympus. Para as amostras não se decomporem, as potências dos lasers foram mantidas em comprimentos de onda que não prejudicassem a análise. Como garantia de que as amostras não fossem prejudicadas pela iluminação dos lasers, foram feitas observações visuais qualitativas das amostras comparando-as com espectros obtidos com potências diferentes de laser. O equipamento pertence ao Departamento de Química da Universidade Federal de Santa Maria (RS)

#### 4.5 Ponto de fusão

Os pontos de fusão (P.F.) dos compostos foram determinados em um aparelho digital MicroQuímica modelo MQAPF-301 que atinge a marca de 0 a 360°C, pertencente ao Laboratório de Materiais Inorgânicos da Universidade Federal de Santa Maria (RS).

#### 4.6 Espectroscopia de ressonância magnética nuclear (RMN)

Os dados espectrais de ressonância magnética nuclear ( $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{77}\text{Se}$ ) foram obtidos por um espectrômetro Bruker Avance III 600 pertencente à Universidade Federal de Santa Maria utilizando tetrametilsilano com referência e DMSO- $d_6$  como solvente.

#### 4.7 Difração de raios X em monocristal

As coletas dos dados de difração de raios X dos compostos **1**, **2**, **3**, **4**, **6** e **7** foram realizadas no difratômetro Bruker D8 Venture com radiação de Mo K $\alpha$  (0,71073Å) e, BRUKER D8 QUEST com radiação de Cu K $\alpha$  (1,54178 Å) pertencente ao Departamento de Química da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM). Para a resolução das estruturas dos compostos se fez uso de métodos diretos com o programa SHELXS-2015 e os refinamentos foram realizados utilizando o pacote de programas SHELXL-2015 por meio de matriz completa/mínimos quadrados dos

fatores estruturais F2, com os parâmetros de deslocamento térmico anisotrópico para todos os átomos não-hidrogenóides (SHELDRICK, 2008).

#### 4.8 Espectrometria de massas de alta resolução – HRMS-ESI(+)

As análises de espectrometria de massas foram realizadas em um equipamento Agilent 6210 ESITOF, no modo HRMS-IES-(+) (ionização por eletrospray – detecção de fragmentos catiônicos), pertencente à Universidade Livre de Berlin (*Freie Universität Berlin*).

#### 4.9 Espectroscopia eletrônica UV-Visível

Os espectros eletrônicos nas regiões do ultravioleta e do visível foram obtidos em um espectrofotômetro UV-Vis 1650-PC Shimadzu, em solução de DMSO, localizado no Departamento de Química da Universidade Federal de Santa Maria.

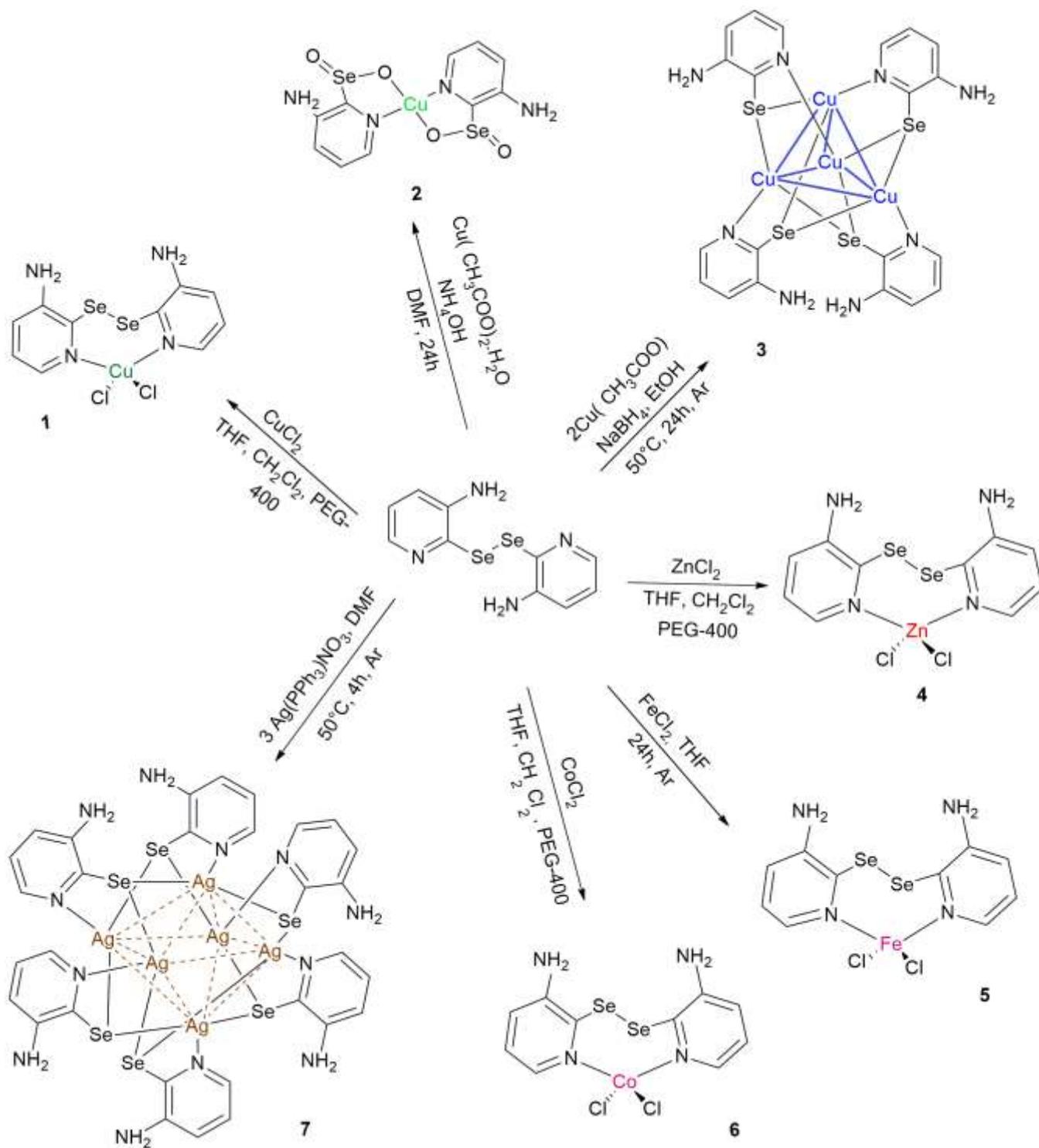
#### 4.10 Síntese dos compostos de coordenação

##### 4.10.1 Síntese geral dos Compostos

Para a síntese de compostos de coordenação derivados de ligantes como disseleneto de 2,2'-bis(3-aminopiridina) procede-se a reação direta do ligante com o derivado metálico de interesse. O ligante disseleneto de 2,2'-bis(3-aminopiridina) tem a possibilidade de coordenar-se a centros metálicos considerados intermediários através dos átomos de nitrogênio, e também a centros metálicos macios pela interação com o selênio e há possibilidade, também, de sofrer uma clivagem redutiva na ligação Se-Se, assim o átomo de selênio pode atuar como um ligante selenolato.

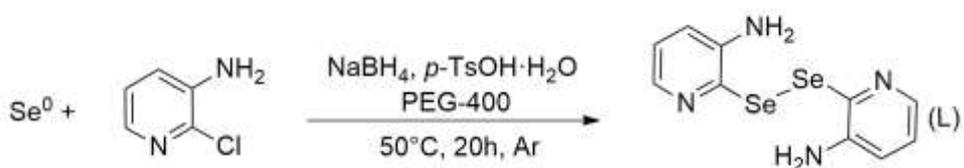
Os compostos **1-7** foram obtidos por essa metodologia descrita acima, com solventes e condições reacionais padronizadas para a obtenção dos produtos de interesse. O esquema 8 resume as condições reacionais para a obtenção dos compostos.

**Esquema 8.** Esquema geral de síntese para a obtenção dos compostos de coordenação 1-7.



4.10.2 Síntese do disseleneto de 2,2'-bis(3-aminopiridina) (L)<sup>27</sup>

**Esquema 9.** Síntese do ligante disseleneto de 2,2'-bis(3-aminopiridina) (L).



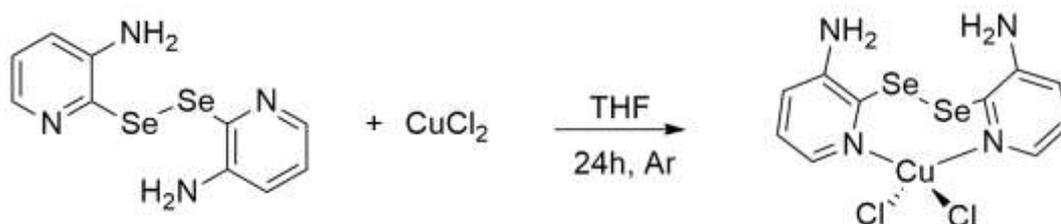
A um balão de 2 bocas com um volume de 500 mL, equipado com um condensador de refluxo e sob atmosfera inerte de argônio, adicionou-se 0,75 g (9,6 mmol) de selênio elementar e 48 mL de PEG-400. Em seguida foi adicionado 0,66 (17,6 mmol) de  $\text{NaBH}_4$ . A mistura permaneceu sob agitação a  $50^\circ\text{C}$  por 2h para gerar *in situ* a espécie nucleofílica de selênio. A redução foi acompanhada pela mudança de coloração da reação, passando de preto para incolor. Posteriormente adicionou-se uma mistura de 1,02 g (8 mmol) de 3-amino-2-cloropiridina e 3,04 g (16 mmol) de ácido *p*-toluenosulfônico em 16 mL de PEG-400. A reação permaneceu em temperatura de  $50^\circ\text{C}$  por 20h. Passado esse tempo o sistema foi aberto e adicionou-se uma solução 1% de  $\text{NaHCO}_3$  para a oxidação do produto, que permaneceu sob agitação por 2h para a completa oxidação do produto. A mistura foi extraída com acetato de etila (3x50 mL) e a fase orgânica seca com sulfato de magnésio anidro. Um rotaevaporador foi utilizado para a evaporação do solvente e a precipitação do produto desejado. O disseleneto de 2,2'-bis(3-aminopiridina) é um sólido e tem como característica uma coloração alaranjada e ponto de fusão  $180\text{-}182^\circ\text{C}$ .

Propriedades: sólido alaranjado, estável ao ar.  $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{Se}_2$  ( $344,1332\text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ ).

Rendimento: 51% baseado no selênio utilizado. P.F.:  $180\text{-}182^\circ\text{C}$ .

4.10.3 Síntese do composto  $[\text{CuCl}_2(\text{L})]$  (**1**)

**Esquema 10.** Síntese do composto de coordenação  $[\text{CuCl}_2(\text{L})]$  (**1**).



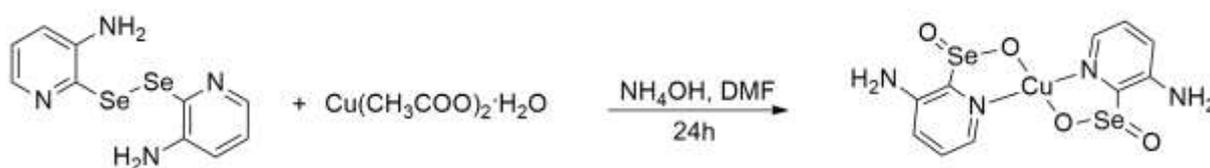
A um balão de 2 bocas com volume de 50 mL, equipado com um condensador de refluxo e sob atmosfera inerte de argônio, adicionou-se 34,45 mg (0,1 mmol) do ligante e 5 mL de THF anidro. Em seguida foi adicionado 13,45 mg (0,1 mmol) de  $\text{CuCl}_2$  anidro. A reação permaneceu sob agitação e refluxo por 4h. O produto final foi um sólido de coloração marrom. Não foram obtidos cristais dessa reação, o produto foi caracterizado inicialmente pelo precipitado através da análise de massa de alta resolução no modo  $\text{ESI}^+$ .

A obtenção de cristais, aptos a análise de difração de raio X em monocristal, do composto de coordenação **1** se deu a partir de uma mistura lenta de duas soluções, uma solução continha o ligante em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  e a outra continha o cloreto de cobre(II) anidro em THF. Essa duas soluções foram separadas por uma camada de PEG-400. Observou-se a formação de cristais marrons na interface após 1 dia. Tanto o precipitado quanto o produto apresentam a mesma estrutura e modo de coordenação.

Propriedades: Substância cristalina marrom, estável ao ar.  $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{Cl}_2\text{CuN}_4\text{Se}_2$  ( $478,59 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ ). Rendimento de 68% baseado no  $\text{CuCl}_2$  utilizado. P.F.:  $202^\circ\text{C}$ . Análise elementar a partir do produto cristalino: Teórico: C = 24,19%, H = 2,47%, N = 11,58%; Experimental: C = 24,40%, H = 2,31%, N = 11,71%. Espectrometria de massas em alta resolução ( $m/z$ ) no modo  $\text{ESI}^+$  para  $[\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{Se}_2\text{Cu}]^+$ : Teórico: 408,8529; Experimental: 408,8521. IV:  $\nu(\text{C}=\text{N}) = 1618 \text{ cm}^{-1}$ ,  $\nu(\text{NH}_2) = 3372 \text{ cm}^{-1}$ . Raman:  $\nu(\text{C}=\text{N}) = 1460 \text{ cm}^{-1}$ .

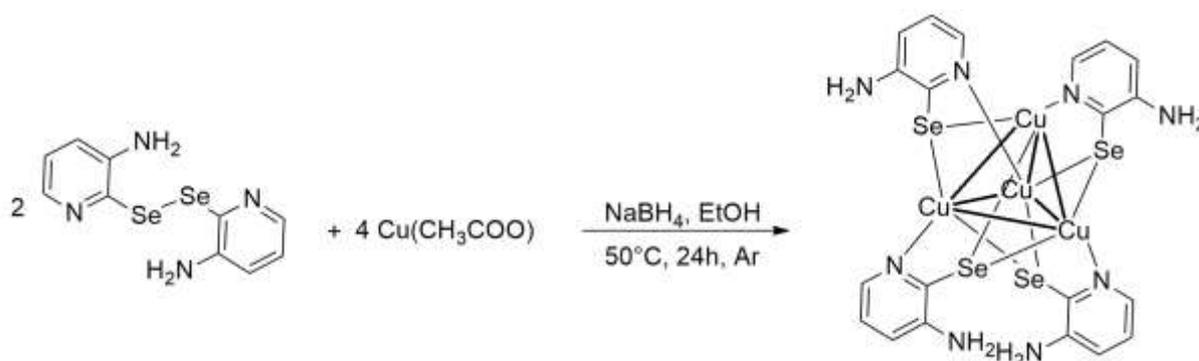
4.10.4 Síntese do composto de coordenação [Cu(3-NH<sub>2</sub>PySeO<sub>2</sub>)<sub>2</sub>] (2)

**Esquema 11.** Síntese do composto de coordenação [Cu(3-NH<sub>2</sub>PySeO<sub>2</sub>)<sub>2</sub>] (2).



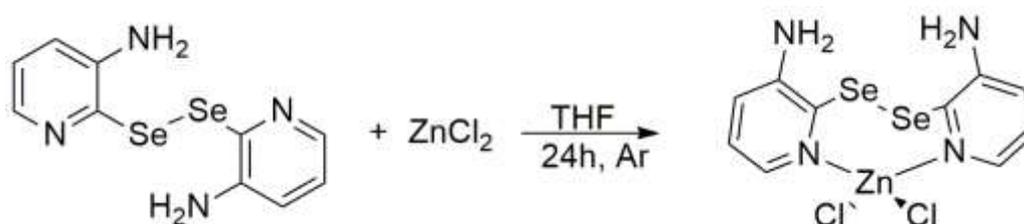
A um balão de 2 bocas com volume de 50 mL, equipado com um condensador de refluxo e sob atmosfera aberta, adicionou-se 34,45 mg (0,1 mmol) do ligante e 5 mL de DMF. Em seguida foi adicionado 13,45 mg (0,1 mmol) de Cu(CH<sub>3</sub>COO)<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>O e 1 mL de uma solução 25% de NH<sub>4</sub>OH. A reação permaneceu sob agitação e refluxo por 24h. No produto final foi obtida uma solução marrom límpida. Foi observado a formação de cristais na solução mãe após 1 dia, esses foram submetidos à análise de difração de raios X em monocristal confirmando a estrutura do complexo.

Propriedades: Substância cristalina marrom, estável ao ar. C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>CuN<sub>4</sub>O<sub>4</sub>Se<sub>2</sub> (471,68 g.mol<sup>-1</sup>). Rendimento de 55% baseado no Cu(CH<sub>3</sub>COO)<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>O utilizado. P.F.: 179,6°C. Análise elementar: Teórico: C = 25,46%, H = 2,14%, N = 11,88%; Experimental: C = 25,58%, H = 2,28%, N = 11,46%. Espectrometria de massas em alta resolução (*m/z*) no modo ESI<sup>+</sup> para [M+Na]<sup>+</sup>: Teórico: 495,8224; Experimental: 495,8267. IV: ν(C=N) = 31661 cm<sup>-1</sup>, ν(NH<sub>2</sub>) = 3338 cm<sup>-1</sup>. Raman: ν(C=N) = 1457 cm<sup>-1</sup>.

4.10.5 Síntese do composto de coordenação [Cu(3-NH<sub>2</sub>PySe)]<sub>4</sub> (3)**Esquema 12.** Síntese do composto de coordenação [Cu(3-NH<sub>2</sub>PySe)]<sub>4</sub> (3).

A um balão de 2 bocas com volume de 50 mL, equipado com um condensador de refluxo e sob atmosfera de argônio, adicionou-se 34,45 mg (0,1 mmol) do ligante e 5 mL de EtOH. Logo foi adicionado 7,51 mg (0,2 mmol) de NaBH<sub>4</sub> para a clivagem da ligação Se-Se. A reação permaneceu sob agitação por 15 minutos até a solução passar de alaranjado para amarelo claro, indicando que ocorreu a clivagem redutiva da ligação Se-Se. Após, foi adicionado gota a gota 12,21 mg (0,1 mmol) de Cu(CH<sub>3</sub>COO)<sub>2</sub> anidro em 5 mL EtOH. A reação permaneceu sob agitação e refluxo por 24h. No produto final foi obtida uma solução com precipitado marrom que foi recristalizado em DMF. Os cristais foram submetidos à análise de difração de raios X em monocristal que confirmou a estrutura do composto de coordenação obtido.

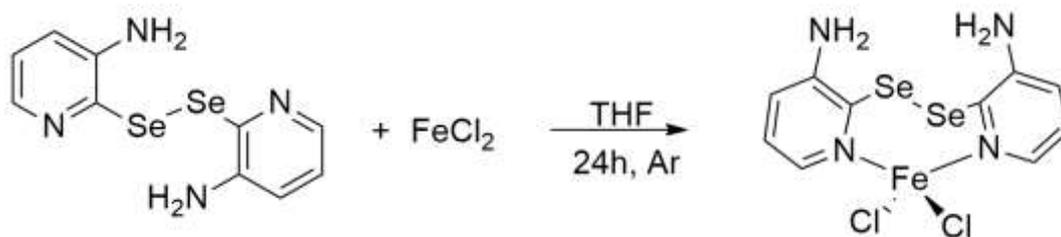
Propriedades: Substância cristalina marrom, estável ao ar. C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>Cu<sub>4</sub>N<sub>8</sub>Se<sub>4</sub> (943,56 g.mol<sup>-1</sup>). Rendimento de 5% baseado no Cu(CH<sub>3</sub>COO)<sub>2</sub> utilizado. P.F.: 217°C. Análise elementar: Teórico: C = 25,49%, H = 2,14%, N = 11,89%; Experimental: C = 25,14%, H = 2,28%, N = 11,52%. Espectrometria de massas em alta resolução (*m/z*) no modo ESI<sup>+</sup> para [M+H]<sup>+</sup>: Teórico: 944,6732; Experimental: 944,6728. IV:  $\nu(\text{C}=\text{N}) = 1592 \text{ cm}^{-1}$ ,  $\nu(\text{NH}_2) = 3315 \text{ cm}^{-1}$ . Raman:  $\nu(\text{C}=\text{N}) = 1453 \text{ cm}^{-1}$ .

4.10.6 Síntese do composto de coordenação [ZnCl<sub>2</sub>(L)] (4)**Esquema 13.** Síntese do composto de coordenação [ZnCl<sub>2</sub>(L)] (4).

A um balão de 2 bocas com volume de 50 mL, equipado com um condensador de refluxo e sob atmosfera de argônio, adicionou-se 34,45 mg (0,1 mmol) do ligante e 5 mL de THF. Em seguida foi adicionado 13,39 mg (0,1 mmol) de ZnCl<sub>2</sub> anidro. A reação permaneceu sob agitação e refluxo por 24h. O produto final foi um sólido de coloração vermelha. Não foram obtidos cristais dessa reação, o produto foi inicialmente caracterizado pelo precipitado através da análise de massa de alta resolução no modo ESI<sup>+</sup>.

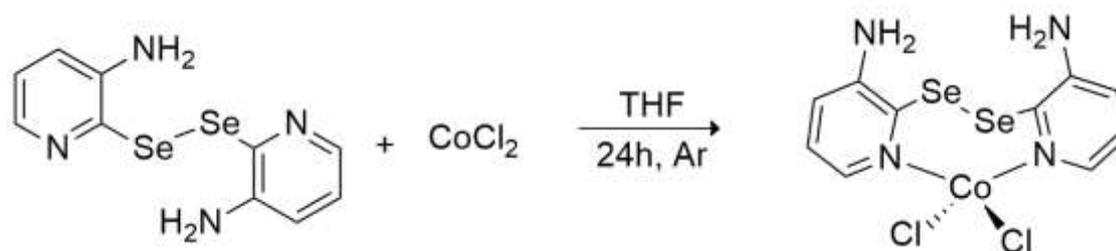
A obtenção de cristais, aptos a análise de difração de raio X em monocristal, do composto de coordenação **4** se deu a partir de uma mistura lenta de duas soluções, uma solução continha o ligante em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> e a outra continha o cloreto de zinco(II) anidro em THF. Essa duas soluções foram separadas por uma camada de PEG-400. Observou-se a formação de cristais marrons na interface após 1 dia. Tanto o precipitado quanto o produto apresentam a mesma estrutura e modo de coordenação.

Propriedades: Substância cristalina laranja, estável ao ar. C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>Se<sub>2</sub>Zn (480,82 g.mol<sup>-1</sup>). Rendimento de 60% baseado no ZnCl<sub>2</sub> utilizado. P.F.: 229,8°C. Análise elementar: Teórico: C = 25%, H = 2,10%, N = 11,66%; Experimental: C = 25,38%, H = 2,21%, N = 11,62%. Espectrometria de massas em alta resolução (*m/z*) no modo ESI<sup>+</sup> para [C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>ClN<sub>4</sub>Se<sub>2</sub>Zn]<sup>+</sup>: Teórico: 444,8205; Experimental: 444,8185. IV:  $\nu(\text{C}=\text{N}) = 1620 \text{ cm}^{-1}$ ,  $\nu(\text{NH}_2) = 3297 \text{ cm}^{-1}$ . Raman:  $\nu(\text{C}=\text{N}) = 1438 \text{ cm}^{-1}$ .

4.10.7 Síntese do composto de coordenação [FeCl<sub>2</sub>(L)] (5)**Esquema 14.** Síntese do composto de coordenação [FeCl<sub>2</sub>(L)] (5).

A um balão de 2 bocas com volume de 50 mL, equipado com um condensador de refluxo e sob atmosfera de argônio, adicionou-se 34,45 mg (0,1 mmol) do ligante e 5 mL de THF. Em seguida foi adicionado 12,67 mg (0,1 mmol) de FeCl<sub>2</sub> anidro. A reação permaneceu sob agitação e refluxo por 24h. O produto final foi um sólido de coloração vermelha. Não foram obtidos cristais dessa reação, o produto foi caracterizado pelo precipitado através da análise de massas de alta resolução no modo ESI<sup>+</sup> que foi possível prever a estrutura do composto formado.

Propriedades: Sólido marrom, estável ao ar. C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>FeSe<sub>2</sub> (473,73 g.mol<sup>-1</sup>). Rendimento de 60% baseado no FeCl<sub>2</sub> utilizado. P.F.: 217°C. Análise elementar: Teórico: C = 25,51%, H = 2,14%, N = 11,90%; Experimental: C = 25,42%, H = 2,21%, N = 11,67%. Espectrometria de massas em alta resolução (m/z) no modo ESI<sup>+</sup> para [C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>ClN<sub>4</sub>Se<sub>2</sub>Fe]<sup>+</sup>: Teórico: 436,8271; Experimental: 436,8272. IV: ν(C=N) = 1621 cm<sup>-1</sup>, ν(NH<sub>2</sub>) = 3302 cm<sup>-1</sup>. Raman: ν(C=N) = 1434 cm<sup>-1</sup>.

4.10.8 Síntese do composto de coordenação [CoCl<sub>2</sub>(L)] (6)**Esquema 15.** Síntese do composto de coordenação [CoCl<sub>2</sub>(L)] (6).

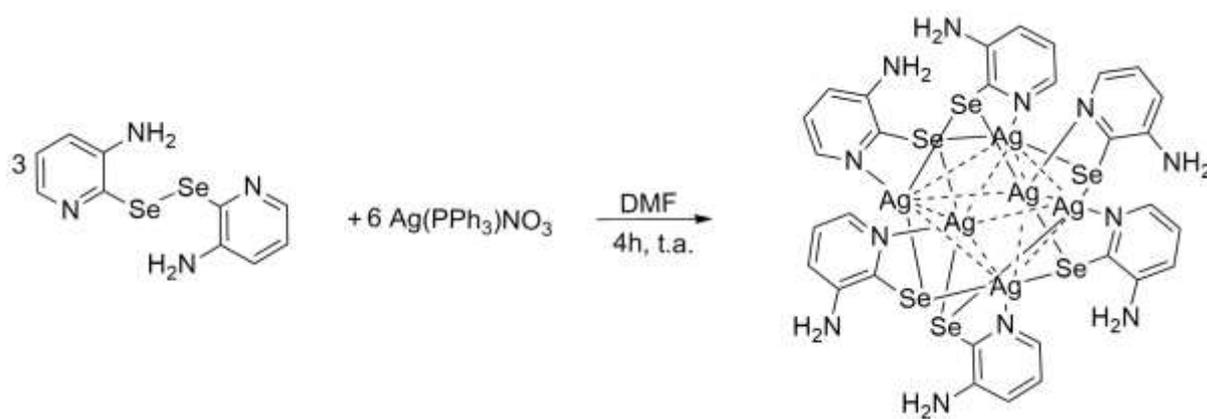
A um balão de 2 bocas com volume de 50 mL, equipado com um condensador de refluxo e sob atmosfera inerte de argônio, adicionou-se 34,45 mg (0,1 mmol) do ligante e 5 mL de THF. Em seguida foi adicionado 12,98 mg (0,1 mmol) de CoCl<sub>2</sub> anidro. A reação permaneceu sob agitação e refluxo por 24h. O produto final foi um sólido de coloração verde. Não foram obtidos cristais dessa reação, o produto foi caracterizado inicialmente a partir do precipitado pela análise de massas de alta resolução no modo ESI<sup>+</sup>.

A obtenção de cristais, aptos a análise de difração de raio X em monocristal, do composto de coordenação **6** se deu a partir de uma mistura lenta de duas soluções, uma solução continha o ligante em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> e a outra continha o cloreto de cobalto(II) anidro em THF. Essa duas soluções foram separadas por uma camada de PEG-400. Observou-se a formação de cristais marrons na interface após 1 dia. Tanto o precipitado quanto o produto apresentam a mesma estrutura e modo de coordenação.

Propriedades: Substância cristalina verde, estável ao ar. Fórmula C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>Cl<sub>2</sub>CoN<sub>4</sub>Se<sub>2</sub> (477,97 g.mol<sup>-1</sup>). Rendimento de 47% baseado no CoCl<sub>2</sub> utilizado. P.F.: 225°C. Análise elementar: Teórico: C = 23,54%, H = 2,32%, N = 11,13%; Experimental: C = 23,34%, H = 2,15%, N = 11,72%. Espectrometria de massas em alta resolução (m/z) no modo ESI<sup>+</sup> para [C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>N<sub>4</sub>ClSe<sub>2</sub>Co]<sup>+</sup>: Teórico: 439,8252; Experimental: 439,8244. IV: ν(C=N) = 1612 cm<sup>-1</sup>, ν(NH<sub>2</sub>) = 3304 cm<sup>-1</sup>. Raman: ν(C=N) = 1453 cm<sup>-1</sup>.

4.10.9 Síntese do composto de coordenação [Ag(3-NH<sub>2</sub>PySe)]<sub>6</sub> (7)

**Esquema 16.** Síntese do composto de coordenação [Ag(3-NH<sub>2</sub>PySe)]<sub>6</sub> (7).



A um balão de 2 bocas com volume de 50 mL, sob atmosfera inerte de argônio, adicionou-se 34,45 mg (0,1 mmol) do ligante e 5 mL de DMF. Após afoi adicionado 23,48 mg (0,1 mmol) de Ag(PPh<sub>3</sub>)NO<sub>3</sub> anidro. A reação permaneceu sob agitação em temperatura ambiente por 4h. O produto final foi obtido uma solução vermelha e límpida. Foi observado a formação de cristais na solução mãe após 15 dias, esses foram submetidos à análise de difração de raios X em monocristal que confirmou a estrutura do novo composto de coordenação obtido.

Propriedades: Substância cristalina avermelhada, estável ao ar. C<sub>30</sub>H<sub>30</sub>Ag<sub>6</sub>N<sub>12</sub>Se<sub>6</sub> (1679,61 g.mol<sup>-1</sup>). Rendimento de 4% baseado no Ag(PPh<sub>3</sub>)NO<sub>3</sub> utilizado. P.F.: 202°C. Análise elementar: Teórico: C = 21,45%, H = 1,80%, N = 10,01%; Experimental: C = 21,65%, H = 1,53%, N = 9,83%. Espectrometria de massas em alta resolução (m/z) no modo ESI<sup>+</sup> para [C<sub>6</sub>H<sub>8</sub>AgN<sub>2</sub>Se]<sup>+</sup>: Teórico: 294,8907; Experimental: 293,1087. IV: ν(C=N) = 1605 cm<sup>-1</sup>, ν(NH<sub>2</sub>) = 3417 cm<sup>-1</sup>. Raman: ν(C=N) = 1426 cm<sup>-1</sup>.

## 4.11 Avaliação da atividade antimicrobiana

### 4.11.1 Agentes antimicrobianos e Microrganismos

Para avaliar a atividade antimicobacteriana foram utilizados todos os compostos sintetizados nesse estudo. Além disso, utilizou-se como controle claritromicina (Sigma-Aldrich, Saint Louis, MO, EUA) e sulfametoxazol (Sigma-Aldrich, Saint Louis, MO, EUA).

Para determinação da concentração inibitória mínima (CIM) foram utilizadas as seguintes cepas padrão de Micobactérias de Crescimento Rápido: *Mycobacterium fortuitum* (ATCC 6841), *Mycobacterium massiliense* (ATCC 48898) e *Mycobacterium abscessus* (ATCC 19977). As cepas são pertencentes ao banco de bactérias do Laboratório de Micobacteriologia do Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas da UFSM.

### 4.11.2 Determinação da Concentração Mínima Inibitória (CIM).

Os testes de suscetibilidade foram realizados através do método de microdiluição em caldo, de acordo com o protocolo padrão do CLSI M24-A2.<sup>65</sup> Como controle de atividade antimicobacteriana foram utilizados os antimicrobianos claritromicina e sulfametoxazol, nas seguintes concentrações: claritromicina 0,06 a 64 µg/ml e sulfametoxazol 1 a 128 µg/ml. Os compostos sintetizados foram avaliados em concentrações de 287,5 µg/ml a 2,24 µg/mL. As soluções estoque iniciais dos compostos foram preparadas em dimetilsulfóxido (DMSO, Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, EUA) a 50 mg/mL, da qual foram feitas diluições adicionais em caldo Mueller-Hinton (MH) (HiMedia Laboratories Pvt. Ltd, Índia). A padronização da densidade do inóculo para o teste de suscetibilidade foi realizada de acordo com a escala 0,5 de McFarland. Para a preparação do inóculo final ( $5 \times 10^5$  UFC/mL) foi transferido o volume de 50 µL da suspensão bacteriana para um tubo de ensaio contendo 9,95 mL de caldo MH. O inóculo foi transferido para microplacas estéreis já acrescidas do composto a ser avaliado. O volume final de cada poço foi de 200 µL (100 µL de inóculo + 100 µL de antimicrobiano ou composto sintetizado).

A leitura das placas foi realizada após 72 h de incubação a 30°C, e a concentração inibitória mínima (CIM) foi determinada pelo uso do indicador 2,3,5-

trifeniltetrazólio (TTC) (Vetec®, Rio de Janeiro, RJ, Brasil). Foram adicionados 50 µL do indicador TTC a 1% em todos os poços da placa que, imediatamente, foi reincubada em estufa a 30°C por mais 30 minutos. Foi considerado crescimento positivo nos poços que, devido a ação do TTC, adquiriram cor rósea-avermelhada na solução. Além disso, foi considerado crescimento negativo os poços que permaneceram com a coloração original. A CIM considerada foi a menor concentração onde não se observou crescimento micobacteriano.

## 5 RESULTADOS E DISCUSSÕES

Já são bastante conhecidos na literatura complexos derivados de ligantes como o disseleneto de bis(2-piridina) e também ligantes 2-piridilselenolatos, entretanto pouco sabe-se ainda sobre a química de coordenação do ligante disseleneto de 2,2'-bis(3-aminopiridina). Com o objetivo de obter compostos de coordenação derivados desse ligante, esse trabalho investigou a interação do disseleneto de 2,2'-bis(3-aminopiridina) com íons metálicos de diferentes durezas e posteriormente foi avaliada a atividade antimicobacteriana dos mesmos.

