

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

Mateus Brum Pereira

**SÍNTESE, ANÁLISE ESTRUTURAL E AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE
CATALÍTICA MIMÉTICA DA SUPERÓXIDO DISMUTASE E
PEROXIDASES DE COMPLEXOS DERIVADOS DO PIRIDOXAL E
COBRE.**

Santa Maria, RS
2016

Mateus Brum Pereira

**SÍNTESE, ANÁLISE ESTRUTURAL E AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE CATALÍTICA
MIMÉTICA DA SUPERÓXIDO DISMUTASE E PEROXIDASES DE COMPLEXOS
DERIVADOS DO PIRIDOXAL E COBRE.**

Tese de Doutorado apresentada ao Curso de Pós-Graduação em Química, Área de Concentração em Química Inorgânica, da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM, RS), como requisito parcial para obtenção do grau de **Doutor em Química.**

Orientador: Prof. Dr. Davi Fernando Back

Santa Maria, RS
2016

Ficha catalográfica elaborada através do Programa de Geração Automática da Biblioteca Central da UFSM, com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

Brum Pereira, Mateus

SÍNTESE, ANÁLISE ESTRUTURAL E AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE CATALÍTICA MIMÉTICA DA SUPERÓXIDO DISMUTASE E PEROXIDASES DE COMPLEXOS DERIVADOS DO PIRIDOXAL E COBRE. / Mateus

Brum Pereira.- 2016.

182 p.; 30 cm

Orientador: Davi Fernando Back

Tese (doutorado) - Universidade Federal de Santa Maria, Centro de Ciências Naturais e Exatas, Programa de Pós-Graduação em Química, RS, 2016

1. Compostos de coordenação 2. Peroxidase 3. Superóxido dismutase I. Fernando Back, Davi II. Título.

Mateus Brum Pereira

**SINTESE, ANÁLISE ESTRUTURAL E AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE CATALÍTICA
MIMÉTICA DA SUPERÓXIDO DISMUTASE E PEROXIDASES DE COMPLEXOS
DERIVADOS DO PIRIDOXAL E COBRE.**

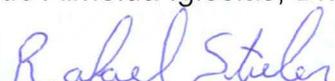
Tese de Doutorado apresentada ao Curso de Pós-Graduação em Química, Área de Concentração em Química Inorgânica, da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM, RS), como requisito parcial para obtenção do grau de **Doutor em Química.**

Aprovado em 31 de março de 2016:


Davi Fernando Back, Dr. (UFSM)
(Presidente/Orientador)


Vanessa Schmidt Giacomelli, Dr^a. (UFSM)


Bernardo Almeida Iglesias, Dr. (UFSM)


Rafael Stieler, Dr. (UFRGS)


Patrick Teixeira Campos, Dr. (IFSul-Pelotas)

AGRADECIMENTOS

- Ao orientador Prof. Dr. Davi Fernando Back pela amizade e dedicação.
- À banca de exame de qualificação e de examinação de Tese, Prof.(s) Dr.(s): Bernardo Iglesias, Fátima Squizani, Lenice Marques, Patrick T. Campos, Rafael Stieler e Vanessa Giacomelli pelas contribuições e disponibilidade em auxiliar na melhoria deste trabalho. Em especial ao Prof. Dr. Bernardo pelas análises de voltametria realizadas para as futuras publicações.
- Aos colegas de laboratório: Daiane, Darcson, Joice, Josiéli, Liniquer e Patrícia pelo convívio e colaborações.
- Ao Liniquer Fontana pela imensurável ajuda na síntese dos complexos.
- Aos funcionários da Coordenação do Programa de Pós-Graduação em Química, Ademir e Valéria.
- Aos colegas de Instituto Federal Farroupilha, campus São Vicente de Sul pelo coleguismo e amizade.
- À minha família, que sonhou muito mais do que eu com esta conquista, que incentivou e proporcionou tudo o que eu precisava para que eu pudesse chegar até este título. E mais ainda, pelos exemplos e ensinamentos. Alguns não puderam viver neste plano este momento, mas, sei que de onde estão ficaram felizes e torceram por isto. Obrigado por tudo!
- À Aline, um presente de Deus que ganhei durante este doutorado, obrigado por me entender, me ouvir, me fazer feliz e ser meu porto seguro. E ainda, por trazer duas figurinhas (Miguel e Guilherme) que enchem nossos dias e nossos corações de alegria. Extensivo à família Dutra que tão bem me acolheu em seu convívio.
- A Deus por colocar pessoas tão especiais em minha vida e proporcionar todos esses bons momentos.

Quando o silêncio vai pelo caminho, buscando a volta que a estrada tem,
Levo comigo as penas que me tocam, e tiro delas o que me convém;
Mirando longe, vou livrando as pedras, nesse destino que se fez regalo,
Pois, hoje sei que, a cruz que se carrega não é motivo pra estropiar cavalo.

Levei um tempo pra entender a vida, na direção daquilo que procuro,
E perceber que a luz mostra o sentido, para guiar quem vê melhor no escuro;
Talvez, por isso, encilho pingos "buenos", e não sofreno, por saber que assim...
Evito a dor primeira de cortá-los, e a do remorso que ia ser pra mim.

Se tenho sede de uma boa aguada, e de uma sombra pra desencilhar,
A própria sede serve de motivo, pra que eu procure onde descansar;
Digo, em verdade, que os meus cavalos, são a razão deste pensar, também,
Porque, se levo algum pelo cabresto, tem um disposto a me levar além...

A cada escolha que me dita um rumo, se estende o rastro pelo corredor,
Com fé na alma, vejo as consequências, e se me fiz, ou não, merecedor;
Por ter saído em busca de respostas, a vida, às vezes, cobra mais empenho,
Daí reviso minhas atitudes, pra evoluir nessa missão que tenho.

-é mais feliz quem sabe ver o mundo, com olhos claros, muito além daqui,
E recomeça reparando os erros, quando descobre a humildade em si;
Nem sempre o mínimo que faço é pouco, nem sempre o máximo é suficiente,
Só que meu ser tende a cuidar com jeito, do que preciso pra seguir em frente.

Notei então que, nada é por acaso, tão logo, a sina me afastou dos meus,
E, que a lonjura que nos faz distante, nos aproxima ainda mais de deus.
Mas, se tiver de ser, que assim seja; sigo adiante no meu estradear,
Conforme posso, num tranco largo, sou dos que sabem aonde quer chegar.

Daniel Carvalho

“Se eu pudesse deixar algum presente a você, deixaria aceso o sentimento de amar a vida dos seres humanos. A consciência de aprender tudo o que foi ensinado pelo tempo a fora. Lembraria os erros que foram cometidos para que não mais se repetissem. A capacidade de escolher novos rumos. Deixaria para você, se pudesse, o respeito aquilo que é indispensável. Além do pão, o trabalho. Além do trabalho, a ação. E, quando tudo mais faltasse, um segredo: o de buscar no interior de si mesmo a resposta e a força para encontrar a saída.”

Mahatma Gandhi

RESUMO**SÍNTESE, ANÁLISE ESTRUTURAL E AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE CATALÍTICA MIMÉTICA DA SUPERÓXIDO DISMUTASE E PEROXIDASES DE COMPLEXOS DERIVADOS DO PIRIDOXAL E COBRE**

AUTOR: Mateus Brum Pereira
ORIENTADOR: Prof. Dr. Davi Fernando Back

Este trabalho apresenta a síntese e caracterização de complexos de cobre que mimetizam a atividade catalítica da enzima superóxido dismutase ou no processo de ativação de peróxido de hidrogênio. Na síntese dos complexos, foram utilizados ligantes obtidos a partir da condensação do cloridrato de piridoxal com anilinas substituídas com diferentes halogênios. Mais tarde, foram aplicadas metodologias para a quantificação da atividade antioxidante / pró-oxidante buscando uma correlação entre a influência da geometria de coordenação, bem como a posição dos átomos de halogênio sobre a atividade catalítica. Neste estudo, foram sintetizados os treze compostos seguintes: $[\text{Cu}(\text{Piridoxal-H-anilina})_2]\text{Cl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (**C1**), $[\text{Cu}(\text{Piridoxal-2-F-anilina})_2]$ (**C2**), $[\text{Cu}(\text{Piridoxal-2-Cl-anilina})_2]$ (**C3**), $[\text{Cu}(\text{Piridoxal-2-Br-anilina})_2]$ (**C4**), $[\text{Cu}(\text{Piridoxal-2-I-anilina})_2]$ (**C5**), $[\text{Cu}(\text{Piridoxal-3-F-anilina})_2]$ (**C6**), $[\text{Cu}(\text{Piridoxal-3-Cl-anilina})_2]$ (**C7**), $[\text{Cu}(\text{Piridoxal-3-Br-anilina})_2]$ (**C8**), $[\text{Cu}(\text{Piridoxal-3-I-anilina})_2]$ (**C9**), $[2\text{Cu}(\text{Piridoxal-4-F-anilina})_2]$ (**C10**), $[2(\text{Cu}(\text{Piridoxal-4-Cl-anilina})_2)]$ (**C11**), $[2(\text{Cu}(\text{Piridoxal-4-Br-anilina})_2)]$ (**C12**), $[2(\text{Cu}(\text{Piridoxal-4-I-anilina})_2)]$ (**C13**).

A metodologia utilizada para quantificar a atividade mimética antioxidante da enzima superóxido dismutase foi a da fotorredução de NBT, e, no caso da quantificação da peroxidase foi usado o método de oxidação de fenol, utilizando como indicador a 4-aminoantipirina. Os resultados indicam que os compostos miméticos exibem uma elevada atividade da enzima superóxido dismutase, bem como peroxidase.

Palavras-chaves: Compostos de coordenação, Peroxidase, Superóxido dismutase (SOD).

ABSTRACT**SYNTHESIS, STRUCTURAL ANALYSIS AND MIMETIC ACTIVITY OF SUPEROXIDE DISMUTASE AND PEROXIDASES OF COMPLEX DERIVATIVES FROM PYRIDOXAL AND COPPER.**

AUTHOR: Mateus Brum Pereira
ADVISOR: Prof. Dr. Davi Fernando Back

This work presents the synthesis and characterization of copper complexes that mimic the activity of the superoxide dismutase enzyme, which operates in the elimination of reactive oxygen species or in the activation of hydrogen peroxide. In the synthesis, the ligands used were obtained from the condensation of pyridoxal hydrochloride with substituted anilines possessing different halogens. Subsequently, a method was employed which enabled the quantification of antioxidant/pro-oxidant activity in order to find a correlation between the influence of the coordination geometry and the halogen position on the catalytic activity. In this study, the following thirteen compounds were synthesized: [Cu(Pyridoxal-H-aniline)₂]Cl₂·2H₂O (**C1**), [Cu(Pyridoxal-2-F-aniline)₂] (**C2**), [Cu(Pyridoxal-2-Cl-aniline)₂] (**C3**), [Cu(Pyridoxal-2-Br-aniline)₂] (**C4**), [Cu(Pyridoxal-2-I-aniline)₂] (**C5**), [Cu(Pyridoxal-3-F-aniline)₂] (**C6**), [Cu(Pyridoxal-3-Cl-aniline)₂] (**C7**), [Cu(Pyridoxal-3-Br-aniline)₂] (**C8**), [Cu(Pyridoxal-3-I-aniline)₂] (**C9**), [2Cu(Pyridoxal-4-F-aniline)₂] (**C10**), [2Cu(Pyridoxal-4-Cl-aniline)₂] (**C11**), [2Cu(Pyridoxal-4-Br-aniline)₂] (**C12**), and [2Cu(Pyridoxal-4-I-aniline)₂] (**C13**).

The methodology used to quantify the mimetic activity of the superoxide dismutase antioxidant was the photoreduction of NBT, and in the case of quantification of the peroxidase, a phenol oxidation method, using 4-aminoantipyrine as the indicator, was analyzed. The results showed that the mimetic compounds exhibit high activity levels of the superoxide dismutase and peroxidase enzymes.

Keywords: coordination compounds, peroxidase, superoxide dismutase (SOD).

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Representação das iminas desenvolvidas por Perrone <i>et al.</i> (2014)...	11
Figura 2. Estrutura molecular do composto $[(\text{UO}_2)_2(\text{H}_6\text{pir}_2\text{oxdihid-4H}^+)(\text{DMSO})_4]$	16
Figura 3. Estrutura molecular do composto $[(\text{VO})_2(\text{H}_{10}\text{pir}_2\text{sucdihid-4H}^+)(\text{MeO})_2]$	16
Figura 4. Representação estrutural proposta para o composto desenvolvido por Knezevic <i>et al.</i> (2003).....	17
Figura 5. Estrutura molecular do composto $[\text{PtCl}_2(\text{PM})].\text{H}_2\text{O}$	18
Figura 6. Estrutura molecular do composto $\text{Na}[\text{VO}_2(\text{R}\text{Pir}_2\text{en})].\text{CH}_3\text{OH}.3\text{H}_2\text{O}$ sintetizado por Correia <i>et al.</i> (2005).....	18
Figura 7. Estrutura molecular do composto de cobre (II) com 2-(pirid-2-il) etilamina.....	19
Figura 8. Estrutura molecular do ligante <i>N</i> -(4-amino-2,3-dimetil-1-fenil-3-pirazolin-5-ona) piridoxaldimina.....	20
Figura 9. Estrutura molecular do composto de cobre (II) com <i>N</i> -(4-amino-2,3-dimetil-1-fenil-3-pirazolin-5-ona)piridoxaldimina.....	20
Figura 10. Estrutura do sítio ativo da Superóxido dismutase (SOD-1).....	22
Figura 11. Representação dos seis compostos de coordenação de Cu(II) derivados da 2-fenil-3-hidroxi-4-(1 <i>H</i>)-quinolina sintetizados por Buchtik, Travnicsek e Vanco (2012).....	25
Figura 12. Valores da atividade SOD dos compostos de coordenação 1-RB-6-RB sintetizados por Buchtik, Travnicsek e Vanco, expressos em valores de IC ₅₀ (µM).....	26
Figura 13. Representação estrutural dos ligantes derivados da N6-furfuriladenina, utilizados por Novotna, Radovan e Travnic para a síntese de complexos de Cu (II).....	27
Figura 14. Estrutura molecular do composto $[\text{Cu}_2(\mu_2\text{-Ac})_4(\text{HL}^5)_2]$, composto 7-RB.....	28
Figura 15. Estrutura molecular do composto $[\text{Cu}_2(\mu_2\text{-Ac})_4(\text{HL}^6)_2]$, composto 8-RB.....	28
Figura 16. Estrutura molecular do composto de coordenação $[\text{Mn}(\text{pyr}_2\text{en})(\text{H}_2\text{O})_2]\text{Cl}.4\text{H}_2\text{O}$	30
Figura 17. Estrutura molecular do composto de coordenação $[\text{Mn}(\text{pyr}_2\text{en})(\text{H}_2\text{O})(\text{CH}_3\text{OH})]\text{Cl}$	31
Figura 18. Estrutura molecular do composto de coordenação $[\text{Mn}(\text{pyr}_2\text{pn})(\text{H}_2\text{O})_2]\text{ClO}_4$	31
Figura 19. Estrutura molecular do composto de coordenação $[\text{Mn}_2(\text{pyr}_2\text{bn})_3].6\text{H}_2\text{O}$	32
Figura 20. Representação estrutural do grupo heme (Ferro protoporfirina IX).....	33
Figura 21. Representação estrutural do composto de coordenação $(\text{Et}_3\text{HN})[\text{Fe}^{\text{III}}(\text{bpb})\text{Cl}_2]$ desenvolvido por Ghosh <i>et al.</i> (2015).....	37
Figura 22. Estrutura molecular do composto de coordenação $\text{MnL}^1(\text{O}_2\text{CEt})_2\text{H}_2\text{O}$	37

Figura 23. Estrutura molecular do composto de coordenação $MnL^1(O_2CPen)_2H_2O$	38
Figura 24. Estrutura molecular do composto de coordenação <i>bis</i> (hidroximetilgloximato)de cobre(II).....	39
Figura 25. Representação da estrutura molecular do composto C1	67
Figura 26. Operadores de simetria contidos na cela unitária monoclinica vinculada ao grupo espacial $\bar{1}$ (cinza escuro) e projeção do conteúdo da cela unitária monoclinica do composto C1	68
Figura 27. Representação da estrutura molecular do composto C2	70
Figura 28. Representação da estrutura molecular do composto C5	71
Figura 29. Representação estrutural do composto C5	72
Figura 30. Diagrama esquemático da formação de um composto quadrático a partir do afastamento dos ligantes ao longo do eixo z.....	74
Figura 31. Operadores de simetria contidos na cela unitária monoclinica vinculada ao grupo espacial $P2_1/c$ (cinza escuro) e projeção do conteúdo da cela unitária monoclinica do composto C2 e C5 na direção [0 1 0].....	75
Figura 32. Projeção da estrutura molecular do composto C7	76
Figura 33. Projeção da estrutura molecular do composto C8	77
Figura 34. Projeção da estrutura molecular do composto C9	77
Figura 35. Operadores de simetria contidos na célula unitária triclinica vinculada ao grupo espacial $P\bar{1}$ e projeção do conteúdo da célula unitária triclinica do composto C8 na direção cristalográfica [0 0 1].....	81
Figura 36. Representação da estrutura molecular do composto C10	82
Figura 37. Representação da estrutura molecular do composto C11	82
Figura 38. Representação da estrutura molecular do composto C12	83
Figura 39. Célula unitária triclinica vinculada ao composto C11 e operador de simetria contida na cela triclinica vinculada ao grupo espacial $P\bar{1}$	87
Figura 40. Gráfico da variação da % de inibição do NBT em função da concentração dos compostos: C1-C13	89
Figura 41. Gráfico da variação da absorvância em função do tempo no ensaio de peroxidase para os ligantes: L1-L13.....	92
Figura 42. Gráfico da variação da absorvância em função do tempo no ensaio de peroxidase para os compostos: C1-C13	93
Figura 43. Espectro de infravermelho do ligante 4-(feniliminometil)-5-(hidroximetil)-2-metilpiridin-3-ol – composto (L1).....	110
Figura 44. Espectro de infravermelho do ligante 4-((2-fluorofenilimino)metil)-5-(hidroximetil)-2-metilpiridin-3-ol – composto (L2).....	111
Figura 45. Espectro de infravermelho do ligante 4-((2-clorofenilimino)metil)-5-(hidroximetil)-2-metilpiridin-3-ol - composto (L3).....	111
Figura 46. Espectro de infravermelho do ligante 4-((2-bromofenilimino)metil)-5-(hidroximetil)-2-metilpiridin-3-ol - composto (L4).....	112
Figura 47. Espectro de infravermelho do ligante 4-((2-iodofenilimino)metil)-5-(hidroximetil)-2-metilpiridin-3-ol - composto (L5).....	112
Figura 48. Espectro de infravermelho do ligante 4-((3-fluorofenilimino)metil)-5-(hidroximetil)-2-metilpiridin-3-ol – composto (L6).....	113
Figura 49. Espectro de infravermelho do ligante 4-((3-clorofenilimino)metil)-5-(hidroximetil)-2-metilpiridin-3-ol - composto (L7).....	113
Figura 50. Espectro de infravermelho do ligante 4-((3-bromofenilimino)metil)-	

