

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a) autor(a), o texto completo desta dissertação será disponibilizado somente a partir de 28/08/2020.

UNESP-UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
CAMPUS DE ARARAQUARA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

ANIELE DE MOURA

**Novo ligante derivado cumarínico curcuminico e seus complexos metálicos
com alguns elementos de transição: sínteses verdes, caracterização e
investigação da atividade biológica contra *E. coli* e *S. aureus***

Araraquara

2019

ANIELE DE MOURA

**Novo ligante derivado cumarínico curcuminico e seus complexos metálicos
com alguns elementos de transição: sínteses verdes, caracterização e
investigação da atividade biológica contra *E. Coli* e *S. Aureus***

Dissertação apresentada ao Instituto de Química,
Universidade Estadual Paulista, como parte dos
requisitos para obtenção do título de Mestre em Química.

Orientador: Prof. Dr. Flávio Junior Caires

Co-orientador: Prof. Dr. Luiz Carlos da Silva Filho

Araraquara

2019

FICHA CATALOGRÁFICA

Moura, Aniele de

M929n Novo ligante derivado cumarínico curcumínico e seus complexos metálicos com alguns elementos de transição: sínteses verdes, caracterização e investigação da atividade biológica contra *E. coli* e *S. Aureus* / Aniele de Moura. –

Araraquara : [s.n.], 2019
103 f. : il.

Dissertação (mestrado) – Universidade Estadual Paulista,
Instituto de Química

Orientador: Flávio Junior Caires

Coorientador: Luiz Carlos da Silva Filho

1. Curcumina. 2. Espectroscopia de infravermelho. 3. Análise térmica. 4. *Escherichia coli*. 5. *Staphylococcus aureus*. I. Título.

Elaboração: Seção Técnica de Aquisição e Tratamento da Informação Biblioteca do
Instituto de Química, Unesp, câmpus de Araraquara

CERTIFICADO DE APROVAÇÃO

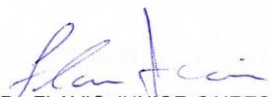
TÍTULO DA DISSERTAÇÃO: "Novo Ligante derivado cumarínico curcuminico e seus complexos metálicos com alguns elementos de transição: sínteses verdes, caracterização e investigação da atividade biológica contra *E. Coli* e *S. Aureus*"


AUTORA: ANIELE DE MOURA


ORIENTADOR: FLAVIO JUNIOR CAIRES

COORIENTADOR: LUIZ CARLOS DA SILVA FILHO

Aprovada como parte das exigências para obtenção do Título de Mestra em QUÍMICA, pela Comissão Examinadora:


Prof. Dr. FLAVIO JUNIOR CAIRES
Departamento de Química / Faculdade de Ciências - UNESP - Bauru


Prof. Dr. DANIEL RINALDO
Departamento de Química / Faculdade de Ciências - UNESP - Bauru


Prof. Dr. RONI ANTÔNIO MENDES
Instituto de Ciência e Tecnologia / Universidade Federal de Alfenas - UNIFAL - Alfenas

Araraquara, 28 de fevereiro de 2019

DADOS CURRICULARES

IDENTIFICAÇÃO

Nome: Aniele de Moura

Nome em citações bibliográficas: MOURA, A.; MOURA, ANIELE; DE MOURA, ANIELE

ENDEREÇO PROFISSIONAL: Avenida Engenheiro Luiz Edmundo Carrijo Coube, Núcleo Residencial Presidente Geisel, 17033360 - Bauru, SP - Brasil

FORMAÇÃO ACADÊMICA: Licenciatura em Química (2016) - UNESP Campus de Bauru

PRODUÇÃO BIBLIOGRÁFICA

1. Artigos completos publicados em periódicos

GAGLIERI, C.; ALARCON, R. T.; **MOURA, A.**; MENDES, R. A.; CAIRES, F. J. Is Thermogravimetry an efficient alternative to Gas Chromatography in degree of biodiesel conversion? **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**. v 135, n.4, p.2591-2597,2018.

NUNES, W. D. G.; DO NASCIMENTO, A. L. C. S.; **MOURA, A.**; GAGLIERI, C.; VALLIM, G. B.; NASCIMENTO, L. C.; MENDES, R. A.; IONASHIRO, M.; CAIRES, F. J. Thermal, spectroscopic and antimicrobial activity characterization of some norfloxacin complexes- **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**. v. 133, n.3, p.1673-1686, 2018.

MOURA, A.; GAGLIERI, C.; ALARCON, R. T.; FERREIRA, P. O.; MAGDALENA, A. G. BANNACH, G. Non-isothermal kinetic study of andiroba and babassu oils. **Brazilian Journal of Thermal analysis**. v. 6, n.4, p.2-11, 2018.

2. Trabalhos publicados em anais de eventos científicos:

MOURA, A.; GAGLIERI, C. ; SILVA FILHO, Luiz Carlos da ; CAIRES, F. J. . A new copper (II) complex of a coumarin curcumin derivative for medicinal application: Synthesis, spectroscopic and thermal characterization. XIX Brazilian Meeting on Inorganic Chemistry |VI Latin American Meeting on Biological Inorganic Chemistry | VII Brazilian Meeting on Rare Earths, 2018, Fortaleza-CE.

MOURA, A.; GAGLIERI, C.; ALARCON, R. T.; MAGDALENA, A. G.; CAIRES, F. J.

A influência do processo de extração na degradação dos óleos de andiroba e babaçu. VIII SiAT - Simpósio de Análise Térmica, 2017, Ponta Grossa-PR.

MOURA, A.; ALARCON, R. T.; GAGLIERI, C.; FERREIRA, L. T.; HOLANDA, B. B. C.; FERREIRA, P. O.; BANNACH, G.; CAIRES, F. J. Estudo da interação de excipientes com maleato de enalapril por meio de análise térmica e espectroscopia de absorção no infravermelho. VIII SiAT - Simpósio de Análise Térmica, 2017, Ponta Grossa-PR.

GAGLIERI, C.; ALARCON, R. T.; **MOURA, A.;** MENDES, R. A.; CAIRES, F. J.

Utilização da termogravimetria como alternativa á cromatografia gasosa na determinação de grau de conversão para biodiesel. VIII SiAT - Simpósio de Análise Térmica, 2017, Ponta Grossa-PR.

DINHANI, L. L.; **MOURA, A.;** FERREIRA, L. T.; SILVA FILHO, Luiz Carlos da; LEGENDRE, A. O; CAIRES, F. J. Síntese, caracterização espectroscópica e estudo térmico de uma nova base de Schiff derivada do 2-amino-4-nitrofenol. VIII SiAT - Simpósio de Análise Térmica, 2017, Ponta Grossa-PR.

3. Apresentação de trabalho em congresso

MOURA, A.; VECCHI, R. ; SILVA FILHO, Luiz Carlos da ; CAIRES, F. J. . Estudo da atividade antimicrobiana de um derivado cumarínico curcuminico obtido por método mecanoquímico. In: III Simpósio de Química Medicinal-IBILCE UNESP, 2018, São José do Rio Preto. II Simpósio de Química Medicinal –“Desafios na Pesquisa e Inovação de Antibióticos” –IBILCE/UNESP, 2018, São José do Rio Preto- SP.

DINHANI, L. L.; **MOURA, A.;** FERREIRA, L. T.;; CAIRES, F. J. Caracterização térmica e espectroscópica da mistura eutética de Valsartana e Ácido Nicotínico. III Simpósio de Química Medicinal-IBILCE UNESP, 2018, São José do Rio Preto. II Simpósio de Química Medicinal – “Desafios na Pesquisa e Inovação de Antibióticos”-IBILCE/UNESP, 2018, São José do Rio Preto-SP.

4. Participações em Bancas

CAIRES, F. J.; FERREIRA, P. O.; **MOURA, A.** Participação em banca de Juliana Sayuri Omai. 2018. Defesa de estágio em indústria realizado na empresa “Santisa Laboratório Farmacêutico”, (Graduação em Bacharel em Química) - Faculdade de Ciências- UNESP BAURU.

GAGLIERI, CAROLINE; GALASSI, G. R.; **MOURA, A.** Participação em banca de Fábio José Tasca Aguiar. Efeito da Suplementação com Nutrientes no Tratamento de Leveduras em Fermentação Alcoólica. 2018. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Licenciatura em Química) - Faculdade de Ciências- UNESP BAURU.

CAIRES, F. J.; **MOURA, A.**; ALMEIDA, A. C.. Participação em banca de Carolina Torquetti. Síntese Mecanoquímica e caracterização dos cocristais e misturas eutéticas de ciprofloxacino com alguns coformadores. 2017. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Licenciatura em Química) - Faculdade de Ciências- UNESP BAURU.

5. Participações em eventos científicos

XIX Brazilian Meeting on Inorganic Chemistry |VI Latin American Meeting on Biological Inorganic Chemistry |VII Brazilian Meeting on Rare Earths, 2018, Fortaleza-CE;

VIII SiAT - Simpósio de Análise Térmica, 2017, Ponta Grossa-PR.

6. Outros:

Estágio Docência: Faculdade de Ciências-DQ/ UNESP Bauru. Disciplina de Química Inorgânica (II), sob responsabilidade do Prof. Dr. Alexandre de Oliveira Legendre.

Dedico este trabalho a minha família, em específico aos meus pais Antônio e Josinete e à minha irmã, por sempre se fazerem presentes na minha vida.

AGRADECIMENTOS

Agradeço aos meus pais, Antônio e Josinete, e a minha irmã Annelise por estarem sempre ao meu lado, me dando suporte sempre para que pudesse alcançar meus objetivos, sempre demonstrando muito amor e respeito as minhas escolhas.

Ao meu orientador Prof. Dr. Flávio Júnior Caires por aceitar me orientar, pela confiança depositada e acreditar no desenvolvimento deste trabalho e também pela amizade, sempre procurando evoluir, me aconselhar e auxiliar no que fosse possível, tanto como acadêmico, quanto como um amigo.

Ao meu co-orientador Prof. Dr. Luiz Carlos Silva Filho, por me auxiliar com toda a parte de química orgânica desenvolvida neste trabalho, pela paciência e pelos ensinamentos desde a graduação.

Ao meu antigo orientador Prof. Dr. Alexandre de Oliveira Legendre, por se fazer presente sempre que necessário, pelos ensinamentos e pela amizade ao longo desses anos.

Aos amigos de longa data e companheiros diários de laboratório Carol Gaglieri, Rafael Alarcon e Laura Teófilo, por todas as discussões, pela amizade e amparo ao longo desses anos, teria sido difícil sem vocês.