Para um melhor esclarecimento dos resultados obtidos, a primeira parte desse trabalho será voltada para a discussão dos aspectos estruturais dos compostos de coordenação (**1-7**). Após, serão discutidos os resultados da atividade biológica.

### 5.1 Análise estrutural dos compostos de coordenação **1-7**

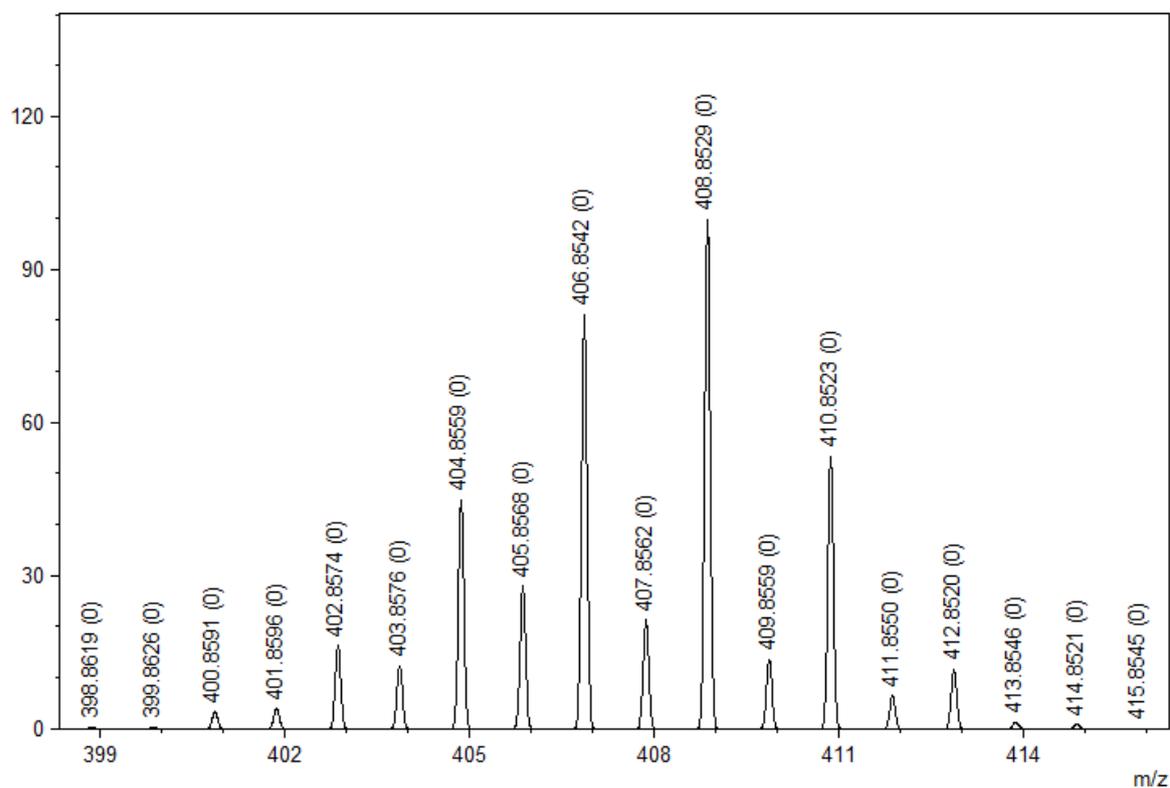
#### 5.2 Difração de raios X em monocristal e espectrometria de massas no modo HRMS-ESI(+)

##### 5.2.1 Composto [CuCl<sub>2</sub>(L)] (**1**)

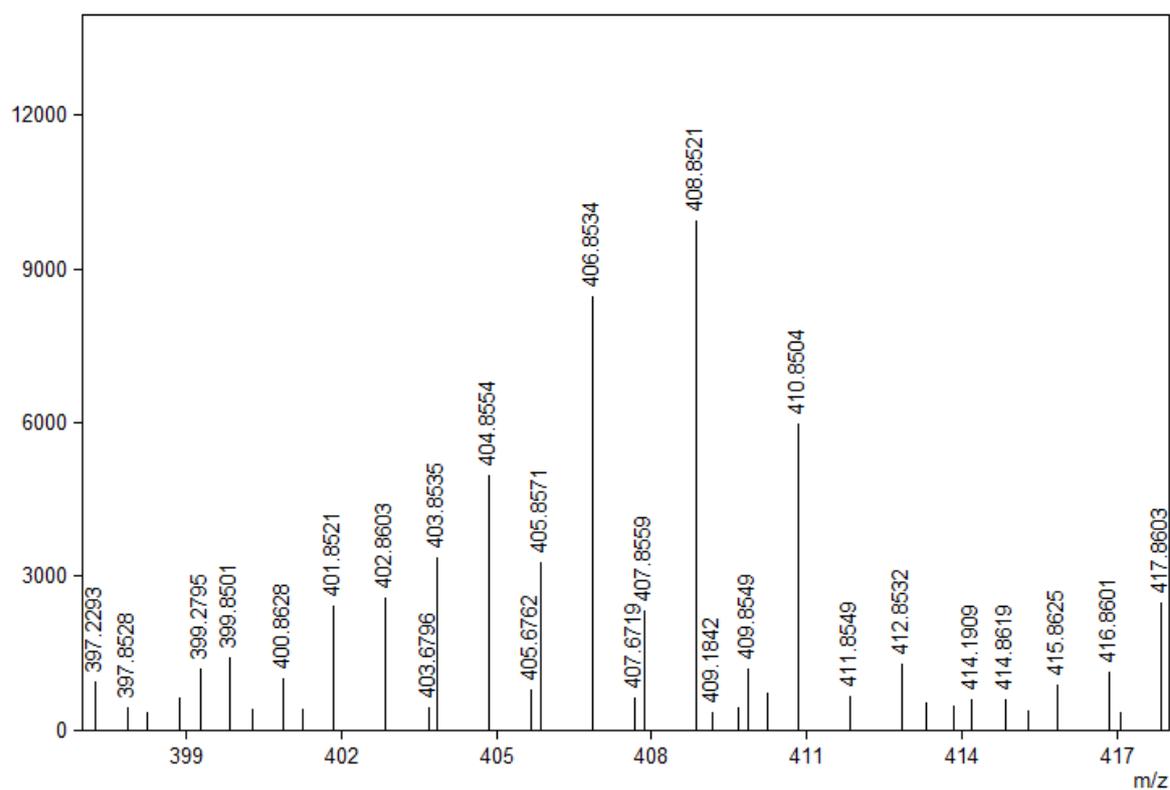
Esse composto foi obtido pela interação do disseleneto de 2,2'-bis(3-aminopiridina) com cloreto de cobre(II) que deu origem a cristais. A primeira caracterização que se fez uso para a confirmação da estrutura do composto **1** foi a espectrometria de massas no modo HRMS-ESI(+), que mostra uma sinal intenso em  $m/z$  408,8531 representando o íon molecular [C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>N<sub>4</sub>Se<sub>2</sub>Cu]<sup>+</sup> resultante da perda de dois átomos de cloro da esfera de coordenação do metal, correspondendo a razão proposta teoricamente para esse produto.

Nas figuras 15 e 16 temos os espectros de massas de alta resolução no modo HRMS-ESI(+), para o composto **1**. Na mesma figura está proposto uma comparação dos resultados obtidos por cálculos teóricos baseados na estrutura esperada com os obtidos experimentalmente.

**Figura 15.** Espectro de massas no modo HRMS-ESI-(+) teórico para o fragmento  $[C_{10}H_{10}N_4Se_2Cu]^+$  (1).

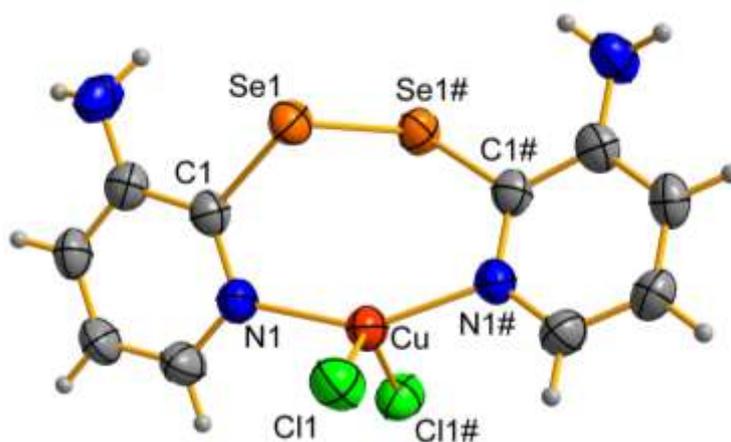


**Figura 16.** Espectro de massas no modo HRMS-ESI-(+) experimental para o fragmento  $[C_{10}H_{10}N_4Se_2Cu]^+$  (1).



O complexo **1** teve sua estrutura elucidada pela difração de raios X em monocristal, a estrutura obtida está representada na figura 17. O átomo de cobre(II) adota como modo de coordenação uma geometria tetraédrica distorcida com ângulos de ligação variando entre  $96,135(1)^\circ$ , para as ligações N1#-Cu-Cl1, a  $148,415(1)^\circ$  para N1-Cu-N1#, diferentes dos  $109,5^\circ$  esperados para uma geometria tetraédrica convencional.

**Figura 17.** Representação estrutural do composto de coordenação  $[\text{CuCl}_2(\text{L})]$  (**1**).



**Códigos de simetria para gerar os átomos equivalentes:** #1  $-x+3/2, -y+3/2, z$ .

O ligante apresenta-se na forma bidentada no qual os dois átomos de nitrogênio do anel piridínico estão coordenados ao íon metálico. A esfera de coordenação do metal é completada por mais dois ânions cloreto provenientes do sal metálico. Este resultado é atribuído devido a preferência do átomo de cobre(II), de natureza intermediária, se coordenar ao nitrogênio piridínico, também de natureza intermediária, segundo a teoria de Pearson, ao invés do selênio que por sua vez é de natureza macia.

O ângulo da ligação C1-Se1-Se1# [ $102,135(1)^\circ$ ] pode ser comparado com o ângulo de torção do composto de coordenação análogo  $[\text{CuCl}_2(\text{PySe})_2]$  [ $104,3(2)^\circ$ ] e com o composto  $\text{Py}_2\text{Se}_2$  [ $84,3(2)^\circ$ ],<sup>40</sup> indicando que a coordenação com o íon metálico causa a distorção do ângulo da ligação na ligação de selênio-selênio no ligante. A Tabela 1 resume os comprimentos de ligação selecionados e os ângulos de ligação do composto de coordenação **1**.

**Tabela 1.** Comprimentos e ângulos de ligações selecionados para o composto [CuCl<sub>2</sub>(L)] (1). O desvio padrão está representado entre parênteses.

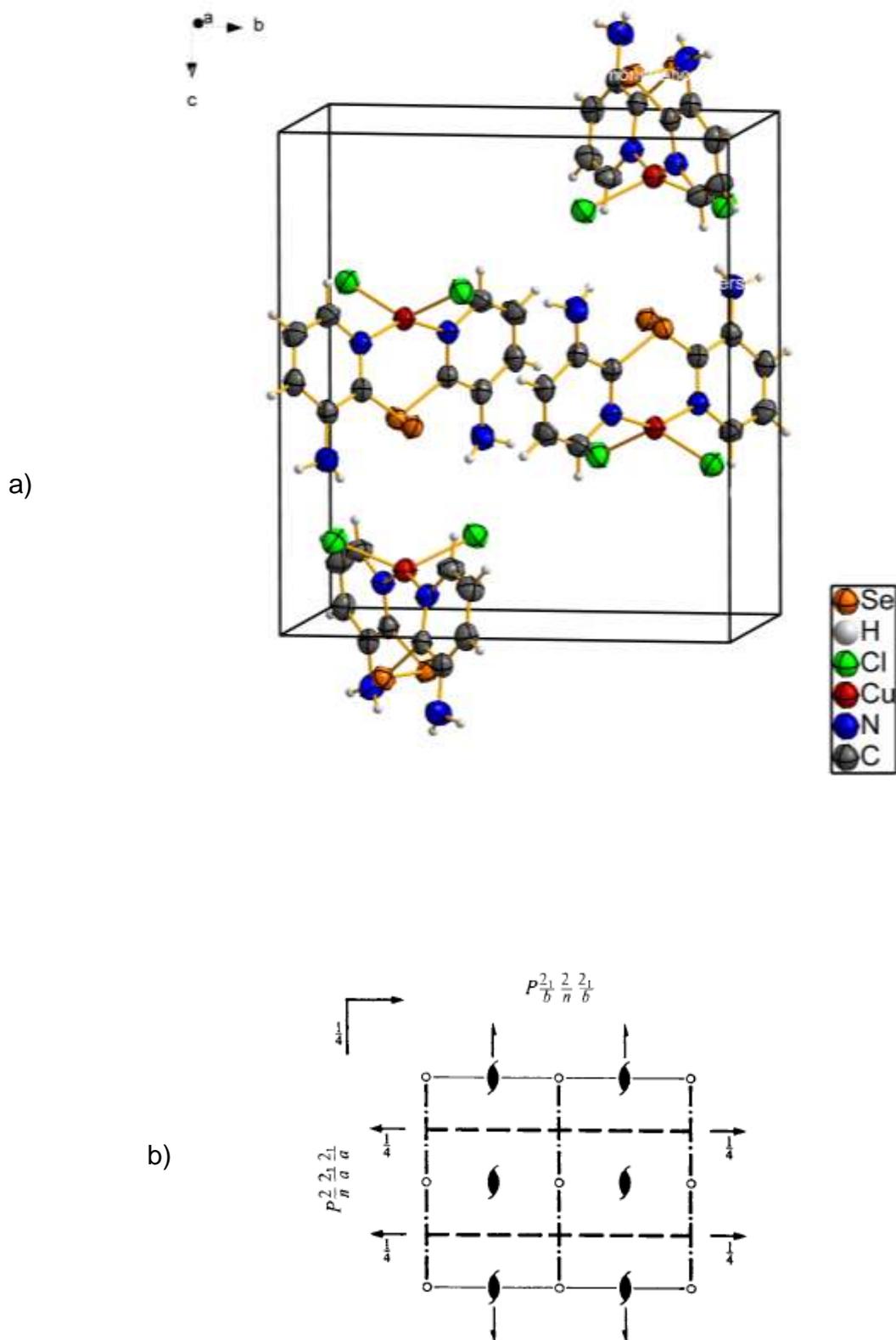
Comprimento de ligação Å		Ângulo de ligação (°)	
Cu-N1	1,9708(2)	C1-Se1-Se1#	102,135(8)
Cu-N1#	1,9708(2)	N1-Cu-N1#	148,415(13)
Cu-Cl1	2,2641(8)	N1-Cu-Cl1	96,334(7)
Cu-Cl1#	2,2641(8)	N1#-Cu-Cl1	96,135(7)
Se1-C1	1,9279(3)	N1-Cu-Cl1#	96,135(7)
Se1#-C1#	1,9279(3)	N1#-Cu-Cl1#	96,334(7)
Se1-Se1#	2,3476(6)	Cl1-Cu-Cl1#	132,967(5)

**Codigos de simetria:** #1 -x+3/2, -y+3/2, z.

Kienitz et al.<sup>38</sup> e Cargnelutti et al.<sup>40</sup> reportaram um modo de coordenação semelhante ao que foi encontrado para o complexo **1** quando investigaram a química de coordenação do ligante disseleneto de 2,2-bis-piridina, onde o íon metálico de cobre teve coordenação exclusiva no átomo de nitrogênio e mais dois átomos de cloro para o complexo [Cu(PySe)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>].

O complexo [CuCl<sub>2</sub>(L)] (**1**) cristalizou no sistema ortorrômbico, grupo espacial *Pccn* (n° 56 da *International Tables of Crystallography*). A Figura 18, mostra a representação dos operadores de simetria contidos no grupo espacial *Pccn* e a projeção da cela unitária do complexo **1**.

**Figura 18.** Projeção do empacotamento cristalino na célula unitária do complexo  $[\text{CuCl}_2(\text{L})]$  (1) (a), diagrama de operadores de simetria do grupo espacial  $\text{Pccn}$  (b). A imagem em tons mais escuros representa a molécula central, as em tons mais claros representam as operações de simetria, inversão e rotação.

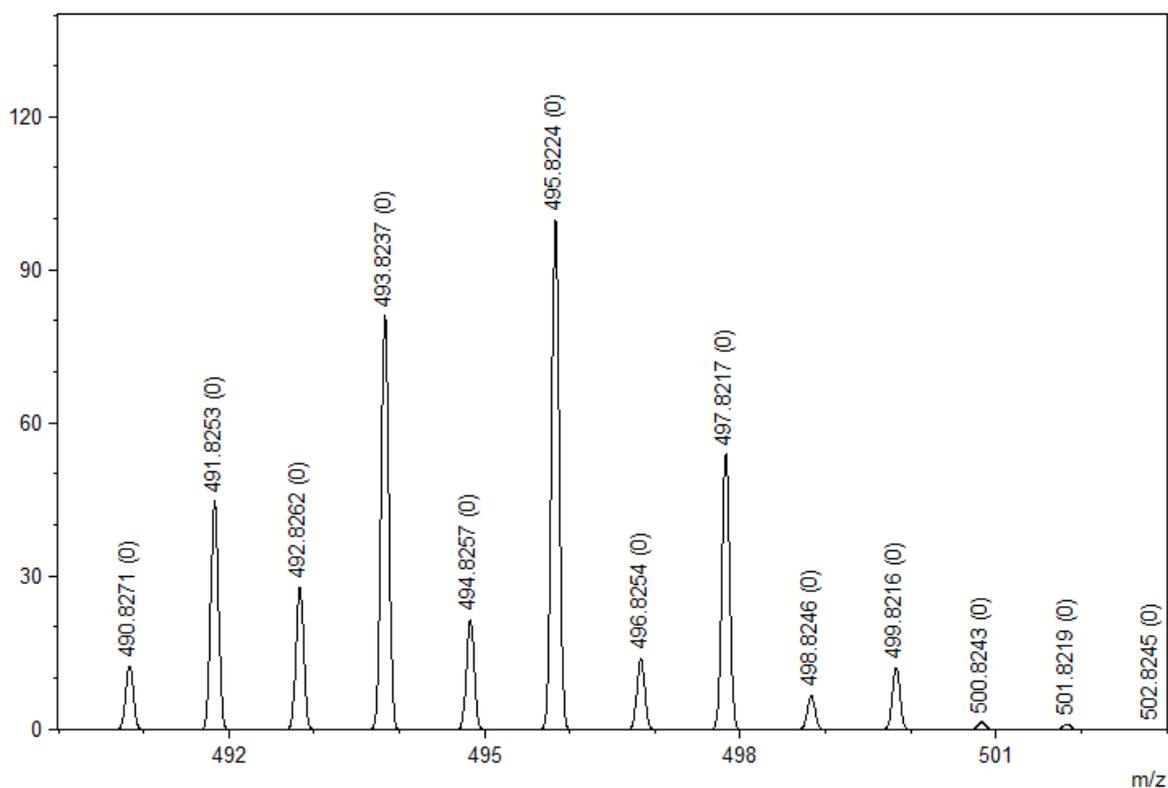


### 5.2.2 Composto [Cu(3-NH<sub>2</sub>PySeO<sub>2</sub>)<sub>2</sub>] (**2**)

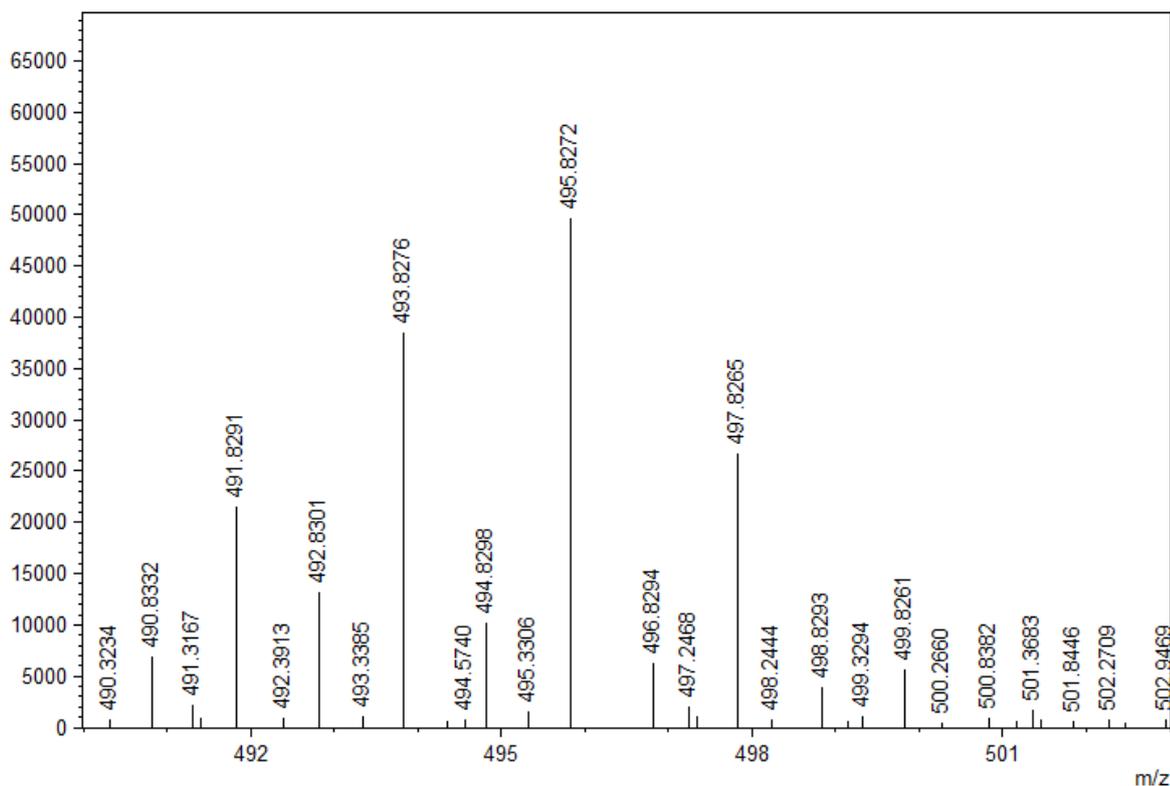
Obtido pela reação direta do disseleneto de 2,2'-bis(3-aminopiridina) com Cu(CH<sub>3</sub>COO)<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>O, a caracterização do composto **2** por espectrometria de massas no modo HRMS-ESI(+), mostra uma sinal intenso em *m/z* 495,8267 representando o íon molecular [M+Na]<sup>+</sup>.

Nas figuras 19 e 20 vemos os espectros de massas de alta resolução no modo HRMS-ESI(+) para o composto **2**. Na mesma, está proposto uma comparação dos resultados obtidos por cálculos teóricos baseados na estrutura esperada com os obtidos experimentalmente.

**Figura 19.** Espectro de massas no modo HRMS-ESI(+) teórico para o fragmento [M+Na]<sup>+</sup>.

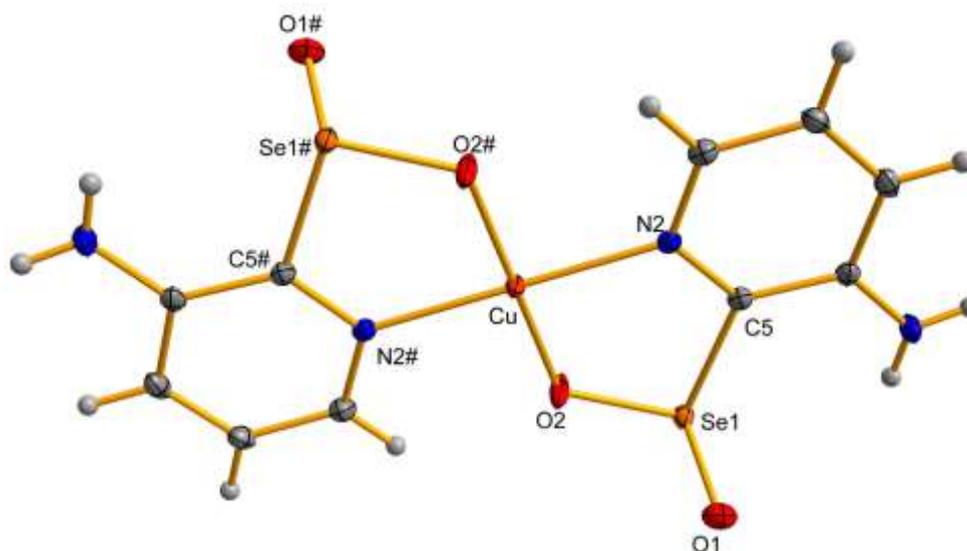


**Figura 20.** Espectro de massas no modo HRMS-ESI-(+) experimental para o fragmento  $[M+Na]^+$ .



O complexo  $[Cu(3-NH_2PySeO_2)_2]$  **2** teve sua estrutura elucidada pela difração de raios X em monocristal, a estrutura obtida está representada na figura 21. O átomo de cobre(II) adota uma geometria quadrática distorcida com ângulos de ligação  $88,784(1)^\circ$ , para as ligações entre O2-Cu-N2, o mesmo valor é observado para para O2#-Cu-N2#.

**Figura 21.** Representação estrutural do composto de coordenação  $[Cu(3-NH_2PySeO_2)_2]$  (**2**).



Códigos de simetria para gerar os átomos equivalentes: #1 -x+2, -y+1, -z+1.

No modo de coordenação adotado o metal está ligado aos nitrogênios provenientes dos anéis piridínicos do ligante e a mais dois átomos de oxigênio satisfazendo a esfera de coordenação do metal. Observa-se que ocorreu a oxidação do selênio a ácido selenínico, isso foi ocasionado pela presença de  $\text{NH}_4\text{OH}$  no meio reacional. Nessa estrutura não há a coordenação dos átomos de selênio para completar a esfera de coordenação do metal. A tabela 2 resume os comprimentos de ligação selecionados e os ângulos do composto.

**Tabela 2.** Comprimentos e ângulos de ligações selecionados para o composto  $[\text{Cu}(\text{3-NH}_2\text{PySeO}_2)_2]$  (2). O desvio padrão está representado entre parênteses.

Comprimento de ligação Å		Ângulo de ligação (°)	
Se1-O2	1,7001(15)	O2-Se1-O1	106,254(8)
Se1#-O2#	1,7001(14)	O2-Se1-C5	95,458(8)
O2-Cu	1,9017(19)	O2-Se-N2#	91,216(8)
C5-Se1	1,9516(15)	O2-Cu-N2	88,784(6)
Cu-N2	2,0047(16)	O2#-Cu-N2#	88,784(8)
Cu-N2#	2,0047(15)		

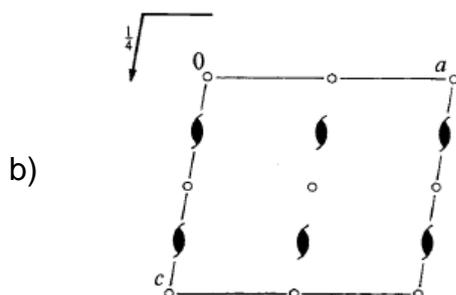
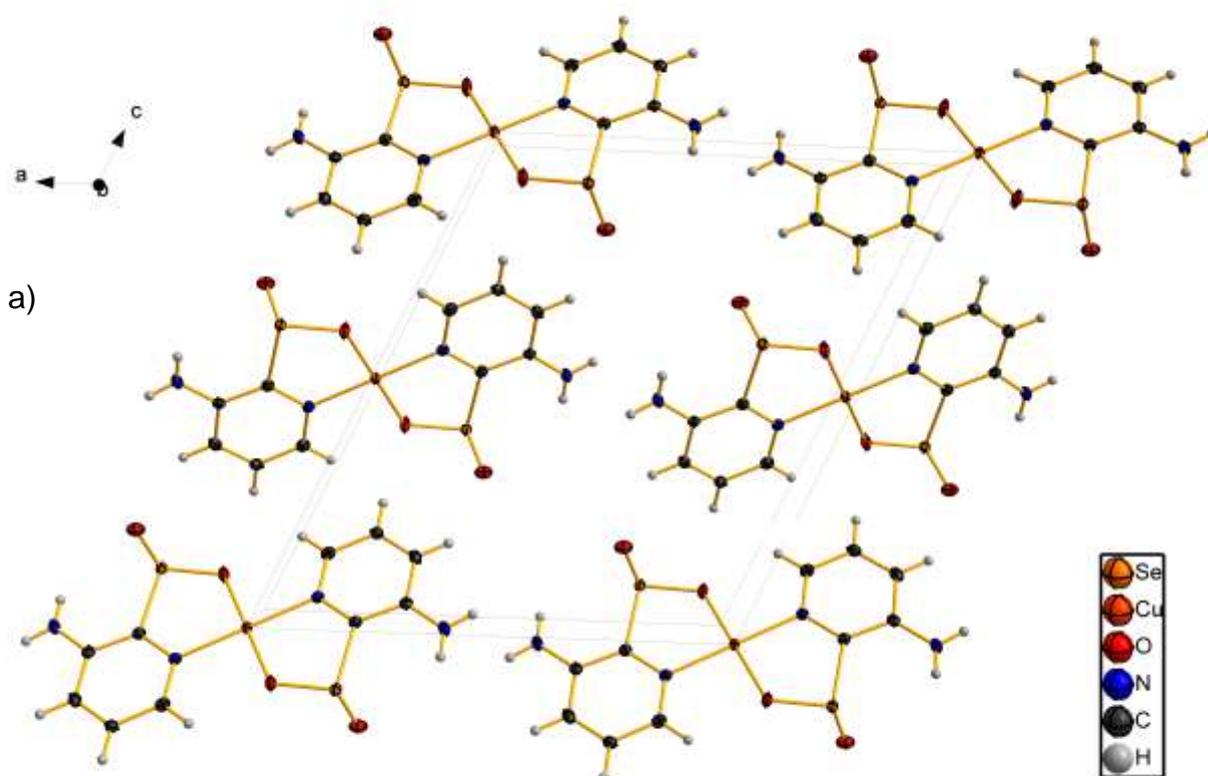
**Códigos de simetria:** #1 -x+2, -y+1, -z+1.

Poucos são os relatos encontrados na literatura para ligantes do tipo arilseleninato e grande parte foi obtido pela reação de ânions arilseleninatos com íons metálicos.<sup>67</sup> Ainda assim são encontrados relatos em que esse tipo de composto é obtido através da proposital oxidação do arilselenolato na esfera de coordenação de um determinado metal, como o reportado por Kita et al.<sup>68</sup> que levaram a oxidação de compostos de coordenação de cobalto(II) partindo de ligantes do tipo 2-piridilselenolato em meio de ácido peracético. Stieler et al.<sup>69</sup> descreveram a formação do composto  $[\text{Hg}_3(\text{O}_2\text{SePh})(\text{SePh})_5]_n$ , um polímero de coordenação obtido pela oxidação do fenilselenolato quando  $[\text{Hg}(\text{SePh})_2]$  foi exposto ao ar.

Quando essa mesma reação foi feita utilizando o ligante disseleneto de 2,2'-bis(3-aminopiridina), solubilizado em DMF, com  $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{COO})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$  sem a presença de um agente oxidante obteve-se o mesmo produto cristalino **2** na solução mãe da reação. O mesmo produto foi encontrado quando utilizou-se  $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{COO})$  sem fazer uso de algum agente oxidante. Com base em estudos anteriores reportados na literatura<sup>69</sup> e com os resultados obtidos, pode-se observar que compostos de coordenação que contém átomos de cobre ligados a átomos de selênio possuem uma grande sensibilidade à oxidação do ar.

O complexo  $[\text{Cu}(\text{3-NH}_2\text{PySeO}_2)_2]$  (**2**) cristalizou no sistema monoclinico, grupo espacial  $P2_1/c$  (n° 14 da *International Tables of Crystallography*). A Figura 22, mostra a representação dos operadores de simetria contidos no grupo espacial  $P2_1/c$  e a projeção da cela unitária do complexo **2**.

**Figura 22.** Projeção do empacotamento cristalino na cela unitária do complexo  $[\text{Cu}(\text{3-NH}_2\text{PySeO}_2)_2]$  (**2**) (a), diagrama de operadores de simetria do grupo espacial  $P2_1/c$  (b).