5-(hidroximetil)-2-metilpiridin-3-ol - composto (L8).....	114
Figura 51. Espectro de infravermelho do ligante 4-((3-iodofenilimino)metil)-5-(hidroximetil)-2-metilpiridin-3-ol - composto (L9).....	114
Figura 52. Espectro de infravermelho do ligante 4-((4-fluorofenilimino)metil)-5-(hidroximetil)-2-metilpiridin-3-ol – composto (L10).....	115
Figura 53. Espectro de infravermelho do ligante 4-((4-clorofenilimino)metil)-5-(hidroximetil)-2-metilpiridin-3-ol - composto (L11).....	115
Figura 54. Espectro de infravermelho do ligante 4-((4-bromofenilimino)metil)-5-(hidroximetil)-2-metilpiridin-3-ol - composto (L12).....	116
Figura 55. Espectro de infravermelho do ligante 4-((4-iodofenilimino)metil)-5-(hidroximetil)-2-metilpiridin-3-ol - composto (L13).....	116
Figura 56. Espectro de infravermelho do composto C1	117
Figura 57. Espectro de infravermelho do composto C2	117
Figura 58. Espectro de infravermelho do composto C3	118
Figura 59. Espectro de infravermelho do composto C4	118
Figura 60. Espectro de infravermelho do composto C5	119
Figura 61. Espectro de infravermelho do composto C6	119
Figura 62. Espectro de infravermelho do composto C7	120
Figura 63. Espectro de infravermelho do composto C8	120
Figura 64. Espectro de infravermelho do composto C9	121
Figura 65. Espectro de infravermelho do composto C10	121
Figura 66. Espectro de infravermelho do composto C11	122
Figura 67. Espectro de infravermelho do composto C12	122
Figura 68. Espectro de infravermelho do composto C13	123
Figura 69. Espectros de diferentes concentrações do ligante 4-(feniliminometil)-5-(hidroximetil)-2-metilpiridin-3-ol – composto (L1) em DMF, na região do UV-Vis.....	129
Figura 70. Espectros de diferentes concentrações do ligante 4-((2-fluorofenilimino)metil)-5-(hidroximetil)-2-metilpiridin-3-ol – composto (L2) em DMF, na região do UV-Vis.....	130
Figura 71. Espectros de diferentes concentrações do ligante 4-((2-clorofenilimino)metil)-5-(hidroximetil)-2-metilpiridin-3-ol – composto (L3) em DMF, na região do UV-Vis.....	130
Figura 72. Espectros de diferentes concentrações do ligante 4-((2-bromofenilimino)metil)-5-(hidroximetil)-2-metilpiridin-3-ol – composto (L4) em DMF, na região do UV-Vis.....	131
Figura 73. Espectros de diferentes concentrações do ligante 4-((2-iodofenilimino)metil)-5-(hidroximetil)-2-metilpiridin-3-ol – composto (L5) em DMF, na região do UV-Vis.....	131
Figura 74. Espectros de diferentes concentrações do ligante 4-((3-fluorofenilimino)metil)-5-(hidroximetil)-2-metilpiridin-3-ol – composto (L6) em DMF, na região do UV-Vis.....	132
Figura 75. Espectros de diferentes concentrações do ligante 4-((3-clorofenilimino)metil)-5-(hidroximetil)-2-metilpiridin-3-ol – composto (L7) em DMF, na região do UV-Vis.....	132
Figura 76. Espectros de diferentes concentrações do ligante 4-((3-bromofenilimino)metil)-5-(hidroximetil)-2-metilpiridin-3-ol – composto (L8) em DMF, na região do UV-Vis.....	133
Figura 77. Espectros de diferentes concentrações do ligante 4-((3-	

iodofenilimino)metil)-5-(hidroximetil)-2-metilpiridin-3-ol – composto (L9) em DMF, na região do UV-Vis.....	133
Figura 78. Espectros de diferentes concentrações do ligante 4-((4-fluorfenilimino)metil)-5-(hidroximetil)-2-metilpiridin-3-ol – composto (L10) em DMF, na região do UV-Vis.....	134
Figura 79. Espectros de diferentes concentrações do ligante 4-((4-clorofenilimino)metil)-5-(hidroximetil)-2-metilpiridin-3-ol – composto (L11) em DMF, na região do UV-Vis.....	134
Figura 80. Espectros de diferentes concentrações do ligante 4-((4-bromofenilimino)metil)-5-(hidroximetil)-2-metilpiridin-3-ol – composto (L12) em DMF, na região do UV-Vis.....	135
Figura 81. Espectros de diferentes concentrações do ligante 4-((4-iodofenilimino)metil)-5-(hidroximetil)-2-metilpiridin-3-ol – composto (L13) em DMF, na região do UV-Vis.....	135
Figura 82. Espectros de diferentes concentrações do composto C1 em DMF, na região do UV-Vis.....	136
Figura 83. Espectros de diferentes concentrações do composto C2 em DMF, na região do UV-Vis.....	136
Figura 84. Espectros de diferentes concentrações do composto C3 em DMF, na região do UV-Vis.....	137
Figura 85. Espectros de diferentes concentrações do composto C4 em DMF, na região do UV-Vis.....	137
Figura 86. Espectros de diferentes concentrações do composto C5 em DMF, na região do UV-Vis.....	138
Figura 87. Espectros de diferentes concentrações do composto C6 em DMF, na região do UV-Vis.....	138
Figura 88. Espectros de diferentes concentrações do composto C7 em DMF, na região do UV-Vis.....	139
Figura 89. Espectros de diferentes concentrações do composto C8 em DMF, na região do UV-Vis.....	139
Figura 90. Espectros de diferentes concentrações do composto C9 em DMF, na região do UV-Vis.....	140
Figura 91. Espectros de diferentes concentrações do composto C10 em DMF, na região do UV-Vis.....	140
Figura 92. Espectros de diferentes concentrações do composto C11 em DMF, na região do UV-Vis.....	141
Figura 93. Espectros de diferentes concentrações do composto C12 em DMF, na região do UV-Vis.....	141
Figura 94. Espectros de diferentes concentrações do composto C13 em DMF, na região do UV-Vis.....	142
Figura 95. Espectro na região do ultravioleta e visível para o composto C1	143
Figura 96. Espectro na região do ultravioleta e visível para o composto C2	144
Figura 97. Espectro na região do ultravioleta e visível para o composto C3	144
Figura 98. Espectro na região do ultravioleta e visível para o composto C4	145
Figura 99. Espectro na região do ultravioleta e visível para o composto C5	145
Figura 100. Espectro na região do ultravioleta e visível para o composto C6	146
Figura 101. Espectro na região do ultravioleta e visível para o composto C7	146
Figura 102. Espectro na região do ultravioleta e visível para o composto C8	147
Figura 103. Espectro na região do ultravioleta e visível para o composto C9	147

Figura 104. Espectro na região do ultravioleta e visível para o composto C10 ..	148
Figura 105. Espectro na região do ultravioleta e visível para o composto C11 ..	148
Figura 106. Espectro na região do ultravioleta e visível para o composto C12 ..	149
Figura 107. Espectro na região do ultravioleta e visível para o composto C13 ..	149
Figura 108. Lâmpada fluorescente utilizada para a análise de superóxido dismutase.....	150
Figura 109. Projeção ORTEP da estrutura molecular do composto C1	151
Figura 110. Projeção ORTEP da estrutura molecular do composto C2	152
Figura 111. Projeção ORTEP da estrutura molecular do composto C5	152
Figura 112. Projeção ORTEP da estrutura molecular do composto C7	153
Figura 113. Projeção ORTEP da estrutura molecular do composto C8	153
Figura 114. Projeção ORTEP da estrutura molecular do composto C9	154
Figura 115. Projeção ORTEP da estrutura molecular do composto C10	154
Figura 116. Projeção ORTEP da estrutura molecular do composto C11	155
Figura 117. Projeção ORTEP da estrutura molecular do composto C12	155
Figura 118. Espectro de ¹ H RMN do ligante L1.....	156
Figura 119. Espectro de ¹ H RMN do ligante L2.....	157
Figura 120. Espectro de ¹ H RMN do ligante L3.....	157
Figura 121. Espectro de ¹ H RMN do ligante L4.....	158
Figura 122. Espectro de ¹ H RMN do ligante L5.....	158
Figura 123. Espectro de ¹ H RMN do ligante L6.....	159
Figura 124. Espectro de ¹ H RMN do ligante L7.....	159
Figura 125. Espectro de ¹ H RMN do ligante L8.....	160
Figura 126. Espectro de ¹ H RMN do ligante L9.....	160
Figura 127. Espectro de ¹ H RMN do ligante L10.....	161
Figura 128. Espectro de ¹ H RMN do ligante L11.....	161
Figura 129. Espectro de ¹ H RMN do ligante L12.....	162
Figura 130. Espectro de ¹ H RMN do ligante L13.....	162

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1. Mecanismo sugerido para formação de iminas.....	9
Esquema 2. Representação da reação para obtenção das iminas desenvolvidas por Khera, Sharma e Kaushik (1983).....	10
Esquema 3. Representação da reação para obtenção do ligante (<i>E</i>)- <i>N</i> -(metileno-furan-2-il)quinolin-8-amina desenvolvido por Shakiret <i>et al.</i> (2015).....	11
Esquema 4. Reação para obtenção dos ligantes <i>N,N</i> -(1,3-fenileno <i>bis</i> (metanolilideno)) <i>bis</i> (4-bromoanilina) e <i>N,N</i> -(1,3-fenilideno <i>bis</i> (metanolilideno)) <i>bis</i> (4-metoxianilina).....	12
Esquema 5. Reação para obtenção dos ligantes desenvolvidos por <i>Grivani et al.</i> (2015) a partir do 5-bromo-2-hidroximetilbenzaldeído e da 2-furfurilamina.....	12
Esquema 6. Mecanismo de reação de racemização.....	13
Esquema 7. Mecanismo de reação de transaminação.....	15
Esquema 8. Reação global catalisada pela SOD no sistema biológico.....	23
Esquema 9. Semi-reações da reação entre a enzima superóxido dismutase de cobre e zinco e o radical superóxido.....	23
Esquema 10. Mecanismo da superóxido dismutase.....	24
Esquema 11. Síntese dos ligantes desenvolvidos por Signorella <i>et al.</i> (2012) obtidos a partir do cloridrato de piridoxal e diferentes alquildiaminas.....	29
Esquema 12. Reação de redução de peróxidos.....	33
Esquema 13. Ciclo catalítico das peroxidases contendo o grupo heme.....	35
Esquema 14. Reação de formação de produtos cromóforos utilizando peróxidos espécies aceptoras de oxigênio.....	36
Esquema 15. Esquema reacional para obtenção dos ligantes.....	46
Esquema 16. Representação da reação para obtenção dos compostos C1-C13	51
Esquema 17. Ensaio utilizando NBT para avaliação da atividade SOD.....	57
Esquema 18. Reação do ensaio de determinação da atividade peroxidase.....	59
Esquema 19. Representação da estrutura molecular dos compostos envolvidos no ensaio da atividade peroxidase.....	60
Esquema 22. Representação da reação de obtenção dos compostos C1-C13 ..	63

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Procedimento experimental utilizado para a síntese dos quatro compostos de coordenação de Signorella <i>et al.</i> (2015).....	30
Tabela 2. Relação dos solventes utilizados para a cristalização dos compostos sintetizados.....	52
Tabela 3. Comprimentos e ângulos de ligação selecionados para o composto1.....	68
Tabela 4. Condições de reflexão observadas para a rede com simetria monoclinica do composto C2 e C5 pertencente ao grupo $P2_1/c$	69
Tabela 5. Valores do comprimento de ligação $Cu^{II}-I$ e $I^{III}-Cu$ para o composto C5	72
Tabela 6. Comprimentos e ângulos de ligação selecionados para o composto C2	73
Tabela 7. Comprimentos e ângulos de ligação selecionados para o composto C5	73
Tabela 8. Comprimentos e ângulos de ligação selecionados para o composto C7	78
Tabela 9. Comprimentos e ângulos de ligação selecionados para o composto C8	79
Tabela 10. Comprimentos e ângulos de ligação selecionados para o composto C9	80
Tabela 11. Comprimentos e ângulos de ligação selecionados para o composto C10	85
Tabela 12. Comprimentos e ângulos de ligação selecionados para o composto C11	85
Tabela 13. Comprimentos e ângulos de ligação selecionados para o composto C12	86
Tabela 14. Valores de IC_{50} e das constantes cinéticas para os compostos C1-C13	89
Tabela 15. Especificações técnicas da fonte luminosa utilizada na análise da atividade mimética ao sítio ativo da enzima superóxido dismutase.....	150

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

Å - Ångström

ABTS - 2,2'-azino-bis(3-etilbenzotiazolina-6-ácidosulfônico)

CUPRAC – do inglês “*Cupric Ion Reducing Antioxidant Capacity*”, ou Capacidade Antioxidante de Redução do Íon Cobre, ou ainda, Ensaio de Redução do Cobre

DMF - Dimetilformamida

DMSO – Dimetilsulfóxido

DPPH – do inglês “*2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl*”, ou 2,2-difenil-1-picrilhidrazil

ERO - Espécies Reativas de Oxigênio

FRAP – do inglês “*Ferric Reducing Antioxidant Power*”, ou, Poder Antioxidante de Redução do Ferro

IC₅₀ – do inglês “*Inhibitory Concentration, 50%*”, ou, coeficiente de inibição de 50%.

kMcCF - Constante Cinética de McCord–Fridovich

Laços - Lacases

LDL – do inglês “*Low Density Lipoprotein*”, ou, Lipoproteína de Baixa Densidade

LiPs - Lignina Peroxidases

MnPs - Manganês Peroxidases

NADH do inglês “*Nicotinamide adenine dinucleotide*”, ou, Dinucleótido de Nicotinamida e Adenina

NBT – do inglês “*Nitro-bluetetrazolium*”, ou, cloreto de 2,2'-bis(4-Nitrofenil)-5,5'-difenil-3,3'-(3,3'-dimetoxi-4,4'-difenileno)ditetrazolio

ORAC – do inglês “*Oxygen Radical Absorbance Capacity*”, ou, Capacidade de Absorção dos Radicais Oxigenados

PM - Piridoxamina

SOD - Superóxido Dismutase

TBARS - do inglês: “*Thiobarbituric Acid Reactive Substances*”, ou, Substâncias Reativas ao Ácido Tiobarbitúrico

TRAP – do inglês “*Total Reactive Antioxidant Potential*”, ou, Potencial Antioxidante Reativo Total

XTT - 2,3-bis(2-metoxi-4-nitro-5-sulfofenil)-2-H-tetrazólio-5-carboxanilida

ϵ – Absortividade molar

$\lambda_{\text{máx}}$ – Comprimento de onda de máxima absorção

SUMÁRIO

1 Introdução.....	1
2 Objetivos	4
2.1 Objetivos Gerais.....	5
2.2 Objetivos Específicos	5
3 Revisão Bibliográfica	7
3.1 Iminas	8
3.2 Derivados da vitamina B6.....	12
3.3 Análise da atividade antioxidante e pró-oxidante.....	21
3.3.1 Análise da atividade mimética ao sítio ativo da enzima SOD (superóxido dismutase)	22
3.3.2 Análise da atividade mimética ao sítio ativo da enzima peroxidase	32
4 Procedimento Experimental	40
4.1 Aspectos Gerais.....	41
4.2 Materiais e Métodos	41
4.2.1 Análise elementar.....	41
4.2.2 Ponto de fusão.....	41
4.2.3 Espectroscopia na região do Infravermelho	42
4.2.4 Cristalografia de raios X.....	42
4.2.5 Espectroscopia Eletrônica UV/Visível	43
4.2.6 Síntese dos ligantes:.....	44
4.2.7 Síntese dos compostos C1-C13.....	50
4.2.8 Análise da capacidade antioxidante e pró-oxidante	56
5 Apresentação e discussão de resultados	62
5.1 Metodologia.....	63
5.2 Caracterizações	64
5.2.1 Análise estrutural dos compostos por espectroscopia na região do infravermelho	64
5.2.2 Análise estrutural dos compostos por espectroscopia na região do ultravioleta-visível	65
5.2.3 Análise estrutural dos compostos por difração de raios X	66
5.3. Análise da capacidade antioxidante e pró-oxidante.....	87
5.3.1 Avaliação da atividade mimética ao sítio ativo da enzima superóxido dismutase	88

5.3.2 Avaliação da atividade mimética ao sítio ativo da enzima peroxidase.....	91
6 Conclusões	95
7 Perspectivas	97
Referências	99
Anexos	110
ANEXO 1	111
ANEXO 2	125
ANEXO 3	130
ANEXO 5	151
ANEXO 6	152
ANEXO 7	157

1 Introdução

1 INTRODUÇÃO

O estresse oxidativo, está associado a inúmeras doenças neurodegenerativas, cardiovasculares, diabetes, inflamações, osteoporose além de alguns tipos de cânceres^{1,2,3}.

Este processo representa um desequilíbrio na homeostase das reações de oxirredução em nível celular, ou seja, ocorre um desequilíbrio nos processos de produção dos compostos oxidantes ou na remoção destes, fato que contribui para que ocorra nas células o acúmulo dos compostos denominados Espécies Reativas de Oxigênio, também chamados de EROs^{4,5,6}.

As EROs são espécies que acarretam lesões nos tecidos e por consequência, desencadeiam patologias no sistema biológico^{7,8}. Durante este processo, os radicais atacam os lipídios da membrana celular, as proteínas e os ácidos nucléicos, alterando a fisiologia celular⁸, e, conseqüentemente, levam a degradação oxidativa das células⁹.

Entretanto, os sistemas biológicos possuem mecanismos de defesa antioxidante, como por exemplo, a superóxido dismutase, a catalase e a glutationala peroxidase¹⁰. Porém, em condições adversas, os sistemas de defesa contra as EROs não conseguem remover estas espécies. Em tais condições, uma das alternativas para a eliminação destas espécies é a administração de antioxidantes que poderão eliminar os radicais que desencadeiam as doenças inflamatórias e/ou doenças degenerativas¹. Neste sentido, o uso de antioxidantes enzimáticos naturais é limitado pelo seu alto custo, curto tempo de meia vida, pouca biodisponibilidade, baixa estabilidade química e permeabilidade celular¹.