Ao Prof. Dr. Gilbert Bannach por todos os ensinamentos e confiança depositada. Agradeço aos companheiros do laboratório LATIG-Bauru: Bruno, Caroline Torquetti, Fayene, Arthur e Rafael Godoi pelo companheirismo, pelas discussões e aprendizados ao longo deste tempo; mas em especial: Larissa, com quem tive a oportunidade de conhecer a dinâmica e visão de co-orientar, Patrícia Osório e Amanda Cosmo, que além das caronas e risadas sempre me auxiliaram no que fosse preciso. Aos integrantes do grupo LATIG-Araraquara por todo suporte quando preciso e pela amizade: Bruno, Ana, Richard, Georgia e André e ao Prof. Dr. Massao Ionashiro por disponibilizar sempre seu laboratório, reagentes e equipamentos.

Ao mestrando Rafael Vecchi por me auxiliar com desenvolvimentos dos testes biológicos e ao Prof. Dr. James Venturini por se disponibilizar a auxiliar no desenvolvimento dos testes biológicos e disponibilizar o laboratório LIPE sempre que necessário.

Aos alunos do LASOP UNESP-Bauru por se disponibilizarem sempre, em especial Willian, Giovanni e Vitor.

Ao mestrando João Henrique Pelissari, pelas caronas para o IQ e risadas durante toda a trajetória do mestrado.

Ao Prof. Dr. Aroldo Magdalena por auxiliar sempre os alunos do LATIG. Ao Prof. Dr. Fenelon Martinho Lima Pontes, e suas alunas Larissa Garcia e Regina Capelli pelas medidas de

Difratometria de Raios X. Aos técnicos de laboratório da UNESP de Bauru Antônio Carlos, Ralph e David. Ao técnico Nivaldo do RMN (UNESP Araraquara) e ao técnico de Espectrometria de Massas João.

Agradeço a todos os membros da Pós-Graduação em Química, em especial a Wennia, Ana Paula, Cíntia e Robson e aos órgãos de fomento CAPES/ CNPQ e FAPESP, pela bolsa e pelo suporte durante este projeto de pesquisa.

A diferença entre o remédio e o veneno é a dose

Phillipus Aureolus Theophrastus Bombastus von Hohenheim (Paracelsus)

“...aprende que não importa onde já chegou, mas para onde está indo; mas, se você não sabe para onde está indo, qualquer caminho serve...aprende a construir todas as suas estradas no hoje, porque o terreno do amanhã é incerto demais para os planos, e o futuro tem o costume de cair em meio ao vão..., portanto, plante seu jardim e decore sua alma, em vez de esperar que alguém lhe traga flores...”

-O menestrel de Willian Shakespeare

RESUMO

Diversos produtos naturais apresentam atividades biológicas variadas, tais como bactericida, fungicida, anti-inflamatória e antitumoral. As cumarinas e curcuminóides se encaixam na classe de compostos naturais que apresentam atividade contra um amplo espectro de bactérias comprovados por testes *in vitro* e *in vivo*. Apesar disto, ambos compostos apresentam baixa solubilidade em água, acarretando em baixa absorção pelo organismo. Isto justifica o volume acentuado das pesquisas relacionadas a síntese de seus derivados e de seus complexos, visando a melhoria dessas propriedades. Tendo em vista os princípios da Química Verde, e a necessidade de minimizar a geração de resíduos e utilização de métodos alternativos com menor impacto na natureza, neste trabalho utilizou-se metodologias verdes, tais como: método mecanoquímico e síntese via irradiação de micro-ondas e em meio aquoso. A partir do método mecanoquímico, recorrendo a uma reação multicomponente, foi possível sintetizar o ligante e seu intermediário, o que auxiliou a propor o mecanismo reacional. Posteriormente foram sintetizados compostos de coordenação de Fe(II), Co(II), Cu(II) Zn(II) fazendo uso de sínteses em meio aquoso e por irradiação de micro-ondas. Assim sendo, este trabalho tem como objetivo a síntese de um novo ligante derivado de 4-hidroxicumarina e curcumina, para ser complexado com Fe(II), Co(II), Cu(II) e Zn(II), com o intuito de avaliar a ação dos centros metálicos sobre a atividade do ligante na presença das cepas de *E. Coli* e *S. aureus*. As estruturas do ligante e intermediário reacional foram caracterizadas e determinadas pelas técnicas de RMN unidimensional (RMN ¹H e DEPTQ) e bidimensionais (HSQC E HMBC). Além disso, foram utilizadas as técnicas de espectrometria de massas e IV para caracterizar o ligante, sendo que os resultados de IV proporcionaram a identificação dos sítios de coordenação do ligante aos metais e sugere-se que os metais de coordenam pelo carboxilato do ligante. As propriedades termoanalíticas tanto do ligante quanto dos complexos foram determinadas pelas técnicas TG-DTA e DSC, além disso foram utilizadas as técnicas DRXP e UV-Vis durante o processo de caracterização destes compostos. De acordo os resultados de TG-DTA foram sugeridas as seguintes formulas mínimas para os compostos de coordenação [Fe₃L₂] \cdot 4H₂O, [CoL₂], [Cu₃L₂(OH₂)₈] \cdot 4H₂O, e [Zn₃L₂(OH₂)₈] \cdot 4H₂O. As investigações da atividade antimicrobiana dos compostos sintetizados foram realizadas utilizando-se a técnica de Microdiluição em caldo contra as bactérias *E. coli* e *S. aureus* e a partir dos resultados obtidos foi possível determinar a concentração mínima para inibir o crescimento das bactérias (CIM). Os resultados mostraram que o ligante apresentou melhor atividade contra a *S. aureus*, enquanto que na presença das cepas de *E. Coli* a melhor atividade foi obtida para o complexo de zinco.

Palavras-chave: curcumina, cumarina, análise térmica, espectroscopia, atividade *in vitro*

ABSTRACT

Several natural compounds contain bioactive substances with varied biological activities as bactericidal, fungicidal, anti-inflammatory, antioxidant and anti-tumor. Coumarins and curcuminoids fill into the class of natural compounds that exhibit activity against a broad spectrum of gram-positive and gram-negative bacteria, proven by *in vitro* and *in vivo* tests. Despite this, both compounds present low solubility in water, providing low absorption by the body. This justifies the high amount of related research about the synthesis of their derivatives; such as their coordination compounds, aiming to improve their properties. Considering the Green Chemistry principles, and the need to minimize the residues generation, as well as alternative methods use with less impact on nature, in this work we have been used green methodologies such as mechanochemical method and synthesis through microwave irradiation and an aqueous medium. From the mechanochemical method, has been possible to synthesize the ligand, this method also has provided the reaction intermediary synthesis; which supported to propose the reaction mechanism. Subsequently, Fe (II), Co (II), Cu (II) Zn (II) coordination compounds have been synthesized using an aqueous medium and by microwave irradiation. Hence, this work aims to synthesize a new ligand derived from 4-hydroxycoumarin and curcumin to be complexed with Fe (II), Co (II), Cu (II) and Zn (II), with the aim to evaluate the action of the metal centers on the activity of the ligand in the presence of *E. coli* and *S. aureus* strains. The ligand structure and reaction intermediary have been characterized and determined by one-dimensional (NMR ^1H and DEPTQ) and two-dimensional NMR techniques (HSQC and HMBC). In addition, mass spectrometry and IV techniques have been used to characterize the ligand, have been suggested that the emtals are coordinating by the ligand carboxilates. Through IV, it has been possible to identify the coordination sites of the ligand that interacted with the metals. The thermoanalytical properties of ligand and complexes have been characterized by TG-DTA and DSC techniques; furthermore, DRXP and UV-Vis techniques have been used during the characterization process of these compounds. Have been suggested the minimal formulas of the coordination compounds by the TG-DTA results $[\text{Fe}_3\text{L}_2]\cdot 4\text{H}_2\text{O}$, $[\text{CoL}_2]$, $[\text{Cu}_3\text{L}_2(\text{OH}_2)_8]\cdot 4\text{H}_2\text{O}$, and $[\text{Zn}_3\text{L}_2(\text{OH}_2)_8]\cdot 4\text{H}_2\text{O}$. The investigations about the antimicrobial activity of the synthesized compounds were carried out using broth Microdilution method against *E. coli* and *S. aureus* strains. The results have provided the determination of minimum concentration to inhibit the growth of the bacteria (MIC). The promising results have shown that the ligand exhibited the best activity against *S. aureus*, whereas in the presence of *E. coli* strains zinc complex exhibited the best activity.

Keywords: curcumin, coumarin, thermal analysis, spectroscopy, *in vitro* activity

Lista de Figuras

Figura 1: Estrutura geral das cumarinas	21
Figura 2: Estrutura química das moléculas da Visnadina (a) e Kelactona (b).....	22
Figura 3: Estrutura química da Curcumina	22
Figura 4: Estrutura química dos curcuminoides curcumina, demetoxicurcumina e bis- demetoxicurcumina	23
Figura 5: Tautomerismo ceto-enólico apresentado da molécula curcumina	23
Figura 6: Esquema que compara as reações lineares e reações multicomponentes	25
Figura 7: Gradientes de temperatura observados em uma amostra submetida ao aquecimento por irradiação de micro-ondas e pelo método convencional.	29
Figura 8: Esquema de síntese do intermediário reacional.....	33
Figura 9: Esquema de síntese do ligante.	33
Figura 10: Espectro de IV dos precursores de síntese (a) 4-hidroxicumarina, (b) curcumina, (c) 4-carboxibenzaldeído	40
Figura 11: Curvas TG/DTG-DTA da 4-hidroxicumarina.	42
Figura 12: Curva DSC da 4-hidroxicumarina.	43
Figura 13: Difrátogramas da 4-hidroxicumarina sem aquecer (a) e aquecida até 77 °C (b)...	44
Figura 14: Imagens foto DSC da 4-hidroxicumarina	45
Figura 15: Curvas TG/DTG-DTA da Curcumina.....	46
Figura 16: Curva DSC cíclica da Curcumina no intervalo compreendido entre 25-200 °C, razão de aquecimento/ resfriamento de 10 °C min ⁻¹ e atmosfera de ar seco.	47
Figura 17: Curvas TG/DTG-DTA do 4-carboxibenzaldeído em (a) atmosfera de ar seco, (b) atmosfera de N ₂	48
Figura 18: Curva DSC cíclica do 4-carboxibenzaldeído realizada no intervalo de temperatura entre 25-165 °C, a razão de aquecimento/ resfriamento de 10 °C min ⁻¹ e atmosfera de ar seco.	49
Figura 19: Espectro de RMN ¹ H do derivado cumarínico curcumínico em (CD ₃) ₂ CO.	51
Figura 20: Espectro de DEPTQ do derivado cumarínico curcumínico em (CD ₃) ₂ CO (C↓, CH↑, CH ₂ ↓, CH ₃ ↑).	53
Figura 21: Espectro de HSQC do derivado cumarínico curcumínico.....	55
Figura 22: Espectro de HMBC do derivado cumarínico curcumínico.....	56
Figura 23: Espectro MS com ionização por electrospray do ligante.....	57
Figura 24: Esquema de síntese dos compostos obtidos com base no resultado do espectro	