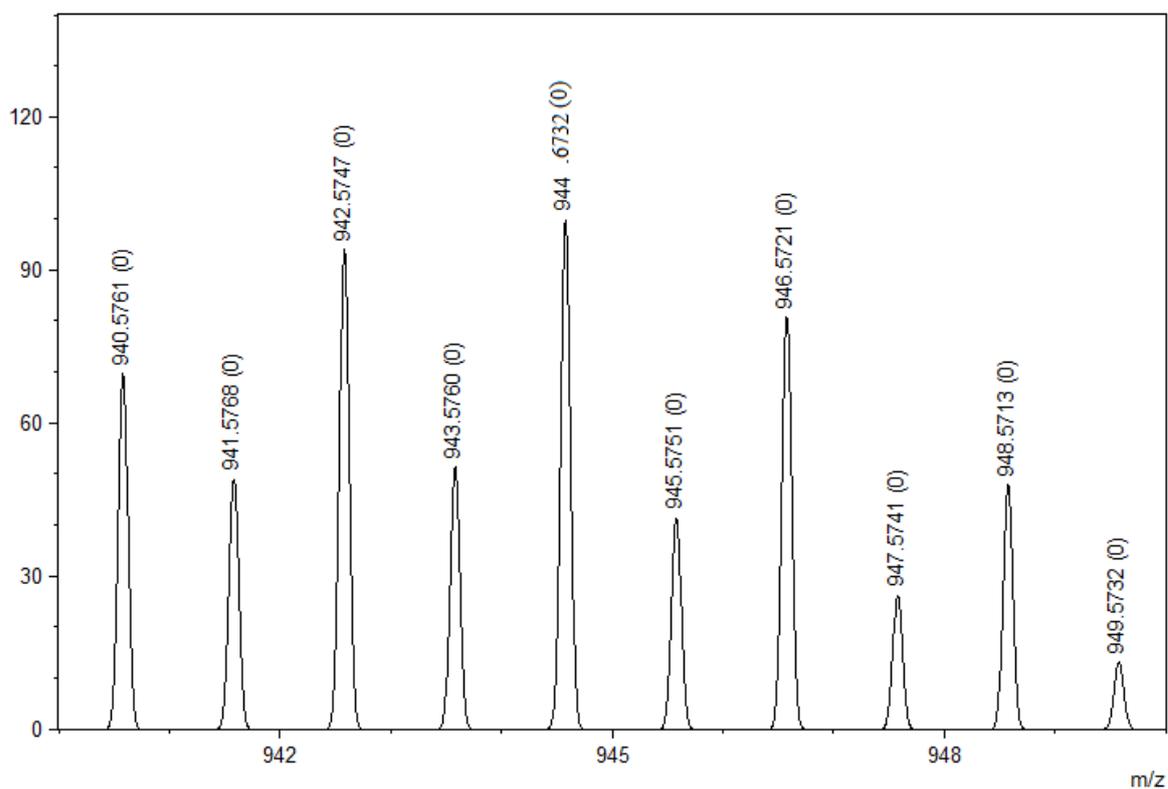


### 5.2.3 Composto [Cu(3-NH<sub>2</sub>PySe)]<sub>4</sub> (**3**)

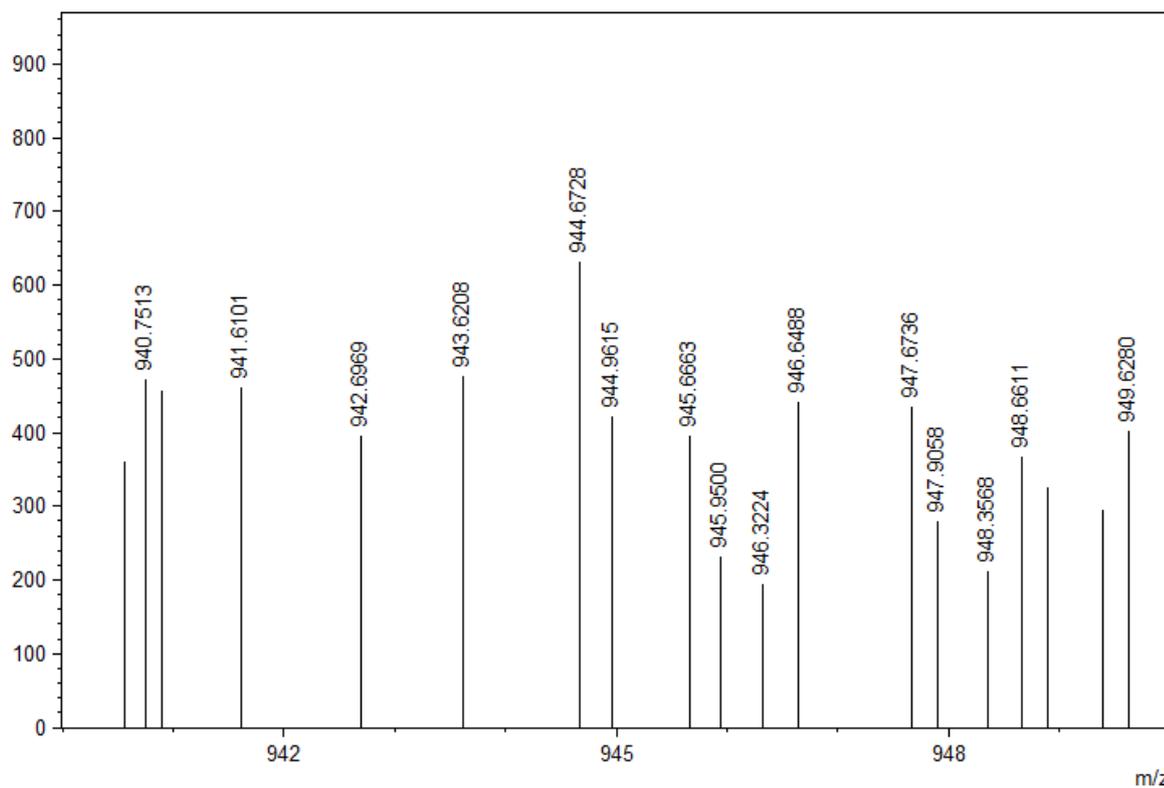
Gerando o íon selenolato a partir da redução do disseleneto de 2,2'-bis(3-aminopiridina) com NaBH<sub>4</sub>, e interagindo esse com Cu(CH<sub>3</sub>COO) obteve-se o *cluster* [Cu(3-NH<sub>2</sub>PySe)]<sub>4</sub> (**3**). A estrutura do *cluster* pode ser analisada através do espectro gerado pela análise de massas de alta resolução no modo HRMS-ESI(+), esse mostra um sinal intenso em *m/z* 944,6728 representando o íon molecular [M+H]<sup>+</sup>.

Nas figuras 23 e 24 temos os espectros de massas de alta resolução no modo HRMS-ESI(+) para o composto **3**. Propõe-se uma comparação dos resultados obtidos por cálculos teóricos com os obtidos experimentalmente.

**Figura 23.** Espectro de massas no modo HRMS-ESI(+) teórico para o fragmento [M+H]<sup>+</sup>.

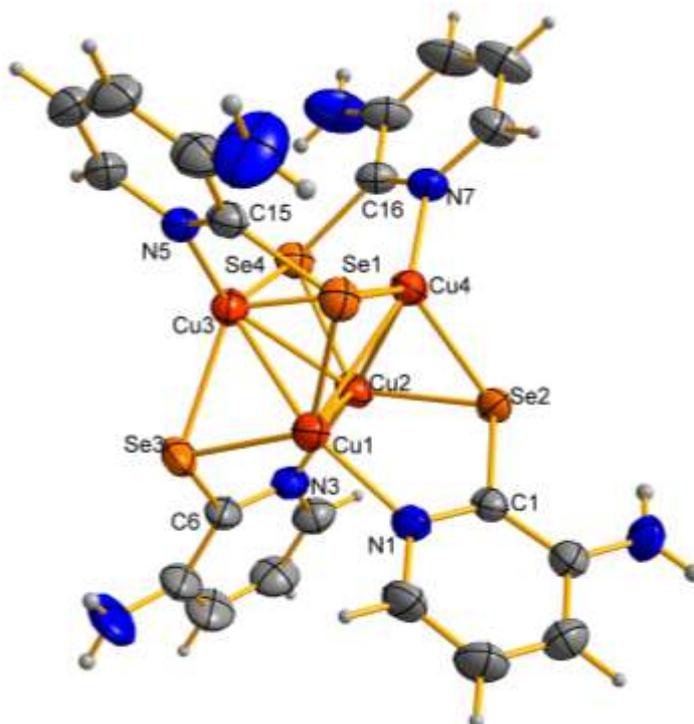


**Figura 24.** Espectro de massas no modo HRMS-ESI-(+) experimental para o fragmento  $[M+H]^+$ .



O complexo  $[\text{Cu}(\text{3-NH}_2\text{PySe})_4]$  (**3**) teve sua estrutura elucidada pela difração de raios X em monocristal, a estrutura obtida está representada na figura 25.

**Figura 25.** Representação estrutural do composto de coordenação  $[\text{Cu}(\text{3-NH}_2\text{PySe})_4]$  (**3**).



A estrutura do composto é constituída por um núcleo tetranucleado de átomos de cobre, esses que são mantidos conectados por ligações diretas Cu-Cu e por ligantes piridil calcogenolato, cada átomo de cobre adota uma geometria tetraédrica definida pelo átomo de nitrogênio proveniente do anel piridínico e por mais dois átomos de selênio que estão em ponte. Nessa estrutura houve a coordenação do átomo de selênio aos centros metálicos de cobre(I), diferente do que obteve-se para os compostos **1** e **2**, esse fato deve-se ao selênio ser um ligante de natureza macia que interage com o íon metálico de cobre(I), esse que é de natureza macia quando comparado ao cobre(II), fazendo jus a teoria de ácido e base de Pearson. Além dessas ligações, cada átomo de cobre apresenta-se ligado a mais três átomos de cobre adjacentes, as distâncias médias das ligações Cu-Cu são de 2,66 Å. As distâncias observadas para esse composto são significativamente menores do que as encontrados em compostos de cobre tetranucleares com ponte de haletos doadores de fósforo,  $[\text{CuX}(\text{PR}_3)_4]$  ( $\text{X} = \text{Cl}$  ou  $\text{I}$ ;  $\text{Cu} - \text{Cu} = 2,77\text{--}3,11 \text{ \AA}$ )<sup>70-72</sup> e para complexos do tipo 2-tiolato de piridina hexanuclear,  $[\text{Cu}(\text{SC}_5\text{H}_3\text{R}-3)]_6$  [ $\text{R} = \text{H}$  ( $\text{Cu}-\text{Cu} = 2,950 \text{ \AA}$ )<sup>73</sup>  $\text{SiMe}_3$  ( $\text{Cu}-\text{Cu} = 3,139 \text{ \AA}$ ).<sup>74</sup>

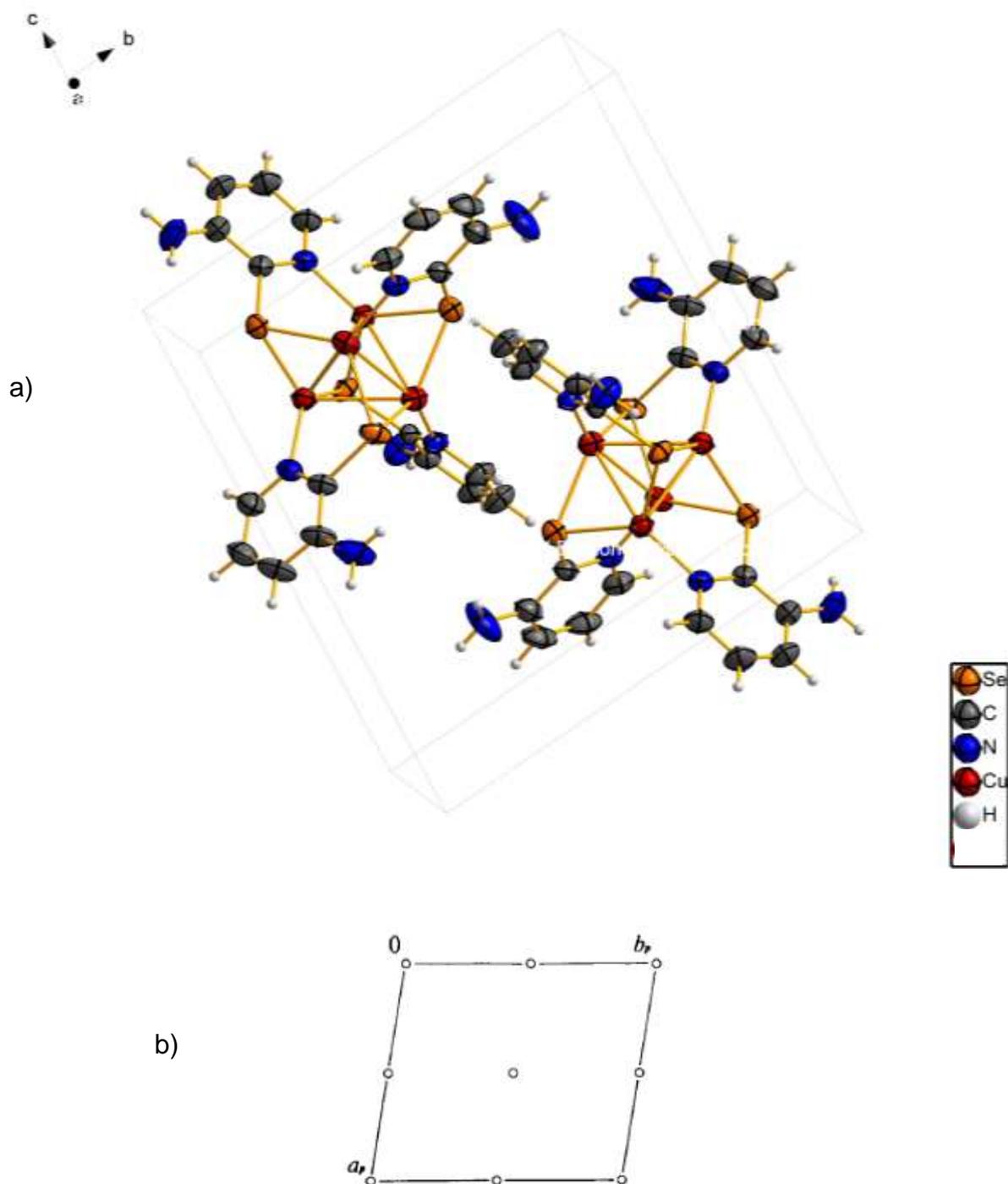
As distâncias de ligações que são observadas no composto **3** podem, também, ser comparadas com  $[\text{CuI}(\text{Py})_4]$  (2,69 Å)<sup>75</sup> e também com complexos análogos de piridina selenolato,  $[\text{Cu}(\text{SeC}_5\text{H}_3\text{R}-3)]_6$  ( $\text{R} = \text{H}$  ( $\text{Cu}-\text{Cu} = 2,683$ ) Å) e  $\text{SiMe}_3$  ( $\text{Cu}-\text{Cu} = 2,73$  Å).<sup>76</sup> Os quatro ligantes calcogenolato de aminopiridina completam as faces triangulares de um tetraedro de  $\text{Cu}_4$ . A distância das ligações Cu-Se variam de 2,4193 à 2,3532 Å e as Cu-N com valores entre 1,9821 e 2,0089 Å, podendo ser comparadas com (2,395, 2,400 Å)<sup>76</sup> e Cu-N (2,0 Å).<sup>77</sup> A tabela 3 resume os comprimentos de ligação selecionados e os ângulos do composto.

**Tabela 3.** Comprimentos e ângulos de ligações selecionados para o composto  $[\text{Cu}(\text{3-NH}_2\text{PySe})]_4$  (**3**). O desvio padrão está representado entre parênteses.

Comprimento de ligação (Å)		Ângulo de ligação (°)	
Cu1-Se3	2,3532(3)	Se2-Cu2-Se4	124,097(11)
Cu1-Se1	2,3867(3)	Se2-Cu2-Cu4	57,111(11)
Cu1-Cu4	2,6831(3)	Se4-Cu2-Cu4	79,025(9)
Cu1-Cu3	2,5900(3)	Se2-Cu2-Cu3	118,118(11)
Cu1-Cu2	2,7653(3)	Se4-Cu2-Cu3	55,572(9)
Cu2-Se4	2,4193(3)	Cu4-Cu2-Cu3	64,184(9)
Cu2-Se2	2,3972(3)	N1-Cu1-Cu2	94,868(4)
Cu2-Cu4	2,5983(3)	Se2-Cu2-Cu1	77,317(9)
Cu2-Cu3	2,6535(3)	Se4-Cu2-Cu1	110,945(11)
Cu3-Se4	2,3738(3)	Cu4-Cu1-Cu2	56,943(8)
Cu3-Se3	2,4118(2)	Cu3-Cu1-Cu2	59,296(8)
Cu3-Cu4	2,7906(3)	N3-Cu2-Se2	123,782(5)
Cu4-Se1	2,3664(3)	N3-Cu2-Se4	110,902(5)
Cu4-Se2	2,3944(3)	Se2-Cu2-Se4	124,097(11)
Cu1-N1	1,9821(15)	Se3-Cu1-Cu4	118,781(9)
Cu2-N3	1,9969(15)	N3-Cu2-Cu4	154,297(4)
Cu3-N5	2,0089(15)	Cu4-Cu2-Cu3	64,184(8)
Cu4-N7	1,9993(15)	Se2-Cu2-Cu1	77,317(10)
Se1-C15	1,9173(18)	Se2-Cu4-Cu2	57,212(11)
Se2-C1	1,9175(16)	Cu4-Cu2-Cu1	59,935(8)
Se3-C6	1,9276(19)	Cu3-Cu2-Cu1	57,060(8)
Se4-C16	1,9141(18)	Se4-Cu3-Se3	120,717(9)

O complexo  $[\text{Cu}(\text{3-NH}_2\text{PySe})]_4$  (**3**) cristalizou no sistema triclinico, grupo espacial centrossimétrico  $P\bar{1}$  (n° 2 da International Tables of Crystallography). O pictograma do grupo espacial  $P\bar{1}$  foi retirado da International Tables of Crystallography. Na Figura 26, observa-se a representação do operador de simetria contido no grupo espacial  $P\bar{1}$  e a projeção da cela unitária do complexo **3**.

**Figura 26.** Projeção do empacotamento cristalino na célula unitária do complexo  $[\text{Cu}(3\text{-NH}_2\text{PySe})_4]$  (**3**) (a), diagrama de operadores de simetria do grupo espacial  $P\bar{1}$  (b).

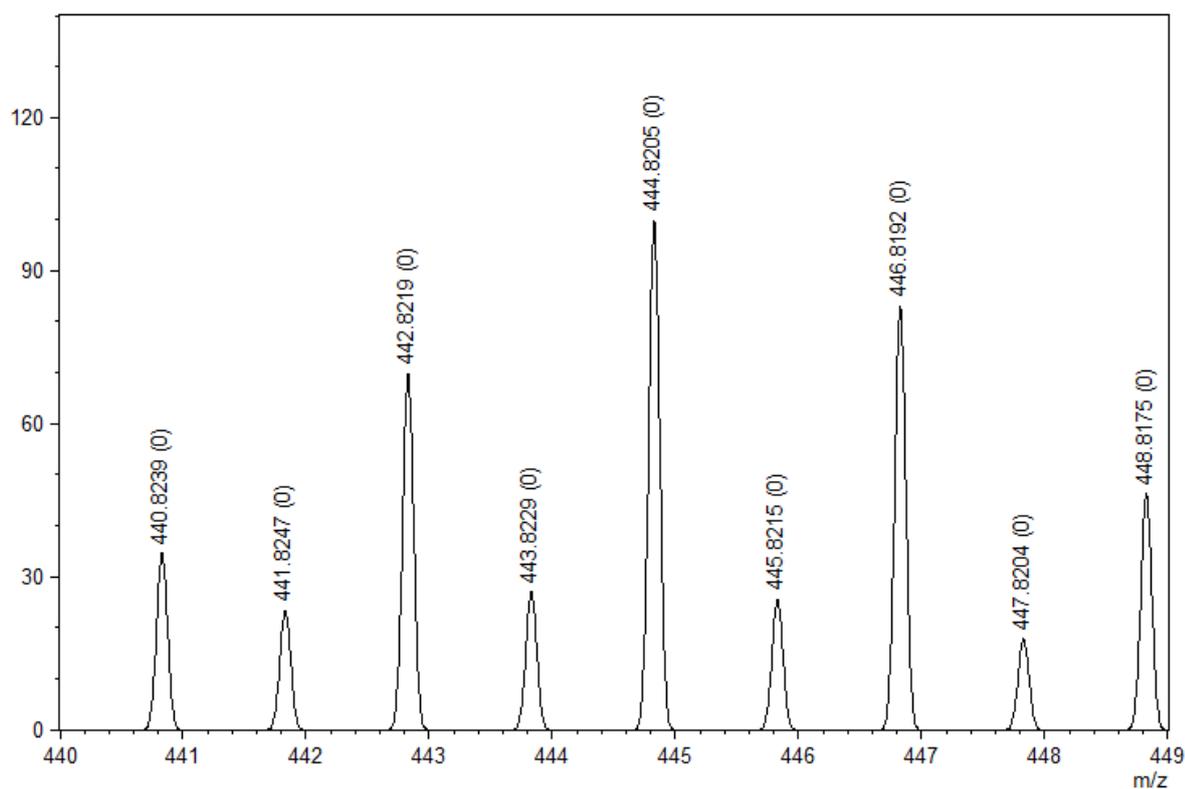


### 5.2.4 Composto [ZnCl<sub>2</sub>(L)] (4)

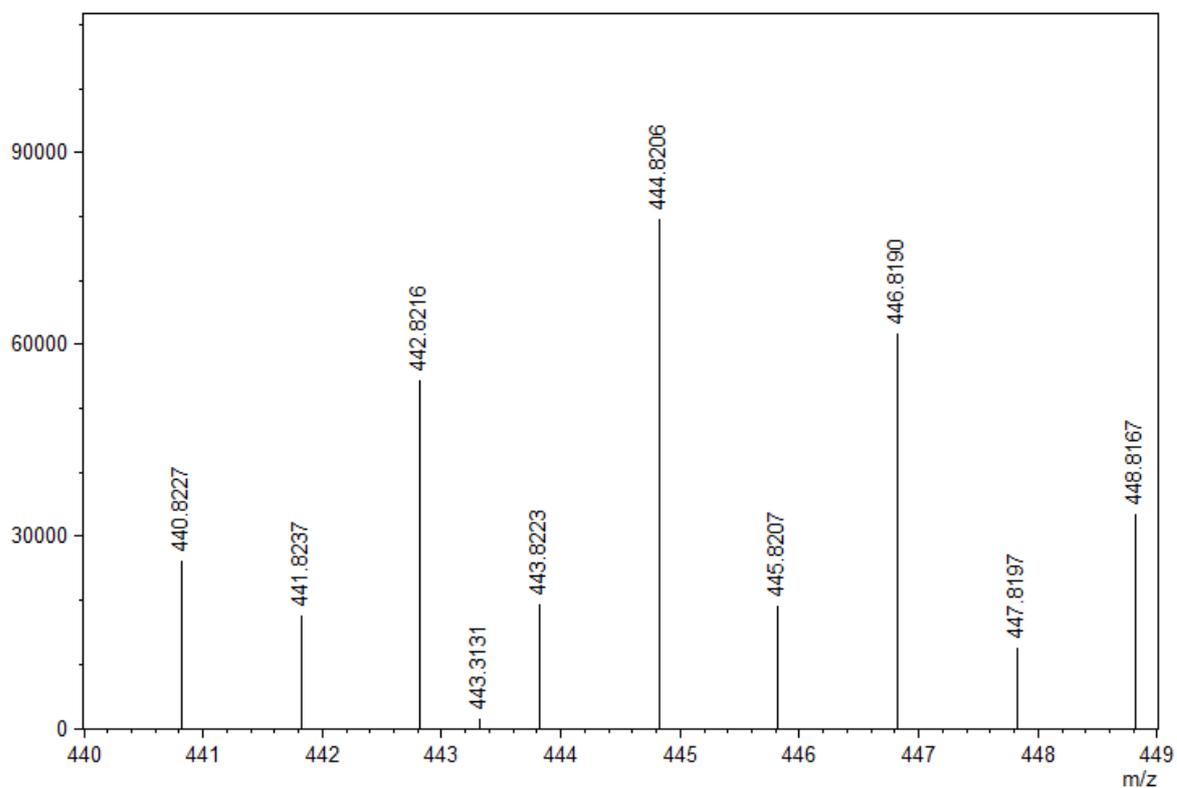
Esse composto foi obtido pela interação do disseleneto de 2,2'-bis(3-aminopiridina) com cloreto de zinco(II) que deu origem a cristais. A primeira caracterização que se fez uso para a confirmação da estrutura do composto **4** foi a espectrometria de massas no modo ESI<sup>+</sup>, que mostra uma sinal intenso em  $m/z$  444,8185 representando o íon molecular [C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>ClN<sub>4</sub>Se<sub>2</sub>Zn]<sup>+</sup> resultante da perda de um átomo de cloro da esfera de coordenação do metal, correspondendo a razão proposta teoricamente para esse produto.

Nas figuras 27 e 28 temos os espectros de massas de alta resolução no modo ESI<sup>+</sup> para o composto [ZnCl<sub>2</sub>(L)] (**4**), bem como a comparação dos espectros teórico e experimental.

**Figura 27.** Espectro de massas no modo HRMS-ESI-(+) teórico para o fragmento [C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>ClN<sub>4</sub>Se<sub>2</sub>Zn]<sup>+</sup>.

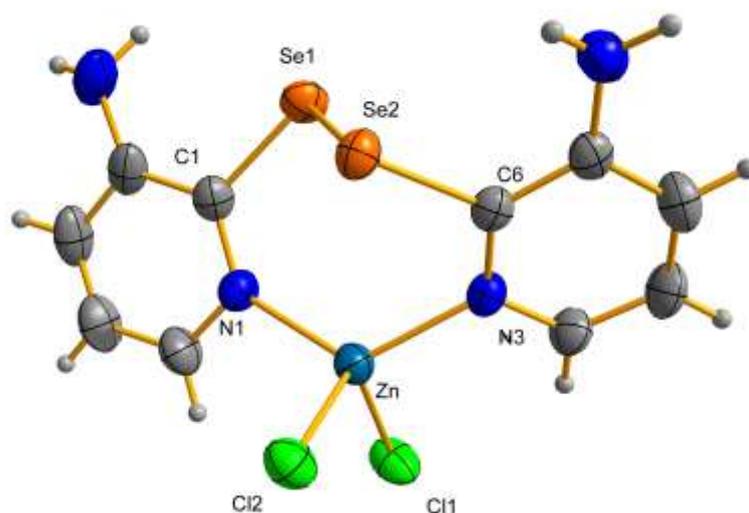


**Figura 28.** Espectro de massas no modo HRMS-ESI-(+) experimental para o fragmento  $[\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{ClN}_4\text{Se}_2\text{Zn}]^+$ .



O complexo  $\text{ZnCl}_2(\text{L})$  (**4**) teve sua estrutura elucidada pela difração de raios X em monocristal, a estrutura obtida está representada na figura 29.

**Figura 29.** Representação estrutural do composto de coordenação  $[\text{ZnCl}_2(\text{L})]$  (**4**).



A esfera de coordenação do átomo de zinco é baseada em um tetraedro distorcido, geometria que é comumente observada para centros metálicos de camada d<sup>10</sup>.<sup>78</sup> Os ângulos de ligação baseados no átomo de zinco(II) variam entre 101,854(1)° e 122,722(1)°, justificando a distorção na geometria do complexo. O ângulo para as ligações N1–Zn–N3 [122,722(1)°] nesse composto é semelhante do que o obtido no disseleneto derivado análogo, [ZnCl<sub>2</sub>(PySe)<sub>2</sub>] [120,8(2)°].<sup>79</sup> As distâncias de Zn-Cl1 e Zn-Cl2 são 2,2586(0)Å e 2,272(0)Å respectivamente, que também podem ser comparadas as distâncias reportadas por Kienitz et al. no derivado ZnCl<sub>2</sub>(PySe)<sub>2</sub>.<sup>79</sup> As distâncias das ligações de Zn-N pouco diferem entre si, e ambas encontram-se na faixa reportada na literatura.<sup>78-79</sup>

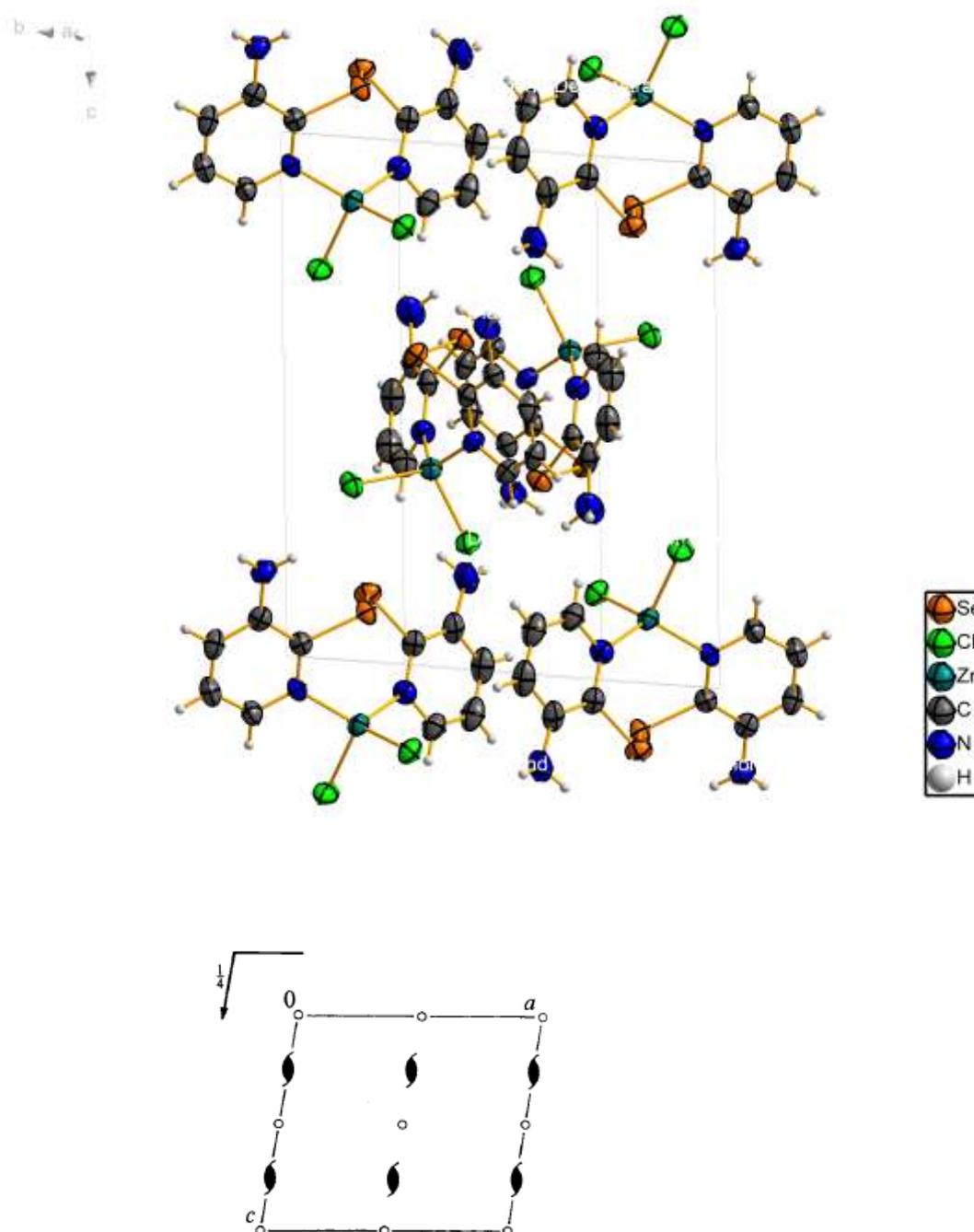
Nesse modo de coordenação, o ligante aparece na forma de ligante bidentado onde os átomos de nitrogênio do anel piridínico se ligam ao átomo de zinco central, a esfera de coordenação do metal é completada por dois ânions cloreto. Este resultado é atribuído devido a preferência do átomo de zinco(II), de natureza intermediária, se coordenar ao nitrogênio piridínico, também de natureza intermediária, segundo a teoria de Pearson, ao invés do selênio que por sua vez é de natureza macia. O ângulo da ligação C1-Se1-Se2 [101,854(1)°] pode ser comparado com o ângulo de torção para o disseleneto em [ZnCl<sub>2</sub>(PySe)<sub>2</sub>] [98,2(2)°] e com o composto orgânico Py<sub>2</sub>Se<sub>2</sub> [84,3(2)°], onde apresenta uma torção maior do que esses derivados reportados anteriormente.<sup>79</sup> A tabela 4 resume os ângulos e comprimentos de ligação selecionados para o complexo **4**.

**Tabela 4.** Comprimentos e ângulos de ligações selecionados para o composto [ZnCl<sub>2</sub>(L)] (**4**). O desvio padrão está representado entre parênteses.

