



**Universidade Federal da Grande Dourados**  
**Faculdade de Ciências Exatas e Tecnologia**  
**Programa de Pós-graduação em Química**

***Síntese, caracterização e estudo da reatividade de salicilatos e benzoatos de  
alquila resorcinólicos com íons metálicos***

**Dissertação de Mestrado**

**Mestranda: Greicieli de Lima Zandoná**  
**Orientadora: Profa. Dra. Rozanna Marques Muzzi**  
**Co-orientador: Prof. Dr. Gleison Antônio Casagrande**

**Dourados-MS**

**2013**

SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO E ESTUDO DA REATIVIDADE DE SALICILATOS E  
BENZOATOS DE ALQUILA RESORCINÓLICOS COM ÍONS METÁLICOS

por

Greicieli de Lima Zandoná

Dissertação apresentada ao programa de Pós-graduação em Química da  
Universidade Federal da Grande Dourados, como requisito parcial para a obtenção  
do grau de MESTRE EM QUÍMICA.

Dourados - MS

2013

UNIVERSIDADE FEDERAL DA GRANDE DOURADOS  
FACULDADE DE CIÊNCIAS EXATAS E TECNOLOGIA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

A comissão examinadora, abaixo assinada, aprova a dissertação “*Síntese, caracterização e estudo da reatividade de salicilatos e benzoatos de alquila resorcinólicos com íons metálicos*”, de autoria de **Greicieli de Lima Zandoná**, como requisito parcial para a obtenção do grau de **Mestre em Química**.

COMISSÃO EXAMINADORA:

---

Profa. Dra. Rozanna Marques Muzzi – Orientadora – UFGD

---

Prof. Dr. Lucas Pizzuti - UFGD

---

Prof. Dr. Lincoln Carlos Silva de Oliveira - UFMS

Dourados, 27 de junho de 2013

“Talvez não tenha conseguido fazer o melhor, mas lutei para que o melhor fosse feito. Não sou o que deveria ser, mas graças a Deus, não sou o que era antes” (Marthin Luter King)

A Deus pela graça de concluir este trabalho. Ao meu esposo **José Reinaldo** e ao meu filho **Daniel** pelo amor, compreensão e dedicação.

## ÍNDICE

<b>1. INTRODUÇÃO.....</b>	<b>16</b>
<b>2. OBJETIVOS.....</b>	<b>18</b>
<b>2.1. Objetivo geral.....</b>	<b>18</b>
<b>2.2. Objetivos específicos.....</b>	<b>18</b>
<b>3. REVISÃO DE LITERATURA.....</b>	<b>19</b>
<b>3.1. Alquilresorcinóis.....</b>	<b>19</b>
<b>3.2. Salicilatos de alquila.....</b>	<b>24</b>
<b>3.3. O cobre e suas atividades biológicas.....</b>	<b>26</b>
<b>3.4. Complexos com ligantes salicilatos, alquilresorcinóis e análogos.....</b>	<b>29</b>
<b>4. MATERIAIS E MÉTODOS.....</b>	<b>35</b>
<b>4.1 Reagentes e solventes utilizados.....</b>	<b>35</b>
<b>4.2 Equipamentos utilizados.....</b>	<b>35</b>
<i>4.2.1 Cromatógrafo Gasoso/Espectrômetro de Massas.....</i>	<i>35</i>
<i>4.2.2 Difrátômetro de Raios-X.....</i>	<i>35</i>
<i>4.2.3 Espectrômetro de Absorção na região do ultravioleta e visível.....</i>	<i>36</i>
<i>4.2.4 Espectrômetro de Infravermelho-Transformada de Fourier.....</i>	<i>36</i>
<i>4.2.5 Outros equipamentos.....</i>	<i>36</i>
<b>4.3 Métodos Experimentais.....</b>	<b>36</b>
<i>4.3.1 Procedimento geral para síntese de 3,5-dimetoxibenzoatos de alquila.....</i>	<i>36</i>
<i>4.3.2 Procedimento geral para síntese de salicilato de alquila.....</i>	<i>37</i>
<i>4.3.3 Investigação da reatividade dos íons Cu (II) e Zn (II) com salicilatos de alquila.....</i>	<i>37</i>
• <i>4.3.3.1 Método 1.....</i>	<i>37</i>
• <i>4.3.3.2 Método 2.....</i>	<i>38</i>
• <i>4.3.3.3 Método 3.....</i>	<i>38</i>
• <i>4.3.3.4 Método 4.....</i>	<i>38</i>
• <i>4.3.4.1 Método 5.....</i>	<i>39</i>
• <i>4.3.4.2 Método 6.....</i>	<i>39</i>
• <i>4.3.4.3 Método 7.....</i>	<i>39</i>

• 4.3.4.4 Método 8.....	40
4.3.4 <i>Investigação da reatividade do íon Cu (II) com 3,5-dimetoxibenzoato de metila.....</i>	40
• 4.3.3.5 Método 9.....	40
• 4.3.3.6 Método 10.....	40
• 4.3.3.7 Método 11.....	41
• 4.3.3.8 Método 12.....	41
4.3.5 <i>Investigação da reatividade do íon Cu (II) com ácido salicílico..</i>	41
• 4.3.5.1 Método 13.....	41
• 4.3.5.2 Método 14.....	42
• 4.3.5.3 Método 15.....	42
4.3.6 <i>Investigação da reatividade do íon Cu (II) com ácido benzóico.</i>	42
• 4.3.6.1 Método 16.....	42
• 4.3.6.2 Método 17.....	43
• 4.3.6.3 Método 18.....	43
4.3.7 <i>Investigação da reatividade do íon Cu (II) com ácido 3,5-diidroxibenzóico.....</i>	43
• 4.3.7.1 Método 19.....	43
• 4.3.7.2 Método 20.....	44
• 4.3.7.3 Método 21.....	44
4.3.8 <i>Investigação da reatividade do íon Cu (II) com ácido 3,5-dimetoxibenzóico.....</i>	44
• 4.3.8.1 Método 22.....	44
• 4.3.8.2 Método 23.....	45
• 4.3.8.3 Método 24.....	45
4.3.9 <i>Investigação da reatividade do íon Cu (II) com resorcinol. (Método 25).....</i>	45
4.3.10 <i>Investigação da reatividade do íon Cu (II) com 3,4-dimetoxifenol.(Método 26).....</i>	46
4.3.11 <i>Síntese do complexo de Ag(I).....</i>	46
<b>5. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....</b>	<b>47</b>
<b>5.1 Preparação dos ligantes: 3,5-dimetoxibenzoato de metila (15) e 3,5-dimetoxibenzoato de etila (16).....</b>	<b>47</b>

<b>5.2</b>	<b>Preparação dos ligantes: salicilato de metila (23) e salicilato de etila.(24).....</b>	<b>50</b>
<b>5.3</b>	<b>Métodos do estudo da reatividade dos íons Cu(II) e Zn(II) com salicilatos de alquila.....</b>	<b>52</b>
5.3.1	<i>Reatividade de salicilatos de alquila com íon Cu(II).....</i>	52
5.3.2	<i>Reatividade de salicilatos de alquila com íon Zn(II).....</i>	53
<b>5.4</b>	<b>Métodos do estudo da reatividade do íon Cu(II) com 3,5-dimetoxibenzoato de metila.....</b>	<b>55</b>
<b>5.5</b>	<b>Métodos do estudo da reatividade do íon Cu(II) e com ácido salicílico.....</b>	<b>58</b>
<b>5.6</b>	<b>Métodos do estudo da reatividade do íon Cu(II) e com ácido benzóico.....</b>	<b>64</b>
<b>5.7</b>	<b>Métodos do estudo da reatividade do íon Cu(II) e com ácido 3,5-diidroxibenzóico.....</b>	<b>66</b>
<b>5.8</b>	<b>Métodos do estudo da reatividade do íon Cu(II) e com ácido 3,5-dimetoxibenzóico.....</b>	<b>69</b>
<b>5.9</b>	<b>Métodos do estudo da reatividade do íon Cu(II) e com resorcinol.....</b>	<b>71</b>
<b>5.10</b>	<b>Métodos do estudo da reatividade do íon Cu(II) e com 3,4-dimetoxifenol.....</b>	<b>72</b>
<b>5.11</b>	<b>Síntese de um complexo de Ag(I).....</b>	<b>74</b>
<b>6.</b>	<b>CONCLUSÃO.....</b>	<b>77</b>
	<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>78</b>

## **AGRADECIMENTOS**

Em primeiro lugar agradeço a Deus, por estar ao meu lado, por me guiar quando por falta de fé perco a direção, pelo seu infinito amor e misericórdia, os quais preenchem meu coração todos os dias.

Em segundo lugar agradeço meu esposo José Reinaldo Godoy pelo total apoio e compreensão e ao meu filhinho Daniel que em muitas situações tem sido minha força e meu motivo pra continuar.

A minha tia Clenir Salete Zandoná pela força, e sempre disposta a ajudar.

Aos meus pais Ildenê de Lima e Pedro Eloir Zandoná, minhas irmãs Letícia Zandoná e Sara Lima e meus sogros José Godoy e Regina Godoy, que com grande carinho demonstraram interesse pelo meu trabalho.

A professora Rozanna Marques Muzzi por ter apostado em mim, confiado, compreendido e me orientado nesta importante etapa, que foi o mestrado.

Ao professor Gleison Antônio Casagrande, pelo suporte minha pesquisa se desenvolvesse.

Aos meus amigos Marcia Franco, Carlise Frota, Andressa Ferle, William Falco, e todos do nosso grupo de pesquisa.

Aos professores Lucas Pizzuti e José Eduardo de Arruda pelas contribuições para este trabalho.

À equipe da coordenação do Mestrado em Química da UFGD, pelo apoio.

À equipe de técnicos dos laboratórios de química geral da FACET.

## RESUMO

Síntese, caracterização e estudo da reatividade de salicilatos e benzoatos de alquila resorcinólicos com íons metálicos.

Visando a obtenção de substâncias com potencial farmacológico e inseticida (atividade larvicida contra *Aedes Aegypti*), esse trabalho apresenta um estudo sobre a reatividade de ácidos benzóicos resorcinólicos e análogos para a formação de complexos com íons metálicos, focando principalmente o cobre, esperando a potencialização das atividades biológicas desses ligantes. São descritas metodologias de complexação, variando as condições reacionais do íon Cu(II) com salicilatos e benzoatos de alquila resorcinólicos, assim como de seus ácidos precursores. Nas condições testadas não observamos reatividade do íon Cu(II) com os ésteres resorcinólicos. Observou-se, entretanto, reatividade do íon Cu(II) com os ácidos: salicílico, benzóico, 3-5-diidroxibenzóico e 3,5-dimetoxibenzóico, a caracterização dos complexos formados foi feita por infravermelho e Uv-vis, sendo necessário portanto análises complementares para propor estruturalmente esses complexos. Está descrita, também, a síntese de um complexo inédito de Ag(I) com ligantes trifenilfosfina e tiocianato de potássio. A caracterização e a estrutura do complexo foram feitos por análises de infravermelho e difração de raio-X. Essa substância está sendo investigada quanto à sua atividade antitumoral.

*Palavras chave: salicilatos, alquilresorcinóis, complexos metálicos.*

## ABSTRACT

### Synthesis, characterization and reactivity of alkyl resorcinolic benzoates and salicylates with metallic ions

Aiming to obtain substances with pharmacological and insecticidal potential (larvicidal activity against *Aedes Aegypti*), this work presents a study about the reactivity of resorcinolic and analogous benzoic acids for the formation of complexes with metallic ions, especially focusing copper, highlighting the potentiation of its biological activities. Several complexation methods were tested for varying the reactional conditions. In the tested conditions, we did not observe any reactivity of the copper ion (II) with the resorcinolic esters. However, we observed reactivity of the copper ion (II) with salicylic, benzoic, 3,5-dihydroxybenzoic and 3,5-dimethoxybenzoic acids. The characterization of the complexes obtained was performed by IR and Uv-vis. Therefore some complementary analyzes in order to structurally propose these complexes are needed. The synthesis of an unpublished complex of Ag(I) with triphenylphosphine and potassium thiocyanate ligands is also described. The characterization and the structure of the complex were made through IR and X-ray diffraction. This substance is being investigated for its antitumoral activity.

**Keywords:** salicylates, alkylresorcinolic and metallic complexes

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AB – ácido benzóico

ADHB – ácido diidroxibenzóico

ADMB – ácido dimetoxibenzóico

AS – ácido salicílico

a.C – antes de Cristo

ASS – ácido acetil salicílico

But- butil

Cc – cromatografia em coluna

CG/EM - cromatógrafo a gás acoplado a espectrômetro de massas

DMBM – dimetoxibenzoato de metila

EDTA - ácido etilenodiamino tetra-acético

Et – etil

e.V - eletrovolts

FACET – Faculdade de Ciências Exatas e Tecnologia

IV -infravermelho

Me- metil

OMS – Organização Mundial da Saúde

P.F. – ponto de fusão

Prop – propil

RS – Rio Grande do Sul

t. a. – temperatura ambiente

TPA- (tris(2-piridilmetil)amina)

Uv/vis – radiações ultravioleta e visível

UFGD – Universidade Federal da Grande Dourados

UFSM – Universidade federal de Santa Maria

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1:</b> Resorcinol (1) e alquilresorcinol (2).....	19
<b>Figura 2:</b> Lipídeos resorcinólicos com interesse farmacológico: 4-hexilresorcinol(3), 5-n-pentadecenilresorcinol(4), citosporonas e análogos(5-9)...	20
<b>Figura 3:</b> Alquilresorcinóis estudados recentemente: 1-O-Metil-6-acetoxi-5(Z)-(pentadec-10-enil)resorcinol (10) e climacostol (11).....	21
<b>Figura 4:</b> Derivados (13-22) do ácido 3.5-dimetoxibenzóico(12) estudados quanto à atividades: antibacteriana e antioxidante.....	22
<b>Figura 5:</b> Ésteres: Salicilatos de metila (24) e etila (25) derivados do ácido salicílico (23).....	25
<b>Figura 6:</b> Circulação geral do cobre no corpo humano.....	26
<b>Figura 7:</b> Complexo de Cu(II) à partir de ácido benzóico e 2-aminopiridina.....	29
<b>Figura 8:</b> Complexo de Cu(II) e Zn(II) com o ligante 4-(2-piridilazo)resorcinol.....	29
<b>Figura 9:</b> Complexo de Cu(I) com ciclodifosfazona resorcinol.....	30
<b>Figura 10:</b> Complexos de Cu (II) descritos na literatura com o ligante ácido salicílico.....	31
<b>Figura 11</b> Complexos de Cu(II) e Zn(II) com ácido acetil salicílico.....	32
<b>Figura 12:</b> Complexos de derivados resorcinólicos com íons metálicos: Mn(II), Co(II), Ni(II), Au(I) e Pd(I).....	33
<b>Figura 13:</b> Complexos de derivados resorcinólicos com íons metálicos: Bi(III), Cd(II) e Co(II).....	34
<b>Figura 14:</b> Espectro (CG/EM) do 3,5-dimetoxibenzoato de metila.....	49
<b>Figura 15:</b> Espectro de Infravermelho do 3,5-dimetoxibenzoato de metila.....	49
<b>Figura16:</b> Espectro CG/EM do salicilato de metila .....	51
<b>Figura 17:</b> Espectro de Infravermelho do salicilato de metila.....	51
<b>Figura 18:</b> Espectros de infravermelho dos cristais obtidos pela reação dos salicilatos de metila (M6) e etila (M8) com acetato de cobre(II), comparados ao sal reagente (Ac) <sub>2</sub> Cu.H <sub>2</sub> O.....	53
<b>Figura 19:</b> Espectros de infravermelho dos cristais obtidos pela reação do salicilatos de metila (M 10) com acetato de zinco(II), comparados ao sal reagente (Ac) <sub>2</sub> Zn.2H <sub>2</sub> O.....	55
<b>Figura 20:</b> Espectros de infravermelho: <b>A</b> acetato de cobre(II); <b>B</b> produto da reação desse com 3,5-dimetoxibenzoato de metila.....	57

<b>Figura 21:</b> Espectros de infravermelho: <b>A</b> produto da reação ácido salicílico com $(Ac)_2Cu.H_2O$ (M13); <b>B</b> Detalhe do espectro <b>A</b> .....	59
<b>Figura 22:</b> Espectros de Uv/vis (sol. etanólica 70% $4,0 \times 10^{-5}M$ ) do precipitado da reação ácido salicílico com $(Ac)_2Cu.H_2O$ (M13), comparado ao ligante ácido salicílico.....	59
<b>Figura 23:</b> Espectros de infravermelho: <b>A</b> produto da reação ácido salicílico com $(Ac)_2Cu.H_2O$ (M14); <b>B</b> Detalhe do espectro <b>A</b> .....	60
<b>Figura 24:</b> Espectros de Uv/vis (sol. etanólica 70% $4,0 \times 10^{-5}M$ ) do cristal da reação ácido salicílico com $(Ac)_2Cu.H_2O$ (M14), comparado ao ligante ácido salicílico.....	61
<b>Figura 25:</b> Espectros de infravermelho: <b>A</b> produto da reação ácido salicílico com $CuSO_4$ (M15); <b>B</b> Detalhe do espectro <b>A</b> ; <b>C</b> Detalhe de <b>A</b> .....	62
<b>Figura 26:</b> Espectros de Uv/vis (sol. etanólica 70% $4,0 \times 10^{-5}M$ ) do precipitado da reação ácido salicílico com $CuSO_4$ (M15), comparado ao ligante ácido salicílico..	63
<b>Figura 27:</b> Espectros de infravermelho: <b>A</b> produto da reação ácido benzóico com $(Ac)_2Cu.H_2O$ (M17); <b>B</b> Detalhe do espectro <b>A</b> .....	65
<b>Figura 28:</b> Espectros de Uv/vis (sol. etanólica 70% $4,0 \times 10^{-5}M$ ) do precipitado da reação ácido benzóico com $(Ac)_2Cu.H_2O$ (M17), comparado ao ligante ácido benzóico.....	65
<b>Figura 29:</b> Espectro de infravermelho dos cristais obtidos pela reação do ácido 3,5-diidroxibenzóico (M19), comparado ao sal reagente $(Ac)_2Cu.H_2O$ .....	67
<b>Figura 30:</b> Espectro de infravermelho dos cristais obtidos pela reação do ácido 3,5-diidroxibenzóico (M21), comparado ao sal reagente $CuSO_4$ .....	68
<b>Figura 31:</b> Espectros de infravermelho: <b>A</b> produto da reação ácido 3,5-dimetoxibenzóico com $CuSO_4$ (M24); <b>B</b> Detalhe do espectro <b>A</b> .....	70
<b>Figura 32:</b> Espectros de Uv/vis (sol. etanólica 70% $4,0 \times 10^{-5}M$ ) do precipitado da reação ácido 3,5-dimetoxibenzóico com $CuSO_4$ (M24), comparado ao ligante ácido 3,5-dimetoxibenzóico.....	70
<b>Figura 33:</b> Espectros de infravermelho: <b>A</b> acetato de cobre(II); <b>B</b> produto da reação desse com resorcinol.....	72
<b>Figura 34:</b> Espectros de infravermelho: <b>A</b> acetato de cobre(II); <b>B</b> produto da reação desse com 3,4-dimetoxifenol.....	73

<b>Figura 35:</b> Espectro de infravermelho do complexo de Ag(I) e o ligante trifenilfosfina.....	75
<b>Figura 36:</b> Projeção DIAMOND do complexo de Ag(I).Os átomos de hidrogênio foram omitidos para maior clareza.....	76
<b>Figura 37:</b> Foto monocristal do complexo de Ag(I).....	76

## 1. INTRODUÇÃO

Os compostos de coordenação apresentam um amplo campo de estudos dentro da química, como por exemplo: atividade biológica, comportamento magnético, aplicação em medicamentos e catalisadores. O cobre é o terceiro metal de transição mais abundante no corpo humano e também é um elemento vital para plantas e animais. Este metal é um componente catalítico para muitas enzimas, como: citocromo oxidase, ceruloplasmina, emocianina, entre outras<sup>1</sup>.

Em alguns casos os complexos de metais têm apresentado atividades biológicas mais ativas quando comparados aos ligantes livres. Em estudos da atividade anti-inflamatória verificou-se que a atividade da Aspirina<sup>®</sup> (ácido acetil salicílico) tem sido menor quando comparada ao complexo metálico desse fármaco com o íon Cu(II). Além de que, estudos da ação de íons metálicos complexados com EDTA demonstraram que o Cu (II) tem maior ação citotóxica na atividade larvicida, contra *Aedes aegyptii*, quando comparado o outros íons metálicos como Fe(III) e Zn (II)<sup>2</sup>.

Os ácidos benzóicos são conhecidos por apresentarem diferentes efeitos farmacológicos. O ácido salicílico, assim como os resorcinóis e seus derivados possuem importantes atividades biológicas, como exemplo: anti-inflamatória e antitumoral. O grupo carboxilato confere a essa classe de compostos propriedades importantes na química bioinorgânica. Os complexos metálicos contendo ácidos monocarboxílicos e derivados como ligante são conhecidos por possuírem atividade bactericida e antifúngica<sup>3</sup>.

Os ligantes propostos neste trabalho para complexação com o íon Cu(II) são derivados resorcinólicos ou salicílicos e seus respectivos ácidos de partida. Os ligantes derivados do ácido 3,5-dimetoxibenzóico, já foram estudados por nosso grupo de pesquisa e têm apresentando interessantes atividades biológicas, como

---

<sup>1</sup> Weder, J. E.; Dillon, C. T.; Hambley, T. W.; Kennedy, B. J.; Lay, P. A.; Biffin, J. R.; Regtop, H. R.; Davies, N. M. *Coord. Chem. Rev.* 95 (2002) 126.

<sup>2</sup> ROSSI, A. P. L. Análise dos efeitos tóxicos de íons metálicos de Transição ( $\text{Co}^{+2}$ ,  $\text{Ni}^{+2}$ ,  $\text{Cu}^{+2}$ ,  $\text{Fe}^{+2}$ ,  $\text{Fe}^{+3}$ ,  $\text{Zn}^{+2}$ ) e EDTA em larvas de *Aedes aegyptii*(Culicidae) e *Artemia salina* L 1758 (Artemidae). Dissertação de mestrado, Universidade Católica Dom Bosco – Mestrado em Biotecnologia, Campo Grande, MS, 2009, p. 98.

<sup>3</sup> Devereux, M.; Mccann, M.; O'shea, D.; O'connor, M.; Kiely, E.; Mckee, V. *Bioinorg. Chem. Appl.*, 1 (2006) 11.

citotóxica, antioxidante e fungicida, além de ser um material de fácil obtenção em laboratório e de baixo custo<sup>4</sup>.

Nesse trabalho foram preparados benzoatos de alquila resorcinólicos e salicilatos de alquila que serviram como ligantes na investigação da reatividade desses compostos com íons metálicos de Cu(II) e Zn(II) . Na preparação foram empregadas reações de esterificação e complexação com sais de Cu(II) e Zn(II) . Os produtos obtidos no estudo da reatividade dos íons metálicos foram caracterizados por: ponto de fusão, IV, CG/EM e Uv/vis.

Ainda, foi sintetizado um complexo de Ag(I) com os ligantes trifenilfosfina e tiocianato. A caracterização foi feita através das técnicas: de difração de raio-X e IV.

---

<sup>4</sup> Cavalheri, P. S. Preparação e Atividade Biológica de Derivados Alquilresorcinólicos. Dissertação de mestrado, Universidade Federal do Mato Grosso do Sul – Mestrado em Química, Campo Grande, MS, **2003**, p.107.

## **2. OBJETIVOS**

### **2.1. Objetivo geral**

- Preparar salicilatos e benzoatos de alquila e seus respectivos complexos metálicos.

### **2.2. Objetivos específicos**

- Preparar salicilatos de alquila e 3,5-dimetoxibenzoatos de alquila e testar sua reatividade nas reações de complexação com íon Cu(II).