electrospray.....	58
Figura 25: Espectro de IV do derivado cumarínico curcumínico.....	59
Figura 26: Curvas TG/DTG-DTA do ligante derivado cumarinico curcuminico.....	60
Figura 27: Curva DSC do derivado cumarínico curcumínico obtida no intervalo entre 25-150 °C, razão de aquecimento de 10 °C min ⁻¹ e atmosfera de ar seco.....	61
Figura 28: Curva DSC do ligante obtida no intervalo entre 25-150 °C, nas razões de aquecimento de 5°C/min (a); 10 °C/min (b) e atmosfera de ar seco.....	62
Figura 29: Imagens do DSC-fotovisual do ligante na razão de 5°C/min e atmosfera de ar seco.....	63
Figura 30: Imagens de PLTM do composto derivado cumarínico curcumínico, com aumento de 200 X nas temperaturas de (a)30 °C, (b) 50 °C, (c) 70 °C, (d) 80 °C, (e) 90 °C, (f) 100 °C, (g) 115 °C, (h) 120 °C, (i) 125 °C, (j) 130°C, (k) 132 °C, (l) 134 °C, (m) 138 °C, (n) 140 °C, (o)142 °C, (p)144 °C, (q)146 °.....	64
Figura 31: Espectros de UV-Vis da 4-hidroxycumarina (a), curcumina (b), 4-carboxibenzaldeído (c) e do derivado cumarínico curcumínico (d).....	65
Figura 32: Espectro de RMN ¹ H do composto MI em (CD ₃) ₂ CO.....	67
Figura 33: espectro de ¹³ C-DEPTQ do intermediário reacional.....	69
Figura 34: Proposta de mecanismo reacional do ligante.....	71
Figura 35: Curvas TG/DTG-DTA do complexo de ferro.....	72
Figura 36: Curvas TG/DTG-DTA do complexo de cobalto.....	73
Figura 37: Curvas TG/DTG-DTA do complexo de cobre.....	74
Figura 38: Curvas TG/DTG-DTA do complexo de zinco.....	76
Figura 39: Espectros de IV da curcumina ,do ligante (a) , NaL (b) e dos complexos [Fe ₃ L ₂]·4H ₂ O (c) , [CoL ₂] (d) , [Cu ₃ L ₂ (OH ₂) ₈]·4H ₂ O (e) e [Zn ₃ L ₂ (OH ₂) ₈]·4H ₂ O (f)	79
Figura 40: Espectros UV-Vis dos complexos de Fe(II) (a) e Co(II) (b), da 4-hidroxycumarina (c), curcumina (d), 4-CBA (e) e do ligante (f).....	80
Figura 41: Proposta de estrutura para o complexo de Ferro II.....	81
Figura 42: Proposta de estrutura para o complexo de Cobalto II.....	82
Figura 43: Espectros UV-Vis dos complexos de Cu(II) (a) e Zn(II) (b), da 4-hidroxycumarina (c), curcumina (d), 4-CBA (e) e do ligante (f).....	83
Figura 44: Proposta de estrutura para o complexo de Cobre (II).....	84
Figura 45: Proposta de estrutura para o complexo de Zinco (II).....	84
Figura 46: Difrátogramas dos complexos de Fe(II), Co(II), Cu(II) e Zn(II).....	85
Figura 47: Gráfico de barras representado a CIM para a 4-hidroxycumarina, curcumina,	

ligante (L), ligante sódico (NAL) e os complexos de Fe(II), Co(II), Cu(II) e Zn(II) frente as cepas de <i>Staphylococcus aureus</i>	88
Figura 48: Compostos com melhor atividade biológica e menor CIM na presença das bactérias de <i>Staphylococcus aureus</i>	88
Figura 49: Gráfico com os valores de CIM para a 4-hidroxicumarina, curcumina, ligante (L), ligante sódico (NAL) e os complexos de Fe(II), Co(II), Cu(II) e Zn II) frente as cepas de <i>Escherichia coli</i>	90
Figura A 1: Espectro de HSQC do intermediário reacional.....	100
Figura A 2: Espectro HMBC do intermediário reacional	101

Lista de tabelas

Tabela 1: Reagentes e solventes utilizados nas sínteses, formula química, procedência e pureza.....	32
Tabela 2: Principais bandas de absorção no infravermelho dos precursores de síntese orgânica	41
Tabela 3: Dados espectrais de RMN ¹ H do derivado cumarínico curcumínico em (CD ₃) ₂ CO, com os valores de deslocamento (δ), as atribuições para cada hidrogênio, o desdobramento do sinal e as constantes de acoplamento (J) para cada sinal.....	52
Tabela 4: dados espectrais de ¹³ C-DEPTQ do derivado cumarínico curcumínico em (CD ₃) ₂ CO com os valores de deslocamento (δ), as atribuições para cada carbono.....	54
Tabela 5: Dados espectrais dos deslocamentos de Carbono e Hidrogênio e as correlações ¹³ C- ¹ H a 1 J pelo HSQC e ¹³ C- ¹ H - ³ J-4J pelo HMBC.....	57
Tabela 6: Dados espectrais de RMN ¹ H do intermediário reacional, em (CD ₃) ₂ CO, com os valores de deslocamento (δ), as atribuições para cada hidrogênio, o desdobramento do sinal e as constantes de acoplamento (J) para cada sinal.	68
Tabela 7: Dados espectrais de ¹³ C-DEPTQ do intermediário reacional em (CD ₃) ₂ CO com os valores de deslocamento (δ), as atribuições para cada carbono.	70
Tabela 8: Intervalos de temperatura (θ°C), perdas de massa (Δm) e temperatura do pico (T _P) observados em cada etapa nas curvas TG/DTG-DTA dos complexos de Fe(II), Co(II), Cu(II) e Zn(II).	76
Tabela 9: Principais absorções do ligante, ligante sódico e dos complexos.....	78
Tabela 10: Valores de CIM em quadruplicata e valores médios (μg/mL) dos ensaios para a 4-hidroxycumarina, curcumina, ligante (L), ligante sódico (NAL) e os complexos de Fe(II), Co (II), Cu(II) e Zn(II) frente as cepas de Staphylococcus aureus	87
Tabela 11: Valores de CIM em quadruplicata e valores médios(μg/mL) dos ensaios para a 4-hidroxycumarina, curcumina, ligante (L), ligante sódico (NAL) e os complexos de Fe (II), Co (II), Cu (II) e Zn (II) frente as cepas de Escherichia coli	89
Tabela A 1: Intervalos de temperatura (θ°C), perdas de massa (Δm) e temperatura do pico (T _P) observados em cada etapa nas curvas TG/DTG-DTA	102
Tabela A 2: dados espectrais dos deslocamentos de Carbono e Hidrogênio e as correlações ¹³ C- ¹ H a 1 J pelo HSQC e ¹³ C- ¹ H - ³ J-4J pelo HMBC	103

Lista de símbolos e abreviaturas

2θ	Ângulo de difração de Bragg
4-CBA	4-carboxibenzaldeído
ATCC	<i>American Type Culture Collection</i>
BDMC	Bis-demetóxicurcumina
CIM	concentração inibitória mínima
CLSI	<i>Clinical and Laboratory Standards Institute</i>
CMC	carboximetilcelulose
DEPTQ	Distorsionless enhancement by polarization transfer including the detection of quaternary nuclei
DMC	demetóxicurcumina
DMSO	Dimetilsulfóxido
DRXP	Difratometria de raios X do pó
DSC	Calorimetria Exploratória Diferencial
DTG	Termogravimetria Derivada
HMBC	Heteronuclear Multiple Bond Correlation
HSQC	Heteronuclear Multiple Quantum Correlation
IV	Espectroscopia vibracional Região do Infravermelho
L	Ligante (derivado cumarínico curcumínico)
<i>m</i>	Absorção no IV de intensidade média
MH	Müller-Hinton
MS	Espectrometria de massas
NAL	ligante sódico
RMC	Reação Multicomponente
RMN ¹H	Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio
<i>s</i>	Absorção no IV de intensidade forte
TG-DTA	Termogravimetria-Análise Térmica Diferencial Simultânea
T_p	Temperatura de pico

TTC	cloreto de 2,3,5-trifeniltetrazólio
UFC	Unidade de formação de colônias
UV-VIS	Espectroscopia eletrônica na região do ultravioleta-visível
w	Absorção no IV de intensidade fraca
ΔH	Entalpia
Δm	Variação de massa
δ	Deformação angular
λ	Comprimento de onda
θ °C	Intervalos de temperatura
ν	Estiramento vibracional

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	20
1.1 Considerações gerais	20
1.2 Cumarinas.....	21
1.3 Curcumina	22
1.4 Reações Multicomponentes.....	24
1.5 A Importância da Química Inorgânica para a Química medicinal	25
1.6 Química Verde e metodologias alternativas na síntese de compostos orgânicos e inorgânicos.....	27
1.6.1 Método Mecanoquímico.....	27
1.6.2 Irradiação de micro-ondas	28
2. OBJETIVOS	31
3. PARTE EXPERIMENTAL:.....	32
3.1 Materiais e Métodos	32
3.2 Sínteses pelo método mecanoquímico.....	32
3.2.1 Síntese do intermediário reacional	32
3.2.2. Síntese do ligante derivado cumarínico curcumínico.....	33
3.3 Sínteses dos compostos de coordenação	33
3.3.1 Síntese do ligante sódico em meio aquoso	34
3.3.2 Síntese do ligante sódico em meio etanólico.....	34
3.3.3 Síntese do Complexo de Ferro.....	34
3.3.5 Síntese do Complexo de Cobre	34
3.3.6 Síntese do complexo de Zinco.....	35
3.4 Espectrometria de Massas	35
3.5 Ressonância Magnética Nuclear DEPTQ e ¹ H (DEPTQ e RMN ¹ H)	35
3.6 Espectroscopia vibracional na Região do Infravermelho (IV)	35
3.7 Termogravimetria- Análise Térmica Diferencial (TG-DTA).....	35
3.8 Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC).....	35
3.9 Termomicroscopia de luz plano polarizada (PLTM)	36
3.10 Difractometria de Raios X do pó (DRXP)	36