Uma alternativa para a substituição de antioxidantes enzimáticos naturais está no desenvolvimento de compostos que possam mimetizar os processos catalíticos dos sítios ativos e, além disso, realizar o transporte específico de íons metálicos, ânions ou moléculas neutras e auxiliar no estudo e reprodução da atividade catalítica de metaloenzimas e proteínas¹¹.

Portanto, o desenvolvimento de moléculas com baixo peso molecular que possam mimetizar a atividade catalítica dos sítios ativos destas enzimas têm sido estudadas para as mais variadas finalidades biológicas^{12,15}.

Por conseguinte, na maioria das vezes estas moléculas são compostos de coordenação contendo metais de transição pois, a coordenação de ligantes a centros metálicos pode melhorar a sua bioatividade¹³. Neste contexto, estudos sugerem que estes compostos quando derivados da vitamina B6 inibem a produção de radicais e servem como supressores do oxigênio singleto¹⁴. Além disso, o interesse em tais moléculas pode ser explicado pela importância que o piridoxal apresenta nos sistemas biológicos visto que, ele atua como cofator nas reações de transaminação, bem como, nos processos biossintéticos como: descarboxilação, racemização dos aminoácidos, e desidratação da serina e da treonina¹⁴. Ademais, também é conhecido por seu papel no combate a células cancerígenas. Assim, estas moléculas têm sido importantes para a compreensão do seu mecanismo de ação *in vivo*, além, do desenvolvimento de compostos bioativos para utilização terapêutica, tais como agentes anticancerígenos^{10,37,55}.

Por sua vez, o cobre é um elemento traço essencial e encontra-se distribuído nos tecidos de plantas e animais, atuando como um cofator em um elevado número de importantes metaloenzimas, como por exemplo, superóxido dismutase, catalase, peroxidase, citocromo oxidase e galactose-oxidase^{17, 27, 40}.

Desta forma, este trabalho está estruturado na síntese de compostos de coordenação de cobre contendo ligantes obtidos por meio da condensação da molécula de piridoxal com diferentes haloanilinas. Após as etapas de síntese e de caracterização estrutural realizaram-se testes espectrofotométricos para avaliar a suas atividades catalíticas mimetizando as enzimas SOD e peroxidase.

2 Objetivos

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivos Gerais

Este trabalho tem como objetivo a síntese, caracterização estrutural e análise da atividade antioxidante e pró-oxidante de complexos de cobre com ligantes derivados do piridoxal.

2.2 Objetivos Específicos

- Utilizar a reação de condensação entre o cloridrato de piridoxal e aminas aromáticas para a obtenção de seus ligantes e, a seguir, obter seus respectivos complexos contendo o centro metálico de cobre (II);
- Caracterizar os complexos por difração de raios X de monocristal, análise elementar; ressonância magnética nuclear, espectroscopia na região do infravermelho e espectroscopia na região do ultravioleta e visível;
- Determinar a capacidade antioxidante dos compostos sintetizados através do método antioxidante pré-estabelecido como a fotorredução do NBT buscando miméticos da enzima superóxido dismutase;
- Avaliar a atividade peroxidase dos complexos, por meio da oxidação seletiva do fenol, através do aduto fenol-aminoantipirina;
- Investigar a relação que os substituintes nas posições *orto*, *meta* e *para* das haloanilinas aromáticas exercem nas atividades catalíticas dos complexos;

Objetivos

- Correlacionara estrutura molecular com a atividade catalítica dos complexos, buscando nortear próximas pesquisas na área.

3 Revisão Bibliográfica

3 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

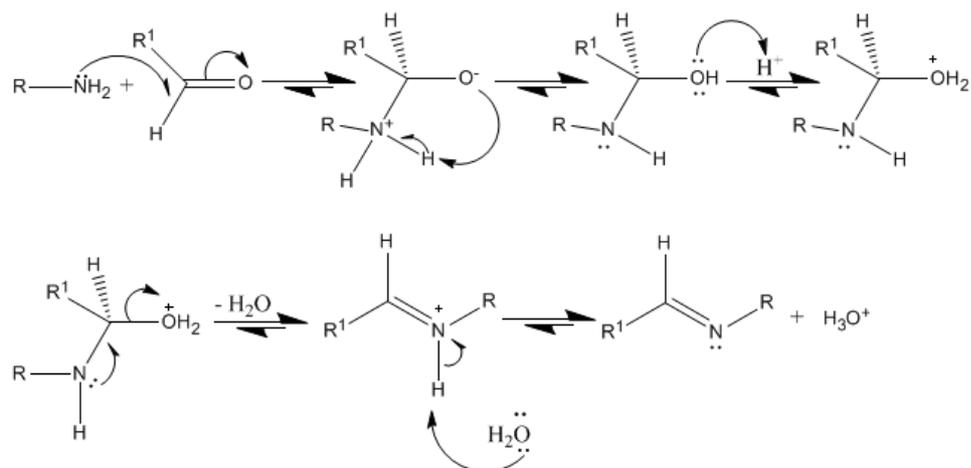
Inicialmente esta revisão bibliográfica trata sobre a química das iminas, com enfoque no seu mecanismo de síntese e algumas rotas sintéticas para a sua obtenção. Logo após, apresenta-se uma revisão sobre algumas moléculas derivadas da vitamina B6, uma vez que, a sua derivatização possibilitou o desenvolvimento dos ligantes apresentados neste trabalho.

Por fim, apresentam-se as principais análises utilizadas para a verificação da atividade antioxidante e pró-oxidante de compostos, com ênfase nos métodos de dismutação do radical superóxido em oxigênio e peróxido de hidrogênio (superóxido dismutase ou SOD) e na ativação do peróxido de hidrogênio para oxidação do fenol (peroxidase).

3.1 Iminas

O interesse dos químicos bioinorgânicos pelo desenvolvimento de ligantes contendo a função imínica pode ser explicado pela sua elevada atividade biológica, bem como sua facilidade de complexação com uma ampla variedade de metais tais como manganês, vanádio, cobre, platina^{15, 16, 17, 18}.

A primeira rota sintética descrita na literatura foi realizada por Hugo Schiff em 1864 e, por esta razão estes compostos são comumente chamados de base de Schiff. Esta rota consistia na reação de condensação entre compostos carbonílicos (aldeídos e cetonas) e aminas primárias^{19, 16, 18}. A catálise ácida é a mais utilizada para a formação de iminas e ocorre conforme o mecanismo proposto no Esquema 1. Nesta reação, o par de elétrons livre do nitrogênio da amina, que atua como nucleófilo, ataca o aldeído e forma um intermediário hemiaminal que por desidratação forma a imina. Verifica-se ainda que a formação do produto pode ocorrer sem presença do ácido, no entanto, a rota sintética torna-se mais lenta pois, dependerá da perda do hidrogênio da amina²⁰.



Esquema 1. Mecanismo sugerido para formação de iminas²⁰.

Estas reações são realizadas em diferentes condições e, normalmente utiliza-se um agente de desidratação ou a combinação de solventes, como tolueno e benzeno, com um aparelho de *Dean Stark*¹⁶.

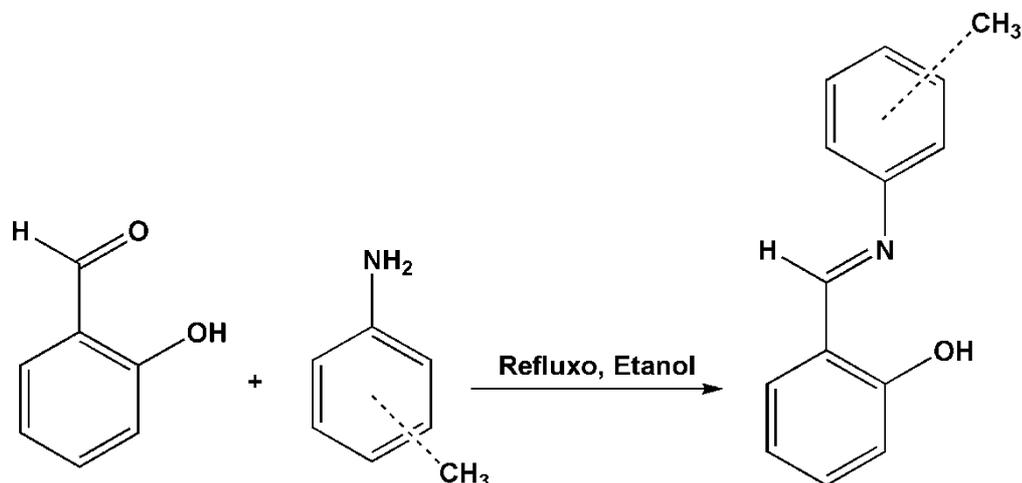
As iminas aromáticas são importantes intermediários para a obtenção de produtos agrícolas e farmacêuticos e atuam como reagentes eletrofílicos para reações de adição, cicloadição e condensação. Sendo a condensação de aldeídos com anilinas um método fácil para a obtenção destes compostos a qual ocorre à temperatura ambiente com um ácido de Lewis atuando como catalisador²¹.

A complexação de iminas a centros metálicos ocorre por meio dos nitrogênios das funções imínicas, que possuem pares de elétrons disponíveis para a sua coordenação²². Eventualmente, poderão atuar como átomos coordenantes outros grupos funcionais ligados a função aldeído¹⁶.

Como anteriormente mencionado a função imina apresenta atividade biológica, atuando como inibidora da lipoxigenase, antiinflamatória, anticâncer, antibacteriana e antifúngica²³.

Layer (1963) relata que a reatividade do benzaldeído substituído na posição 2 com grupos doadores de elétrons diminui a velocidade da reação, enquanto que grupos retiradores de elétrons na mesma posição atuam de forma contrária. Por sua vez, aldeídos aromáticos reagem quantitativamente com aminas em temperatura ambiente para dar origem a correspondente imina mesmo sem a remoção da água formada durante a reação²⁴.

A síntese de iminas a partir de reações de anilinas com aldeídos já foram exploradas por Khera, Sharma e Kaushik (1983) que utilizaram como reagentes o aldeído salicílico e as aminas: anilina, *orto*, *meta* e *para*-toluidina, todos solubilizados em etanol²⁵. A representação destas reações estão ilustradas no Esquema 2.



Esquema 2. Representação da reação para obtenção das iminas desenvolvidas por Khera, Sharma e Kaushik (1983)²⁵.

Perrone *et al.* (2014), por exemplo, apresentou uma série de 12 iminas sintetizadas a partir da reação de diferentes aminas primárias com diversos aldeídos²⁶. Os rendimentos foram quantitativos e as estruturas das iminas sintetizadas estão representadas na Figura 1.

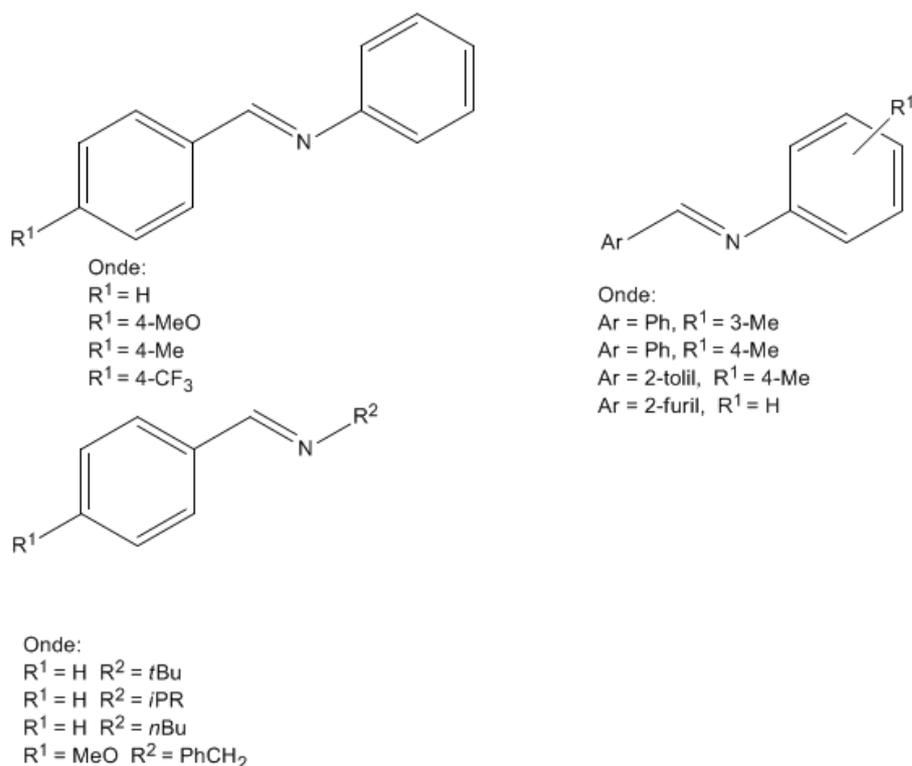
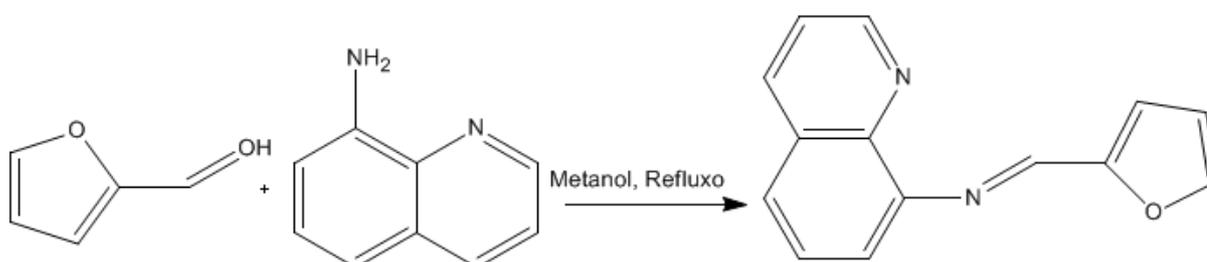


Figura 1. Representação das iminas desenvolvidas por Perrone *et al.* (2014)²⁶.

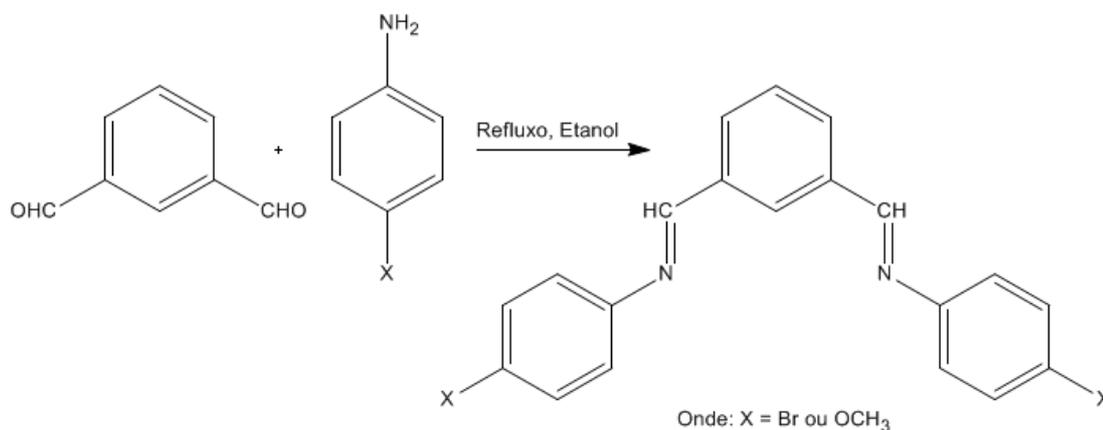
Shakiret *al.* (2015) sintetizaram o ligante (*E*)-*N*-(metileno-furan-2-il)quinolin-8-amina, que está representado na Esquema 3, a partir da condensação do 2-furaldeído com a 8-aminoquinolina²⁷.



Esquema 3. Representação da reação para obtenção do ligante (*E*)-*N*-(metileno-furan-2-il)quinolin-8-amina desenvolvido por Shakir *et al.* (2015)²⁷.

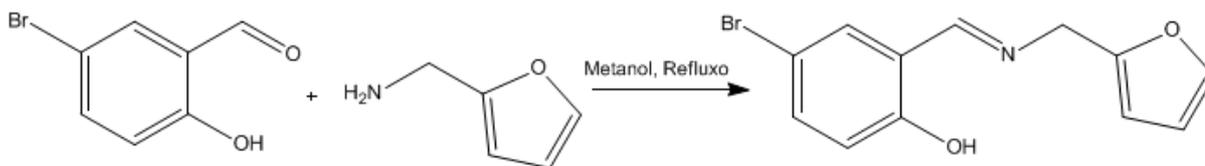
As bases de Schiff *N,N'*-(1,3-fenilenobis(metanolilideno))bis(4-bromoanilina) e *N,N'*-(1,3-fenilidenobis(metanolilideno))bis(4-metoxianilina), representadas na

Esquema 4, foram sintetizadas a partir da reação entre o isoftalaldeído e dois derivados de anilina (4-bromoanilina e 4-metoxianilina)²⁸.



Esquema 4. Reação para obtenção dos ligantes *N,N*-(1,3-fenilenobis(metanolilideno))bis(4-bromoanilina) e *N,N*-(1,3-fenilideno)bis(metanolilideno))bis(4-metoxianilina)²⁸.

Grivani *et al.* (2015) desenvolveram uma base de Schiff do tipo tridentada por meio da condensação do 5-bromo-2-hidroxibenzaldeído e da 2-furfurilamina²⁹. A reação está representada no Esquema 5.

