



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

**SÍNTESE, ESTRUTURA E AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE  
ANTIMICROBIANA DE COMPLEXOS METÁLICOS COM  
SULFAMETOXAZOL**

TESE DE DOUTORADO

**LENICE DE LOURENÇO MARQUES**

**Santa Maria, RS, Brasil**

**2007**

**SÍNTESE, ESTRUTURA E AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE  
ANTIMICROBIANA DE COMPLEXOS METÁLICOS COM  
SULFAMETOXAZOL**

por

**LENICE DE LOURENÇO MARQUES**

Tese apresentada ao Curso de Pós-Graduação em Química, área de Química Inorgânica, da Universidade Federal de Santa Maria (RS) como requisito parcial para a obtenção do título de **Doutor em Química**.

Orientador: Ernesto Schulz Lang

**Santa Maria, RS, Brasil**

**2007**

**SÍNTESE, ESTRUTURA E AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE  
ANTIMICROBIANA DE COMPLEXOS METÁLICOS COM  
SULFAMETOXAZOL**

ELABORADA POR  
LENICE DE LOURENÇO MARQUES

COMO REQUISITO PARCIAL PARA A OBTENÇÃO DO GRAU DE  
**DOUTOR EM QUÍMICA**

COMISSÃO EXAMINADORA:

---

**Prof. Dr. Ernesto Schulz Lang**  
Departamento de Química Inorgânica - UFSM

---

**Profa. Dra. Marli Matiko Anraku de Campos**  
Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas - UFSM

---

**Prof. Dr. José Ribeiro Gregório**  
Departamento de Inorgânica - UFRGS

---

**Prof. Dr. Gelson de Oliveira Manzoni**  
Departamento de Química Inorgânica - UFSM

---

**Prof. Dr. Herton Fenner**  
Departamento de Química Inorgânica - UFSM

*“E uma vez que nos tenhamos decidido,  
também devemos executar aquilo  
a que dissemos sim.”  
J. Kentenich*

*Pai, Mãe, Dú, Didi e Fabiano  
é por vocês e é pra vocês.*

## Agradecimentos

*À DEUS – “Uma das razões mais importantes, para nós não termos medo, consiste também em darmos a DEUS a oportunidade de fazer algo.”*

*Ao Prof. Ernesto, mais do que orientador, um amigo, sempre!*

*Ao Prof. Gelson, pela inestimável contribuição a este trabalho.*

*Ao Prof. Herton, pelo estímulo..., pelo incentivo..., pela boa vontade...*

*A Profa. Marli, obrigado pelas bactérias, obrigado pelo carinho.*

*Ao Prof. J. R. Gregório, pelo aceite e pelas valiosas sugestões.*

*Aos Profs. Clóvis Peppe, Robert Burrow, Élide Bonfada, pela disponibilidade.*

*Ao LMI, de ontem, de hoje e de sempre...*

*Aos amigos que hoje seguem seus próprios caminhos, aos que ainda continuam nessa louca e adorável vida no subsolo e aos que ainda virão.*

*Às minhas colaboradoras, Aline e Lara, principalmente pela amizade.*

*Aos funcionários da Pós-Graduação em Química, Valéria e Ademir.*

*Ao CNPq pelo apoio financeiro recebido.*

*À todos que me apoiaram, me incentivaram, torceram e choraram junto comigo, desde o dia em que escolhi seguir por esse caminho.*

---

## Resumo

Tese de Doutorado em Química Inorgânica  
Programa de Pós-Graduação em Química  
Universidade Federal de Santa Maria

### **SÍNTESE, ESTRUTURA E AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIMICROBIANA DE COMPLEXOS METÁLICOS COM SULFAMETOXAZOL**

Autor: Lenice de Lourenço Marques  
Orientador: Prof. Dr. Ernesto Schulz Lang  
Santa Maria, 16 de Março de 2007.

Este trabalho apresenta o estudo de compostos obtidos a partir da interação da sulfametoxazol com acetatos de cobre, cádmio, mercúrio e níquel, acetato e/ou cloreto de trifenilfosfina de ouro e com cloreto de prata. A síntese e a caracterização destes novos compostos estão relacionadas à exploração da reatividade, ao comportamento coordenativo e à compreensão das interações entre os diferentes centros metálicos e o ligante. Efetuou-se um estudo estrutural no estado sólido para a caracterização das interações presentes nas estruturas cristalinas dos compostos sintetizados e a ferramenta utilizada foi a difração de raios-X em monocristal. Desta forma, aprofundou-se na compreensão da relação entre a estrutura cristalina dos compostos e sua organização supramolecular. Além disso, para todos os compostos incluem-se os resultados de análise elementar e espectroscopia de infravermelho. Os testes *in vitro* da atividade antimicrobiana foram feitos usando a técnica da diluição em caldo para avaliar a sensibilidade a agentes antimicrobianos para bactérias de crescimento aeróbio. Bactérias Gram-positivas (*Staphylococcus aureus*) e Gram-negativas (*Escherichia coli* e *Pseudomonas aeruginosa*) conduziram a determinação da menor concentração (CIM) da droga capaz de inibir o crescimento do microrganismo.

**Abstract**

PhD Thesis on Inorganic Chemistry  
Programa de Pós-Graduação em Química  
Universidade Federal de Santa Maria

**SYNTHESIS, STRUCTURE AND ANTIMICROBIAL ACTIVITY  
EVALUATION OF METALLIC COMPLEXES WITH  
SULFAMETHOXAZOLE**

Author: Lenice de Lourenço Marques  
Academic Advisor: Prof. Dr. Ernesto Schulz Lang  
Santa Maria, March 16<sup>th</sup> 2007.

This work presents the study of compounds obtained from interaction of sulfamethoxazole with copper, cadmium, mercury and nickel acetates, gold triphenylphosphine acetate / chloride and with silver chloride. The synthesis and the characterization of the new compounds were accomplished by the analyses of the reactivity, the coordinative behavior and to the comprehension of the interactions between the different metallic centers and the ligands. It has been done a structural study in the solid state for the characterization of the interactions occurring in the crystalline structures of the synthesized compounds and the used tool was X-ray diffraction in single crystal. The major goal was understanding of the relationship between the crystalline structures of the compounds and their supramolecular organization. Besides, for all compounds the results of elemental analysis and infrared spectroscopy are included. Antimicrobiological activity experiments were carried out by using the dilution technique in broth for evaluating of the sensibility to antimicrobial agents for aerobic growth of the bacterias. The lower concentration of the drug capable of inhibiting the growth of the microorganisms (MIC) was determined against Gram-positive strains (*Staphylococcus aureus*) and Gram-negative strains (*Escherichia coli* and *Pseudomonas aeruginosa*).



## Lista de Figuras

<b>Figura 1:</b> Representação estrutural da <i>p</i> -sulfamidrocristidina. ....	4
<b>Figura 2:</b> Representação estrutural da sulfanilamida e do ácido <i>p</i> -aminobenzóico. ....	6
<b>Figura 3:</b> Representação estrutural da sulfametoxazol. ....	7
<b>Figura 4:</b> Representação estrutural da sulfametoxazol – trimetoprima. ....	8
<b>Figura 5:</b> Representação esquemática das etapas do metabolismo do folato bloqueadas pela sulfametoxazol e pela trimetoprima. ....	8
<b>Figura 6:</b> Projeção da estrutura molecular do composto sulfametoxazol. ....	11
<b>Figura 7:</b> Projeção da estrutura molecular do composto sulfametoxazol – trimetoprima. ....	12
<b>Figura 8:</b> Projeção da estrutura molecular do composto [Na(sulfametoxazolato)]. ....	12
<b>Figura 9:</b> Projeção da estrutura molecular do composto [Zn(sulfametoxazolato) <sub>2</sub> (py) <sub>2</sub> (H <sub>2</sub> O) <sub>2</sub> ]. ....	14
<b>Figura 10:</b> Projeção da estrutura molecular do composto [Hg(sulfametoxipiridazinato) <sub>2</sub> ]. ....	16
<b>Figura 11:</b> Projeção da estrutura molecular do composto [Cd(sulfadimidinato) <sub>2</sub> (H <sub>2</sub> O)].2H <sub>2</sub> O. ....	17
<b>Figura 12:</b> Projeção da estrutura molecular do composto [Ni(sulfametizolato) <sub>2</sub> (py) <sub>2</sub> (H <sub>2</sub> O) <sub>2</sub> ]. ....	18
<b>Figura 13:</b> Projeção da estrutura molecular do composto [Cu <sub>2</sub> (sulfametazinato) <sub>2</sub> (μ-CH <sub>3</sub> COO) <sub>2</sub> ]. ....	19
<b>Figura 14:</b> Projeção da estrutura molecular do composto [Cu(sulfametazinato) <sub>2</sub> .2H <sub>2</sub> O] <sub><i>n</i></sub> . ....	20
<b>Figura 15:</b> Projeções das estruturas moleculares dos compostos [Au(sulfadiazinato)(PPh <sub>3</sub> )] e [Au(sulfadiazinato)(AsPh <sub>3</sub> )]. ....	22
<b>Figura 16:</b> Projeção da estrutura molecular do composto [Au <sub>2</sub> (sulfadiazinato) <sub>2</sub> (dppe)]. ....	23
<b>Figura 17:</b> Projeção da estrutura molecular do composto [Cu(sulfisoxazolato) <sub>2</sub> (H <sub>2</sub> O) <sub>4</sub> ].2H <sub>2</sub> O. ....	24

<b>Figura 18:</b> Representação esquemática de um antibiograma quantitativo. ....	42
<b>Figura 19:</b> Placa de microtitulação em caldo Mueller-Hinton. Teste de sensibilidade <i>in vitro</i> para a determinação da Concentração Inibitória Mínima (CIM) dos compostos <b>1</b> , <b>2</b> e <b>4</b> . ....	47
<b>Figura 20:</b> Placa de microtitulação em caldo Mueller-Hinton. Teste de sensibilidade <i>in vitro</i> para a determinação da Concentração Inibitória Mínima (CIM) dos compostos <b>4</b> , <b>8</b> e <b>9</b> . ....	47
<b>Figura 21:</b> Representação estrutural das espécies inativa e ativa das sulfonamidas. ....	52
<b>Figura 22:</b> Projeção ORTEP da estrutura molecular do composto <b>1</b> . ....	56
<b>Figura 23:</b> Projeção da esfera de coordenação do cátion metálico do composto <b>1</b> . ....	57
<b>Figura 24:</b> Projeção da cadeia polimérica do composto <b>1</b> ao longo do eixo cristalográfico <i>a</i> . ....	60
<b>Figura 25:</b> Projeção da cadeia polimérica do composto <b>1</b> na cela unitária. ....	61
<b>Figura 26:</b> Operador de simetria contido na cela unitária triclinica vinculado ao grupo espacial $P\bar{1}$ e projeção do conteúdo da cela unitária triclinica do composto <b>1</b> . ....	61
<b>Figura 27:</b> Projeção ORTEP da estrutura molecular do composto <b>2</b> . ....	65
<b>Figura 28:</b> Projeção da esfera de coordenação do cátion metálico do composto <b>2</b> . ....	66
<b>Figura 29:</b> Operadores de simetria contidos na cela unitária monoclinica vinculados ao grupo espacial $P2_1/c$ e projeção do conteúdo da cela unitária monoclinica do composto <b>2</b> . ....	68
<b>Figura 30:</b> Projeção ORTEP da estrutura molecular do composto <b>3</b> . ....	71
<b>Figura 31:</b> Projeção da esfera de coordenação do cátion metálico do composto <b>3</b> . ....	72
<b>Figura 32:</b> Projeção da cadeia estendida do composto <b>3</b> ao longo do eixo cristalográfico <i>a</i> . ....	74
<b>Figura 33:</b> Operador de simetria contido na cela unitária triclinica vinculado ao grupo espacial $P\bar{1}$ e projeção do conteúdo da cela unitária triclinica do composto <b>3</b> . ....	75

<b>Figura 34:</b> Projeção ORTEP da estrutura molecular do composto <b>4</b> . .....	77
<b>Figura 35:</b> Projeção da esfera de coordenação do cátion metálico do composto <b>4</b> . .....	78
<b>Figura 36:</b> Projeção da cadeia polimérica do composto <b>4</b> ao longo do eixo cristalográfico <i>a</i> . .....	80
<b>Figura 37:</b> Projeção tridimensional do composto <b>4</b> em forma de túneis ou canais ao longo do eixo cristalográfico <i>c</i> . .....	80
<b>Figura 38:</b> Operador de simetria contido na cela unitária triclinica vinculado ao grupo espacial $P\bar{1}$ e projeção do conteúdo da cela unitária triclinica do composto <b>4</b> . .....	81
<b>Figura 39:</b> Projeção ORTEP da estrutura molecular do composto <b>5</b> . .....	84
<b>Figura 40:</b> Projeção ORTEP da estrutura molecular do composto <b>6</b> . .....	85
<b>Figura 41:</b> Projeção ORTEP da estrutura molecular do composto <b>7</b> . .....	86
<b>Figura 42:</b> Projeção da esfera de coordenação do cátion metálico dos compostos <b>5</b> , <b>6</b> e <b>7</b> . .....	87
<b>Figura 43:</b> Projeção da cadeia polimérica do composto <b>5</b> ao longo do eixo cristalográfico <i>c</i> . .....	89
<b>Figura 44:</b> Projeção da cadeia polimérica do composto <b>6</b> ao longo do eixo cristalográfico <i>a</i> . .....	90
<b>Figura 45:</b> Projeção da rede polimérica do composto <b>7</b> no plano <i>bc</i> . .....	91
<b>Figura 46:</b> Projeção tridimensional dos compostos <b>5</b> e <b>6</b> em forma de túneis ou canais ao longo do eixo cristalográfico <i>c</i> para <b>5</b> e <i>a</i> para <b>6</b> . .....	91
<b>Figura 47:</b> Operadores de simetria contidos na cela unitária monoclinica vinculados ao grupo espacial $P2_1/c$ e projeção do conteúdo da cela unitária monoclinica do composto <b>5</b> . .....	92
<b>Figura 48:</b> Operadores de simetria contidos na cela unitária monoclinica vinculados ao grupo espacial $P2_1/n$ e projeção do conteúdo da cela unitária monoclinica do composto <b>7</b> . .....	93
<b>Figura 49:</b> Operador de simetria contido na cela unitária triclinica vinculado ao grupo espacial $P\bar{1}$ e projeção do conteúdo da cela unitária triclinica do composto <b>6</b> . .....	93
<b>Figura 50:</b> Projeção ORTEP da estrutura molecular do composto <b>8</b> . .....	96

<b>Figura 51:</b> Operadores de simetria contidos na cela unitária ortorrômbica vinculados ao grupo espacial $Pna2_1$ e projeção do conteúdo da cela unitária ortorrômbica do composto <b>8</b> . .....	99
<b>Figura 52:</b> Projeção ORTEP da estrutura molecular do composto <b>9</b> . .....	101
<b>Figura 53:</b> Projeção da cadeia polimérica do composto <b>9</b> ao longo do eixo cristalográfico <i>a</i> . .....	103
<b>Figura 54:</b> Projeção tridimensional da organização do composto <b>9</b> formando uma rede polimérica em <i>zig zag</i> ao longo do eixo cristalográfico <i>a</i> . .....	103
<b>Figura 55:</b> Projeção da cadeia polimérica em <i>zig-zag</i> do composto <b>9</b> . .....	104
<b>Figura 56:</b> Operadores de simetria contidos na cela unitária monoclinica vinculados ao grupo espacial $P2_1/c$ e projeção do conteúdo da cela unitária monoclinica do composto <b>9</b> . .....	104
<b>Figura 57:</b> Espectro de Infravermelho do ligante sulfametoxazol. ....	112
<b>Figura 58:</b> Espectro de Infravermelho do composto <b>1</b> . ....	112
<b>Figura 59:</b> Espectro de Infravermelho do composto <b>2</b> . ....	113
<b>Figura 60:</b> Espectro de Infravermelho do composto <b>3</b> . ....	113
<b>Figura 61:</b> Espectro de Infravermelho do composto <b>4</b> . ....	114
<b>Figura 62:</b> Espectro de Infravermelho do composto <b>5</b> . ....	114
<b>Figura 63:</b> Espectro de Infravermelho do composto <b>6</b> . ....	115
<b>Figura 64:</b> Espectro de Infravermelho do composto <b>7</b> . ....	115
<b>Figura 65:</b> Espectro de Infravermelho do composto <b>8</b> . ....	116
<b>Figura 66:</b> Espectro de Infravermelho do composto <b>9</b> . ....	116

## Lista de Tabelas

<b>Tabela 1:</b> Fórmulas estruturais selecionadas de sulfonamidas diversamente substituídas. ....	5
<b>Tabela 2:</b> Dados da coleta de intensidades e do refinamento das estruturas cristalinas de <b>1</b> e <b>2</b> . ....	31
<b>Tabela 3:</b> Dados da coleta de intensidades e do refinamento das estruturas cristalinas de <b>3</b> e <b>4</b> . ....	32
<b>Tabela 4:</b> Dados da coleta de intensidades e do refinamento das estruturas cristalinas de <b>5</b> , <b>6</b> e <b>7</b> . ....	33
<b>Tabela 5:</b> Dados da coleta de intensidades e do refinamento das estruturas cristalinas de <b>8</b> e <b>9</b> . ....	34
<b>Tabela 6:</b> Freqüências mais significativas do ligante sulfametoxazol e dos compostos de <b>1</b> a <b>9</b> . ....	36
<b>Tabela 7:</b> Valores de ponto de fusão e dados da análise elementar para os compostos de <b>1</b> a <b>9</b> . ....	39
<b>Tabela 8:</b> Determinação da Concentração Inibitória Mínima (CIM) dos compostos SMTZ, <b>1</b> , <b>2</b> , <b>4</b> , <b>8</b> e <b>9</b> frente às bactérias Gram-negativas e Gram-positivas. ....	48
<b>Tabela 9:</b> Determinação da Concentração Inibitória Mínima (CIM) dos respectivos sais metálicos de Hg(II), Cu(II), Cd(II), Au(I) e Ag(I) frente às bactérias Gram-negativas e Gram-positivas. ....	48
<b>Tabela 10:</b> Determinação da Concentração Inibitória Mínima (CIM) do composto TMP e das associações SMTZ-Au, SMTZ-TMP e SMTZ-Au-TMP (5:1) frente à bactéria <i>S. aureus</i> . ....	50
<b>Tabela 11:</b> Determinação da Concentração Bactericida Mínima (CBM) dos compostos <b>1</b> , <b>2</b> , <b>4</b> , <b>8</b> e <b>9</b> frente às bactérias Gram-negativas e Gram-positivas. ....	51
<b>Tabela 12:</b> Comprimentos e ângulos de ligações selecionados para o composto <b>1</b> . ....	59

<b>Tabela 13:</b> Condições de reflexões observadas para a rede com simetria monoclinica de <b>2</b> pertencentes ao grupo espacial $P2_1/c$ . .....	64
<b>Tabela 14:</b> Comprimentos e ângulos de ligações selecionados para o composto <b>2</b> . .....	67
<b>Tabela 15:</b> Comprimentos e ângulos de ligações selecionados para o composto <b>3</b> . .....	73
<b>Tabela 16:</b> Comprimentos e ângulos de ligações selecionados para o composto <b>4</b> . .....	79
<b>Tabela 17:</b> Condições de reflexões observadas para a rede com simetria monoclinica de <b>5</b> pertencentes ao grupo espacial $P2_1/c$ . .....	82
<b>Tabela 18:</b> Condições de reflexões observadas para a rede com simetria monoclinica de <b>7</b> pertencentes ao grupo espacial $P2_1/n$ . .....	83
<b>Tabela 19:</b> Comprimentos e ângulos de ligações selecionados para o composto <b>5</b> . .....	88
<b>Tabela 20:</b> Comprimentos e ângulos de ligações selecionados para o composto <b>6</b> . .....	88
<b>Tabela 21:</b> Comprimentos e ângulos de ligações selecionados para o composto <b>7</b> . .....	89
<b>Tabela 22:</b> Condições de reflexões observadas para a rede com simetria monoclinica de <b>8</b> pertencentes ao grupo espacial $Pna2_1$ . .....	95
<b>Tabela 23:</b> Comprimentos e ângulos de ligações selecionados para o composto <b>8</b> . .....	98
<b>Tabela 24:</b> Condições de reflexões observadas para a rede com simetria monoclinica de <b>9</b> pertencentes ao grupo espacial $P2_1/c$ . .....	100
<b>Tabela 25:</b> Comprimentos e ângulos de ligações selecionados para o composto <b>9</b> . .....	102

---

## Lista de Esquemas

<b>Esquema reacional 1:</b> Método sintético para obtenção das sulfonamidas. ...	5
<b>Esquema 2:</b> Representação esquemática da obtenção dos compostos <b>(1)</b> , <b>(2)</b> , <b>(3)</b> , <b>(4)</b> , <b>(5)</b> , <b>(6)</b> , <b>(7)</b> , <b>(8)</b> e <b>(9)</b> . .....	54

## Lista de Siglas e Abreviaturas

<b>SMTZ</b>	sulfametoxazol
<b>TMP</b>	trimetoprima
<b>Å</b>	Angstrom
<b>v</b>	estiramento, simétrico (s) ou assimétrico (as)
<b>δ</b>	deformação, simétrica (s) ou assimétrica (as)
<b>α, β, γ</b>	ângulos dos eixos cristalográficos
<b>a, b, c</b>	eixos cristalográficos
<b>h, k, l</b>	Índices de Müller
<b>CHN</b>	Carbono, Hidrogênio e Nitrogênio (micro-análise)
<b>F</b>	forte
<b>m</b>	médio
<b>f</b>	fraco
<b>µg</b>	micrograma(s)
<b>µL</b>	microlitro(s)
<b>p.f.</b>	ponto de fusão
<b>IV</b>	Infravermelho
<b>AE</b>	Análise Elementar
<b>RX</b>	Raios-X
<b>t.a.</b>	temperatura ambiente
<b>MeOH</b>	metanol
<b>EtOH</b>	etanol
<b>DMF</b>	dimetilformamida
<b>DMSO</b>	dimetilsulfóxido
<b>py</b>	piridina



## Sumário

<b>Capítulo I. Introdução</b> .....	1
<b>Capítulo II. Objetivos</b> .....	3
II.1. Objetivo Principal .....	3
II.2. Objetivos Específicos .....	3
<b>Capítulo III. Revisão Bibliográfica</b> .....	4
III.1. Sulfonamidas: Generalidades .....	4
III.2. Sulfametoxazol: Generalidades .....	7
III.3. Química de Coordenação da Sulfametoxazol .....	10
III.4. Química de Coordenação de outras Sulfonamidas .....	15
<b>Capítulo IV. Parte Experimental</b> .....	25
IV.1. Síntese dos Compostos .....	25
IV.1.1. Síntese do composto $[\text{Hg}(\text{sulfametoxazolato})_2] \cdot 2\text{DMSO}$ <b>(1)</b> .....	25
IV.1.2. Síntese do composto $[\text{Cu}_2(\mu\text{-CH}_3\text{COO})_4(\text{sulfametoxazolato})_2]$ <b>(2)</b> .....	25
IV.1.3. Síntese do composto $[\text{Ni}(\text{sulfametoxazolato})_2(\text{py})_2(\text{H}_2\text{O})_2]$ <b>(3)</b> .....	26
IV.1.4. Síntese do composto $[\text{Cd}(\text{sulfametoxazolato})_2(\text{CH}_3\text{OH})_2]_n \cdot x(\text{CH}_3\text{OH})$ <b>(4)</b> .....	26
IV.1.5. Síntese dos compostos $[\text{Cd}(\text{sulfametoxazolato})_2(\text{DMF})_2]_n$ <b>(5)</b> , $[\text{Cd}(\text{sulfametoxazolato})_2(\text{DMSO})_2]_n$ <b>(6)</b> , $[\text{Cd}(\text{sulfametoxazolato})_2(\text{py})_2]_n \cdot n(\text{py})$ <b>(7)</b> .....	27
IV.1.6. Síntese do composto $[\text{Au}(\text{sulfametoxazolato})(\text{PPh}_3)]$ <b>(8)</b> .....	28
IV.1.7. Síntese do composto $[\text{Ag}(\text{sulfametoxazolato})]$ <b>(9)</b> .....	29
IV.2. Métodos e Técnicas .....	30
IV.2.1. Difração de Raios-X .....	30
IV.2.2. Espectroscopia no Infravermelho .....	35
IV.2.3. Análise Elementar .....	38
IV.2.4. Ponto de Fusão .....	38
<b>Capítulo V. Avaliação da Atividade Antimicrobiana</b> .....	40
V.1. Evolução dos Agentes Antibacterianos .....	40
V.2. Teste de Sensibilidade <i>in vitro</i> .....	42
V.3. Definições .....	43

V.3.1. Concentração Inibitória Mínima (CIM) .....	43
V.3.2. Concentração Bactericida Mínima (CBM) .....	43
V.3.3. Método de Microdiluição em Caldo .....	43
V.3.4. Determinação da CIM .....	43
V.3.5. Determinação da CBM .....	43
V.3.6. Método de Utilização do Indicador AlamarBlue .....	43
V.4. Métodos e Materiais .....	44
V.4.1. Microrganismos .....	44
V.4.2. Meios de cultura .....	44
V.4.3. Preparo dos meios de cultura .....	44
V.5. Procedimentos Técnicos .....	44
V.5.1. Preparo do inóculo .....	45
V.5.2. Preparo das soluções estoques .....	45
V.5.3. Preparo da solução de uso .....	45
V.5.4. Diluição em série .....	45
V.5.5. Preparo do indicador AlamarBlue .....	45
V.5.6. Determinação da CIM .....	46
V.5.7. Determinação da CBM .....	46
V.6. Avaliação da Atividade Antimicrobiana .....	46
<b>Capítulo VI. Discussão dos Resultados</b> .....	<b>54</b>
VI.1. Composto $[\text{Hg}(\text{sulfametoxazolato})_2]_2 \cdot 2\text{DMSO}$ <b>(1)</b> .....	55
VI.2. Composto $[\text{Cu}_2(\mu\text{-CH}_3\text{COO})_4(\text{sulfametoxazolato})_2]$ <b>(2)</b> .....	64
VI.3. Composto $[\text{Ni}(\text{sulfametoxazolato})_2(\text{py})_2(\text{H}_2\text{O})_2]$ <b>(3)</b> .....	70
VI.4. Composto $[\text{Cd}(\text{sulfametoxazolato})_2(\text{CH}_3\text{OH})_2]_{n \cdot x}(\text{CH}_3\text{OH})$ <b>(4)</b> .....	76
VI.5. Compostos $[\text{Cd}(\text{sulfametoxazolato})_2(\text{DMF})_2]_n$ <b>(5)</b> , $[\text{Cd}(\text{sulfametoxazolato})_2(\text{DMSO})_2]_n$ <b>(6)</b> $[\text{Cd}(\text{sulfametoxazolato})_2(\text{py})_2]_{n \cdot n}(\text{py})$ <b>(7)</b> .....	82
VI.6. Composto $[\text{Au}(\text{sulfametoxazolato})(\text{PPh}_3)]$ <b>(8)</b> .....	95
VI.7. Composto $[\text{Ag}(\text{sulfametoxazolato})]$ <b>(9)</b> .....	100
<b>Capítulo VII. Conclusões</b> .....	<b>106</b>
<b>Capítulo VIII. Perspectivas</b> .....	<b>108</b>
<b>Capítulo IX. Referências Bibliográficas</b> .....	<b>109</b>
<b>Anexo I. Espectros de Infravermelho</b> .....	<b>112</b>

# **Capítulo I**

## **Introdução**

## Capítulo I. Introdução

Os agentes mais amplamente utilizados em infecções bacterianas sistêmicas são os antibióticos e as sulfonamidas<sup>1</sup>.

A era moderna da terapia antimicrobiana teve início em 1932, com o uso clínico das sulfonamidas e seus derivados com ação antibacteriana. O surgimento de inúmeros derivados sulfonamídicos dotados de atividade antibacteriana e com diferentes propriedades farmacodinâmicas e toxicológicas se deu com a eclosão da 2ª Guerra Mundial. Este período exigiu um grande desenvolvimento de novos quimioterápicos e provocou o surgimento de novas sulfas, como a *sulfametoxazol*, por exemplo, de ação prolongada, de alta eficácia, melhor comodidade posológica e baixa toxicidade. Estes agentes antibacterianos passaram a ser usados em infecções decorrentes dos ferimentos da guerra, consagrando-se a sua efetividade.

Por outro lado, a vulnerabilidade da população humana às doenças infecciosas por microrganismos resistentes é um problema mundial. Atualmente, o número de casos clínicos de infecções por bactérias e fungos multiresistentes revelam dados alarmantes. Por isso existe a necessidade constante de produção de novos agentes com atividade antimicrobiana e a pesquisa deve ser urgente, considerando a vulnerabilidade do homem ao surgimento de infecções oportunistas fatais.

Este fato levou à investigação da síntese e caracterização de novos complexos envolvendo diferentes íons metálicos e sulfametoxazol.

Os efeitos da sulfametoxazol, relacionados com a sua atividade antimicrobiana, já são bastante conhecidos. Da combinação com metais podem resultar compostos com potencial atividade biológica. Desta forma, consolidou-se o interesse pela química de coordenação de complexos metálicos desta sulfa. As interações dos diferentes íons metálicos com sulfametoxazol podem ocorrer de diversas maneiras, o que leva a uma série de estruturas novas, com propriedades físicas, químicas e biológicas distintas.

O papel desempenhado pelas ligações secundárias inter e/ou intramoleculares é essencial na formação dos arranjos estruturais e de sistemas supramoleculares.

Acredita-se que o entendimento das forças presentes na estrutura cristalina destes compostos é um pré-requisito para compreender as propriedades intrínsecas dos novos modelos formulados e para avaliação das suas propriedades químicas. Neste sentido, a difração de raios-X em monocristal destaca-se como a ferramenta mais adequada para caracterizar os tipos de forças que podem obter destaque no contexto do estado sólido.

# **Capítulo II**

## **Objetivos**

## Capítulo II. Objetivos

### II.1. Objetivo Principal

Este trabalho está centrado na síntese, na caracterização e na avaliação da atividade antimicrobiana de novos complexos obtidos a partir da interação entre diferentes centros metálicos com sulfametoxazol.

### II.2. Objetivos Específicos

I - Estudar o comportamento da sulfametoxazol frente a diferentes íons metálicos, avaliando os seguintes aspectos:

- a reatividade dos metais frente à molécula de sulfametoxazol;
- as posições preferenciais envolvendo as interações metal-ligante;
- as geometrias de coordenação preferenciais adotadas pelos cátions metálicos.

II - Investigar a ocorrência de arranjos supramoleculares e de ligações inter e/ou intramoleculares, através do uso da técnica de difração de raios-X em monocristal.

III - Analisar os complexos utilizando a espectroscopia no infravermelho e análise elementar de C, H, N.

IV - Determinar *in vitro* os valores da concentração inibitória mínima (CIM) e da concentração bactericida mínima (CBM) dos complexos sintetizados, na tentativa de enquadrar os mesmos como agentes antimicrobianos.

**Capítulo III**  
**Revisão Bibliográfica**

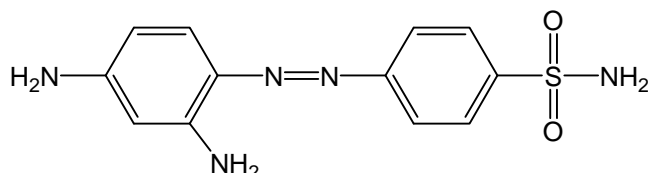


## Capítulo III. Revisão Bibliográfica

### III.1. Sulfonamidas: Generalidades

*Histórico* – O conhecimento da atividade antimicrobiana das sulfonamidas, datada em 1932, inaugurou a moderna quimioterapia antibacteriana e estabeleceu uma radical modificação na evolução clínica de diversas enfermidades. A descoberta das sulfas está ligada ao desenvolvimento industrial da Alemanha no início do século passado e resultou de pesquisas destinadas à obtenção de corantes azóicos<sup>1</sup>.

O composto *p*-sulfamidocrisoidina, conforme ilustrado na Figura 1, foi testado por Gerhardt Domagk<sup>2</sup> no tratamento e prevenção de infecções estreptocócicas de camundongos. A droga mostrou excelente eficácia *in vivo* e, devido à cor avermelhada, foi patenteada sob o nome de Prontosil Rubrum<sup>®</sup>. O crédito por essa descoberta deu a Domagk o prêmio Nobel de Medicina em 1939.



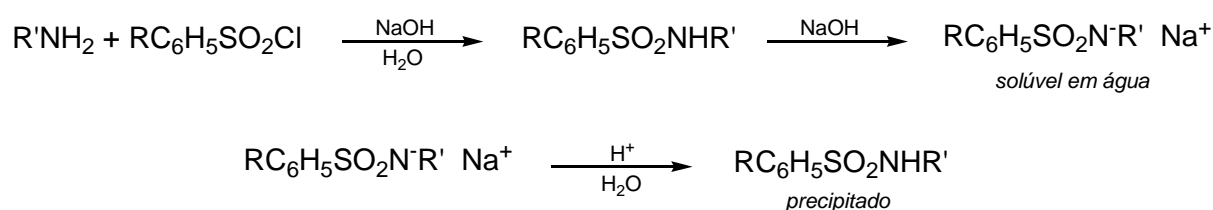
**Figura 1:** Representação estrutural da *p*-sulfamidocrisoidina.

Domagk publicou suas observações, e no ano seguinte, Tréfouël e colaboradores<sup>3</sup>, na França, demonstraram que o grupamento azóico (-N=N-) não era importante para ação da droga a qual, no organismo animal, era metabolizada liberando a substância ativa que constituía a sulfanilamida. Tal substância já havia sido sintetizada em 1908 por Gelmo e colaboradores<sup>4</sup>.

A sulfanilamida era desprovida de coloração, motivo pelo qual foi denominada “Prontosil Album”. A partir de então se iniciou uma investigação intensa buscando derivados sulfonamídicos com maior atividade antimicrobiana, menor toxicidade e melhores características farmacodinâmicas.

*Química* – Sulfonamidas são amidas do ácido sulfônico. O termo sulfonamida é utilizado também para referir-se a derivados substituídos da *p*-aminobenzeno-sulfonamida – sulfanilamida – conforme a Tabela 1.

O método sintético para obter as sulfonamidas consiste na condensação de uma amina primária com o cloreto de benzenosulfonila, em excesso de hidróxido de sódio aquoso, formando o sal de sódio da sulfonamida *N*-substituída. A acidificação desta solução resulta na precipitação da sulfonamida livre, conforme se observa no Esquema reacional 1. A temperatura do sistema de reação não deve exceder a 60°C para que se obtenha um bom rendimento<sup>5</sup>.



**Esquema reacional 1:** Método sintético para obtenção das sulfonamidas.

**Tabela 1:** Fórmulas estruturais selecionadas de sulfonamidas diversamente substituídas.

Nome	R'	R	
sulfanilamida	H	H	
sulfapiridina	H		
sulfadiazina	H		
sulfamerazina	H		
sulfametoxipiridazina	H		
sulfatiazol	H		

Todos os requisitos estruturais mínimos para ação antibacteriana estão reunidos na própria sulfanilamida. A atividade do grupo  $-S(O)_2NH_2$  relaciona-se ao fato do átomo de enxofre estar diretamente ligado ao anel benzeno. O grupo  $p-NH_2$  (cujo N recebeu a designação de N4) é essencial e só pode ser substituído por grupos capazes de serem convertidos *in vivo* em grupos amino livres. As substituições efetuadas no nitrogênio do grupo  $-NHR$  (cujo N recebeu a designação de N1) possuem efeitos variáveis sobre a atividade antibacteriana da molécula. Todavia, a substituição dos núcleos aromáticos heterocíclicos em N1 produz compostos altamente potentes<sup>1</sup>.

*Mecanismo de ação* – As sulfonamidas são análogos estruturais e antagonistas competitivos do ácido *p*-aminobenzóico (PABA) impedindo, portanto, a sua utilização pelas bactérias na síntese do ácido fólico<sup>6</sup>. Mais especificamente, as sulfonamidas são inibidores competitivos da diidropteroato-sintetase, a enzima bacteriana responsável pela incorporação do ácido fólico<sup>1</sup>. Os microrganismos sensíveis são aqueles que precisam sintetizar seu próprio ácido fólico. O efeito bacteriostático (ação de uma substância ao inibir o crescimento bacteriano ou interromper a sua reprodução) induzido pelas sulfonamidas é anulado competitivamente pelo PABA. As sulfonamidas não afetam as células de mamíferos através deste mecanismo, visto que necessitam de ácido fólico pré-formado por serem incapazes de sintetizá-lo.

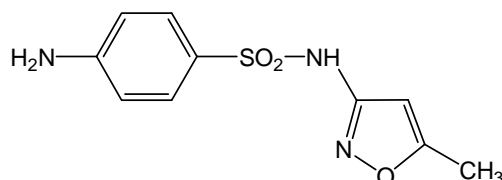


**Figura 2:** Representação estrutural da sulfanilamida e do ácido *p*-aminobenzóico (PABA).

*Resistência bacteriana* – A resistência bacteriana pode ser natural ou adquirida. Presume-se que as bactérias resistentes tenham se originado por mutação ou por transferência da resistência de plasmídios. Além do DNA cromossômico, as células bacterianas podem conter pequenas moléculas circulares de DNA denominadas plasmídios. Certos plasmídios possuem genes responsáveis pela síntese de enzimas que destroem um antibiótico antes que a bactéria, os plasmídios R (resistentes).

### III.2. Sulfametoxazol: Generalidades

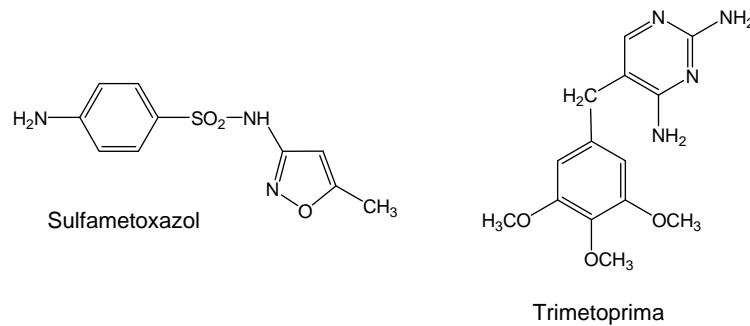
Dentro da classe das sulfonamidas, muitos compostos são bastante conhecidos e populares. Neste trabalho dar-se-á ênfase ao composto 4-amino-*N*-(5-metil-3-isoxazolil)benzeno sulfonamida, conhecido comercialmente como sulfametoxazol.



**Figura 3:** Representação estrutural da sulfametoxazol.

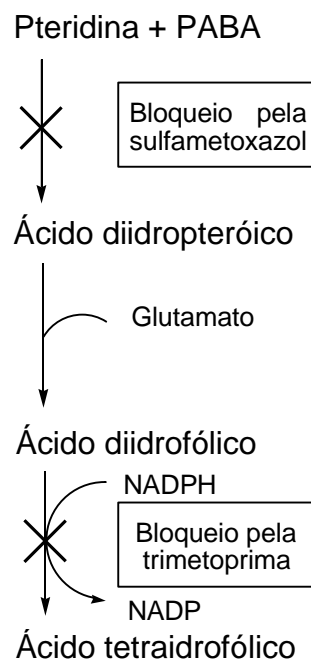
Como características destacam-se a estabilidade, a fácil solubilidade, o baixo custo e o seu potencial farmacológico. Sulfametoxazol é uma droga essencialmente bacteriostática, usada no tratamento de infecções do trato urinário e como antisséptico. A introdução da trimetoprima em combinação com sulfametoxazol constitui um importante progresso no desenvolvimento de agentes antimicrobianos, isto porque a soma da ação bacteriostática das sulfas com a ação bacteriostática da trimetoprima conduz ao efeito bactericida, caracterizado como sinergismo, ou seja, associações de caráter sinérgico (reforço mútuo da ação).