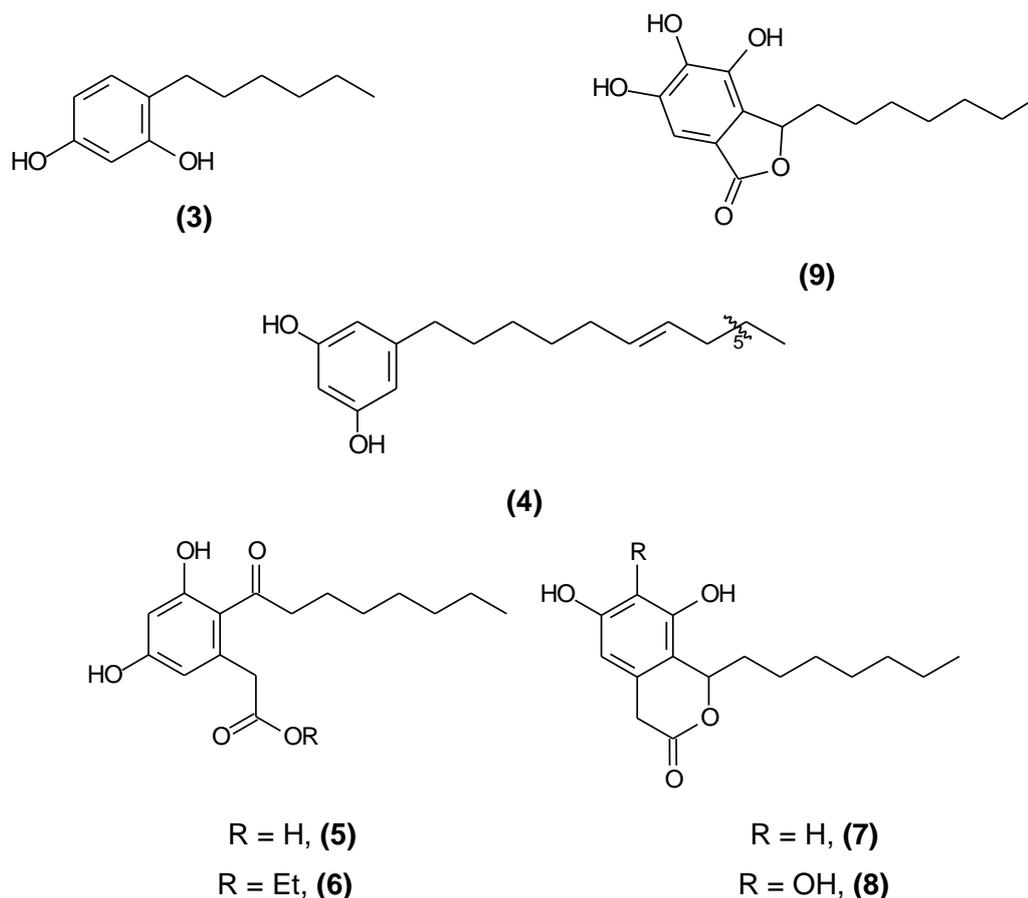
- Preparar complexos metálicos do íon Cu(II) a partir dos ácidos: ácido salicílico, ácido benzóico, ácido 3,5-diidroxibenzóico e ácido 3,5-dimetoxibenzóico.

- Caracterizar os ligantes orgânicos e complexos metálicos obtidos.

- Sintetizar um complexo de Ag(I) com os ligantes trifenilfosfina e tiocianato de potássio.



derivados isolados do óleo de farelo de trigo são componentes ativos para a prevenção do câncer de cólon, com efeito inibidor em células cancerosas<sup>12</sup>.



**Figura 2** Lipídeos resorcinólicos com interesse farmacológico: 4-hexilresorcinol(3), 5-n-pentadecenilresorcinol(4), citosporonas e análogos(5-9).

As citosporonas e seus análogos(5-9) são lipídeos resorcinólicos isolados de fungos que apresentam notáveis propriedades biológicas. Essas substâncias foram isoladas dos fungos *Cytospora* sp. e *Diaporthe* sp., sendo nomeadas como citosporonas 5 à 9. Dessas substâncias citosporona (8) e citosporona (9) apresentaram atividade antifúngica frente a *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis* e *Candida albicans*. Em estudos posteriores ficou evidenciado a citosporona (6) uma alta atividade citotóxica<sup>13</sup>. Atualmente na busca por herbicidas mais

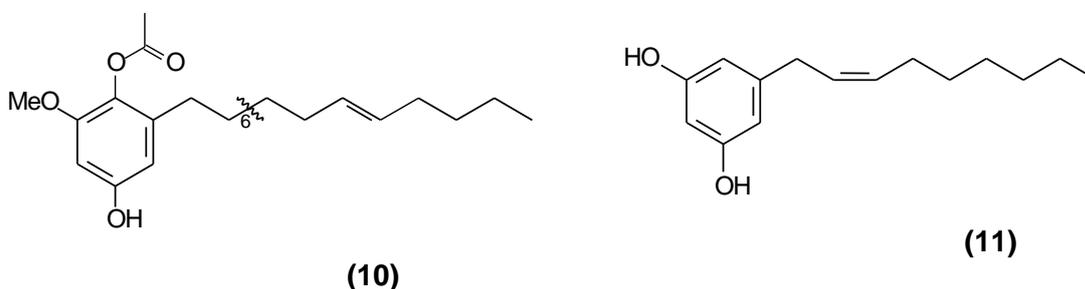
<sup>12</sup> Zhu, Y.; Conklin, D. R.; Chen, H.; Wang, L.; Sang, S. *Bioorg. Med. Chem.* 19 (2011) 3973.

<sup>13</sup> Zhan, Y.; Du, Xi; Chen, H.; Lui, J.; Zhao, B; Huang, D.; Li, G.; Xu, Q; Zhang, M; Weimer, B. C; Chen, D.; Cheng, Z; Zhang, L.; Li, Q; Li, S; Zheng, Z.; Song, S.; Huang, U.; Ye, Z.; Su, W.; Lin, S.C; Shen, Y.; Wu, Q. *Nat. Chem. Biol.* 4 (2008) 548.

eficientes e ambientalmente menos impactantes a citosporona (**5**) tem mostrado notável atividade alelopática em sementes de alface (*Lactuca sativa* L.)<sup>14</sup>.

Derivados resorcinólicos são substâncias de interesse farmacológico e o estudo de suas atividades continua em evidência. Recentemente um estudo da substância 1-O-Metil-6-acetoxi-5(Z)-(pentadec-10-enil)resorcinol (**10**) isolado de *Labisia pumila* mostrou atividade citotóxica em células cancerosas da mama, cólon e próstata<sup>15</sup>.

Outro estudo também recente foi com o climacostol (**11**) que é uma toxina produzida pelo protozoário *Climacostomum virens*, é um alquilresorcinol que apresentou atividade antimicrobiana apenas para as bactérias gram positiva estudadas e também para *Candida albicans*. Neste estudo verificou-se que as diferentes taxas de saturação da cadeia lateral do climacostol não estão relacionadas com a atividade da molécula<sup>16</sup>.



**Figura 3:** Alquilresorcinóis estudados recentemente: 1-O-Metil-6-acetoxi-5(Z)-(pentadec-10-enil)resorcinol (**10**) e climacostol (**11**).

A atividade biológica de um composto pode ser potencializada, diminuída ou eliminada pela mudança de um grupo funcional, como também pela continuação de uma cadeia lateral de carbonos saturados. Em estudos feitos com séries homólogas de lipídeos resorcinólicos, em valores efetivos da concentração citotóxica indicou que, os homólogos mais ativos foram substâncias que tinham de 11 a 15 átomos de carbono na cadeia lateral. A introdução de duplas ligações na cadeia lateral alquil, aumentou em quatro vezes a ação citotóxica. Foi também demonstrado que, a

<sup>14</sup> Zamberlam, C. E. M.; Meza, A.; Leite, C. B.; Marques, M. R.; Lima, D. P.; Beatriz, A. *J. Braz. Chem. Soc.* 23 (2012) 124-131.

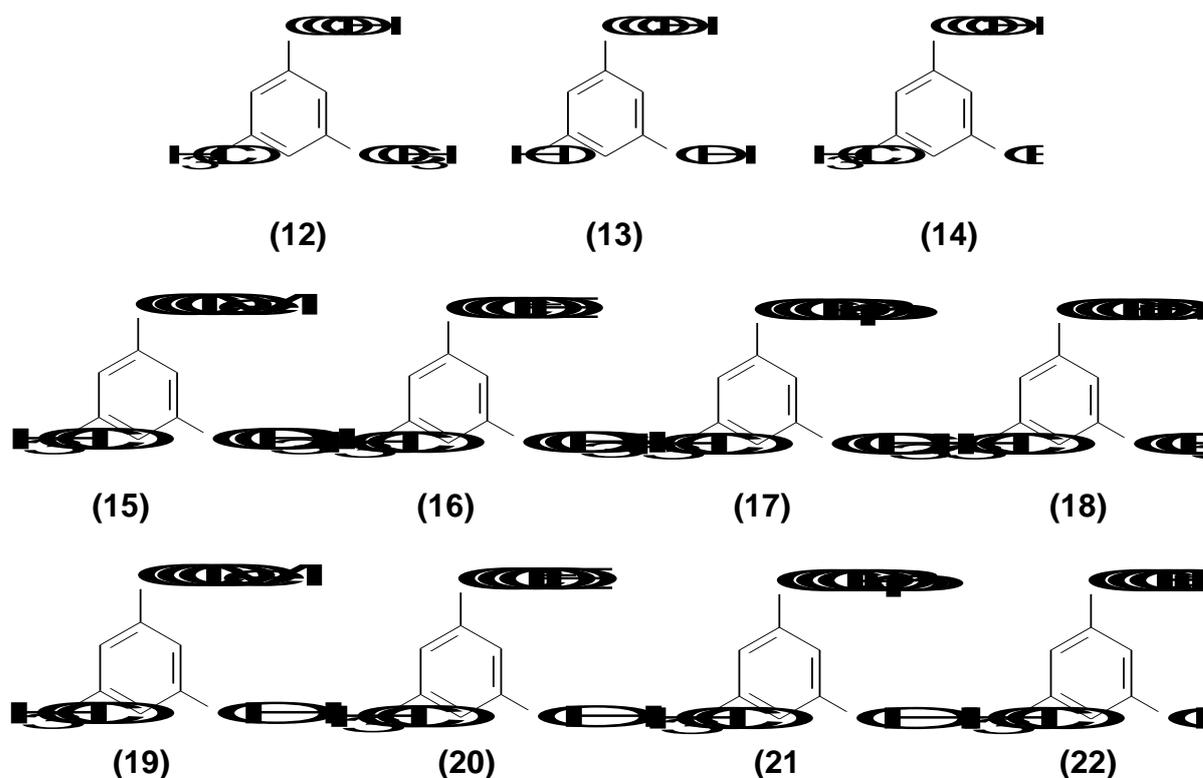
<sup>15</sup> Al-Mekhlafi, N. A.; Shaari, K.; Abas, F.; Kneer, R.; Jeyaraj, E. J.; Stanslas, J.; Yamamoto, N., Honda, T., Lajis, N. H. *Phytochem.* 80 (2012) 42.

<sup>16</sup> Petrelli, D.; Buonanno, F.; Vitali, L. A.; Ortenzi, C. *Biol.* 67 (2012) 525-529.

presença de grupos carboxila no anel resorcinólico, não é obrigatória para atividade antitumoral, como foi previamente encontrado para a atividade antibacteriana<sup>6</sup>.

Alquilresorcinóis também foram relatados em grãos cereais integrais como trigo e cevada, possuem uma cadeia lateral alquil que varia de 13 a 27 carbonos. A atividade antioxidante foi encontrada em todos os homólogos dos lipídeos resorcinólicos, no entanto, verificou-se que o homólogo com 15 carbonos foi o que apresentou melhor atividade e esta cadeia lateral alquílica pode estar diretamente relacionada na atividade antioxidante em fosfolipídios. O maior prazo de validade no pão integral em relação ao pão branco foi atribuído a atividade antioxidante presente nos alquilresorcinóis encontrados nos grãos integrais<sup>17</sup>.

Nessa perspectiva as substâncias ilustradas na **Figura 4** têm sido alvo de estudo do nosso grupo de pesquisa. O estudo dos derivados alquilresorcinólicos do ácido 3,5-dimetoxibenzoico (**12**), obtidos por reações de esterificação e desmetilação indicou que essas substâncias são promissores agentes tóxicos e antibacterianos<sup>4</sup>.



**Figura 4:** Derivados (**13-22**) do ácido 3.5-dimetoxibenzoico(**12**) estudados quanto à atividades: antibacteriana e antioxidante.

<sup>17</sup> Korycinska, M.; Czelná, K.; Jaromin, A.; Kozubek, A. *Food Chem.* 116 (2009) 1013-1018.

A série dos benzoatos apresentou atividade tóxica crescente com a homologação da cadeia carbônica do éster, além de indicar que a presença do grupo éster em alquilresorcinóis é um farmacóforo essencial para a atividade tóxica, assim como o grupo hidroxila fenólica na posição 3 e/ou 5 pode ser um farmacóforo essencial no caso da atividade antioxidante<sup>4</sup>.

### 3.2. Salicilatos de alquila

O ácido salicílico e seus análogos apresentaram várias atividades biológicas: antipirética, antimicrobiana, analgésica, potencial acaricida no controle de *Varroa jacobsoni*, atividade repelente sobre as larvas de *Boophilus microplus*. A ação analgésica é muito conhecida no análogo ácido acetilsalicílico conhecido comercialmente como Aspirina<sup>®18,19,20</sup>.

O ácido acetilsalicílico (AAS) é o fármaco mais usado no mundo, com seu consumo excedendo à 20.000 toneladas por ano e é objeto de vários artigos científicos. Desde 1874, a salicilina (glicosídeo do ácido carboxílico), derivada da casca do salgueiro branco, já era utilizada com êxito para reduzir a febre, a dor e a inflamação da febre reumática. No mesmo ano, a partir da salicilina foi sintetizado o ácido salicílico, posteriormente na busca de um derivado eficaz, porém que trouxesse menos efeitos adversos, como dores no estômago, foi feita a acetilação do grupo hidroxila do anel benzênico do ácido salicílico (**23**), formando o ácido acetilsalicílico (AAS), prescrito como analgésico, antipirético e agente anti-inflamatório<sup>18,19,21</sup>.

Os salicilatos de alquila são amplamente utilizados na medicina. O salicilato de metila (**24**) conhecido popularmente como óleo de gaultéria é uma substância de ampla ocorrência nos vegetais, sua principal utilização é para o alívio de dores musculares<sup>22,23</sup>. Outro éster derivado do ácido salicílico é o salicilato de etila (**25**), um ingrediente muito usado em fragrâncias: perfumes, xampus, sabonetes, artigos de higiene e também produtos de limpeza e detergentes<sup>22</sup>.

---

<sup>18</sup> Panacker, C.Y.; Varghese, H. T.; Ushakumary, L. *J. Raman Spectrosc.* 40 (2009) 2023.

<sup>19</sup> Jeffreys D. Aspirin: The Story Of A Wonder Drug. (2004), *Bmj*, v.329, p.1408.

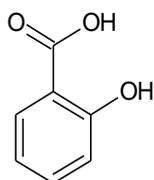
<sup>20</sup> Mazloum-Ardakani, M.; Pourhakkak, P.; Salavati-Niasari, M.; Karimi, M. A.; Mashhadizadeh, M. H. *J. Braz. Chem. Soc.* 22 (2011) 30

<sup>21</sup> Kehinde, E. O.; Shihab Eldeen, A.; Ayesha, A.; Anim, J. T.; Menon, A.; Al-Sulaiman, M. *Urol.* 61 (2003) 651–655.

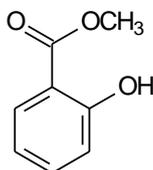
<sup>22</sup> Novelino, A. M. S.; Daemon, E.; Soares, G. L. G. *Arq. Bras. Med. Vet. Zootec.* 59 (2007) 700.

<sup>23</sup> Varghese, H. T. Panicker, C. Y. Philip, D. Mannekuta, J. R. Inamdard, S. R. *Spectrochim.* 66 (2007) 959.

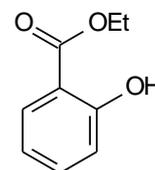
Atualmente existe um grande interesse na ação dos salicilatos como agentes quimiopreventivos<sup>24</sup>, estudos sugerem que o fármaco AAS, possui propriedades antiproliferativas em diferentes linhagens de células, incluindo as células do tumor de cólon retal humano, câncer gástrico, células de leucemia linfocítica crônica, além de vários outros tipos de células<sup>25, 26,27, 28,29</sup>.



**(23)**



**(24)**



**(25)**

**Figura 5:** Ésteres: Salicilatos de metila **(24)** e etila **(25)** derivados do ácido salicílico **(23)**.

---

<sup>24</sup> Borthwick, G. M.; Sarah-Johnson, A.; Partington, M.; Burn, J.; Wilson, R.; Arthur, H. M. *Faseb J.* 20, **(2006)** 2009–2016.

<sup>25</sup> Bellosillo, B.; Pique, M.; Barragan, M.; Castano, E.; Villamor, N.; Colomer, D.; Montserrat, E.; Pons, G.; Gil, J. *Blood.* 92 **(1998)** 1406–1414.

<sup>26</sup> Din, F.V.; Dunlop, M.G.; Stark, L.A. *Br. J. Cancer.* 91 **(2004)** 381–388.

<sup>27</sup> Wong, B.C.Y.; Zhu, G.H.; Lam, S.K. *Biomed. Pharmacother* 53 **(1999)** 315–318.

<sup>28</sup> Klampfer, L.; Cammenga, J.; Wisniewski, H.G.; Nimer, S.D. *Blood.* 93 **(1999)** 2386–2394.

<sup>29</sup> Mahdi, J.G.; Mahdi, A.J.; Mahdi, A.J.; Bowen, I.D. *Cell Prolif.* 39**(2006)** 147–155

### 3.3. O cobre e suas atividades biológicas

O cobre é encontrado em muitos alimentos como: carnes, frutos-do-mar, vegetais, cereias e nozes. Estima-se que, são necessários de 1,5 a 3 mg de cobre por dia, numa dieta balanceada e adequada ao ser humano. É o terceiro metal de transição mais abundante nos seres humanos, após ferro e zinco, o corpo de um adulto saudável que pesa 70 Kg contém 110mg de cobre, sendo distribuídos: esqueleto 46 mg, músculo 26 mg, fígado 10 mg, cérebro 8,8 mg e sangue 6 mg<sup>30</sup>. A **Figura 7** mostra de maneira simplificada a circulação geral desse metal no corpo humano<sup>31</sup>.



**Figura 6:** Circulação geral do cobre no corpo humano<sup>31</sup>.

De acordo o relatório da Organização Mundial da Saúde (OMS), o cobre é reconhecido como elemento biológico essencial para toda a biota. Identificado em plantas e animais é considerado um catalisador biológico, necessário para utilização do ferro na formação da hemoglobina, maturação de neutrófilos, transporte de oxigênio. De forma geral, a importância biológica, funcional e/ou estrutural do cobre em animais e humanos está relacionada com as enzimas cobre-dependentes, como

<sup>30</sup> Linder, M. C; Wooten, L.; Cerveza, P.; Cotton, S.; Shulze, R.; Lomeli, N. *Am. J. Clin. Nutr.* 67 (1998) 965.

<sup>31</sup> Sargentelli, V.; Mauro, A. E.; Massabni, A. C. *Quím. Nova.* 19 (1996) 290.

por exemplo, no transporte de elétrons pelas proteínas azuis, plastocianina e azurina<sup>32,33,34</sup>.

Todos os metais são potencialmente perigosos para os organismos vivos, e não necessariamente a níveis elevados de exposição, já que mesmo os considerados essenciais são tóxicos quando fornecidos em concentração que excedam os níveis ótimos, no caso do cobre uma concentração de 6 mg.L<sup>-1</sup> do íon livre na água é tóxico para um humano adulto<sup>35</sup>.

Apesar de ser reconhecido como metal essencial apenas em 1920, sua utilização popular é antiga. Por volta de 3000 a.C, os egípcios usavam cobre como anti-séptico para esterilizar a água, em 1550 a.C é descrito seu uso medicinal também como anti-séptico em formulações de pomadas. Ainda hoje tem sido usado, em forma de pulseiras, para o tratamento de artrite<sup>2</sup>. Em estudos feitos no ano de 1940, verificou-se a eficácia do cobre, para o tratamento de artrite bacteriana<sup>36</sup>.

Sua deficiência gera vários problemas e desordens, e uma variedade de enfermidades que podem estar correlacionada ao desequilíbrio da quantidade desse elemento no organismo, são conhecidas. Por exemplo, pacientes que padecem de artrite reumatóide, úlceras gástricas, tumores cancerígenos ou episódios epiléticos, usualmente apresentam concentrações elevadas de cobre no soro ou plasma. Outro problema bem conhecido, desta vez relacionada à deficiência de cobre, é a doença de Menkes, uma desordem de origem genética que conduz a uma rápida degeneração cerebral, usualmente acompanhada por convulsões, hipotermia e retardos do crescimento<sup>37</sup>.

Complexos de cobre existem na forma de Cu (I), Cu (II) e Cu (III), o número de oxidação (II) do cobre é o mais estável, com ligantes contendo átomos de N e O como doadores de elétrons. Os números de coordenação mais comum dos

---

<sup>32</sup> Uaay, R.; Olivares, M.; Gonzalez, M. *Am. J. Clin. Nutr.* 67 (1998) 925-959.

<sup>33</sup> Lontie, R. *Protein And Copper Enzymes*, Ed. Crcpress, 1984, 1-3.

<sup>34</sup> Solomon, E. I.; Brunold, T.C; Davis, M. I.; Kemsley, J.N.; Lee,S.; Lehnert, N.; Neese,F.; Skulan, A. J.; Yang, Y.; Zhou, J. *Coord. Chem. Rev.* 200(2000) 595.

<sup>35</sup> Jacobowski, A. C. Avaliação de potencial efeito genotóxico de quelato de cobre nano e microencapsulado. Dissertação de mestrado, Universidade Católica Dom Bosco – Mestrado em Biotecnologia, Campo Grande, MS, 2009, p.91.

<sup>36</sup> Sorenson, J. . J.; Hangarter, W. *Inflam.* 2 (1977) 217.

<sup>37</sup> Baran, E.J. *Mini-Rev. Med Chem.* 4 (2004) 1-9.

complexos que contêm átomos de Cu(II) como átomos centrais são: 4, 5 e 6, sendo as geometrias mais comuns: quadrado planar, tetragonal distorcida e octaédrica<sup>38</sup>.

A relevância biológica de sais de cobre foi completamente reconhecida com o desenvolvimento da química bioinorgânica desse elemento. Complexos metálicos de cobre têm sido estudados e vários complexos têm melhorado ou apresentado atividades biológicas, quando comparada ao ligante, tais como: antiácidas, anti-inflamatória, antifúngica, antiviral e antitumoral. Alguns complexos de cobre têm apresentado atividade tóxica seletiva frente a células malignas e alguns desses compostos são conhecidos por causar toxicidade às células, através da geração de espécies reativas de oxigênio, capazes de promover danos a diferentes biomoléculas<sup>39,40</sup>. Em estudo feito com o ácido antranílico complexado com Cu(II) evidenciou atividade anti-inflamatória apenas no complexo, a atividade não foi observada no ligante<sup>41</sup>. Os complexos de Cu(II) com: ácido salicílico, ácido acetil salicílico, 1-fenil-5-aminotetrazol, ácido aminonicotínico, penicilamina e outros corticóides têm apresentado melhor atividade anti-inflamatória do que quando comparada aos ligantes<sup>42</sup>.

Atividade anti-inflamatória também foi observada em sais inorgânicos de cobre. A atividade em óxido de cobre(II), cloreto de cobre(II) e acetato de cobre(II), foi constatada, embora menor do que quando comparada a complexos de cobre de medicamentos anti-inflamatórios<sup>2</sup>.

---

<sup>38</sup> Silva, W.P. Síntese, caracterização e teste de atividade biológica e catalítica do ligante N-salicilidenoanilina e seus complexos de Ni (II), Cu (II) e Zn (II). Dissertação de mestrado, Universidade Federal da Grande Dourados – Mestrado Ciências em Tecnologia Ambiental, Dourados, MS, **2011**, p.73.

<sup>39</sup> Cerchiaro, G; Aquilano, K; Filomeni, G.; Rotilio, G.; Ciriolo, M. R.; Ferreira, A. M. D.C. *J. Inorg. Biochem.* 99 (**2005**) 1433.

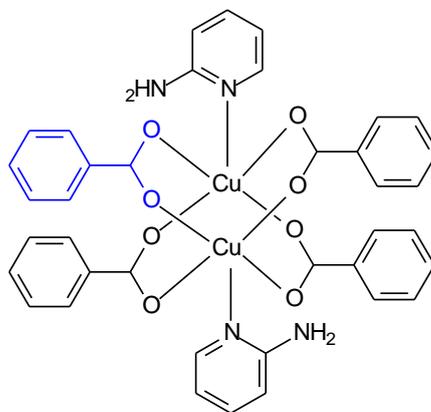
<sup>40</sup> Daniel, K.G.; Gupta, P.; Harbach, R. H.; Guida, W. C.; Dou, K. P. *Biochem. Pharm.* 67 (**2004**) 1339.