3.11 Espectroscopia eletrônica na região do ultravioleta- visível (UV-Vis).....	36
4. RESULTADOS E DISCUSSÕES	39
4.1 Caracterização dos precursores de síntese do ligante	39
4.1.1 Espectroscopia vibracional na Região do Infravermelho	39
4-hidroxicumarina.	41
Curcumina.	45
4-Carboxibenzaldeído (4-CBA).	47
4.2 Caracterização do Ligante	50
4.2.1 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear de ¹ H (RMN ¹ H) e DEPTQ ...	50
4.2.2 Espectrometria de Massas com ionização por <i>electrospray</i>	57
4.2.3 Espectroscopia vibracional na região do Infravermelho.	59
4.2.4 Caracterização termoanalítica.....	60
4.2.5 Espectroscopia eletrônica na região do ultravioleta- visível / UV-Vis	64
4.3 Caracterização do intermediário de síntese e proposta de mecanismo reacional	66
4.3.1 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear de ¹ H (RMN ¹ H) e DEPTQ ...	66
4.3.2 Proposta de mecanismo reacional.....	71
4.4 Caracterização Complexos de Co(II), Fe(II), Cu(II) e Fe(II)	72
4.4.1 Caracterização termoanalítica.....	72
Complexo de Ferro.	72
Complexo de Cobalto.	73
Complexo de Cobre	74
Complexo de Zinco	75
4.4.2 Caracterização espectroscópica dos complexos de Fe(II), Co(II), Cu(II) e Zn(II)..	77
4.4.2.1 Espectroscopia vibracional Região do Infravermelho / IV	77
4.4.2.2 Espectroscopia eletrônica na região do ultravioleta- visível / UV-VIS	80
4.4.3 Difractometria de raios X do pó / DRXP	85
4.5 Determinação da atividade biológica <i>in vitro</i> por microdiluição em caldo.....	86
5. CONCLUSÕES	91
6. REFERÊNCIAS	92
7. APÊNDICE	100

1. INTRODUÇÃO

1.1 Considerações gerais

A necessidade de novos quimioterápicos tem sido reportada em jornais e artigos científicos cada dia mais, uma vez que é crescente a disseminação de diversos microorganismos com resistência a variados quimioterápicos e antibióticos.¹⁻³ Neste caso, a carência destes antimicrobianos, ocorre principalmente nos âmbitos hospitalares, onde os casos antes dito como isolados, de infecções resistentes, tem sido crescente.^{1,2}

Desde a Pré-História diversas populações fazem uso de variadas plantas com fins medicinais, tanto na amenização de dores, quanto no tratamento de diferentes enfermidades.^{3,4} Pensando nos crescentes casos de resistência bacteriana, muitos pesquisadores têm voltado sua atenção ao desenvolvimento de novas moléculas para atuarem como princípio ativo de futuros medicamentos.⁵⁻⁷

Uma das alternativas utilizadas nas sínteses desses compostos é o uso de moléculas que sejam produzidas na natureza, uma vez que distintas classes apresentam ação anti-inflamatória, antioxidante, antifúngica, dentre outros.^{3,4,8-10}

Yousef, Hamulakova e colaboradores mostraram que a compostos sintéticos de derivados de curcumina e cumarinas tendem a apresentar atividade biológica considerável, ao ponto de torná-los interessantes no desenvolvimento de novos medicamentos.^{8,10}

Tanto a cumarina quanto a curcumina são compostos que podem ser encontrados na natureza, e conforme relatado na literatura são molécula biotivas, com distintos e extensos estudos farmacológicos realizados acerca de suas propriedades biológicas.¹¹⁻¹⁵ Entretanto, não foram citados ainda, trabalhos que venham a unir suas propriedades visando um composto derivado cumarina e curcumina com a finalidade de estudar suas propriedades biológicas.

O crescente avanço nas pesquisas na área da bioinorgânica envolvendo metalo-drogas é devido ao fato de que a complexação de fármacos, ou compostos com potencial terapêutico, pode afetar suas propriedades, tais como citotoxicidade, reatividade e solubilidade.¹⁶ O interesse em metais da primeira série de transição para estas pesquisas se dá por atuarem como elementos essenciais ao organismo, como Cu(II), Zn(II), Co(II) e Fe(II), o que pode ocasionar uma menor toxicidade.¹⁶

1.2 Cumarinas

As cumarinas fazem parte de uma classe de compostos naturais que foram isolados pela primeira vez em 1820 por Vogel a partir das flores de trevo (*Melilotus Officinalis*) e sementes de Cumaru.¹⁷⁻¹⁹ São classificadas como benzo- α -pironas, também conhecidas como cromonas e podem apresentar origem natural ou sintética.^{19,20}

Seu nome é oriundo do cumaru, uma árvore que pertence à família das leguminosas e seu fruto contém compostos cumarínicos.^{14,20} Existem quatro grupos principais de cumarinas em relação à sua substituição: hidroxycumarinas ou metoxycumarinas, piranocumarinas, furanocumarinas e cumarinas isoprênicas.²¹ A Figura 1 mostra sua estrutura genérica, na qual os grupos R^1 e R^2 indicam as possíveis modificações estruturais deste composto, podem apresentar diversos grupos funcionais em sua estrutura, dentre eles: OH, OCH₃, C=O.^{19,20}

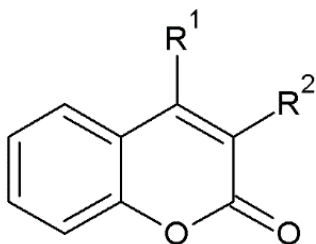


Figura 1: Estrutura química geral das cumarinas

Estes compostos podem ocorrer em diversas plantas, mas suas maiores concentrações são encontradas nos frutos e flores.¹⁵ De acordo com alguns trabalhos, estes compostos podem apresentar ação anti-inflamatória, antimicrobiana, anticoagulante, antibiótica, anticancerígena e antioxidante.^{15,20}

Algumas moléculas como a Visnadina e Kelactona (Figura 2), são exemplos de derivados cumarínicos naturais. São extraídas das plantas *Ammi Visnaga* (erva palito) e *Phlojodicarpus sibiricus*, e são usadas no tratamento de doenças coronárias e como vasodilatadores, respectivamente.^{15,17,20}

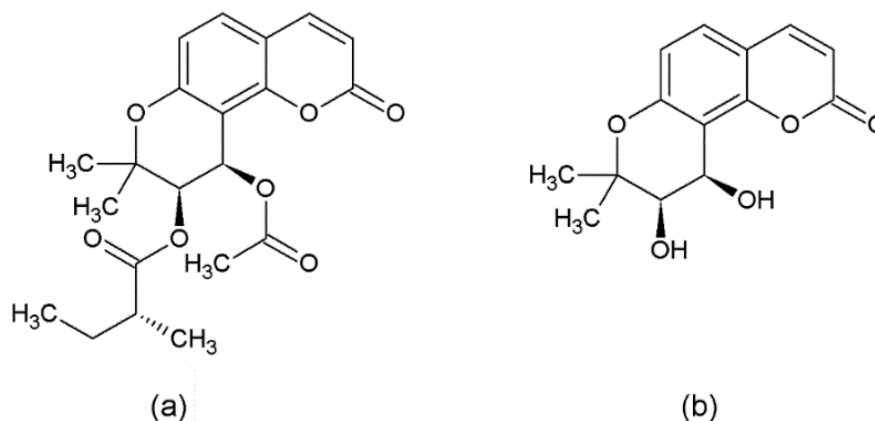


Figura 2: Estrutura química das moléculas da Visnadina (a) e Kelactona (b)

Alguns autores reportam que compostos de coordenação de elementos da primeira série de transição com determinados derivados cumarínicos apresentaram aumento na atividade fungicida e bactericida em relação ao composto cumarínico, contra micro-organismos como *Escherichia Coli*, *K. pneumoniae* e *Cândida albicans*.^{23,24} Esses estudos demonstram o grande potencial de sintetizar compostos de coordenação a partir de derivados cumarínicos para o aumento da atividade biológica.

1.3 Curcumina

A curcumina ((1E,6E) -1,7-bis (4-hidroxi- 3-metoxifenil) -1,6- heptadien-3,5-diona) é um pó amarelo, popularmente conhecido como açafrão-da-terra, cúrcuma ou turmérico.^{4,13} Este composto foi isolado por Vogel em 1815 (Figura 3), e sua estrutura foi determinada por Milobedzka e Lampe em 1910.^{4,13}

Desde então, é uma molécula que desperta o interesse de pesquisadores na área da química medicinal em função das diversas propriedades biológicas apresentadas, tais como anticoagulante, antifúngica, antioxidante, antitumoral anti-inflamatória e ação cicatrizante.^{4,13}
4,13,25-27

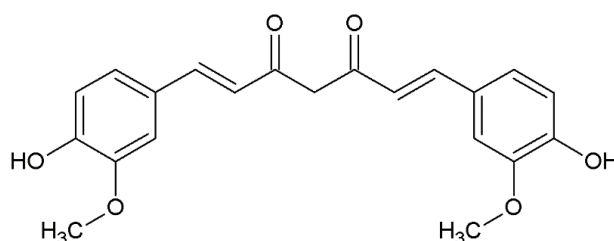


Figura 3: Estrutura química da Curcumina

A curcumina é o principal constituinte da rizoma do turmérico *Curcuma Longa*, outros curcuminoides também se encontram presentes nesta planta, dentre eles, majoritariamente demetoxicurcumina (DMC) e bismetoxicurcumina (BDMC).

A Figura 4 apresenta suas estruturas moleculares, e como pode ser observado, apenas ocorre uma variação nos substituintes laterais em relação a curcumina. ⁴ São polifenóis que também apresentam coloração amarela, e assim como a curcumina, são pouco solúveis em água, além disso exibem amplo espectro de pesquisas acerca de suas atividades antimicrobiana, anti-inflamatória, antitumoral e antioxidante.²⁷

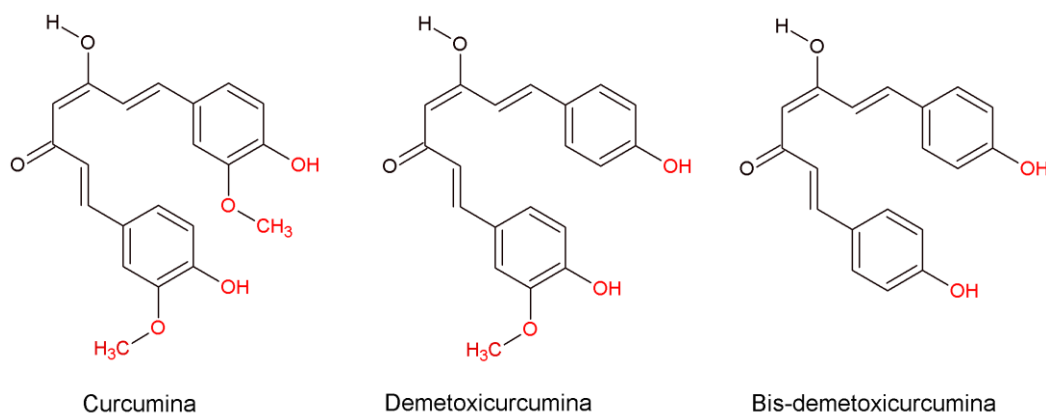


Figura 4: Estrutura química dos curcuminoides curcumina, demetoxicurcumina e bis-demetoxicurcumina

A molécula da curcumina pode apresentar tautomerismo ceto-enólico em faixas de pH entre 3-7, deslocado preferencialmente no sentido de formação do enol.^{4,25} Isto é devido a princípio a presença de uma ligação de hidrogênio intramolecular com o oxigênio da carbonila.⁴ Outro fator preponderante a uma maior concentração da forma enólica da curcumina é a planaridade, que permite e facilita que a sobreposição sobre os orbitais π , em função da geometria trigonal planar, visto que o carbono entre as carbonilas apresente configuração sp^2 , facilitando a conjugação eletrônica, estabilizando o composto.^{4,25} A Figura 5 mostra o tautomerismo ceto-enólico da curcumina.