A associação sulfametoxazol – trimetoprima, (5:1), demonstrada na Figura 4, resultou no medicamento comercialmente conhecido como Bactrim<sup>®</sup>, que se mostrou eficaz no tratamento de inúmeras infecções. Nas infecções respiratórias superiores e inferiores, em crianças e adultos com eficácia comparável a eritromicina e amoxicilina<sup>7</sup>.



**Figura 4:** Representação estrutural sulfametoxazol – trimetoprima.

*Mecanismo de ação* – A atividade antimicrobiana da combinação sulfametoxazol – trimetoprima resulta da ação de dois componentes ativos agindo sinergicamente pelo bloqueio seqüencial de duas enzimas que catalisam estágios sucessivos da biossíntese do ácido fólico no microrganismo, conforme representado na Figura 5. Devido à sua semelhança estrutural com o PABA, a sulfonamida inibe a síntese do ácido diidropteróico, enquanto que a trimetoprima, por ser análoga estrutural parcial da molécula do ácido diidrofólico bloqueia a conversão do ácido diidrofólico em tetraidrofólico.



**Figura 5:** Representação esquemática das etapas do metabolismo do folato bloqueadas pela sulfametoxazol e pela trimetoprima.

Apesar de esta relação variar para diferentes bactérias a relação mais eficaz para um maior número de microrganismos é de 20 partes de sulfametoxazol para uma parte de trimetoprima. Por conseguinte, a combinação é formulada para obter uma concentração de sulfametoxazol *in vivo* 20 vezes maior do que a trimetoprima. Conforme mencionado anteriormente, este mecanismo habitualmente resulta em atividade bactericida *in vitro* em concentrações nas quais as substâncias são apenas bacteriostáticas.

*Resistência bacteriana* – A freqüência de desenvolvimento de resistência bacteriana a associação sulfametoxazol – trimetoprima é inferior à dos fármacos isoladamente. Este achado é lógico, pois um microrganismo que adquiriu resistência a um dos componentes ainda pode ser destruído pelo outro. Os microrganismos resistentes à trimetoprima podem surgir por mutação. A resistência nas bactérias Gram-negativas quase sempre se associa à aquisição de um plasmídeo que codifica uma diidrofolato-redutase. O desenvolvimento de resistência à combinação também ocorre *in vivo*<sup>1</sup>.

### III.3. Química de Coordenação da Sulfametoxazol

A química de coordenação que melhor define o comportamento da sulfametoxazol envolve dois principais sítios nitrogenados: o átomo de nitrogênio do grupo amido e o átomo de nitrogênio do anel isoxazólico. A notável capacidade da sulfametoxazol, como em geral dos demais derivados das sulfonamidas, de atuar como ligante está baseada na acidez da função  $-S(O)_2-NH$ , aliada à presença do anel de cinco membros, o grupo isoxazolil. Desta maneira, a desprotonação do grupo NH gera um ligante doador aniônico, com um átomo de nitrogênio isoxazólico, os quais provêm os requisitos estereoquímicos necessários à formação de complexos cujo ligante pode ser monodentado, quelante ou formador de ponte.

Em uma revisão bibliográfica direcionada à sulfametoxazol constata-se, na literatura, a existência de poucos estudos estruturais envolvendo este composto.

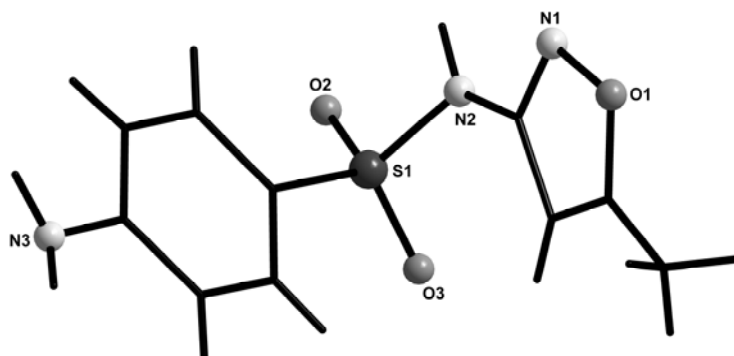
A seguir será feito um breve relato envolvendo as caracterizações estruturais da sulfametoxazol. Além das metodologias sintéticas e da química de coordenação, dar-se-á ênfase a determinação de estruturas cristalinas pelo método de difração de raios-X em monocristal de compostos metálicos, embora estes dados não sejam abundantes na literatura.

O primeiro relato da análise estrutural da sulfametoxazol foi descrito em 1980. Nesse ano, Rambaud e colaboradores<sup>8</sup> elucidaram a estrutura cristalina deste composto, o qual pertence ao sistema monoclinico, grupo espacial  $C2/c$ .

Depois, em 1982, Bettinetti e colaboradores<sup>9</sup> relataram a estrutura cristalina da molécula sulfametoxazol, confirmando os dados de Rambaud.

Em 1985, Maury e colaboradores<sup>10</sup> apresentaram resultados envolvendo duas formas polimórficas da sulfametoxazol. As formas 1 e 2 cristalizaram no grupo espacial  $C2/c$ , sistema monoclinico. Uma característica relevante é que os comprimentos das ligações de hidrogênio intermoleculares são diferenciados em ambas as formas.

Em 2001, Takasura e colaboradores<sup>11</sup> relataram a estrutura cristalina da molécula de sulfametoxazol solvatada por moléculas de água. Neste caso, o composto pertence ao sistema cristalino monoclinico, grupo espacial  $P2_1$ .



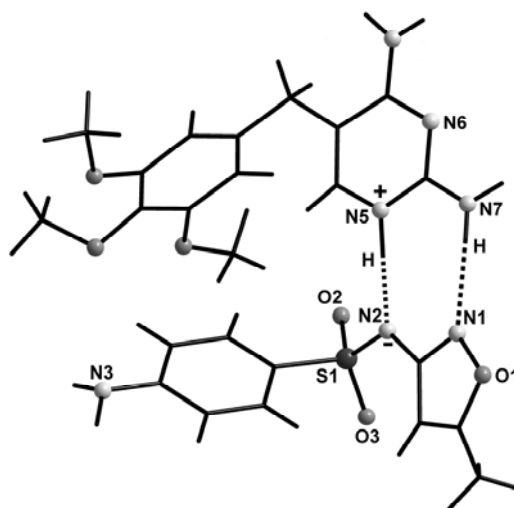
**Figura 6:** Projeção da estrutura molecular do composto sulfametoxazol.

Em 1980, Giuseppetti e colaboradores<sup>12</sup> relataram a obtenção do composto sulfametoxazol – trimetoprima (SMTZ – TMP). Posteriormente, em 1984, Nakai e colaboradores<sup>13</sup> apresentaram a determinação estrutural dessa associação com características bem semelhantes àquelas determinadas por Giuseppetti<sup>12</sup>.

O composto foi preparado a partir de uma mistura SMTZ – TMP (1:1) e recristalizado em benzeno. O cristal pertence ao sistema ortorrômbico, grupo espacial  $Pbca$ . A estrutura consiste de uma unidade bimolecular em que as moléculas de sulfametoxazol e trimetoprima estão associadas através de ligações de hidrogênio,  $N5(TMP) \cdots N2(SMTZ)$  e  $N7(TMP) \cdots N1(SMTZ)$ , conforma ilustra a Figura 7. Essas ligações apresentam comprimentos  $N5 \cdots N2$  e  $N7 \cdots N1$  de 2,756 Å e 3,015 Å, respectivamente, distâncias mais curtas quando comparadas a outras ligações de hidrogênio existentes no próprio composto. O autor esclarece que, com base na análise do mapa de densidades eletrônicas, o hidrogênio que participa da formação da ligação de hidrogênio foi localizado mais próximo ao  $N5(TMP)$  (1,00 Å) do que do  $N2(SMTZ)$  (1,76 Å), o qual foi atribuído, conseqüentemente à molécula de trimetoprima. Portanto, o hidrogênio que participa da ligação de hidrogênio, entre os átomos de nitrogênio pirimidínico (TMP) e sulfonamídico (SMTZ) é transferido da SMTZ para a TMP ( $>NH^+ \cdots N^-<$ ), com as moléculas sendo ionizadas e transformando-se em cátions TMP e ânions SMTZ.



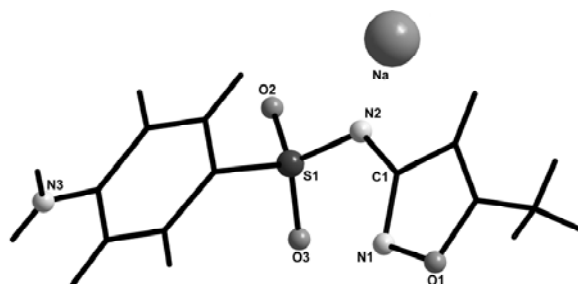
Essa ionização foi ainda, estereoquimicamente confirmada através da comparação dos componentes com os respectivos íons: cloridrato de TMP e sal sódico de SMTZ. Efetivamente, a ionização do composto SMTZ – TMP foi confirmada, contrariando a estrutura não iônica anteriormente proposta Giuseppetti<sup>12</sup>.



**Figura 7:** Projeção da estrutura molecular do composto sulfametoxazol – trimetoprima.

Nakai e colaboradores<sup>13</sup> elucidaram, ainda, a estrutura do sal sulfametoxazolato de sódio. O composto cristaliza no sistema monoclinico, grupo espacial  $P2_1/c$ .

A molécula de sulfametoxazol sofre a desprotonação do átomo de nitrogênio amidíco, originando o ânion sulfametoxazolato. A análise estrutural revela que as ligações N2-C1 e N2-S1 (1,377(2) Å e 1,565(2) Å) do ânion são significativamente menores do que as correspondentes distâncias na molécula livre (1,393(4) Å e 1,645(3) Å), o que pode ser atribuído ao aumento da ordem das ligações N2-C1 e N2-S1 em consequência da ionização.



**Figura 8:** Projeção da estrutura molecular do composto [Na(sulfametoxazolato)].

Em 2000, García-Raso e colaboradores<sup>14</sup> reportaram a síntese de compostos de sulfametoxazol com Hg(II), Cd(II) e Zn(II). Entretanto, apenas o complexo [Zn(sulfametoxazolato)<sub>2</sub>(py)<sub>2</sub>(H<sub>2</sub>O)<sub>2</sub>] teve a sua estrutura elucidada através da difração de raios-X em monocristal.

Os compostos [Hg(sulfametoxazolato)<sub>2</sub>] e [Hg(sulfametoxazolato)<sub>2</sub>.1,5 DMSO] foram sintetizados a partir de uma solução de MeOH contendo acetato de mercúrio(II) e uma solução de MeOH contendo sulfametoxazol (1:2). Um precipitado de coloração branca foi filtrado, seco ao ar e cristalizado em misturas de solventes: NH<sub>3</sub>-H<sub>2</sub>O e DMSO-MeOH. Os compostos foram caracterizados através de espectroscopia de IV, UV, análise elementar e RMN de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C.

Os complexos [Cd(sulfametoxazolato)<sub>2</sub>.2H<sub>2</sub>O] e [Zn(sulfametoxazolato)<sub>2</sub>.2H<sub>2</sub>O] foram obtidos a partir de uma solução contendo o respectivo acetato de cádmio(II) ou zinco(II) em água destilada e uma solução de água destilada contendo sulfametoxazolato de sódio (1:2), a temperatura ambiente. A cristalização foi feita em diferentes misturas: NH<sub>3</sub>-H<sub>2</sub>O e DMSO-MeOH. As análises foram feitas utilizando-se espectroscopia de IV, UV, análise elementar e RMN de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C.

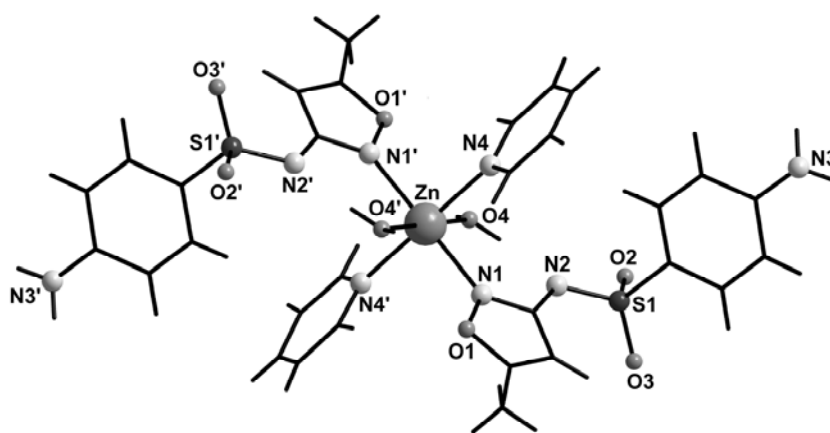
Já o complexo [Zn(sulfametoxazolato)<sub>2</sub>(py)<sub>2</sub>(H<sub>2</sub>O)<sub>2</sub>] foi sintetizado a partir de uma solução de H<sub>2</sub>O-py (3:1) contendo ZnCl<sub>2</sub>, à qual foi adicionada a uma solução aquosa de piridina (1:1) contendo sulfametoxazol, sob agitação constante, com estequiometria 2:1. Cristais incolores, com *habitus* prismático, foram analisados por difração de raios-X em monocristal.

A análise estrutural revelou que o complexo cristaliza no sistema triclinico, grupo espacial  $P\bar{1}$ . A geometria de coordenação do cátion Zn<sup>2+</sup> é considerada como um octaedro ligeiramente distorcido. A esfera de coordenação é composta por dois átomos de nitrogênio isoxazólico de duas moléculas de sulfametoxazol, dois átomos de nitrogênio de duas moléculas de piridina, formando o plano equatorial, e dois átomos de oxigênio de duas moléculas de água, localizados nas posições axiais.

As distâncias equatoriais M-N (2,1841(17) Å e 2,1736(15) Å) mostram-se mais longas quando comparadas às distâncias axiais M-O (2,0984(14) Å). Os ângulos de ligações em torno do centro metálico estão na faixa de 87,50(6)° a 92,50(6)°, indicando um pequeno desvio de um octaedro regular.

O autor também menciona a presença de ligações de hidrogênio intermoleculares entre o átomo de hidrogênio do grupo amínico e o átomo de oxigênio do grupo sulfonílico de uma molécula adjacente.

Conforme ilustrado na Figura 9, o ligante sulfametoxazol coordena-se ao íon  $Zn^{2+}$  de forma monodentada.



**Figura 9:** Projeção da estrutura molecular do composto  $[Zn(\text{sulfametoxazolato})_2(\text{py})_2(\text{H}_2\text{O})_2]$ .

### III.4. Química de Coordenação de outras Sulfonamidas

Tendo em vista, a pequena disponibilidade de estudos mais abrangentes enfatizando a química preparativa e de coordenação da sulfametoxazol, faz-se necessário relatar características estruturais de sulfonamidas análogas.

Evidencia-se um grande avanço nas pesquisas direcionadas à química sintética e estrutural das sulfonamidas. Observa-se que a diversidade estrutural dessa classe de compostos é amplamente explorada na química de coordenação. Em contrapartida à sulfametoxazol, outros compostos como sulfametoxipiridazina, sulfadimidina, (ou sulfadimezina ou sulfametazina) e principalmente sulfadiazina elevam os índices de artigos publicados.

Neste sentido, procurou-se abranger alguns exemplos descritos na literatura com aspectos cristalquímicos peculiares, relacionados aos apresentados neste trabalho.

No mesmo trabalho em que García-Raso e colaboradores<sup>14</sup> descreveram o composto de Zn(II) com o ligante sulfametoxazol, dois outros compostos envolvendo diferentes sulfonamidas também foram registrados.

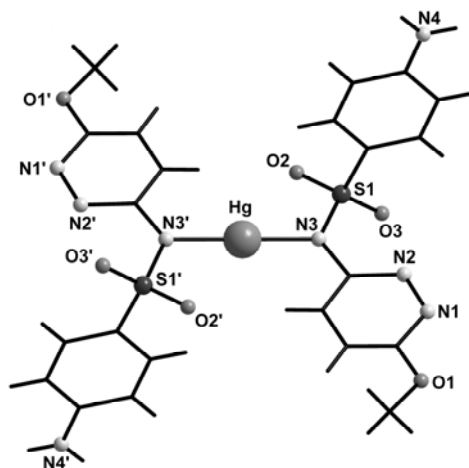
Os compostos  $[\text{Hg}(\text{sulfametoxipiridazinato})_2]$  e  $[\text{Cd}(\text{sulfadimidinato})_2(\text{H}_2\text{O})].2\text{H}_2\text{O}$  foram sintetizados a partir dos procedimentos experimentais descritos anteriormente, utilizando-se o acetato de mercúrio(II) ou cádmio(II) e a respectiva sulfonamida.

Observa-se na estrutura cristalina do composto  $[\text{Hg}(\text{sulfametoxipiridazinato})_2]$  que o centro metálico coordena-se a dois átomos de nitrogênio de duas moléculas desprotonadas sulfametoxipiridazina, resultando em uma geometria essencialmente linear, conforme demonstrado na Figura 10, com o ângulo de ligação  $\text{N3}'\text{-Hg-N3} = 180^\circ$ . O centro de simetria da unidade assimétrica localiza-se no átomo de Hg(II). Além disso, os comprimentos de ligação Hg-N3 e Hg-N3' são iguais, com valor de 2,071(4) Å.

A análise estrutural mostra que os comprimentos e os ângulos de ligação encontrados no complexo não diferem daqueles encontrados no ligante livre.

Pequenos desvios são observados quando comparados à molécula de sulfametoxipiridazina não coordenada, como consequência da nova reestruturação do anel heterocíclico.

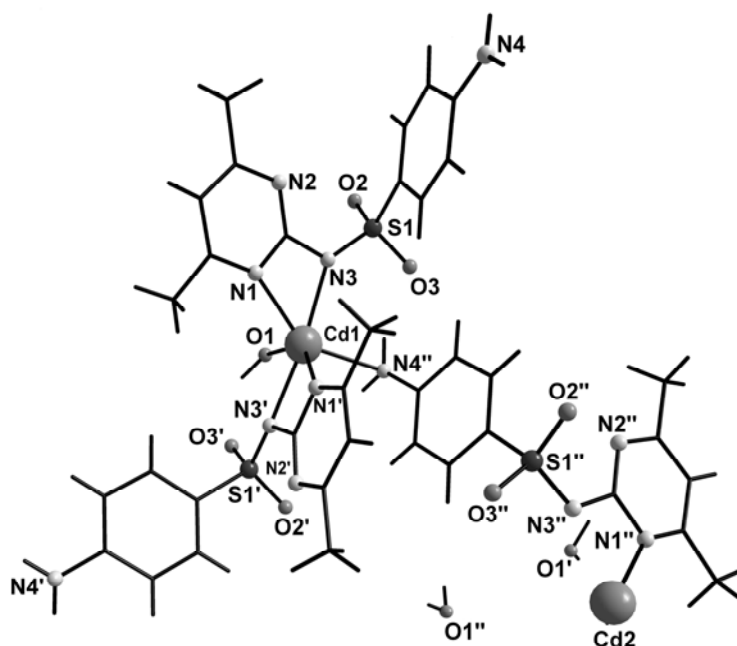
A análise no estado sólido revela ainda, que o composto pertence ao sistema monoclinico, grupo espacial  $C2/c$  e que as unidades monoméricas apresentam fracas ligações de hidrogênio intermoleculares entre o grupo  $S(O)_2$  de uma unidade e o grupo  $NH_2$  de uma unidade adjacente ( $N-H\cdots OSO = 3,04^\circ$ ).



**Figura 10:** Projeção da estrutura molecular do composto  $[Hg(\text{sulfametoxipiridazinato})_2]$ .

No complexo polimérico  $[Cd(\text{sulfadimidinato})_2(\text{H}_2\text{O})] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ , o íon  $\text{Cd}^{2+}$  exibe uma geometria octaédrica fortemente distorcida, como mostra a Figura 11. A esfera de coordenação é composta por dois átomos de nitrogênio sulfonamídico ( $\text{Cd1-N3} = 2,328(6) \text{ \AA}$  e  $\text{Cd1-N3}' = 2,326(6) \text{ \AA}$ ) e dois átomos de nitrogênio heterocíclicos ( $\text{Cd1-N1} = 2,307(6) \text{ \AA}$  e  $\text{Cd1-N1}' = 2,426(6) \text{ \AA}$ ) de dois ligantes sulfadimidina, um átomo de nitrogênio amino terminal ( $\text{Cd1-N4}'' = 2,379(7) \text{ \AA}$ ) de uma terceira molécula de sulfadimidina, a qual está ligada a outro íon  $\text{Cd}^{2+}$  adjacente, e a um átomo de oxigênio de uma molécula de água coordenante ( $\text{Cd1-O1} = 2,334(6) \text{ \AA}$ ). O composto cristaliza no sistema monoclinico, grupo espacial  $P2_1/c$ .

O empacotamento das unidades é governado por longas cadeias formadas por ligantes sulfadimidina, atuando como ligantes ponte, que estão ligados ao Cd1 via N1/N3 e N1'/N3' e ao Cd2 via N1''. Interações envolvendo os anéis benzeno e heterocíclico são observadas, com distâncias de 3,6 Å. Ligações de hidrogênio intermoleculares, entre o grupo  $NH_2$  e o grupo  $S(O)_2$  de diferentes ligantes e entre o grupo  $S(O)_2$  e as moléculas de  $H_2O$  coordenantes, também estão presentes.



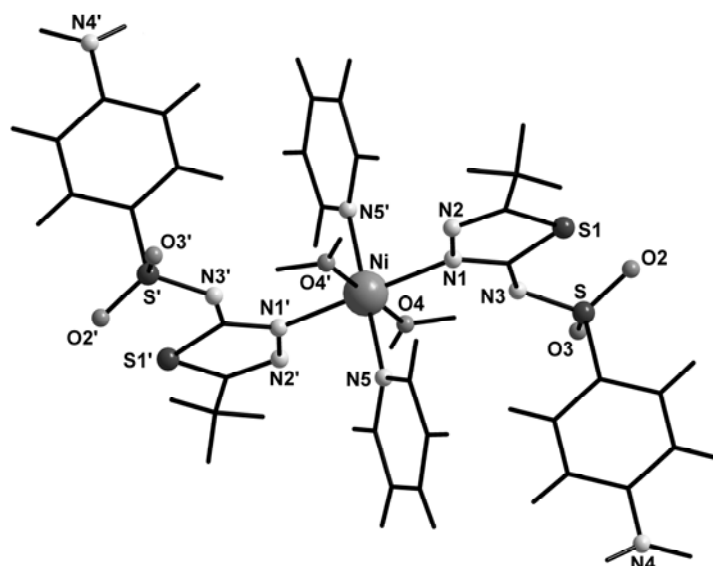
**Figura 11:** Projeção da estrutura molecular do composto  $[\text{Cd}(\text{sulfadimidinato})_2(\text{H}_2\text{O})] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ .

Em 2000, Borrás e colaboradores<sup>15</sup> publicaram quatro novos compostos com sulfametizol. Os complexos  $[\text{Cu}(\text{sulfametizolato})_2(\text{DMF})_2]_n$ ,  $[\text{Cu}(\text{sulfametizolato})_2(\text{py})_2(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot \text{H}_2\text{O}$  e  $[\text{M}(\text{sulfametizolato})_2(\text{py})_2(\text{H}_2\text{O})_2]$  (M = Co e Ni) tiveram as estruturas cristalinas caracterizadas através da difração de raios-X.

Devido ao interesse estrutural, serão abordados aspectos sintéticos e cristalográficos apenas do composto  $[\text{Ni}(\text{sulfametizolato})_2(\text{py})_2(\text{H}_2\text{O})_2]$ . O complexo foi obtido a partir da reação entre uma solução aquosa de piridina (1:1) contendo sulfametizol e uma solução aquosa de  $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ . Após três dias, cristais azuis com *habitus* prismáticos foram obtidos, os quais, depois de isolados e secos, foram analisados por difração de raios-X.

A estrutura cristalina revela um íon  $\text{Ni}^{2+}$  rodeado por seis átomos, conforme demonstra a Figura 12. A esfera de coordenação é constituída por dois átomos de nitrogênio de duas moléculas de piridina e dois átomos de nitrogênio de dois ânions sulfametizolato, os quais estão ocupando as posições equatoriais. Os dois átomos de oxigênio de duas moléculas de água localizam-se nas posições axiais. A geometria de coordenação pode ser considerada um octaedro distorcido, onde as ligações  $\text{M}-\text{N}_{\text{heterociclo}}$  e  $\text{M}-\text{N}_{\text{py}}$  são mais longas do que as ligações  $\text{M}-\text{O}_{\text{água}}$ . Os comprimentos das ligações são  $\text{Ni}-\text{N1} = 2,163(2)$  Å,  $\text{Ni}-\text{N5} = 2,100(3)$  Å e  $\text{Ni}-\text{O4} = 2,040(2)$  Å, respectivamente.

Pode-se notar que a ligação ocorre através do átomo de  $N_{\text{tiadiazólico}}$  próximo ao  $N_{\text{amidíco}}$  desprotonado. Embora a molécula apresente diferentes átomos doadores e, portanto, ofereça diferentes modos de coordenação, o ligante sulfametizol atua de forma monodentada



**Figura 12:** Projeção da estrutura molecular do composto  $[\text{Ni}(\text{sulfametizolato})_2(\text{py})_2(\text{H}_2\text{O})_2]$ .

Mais tarde, em 2001, Borrás e colaboradores<sup>16</sup> apresentaram dois compostos metálicos com o ligante sulfametazina, (ou sulfadimezina, ou sulfadimidina).

A reação entre sulfametazina e acetato de cobre(II) em DMF, na proporção 2:1, respectivamente resultou em cristais com *habitus* prismáticos de coloração marrom. Os cristais foram isolados através de filtração, lavados com DMF e secos ao ar, com 57% de rendimento, **(1)**.

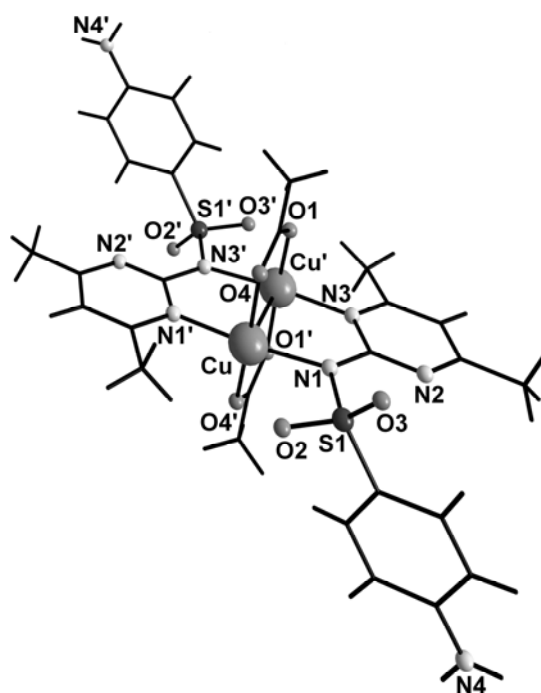
A partir do filtrado, que foi evaporado lentamente também a temperatura ambiente, cristais semelhantes foram obtidos com 12% de rendimento, **(2)**.

A estrutura de **1** está representada na Figura 13, onde a simetria de inversão localiza-se no centro da espécie dinuclear. Cada íon  $\text{Cu}^{2+}$  coordena-se a dois átomos de nitrogênio de duas moléculas do ligante sulfametazina, que atua de forma bidentada, além de dois átomos de oxigênio de dois grupos carboxilatos. O autor classifica a geometria como aproximadamente quadrada.

Os ângulos *cis* O-Cu-N estão na faixa de 88,10(8)° a 92,11(8)°. Os ângulos *trans* O-Cu-O e N-Cu-N são de 170,48(7)° e 173,04(8)°, respectivamente.

Os comprimentos de ligação Cu-O são 1,9767(18) Å e 1,9772(18) Å e as duas distâncias Cu-N são 1,9764(19) Å e 1,9995(19) Å, respectivamente. E a distância Cu...Cu' é de 2,5412(6) Å, esta distância pode ser considerada uma interação intermetálica.

O cristal é estabilizado eletrostaticamente por ligações de hidrogênio formadas entre os átomos de hidrogênio dos grupos amídicos e os átomos de oxigênio de grupos carboxilatos.

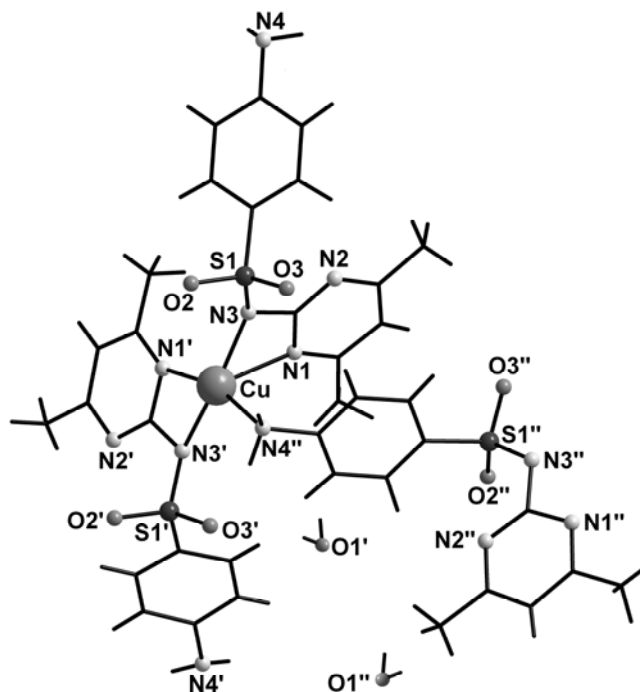


**Figura 13:** Projeção da estrutura molecular do composto  $[\text{Cu}_2(\text{sulfametazinato})_2(\mu\text{-CH}_3\text{COO})_2]$ .



Adicionalmente, o produto **2**, considerado pelo autor como um subproduto de **1**, apresenta um arranjo tridimensional infinito. Na unidade monomérica  $[\text{Cu}(\text{sulfametazinato})_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}]_n$ , o íon  $\text{Cu}^{2+}$  possui número de coordenação cinco, isto é, o centro metálico liga-se a cinco átomos de nitrogênio de três moléculas do ligante sulfametazina, uma das quais pertence a uma outra unidade assimétrica adjacente. A Figura 14 mostra que o íon metálico adota uma geometria piramidal quadrática distorcida, com um plano equatorial definido por dois átomos de nitrogênio amídico, um átomo de nitrogênio pirimidínico e um átomo de nitrogênio amínico. A posição axial é ocupada por outro átomo de nitrogênio pirimidínico (N3, N3', N1', N4''). O comprimento da ligação axial Cu-N1 é maior do que as distâncias equatoriais e a distância Cu...Cu é de 9,72 Å.

O comportamento do modo de coordenação do ânion sulfametazinato difere do exibido no composto **1**. No complexo **2**, o ligante coordena-se ao íon metálico através dos átomos de nitrogênio amídico e pirimidínico, resultando em um anel quelato de quatro membros e conectado a outro átomo de cobre(II) adjacente através de um átomo de nitrogênio amínico. Neste caso, o composto pertence ao sistema monoclinico, grupo espacial  $P2_1/c$ .



**Figura 14:** Projeção da estrutura molecular do composto  $[\text{Cu}(\text{sulfametazinato})_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}]_n$ .

Em 2003, Lang e colaboradores<sup>17,18</sup> também apresentaram estudos estruturais envolvendo sulfadiazina.

O composto [Au(sulfadiazinato)(PPh<sub>3</sub>)<sub>3</sub>] (PI003155)<sup>19</sup> foi obtido pela reação da sulfadiazina e [AuCl(PPh<sub>3</sub>)<sub>3</sub>] e Et<sub>3</sub>N e MeOH. Cristais incolores foram obtidos da recristalização do produto bruto em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> e éter de petróleo, os quais possuem *habitus* prismáticos e pertencem ao sistema monoclinico, grupo espacial *P2<sub>1</sub>/c*.

A análise estrutural destaca uma geometria aproximadamente linear do íon de Au(I), com ângulo N3-Au-P1 de 171,93(5)°. Observa-se que a molécula de sulfadiazina atua como ligante monodentado, uma vez que a molécula desprotonada coordena-se ao íon metálico através do átomo de nitrogênio do grupo amido.

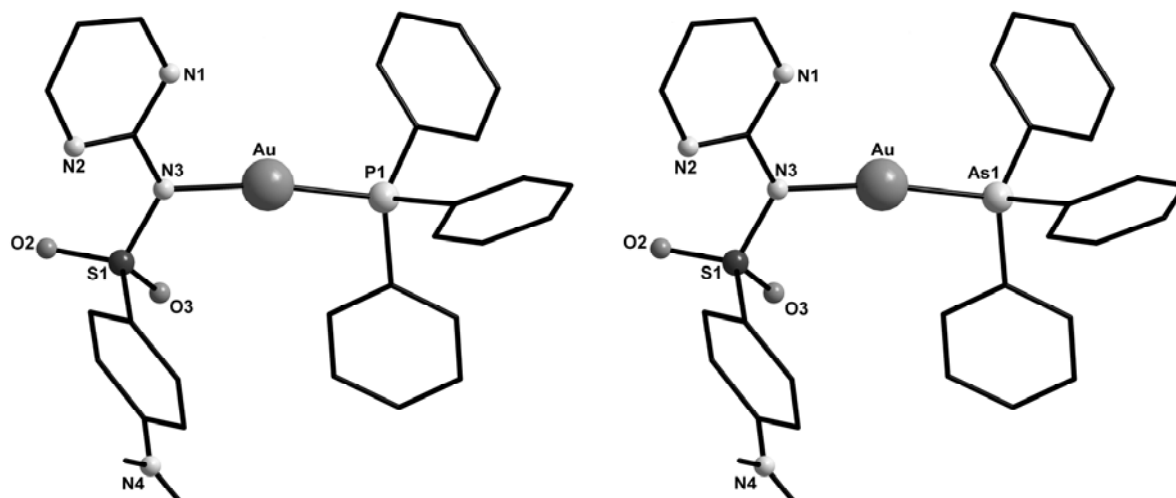
O comprimento de ligação Au-P1 é de 2,231(8) Å. Em comparação com o complexo [AuCl(PPh<sub>3</sub>)<sub>3</sub>]<sup>20</sup>, onde o comprimento da ligação Au-P é 2,235(3) Å, não observou-se nenhuma alteração significativa no índice numérico. O comprimento da ligação entre o átomos Au-N3 é de 2,070(2) Å. Esses dois comprimentos e o ângulo da ligação reforçam a hibridização sp do metal, uma vez que não foram observadas ligações entre os átomos de nitrogênio pirimidínico (N1), oxigênio sulfonílico (O3) e o íon Au(I).

O empacotamento cristalino revela que o átomo de oxigênio (O2) do grupo sulfonila participa de ligações de hidrogênio intermoleculares com o grupo amino terminal de uma molécula vizinha, onde o comprimento de ligação N4-H...O2 é de 2,00(3) Å. Essas ligações de hidrogênio formam uma cadeia ao longo do eixo *c*.

Similarmente, o composto [Au(sulfadiazinato)(AsPh<sub>3</sub>)<sub>3</sub>] foi sintetizado a partir da sulfadiazina e [AuCl(AsPh<sub>3</sub>)<sub>3</sub>] em condições reacionais idênticas. Cristais incolores com *habitus* prismáticos foram obtidos, os quais pertencem ao mesmo sistema cristalino e grupo espacial do caso anterior. Assim como no composto [Au(sulfadiazinato)(PPh<sub>3</sub>)<sub>3</sub>] o ligante aniônico coordena-se de forma monodentada ao íon metálico. Comparavelmente, o comprimento das ligações Au-As1 e N3-Au é de 2,326(18) Å e 2,055(14) Å, respectivamente, e o ângulo de ligação N3-Au-As1 é de 171,56(14)°.

Ligações de hidrogênio intermoleculares também estão presentes, neste caso com comprimento de ligação N4-H...O2 de 2,0323 Å. Ambas as estruturas estão representadas na Figura 15.

Os compostos são quase idênticos, com estruturas equivalentes, comportando-se como isoestruturas.



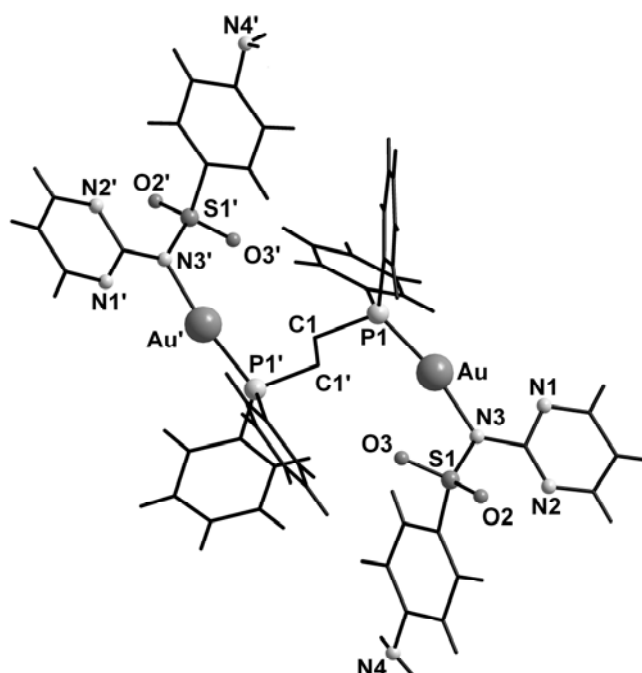
**Figura 15:** Projeções das estruturas moleculares dos compostos  $[\text{Au}(\text{sulfadiazinato})(\text{PPh}_3)]$  e  $[\text{Au}(\text{sulfadiazinato})(\text{AsPh}_3)]$ .

Em 2005, Oliveira e colaboradores<sup>21</sup> publicaram a síntese e a caracterização estrutural do primeiro complexo binuclear de Au, sulfadiazina e 1,2-*bis*-difenilfosfinoetano (dppe), Figura 16.

O composto  $[\text{Au}_2(\text{sulfadiazinato})_2(\text{dppe})]$  originou-se da reação entre sulfadiazina e  $[\text{PPh}_2\text{C}_2\text{H}_4\text{Ph}_2\text{PAu}_2\text{Cl}_2]$  em  $\text{Et}_3\text{N}$  e  $\text{MeOH}$ , e foi recristalizado em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  e éter de petróleo. Cristais incolores foram analisados por difração de raios-X em monocristal, os quais cristalizaram no sistema monoclinico centrossimétrico  $P2_1/n$ . O composto é constituído essencialmente por dois centros metálicos Au(I) ligados aos átomos de fósforo de uma molécula de 1,2-*bis*-difenilfosfinoetano em conformação *anti*. A esfera de coordenação é completada com um ligante aniônico sulfadiazinato em configuração *trans* em cada íon  $\text{Au}^+$  atuando de forma monodentada.

Os ângulos de ligação envolvendo os átomos de ouro são similares  $\text{N3-Au-P1} = 169,8(6)^\circ$  e  $\text{N3'-Au-P1}' = 169,2(6)^\circ$ . Os comprimentos de ligação  $\text{N3-Au}$  e  $\text{N3'-Au}'$  são  $2,07(2) \text{ \AA}$  e  $2,05(2) \text{ \AA}$  e as distâncias  $\text{P1-Au}$  e  $\text{P1'-Au}'$  são  $2,211(7) \text{ \AA}$  e  $2,228(8) \text{ \AA}$ , respectivamente.

Uma comparação feita com sulfadiazina não-coordenada mostra que esta apresenta aproximadamente os mesmos comprimentos e ângulos de ligação. A espécie dinuclear apresenta um centro de simetria não cristalográfico no ponto central da ligação entre os átomos C1 e C1', onde os dois átomos de fósforo estão em posições *trans*. A conformação *trans* nesse composto afasta os átomos de ouro, evitando a possibilidade de interação Au...Au, conforme pode ser observado na Figura 16. Esse afastamento se deve provavelmente ao impedimento estérico dos ligantes sulfadiazina, coordenados aos íons Au<sup>+</sup>. O ângulo torcional P1-C1-C1'-P1' é de 179,10(1,1)°.