<sup>41</sup> Miche, H.; Brumas, V.; Berthon, G.; *J. Inorg. Biochem.* 68 (**1997**) 27.

<sup>42</sup> Sorenson, J. R. J.; *Prog. Med. Chem.* 26 (**1989**) 437.

### 3.4. Complexos com ligantes salicilatos, alquilresorcinóis e análogos

A síntese de complexos de Cu (II) a partir do ácido benzóico foi descrita em 1970. Em estudo mais recente desse complexo, ligado a duas moléculas de 2-aminopiridina, que contém átomos N doadores de elétrons (26), demonstrou moderada atividade antifúngica frente a *Trametes versicolor* e *Antrodia vaillantii*.



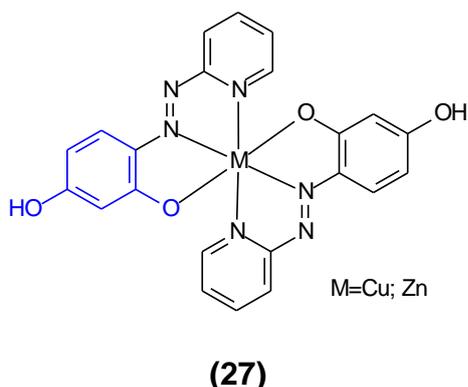
(26)

**Figura 7:** Complexo de Cu(II) à partir de ácido benzóico e 2-aminopiridina.

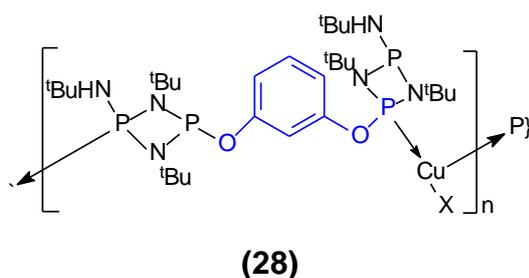
Não foram encontrados na literatura complexos de Cu(II) ou Zn(II) com alquilbenzoatos resorcinólicos, nem com os ácidos: 3,5-dimetoxibenzóico e 3,5-dihidroxibenzóico. Quanto a outros derivados resorcinólicos são relatados na literatura complexos metálicos de cobre (II) e zinco (II) com o ligante 4-(2-piridilazo)resorcinol (27). Suas possíveis atividades biológicas ainda não foram estudadas<sup>43</sup>. Um complexo de Cu(I) também foi relatado com ciclodifosfazona resorcinol<sup>44</sup>.

<sup>43</sup> Leopold, N.; Szabo, L.; Pirna, A.; Aluas, M.; Leopold, L. F.; Chis, V.; Cozar, O. *J. Molec. Struc.*, 919 (2009), 94-99

<sup>44</sup> Ananthnag, G.; Kuntavalli, S.; Magve, J. T.; Balakrishna, M. S. *Inorg. Chem.* 51 (2012) 2919-2930.



**Figura 8:** Complexo de Cu(II) e Zn(II) com o ligante 4-(2-piridilazo)resorcinol.



**Figura 9:** Complexo de Cu(I) com ciclodifosfazona resorcinol.

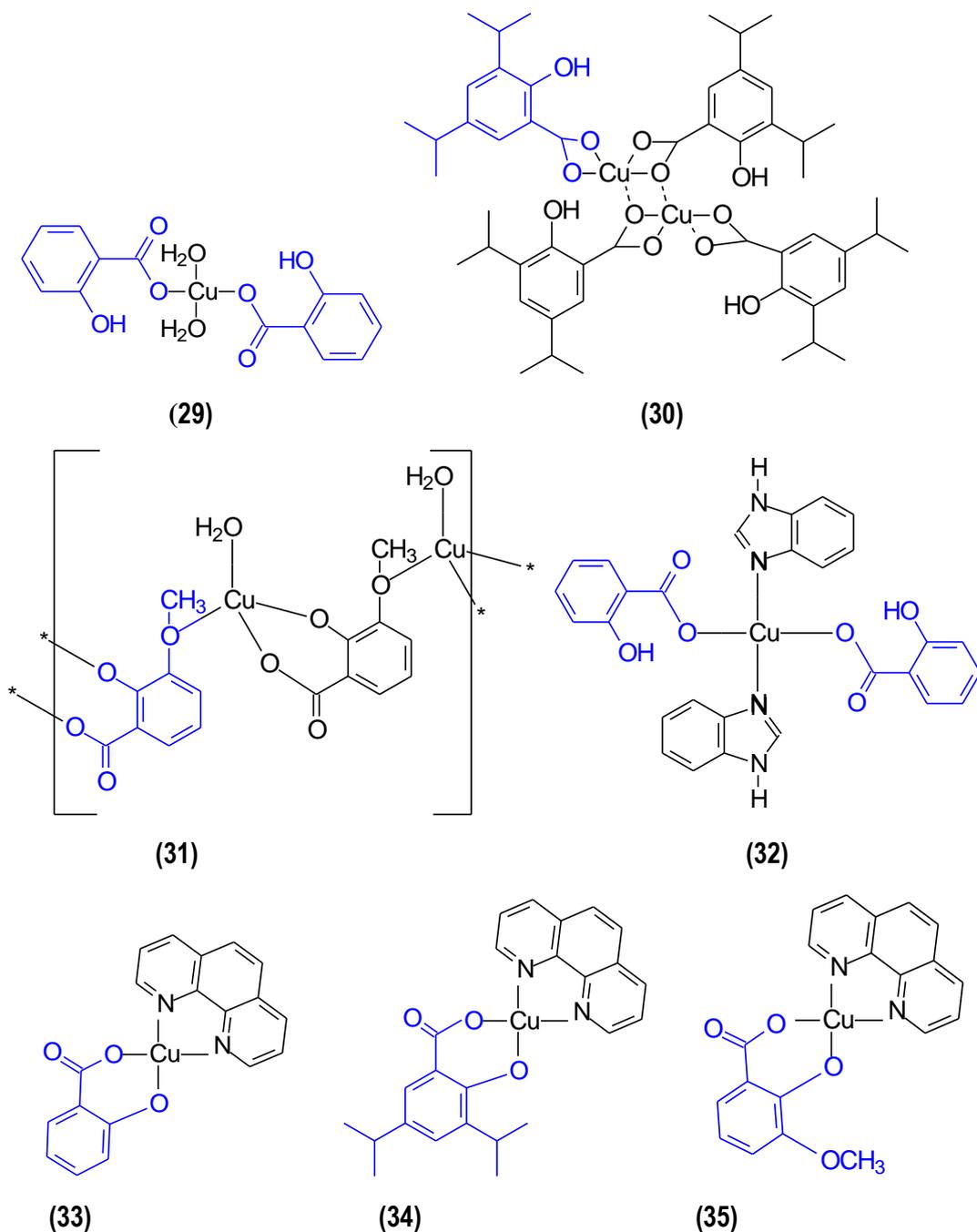
Recentemente complexos de cobre (II) com ácidos salicílicos e seus derivados combinados, foram isolados conforme ilustrado na **Figura 10 (29-35)**, onde as estruturas **32**, **33** e **34** apresentaram baixa citotoxicidade em comparação a cisplatina para células cancerosas de mama, próstata e cólon<sup>45</sup>. A atividade anti-inflamatória de compostos de cobre (II) com ácido salicílico já foi descrita na literatura e é vendido nas farmácias na forma de gel com o nome “Alcusal<sup>®</sup>” (**29**)<sup>46</sup>. Recentemente o complexo de Cu(II) com ácido salicílico foi sintetizado por uma metodologia relativamente mais simples em relação ao “Alcusal”, onde foi constatado atividade larvicida para larvas de *Aedes aegypti* e baixa atividade bactericida para *Escherichia coli*<sup>47</sup>.

<sup>45</sup> O'Connor, M.; Kellett, A.; Mccann, M.; Rosair, G.; Mccnamara, M.; Howe, O.; Creaven, B. S.; Mcclean, S.; Kia, A. A-F.; O'Shea, D.; Devereux, M. *J. Med. Chem.* 55 (**2012**) 1957-1968.

<sup>46</sup> Arena, G.; Kavut, G.; Williams, D. R. *J. Inorg. Nucl. Chem.* 40 (**1978**) 1221-1226.

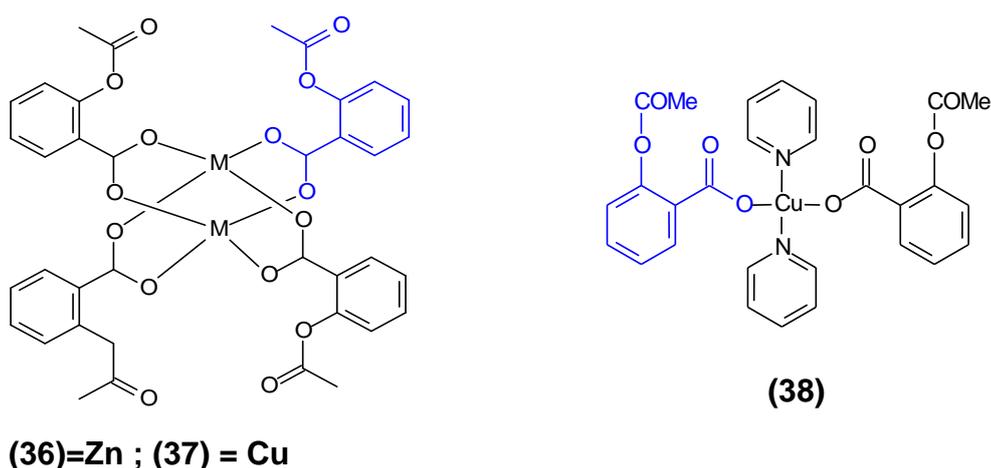
<sup>47</sup> Lunardi, W. L.; Batista, S. C.; Silva, L. M. G. E.; Gaban, C. R. G.; Arruda, J. E. *34<sup>ª</sup> Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química.* **2011**, QI29.

Outros salicilatos metálicos apresentam atividades biológicas conhecidas: salicilato de lítio como diurético, salicilato de sódio como antipirético e salicilato de bismuto como anti-séptico intestinal<sup>22</sup>. Em todos os casos os complexos foram sintetizados a partir do ácido salicílico. Em nosso levantamento bibliográfico não encontramos relatos de complexos a partir de salicilatos de alquila.



**Figura 10:** Complexos de Cu (II) descritos na literatura com o ligante ácido salicílico.

Complexos sintetizados com ácido acetilsalicílico e os íons Cu(II) e Zn (II) são relatados na literatura, sendo que no estudo na atividade biológica do aspirinato de zinco **(36)** evidenciou alta atividade para o tratamento de diabetes tipo II<sup>48</sup>. Já a atividade anti-inflamatória do aspirinato de Cu (II), **(37)** já é há muito tempo conhecida, Sorenson (1980) verificou que na forma de complexo com Cu (II) a atividade anti-inflamatória é 30 vezes maior<sup>49</sup> comparado ao ligante aspirina. A atividade anti-inflamatória foi ainda maior quando a complexação foi feita com a adição de piridina<sup>42</sup> **(38)**<sup>50, 51</sup>.



**Figura 11:** Complexos de Cu(II) e Zn(II) com ácido acetil salicílico.

Outros íons metálicos, como Mn(II), Ni(II) e Co(II) foram complexados com o derivado resorcinólico 2-tiazolilazo resorcinol<sup>52</sup>. O ouro **(39)**, paládio**(40)** e cobre**(41)** no estado de oxidação I, recentemente foram complexados com ciclodifosfazona resorcinol<sup>46</sup>.

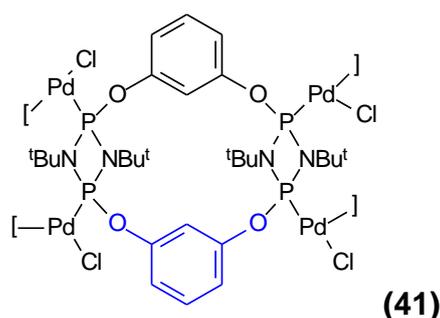
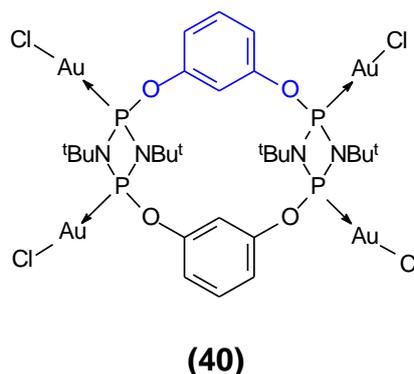
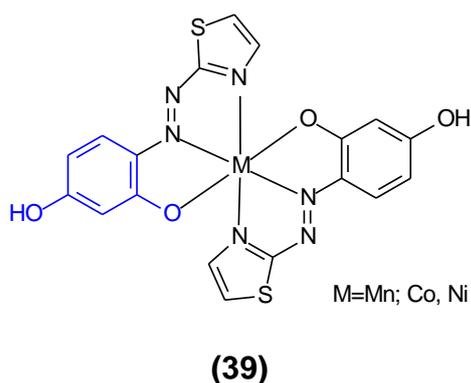
<sup>48</sup> Yoshikawa, Y.; Adashi, Y.; Yasui, H.; Hattori, M; Sakurai, H *Chem. Pharm. Bull.* 59 (2011) 972-977.

<sup>49</sup> Sorenson, J. R. J.; Milanino, R.; Rainsford, K. D.; Velo, G. P. (Eds.), *Copper and Zinc in Inflammation*, Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, 1989, p. 69.

<sup>50</sup> Abuhijled, A.L.; Woods, C.; Ahmed, I. Y. *Inorg. Chim. Acta* 190 (1990) 11.

<sup>51</sup> Brirud, R.G.; Srivastava, T. S. *Inorg. Chim. Acta* 173 (1991) 121.

<sup>52</sup> Karipcin, F.; Dede, B. L.; Percin-Ozkorucuklu, S.; Kabalcilar, E. *Dyes And Pigmentes* 84 (2010) 14-18.



**Figura 12:** Complexos de derivados resorcinólicos com os íons metálicos: Mn(II), Co(II), Ni(II), Au(I) e Pd(I).

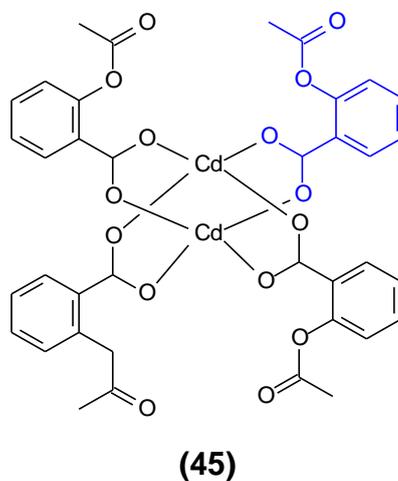
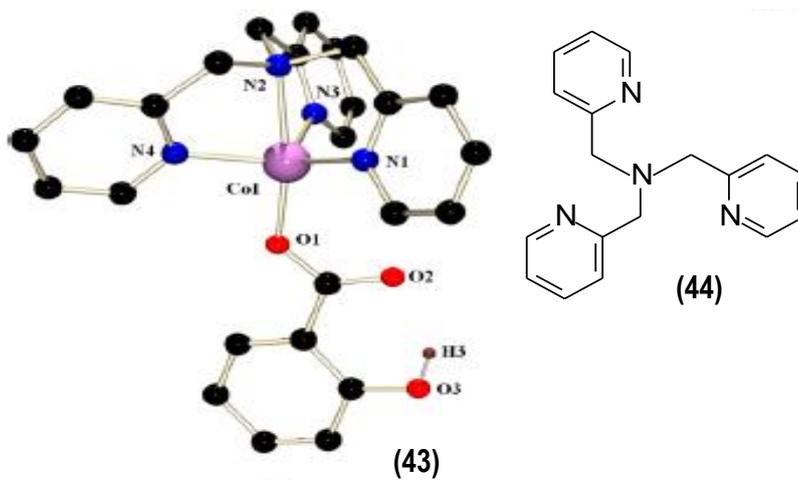
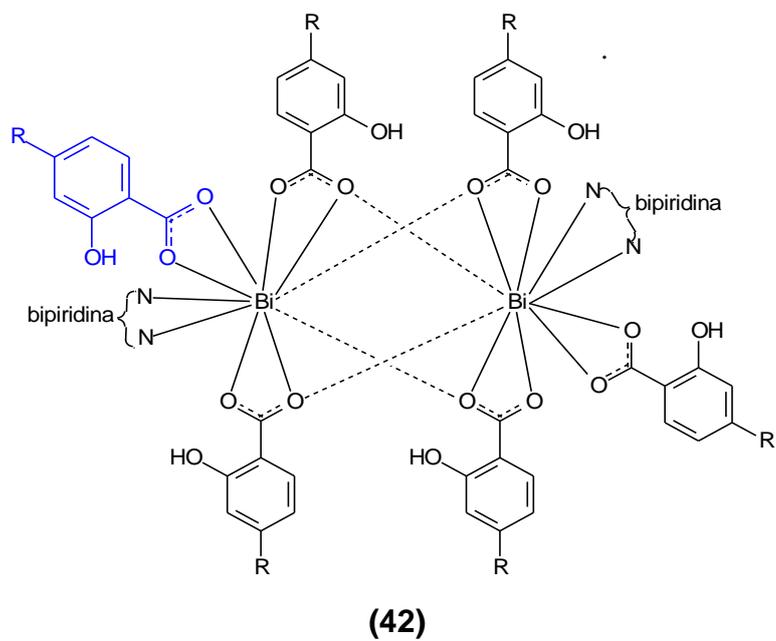
Complexos de salicilatos com outros íons metálicos tem mostrado potencial biológico, por exemplo complexos de salicilatos com bismuto é relevante no tratamento de diversas desordens gastrointestinais, vendidos em farmácias com o nome Peptozi<sup>®</sup>. Um análogo desse composto é o fenil(salicilato) bismuto III **(42)** que em estudos mais recente foi sintetizado<sup>53</sup>. Para o estudo da estrutura e reatividade são descritos na literatura, complexos heterometálicos envolvendo bismuto e tálio com ligantes derivados do ácido salicílico<sup>54</sup>. O cobalto é outro íon metálico encontrado na literatura que foi complexado com o ácido salicílico e o TPA (tris(2-piridilmetil)amina) que contém átomos N doadores de elétrons **(43)**<sup>55</sup>. O cádmio também foi relatado complexado com o ligante ácido acetil salicílico **(45)**<sup>56</sup>.

<sup>53</sup> Stavila, V.; Fetting, J. C.; Whitmire, K. H. *Organomet.* 26 **(2007)** 3321-3328.

<sup>54</sup> Stavila, V.; Thurston, J. H.; Whitmire, K. H. *Inorg. Chem.* 48 **(2009)** 6945-6951

<sup>55</sup> Chakraborty, B.; Paine, T. K. *Inorg. Chim. Acta* 231 **(2011)** 238.

<sup>56</sup> Viossat, B.; Nguyen-Huy, D.; Morgant, G.; Greenaway, F. T. G.; Sorenson, J. R. J. *Z. Kristallogr.* 219 **(2004)** 475-476.



**Figura 13:** Complexos de derivados resorcinólicos com íons metálicos: Bi(III), Co(II) e Cd(II).

## 4. MATERIAIS E MÉTODOS

### 4.1 Reagentes e solventes utilizados

Os reagentes e solventes foram purificados quando necessário de acordo com a literatura<sup>57</sup>. As purificações por cromatografia em coluna foram realizadas utilizando sílica gel 60 da marca Merck.

### 4.2 Equipamentos utilizados

#### 4.2.1. Cromatógrafo gasoso/Espectrômetro de Massas

Os espectros de massas foram obtidos por injeção em um cromatógrafo a gás acoplado a espectrômetro de massas (CG/EM), marca Varian, modelo GC-431/MS-210, (FACET-UFGD). No espectrômetro de massas, os compostos foram bombardeados com feixe de elétrons de 70 eV.

#### 4.2.2. Difratorômetro de Raios-X

A coleta de dados de difração foi realizada na Universidade Federal de Santa Maria (UFSM), à temperatura ambiente em um difratômetro automático de três círculos com detector de área, SMART 1000 CCD Bruker, dotado de um monocromador de grafite e fonte de radiação Mo-K $\alpha$ . As estruturas foram resolvidas através de métodos diretos, com o programa SHELXS-97<sup>58</sup>. As representações gráficas das estruturas cristalinas foram executadas através dos programas DIAMOND<sup>59</sup>.

---

<sup>57</sup> Perrin, D. D.; Armarego, W. L. F.; *Purification of Laboratory Chemicals*, 3ª edição Pergamon Press, Grã Bretanha, **1988**.

<sup>58</sup> Lin, J. C. Y.; Tang, S. S.; Vasam, C. S.; You, W. C.; Ho, T. W.; Huang, C. H.; Sun, B. J.; Huang, C. Y.; Lee, C. S.; Hwang, W. S.; Chang, A. H. H.; Lin, I. J. B.; *Inorg. Chem.* **47** (2008) 2543-2551.

<sup>59</sup> Brandenburg, K.; Berndt, M.; *J. Appl. Cryst.* **32** (1999) 1028. "DIAMOND: Visual Crystal Structure Information System".

#### *4.2.3. Espectrômetro de Absorção na região do ultravioleta e visível*

Os dados espectrais de absorção nas regiões de ultravioleta e visível foram obtidos em um espectrofotômetro Cary 50 Conc/Varian, (FACET-UFGD). As análises foram feitas em solução etanólica 70%  $4,0 \times 10^{-5}$  M.

#### *4.2.4. Espectrômetro de Infravermelho-Transformada de Fourier*

Os espectros vibracionais no Infravermelho foram registrados em espectrofotômetro de Infravermelho Jasco modelo 4000 com transformada de Fourier. As medidas foram realizadas na faixa de 4000 a  $400 \text{ cm}^{-1}$  e as amostras foram dispersas em KBr grau espectroscópico (da FACET-UFGD).

#### *4.2.5. Outros equipamentos*

Aparelho de ponto de fusão Instrutherm modelo DF-3600, rotaevaporador Fisatom 804, balança BG 100 Gehaka, do Laboratório de Síntese e Caracterização Molecular da FACET-UFGD.

### **4.3 Métodos Experimentais**

#### *4.3.1. Procedimento geral para síntese de 3,5-dimetoxibenzoatos de alquila<sup>4</sup>*

Em balão de fundo redondo, provido de condensador de refluxo e barra magnética foram adicionados nessa ordem 2,0g ( $1,0 \times 10^{-2}$  mol) do ácido 3,5-dimetoxibenzóico, 40,0 mL de álcool previamente destilado e seco (metanol ou etanol) e 0,1 mL de ácido sulfúrico concentrado. A mistura reacional ficou em refluxo durante 7 horas (metanol) ou 10 horas (etanol). O resíduo foi concentrado em rotaevaporador, extraído com água e acetato de etila. A fase orgânica foi lavada com solução aquosa saturada de  $\text{NaHCO}_3$ , solução aquosa saturada de  $\text{NaCl}$ , secada com sulfato de magnésio, filtrada e os solventes evaporados em rotaevaporador. em seguida foi concentrada em evaporador rotativo. O produto obtido foi purificado através de uma coluna flash de sílica gel (eluente: hexano/acetato de etila 7:3).

Obteve-se um produto cristalino na reação com metanol (92% de rendimento; PF= 47-51 °C) e um óleo transparente na reação com etanol (68% de rendimento).

Dados: *CG/EM*: 3,5-DMB-Metila (m/z= 196,1(100), 165,1(64), 137,1 (24,7), 122,1 (22,6) ; 3,5-DMB-Etila m/z= 210,1 (85),195,1 (62 ), 181,1 (100 ), 122,1 (22,6);

*FT-IR*: 3,5-DMB-Metila- (1702(C=O), 1302-1167 (C-O), 1593 e 1439 (C=C); 3,5-DMB-Etila – 1711 (C=O), 1308 – 1172 (C-O), 1587 e 1432(C=C);

#### 4.3.2 Procedimento geral para síntese do salicilato de alquila<sup>60</sup>

Em balão de fundo redondo, provido de condensador de refluxo e barra magnética foram adicionados nessa ordem 5,0g (0,04 mol) de ácido salicílico, 10,0 mL de álcool previamente destilado e seco (metanol ou etanol) e 0,2 ml de ácido sulfúrico concentrado. A mistura reacional ficou sob refluxo durante 5 horas para metanol ou 6 horas para etanol. O resíduo foi concentrado em rotaevaporador, extraído com água e diclorometano. A fase orgânica foi lavada com solução aquosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>, solução aquosa saturada de NaCl, secada com sulfato de magnésio, filtrada e os solventes evaporados em rotaevaporador. O produto foi purificado por destilação. Rendimentos: = Salicilato de metila 62% ; Salicilato de etila 72%.