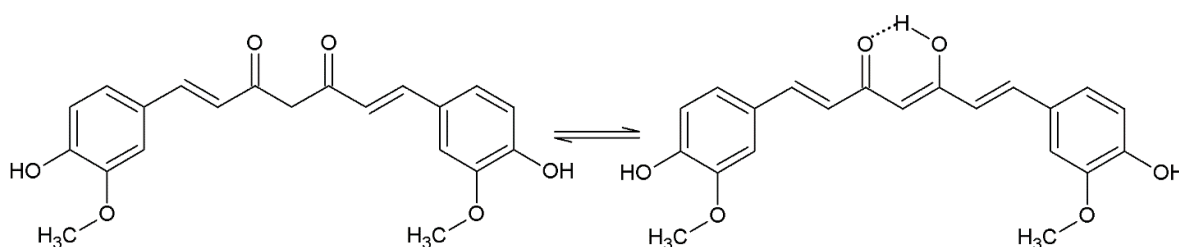


Figura 5: Tautomerismo ceto-enólico apresentado da molécula curcumina

Com a finalidade de sintetizar derivados curcúmicos, muitos pesquisadores destacam a metodologia de síntese via reação de Biginelli.⁴ Nesta reação multicomponente, um dos reagentes é um composto beta-dicarbonílico, e conforme reportado em muitos trabalhos, através destas rotas de síntese podem ser obtidos compostos com variadas e complexas estruturas.^{4,25}

Santiago e colaboradores relataram que por intermédio deste tipo de reação, foi possível sintetizar uma classe de compostos derivados curcúmicos, com capacidade de inibir a enzima

acetilcolinesterase, dentre os compostos sintetizados, uma molécula apresentou maior ação do que o fármaco Galantamina, referência, no tratamento de doenças como Alzheimer.⁴

As sínteses de compostos de coordenação com a curcumina é crescente, tal como no caso de sínteses de complexos com derivados cumarínicos.^{24,26,27} Além da possibilidade de aumentar sua solubilidade em meio aquoso, existem casos reportados na literatura, em que a ligação coordenada metal- ligante (curcumina) potencializa as ações farmacológicas deste composto.^{24,27}

A curcumina apresenta propriedades fotofísicas como fluorescência e solvatocromismo mediante variados solventes orgânicos.^{9,11,24,27} Este composto absorve no UV-Vis na região entre 410-430 nm, com emissão entre 460-560 nm, variando estes valores para o solvente.⁴ Estas características espectrais fazem deste composto, um excelente fotossensibilizante em quimioterápicos fotoativados.^{28,29} Em função disso, a síntese de alguns complexos com curcumina tem sido direcionada na aplicação de biomarcadores fluorescentes em células cancerígenas, pois por meio destas propriedades, estes podem indicar as interações da molécula com as células.^{11,24}

1.4 Reações Multicomponentes

Atualmente a ideia primordial numa síntese não está diretamente vinculada apenas a altos rendimentos e pureza do produto requerido, mas também aos fatores ambientais, e como a geração de resíduos a partir delas irá impactar na natureza.³⁰

Em função do desenvolvimento crescente da Química Verde, que visa “desenvolvimento de produtos químicos e seus processos com redução, eliminação, não uso e/ou geração de substâncias perigosas”;^{30,31} intensifica-se a necessidade de novos métodos de síntese, que sejam mais benignos ao meio ambiente.³¹

As sínteses orgânicas nomeadas como reações multicomponentes (RMC) são reações em que geralmente três ou mais reagentes se combinam em um mesmo “*pot*” reacional formando um produto que incorpora as características estruturais de todos os reagentes.³⁰⁻³²

A formação de um composto via RMC se dá através de reações químicas sequenciais, desta forma são gerados intermediários reativos frente ao outro reagente disposto no meio reacional, seguindo assim até a formação do produto final.³⁰ Uma vez que não há a necessidade de isolar o intermediário de reação para dar continuidade a síntese, o número de etapas de síntese e purificações são reduzidas.^{30,31} Isto torna estas sínteses mais vantajosas em relação as reações lineares.^{30,31} A Figura 6 ilustra as diferenças entre reações lineares e RMC's.

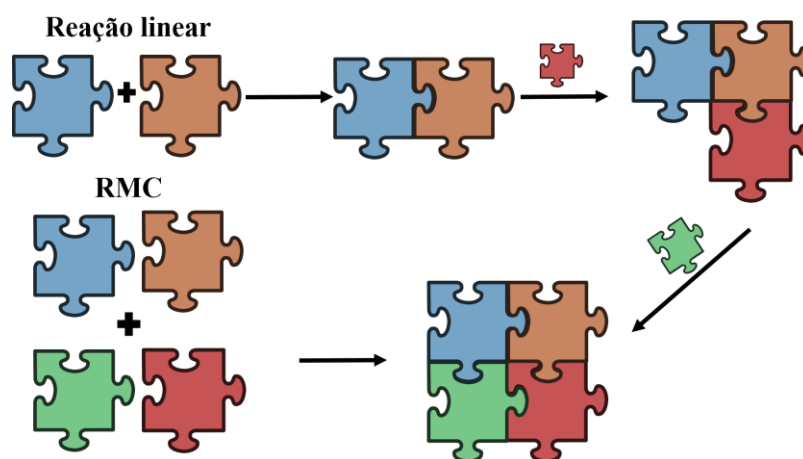


Figura 6: Esquema que compara as reações lineares e reações multicomponentes

A primeira RMC é datada a partir de 1850, a partir da reação de Strecker, posteriormente surgiram outras reações importantes como de Hantzsch (1882), Biginelli (1891), Mannich (1917), Passerini (1921), e Ugi (1959).^{28,30,32}

Estas sínteses permaneceram inexploradas por alguns anos pelas indústrias, a falta de interesse era devido aos poucos estudos de aplicação dos produtos de síntese de RMC's.³⁰ O crescimento desse ramo de pesquisa se deu após a descoberta de que alguns compostos obtidos pelas RMC podiam apresentar aplicações biológicas.³⁰ A exemplo a reação de Strecker, que originalmente reagia acetaldeído, amônia e ácido cianídrico, a hidrólise do produto, gera o aminoácido alanina.^{28,30}

1.5 A Importância da Química Inorgânica para a Química medicinal

Muitos metais se encontram presentes em sistemas vivos, sendo incorporados as funções essenciais tais como o processo de transporte de oxigênio pela hemoglobina. Tal capacidade se dá pela presença do grupo heme, o qual é formado pela coordenação de um átomo de Fe(II)

com quatro anéis pirrólicos.³³ A presença de metais essenciais em organismos vivos, não se limita apenas ao ferro, mas também aos metais zinco (sistema imunológico, coenzimas, etc), cobre (participação em processos enzimáticos), magnésio (contribui para o funcionamento de enzimas essenciais, e também na absorção de cálcio), cálcio (constituente dos ossos), cobalto (vitamina B12), dentre outros.^{33,34}

A química inorgânica medicinal tem avançado suas pesquisas ao longo dos anos, data-se que há cerca de 5000 anos, os egípcios já faziam uso de metais na medicina popular.³⁵ No século XVI, o famoso médico suíço Theophrastus Paracelsus (1493-1541) sugeriu que o uso de medicamentos à base de mercúrio poderia tratar a sífilis.³⁵

Atualmente a química inorgânica medicinal é melhor compreendida, com estudos mais

detalhados sobre a atividade biológica e citotóxica de alguns complexos, tais como os compostos de coordenação a base ouro, no tratamento de artrite e artrose.^{35,36} No entanto, foi a partir da descoberta da atividade antitumoral da *cis*-platina [Pt(NH₃)₂Cl₂] em 1965, por Barnett Rosenberg, que a química inorgânica medicinal ou química bioinorgânica (como tem sido descrita por muitos pesquisadores em seus trabalhos) teve seu progresso mais acentuado.^{34,35}

Desde então tem sido crescente o interesse no estudo de possíveis agentes terapêuticos que contenham metais em sua estrutura.³⁴ Além disso, tem sido focado também o estudo em torno dos mecanismos de ação destes compostos no organismo.^{34,35}

Posteriormente, sabendo que muitos compostos orgânicos apresentam atividade biológica e que podem ser utilizados como ligantes na síntese de compostos de coordenação, muitos pesquisadores têm concentrado suas atividades no desenvolvimento de estratégias de potencializar a ação destes compostos orgânicos por meio da complexação com diversos metais.
33-36

A coordenação destes compostos orgânicos com cátions metálicos pode vir a alterar de modo significativo o perfil da atividade biológica do mesmo. A combinação metal-ligante tende a modificar a lipofilia do composto formado, sendo assim, muitos complexos apresentam maior atividade do que o ligante livre.³³⁻³⁶ Além disso, a coordenação pode auxiliar na redução da resistência celular, uma vez que o mecanismo de resistência é conhecido pelo organismo somente para o ligante livre, existindo assim a possibilidade de não reconhecer o mesmo após ser complexado com o metal³³⁻³⁷.