**Figura 16:** Projeção da estrutura molecular do composto  $[Au_2(\text{sulfadiazinato})_2(\text{dppe})]$ .

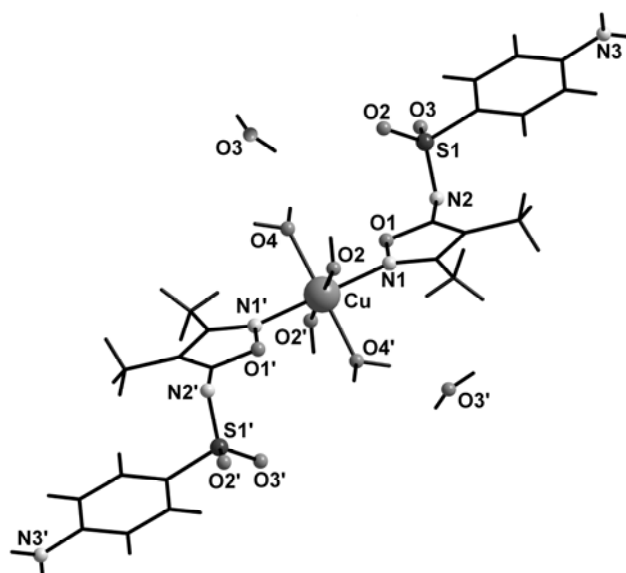
Recentemente, em 2006, Torre e colaboradores<sup>22</sup> relataram a síntese, a caracterização estrutural e estudos biológicos de um composto de Cu(II) com sulfisoxazol.

O composto  $[Cu(\text{sulfisoxazolato})_2(\text{H}_2\text{O})_4] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  foi sintetizado a partir de uma solução de sulfisoxazol em NaOH 1mol/L (pH 9 – 10), à qual foi adicionada uma solução 0,5 mol/L de  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ .

A projeção do complexo obtido está representada na Figura 17. A estrutura cristalina mostra que o íon  $\text{Cu}^{2+}$  está localizado no centro de inversão da molécula. A esfera de coordenação é formada por dois átomos de nitrogênio heterocíclico de duas moléculas sulfisoxazol, atuando como ligante monodentado e quatro átomos de oxigênio de quatro moléculas de água, em um octaedro distorcido.

As distâncias de ligação Cu-O2 e Cu-O4 e Cu-N1 são 2,051(3) Å, 2,071(3) Å e 2,074(3) Å, respectivamente, comprimentos de ligação que não variam significativamente em comparação com outros relatados na literatura. A estrutura mostra diferentes distâncias de ligações das moléculas de água coordenantes, provavelmente devido à presença de ligações de hidrogênio intermoleculares envolvendo essas moléculas. A estrutura cristalina do composto, que cristaliza no sistema monoclinico, grupo espacial  $C2/c$ , é completada com a presença de duas moléculas de água de hidratação.

Estudos avaliaram a atividade microbiológica deste composto e apresentaram resultados promissores com concentração inibitória mínima (CIM) de  $128 \mu\text{g mL}^{-1}$  contra *Staphylococcus aureus* e *Escherichia coli*, quando comparados a sulfisoxazol não coordenada. O autor sugere que a maior atividade do complexo em relação a sulfisoxazol livre pode ser atribuída à maior lipofilicidade apresentada pelo composto de Cu(II).



**Figura 17:** Projeção da estrutura molecular do composto  $[\text{Cu}(\text{sulfisoxazolato})_2(\text{H}_2\text{O})_4] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ .

**Capítulo IV**  
**Parte Experimental**

## Capítulo IV. Parte Experimental

### IV.1. Síntese dos Compostos

#### IV.1.1. Síntese do composto [Hg(sulfametoxazolato)<sub>2</sub>].2DMSO (1)

Dissolveu-se sulfametoxazol (0,253 g, 1 mmol) em 10 mL de MeOH. Posteriormente, adicionou-se uma solução de acetato de mercúrio(II) (0,159 g, 0,5 mmol) em 10 mL de MeOH. O sistema de reação permaneceu sob refluxo por 2 horas, observando-se a formação de um sólido branco. Após este período, filtrou-se e o precipitado isolado foi lavado duas vezes com 5 mL de MeOH. Depois de seco, o sólido foi solubilizado a quente e recristalizado em DMSO, resultando cristais incolores após uma semana.

Rendimento: 82%; p.f.: 173 – 175°C

Análise elementar: valores encontrados: C, 32,24; H, 4,36; N, 8,70%; valores calculados para C<sub>24</sub>H<sub>32</sub>HgN<sub>6</sub>O<sub>8</sub>S<sub>4</sub> (861,39): C, 33,46; H, 3,74; N, 9,76%.

IV (KBr): 3459,68 [f,  $\nu_{\text{as}}(\text{NH}_2)$ ], 3372,86 [f,  $\nu_{\text{s}}(\text{NH}_2)$ ], 1294,28 [f,  $\nu_{\text{as}}(\text{SO}_2)$ ], 1128,0 [F,  $\nu_{\text{as}}(\text{SO}_2)$ ], 945,64 [m,  $\nu(\text{S-N})$ ].

#### IV.1.2. Síntese do composto [Cu<sub>2</sub>( $\mu$ -CH<sub>3</sub>COO)<sub>4</sub>(sulfametoxazolato)<sub>2</sub>] (2)

Dissolveu-se sulfametoxazol (0,253 g, 1 mmol) em 10 mL de MeOH. Logo após, acrescentou-se uma solução de acetato de cobre(II).H<sub>2</sub>O (0,1 g, 0,5 mmol) em 10 mL de MeOH. Imediatamente observou-se a formação de um sólido de coloração verde intenso. A reação permaneceu sob refluxo por 2 horas, sendo posteriormente filtrada. Depois de cinco dias, após lenta evaporação, cristais de coloração verde foram obtidos a partir da solução-mãe.

Rendimento: 82%; p.f.: 274°C (decomposição)

Análise elementar: valores encontrados: C, 37,99; H, 3,88; N, 9,70%; valores calculados para C<sub>28</sub>H<sub>34</sub>Cu<sub>2</sub>N<sub>6</sub>O<sub>14</sub>S<sub>2</sub> (869,81): C, 39,36; H, 4,21; N, 9,50%.

IV (KBr): 3439,82 [m,  $\nu_{\text{as}}(\text{NH}_2)$ ], 3351,12 [m,  $\nu_{\text{s}}(\text{NH}_2)$ ], 1327,97 [m,  $\nu_{\text{as}}(\text{SO}_2)$ ], 1160,65 [F,  $\nu_{\text{as}}(\text{SO}_2)$ ], 948,25 [f,  $\nu(\text{S-N})$ ].

### IV.1.3. Síntese do composto $[\text{Ni}(\text{sulfametoxazolato})_2(\text{py})_2(\text{H}_2\text{O})_2]$ (3)

Dissolveu-se sulfametoxazol (0,253 g, 1 mmol) em 10 mL de MeOH. Em seguida, acrescentou-se ao balão uma solução de acetato de níquel(II).5H<sub>2</sub>O (0,124 g, 0,5 mmol) em 10 mL de MeOH, e a esta solução adicionou-se ainda algumas gotas de piridina (5-10 gotas). Após 6 horas, sob refluxo, não se observando formação de precipitado, transferiu-se a solução de coloração verde para um tubo de ensaio onde permaneceu fechado e em repouso. Depois de três dias cristais verdes foram observados.

Rendimento: 68%; p.f.: 271 – 273°C

Análise elementar: valores encontrados: C, 45,53; H, 4,78; N, 14,16; S, 8,10%; valores calculados para C<sub>30</sub>H<sub>36</sub>N<sub>8</sub>NiO<sub>10</sub>S<sub>2</sub> (791,50): C, 45,20; H, 5,15; N, 13,92; S, 7,84%.

IV (KBr): 3470,28 [f,  $\nu_{\text{as}}(\text{NH}_2)$ ], 3368,91 [f,  $\nu_{\text{s}}(\text{NH}_2)$ ], 1241,31 [F,  $\nu_{\text{as}}(\text{SO}_2)$ ], 1132,98 [m,  $\nu_{\text{as}}(\text{SO}_2)$ ], 958,12 [m,  $\nu(\text{S-N})$ ].

### IV.1.4. Síntese do composto

#### $[\text{Cd}(\text{sulfametoxazolato})_2(\text{CH}_3\text{OH})_2]_n \cdot x(\text{CH}_3\text{OH})$ (4)

Dissolveu-se sulfametoxazol (0,126 g, 0,5 mmol) e acetato de cádmio(II).2H<sub>2</sub>O (0,06 g, 0,25 mmol) em 5 mL de MeOH. A mistura foi transferida para um tubo de ensaio e colocada no interior de um reator de aço inoxidável (autoclave), o qual foi aquecido até atingir a temperatura de 150°C. Após 30 minutos, o aquecimento foi desligado e à temperatura ambiente o reator foi aberto e o tubo de ensaio retirado, permanecendo em repouso. Após 24 horas observou-se a formação de cristais incolores.

Rendimento: 78%; p.f.: 207 – 209°C

Análise elementar: valores encontrados: C, 38,60; H, 5,48; N, 10,38%; valores calculados para C<sub>26</sub>H<sub>44</sub>CdN<sub>6</sub>O<sub>12</sub>S<sub>2</sub> (404,60): C, 37,32; H, 5,01; N, 11,18%.

IV (KBr): 3424,24 [m,  $\nu_{\text{as}}(\text{NH}_2)$ ], 3376,21 [m,  $\nu_{\text{s}}(\text{NH}_2)$ ], 3203,53 [f,  $\delta(\text{NH}_2)$ ], 1299,52 [m,  $\nu_{\text{as}}(\text{SO}_2)$ ], 1171,88 [F,  $\nu_{\text{s}}(\text{SO}_2)$ ], 940,03 [f,  $\nu(\text{S-N})$ ].



IV.1.5. Síntese dos compostos  $[\text{Cd}(\text{sulfametoxazolato})_2(\text{DMF})_2]_n$  **(5)**,  
 $[\text{Cd}(\text{sulfametoxazolato})_2(\text{DMSO})_2]_n$  **(6)**,  
 $[\text{Cd}(\text{sulfametoxazolato})_2(\text{py})_2]_{n \cdot n}(\text{py})$  **(7)**

Dissolveu-se sulfametoxazol (0,253 g, 1 mmol) em 10 mL de EtOH. Em seguida, acrescentou-se uma solução de acetato de cádmio(II).2H<sub>2</sub>O (0,133 g, 0,5 mmol) em 10 mL de MeOH. Depois de 30 minutos houve a formação de um sólido branco o qual permaneceu sob refluxo por 2 horas. Após esse período o precipitado foi removido através de filtração. Depois de seco, o precipitado isolado foi parcialmente solubilizado em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> em três tubos de ensaio. Posteriormente, acrescentaram-se algumas gotas (5-10 gotas) de DMF **(5)**, DMSO **(6)** e py **(7)**, aos três tubos. As misturas permaneceram sob agitação vigorosa por algumas horas. Através da lenta evaporação, cristais de coloração amarela foram observados nos três tubos.

**(5)** Rendimento: 38%; p.f.: 187°C

Análise elementar: valores encontrados: C, 41,02; H, 4,20; N, 14,71; S, 8,42%; valores calculados para C<sub>26</sub>H<sub>32</sub>CdN<sub>8</sub>O<sub>8</sub>S<sub>2</sub> (380,56): C, 40,78; H, 2,96; N, 14,68; S, 9,23%.

IV (KBr): 3299,48 [m, v<sub>as</sub>(NH<sub>2</sub>)], 3062,37 [m, v<sub>s</sub>(NH<sub>2</sub>)], 1376,41 [m, v<sub>as</sub>(SO<sub>2</sub>)], 1140,67 [F, v<sub>s</sub>(SO<sub>2</sub>)], 947,80 [m, v(S-N)].

**(6)** Rendimento: 42%; p.f.: 180 – 181°C

Análise elementar: valores encontrados: C, 37,28; H, 4,14; N, 10,86; S, 16,60%; valores calculados para C<sub>24</sub>H<sub>32</sub>CdN<sub>6</sub>O<sub>8</sub>S<sub>4</sub> (386,60): C, 37,05; H, 3,92; N, 10,73; S, 16,60%.

IV (KBr): 3293,85 [m, v<sub>as</sub>(NH<sub>2</sub>)], 3122,0 [m, v<sub>s</sub>(NH<sub>2</sub>)], 1319,93 [m, v<sub>as</sub>(SO<sub>2</sub>)], 1136,91 [m, v<sub>s</sub>(SO<sub>2</sub>)], 946,79 [m, v(S-N)].

**(7)** Rendimento: 47%; p.f.: 178 – 179°C

Análise elementar: valores encontrados: C, 51,80; H, 3,66; N, 15,09; S, 7,91%; valores calculados para C<sub>40</sub>H<sub>34</sub>CdN<sub>10</sub>O<sub>6</sub>S<sub>2</sub> (463,65): C, 50,93; H, 4,27; N, 14,75; S, 9,13%.

IV (KBr): 3222,32 [f, v<sub>as</sub>(NH<sub>2</sub>)], 3153,01 [f, v<sub>s</sub>(NH<sub>2</sub>)], 1413,65 [m, v<sub>as</sub>(SO<sub>2</sub>)], 1098,63 [F, v<sub>s</sub>(SO<sub>2</sub>)], 945,97 [F, v(S-N)].

IV.1.6. Síntese do composto [Au(sulfametoxazolato)(PPh<sub>3</sub>)] (**8**)

Dissolveu-se sulfametoxazol (0,126 g, 0,5 mmol) em 5 mL de MeOH e acrescentando a seguir algumas gotas (~ 20 gotas) de Et<sub>3</sub>N. Logo após, adicionou-se [AuCl(PPh<sub>3</sub>)] (0,27 g, 0,5 mmol) e mais 5 mL de MeOH. O sistema de reação permaneceu sob refluxo durante 24 horas. Depois desse período, filtrou-se o sólido de coloração rosada; o precipitado isolado foi lavado com duas porções de 5 mL de MeOH. A cristalização foi feita na mistura de solvente CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/éter de petróleo e a formação de cristais incolores foi observada depois de dois dias.

Rendimento: 52%; p.f.: 218 – 220°C

Análise elementar: valores encontrados: C, 47,26; H, 3,54; N, 5,91; S, 4,51%; valores calculados para C<sub>28</sub>H<sub>25</sub>AuN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>PS (711,51): C, 47,01; H, 3,68; N, 5,88; S, 4,98%.

IV (KBr): 3473,59 [m, ν<sub>as</sub>(NH<sub>2</sub>)], 3365,73 [F, ν<sub>s</sub>(NH<sub>2</sub>)], 1282,38 [F, ν<sub>as</sub>(SO<sub>2</sub>)], 1088,55 [F, ν<sub>s</sub>(SO<sub>2</sub>)], 938,31 [F, ν(S-N)].

Paralelamente, o composto (**8**) foi obtido a partir da seguinte síntese<sup>23,24</sup>:

Dissolveu-se [AuCl(PPh<sub>3</sub>)] (0,148 g, 0,3 mmol) em 5 mL de benzeno. Adicionou-se acetato de prata (0,05 g, 0,3 mmol) e após 1 hora o precipitado AgCl foi removido através de filtração. A esta solução foi adicionado sulfametoxazol (0,076 g, 0,3 mmol). Após 3 horas sob refluxo, filtrou-se o sólido branco e depois de seco o precipitado foi cristalizado na mistura de solvente CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/éter de petróleo. Cristais incolores foram obtidos depois de dois dias com as mesmas propriedades físicas anteriormente citadas.

Rendimento: 49%; p.f.: 219 – 221°C

#### IV.1.7. Síntese do composto [Ag(sulfametoxazolato)] (9)

Dissolveu-se sulfametoxazol (0,126g, 0,5 mmol) em 5 mL de MeOH. Em seguida 20 gotas de Et<sub>3</sub>N foram adicionadas. Posteriormente, acrescentou-se cloreto de prata (0,071 g, 0,5 mmol) e mais 5 mL de MeOH. O sistema de reação permaneceu sob refluxo por 4 horas. Logo após, o sólido de coloração acinzentada foi removido através de filtração. O precipitado isolado, depois de seco, foi solubilizado em amônia aquosa e após três dias cristais incolores foram observados.

Rendimento: 73%; p.f.: 277 – 279°C

Análise elementar: valores encontrados: C, 33,26; H, 3,07; N, 11,64; S, 8,88%; valores calculados para C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>AgN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S (360,14): C, 32,78; H, 3,40; N, 11,15; S, 8,58%.

IV (KBr): 3388,20 [m, ν<sub>as</sub>(NH<sub>2</sub>)], 3323,25 [m, ν<sub>s</sub>(NH<sub>2</sub>)], 1246,56 [F, ν<sub>as</sub>(SO<sub>2</sub>)], 1087,69 [F, ν<sub>s</sub>(SO<sub>2</sub>)], 932,53 [m, ν(S-N)].

## IV.2. Métodos e Técnicas

### IV.2.1. Difração de Raios-X

A coleta dos dados de difração de raios-X dos compostos **1**, **2** e **4** foi realizada em um *difratômetro automático com detector de área*, SMART 1000 CCD (**C**harge **C**oupled **D**evice **D**etector - Bruker), utilizando Mo-K $\alpha$  ( $\lambda = 0,71073 \text{ \AA}$ ) como fonte de radiação, localizado na Universidade de Vigo, Vigo – Espanha.

A coleta dos dados de difração de raios-X dos compostos **3**, **5**, **6**, **7**, **8** e **9** foi realizada em um *difratômetro do tipo Bruker CCD X8 APEX II*, dotado de um sistema de detecção por área, monocromador de grafite e fonte de radiação Mo-K $\alpha$  ( $\lambda = 0,71073 \text{ \AA}$ ) localizado no Departamento de Química – UFSM.

As estruturas foram solucionadas empregando-se métodos diretos através do programa SHELXS 97<sup>25,26</sup>. O refinamento baseou-se nos quadrados dos fatores estruturais ( $F^2$ ) e na técnica da matriz completa/mínimos quadrados.

Os átomos não hidrogenóides foram localizados através de sucessivas diferenças de Fourier e refinamentos com parâmetros anisotrópicos. Os átomos de hidrogênio foram refinados isotropicamente na forma de grupos vinculados geometricamente aos respectivos átomos não hidrogenóides. Os dados de refinamento foram obtidos com o emprego do programa SHELXL 97<sup>27</sup>. Outros programas complementares foram utilizados para facilitar o desempenho da rotina dos referidos cálculos<sup>28</sup>. As representações gráficas foram executadas utilizando-se os programas ORTEP-3<sup>28</sup> e DIAMOND<sup>29</sup>.

As Tabelas 2, 3, 4 e 5 reúnem as informações da coleta de dados e refinamento das estruturas cristalinas dos compostos obtidos.

**Tabela 2:** Dados da coleta de intensidades e do refinamento das estruturas cristalinas de **1** e **2**. Desvio padrão entre parênteses.

Composto	1	2
Fórmula molecular	C <sub>24</sub> H <sub>32</sub> HgN <sub>6</sub> O <sub>8</sub> S <sub>4</sub>	C <sub>28</sub> H <sub>34</sub> Cu <sub>2</sub> N <sub>6</sub> O <sub>14</sub> S <sub>2</sub>
Massa molecular (g)	861,39	869,81
Sistema cristalino	Triclínico	Monoclínico
Grupo espacial	$P\bar{1}$ (N° 2)	$P2_1/c$ (N° 14)
Parâmetros de cela		
<i>a</i> (Å)	5,6260(10)	7,0910(9)
<i>b</i> (Å)	11,4980(10)	20,215(2)
<i>c</i> (Å)	13,3810(10)	13,2752(14)
<i>α</i> (°)	77,470(10)	90
<i>β</i> (°)	80,020(10)	107,643(5)
<i>γ</i> (°)	76,070(10)	90
V (Å <sup>3</sup> )	813,40(17)	1813,4(3)
Z	1	2
Radiação utilizada Mo-K $\alpha$	$\lambda = 0,71073$	$\lambda = 0,71073$
T (K)	200(2)	293(2)
Coeficiente de absorção (mm <sup>-1</sup> )	5,041	1,361
Região de varredura angular $\theta$ (°)	2,64 – 25,00	2,01 – 28,07
Índices de varredura <i>h</i> , <i>k</i> , <i>l</i>		
	$-6 \leq h \leq 6$	$-9 \leq h \leq 9$
	$-13 \leq k \leq 13$	$-22 \leq k \leq 26$
	$-15 \leq l \leq 15$	$-17 \leq k \leq 17$
Número de reflexões:		
Coletadas	7165	10009
Independentes	2870	4091
Critério de observação	$[I > 2\sigma(I)]$	$[I > 2\sigma(I)]$
Número de parâmetros	212	235
Correção de absorção	SORTAV	SADABS
T <sub>min</sub>	0,922	0,814925
T <sub>max</sub>	1,097	1,00
F (000)	426	892
Goodness-of-fit ( $F^2$ )	1,074	0,709
Índices de discordância finais		
R <sub>1</sub>	0,0418	0,0481
wR <sub>2</sub>	0,1012	0,0574
Depósito CCDC	N° 259663	N° 259664

**Tabela 3:** Dados da coleta de intensidades e do refinamento das estruturas cristalinas de **3** e **4**. Desvio padrão entre parênteses.

Composto	3	4
Fórmula molecular	$C_{30}H_{36}N_8NiO_{10}S_2$	$C_{26}H_{44}CdN_6O_{12}S_2$
Massa molecular (g)	791,50	404,60
Sistema cristalino	Triclínico	Triclínico
Grupo espacial	$P\bar{1}$ (N° 2)	$P\bar{1}$ (N° 2)
Parâmetros de cela		
<i>a</i> (Å)	8,9423(2)	8,559(5)
<i>b</i> (Å)	9,9099(2)	9,984(5)
<i>c</i> (Å)	10,4250(2)	10,807(5)
$\alpha$ (°)	83,9040(10)	106,139(5)
$\beta$ (°)	77,8930(10)	92,834(5)
$\gamma$ (°)	86,3390(10)	91,437(5)
V (Å <sup>3</sup> )	897,36(3)	885,3(8)
Z	2	2
Radiação utilizada Mo-K $\alpha$	$\lambda = 0,71073$	$\lambda = 0,71073$
T (K)	293(2)	293(2)
Coeficiente de absorção (mm <sup>-1</sup> )	0,722	0,800
Região de varredura angular $\theta$ (°)	2,01 – 34,24	3,18 – 29,29
Índices de varredura <i>h, k, l</i>		
	$-13 \leq h \leq 5$	$-11 \leq h \leq 11$
	$-11 \leq k \leq 12$	$-13 \leq k \leq 13$
	$-9 \leq l \leq 15$	$0 \leq l \leq 14$
Número de reflexões:		
Coletadas	6474	4766
Independentes	4460	4766
Critério de observação	$[I > 2\sigma(I)]$	$[I > 2\sigma(I)]$
Número de parâmetros	252	216
Correção de absorção	MULTI-SCAN	-
T <sub>min</sub>	0,707691	-
T <sub>max</sub>	1,00000	-
F (000)	412	418
Goodness-of-fit ( $F^2$ )	0,981	1,074
Índices de discordância finais		
R <sub>1</sub>	0.0384	0,0440
wR <sub>2</sub>	0.1284	0,1229
Depósito CCDC	-	N° 277443

**Tabela 4:** Dados da coleta de intensidades e do refinamento das estruturas cristalinas de **5**, **6** e **7**. Desvio padrão entre parênteses.

Composto	5	6	7
Fórmula molecular	C <sub>26</sub> H <sub>32</sub> CdN <sub>8</sub> O <sub>8</sub> S <sub>2</sub>	C <sub>24</sub> H <sub>32</sub> CdN <sub>6</sub> O <sub>8</sub> S <sub>4</sub>	C <sub>40</sub> H <sub>34</sub> CdN <sub>10</sub> O <sub>6</sub> S <sub>2</sub>
Massa molecular (g)	380,56	386,60	463,65
Sistema cristalino	Monoclínico	Triclínico	Monoclínico
Grupo espacial	<i>P2<sub>1</sub>/c</i> (N° 14)	<i>P<math>\bar{1}</math></i> (N° 2)	<i>P2<sub>1</sub>/n</i> (N° 14)
Parâmetros de cela			
<i>a</i> (Å)	9,2409(5)	8,4497(4)	10,125(2)
<i>b</i> (Å)	14,6378(7)	8,9275(6)	13,684(3)
<i>c</i> (Å)	12,6785(6)	10,8126(6)	15,227(3)
<i>α</i> (°)	90	79,2110(10)	90
<i>β</i> (°)	109,2440(10)	84,387(2)	105,67(3)
<i>γ</i> (°)	90	82,344(2)	90
V (Å <sup>3</sup> )	1619,15(14)	791,86(8)	2031,2(7)
Z	4	2	4
Radiação utilizada Mo-K $\alpha$	$\lambda = 0,71073$	$\lambda = 0,71073$	$\lambda = 0,71073$
T (K)	273(2)	293(2)	273(2)
Coeficiente de absorção (mm <sup>-1</sup> )	0,862	1,008	0,701
Região de varredura angular $\theta$ (°)	2,20 – 35,53	1,92 – 30,57	1,92 – 30,57
Índices de varredura <i>h, k, l</i>			
	-15 ≤ <i>h</i> ≤ 14	-12 ≤ <i>h</i> ≤ 12	-12 ≤ <i>h</i> ≤ 14
	-23 ≤ <i>k</i> ≤ 16	-12 ≤ <i>k</i> ≤ 12	-19 ≤ <i>k</i> ≤ 18
	-20 ≤ <i>l</i> ≤ 19	-15 ≤ <i>l</i> ≤ 15	-21 ≤ <i>l</i> ≤ 20
Número de reflexões:			
Coletadas	29960	22916	28665
Independentes	6924	4840	6191
Critério de observação	[ <i>I</i> > 2 $\sigma$ ( <i>I</i> )]	[ <i>I</i> > 2 $\sigma$ ( <i>I</i> )]	[ <i>I</i> > 2 $\sigma$ ( <i>I</i> )]
Número de parâmetros	203	196	268
Correção de absorção	MULTI-SCAN	MULTI-SCAN	MULTI-SCAN
T <sub>min</sub>	0,886851	0,911932	0,874532
T <sub>max</sub>	1,00	1,00	1,00
F (000)	776	394	944
Goodness-of-fit ( <i>F</i> <sup>2</sup> )	1,111	1,138	1,024
Índices de discordância finais			
R <sub>1</sub>	0,0434	0,0265	0,0328
wR <sub>2</sub>	0,1492	0,0742	0,0958
Depósito CCDC	N° 615472	N° 615471	N° 615473

**Tabela 5:** Dados da coleta de intensidades e do refinamento das estruturas cristalinas de **8** e **9**. Desvio padrão entre parênteses.

Composto	8	9
Fórmula molecular	C <sub>28</sub> H <sub>25</sub> AuN <sub>3</sub> O <sub>3</sub> PS	C <sub>10</sub> H <sub>10</sub> AgN <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S
Massa molecular (g)	711,51	360,14
Sistema cristalino	Ortorrômbico	Monoclínico
Grupo espacial	<i>Pna</i> 2 <sub>1</sub> (N° 33)	<i>P2</i> <sub>1</sub> / <i>c</i> (N° 14)
Parâmetros de cela		
<i>a</i> (Å)	19,0368(4)	5,9653(4)
<i>b</i> (Å)	9,5820(2)	15,6521(18)
<i>c</i> (Å)	14,8461(3)	13,1982(16)
α (°)	90	90
β (°)	90	99,983(3)
γ (°)	90	90
V (Å <sup>3</sup> )	2708,09(10)	1213,7(2)
Z	4	4
Radiação utilizada Mo-Kα	λ = 0,71073	λ = 0,71073
T (K)	293(2)	293(2)
Coeficiente de absorção (mm <sup>-1</sup> )	5,603	1,836
Região de varredura angular θ (°)	3,02 – 27,50	2,04 – 26,49
Índices de varredura <i>h, k, l</i>		
	-24 ≤ <i>h</i> ≤ 24	-7 ≤ <i>h</i> ≤ 7
	-12 ≤ <i>k</i> ≤ 12	-19 ≤ <i>k</i> ≤ 19
	-19 ≤ <i>l</i> ≤ 19	-16 ≤ <i>l</i> ≤ 16
Número de reflexões:		
Coletadas	29659	16152
Independentes	6010	2511
Critério de observação	[ <i>I</i> > 2σ( <i>I</i> )]	[ <i>I</i> > 2σ( <i>I</i> )]
Número de parâmetros	335	163
Correção de absorção	MULTI-SCAN	MULTI-SCAN
T <sub>min</sub>	0,234223	0,883415
T <sub>max</sub>	1,00	1,00
F (000)	1392	712
Goodness-of-fit ( <i>F</i> <sup>2</sup> )	0,842	1,021
Índices de discordância finais		
R <sub>1</sub>	0,0248	0,0247
wR <sub>2</sub>	0,0409	0,0792
Depósito CCDC	N° 634754	N° 634753



#### IV.2.2. Espectroscopia no Infravermelho (IV)

Os espectros vibracionais de absorção na região do infravermelho foram registrados utilizando-se o composto na forma de uma pastilha sólida com matriz de brometo de potássio (entre 2-3 mg do composto para cada 100 mg de KBr). A calibração dos aparelhos foi registrada usando-se um filme de poliestireno de 0,05 mm, utilizando a absorção presente em  $1601\text{ cm}^{-1}$ . Utilizaram-se os seguintes equipamentos:

- *Espectrofotômetro FTIR – Marca: Bomem – Modelo MB102* no Instituto de Química de São Carlos – USP/IQSC que abrange uma janela espectral de  $4000 - 400\text{ cm}^{-1}$ ;

- *Espectrofotômetro Perkin Elmer DQ – UFSM* que abrange uma janela espectral de  $4000 - 400\text{ cm}^{-1}$ .

As bandas de absorção mais significativas do ligante sulfametoxazol e dos compostos obtidos, com as respectivas frequências ( $\text{cm}^{-1}$ ), estão listadas na Tabela 6.

**Tabela 6:** Freqüências mais significativas do ligante sulfametoxazol e dos compostos de 1 a 9.

Composto	Freqüência (cm <sup>-1</sup> )	Atribuição	Intensidade
<b>SMTZ</b>	3467,70	$\nu_{as}$ (NH <sub>2</sub> )	F
	3378,53	$\nu_s$ (NH <sub>2</sub> )	F
	3299,52	$\delta$ (NH <sub>2</sub> )	F
	1366,06	$\nu_{as}$ (SO <sub>2</sub> )	F
	1157,75	$\nu_s$ (SO <sub>2</sub> )	F
	927,90	$\nu$ (S–N)	F
<b>1</b>	3459,68	$\nu_{as}$ (NH <sub>2</sub> )	f
	3372,86	$\nu_s$ (NH <sub>2</sub> )	f
	1294,28	$\nu_{as}$ (SO <sub>2</sub> )	f
	1128,0	$\nu_s$ (SO <sub>2</sub> )	F
	945,64	$\nu$ (S–N)	m
	3439,82	$\nu_{as}$ (NH <sub>2</sub> )	m
<b>2</b>	3351,12	$\nu_s$ (NH <sub>2</sub> )	m
	1327,97	$\nu_{as}$ (SO <sub>2</sub> )	m
	1160,65	$\nu_s$ (SO <sub>2</sub> )	F
	948,25	$\nu$ (S–N)	f
	3470,28	$\nu_{as}$ (NH <sub>2</sub> )	f
	3368,91	$\nu_s$ (NH <sub>2</sub> )	f
<b>3</b>	1241,31	$\nu_{as}$ (SO <sub>2</sub> )	F
	1132,98	$\nu_s$ (SO <sub>2</sub> )	m
	958,12	$\nu$ (S–N)	m
	3424,24	$\nu_{as}$ (NH <sub>2</sub> )	m
	3376,21	$\nu_s$ (NH <sub>2</sub> )	m
	3203,53	$\delta$ (NH <sub>2</sub> )	f
<b>4</b>	1299,52	$\nu_{as}$ (SO <sub>2</sub> )	M
	1171,88	$\nu_s$ (SO <sub>2</sub> )	m
	940,03	$\nu$ (S–N)	F
			f

Composto	Frequência (cm <sup>-1</sup> )	Atribuição	Intensidade
5	3299,48	v <sub>as</sub> (NH <sub>2</sub> )	m
	3062,37	v <sub>s</sub> (NH <sub>2</sub> )	m
	1376,41	v <sub>as</sub> (SO <sub>2</sub> )	m
	1140,67	v <sub>s</sub> (SO <sub>2</sub> )	F
	947,80	v (S-N)	m
6	3293,85	v <sub>as</sub> (NH <sub>2</sub> )	m
	3122,00	v <sub>s</sub> (NH <sub>2</sub> )	m
	1319,93	v <sub>as</sub> (SO <sub>2</sub> )	m
	1136,91	v <sub>s</sub> (SO <sub>2</sub> )	m
	946,79	v (S-N)	m
7	3222,32	v <sub>as</sub> (NH <sub>2</sub> )	f
	3153,01	v <sub>s</sub> (NH <sub>2</sub> )	f
	1413,65	v <sub>as</sub> (SO <sub>2</sub> )	m
	1098,63	v <sub>s</sub> (SO <sub>2</sub> )	F
	945,97	v (S-N)	F
8	3473,59	v <sub>as</sub> (NH <sub>2</sub> )	m
	3365,73	v <sub>s</sub> (NH <sub>2</sub> )	F
	1282,38	v <sub>as</sub> (SO <sub>2</sub> )	F
	1088,55	v <sub>s</sub> (SO <sub>2</sub> )	F
	938,31	v (S-N)	F
9	3388,20	v <sub>as</sub> (NH <sub>2</sub> )	m
	3323,25	v <sub>s</sub> (NH <sub>2</sub> )	m
	1246,56	v <sub>as</sub> (SO <sub>2</sub> )	F
	1087,69	v <sub>s</sub> (SO <sub>2</sub> )	F
	932,53	v (S-N)	m

OBS: forte = F; média = m; fraca = f.

### IV.2.3. Análise Elementar (AE)

As análises elementares foram feitas no Instituto de Química de São Carlos – USP/IQSC, utilizando-se um Analisador Elementar: Marca: CE - Instruments - Modelo EA1110 - CHNS-O.

### IV.2.4. Ponto de Fusão (p.f.)

Os valores de ponto de fusão foram determinados em um aparelho digital MQAPF – 301 e não foram corrigidos.

A Tabela 7 reúne as informações referentes ao ponto de fusão e à análise elementar dos compostos obtidos.

**Tabela 7:** Valores de ponto de fusão e dados da análise elementar para os compostos de 1 a 9.

Composto	Fórmula	p.f.(°C)	%C	%H	%N	%S
1	$C_{24}H_{32}HgN_6O_8S_4$	173 – 175	32,24 (33,46)	4,36 (3,74)	8,70 (9,76)	–
2	$C_{28}H_{34}Cu_2N_6O_{14}S_2$	274 (dec.)	37,99 (39,36)	3,88 (4,21)	9,70 (9,50)	–
3	$C_{30}H_{36}N_8NiO_{10}S_2$	271 – 273	45,53 (45,20)	4,78 (5,15)	14,16 (13,92)	8,10 (7,84)
4	$C_{26}H_{44}CdN_6O_{12}S_2$	207 – 209	38,60 (37,32)	5,48 (5,01)	10,38 (11,18)	–
5	$C_{26}H_{32}CdN_8O_8S_2$	187	41,02 (40,78)	4,20 (2,96)	14,71 (14,68)	8,42 (9,23)
6	$C_{24}H_{32}CdN_6O_8S_4$	180 – 181	37,28 (37,05)	4,14 (3,92)	10,86 (10,73)	16,60 (16,60)
7	$C_{40}H_{34}CdN_{10}O_6S_2$	178 – 179	51,80 (50,93)	3,66 (4,27)	15,09 (14,75)	7,91 (9,13)
8	$C_{28}H_{25}AuN_3O_3PS$	218 – 220	47,26 (47,01)	3,54 (3,68)	5,91 (5,88)	4,51 (4,98)
9	$C_{10}H_{10}AgN_3O_3S$	277 – 279	33,26 (32,78)	3,07 (3,40)	11,64 (11,15)	8,88 (8,58)

OBS: Os valores calculados estão entre parênteses.

**Capítulo V**  
**Avaliação Antimicrobiana**

## Capítulo V. Avaliação da Atividade Antimicrobiana

### V.1. Evolução dos Agentes Antibacterianos

Agentes antibacterianos são drogas usadas no tratamento de infecções causadas por bactérias, sendo que de acordo com sua ação podem ser classificados em: bactericidas, quando eliminam ou destroem a bactéria ou bacteriostáticos, quando inibem o crescimento ou interrompem a reprodução bacteriana.

Os agentes mais amplamente utilizados em infecções bacterianas sistêmicas são os antibióticos e as sulfonamidas<sup>1</sup>. Fleming, em 1929<sup>30</sup>, contribuiu significativamente com o primeiro (antibiótico), através da contaminação acidental de uma colônia de *Staphylococcus* que foi infectado pelo fungo do gênero *Penicillium notatum*.

A era moderna da terapia antimicrobiana teve início em 1936, com o uso clínico das sulfonamidas e seus derivados com ação antibacteriana. Muitas das sulfas da época da 2ª Guerra Mundial são ainda utilizadas, destacando-se a sulfadiazina, a sulfatiazol, a sulfaguanidina e a sulfamerazina. Aquele período da história moderna possibilitou grande desenvolvimento de novos quimioterápicos, destacando-se o aparecimento de novas sulfas como a sulfametoxidiazina e a *sulfametoxazol*, estas de ação mais prolongada, de alta eficácia, melhor comodidade posológica e baixa toxicidade. O mundo assistiu ao surgimento de uma nova era no tratamento das infecções, com a introdução dos antibióticos na prática médica. A produção da penicilina, em 1941, em escala industrial causou uma revolução no tratamento das infecções e a partir da época, com o uso terapêutico da penicilina, estava iniciada a era da antibioticoterapia<sup>1,31</sup>.

Grande número dos antibióticos utilizados na prática médica é ainda hoje, obtido a partir de microrganismos, os quais são metabólitos liberados para o meio ambiente. Os microrganismos são conservados em meios de cultura adequados e, dependendo da constituição deste meio, podem produzir substâncias diferentes, muitas delas também com propriedades antibióticas, porém, com atividade menor que a droga principal, ou com efeitos tóxicos que impedem o seu uso. Atualmente, com a obtenção laboratorial de vários antibióticos, verifica-se que estas substâncias podem ser enquadradas no conceito de quimioterápicos. O conceito de quimioterápico abrange essencialmente as substâncias sintetizadas laboratorialmente.

Com tudo isso, o estudo bioquímico dos antibióticos naturais permitiu o conhecimento de suas fórmulas estruturais e possibilitou a obtenção de alguns deles através da síntese em laboratório. Este estudo levou, mais recentemente, a novas perspectivas no campo da antibioticoterapia com o desenvolvimento dos antibióticos semi-sintéticos. Tais substâncias são obtidas seja por modificações estruturais no próprio antibiótico natural, seja por adição de diferentes grupos ao seu núcleo básico, o qual pode ser obtido por degradação da droga formada ou por interrupção do processo fermentativo, podendo apresentar propriedades bastante diferentes da substância natural. Desta forma, rotas sintéticas para a obtenção de novas drogas com propriedades mais seletivas e menor toxicidade ao paciente continuam sendo alvo dos cientistas, já que desde o início da era da antibioticoterapia o aparecimento de patógenos resistentes às drogas antimicrobianas era uma realidade.