Comprimento de ligação Å		Ângulo de ligação (°)	
Zn-N1	2,0667(3)	C1-Se1-Se2	101,854(12)
Zn-N3	2,0404(3)	N1-Zn-N3	122,722(13)
Zn-Cl1	2,2586(11)	N1-Zn-Cl1	104,650(9)
Zn-Cl2	2,272(11)	N3-Zn-Cl1	104,253(10)
Se1-C1	1,9196(4)	N1-Zn-Cl2	106,195(10)
Se2-C6	1,9246(4)	N3-Zn-Cl2	109,697(9)
Se1-Se2	2,3303(6)	Cl1-Zn-Cl2	108,610(4)

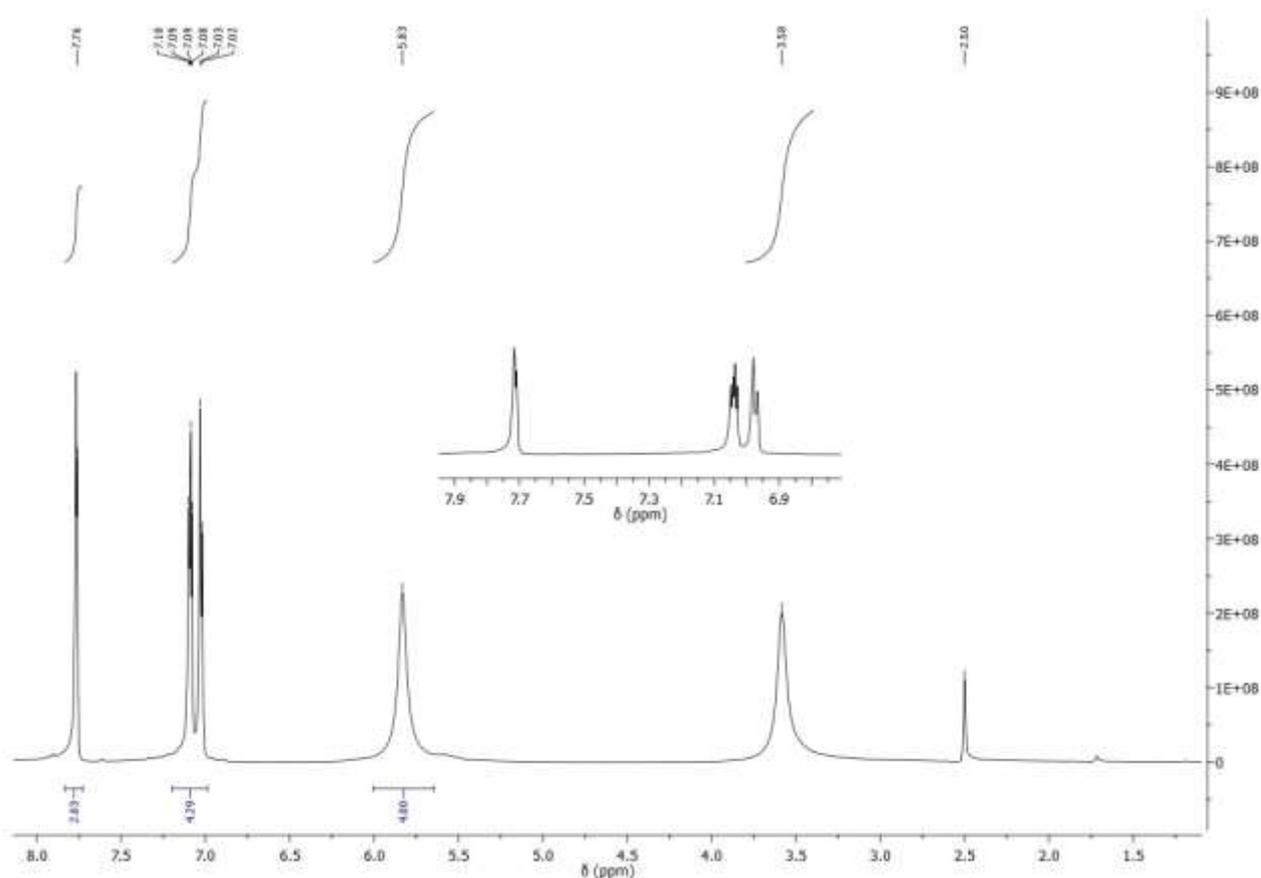
O complexo  $[\text{ZnCl}_2(\text{L})]$  (**4**) cristalizou no sistema monoclinico, grupo espacial  $P2_1/c$  (n° 14 da *International Tables of Crystallography*). A Figura 30, mostra a representação dos operadores de simetria contidos no grupo espacial  $P2_1/c$  e a projeção da cela unitária do complexo **4**. A molécula 1 está relacionada com a molécula 2 por um centro de inversão.

**Figura 30.** Projeção do empacotamento cristalino na cela unitária do complexo  $[\text{ZnCl}_2(\text{L})]$  (**4**) (a), diagrama de operadores de simetria do grupo espacial  $P2_1/c$  (b).



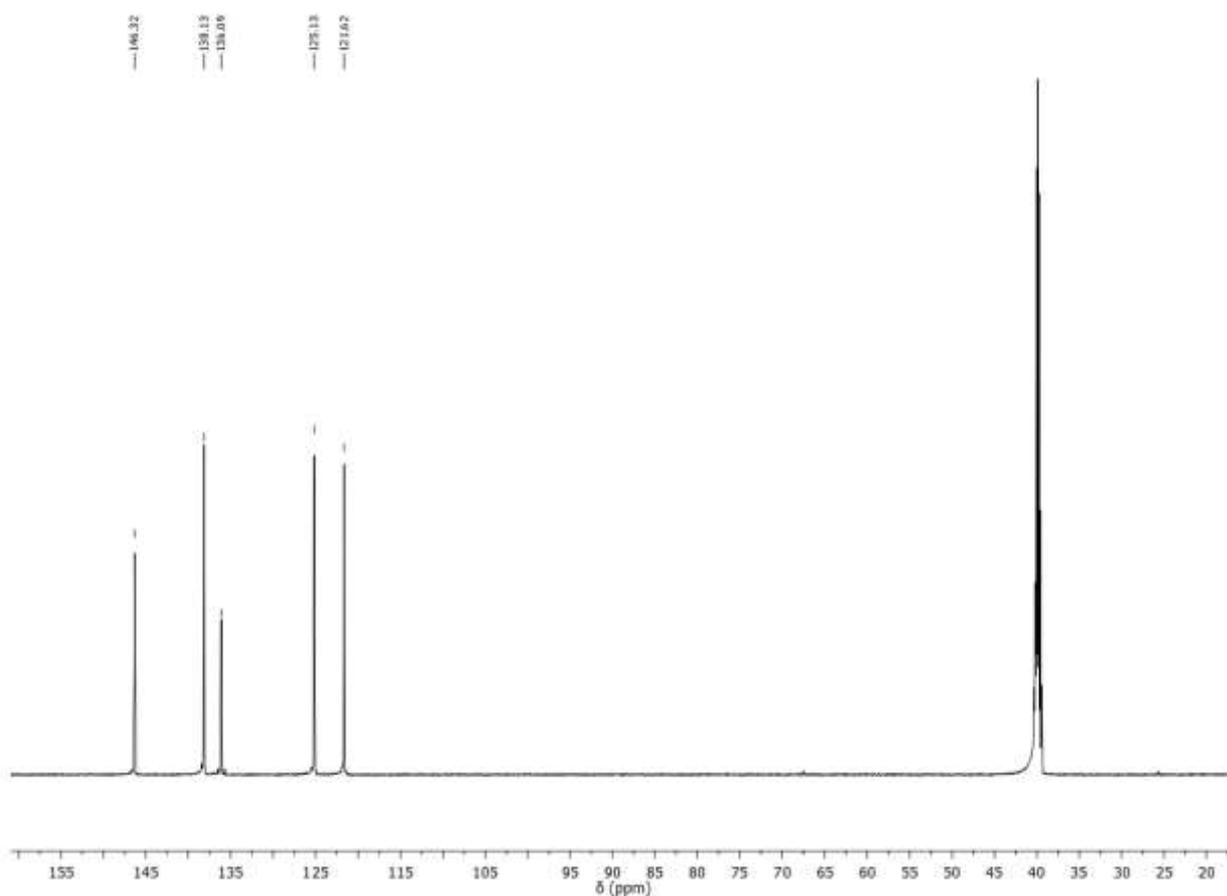
Analisando o espectro de RMN  $^1\text{H}$  para o complexo  $[\text{ZnCl}_2(\text{L})]$  (**4**), vemos que as duas unidades simétricas do ligante aminopiridina na unidade molecular de **4** são proporcionais uma vez que apenas um singlete foi observado na região  $\delta$  5,78 ppm para  $\text{NH}_2$ , equivalente a quatro hidrogênios. Ainda no espectro  $^1\text{H}$ , todos os hidrogênios dos anéis piridínicos aparecem equivalentes, gerando, na região dos aromáticos, um multipletto em  $\delta$  7,71 ppm equivalente a dois hidrogênio, e um multipletto e um quarteto entre  $\delta$  6,97 ppm e  $\delta$  7,05 ppm equivalentes a quatro hidrogênios, respectivamente. O sinal observado em  $\delta$  2,50 ppm é atribuído ao solvente  $\text{DMSO-}d_6$ , já o sinal em  $\delta$  3,58 ppm é devido a presença de  $\text{H}_2\text{O}$  na amostra.

**Figura 31.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  para o composto  $[\text{ZnCl}_2(\text{L})]$  (**4**).



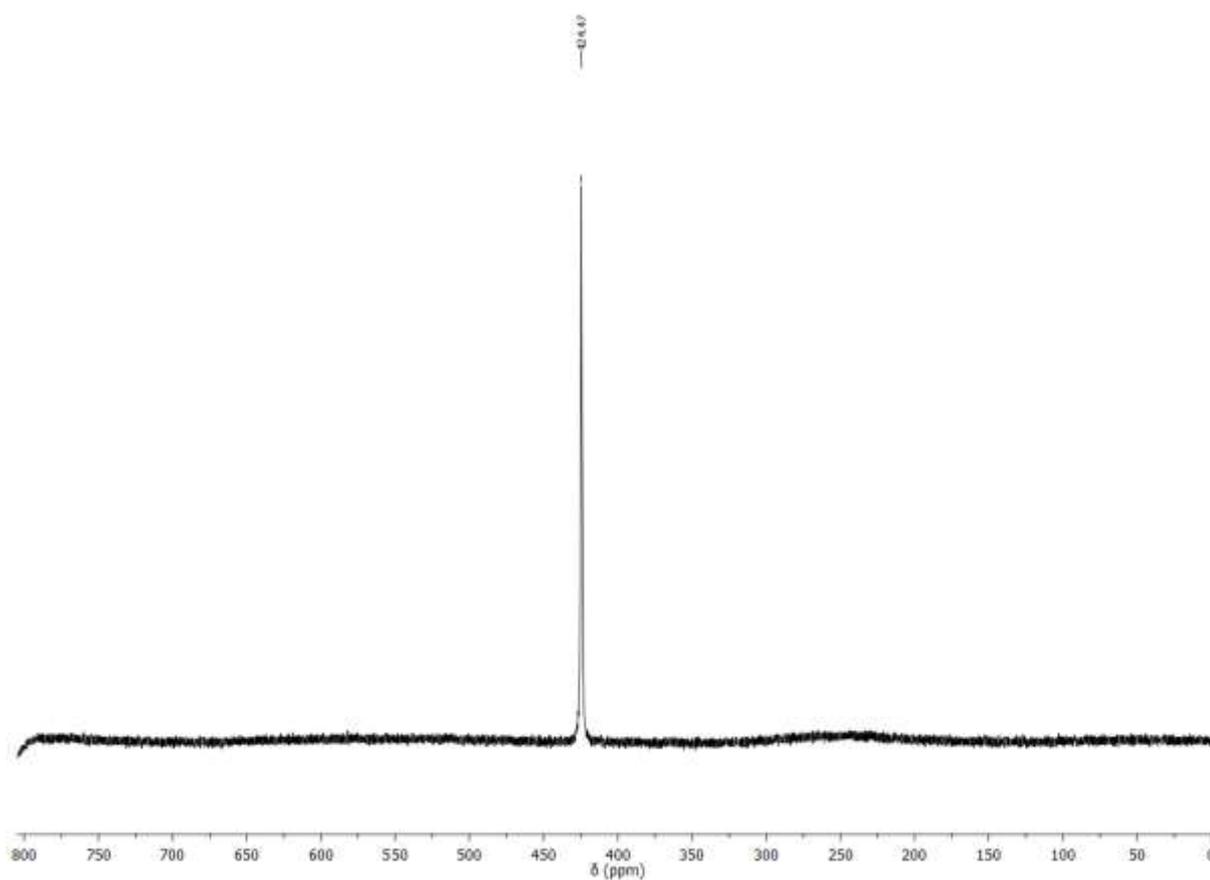
Observando os dados obtidos no RMN  $^{13}\text{C}$ , vemos a equivalência dos átomos de carbono dos anéis piridínicos. Com um sinal em  $\delta$  121,62 ppm,  $\delta$  125,13 ppm,  $\delta$  139,09 ppm,  $\delta$  138,13 ppm e  $\delta$  146,32 ppm correspondendo a dez átomos de carbono equivalentes. O deslocamento em  $\delta$  40 ppm é atribuído ao DMSO- $d_6$ .

**Figura 32.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  para o composto  $[\text{ZnCl}_2(\text{L})]$  (**4**).



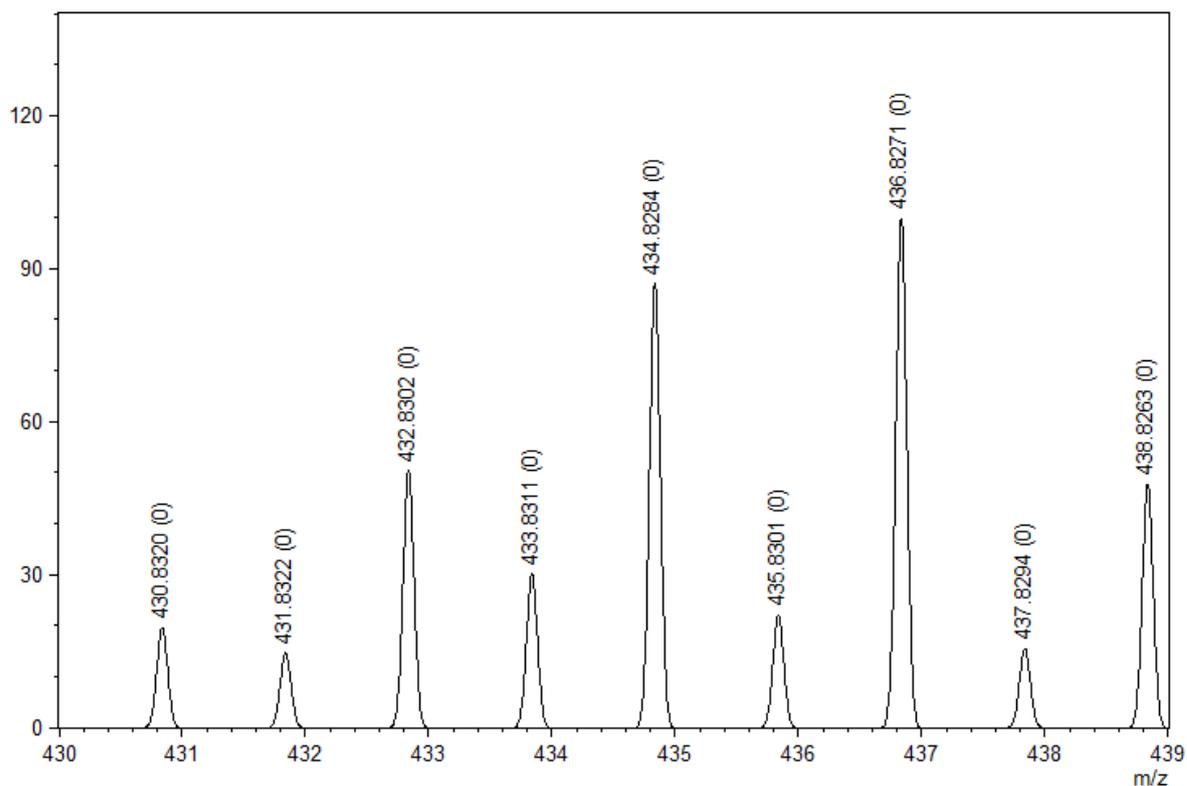
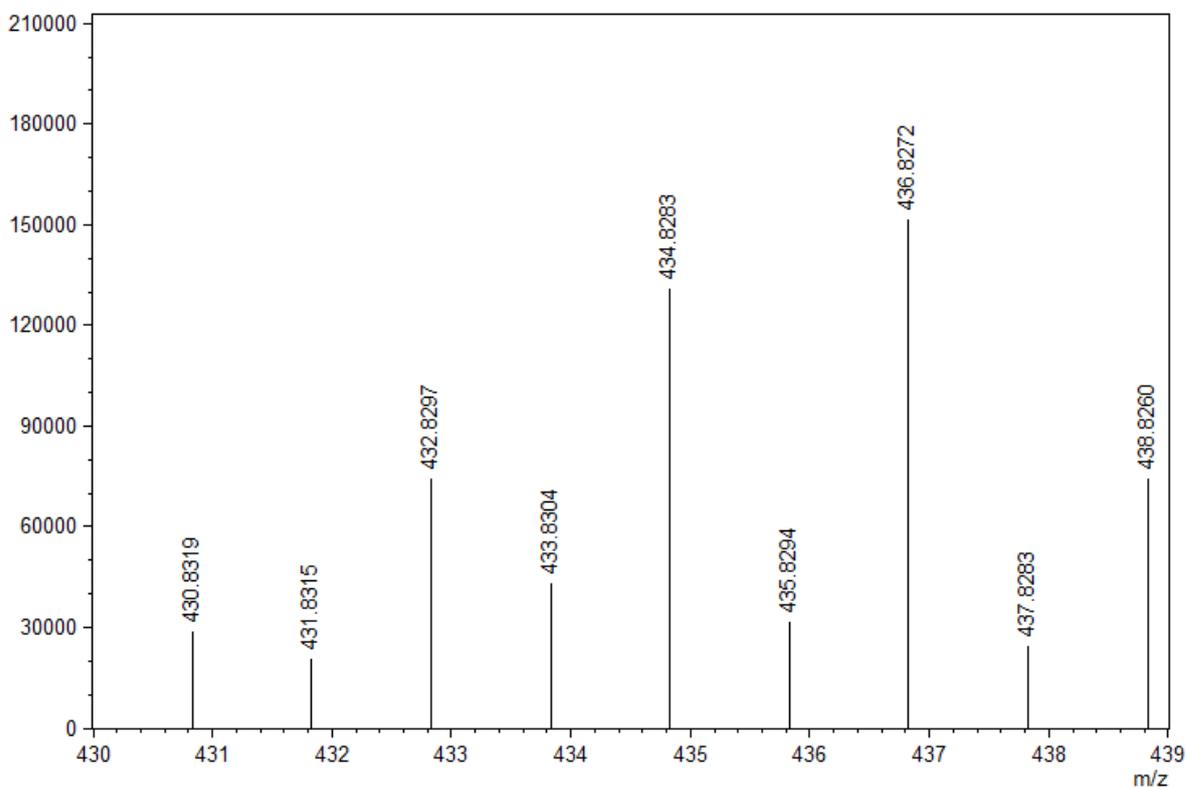
O espectro de RMN  $^{77}\text{Se}$  indica um aumento na força da coordenação intramolecular  $\text{N} \rightarrow \text{Zn}$ , comparando a medida do deslocamento químico obtido por Hodage et al.<sup>20</sup> de  $\delta$  447 ppm no  $(\text{PySe})_2$ , com a ressonância obtida para o composto  $[\text{ZnCl}_2(\text{L})]$  (**4**), que foi de  $\delta$  424,47 ppm. O desvio significativo observado no campo de ressonância de RMN  $^{77}\text{Se}$  do composto **4** se deve aos orbitais  $d$  totalmente preenchidos do zinco(II) ( $d^{10}$ ), uma vez que o metal não pode aceitar densidade eletrônica do ligante. Uma interação intramolecular  $\text{N} \rightarrow \text{Zn}$  mais forte origina uma interação  $\text{Zn} \rightarrow \text{Se}$  mais polar e, assim, num deslocamento maior da ressonância de  $^{77}\text{Se}$  do composto de coordenação **4**.

**Figura 33.** Espectro de RMN  $^{77}\text{Se}$  para o composto  $[\text{ZnCl}_2(\text{L})]$  (**4**).



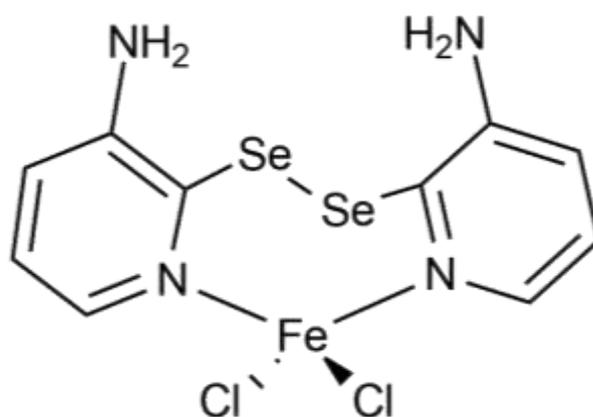
### 5.2.5 Composto $[\text{FeCl}_2(\text{L})]$ (**5**)

O precipitado obtido a partir da reação do disseleneto de 2,2'-bis(3-aminopiridina) com  $\text{FeCl}_2$  foi inicialmente caracterizado por espectrometria de massas no modo HRMS-ESI(+), já que não foi possível a obtenção de cristais desse produto que fossem aptos para a análise de difração de raios X em monocristal. A espectrometria de massas no modo HRMS-ESI(+) mostra uma sinal intenso em  $m/z$  436,8272 representando o íon molecular  $[\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{ClN}_4\text{Se}_2\text{Fe}]^+$  com a perda de um átomo de cloro, estando de acordo com o produto esperado.

**Figura 34.** Espectro de massas no modo HRMS-ESI-(+) teórico para o fragmento  $[C_{10}H_{10}ClN_4Se_2Fe]^+$ .**Figura 35.** Espectro de massas no modo HRMS-ESI-(+) experimental para o fragmento  $[C_{10}H_{10}ClN_4Se_2Fe]^+$ .

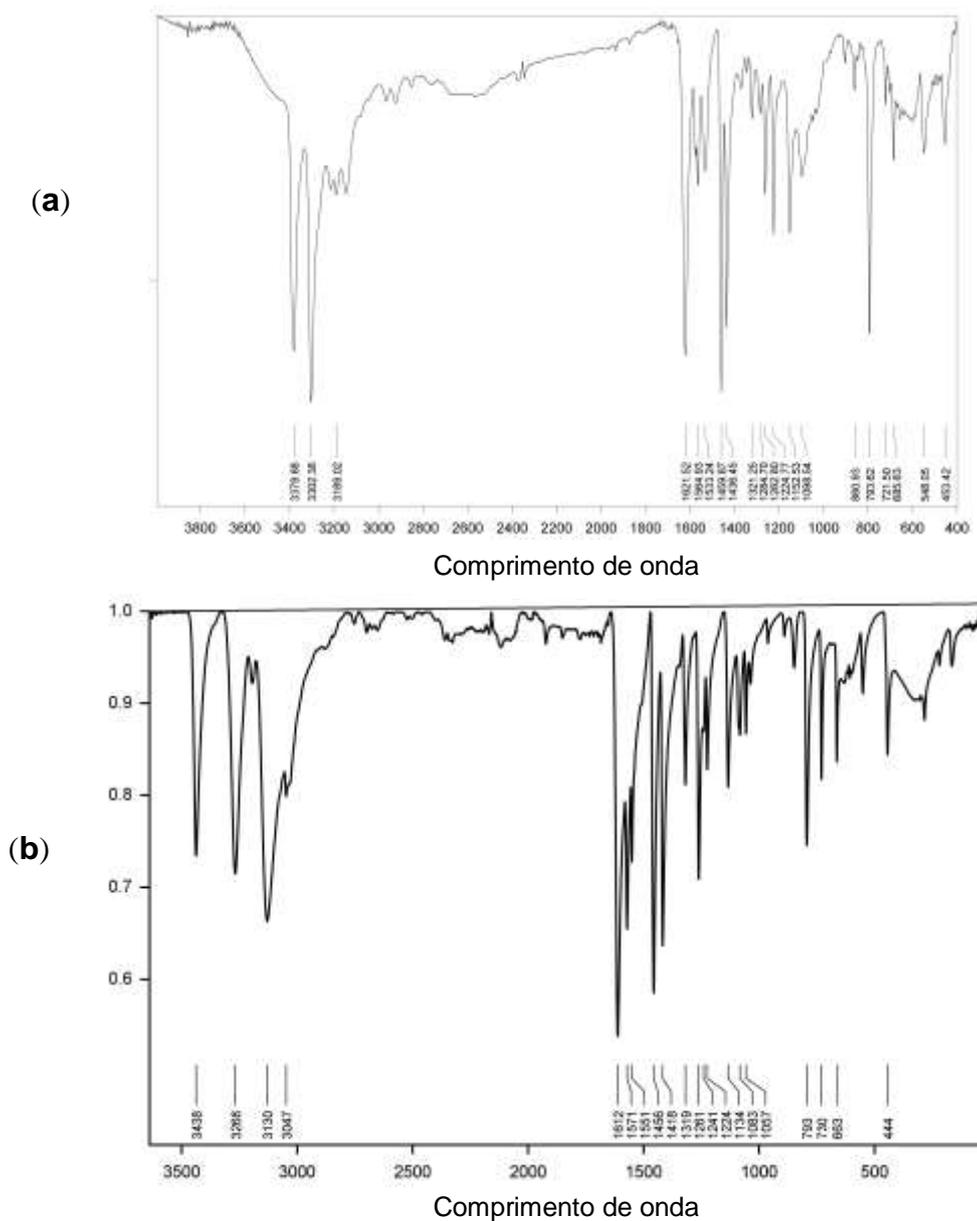
Com base na análise de massas de alta resolução experimental, que mostra um sinal intenso em  $m/z$  436,8272, e no espectro teórico que trás um sinal intenso em  $m/z$  436,8271 pode-se afirmar que o ligante (**L**) reagiu com o sal  $\text{FeCl}_2$  formando o composto de coordenação  $[\text{FeCl}_2(\text{L})]$  (**5**) onde é proposto um modo de coordenação semelhante aos compostos **1**, **4** e **6** em que o íon metálico está ligado aos átomos de nitrogênio do anel piridínico e mais dois ânions cloreto provenientes do sal metálico utilizado, completando a esfera de coordenação do metal. Na figura 36 está a representação da possível estrutura do composto  $[\text{FeCl}_2(\text{L})]$  (**5**).

**Figura 36.** Representação estrutural do composto de coordenação  $[\text{FeCl}_2(\text{L})]$  (**5**).



Além da análise no espectro de massas, para a confirmação da formação do produto, fez-se uso da espectroscopia na região do infravermelho onde foram comparadas as principais bandas características do ligante com o composto de coordenação. A figura 37 trás os espectros de infravermelho do composto **5** e do ligante, na tabela 5 estão as principais bandas de absorção dos compostos.

**Figura 37.** Espectro de infravermelho (a) do composto  $[\text{FeCl}_2(\text{L})]$  (**5**) e (b) do ligante (**L**).



**Tabela 5.** Comparação entre as principais bandas de absorção ( $\text{cm}^{-1}$ ) observadas no espectro de infravermelho do composto **5** e do ligante.

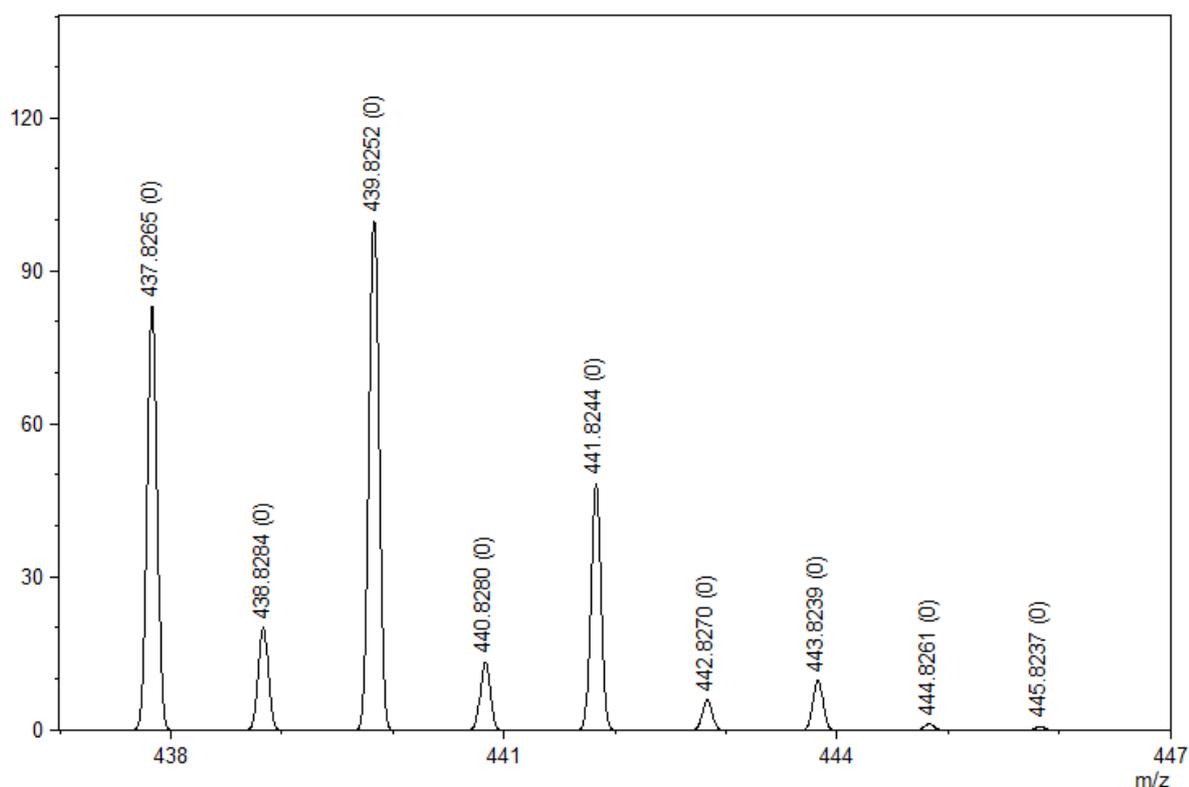
	Estiramento $\text{NH}_2$ $3400\text{-}3500 \text{ cm}^{-1}$
$[\text{FeCl}_2(\text{L})]$ ( <b>5</b> )	3302
Ligante ( <b>L</b> )	3438

### 5.2.6 Composto [CoCl<sub>2</sub>(L)] (6)

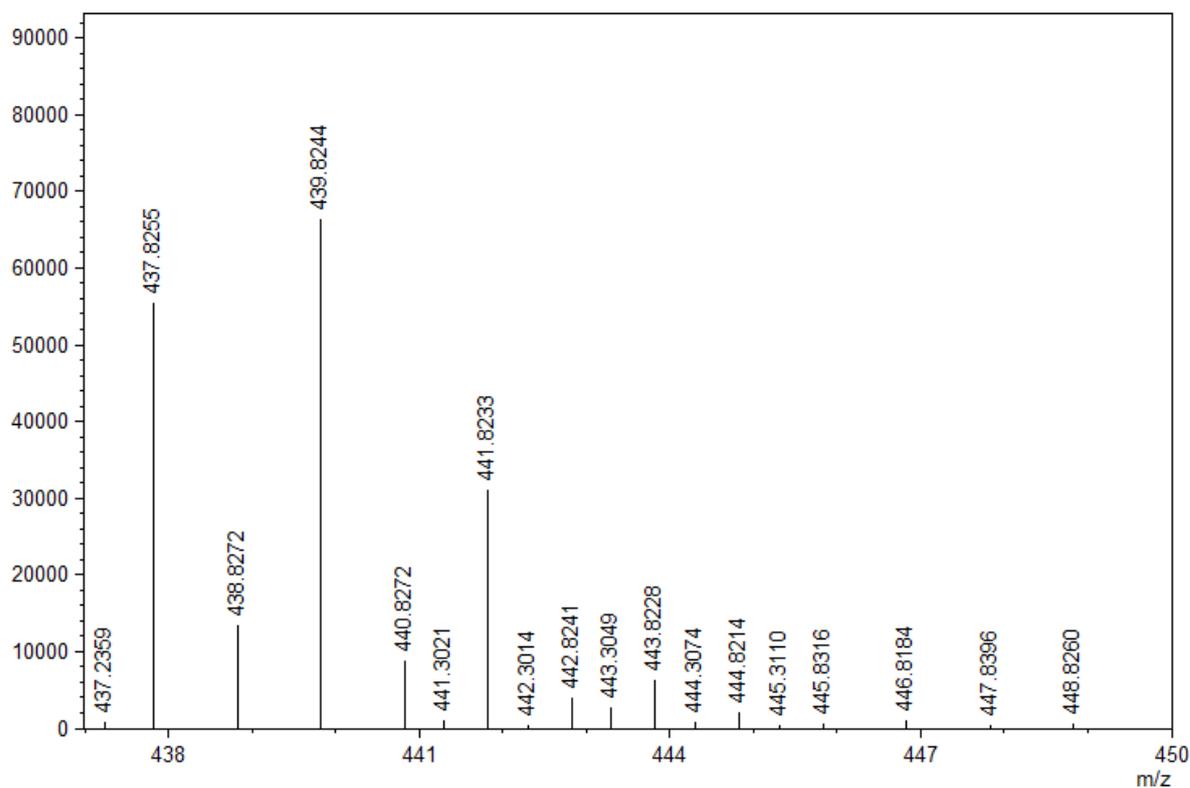
Esse composto foi obtido pela interação do disseleneto de 2,2'-bis(3-aminopiridina) com cloreto de cobalto(II) que deu origem a cristais. A primeira caracterização que se fez uso para a confirmação da estrutura do composto **6** foi a espectrometria de massas no modo HRMS-ESI(+), que mostra uma sinal intenso em  $m/z$  439,8244 representando o íon molecular [C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>N<sub>4</sub>ClSe<sub>2</sub>Co]<sup>+</sup> resultante da perda de um átomo de cloro da esfera de coordenação do metal, correspondendo a razão proposta teoricamente para esse produto.

Nas figuras 38 e 39 temos os espectros de massas de alta resolução no modo HRMS-ESI(+) para o composto **6**. Na mesma figura está proposto uma comparação dos resultados obtidos por cálculos teóricos baseados na estrutura esperada com os obtidos experimentalmente.

**Figura 38.** Espectro de massas no modo HRMS-ESI(+) teórico para o fragmento [C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>N<sub>4</sub>ClSe<sub>2</sub>Co]<sup>+</sup>.

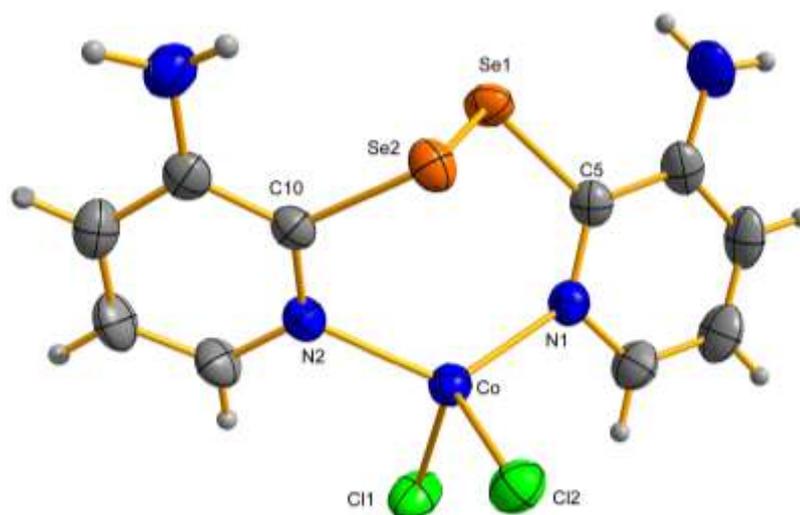


**Figura 39.** Espectro de massas no modo HRMS-ESI-(+) experimental para o fragmento  $[\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{ClSe}_2\text{Co}]^+$ .