Dados: *CG/EM*: Salicilato de metila: (m/z =151,9(75,9), 119,8(100),91,8 (60,4) ; Salicilato de etila: (m/z =165,9(100), 120,0(79),92,1 (50,5) .

*FT-IR*: Salicilato de metila: 3181 (OH), 1682(C=O), 1586 e 1478 (C=C); Salicilato de etila: 3186 (OH), 1678(C=O), 1618 e 1587(C=C) .

#### 4.3.3 Investigação da reatividade dos íons Cu (II) e Zn(II) com salicilatos de alquila

##### 4.3.3.1. Método 1

Em balão de fundo redondo, provido de condensador de refluxo e barra magnética foram adicionados nessa ordem salicilato de metila (0,0604g; 0,4 mmol), metanol (10 mL), tetrahidrofurano (10 mL) e acetato de cobre (II) monohidratado

<sup>60</sup> Furniss B. S., Hannaford, A. J., Smith, P. W. G., Tatchell, A. R., Vogel's Textbook of practical organic chemistry, Longman Group UK Ltd, 5a ed., 1989, p. 695, 1076.

(0,0399 g; 0,2 mmol). A mistura reacional foi mantida sob refluxo por 4-6 horas. A solução foi filtrada e deixada em repouso durante 15 dias. A reação foi repetida por três vezes e não houve formação de cristais.

#### 4.3.3.2. Método 2

Em balão de fundo redondo, provido de condensador de refluxo e barra magnética foram adicionados nessa ordem salicilato de metila (0,604g; 4 mmol), metanol (50 mL), tetrahidrofurano (50 mL) e acetato de cobre (II) monohidratado (0,399 g; 2 mmol). A mistura reacional foi mantida sob refluxo por 4 horas. A solução foi filtrada e deixada em repouso por 3 dias para formação de cristais. Os cristais verdes obtidos foram lavados com éter etílico (1x10 mL) e em seguida deixados à temperatura ambiente para secagem. Mediu-se o ponto de fusão (280-285 °C). Calculou-se o rendimento: 20%.

Dados: FT-IR: ( $\text{COO}^-_{\text{vs}}$  1660  $\text{cm}^{-1}$ ;  $\text{COO}^-_{\text{v ass}}$  1482  $\text{cm}^{-1}$ ).

#### 4.3.3.3. Método 3

Em balão de fundo redondo, provido de condensador de refluxo e barra magnética foram adicionados nessa ordem 3,5-dimetoxibenzoato de metila (0,0728 g; 0,4 mmol); metanol (10 mL); acetronitrila (10 mL) e acetato de cobre (II) monohidratado (0,0399 g; 0,2 mmol). A mistura reacional foi mantida sob refluxo por 4 horas.

A solução foi filtrada e deixada em repouso por 15 dias e não houve formação de cristais. A reação foi repetida por três vezes

#### 4.3.3.4. Método 4

Em balão de fundo redondo, provido de condensador de refluxo e barra magnética foram adicionados nessa ordem salicilato de etila (0,0664; 0,4 mmol), metanol (50 mL), tetrahidrofurano (50 mL) e acetato de cobre (II) monohidratado (0,399 g; 2 mmol). A mistura reacional foi mantida sob refluxo por 4 horas. A solução foi filtrada e deixada em repouso por 4 dias para formação de cristais. Os cristais

verdes obtidos foram lavados com éter etílico (1x10 mL) e em seguida deixados à temperatura ambiente para secagem. Mediu-se o ponto de fusão (279 – 281°C). Rendimento: 23%.

Dados: FT-IR ( $\text{COO}^-_{\text{v s}}$  1622  $\text{cm}^{-1}$ ;  $\text{COO}^-_{\text{v ass}}$  1432  $\text{cm}^{-1}$ ).

#### 4.3.3.5. Método 5

Em balão de fundo redondo, provido de condensador de refluxo e barra magnética foram adicionados nessa ordem salicilato de metila (0,0604 g; 0,4 mmol); metanol (10 mL), tetrahidrofurano (10 mL) e acetato de zinco (II) diidratado (0,0436 g; 0,2 mmol). A mistura reacional foi mantida sob refluxo por 4-6 horas.

A solução foi filtrada e deixada em repouso durante 15 dias. A reação foi repetida por três vezes e não houve formação de cristais.

#### 4.3.3.6 Método 6

Em balão de fundo redondo, provido de condensador de refluxo e barra magnética foram adicionados nessa ordem salicilato de metila (0,604 g, 4 mmol); metanol (50 mL), tetrahidrofurano (50 mL) e acetato de zinco (II) diidratado (0,436 g; 2 mmol). A mistura reacional foi mantida sob refluxo por 4 horas. A solução foi filtrada e deixada em repouso por 7 dias para formação de cristais. Os cristais incolores obtidos foram lavados com éter etílico (1x10 mL) e em seguida deixados à temperatura ambiente para secagem. Mediu-se o ponto de fusão (78 – 81°C). Rendimento: 25%. Dados: FT-IR ( $\text{COO}^-_{\text{v s}}$  1586  $\text{cm}^{-1}$ ;  $\text{COO}^-_{\text{v ass}}$  1403  $\text{cm}^{-1}$ ).

#### 4.3.3.7 Método 7

Em balão de fundo redondo, provido de condensador de refluxo e barra magnética foram adicionados nessa ordem salicilato de metila (0,0604 g; 0,4 mmol); metanol (10 mL), acetonitrila (10 mL) e acetato de zinco (II) diidratado (0,0436 g; 0,2 mmol). A mistura reacional foi mantida sob refluxo por 4 horas.

A solução foi filtrada e deixada em repouso durante 15 dias. A reação foi repetida por três vezes e não houve formação de cristais.

#### 4.3.3.8 Método 8

Em balão de fundo redondo, provido de condensador de refluxo e barra magnética foram adicionados nessa ordem salicilato de metila (0,0604 g; 0,4 mmol); metanol (10 mL), tetrahidrofurano (10 mL) e acetato de zinco (II) diidratado (0,0436 g; 0,2 mmol). Na qual foi adicionada piridina (1ml), posteriormente a mistura reacional foi mantida sob refluxo por mais 3 horas . A solução foi filtrada e deixada em repouso durante 15 dias. A reação foi repetida por três vezes e não houve formação de cristais.

#### 4.3.4 Investigação da reatividade do íon Cu (II) com 3,5-dimetoxibenzoato de metila

##### 4.3.4.1. Método 9

Em balão de fundo redondo, provido de condensador de refluxo e barra magnética foram adicionados nessa ordem 3,5-dimetoxibenzoato de metila (0,0728 g; 0,4 mmol); metanol (10 mL); tetrahidrofurano (10 mL) e acetato de cobre (II) monohidratado (0,0399 g; 0,2 mmol). A mistura reacional foi mantida sob refluxo por 4-6 horas. A solução foi filtrada e deixada em repouso durante 15 dias. A reação foi repetida por três vezes e não houve formação de cristais.

##### 4.3.4.2 Método 10

Em balão de fundo redondo, provido de condensador de refluxo e barra magnética foram adicionados nessa ordem 3,5-dimetoxibenzoato de metila (0,728 g; 4 mmol); metanol (50 mL); tetrahidrofurano (50 mL) e acetato de cobre (II) monohidratado (0,399 g; 2 mmol). A mistura reacional foi mantida sob refluxo por 4 horas. A solução foi filtrada e deixada em repouso durante 15 dias. A reação foi repetida por três vezes e não houve formação de cristais.

#### 4.3.4.3 Método 11

Em balão de fundo redondo, provido de condensador de refluxo e barra magnética foram adicionados nessa ordem 3,5-dimetoxibenzoato de metila (0,0728 g; 0,4 mmol); metanol (10 mL); acetronitrila (10 mL) e acetato de cobre (II) monohidratado (0,0399 g; 0,2 mmol). A mistura reacional foi mantida sob refluxo por 4 horas. A solução foi filtrada e deixada em repouso durante 15 dias. A reação foi repetida por três vezes e não houve formação de cristais.

#### 4.3.4.4 Método 12

Em balão de fundo redondo, provido de condensador de refluxo e barra magnética foram adicionados nessa ordem 3,5-dimetoxibenzoato de metila (0,0728 g; 0,4 mmol); metanol (10 mL); tetrahydrofurano (10 mL) e acetato de cobre (II) monohidratado (0,0399 g; 0,2 mmol). Após 1 hora de refluxo foi adicionado 1 mL de piridina, seguido de mais 3 horas de refluxo. A solução foi filtrada e deixada em repouso por 3 dias para formação de cristais. Os cristais verdes obtidos foram lavados com éter etílico (1x10 mL), e em seguida deixados à temperatura ambiente para secagem. Mediu-se o ponto de fusão: 272-278°C. Rendimento: 31%.

Dados: FT-IR: ( $\text{COO}^-_{\text{vs}}$  1622  $\text{cm}^{-1}$ ;  $\text{COO}^-_{\text{v ass}}$  1394  $\text{cm}^{-1}$ ).

#### 4.3.5 Investigação da reatividade do íon Cu (II) com ácido salicílico

##### 4.3.5.1 Método 13

Em balão de fundo redondo, provido de condensador de refluxo e barra magnética foram adicionados nessa ordem ácido salicílico (0,0551 g; 0,4 mmol); metanol (10 mL), tetrahydrofurano (10 mL) e acetato de cobre (II) monohidratado (0,0399 g; 0,2 mmol). A mistura reacional foi mantida sob refluxo por 4 horas. A solução foi filtrada e deixada em repouso por 3 dias. O precipitado azul claro formado foi deixado à temperatura ambiente para secagem. Mediu-se o ponto de fusão (156 – 158°C). Rendimento: 30%. Dados: FT-IR (OH – 3303  $\text{cm}^{-1}$ ; C=O 1660  $\text{cm}^{-1}$ ). Uv/vis: 231, 297 nm.

#### 4.3.5.2 Método 14

Em balão de fundo redondo, provido de barra magnética, foram adicionados nessa ordem ácido salicílico (1,102 g; 8 mmol); butanol (50 mL), e acetato de cobre (II) monohidratado (0,798 g; 4 mmol). A mistura reacional foi mantida sob agitação por 3 horas, à temperatura ambiente. A solução foi filtrada e deixada em repouso por 2 dias. Os microcristais azuis obtidos foram lavados com éter etílico (1x10 mL) e em seguida deixados à temperatura ambiente para secagem. Mediu-se o ponto de fusão (184 – 186°C). Rendimento: 41%. Dados: FT-IR (COO<sup>-</sup><sub>v s</sub> 1648 cm<sup>-1</sup>; COO<sup>-</sup><sub>v ass</sub> 1431 cm<sup>-1</sup>); Uv/vis: 287, 348 e 406 nm.

#### 4.3.5.3 Método 15

Em balão de fundo redondo, provido de condensador de refluxo e barra magnética foram adicionados nessa ordem ácido salicílico (0,0551 g; 0,4 mmol); metanol (30 mL), sulfato de cobre (II) (0,0320 g; 0,2 mmol), trietilamina (1ml). A mistura reacional foi mantida sob agitação a 60°C por 3 horas. A solução foi filtrada e deixada em repouso por 3 dias. O precipitado azul formado foi deixado à temperatura ambiente para secagem. Mediu-se o ponto de fusão (178 – 181°C). Rendimento: 43%. Dados: FT-IR (COO<sup>-</sup><sub>v s</sub> 1600 cm<sup>-1</sup>; COO<sup>-</sup><sub>v ass</sub> 1521 cm<sup>-1</sup>). Uv/vis: 287, 348 e 406 nm.

#### 4.3.6 Investigação da reatividade do íon Cu (II) com ácido benzóico

##### 4.3.6.1 Método 16

Em balão de fundo redondo, provido de condensador de refluxo e barra magnética foram adicionados nessa ordem ácido benzóico (0,0488 g; 0,4 mmol). Metanol (10 mL), tetrahydrofurano (10 mL) e acetato de cobre (II) monohidratado (0,0399 g; 0,2 mmol). A mistura reacional foi mantida sob refluxo por 4 horas.

A solução foi filtrada e deixada em repouso durante 15 dias. A reação foi repetida por três vezes e não houve formação de cristais.

#### 4.3.6.2 Método 17

Em balão de fundo redondo, provido de barra magnética, foram adicionados nessa ordem ácido benzóico (0,977 g; 8 mmol) butanol (50 mL) e acetato de cobre (II) monohidratado (0,798 g; 4 mmol). A mistura reacional foi mantida em agitação à temperatura ambiente por 3 horas. A solução foi filtrada e deixada em repouso por 2 dias. Os cristais azuis obtidos foram lavados com éter etílico (1x10 mL) e em seguida deixados à temperatura ambiente para secagem. Mediu-se o ponto de fusão (185 – 188°C). Rendimento: 41%. Dados: FT-IR ( $\text{COO}^-_{\text{v s}}$  1599  $\text{cm}^{-1}$ ;  $\text{COO}^-_{\text{v ass}}$  1432  $\text{cm}^{-1}$ ); Uv/vis: 240, 310 e 355 nm.

#### 4.3.6.3 Método 18

Em balão de fundo redondo, provido de condensador de refluxo e barra magnética foram adicionados nessa ordem ácido benzóico (0,0488 g; 0,4 mmol), metanol (30 mL), sulfato de cobre (II) (0,0320 g; 0,2 mmol), trietilamina (1ml). A mistura reacional foi mantida a 60°C sob agitação por 3 horas.

A solução foi filtrada e deixada em repouso durante 15 dias. A reação foi repetida por três vezes e não houve formação de cristais.

#### 4.3.7 Investigação da reatividade do íon Cu (II) com ácido 3,5-diidroxibenzóico

##### 4.3.7.1 Método 19

Em balão de fundo redondo, provido de condensador de refluxo e barra magnética foram adicionados nessa ordem ácido 3,5-diidroxibenzóico (0,0616 g; 0,4 mmol) metanol (10 mL), tetrahidrofurano (10 mL) e acetato de cobre (II) monohidratado (0,0399 g; 0,2 mmol). A mistura reacional foi mantida sob refluxo por 4 horas. A solução foi filtrada e deixada em repouso por 3 dias. Os cristais verdes obtidos foram lavados com éter etílico (1x10 mL) e em seguida deixados à temperatura ambiente para secagem. Mediu-se o ponto de fusão (247 – 251°C). Rendimento: 28%. Dados: FT-IR ( $\text{COO}^-_{\text{v s}}$  1622  $\text{cm}^{-1}$ ;  $\text{COO}^-_{\text{v ass}}$  1432  $\text{cm}^{-1}$ ).

#### 4.3.7.2 Método 20

Em balão de fundo redondo, provido de condensador de refluxo e barra magnética foram adicionados nessa ordem ácido 3,5-diidroxibenzóico (1,232 g; 8 mmol) butanol (50 mL), e acetato de cobre (II) monohidratado (0,798 g; 4 mmol).. A mistura reacional foi mantida em agitação por 3 horas à temperatura ambiente.

A solução foi filtrada e deixada em repouso durante 15 dias. A reação foi repetida por três vezes e não houve formação de cristais.

#### 4.3.7.3 Método 21

Em balão de fundo redondo, provido de condensador de refluxo e barra magnética foram adicionados nessa ordem ácido 3,5-diidroxibenzóico (0,0616 g; 0,4 mmol), metanol (30 mL), sulfato de cobre (II) (0,0320 g; 0,2 mmol), trietilamina(1ml). A mistura reacional foi mantida em agitação a 60°C por 3 horas. A solução foi filtrada e deixada em repouso por 3 dias. Os cristais azuis obtidos foram lavados com éter etílico (1x10 mL) e em seguida deixados à temperatura ambiente para secagem. Mediu-se o ponto de fusão (190 – 195°C). Rendimento: 23%. Dados: FT-IR (S—O 1617 cm<sup>-1</sup>).

#### 4.3.8 Investigação da reatividade do íon Cu (II) com ácido 3,5-dimetoxibenzóico

##### 4.3.8.1 Método 22

Em balão de fundo redondo, provido de condensador de refluxo e barra magnética foram adicionados nessa ordem ácido 3,5-dimetoxibenzóico (0,0728 g; 0,4 mmol) metanol (10 mL), tetrahidrofurano (10 mL) e acetato de cobre (II) monohidratado (0,0399 g; 0,2 mmol). A mistura reacional foi mantida sob refluxo por 4 horas.

A solução foi filtrada e deixada em repouso durante 15 dias. A reação foi repetida por três vezes e não houve formação de cristais.

#### 4.3.8.2 Método 23

Em balão de fundo redondo, provido de condensador de refluxo e barra magnética foram adicionados nessa ordem ácido 3,5-dimetoxibenzóico (1,456 g; 8 mmol) butanol (50 mL), e acetato de cobre (II) monohidratado (0,798 g; 4 mmol). A mistura reacional foi mantida em agitação à temperatura ambiente por 3 horas.

A solução foi filtrada e deixada em repouso durante 15 dias. A reação foi repetida por três vezes e não houve formação de cristais.

#### 4.3.8.3 Método 24

Em balão de fundo redondo, provido de condensador de refluxo e barra magnética foram adicionados nessa ordem ácido 3,5-dimetoxibenzóico (0,0728 g; 0,4 mmol), metanol (30 mL), sulfato de cobre (II) (0,0320 g; 0,2 mmol), trietilamina (1ml). A mistura reacional foi mantida em agitação a 60°C por 3 horas. A solução foi filtrada e deixada em repouso por 3 dias. O precipitado azul formado foi deixado à temperatura ambiente para secagem. Mediu-se o ponto de fusão (204 – 209°C). Rendimento: 44%. Dados: FT-IR ( $\text{COO}^-_{\text{v s}}$  1588  $\text{cm}^{-1}$ ;  $\text{COO}^-_{\text{v ass}}$  1417  $\text{cm}^{-1}$ ); Uv/vis: 235, 321, 368 nm.

#### 4.3.9 Investigação da reatividade do íon Cu (II) com resorcinol (Método 25)

Em balão de fundo redondo, provido de condensador de refluxo e barra magnética foram adicionados nessa ordem resorcinol (0,44g; 4 mmol), NaOH pH 9,5 (20ml), e acetato de cobre (II) monohidratado (0,399 g; 2 mmol). A mistura reacional foi mantida sob refluxo por 2 horas. A solução foi filtrada e deixada em repouso por 3 dias. O precipitado marron formado foi deixado à temperatura ambiente para secagem. Mediu-se o ponto de fusão (170 – 173°C). Rendimento: 22%. Dados: FT-IR ( $\text{COO}^-_{\text{sim}}$  1572  $\text{cm}^{-1}$ ;  $\text{COO}^-_{\text{assim}}$  1409  $\text{cm}^{-1}$ );

#### 4.3.10 Investigação da reatividade do íon Cu (II) com 3,4-dimetoxifenol (Método 26)

Em balão de fundo redondo, provido de condensador de refluxo e barra magnética foram adicionados nessa ordem 3,4-dimetoxifenol (0,616g; 4 mmol), NaOH (0,08g; 2 mmol), tetrahidrofurano (50 mL) e acetato de cobre (II) monohidratado (0,399 g; 2 mmol). A mistura reacional foi mantida sob refluxo por 4 horas. A solução foi filtrada e deixada em repouso por 3 dias. O precipitado marron formado foi deixado à temperatura ambiente para secagem. Mediu-se o ponto de fusão (135 – 140°C). Rendimento: 27%. Dados: FT-IR ( $\text{COO}^-$  *sim.* 1600  $\text{cm}^{-1}$ ;  $\text{COO}^-$  *assim.* 1405  $\text{cm}^{-1}$ );

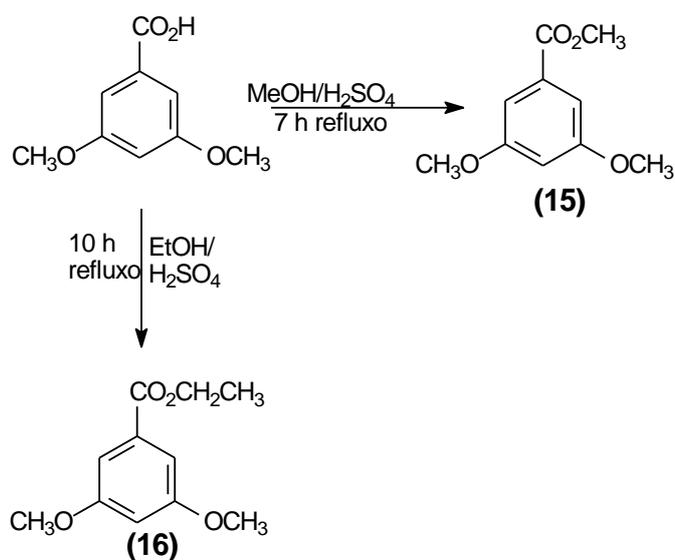
#### 4.3.11 Síntese do complexo de Ag(I)

Adicionou-se ao nitrato de prata (0,0338 g; 0,2 mmol) água destilada (2 mL) e metanol (8ml), formando um precipitado branco, onde adicionou-se trifenilfosfina (0,105g; 0,4 mmol) . A mistura reacional foi mantida em agitação por 20 minutos, à qual adicionou-se tiocianato de potássio (0,0194g; 0,2 mmol), ficando sob agitação por 30 minutos. A solução foi filtrada e deixada em repouso por 2 dias. Os cristais brancos obtidos foram deixados à temperatura ambiente para secagem. Mediu-se o ponto de fusão (215 – 220°C). Rendimento: 43%. Dados: FT-IR (SCN 2090  $\text{cm}^{-1}$ );

## 5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

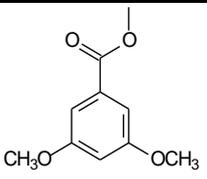
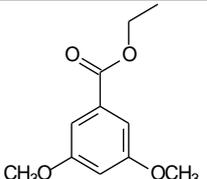
### 5.1 Preparação dos ligantes: 3,5-dimetoxibenzoato de metila (15) e 3,5-dimetoxibenzoato de etila (16)

O ácido 3,5-dimetoxibenzoico foi usado como material de partida e submetido à reação de esterificação de acordo metodologia já testada em nosso grupo de pesquisa<sup>4</sup>, desenvolvida por FURNISS<sup>62</sup> (1989), que consiste no refluxo do ácido carboxílico com o álcool correspondente, em meio ácido, conforme demonstrado no **Esquema 1**. A caracterização foi feita por IV e CG/EM, cujos resultados estão descritos na **Tabela 1**.



**Esquema 1**

**Tabela 1:** Condições reacionais e caracterização para obtenção de 3,5-dimetoxibenzoatos de metila e etila.

Benzoato de alquila	Tempo (h)	Rend. (%)	Aspec.	P. F. Obs. (°C)	P. F. Lit. (°C)	CG/EM (m/z,%)	IV (KBr, cm <sup>-1</sup> )
 <p><b>(15)</b></p>	7	92	Sólido Crist.	47-51	47-49	196,1(100) 165,1(64) 137,1(24.7) 122,1(22.6)	1702 (C=O) 1302 – 1167 (C-O) 1593 e 1439(C=C) 3017(Csp2-H) 2962 (Csp3-H)
 <p><b>(16)</b></p>	10	68	Óleo	---	---	210,1(85) 195,1(62) 181,1(100) 122,1(22.6)	1711 (C=O) 1308 – 1172 (C-O) 1587 e 1432(C=C) 3011(Csp2-H) 2969 (Csp3-H)

Conforme apresentado na **Tabela 1**, os resultados da reação de esterificação do ácido 3,5-dimetoxibenzoico foram satisfatórios. Os produtos foram obtidos em bons rendimentos após purificação e o ponto de fusão observado para a substância **15** foi condizente com valores relatados<sup>4</sup>.

As fragmentações obtida nas análises de CG/MS e infravermelho foram comparadas com a literatura, sendo condizentes com os ésteres desejados. O padrão de fragmentações; a ausência da banda característica de OH e presença de banda em 1702 cm<sup>-1</sup> indicam a esterificação do material de partida. As análises de CG/MS e IV do 3,5-dimetoxibenzoato de metila estão ilustradas nas **Figuras 14 e 15**.