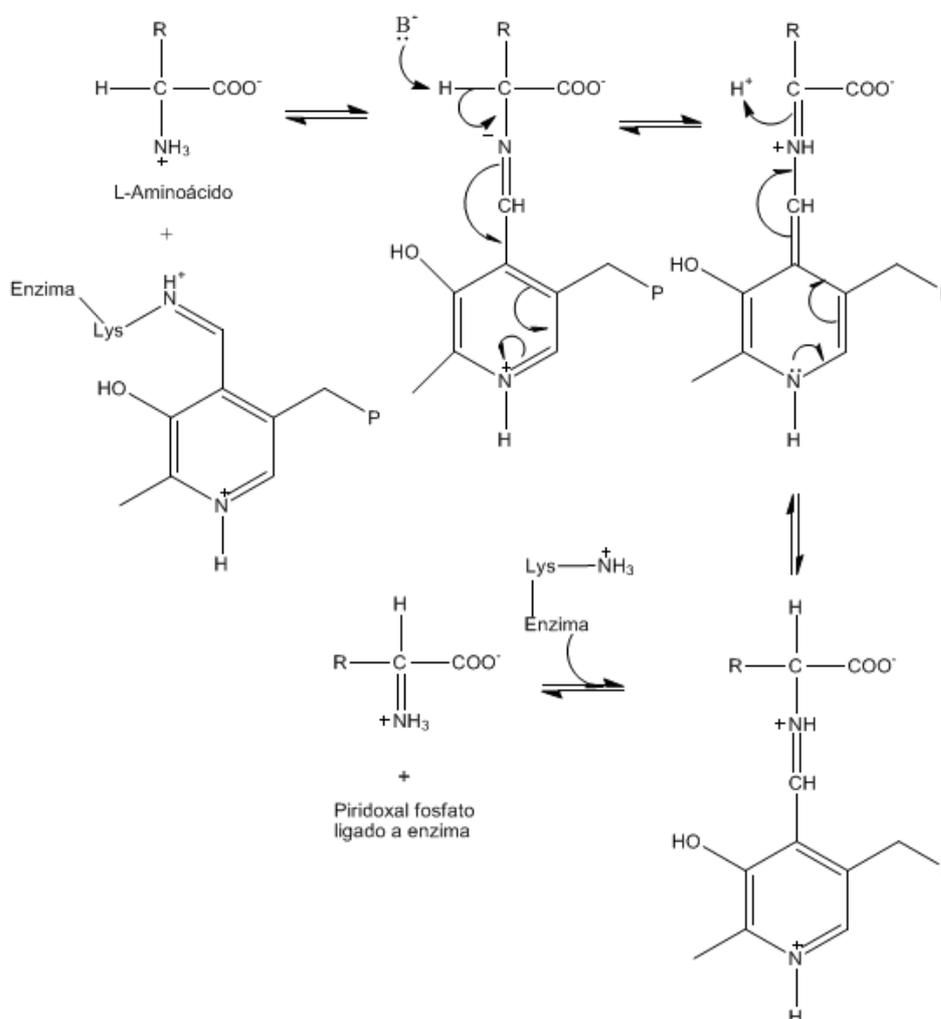


Esquema 5. Reação para obtenção dos ligantes desenvolvido por Grivani *et al.* (2015) a partir do 5-bromo-2-hidroxibenzaldeído e da 2-furfurilamina²⁹.

3.2 Derivados da vitamina B6

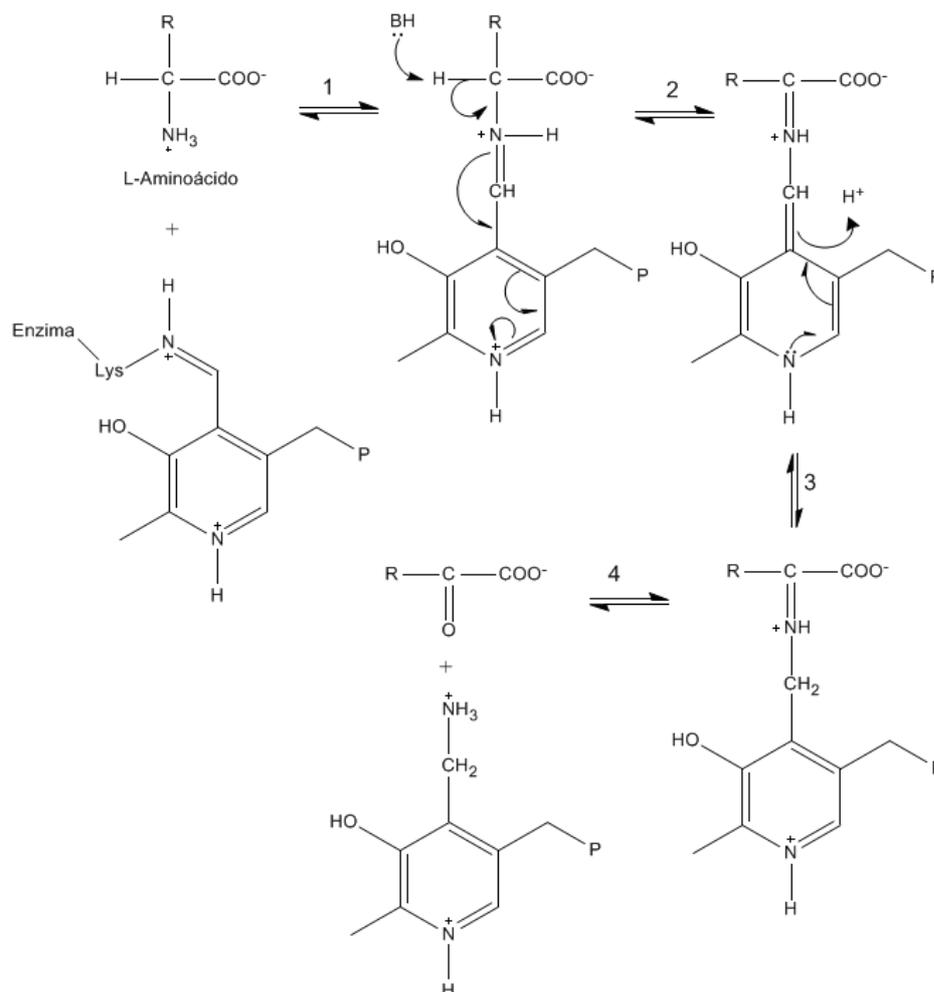
A vitamina B6 é reconhecida como piridoxina e possui duas variações, o piridoxal e a piridoxamina, que no sistema biológico normalmente são interconvertidas^{30,31}.

A piridoxina, composto predominante na vitamina B6, após a conversão em piridoxal-5'-fosfato, é incorporada em uma variedade de enzimas que catalisam os processos de biossíntese de aminoácidos, transaminação, descarboxilação bem como nos processos de racemização^{32,33}. Este fosfato (a forma de piridoxal contendo uma função fosfato) atua como catalisador em uma variedade de reações nos carbonos α , β e γ dos aminoácidos³⁴. Nas reações de racemização, por exemplo, ocorre a interconversão entre as formas L- e D- destes compostos, como mostrado no Esquema 6³⁴.



Esquema 6. Mecanismo de reação de racemização³⁴.

Na reação de transaminação os substratos reagem e formam o produto que é eliminado do sítio ativo e imediatamente é direcionado para outra reação antes que o segundo substrato possa se ligar³⁴. Assim, após o aminoácido se ligar, ele doa o grupo amina para o piridoxal fosfato e se transforma em um α -cetoácido³⁴. Por conseguinte, outro α -cetoácido que se aproxima liga-se a piridoxamina fosfato formada anteriormente, e, sai na forma de um aminoácido³⁴. Esse tipo de reação é chamado de reação do tipo “*ping pong*”³⁴. No início deste ciclo catalítico o piridoxal-5'-fosfato, presente na transaminase, está ligado ao sítio ativo desta enzima por meio de uma ligação covalente aldimina (base de Schiff) entre o grupo ϵ -amino de um resíduo de lisina e o seu grupo aldeído^{34, 35}. Durante o ciclo forma-se a piridoxamina desligada da enzima que, para finalizar este processo, reage com um segundo α -cetoácido (que pode ser com grupo R diferente do primeiro), que substitui o que foi liberado como produto, para a produção de outro aminoácido, no caminho inverso ao apresentado no Esquema 7^{34, 35}.



Esquema 7. Mecanismo de reação de transaminação³⁴.

Além disso, na química de coordenação, os ligantes derivados da vitamina B6 são interessantes, pois, possuem diferentes sítios de coordenação com diferentes caracteres de dureza e conseqüentemente, podem se ligar a diversos metais com os mais variados estados de oxidação³².

Neste sentido, o desenvolvimento de complexos metálicos com ligantes derivados do piridoxal e aminas primárias torna-se relevante pois, além de serem fáceis de serem sintetizados, estes compostos podem atuar como modelos para o estudo de muitas reações que ocorrem no sistema biológico e que são catalisadas por enzimas nas quais o fosfato de piridoxal atua como forma fisiologicamente ativa³⁶.

Assim, a síntese de compostos contendo derivados da vitamina B6 vêm sendo explorada por Back *et al.* (2014) que sintetizaram e caracterizaram estruturalmente dois compostos contendo átomos de urânio e de vanádio³⁷. As estruturas estão representadas nas Figuras 2 e 3.

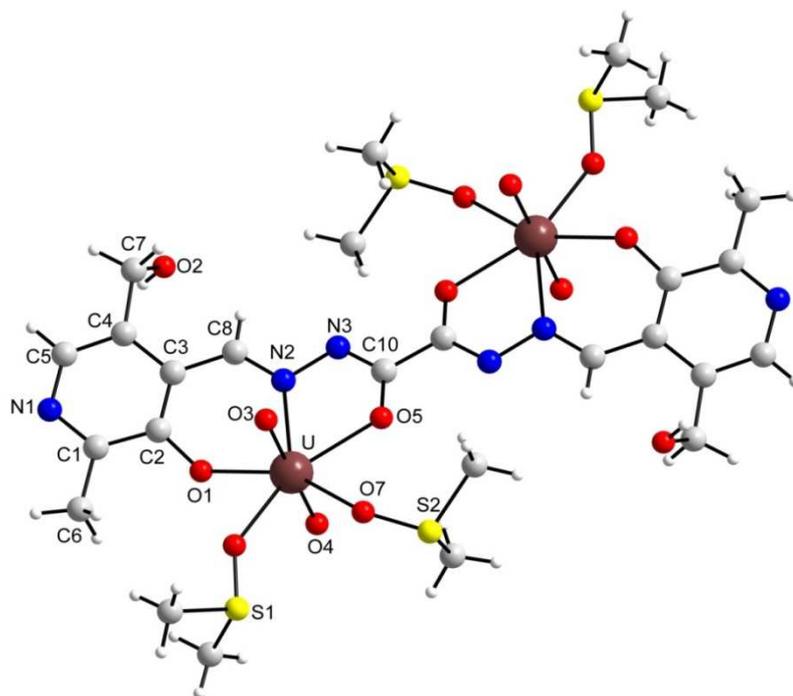


Figura 2. Estrutura molecular do composto $[(UO_2)_2(H_6\text{pir}_2\text{oxdihid-}4H^+)(DMSO)_4]^{37}$.

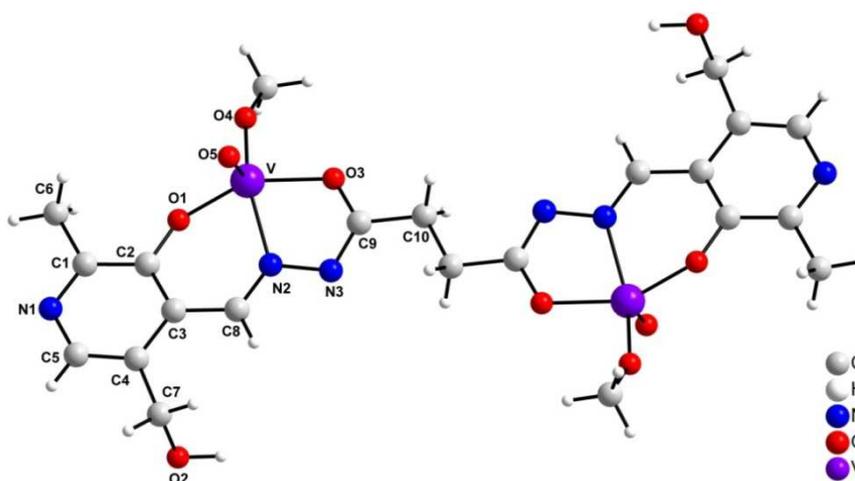


Figura 3. Estrutura molecular do composto $[(VO)_2(H_{10}\text{pir}_2\text{sucdihid-}4H^+)(MeO)_2]^{37}$.

Os autores constataram que cada molécula de ligante pode complexar dois centros metálicos, além disso, afirmam que os compostos combinam o potencial metabólico da família da vitamina B6 com a sua capacidade de formar complexos termodinamicamente estáveis³⁷.

Anteriormente, Knezevic *et al.* (2003) desenvolveram um composto de platina(IV) contendo um ligante derivado de piridoxal e semicarbazona³⁸. O produto foi caracterizado por análise elementar, condutividade molar, infravermelho e ressonância magnética nuclear de hidrogênio e a estrutura proposta pelos pesquisadores está esboçada na Figura 4³⁸. O ligante atua como um íon monoaniônico tridentado e os três sítios de coordenação restantes do centro metálico de platina (IV) estão ocupados pelos átomos de cloro³⁸.

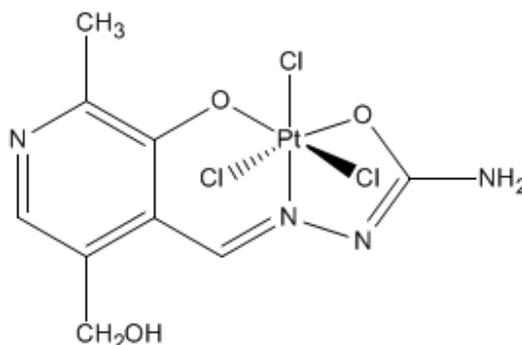


Figura 4. Representação estrutural proposta para o composto desenvolvido por Knezevic *et al.* (2003)³⁸.

Em 1992, Acquaye e Richardson desenvolveram compostos de platina (II) contendo o ligante derivado da vitamina B6, a piridoxamina– PM³⁰. O composto [PtCl₂(PM)] possui estrutura quadrática e o ligante coordena-se por meio do oxigênio fenolato e do nitrogênio do grupo amino, conforme a Figura 5³⁰.

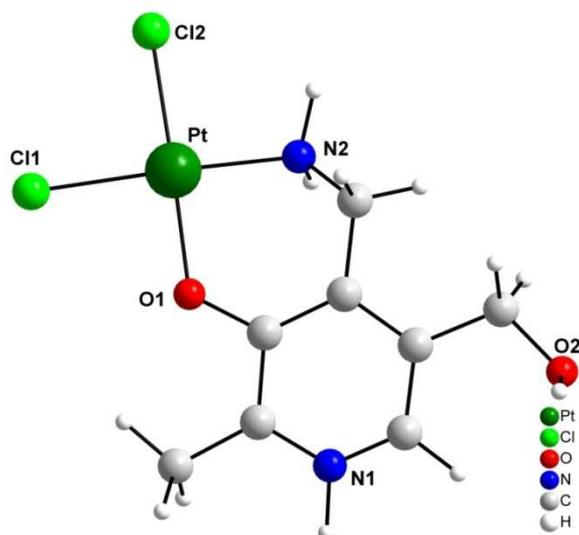


Figura 5. Estrutura molecular do composto $[\text{PtCl}_2(\text{PM})]^{30}$.

Com o objetivo de estudar o comportamento em solução de complexos contendo um centro metálico de vanádio, Correia *et al.* (2005) desenvolveram um ligante a partir do piridoxal e da etilenodiamina³⁹. A análise de difração de raios X mostrou que o ligante formou um complexo octaédrico na proporção de 1:1 com o centro metálico³⁹, conforme demonstrado na Figura 6.

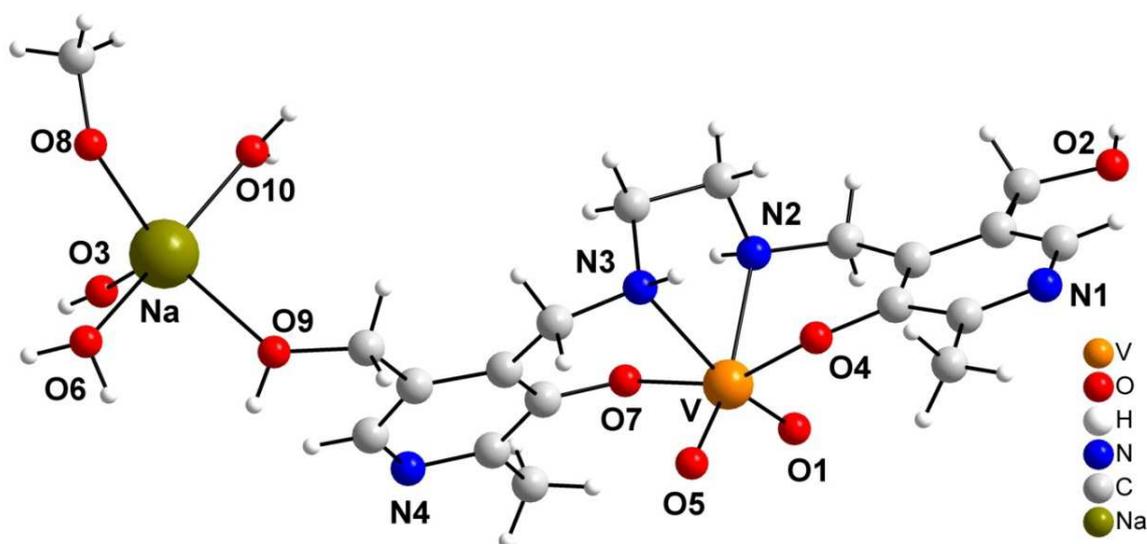


Figura 6. Estrutura molecular do composto $\text{Na} [\text{VO}_2(\text{RPir}_2\text{en})] \cdot \text{CH}_3\text{OH} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ sintetizado por Correia *et al.* (2005)³⁹.

Mandal, Modak e Goswami (2013) sintetizaram um composto de cobre (II) com piridoxal e 2-(pirid-2-il)etilamina⁴⁰. Conforme se observa na Figura 7, o composto possui uma geometria pirâmide de base quadrada distorcida com seu plano basal ocupado pela ligante doador tridentado O-N-N e um átomo de cloro. Na posição apical situa-se outro átomo de cloro. A finalidade deste estudo foi investigar as propriedades fluorescentes de compostos derivados do piridoxal.