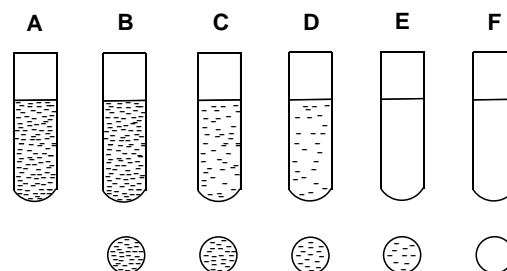


## V.2. Teste de Sensibilidade *in vitro*

A sensibilidade dos microrganismos à ação das drogas antimicrobianas pode ser avaliada *in vitro* por meio do teste de susceptibilidade. O teste verifica o efeito bactericida ou bacteriostático e as concentrações da droga que exercem estes efeitos, o qual consiste do cultivo do microrganismo, cuja sensibilidade se quer testar, em presença da droga em teste, verificando-se a ausência ou a presença do microrganismo no meio onde estão presentes as drogas ativas.

O teste pode ser realizado de modo qualitativo (método de difusão) ou quantitativo (método de diluição). O método da microdiluição em placa, utilizado neste trabalho, é realizado em meios líquidos, aplicando-se concentrações decrescentes da droga aos meios de cultivo do microrganismo, determinando-se, desta maneira, a menor concentração capaz de inibir o seu crescimento (concentração inibitória mínima – CIM – correspondente à *concentração bacteriostática*).

O ideal para o perfeito tratamento de um processo infeccioso seria a realização do método de diluição, pois assim se determina quais as concentrações bactericidas e bacteriostáticas sobre o microrganismo em causa. Com esse conhecimento se utilizaria o antibiótico adequado em doses tais que a concentração bactericida fosse alcançada. Caso a droga fosse tóxica, impedindo o uso das concentrações bactericidas, seriam usadas doses menores, suficientes para alcançar a CIM. A Figura 18 apresenta esquematicamente um antibiograma quantitativo.



**Figura 18:** Representação esquemática de um antibiograma quantitativo: O tubo **A** serve de controle, não contendo a droga a ser testada. Os tubos **B**, **C** e **D** apresentaram crescimento do microrganismo mesmo em presença da droga, mostrando que as concentrações aí existentes não tiveram efeito antimicrobiano sobre todos os microrganismos. O tubo **E** não apresentou crescimento de bactérias, porém, o subcultivo para meio sem droga mostrou crescimento bacteriano. A concentração da droga existente no tubo **E** exerceu ação bacteriostática. No tubo **F** não cresceram os microrganismos e o subcultivo também não revelou crescimento bacteriano, mostrando que a concentração da droga aí existente foi capaz de matar as bactérias, exercendo ação bactericida.

### V.3. Definições

V.3.1. Concentração Inibitória Mínima (CIM) – A menor concentração de um agente antimicrobiano que inibe o crescimento visível de um microrganismo em testes de sensibilidade por diluição em meio sólido ou líquido.

V.3.2. Concentração Bactericida Mínima (CBM) – A menor concentração de um agente antimicrobiano capaz de reduzir a contagem de células em 99,9% do seu valor inicial.

V.3.3. Método de Microdiluição em Caldo – Este método é denominado “microdiluição” porque envolve o uso de pequenos volumes de caldo colocados em placas de plástico estéreis, próprias para microdiluição, que possuem poços de fundo redondo ou cônico. Cada poço deverá conter 0,1 mL de caldo.

V.3.4. Determinação da CIM – A CIM corresponde à concentração bacteriostática. Para se determinar a concentração bacteriostática da droga testada, preparam-se as diluições da droga e adiciona-se aos poços, na presença de uma quantidade padronizada de microrganismo, e verifica-se qual a menor concentração onde não ocorre crescimento do microrganismo<sup>31</sup>.

V.3.5. Determinação da CBM – Para se determinar a concentração bactericida da droga, faz-se subcultivos dos poços, após ter sido submetida à presença do microrganismo, para meios desprovidos da droga e verifica-se qual a menor concentração onde não ocorre crescimento do microrganismo.

V.3.6. Método de Utilização do Indicador AlamarBlue – De acordo com a metodologia de Franzblau e colaboradores<sup>32</sup>, o uso do AlamarBlue como corante indica a CIM, a concentração mínima capaz de inibir a troca da cor azul para a cor rosa. A permanência da coloração azul é considerada como ausência de crescimento bacteriano e a revelação da coloração rosa é interpretada como o efeito contrário.

## V.4. Métodos e Materiais

### V.4.1. Microrganismos

Utilizou-se na execução dos testes de atividades antimicrobiana cepas provenientes do American Type Culture Collection (ATCC). As espécies testadas foram as bactérias *Escherichia coli* (ATCC 25922), *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 27853), *Staphylococcus aureus* (ATCC 25923).

### V.4.2. Meios de cultura

Ágar Mueller-Hinton (Merck®): Utilizado para isolamento de bactérias, para a manutenção de cepas isoladas de bactérias e para a determinação da CBM.

Caldo Mueller-Hinton (Merck®): Utilizado para a determinação da suscetibilidade de bactérias e para a determinação da CIM.

### V.4.3. Preparo dos meios de cultura

Os meios desidratados foram pesados de acordo com a informação do fabricante e transferidos para um balão, sendo dissolvidos em água destilada. Os meios sólidos e líquidos foram esterilizados em autoclave a 121°C durante 15 minutos e armazenados em geladeira até o momento do uso.

## V.5. Procedimentos Técnicos

A técnica utilizada para a determinação da atividade contra bactérias foi a técnica M7-A6 do National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS)<sup>33</sup> de diluição em caldo para avaliação da sensibilidade a agentes antimicrobianos para bactérias de crescimento aeróbio.

Os métodos de diluição em caldo ou ágar são igualmente aceitáveis para a análise quantitativa da atividade *in vitro* de um agente antimicrobiano contra uma determinada cepa bacteriana. Para realizar o teste, são acrescentadas diversas concentrações dos agentes antimicrobianos em placas, em meio líquido ou sólido.

#### V.5.1. Preparo do inóculo

As bactérias foram semeadas em placas contendo ágar Mueller-Hinton e incubadas a 37°C durante 18 – 24h. Decorrido este período, foi preparada uma suspensão dos microrganismos em caldo Mueller-Hinton, ajustando-se a turvação visualmente de acordo com o tubo nº 0,5 da escala de McFarland (solução padrão de BaSO<sub>4</sub>), o que corresponde a uma suspensão contendo cerca de 10<sup>4</sup> UFC/mL.

#### V.5.2. Preparo das soluções estoques

As soluções estoques de todos os complexos metálicos e seus respectivos sais testados foram preparadas em DMSO e MeOH (1:1) para se obter uma concentração de 10 mg/mL.

#### V.5.3. Preparo da solução de uso

A partir da solução estoque (concentração inicial de 10000 µg/mL) foram preparadas três diluições em caldo Mueller-Hinton. A primeira diluição a 5000 µg/mL, a segunda diluição a 2048 µg/mL e a terceira a 1024 µg/mL.

#### V.5.4. Diluição em série

Preparou-se uma placa de microtitulação, devidamente esterilizada, com 96 poços, conforme demonstrado nas Figuras 19 e 20, cada um contendo 100 µL do caldo Mueller-Hinton. No primeiro poço adicionou-se 100 µL da solução de uso (contendo a droga). Retirou-se 100 µL da solução do primeiro poço e adicionou-se ao segundo, e assim sucessivamente. No final da diluição, cada poço continha 100 µL da solução do composto teste diluído no meio de cultura. Após a diluição, adicionou-se 100 µL da solução de microrganismo preparada anteriormente.

As concentrações finais em cada poço ficaram respectivamente, 512, 256, 128, 64, 32, 16, 8, 4, 2, 1, 0,5 µg/mL. Os testes foram realizados em triplicatas. A placa foi incubada a 37°C durante 18 – 24h.

#### V.5.5. Preparo do indicador AlamarBlue

O Indicador AlamarBlue foi diluído em uma solução aquosa de Tween 80 a 10% na proporção 1:1.

#### V.5.6. Determinação da CIM

Decorrido o tempo de incubação, a leitura dos poços foi feita após a adição do indicador AlamarBlue. A menor concentração em que não havia crescimento microbiano foi determinada como a concentração inibitória mínima (CIM), sendo observada pela mudança de cor do indicador de azul para rosa.

#### V.5.7. Determinação da CBM

Duas diluições acima do poço em que não ocorreu o crescimento foram subcultivadas em 100 µL de ágar Mueller-Hinton. As placas foram incubadas em aerobiose a 37°C por 18h. A CBM foi determinada como a menor concentração de antimicrobiano que reduz a contagem de células viáveis em 99,9% a partir do inóculo inicial.

### V.6. Avaliação da Atividade Antimicrobiana

Os compostos preparados foram testados contra as bactérias Gram-negativas, *Escherichia coli* (ATCC 25922) e *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 27853) e contra bactérias Gram-positivas, *Staphylococcus aureus* (ATCC 25923). Paralelamente, os respectivos sais metálicos também foram testados contra as mesmas cepas.

Os compostos de Hg(II), Cu(II), Cd(II), Au(I) e Ag(I), respectivamente **1**, **2**, **4**, **8** e **9**, foram testados para avaliar a atividade antimicrobiana através do teste de sensibilidade *in vitro*.



Não inibição do crescimento bacteriano (rosa); Inibição do crescimento bacteriano (azul).

**Figura 19:** Placa de microtitulação em caldo Mueller-Hinton. Teste de sensibilidade *in vitro* para a determinação da Concentração Inibitória Mínima (CIM) dos compostos **1**, **2** e **4**.



Não inibição do crescimento bacteriano (rosa); Inibição do crescimento bacteriano (azul).

**Figura 20:** Placa de microtitulação em caldo Mueller-Hinton. Teste de sensibilidade *in vitro* para a determinação da Concentração Inibitória Mínima (CIM) dos compostos **4**, **8** e **9**.

A partir da execução dos testes de avaliação antimicrobiana, conforme descrito anteriormente, os resultados obtidos da determinação da Concentração Inibitória Mínima (CIM) foram organizados em tabelas, as quais encontram-se a seguir.

**Tabela 8:** Determinação da Concentração Inibitória Mínima (CIM)\* dos compostos SMTZ, 1, 2, 4, 8 e 9 frente às bactérias Gram-negativas e Gram-positivas.

Composto	<i>E. coli</i>	<i>S. aureus</i>	<i>P. aeruginosa</i>
<b>SMTZ</b>	512	> 512	512
<b>1</b>	<b>2</b>	4	64
<b>2</b>	512	> 512	256
<b>4</b>	16	64	256
<b>8</b>	8	<b>2</b>	256
<b>9</b>	64	64	16

\*CIM os valores foram determinados em  $\mu\text{g mL}^{-1}$

**Tabela 9:** Determinação da Concentração Inibitória Mínima (CIM)\* dos respectivos sais metálicos de Hg(II), Cu(II), Cd(II), Au(I) e Ag(I) frente às bactérias Gram-negativas e Gram-positivas.

Composto	<i>E. coli</i>	<i>S. aureus</i>	<i>P. aeruginosa</i>
Hg(CH <sub>3</sub> COO) <sub>2</sub>	32	< 0,5	32
Cu(CH <sub>3</sub> COO) <sub>2</sub> .H <sub>2</sub> O	> 512	> 512	> 512
Cd(CH <sub>3</sub> COO) <sub>2</sub> .2H <sub>2</sub> O	> 512	256	> 512
[AuCl(PPh <sub>3</sub> )]	512	4	256
AgCl	256	> 512	256

\*CIM os valores foram determinados em  $\mu\text{g mL}^{-1}$

Conforme os resultados obtidos nas Tabelas 8 e 9, observou-se que o composto **1** exibiu atividade antimicrobiana notável contra as bactérias testadas, quando comparado à SMTZ livre. Os valores da CIM demonstraram uma atividade seletiva contra as bactérias *E. coli* e *S. aureus*. No entanto, quando comparado ao sal de mercúrio(II) notou-se que este apresentou uma CIM  $< 0,5 \mu\text{g mL}^{-1}$  observando-se, portanto, uma atividade antimicrobiana ainda mais efetiva do sal frente à bactéria *S. aureus*.

O composto **2** não mostrou variações significativas frente às diferentes bactérias testadas, apenas uma alteração modesta, quando comparado à SMTZ livre, contra a bactéria *P. aeruginosa*. Frente à bactéria *E. coli* não se observou variação da CIM entre o composto **2** e a SMTZ livre. O composto **2** não apresentou atividade antimicrobiana contra a bactéria *S. aureus*. Na presença das mesmas cepas, e nas mesmas concentrações estabelecidas, o sal de cobre(II) também não apresentou atividade antimicrobiana.

O composto **4** mostrou-se mais ativo frente à bactéria *E. coli*, apresentando a CIM muito inferior quando comparado à SMTZ livre. Semelhante ao composto **2**, observou-se uma alteração discreta, quando comparado à SMTZ livre, contra a bactéria *P. aeruginosa*. Frente à bactéria *S. aureus*, o composto **4** apresentou um valor significativo, visto que a SMTZ livre não revelou atividade antimicrobiana neste caso. O sal de cádmio(II) não apresentou atividade antimicrobiana contra as bactérias *E. coli* e *P. aeruginosa* e modesto comportamento frente à bactéria *S. aureus*.

O composto **8** mostrou ser ativo, com valores consideráveis contra as bactérias *E. coli* e *S. aureus*, quando comparado à SMTZ livre. A atividade antimicrobiana foi mais seletiva e efetiva contra a bactéria *S. aureus*, quando comparado ao complexo  $[\text{AuCl}(\text{PPh}_3)]$ .

O composto **9** também mostrou-se ativo frente às cepas testadas. Comparado à SMTZ livre e ao sal de prata, os valores da CIM foram notáveis contra as bactérias Gram-negativas *E. coli* e *P. aeruginosa* e contra a bactéria Gram-positiva *S. aureus*. Os valores da CIM são  $64, 16$  e  $64 \mu\text{g mL}^{-1}$ , respectivamente.

Os compostos **1** e **8** exibiram atividade antimicrobiana efetivas e consideráveis, porém o comportamento antimicrobiano do composto **8** não foi superado pelo valor encontrado nos testes para o complexo  $[\text{AuCl}(\text{PPh}_3)]$ .



Por esta razão, a avaliação do comportamento frente à *S. aureus* permitiu a realização de outros testes *in vitro* com concentrações estabelecidas, e o composto **8** permaneceu impedindo o crescimento microbiano. Visto que, o valor da CIM de **8** contra a bactéria *S. aureus* havia sido antecipadamente quantificado como o melhor resultado, este também foi associado a mistura SMTZ – TMP (5:1). O composto em questão apresentou uma atividade antimicrobiana efetiva, com CIM de  $2 \mu\text{g mL}^{-1}$ , ao ser testado na mesma proporção e nas mesmas condições, conforme a Tabela a seguir.

**Tabela 10:** Determinação da Concentração Inibitória Mínima (CIM)\* do composto TMP e das associações SMTZ-Au, SMTZ-TMP e SMTZ-Au-TMP (5:1) frente à bactéria *S. aureus*.

Composto	<i>S. aureus</i>
TMP	8
SMTZ – Au	2
SMTZ – TMP	16
SMTZ – Au – TMP	2

\*CIM os valores foram determinados em  $\mu\text{g mL}^{-1}$

Trabalhos descritos na literatura de compostos de Au(I) coordenados a  $\text{PPh}_3$  revelam resultados satisfatórios, principalmente frente à bactéria *S. aureus*. Nomiya e colaboradores<sup>34</sup> e Noguchi e colaboradores<sup>35</sup> apresentaram, além da elucidação estrutural, estudos envolvendo a avaliação da atividade antimicrobiana de compostos de Au(I) e seus respectivos ligantes livres. Os compostos de Au(I)- $\text{PPh}_3$  foram testados contra diversas bactérias, entretanto, os valores mais notáveis foram apresentados pelos compostos  $[\text{Au}(\text{pirazol})(\text{PPh}_3)]$  e  $[\text{Au}(1,2,3\text{-triazol})(\text{PPh}_3)]$  com CIM igual a  $7,9 \mu\text{g mL}^{-1}$ , frente à bactéria Gram-positiva *S. aureus*.

Comparavelmente, observa-se que o valor da CIM do composto **8** ( $2 \mu\text{g mL}^{-1}$  – ver Tabela 8) apresentado neste trabalho encontra-se abaixo da CIM anteriormente citada, reforçando o excelente resultado obtido e comprovando real atividade antimicrobiana deste composto.

Após a execução dos testes da determinação da Concentração Inibitória Mínima (CIM) fez-se a determinação da Concentração Bactericida Mínima (CBM), cujos resultados encontram-se organizados na tabela a seguir.

**Tabela 11:** Determinação da Concentração Bactericida Mínima (CBM)\* dos compostos **1**, **2**, **4**, **8** e **9** frente às bactérias Gram-negativas e Gram-positivas.

Composto	<i>E. coli</i>	<i>S. aureus</i>	<i>P. aeruginosa</i>
<b>1</b>	--	32	128
<b>2</b>	--	--	--
<b>4</b>	--	--	--
<b>8</b>	16	16	512
<b>9</b>	128	64	32

\*CBM os valores foram determinados em  $\mu\text{g mL}^{-1}$ , (-- = sem ação)

Conforme os resultados obtidos na Tabela 11, observou-se que os compostos **1**, **2** e **4** não apresentaram atividade contra a bactéria *E. coli*. Em contra partida, frente à mesma bactéria, os compostos **8** e **9** não permitiram o crescimento microbiano em  $16 \mu\text{g mL}^{-1}$  e  $128 \mu\text{g mL}^{-1}$ , respectivamente, os quais foram determinados como CBM, sendo que a CBM dos mesmos corresponde a uma diluição acima da CIM.

Em relação à bactéria *S. aureus*, os compostos **2** e **4** não apresentaram atividade. Frente à esta cepa, os compostos **1**, **8** e **9** apresentaram valores de CBM igual a 32, 16 e  $64 \mu\text{g mL}^{-1}$ , respectivamente. Neste caso, o valor da CBM apresentado pelos compostos **1** e **8** encontra-se quatro diluições acima da CIM e o composto **9** apresentou valores iguais de CIM e de CBM.

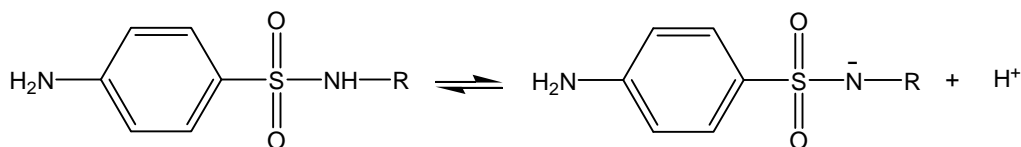
Destaca-se aqui, a CIM apresentada pelo composto **8** (ver Tabela 8), contra a bactéria *S. aureus* mostrou-se o melhor resultado obtido na avaliação antimicrobiana entre compostos quando comparados aos respectivos sais.

Observa-se que, frente à bactéria *P. aeruginosa*, os compostos **2** e **4** não apresentaram atividade em nenhuma das concentrações testadas. Os compostos **1**, **8** e **9** apresentaram valores iguais a 128, 512 e  $32 \mu\text{g mL}^{-1}$ , respectivamente, demonstrando atividade, portanto, uma diluição acima da CIM nos três casos.

A diferença no comportamento das cepas de bactérias Gram-negativas e Gram-positivas frente aos compostos testados pode ser atribuída às diferenças morfológicas das paredes celulares dessas classes de bactérias. Nas bactérias Gram-positivas, a parede celular é uma estrutura simples. Já em bactérias Gram-negativas, a parede celular é mais complexa, formada por uma camada basal sobre a qual se encontra uma membrana extra. Esta constituição da parede, variável com o tipo de bactéria, origina diferenças na permeabilidade dos compostos testados devido às diferenças de solubilidade dos mesmos. Além disso, as diferenças de comportamento entre bactérias Gram-negativas podem ser devidas aos diferentes mecanismos de resistência das bactérias.

O fato da bactéria *P. aeruginosa* ter se mostrado resistente pode refletir a sua capacidade em formar biofilmes que bloqueiem a penetração do agente químico externo ou também em causar efluxo ativo, o que diminui efetivamente as concentrações intracelulares dos compostos em teste<sup>36</sup>.

A variação de fatores como o pKa e a lipofilicidade das sulfonamidas livres afeta a CIM. A forma iônica das sulfonamidas é a espécie antibacteriana ativa (Figura 21), portanto esta seria a forma que atravessa a membrana celular<sup>37</sup>. Contudo, a baixa solubilidade da sulfonamida iônica supostamente inibe a sua penetração na membrana. Por outro lado, a espécie molecular apresenta alta solubilidade, mas não seria a espécie ativa, a menos que se ionizasse em algum grau, dentro da célula. Deste modo, sulfonamidas penetram em células bacteriais na forma desionizada, mas uma vez dentro das células, sua ação antibacteriana estaria atribuída à forma ionizada<sup>38</sup>. Acredita-se que esses conceitos sejam válidos, para as sulfas livres e seus derivados, mas não para complexos metálicos envolvendo sulfonamidas<sup>39</sup>.



**Figura 21:** Representação da espécie inativa e ativa das sulfonamidas.

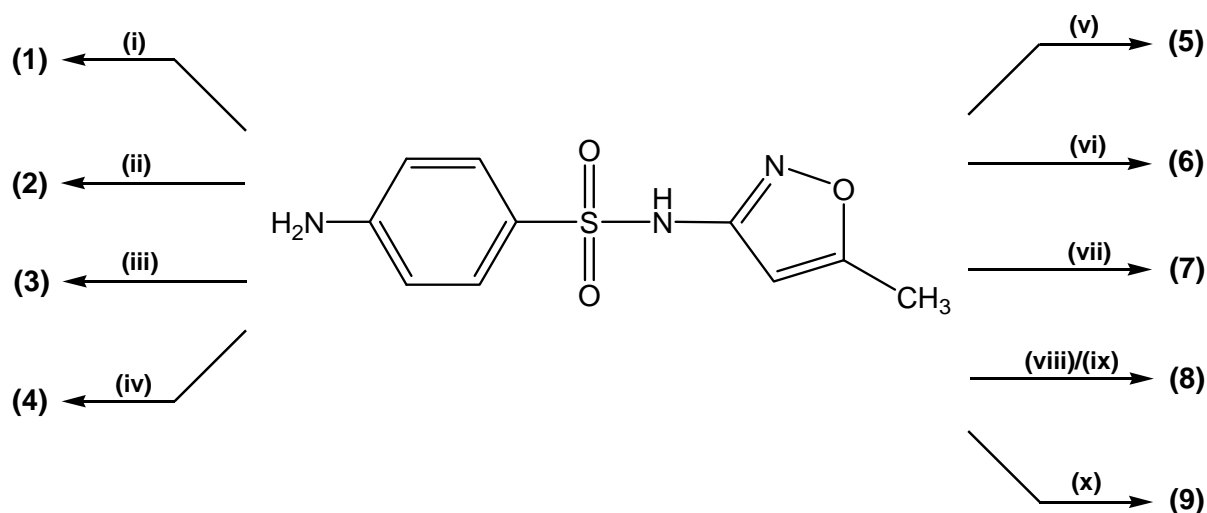
Sabe-se que compostos de sulfadiazina de Ag(I) são usados no tratamento de queimaduras em seres humanos<sup>40,41</sup>, e que compostos de sulfadiazina de Zn(II) na prevenção de infecções em queimaduras em animais<sup>42,43</sup>. Sabe-se também que a eficiência desses compostos depende tanto da liberação do íon, Ag(I) ou Zn(II), como da natureza do material ao qual o íon metálico está ligado<sup>42</sup>.

Nos casos estudados e apresentados neste trabalho, os estados de oxidação e as densidades eletrônicas dos íons metálicos são diferentes. Esses fatores, juntamente com seus respectivos raios iônicos, poderiam também representar influência significativa na penetração dos íons metálicos através da membrana bacteriana e, deste modo, em suas capacidades de agir como agentes antibacterianos. Esse raciocínio parece ser confirmado pelo fato de que, com exceção do composto de Cu(II), no qual o ligante sulfametoxazol não está ionizado, em todos os demais compostos o ânion sulfametoxazolato está presente e, apesar disto, suas atividades microbiológicas não são as mesmas.

**Capítulo VI**  
**Discussão dos Resultados**

## Capítulo VI. Discussão dos Resultados

O Esquema 2 ilustra as reações de obtenção dos compostos (1), (2), (3), (4), (5), (6), (7), (8) e (9). Os resultados serão apresentados e discutidos neste capítulo.



- (i) SMTZ +  $\text{Hg}(\text{OAc})_2$  (2:1) MeOH (DMSO)
- (ii) SMTZ +  $\text{Cu}(\text{OAc})_2$  (2:1) MeOH
- (iii) SMTZ +  $\text{Ni}(\text{OAc})_2$  (2:1) MeOH (py)
- (iv) SMTZ +  $\text{Cd}(\text{OAc})_2$  (2:1) MeOH
- (v) SMTZ +  $\text{Cd}(\text{OAc})_2$  (2:1) EtOH ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{DMF}$ )
- (vi) SMTZ +  $\text{Cd}(\text{OAc})_2$  (2:1) EtOH ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{DMSO}$ )
- (vii) SMTZ +  $\text{Cd}(\text{OAc})_2$  (2:1) EtOH ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{py}$ )
- (viii) SMTZ +  $[\text{AuCl}(\text{PPh}_3)]$  (1:1) MeOH/ $\text{Et}_3\text{N}$
- (ix) SMTZ +  $[\text{Au}(\text{OAc})(\text{PPh}_3)]$  (1:1) MeOH/ $\text{Et}_3\text{N}$
- (x) SMTZ +  $\text{AgCl}$  (1:1) MeOH/ $\text{Et}_3\text{N}$

**Esquema 2:** Representação esquemática da obtenção dos compostos (1), (2), (3), (4), (5), (6), (7), (8) e (9).

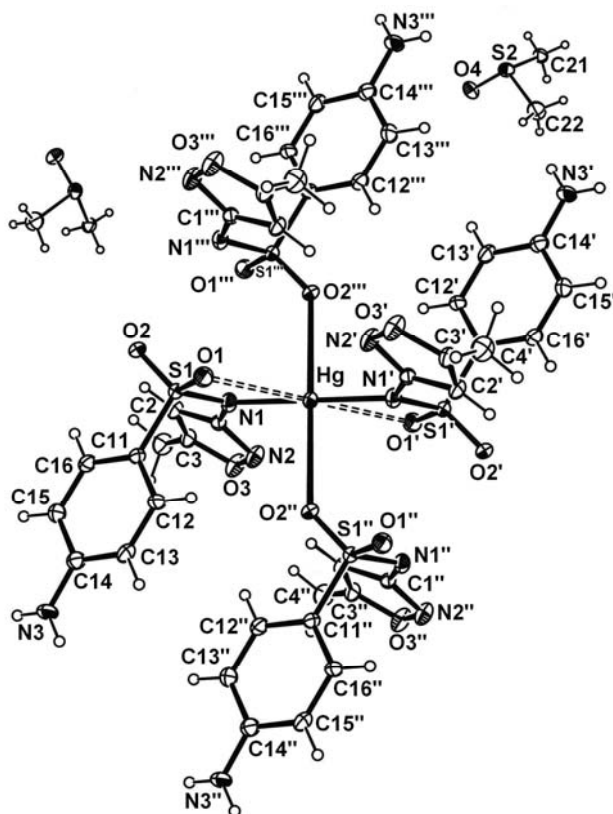
## VI.1. Composto [Hg(sulfametoxazolato)<sub>2</sub>].2DMSO (1)

O composto **1** cristaliza no sistema triclínico, grupo espacial centrossimétrico  $P\bar{1}$  (Nº 2 – *International Tables for Crystallography*)<sup>44</sup> e inclui duas unidades assimétricas na cela unitária. A ausência de uma sistemática nas condições de reflexão da classe integral ( $hkl$ ) das reflexões coletadas indicou um tipo de Bravais  $P$  para a cela unitária em questão. Realizou-se uma análise das condições de reflexão, e não foi possível encontrar uma simetria de Laue superior a  $\bar{1}$ .

A Tabela 2 (ver Capítulo IV – Parte Experimental) reúne informações complementares sobre a coleta de dados e refinamento da estrutura cristalina de **1**.

A estrutura molecular de **1** consiste de unidades [Hg(sulfametoxazolato)<sub>2</sub>.2DMSO] como constituintes da parte assimétrica da cela unitária. A parte assimétrica é constituída por meia molécula do composto e as outras metades são geradas através das operações de simetria: ' = 2-x, -y, -z; '' = 1-x, -y, -z; ''' = 1+x, y, z, e o centro de simetria do complexo localiza-se no átomo de Hg(II). A estrutura molecular apresenta ainda, moléculas de solvente, os quais estão envolvidos em ligações de hidrogênio intermoleculares entre o átomo de oxigênio da molécula do DMSO e o átomo de hidrogênio do grupo amino terminal.

A Figura 22, representa uma projeção ORTEP<sup>28</sup> da molécula [Hg(sulfametoxazolato)<sub>2</sub>.2DMSO] com a simbologia respectiva dos átomos.

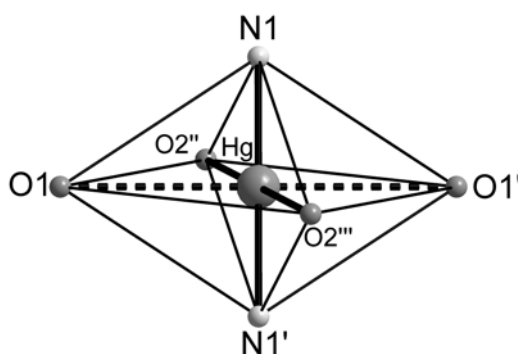


**Figura 22:** Projeção ORTEP<sup>28</sup> da estrutura molecular do composto **1**. Elipsóides térmicas com 30% de probabilidade ocupacional. Operadores de simetria: ' = 2-x, -y, -z; '' = 1-x, -y, -z; ''' = 1+x, y, z.

O átomo de mercúrio ( $Z = 80$ ) tem uma configuração eletrônica  $5d^{10}6s^2$ . Transformando-se num íon divalente o átomo de mercúrio perde os dois elétrons do orbital  $6s$  e os orbitais  $5d$  permanecem completamente preenchidos. Assim, seis orbitais híbridos ( $6s$ ,  $6p_x$ ,  $6p_y$ ,  $6p_z$ ,  $6d_{z^2}$  e  $6d_{x^2-y^2}$ ), representados pela configuração  $sp^3d^2$ , são utilizados na formação das ligações.



No complexo **1**, o centro metálico encontra-se coordenado simultaneamente a duas moléculas do ligante através de dois átomos de nitrogênio (N1 e N1') desprotonados de dois ânions sulfametoxazolato. Além de dois átomos de oxigênio (O2'' e O2''') de dois grupos sulfonilas – provenientes de outras duas moléculas adjacentes do ligante, conferindo ao centro metálico uma geometria de coordenação quadrada. Os átomos de oxigênio (O1 e O1') também interagem com o átomo de mercúrio neste caso, a geometria de coordenação se estende a octaedro fortemente distorcido, conforme demonstrado na Figura 23, onde as posições axiais são ocupadas pelos átomos de nitrogênio (N1 e N1') e os átomos de oxigênio (O1, O1', O2'' e O2''') são considerados na construção da base quadrada.



**Figura 23:** Projeção da esfera de coordenação do cátion metálico do composto **1** com os respectivos átomos nas posições axiais e equatoriais.

O ligante sulfametoxazol atua de forma bidentada, onde cada molécula liga-se ao átomo central através dos átomos N1 e O1 e N1' e O1'. Os átomos N1 e N1' coordenam-se ao íon  $\text{Hg}^{2+}$  onde a distância de ligação é de 2,037(5) Å e o ângulo é de 180°, indicando a linearidade das ligações. Relacionando a soma dos raios covalentes<sup>45</sup> Hg-N que é de 2,14 Å, segundo Pauling<sup>46</sup>, o comprimento da ligação é consideravelmente menor, indicando em uma estabilidade considerável na ligação.

Diferentemente, o comprimento das ligações Hg-O2'' e Hg-O2''' é 2,761(4) Å, sendo este valor significativamente maior quando comparado a soma dos raios covalentes<sup>45</sup> Hg-O que é de 2,10 Å. As distâncias de ligação Hg-O1 e Hg-O1' é de 2,971(4) Å. Estes valores distanciam-se apreciavelmente da soma dos raios covalentes, o que indica serem fracas interações intramoleculares.

O átomo N1 ligado ao cátion Hg<sup>2+</sup> adota uma geometria trigonal planar, com N1-S1 e N1-C1, com comprimentos de ligação de 1,632(5) Å e 1,403(8) Å, respectivamente. Quando comparado a outros valores, como por exemplo, a molécula de sulfametoxazol não coordenada (distância de ligação N-S = 1,645(3) Å e N-C = 1,393(4) Å)<sup>9</sup> ou ao sal sulfametoxazolato de sódio (distância de ligação N-S = 1,565(2) Å e N-C = 1,377(2) Å)<sup>12</sup>, observam-se alterações no valor numérico. Este fato pode estar relacionado a troca na ordem da energia da ligação nas ligações N-S e N-C, causada pelo efeito da ionização de acordo com o átomo (H, Na ou Hg) ligado ao átomo N1 do ligante sulfametoxazol.

Em comparação ao trabalho apresentado por García-Raso e colaboradores<sup>14</sup> (ver Capítulo III – Revisão Bibliográfica) onde o composto [Hg(sulfametoxipiridazinato)<sub>2</sub>] é descrito, o ânion sulfametoxipiridazinato também coordena-se através dos átomos de nitrogênio amídico, de forma monodentada, ao átomo de mercúrio e os comprimentos de ligações são ligeiramente menores no composto **1**. Em ambos os casos, o valor angular do fragmento N-Hg-N é 180°. O complexo de mercúrio acima citado apresenta geometria de coordenação linear bem definida, com número de coordenação igual a dois. No composto **1**, esta linearidade também é observada na unidade assimétrica [Hg(sulfametoxazolato)<sub>2</sub>], porém a esfera de coordenação em torno do íon Hg<sup>2+</sup> é acrescentada de duas outras moléculas do ligante, geradas através de operações de simetria apresentando, desta forma uma geometria quadrada. Considerando-se as interações, o número de coordenação é ampliado para seis, conduzindo a uma geometria de coordenação octaédrica distorcida.

Os ângulos de torção em torno das ligações N1-S1 e C1-N1 (ângulos de torção C1-N1-S1-C11 = 55,9(3)° e N2-C1-N1-S1 = 35,1(5)°) enquadram-se na faixa de valores apresentados pela molécula sulfametoxazol não coordenada (ângulos de torção C-N-S-C = 56,14° e N-C-N-S = 64,53°)<sup>10</sup>. Entretanto, em comparação ao sal sulfametoxazolato de sódio (ângulos de torção C-N-S-C = 67,8(2)° e N-C-N-S =

8,6(3)°<sup>13</sup>, o valor neste último caso sofre um desvio considerável. A razão mais provável para esta diferença pode estar relacionada à deslocalização da carga no anel isoxazólico como uma consequência da desprotonação do grupo amídico.

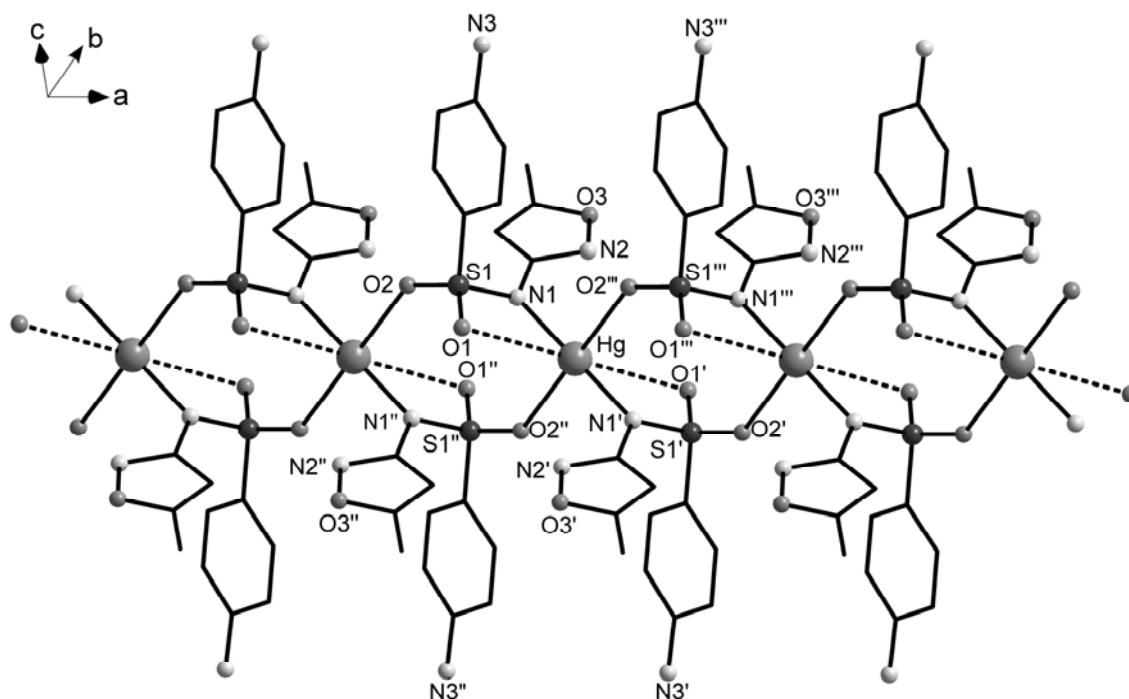
Outros comprimentos de ligações e ângulos relevantes na análise estrutural do composto **1** estão selecionados na Tabela 12.

**Tabela 12:** Comprimentos e ângulos de ligações selecionados para o composto **1**. Desvios padrão entre parênteses.

Comprimentos de ligações (Å)		Ângulos de ligações (°)	
Hg-N1	2,037(5)	N1-Hg-N1'	180,0(3)
Hg-O2''	2,761(4)	N1-Hg-O2''	84,4(2)
Hg-O1	2,971(4)	N1-Hg-O2'''	95,6(2)
S1-O1	1,431(5)	N1'-Hg-O1	126,2(2)
S1-O2	1,445(4)	N1-Hg-O1	53,8(2)
S1-N1	1,632(5)	O2''-Hg-O1	92,63(13)
S1-C11	1,744(6)	O2'''-Hg-O1	87,37(13)
N1-C1	1,403(8)	O1-S1-O2	118,6(3)
O3-C3	1,355(8)	O1-S1-N1	103,9(3)
O3-N2	1,414(7)	O2-S1-N1	109,4(3)
		O1-S1-C11	110,6(3)
		N1-S1-C11	107,6(3)
		C3-O3-N2	108,5(4)
		S1-O1-Hg	83,8(2)
		C1-N1-S1	120,5(4)
		C1-N1-Hg	120,3(4)
		S1-N1-Hg	118,3(3)

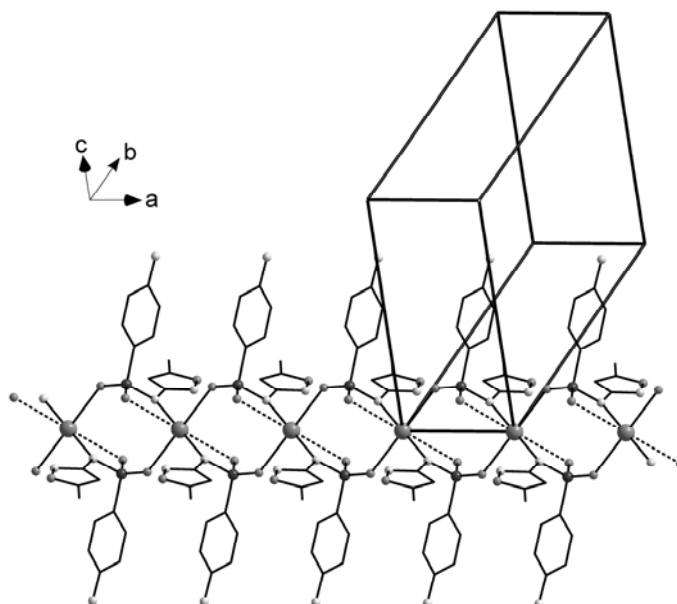
Operadores de simetria: ' = 2-x, -y, -z; '' = 1-x, -y, -z; ''' = 1+x, y, z.