Contudo, um dos desafios impostos a química inorgânica é o controle da citotoxicidade dos complexos, que tendem a ser maiores do que os ligantes livres, mas vale lembrar que não é um problema exclusivo da química inorgânica, sendo aplicada na química orgânica medicinal também.³⁴

Muitos autores têm preterido trabalhar com metais ditos como essenciais, ou seja, aqueles que apresentam traços no organismo dos seres vivos. Em função disso, alguns trabalhos restringem suas pesquisas a alguns metais alcalinos e alcalino terrosos como sódio e magnésio e aos metais da primeira série de transição.^{34,36} Ou seja, por serem presentes no organismo humano, acredita-se que isto possam ocasionar um menor efeito de rejeição do organismo em relação aos mesmos.^{34,36,37}

1.6 Química Verde e metodologias alternativas na síntese de compostos orgânicos e inorgânicos

A Química Verde pode ser definida como o desenvolvimento de produtos químicos e seus processos com redução, eliminação, não uso e/ou geração de substâncias perigosas.³⁸ Desde a década de 90, quando o termo começou a ser utilizado, tem sido proposto diversas sínteses e processos químicos que sigam os doze princípios, ou que possam fazer uso a maioria dos Princípios da Química Verde, os quais estão listados abaixo :³⁸⁻⁴⁰

- 1-Prevenir a formação de resíduos;
- 2-Minimizar a massa dos compostos utilizados;
- 3-Projetar sínteses químicas com menores toxicidades;
- 4-Projetar produtos químicos eficientes e menos tóxicos;
- 5-Evitar a utilização de solventes, quando necessário estes devem ser inócuos;
- 6-Aumentar a eficiência energética;
- 7-Utilizar fontes renováveis;
- 8-Evitar a utilização grupos protetores ou qualquer modificação química temporal na realização das sínteses;
- 9-Utilizar catalisadores;
- 10- Os produtos finais devem ser biodegradáveis após serem utilizados;
- 11- Monitorar em tempo real a síntese, para que não forme substâncias tóxicas;
- 12- Minimizar o risco de acidentes

1.6.1 Método Mecanoquímico

De acordo com a IUPAC, a mecanoquímica é definida como o ramo onde as reações são causadas por energia mecânica.^{32,34} Diversas reações podem ser realizadas pelo método mecanoquímico, desde reações orgânicas, como reações de condensação, amidação e polimerização; a síntese de compostos inorgânicos, tais como compostos de coordenação e *MOF (Metal- Organic-Frameworks)*.^{36,41-47}

O processo de moagem mecanoquímica pode envolver a formação de ligações

covalentes como carbono-carbono, ligações coordenadas, ligações não covalentes como ligação de Hidrogênio ou π - π em sistemas conjugados.⁴⁸

O ato de moer os reagentes a fim de se obter um dado produto é antigo, comumente realizado com almofariz e pistilo; entretanto neste caso, a reprodutibilidade da síntese pode ser comprometida.^{32,48} Em contraste com a moagem manual, as sínteses realizadas em moinhos de bolas minimizam os fatores externos que podem interferir nas reações;^{32,48,49} uma vez que a frequência e o tempo utilizados podem variar, interferindo nas propriedades do produto final.³²

As sínteses realizadas por método mecanoquímico apresentam diversas vantagens em relação às realizadas pelo método convencional, dentre elas estão: redução do uso de grandes quantidades de solventes, rendimentos reacionais altos, redução do uso de catalisadores e diminuição de tempo reacional.³² Por estes motivos, diversos autores têm preterido este tipo de método nas sínteses multicomponentes, às sínteses convencionais, sob refluxo.^{32,48}

Alguns autores afirmam que o uso de pequenas quantidades de solvente (alguns microlitros) aos reagentes durante a moagem pode diminuir significativamente o tempo reacional. Neste caso, o solvente atua como um lubrificante, facilitando que as moléculas entrem em contato e reajam entre si.^{32,42-44,49,50}

Ainda que sejam diversas as vantagens das sínteses mecanoquímicas em relação as convencionais, existem algumas limitações tais como purificação e escala laboratorial.^{49,50} Dado que muitas sínteses não ocorrem completamente, posteriormente existe a necessidade do uso de solventes para extração e ou recristalizações com o intuito de aumentar a pureza dos compostos preparados.^{49,50}

Além disso, em virtude de as sínteses realizadas em laboratórios de pesquisas serem de baixa escala, variando suas massas entre miligramas e gramas, ainda é necessário avaliar se muitas das sínteses relatadas na literatura podem vir a ser reproduzidas em escalas maiores, tal como ocorre nas indústrias.⁴⁶⁻⁵⁰

1.6.2 Irradiação de micro-ondas

As micro-ondas estão localizadas entre o infravermelho e ondas de rádio no espectro eletromagnético e apresentam frequência entre 0.3 e 300 GHz, com comprimento de onda variando entre 0,01 e 1 m.⁵¹ Em função da sua capacidade de transformar a energia eletromagnética em energia térmica, a irradiação de micro-ondas está sendo cada vez mais aplicada como metodologia nas sínteses químicas de compostos orgânicos e inorgânicos.^{52,53}

Tal propriedade de converter energia eletromagnética em térmica de algumas substâncias, está relacionada com a constante dielétrica do material, a qual irá determinar o quanto de energia será absorvida.^{51,52-54}

As sínteses realizadas por irradiação de micro-ondas apresentam diversas vantagens em relação às realizadas pelo aquecimento convencional, dentre elas estão: aquecimento rápido e homogêneo; alcance da temperatura desejada em tempo menores e aquecimento seletivo.⁵¹

O aquecimento homogêneo é uma das principais diferenças quando comparado com as sínteses em refluxo, pois neste caso, se faz necessário aquecer primeiramente as vidrarias e posteriormente a solução.^{51,55,56} Dessa forma o aquecimento ocorre da superfície do material para o seu interior, por convecção e/ou condução; não havendo um controle exato de temperatura, o que pode desencadear o início de um processo de degradação dos reagentes.^{51,jl-56}

Além disso, por se tratar de um processo com homogeneidade térmica, o tempo reacional tende a ser muito reduzido quando comparado com as sínteses convencionais.⁵¹ Isto se deve ao acoplamento a nível molecular que ocorre ao fazer uso da irradiação de micro-ondas, já que os materiais são aquecidos do núcleo para fora (Figura 7).⁵¹

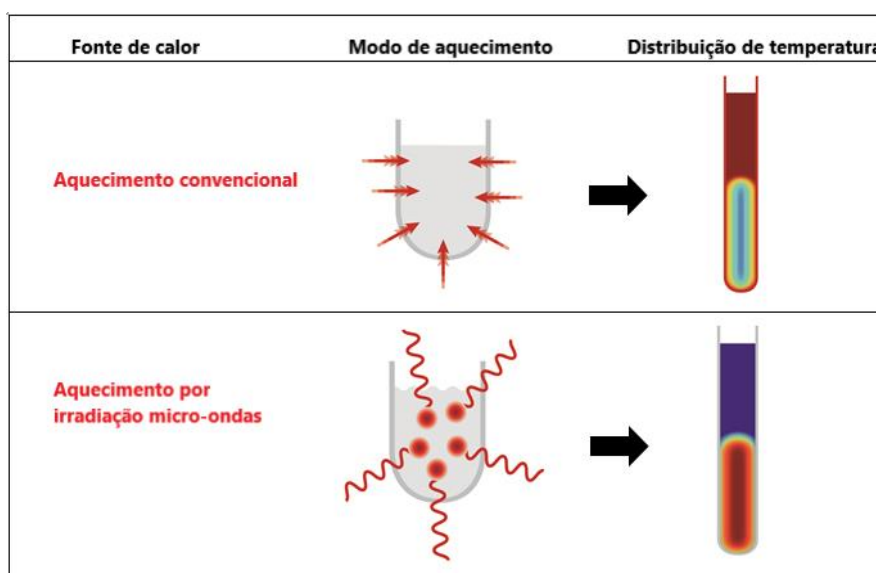


Figura 7: Gradientes de temperatura observados em uma amostra submetida ao aquecimento por irradiação de micro-ondas e pelo método convencional.

Fonte: Adaptado de 57.

Portanto, em função disto, as reações assistidas por irradiação micro-ondas comumente apresentam altos valores de rendimento reacionais, o que facilita o processo de purificação do produto, o que faz com que esta metodologia se adeque aos princípios 1 e 6 da Química Verde.^{39,40}

No entanto, é necessário ressaltar que a principal desvantagem no uso da irradiação de micro-ondas nas sínteses químicas, é a inviabilidade de se trabalhar com qualquer solvente.^{52,53} Devido ao fato de que compostos convertem a irradiação de microondas de modo distinto, em função de sua constante dielétrica, cada qual apresenta diferentes propriedades de absorção de microondas, o que torna este aquecimento seletivo.^{39,40,51}

5. CONCLUSÕES

As caracterizações dos precursores de síntese orgânica auxiliaram na discussão dos resultados obtidos para o ligante, de acordo com os espectros de FTIR foi possível identificar as bandas referentes aos principais grupos funcionais das moléculas. Além disso pôde ser estudado o comportamento térmicos destes compostos por meio das técnicas TG-DTA e DSC.

Com base nos resultados apresentados pelos espectros de RMN unidimensionais e bidimensionais, espectrometria de massas e IV, foi possível concluir que o método mecanoquímico foi eficiente na síntese de um novo composto, derivado de cumarina e curcumina. Além disso, a técnica de espectrometria de massas indicou que uma vez que a curcumina apresenta em sua composição outros curcuminoides como DMC e BDMC, foram formados também subprodutos com estes curcuminoides.

Os complexos de Fe(II), Co(II), Cu(II) e Zn(II) foram obtidos a partir de técnicas verdes, tais como precipitação e irradiação por micro-ondas convencional. De acordo os resultados termoanalíticos os compostos de coordenação apresentaram as seguintes estequiometrias: $[\text{Fe}_3\text{L}_2] \cdot 4\text{H}_2\text{O}$, $[\text{CoL}_2]$, $[\text{Cu}_3\text{L}_2(\text{OH}_2)_8] \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ e $[\text{Zn}_3\text{L}_2(\text{OH}_2)_8] \cdot 4\text{H}_2\text{O}$

As análises espectroscópicas de IV e UV-VIS dos complexos sugerem que em todos os complexos o ligante está quelando com os metais pelo carboxilato. De acordo com resultados apresentados pelas curvas TG/DTG-DTA as estabilidades térmicas dos compostos de coordenação na sua forma anidra seguem a respectiva ordem de acordo com o centro metálico $\text{Co(II)} < \text{Zn(II)} < \text{Fe(II)} < \text{Cu(II)}$.

Os testes biológicos realizados pela técnica de Microdiluição em caldo *in vitro* na presença das cepas de *S. aureus* mostraram que os compostos com melhor atividade e menor CIM seguem a seguinte ordem crescente $\text{NaL} < \text{Cu} < \text{Co} = \text{Fe} < 4\text{-hidroxycumarina} < \text{Zn} < \text{curcumina} < \text{L}$. Enquanto para as cepas de *E. coli* é observada a ordem crescente de CIM para os compostos testados $\text{NaL} = \text{L} < \text{Curcumina} < 4\text{-hidroxycumarina} < \text{Cu} < \text{Fe} < \text{Co} = \text{Zn}$.

Dessa forma, pode-se influir que a síntese de um derivado cumarínico curcumínico gerou um composto com maior atividade em relação aos precursores de síntese 4-hidroxycumarina e curcumina em relação a bactéria *E.coli*. Ademais, em todos os casos os complexos apresentaram atividade biológica, sendo que os menores valores de CIM são observados para o complexo de zinco.