O complexo  $[\text{CoCl}_2(\text{L})]$  (**6**) teve sua estrutura elucidada pela difração de raios X em monocristal, a estrutura obtida está representada na figura 40.

**Figura 40.** Representação estrutural do composto de coordenação  $[\text{CoCl}_2(\text{L})]$  (**6**).



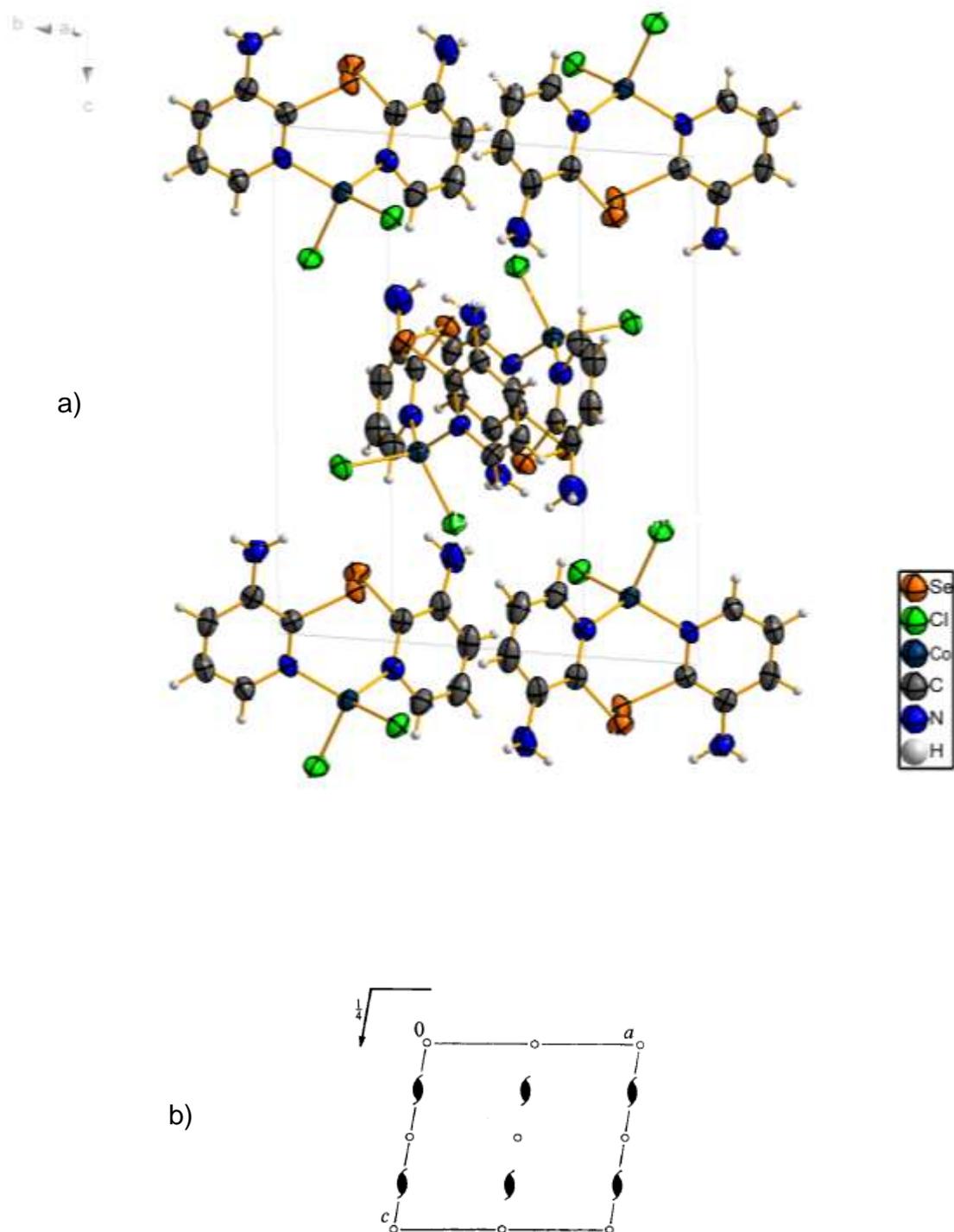
Baseado na análise de raios X em monocristal, no complexo **6**, o átomo de cobalto(II) adquire o modo de coordenação com uma geometria tetraédrica distorcida com ângulos de ligação que variam de 94,05(1)° a 147,1(1)°, distantes dos 109,5° esperados para a geometria tetraédrica convencional. A esfera de coordenação do metal é baseada em dois ânions cloreto coordenados ao íon metálico e por mais dois átomos de nitrogênio do anel piridínico do ligante. Este resultado, também, é atribuído devido a preferência do átomo de cobalto(II), de natureza intermediária, se coordenar ao nitrogênio piridínico, também de natureza intermediária, segundo a teoria de Pearson, ao invés do selênio que por sua vez é de natureza macia. A Tabela 6 resume os comprimentos de ligação selecionados e os ângulos do composto. Um modo de coordenação semelhante foi encontrado para os compostos de coordenação **1**, **4** e **5**.

**Tabela 6.** Comprimentos e ângulos de ligações selecionados para o composto [CoCl<sub>2</sub>(L)] (**6**). O desvio padrão está representado entre parênteses.

Comprimento de ligação Å		Ângulo de ligação (°)	
Co-N1	2,0589(2)	C5-Se1-Se2	100,8777(7)
Co-N2	2,0388(19)	N1-Co-N2	123,229(8)
Co-Cl1	2,2714(7)	N1-Co-Cl1	104,045(6)
Co-Cl2	2,2759(7)	N2-Co-Cl1	103,130(6)
Se1-C5	1,9216(2)	N1-Co-Cl2	107,678(6)
Se2-C10	1,9197(2)	N2-Co-Cl2	110,107(6)
Se1-Se2	2,3327(3)	Cl1-Co-Cl2	107,460(3)

O complexo [CoCl<sub>2</sub>(L)] (**6**) cristalizou no sistema monoclinico, grupo espacial  $P2_1/c$  (n° 14 da *International Tables of Crystallography*). A Figura 41, mostra a representação dos operadores de simetria contidos no grupo espacial  $P2_1/c$  e a projeção da cela unitária do complexo **6**. A molécula 1 está relacionada com a molécula 2 por um centro de inversão.

**Figura 41.** Projeção do empacotamento cristalino na célula unitária do complexo  $[\text{CoCl}_2(\text{L})]$  (6) (a), diagrama de operadores de simetria do grupo espacial  $P2_1/c$  (b).



Complexos de halogenetos de cobalto com composição  $[(C_5R_5)CoX_2]_n$  ( $X = Cl, Br, I$ ) já são conhecidos na literatura por apresentarem propriedades catalíticas bastante ativas para vários tipos reações de ativação de C–H. Os complexos encontrados possuem uma estrutura tanto dimérica quanto polimérica (dependendo da estereoquímica do ligante) com os dois ânions halogenetos coordenados no íon metálico. Outra estrutura bastante conhecida são os dímeros catiônicos constituídos por três átomos de halogêneos  $[(C_5R_5)Co]_2(\mu_2-X)_3]^+$ .<sup>81</sup> Apesar das ligações de Co-X ( $X = Cl, Br, I$ ) serem muito fortes, os sítios de coordenação vagos no átomo de cobalto podem ser criados por uma decomposição estrutural ou a partir da utilização de espécies captoras de halogênios ( como por exemplo, sais de prata).

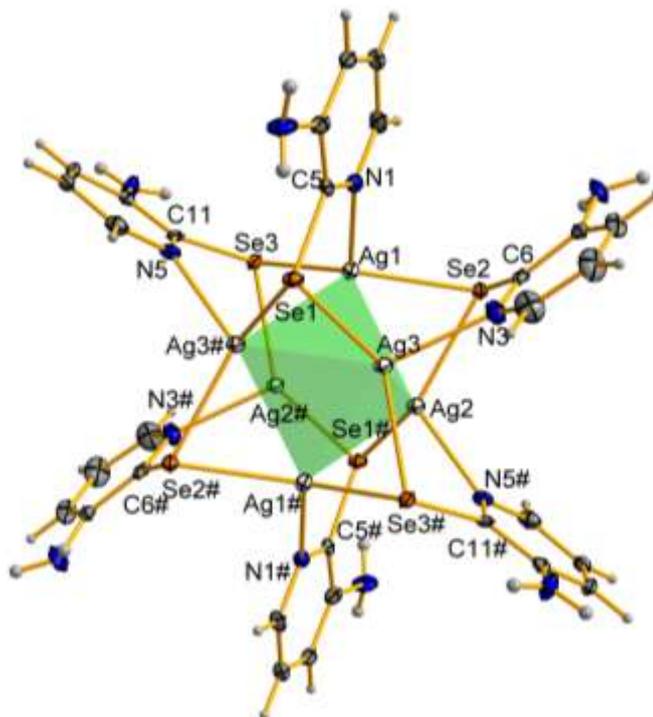
Pelo fato de serem abundantemente encontradas em uma grande variedade de compostos naturais, e serem de grande interesse dos químicos orgânicos, a funcionalização de indóis e derivados é muito investigada. Para isso, compostos de coordenação de halogenetos de cobalto foram utilizados em estudos e demonstraram eficácia na catálise para fosforamidação<sup>82</sup>, alilação<sup>83</sup> e naftilação<sup>84</sup> em indóis de N-(pirimidin-2-il). Neste caso, o substituinte pirimidínico atua como dirigente aumentando a regioseletividade na posição 2 do indol.

#### 5.2.7 Composto $[Ag(3-NH_2PySe)]_6$ (**7**)

O composto  $[Ag(3-NH_2PySe)]_6$  (**7**) obtido pela reação direta do disseleneto de 2,2'-bis(3-aminopiridina) e  $Ag(PPh_3)NO_3$ , foi caracterizado pela análise de massas de alta resolução no modo HRMS-ESI-(+) que mostra um pico em  $m/z$  de 293,1087 representando o íons molecular  $[C_6H_8AgN_2Se]^+$ .

O complexo  $[Ag(3-NH_2PySe)]_6$  (**7**) teve sua estrutura elucidada pela difração de raios X em monocristal, a estrutura obtida está representada na figura 42.

**Figura 42.** Representação estrutural do composto de coordenação  $[Ag(3-NH_2PySe)]_6$  (**7**).



**Códigos de simetria para gerar os átomos equivalentes:** #1 -x+1, -y+1, -z+1.

Como uma geometria geral desse tipo de *cluster*, essa pode ser descrita como uma “roda de pás”, que é semelhante à geometria também encontrada nos compostos análogos sintéticos de ciclodextrinas e de ciclofanos.<sup>85</sup> Esse tipo de estrutura, “roda de pás”, pode ocorrer com ligantes que possuam centros de coordenação NCS bidentados deslocados<sup>85-91</sup>, em centros do tipo OCS<sup>92</sup> e também são encontrados em SCS.<sup>93</sup> A característica estrutural mais encontrada é constituída de um anel composto por seis membros de  $Ag_3Se_3$ , que geralmente adquire estabilidade estrutural na forma de uma de cadeira. Os átomos de selênio, que são considerados ligantes de dureza macia, surgem como ligantes em ponte que são ligados a dois centros de prata, além do carbono do ligante. O outro átomo que está ligado ao metal é o nitrogênio, de natureza intermediária, proveniente do anel piridínico do ligante, que se encontra ligado a um átomo de prata de um segundo sistema  $Ag_3Se_3$ . O resultado é a formação de seis pontes entre os dois anéis de seis membros.

O *cluster* em questão,  $[Ag(3-NH_2PySe)]_6$  (**7**), que compreende um núcleo octaédrico de átomos de prata estabilizado por interações fracas Ag-Ag e ligantes calcogenolatos, tem a coordenação em torno do átomo de prata na forma

Ag(1)N(1)Se(2)Se(3). Os ângulos de ligação entre Se(3)-Ag(1)-Se(2) e Se(2)-Ag(1)-N(1) em torno do átomo de Ag(1) são  $132,593(19)^\circ$ ,  $99,30(9)^\circ$  respectivamente; comparando os valores observados dos ângulos de ligações em questão, com o valor de  $109,5^\circ$  que é esperado para a geometria tetraédrica, essa distorção de ângulo significa que a coordenação em torno de Ag(1) não é completamente plana e que cada átomo de prata adquire uma configuração trigonal distorcida definida pelo átomo de nitrogênio proveniente da piridina, por dois átomos de selênio em ponte e também por mais dois átomos de prata adjacentes. Situações similares são encontradas nas outras unidades  $\text{AgSe}_2\text{N}$ .

As distâncias das ligações Ag-Ag variam entre  $2,9744(5) \text{ \AA}$  e  $3,0505(5) \text{ \AA}$ , que são mais longas do que a soma dos raios covalentes ( $2,90 \text{ \AA}$ ) e estão dentro da faixa de soma dos raios de van der Waals, o que indica fracas interações entre metal-metal. Essas distâncias podem ser comparadas com as encontradas em outros calcogenolatos de prata como em  $[\text{Ag}\{\text{SeC}_6\text{H}_2(\text{Pr}^i\text{-}2,4,6)_3\}_8]$  ( $\text{Ag}\cdots\text{Ag} = 2,885(2) - 3,258(1) \text{ \AA}$ )<sup>94</sup> e  $[\text{Ag}(\text{SC}_5\text{H}_4\text{N})]_6$  ( $\text{Ag}\cdots\text{Ag} = 2,959(2) - 3,369(3) \text{ \AA}$ ).<sup>95</sup> As duas ligações Ag-Se são distintamente diferentes sendo Ag1-Se3 de  $2,5594(5) \text{ \AA}$ , e para Ag1-Se2 de  $2,5993(5) \text{ \AA}$  e estão dentro da faixa relatada em  $[\text{Ag}\{\text{SeC}_5\text{H}_3(\text{SiMe}_3)\text{N}\}]_6$  ( $2,5943(14)$  e  $2,6044(13) \text{ \AA}$ ).<sup>96</sup> As distâncias de ligação Ag-N ( $2,328(8) \text{ \AA}$ ) podem ser comparadas com aquelas observadas em  $[\text{Ag}\{\text{SeC}_5\text{H}_3(\text{SiMe}_3)\text{N}\}]_6$  ( $[\text{Ag}(\text{SC}_5\text{H}_4\text{N})]_6$  de  $2,367(5) \text{ \AA}$ <sup>95</sup> e  $2,320(6)$  e  $2,386(6) \text{ \AA}$ <sup>96</sup>). Os comprimentos e ângulos de ligação selecionados para o composto **7** estão descritos na tabela 7.

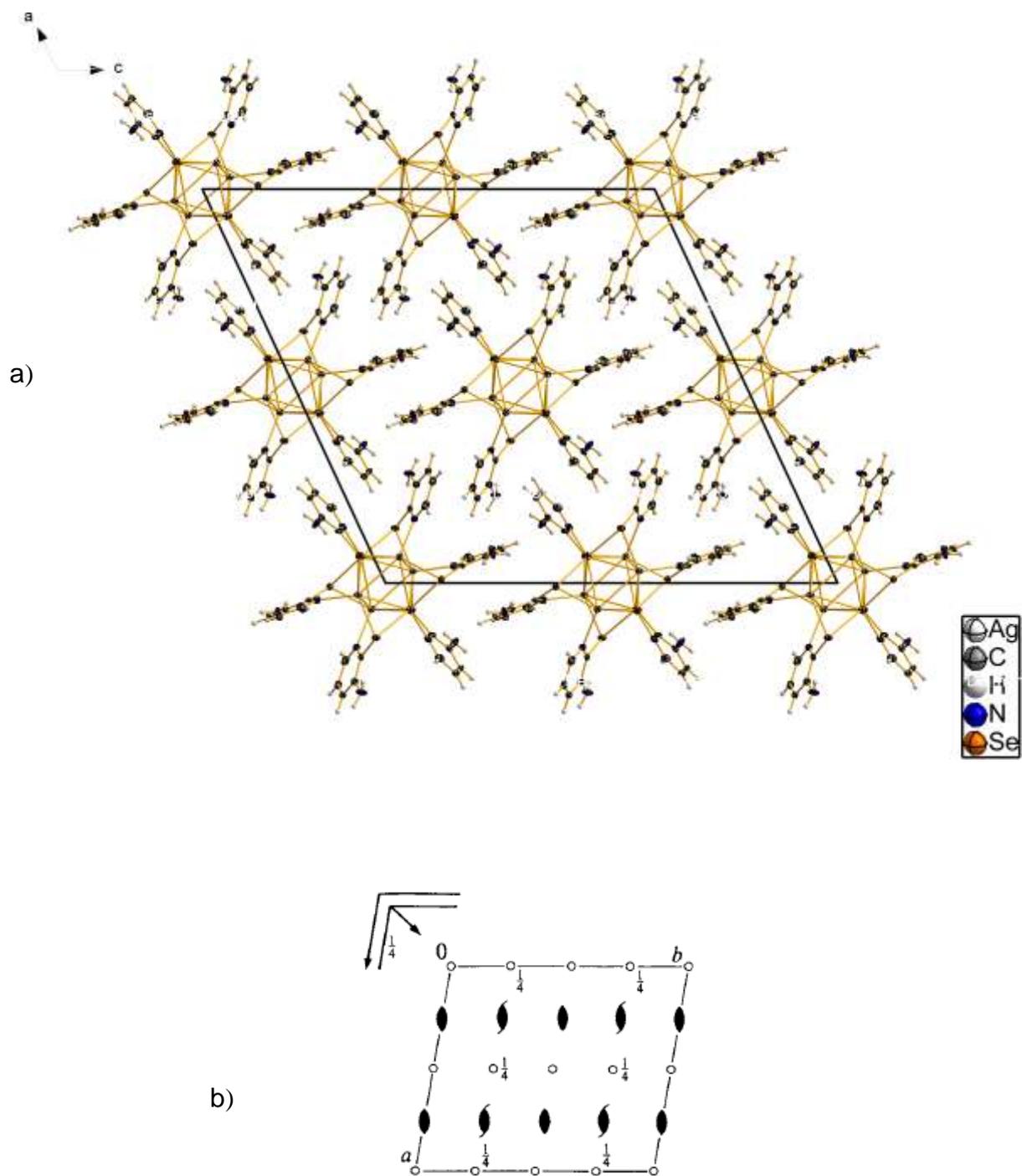
**Tabela 7.** Comprimentos e ângulos de ligações selecionados para o composto  $[\text{Ag}(\text{3-NH}_2\text{PySe})]_6$  (**7**). O desvio padrão está representado entre parênteses.

Comprimento de ligação (Å)		Ângulo de ligação (°)	
Ag1-N1	2,3280(4)	Se3-Ag1-N1	115,24(9)
Ag1-Se2	2,5993(5)	Se3-Ag1-Se2	132,563(19)
Ag1-Se3	2,5594(5)	Se3-Ag1-Se2	132,563(19)
Ag2-N5#	2,3253(4)	N1-Ag1-Ag2#	91,10(9)
Ag2-Se1#	2,6380(6)	Se3-Ag1-Ag2#	78,221(15)
Ag2-Se2	2,6124(6)	Se2-Ag1-Ag2#	134,878(17)
Ag3-N3	2,3122(4)	N1-Ag1-Ag2	135,17(9)
Ag3-Se3#	2,5628(5)	Se3-Ag1-Ag2	108,210(16)
Ag3-Se1	2,5677(5)	Se2-Ag1-Ag2	55,014(13)
Ag1-Ag2	3,0034(5)	Ag2#-Ag1-Ag2	87,229(13)
Ag1-Ag3	3,0436(5)	N1-Ag1-Ag3	82,12(9)
Ag1-Ag2#	2,9849(5)	Se3-Ag1-Ag3	134,774(17)
Ag1-Ag3#	3,0505(5)	Se2-Ag1-Ag3	78,860(15)
Ag2-Ag3	2,9744(5)	Ag2#-Ag1-Ag3	59,148(11)
Ag2-Ag3#	2,9758(5)	Ag2-Ag1-Ag3	58,922(11)
		N1-Ag1-Ag3#	148,64(9)
		Se3-Ag1-Ag3#	53,500(13)
		Se2-Ag1-Ag3#	108,583(16)
		Ag2#-Ag1-Ag3#	59,041(11)
		Ag2-Ag1-Ag3#	58,880(11)
		Ag3-Ag1-Ag3#	89,297(13)

**Código de simetria:** #1 -x+1, -y+1, -z+1.

O complexo  $[\text{Ag}(\text{3-NH}_2\text{PySe})]_6$  (**7**) cristalizou no sistema cristalino monoclinico, grupo espacial centrossimétrico  $C2/c$ , N° 15 da *International Tables of Crystallography*. A projeção de empacotamento cristalino na figura 43 apresenta os elementos de simetria contidos nesse grupo para o complexo **7**, bem como a projeção da cela unitária do complexo.

**Figura 43.** Projeção do empacotamento cristalino na célula unitária no plano  $ac$  (a) e diagrama de operadores de simetria (b) do complexo  $[\text{Ag}(3\text{-NH}_2\text{PySe})]_6$  (**7**), grupo espacial  $C2/c$ .



**Tabela 8.** Dados de coleta de intensidades de difração e do refinamento das estruturas cristalinas calculadas de **1**, **2** e **3**.

	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>
Fórmula Molecular	$C_{10}H_{10}Cl_2CuN_4Se_2$	$C_{10}H_{10}CuN_4O_4Se_2$	$C_{20}H_{20}Cu_4N_8Se_4$
Massa molar (g mol <sup>-1</sup> )	478,58	472,8328	943,56565
Temperatura (K)	296 (2)	113(2)	294(2)
Radiação; $\lambda$ (Å)	Cu, K $\alpha$ 1,54178	Mo, K $\alpha$ 0,71073	Mo, K $\alpha$ 0,71073
Sistema cristalino; grupo espacial	Ortorrômbico, <i>Pccn</i>	Monoclínico, <i>P2<sub>1</sub>/c</i>	Triclínico, <i>P<math>\bar{1}</math></i>
Dimensões da cela unitária			
a (Å)	7,7485(2)	12,8353(5)	9,7276(3)
b (Å)	12,7698(3)	4,2116(2)	12,7281(5)
c (Å)	14,2312(4)	14,6313(6)	13,3489(4)
$\alpha$ (°)	90	90	80,3440(10)
$\beta$ (°)	90	114,047(2)	84,1430(10)
$\gamma$ (°)	90	90	72,6030(10)
Volume (Å <sup>3</sup> )	1408,13(6)	722,28(5)	1552,46(9)
Z; densidade calculada (g . cm <sup>-3</sup> )	2,257	2,334	2,172
Coeficiente de abs. linear (mm <sup>-1</sup> )	11,518	6,589	7,427
F(000)	916	494	976
Tamanho do cristal (mm)	0,205x0,189x0,091	0,240x0,098x0,029	0,085x0,113x0,175
Região de varredura angular $\theta$ (°)	6,220 à 72,281	2,828 à 30,603	2,358 à 30,586
Região de varredura dos índices	-9<= <i>h</i> <=9	-18<= <i>h</i> <=18	-13<= <i>h</i> <=13
	-15<= <i>k</i> <=15	-6<= <i>k</i> <=6	-18<= <i>k</i> <=18
	-15<= <i>l</i> <=17	-20<= <i>l</i> <=20	-19<= <i>l</i> <=19
Núm. de refl. Coletados	12023	59079	62967
Núm. de refl. independentes[R(int)]	1388 [0,0381]	2211 [0,0802]	9505 [0,0275]
Integralidade da medida	99,7 %	99,9 %	99,8 %
Correção de absorção	Multi-scan	Multi-scan	Multi-scan
Transmissão mínima e máxima	0.4296 e 0.7536	0,6106 e 0,7461	0.6834 e 0.7461
Dados/restrições/parâmetros	1388/2 /95	2211/0/122	9505/17/402
Goodness-of-fit em F <sup>2</sup>	1,085	1,053	1,044
Índices R finais [ <i>l</i> >2 $\sigma$ ( <i>l</i> )]	R <sub>1</sub> = 0,0254	R <sub>1</sub> = 0,0235	R <sub>1</sub> = 0,0210
	wR <sub>2</sub> = 0,0695	wR <sub>2</sub> = 0,0416	wR <sub>2</sub> = 0,0478
Índices R (todos os dados)'	R <sub>1</sub> = 0,0274	R <sub>1</sub> = 0,0362	R <sub>1</sub> = 0,0297
	wR <sub>2</sub> = 0,0713	wR <sub>2</sub> = 0,0444	wR <sub>2</sub> = 0,0502
Densidade elet. residual (e Å <sup>-3</sup> )	0,364 e -0,357	0,531 e -0,441	0,573 e -0,418

**Tabela 9.** Dados de coleta de intensidades de difração e do refinamento das estruturas cristalinas calculadas de 4, 6 e 7.

	<b>4</b>	<b>6</b>	<b>7</b>
Fórmula Molecular	$C_{10}H_{10}Cl_2N_4Se_2Zn$	$C_{10}H_{10}Cl_2CoN_4Se_2$	$C_{30}H_{30}Ag_6N_{12}Se_6$
Massa molar ( $g\ mol^{-1}$ )	480,41	477,97	1679,64
Temperatura (K)	295 (2)	296(2)	100(2)
Radiação; $\lambda$ (Å)	Mo, $K\alpha$ 0,71073	Cu, $K\alpha$ 1,54178	Mo, $K\alpha$ 0,71073
Sistema cristalino; grupo espacial	Monoclínico, $P2_1/c$	Monoclínico, $P2_1/c$	Monoclínico, $C2/c$
Dimensões da cela unitária			
a (Å)	11,9400(3)	11,9744(2)	23,6086(10)
b (Å)	8,6686(2)	8,6720(2)	7,3462(3)
c (Å)	14,7320(4)	14,6501(3)	24,4221(10)
$\alpha$ (°)	90	90	90
$\beta$ (°)	109,0380(10)	109,2500(10)	114,772(2)
$\gamma$ (°)	90	90	90
Volume (Å <sup>3</sup> )	1441,40(6)	1436,24(5)	3845,9(3)
Z; densidade calculada ( $g\ .\ cm^{-3}$ )	2,214	2,192	2,901
Coefficiente de abs. linear ( $mm^{-1}$ )	7,114	18,514	8,718
F(000)	920	908	3112
Tamanho do cristal (mm)	0,187x0,170x0,102	0,196x0,149x0,140	0,120 x 0,042 x 0,030
Região de varredura angular $\theta$ (°)	2,768 à 30,554	3,910 à 72,100	2,931 à 28,376
Região de varredura dos índices	-17<=h<=16	-14<=h<=14	-28<=h<=31
	-12<=k<=12	-10<=k<=10	-9<=k<=8
	-19<=l<=21	-18<=l<=18	-32<=l<=31
Núm. de refl. Coletados	19690	18552	17998
Núm. de refl. Independentes[R(int)]	4400 [0,0280]	2817 [0,0317]	4799 [0,0415]
Integralidade da medida	99,8 %	100 %	99,9%
Correção de absorção	Multi-scan	Multi-scan	Multi-scan
Transmissão mínima e máxima	0.592 e 0.746	0,417 e 0,754	0,8621 e 0,7406
Dados/restrições/parâmetros	4400/4/188	2817/4/188	4799/6/268
Goodness-of-fit em $F^2$	1,038	1,066	1,032
Índices R finais [ $I > 2\sigma(I)$ ]	$R_1 = 0,0397$	$R_1 = 0,0212$	$R_1 = 0,0331$
	$wR_2 = 0,1030$	$wR_2 = 0,0514$	$wR_2 = 0,0497$
Índices R (todos os dados)'	$R_1 = 0,0587$	$R_1 = 0,0226$	$R_1 = 0,0515$
	$wR_2 = 0,1118$	$wR_2 = 0,0523$	$wR_2 = 0,0527$
Densidade elet. residual ( $e\ \text{Å}^{-3}$ )	2,325 e -0,824	0,399 e -0,584	1,074 e -0,749

### 5.3 Espectroscopia na região do infravermelho

Fazendo uso da técnica de espectroscopia vibracional na região do infravermelho pode-se notar a presença de bandas características atribuídas a C=N e aminas tanto nos complexos como nos ligantes, essas bandas estariam presentes na região de  $\sim 1600\text{ cm}^{-1}$  para o estiramento C=N da piridina e  $3400\text{-}3500\text{ cm}^{-1}$  de aminas primárias ( $\text{-NH}_2$ ).<sup>40</sup>

Ainda podemos analisar a presença das bandas características de C-H do anel piridínico do ligante disseleneto de 2,2'-bis(3-aminopiridina). Esses estiramentos se dão entre  $3100\text{-}3000\text{ cm}^{-1}$  para o ligante livre. Espera-se que, por meio da coordenação do metal no ligante, os estiramentos de C-H,  $\text{NH}_2$  e C=N sofram um decréscimo de frequência, indicando uma deslocalização dos elétrons  $\text{-}\pi$  e a polarização da ligação. As bandas características, de  $\text{NH}_2$ , dos compostos de coordenação obtidos estão representadas na tabela 10.

**Tabela 10.** Comparação entre as principais bandas de absorção ( $\text{cm}^{-1}$ ) extraídas do espectro de infravermelho dos compostos **1**, **2**, **3**, **4**, **5**, **6**, **7**.

	Estiramento $\text{NH}_2$ $\sim 3400\text{-}3500\text{ cm}^{-1}$
$[\text{CuCl}_2(\text{L})]$ ( <b>1</b> )	3372
$[\text{Cu}(3\text{-NH}_2\text{PySeO}_2)_2]$ ( <b>2</b> )	3338
$[\text{Cu}(3\text{-NH}_2\text{PySe})_4]$ ( <b>3</b> )	3315
$[\text{ZnCl}_2(\text{L})]$ ( <b>4</b> )	3297
$[\text{FeCl}_2(\text{L})]$ ( <b>5</b> )	3302
$[\text{CoCl}_2(\text{L})]$ ( <b>6</b> )	3304
$[\text{Ag}(3\text{-NH}_2\text{PySe})_6]$ ( <b>7</b> )	3417
Ligante ( <b>L</b> )	3438

Observando os dados obtidos a partir do espectro dos complexos é possível notar um deslocamento das bandas de absorção do estiramento C=N ( $\sim 1600\text{ cm}^{-1}$ ) comparando o ligante com os complexos. Isso indica que os metais estão, de fato, coordenados ao disseleneto de 2,2'-bis(3-aminopiridina) pelo nitrogênio da piridina, como observando anteriormente pela difração de raios X em monocristal, e no espectro de massas de alta resolução para o composto de coordenação 5.

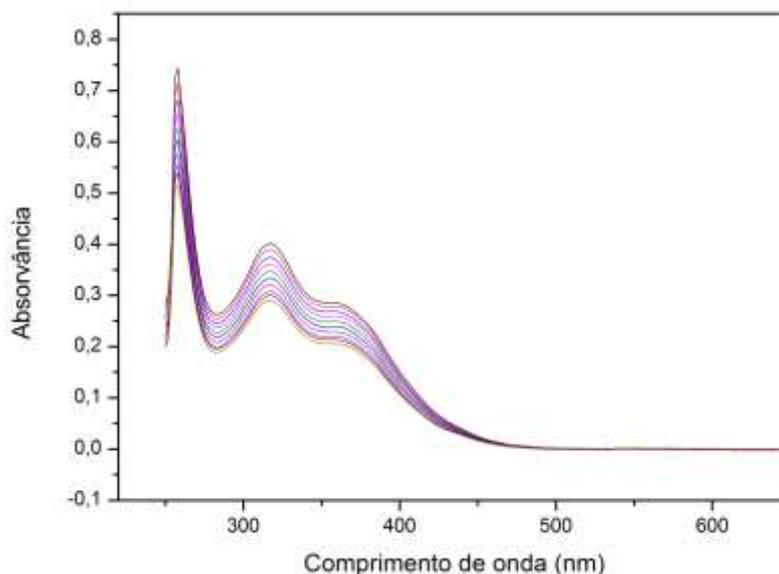
Os estiramentos C=N e -C-H também foram afetados quando o metal se coordenou ao ligante, isso nos diz que houve uma polarização e deslocalização dos elétrons  $\pi$ , em direção ao centro metálico, que ocasionou essa desintensificação nas bandas de absorção dos espectros de infravermelho.

#### 5.4 Análise estrutural dos compostos por espectroscopia na região do ultravioleta-visível.

Para a obtenção dos espectros com as respectivas absorções moleculares nas regiões do ultravioleta e visível (UV-Vis), fez-se uso da radiação eletromagnética que está compreendida na faixa espectral entre 200 e 800 nm. Tanto o ligante, quanto os compostos de coordenação obtidos foram solubilizados em dimetilsulfóxido, numa proporção de 1 mg do composto para 3 mL do solvente, o solvente foi selecionado devido a maior solubilidade dos compostos.