Neste caso o ligante comporta-se como um quelato. Ou seja, uma molécula do ligante coordena-se a dois cátions  $\text{Hg}^{2+}$  distintos através de um átomo de nitrogênio ( $\text{N}_{\text{amídico}}$ ) e um átomo de oxigênio ( $\text{O}_{\text{sulfonílico}}$ ) e o segundo átomo de oxigênio ( $\text{O}_{\text{sulfonílico}}$ ) liga-se a um íon  $\text{Hg}^{2+}$  vizinho e assim sucessivamente, originando uma cadeia polimérica ao longo do eixo cristalográfico *a*, conforme a Figura 24.



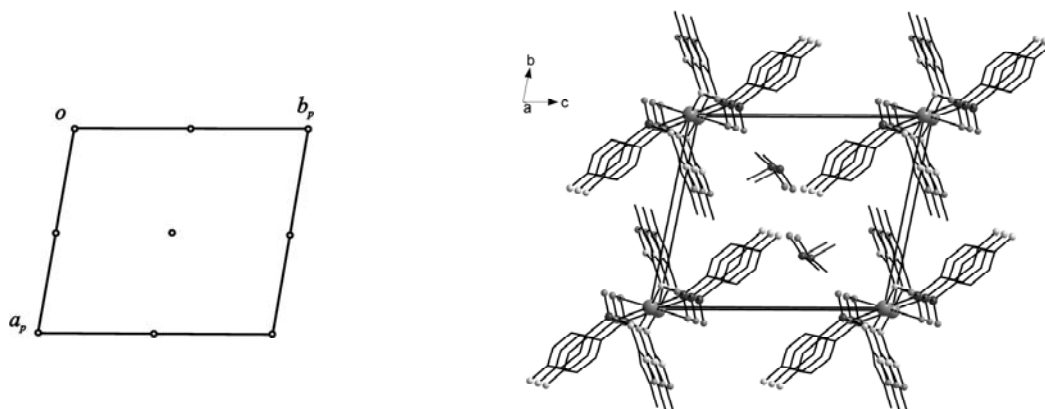
**Figura 24:** Projeção da cadeia polimérica do composto 1 ao longo do eixo cristalográfico *a*. Para maior clareza, excluíram-se os átomos de hidrogênio e as moléculas de solvente. Operadores de simetria: ' =  $2-x, -y, -z$ ; '' =  $1-x, -y, -z$ ; ''' =  $1+x, y, z$ .

A Figura 25 propicia a visualização da cadeia polimérica estendida ao longo do eixo cristalográfico *a*, constituída por moléculas do composto 1. Esta análise sugere a existência de um arranjo supramolecular bidimensional.



**Figura 25:** Projeção da cadeia polimérica do composto **1** na cela unitária. Para maior clareza, excluíram-se os átomos de hidrogênio. Operadores de simetria: ' =  $2-x, -y, -z$ ; '' =  $1-x, -y, -z$ ; ''' =  $1+x, y, z$ .

Em  $[\text{Hg}(\text{sulfametoxazolato})_2 \cdot 2\text{DMSO}]$  a cela unitária triclinica apresenta grupo pontual  $\bar{1}$ . O principal elemento de simetria refere-se ao operador de inversão de simetria ( $i$ ) localizado na origem, no centro, nos vértices e no centro das arestas da cela unitária, conforme ilustra a Figura 26.



**Figura 26:** Operador de simetria contido na cela unitária triclinica vinculado ao grupo espacial  $P\bar{1}$  (esq.) e projeção do conteúdo da cela unitária triclinica do composto **1** (dir.). Para maior clareza, excluíram-se os átomos de hidrogênio.

Comparando-se o diagrama, retirado da *International Tables for Crystallography*<sup>44</sup>, com a projeção do conteúdo da cela unitária do composto **1** mostrado na Figura 26, é possível encontrar uma relação entre ambas e verificar a presença do centro de inversão, localizado na origem, no centro, nos vértices e no centro das arestas da cela unitária.

A partir da análise estrutural feita através da difração de raios-X para **1**, a espectroscopia no infravermelho foi utilizada como ferramenta complementar para a caracterização do respectivo composto.

Os espectros de infravermelho do ligante sulfametoxazol e do composto **1** foram registrados na região de 4000 a 400  $\text{cm}^{-1}$ , conforme as Figuras 57 e 58 e serão discutidas as bandas mais significativas do ligante<sup>9</sup> e do composto **1** e suas respectivas frequências.

Região de 4000 a 2000  $\text{cm}^{-1}$ : nesta região o ligante sulfametoxazol apresenta bandas de estiramento do grupo amino. Observam-se três bandas: duas bandas de maior intensidade em 3467,70  $\text{cm}^{-1}$  e 3378,53  $\text{cm}^{-1}$  correspondentes aos  $\nu_{\text{as}}(\text{NH}_2)$  e  $\nu_{\text{s}}(\text{NH}_2)$  do grupo amino, respectivamente. A banda em 3299,52  $\text{cm}^{-1}$ , de menor intensidade, pode ser atribuída à banda de overtone da  $\delta(\text{NH}_2)$  que aparece em 1620,54  $\text{cm}^{-1}$ . A banda de  $\nu(\text{N-H})$  característica do grupo amido, normalmente é localizada na região entre 3500 – 3300  $\text{cm}^{-1}$  como sendo uma banda de fraca intensidade<sup>47</sup>. Porém essa banda não pode ser visualizada, essa ausência é provavelmente atribuída ao fato de encontrar-se encoberta pelas bandas de maior intensidade que se localizam nesta mesma região. Outra banda significativa em 3144,39  $\text{cm}^{-1}$  é atribuída ao  $\nu(\text{C-H})$  do grupo aromático.

No espectro de IV do composto **1** observam-se as bandas de estiramento assimétrico e simétrico  $\nu(\text{NH}_2)$  em 3459,68  $\text{cm}^{-1}$  e 3372,86  $\text{cm}^{-1}$  para **1** respectivamente.

Região de 2000 a 400  $\text{cm}^{-1}$ : no espectro do ligante pode ser observada uma banda intensa em 1620,54  $\text{cm}^{-1}$ . Na literatura<sup>48</sup>, atribui-se essa banda à  $\delta(\text{NH}_2)$ . Um pouco mais abaixo, na região de 1300 – 1100  $\text{cm}^{-1}$  verificam-se bandas intensas referentes ao estiramento  $\text{SO}_2$ .

No espectro do ligante essas bandas do grupo sulfonila estão localizadas em  $1366,06\text{ cm}^{-1}$  e  $1157,75\text{ cm}^{-1}$  correspondentes aos  $\nu_{\text{as}}(\text{SO}_2)$  e  $\nu_{\text{s}}(\text{SO}_2)$ , respectivamente. As bandas em  $1294,28\text{ cm}^{-1}$  e  $1128,0\text{ cm}^{-1}$  correspondem aos  $\nu_{\text{as}}(\text{SO}_2)$  e  $\nu_{\text{s}}(\text{SO}_2)$ , respectivamente. Esta diminuição da frequência das bandas pode ser atribuída à diminuição do caráter da dupla ligação S=O, que ocorre devido a novas interações entre os centros metálicos e a sulfametoxazol.

## VI.2. Composto $[\text{Cu}_2(\mu\text{-CH}_3\text{COO})_4(\text{sulfametoxazol})_2]$ (**2**)

O composto **2** cristaliza no sistema monoclinico, grupo espacial  $P2_1/c$  (N° 14 – *International Tables for Crystallography*)<sup>44</sup>, e inclui quatro unidades assimétricas na cela unitária. Este grupo espacial apresenta uma simetria de Laue  $2/m$  e grupo pontual  $2/m$ . Os dois operadores de simetria contidos no grupo ( $2_1$  e  $i$ ), referem-se a um eixo de rotação-translação ( $2_1$ ) na direção cristalográfica  $[0\ 1\ 0]$  e ao centro de inversão, respectivamente. Os dados contidos na Tabela 13 resumem as condições de reflexão para as classes integral, zonal e serial, pertinentes aos operadores de simetrias ( $2_1$  e  $i$ ).

**Tabela 13:** Condições de reflexão observadas para a rede com simetria monoclinica de **2** pertencentes ao grupo espacial  $P2_1/c$ .

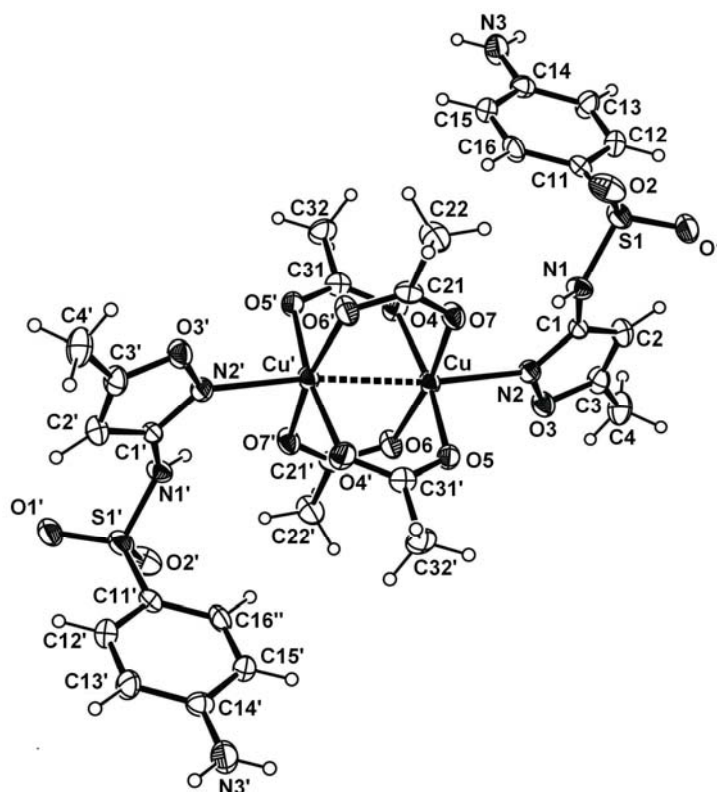
Domínio da condição	Reflexão	Condição observada	Elemento de simetria	Direção cristalográfica
Integral	$hkl$	–	Tipo de Bravais $P$	–
Zonal	$h0l$	$l = 2n$	$c$	$[0\ 1\ 0]$
Serial	$0k0$	$k = 2n$	$2_1$	$[0\ 1\ 0]$
Serial	$00l$	$l = 2n$	$2_1$	$[0\ 0\ 1]$

A Tabela 2 (ver Capítulo IV – Parte Experimental) reúne informações complementares sobre a coleta de dados e refinamento da estrutura cristalina de **2**.

A estrutura molecular de **2** consiste de unidades  $[\text{Cu}_2(\mu\text{-CH}_3\text{COO})_4(\text{sulfametoxazol})_2]$  como constituintes da parte assimétrica da cela unitária.

A projeção ORTEP<sup>28</sup> da parte assimétrica da molécula com a respectiva simbologia dos átomos está representada na Figura 27, onde esta é constituída por meia molécula do composto e a outra parte desta molécula é gerada a partir da operação de simetria:  $' = -x, -y, -z$ .



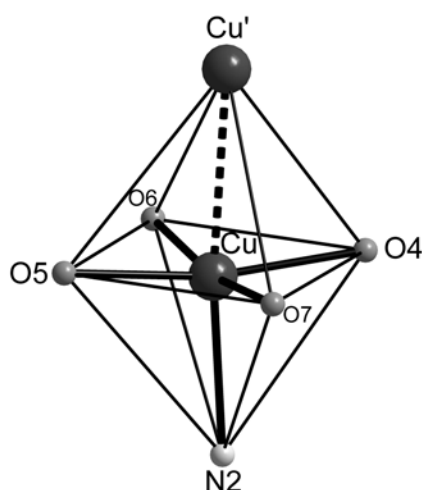


**Figura 27:** Projeção ORTEP<sup>28</sup> da estrutura molecular do composto **2**. Elipsóides térmicas com 30% de probabilidade ocupacional. Operador de simetria: ' = -x, -y, -z.

O átomo de cobre ( $Z = 29$ ) possui configuração eletrônica  $3d^{10}4s^1$ . No estado de oxidação (+II) o íon cobre perde o elétron do orbital 4s e um elétron do orbital 3d, permanecendo com nove elétrons nos orbitais 3d e, portanto, com um elétron desemparelhado, indicando o paramagnetismo. Assim, um orbital 4s, três orbitais 4p ( $4p_x$ ,  $4p_y$  e  $4p_z$ ) e dois orbitais 4d ( $4d_{z^2}$  e  $4d_{x^2-y^2}$ ) podem ser usados pelo metal para a formação das ligações, resultando em um processo de hibridização  $sp^3d^2$ .

O íon  $\text{Cu}^{2+}$  coordena-se a quatro átomos de oxigênio (O4, O5, O6 e O7) provenientes dos grupos acetatos e a quinta posição é ocupada pelo átomo de nitrogênio ( $\text{N}_{\text{isoxazólico}}$ ) do ligante sulfametoxazol, conferindo ao centro metálico uma geometria de coordenação pirâmide de base quadrada. Considerando-se a interação  $\text{Cu}\cdots\text{Cu}'$ , a sexta posição seria ocupada pelo outro íon cobre. Neste caso, o número de coordenação pode ser estendido a seis e o centro metálico apresentar uma geometria de coordenação aproximadamente octaédrica, onde os átomos O4, O5, O6 e O7 estão em um ambiente quadrado e as posições axiais estão ocupadas pelos átomos N2 e  $\text{Cu}'$ .

A esfera de coordenação envolvendo os dois centros metálicos está representada na Figura 28.



**Figura 28:** Projeção da esfera de coordenação do cátion metálico do composto **2** com os respectivos átomos nas posições axiais e equatoriais.

Observa-se que a unidade  $[\text{Cu}_2(\mu\text{-CH}_3\text{COO})_4(\text{sulfametoxazol})_2]$  é centrossimétrica e o centro de simetria está localizado no centro do anel.

Em relação ao comprimento de ligação Cu-N que é de 2,209(4) Å este valor encontra-se acima do valor da soma dos raios covalentes dos átomos de cobre e nitrogênio que é de 1,87 Å. Por outro lado, este valor é aceitável ao se verificar que o mesmo encontra-se abaixo do respectivo valor da soma dos raios de van der Waals<sup>49</sup> que é de 2,95 Å, envolvendo estes mesmos átomos.

A distância de ligação Cu-O que está entre 1,94 Å e 1,99 Å apresenta uma relação mais próxima quando comparado a soma dos raios covalentes<sup>45</sup> que é de 1,83 Å.

No composto  $[\text{Cu}_2(\mu\text{-CH}_3\text{COO})_2(\text{sulfametazinato})_2]$  observa-se que o ligante sulfametazina coordena-se ao íon  $\text{Cu}^{2+}$  de forma bidentada, com distâncias  $\text{Cu-O} = 1,9767(18) \text{ \AA}$  e  $1,9772(18) \text{ \AA}$  e  $\text{Cu-N} = 1,9764(19) \text{ \AA}$  e  $1,9995(19) \text{ \AA}$ . Esse efeito de encurtamento da distância  $\text{Cu-N}$  quando comparado ao composto **2**, se deve a característica quelante do ligante.

Conforme a literatura, a distância da ligação ( $\text{Cu-N}_{\text{heterociclos}}$ ) em complexos envolvendo sulfonamidas varia de acordo com o heterociclo. A distância  $\text{Cu-N}$  encontrada em outros trabalhos pode variar ( $\text{Cu-N}_{\text{heterociclo}} = 2,001(5) \text{ \AA} - 2,002(4) \text{ \AA}^{15}$ ,  $1,9764(19) \text{ \AA}^{16}$ ,  $2,452(2) \text{ \AA}^{16}$ ,  $2,074 \text{ \AA}^{22}$ ). Essa variação no comprimento da ligação está relacionada à forma (monodentada ou bidentada) como o ligante atua. Além disso, acredita-se que quando o anel heterocíclico possuir mais de um grupo metila esse efeito também pode ser observado.

O ângulo *cis*  $\text{O-Cu-O}$  (ângulos  $\text{O4-Cu-O7} = 88,67(13)^\circ$  e  $\text{O5-Cu-O6} 89,08(13)^\circ$ ) e (ângulos  $\text{O4-Cu-O5} = 168,75(14)^\circ$  e  $\text{O6-Cu-O7} 168,59(14)^\circ$ ) indicam que o desvio do átomo de cobre do plano equatorial é de  $0,192(2) \text{ \AA}$ .

Outros comprimentos de ligações e ângulos relevantes na análise estrutural do composto **2** estão selecionados na Tabela 14.

**Tabela 14:** Comprimentos e ângulos de ligações selecionados para o composto **2**. Desvios padrão entre parênteses.

Comprimentos de ligações (Å)		Ângulos de ligações (°)	
Cu-O4	1,963(3)	O4-Cu-O5	168,75(14)
Cu-O5	1,950(3)	O6-Cu-O7	168,59(14)
Cu-O6	1,944(3)	O5-Cu-O6	89,08(13)
Cu-O7	1,991(3)	O4-Cu-O7	88,67(13)
Cu-N2	2,209(4)	N2-Cu-Cu'	172,11(10)
Cu...Cu'	2,6189(12)		
S1-O1	1,428(4)		
S1-O2	1,429(3)		
S1-N1	1,639(3)		

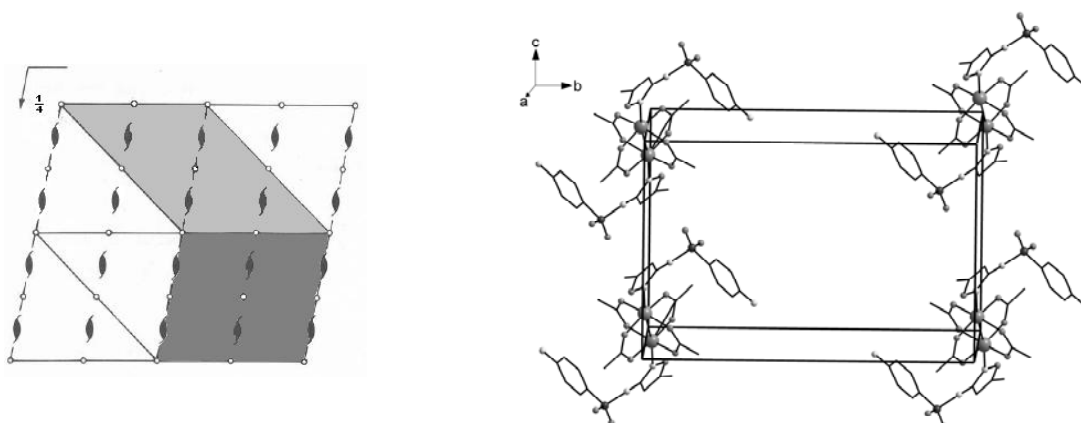
Operador de simetria: ' = -x, -y, -z.

O composto **2** possui quatro grupos carboxilatos coordenados. Comparavelmente, o composto de cobre(II) anteriormente citado possui dois grupos carboxilatos. Essa substituição dos grupos carboxilatos e/ou das moléculas do ligante não afeta ou influencia na distância Cu...Cu. Isto foi observado por Borrás e colaboradores<sup>16</sup> (ver Capítulo III – Revisão Bibliográfica) ao confrontar distâncias Cu...Cu de outros compostos dinucleares de cobre(II). O comportamento coordenante sim, parece exercer efeito sobre essa distância Cu...Cu, principalmente se levado em consideração o “ângulo de mordedura” do ligante quelante.

Comparavelmente, o composto **2** possui semelhança estrutural com o dímero hidratado  $[\text{Cu}_2(\text{CH}_3\text{COO})_4(\text{H}_2\text{O})_2]$  encontrado na literatura<sup>50</sup>, com distância Cu...Cu de 2,64 Å, valor numérico muito próximo ao determinado para o composto **2** (ver Tabela 14).

Para o composto **2**, o qual inclui-se no grupo espacial centrossimétrico  $P2_1/c$ , a reprodução sistemática do conteúdo da cela unitária pode ser prevista a partir da análise dos operadores de simetria contidos na rede monoclinica, segundo dados da *International Tables for Crystallography*<sup>44</sup>.

Observa-se que, ao comparar o diagrama com a projeção do conteúdo da cela unitária do composto **2** mostrada na Figura 29, é possível encontrar uma relação entre ambas. Verificam-se quatro fórmulas elementares na cela unitária e a presença dos elementos de simetria: eixos helicoidais ( $2_1$ ) e centros de inversão ( $i$ ) localizados nos vértices, no centro da cela unitária e no centro das arestas.



**Figura 29:** Operadores de simetria contidos na cela unitária monoclinica vinculado ao grupo espacial  $P2_1/c$  (cinza escuro) (esq.) e projeção do conteúdo da cela unitária monoclinica do composto **2** (dir.). Para maior clareza, excluíram-se os átomos de hidrogênio.

A partir da análise estrutural feita através da difração de raios-X para **2**, a espectroscopia no infravermelho foi utilizada como ferramenta complementar para a caracterização do respectivo composto.

O espectro de infravermelho do composto foi registrado na região de 4000 a 400  $\text{cm}^{-1}$  (Figura 59) e serão discutidas as bandas mais significativas do composto **2** e suas respectivas frequências.

Região de 4000 a 2000  $\text{cm}^{-1}$ : as bandas mais significativas são de estiramento assimétrico  $\nu_{\text{as}}(\text{NH}_2)$  e simétrico  $\nu_{\text{s}}(\text{NH}_2)$  e estão em 3439,82  $\text{cm}^{-1}$  e 3351,12  $\text{cm}^{-1}$ , respectivamente.

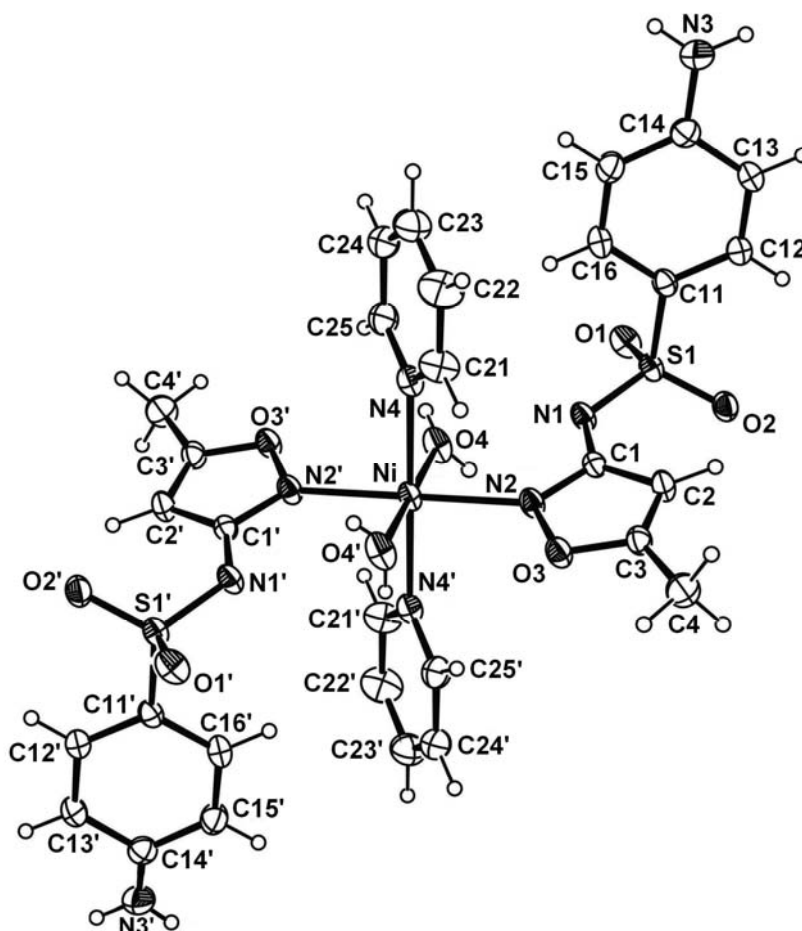
Região de 2000 a 400  $\text{cm}^{-1}$ : as bandas 1327,97  $\text{cm}^{-1}$  e 1160,65  $\text{cm}^{-1}$  correspondem as estiramentos  $\nu_{\text{as}}(\text{SO}_2)$  e  $\nu_{\text{s}}(\text{SO}_2)$ , respectivamente, os quais estão de acordo com o espectro do ligante. Em 948,25  $\text{cm}^{-1}$  observa-se uma banda de fraca intensidade a qual pode ser atribuída ao estiramento  $\nu(\text{S-N})$ .

### VI.3. Composto [Ni(sulfametoxazolato)<sub>2</sub>(py)<sub>2</sub>(H<sub>2</sub>O)<sub>2</sub>] (**3**)

O composto **3** cristaliza no sistema triclínico, grupo espacial centrossimétrico  $P\bar{1}$  (Nº 2 – *International Tables for Crystallography*)<sup>44</sup> e inclui duas unidades assimétricas na cela unitária. A ausência de uma sistemática nas condições de reflexão da classe integral ( $hkl$ ) das reflexões coletadas indicou um tipo de Bravais  $P$  para a cela unitária em questão. Após realizar uma análise das condições de reflexão, não foi possível encontrar uma simetria de Laue superior a  $\bar{1}$ .

A Tabela 3 (ver Capítulo IV – Parte Experimental) reúne informações complementares sobre a coleta de dados e refinamento da estrutura cristalina de **3**.

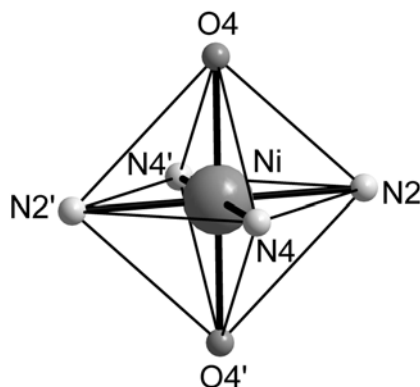
A estrutura molecular de **3** consiste de unidades [Ni(sulfametoxazolato)<sub>2</sub>(py)<sub>2</sub>(H<sub>2</sub>O)<sub>2</sub>] como constituintes da parte assimétrica da cela unitária. A parte assimétrica é constituída por meia molécula do composto e a outra metade é gerada pela operação de simetria:  $' = -x, -y, -z$ . A Figura 30 representa uma projeção ORTEP<sup>28</sup> da molécula [Ni(sulfametoxazolato)<sub>2</sub>(py)<sub>2</sub>(H<sub>2</sub>O)<sub>2</sub>] com a respectiva simbologia dos átomos.



**Figura 30:** Projeção ORTEP<sup>28</sup> da estrutura molecular do composto **3**. Elipsóides térmicas com 30% de probabilidade ocupacional. Operador de simetria: ' = -x, -y, -z.

O átomo de níquel ( $Z = 28$ ) tem configuração eletrônica  $3d^84s^2$ . Ao transformar-se no íon  $Ni^{2+}$ , o níquel perde dois elétrons do orbital  $4s$  e os orbitais  $3d$  permanecem com oito elétrons. Assim como no caso anterior, sugere-se o paramagnetismo, uma vez que as ligações serão formadas a partir dos orbitais híbridos  $4s$ ,  $4p$  ( $p_x$ ,  $p_y$ ,  $p_z$ ) e  $4d$  ( $d_{z^2}$  e  $d_{x^2-y^2}$ ).

O íon  $\text{Ni}^{2+}$  encontra-se coordenado a dois átomos de nitrogênio (N2 e N2') provenientes de dois grupos isoxazólicos de duas moléculas de sulfametoxazol, onde este atua de forma monodentada, dois átomos de nitrogênio (N4 e N4') de duas moléculas do solvente piridina e dois átomos de oxigênio (O4 e O4') de duas moléculas de água. Com isso, o cátion  $\text{Ni}^{2+}$  apresenta um número de coordenação igual a seis, resultando em uma geometria de coordenação octaédrica distorcida, conforme demonstrado na Figura a seguir.



**Figura 31:** Projeção da esfera de coordenação do cátion metálico do composto **3** com os respectivos átomos nas posições axiais e equatoriais.

No composto **3**, as posições equatoriais são ocupadas pelos átomos N2, N2', N4 e N4', e as posições axiais do octaedro estão ocupadas pelos átomos O4 e O4'.

Referente aos comprimentos de ligações, observa-se que todas as distâncias são simétricas. O comprimento entre Ni-N2 e Ni-N2' é de 2,1080(18) Å, entre Ni-N4 e Ni-N4' é de 2,1225(19) Å e entre Ni-O4 e Ni-O4' é de 2,059(2) Å. A soma dos raios covalentes<sup>45</sup> envolvendo os átomos de níquel e nitrogênio e os átomos de níquel e oxigênio é 1,85 Å e 1,81 Å, respectivamente. Comparavelmente, os valores envolvidos no complexo são ligeiramente maiores, porém aceitáveis quando comparado à soma dos raios de van der Waals<sup>49</sup> entre Ni-N e Ni-O que é 3,18 Å e 3,15 Å, respectivamente.

Em relação aos ângulos, as ligações entre o íon  $\text{Ni}^{2+}$  e as ligações equatoriais recíprocas são mais longas do que as ligações axiais recíprocas, todavia o octaedro não apresenta fortes distorções, visto que todos os ângulos de ligações são próximos de 90°.



Outros comprimentos de ligações e ângulos relevantes na análise estrutural do composto **3** estão selecionados na Tabela 15.

**Tabela 15:** Comprimentos e ângulos de ligações selecionados para o composto **3**. Desvios padrão entre parênteses.

Comprimentos de ligações (Å)		Ângulos de ligações (°)	
Ni-N2	2,1080(18)	N2-Ni-N2'	180
Ni-N4	2,1225(19)	N4-Ni-N4'	180
Ni-O4	2,059(2)	O4-Ni-O4'	180,00(10)
S1-O1	1,4523(17)	N2-Ni-N4	87,65(7)
S1-O2	1,4509(15)	N2-Ni-N4'	92,35(7)
N1-S1	1,567(2)	N2'-Ni-N4'	87,65(7)
		O4-Ni-N4	87,75(9)
		O4-Ni-N4'	92,25(9)
		O4-Ni-N2'	91,12(8)
		O4'-Ni-N2'	88,88(8)

Operador de simetria: ' = -x, -y, -z.

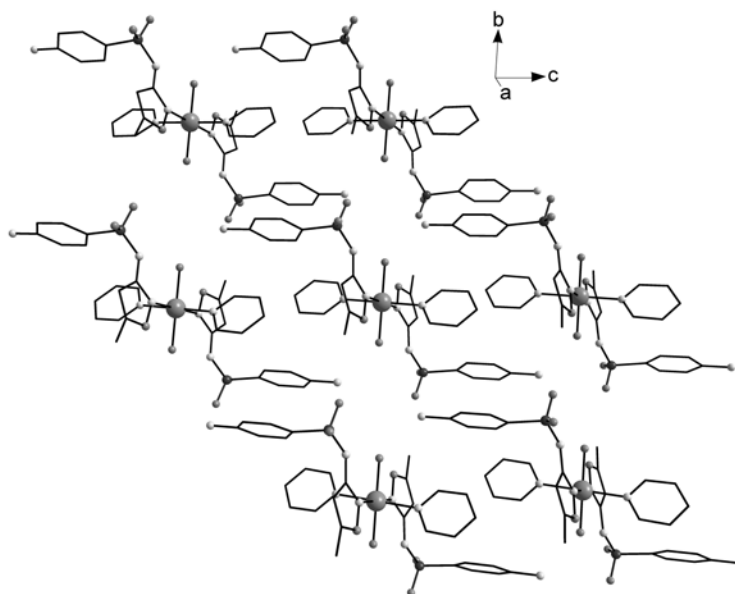
Um comportamento similar é descrito por García-Raso e colaboradores<sup>14</sup>, no composto  $[\text{Zn}(\text{sulfametoxazolato})_2(\text{py})_2(\text{H}_2\text{O})_2]$  (ver Capítulo III – Revisão Bibliográfica). No complexo envolvendo o átomo de zinco, o plano equatorial apresenta distâncias Zn-N de 2,1841(17) Å e 2,1736(15) Å e distância axial Zn-O de 2,0984(14) Å. Essa variação nos valores pode estar atribuída ao raio iônico dos íons divalentes que neste caso é maior.

Conforme mencionado pelo autor, o complexo de zinco apresenta ligações de hidrogênio ligando o grupo amino de uma molécula de sulfametoxazol e o átomo de oxigênio do grupo sulfonila de uma molécula vizinha. A distância da interação envolvendo estes grupos é N–H...O = 2,20 Å. Para o complexo **3**, o comprimento de ligação N3-H...O4 é de 2,986 Å, sugerindo a presença de ligações de hidrogênio intermoleculares também neste caso. Entretanto, verifica-se este efeito entre um átomo de nitrogênio do grupo amino terminal e um átomo de oxigênio de uma

molécula de água coordenante de uma molécula adjacente. Por outro lado, os ângulos envolvidos são muito similares.

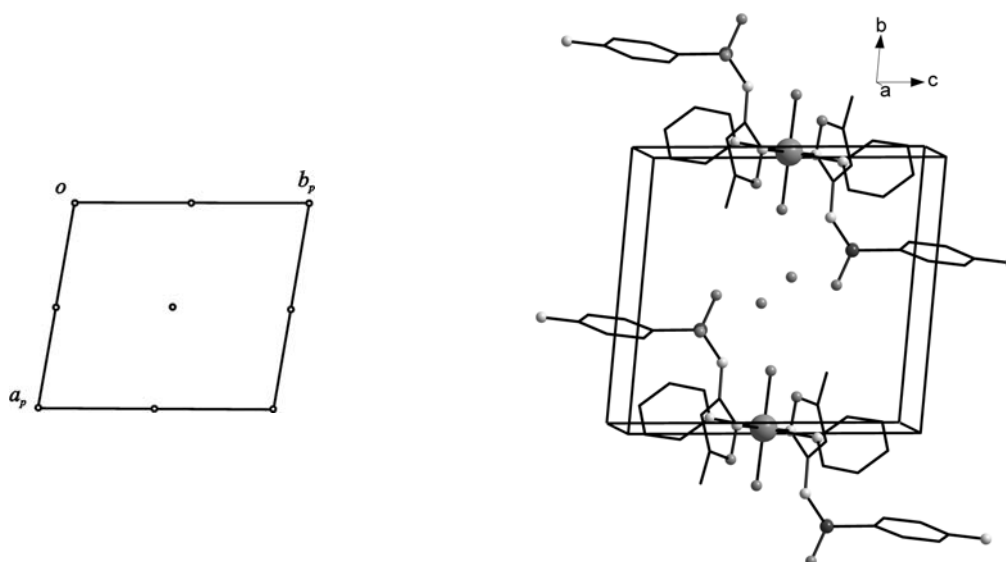
As semelhanças entre o composto **3** e o complexo  $[\text{Ni}(\text{sulfametizolato})_2(\text{py})_2(\text{H}_2\text{O})_2]$  são bem evidentes (ver Capítulo III – Revisão Bibliográfica). Em ambos os casos, observam-se a similaridade estrutural adotada pelo íon  $\text{Ni}^{2+}$ . A esfera de coordenação com seis átomos coordenados apresenta um octaedro distorcido, onde se considera como formadores do plano equatorial os quatro átomos de nitrogênio com distâncias Hg-N maiores do que as distâncias axiais Hg-O.

A Figura 32 apresenta a visualização da cadeia estendida ao longo do eixo cristalográfico *a*, composta por moléculas do composto **3**.



**Figura 32:** Projeção da cadeia estendida do composto **3** ao longo do eixo cristalográfico *a*. Para maior clareza, excluíram-se os átomos de hidrogênio. Operador de simetria: ' = -*x*, -*y*, -*z*.

No composto **3**, a cela unitária triclinica apresenta grupo pontual  $\bar{1}$ , onde o principal elemento de simetria é o centro de inversão, localizada na origem, no centro, no centro das arestas e no centro das faces da cela unitária, conforme ilustra o diagrama da *International Tables for Crystallography*<sup>44</sup>. Comparavelmente, a projeção do conteúdo da cela unitária do composto **3**, é possível verificar a presença do centro de inversão.



**Figura 33:** Operador de simetria contido na cela unitária triclinica vinculado ao grupo espacial  $P\bar{1}$  (esq.) e projeção do conteúdo da cela unitária triclinica do composto **3** (dir.). Para maior clareza, excluíram-se os átomos de hidrogênio.

A partir da análise estrutural feita através da difração de raios-X para **3**, a espectroscopia na região do infravermelho foi realizada como ferramenta complementar para a caracterização do respectivo composto.

O espectro de infravermelho do composto **3** foi registrado na região de 4000 a 400  $\text{cm}^{-1}$ , conforme ilustra a Figura 60. As bandas mais significativas e suas respectivas frequências são observadas na região de 4000 a 2000  $\text{cm}^{-1}$  que correspondem aos estiramentos assimétrico e simétrico  $\nu(\text{NH}_2)$ . Estas bandas estão em 3470,28  $\text{cm}^{-1}$  e 3368,91  $\text{cm}^{-1}$ , respectivamente. Entre 2000 a 400  $\text{cm}^{-1}$  verificam-se bandas bem características do grupo sulfonila. As bandas em 1241,31  $\text{cm}^{-1}$  e 1132,98  $\text{cm}^{-1}$  correspondem as estiramentos  $\nu_{\text{as}}(\text{SO}_2)$  e  $\nu_{\text{s}}(\text{SO}_2)$ , respectivamente. Verifica-se ainda, o estiramento  $\nu(\text{S-N})$  em 958,12  $\text{cm}^{-1}$ .

#### VI.4. Composto $[\text{Cd}(\text{sulfametoxazolato})_2(\text{CH}_3\text{OH})_2]_n \cdot x(\text{CH}_3\text{OH})$ (**4**)

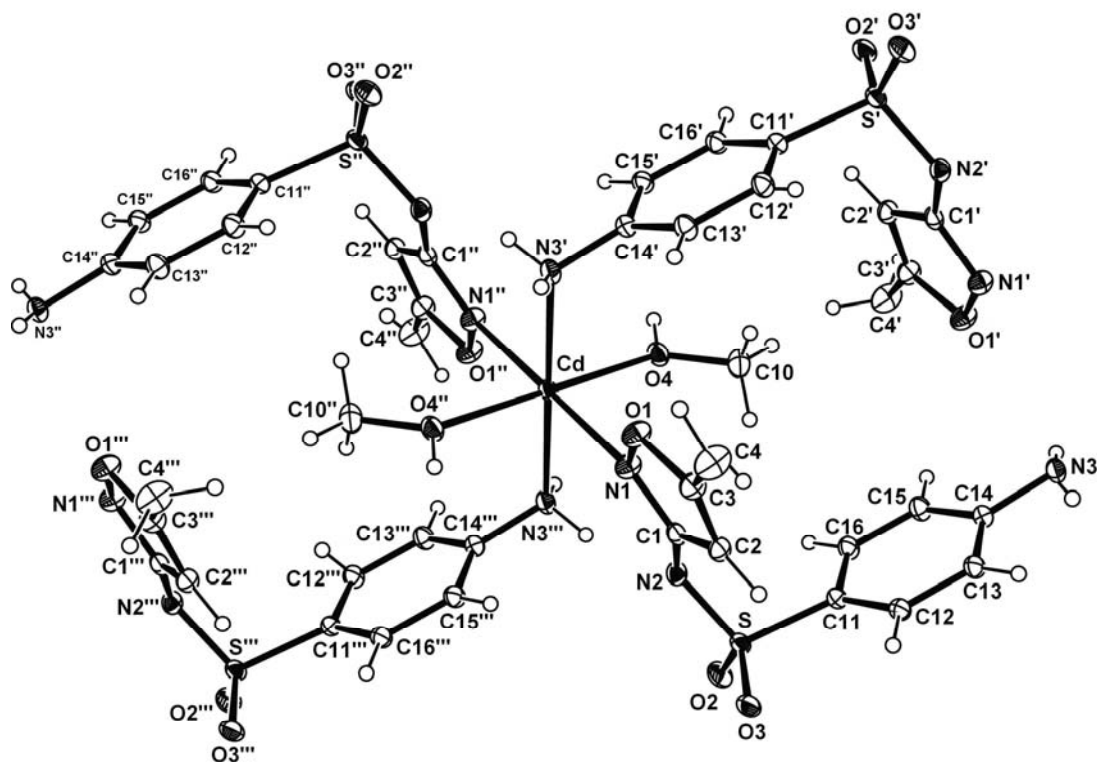
O composto **4** cristaliza no sistema triclinico, grupo espacial centrossimétrico  $P\bar{1}$  (Nº 2 – *International Tables for Crystallography*)<sup>44</sup> e inclui duas unidades assimétricas na cela unitária. A ausência de uma sistemática nas condições de reflexão da classe integral ( $hkl$ ) das reflexões coletadas indicou um tipo de Bravais  $P$  para a cela unitária em questão. Após realizar uma análise das condições de reflexão, não foi possível encontrar uma simetria de Laue superior a  $\bar{1}$ .