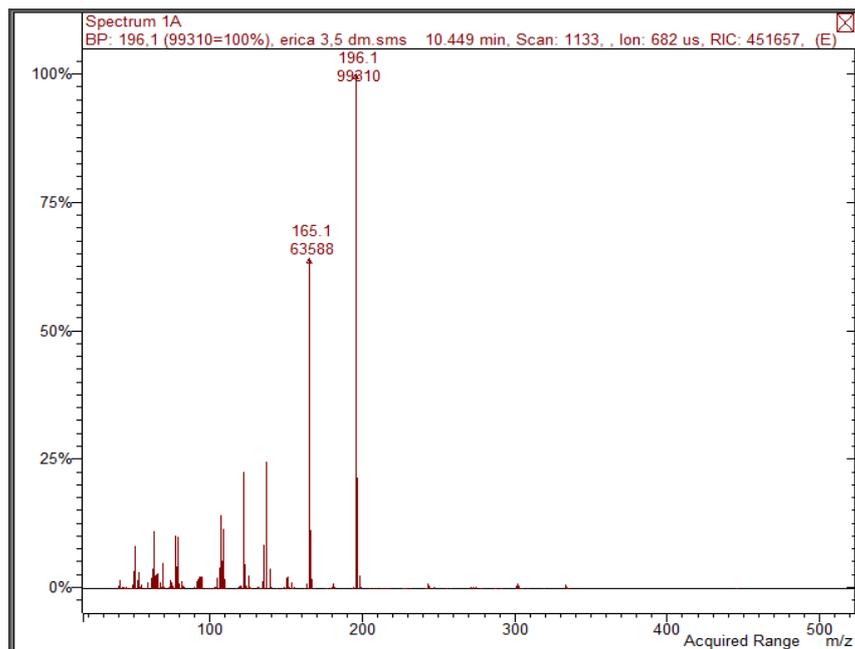


Figura 14: Espectro (CG/EM) do 3,5-dimetoxibenzoato de metila.

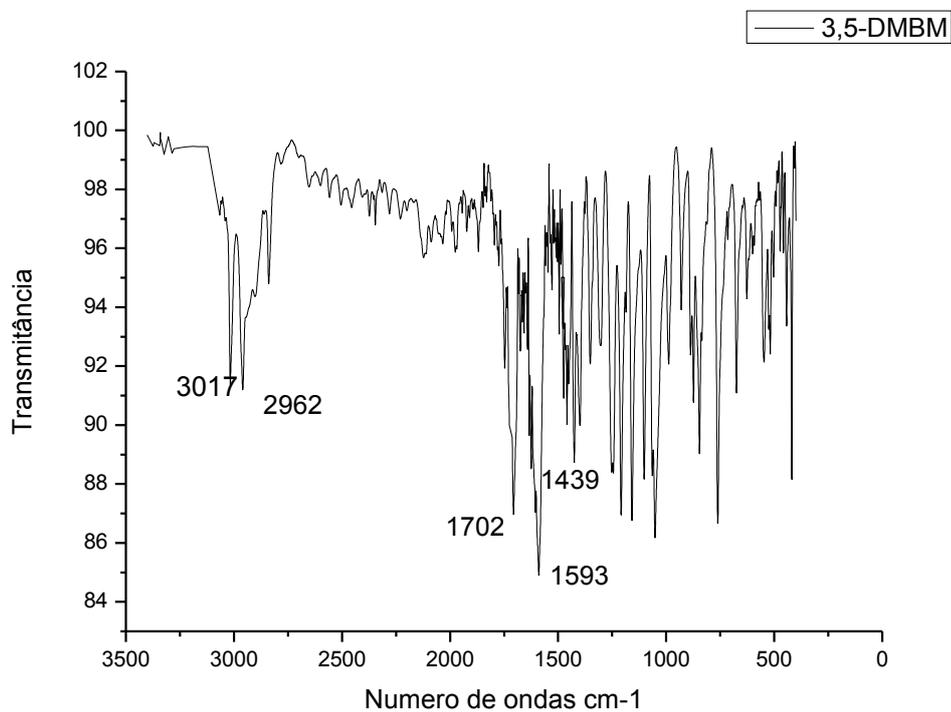
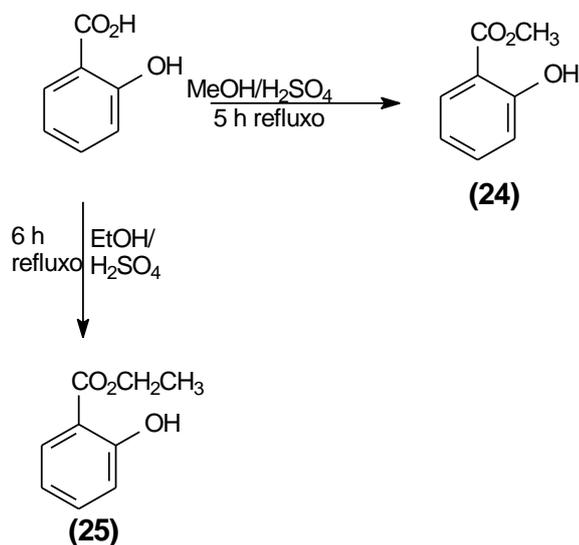


FIGURA 15: Espectro de Infravermelho do 3,5-dimetoxibenzoato de metila.

## 5.2 Preparação dos ligantes: salicilato de metila (24) e salicilato de etila (25)

Essa preparação foi feita empregando-se a mesma metodologia de esterificação direta usada anteriormente (item 5.1), conforme demonstrado no **Esquema 2**. A caracterização foi feita por IV e CG/EM e as condições reacionais estão apresentadas na **Tabela 2**.



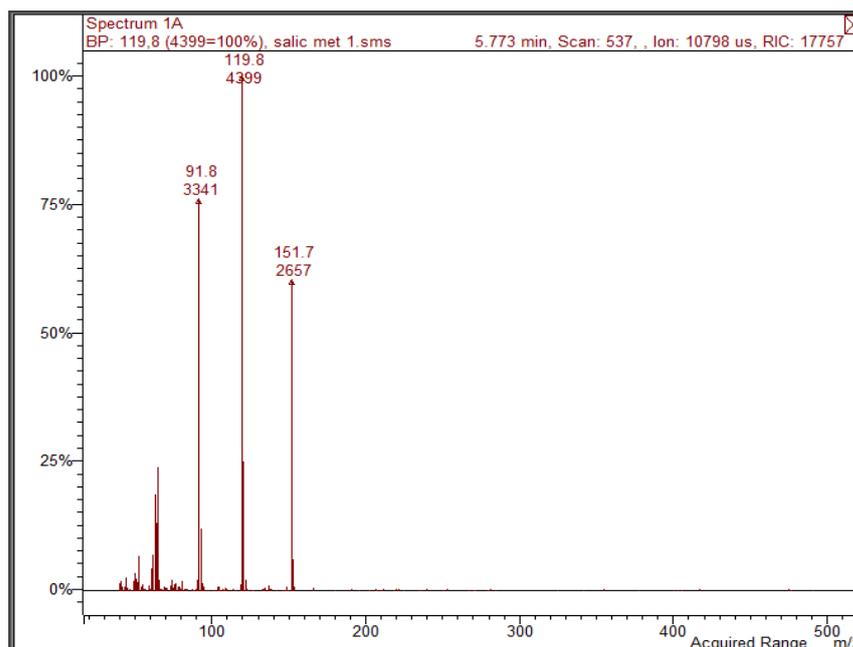
**Esquema 2**

**Tabela 2:** Condições reacionais e caracterização para obtenção dos salicilatos de metila e etila.

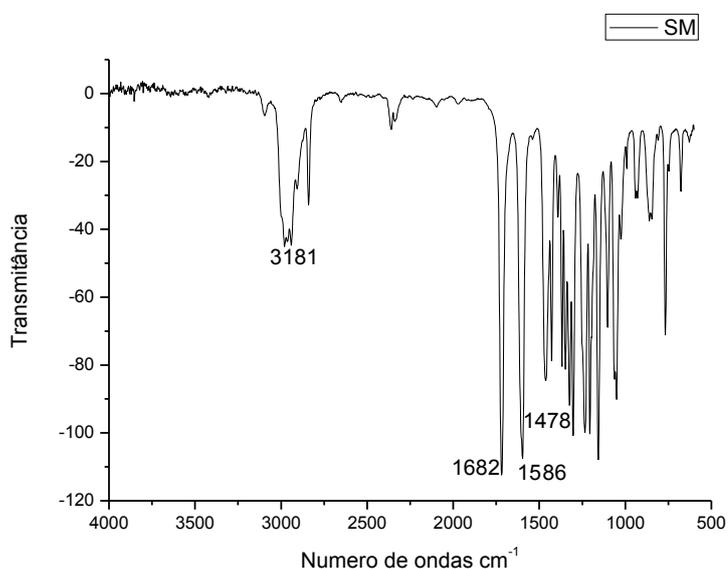
Salicilato de alquila	Tempo (h)	Rend. (%)	Aspecto	CG/EM (m/z,%)	IV (KBr, cm <sup>-1</sup> )
 (24)	5	62	Óleo incolor	151,7 (75,9) 119,8 (100) 91,8 (60,4)	3181 (OH) 1682 (C=O) 1586 e 1478 (C=C)
 (25)	6	72	Óleo incolor	165,9 (100) 120,0 (79) 92,1 (50,5)	3186 (OH) 1678 (C=O) 1618 e 1587 (C=C)

Conforme apresentado na **Tabela 2**, os resultados da reação de esterificação do ácido salicílico foram satisfatórios. Os produtos foram obtidos em bons rendimentos após purificação por destilação sob pressão reduzida (P. F. 220-224°C).

As substâncias **24** e **25** são relatadas na literatura<sup>23</sup>. As fragmentações e análise espectroscópicas de infravermelho encontradas na literatura foram comparadas com as fragmentações obtidas nos espectros de CG/MS e IV, sendo condizente com os ésteres sintetizados. Os espectros de CG/MS e IV do salicilato de metila estão ilustrados nas **Figuras 16 e 17**.



**Figura 16:** Espectro CG/EM do salicilato de metila.

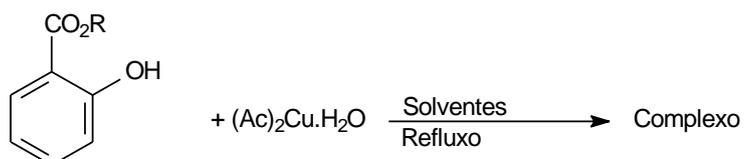


**FIGURA 17:** Espectro de Infravermelho do salicilato de metila.

### 5.3 Métodos do estudo da reatividade dos íons Cu(II) e Zn(II) com salicilatos de alquila

#### 5.3.1 Reatividade de salicilatos de alquila com íon Cu(II)

As tentativas de complexação de salicilatos de alquila com acetato de Cu(II) (**esquema 3**) foram realizadas conforme adaptação de metodologia descrita na literatura<sup>61</sup>, que consiste no refluxo dos salicilatos de alquila com acetato de cobre II monohidratado. A variação nas condições reacionais se deu, basicamente, no tipo e quantidade de solvente, e tempo de refluxo conforme descrito na **tabela 3**.



**Esquema 3**

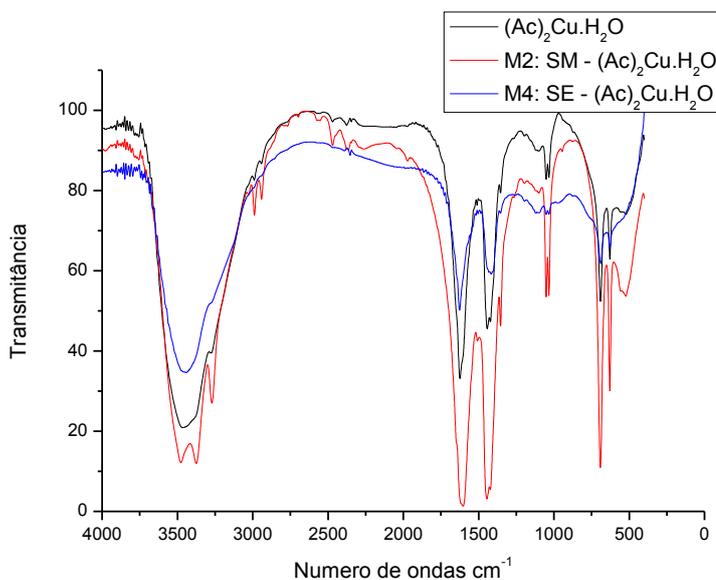
**Tabela 3** Condições da reação dos salicilatos de alquila com acetato de cobre(II) testadas.

Salicilato	Método	Ligante (mmol)	Solv. (mL)	Tempo Refluxo (h)	Aspecto	P F (°C).	Rend. (%)
 <b>(24)</b>	1	0,4	10 <sup>a</sup> /10 <sup>b</sup>	4-6	---	---	---
	2	4	50 <sup>a</sup> /50 <sup>b</sup>	4	Cristais Verdes	280 - 285	23
	3	0,4	10 <sup>a</sup> /10 <sup>c</sup>	4	---	---	----
 <b>(25)</b>	4	4	50 <sup>a</sup> /50 <sup>b</sup>	4	Cristais Verdes	280 - 285	23

a=metanol/ b=THF/ c=acetonitrila --- não houve formação de cristais

<sup>61</sup> Casagrande, G. A; Lang, E. S; Oliveira, G. M; Lemos, S. S; Falcomer, V. A. S. *J. Organom. Chem.* 691 (2006) 4006–4011.

Nos **Métodos 2 e 4** observamos a formação de cristais. Os pontos de fusão dos cristais formados foram diferentes ao do reagente  $(Ac)_2Cu.H_2O$  (P.F.  $235^\circ C$ ). A caracterização dos cristais formados foi feita pela análise dos espectros de infravermelho ilustrados na **Figura 18**.



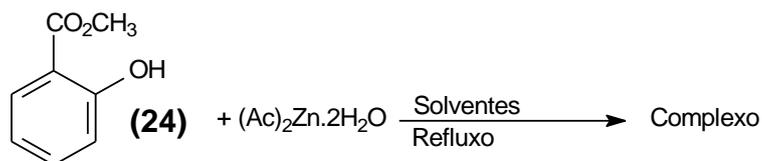
**Figura 18:** Espectros de infravermelho dos cristais obtidos pela reação dos salicilatos de metila (M6) e etila (M8) com acetato de cobre(II), comparados ao sal reagente  $(Ac)_2Cu.H_2O$ .

Comparando os espectros de infravermelho ilustrados na **Figura 18**, observamos que não houve a complexação dos ligantes salicilatos de metila e etila com o metal, as bandas características de acetato ligados a átomos de Cu (II) ( $1622$  e  $1432\text{ cm}^{-1}$ ), estão exatamente nos mesmos valores que os determinados para  $(Ac)_2Cu.H_2O$ . Apesar dos valores diferenciados de transmitância, os exatos valores de número de onda nos levam a concluir que os produtos de complexação esperados não foram obtidos por esses métodos.

### 5.3.2 Reatividade de salicilatos de alquila com íon Zn(II)

As tentativas de complexação dos salicilatos de alquila com acetato de Zn(II) (**esquema 4**) foram realizadas conforme adaptação de metodologia já descrita na literatura<sup>62</sup>, que consiste no refluxo dos salicilato de metila com acetato de Zn(II)

diidratado. A variação nas condições reacionais se deu, basicamente, no tipo e quantidade de solvente, e tempo de refluxo conforme descrito na **tabela 4**.



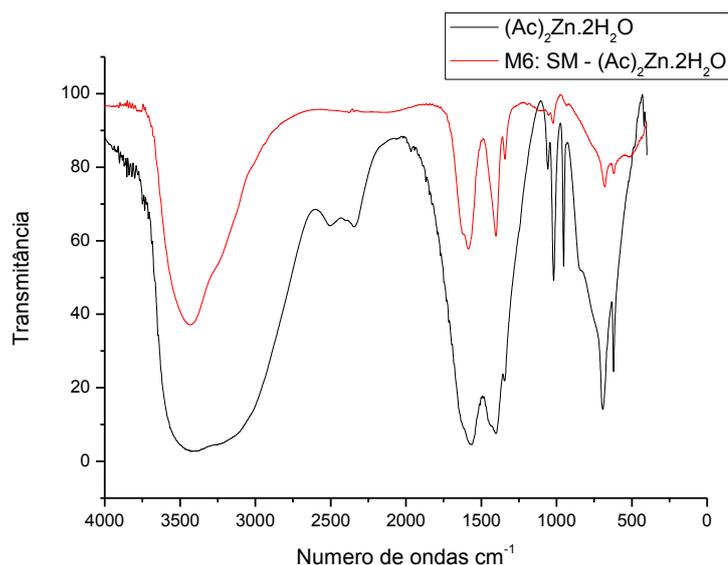
**Esquema 4**

**Tabela 4** Métodos da investigação da reatividade do salicilato de metila com acetato de zinco(II).

Método	Metal/ Ligante (mmol)	Solv. (mL)	Tempo Refluxo (h)	Aspecto	P. F (°C).	Rend. (%)
5	0,2/0,4	10 <sup>a</sup> /10 <sup>b</sup>	4-6	---	---	---
6	2/4	50 <sup>a</sup> /50 <sup>b</sup>	4	Cristais Incolores	78-81	25
7	0,2/0,4	10 <sup>a</sup> /10 <sup>c</sup>	4	---	---	---
8	0,2/0,4	10 <sup>a</sup> /10 <sup>b</sup> / 1 <sup>d</sup>	4	---	---	---

a=metanol/ b=THF/ c=acetonitrila/ d=piridina --- não houve formação de cristais

No **Método 6** observamos formação de cristais. Os pontos de fusão dos cristais formados foram diferentes ao do reagente  $(\text{Ac})_2\text{Zn}\cdot 2\text{H}_2\text{O}$  (P.F. 185°C). A caracterização dos cristais formados foi feita a análise dos seus respectivos espectros de infravermelho ilustrado na **Figura 19**.

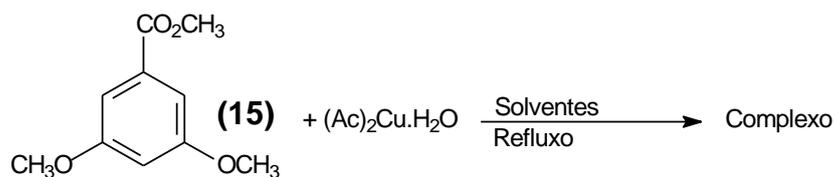


**Figura 19:** Espectros de infravermelho dos cristais obtidos pela reação do salicilatos de metila (M 10) com acetato de zinco(II), comparados ao sal reagente  $(Ac)_2Zn.2H_2O$ .

Comparando os espectros de infravermelho ilustrados na **Figura 19**, observamos que não houve a complexação do ligante salicilato de metila com o metal, as bandas características de acetato ligados a átomos de Zn (II) ( $1586$  e  $1403\text{ cm}^{-1}$ ), estão exatamente nos mesmos valores que os determinados para  $(Ac)_2Zn.2H_2O$ . Apesar dos valores diferenciados de transmitância, os exatos valores de número de onda nos levam a concluir que os produtos de complexação esperados não foram obtidos por esses métodos.

#### 5.4 Estudo da reatividade do íon Cu(II) com 3,5-dimetoxibenzoato de metila

As tentativas de complexação (**Esquema 5**) foram realizadas conforme adaptação de metodologia descrita na literatura<sup>62</sup>, que consiste no refluxo do 3,5-dimetoxibenzoato de metila com acetato de cobre II monoidratado. A variação nas condições reacionais se deu, basicamente, no tipo e quantidade de solvente, e tempo de refluxo conforme descrito na **tabela 5**.



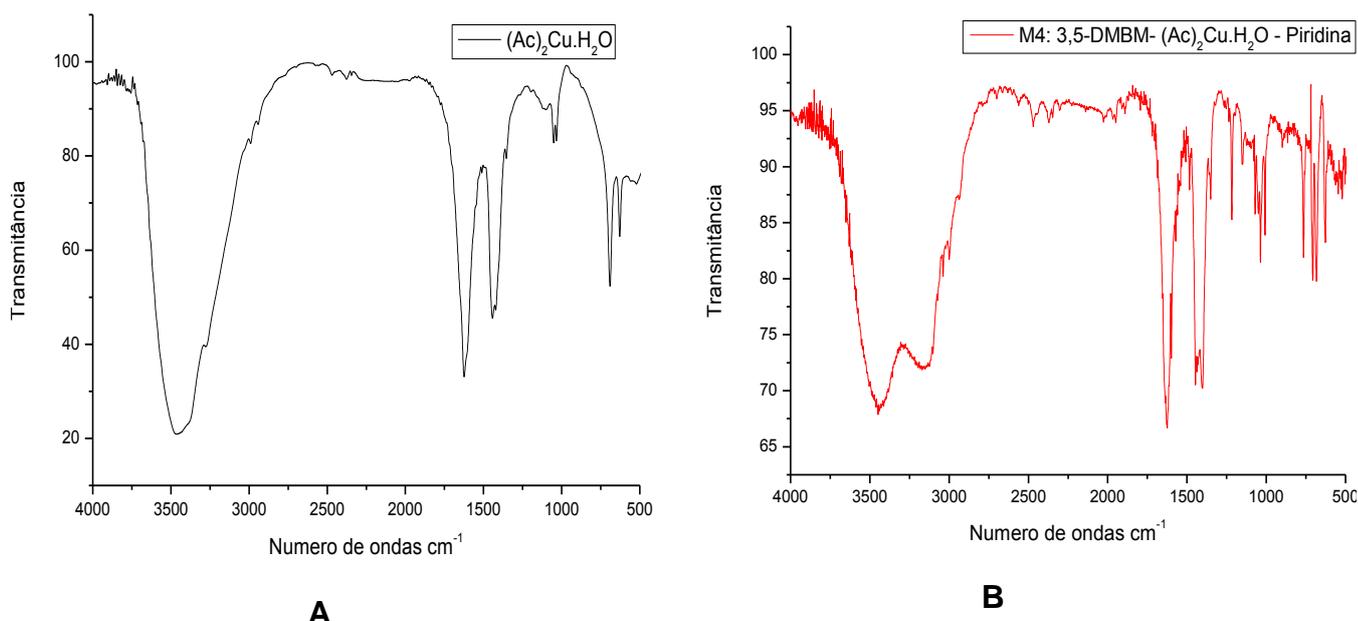
**Esquema 5**

**Tabela 5** Condições da reação de 3,5-dimetoxibenzoato de metila com acetato de cobre (II) testadas.

Método	Metal/ Ligante (mmol)	Solvente (mL)	Tempo Refluxo (h)	Aspecto	P. F. (°C).	Rend. (%)
9	0,2/0,4	10 <sup>a</sup> /10 <sup>b</sup>	4-6	---	---	---
10	2/4	50 <sup>a</sup> /50 <sup>b</sup>	4	---	---	---
11	0,2/0,4	10 <sup>a</sup> /10 <sup>c</sup>	4	---	---	---
12	0,2/0,4	10 <sup>a</sup> /10 <sup>b</sup> /1 <sup>d</sup>	4	Cristais verdes	272 - 278	31

a=metanol/ b=THF/ c=acetonitrila/ d=piridina --- não houve formação de cristais

Somente no **Método 12** observamos a formação de cristais. O ponto de fusão dos cristais formados foi diferente do ligante 3,5-dimetoxibenzoato de metila (P.F. = 47-51°C), e também do (Ac)<sub>2</sub>Cu.H<sub>2</sub>O (P.F.= 235°C). Para caracterização dos cristais formados foi feita a análise dos espectros de infravermelho, comparado ao sal reagente, ilustrados na **Figura 20**.



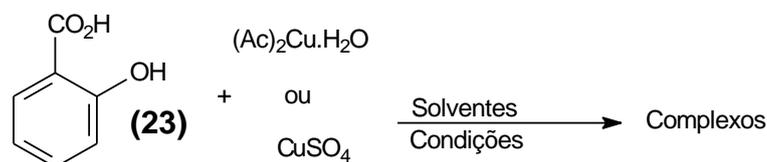
**Figura 20:** Espectros de infravermelho: **A** acetato de cobre(II); **B** produto da reação desse com 3,5-dimetoxibenzoato de metila.

Comparando os espectros de infravermelho ilustrados na **Figura 20**, observamos que não houve a complexação do ligante 3,5-dimetoxibenzoato de metila com o metal. As bandas características dos grupos acetila ligados ao átomo de Cu(II) ( $1622$  e  $1432\text{ cm}^{-1}$ ) coincidem com os valores apresentados no espectro do produto obtido (**B**). Outro dado observado no espectro da **Fig. 20** é uma banda em  $1238\text{ cm}^{-1}$ , que pode ser atribuída a banda C-N em aromáticos e banda em  $3139\text{ cm}^{-1}$  atribuída a N-H, que podem ser referentes à piridina complexada com o acetato de Cu(II).

Observando que não houve reatividade dos ligantes salicilatos com Cu(II) e Zn(II) (item 5.3), com o ligante 3,5-dimetoxibenzoato de metila a metodologia foi testada apenas com o íon Cu(II). Optamos por preparar outros complexos com ácidos precursores dos ésteres salicilatos e benzoatos de alquila resorcinólicos. Dessa forma, não foi realizada a metodologia com o 3,5-dimetoxibenzoato de etila.