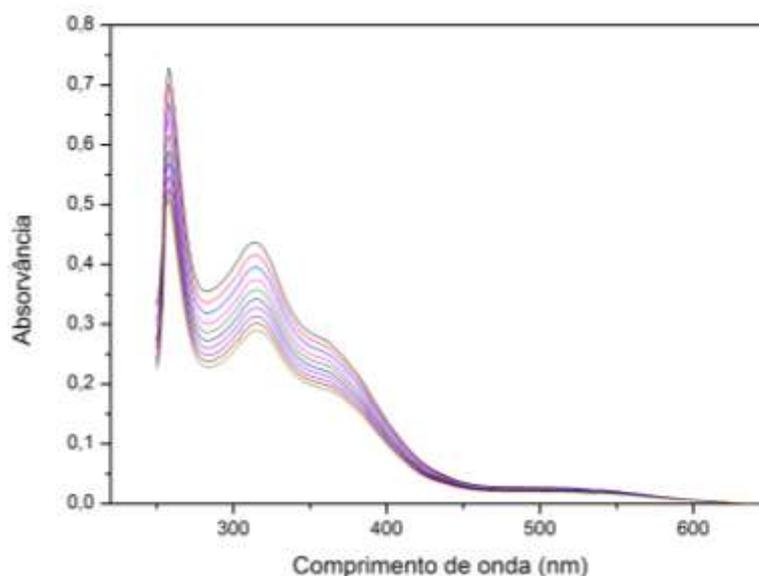
Foi observado um comportamento no espectro de absorção do ligante que apresenta bandas em 250 nm e em torno de 300 nm e 352 nm que podem ser atribuídas a transições intraligantes do tipo  $\pi \rightarrow \pi^*$  e  $\pi - n$ , respectivamente.

**Figura 44.** Espectros de diferentes concentrações do ligante (L) em DMSO, na região do UV-Vis.



Já nos espectros dos complexos obtidos, é possível observar bandas na faixa de 450 nm a 550 nm, Figura 45. No espectro do complexo  $[\text{CuCl}_2(\text{L})]$  (**1**), é possível constatar a existência de um ombro, que pode estar correlacionado com transições de campo ligante (d-d).<sup>66,67</sup>

**Figura 45.** Espectros de diferentes concentrações do complexo  $[\text{CuCl}_2(\text{L})]$  **1** em DMSO, na região do UV-Vis.



## 5.5 Atividade Antimicobacteriana

Para a avaliação da atividade antimicobacteriana dos novos compostos foi utilizado o método de Microdiluição em Caldo, método considerado o padrão ouro para a escolha do tratamento das micobacterioses.<sup>65</sup> Neste estudo, foram determinadas as Concentrações Inibitórias Mínimas (CIM) do ligante disseleneto 2,2'-bis(3-aminopiridina), dos sais metálicos utilizados na síntese dos complexos, dos sete complexos sintetizados, e dos fármacos utilizados como primeira escolha no tratamento das micobacterioses, claritromicina e sulfametoxazol. Os valores obtidos de CIM podem ser observados na tabela 11.

**Tabela 11.** Perfil de suscetibilidade *in vitro* de *M. abscessus*, *M. fortuitum* e *M. massiliense*.

Compostos	Concentração Inibitória Mínima (µg/mL)		
	<i>M. abscessus</i>	<i>M. fortuitum</i>	<i>M. massiliense</i>
[CuCl <sub>2</sub> (L)] (1)	17,96	35,93	17,96
[Cu(3-NH <sub>2</sub> PySeO <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> ] (2)	31,25	62,5	31,25
[Cu(3-NH <sub>2</sub> PySe)] <sub>4</sub> (3)	71,87	71,87	71,87
[ZnCl <sub>2</sub> (L)] (4)	71,87	71,87	71,87
[FeCl <sub>2</sub> (L)] (5)	17,96	35,93	17,96
[CoCl <sub>2</sub> (L)] (6)	35,93	71,87	35,93
[Ag(3-NH <sub>2</sub> PySe)] <sub>6</sub> (7)	143,75	143,75	143,75
Ligante	125	125	125
CuCl <sub>2</sub>	250	250	250
Cu(CH <sub>3</sub> COO) <sub>2</sub> ·H <sub>2</sub> O	250	250	250
Cu(CH <sub>3</sub> COO)	250	250	250
ZnCl <sub>2</sub>	250	250	250
FeCl <sub>2</sub>	250	250	250
CoCl <sub>2</sub>	250	250	250
Ag(PPh <sub>3</sub> )NO <sub>3</sub>	125	125	125
Claritromicina	16 *	32 *	1
Sulfametoxazol	8	128*	32

\* Resistente, Segundo os *Breakpoints* propostos pelo CLSI (2013).

É de conhecimento clínico e científico que o princípio básico no tratamento das micobacterioses consiste em utilizar no mínimo dois fármacos bactericidas aos quais o patógeno seja sensível após passar por testes de suscetibilidade.<sup>97</sup> Em nosso estudo, foi avaliada a suscetibilidade de 3 cepas padrões de Micobactérias de Crescimento Rápido. Essas cepas são responsáveis por diferentes situações clínicas e inúmeros surtos de infecções no Brasil nos últimos anos. Além disso, existe um aumento considerável de infecções causadas por essas espécies de MCR no mundo todo.<sup>98</sup>

Observando os resultados obtidos em nosso estudo e considerando os *Breakpoints* propostos pelo CLSI, podemos observar que, embora claritromicina seja a primeira linha no tratamento das micobacterioses, *M. abscessus* e *M. fortuitum* apresentaram perfil de resistência a esse fármaco. Além disso, observamos a resistência de *M. fortuitum* ao sulfametoxazol. Os *Breakpoints* propostos pelo CLSI para o sulfametoxazol e a claritromicina podem ser observados na tabela 12.

**Tabela 12.** *Breakpoints* para Micobactérias de Crescimento Rápido.

Agente Antimicrobiano	Concentração Inibitória Mínima (µg/mL), por categoria		
	Suscetível	Intermediária	Resistente
Claritromicina	≤ 2	4	≥ 8
Sulfametoxazol	≤ 38	-	≥ 76

Fonte: CLSI (2015).

Neste contexto, observa-se que, embora existam protocolos já definidos que incluam claritromicina e sulfametoxazol como primeira escolha no tratamento de infecções causadas por esses microrganismos, a resistência aos antimicrobianos aparece como um obstáculo no tratamento farmacológico dessas infecções, bem como do sucesso clínico do paciente infectado. Sendo assim, é de suma importância a busca de novas moléculas que possuam atividade antimicobacteriana e que possam aumentar o arsenal terapêutico disponível para erradicar as micobactérias resistentes.

Compostos de coordenação utilizando ligantes com atividade antimicrobiana e explorando, concomitantemente, as características biológicas dos íons metálicos permite a obtenção de uma ampla variedade de complexos a serem explorados como potenciais agentes antimicobacterianos.<sup>49, 52</sup>

Na determinação da Concentração Inibitória Mínima do ligante disseleneto de 2,2'-bis(3-aminopiridina) observou-se que, para as três cepas avaliadas, 125 µg/ml do composto inibiu completamente o crescimento micobacteriano *in vitro*. Embora não existam relatos na literatura de atividades antimicrobianas desse dicalcogeneto em específico, já existem relatos dessa atividade de outros compostos orgânicos de selênio. Pode-se citar a atividade de organoselenetos com base de piridina frente a *Escherichia Coli*, *Aspergillus fumigates* e *Candida krusei*<sup>99</sup> e atividade do disseleneto de bis(3-bromo-2-piridil) frente a *Bacillus pumilus*, *Bacillus subtilis*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* e *Pseudomonas oleovorans*.<sup>100</sup>

Ao avaliar a atividade antimicobacteriana dos complexos sintetizados, obteve-se como resultados uma ampla variedade de CIM, variando de 17,96 µg/ml a 143,75 µg/ml. Observando-se o perfil de suscetibilidade das MCR frente aos sete complexos sintetizados, observou-se em todos os casos, com exceção do composto de prata, [Ag(3-NH<sub>2</sub>PySe)]<sub>6</sub> (**7**), uma potencialização da atividade antimicobacteriana quando comparados os resultados de CIM dos complexos com o resultado de CIM do ligante. Considerando isso, pode-se inferir que, além da atividade do ligante em inibir o crescimento micobacteriano, observou-se uma potencial atividade nos complexos [CuCl<sub>2</sub>(L)] (**1**), [Cu(3-NH<sub>2</sub>PySeO<sub>2</sub>)<sub>2</sub>] (**2**), [Cu(3-NH<sub>2</sub>PySe)]<sub>4</sub> (**3**), [ZnCl<sub>2</sub>(L)] (**4**), [FeCl<sub>2</sub>(L)] (**5**) e [CoCl<sub>2</sub>(L)] (**6**).

Por apresentar grande espessura e ser composta por camadas bem delimitadas ricas em lipídios, principalmente em ácidos micólicos, a parede celular micobacteriana apresenta um caráter extremamente hidrofóbico, dificultando a passagem de moléculas mais hidrofílicas do que sua composição, tornando-se assim resistente à inúmeros biocidas, desinfetantes e antimicrobianos.<sup>101</sup> Sendo assim, sugere-se que o aumento da atividade antimicobacteriana dos complexos estudados possa ser explicado com base no Conceito de Overtone e na Teoria de Quelação de Tweedy.<sup>102,103</sup>

De acordo com o conceito de Overtone sobre permeabilidade celular, a membrana lipídica que envolve a célula favorece a passagem apenas de materiais lipossolúveis o que faz a lipossolubilidade um fator importante no controle da atividade antimicobacteriana.<sup>104</sup>

Na teoria da quelação de Tweedy, a polaridade do íon metálico é reduzida em maior grau devido à sobreposição dos orbitais do ligante e o compartilhamento parcial da carga positiva do íon metálico com os grupos doadores. Além disso, a

deslocalização de elétrons  $-\pi$  sobre o anel quelato é aumentada, o que, conseqüentemente, aumenta a lipossolubilidade dos complexos, permitindo assim que sejam capazes de penetrar a célula micobacteriana, ultrapassando a barreira lipofílica de sua parede celular.<sup>54,105,106</sup> Além disso, os íons metálicos contribuem para a morte celular micobacteriana a medida que perturbam o processo de respiração das células, bloqueiam a síntese das proteínas, inteferem em diferentes vias vitais do metabolismo micobacteriano e impedem a formação de biofilmes.<sup>50</sup>

Embora a maioria dos complexos tenham apresentado atividade antimicobacteriana potencializada em relação a ação do ligante (**L**), o composto de **7** obteve CIM superior a CIM obtida para o ligante (**L**), sendo de 143,75  $\mu\text{g/ml}$ . Diferindo estruturalmente dos compostos **1**, **2**, **4**, **5** e **6**, o composto **7** compreende um núcleo octaédrico, formado por átomos de prata ligados entre si, combinados com ligantes calcogenolatos dando origem a um *cluster*. A partir da análise estrutural, sugere-se que a menor atividade desse composto, quando comparada a atividade dos demais, está relacionada ao fato dos átomos de Ag estarem aprisionados e menos disponíveis para uma ação antimicobacteriana sinérgica com o ligante.

Os melhores resultados de CIMs obtidos foram para os compostos  $[\text{CuCl}_2(\text{L})]$  (**1**) e  $[\text{FeCl}_2(\text{L})]$  (**5**), com valores de CIM iguais a 17,46  $\mu\text{g.mL}^{-1}$  frente a *M. abscessus* e *M. massiliense* para ambos os compostos, e de 35,93  $\mu\text{g.mL}^{-1}$  frente a *M. fortuitum*, também para ambos os compostos. Visto que os três microorganismos avaliados já apresentam perfil de resistência ao sulfametoxazol ou a claritromicina e, além disso, infecções causadas por esses patógenos apresentam cada vez mais peculiaridades e falhas terapêuticas, é de suma importância os resultados obtidos, com vistas a destacar compostos com potenciais atividades antimicobacterianas a explorar.

Considerando os ensaios preliminares com os fármacos disponíveis para tratamento das micobacterioses e considerando a potencial atividade antimicobacteriana dos complexos sintetizados, novos estudos *in vitro* devem ser realizados, a fim de aprofundar-se nos aspectos fisiológicos e farmacológicos envolvidos na ação dessas substâncias. Além disso, tratando-se de compostos inorgânicos, deve-se ter grande cautela do ponto de vista toxicológico, visto que a bioacumulação dos íons metálicos pode causar efeitos prejudiciais *in vivo*. Dessa forma, ensaios futuros devem ser realizados a fim de aprofundar os conhecimentos

sobre atividade antimicrobiana, mecanismos de ação, bem como para assegurar a segurança desses compostos para prosseguimento a ensaios clínicos.<sup>49, 107</sup>

## 6 CONCLUSÕES

A partir dos resultados obtidos e dos objetivos propostos inicialmente, pode-se concluir que:

- Foi reproduzida, com alto valor de rendimento, a síntese do ligante disseleneto de 2,2-bis(3-aminopiridina).

- A partir da reação com diferentes metais de transição como cobre(I), cobre(II), zinco(II), cobalto(II) e prata(I) a partir dos derivados metálicos  $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{COO})_2$ ,  $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{COO})$ ,  $\text{CuCl}_2$ ,  $\text{ZnCl}_2$ ,  $\text{FeCl}_2$ ,  $\text{CoCl}_2$  e  $\text{Ag}(\text{PPh}_3)\text{NO}_3$  foram obtidos 7 novos compostos de coordenação, dos quais 6 tiveram sua estrutura elucidada pela análise de difração de raios X em monocristal.

- Além da difração de raios X em monocristal, foi possível, também, caracterizar os novos compostos de coordenação por técnicas como: análise elementar, espectroscopia de infravermelho (IV), espectrometria de massas de alta resolução no modo HRMS-ESI(+), Raman, espectroscopia UV-Vis e ainda RMN  $^1\text{H}/^{13}\text{C}/^{77}\text{Se}$  para o complexo de zinco, além da determinação do ponto de fusão.

- Pode-se observar a tendência que o disseleneto de 2,2-bis(3-aminopiridina) tem de ligar-se a íons metálicos de naturezas diferentes, tendo que o nitrogênio proveniente do anel piridínico coordenou-se à metais mais duros e os átomos de selênio à metais de natureza macia, estando assim de acordo com a teoria proposta por Pearson sobre ácidos e bases.

- O ligante deu origem a dois *clusters* formados a partir da clivagem da ligação Se-Se, também pode-se observar a tendência do selênio em formar complexos de oxidação quando exposto a condições favoráveis; ainda foi obtido complexos em que o ligante apresenta-se na forma bidentada.

- Os testes realizados para avaliar a capacidade que os novos complexos sintetizados teriam como potenciais agentes antimicobacterianos mostraram-se satisfatórios para 6 dos 7 compostos, evidenciando que os complexos tiveram atividade antimicobacteriana potencializada em relação a ação do ligante (**L**). Os resultados mais satisfatórios de CIMs obtidos foram para os compostos  $[\text{CuCl}_2(\text{L})]$  (**1**) e  $[\text{FeCl}_2(\text{L})]$  (**5**), com valores de CIM iguais a  $17,46 \mu\text{g}.\text{mL}^{-1}$  frente a *M. abscessus* e *M. massiliense* para ambos os compostos, e de  $35,93 \mu\text{g}.\text{mL}^{-1}$  frente a *M. fortuitum*, também para ambos os compostos. Já sendo de conhecimento que estes microorganismos apresentam resistência aos fármacos disponíveis para tratamento

das micobacterioses, os resultados obtidos são de grande importância científica e acadêmica, quando temos o objetivo em destacar compostos com potenciais atividades antimicobacterianas a serem exploradas.

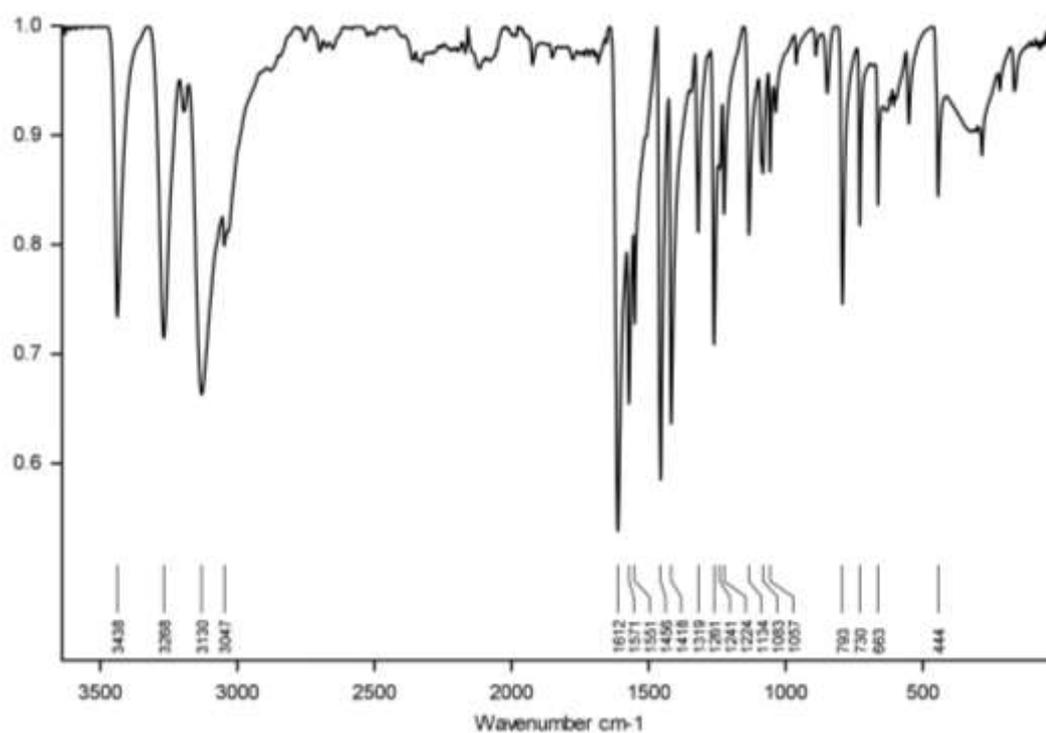
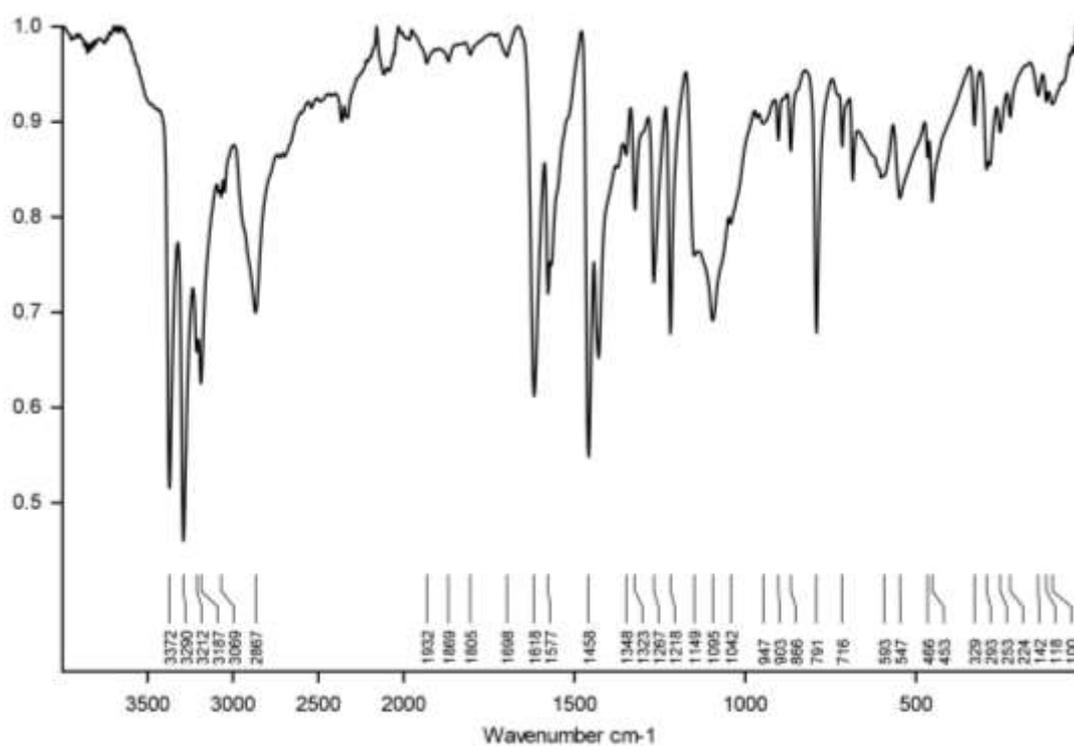
## REFERÊNCIAS

1. Ivanova, A. et al. **Coord. Chem. Reviews.** 2018, 370, 55–68;
2. Franke, K. W. et al. **Journal Nutr.** 1934, 8 (5), 597–608.
3. Flohe, L et al. **Physiol. Chem.** 1971, 352 (2), 151–158.
4. Reich, H. J. et al. **ACS Chem. Biol.** 2016, 11 (4), 821–841.
5. Fateh V. Singh et al. **Catal. Sci. Technol.** 2019, 9, 1073
6. Rawson J. R. et al. **Coord. Chem. Rev.** 1995, 139, 313.
7. Raper, E.S. **Coord. Chem. Rev.** 1996, 153, 199.
8. Raper, E.S. **Coord. Chem. Rev.** 1997, 165, 475.
9. Akrivos, P.D. **Coord. Chem. Rev.** 2001, 213, 181.
10. Mautner, H.G. et al. **J. Org. Chem.** 1962, 27, 3671.
11. Takaku, H. et al. **Nucleic Acids Res.** 1976, 3, 1233.
12. Laube J. et al. **Eur. J. Inorg. Chem.** 2001, 1983.
13. Bhasin K.K. et al. **Synth. Commun.** 2003, 33, 977.
14. Bhasin K.K. et al. **Phosphorus Sulfur Silicon.** 2005, 180, 1063.
15. Dunne S.J. et al. **J. Heterocycl. Chem.** 1993, 30, 409
16. Bhasin K.K. et al. **Synth. Commun.** 2002, 32, 1319.
17. Dhau J.S. et al. **Inorg. Chim. Acta.** 2012, 392, 335.
18. Boduzek B. et al. **Pol. J. Chem.** 1983, 57, 641.
19. Bhasin K.K. et al. **Phosphorus Sulfur Silicon.** 2008, 183, 992.
20. Hodage A.S. et al. **J. Organomet. Chem.** 2012, 720, 19.
21. Chauhan R.S. et al. **J. Organomet. Chem.** 2012, 717, 180.
22. Collins C.A. et al. **Org. Biomol. Chem.** 2005, 3, 1541.
23. Prabhu C.P. et al. **J. Organomet. Chem.** 2012, 713, 42.
24. **CLINICAL AND LABORATORY STANDARDS INSTITUTE (CLSI).** *Performance Standards for antimicrobial susceptibility testing, 22th informational supplement. M100 - S23. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA, 2013.*
25. Rocha, D. P. et al. **Quím. Nova.** 2011, 34, 111–118.
26. Agertt, V. A. **Atividade antimicobacteriana e antibiofilme de sulfonamidas complexadas com Au, Cu, Cd, Ag e Hg.** Tese (Doutorado em Ciências Farmacêuticas) – Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, 2016.
27. Peglow T.J. et al. **Tetrah. Letters.** 2017, 58, 3734–3738.
28. Colonna F.P. et al. **J. Chem. Soc.** 1981, 281.
29. Cheng Y. et al. **Inorg. Chem.** 1994, 33, 3711.
30. Summers L.A. et al. **J. Heterocycl. Chem.** 1987, 24, 533.
31. Syper L. et al. **Tetrahed. Letters.** 1988, 44, 6119.
32. Bhasin K.K. et al. **Organomet. Chem.** 2002, 658, 71.
33. Pedrare A. S. et al. **Inorg. Chim. Acta.** 2010, 363, 1212.
34. Dunne S.J. et al. **J. Heterocycl. Chem.** 1992, 29, 117.
35. Prabhu C.P. et al. **J. Organomet. Chem.** 2012, 713, 42.
36. Bhasin K.K. et al. **Organomet. Chem.** 2004, 18, 359.
37. Bhasin K.K. et al. **J. Organomet. Chem.** 2010, 695, 648.
38. Kienitz C.O. et al. **Inorg. Chem.** 1996, 35, 3990.
39. Sharma R.K. et al. **Dalton Trans.** 2011, 40, 9194.
40. Cargnelutti R. et al. **Polyhedron.** 2015, 96, 33–37.
41. Cargnelutti R. et al. **Chem. Comm.** 2014, 45, 48–50.
42. Chauhan R. S. et al. **Journal of Organom. Chem.** 2017, 830, 181-187.
43. G. Mugesh. et al. **Chem. Rev.** 2001, 101, 2125–2179.

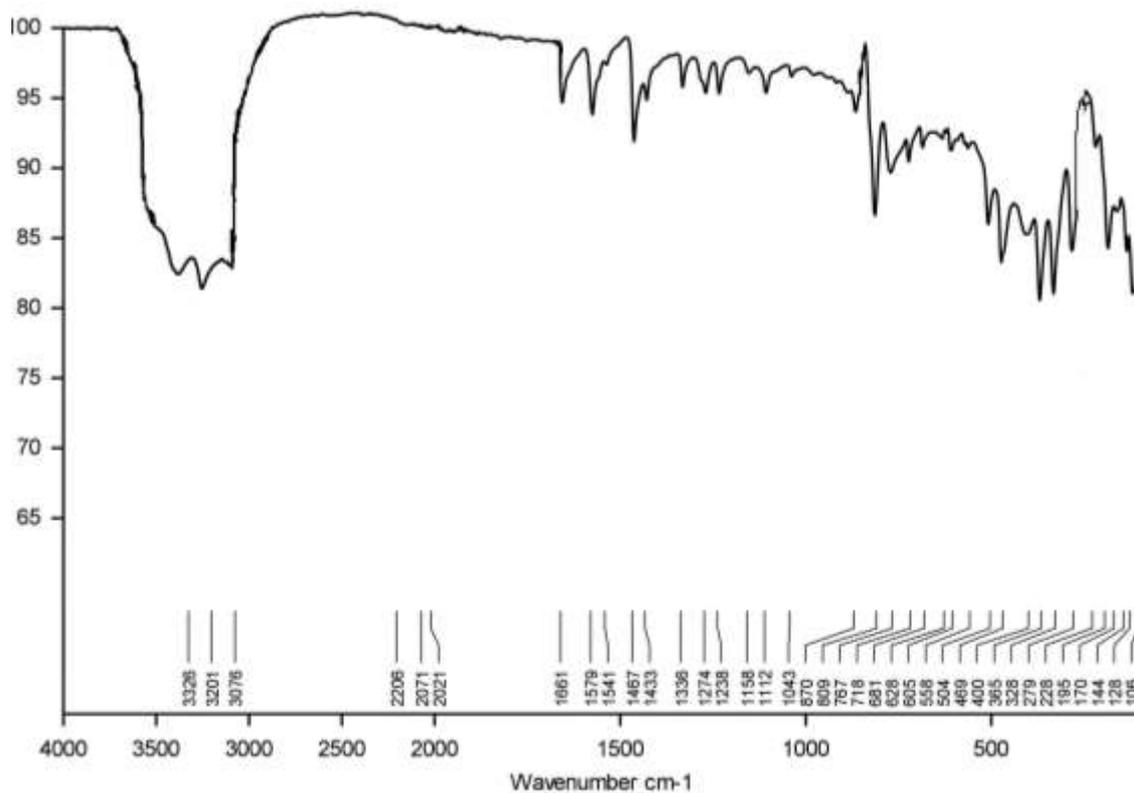
44. Nogueira C.W. et al. **Chem Rev.** 2004, 104(12), 6255-85.
45. Rosa R. M. et al. **Mutation Research.** 2007, 631, 44–54.
46. Wójtowicz H. et al. **IL FARMACO.** 2004, 59, 863–868.
47. Kumar S. et al. **Europ. Journal of Med. Chem.** 2016.
48. Prabhu C. P. et. al. **Journal of Organom. Chem.** 2012, 713, 42-50.
49. Rocha, D. P. et al.. **Química Nova.** 2011, 34, 111–118.
50. Lemire J. A. et al. **Nature Reviews Microbiology.** 2013, 11, 371-383,.
51. Mizdal C. R. **Avaliação de novos compostos antimicrobianos na inibição da formação do biofilme de Escherichia coli.** Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, 2014.
52. Agertt, V. A. **Atividade antimicobacteriana e antibiofilme de sulfonamidas complexadas com Au, Cu, Cd, Ag e Hg.** Tese (Doutorado em Ciências Farmacêuticas) – Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, 2016.
53. Mizdal, C. R. et. al.. **Letters in Drug Design & Discovery.** 2017, 14, 339-344.
54. Siqueira, F. S. et al. **Biofouling.** 2018, 1-20.
55. Marques, L. L. **Synthesis, structure and antimicrobial activity evaluation of merallic complezes with sulfamethoxazole.** Thesis presented to post-graduate course in Pharmaceutical Sciences. Federal University of Santa Maria. 2007.
56. Agertt, V. A. et al. **Tuberculosis (Edinburgh).** 2013, 93, 318,
57. A crescente ameaça da resistência antimicrobiana. **Organização Mundial da Saúde.** 2012.
58. Bones P.C. et al. **Microbial Pathogenesis.** 2017, 111, 6-13.
59. Ueki S. Y. M. **J. Bras Patol Med Lab.** 2005. 41: 1-8.
60. Flores, V. C. et al. **Microbial Pathogenesis.** 2016, 99, 229-235.
61. Kim, S. H. et al. **J Clin Lab Anal.** 2018, 32, 1.
62. **American Thoracic Society, International Conference.** 2016.
63. BRASIL. **Ministério da Saúde.** Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Manual nacional de vigilância laboratorial da tuberculose e outras micobactérias. Brasília, 2008.
64. Griffith, D. E. et al. **Am. Journal of Resp. and Critical Care Medicine.** 2007, 175, 4, 367–416
65. **CLINICAL AND LABORATORY STANDARDS INSTITUTE (CLSI).** *Performance Standards for antimicrobial susceptibility testing, 22th informational supplement. M100 - S23. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA, 2013.*
66. Perrin, D. et al.. **Purification of Laboratory Chemicals, 3° ed., Pergamon Press, Oxford, EUA.** 1988.
67. Graziosi G. et al. **Eur. J. Inor. Chem.** 2013, 4345.
68. Kita M. et al. **Inorg. Chim. Acta.** 2001, 314, 139.
69. Stieler R. et al. **Anorg. Allg. Chem.** 2012, 638, 1501.
70. Churchil M. R. et al. **Inorg. Chem.** 1975, 14, 2041.
71. Churchil M. R. et al. **Inorg. Chem.** 1974, 13, 1899.
72. Kitagawa H. et al. **Chem. Commun.** 2010, 46, 6302.
73. Kitagawa S. et al. **J. Chem. Soc., Dalton Trans.** 1990, 2105.
74. Block E. et al. **Chem., Int. Ed. Engl.** 1988, 27, 1342.
75. C Raston. L. et al. **J. Chem. Soc., Dalton Trans.** 1976, 2153.
76. Cheng Y. et al. **Inorg. Chem.** 1996, 35, 7339.
77. Wycliff C. et al. **Polyhedron.** 1999, 18, 949.
78. Dey S. et al. **Polyhedron,** 2003, 22, 489.
79. Kienitz C. O. et al. **Inorg. Chem.** 1996, 35, 3990.
80. Freyberg D. P. et al. **J. Chem. Soc., Dalton Trans.** 1976, 447.

81. Poli R. **Chem. Rev.** 1991, 91, 509–551.
82. Sun B. et al. **Chem. Commun.** 2015, 51, 4659– 4661.
83. Gensch T. et al. **Org. Lett.** 2015, 17, 3714–3717.
84. Kong L. et al. **Org. Lett.** 2016, 18, 3802– 3805.
85. Constable C.E. et al. **Inorg. Chim. Acta.** 1996, 252, 281.
86. Willemse J. et al. **Chim. Pays-Bas.** 1983, 102, 477.
87. Kitagawa S. et al. **J. Chem. Soc., Dalton Trans.** 1990, 2105.
88. Kitagawa S. et al. **Inorg. Chim. Acta** 1992, 197, 169.
89. Castro R. et al. **J. Chem. Soc., Dalton Trans.** 1992, 2559.
90. Block E. et al. **Angew. Chem., Int. Ed. Engl.** 1988, 27, 1342.
91. Kitagawa S. et al. **J. Chem. Soc., Dalton Trans.** 1993, 1399.
92. Dietrich H. et al. **Chem.** 1981, 182, 2371.
93. Tang K. et al. **Heteroat. Chem.** 1992, 3, 655.
94. Tang K. et al. **J. Chem. Soc., Dalton Trans.** 2001, 1374.
95. Hong M. et al. **Inorg. Chem.** 1999, 38, 600.
96. Rodriguez A. et al. **Inorg. Chim. Acta.** 1999, 284, 133.
97. Dalcomo, M. **Importance of mycobacteria in chronic pulmonar suppurations. Pulmão RJ.** 2014, 23, 3, 37-41.
98. Varghese B. et al. **Plos Neglected Tropical Diseases.** 2017, 11, 1.
99. Kumar S. et al. **Euro. Journal of Med. Chem.** 2016.
100. Dhau S. J. et al. **Journal of Organo. Chemi.** 2014, 766, 57-66.
101. Johnson M.M. et al. **Journal of Thoracic Disease.** 2014,6, 3, 210-220.
102. Tweedy, B. G. e Turner, N. **Effect of dacthal on soil microorganisms. Phytopathology.** 1965, 55, 10, 1080-1098.
103. Raman N. et al. **Transition Met Chem.** 2004.
104. Dharmaraj N. et al. **Transition Mel Chem.** 2001,26, 1-2, 105-109.
105. SARTAJ T. et al. **Eur J Med Chem.** 2012. 58, 308–316.
106. AL-KHODIR F. A. I. et al. **J Mol Struct.** 2016, 1119, 157–166.
107. Sagrillo, M. R. et al. **Food Chemistry.** 2015, 173, 741-748.