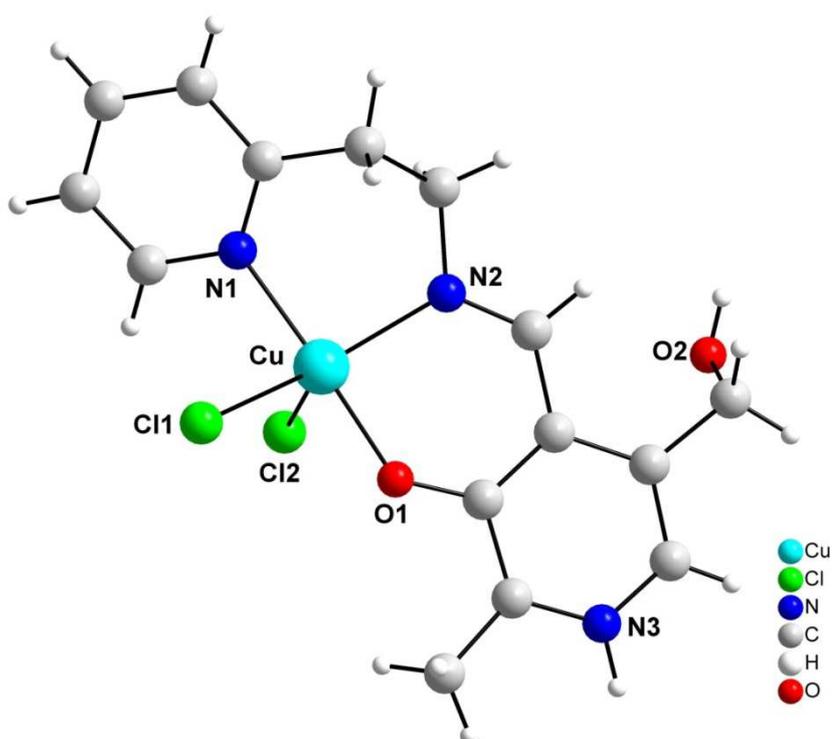


Figura 7. Estrutura molecular do composto de cobre (II) com 2-(pirid-2-il)etilamina⁴⁰.

A base de Schiff *N*-(4-amino-2,3-dimetil-1-fenil-3-pirazolin-5-ona)piridoxaldimina foi sintetizada a partir da reação entre a 4-amino-2,3-dimetil-1-fenil-3-pirazolin-5-ona com cloridrato de piridoxal, em meio metanólico⁴¹. Por meio da técnica de difração de raios X ficou evidenciado que centro metálico de cobre tem uma geometria do tipo pirâmide de base quadrada, sendo que as posições basais são ocupadas por um átomo de nitrogênio e dois átomos de oxigênio do ligante e um átomo de oxigênio de uma molécula de água, já a posição apical é ocupada pela

molécula de água⁴¹. As estruturas do ligante e do composto de coordenação em questão estão representadas nas Figuras 8 e 9, respectivamente.

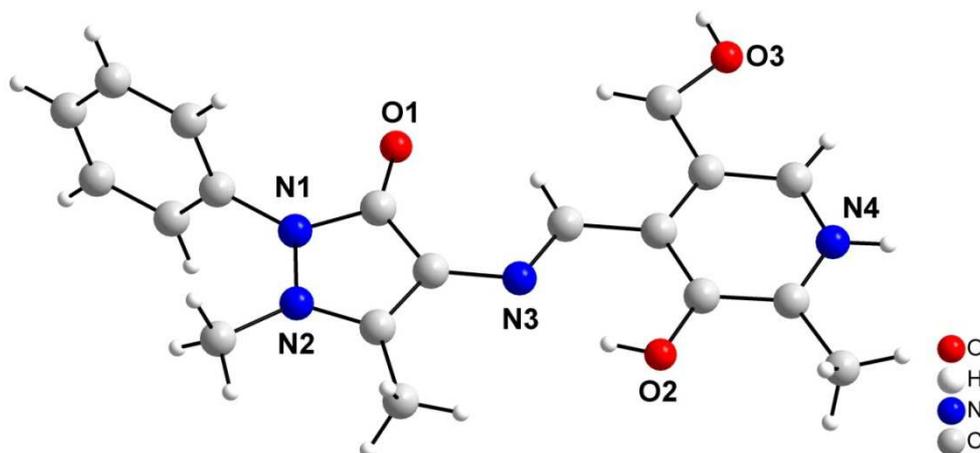


Figura 8. Estrutura molecular do ligante *N*-(4-amino-2,3-dimetil-1-fenil-3-pirazolin-5-ona)piridoxaldimina⁴¹.

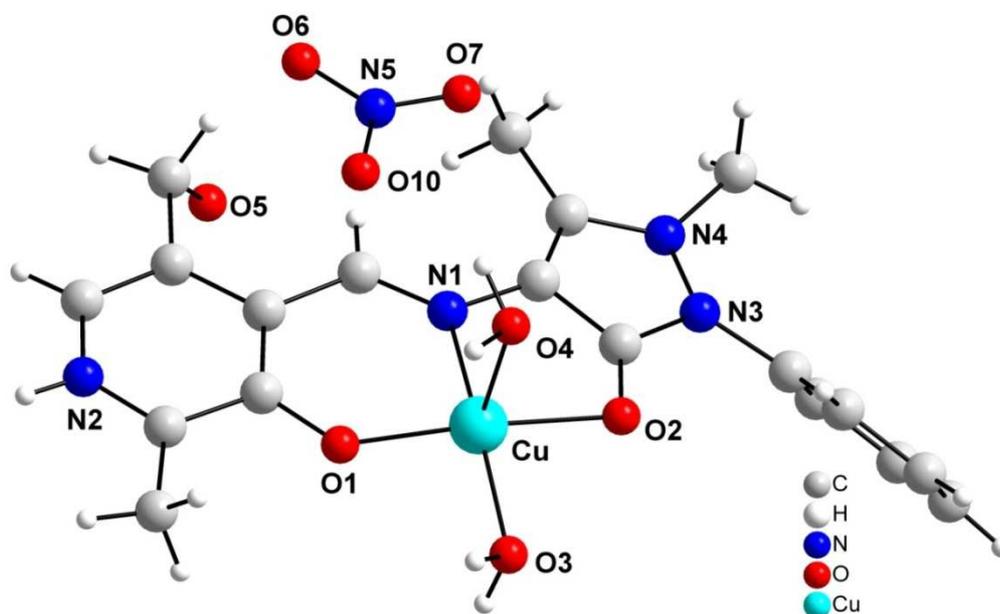


Figura 9. Estrutura molecular do composto de cobre (II) com o ligante *N*-(4-amino-2,3-dimetil-1-fenil-3-pirazolin-5-ona)piridoxaldimina⁴¹.

3.3 Análise da atividade antioxidante e pró-oxidante

As espécies reativas de oxigênio foram descritas por Moses Gomberg há mais de um século⁴². No entanto, somente Leonor Michaelis propôs que algumas reações de oxidação de moléculas orgânicas são mediadas por radicais⁴². Logo após, na década de 50, descobriu-se que essas espécies estão envolvidas em processos patológicos e de envelhecimento, mesmo estando em baixas concentrações nos sistemas biológicos. A sua baixa concentração deve-se a sua baixa estabilidade e alta reatividade⁴².

Por conseguinte, o conhecimento sobre a química dessas espécies bem como o desenvolvimento de compostos que possam combatê-los têm aumentado consideravelmente. Neste sentido, são necessárias metodologias para a avaliação da atividade antioxidante⁴³.

Os métodos mais utilizados para determinação da atividade antioxidante de compostos estão baseados, segundo Thaipong *et al.*⁴⁴:

- na captura do radical peroxila (ORAC, TRAP);
- na fotorredução do NBT (SOD);
- no poder de redução do metal (FRAP; CUPRAC);
- na captura do radical hidroxila (método de desoxirribose);
- na captura do radical orgânico (ABTS, DPPH);
- na quantificação de produtos formados durante a peroxidação de lipídios (TBARS, oxidação do LDL, co-oxidação do β -caroteno).

Neste trabalho será explorado o método de SOD que estará descrito nos item 3.3.1.

3.3.1 Análise da atividade mimética ao sítio ativo da enzima SOD (superóxido dismutase)

O metabolismo celular produz a espécie superóxido ($O_2^{\bullet-}$) como um subproduto de sua respiração, e posteriormente, as enzimas antioxidantes da família das superóxido dismutases (SOD) catalisam a dismutação desse ânion radical superóxido ($O_2^{\bullet-}$), convertendo-o em oxigênio e peróxido de hidrogênio⁴⁵. O trabalho de McCord e Fridovich, em 1969, foi o primeiro a atribuir a uma enzima de cobre a transformação do radical em peróxido de hidrogênio⁴⁶.

Este processo pode ocorrer naturalmente sem o auxílio de enzimas, porém, requer uma elevada concentração do ânion radical superóxido por ser uma reação de segunda ordem (necessita-se que ocorra colisão entre duas moléculas de $O_2^{\bullet-}$)⁴⁷. Entretanto, a presença da enzima SOD favorece essa dismutação, tornando a reação de primeira ordem, eliminando a necessidade da colisão entre as moléculas e, portanto, permitindo a eliminação do $O_2^{\bullet-}$ mesmo em baixas concentrações⁴⁷.

No organismo este sistema enzimático antioxidante é composto por dois tipos de enzimas, a primeira contém Cu^{2+} e Zn^{2+} como centro redox e ocorre no citosol, sendo que sua atividade não é afetada pelo estresse oxidativo⁴⁷. A segunda contém Mn^{2+} como centro redox, ocorre na mitocôndria e sua atividade aumenta com o estresse oxidativo⁴⁷.

A CuZnSOD, cujo sítio ativo está representado na Figura 10, possui duas subunidades protéicas idênticas, cada uma contendo um átomo de cobre e um átomo de zinco em seus sítios ativos³⁴. Na enzima o átomo de zinco possui a função estrutural, ou seja, estabiliza a enzima³⁴.

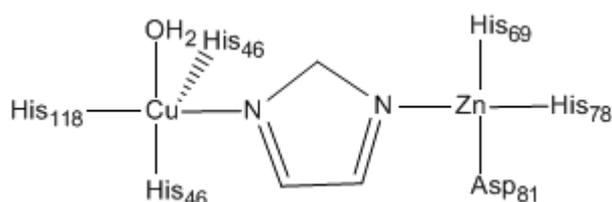
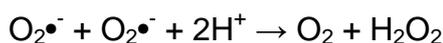


Figura 10. Estrutura do sítio ativo da Superóxido dismutase (SOD-1)³⁴.

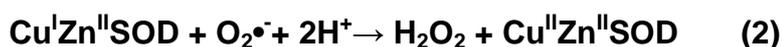
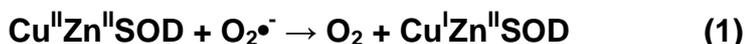
Como se pode observar, os dois centros metálicos (zinco e cobre) estão ligados por meio de uma ponte formada pelo anel imidazólico que se encontra desprotonado³⁴. Tem-se ainda, o átomo de zinco ligado a três resíduos de aminoácidos, sendo uma ligação com o aspartato e duas com o resíduo de histidina. Por conseguinte, o átomo de cobre está ligado fracamente a uma molécula de água e a três histidinas³⁴. Por outro lado, a superóxido dismutase dependente do manganês (MnSOD) é uma proteína que contém manganês nos sítios ativos⁴⁸.

A reação global catalisada pela SOD (SOD-1) no sistema biológico esta representada no Esquema 8. Esta reação de oxidação do ânion radical superóxido possui um valor de potencial de -0,160 V, e o valor de redução de +0,890 V (tomando como referência o Eletrodo Padrão de Hidrogênio em meio aquoso), sendo que o valor do potencial de redução das enzimas SOD é de +0,30 V, sendo este um valor médio entre as semi-reações de redução e oxidação⁴⁹.



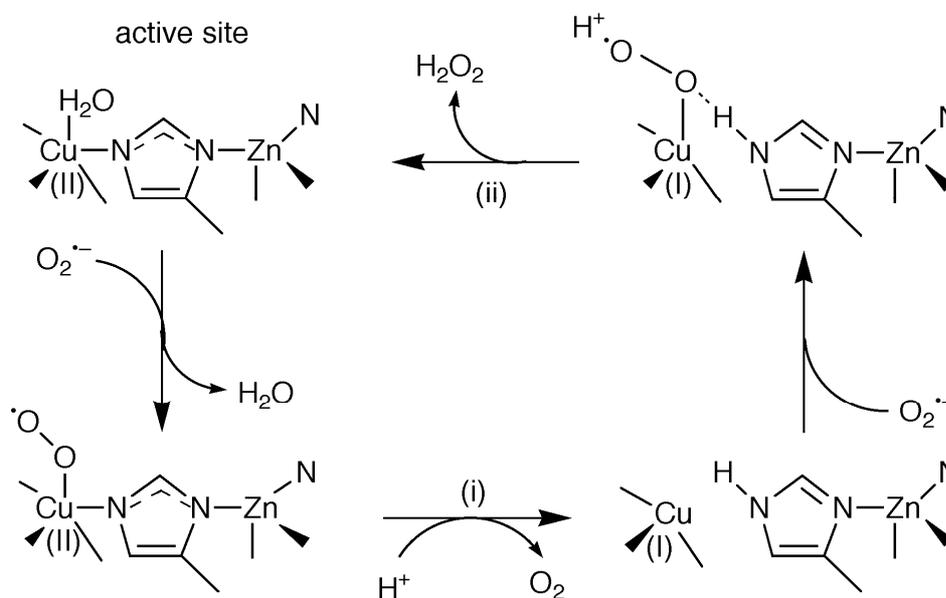
Esquema 8. Reação global catalisada pela SOD no sistema biológico⁴⁹.

Além disso, o mecanismo de ação da SOD é cíclico porque o centro metálico é reduzido e oxidado pelo ânion radical superóxido durante o processo⁴⁹. Como pode ser observado no Esquema 9, primeiramente ocorre a redução do Cu (II), presente na molécula de CuZnSOD, para produção de O₂ (reação 1) e, logo após, outra molécula de superóxido promove a oxidação do Cu (I) presente na estrutura da CuZnSOD para produção do peróxido de hidrogênio (reação 2)⁴⁹.



Esquema 9. Semi-reações da reação entre a enzima superóxido dismutase de cobre e zinco e o radical superóxido⁴⁹.

No ciclo catalítico da SOD, representado no Esquema 10, pode-se observar que um dos produtos finais da reação é o peróxido de hidrogênio que por meio das enzimas glutathiona peroxidase ou da catalase é transformado em água e oxigênio⁵⁰.



Esquema 10. Mecanismo da superóxido dismutase⁸⁹.

Nos últimos anos nota-se um elevado interesse no desenvolvimento de complexos metálicos que possam atuar como miméticos da função da superóxido dismutase⁵². Para tanto, procura-se metais que sejam pouco tóxicos aos organismos como também eficazes, como $Cu(II)$, que está presente em inúmeros compostos que além da atividade SOD possuem atividade antitumoral, antioxidante, antimicrobiana e anti-inflamatória⁵². Além destas características, para que um complexo possa apresentar atividade SOD ele deve possuir um potencial de redução do peróxido entre 0,16 e 0,89 V⁴⁹.

No entanto, torna-se difícil a comparação entre as atividades de SOD reportadas na literatura devido à utilização de diversos métodos que possuem diferentes condições experimentais, entre elas: diferentes concentrações de superóxido, tampão, pH e indicadores⁴⁵. Os resultados obtidos são expressos em valores de IC_{50} , ou seja, a concentração de antioxidante (neste caso, o ligante ou o

complexo) necessária para que ocorra a inibição de 50% da produção de radical $O_2^{\bullet-}$ pelo meio reacional utilizado na técnica⁵³.

Em 2012, por exemplo, Buchtik, Travnicek e Vanco avaliaram a atividade SOD de seis compostos de cobre (II) com derivados da 2-fenil-3-hidroxi-4-(1*H*)-quinolina⁵³. O procedimento SOD foi realizado utilizando a reação de competição entre os seis compostos e o XTT (2,3-bis(2-metoxi-4-nitro-5-sulfofenil)-2-*H*-tetrazólio-5-carboxanilida) com uma solução de superóxido de potássio em DMSO. A representação da estrutura dos compostos de cobre(II) está na Figura 11 e os resultados da análise SOD encontram-se na Figura 12⁵³.

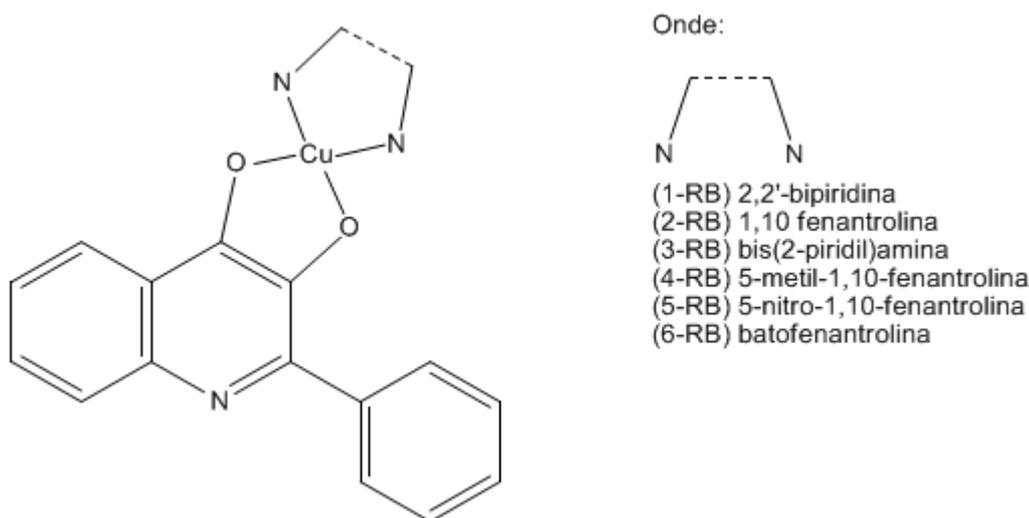


Figura 11. Representação dos seis compostos de coordenação de Cu(II) derivados da 2-fenil-3-hidroxi-4-(1*H*)-quinolina sintetizados por Buchtik, Travnicek e Vanco (2012)⁵³.

Observou-se um decréscimo nos valores de IC_{50} para os compostos 1-RB, 3-RB e 5-RB que continham um ligante N-doador e um caráter mais polar. Estas características influenciam na estabilidade do complexo formado após a reação de dismutação do radical superóxido⁵³.