## 5.5 Métodos do estudo da reatividade do íon Cu(II) e com ácido salicílico

As tentativas de complexação (**esquema 6**) com ácido salicílico foram realizadas em três diferentes metodologias conforme descritas e adaptadas de metodologia já descrita na literatura<sup>62,62,63</sup>. As variações nas condições reacionais de cada metodologia estão descritas na **tabela 6**.



**Esquema 6**

**Tabela 6** Métodos da investigação da reatividade do ácido salicílico com Cu(II).

Método	AS (mmol)	Metal (mmol)	Solv. (mL)	Tempo Reação (h)	Aspecto	P. F (°C).	Rend. (%)
13	0,4	(Ac) <sub>2</sub> Cu.H <sub>2</sub> O 0,2	10 <sup>a</sup> /10 <sup>b</sup>	Refluxo 4	Precipitado azul claro	156-158	30
14	8	(Ac) <sub>2</sub> Cu.H <sub>2</sub> O 4	50 <sup>c</sup>	Agit./t.a 3	Cristal azul	184-186	41
15	0,2	CuSO <sub>4</sub> 0,2	30 <sup>a</sup> após 1h-10 <sup>d</sup>	Agit./ 60°C 3	Precipitado azul	178-182	43

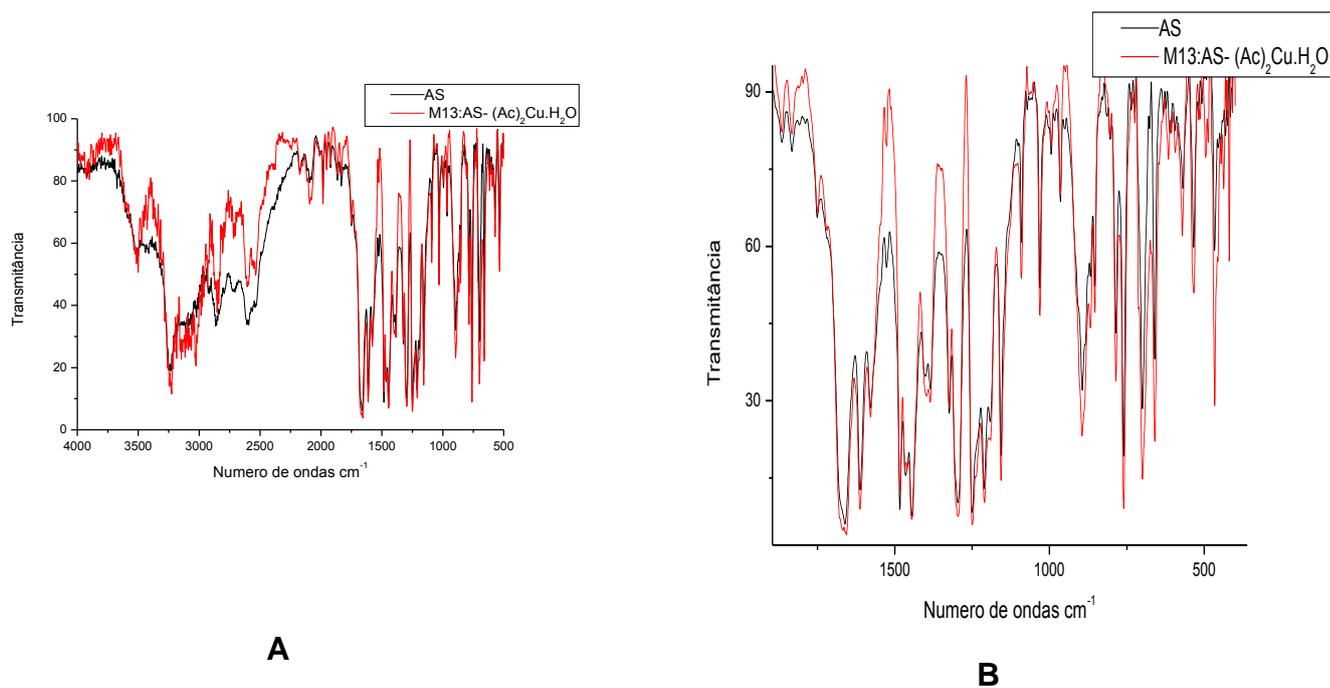
a=metanol/ b=THF/ c=butanol/ d=trietilamina

No **Método 13** observamos que o ponto de fusão (156-158 °C) é semelhante ao do ligante ácido salicílico (157-159 °C). Já nos **Métodos 14** e **15** observamos decomposição dos cristais (184 -186°C/ 178 - 182 °C) em temperatura diferente do ponto de fusão do ligante ácido salicílico (157-159 °C) e também dos sais acetato de cobre(II)(235 °C) e sulfato de cobre (II) (150°C). Para caracterização do cristal e

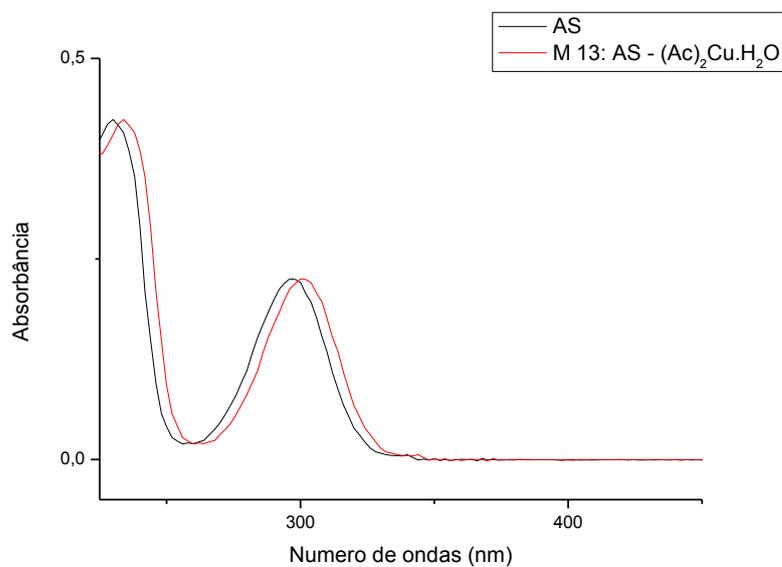
<sup>62</sup> Batista, S. C.; Lunardi, W. G. *Anais do 1º Seminário de Pesquisa, Extensão e Inovação do IF-SC*. **2011**.

<sup>63</sup> Batista, S. C.; Lunardi, W. G. *XIX Encontro de Química da Região Sul*. **2012**.

precipitado formados foi feita a análise dos seus respectivos espectros de infravermelho e Uv/vis ilustrados nas **Figuras 21, 22, 23, 24, 25, e 26.**



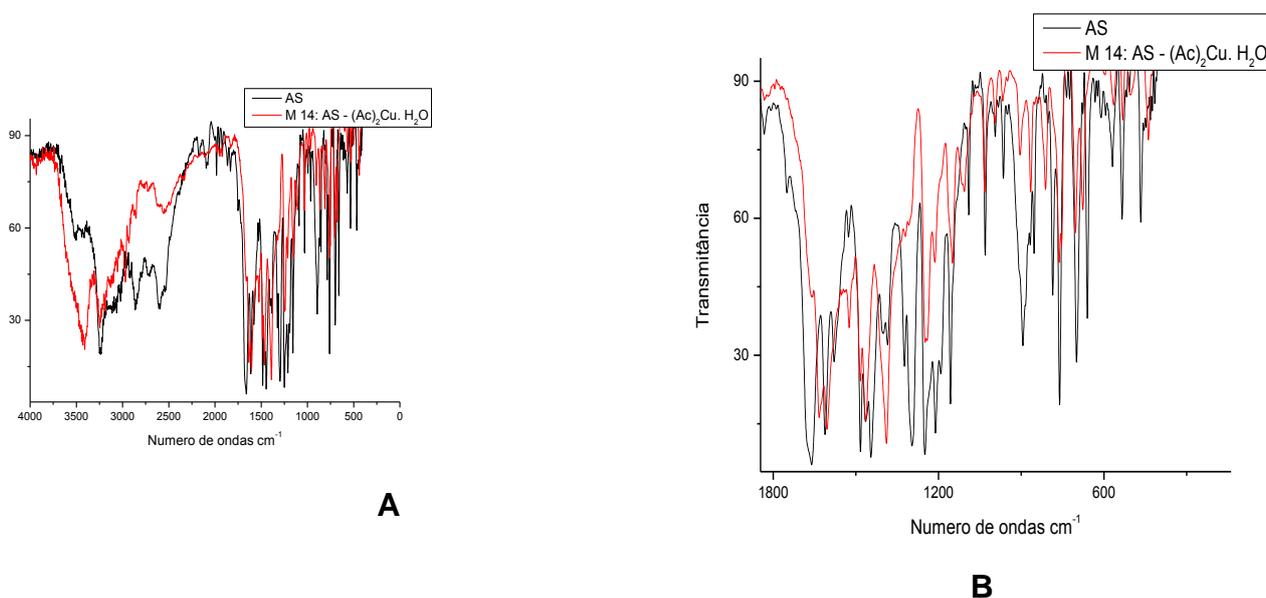
**Figura 21:** Espectros de infravermelho: **A** produto da reação ácido salicílico com (Ac)<sub>2</sub>Cu.H<sub>2</sub>O (M13); **B** Detalhe (1.500- 500 cm<sup>-1</sup>)



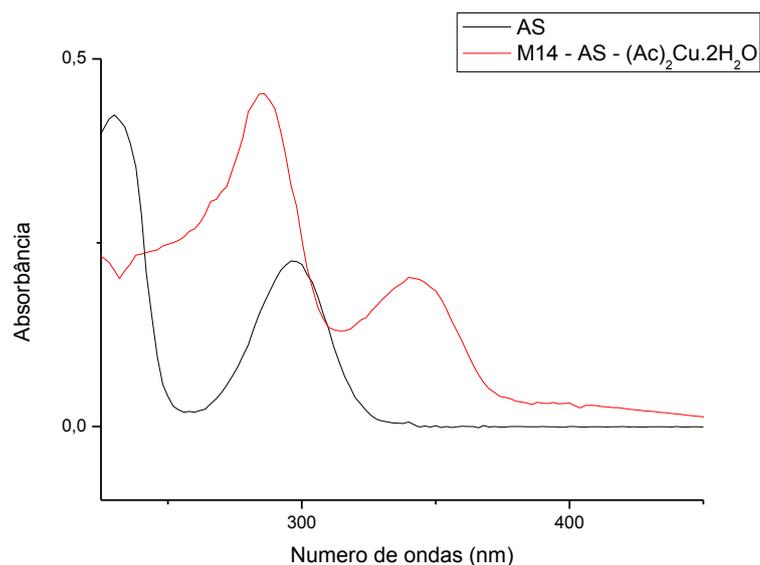
**Figura 22:** Espectros de Uv/vis (sol. etanólica 70% $4,0 \times 10^{-5}$ M) do precipitado da reação ácido salicílico com (Ac)<sub>2</sub>Cu.H<sub>2</sub>O(M13), comparado ao ligante ácido salicílico.

Os espectros de infravermelho ilustrados na **Figura 21** indicam que não houve a formação de complexo, na comparação do espectro do **Método 13** ( $1660\text{ cm}^{-1}$  C=O), com o ligante ácido salicílico ( $3303\text{ cm}^{-1}$  – OH;  $1660\text{ cm}^{-1}$  C=O), observamos que não houve deslocamento de bandas (**Fig. 20 B**), ficando evidente que o precipitado formado é o material de partida ácido salicílico.

Na **Figura 22** os espectros de absorção na região Uv/vis do ligante ácido salicílico e do produto formado no **Método 13** são apresentados. Pode-se observar que houve um pequeno aumento nos valores de absorbância quando comparada ao ligante ácido salicílico, essas bandas podem ser atribuídas basicamente a dois tipos de transição internas do ligante ( $n \rightarrow \pi^*$  ;  $\pi \rightarrow \pi^*$ ).



**Figura 23:** Espectros de infravermelho: **A** produto da reação ácido salicílico com  $(\text{Ac})_2\text{Cu} \cdot \text{H}_2\text{O}$  (M14); **B** Detalhe Detalhe ( $1.800\text{-} 500\text{ cm}^{-1}$ ).

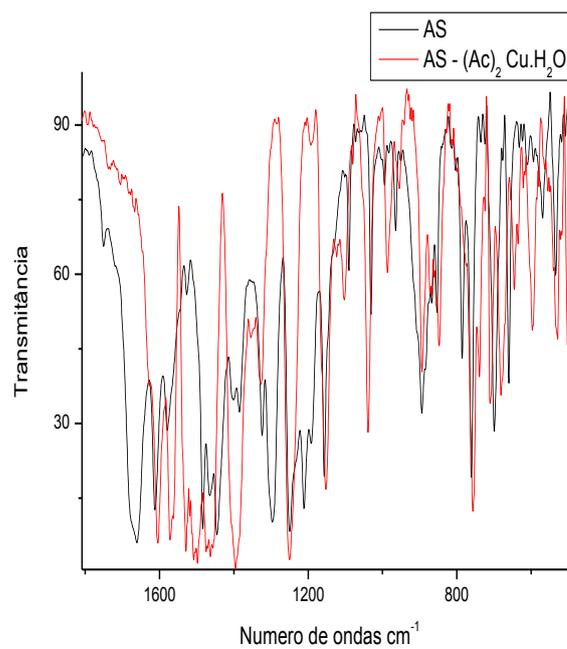
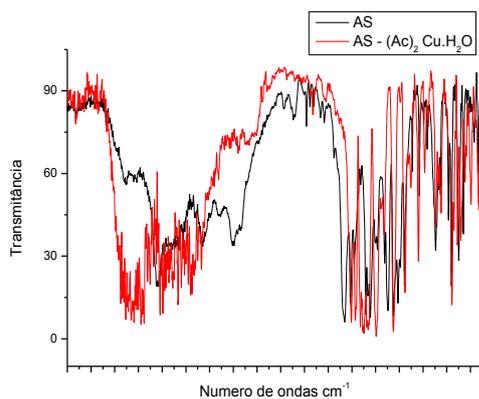


**Figura 24:** Espectros de Uv/vis (sol. etanólica 70% $4,0 \times 10^{-5}$ M) do cristal da reação ácido salicílico com  $(Ac)_2Cu.H_2O$ (M14), comparado ao ligante ácido salicílico.

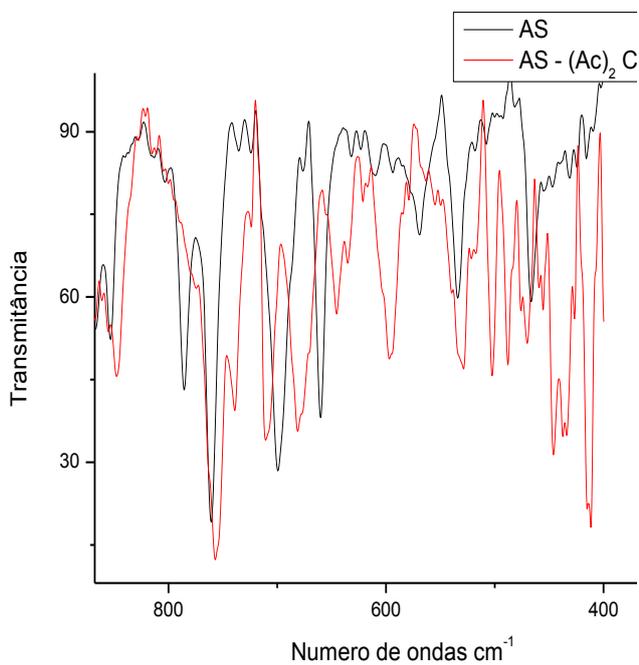
Os espectros de infravermelho ilustrados na **Figura 23** indicam a formação do complexo, na comparação do espectro do **Método 14**, com o ligante ácido salicílico ( $3303\text{ cm}^{-1}$  – OH;  $1660\text{ cm}^{-1}$  C=O) fica evidente o deslocamento da banda da C=O do ligante (**Fig. 20 B**), verifica-se a presença de duas intensas bandas ( $1648\text{ cm}^{-1}$  ass COO<sup>-</sup>; e  $1431\text{ cm}^{-1}$  sim COO<sup>-</sup>) o que caracteriza a presença do ânion carboxilato ligando ao íon metálico na forma bidentada<sup>63,64,64</sup>.

Na **Figura 24** os espectros de absorção na regiões Uv/vis do ligante ácido salicílico e do microcristal formado no **Método 14** são apresentados. Maiores valores de absorbância são encontrados nos microcristais do que quando comparado ao ligante ácido salicílico e a formação de um leve ombro na região do visível (406 nm) sugerem a formação do complexo de ácido salicílico com íon Cu(II). Para a proposta estrutural do complexo são necessárias análises complementares.

<sup>64</sup> Barros, M. C. P.; Paula, J. R.; Rezende, M. O. O. *Quím. Nova*, 17 (1994) 5.

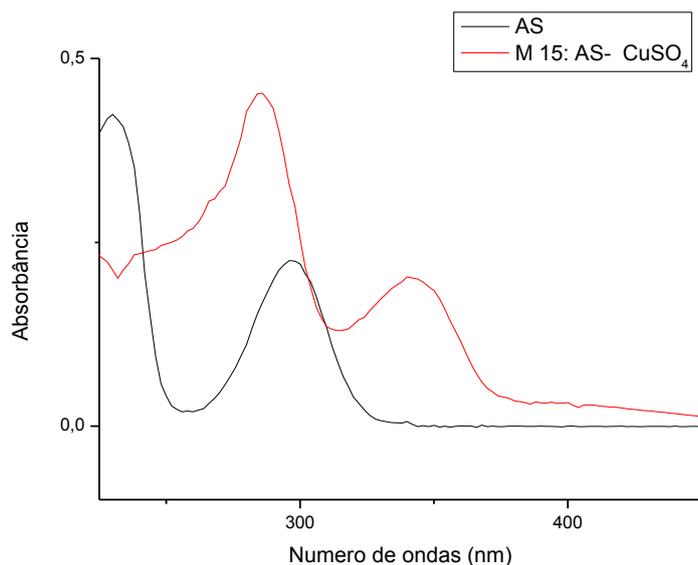


**B**



**C**

**Figura 25:** Espectros de infravermelho: **A** produto da reação ácido salicílico com  $\text{CuSO}_4$  (M15); **B** Detalhe do espectro **A**; **C** Detalhe de **A**.



**Figura 26:** Espectros de Uv/vis (sol. etanólica 70% $4,0 \times 10^{-5}$ M) do precipitado da reação ácido salicílico com  $\text{CuSO}_4$  (M15), comparado ao ligante ácido salicílico.

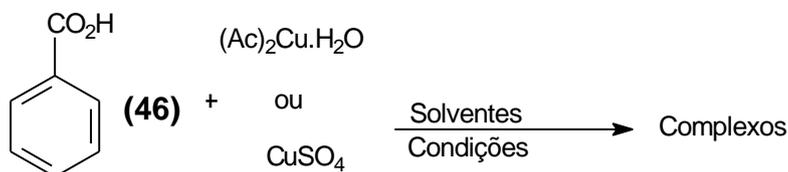
Os espectros de infravermelho ilustrados na **Figura 25** indicam a formação do complexo, na comparação do espectro do **Método 15**, com o ligante ácido salicílico ( $3303 \text{ cm}^{-1}$  – OH;  $1660 \text{ cm}^{-1}$  C=O) fica evidente o deslocamento da banda da C=O do ligante (**Fig. 25 B**), verifica-se a presença de duas intensas bandas ( $1600 \text{ cm}^{-1}$  ass COO-; e  $1521 \text{ cm}^{-1}$  sim COO-) o que caracteriza a presença do ânion carboxilato ligando ao íon metálico na forma bidentada<sup>63,64,65</sup>. A análise do espectro sugere a complexação do ligante trietilamina ao metal, já que aparece duas bandas ( $525 - 501 \text{ cm}^{-1}$ ), que podem ser atribuídas as interações (N→Cu) e (O→Cu) respectivamente (**Fig. 25 C**)<sup>65</sup>.

Na **Figura 26** os espectros de absorção na regiões Uv/vis do ligante ácido salicílico e do pó formado no **Método 15** são apresentados. Maiores valores de absorbância são encontrados nos microcristais do que quando comparado ao ligante ácido salicílico e a formação de um leve ombro na região do visível (406 nm) sugerem a formação do complexo de ácido salicílico com íon Cu(II). Para a proposta estrutural do complexo são necessárias análises complementares.

<sup>65</sup> Adbel –Latif, S. A.; Hassib, H.B.; Issa, Y. M. *Spectroq. Acta Part A* 67 (2007) 950.

## 5.6 Métodos do estudo da reatividade do íon Cu(II) e com ácido benzóico

As tentativas de complexação (**esquema 7**) com ácido benzóico foram realizadas em três diferentes metodologias conforme descritas e adaptadas de metodologia já descrita na literatura <sup>62,63,64</sup>. A variação nas condições reacionais de cada metodologia estão descritas na **tabela 7**.



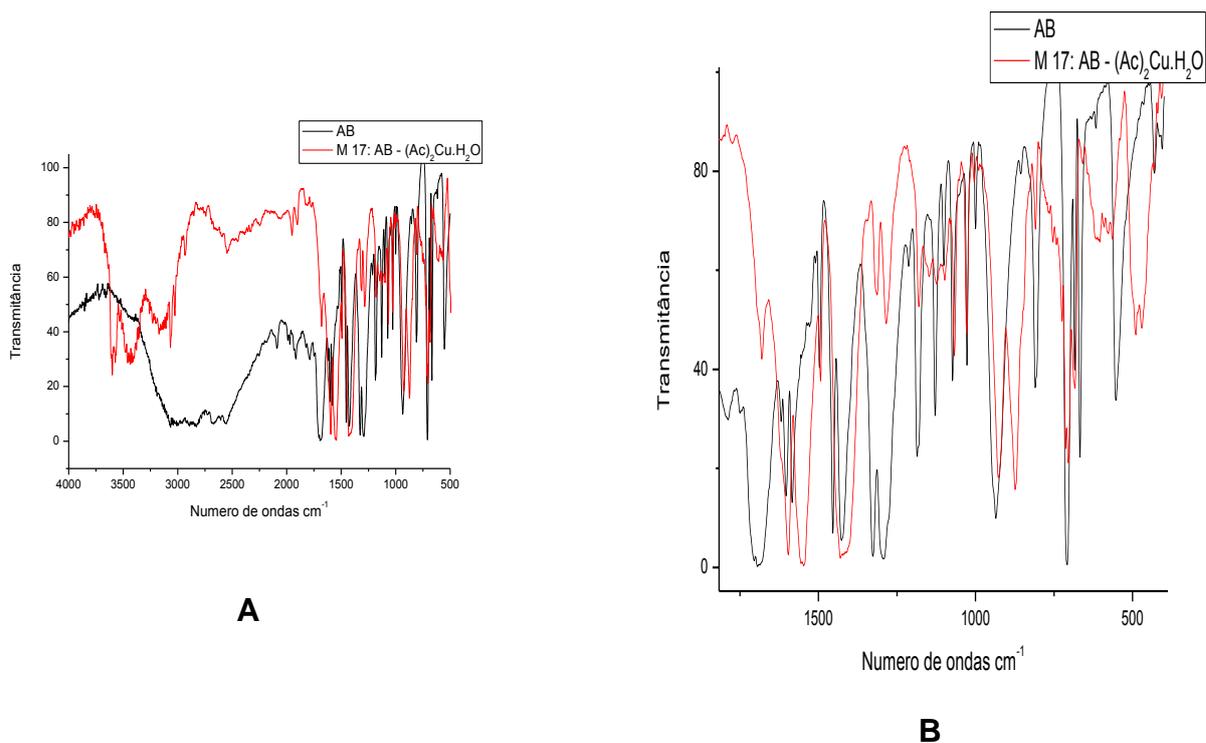
**Esquema 7**

**Tabela 7** Métodos da investigação da reatividade do ácido benzóico com Cu(II).

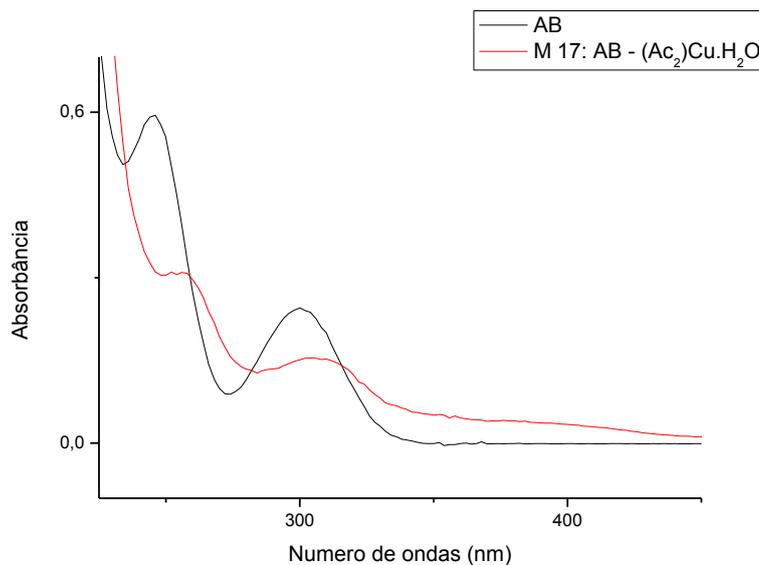
Método	AB (mmol)	Metal (mmol)	Solv. (mL)	Tempo Reação (h)	Aspecto	P. F (°C).	Rend. (%)
16	0,4	$(Ac)_2Cu \cdot H_2O$ 0,2	10 <sup>a</sup> /10 <sup>b</sup>	Refluxo 4	---	---	---
17	8	$(Ac)_2Cu \cdot H_2O$ 4	50 <sup>c</sup>	Agit./t.a 3	Cristal azul	185-188	41
18	0,2	$CuSO_4$ 0,2	30 <sup>a</sup> após 1h-10 <sup>d</sup>	Agit./ 60 <sup>oC</sup> 3	---	---	---

a=metanol/ b=THF/ c=butanol/ d=triethylamina    --- não houve formação de cristais

No **Método 17** observamos que o PF (185-188°C) é diferente do ligante ácido benzóico (122.1°C) e também do sal acetato de cobre (II) (235°C). Para caracterização do cristal, foi feita análise dos seus respectivos espectros de IV e Uv/vis ilustrados nas **Figuras 27 e 28**.