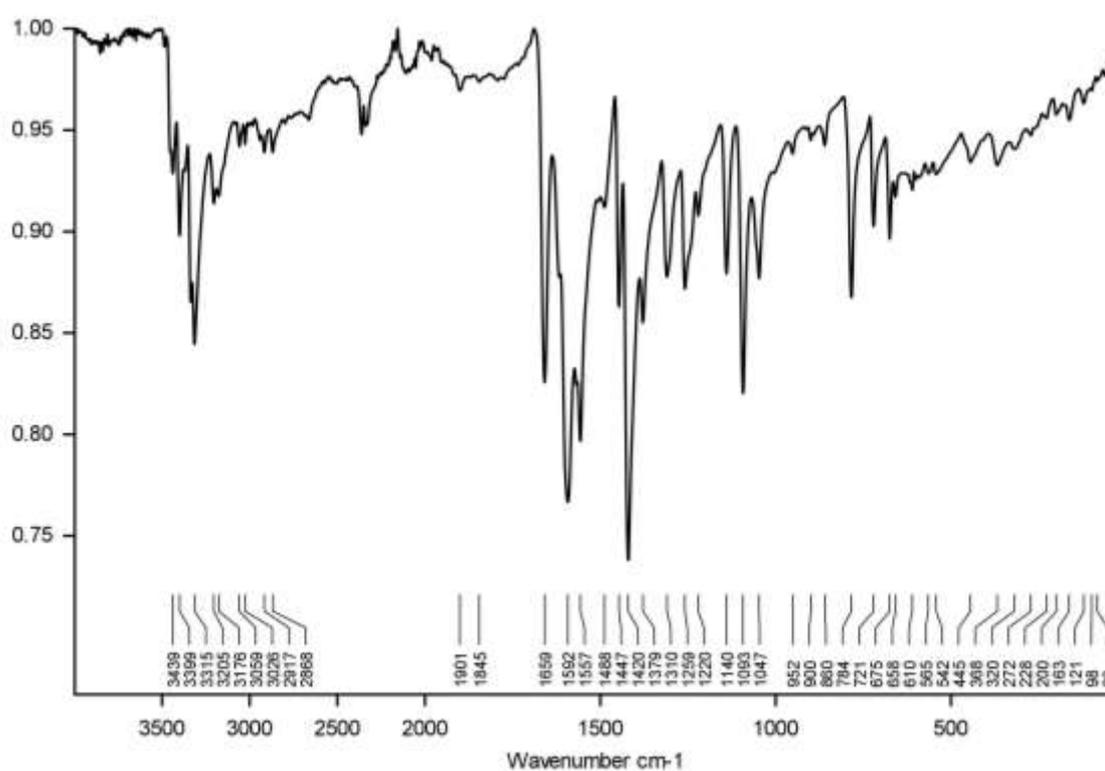
## ANEXOS

**Figura 46.** Espectro de infravermelho do ligante disseleneto de 2,2'-bis(3-aminopiridina) (L).**Figura 47.** Espectro de infravermelho do complexo [CuCl<sub>2</sub>(L)] (1).

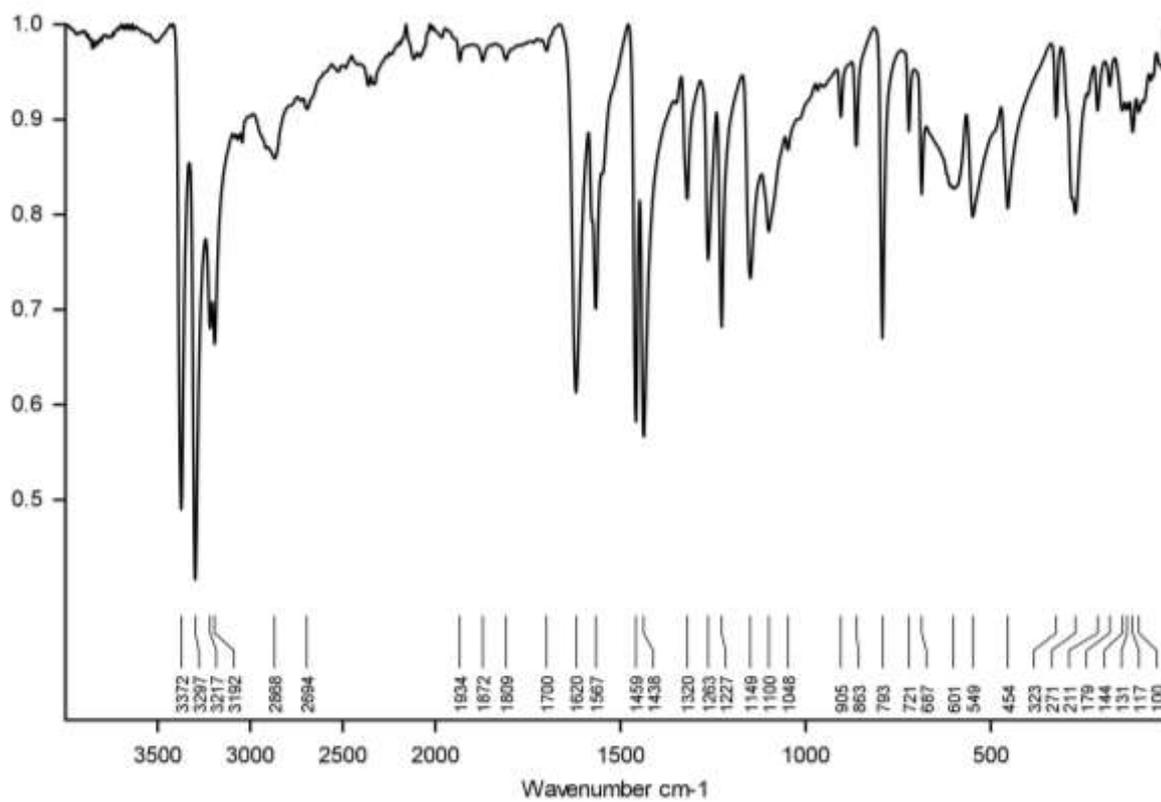
**Figura 48.** Espectro de infravermelho do complexo  $[\text{Cu}(\text{3-NH}_2\text{PySeO}_2)_2]$  (2).



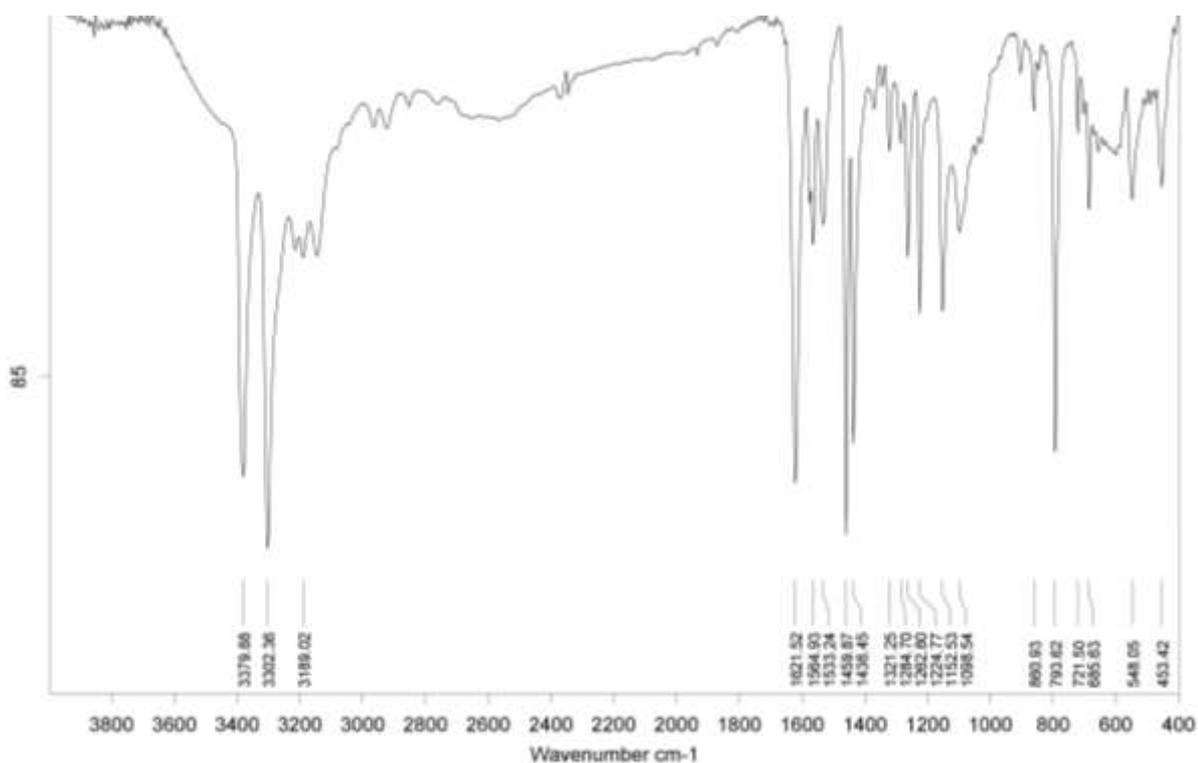
**Figura 49.** Espectro de infravermelho do complexo  $[\text{Cu}(\text{3-NH}_2\text{PySe})_4]$  (3).

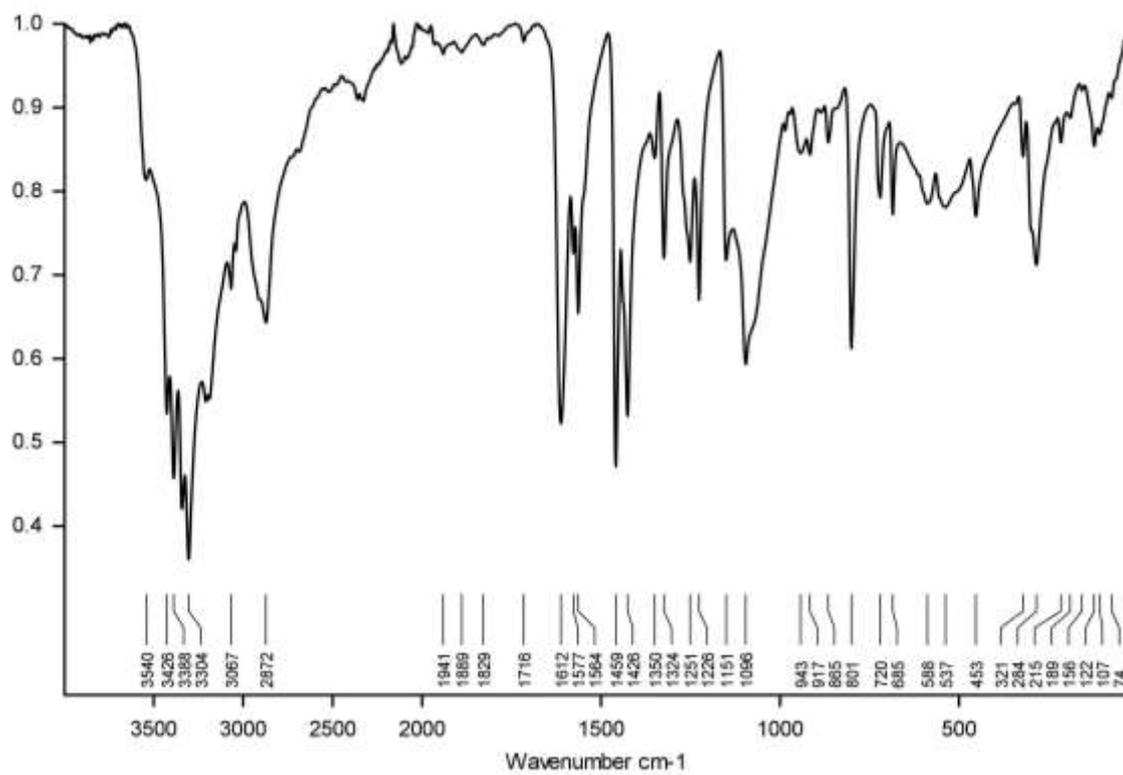
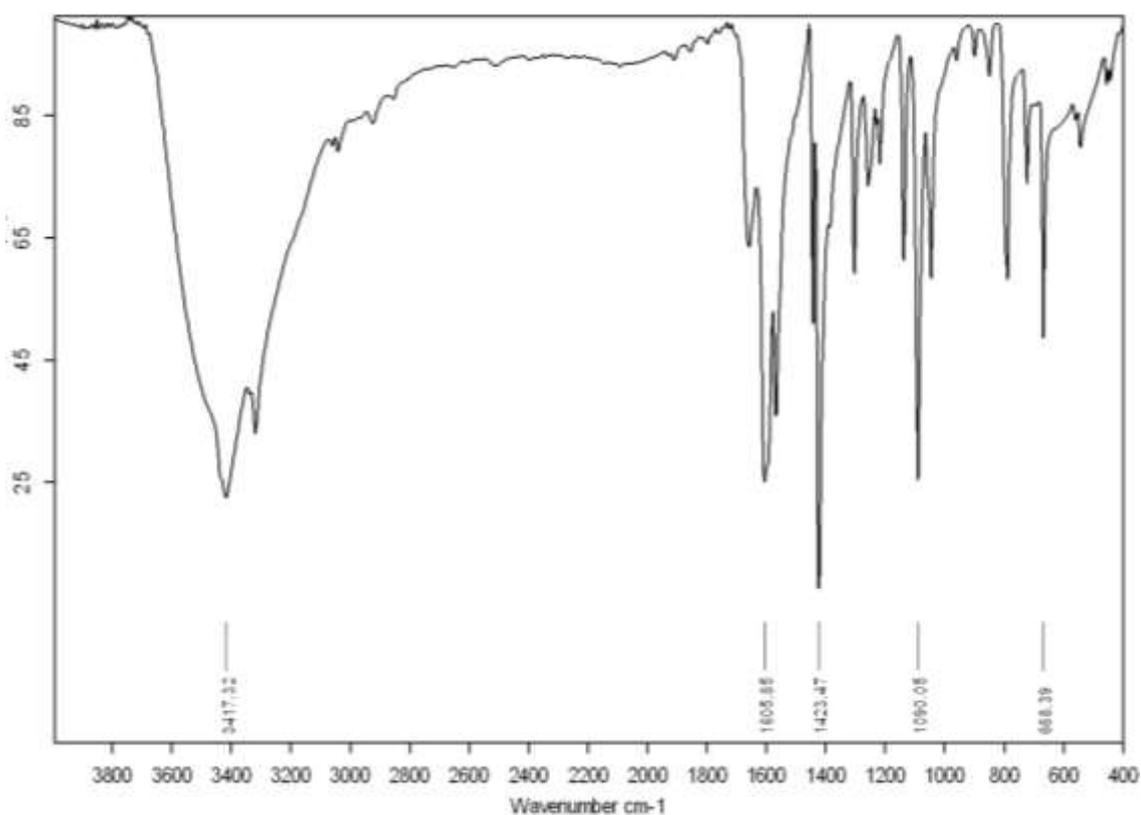


**Figura 50.** Espectro de infravermelho do complexo  $[\text{ZnCl}_2(\text{L})]$  (4).

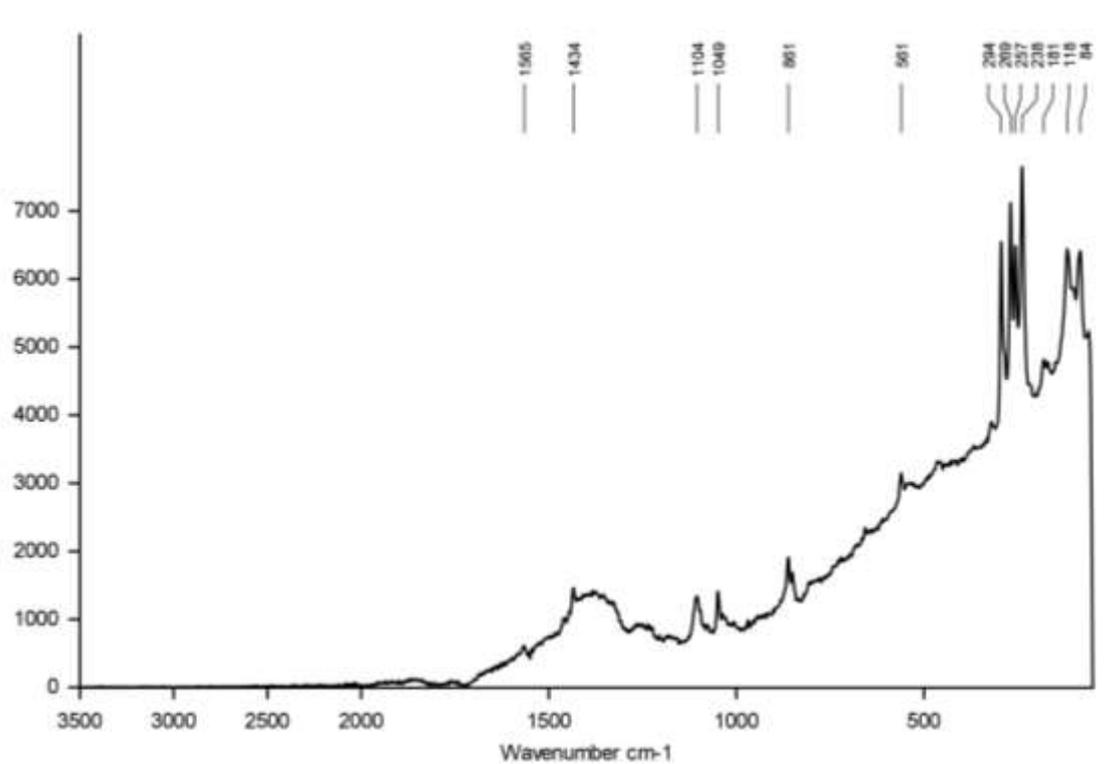


**Figura 51.** Espectro de infravermelho do complexo  $[\text{FeCl}_2(\text{L})]$  (5).



**Figura 52.** Espectro de infravermelho do complexo  $[\text{CoCl}_2(\text{L})]$  (6).**Figura 53.** Espectro de infravermelho do complexo  $[\text{Ag}(3\text{-NH}_2\text{PySe})_6]$  (7).

**Figura 54.** Espectro Raman do complexo  $[\text{CuCl}_2(\text{L})]$  (1).



**Figura 55.** Espectro Raman do complexo  $[\text{Cu}(3\text{-NH}_2\text{PySeO}_2)_2]$  (2).

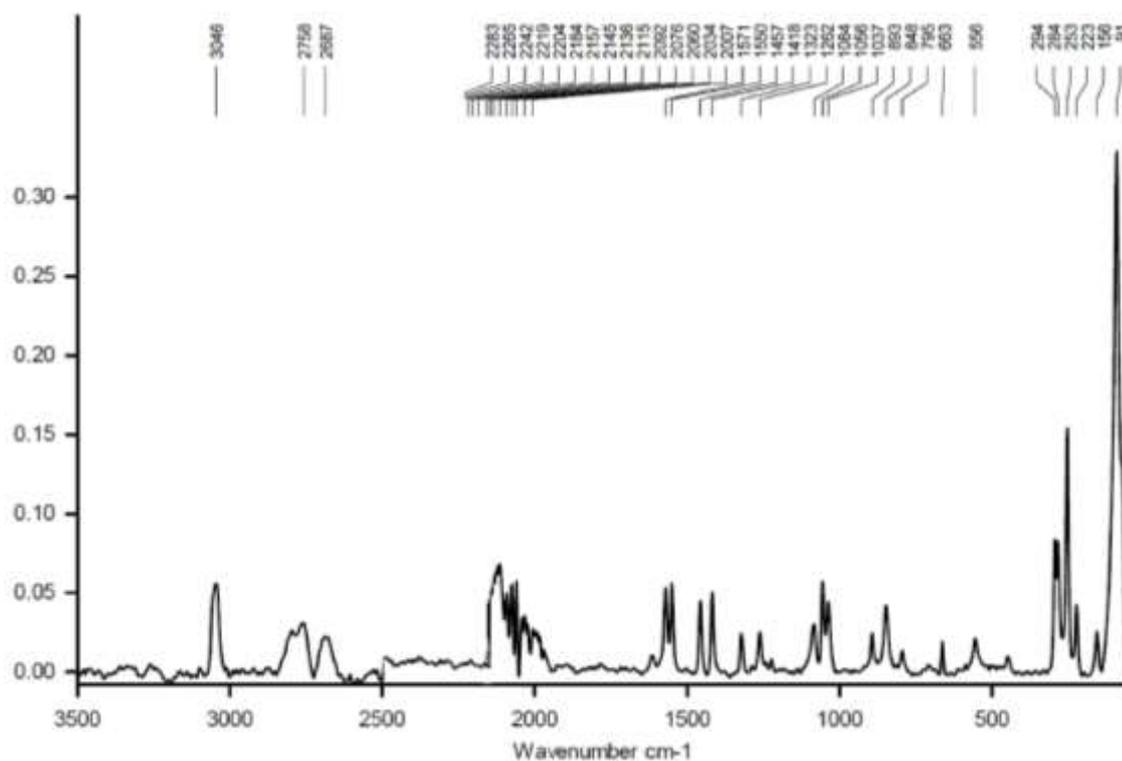


Figura 56. Espectro Raman do complexo  $[\text{Cu}(\text{3-NH}_2\text{PySe})_4]$  (3).

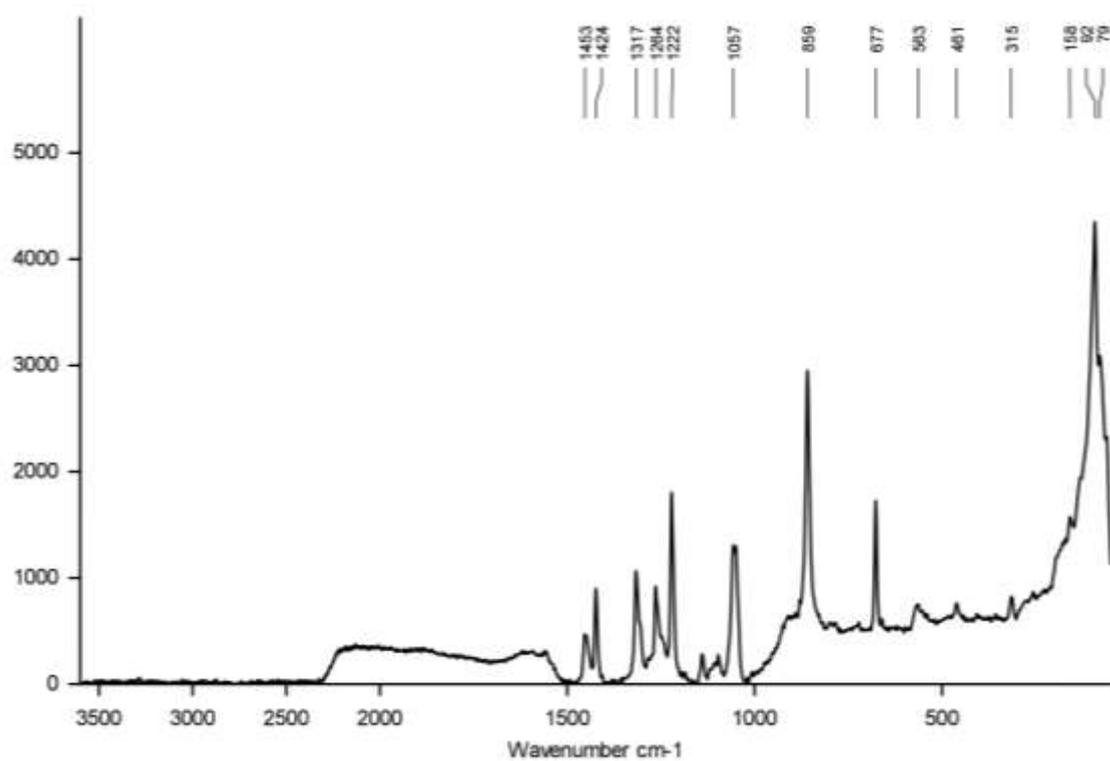
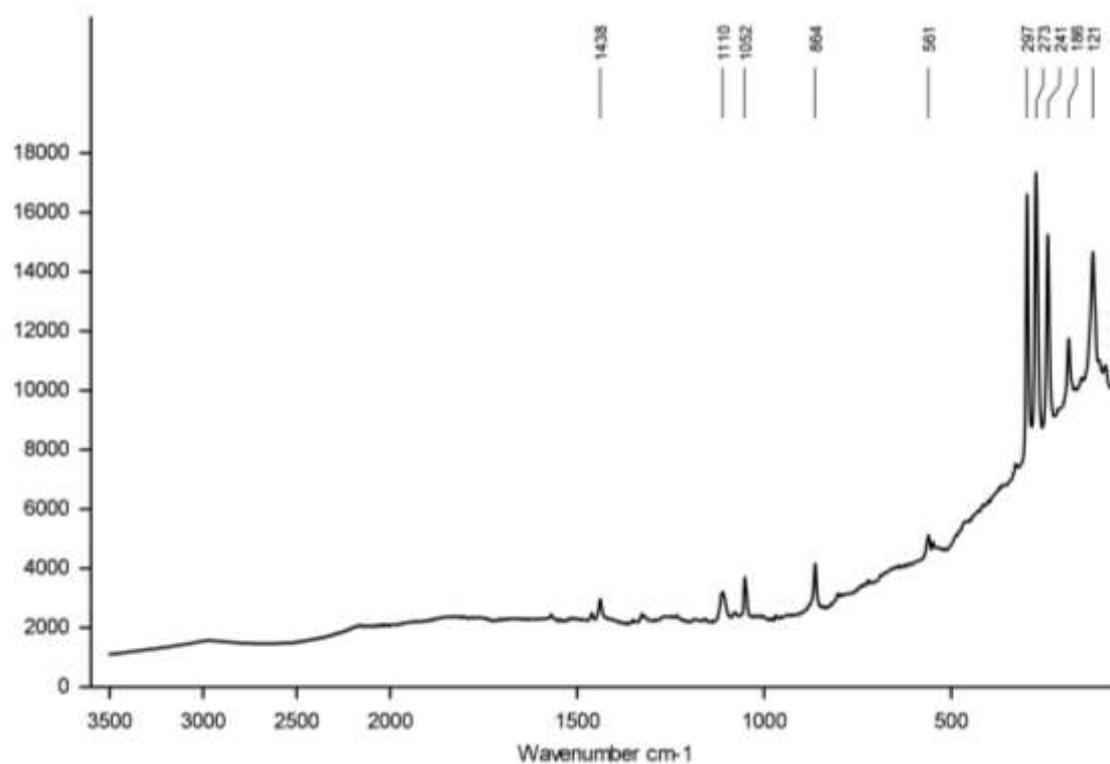
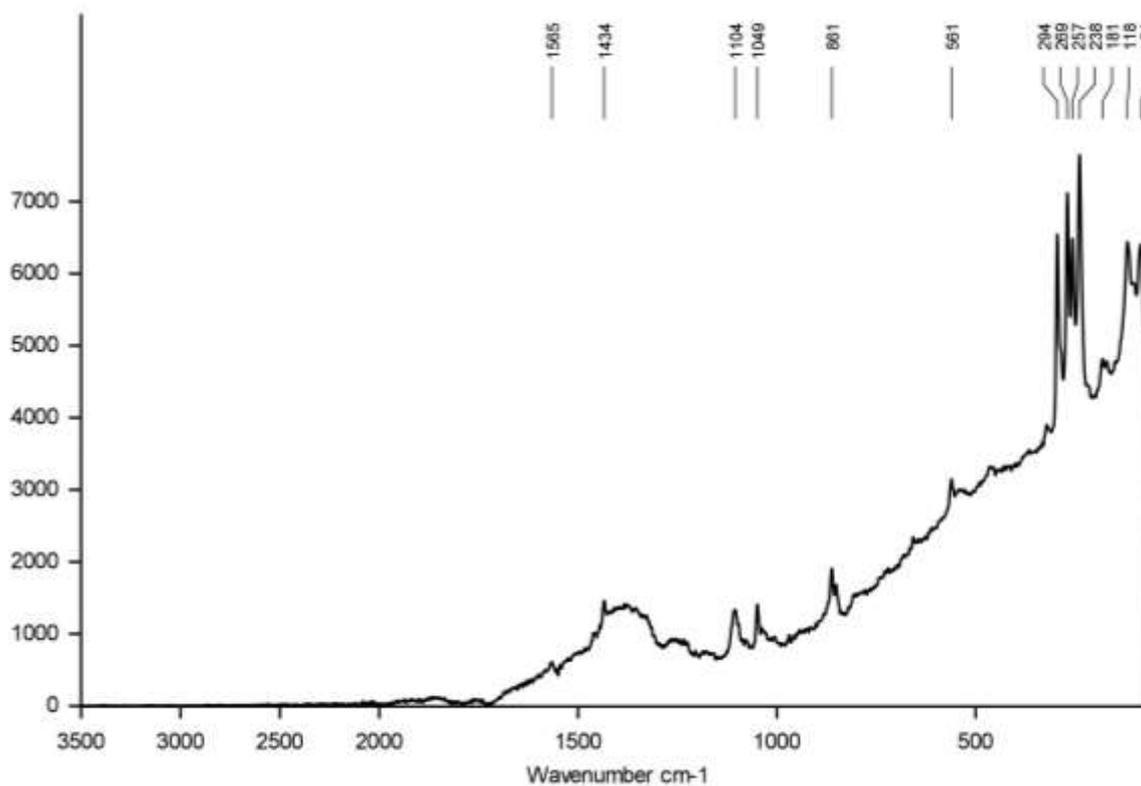
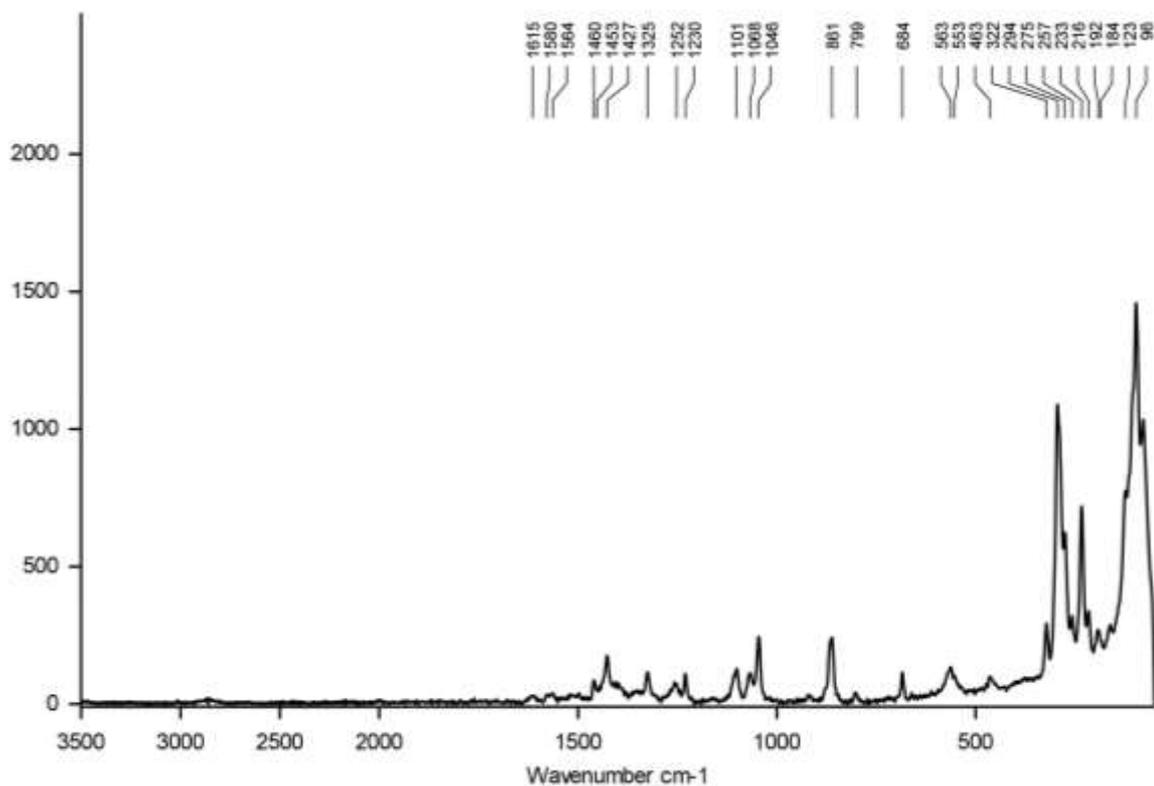
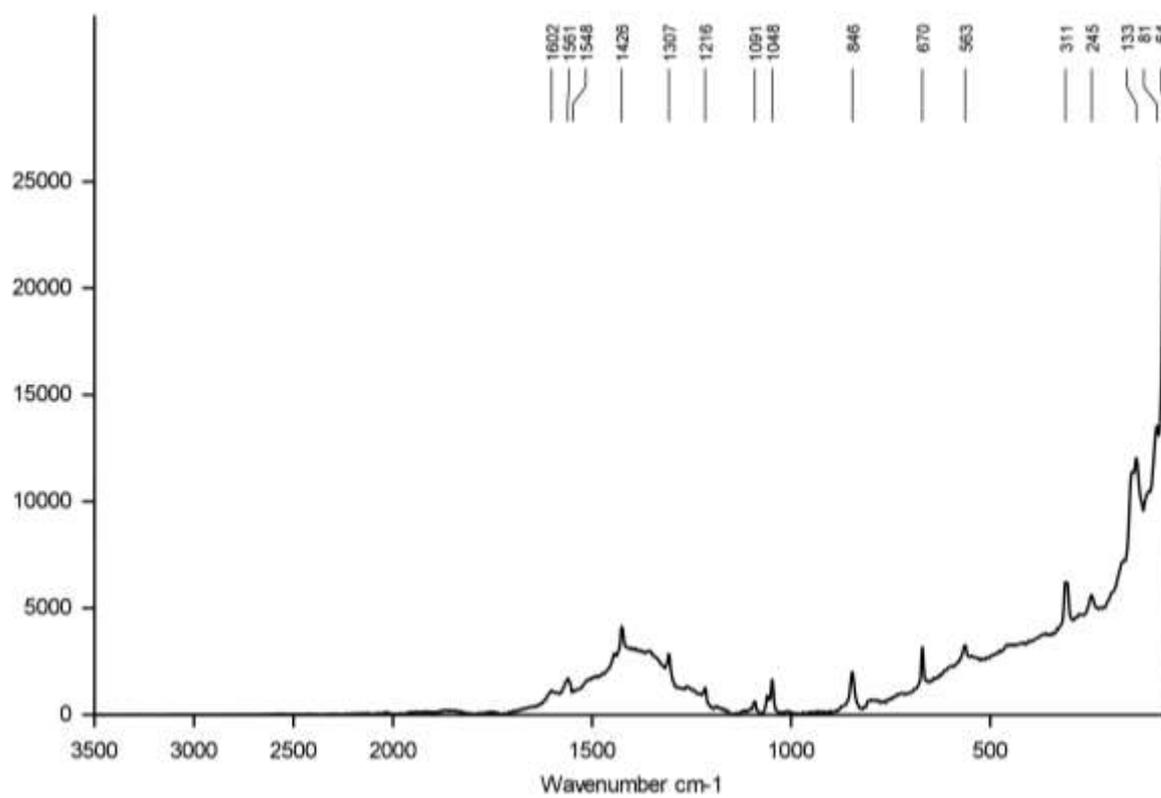