A Tabela 3 (ver Capítulo IV – Parte Experimental) reúne informações complementares sobre a coleta de dados e refinamento da estrutura cristalina de **4**.

A estrutura molecular de **4** consiste de unidades  $[\text{Cd}_{0,5}(\text{sulfametoxazolato})(\text{CH}_3\text{OH})]$  como constituintes da unidade assimétrica na cela unitária, sendo que o átomo de cádmio encontra-se em uma posição cristalográfica especial ( $\text{Cd}_{0,5}$  multiplicidade do átomo).

A unidade assimétrica  $[\text{Cd}_{0,5}(\text{sulfametoxazolato})(\text{CH}_3\text{OH})]$  relaciona-se com a outra metade da cela através do centro de inversão cristalográfico localizado no átomo de cádmio. A esfera de coordenação completa do átomo de cádmio pode ser observada quando as outras partes da molécula são geradas através das operações de simetria: ' =  $-x+2, -y, -z$ ; '' =  $-x+1, -y, -z$ ; ''' =  $x-1, y, z$ .

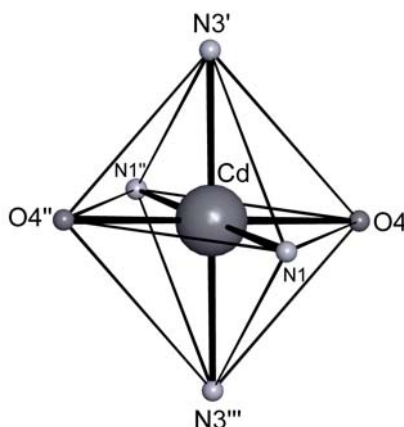
A Figura 34 representa a projeção ORTEP<sup>28</sup> da estrutura molecular de **4** com a simbologia respectiva dos átomos.



**Figura 34:** Projeção ORTEP<sup>28</sup> da estrutura molecular do composto **4**. Elipsóides térmicas com 30% de probabilidade ocupacional. Para maior clareza, excluíram-se as moléculas de solvato. Operadores de simetria: ' =  $-x+2, -y, -z$ ; '' =  $-x+1, -y, -z$ ; ''' =  $x-1, y, z$ .

O átomo de cádmio ( $Z = 48$ ) possui configuração eletrônica  $4d^{10}5s^2$ . Ao perder dois elétrons, os orbitais  $4d$  permanecem totalmente preenchidos. Desta forma, as ligações realizadas pelo íon  $Cd^{2+}$  serão provenientes da combinação de um orbital  $5s$ , três orbitais  $5p$  e dois orbitais  $5d$ , produzindo uma hibridização  $sp^3d^2$ .

A esfera de coordenação do cátion metálico está representada na Figura 35. Observa-se que esta é constituída por dois átomos de nitrogênio (N1 e N1''<sub>isoxazólicos</sub>) e dois átomos de nitrogênio (N3' e N3'''<sub>amínicos</sub>) – de quatro ligantes sulfametoxazol, além de dois átomos de oxigênio (O4 e O4'') provenientes de duas moléculas de MeOH, conferindo ao íon Cd<sup>2+</sup> uma geometria octaédrica.



**Figura 35:** Projeção da esfera de coordenação do cátion metálico do composto 4.

Na unidade assimétrica o cátion Cd<sup>2+</sup> apresenta-se simetricamente coordenado através dos sítios isoxazólico e amínico alternadamente. As ligações entre o átomo de Cd e N1 e N1'' possuem comprimento de ligação de 2,308(3) Å, enquanto que a distância entre o átomo de Cd e N3' e N3''' é de 2,382(3) Å. Estes valores são significativamente maiores quando comparados à soma dos raios covalentes<sup>45</sup> envolvendo os átomos de cádmio e nitrogênio (Cd-N = 2,11 Å). Os comprimentos de ligação Cd-O4 e Cd-O4'' e a soma dos raios covalentes<sup>45</sup> envolvendo os átomos de cádmio e oxigênio são 2,333(2) Å e 2,07 Å, respectivamente. Semelhantemente, os valores numéricos encontrados divergem do valor numérico calculado. No entanto, ao serem comparados à soma dos raios de van der Waals<sup>49</sup> (Cd-N = 3,13 Å e Cd-O = 3,10 Å), os valores numéricos encontrados demonstram o caráter covalente destas ligações.

Embora as ligações que formam o plano equatorial (N1, N1'', O4, O4'') sejam mais curtas que as ligações axiais (N3' e N3'''), o octaedro apresenta apenas pequenas distorções, visto que todas as ligações possuem ângulos muito próximos de 90°.

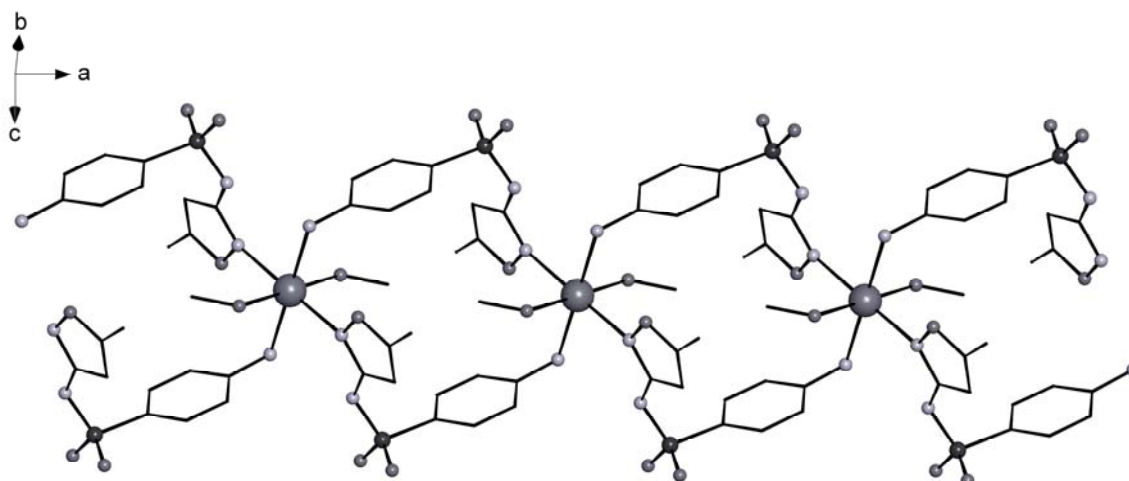
Outros comprimentos de ligações e ângulos relevantes na análise estrutural do composto **4** estão selecionados na Tabela 16.

**Tabela 16:** Comprimentos e ângulos de ligações selecionados para o composto **4**. Desvios padrão entre parênteses.

Comprimentos de ligações (Å)		Ângulos de ligações (°)	
Cd-N1	2,308(3)	N1''-Cd-N1	180
Cd-O4	2,333(2)	N1''-Cd-O4	87,36(10)
Cd-N3'	2,382(3)	N1-Cd-O4	92,64(10)
S-N2	1,575(3)	O4-Cd-O4''	180
S-O2	1,455(3)	N1''-Cd-N3'''	91,43(10)
S-O3	1,446(3)	N1-Cd-N3'''	88,57(10)
N1-O1	1,417(4)	O4-Cd-N3'''	84,16(9)
		O4''-Cd-N3'''	95,84(9)
		N1''-Cd-N3'	88,57(10)
		N1-Cd-N3'	91,43(10)
		O4-Cd-N3'	95,84(9)
		O4''-Cd-N3'	84,16(9)
		N3'''-Cd-N3'	180

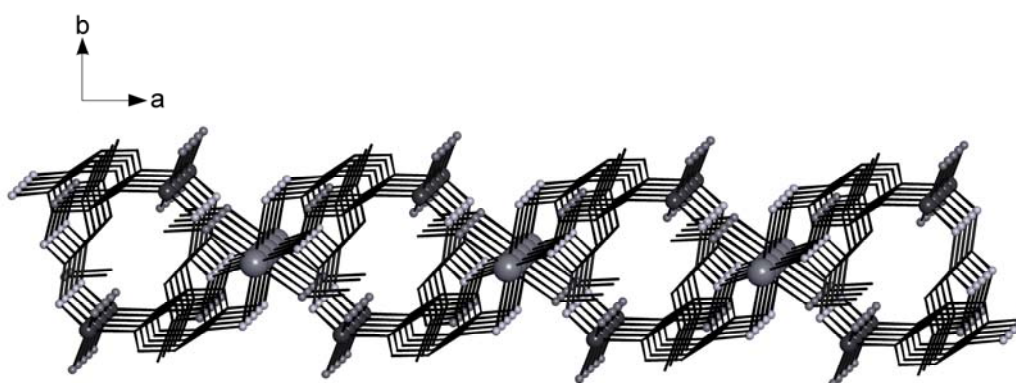
Operadores de simetria: ' = -x+2, -y, -z; '' = -x+1, -y, -z; ''' = x-1, y, z.

A rede polimérica  $[\text{Cd}(\text{sulfametoxazolato})_2(\text{CH}_3\text{OH})_2]_n \cdot x(\text{CH}_3\text{OH})$ , é constituída por átomos de cádmio unidos em ponte através do ligante sulfametoxazol, ao longo do eixo cristalográfico *a*. A formação de anéis contendo dois cátions metálicos e dois ânions sulfametoxazolato, sucessivamente está ilustrado na Figura 36.



**Figura 36:** Projeção da cadeia polimérica do composto **4** ao longo do eixo cristalográfico *a*. Para maior clareza, excluíram-se os átomos de hidrogênio e as moléculas de solvato. Operadores de simetria: ' =  $-x+2, -y, -z$ ; '' =  $-x+1, -y, -z$ ; ''' =  $x-1, y, z$ .

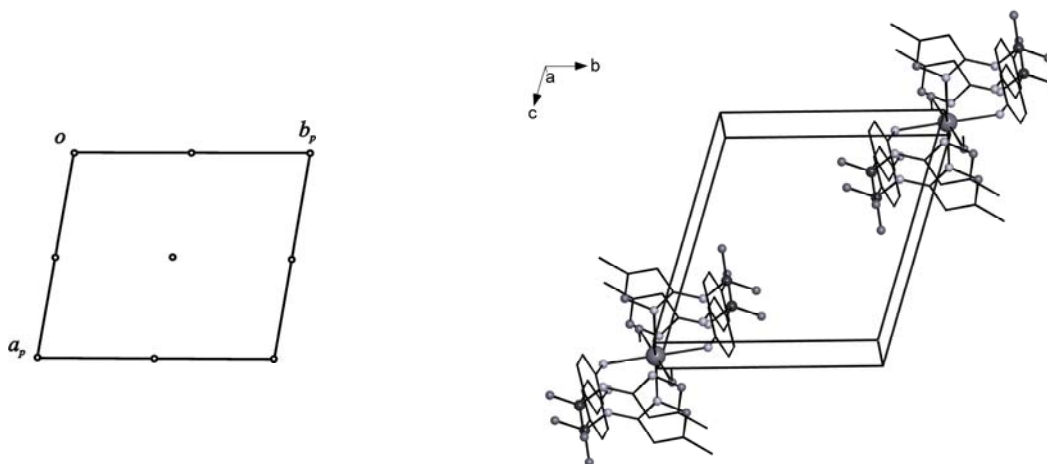
Essa arquitetura leva à formação de anéis vicinais bidimensionais (Figura 37), os quais se ligam tridimensionalmente, resultando em organizações em forma de túneis ou canais, ao longo do eixo cristalográfico *c*, da rede cristalina.



**Figura 37:** Projeção tridimensional do composto **4** em forma de túneis ou canais ao longo do eixo cristalográfico *c*. Para maior clareza, excluíram-se os átomos de hidrogênio e as moléculas de solvato.



Em relação ao operador de inversão de simetria ( $i$ ) pertinente ao sistema triclinico e a projeção do conteúdo da cela unitária do composto **4**, verifica-se uma analogia de ambas. A Figura 38 ilustra o diagrama da *International Tables for Crystallography*<sup>44</sup> e a projeção da cela unitária do composto **4**.



**Figura 38:** Operador de simetria contido na cela unitária triclinica vinculado ao grupo espacial  $P\bar{1}$  (esq.) e projeção do conteúdo da cela unitária triclinica do composto **4** (dir.). Para maior clareza, excluíram-se os átomos de hidrogênio.

A partir da análise estrutural feita através da difração de raios-X para **4**, a espectroscopia na região do infravermelho foi realizada como ferramenta complementar para a caracterização do respectivo composto.

O espectro de infravermelho do composto **4** foi registrado na região de 4000 a 400  $\text{cm}^{-1}$ , conforme representado na Figura 61. As bandas mais significativas e suas respectivas frequências são atribuídas aos estiramentos assimétrico e simétrico  $\nu_{\text{as}}(\text{NH}_2)$  e  $\nu_{\text{s}}(\text{NH}_2)$  e aos estiramentos assimétrico  $\nu_{\text{as}}(\text{SO}_2)$  e simétrico  $\nu_{\text{s}}(\text{SO}_2)$  em 3424,24  $\text{cm}^{-1}$  e 3376,21  $\text{cm}^{-1}$  e em 1299,52  $\text{cm}^{-1}$  e 1171,88  $\text{cm}^{-1}$ , respectivamente. A banda de deformação  $\delta(\text{NH}_2)$  encontra-se em 3203,53  $\text{cm}^{-1}$  e o estiramento  $\nu(\text{S-N})$  em 940,03  $\text{cm}^{-1}$ .

VI.5. Composto  $[\text{Cd}(\text{sulfametoxazolato})_2(\text{DMF})_2]_n$  (**5**),  
 Composto  $[\text{Cd}(\text{sulfametoxazolato})_2(\text{DMSO})_2]_n$  (**6**) e  
 Composto  $[\text{Cd}(\text{sulfametoxazolato})_2(\text{py})_2]_n \cdot n(\text{py})$  (**7**)

O composto **5** cristaliza no sistema monoclinico, grupo espacial  $P2_1/c$  (Nº 14 – *International Tables for Crystallography*)<sup>44</sup>, e inclui quatro unidades assimétricas na cela unitária. Este grupo espacial apresenta uma simetria de Laue  $2/m$  e grupo pontual  $2/m$ . Os dois operadores de simetria contidos no grupo ( $2_1$  e  $i$ ), referem-se a um eixo de rotação-translação ( $2_1$ ) na direção cristalográfica  $[0\ 1\ 0]$  e ao centro de inversão, respectivamente. Os dados contidos na Tabela 17 resumem as condições de reflexão para as classes integral, zonal e serial, pertinentes aos operadores de simetrias ( $2_1$  e  $i$ ).

**Tabela 17:** Condições de reflexão observadas para a rede com simetria monoclinica de **5** pertencentes ao grupo espacial  $P2_1/c$ .

Domínio da condição	Reflexão	Condição observada	Elemento de simetria	Direção cristalográfica
Integral	$hkl$	–	Tipo de Bravais $P$	–
Zonal	$h0l$	$l = 2n$	$c$	$[0\ 1\ 0]$
Serial	$0k0$	$k = 2n$	$2_1$	$[0\ 1\ 0]$
Serial	$00l$	$l = 2n$	$2_1$	$[0\ 0\ 1]$

O composto **6** cristaliza no sistema triclinico, grupo espacial centrossimétrico  $P\bar{1}$  (Nº 2 – *International Tables for Crystallography*)<sup>44</sup> e inclui duas unidades assimétricas na cela unitária. A ausência de uma sistemática nas condições de reflexão da classe integral ( $hkl$ ) das reflexões coletadas indicou um tipo de Bravais  $P$  para a cela unitária em questão. Após realizar uma análise das condições de reflexão, não foi possível encontrar uma simetria de Laue superior a  $\bar{1}$ .

O composto **7** cristaliza no sistema monoclinico, grupo espacial  $P2_1/n$  (Nº 14 – *International Tables for Crystallography*)<sup>44</sup>, e inclui quatro unidades assimétricas na cela unitária. Este grupo espacial é centrossimétrico e apresenta simetria de Laue  $2/m$ . Das reflexões coletadas e analisando-se especificamente a classe integral ( $hkl$ ), não ocorrem extinções sistemáticas. Desta observação deduz-se que a cela unitária está atrelada ao tipo de Bravais  $P$ . A Tabela 18 mostra as condições de reflexão observadas para as classes integral ( $hkl$ ), zonal ( $h0l$ ) e seriais ( $h00$ ,  $0k0$ ,  $00l$ ), vinculadas ao tipo de Bravais e aos operadores de simetria cristalográficos  $n$ , e  $2_1$  para o composto **7**.

**Tabela 18:** Condições de reflexão observadas para a rede com simetria monoclinica de **7** pertencentes ao grupo espacial  $P2_1/n$ .

Domínio da condição	Reflexão	Condição observada	Elemento de simetria
Integral	$hkl$	–	Tipo de Bravais $P$
Zonal	$h0l$	$h + l = 2n$	$n \perp b$
Serial	$0k0$	$k = 2n$	$2_1 // b$

A Tabela 4 (ver Capítulo IV – Parte Experimental) reúne informações complementares sobre a coleta de dados e refinamento da estrutura cristalina de **5**, **6** e **7**.

A estrutura molecular de **5**, **6** e **7** com unidades assimétricas  $[Cd_{0,5}(\text{sulfametoxazolato})(\text{solvente})]$  (solvente = DMF **5**, DMSO **6** ou py **7**) constituem a cela unitária nos respectivos casos, sendo que o átomo de cádmio encontra-se em uma posição cristalográfica especial ( $Cd_{0,5}$  multiplicidade do átomo).

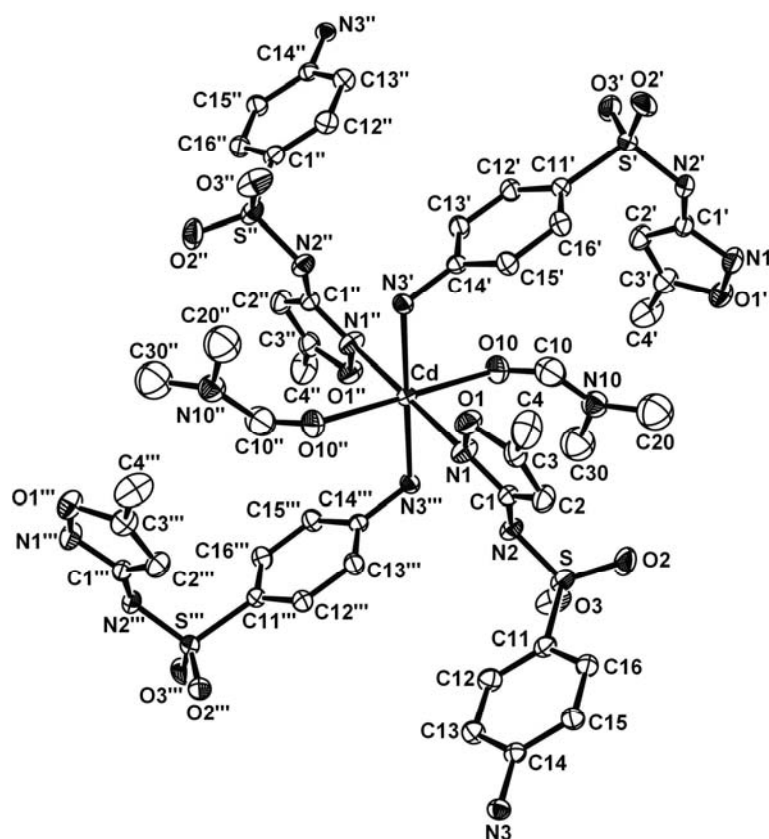
A unidade assimétrica  $[\text{Cd}_{0,5}(\text{sulfametoxazolato})(\text{solvente})]$  relaciona-se com a outra metade da cela através do centro de inversão cristalográfico localizado no átomo metálico. As outras partes da molécula são geradas a partir das seguintes operações de simetria:

**5:** ' =  $1-x, 0,5+y, 0,5-z$ ; '' =  $1-x, 1-y, -z$ ; ''' =  $x, 0,5-y, -0,5+z$ .

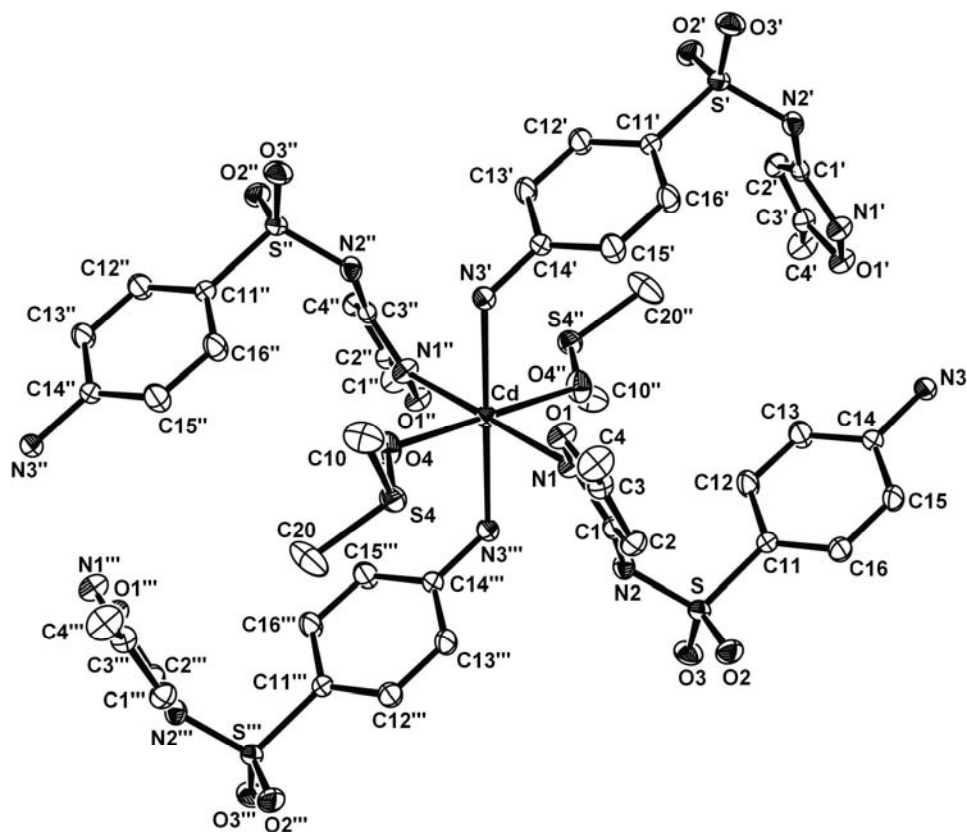
**6:** ' =  $1-x, -y, 1-z$ ; '' =  $-x, -y, 1-z$ ; ''' =  $-1+x, y, z$ .

**7:** ' =  $1,5-x, -0,5+y, 0,5-z$ ; '' =  $1-x, 2-y, -z$ ; ''' =  $-0,5+x, 2,5-y, -0,5+z$ .

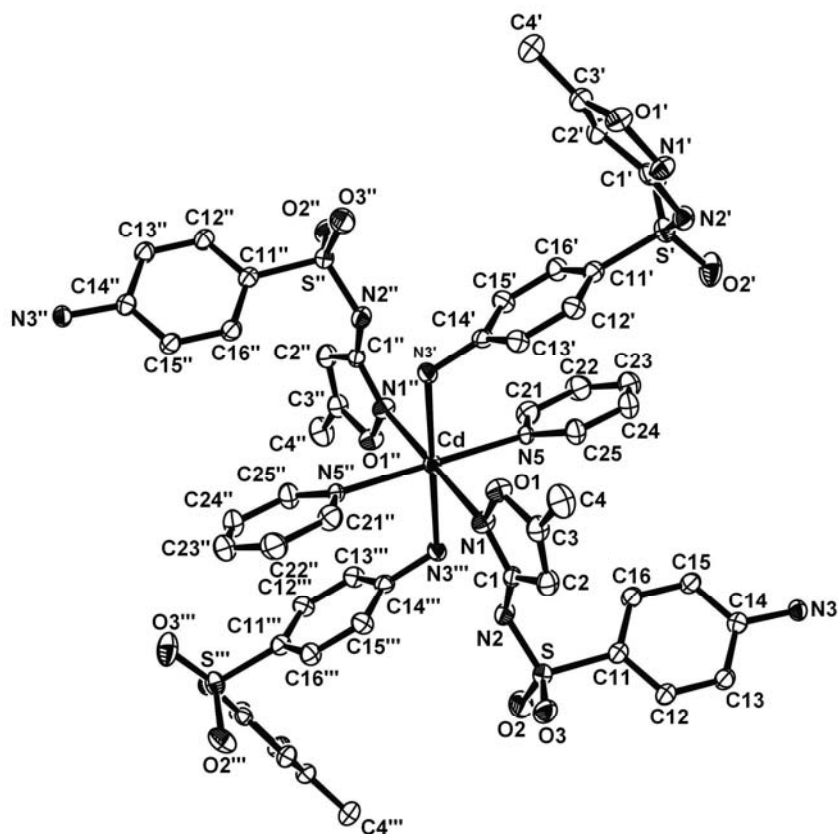
A seguir, as Figuras 39, 40 e 41, representam a projeção ORTEP<sup>28</sup> da estrutura molecular de **5**, **6** e **7** com a respectiva simbologia dos átomos.



**Figura 39:** Projeção ORTEP<sup>28</sup> da estrutura molecular do composto **5**. Elipsóides térmicas com 30% de probabilidade ocupacional. Para maior clareza, excluíram-se os átomos de hidrogênio. Operadores de simetria: ' =  $1-x, 0,5+y, 0,5-z$ ; '' =  $1-x, 1-y, -z$ ; ''' =  $x, 0,5-y, -0,5+z$ .

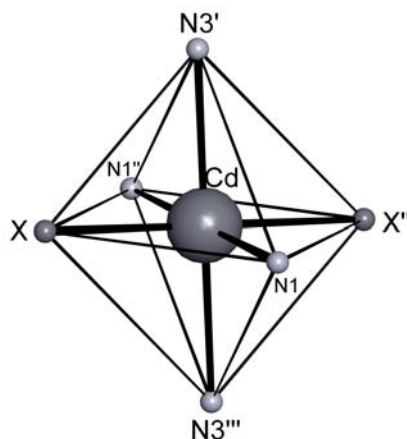


**Figura 40:** Projeção ORTEP<sup>28</sup> da estrutura molecular do composto **6**. Elipsóides térmicas com 30% de probabilidade ocupacional. Para maior clareza, excluíram-se os átomos de hidrogênio. Operadores de simetria: ' = 1-x, -y, 1-z; '' = -x, -y, 1-z; ''' = -1+x, y, z.



**Figura 41:** Projeção ORTEP<sup>28</sup> da estrutura molecular do composto **7**. Elipsóides térmicas com 30% de probabilidade ocupacional. Para maior clareza, excluíram-se os átomos de hidrogênio e as moléculas de solvato. Operadores de simetria: ' = 1,5-x, -0,5+y, 0,5-z; '' = 1-x, 2-y, -z; ''' = -0,5+x, 2,5-y, -0,5+z.

Assim como no composto **4**, o átomo de cádmio apresenta número de coordenação igual a seis e geometria octaédrica. A Figura 42 representa o íon  $\text{Cd}^{2+}$  combinando-se a dois átomos de nitrogênio ( $\text{N}_{\text{isoxazólico}}$ ), à dois átomos de nitrogênio ( $\text{N}_{\text{amínico}}$ ) – provenientes de quatro ânions sulfametoxazolato (atuando como ligantes monodentados) e a dois átomos de oxigênio ou nitrogênio de duas moléculas de solvente. Observa-se que os átomos de oxigênio referem-se às moléculas de DMF **5** e DMSO **6** e os átomos de nitrogênio referem-se às moléculas de py **7**.



**Figura 42:** Projeção da esfera de coordenação do cátion metálico dos compostos **5**, **6** e **7**. Legenda: X = O10 e X'' = O10'' **5**; X = O4 e X'' = O4'' **6**; X = N5 e X'' = N5'' **7**.

Em todos os casos a geometria de coordenação é composta por ligações equatoriais mais curtas do que as ligações axiais, as quais estão associadas a um octaedro levemente distorcido. Desta forma, ao comparar-se os comprimentos de ligações (ver Tabelas 19, 20 e 21) verifica-se que a base quadrada é composta pelos átomos N1 e N1'' e pelos átomos O10 e O10'' para **5**, ou pelos átomos O4 e O4'' para **6**, ou ainda pelos átomos N5 e N5'' para **7**. Conseqüentemente, as posições axiais, com comprimentos de ligações mais alongados, são ocupadas pelos átomos N3' e N3'''. Em todos os casos, as ligações não são simétricas, contudo os octaedros apresentam uma linearidade nos ângulos das ligações.

**Tabela 19:** Comprimentos e ângulos de ligações selecionados para o composto **5**.  
Desvios padrão entre parênteses.

Comprimentos de ligações (Å)		Ângulos de ligações (°)	
Cd-N1	2,289(2)	N1-Cd-N1''	180,00(12)
Cd-N3'	2,3832(18)	N3'-Cd-N3'''	180
Cd-O10	2,331(2)	O10-Cd-O10''	180,00(13)
S-N2	1,574(2)	N3'-Cd-O10	85,03(8)
S-O2	1,442(3)	N1''-Cd-N3'''	88,28(7)
S-O3	1,451(2)	N1''-Cd-O10	90,62(9)
		O2-S-O3	117,2(2)
		O2-S-N2	113,12(17)
		O3-S-N2	105,66(13)

Operadores de simetria: ' = 1-x, 0,5+y, 0,5-z; '' = 1-x, 1-y, -z; ''' = x, 0,5-y, -0,5+z.

**Tabela 20:** Comprimentos e ângulos de ligações selecionados para o composto **6**.  
Desvios padrão entre parênteses.

Comprimentos de ligações (Å)		Ângulos de ligações (°)	
Cd-N1	2,306(4)	N1-Cd-N1''	180
Cd-N3'	2,396(4)	N3'-Cd-N3'''	180
Cd-O4	2,322(4)	O4-Cd-O4''	180
S-N2	1,575(4)	N3'-Cd-O4''	95,75(14)
S-O2	1,455(4)	N1''-Cd-N3'''	95,75(14)
S-O3	1,447(4)	N1''-Cd-O4''	88,72(14)
		O2-S-O3	115,8(2)
		O2-S-N2	115,0(2)
		O3-S-N2	106,3(2)

Operadores de simetria: ' = 1-x, -y, 1-z; '' = -x, -y, 1-z; ''' = -1+x, y, z.



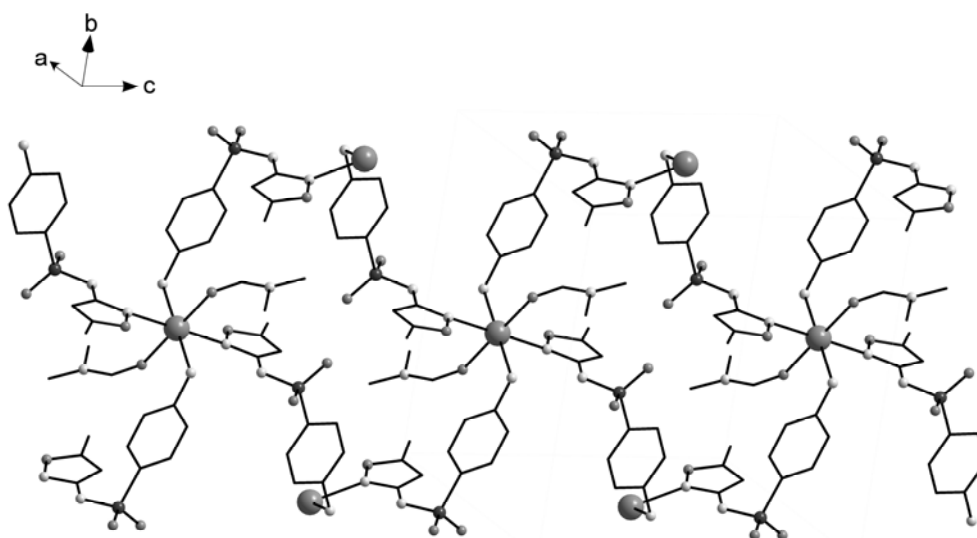
**Tabela 21:** Comprimentos e ângulos de ligações selecionados para o composto **7**. Desvios padrão entre parênteses.

Comprimentos de ligações (Å)		Ângulos de ligações (°)	
Cd-N1	2,362(2)	N1-Cd-N1''	180,00(9)
Cd-N3'	2,420(2)	N3'-Cd-N3'''	180
Cd-N5	2,368(2)	N5-Cd-N5''	180,00(10)
S-N2	1,577(2)	N3'-Cd-N5	90,78(7)
S-O2	1,447(2)	N1''-Cd-N3'''	93,28(7)
S-O3	1,439(2)	N1''-Cd-N5	90,62(9)
		O2-S-O3	115,64(14)
		O2-S-N2	114,20(12)
		O3-S-N2	106,91(13)

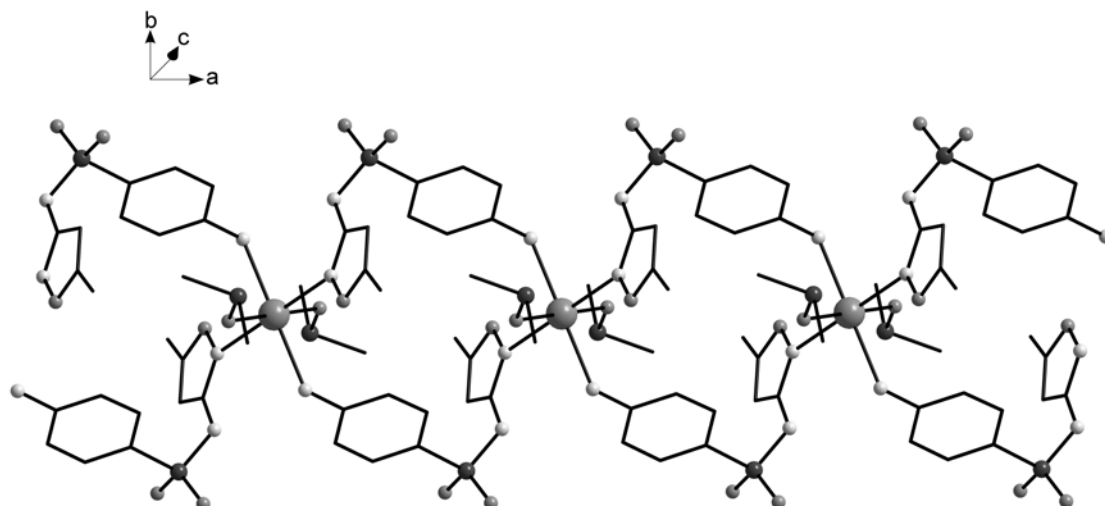
Operadores de simetria: ' = 1,5-x, -0,5+y, 0,5-z; '' = 1-x, 2-y, -z; ''' = -0,5+x, 2,5-y, -0,5+z.

A análise estrutural demonstra que assim como no complexo **4**, não se observa variações na coordenação do centro metálico nos complexos **5**, **6** e **7**. As características entre **4**, **5**, **6** e **7** são semelhantes, embora as condições reacionais no primeiro caso sejam diferenciadas. Essas estruturas comportam-se como isoestruturais.

Estruturalmente, os compostos **5** e **6** são semelhantes. Em ambos os casos, observa-se uma rede polimérica bidimensional, conforme mostra as Figuras 43 e 44.

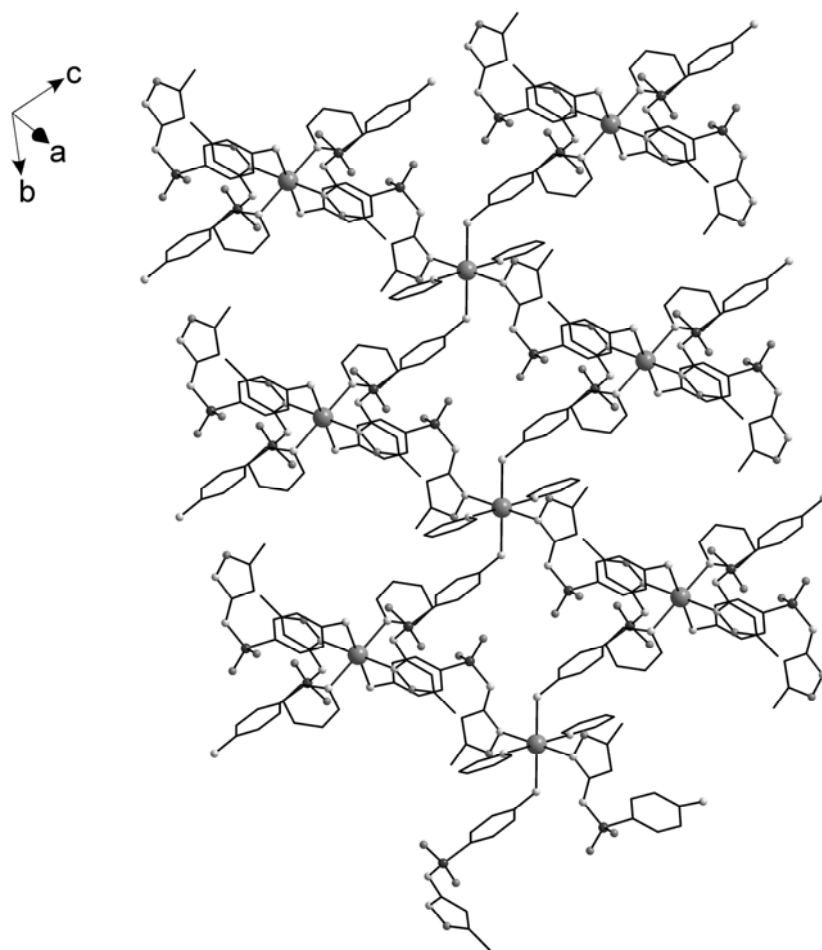


**Figura 43:** Projeção da cadeia polimérica do composto **5** ao longo do eixo cristalográfico *c*. Para maior clareza, excluíram-se os átomos de hidrogênio.



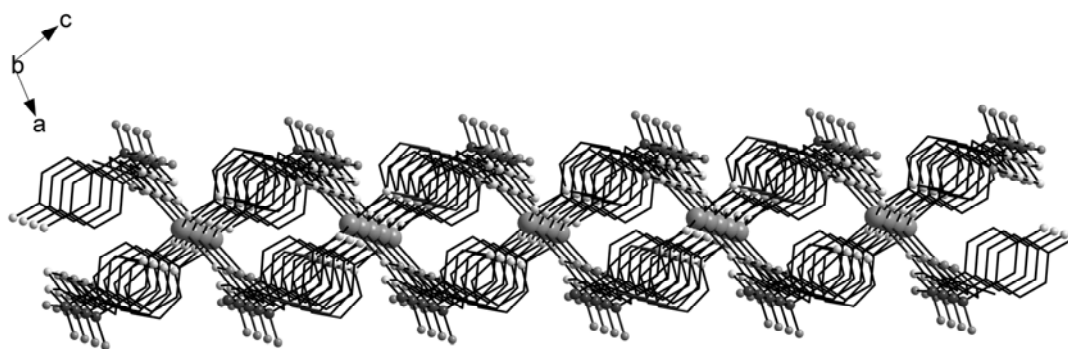
**Figura 44:** Projeção da cadeia polimérica do composto **6** ao longo do eixo cristalográfico *a*. Para maior clareza, excluíram-se os átomos de hidrogênio.