**Figura 27:** Espectros de infravermelho: **A** produto da reação ácido benzóico com (Ac)<sub>2</sub>Cu.H<sub>2</sub>O (M17); **B** Detalhe do espectro **A**.



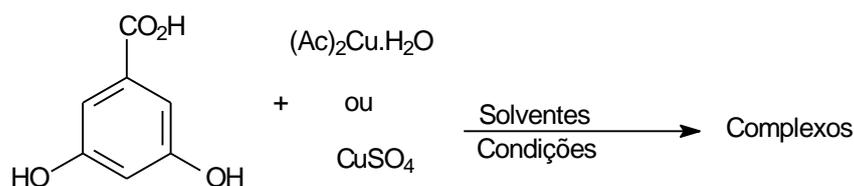
**Figura 28:** Espectros de Uv/vis (sol. etanólica 70%  $4,0 \times 10^{-5}$ M) do precipitado da reação ácido benzoico com (Ac)<sub>2</sub>Cu.H<sub>2</sub>O(M17), comparado ao ligante ácido benzóico.

Os espectros de infravermelho ilustrados na **Figura 27** indicam a formação do complexo, na comparação do espectro do **Método 17**, com o ligante ácido benzóico ( $3469\text{ cm}^{-1}$  – OH;  $1693\text{ cm}^{-1}$  C=O) fica evidente o deslocamento da banda da C=O do ligante (**Fig. 27 B**), verifica-se a presença de duas intensas bandas ( $1599\text{ cm}^{-1}$  ass COO<sup>-</sup>; e  $1432\text{ cm}^{-1}$  sim COO<sup>-</sup>) o que caracteriza a presença do ânion carboxilato ligando ao íon metálico na forma bidentada<sup>63,64,65</sup>.

Na **Figura 28** os espectros de absorção na região Uv/vis do ligante ácido benzoico e do pó formado no **Método 17** são apresentados. Maiores valores de absorbância são encontrados no precipitado do que quando comparado ao ligante ácido benzoico sugerem a formação do complexo de ácido benzoico com íon Cu(II). Para a proposta estrutural do complexo são necessárias análises complementares.

### 5.7 Métodos do estudo da reatividade do íon Cu(II) e com ácido 3,5-diidroxibenzoico

As tentativas de complexação (**esquema 8**) com ácido 3,5-diidroxibenzoico foram realizadas em três diferentes metodologias conforme descritas e adaptadas de metodologia já descrita na literatura<sup>62,63,64</sup>. A variação nas condições reacionais de cada metodologia estão descritas na **tabela 8**.



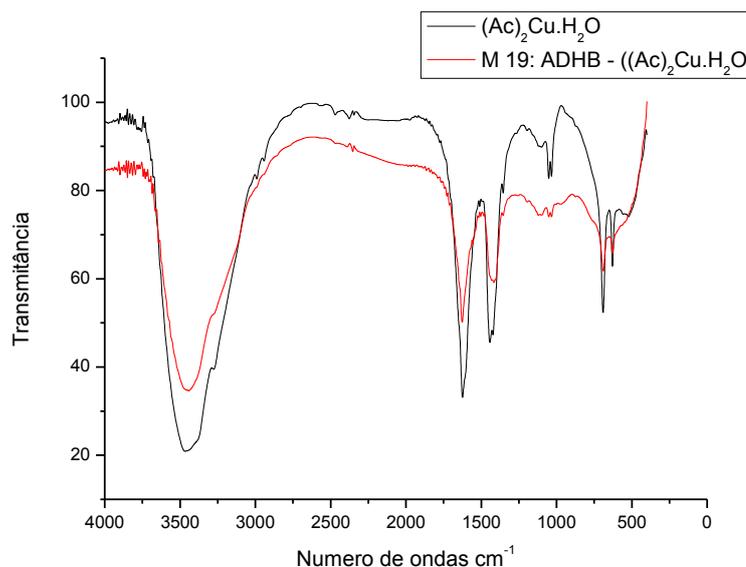
(13) **Esquema 8**

**Tabela 8** Métodos da investigação da reatividade do ácido 3,5-diidroxibenzóico com Cu(II).

Método	AS (mmol)	Metal (mmol)	Solv. (mL)	Tempo Reação (h)	Aspecto	P. F (°C).	Rend. (%)
19	0,4	(Ac) <sub>2</sub> Cu.H <sub>2</sub> O 0,2	10 <sup>a</sup> /10 <sup>b</sup>	Refluxo 4	Cristal verde	247-251	28
20	8	(Ac) <sub>2</sub> Cu.H <sub>2</sub> O 4	50 <sup>c</sup>	Agit./t.a 3	---	---	---
21	0,2	CuSO <sub>4</sub> 0,2	30 <sup>a</sup> após 1h-10 <sup>d</sup>	Agit./ 60 <sup>o</sup> C 3	Cristal azul	190-195	23

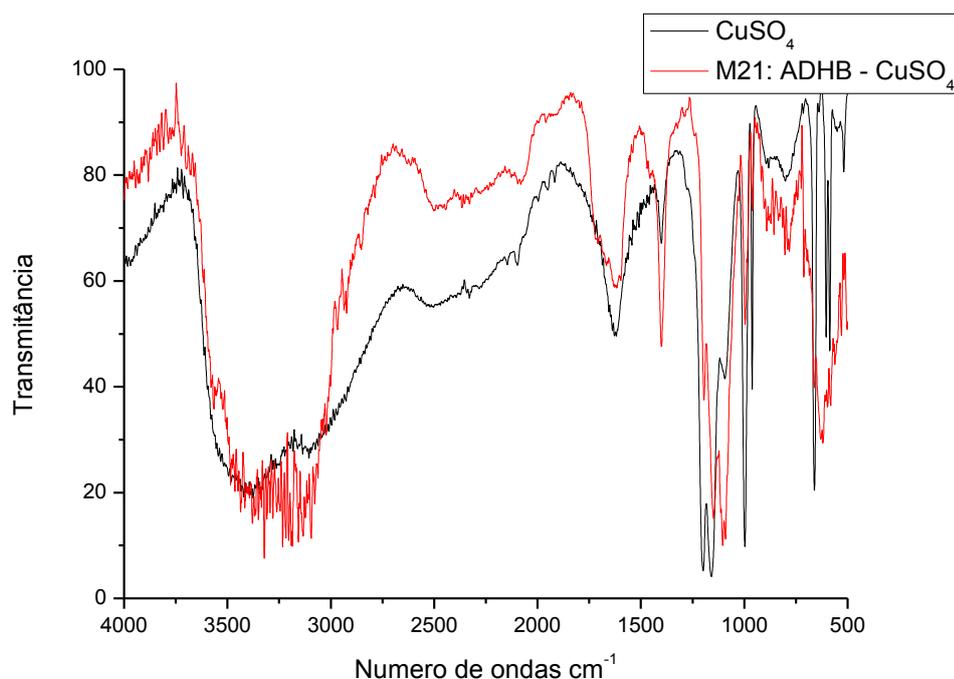
a=metanol/ b=THF/ c=butanol/ d=triethylamina --- não houve formação de cristais

O ponto de fusão apresentado na **Tabela 8**, correspondente aos **Métodos 19 e 21**, foi semelhante aos sais metálicos de partida: (Ac)<sub>2</sub>Cu.H<sub>2</sub>O (235°C) e CuSO<sub>4</sub> (150°C). E também do ligante de partida ácido 3,5-diidroxibenzóico (235-237°C). Para caracterização dos cristais formados, foram feita análise de IV, e seus respectivos espectros estão ilustrados nas **Figuras 29 e 30**.



**Figura 29:** Espectro de infravermelho dos cristais obtidos pela reação do ácido 3,5-diidroxibenzóico (M19), comparado ao sal reagente (Ac)<sub>2</sub>Cu.H<sub>2</sub>O.

Comparando os espectros de infravermelho ilustrados na **Figura 29**, observamos que não houve a complexação do ligante ácido 3.5-diidroxibenzóico com o metal, as bandas características de acetato ligados a átomos de Cu (II) ( $1622$  e  $1432\text{ cm}^{-1}$ ), estão exatamente nos mesmos valores que os determinados para  $(\text{Ac})_2\text{Cu}\cdot\text{H}_2\text{O}$ . Apesar dos valores diferenciados de transmitância, os exatos valores de número de onda nos levam a concluir que o produto de complexação esperado não foi obtido por esse método.

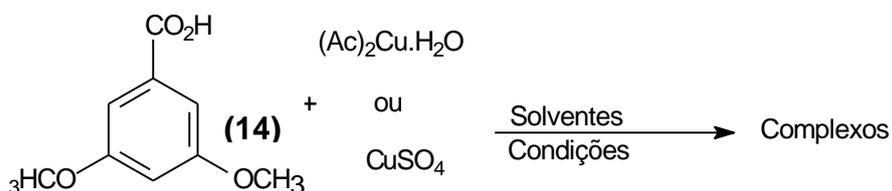


**Figura 30:** Espectro de infravermelho dos cristais obtidos pela reação do ácido 3,5-diidroxibenzóico (M21), comparado ao sal reagente  $\text{CuSO}_4$ .

Comparando os espectros de infravermelho ilustrados na **Figura 30**, observamos que não houve a complexação do ligante ácido 3.5-diidroxibenzóico com o metal, a banda média característica de sulfato ligado a átomos de Cu (II) ( $1617\text{ cm}^{-1}$ ), está exatamente no mesmo valor que determinados para  $\text{CuSO}_4$ . Apesar dos valores diferenciados de transmitância, o valor exato de número de onda, nos leva a concluir que o produto de complexação esperado não foi obtido por esse método.

## 5.8 Métodos do estudo da reatividade do íon Cu(II) e com ácido 3,5-dimetoxibenzóico

As tentativas de complexação (**esquema 9**) com ácido 3,5-dimetoxibenzóico foram realizadas em três diferentes metodologias conforme descritas e adaptadas de metodologia já descrita na literatura <sup>62,63,64</sup>. A variação nas condições reacionais de cada metodologia estão descritas na **tabela 9**.



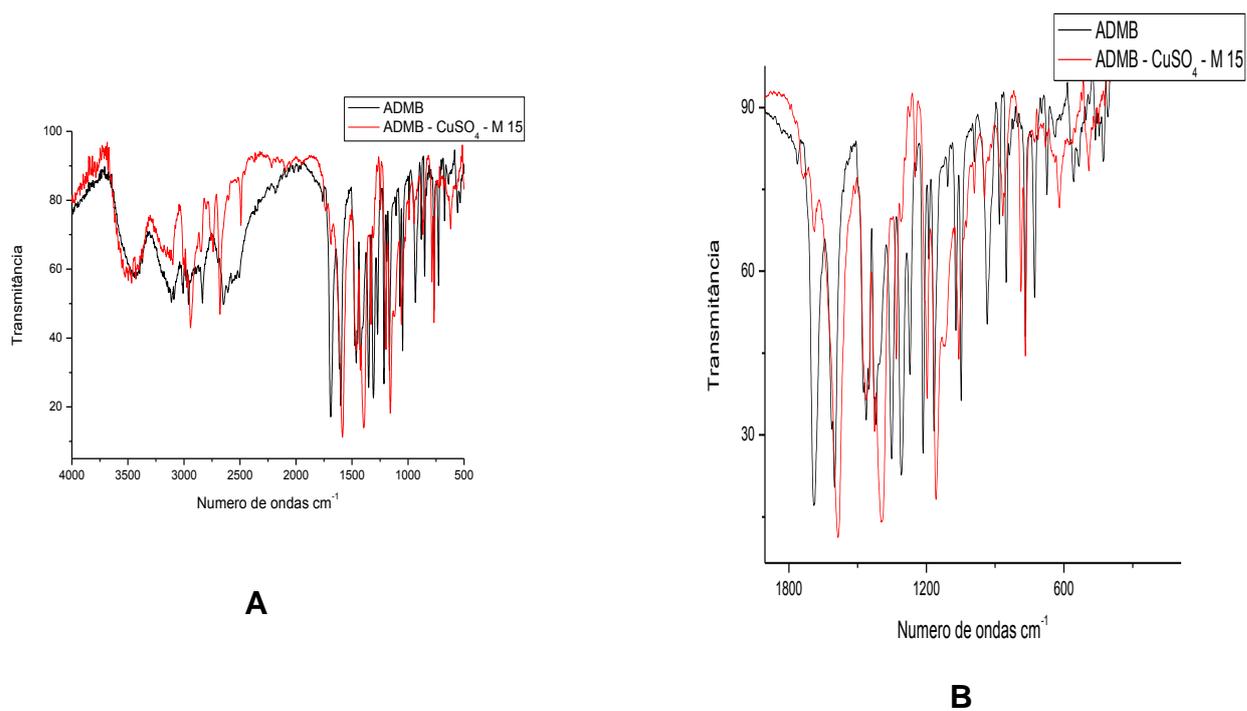
**Esquema 9**

**Tabela 9** Métodos da investigação da reatividade do ácido 3,5-dimetoxibenzóico com Cu(II).

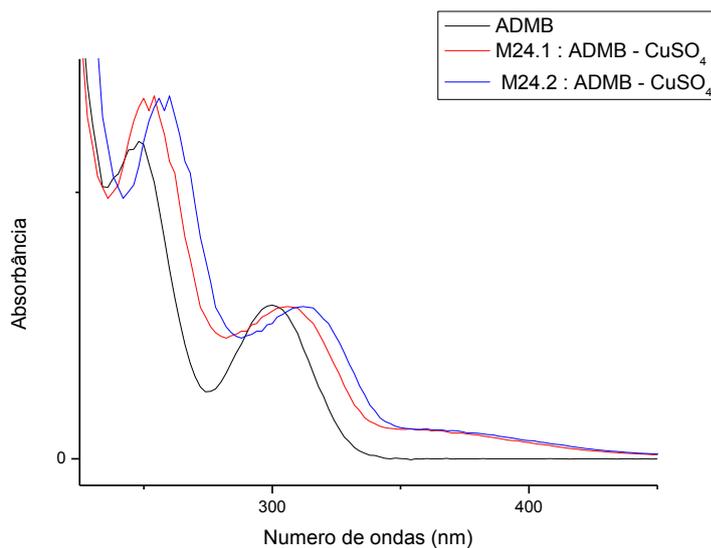
Método	AS (mmol)	Metal (mmol)	Solv. (mL)	Tempo Reação (h)	Aspecto	P. F (°C).	Rend. (%)
22	0,4	$(Ac)_2Cu \cdot H_2O$ 0,2	10 <sup>a</sup> /10 <sup>b</sup>	Refluxo 4	---	---	---
23	8	$(Ac)_2Cu \cdot H_2O$ 4	50 <sup>c</sup>	Agit./t.a 3	---	---	---
24	0,2	$CuSO_4$ 0,2	30 <sup>a</sup> após 1h-10 <sup>d</sup>	Agit./ 60 <sup>o</sup> C 3	Pó azul	204-209	44%

a=metanol/ b=THF/ c=butanol/ d=trietilamina ---não houve formação de cristais

O ponto de fusão apresentado na **Tabela 9**, correspondente ao precipitado formado no **Método 24**, foi diferente do sal metálico  $CuSO_4$  (150°C). E também do ligante de partida ácido 3,5-dimetoxibenzóico (181-185°C). Para caracterização dos cristais formados, foram feita análise de IV, e seus respectivos espectros estão ilustrados nas **Figuras 31 e 32**.



**Figura 31:** Espectros de infravermelho: **A** produto da reação ácido 3,5-dimetoxibenzóico com  $\text{CuSO}_4$  (M24); **B** Detalhe do espectro **A**.



**Figura 32:** Espectros de Uv/vis (sol. etanólica 70%  $4,0 \times 10^{-5}\text{M}$ ) do precipitado da reação ácido 3,5-dimetoxibenzóico com  $\text{CuSO}_4$ (M24), comparado ao ligante ácido 3,5-dimetoxibenzóico.

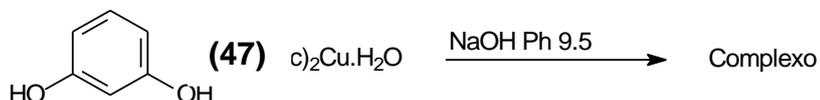
Os espectros de infravermelho ilustrados na **Figura 31** indicam a formação do complexo, na comparação do espectro do **Método 24**, com o ligante ácido 3,5-dimetoxibenzóico ( $3449\text{ cm}^{-1}$  – OH;  $1717\text{ cm}^{-1}$  C=O) fica evidente o deslocamento da banda da C=O do ligante (**Fig.32 B**), verifica-se a presença de duas intensas bandas ( $1588\text{ cm}^{-1}$  ass COO<sup>-</sup>; e  $1417\text{ cm}^{-1}$  sim COO<sup>-</sup>), o que caracteriza a presença do ânion carboxilato ligando ao íon metálico na forma bidentada<sup>63,64,65</sup>.

Na **Figura 32** os espectros de absorção na região Uv/vis do ligante ácido 3,5-dimetoxibenzóico e do pó formado no **Método 24** são apresentados. Maiores valores de absorbância são encontrados no precipitado do que quando comparado ao ligante ácido 3,5-dimetoxibenzóico sugerem a formação do complexo de ácido 3,5-dimetoxibenzóico com íon Cu(II). Para a proposta estrutural do complexo são necessárias análises complementares.

Verificou-se a não reatividade do íon metálico com os ligantes ésteres, tanto para os salicilatos como os 3,5 benzoatos de alquila. Nos ligantes ácidos que tem a carga mais disponível, facilitando a interação metal-ligante, alguns ligantes indicaram a reatividade com o íon Cu(II).

### 5.9 Estudo da reatividade do íon Cu(II) com resorcinol

A tentativa de complexação (**esquema 10**) foi realizada numa metodologia que consiste no refluxo do resorcinol com acetato de Cobre II monoidratado. As condições reacionais estão descritas na **tabela 10**.

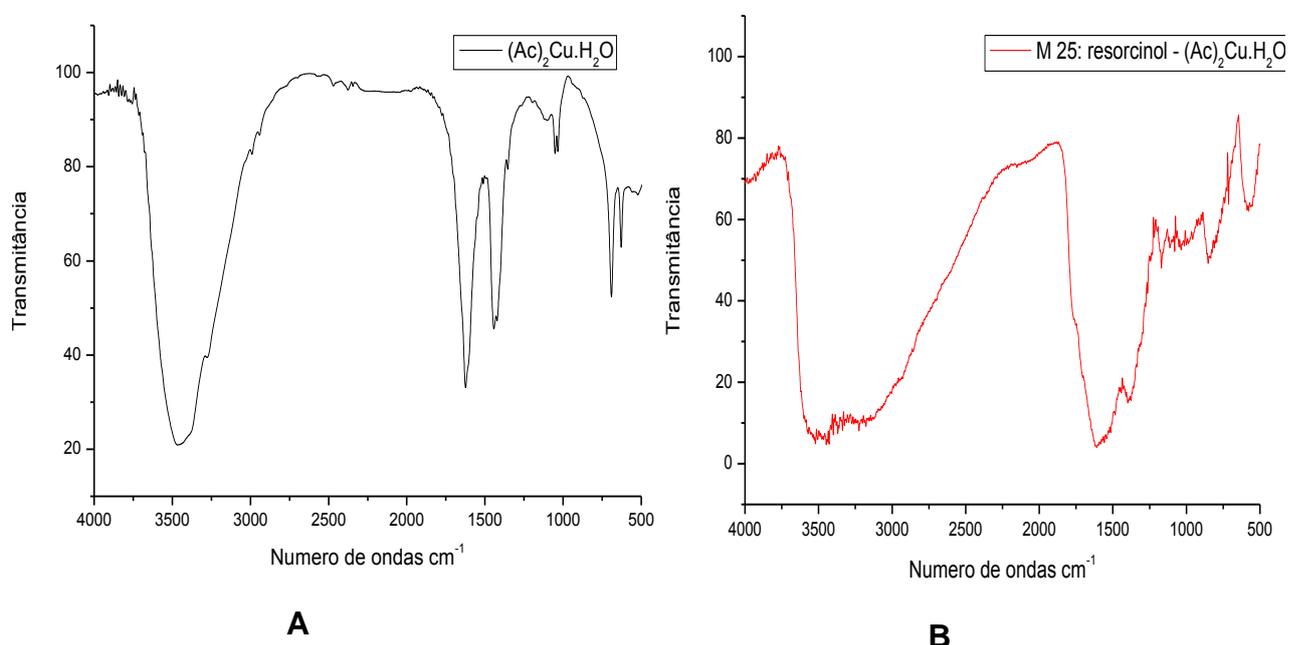


**Esquema 10**

**Tabela 10** Condições da reação de resorcinol com acetato de cobre (II) testadas

Tentativa	NaOH pH 9,5 (ml)	Ligante (mmol)	Acetato de Cu(II) (mmol)	Tempo Refluxo (h)	Aspecto	P. F (°C).	Rend. (%)
25	20	0,4	0,2	2	Precipitado marron	170 -173	22

No **Método 25** observamos formação de em precipitado marron. Os pontos de fusão dos cristais formados foram diferentes ao do reagente  $(Ac)_2Cu.H_2O$  (PF  $235^\circ C$ ). A caracterização dos cristais formados foi feita a análise dos seus respectivos espectros de infravermelho ilustrado na **Figura 33**.

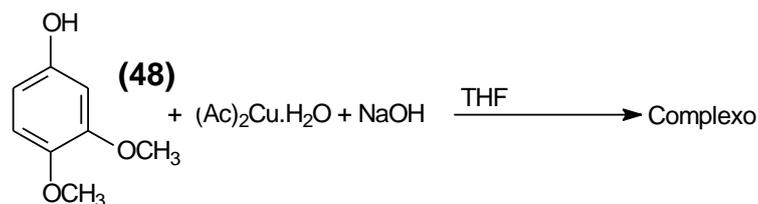


**Figura 33:** Espectros de infravermelho: **A** acetato de cobre(II); **B** produto da reação desse com resorcinol.

Comparando os espectros de infravermelho ilustrados na **Figura 33**, observamos que não houve a complexação do ligante resorcinol com o metal, as bandas características de acetato ligados a átomos de Cu (II) ( $1622$  e  $1432\text{ cm}^{-1}$ ), estão exatamente nos mesmos valores que os determinados para  $(Ac)_2Cu.H_2O$ . Apesar dos valores diferenciados de transmitância, os exatos valores de número de onda nos levam a concluir que o produto de complexação esperado não foi obtido por esse método.

### 5.10 Estudo da reatividade do íon Cu(II) com 3,4 dimetoxifenol

A tentativa de complexação (**esquema 11**) foi realizada numa metodologia que consiste no refluxo do 3,4dimetoxifenol com acetato de Cobre II monoidratado. As condições reacionais estão descritas na **tabela 11**.