6. REFERÊNCIAS

- 1 ROLAIN, J. M.; ABAT, C.; JIMENO, M. T. et al. Do we need new antibiotics?. **Clinical Microbiology and Infection**, v. 22, n. 5, p. 408–415, 2016.
- 2 LIVERMORE, D. M. The need for new antibiotics. **Clinical microbiology and infection**, v. 10, n. 4, p. 1–9, 2004.
- 3 SHAKYA, A. K. Medicinal plants: Future source of new drugs. **International Journal of Herbal Medicine**, v. 59, n. 44, p. 59–64, 2016.
- 4 SANTIAGO, S. V.; MENDES –SILVA, G. P. RICARDO, D. D.; et al. Curcumina, o pó dourado do açafraão-da-terra: Introspecções sobre química e atividades biológicas. **Química Nova**, v. 33, n. 9, p. 538–552, 2015.
- 5 JACKSON, N.; CZAPLEWSKI, L.; PIDOCKY, J. V. L. Discovery and development of new antibacterial drugs: learning from experience?. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v.73, n.6, p. 1452-1459, 2018.
- 6 TACCONELLI, E.; CARRARA, E.; SAVOLDI, A.; et al. Discovery, research, and development of new antibiotics: The WHO priority list of antibiotic-resistant bacteria and tuberculosis. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 3099, n. 17, p. 1–10, 2017.
- 7 ALANIS, A. J. Resistance to antibiotics: Are we in the post-antibiotic era?. **Archives of Medical Research**, v. 36, n. 6, p. 697–705, 2005.
- 8 HAMULAKOVA, S.; KOZURKOVÁ, M.; KUČA, K. Coumarin Derivatives in Pharmacotherapy of Alzheimer’s Disease. **Current Organic Chemistry**, v. 21, p. 602–612, 2017.
- 9 MOHAMMED, F.; DOUBELL, R. CASSIDY, S.; et al. A comparative study of the spectral, fluorometric properties and photostability of natural curcumin, iron- and boron-complexed curcumin. **Spectrochimica Acta - Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy**, v. 183, p. 439–450, 2017.
- 10 YOUSEFI, A.; YOUSEFI, R.; PANAHI, F.; et al. Novel curcumin-based pyrano[2,3-d]pyrimidine anti-oxidant inhibitors for α -amylase and α -glucosidase: Implications for their pleiotropic effects against diabetes complications. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 78, p. 46–55, 2015.
- 11 PRÖHL, M.; SCHUBERT, U. S.; WEIGAND, W.; et al. Metal complexes of curcumin and curcumin derivatives for molecular imaging and anticancer therapy. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 307, p. 32–41, 2016.

- 12 YANAGISAWA, D.; IBRAHIM, N.F.; MORIKAWA, S.; et al. Curcumin derivative with the substitution at C-4 position, but not curcumin, is effective against amyloid pathology in APP/PS1 mice. **Neurobiology of Aging**, v. 36, n. 1, p. 201–210, 2015.
- 13 AGGARWAL, B. B.; BHATT, I. D.; ICHIKAWA, H.; et al. Curcumin - Biological and Medicinal properties. **Tumeric: The Genus Curcuma**. Editora CRC Press, 2007, cap. 10, p. 297–368.
- 14 DE SOUZA, L. G.; RENNÃ, M. N.; FIGUEROA J. V. Coumarins as cholinesterase inhibitors: A review. **Chemico-Biological Interactions**, v. 254, p. 11–23, 2016.
- 15 THAKUR, A.; Singla, R.; JAITAK, V. Coumarins as anticancer agents: A review on synthetic strategies, mechanism of action and SAR studies. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 101, p. 476–495, 2015.
- 16 SARKAR, K.; SEN, K. Some Drugs in Action: Metal Ions Do Influence the Activity! **International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research**, v. 6, n. 1, p. 1–13, 2015.
- 17 DOS SANTOS, W. H. ; DA SILVA-FILHO, L. C. New method for the synthesis of chromeno [4,3-b]chromene derivatives via multicomponent reaction promoted by niobium pentachloride. **Tetrahedron Letters**, v. 58, n. 9, p. 894–897, 2017.
- 18 DHIMAN, P. Oxidase, X. Antioxidant, Xanthine Oxidase and Monoamine Oxidase Inhibitory Potential of Coumarins: A Review. **Current Organic Chemistry**, v. 21, p. 294–304, 2017.
- 19 SOINE, T. O. Naturally Occuring Coumarin and related Physiological Activities. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 53 n. 3, p. 247–255, 1964.
- 20 XU, L.; ZHAO, X. Y.; WU, Y. W.; et al. The Study on Biological and Pharmacological Activity of Coumarins. **Proceedings of the 2015 Asia-Pacific Energy Equipment Engineering Research Conference**, v. 1, p. 135–138, 2015.
- 21 SAHOO, J.; PAIDSETTY, S. K. Antimicrobial activity of novel synthesized coumarin based transitional metal complexes. **Journal of Taibah University Medical Sciences**, v. 12, n. 2, p. 115–124, 2017.
- 22 MUJAHID, M.; TRENDAFILOVA, N.; ARFA, N. A.; et al. Novel silver(I) complexes of coumarin oxyacetate ligands and their phenanthroline adducts: Biological activity, structural and spectroscopic characterisation. **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 163, p. 53–67, 2016.

- 23 SUNTORSUK, L.; KOIZUMI, K.; SAITOH, Y.; et al. Anti-angiogenic effect of curcumin, curcumin ethylenediamine derivative and curcumin ethylenediamine manganese complex. **Journal of Traditional Medicines**, v. 21, p. 94-99, 2004.
- 24 WANNINGER, S.; LORENZ, V.; SUBHAN, A. et al. Metal complexes of curcumin - synthetic strategies, structures and medicinal applications. **Chemical Society Reviews**, v. 44, n. 15, p. 4986–5002, 2015.
- 25 AJAVAKOM, V.; YUTTIHASERI, T.; CHANTANATRAKUL, R.; et al. Curcuminoids in Multi-Component Synthesis. **Journal of Heterocyclic Chemistry**, v. 55, n. 1, p. 13–20, 2017.
- 26 BANERJEE, R. Inhibitory Effect of Curcumin - Cu (II) and Curcumin (Zn) complexes on amyloid-Beta Peptide Fibrillation. **Bioinorganic Chemistry and Applications**, v. 23, p. 1-8, 2014.
- 27 SU, W.; WANG, X.; LEI, X.; et al. Synthesis, characterization, cytotoxic activity of half-sandwich rhodium(III), and iridium(III) complexes with curcuminoids. **Journal of Organometallic Chemistry**, v. 833, p. 54–60, 2017.
- 28 LO, K. K. W.; LI, S. P. Y. Utilization of the photophysical and photochemical properties of phosphorescent transition metal complexes in the development of photofunctional cellular sensors, imaging reagents, and cytotoxic agents. **Royal Society Chemistry Advances**, v. 4, n. 21, p. 10560–10585, 2014.
- 29 MOUSSAWI, R.N.; PATRA, D. Modification of nanostructured ZnO surfaces with curcumin: Fluorescence-based sensing for arsenic and improving arsenic removal by ZnO. **Royal Society Chemistry Advances**, v. 6, n. 21, p. 17256–17268, 2016.
- 30 ROGERIO, K. R. et al. Artigo Reações Multicomponentes : Um breve Histórico e a Versatilidade destas Reações na Síntese de Moléculas Bioativas. **Revista Virtual de Química**, v. 8, n. 6,p., 2016.
- 31 ALVIM, H. G. O.; SILVA Júnior, E. N.; NETO, A, D. B. What do we know about multicomponent reactions? Mechanisms and trends for the Biginelli, Hantzsch, Mannich, Passerini and Ugi MCRs. **Royal Society Chemistry Advances**, v. 4, n. 97, p. 54282–54299, 2014.
- 32 LEONARDI, M.; VILLACAMPA, M.; et al. Multicomponent mechanochemical synthesis. **Chemical Science**, v. 9, p.2042-2064, 2018.
- 33 SPIRO, T.G. Adventures in Bioinorganic Chemistry. **Inorganic Chemistry**, v. 46, n. 26, p. 10968–10980, 2007.

- 34 REGIEL, F.; DABROWSKI, M. J.; KYZIOŁ, A.; A.; et al. Bioinorganic antimicrobial strategies in the resistance era. **Coordination Chemistry reviews** v. 351, p. 76–117, 2017.
- 35 BERALDO, Heloisa. **Contribuições da Química Inorgânica para a Química Medicinal**. Cadernos temáticos de química nova na escola n.6, p. 4–6, 2005.
- 36 KAIM, W; SCHWEDERSKI, B. Bioinorganic Chemistry: Inorganic Elements in the Chemistry of Life: An Introduction and Guide. New York: **John Wiley e Sons**, p-10-20; 1994.
- 37 BENITE, A. M. C. CONSIDERAÇÕES SOBRE A QUÍMICA BIOINORGÂNICA. **Revista Eletrônica de Farmácia**. v. 4, n. 2, p. 131–142, 2007.
- 38 Anastas, PT, Warner, JC. Green Chemistry: Theory and Practice. 1st ed. Oxford: University Press; 1998.
- 39 DE LA HOZ, A.; DÍAZ-ORTIZ, A.; PRIETO, P. In: STEFANIDIS, G.; STANKIEWIECZ, A. Alternative Energy Sources for Green Chemistry, **Cambridge: Royal Society of Chemistry**, Cap. 1, p. 34-63, 2016
- 40 DE SOUZA, R.O.M.A. In: FANG, Z.; et. al. Production of Biofuels and Chemicals with Microwave, New York: Springer, Cap. 1, p. 3-16, 2015
- 41 ACHAR, K. T.; BOSE, A.; MAL P. Multicomponent synthesis of small molecules. **Journal of Organic Chemistry**, v. 13, p. 1907–1931, 2018.
- 42 Wang, H. et al. Mechanochemical synthesis of advanced nanomaterials for catalytic applications. **Chemical Communications**, v. 51, p. 6698–6713, 2015.
- 43 CHEN, Y.; WU, H.; LIU, Z. Liquid-Assisted Mechanochemical Synthesis of Copper Based MOF-505 for the Separation of CO₂ over CH₄ or N₂. **Industrial & Engineering Chemistry Research**, v. 57, n. 2, p. 703–709, 2017.
- 44 BOWMAKER, G. A. et al. Solvent-assisted mechanochemical synthesis of metal complexes. **Dalton Transactions**, n. 22, p. 2926-2928, 2008.
- 45 WANG, M. et al. Ball mill assisted rapid mechanochemical extraction method for natural products from plants. **Journal of Chromatography A**, v. 16, p. 30467-30478, 2016.
- 46 MIAO, Y.R.; SUSLICK, K.S. Cap 9: Mechanochemical Reactions of Metal-Organic Frameworks. **Advances in Inorganic Chemistry**. Cambridge, USA; 2018, Ed. Elsevier, v. 71, p. 403-434.
- 47 LOY, S. V.; BINNEMANS, K. GERVEN, V. T. Mechanochemical-Assisted Leaching of Lamp Phosphors: A Green Engineering Approach for Rare-Earth Recovery. **Engineering**, v. 4, n.3, p. 398-405, 2018.