Em relação à forma e à extensão da cadeia polimérica bidimensional, o composto **7** difere-se de **5** e **6**. Neste caso, os quatro ânions sulfametoxazolato ligados aos átomos de cádmio apresentam rede estendida no plano cristalográfico *bc* com duas orientações octaédrica diferentes para as cadeias, conforme mostrado na Figura 45. Este efeito é causado provavelmente pela presença da molécula de piridina que apresenta um volume bem maior do que as moléculas de solvente existentes nos compostos **5** e **6**.



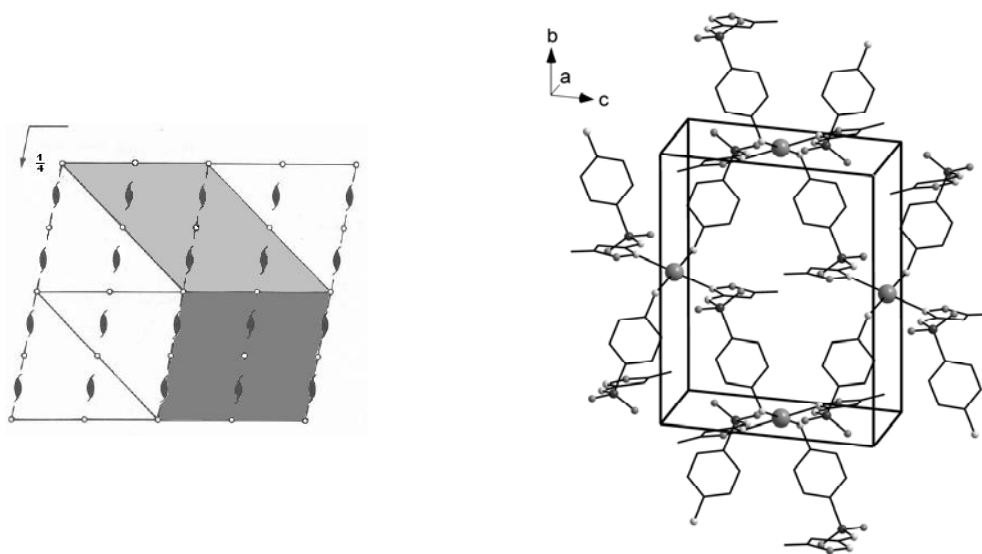
**Figura 45:** Projeção da rede polimérica do composto **7** no plano cristalográfico *bc*. Para maior clareza, excluíram-se os átomos de hidrogênio e as moléculas do solvente piridina.

O empacotamento dos compostos **5** e **6** demonstra a ocorrência de um tunelamento tridimensional. A formação de anéis ou canais contendo íons  $\text{Cd}^{2+}$  ligados por ânions sulfametoxazolato atuando como pontes, alternadamente, é ilustrado na Figura 46.

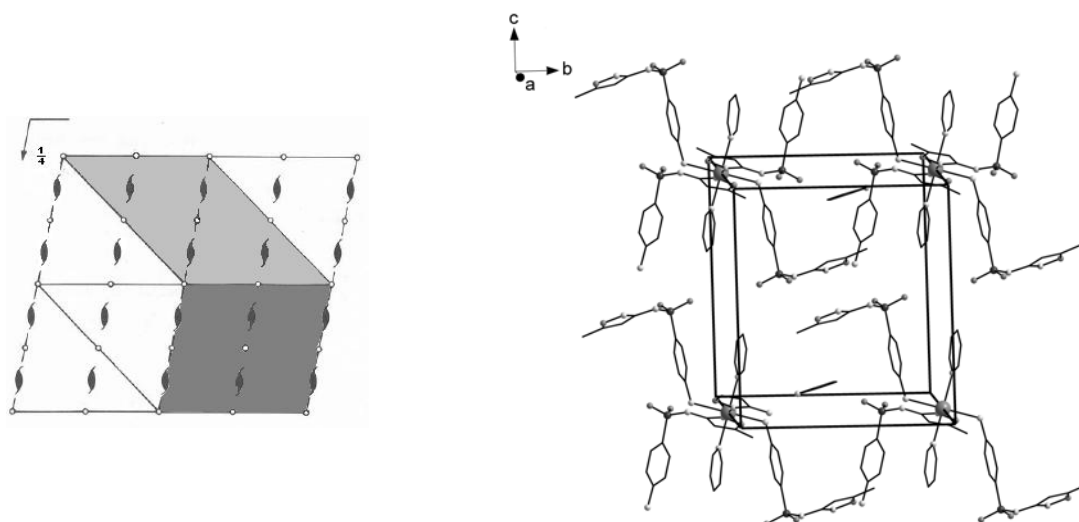


**Figura 46:** Projeção tridimensional dos compostos **5** e **6** em forma de túneis ou canais ao longo do eixo cristalográfico *c* para **5** e *a* para **6**. Para maior clareza, excluíram-se os átomos de hidrogênio e as moléculas de solvato.

Em **5** e **7** a cela unitária monoclinica é constituída por quatro unidades assimétricas. A reprodução sistemática do conteúdo de cela pode ser prevista a partir da análise dos operadores de simetria contidos nos grupos espaciais  $P2_1/c$  e  $P2_1/n$ . Comparando-se os diagramas, da *International Tables for Crystallography*<sup>44</sup> com as projeções dos conteúdos da cela unitária de **5** e **7**, é possível encontrar a relação entre as ilustrações. Pode-se verificar a presença de centros de inversão ( $i$ ) e eixos helicoidais ( $2_1$ ), conforme demonstrado nas Figuras 47, 48 e 49.

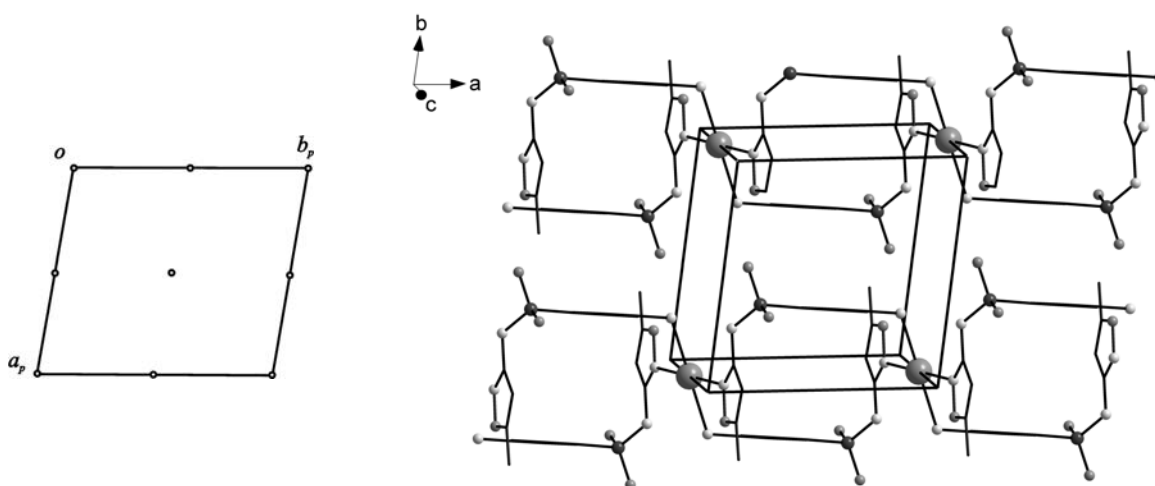


**Figura 47:** Operadores de simetria contidos na cela unitária monoclinica vinculados ao grupo espacial  $P2_1/c$  (cinza escuro) (esq.) e projeção do conteúdo da cela unitária monoclinica do composto **5** (dir.). Para maior clareza, excluíram-se os átomos de hidrogênio.



**Figura 48:** Operadores de simetria contidos na cela unitária monoclinica vinculados ao grupo espacial  $P2_1/n$  (cinza claro) (esq.) e projeção do conteúdo da cela unitária monoclinica do composto **7** (dir.). Para maior clareza, excluíram-se os átomos de hidrogênio e as moléculas de solvato.

Para o composto **6** a cela unitária triclinica apresenta o operador de inversão de simetria ( $i$ ). A relação entre o diagrama do grupo espacial  $P\bar{1}$  da *International Tables for Crystallography*<sup>44</sup> e a projeção do conteúdo da cela unitária triclinica de **6** pode ser comparada a seguir.



**Figura 49:** Operador de simetria contido na cela unitária triclinica vinculado ao grupo espacial  $P\bar{1}$  (esq.) e projeção do conteúdo da cela unitária triclinica do composto **6** (dir.). Para maior clareza, excluíram-se os átomos de hidrogênio.

A partir da análise estrutural feita através da difração de raios-X para **5**, **6**, e **7** a espectroscopia de infravermelho foi utilizada como ferramenta complementar para a caracterização dos respectivos compostos.

Os espectros de infravermelho dos compostos **5**, **6**, e **7** foram registrados na região de 4000 a 400  $\text{cm}^{-1}$  e estão apresentados nas Figuras 62, 63 e 64.

Região de 4000 a 2000  $\text{cm}^{-1}$ : observam-se nos espectros de IV características semelhantes ao espectro IV do ligante. As bandas mais características na região do  $\nu(\text{NH}_2)$  - do grupo anilina, estão presentes nos três casos: em 3299,48  $\text{cm}^{-1}$  e 3062,37  $\text{cm}^{-1}$  **5**, em 3293,85  $\text{cm}^{-1}$  e 3122,0  $\text{cm}^{-1}$  **6** e em 3222,32  $\text{cm}^{-1}$  e 3153,01  $\text{cm}^{-1}$  **7**, correspondem aos estiramentos assimétrico e simétrico, respectivamente.

Região de 2000 a 400  $\text{cm}^{-1}$ : nesta região as bandas características são atribuídas aos estiramentos do grupo sulfonila. Bandas intensas são identificadas na região de 1300 – 1100  $\text{cm}^{-1}$ . No composto **5**, identificam-se estas bandas em 1376,41  $\text{cm}^{-1}$  e 1140,67  $\text{cm}^{-1}$ , para o composto **6** em 1319,93  $\text{cm}^{-1}$  e 1136,91  $\text{cm}^{-1}$  e para o composto **7** em 1413,65  $\text{cm}^{-1}$  e 1098,63  $\text{cm}^{-1}$ , todas atribuídas aos  $\nu_{\text{as}}(\text{SO}_2)$  e  $\nu_{\text{s}}(\text{SO}_2)$ , respectivamente. A banda de estiramento  $\nu(\text{S-N})$  pode ser observada em 947,80  $\text{cm}^{-1}$ , 946,79  $\text{cm}^{-1}$  e 945,97  $\text{cm}^{-1}$ , para **5**, **6** e **7**, respectivamente.

## VI.6. Composto [Au(sulfametoxazolato)(PPh<sub>3</sub>)] (**8**)

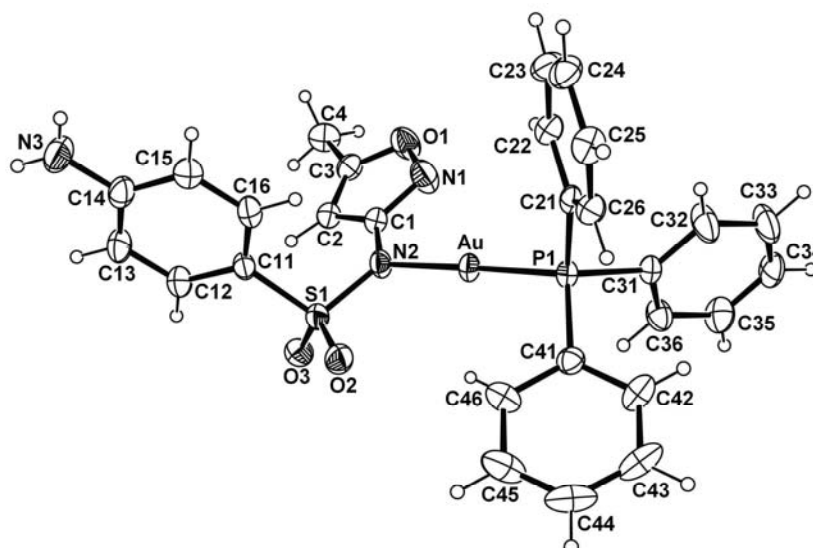
O composto **8** cristaliza no sistema ortorrômbico, grupo espacial  $Pna2_1$  (Nº 33 – *International Tables for Crystallography*)<sup>44</sup>. O grupo espacial não é centrossimétrico, apresenta a simetria de Laue  $mmm$  e inclui quatro unidades assimétricas na cela unitária. Na Tabela 22 reúnem-se as condições de reflexão observadas para as classes zonais e seriais correspondentes aos operadores de simetria cristalográficos  $2_1$ ,  $n$  e  $a$  encontrados na coleta de dados.

**Tabela 22:** Condições de reflexão observadas para a rede com simetria monoclinica de **8** pertencentes ao grupo espacial  $Pna2_1$ .

Domínio da condição	Reflexão	Condição observada	Elemento de simetria
Integral	$hkl$	–	Tipo de Bravais $P$
Zonal	$0kl$	$h + l = 2n$	$n$
Zonal	$h0l$	$h = 2n$	$a$
Serial	$h00$	$h = 2n$	$2_1$
Serial	$0k0$	$k = 2n$	$2_1$
Serial	$00l$	$l = 2n$	$2_1$

A Tabela 5 (ver Capítulo IV – Parte Experimental) reúne informações complementares sobre a coleta de dados e refinamento da estrutura cristalina de **8**.

A estrutura molecular de **8** é constituída por unidades [Au(sulfametoxazolato)(PPh<sub>3</sub>)]. A parte assimétrica da cela unitária é formada por uma molécula inteira do composto **8**. A projeção ORTEP<sup>28</sup>, com a respectiva simbologia dos átomos, está demonstrada na Figura 50.



**Figura 50:** Projeção ORTEP<sup>28</sup> da estrutura molecular do composto **8**. Elipsóides com 30% de probabilidade ocupacional.

O átomo de ouro ( $Z = 79$ ) possui configuração eletrônica  $5d^{10}6s^1$ . No composto **8**, o íon  $\text{Au}^+$  apresenta a configuração  $d^{10}$ , com um nível completamente preenchido, resultando em um composto incolor. A hibridização do cátion metálico pode ser considerada  $sp$  (linear) envolvendo o orbital  $6s$  e um orbital  $6p$  na formação da ligação. A geometria linear implica no número de coordenação dois para este composto. A esfera de coordenação é composta por um átomo de nitrogênio ( $\text{N}_{\text{amídico}}$ ) proveniente do ânion sulfametoxazolato – atuando como ligante monodentado – e um átomo de fósforo do grupo trifenilfosfina coordenados ao centro metálico.



O composto **8** está representado por uma molécula simples com o átomo de ouro ligado ao átomo de nitrogênio N2 e ao átomo de fósforo P1. A ligação N2-Au-P1 é aproximadamente linear com um ângulo de 176,96(10)°.

O comprimento da ligação Au-N2 é de 2,057(3) Å, estando este valor de acordo com a soma dos raios covalentes<sup>45</sup> Au-N que é de 2,04 Å. A distância Au-P é de 2,2251(11) Å, este valor numérico indica uma distância mais curta quando relacionado a soma dos raios covalentes<sup>45</sup> que é de 2,44 Å.

Lang e colaboradores<sup>17,18</sup>, investigaram compostos envolvendo sulfadiazina e [AuCl(PPh<sub>3</sub>)] ou [AuCl(AsPh<sub>3</sub>)], em condições reacionais semelhantes (ver Capítulo III – Revisão Bibliográfica). No primeiro caso, verifica-se que os comprimentos de ligação Au-N3 e Au-P1 são de 2,070(2) Å e 2,231(8) Å, respectivamente e o ângulo de ligação é de 171,93(5)°, indicando que os valores são similares quando comparados ao composto **8**.

No segundo caso, os comprimentos e ângulos de ligação são Au-N3 = 2,055(14) Å, Au-As1 = 2,326(18) Å e N3-Au-As1 = 171,56(4)°, a variação dos valores entre o átomo de fósforo e arsênio podem ser atribuída à diferença existente entre os raios atômicos dos mesmos.

Em compostos contendo o íon Au<sup>+</sup>, este pode apresentar-se com geometria de coordenação tetraédrica, resultante da hibridização sp<sup>3</sup>. Para que o centro metálico fosse considerado com essa geometria, a esfera de coordenação do íon Au(I) deveria ser acrescentada das ligações Au-N1 e Au-O2. Porém, os valores do comprimento dessas ligações, 3,129 Å e 2,999 Å, respectivamente não se enquadram à soma dos raios covalentes<sup>45</sup> (Au-N = 2,04 Å e Au-O = 2,00 Å), e portanto, não evidenciam ligações efetivas. Além disso, a hibridização sp do metal é reforçada pelo ângulo de ligação próximo a 180°, anteriormente citado.

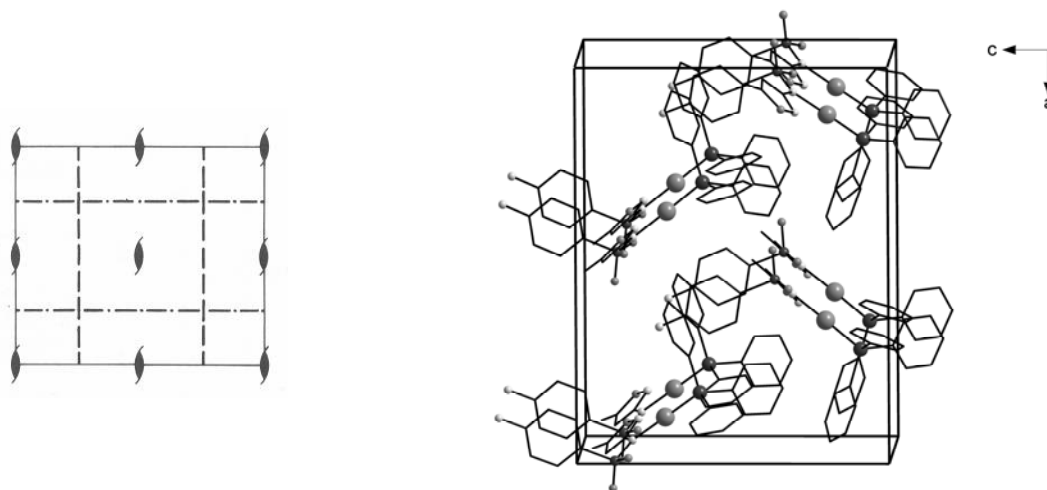
Outros comprimentos de ligações e ângulos relevantes na análise estrutural do composto **8** estão selecionados na Tabela 23.

**Tabela 23:** Comprimentos e ângulos de ligações selecionados para o composto **8**. Desvios padrão entre parênteses.

Comprimentos de ligações (Å)		Ângulos de ligações (°)	
Au-N2	2,057(3)	N2-Au-P1	176,96(10)
Au-P1	2,2251(11)	O2-S1-O3	117,4(2)
S1-O2	1,432(3)	O2-S1-N2	104,8(18)
S1-O3	1,437(4)	O3-S1-N2	111,7(2)
S1-N2	1,615(4)	N2-S1-C11	107,3(2)
S1-C11	1,753(5)	C1-N2-S1	119,3(3)
P1-C21	1,802(4)	C41-P1-C21	106,3(2)
P1-C31	1,815(4)	C41-P1-C31	105,3(2)
P1-C41	1,802(4)	C21-P1-C31	106,5(2)
N2-C1	1,368(6)	C21-P1-Au	111,57(14)
N3-C14	1,401(7)	C31-P1-Au	115,23(14)
		C41-P1-Au	111,34(16)
		S1-N2-Au	118,5(2)

A cela ortorrômbica correspondente aos elementos de simetria do grupo espacial  $Pna2_1$ , da *International Tables for Crystallography*<sup>44</sup>. Conforme observado, os elementos de simetria presentes limitam-se a eixos helicoidais ( $2_1$ ) e a planos de deslizamento ou deslocamento ( $n$  e  $a$ ).

A cela unitária ortorrômbica do composto **8** inclui quatro fórmulas elementares do complexo e a disposição espacial destas moléculas está representada na Figura 51. Esta projeção é mostrada na tentativa de estabelecer uma comparação com o diagrama a seguir.



**Figura 51:** Operadores de simetria contidos na cela unitária ortorrômbica vinculados ao grupo espacial  $Pna2_1$  (esq.) e projeção do conteúdo da cela unitária ortorrômbica do composto **8** (dir.). Para maior clareza, excluíram-se os átomos de hidrogênio.

A partir da análise estrutural feita da difração de raios-X para **8**, a espectroscopia na região do infravermelho foi utilizada como ferramenta complementar para a caracterização do respectivo composto.

O espectro de infravermelho do composto **8** foi registrado na região de 4000 a 400  $\text{cm}^{-1}$  (Figura 65). Duas bandas de intensidade média na região de 3000  $\text{cm}^{-1}$  são observadas para o grupo anilina, sendo que 3473,59  $\text{cm}^{-1}$  e 3365,73  $\text{cm}^{-1}$  são atribuídas aos  $\nu_{\text{as}}(\text{NH}_2)$  e  $\nu_{\text{s}}(\text{NH}_2)$ .

Na região de 2000  $\text{cm}^{-1}$  a 400  $\text{cm}^{-1}$  as bandas de alta intensidade em 1282,38  $\text{cm}^{-1}$  e 1088,55  $\text{cm}^{-1}$  correspondem aos  $\nu_{\text{as}}(\text{SO}_2)$  e  $\nu_{\text{s}}(\text{SO}_2)$ , respectivamente. Além disso, pode-se atribuir a banda em 938,31  $\text{cm}^{-1}$  ao estiramento  $\nu(\text{S-N})$ .

VI.7. Composto [Ag(sulfametoxazolato)] (**9**)

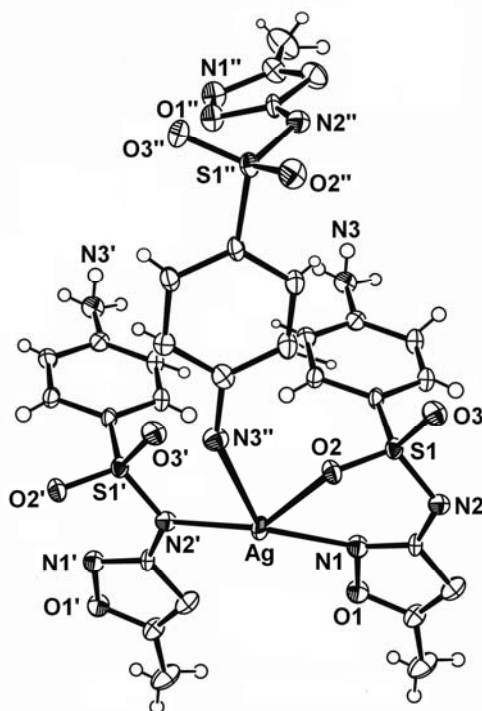
O composto **9** cristaliza no sistema monoclinico, grupo espacial  $P2_1/c$  (Nº 14 – *International Tables for Crystallography*)<sup>44</sup>, e inclui quatro unidades assimétricas na cela unitária. Este grupo espacial apresenta uma simetria de Laue  $2/m$  e grupo pontual  $2/m$ . Os dois operadores de simetria contidos no grupo ( $2_1$  e  $i$ ), referem-se a um eixo de rotação-translação ( $2_1$ ) na direção cristalográfica  $[0\ 1\ 0]$  e ao centro de inversão, respectivamente. Os dados contidos na Tabela 24 resumem as condições de reflexão para as classes integral, zonal e serial, pertinentes aos operadores de simetrias ( $2_1$  e  $i$ ).

**Tabela 24:** Condições de reflexão observadas para a rede com simetria monoclinica de **9** pertencentes ao grupo espacial  $P2_1/c$ .

Domínio da condição	Reflexão	Condição observada	Elemento de simetria	Direção cristalográfica
Integral	$hkl$	–	Tipo de Bravais $P$	–
Zonal	$h0l$	$l = 2n$	$c$	$[0\ 1\ 0]$
Serial	$0k0$	$k = 2n$	$2_1$	$[0\ 1\ 0]$
Serial	$00l$	$l = 2n$	$2_1$	$[0\ 0\ 1]$

A Tabela 5 (ver Capítulo IV – Parte Experimental) reúne informações complementares sobre a coleta de dados e refinamento da estrutura cristalina de **9**.

A estrutura molecular de **9** é constituída de unidades assimétricas [Ag(sulfametoxazolato)] como componentes da cela unitária. A Figura 52 representa a projeção ORTEP<sup>28</sup> do composto **9** com a respectiva simbologia dos átomos.



**Figura 52:** Projeção ORTEP<sup>28</sup> da estrutura molecular do composto **9**. Elipsóides térmicas com 30% de probabilidade ocupacional.

O átomo de prata ( $Z = 47$ ) possui configuração eletrônica  $4d^{10}5s^1$  e assim como o ouro, apresenta o nível d completamente preenchido quando este se apresenta no estado de oxidação (I). Observa-se que no composto **9**, duas moléculas de sulfametoxazol atuam como ligante monodentado, através dos átomos de nitrogênio do grupo amido e amino e uma molécula de sulfametoxazol atua como ligante bidentado, através dos átomos de nitrogênio ( $N_{\text{isoxazólico}}$ ) e oxigênio ( $O_{\text{sulfonílico}}$ ).

Verifica-se uma tendência a polimerização com o desenvolvimento de uma rede supramolecular de  $[\text{Ag}(\text{sulfametoxazolato})]$  através de ligações Ag-N1, Ag-O2 e interações Ag-N3". Comparando-se ao íon Au(I), o comportamento dos íons Ag(I) no polímero, apresentam uma configuração tetraédrica distorcida. Neste caso, o cátion metálico faz uso do orbital 5s e dos três orbitais 5p na formação das ligações. A hibridização  $sp^3$  é considerada, se as ligações Ag-N1, Ag-O2, Ag-N3" forem levadas em consideração, além da coordenação com o N2'.

As ligações aproximadamente tetraédricas dos íons  $\text{Ag}^+$  não são simétricas, com distâncias variáveis de 2,241(4) Å (Ag-N1), 2,571(4) Å (Ag-O2), 2,183(3) Å (Ag-N2') e 2,473(3) Å (Ag-N3''). Embora a distância das ligações neste caso sejam maiores que a soma dos raios covalentes<sup>45</sup> envolvendo os átomos de prata e nitrogênio e prata e oxigênio, que são 2,04 Å e 2,00 Å, respectivamente. Diferentemente ao composto **8**, as ligações podem ser consideradas típicas ligações primárias se comparado à soma dos raios de van der Waals<sup>49</sup> de Ag-N e Ag-O que são 3,27 Å e 3,24 Å, respectivamente.

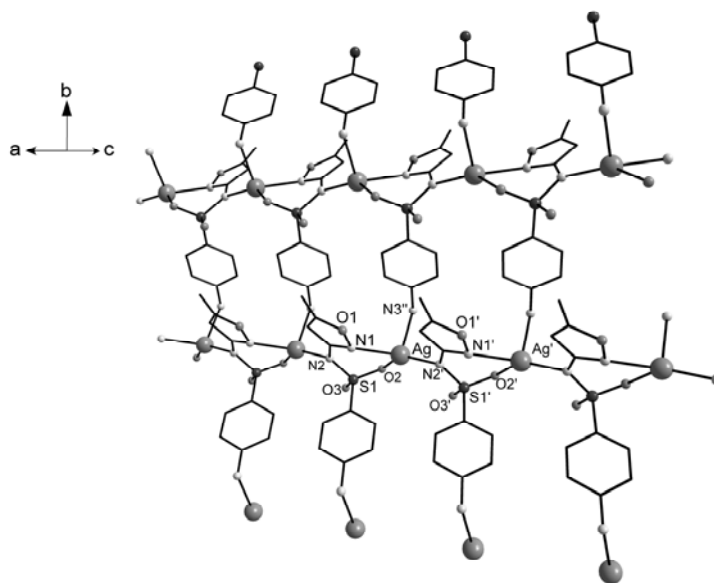
Outros comprimentos de ligações e ângulos relevantes na análise estrutural do composto **9** estão selecionados na Tabela 25.

**Tabela 25:** Comprimentos e ângulos de ligações selecionados para o composto **9**. Desvios padrão entre parênteses.

Comprimentos de ligações (Å)		Ângulos de ligações (°)	
Ag-N1	2,241(4)	O3-S1-O2	115,01(15)
Ag-O2	2,571(4)	C1-N2-S1	120,92(22)
Ag-N2'	2,183(3)	S1-O2-Ag	116,88(12)
Ag-N3''	2,473(3)	C1'-N2'-Ag	121,04(23)
S1-O2	1,459(3)	S1'-N2'-Ag	117,98(15)
S1-O3	1,443(3)	N2'-Ag-N1	138,64(11)
S1-N2	1,594(4)	N2'-Ag-N3''	105,51(10)
		N2'-Ag-O2	138,92(9)
		O2-Ag-N3''	80,83(8)
		O2-Ag-N1	77,10(8)
		N1-Ag-N3''	99,0(1)

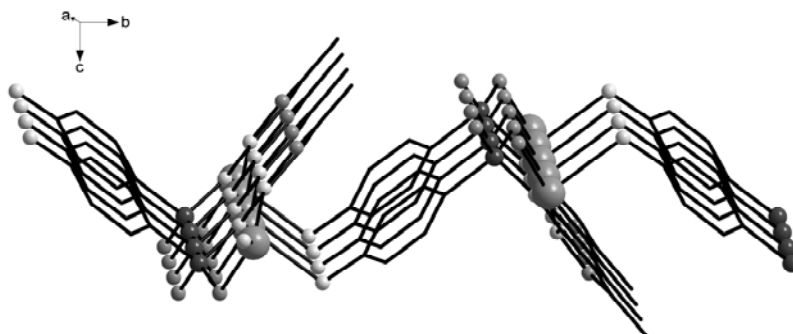
Operadores de simetria: ' = 1+x, y, z; '' = -1+x, y, z; ''' = 2-x, 0,5+y, 0,5-z.

A Figura 53 ilustra a rede polimérica adotada pelos íons  $\text{Ag}^+$ , considerando-se uma configuração tetraédrica distorcida.



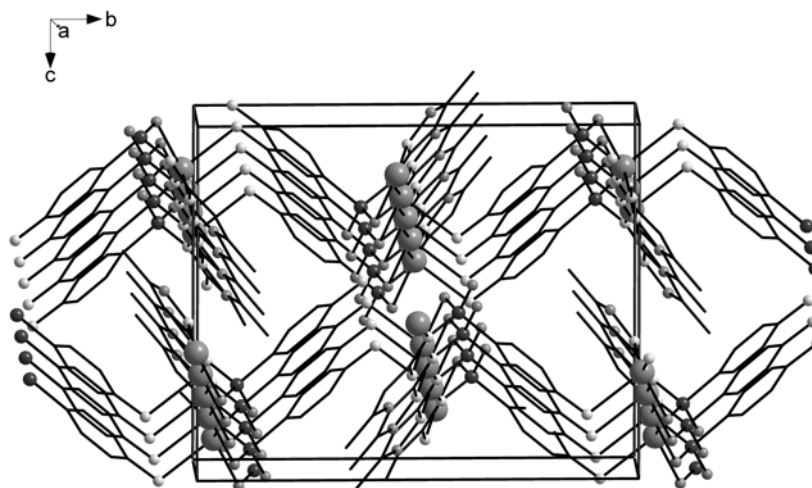
**Figura 53:** Projeção da cadeia polimérica do composto **9** ao longo do eixo cristalográfico *a*. Para maior clareza, excluíram-se os átomos de hidrogênio. Operadores de simetria: ' =  $1+x, y, z$ ; '' =  $-1+x, y, z$ ; ''' =  $2-x, 0,5+y, 0,5-z$ .

A Figura 54 demonstra que unidades assimétricas do composto **9** constroem uma rede supramolecular bidimensional no plano *bc* com configuração em *zig zag*.



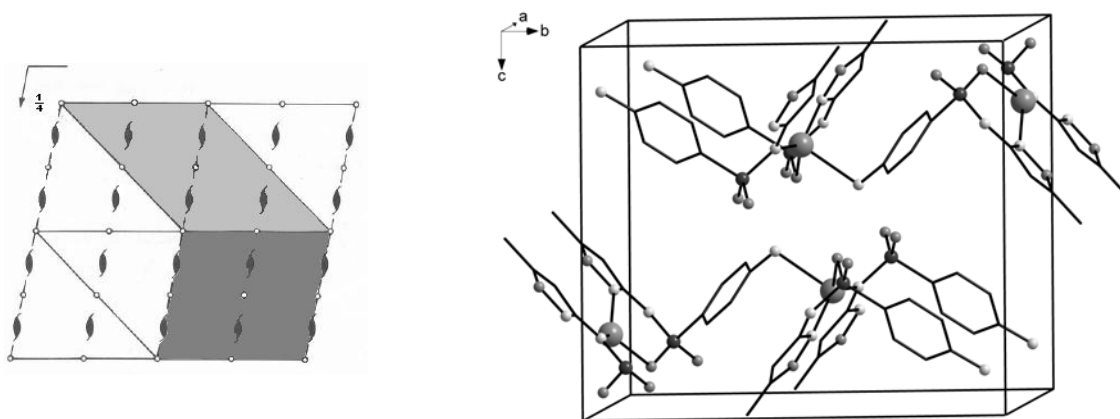
**Figura 54:** Projeção tridimensional da organização do composto **9** formando uma rede polimérica em *zig zag* ao longo do eixo cristalográfico *a*. Para maior clareza, excluíram-se os átomos de hidrogênio.

A Figura 55 representa a rede polimérica em *zig zag* do composto **9** na cela unitária.



**Figura 55:** Projeção da cadeia polimérica em zig zag do composto **9**. Para maior clareza, excluíram-se os átomos de hidrogênio. Operadores de simetria: ' =  $1+x, y, z$ ; '' =  $-1+x, y, z$ ; ''' =  $2-x, 0,5+y, 0,5-z$ .

O diagrama da cela unitária monoclinica, extraído da *International Tables for Crystallography*<sup>44</sup> apresenta os operadores de simetria: centro de inversão (*i*) e eixos helicoidais ( $2_1$ ). A cela unitária do composto **9** possui quatro fórmulas elementares e a relação entre o diagrama e a cela unitária de **9** com os respectivos operadores de simetria podem ser comparados na Figura 56.



**Figura 56:** Operadores de simetria contidos na cela unitária monoclinica vinculado ao grupo espacial  $P2_1/c$  (cinza escuro) (esq.) e projeção do conteúdo da cela unitária monoclinica do composto **9** (dir.). Para maior clareza, excluíram-se os átomos de hidrogênio.



A partir da análise estrutural feita da difração de raios-X para **8**, a espectroscopia na região do infravermelho foi utilizada como ferramenta complementar para a caracterização do respectivo composto.

O espectro de infravermelho do composto **9** foi registrado na região de 4000 a 400  $\text{cm}^{-1}$ , conforme ilustra a Figura 66. Assim como em todos os compostos analisados, o composto **9**, também apresenta bandas significativas em 3388,20  $\text{cm}^{-1}$  e 3323,25  $\text{cm}^{-1}$  e em 1246,56  $\text{cm}^{-1}$  e 1083,69  $\text{cm}^{-1}$ , atribuídas aos estiramentos  $\nu_{\text{as}}(\text{NH}_2)$ ,  $\nu_{\text{s}}(\text{NH}_2)$ ,  $\nu_{\text{as}}(\text{SO}_2)$ ,  $\nu_{\text{s}}(\text{SO}_2)$ , respectivamente. Observa-se ainda, em 932,53  $\text{cm}^{-1}$  uma banda de intensidade média atribuída ao estiramento  $\nu(\text{S-N})$ .

# **Capítulo VII**

## **Conclusões**

## Capítulo VII. Conclusões

Em função dos objetivos propostos neste trabalho e considerando os resultados experimentais obtidos, pode-se concluir que:

I – Nos compostos **1** e **2** os centros metálicos apresentam uma geometria de coordenação quadrada e pirâmide de base quadrada, respectivamente, podendo ser estendida a octaédrica ao considerar-se as interações existentes. Nos compostos **3**, **4**, **5**, **6** e **7** os centros metálicos apresentam uma geometria de coordenação octaédrica distorcida. Nos compostos **8** e **9** os centros metálicos adotam geometria de coordenação linear e tetraédrica, respectivamente.

II – A análise estrutural confirmou a interação do íon metálico através dos átomos de nitrogênio, do grupo amido e do anel isoxazólico, conforme descrito na literatura;

III – A ordenação dos arranjos reticulares no estado sólido sofre influência direta das diferentes possibilidades de ligações secundárias, interações e ligações de hidrogênio que se formam.

IV – Os compostos poliméricos **4**, **5** e **6** apresentaram organizações supramoleculares em forma de túneis ou canais. A existência dessas cavidades aumenta o interesse por estas espécies, pois esses compostos podem desempenhar funções de transporte e/ou armazenamento.

V – O composto **8** demonstrou ação seletiva e efetiva frente à bactéria *S. aureus*, impedindo o crescimento microbiano em  $2 \mu\text{g mL}^{-1}$ , valor bem inferior quando comparado a outros compostos de Au(I) descritos na literatura. O mesmo composto demonstrou excelente desempenho antimicrobiano quando substituído na associação SMTZ-TMP (5:1), com CIM igual  $2 \mu\text{g mL}^{-1}$ .

VI – Curiosamente, compostos que acreditávamos apresentar boa atividade antimicrobiana, conforme se poderia deduzir através de dados reportados anteriormente na literatura, revelaram-se inativos frente à maioria das bactérias estudadas. Neste caso, o composto de Cu(II) demonstrou-se praticamente inativo e o composto de Hg(II) chega a apresentar atividade antimicrobiana inferior àquela apresentada pelo seu respectivo sal.

**Capítulo VIII**  
**Perspectivas**

## Capítulo VIII. Perspectivas

Acredita-se que os importantes resultados apresentados neste trabalho contribuam para o avanço da química bioinorgânica, principalmente envolvendo compostos de ouro, já que o conhecimento nesta área ainda é bastante inexplorado.

Além disso, a formação de pessoal habilitado nesta interface das ciências química e farmacêutica é fundamental, por isso a continuidade dos trabalhos no sentido de avaliação de outras características destas substâncias como toxicidade, mecanismo de ação antimicrobiano e outros testes *in vitro* e *in vivo* ainda se faz necessário.

Sugere-se a implementação da avaliação sistemática da atividade biológica de outras substâncias a fim de promover o enriquecimento dos estudos sintéticos, atingindo um patamar de publicações inéditas e posteriormente, o patenteamento dos mesmos.