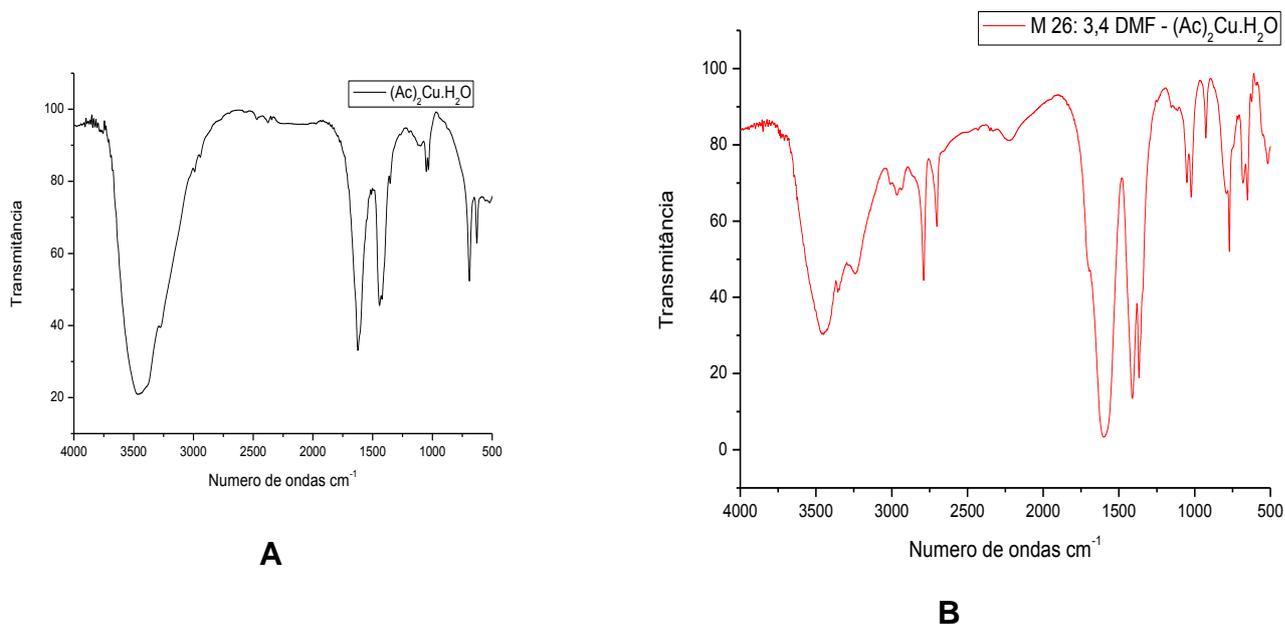


**Esquema 11**

**Tabela 11:** Condições da reação de 3,4-dimetoxifenol com acetato de cobre (II) testadas.

Método	NaOH (mmol)	Ligante (mmol)	Acetato de Cu(II) (mmol)	THF. (mL)	Tempo Refluxo (h)	Aspecto	P. F (°C).	Rend. (%)
26	2	4	2	50	4	Pó marron	135 -140	27

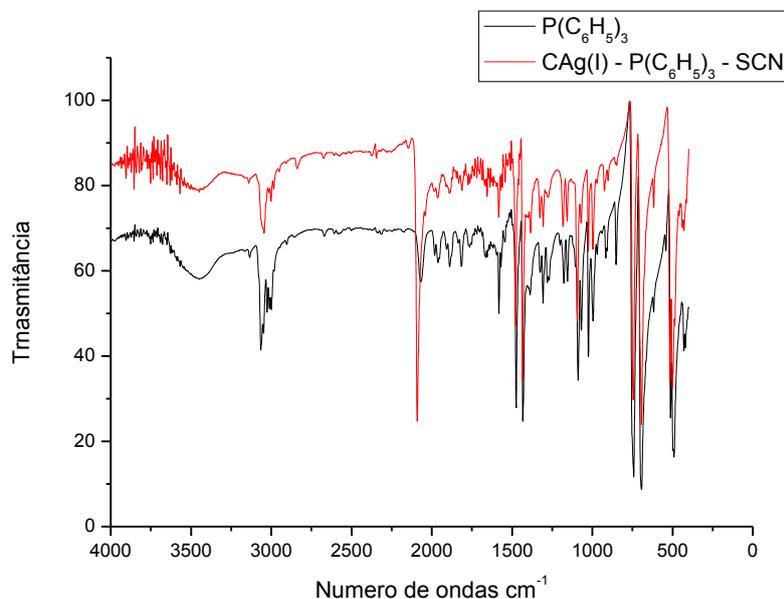
No **Método 26** observamos formação de em precipitado marron. Os pontos de fusão dos cristais formados foram diferentes ao do reagente  $(Ac)_2Cu.H_2O$  (PF  $235^\circ C$ ). A caracterização dos cristais formados foi feita a análise dos seus respectivos espectros de infravermelho ilustrado na **Figura 34**.



**Figura 34:** Espectros de infravermelho: **A** acetato de cobre(II); **B** produto da reação desse com 3,4-dimetoxifenol.



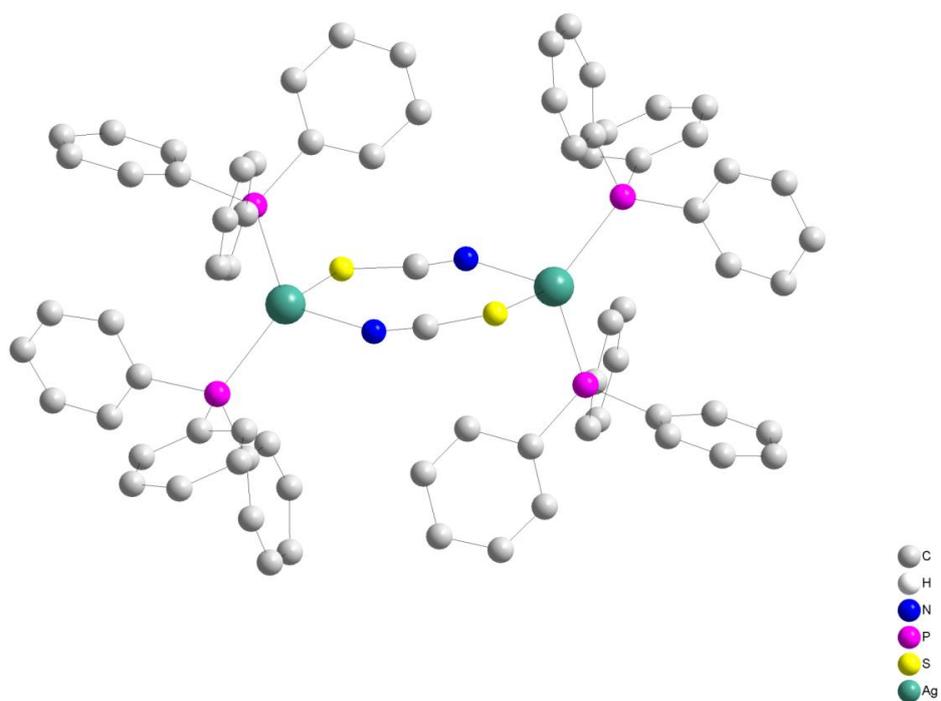
Conforme apresentado na Tabela 12, o complexo teve bom rendimento, e ponto de fusão diferentes dos ligantes trifetilfosfina (80 °C), tiocianato de potássio (170- 179°C), e um pouco acima do AgNO<sub>3</sub> (210°C). Para caracterização do complexo foram feitas análises de infravermelho ilustrado na **Figura 35**.



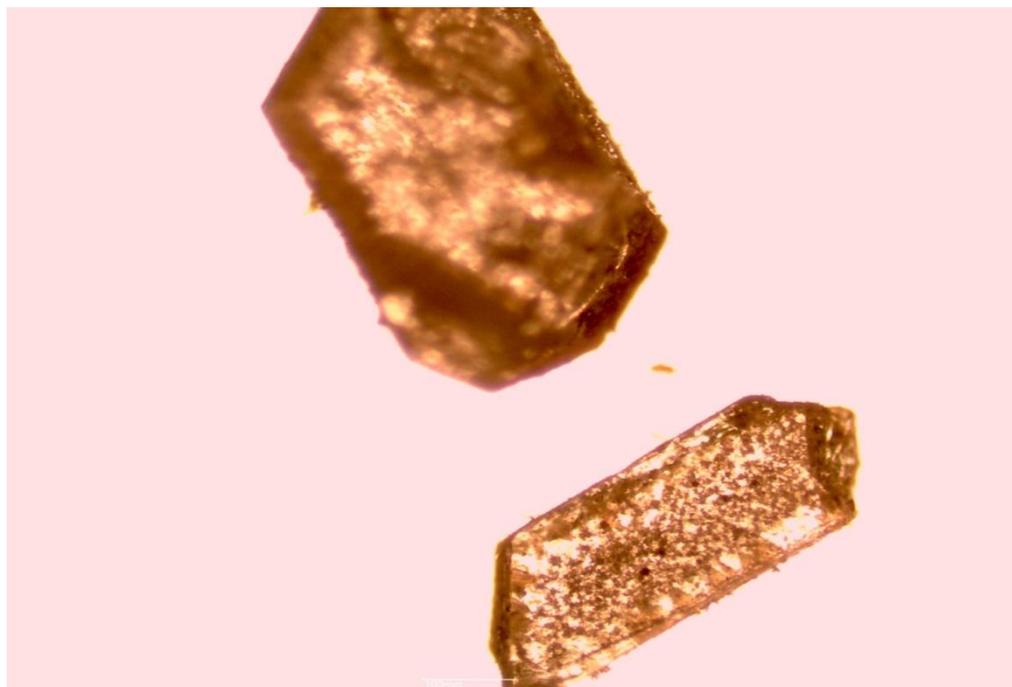
**Figura 35:** Espectro de infravermelho do complexo de Ag(I) e o ligante trifetilfosfina.

Comparando o espectro da trifetilfosfina com o complexo formado observa-se que as bandas características da trifetilfosfina estão claramente presentes no espectro do complexo. A evidência da complexação do ligante tiocianato se dá por uma banda intensa em 2090 cm<sup>-1</sup>, por ser uma banda característica do ligante (SCN).

Para elucidação estrutural do complexo foi feita análise dos monocristais formados por difração de raio-X, conforme ilustra a **Figura 36**.



**Figura 36:** Projeção DIAMOND<sup>60</sup> do complexo de Ag(I). Os átomos de hidrogênio foram omitidos para maior clareza.



**Figura 37:** Foto monocristal do complexo de Ag(I).

## 6. CONCLUSÃO

Os ligantes salicilatos de metila e etila, e 3,5-dimetoxibenzoato de metila e etila foram obtidos através de reações de esterificação de seus respectivos ácidos, em bons rendimentos e pureza e foram caracterizados por espectroscopia de massas, infravermelho e por ponto de fusão, comparados aos padrões obtidos anteriormente em nosso grupo de pesquisa.

As metodologias testadas na complexação desses éteres benzoicos ligantes com sais de Cu(II) e Zn(II) não se mostraram eficientes. As análises realizadas dos cristais eventualmente obtidos nessas metodologias evidenciaram que não foram formados os produtos esperados, mas geralmente a complexação de algum solvente com o sal reagente ou mesmo o próprio sal de cobre.

Nas metodologias de complexação dos ácidos com o íon Cu(II) com os ácidos benzoicos correspondentes aos ésteres, observamos a formação de complexos para o ácido salicílico com acetato e sulfato de cobre (**Métodos 13, 14 e 15**). As análises de infravermelho e Uv/vis, indicaram a formação de um inédito complexo de Cu(II) com o ácido 3,5-dimetoxibenzóico (**Método 24**), sendo necessárias análises complementares para uma proposta estrutural desse complexo. A análise de infravermelho também indicou a formação de um complexo de Cu(II) com ácido benzóico.

Esses resultados nos indicam que a presença da carboxila do ácido, ou seja, a presença do H-O livre é importante fator na reatividade dessas substâncias com os sais testados.

Em nosso trabalho, visando a obtenção de substância antitumoral, realizamos a preparação de complexo inédito de Ag(I) com trifenilfosfina e tiocianato de potássio, caracterizado por infravermelho e sua estrutura elucidada por difração de raio-X. A substância foi enviada para avaliação da atividade tumoral

Ainda estamos finalizando as análises complementares dessa substância.

Considerando o grande potencial farmacológico dos ligantes testados, pretendemos ainda continuar com a investigação para obtenção de seus complexos metálicos, que poderiam aumentar significativamente suas atividades biológicas e aplicações farmacológicas.

## REFERÊNCIAS

1. Weder, J. E.; Dillon, C. T.; Hambley, T. W.; Kennedy, B. J.; Lay, P. A.; Biffin, J. R.; Regtop, H. R.; Davies, N. M. *Coord. Chem. Rev.* 95 (2002) 126.
2. Rossi, A. P. L. Análise dos efeitos tóxicos de íons metálicos de Transição ( $\text{Co}^{+2}$ ,  $\text{Ni}^{+2}$ ,  $\text{Cu}^{+2}$ ,  $\text{Fe}^{+2}$ ,  $\text{Fe}^{+3}$ ,  $\text{Zn}^{+2}$ ) e EDTA em larvas de *Aedes aegypti*(Culicidae) e *Artemia salina* L 1758 (Artemidae). Dissertação de mestrado, Universidade Católica Dom Bosco – Mestrado em Biotecnologia, Campo Grande, MS, 2009, p. 98.
3. Devereux, M.; Mccann, M.; O'shea, D.; O'connor, M.; Kiely, E.; Mckee, V. *Bioinorg. Chem. Appl.* 1 (2006) 11.
4. Cavalheri, P. S. Preparação e Atividade Biológica de Derivados Alquilresorcinólicos. Dissertação de mestrado, Universidade Federal do Mato Grosso do Sul – Mestrado em Química, Campo Grande, MS, 2003, p.107.
5. Kubo, I.; Muroi, H.; Himejina, M. *J. Agric. Food Chem.* 41 (1993) 1016-1019.
6. Kozubek, A.; Tyman, J.H.P. *Chem. Rev.* 99 (1999) 1-2.
7. Kozubek, A.; Zarnowski, R.; Stasiuk, M. And Gubernator *J. Cell Mol. Biol. Lett.* 6 (2001) 35-355.
8. Kozubek, A.; Stasiuk, M. *FEBS Lett.* 582 (2008) 3613-3613.
9. Parikka, K.; Rowland, I. R.; Welch, R. W.; Wahala, K. *J. Agric. Food Chem.*, 54 (2006) 1646-1650.
10. Parikka, K; Wahala, K *Beilstein J. Org. Chem.* 5 No 22 (2009) 1-5.
11. Stapp, C. *Agnew Bot.* 12 (1930) 275.
12. Zhu, Y.; Conklin, D. R.; Chen, H.; Wang, L.; Sang, S. *Bioorg. Med. Chem.*19 (2011) 3973.
13. Zhan, Y.; Du, Xi; Chen, H; Lui, J.; Zhao, B; Huang, D.; Li, G.; Xu, Q; Zhang, M; Weimer, B. C; Chen, D.; Cheng, Z; Zhang, L.; Li, Q; Li, S; Zheng, Z.; Song, S.; Huang, U.; Ye, Z.; Su, W.; Lin, S.C; Shen, Y.; Wu, Q. *Nat. Chem. Biol.* 4 (2008) 548.
14. Zamberlam, C. E. M.; Meza, A.; Leite, C. B.; Marques, M. R.; Lima, D. P.; Beatriz, A. *J. Braz. Chem. Soc.* 23 (2012) 124-131.
15. Al-Mekhlafi, N. A.; Shaari, K.; Abas, F.; Kneer, R.; Jeyaraj, E. J.; Stanlas, J.; Yamamoto, N.; Honda, T.; Lajis, N. H. *Phytochem.* 80 (2012) 42
16. Petrelli, D.; Buonanno, F.; Vitali, L. A.; Ortenzi, C. *Biol.* 67 (2012) 525-529.
17. Korycinska, M.; Czelna, K.; Jaromin, A.; Kozubek, A. *Food Chem.* 116 (2009) 1013-1018.
18. Panacker, C.Y.; Varghese, H. T.; Ushakumary, L. *J. Raman Spectrosc.* 40 (2009) 2023.
19. Jeffreys, D. Aspirin: The Story Of A Wonder Drug. (2004), *Bmj*, v.329, p.1408.
20. Mazloum-Ardakani, M.; Pourhakkak, P.; Salavati-Niasari, M.; Karimi, M. A.; Mashhadizadeh, M. H. *J. Braz. Chem. Soc.* 22 (2011) 30.
21. Kehinde, E. O.; Shihab Eldeen, A.; Ayesha, A.; Anim, J. T.; Menon, A.; Al-Sulaiman, M. *Urol.* 61 (2003) 651–655.
22. Novelino, A. M. S.; Daemon, E.; Soares, G. L. G. *Arq. Bras. Med. Vet. Zootec.* 59 (2007) 700.

23. Varghese, H. T.; Panicker, C. Y.; Philip, D.; Mannekuta, J. R.; Inamdar, S. R. *Spectrochim.* 66 (2007) 959.
24. Borthwick, G. M.; Sarah-Johnson, A.; Partington, M.; Burn, J.; Wilson, R.; Arthur, H. M. *Faseb J.* 20, (2006) 2009–2016.
25. Bellosillo, B.; Pique, M.; Barragan, M.; Castano, E.; Villamor, N.; Colomer, D.; Montserrat, E.; Pons, G.; Gil, J. *Blood.* 92 (1998) 1406–1414.
26. Din, F.V.; Dunlop, M.G.; Stark, L.A. *Br. J. Cancer.* 91 (2004) 381–388.
27. Wong, B.C.Y.; Zhu, G.H.; Lam, S.K. *Biomed. Pharmacother* 53 (1999) 315–318.
28. Klampfer, L.; Cammenga, J.; Wisniewski, H.G.; Nimer, S.D. *Blood.* 93 (1999) 2386–2394.
29. Mahdi, J.G.; Mahdi, A.J.; Mahdi, A.J.; Bowen, I.D. *Cell Prolif.* 39(2006) 147–155..
30. Linder, M. C; Wooten, L.; Cerveza, P.; Cotton, S.; Shulze, R.; Lomeli, N. *Am. J. Clin. Nutr.* 67 (1998) 965.
31. Sargentelli, V.; Mauro, A. E.; Massabni, A. C. *Quím. Nova.* 19 (1996) 290.
32. Uaay, R.; Olivares, M.; Gonzalez, M. *Am. J. Clin. Nutr.* 67 (1998) 925-959.
33. Lontie, R. *Protenis And Copper Enzymes*, Ed. Crcpress, 1984, 1-3.
34. Solomon, E. I.; Brunold, T.C; Davis, M. I.; Kemsley, J.N.; Lee,S.; Lehnert, N.; Neese,F.; Skulan, A. J.; Yang, Y.; Zhou, J. *Coord. Chem. Rev.* 200(2000) 595.
35. Jacobowski, A. C. Avaliação de potencial efeito genotóxico de quelato de cobre nano e microencapsulado. Dissertação de mestrado, Universidade Católica Dom Bosco – Mestrado em Biotecnologia, Campo Grande, MS, 2009, p.91.
36. Sorenson, J. J.; Hangarter, W. *Inflam.* 2 (1977) 217.
37. Baran, E.J. *Mini-Rev. Med Chem.* 4 (2004) 1-9.
38. Silva, W.P. Síntese, caracterização e teste de atividade biológica e catalítica do ligante N-salicilidenoanilina e seus complexos de Ni (II), Cu (II)e Zn (II). Dissertação de mestrado, Universidade Federal da Grande Dourados – Mestrado Ciências em Tecnologia Ambiental, Dourados, MS, 2011, p.73.
39. Cerchiaro, G; Aquilano, K; Filomeni,G.; Rotilio,G.; Ciriolo, M. R.; Ferreira, A. M. D.C. *J. Inorg. Biochem.* 99 (2005) 1433.
40. Daniel, K.G.; Gupta, P.; Harbach, R. H.; Guida, W. C.; Dou, K. P. *Biochem. Pharm.* 67 (2004)1339.
41. Miche, H.; Brumas, V.; Berthon, G.; *J. Inorg. Biochem.* 68 (1997) 27.
42. Sorenson, J. R. J.; *Prog. Med. Chem.* 26 (1989) 437.
43. Kozlevcar, B.; Lah, N.; Zilindra, D.; Leban, I; Segedin, P. *Acta. Chim. Slov.* 48 (2001) 363-374.
44. Leopold, N.; Szabo, L.; Pirna, A.; Aluas, M.; Leopold, L. F.; Chis, V.; Cozar, O. *J. Molec. Struc.*, 919 (2009), 94-99.
45. Ananthnag, G.; Kuntavalli, S.; Magve, J. T.; Balakrishna, M. S. *Inorg. Chem.* 51 (2012) 2919-2930.
46. O`Connor, M.; Kellett, A.; Mccann, M.; Rosair, G.; Mccnamara, M.; Howe, O.; Creaven, B. S.; Mcclean, S.; Kia, A. A-F.; O`Shea, D.; Devereux, M. *J. Med. Chem.* 55 (2012) 1957-1968.

47. Arena, G.; Kavu, G.; Williams, D. R. *J. Inorg. Nucl. Chem.* 40 (1978) 1221-1226.
48. Lunardi, W. L.; Batista, S. C.; Silva, L. M. G. E.; Gaban, C. R. G.; Arruda, J. E. *34ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química.* 2011, Q129
49. Yoshikawa, Y.; Adashi, Y.; Yasui, H.; Hattori, M.; Sakurai, H. *Chem. Pharm. Bull.* 59 (2011) 972-977.
50. Sorenson, J. R. J.; Milanino, R.; Rainsford, K. D.; Velo, G. P. (Eds.), *Copper and Zinc in Inflammation*, Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, 1989, p. 69.
51. Abuhijled, A.L.; Woods, C.; Ahmed, I. Y. *Inorg. Chim. Acta* 190 (1990) 11.
52. Brirud, R. G.; Srivastava, T. S. *Inorg. Chim. Acta* 173 (1991) 121.
53. Karipcin, F.; Dede, B. L.; Percin-Ozkorucuklu, S.; Kabalcilar, E. *Dyes And Pigmentes* 84 (2010) 14-18.
54. Stavila, V.; Fettinger, J. C.; Whitmire, K. H. *Organomet.* 26 (2007) 3321-3328.
55. Stavila, V.; Thurston, J. H.; Whitmire, K. H. *Inorg. Chem.* 48 (2009) 6945–6951
56. Chakraborty, B.; Paine, T. K. *Inorg. Chim. Acta* 231 (2011) 238.
57. Viossat, B.; Nguyen-Huy, D.; Morgant, G.; Greenaway, F. T. G.; Sorenson, J. R. J. *Z. Kristallogr.* 219 (2004) 475-476.
58. Perrin, D. D.; Armarego, W. L. F. *Purification of Laboratory Chemicals*, 3ª edição Pergamon Press, Grã Bretanha, 1988.
59. Lin, J. C. Y.; Tang, S. S.; Vasam, C. S.; You, W. C.; Ho, T. W.; Huang, C. H.; Sun, B. J.; Huang, C. Y.; Lee, C. S.; Hwang, W. S.; Chang, A. H. H.; Lin, I. J. B.; *Inorg. Chem.* 47 (2008) 2543-2551.
60. Brandenburg, K.; Berndt, M.; *J. Appl. Cryst.* 32 (1999) 1028. "DIAMOND: Visual Crystal Structure Information System".
61. Furniss B. S., Hannaford, A. J., Smith, P. W. G., Tatchell, A. R., *Vogel's Textbook of practical organic chemistry*, Longman Group UK Ltd, 5a ed., 1989, p. 695, 1076.
62. Casagrande, G. A; Lang, E. S; Oliveira, G. M; Lemos, S. S; Falcomer, V. A. S. *J. Organom. Chem.* 691 (2006) 4006–4011.
63. Batista, S. C.; Lunardi, W. G. *Anais do 1º Seminário de Pesquisa, Extensão e Inovação do IF-SC.* 2011.
64. Batista, S. C.; Lunardi, W. G. *XIX Encontro de Química da Região Sul.* 2012.
65. Barros, M. C. P.; Paula, J. R.; Rezende, M. O. O. *Quím. Nova*, 17 (1994) 5.
66. Adbel –Latif, S. A.; Hassib, H.B.; Issa, Y. M. *Spectroq. Acta Part A* 67 (2007) 950.
67. Silva, A. L. S. Avaliação da nuclearidade de complexos triazenido de prata (I) e cobre (I) com 1,3-bis(2-bromofenil)triazeno e trifetilfosfina. Dissertação de mestrado, Universidade Federal de Santa Maria – Mestrado em Química, Santa Maria, RS, 2007, p.106.