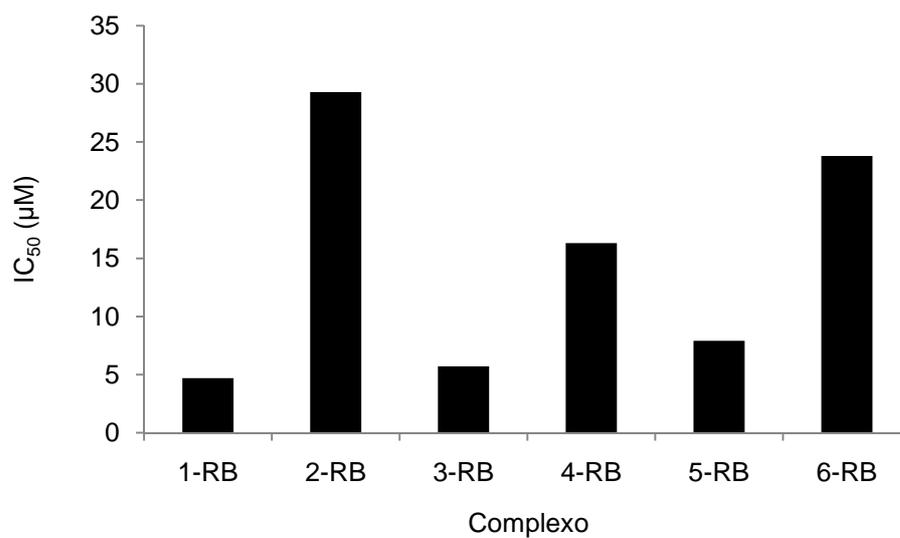


Figura 12. Valores da atividade SOD dos compostos de coordenação 1-RB-6-RB sintetizados por Buchtik, Travnické e Vanco, expressos em valores de IC₅₀ (µM)⁵³.

Novotná, Herchel e Travnické (2012) avaliaram a atividade SOD de complexos de cobre (II) obtidos a partir de ligantes derivados de purinas e furanos⁵⁴. Os ligantes estão representados na Figura 13.

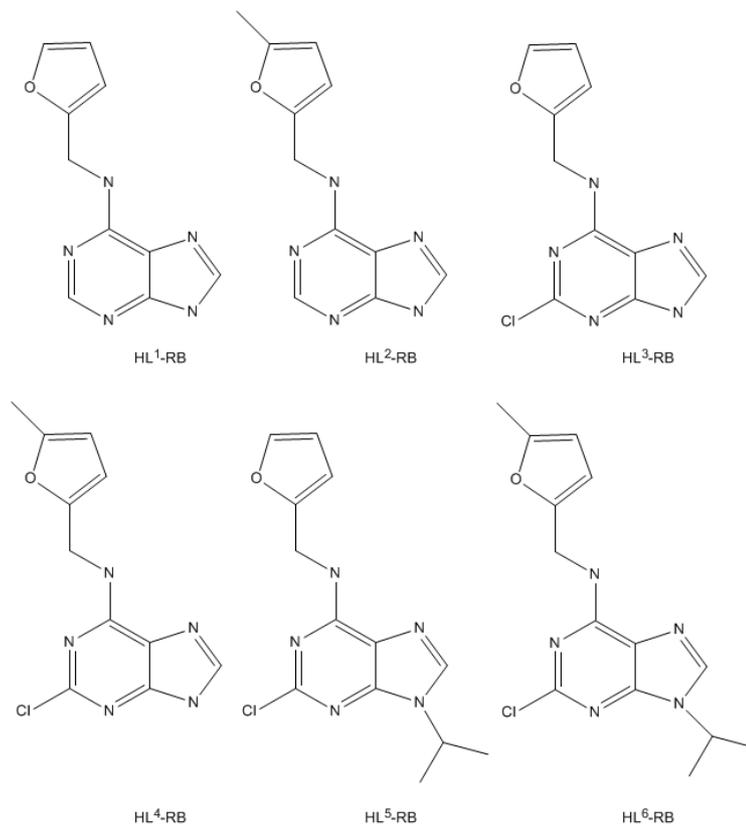


Figura 13. Representação estrutural dos ligantes derivados da N6-furfuriladenina, utilizados por Novotna, Radovan e Travnic para a síntese de compostos de Cu (II)⁵⁴.

Os autores relataram que apenas para os compostos de coordenação 7-RB e 8-RB obtiveram cristais com características adequadas para as medidas de difração de raios X⁵⁴. As estruturas obtidas estão representadas nas Figuras 14 e 15.

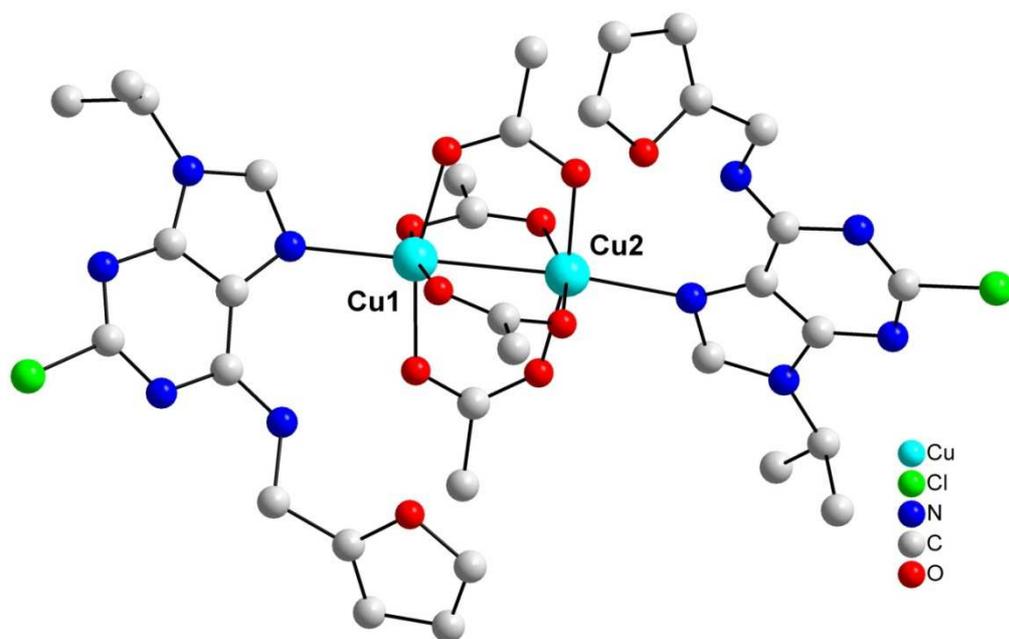


Figura 14. Estrutura molecular do composto $[\text{Cu}_2(\mu_2\text{-Ac})_4(\text{HL}^5)_2]$, composto 7-RB⁵⁴. Para melhor visualização os átomos de hidrogênio foram excluídos.

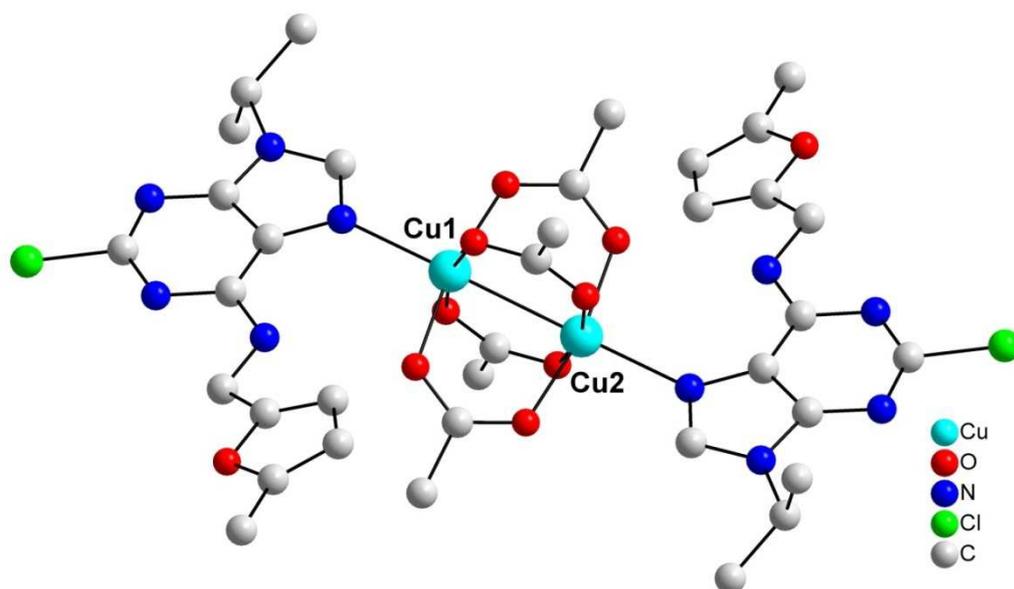


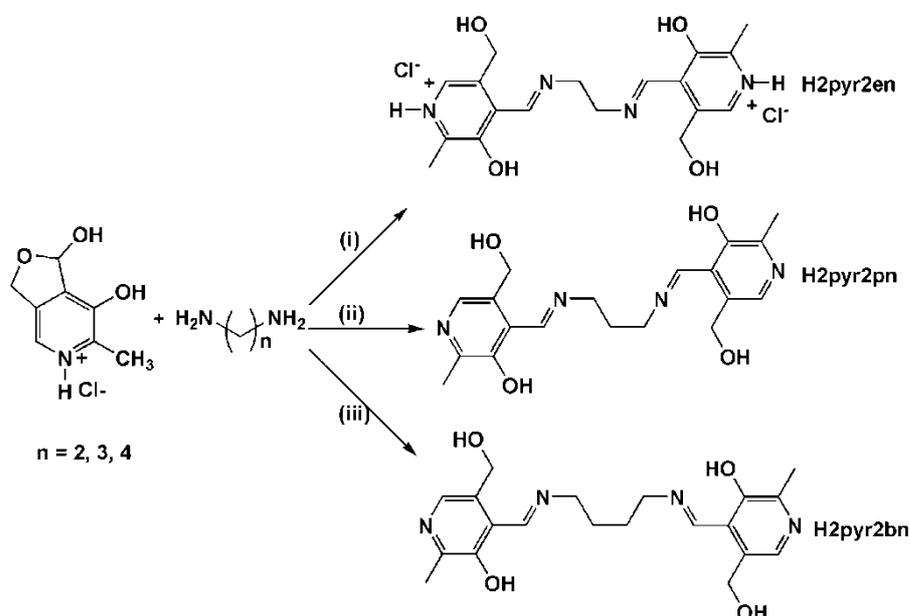
Figura 15. Estrutura molecular do composto $[\text{Cu}_2(\mu_2\text{-Ac})_4(\text{HL}^6)_2]$, composto 8-RB⁴. Para melhor visualização os átomos de hidrogênio foram excluídos.

Os autores também avaliaram a atividade superóxido dismutase para os compostos de coordenação dos ligantes HL¹-RB, HL²-RB, HL⁴-RB e HL⁶-RB

utilizando a reação de competição entre os complexos e o XTT (*2,3-bis(2-metoxi-4-nitro-5-sulfofenil)-2-H-tetrazólio-5-carboxanilida*) com uma solução de superóxido de potássio em DMSO⁵⁴.

O melhor resultado de IC₅₀ foi apresentado pelo complexo do ligante HL4-RB, com um valor de 57,4 µM. Pode-se concluir-se este complexo dimérico exibiu duas vezes mais atividade que os compostos de coordenação sintetizados a partir dos ligantes HL¹-RB e HL²-RB (IC₅₀ = 138,0 e 144,5 µM para HL¹-RB e HL²-RB, respectivamente) e três vezes menos que o composto de coordenação obtido do ligante HL⁶-RB (189,6 µM). Segundo os autores, os resultados foram considerados satisfatórios, pois, estruturas diméricas com Cu (II) são mais antioxidantes que as estruturas monoméricas⁵⁴. Esta atividade SOD superior pode ser atribuída a possível cooperação de ambos os átomos do metal na transferência de elétrons e na ligação de radicais livres de Cu (II)⁵⁴.

A atividade SOD de ligantes do tipo base de Schiff complexados ao centro metálico de manganês (III) já foi avaliada por Signorella *et al.* (2015) que utilizaram a condensação do cloridrato de piridoxal com diferentes alquildiaminas para a obtenção dos ligantes, conforme a Esquema 11⁵⁵.



Esquema 11. Síntese dos ligantes desenvolvidos por Signorella *et al.* (2012) obtidos a partir do cloridrato de piridoxal e diferentes alquildiaminas. As condições experimentais foram: (I) sem KOH e recristalização metanol:água (98:2 v/v), (II) com KOH e recristalização metanol:etanol (90:10 v/v) e (III) com KOH e precipitação mediante evaporação do solvente⁵⁵.

Para a síntese dos quatro complexos os autores utilizaram as condições dispostas na Tabela 1 e as estruturas dos compostos obtidos estão representadas nas Figuras 16, 17, 18 e 19⁵⁵.

Tabela 1. Procedimento experimental utilizado para a síntese dos quatro complexos de Signorella *et al.* (2015)⁵⁵.

Complexo	Sal utilizado	Proporção metal:ligante	Tempo de agitação	Temperatura	Rendimento
9-RB	Mn(CH ₃ COO) ₂ ·4H ₂ O	1:1	1 h	60 °C	41%
10-RB	MnCl ₂ ·4H ₂ O	1:1	20 min	60 °C	50%
11-RB	Mn(ClO ₄) ₂ ·H ₂ O	1:1	10 min	50 °C	32%
12-RB	Mn(CH ₃ COO) ₂ ·4H ₂ O	3:2	2 h	65 °C	25%

Onde: Complexo **9-RB** = [Mn(pyr₂en)(H₂O)₂]Cl·4H₂O; Complexo **10-RB** = [Mn(pyr₂en)(H₂O)(CH₃OH)]Cl; Complexo **11-RB** = [Mn(pyr₂pn)(H₂O)₂]ClO₄; Complexo **12-RB** = [Mn₂(pyr₂bn)₃].6H₂O. Observação: para todas as reações o solvente utilizado foi metanol.

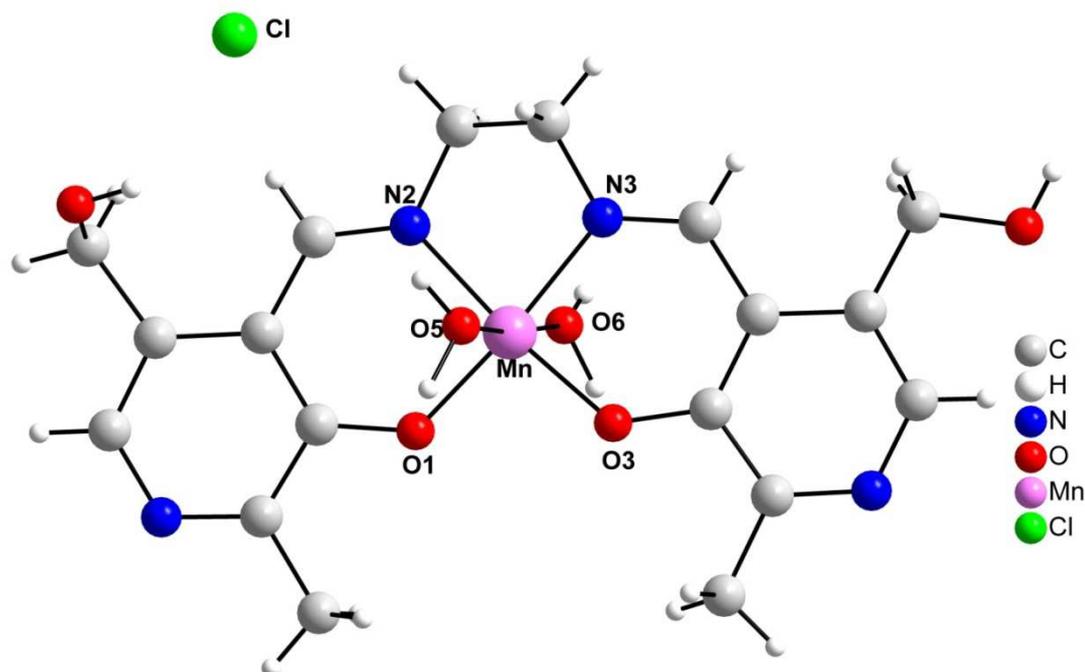


Figura 16. Estrutura molecular do composto de coordenação [Mn(pyr₂en)(H₂O)₂]Cl⁵⁵.

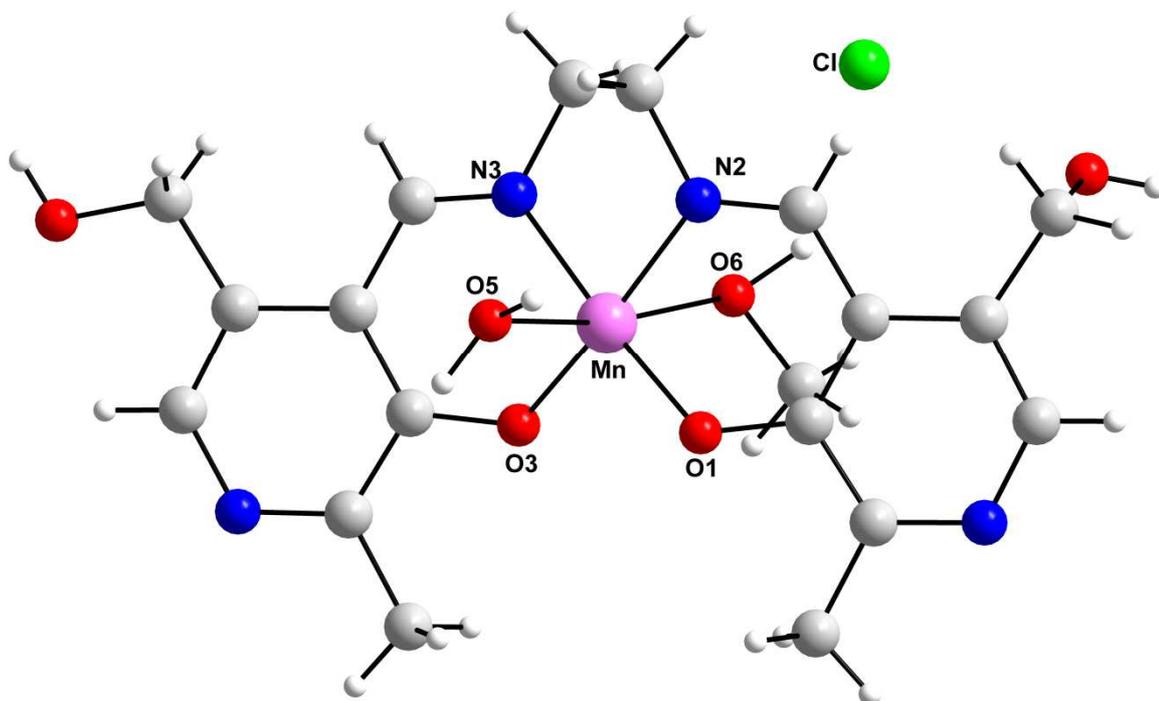


Figura 17. Estrutura molecular do composto de coordenação $[\text{Mn}(\text{pyr}_2\text{en})(\text{H}_2\text{O})(\text{CH}_3\text{OH})]\text{Cl}^{55}$.