- 48 MARGETIĆ, D.; ŠTRUKIL, V. Cap 1: Practical Considerations in Mechanochemical Organic Synthesis. **Mechanochemical Organic Synthesis**, Amsterdã, 2016, Ed. Elsevier, v.1, p. 1–371.
- 49 Do, J. L.; FRIŠČIĆ, T. Mechanochemistry: A Force of Synthesis. **Central Science**, v. 3, n. 1, p. 13–19, 2017.
- 50 KAUPP, G. Mechanochemistry: The varied applications of mechanical bond--breaking. **CrystEngComm**, v. 11, n. 3, p. 388–403, 2009.
- 51 SHELDON, R. A.; ARENDS, I.; HANEFELD, U. Green chemistry and catalysis. **WILEY-VCH**, Cap 1, p.1-15, 2007.
- 52 DE la HOZ, A.; DÍAZ-ORTIZ, A.; PRIETO, P.; STEFANIDIS, G.; STANKIEWIECZ, A. Alternative Energy Sources for Green Chemistry, **Cambridge: Royal Society of Chemistry**, Cap. 1, p. 34-63, 2016
- 53 DE SOUZA, R.O.M.A.; FANG, Z.; et. al. Production of Biofuels and Chemicals with Microwave, New York: Springer, Cap. 1, p. 3-16, 2015
- 54 SILVA, A.M.G.; SILVA, V. L.M; Pinto, J.; et al. Avanços na Síntese Química: Síntese Assistida por Micro-ondas. **Boletim da Sociedade Portuguesa de Química**, v. 125, p. 61-68., 2012.
- 55 LISDROM. P. TIERNEY, J.; WHATEY, B.; et al. Microwave assisted organic synthesis- a review. v. 57, n. 589, 2001.
- 56 DE SOUZA, R. O.; MIRANDA. S. S. Irradiação de micro-ondas aplicada à síntese orgânica: uma história de sucesso no Brasil. **Química Nova**, v. 34 p.497-506, 2011.
- 57 <https://wiki.anton-paar.com/en/microwave-assisted-synthesis/> acesso em 26 de novembro às 13:55 h.
- 58 CLSI. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. 26th ed. CLSI supplement M100S. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2016.
- 59 GABRIELSON, J.; HART, M.; JARELÖV, A.; KUHN, I.; MCKENZIE, D.; MÖLLBY, R. Evaluation of redox indicators and the use of digital scanners and spectrophotometer for quantification of microbial growth in microplates. **Journal of Microbiological Methods**, v. 50, p. 63-73, 2002.
- 60 OBASEKI, A. O.; PORTER W. A.; TRAGER W. F. 4-Hydroxycoumarin/2-hydroxychromone tautomerism: Infrared spectra of 2-13c and 3-D labeled 4-hydroxycoumarin and its anion. **Journal of Heterocyclic Chemistry**, v.1 , 385–390, 1981.

- 61 FARMER, V. C. Spectra and structure of 4-hydroxycoumarins. **Spectrochimica Acta** v. 15, p. 870-882, 1959 .
- 62 PAVIA, D.L.; LAMPMAN, G. M.; KRIZ, G. S.; et al Introdução à Espectroscopia. São Paulo, 4 ed: Cengage Learning, p. 35-58/249-260/443-446; 2015
- 63 KOLEV, T. et al. DFT and Experimental Studies of the structure and vibrational spectra of curcumin. **International Journal of Quantum Chemistry**, v. 102, p. 1069-1079, 2005.
- 64 SIGMA Aldrich, Ficha de segurança, disponível em <<https://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/aldrich/124915?lang=pt®ion=BR>> acesso de 12 de março de 2018.
- 65 HAISA, B. Y. M.; KASHINO, S.; et al. Topochemical Studies. VIII . The Crystal and Molecular Structures of two Polymorphs of 4-Formylbenzoic Acid .**Acta crystallographica**, p. 857–860, 1976.
- 66 ABDOU, M.M. Recent advances in 4-hydroxycoumarin chemistry. Part 1 : Synthesis and reactions. King Saud University, 2018.
- 67 TRAVEN, F. V; VOROBEVA, I. L; CHIBISOVA, T.A. et al. Electronic absorption spectra of hydroxycoumarin derivatives and their ionized forms. **Canada Journal of Chemistry**, v.75, p.365-376, 1997.
- 68 SUBHAM, M. A.; RAHMAN, M.A.; RAHMAN, M.S. et al. Synthesis and Characterization of Metal Complexes Containing Curcumin and Study of their Anti-microbial Activities and DNA Binding Properties. **Journal of Scientific research**, v.6; p. 97-109, 2014.
- 69 ZHAO, X.; JIANG, T.; et al. Interaction of curcumin with Zn(II) and Cu(II) ions based on experiment and theoretical calculation. **Journal of Molecular Structure**, v. 984, n. 1–3, p. 316–325, 2010.
- 70 ZHANG, J.; ZHANG, L.; CHEN, Y. et al. Influence of Different Carboxylic Acid Ligands on Luminescent Properties of Influence of diferent Carboxylic Acid Ligands on Luminescent Properties of Eu (Lc) 3 phen (Lc = MAA , AA , BA , SA) Complexes. **Journal of nanomaterials**, p. 1-6; 2013.
- 71 MELNIKIV, P.; NASCIMENTO, V. A.; ARKHHANGELSKY, I. V. Thermal decomposition of iron (III) nitrate and characterization of intermediate products by the techniqe of computerized modeling. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**. v. 115, p. 145-151, 2013.
- 72 PATRINOIU G.; PATRON, L.; CARP, L.; et al. Thermal Behaviour of some iron (II) complexes with active therapeutically biguanides. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**. v. 129, p. 1875-1885, 2017.

- 73 PATRINOIU G.; PATRON, L.; CARP, L.; et al. Thermal Behaviour of some iron (II) complexes with active therapeutically biguanides. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**. v. 129, p. 1875-1885, 2017.
- 74 CHENG, J.; ZHENG, Y.; LI, Z.; et al. Catalytic reaction of ammonium perchlorate with energetic cobalt complex of 2, 6-diamino-3, 6-dinitropyrazine-1-oxide during thermal decomposition process. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**. v. 115, p. 145-151, 2013.
- 75 KANTOURI, M. L.; PAPADOPOULOS, C.; HATZIDIMITROU, A.; et al. Oxidized cobalt complexes of salicylaldehydes. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**. v. 126, p. 1579-1590, 2016.
- 76 BARTYZEL, A. Synthesis, thermal behavior and some properties of Cu(II) complexes with N,O Schiff Bases. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**. v. 131, p. 1221-1233, 2018.
- 77 TURKYLMAZ, M.; ONDER, A.; BARAN, Y. Synthesis, spectroscopic and thermal properties of Cu(II), Ni(II) and Pt(II). **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**. v. 109, p. 991-998, 2012.
- 78 CHOMIC, J.; GYORGYOVA, K.; SZUNYOGOVA, S.; et al. Thermal study of zinc (II) salicylate complex compounds with bioactive ligands. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**. v. 76, p. 33-41, 2004.
- 79 FINDORAKOVÁ, L.; GYORGYOVA, K.; KOVAROVÁ, J.; et al. Novel Zinc (II) benzoate complex compound with caffeine and urea. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**. v. 95, p. 923-928, 2009.
- 80 ZELENÁK, V.; VARGOVÁ, Z.; GYORYOVÁ, K. Correlation of infrared spectra of Zinc (II) carboxylates with their structures. **Spectrochimica Acta Part A**. v. 66, p. 262-272, 2007.
- 81 PYTELA, O.; KUHANEK, J. Ortho effect in dissociation of benzoic acids with electron-acceptor substituents using the aise theory; relation to para substitution and solvent. **Collection of Czechoslovak Chemical Communications**. v.67, p 596-608, 2002.
- 82 NOWAK, P. W.; SAGAN, F.; MITORAJ, M. P. Origin of remarkably different acidity of hydroxycoumarins-Joint experimental and theoretical studies. **Journal of physical chemistry B**. v.121, p. 4454-4561, 2017.
- 83 KANHATHAISONG, S.; RATTANAPHANI, S.; RATTANAPHANI, V. et al. A spectroscopic investigation of the complex of turmeric dye with copper (II) in aqueous solution. **Suranaree Journal of Science and Technology**. v. 18, p. 159-165, 2011.

- 84 KAYSER, O; KOLODZIEJ, H. Antibacterial activity of simple coumarins: structural requirements for biological activity. **Z. Naturforsch.** v. 54(c), p.169-174, 1999.
- 85 SOUZA, S. M.; MONACHE, F. D.; SMÂNIA J. A. Antibacterial activity of coumarins. **Z. Naturforsch.**,v. 6, p. 693-700, 2005.
- 86 YUN, D. G.; LEE, D. G. Antibacterial activity of curcumin via apoptosis-like response in *Escherichia coli*. **Applied Microbiology Biotechnology**,v. 100, p.5505-5514, 2016
- 87 MOGHADAMTOUSI SZ; Kadir HA; Hassandarvish P; Tajik H; Abubakar S; Zandi K. A review on antibacterial, antiviral, and antifungal activity of curcumin. **BioMed Research International**, 2014.
- 88 TEOW SY; LIEW K; ALI,S.A.; KHOO A.S.B.; et al. Antibacterial action of curcumin against *Staphylococcus aureus*: A brief review. **Journal of Tropical Medicine**, 2016
- 89 RAI D.; SINGH J. K.; ROY N; PANDA D. Curcumin inhibits FtsZ assembly: an attractive mechanism for its antibacterial activity. **Biochemical Journal**, v.99, n.11, p.2217-2225, 2008.
- 90 ROCHA DP, PINTO G.F., RUGGIERO R.; et al. Coordenação de metais a antibióticos como uma estratégia de combate à resistência bacteriana. **Química Nova**. V. 34, n.1, p. 111-118, 2011.
- 91 SUBHAM, M. A.; ALAM, K.; RAHAMAN, M.A; et al. Synthesis and Characterization of Metal Complexes Containing Curcumin and Study of their Anti-microbial Activities and DNA Binding Properties. **Journal of Scientific research**,v.6;p. 97-109, 2014,
- 92 ZHAO, X.; JIANG, T.; et al. Interaction of curcumin with Zn(II) and Cu(II) ions based on experiment and theoretical calculation. **Journal of Molecular Structure**, v. 984, n. 1–3, p. 316–325, 2010.
- 93 CAMPION, J. J.; MCNAMARA, P. J.; EVANS, M. E. Evolution of Ciprofloxacin-Resistant *Staphylococcus aureus* in *In Vitro* **Pharmacokinetics Environments. Antimicrobial Agents and Chemotherapy.** v.48; p. 4733-4744, 2004.
- 94 ROSS, J. E.; LIVERMAN, L. C.; JONES, R. N. Determination of Disk Diffusion and MIC Quality Control Guidelines for JNJ-Q2, a novel Quinolone. **Journal of Clinical Microbiology.** v. 49, p. 3009-3011, 2011.
- 95 MACHUCA, J.; RECACHA, E.; BRIALES, A.; et al. Cellular response to Ciprofloxacin in Low-Level quinolone-resistant *Escherichia coli*. **Frontiers in Microbiology.** v.8; p-1370-1381, 2017.