**Capítulo IX**  
**Referências Bibliográficas**

## Capítulo IX. Referências Bibliográficas

- 1 – Chambers, H. F., Sande, M. A., in: *Goodman and Gilman*, 6<sup>a</sup> ed., McGraw Hill, México, **1996**.
- 2 – Dogmak, G., *Dtsch. Med. Wochenschr*, 61, **1935**, 250.
- 3 – Forneau, E., Tréfouël, J., Nitti, F., Bovet, D., *Compt. Rend. Seanc. Soc. Biol.*, 122, **1936**, 652.
- 4 – Gelmo, P., *J. Prakt. Chem.*, 77, **1908**, 369.
- 5 – Allinger, N. L., Cava, M. P., De Jongh, D. C., Lebel, N. A., Stevens, C. L., *Organic Chemistry*, 2<sup>nd</sup> ed., **1975**, 506.
- 6 – Woods, D. D., Fildes, P., *Chemistry and Industry*, 59, **1940**, 133.
- 7 – Agência Nacional de Vigilância Sanitária, *Bulário Eletrônico da Anvisa*, <http://bulario.bvs.br>.
- 8 – Rambaud, J., Roques, R., Alberola, S., Sabon, F., *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1980**, 56.
- 9 – Bettinetti, G. P., Giorgano, F., La Manna, A., *Cryst. Struct. Commun.*, 11, **1982**, 821.
- 10 – Maury, L., Rambaud, J., Pauvert, B., Lasserre, Y., Berge, G., Audran, M., *Can. J. Chem.*, 63, **1985**, 3012 – 3018.
- 11 – Takasura, M., Nakai, H., *Vibrat. Spectr.*, 25, **2001**, 197.
- 12 – Giuseppetti, G., Tadini, C., Bettinetti, G. P., Giordano, F., La Manna, A., *Farmaco, Ed. Sci.*, 35, **1980**, 138.
- 13 – Nakai, H., Takasuka, M., Shiro, M., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. II*, **1984**, 1459 – 1464.
- 14 – García-Raso, A., Fiol, J. J., Rigo, S., López-López, A., Molins, E., Espinosa, E., Borrás, E., Alzuet, G., Borrás, J., Castiñeiras, A., *Polyhedron*, 19, **2000**, 991 – 1004.
- 15 – Borrás, E., Alzuet, G., Borrás, J., Server-Carrió, J., Castiñeiras, A., Lui-González, M., Sanz-Ruiz, F., *Polyhedron*, 19, **2000**, 1859 – 1866.
- 16 – Gutiérrez, L., Alzuet, G., Borrás, J., Castiñeiras, A., Rodríguez-Forteza, A., Ruiz, E., *Inorg. Chem.*, 40, **2001**, 3089 – 3096.
- 17 – Lang, E. S., Burrow, A. R., Marques, L. de L., *Acta Crystallogr.*, C59, **2003**, m95 – m96.



- 18 – Lang, E. S., Burrow, A. R., Marques, L. de L., *Acta Crystallogr.*, E59, **2003**, m707 – m709.
- 19 – Lang, E. S., Marques, L. de L., *Patente de Invenção: Modelo de Utilidade*, N° PI003155, concessão em 20 de janeiro de **2003**.
- 20 – Baenziger, N. C., Bennett, W. E., Soboroff, D. M., *Acta Crystallogr.*, B32, **1976**, 962.
- 21 – Oliveira, G. M., Lang, E. S., Burrow, A. R., Marques, L. de L., *Z. Naturforsch.*, 60b, **2005**, 318 – 321.
- 22 – Torre, M. H., Kremer, E., Facchim, G., Estévez, E., Alborés, P., Baran, E. J., Ellena, J., *J. Inorg. Biochem*, 100, **2006**, 1167 – 1175.
- 23 – Jones, P. G., *Acta Crystallogr.*, C40, **1984**, 1320 – 1322.
- 24 – Nichols, D. I., Charleston, A. S., *J. Chem. Soc. A*, **1969**, 2581 – 2583.
- 25 – Farrugia, L. J., *J. Appl. Cryst.*, 32, **1999**, 837, WinGX – Version 1.70.01.
- 26 – Sheldrick, G. M., SHELXS-97 – Program for Crystal Structure Solution, University of Göttingen, Germany, **1990**.
- 27 – Sheldrick, G. M., SHELXL-97 – Program for Crystal Structure Solution, University of Göttingen, Germany, **1990**.
- 28 – Farrugia, L. J., ORTEP-3 – Program for Ellipsoid Representation of Crystal Structures, *J. Appl. Cryst.*, 30, **1997**, 565, Version 1.08.
- 29 – Brandenburg, K., DIAMOND – Informationssystem für Kristallstrukturen, **1999**, Version 2.1.
- 30 – Fleming, A., *Brit. J. Exper. Path.*, 10, **1929**, 22.
- 31 – Tavares, W., *Manual de Antibióticos e Quimioterápicos Antiinfeciosos*, 2ª ed., Atheneu, São Paulo, **1996**.
- 32 – Franzblau, S. G., Witzig, R. S., McLaughlin, J. C., Torres, P., Madico, G., Hernandez, A., Degnan, M. T., Cook, M. B., Quenzer, V. K., Ferguson, R. M., Gilman, R. H., *J. Clinical Microbiology*, Vol. 36, N° 2, **1998**, 362 – 366.
- 33 – Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically – NCCLS; Approved Standard – 6<sup>th</sup> ed.; NCCLS – document M7-A6 [ISBN 1-56238-486-4]. NCCLS, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 19087 – 1898 USA, **2003**.

- 34** – Nomiya, K., Yamamoto, S., Noguchi, R., Yokoyama, H., Kasuga, N. C., Ohyama, K., Kato, C., *J. Inorg. Biochemistry*, 95, **2005**, 208 – 220.
- 35** – Noguchi, R., Hara, A., Sugie, A., Nomiya, K., *J. Chem. Comm.*, 9, **2006**, 355 – 359.
- 36** – Drenkard, E., *Microbes and Infections*, 5, **2003**, 1213.
- 37** – Gringauz, A., *Introduction to Medicinal Chemistry*, Wiley-UCH, New York, **1997**, 61 – 67.
- 38** – Foye, W. O., Lemke, T. L., Williams, D. A., *Principles of Medicinal Chemistry*, 4<sup>th</sup> ed., Williams & Williams, **1995**, 709 – 713.
- 39** – Oliveira, G. M., Lang, E. S., Campos, M. M. A., Marques, L. de L., Gris, L. R. S., *J. Inorg. Biochem.*, submitted, **2007**.
- 40** – Baenziger, N. C., Struss, A. W., *Inorg. Chem.*, 15, **1976**, 1807 - 1809.
- 41** – Cook, D. S., Turner, M. F., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 2 **1975**, 1021 – 1025.
- 42** – Baenziger, N. C., Modak, S. L., Fox Jr., C. L., *Acta Crystallogr.*, C39, **1983**, 1620 – 1623.
- 43** – Brown, C. J., Cook, D. S., Sengier, L., *Acta Crystallogr*, C41, **1985**, 718 – 720.
- 44** – Hahn, T., *International Tables for Crystallography*, Vol. A Space-Group Symmetry, 2<sup>nd</sup> ed., The International Union of Crystallography, D. Reidel Publishing Company, Dordrecht, Holland, **1987**.
- 45** – Gonçalves, J. C., *Tabela Periódica dos Elementos*, 19<sup>a</sup> ed., **1996**.
- 46** – Pauling, L., *The Nature of the Chemical Bond*, 3<sup>rd</sup> ed., Cornell University Press, New York, **1960**.
- 47** – Colthup, N. B., Daly, L. H., Wiberley, S. E., *Introduction to Infrared and Raman Spectroscopy*, Academic Press, 2<sup>nd</sup> ed., New York, **1975**.
- 48** – Nakamoto, D., *Infrared and Raman Spectra of Inorganic and Coordination Compounds*, Vol. 1 and Vol. 2, 5<sup>th</sup> ed., New York, Joh Wiley & Sons, **1997**.
- 49** – Bondi, A., *J. Phys. Chem.*, 68, **1964**, 441.
- 50** – Cotton, F. A., DeBoer, B. G., LaPrade, M. D., Pipal, J. R., Ucko, D. A., *J. Am. Chem. Soc.*, 92, **1970**, 2926.

**Anexo I**  
**Espectros de Infravermelho**

## Anexo I. Espectros de IV

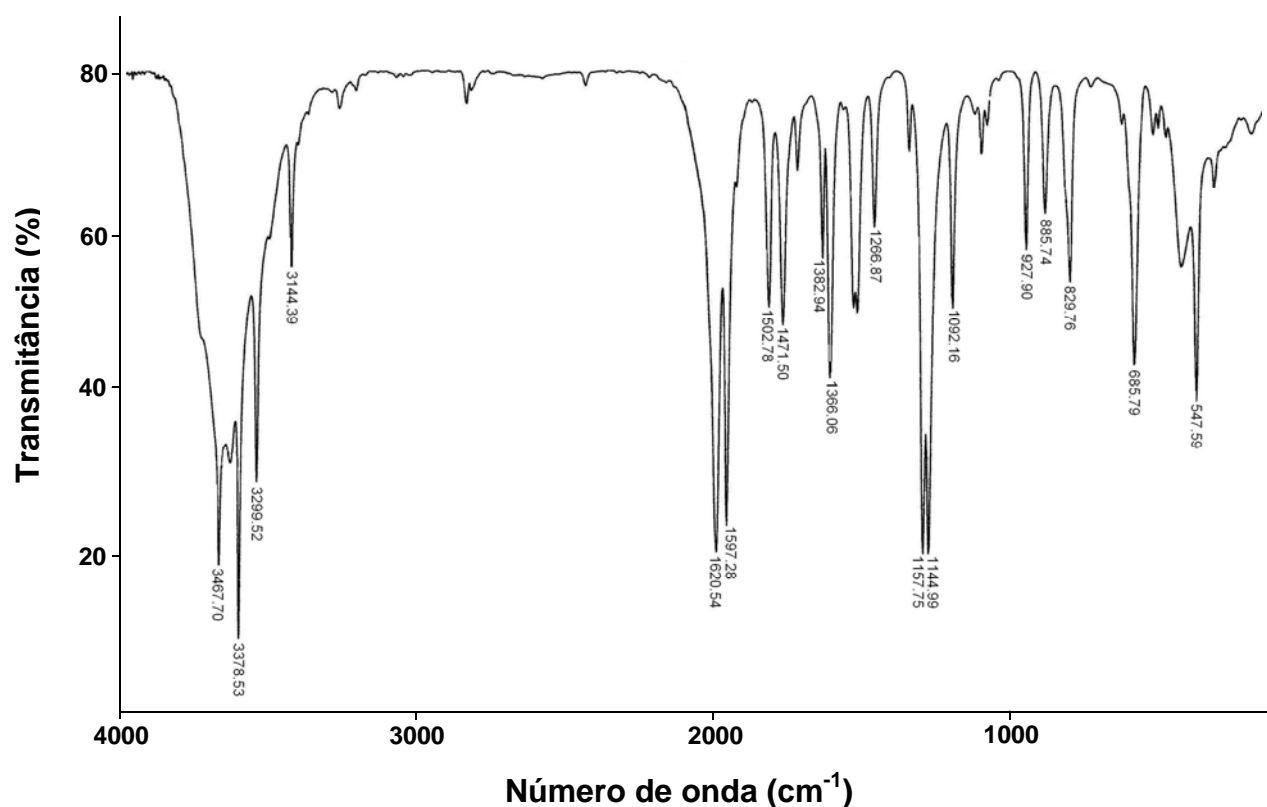


Figura 57: Espectro de Infravermelho do ligante sulfametoxazol

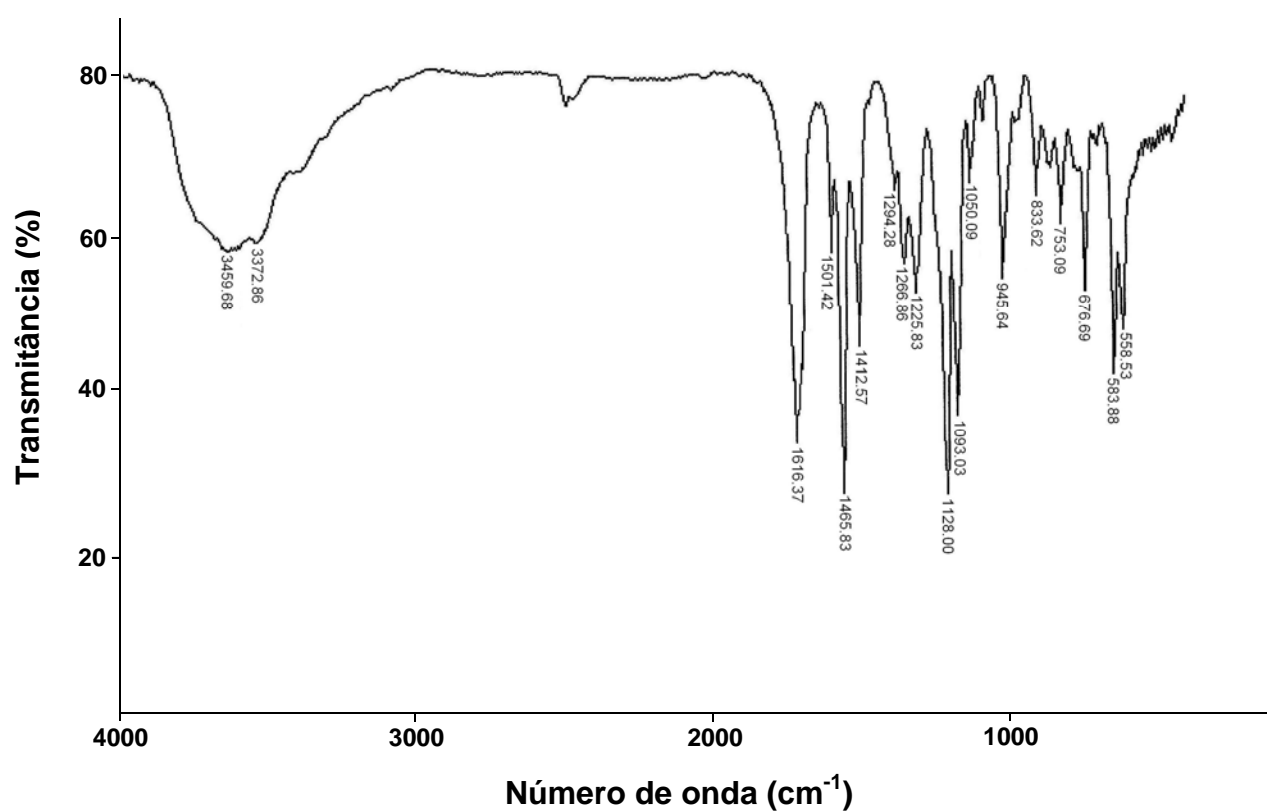


Figura 58: Espectro de Infravermelho do composto 1.

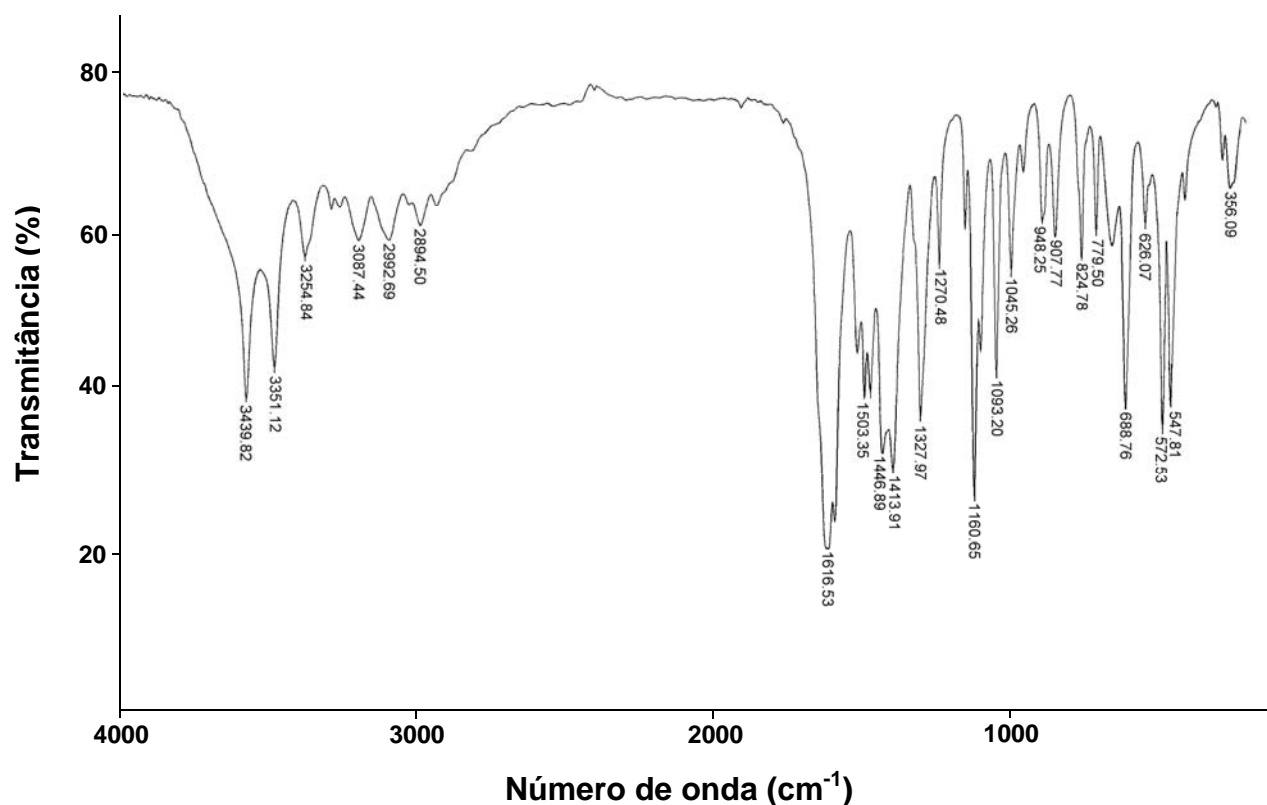


Figura 59: Espectro de Infravermelho do composto 2.

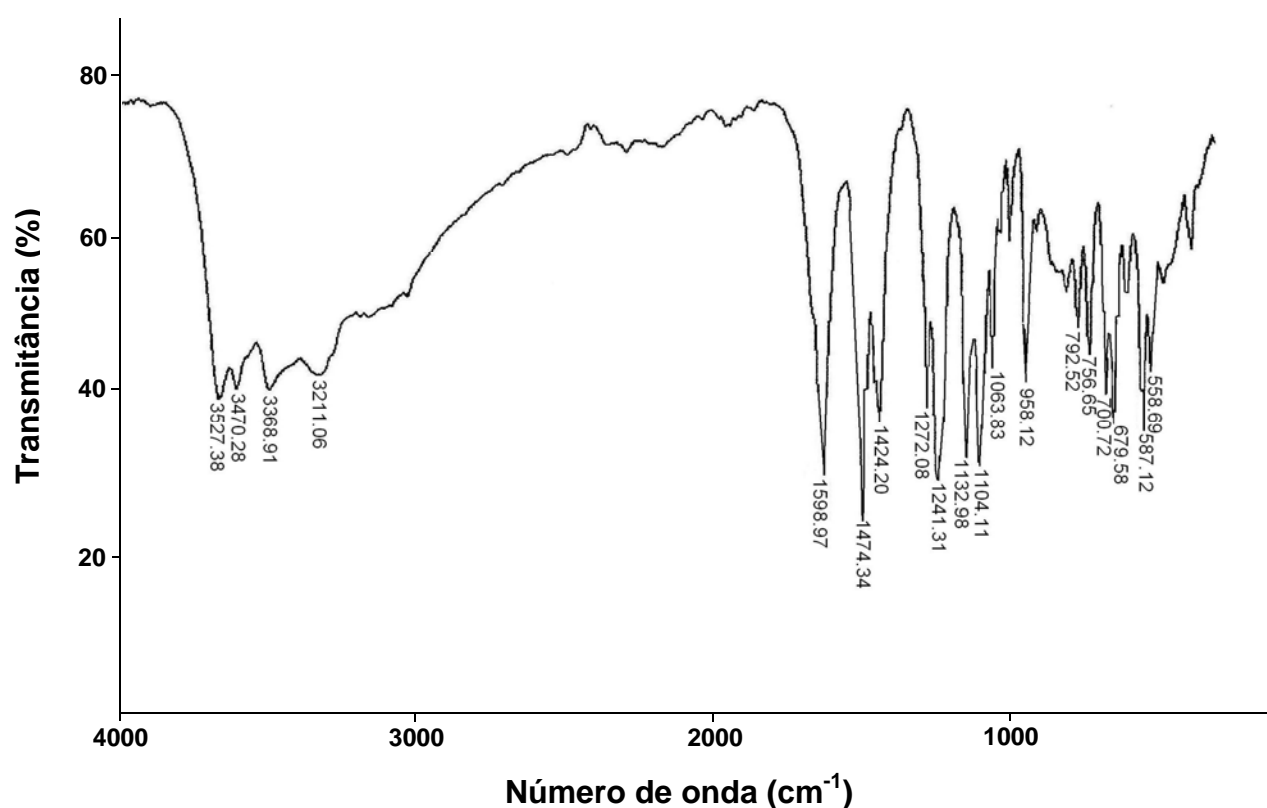


Figura 60: Espectro de Infravermelho do composto 3.

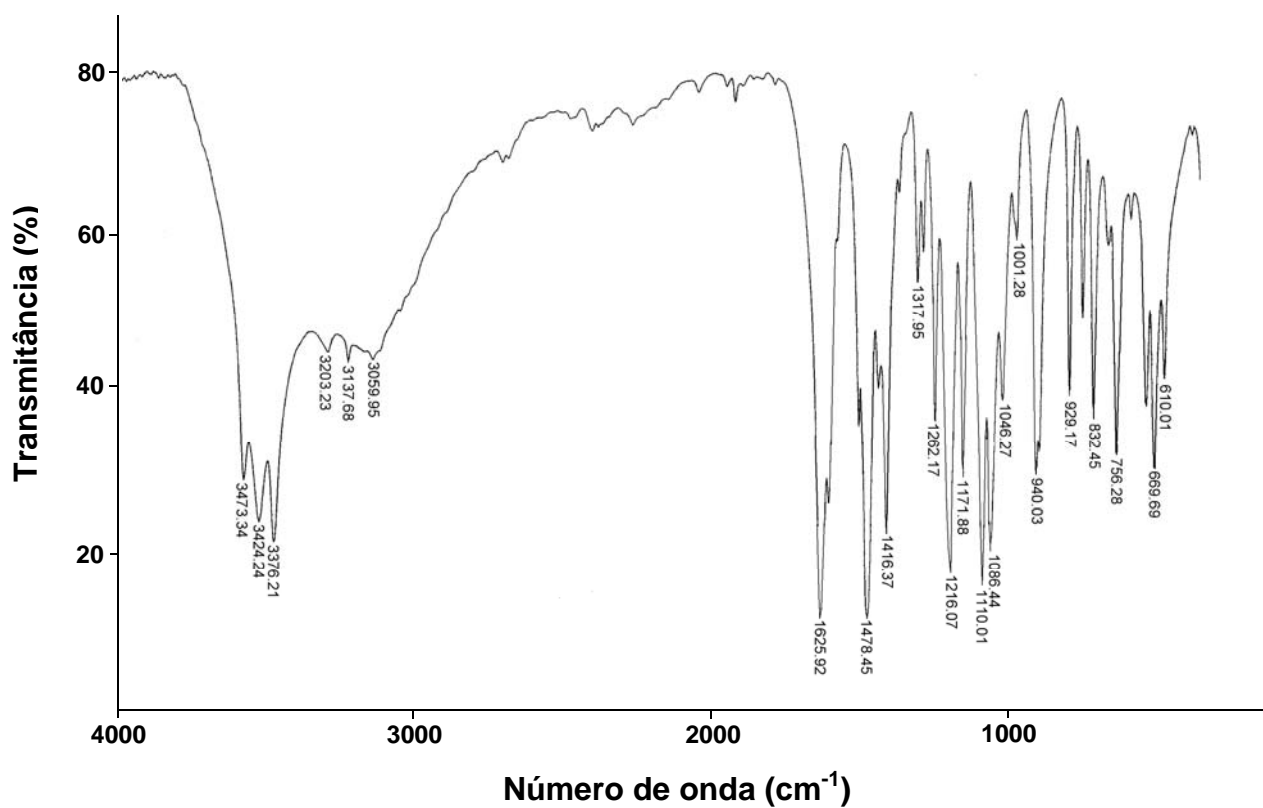


Figura 61: Espectro de Infravermelho do composto 4.

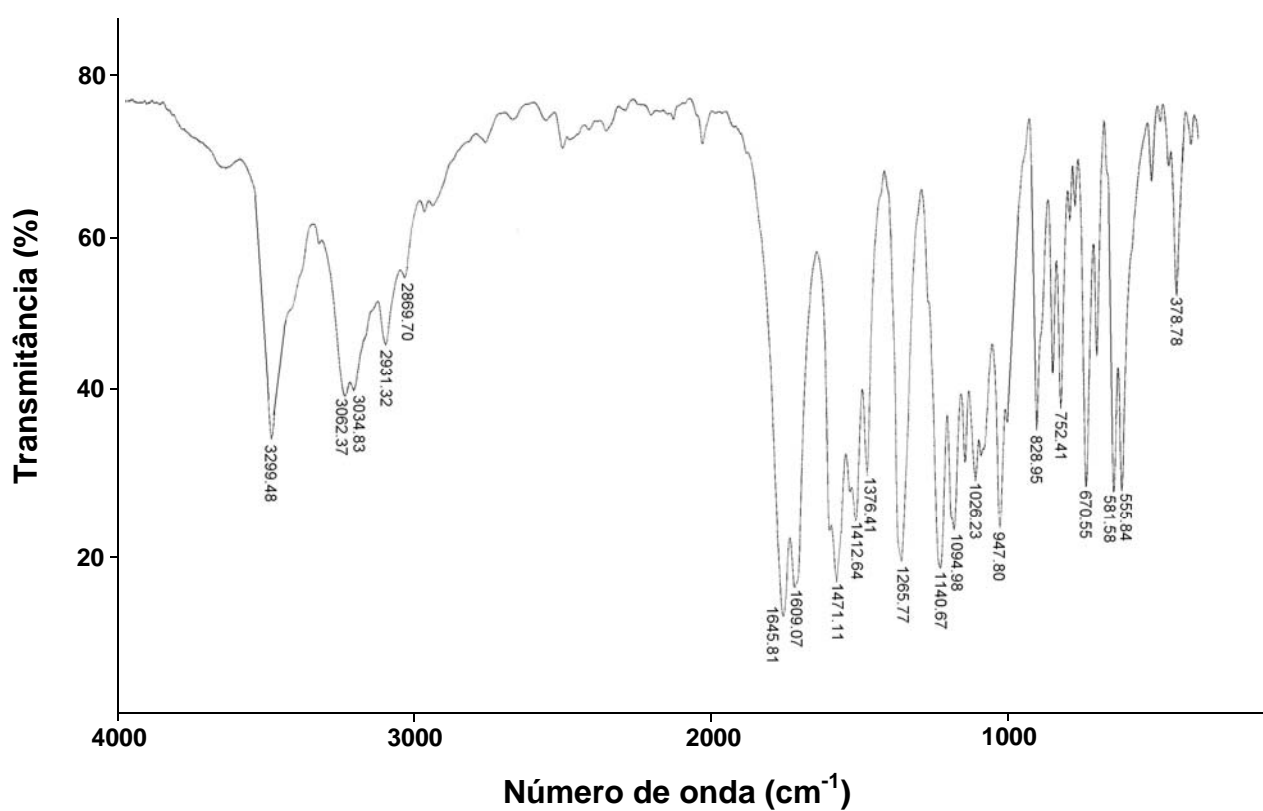


Figura 62: Espectro de Infravermelho do composto 5.

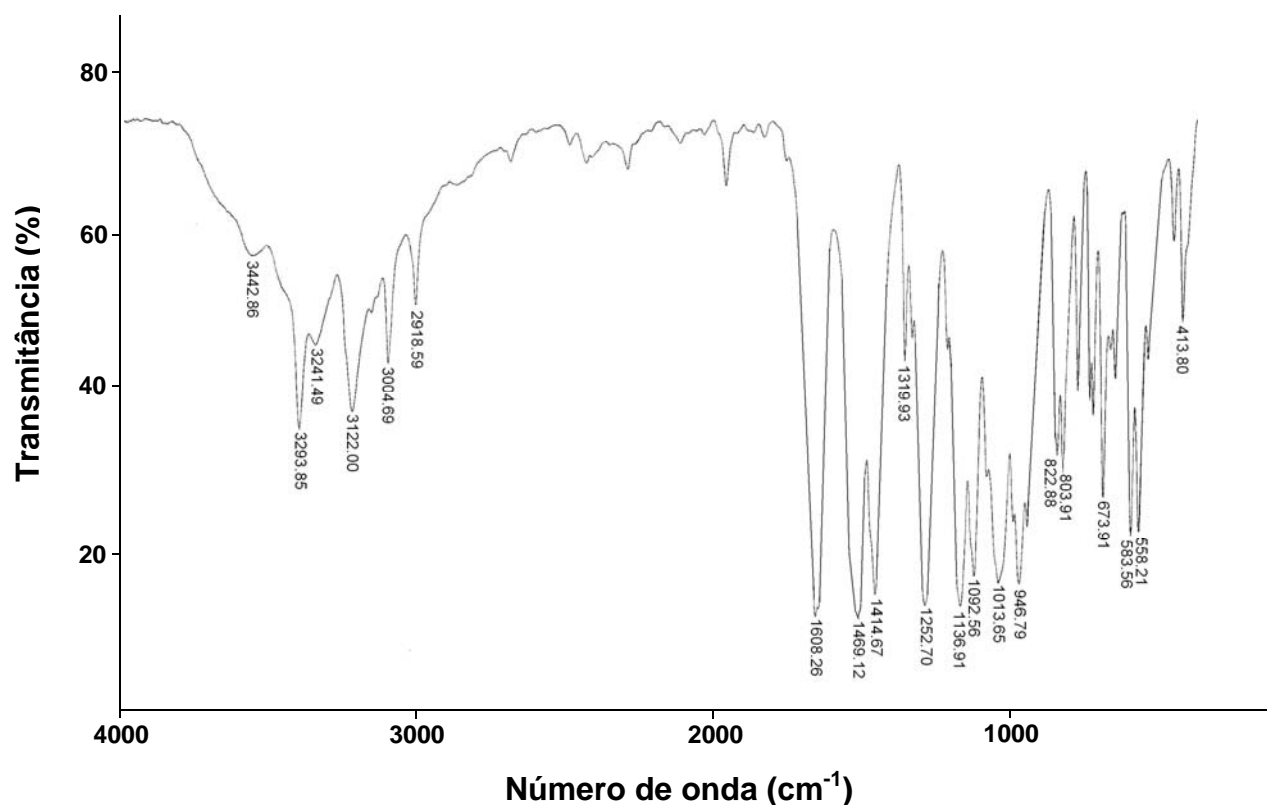


Figura 63: Espectro de Infravermelho do composto 6.

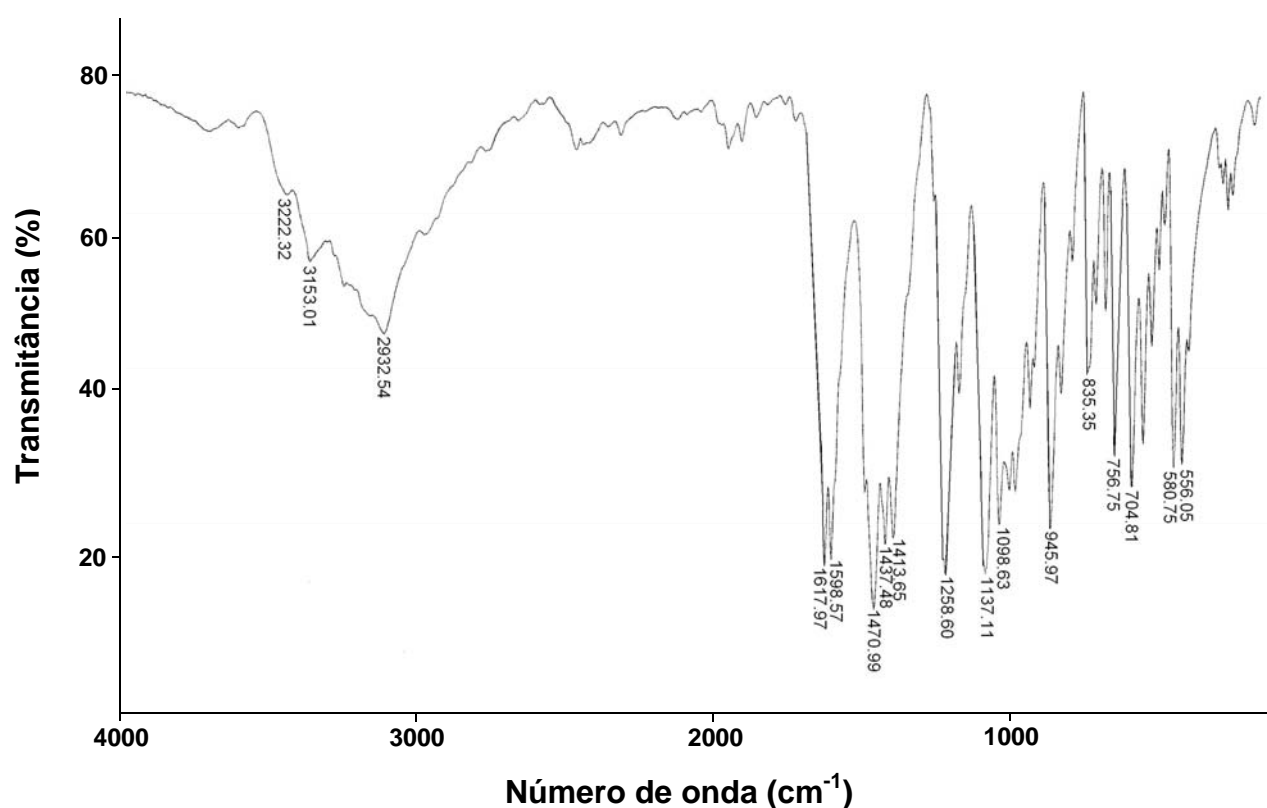


Figura 64: Espectro de Infravermelho do composto 7.

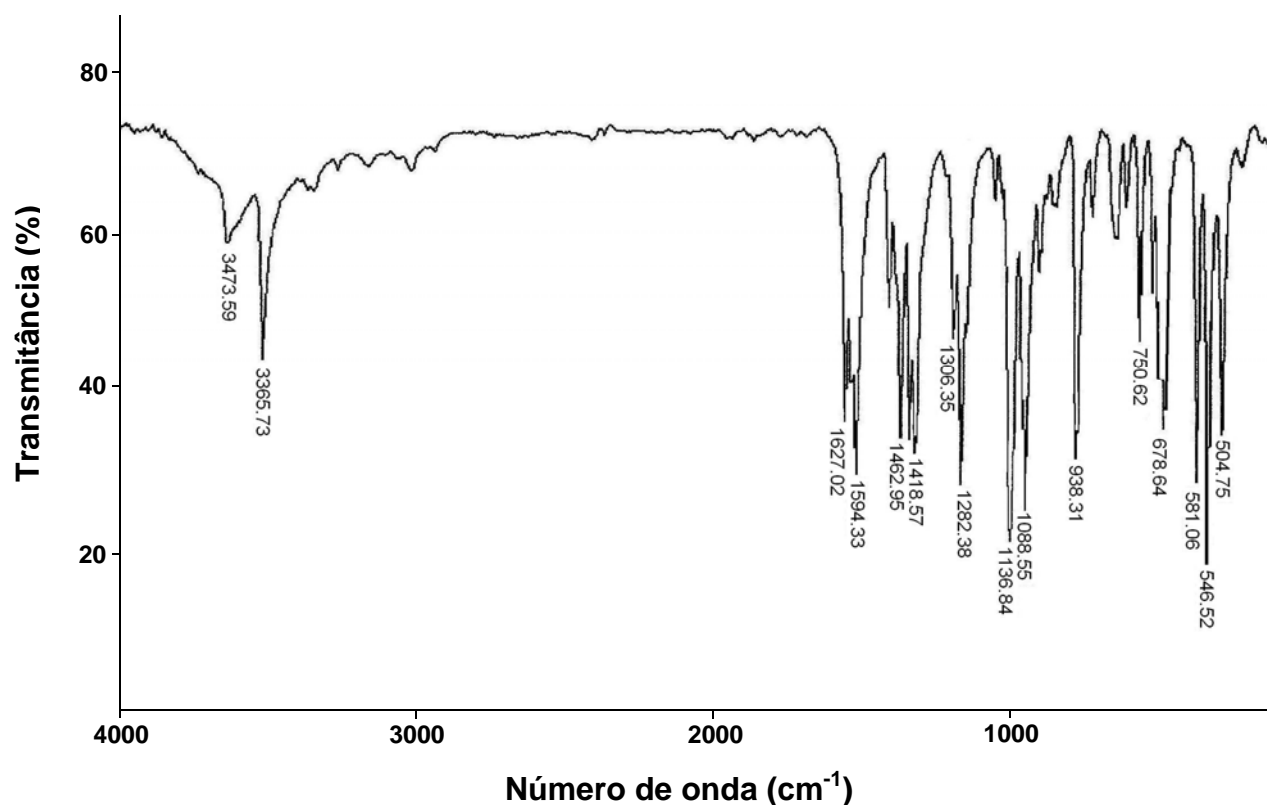


Figura 65: Espectro de Infravermelho do composto 8.

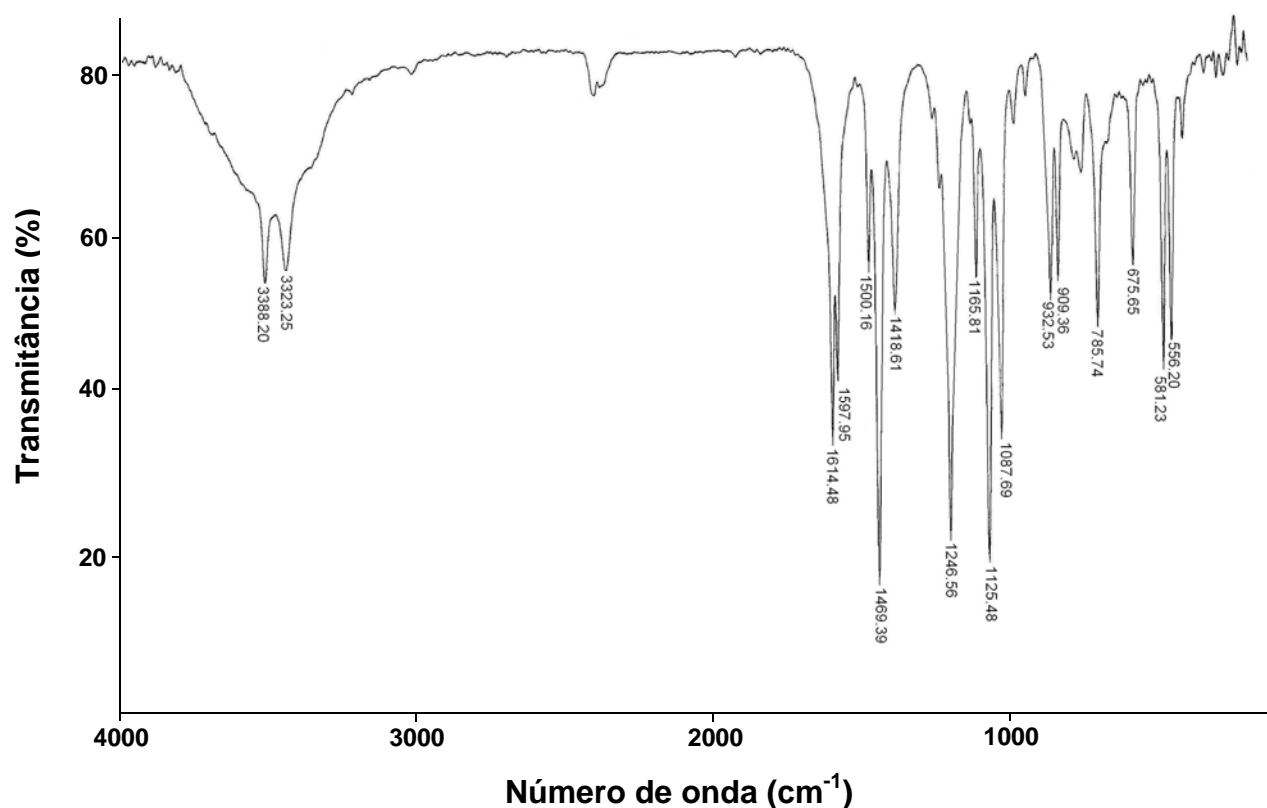


Figura 66: Espectro de Infravermelho do composto 9.