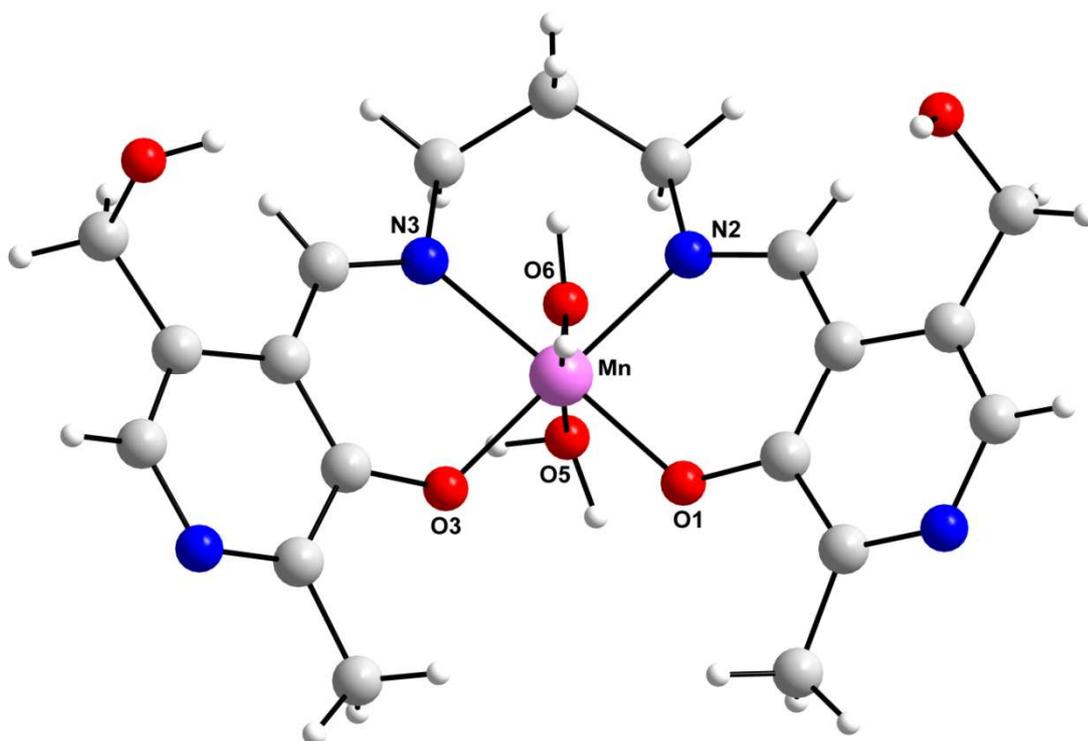


Figura 18. Estrutura molecular do íon composto $[\text{Mn}(\text{pyr}_2\text{pn})(\text{H}_2\text{O})_2]^+^{55}$.

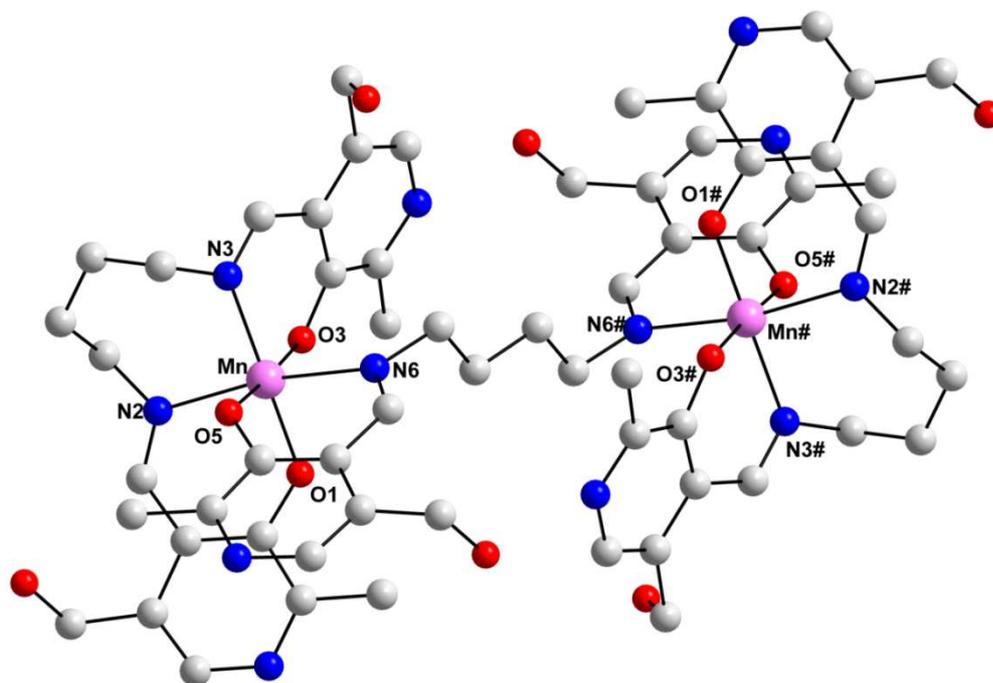


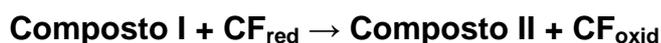
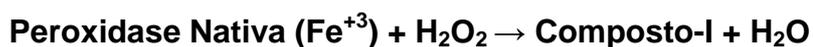
Figura 19. Estrutura molecular do composto de coordenação $[Mn_2(pyr_2bn)_3]^{55}$. Os átomos de hidrogênio, bem como os solvatos de cristalização forma excluídos para melhor visualização.

O teste de superóxido dismutase utilizado pelos autores baseou-se na reação de fotorredução do azul de nitrotetrazólio (NBT) envolvendo o íon superóxido, em pH 7,8⁵⁵. Observa-se que os quatro complexos inibiram a redução do NBT, no entanto, o complexo $[Mn(pyr_2pn)(H_2O)_2]ClO_4$ apresentou o menor valor de IC_{50} pois, a sua geometria octaédrica distorcida, bem como moléculas de água axiais podem favorecer a interação com o íons superóxido⁵⁵. Os valores de IC_{50} foram de 2,11; 2,15; 1,22 e 1,78 μM para os complexos **9-RB** - $[Mn(pyr_2en)(H_2O)_2]Cl \cdot 4H_2O$; **10-RB** - $[Mn(pyr_2en)(H_2O)(CH_3OH)]Cl$; **11-RB** - $[Mn(pyr_2pn)(H_2O)_2]ClO_4$ e **12-RB** - $[Mn_2(pyr_2bn)_3] \cdot 6H_2O$, respectivamente⁵⁵.

3.3.2 Análise da atividade mimética ao sítio ativo da enzima peroxidase

Denominam-se pelo termo genérico “peroxidase” as enzimas que no seu ciclo catalítico utilizam peróxidos como moléculas aceptoras de elétrons⁵⁶, conforme

ilustra o Esquema 12. Neste grupo estão presentes enzimas específicas, que possuem substratos específicos para oxidar, tais: como catalase, NADH peroxidase, glutationa peroxidase e iodeto peroxidase⁵⁶. Além disso, existe um grupo de enzimas não específicas que são conhecidas simplesmente como peroxidases, que podem oxidar uma variedade mais ampla de substratos⁵⁶.



Esquema 12. Reação de redução de peróxidos⁵⁷. Onde: CF_{red} é o composto fenólico reduzido e CF_{oxid} é o composto fenólico oxidado

As peroxidases são heme-proteínas que podem apresentar um átomo de ferro (III) ligado a uma protoporfirina IX (conforme Figura 20), pertencentes ao grupo das oxiredutases e estão presentes em plantas, microrganismos e animais^{56, 57, 58}.

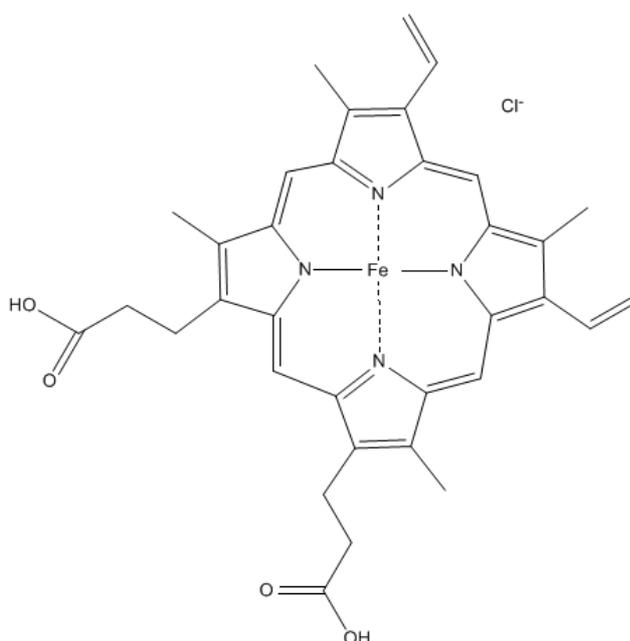


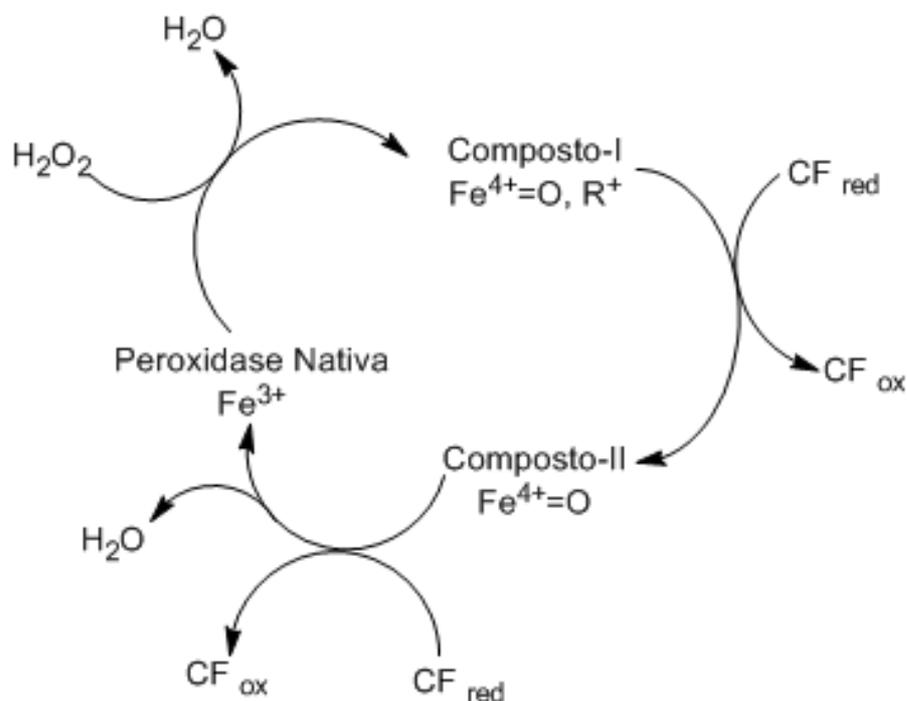
Figura 20. Representação estrutural do grupo heme (Ferro protoporfirina IX)³⁴.

No sistema biológico estas enzimas são responsáveis pela redução de peróxidos e pela oxidação de inúmeros compostos orgânicos e inorgânicos^{56, 57, 58} e, o seu ciclo catalítico é comum para a maioria delas, sendo que a peroxidase do rábano silvestre (*Armoracia rusticana*) foi a mais estudada, e, portanto, utiliza-se dele para exemplificar o ciclo catalítico das demais⁵⁷.

No Esquema 13 apresenta-se o ciclo catalítico das peroxidases que se inicia com o átomo de ferro com estado de oxidação +3 (ou III), que na sequência sofre a coordenação de uma molécula de H₂O₂^{51, 57}. Nesta etapa a histidina distal funciona como mediador da transferência de próton, de forma que ambos os átomos de hidrogênio são colocados no átomo de oxigênio mais afastado⁵¹. Como consequência da polarização da ligação, ocasionada pela cadeia lateral de guanidina, ocorre a ruptura heterolítica da ligação oxigênio-oxigênio, ou seja, uma metade sai como água e outra permanece ligada ao centro metálico, para a produção de um intermediário altamente oxidante⁵¹.

Devido à oxidação do grupo prostético de ferro heme pelo peróxido de hidrogênio ou por um hidroperóxido orgânico, forma-se então um intermediário instável, chamado de Composto I, contendo o átomo de ferro contendo estado de oxidação +4 (ou IV), na forma ferro-oxiferril (Fe⁴⁺=O) ligado a um cátion radical π porfirina que na continuidade promove a redução do peróxido para água^{51, 56, 57}.

Na reação seguinte, o Composto I recebe um elétron de um composto fenólico reduzido (CF_{red}) para dar origem ao Composto II e liberando o composto fenólicooxidado (CF_{oxid})⁵¹. Por conseguinte, este composto é reduzido por uma segunda molécula de composto fenólico reduzido (CF_{red}) promovendo a regeneração da enzima nativa de ferro com estado de oxidação 3+ (ou III)⁵⁶. Deve-se observar que os produtos de oxidação, formados neste ciclo catalítico, vão depender da natureza do substrato oxidado^{51, 56, 57}.



Esquema 13. Ciclo catalítico das peroxidases contendo o grupo heme. Onde: R^+ = radical protoporfirina. CF = composto fenólico⁵⁹.

As peroxidases são de extrema importância para os sistemas biológicos, nas plantas, por exemplo, são responsáveis pela despolimerização da lignina e sua transformação em dióxido de carbono e água cujo processo é efetuado pelo complexo ligninase que por sua vez é formado pelas enzimas: lignina peroxidases (LiPs), manganês peroxidases (MnPs) e lacases (Lacs) que são produzidas por diversos fungos⁶⁰. Neste processo, as LiPs catalisam a clivagem oxidativa das ligações C-C e C-O-C nas estruturas aromáticas não fenólicas e produzem radicais catiônicos instáveis, por sua vez, nas MnPs o Mn se oxida de Mn(II) para Mn(III) acarretando na degradação de estruturas aromáticas fenólicas e não fenólicas (na presença de mediadores adequados)⁶⁰. Já as Lacs possuem cobre e oxidam estruturas aromáticas não fenólicas e atuam em um espectro mais amplo de substratos a serem oxidados⁶⁰.

Ademais, utilizam-se estas moléculas no tratamento de águas residuais contendo compostos fenólicos, síntese de compostos aromáticos, fármacos,

remoção de peróxido de materiais tais como gêneros alimentícios e resíduos industriais⁵⁶.

Os testes para verificar os compostos com potencial atividade antioxidante do tipo peroxidase baseiam-se no monitoramento da formação de um composto colorido por meio de uma reação do peróxido com uma molécula aceptora de oxigênio (geralmente incolor), de acordo com a reação do Esquema 14⁶¹.



Esquema 14. Reação de formação de produtos cromóforos utilizando peróxidos espécies aceptoras de oxigênio⁵⁷.

A literatura apresenta diversos tipos de moléculas aceptoras de elétrons, diversos pHs e até mesmo indicadores que reagem com o produto oxidado para então formar o cromóforo, ou seja, produto que possui uma coloração característica^{62, 63, 64}. Tem-se como exemplo, a determinação da atividade peroxidase do ligante *N, N'*-(1,2-fenileno)*bis*(piridina-2-carboxamida) complexado ao cloreto de ferro III que foi determinada pela oxidação do 2,2'-azino-*bis*(3-etilbenzotiazolina-6-ácidosulfônico) (ABTS) em pH 7,0 e peróxido de hidrogênio⁶². O ABTS é utilizado por reagir com o peróxido na presença de um catalisador e formar um cátion radical estável com coloração verde característica e, por outro lado, na ausência de um catalisador estes dois substratos não reagem⁶². Neste estudo, os autores observaram a elevada taxa de formação de ABTS^{•+}, o que indica a eficiência da atuação do complexo como mimético da peroxidase e destacam que esta eficiência se dá pela facilidade de coordenação devido a presença de sítios de coordenação no complexo devido aos ânions cloreto lábeis que ofertam um sítio de coordenação para acomodar o peróxido de hidrogênio⁶².

O composto avaliado, o $(\text{Et}_3\text{HN})[\text{Fe}^{\text{III}}(\text{bpb})\text{Cl}_2]$, está representado na Figura 21. O ligante foi sintetizado a partir da mistura das soluções do ácido 2-piridinocarboxílico em piridina e do 1,2 diaminobenzeno também em piridina⁶².

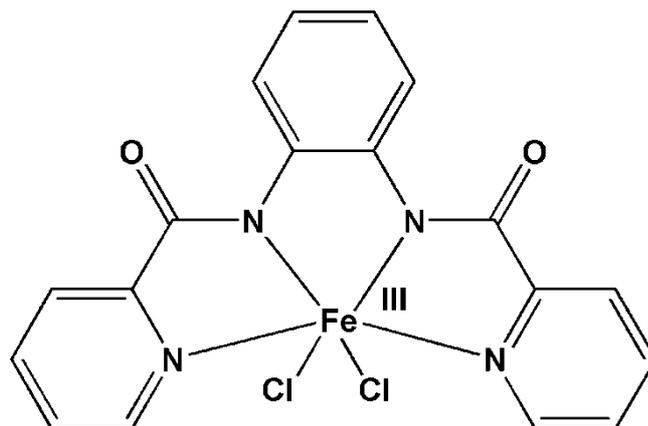


Figura 21. Representação estrutural proposta do composto de coordenação $(Et_3HN)[Fe^{III}(bpb)Cl_2]$ desenvolvido por Ghosh *et al.* (2015)⁶².

Bermejo *et al.* (2006) sintetizou complexos representados nas Figuras 22 e 23a partir de sais de manganês (II) com um ligante do tipo base de Schiff e avaliou a atuação destes como miméticos da peroxidase⁶³. Este estudo relata a formação de complexos diméricos por meio da combinação de interações π -aril e pontes de hidrogênio entre água e o grupo fenoxi e átomos de oxigênio metoxi do ligante. Isto resulta em distâncias Mn-Mn de 4.911Å.