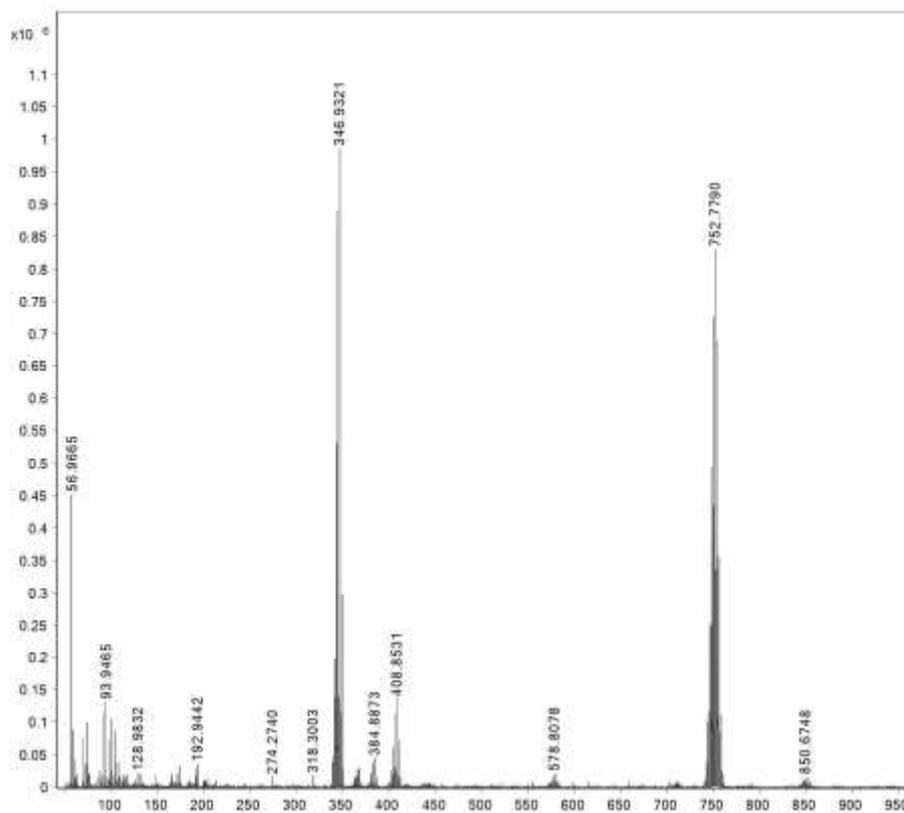
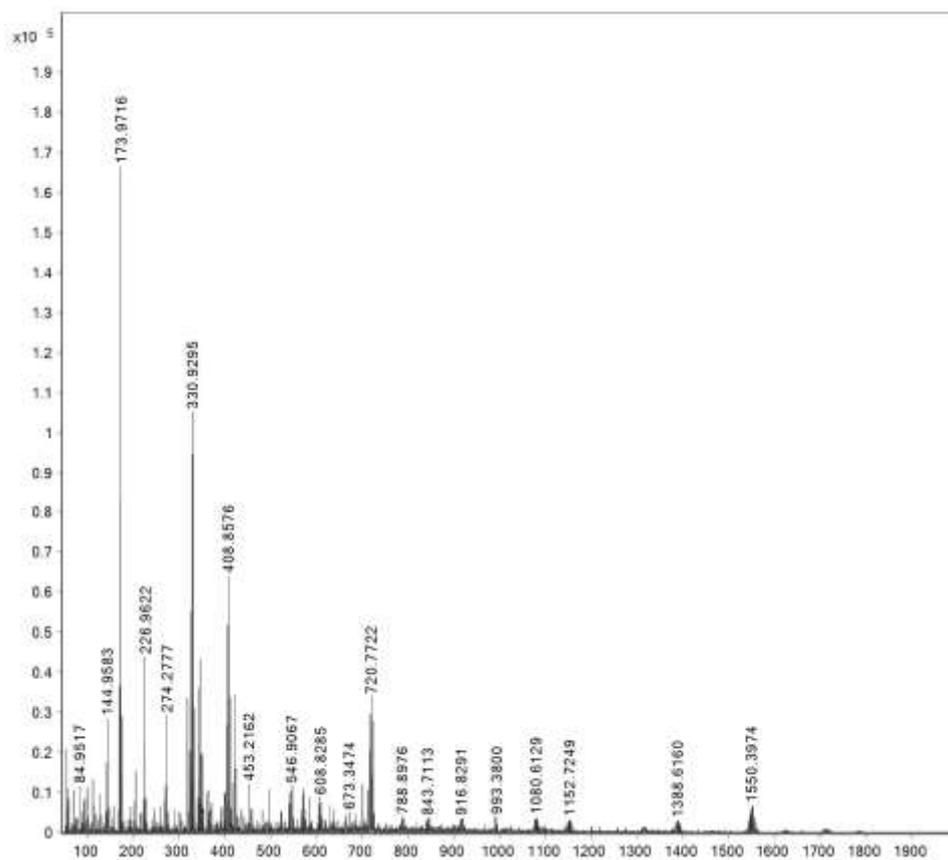
Figura 57. Espectro Raman do complexo  $[\text{ZnCl}_2(\text{L})]$  (4).



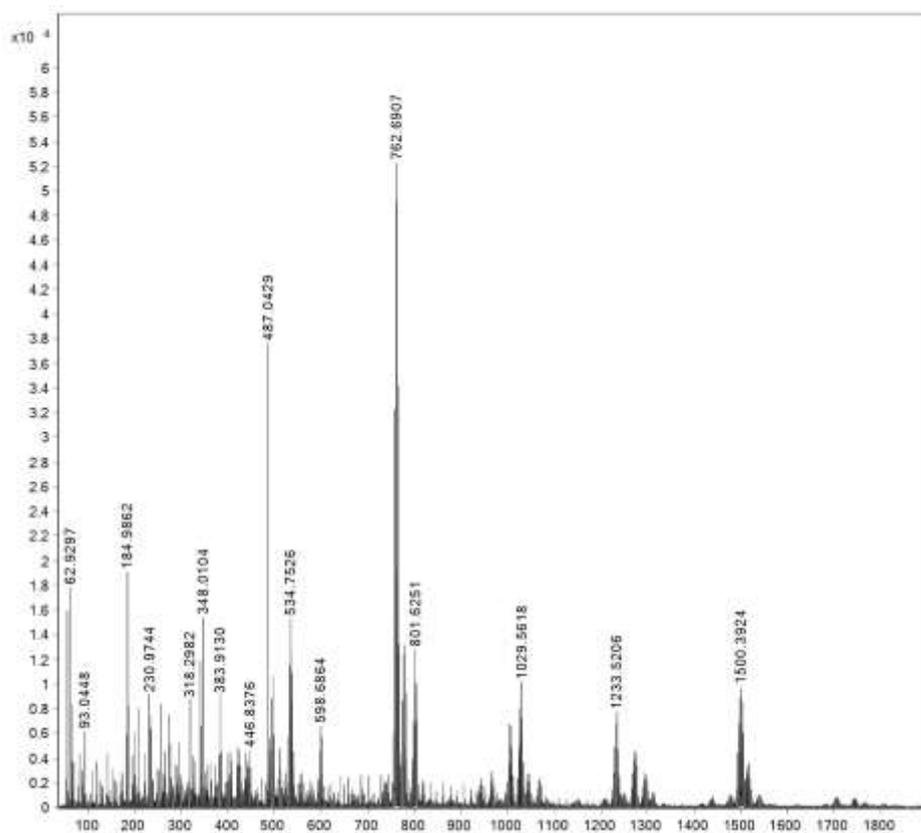
**Figura 58.** Espectro Raman do complexo  $[\text{FeCl}_2(\text{L})]$  (5).**Figura 59.** Espectro Raman do complexo  $[\text{CoCl}_2(\text{L})]$  (6).

**Figura 60.** Espectro Raman do complexo  $[Ag(3-NH_2PySe)]_6$  (7).

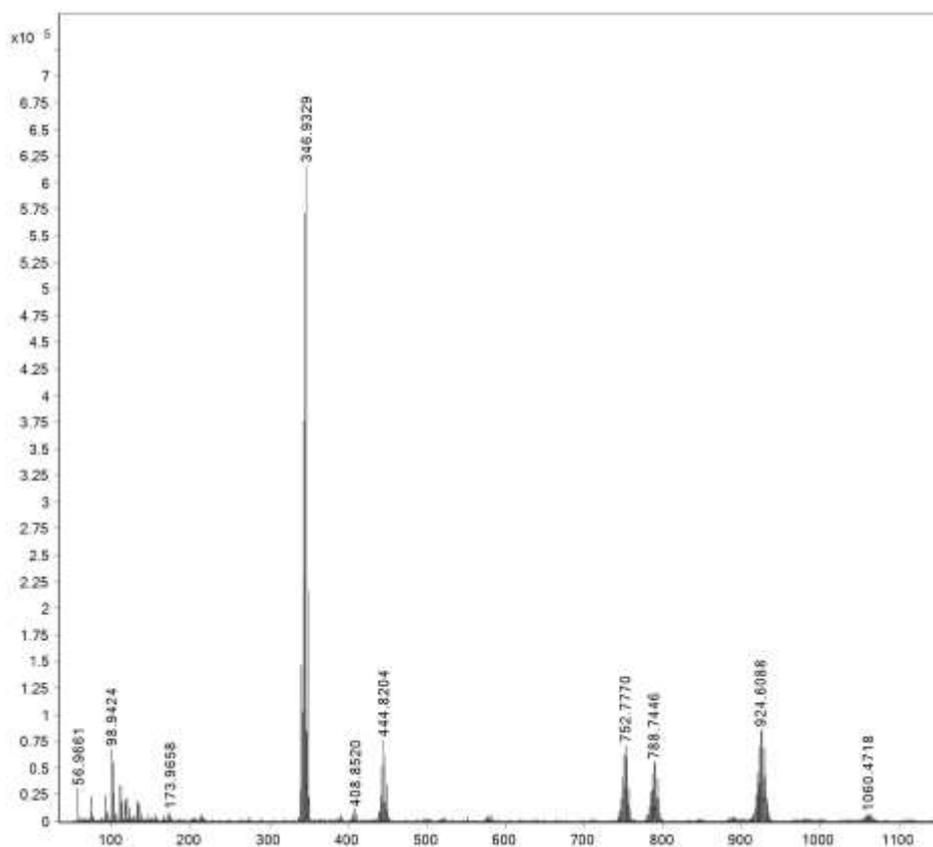


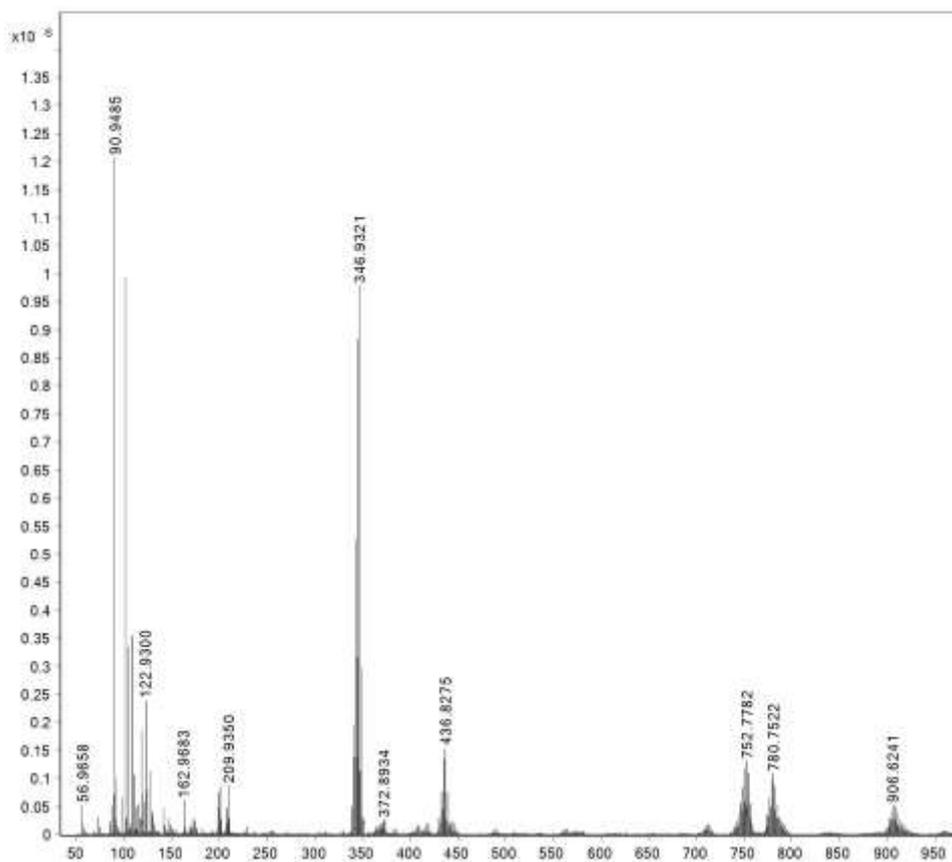
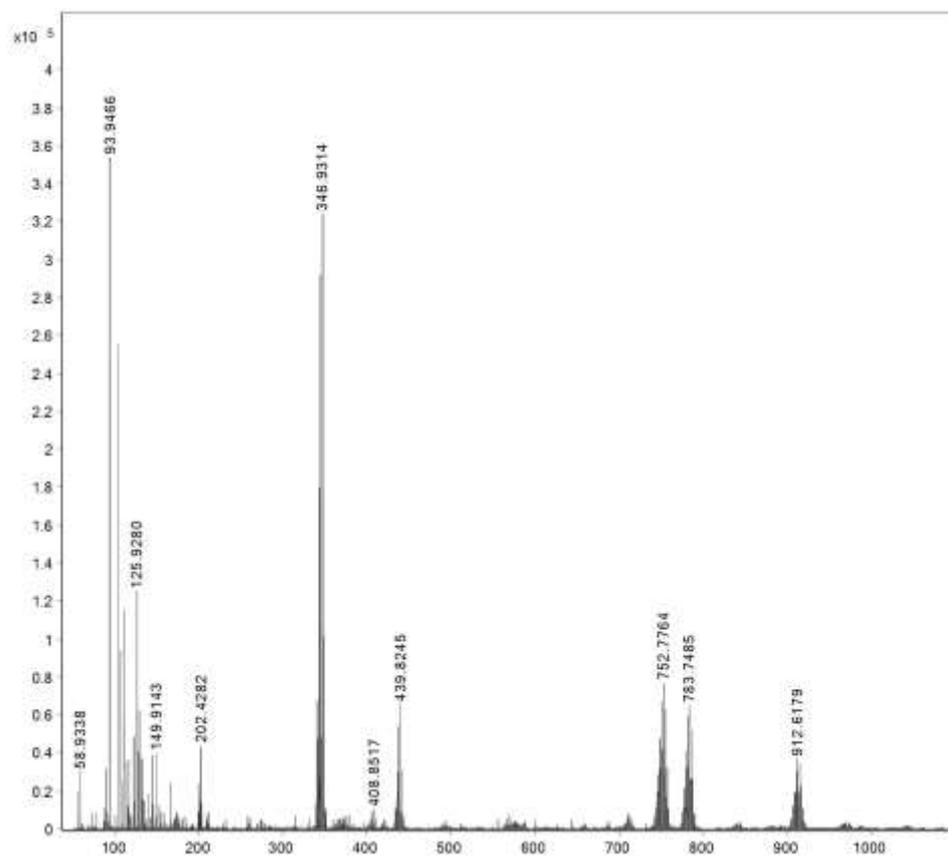
**Figura 61.** Espectro de massas no modo HRMS-ESI-(+) do complexo  $[\text{CuCl}_2(\text{L})]$  (1).**Figura 62.** Espectro de massas no modo HRMS-ESI-(+) do complexo  $[\text{Cu}(3\text{-NH}_2\text{PySeO}_2)_2]$  (2).

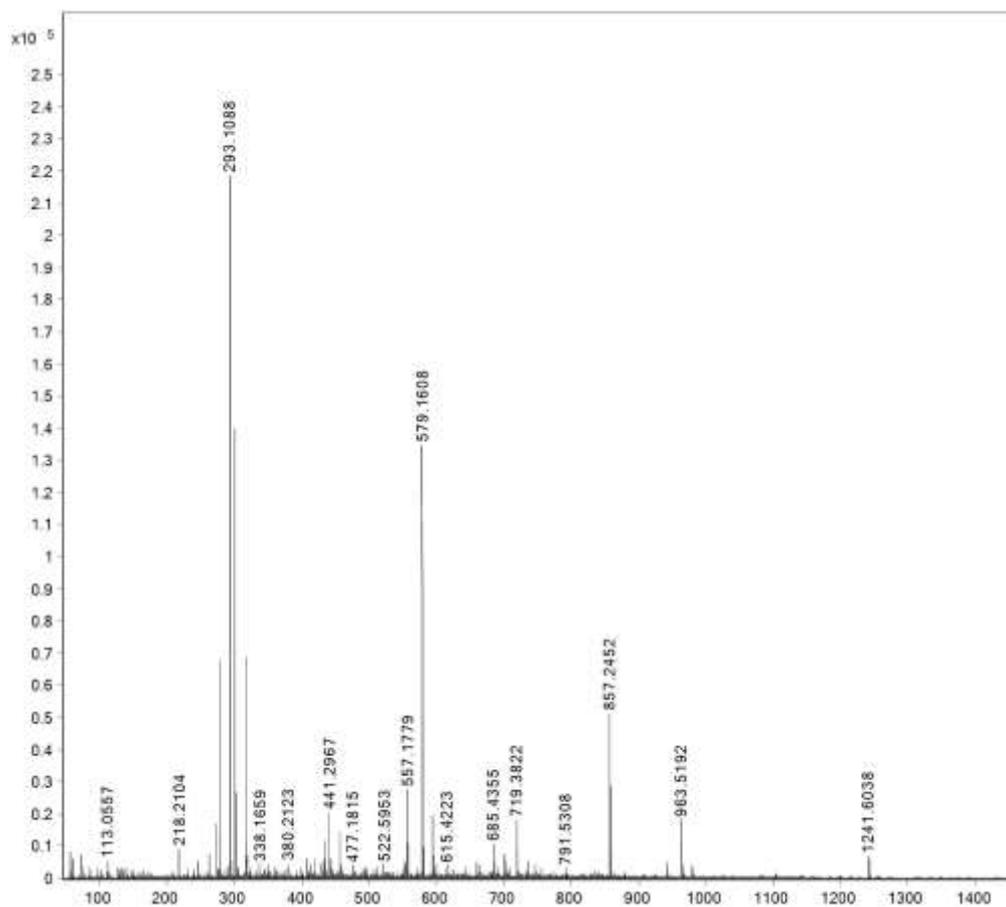
**Figura 63.** Espectro de massas no modo HRMS-ESI-(+) do complexo  $[\text{Cu}(\text{3-NH}_2\text{PySe})_4]$  (**3**).



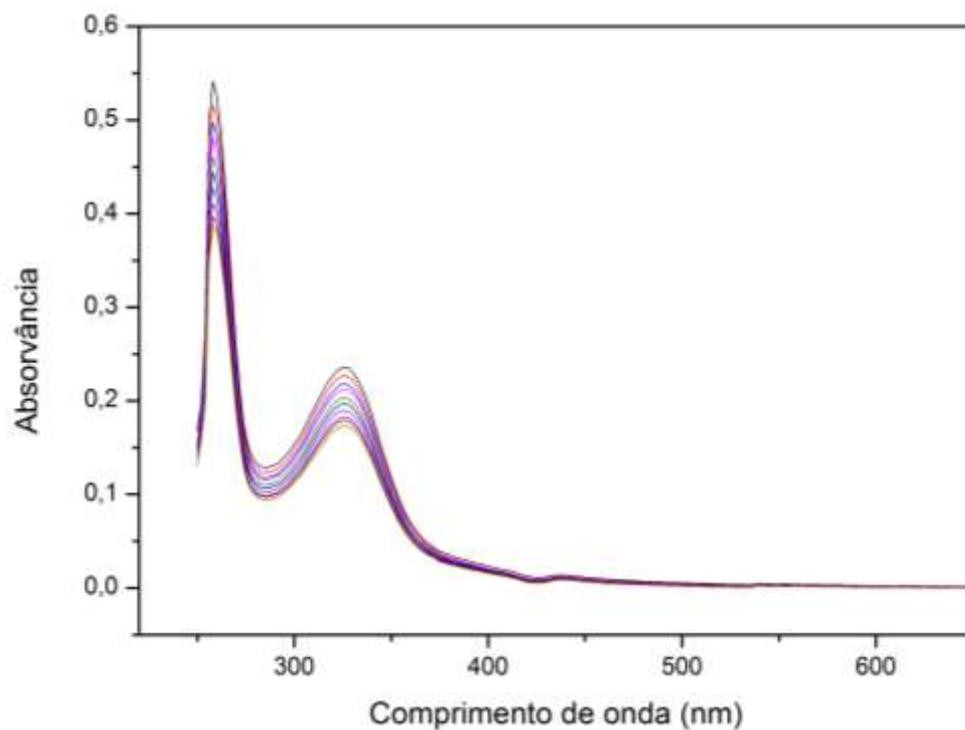
**Figura 64.** Espectro de massas no modo HRMS-ESI-(+) do complexo  $[\text{ZnCl}_2(\text{L})]$  (**4**).



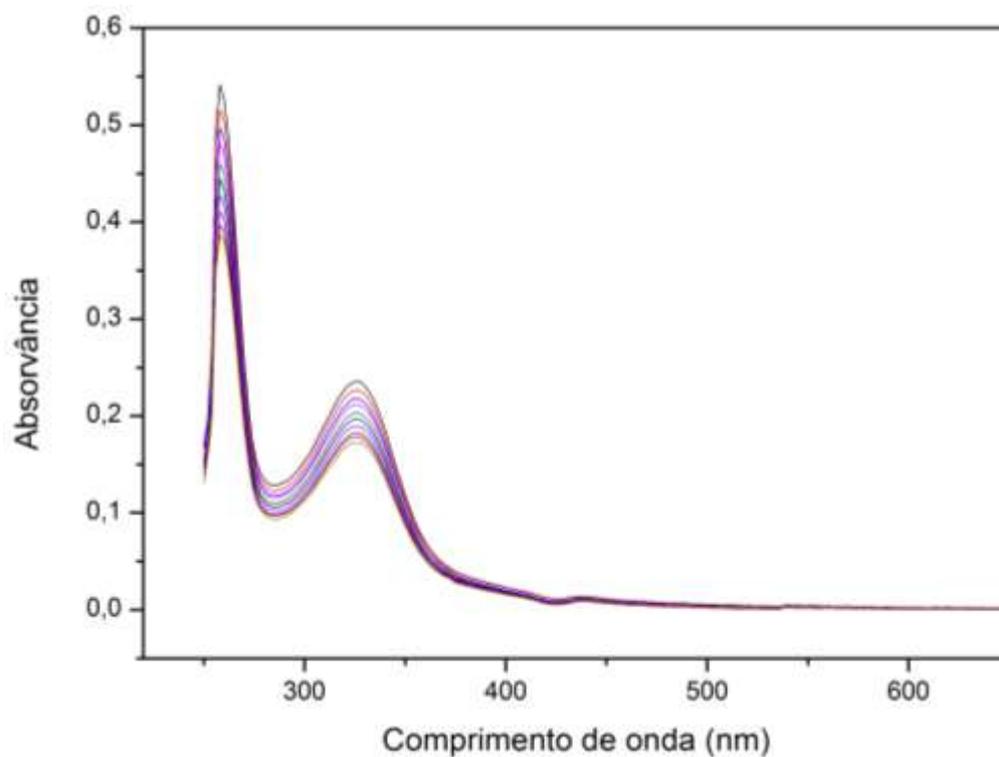
**Figura 65.** Espectro de massas no modo HRMS-ESI-(+) do complexo  $[\text{FeCl}_2(\text{L})]$  (5).**Figura 66.** Espectro de massas no modo HRMS-ESI-(+) do complexo  $[\text{CoCl}_2(\text{L})]$  (6).

**Figura 67.** Espectro de massas no modo HRMS-ESI(+) do complexo  $[Ag(3-NH_2PySe)]_6$  (**7**).

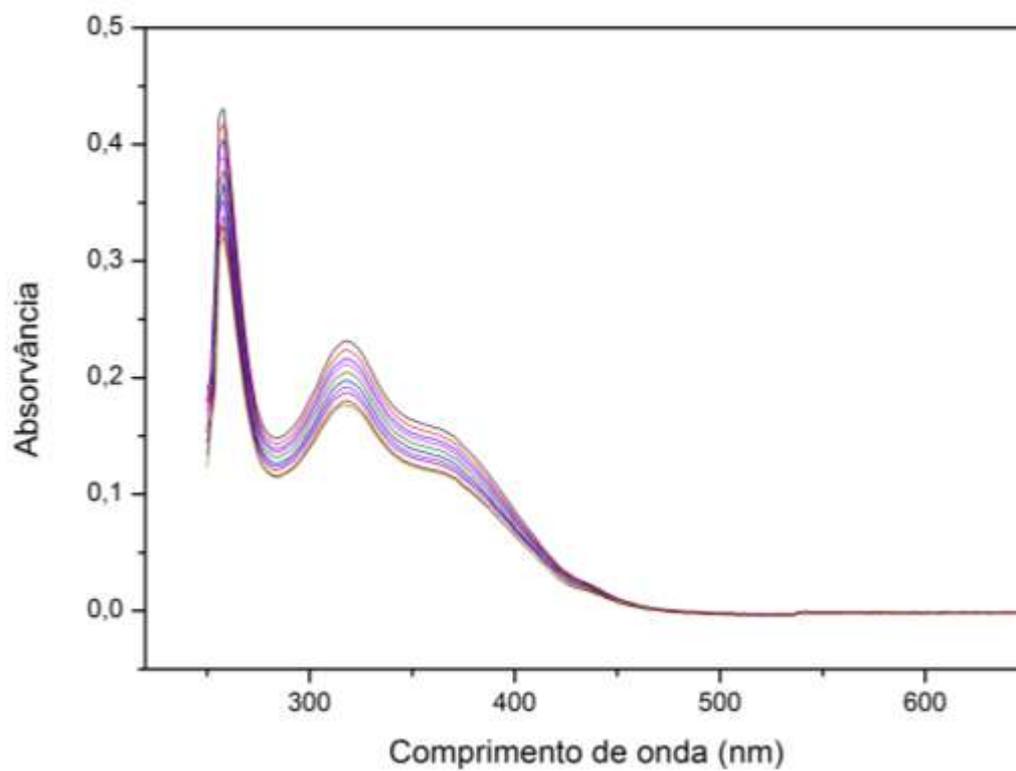
**Figura 68.** Espectros de diferentes concentrações do complexo  $[\text{Cu}(\text{3-NH}_2\text{PySeO}_2)_2]$  (**2**) em DMSO, na região do UV-Vis.



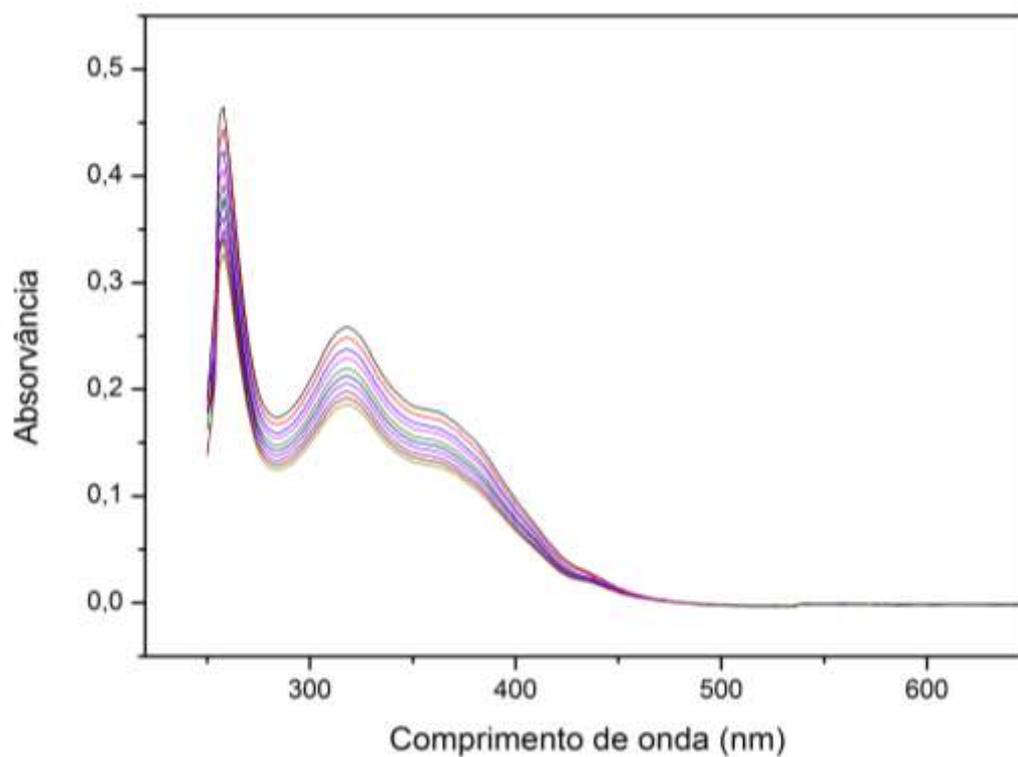
**Figura 69.** Espectros de diferentes concentrações do complexo  $[\text{Cu}(\text{3-NH}_2\text{PySe})_4]$  (**3**) em DMSO, na região do UV-Vis.



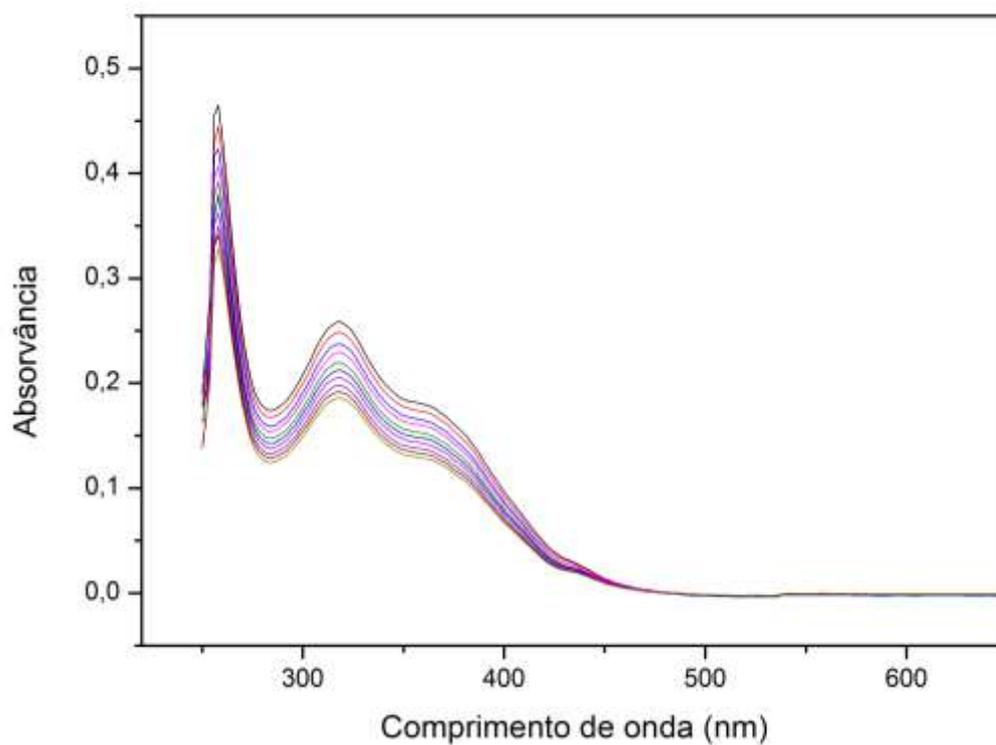
**Figura 70.** Espectros de diferentes concentrações do complexo  $[\text{ZnCl}_2(\text{L})]$  (4) em DMSO, na região do UV-Vis.



**Figura 71.** Espectros de diferentes concentrações do complexo  $[\text{FeCl}_2(\text{L})]$  (5) em DMSO, na região do UV-Vis.



**Figura 72.** Espectros de diferentes concentrações do complexo  $[\text{CoCl}_2(\text{L})]$  (6) em DMSO, na região do UV-Vis.



**Figura 73.** Espectros de diferentes concentrações do complexo  $[\text{Ag}(3\text{-NH}_2\text{PySe})_6]$  (7) em DMSO, na região do UV-Vis.