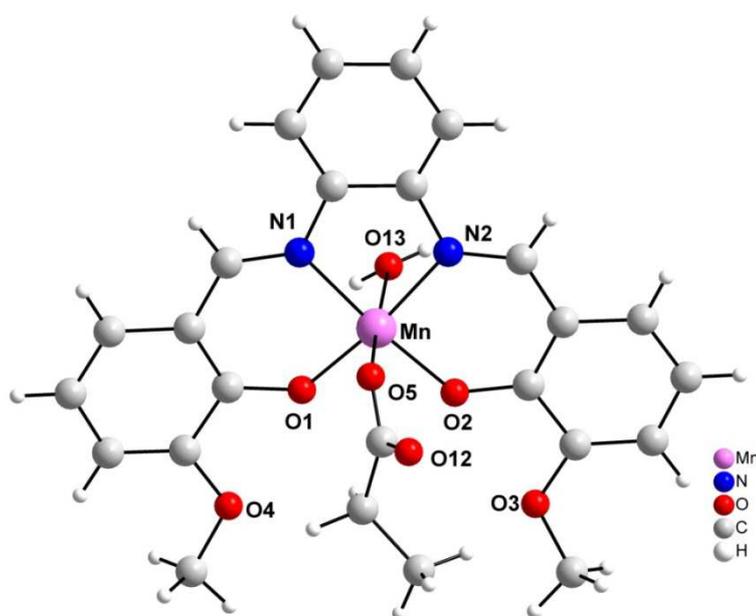


Figura 22. Estrutura molecular do composto de coordenação $[MnL^1(O_2CEt)_2(H_2O)]$ ⁶³.

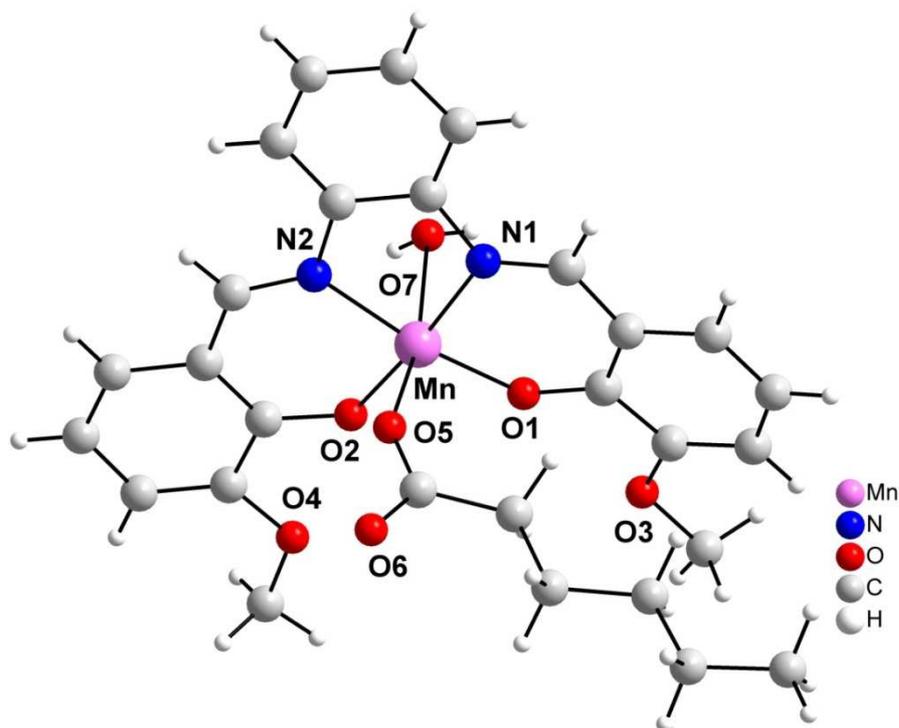


Figura 23. Estrutura molecular do composto de coordenação $[\text{MnL}^1(\text{O}_2\text{CPen})_2(\text{H}_2\text{O})]^{63}$.

Neste caso, os autores utilizaram o ABTS, meio aquoso, peróxido de hidrogênio e pH 6,8 para determinar a atividade peroxidase⁶³. Os resultados apontam que a estrutura dimérica dos dois compostos auxiliou na oxidação do peróxido de hidrogênio, pois este tipo de reação envolve a transferência de dois elétrons que é incomum para um complexo monomérico de manganês(III)⁶³. A ponte do tipo μ -fenoxo favorece a redução dos dois átomos de Mn^{III} para Mn^{II} durante a oxidação do H_2O_2 ⁶³. Os pesquisadores ainda relatam que os melhores resultados são encontrados para aqueles complexos que apresentam uma maior facilidade em coordenar moléculas do substrato, ou seja, se existe orbitais livres na esfera de coordenação do centro metálico ou a presença de um ligante lábil⁶³. Neste caso, observou-se que quanto maior o alongamento do eixo ortogonal ao plano da base de Schiff maior a atividade peroxidase, ou seja, a molécula de água axial neste tipo de geometria constitui um ligante lábil que gera um orbital vago na esfera de coordenação que pode acomodar uma molécula de substrato⁶³.

A análise da atividade peroxidase do composto *bis*(hidroximetilgloximato) de cobre(II) foi avaliada por Meng *et al.* (2004) frente a 1-4 dihidroxibenzeno também denominada hidroquinona, em pH 6,8⁶⁴. O procedimento iniciou-se com a mistura do

complexo, da hidroquinona e do peróxido de hidrogênio, todos preparados em meio aquoso⁶⁴. Com o auxílio de um espectrofotômetro monitorou-se o desaparecimento de absorção no comprimento de onda de 289 nm, associado a hidroquinona⁶⁴. Os autores relatam que em comparação com complexos monoméricos de Mn^{II} e Co^{II} os complexos de Cu^{II} apresentam uma melhor atividade peroxidase visto que este centro metálico pode gerar radicais hidroxila que são os responsáveis pela oxidação da hidroquinona⁶⁴.

O composto *bis*(hidroximetilgloximato) de cobre(II), representado na Figura 24, foi preparado por meio da reação entre a dimetilgloxima com o hidróxido de cobre(II) na proporção 1:2 em metanol sob refluxo por 2 horas⁶⁴.

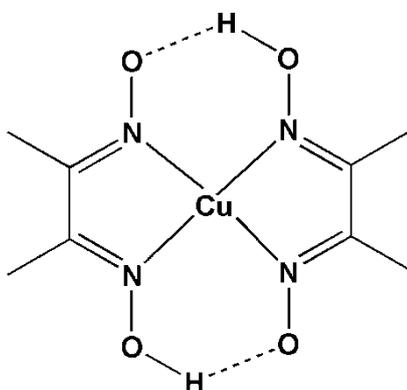


Figura 24. Representação estrutural do composto de coordenação *bis*(hidroximetilgloximato) de cobre(II)⁶⁴.

Neste trabalho, analisou-se a capacidade de atuação de compostos como miméticos da enzima peroxidase utilizando a reação de oxidação do fenol com peróxido de hidrogênio. Esta reação fornece como produto os radicais fenóxi que reagem com a 4-aminoantipirina formando água e antipirilquinoimina, esta última molécula com coloração característica⁶⁵.

4 Procedimento Experimental

4 PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL

4.1 Aspectos Gerais

Os reagentes e solventes descritos neste trabalho não necessitaram de nenhum tratamento prévio, bem como as reações foram conduzidas sem o controle da atmosfera.

Além disso, realizaram-se os procedimentos de cristalização por meio da evaporação do solvente.

4.2 Materiais e Métodos

4.2.1 Análise elementar

Executaram-se as análises elementares de carbono, nitrogênio e hidrogênio dos compostos descritos neste trabalho na Central Analítica do Instituto de Química da Universidade de São Paulo utilizando-se um equipamento Perkin-Elmer CHN 2400 (Waltham, Estados Unidos da América).

4.2.2 Ponto de fusão

Para a determinação dos pontos de fusão de todos os compostos utilizou-se um aparelho de Ponto de Fusão Digital da marca MicroQuímica, modelo MQAPEF-301 (Diadema, Brasil), pertencente ao Laboratório de Materiais Inorgânicos - LMI – da Universidade Federal de Santa Maria. Os dados referentes aos pontos de fusão determinados seguem na Seção 4.2.6 para os ligantes e na Seção 4.2.7 para os compostos de coordenação.

4.2.3 Espectroscopia na região do Infravermelho

Efetuuou-se a análise de espectroscopia no infravermelho de todos os compostos em um espectrômetro Bruker Tensor-27 na região de 4000 - 400 cm^{-1} . Este equipamento pertence ao Departamento de Química da Universidade Federal de Santa Maria.

Para o registro dos espectros de infravermelho dos compostos preparou-se uma pastilha sólida com matriz de brometo de potássio, na razão de 100 mg de brometo de potássio para 2 mg de amostra.

As bandas significativas dos compostos sintetizados encontram-se listadas na Seção 4.2.6 para os ligantes e na Seção 4.2.7 para os complexos e os espectros estão no Anexo 1.

4.2.4 Cristalografia de raios X

Coletaram-se os dados de raios X por meio de um difratômetro Bruker Kappa APEX II CCD (*Charge Coupled Device Detector*), pertencente ao Departamento de Química da Universidade Federal de Santa Maria. Para tanto, empregou-se a radiação monocromática de Mo, com $K\alpha$ de 0,71073 Å, obtida por meio de um monocromador de grafite e temperatura ambiente. Além do difratômetro Bruker D8 Venture Photon 100 equipado com uma microfonte de alto brilho $K\alpha$ Mo (compostos 1, 2 e 5).

Resolveram-se as estruturas através dos métodos diretos utilizando-se o *software* SHELXS - 97⁶⁶ e para a execução dos refinamentos empregou-se o programa SHELXL - 97⁶⁶. Ainda no tocante aos refinamentos, aplicou-se o método de matriz completa/mínimos quadrados dos fatores estruturais F^2 , com os parâmetros de deslocamento térmico anisotrópico para todos os átomos não hidrogenóides. Por sua vez, refinaram-se isotopicamente os átomos de hidrogênio na forma de grupos vinculados geometricamente aos respectivos átomos não

hidrogenóides, exceto em situações especiais como hidrogênios das moléculas de água de solvatos.

As representações gráficas das estruturas cristalinas dos compostos foram elaboradas no *software Diamond*⁶⁷. Os dados referentes às coletas de intensidades e dos refinamentos das estruturas cristalinas estão no Anexo 2.

4.2.5 Espectroscopia Eletrônica UV/Visível

Para as análises que necessitaram de espectroscopia eletrônica UV/visível utilizou-se um espectrofotômetro UV-Vis 1650-PC Shimadzu, localizado no Laboratório de Polímeros e Colóides e o equipamento 2600 UV-Vis também da Shimadzu pertencente ao Laboratório de Materiais Inorgânicos, ambos do Departamento de Química da Universidade Federal de Santa Maria.

4.2.5.1 Determinação da absorvidade molar

Para a determinação da absorvidade molar dos compostos deste trabalho calibrou-se previamente o espectrofotômetro com 3 mL de dimetilformamida. Logo após, adicionou-se quantidades crescentes de uma solução 0,2 mg mL⁻¹ do composto a esta cubeta que já continha 3 mL do solvente. Na sequência, efetuou-se a leitura da absorvância, na região de 200 nm até 800 nm, após cada adição da solução inicial.

A seguir, plotou-se em um gráfico a variação da absorvância (no comprimento de onda de máxima absorção de cada composto) em função da variação da concentração, o qual se obteve uma reta do tipo $y = ax$. Por fim, determinou-se a absorvidade molar em solução utilizando-se o valor do coeficiente angular da equação da reta, que estava de acordo com a Lei de Lambert-Beer ($A = \epsilon bc$ ou $y = ax$, levando-se em conta que o parâmetro b ou seja, o caminho óptico da cubeta é de 1 cm). Os espectros de absorção estão no Anexo 3.

4.2.5.2 Determinação da estabilidade em solução dos compostos 1-13

Para mensuração da estabilidade em solução dos compostos utiliza-se uma solução 0,01 mg mL⁻¹ e avaliou-se os seus espectros de absorção obtidos na região de 200 até 800 nm em determinados intervalos de tempo. Estes espectros encontram-se no Anexo 4.

4.2.5.3 Determinação da capacidade antioxidante e pró-oxidante

Para as análises da capacidade antioxidante dissolveu-se o composto no solvente adequado, efetuaram-se as diluições e executaram-se os procedimentos descritos nas Seções 4.2.8.1 e 4.2.8.2.

4.2.6 Síntese dos ligantes:

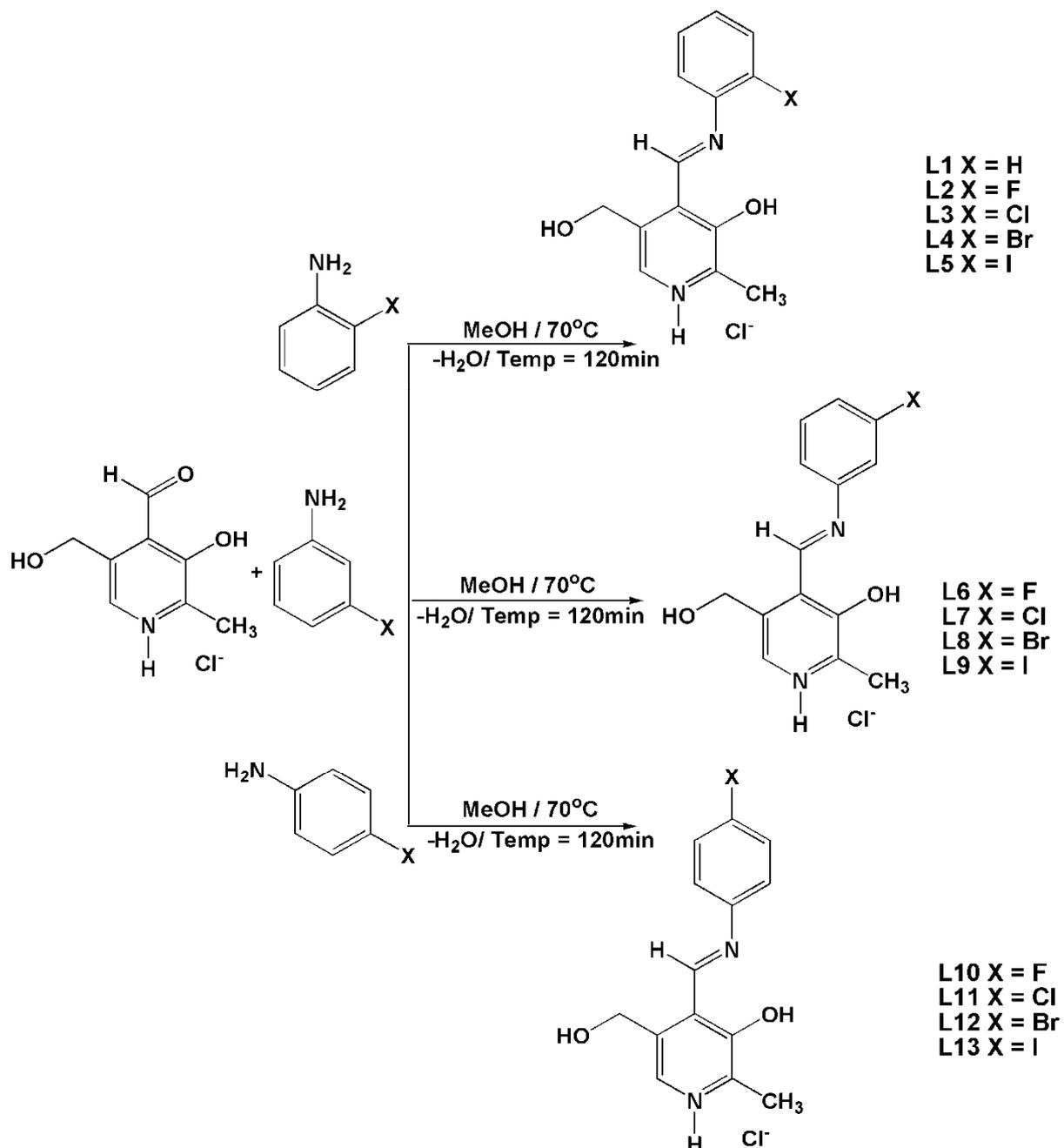
- (L1): 4-(feniliminometil)-5-(hidroximetil)-2-metilpiridin-3-ol;
- (L2): 4-((2-fluorofenilimino)metil)-5-(hidroximetil)-2-metilpiridin-3-ol;
- (L3): 4-((2-clorofenilimino)metil)-5-(hidroximetil)-2-metilpiridin-3-ol;
- (L4): 4-((2-bromofenilimino)metil)-5-(hidroximetil)-2-metilpiridin-3-ol;
- (L5): 4-((2-iodofenilimino)metil)-5-(hidroximetil)-2-metilpiridin-3-ol;
- (L6): 4-((3-fluorofenilimino)metil)-5-(hidroximetil)-2-metilpiridin-3-ol;
- (L7): 4-((3-clorofenilimino)metil)-5-(hidroximetil)-2-metilpiridin-3-ol;
- (L8): 4-((3-bromofenilimino)metil)-5-(hidroximetil)-2-metilpiridin-3-ol;
- (L9): 4-((3-iodofenilimino)metil)-5-(hidroximetil)-2-metilpiridin-3-ol;
- (L10): 4-((4-fluorofenilimino)metil)-5-(hidroximetil)-2-metilpiridin-3-ol;
- (L11): 4-((4-clorofenilimino)metil)-5-(hidroximetil)-2-metilpiridin-3-ol;
- (L12): 4-((4-bromofenilimino)metil)-5-(hidroximetil)-2-metilpiridin-3-ol;
- (L13): 4-((4-iodofenilimino)metil)-5-(hidroximetil)-2-metilpiridin-3-ol.

A síntese dos ligantes relatados neste trabalho iniciou-se com a solubilização de 1mmol do cloridrato de piridoxal (0,202 g) em 15 mL de metanol, utilizando-se para este fim um balão fundo redondo com capacidade de 100 mL, temperatura ambiente e agitação magnética. Posteriormente, adicionou-se lentamente 5 mL de uma solução metanólica contendo 1 mmol da anilina correspondente(0,093 g para a anilina, 0,12 g para as anilinas substituídas com flúor, 0,13 g para as anilinas substituídas com cloro, 0,17 g para as anilinas substituídas com bromo e 0,22 g para as anilinas substituídas com iodo).

Conduziram-se estas reações sob refluxo e agitação por duas horas. Após o término do tempo reacional deixou-se a temperatura ambiente e evaporou-se o solvente. O produto foi lavado com 10 mL de água gelada e na sequência com éter dietílico.

Por fim, o produto foi recristalizado em metanol. Após três dias o produto foi separado, lavado com metanol e seco sob cloreto de cálcio.

As representações genéricas das reações de síntese dos ligantes estão ilustradas no Esquema 15.



Esquema 15. Esquema reacional para obtenção dos ligantes.

Propriedades:

(L1) Substância cristalina alaranjada; estável ao ar; fórmula molecular $[C_{14}H_{14}N_2O_2]HCl$ ($278,74 \text{ g mol}^{-1}$); rendimento: 73%; ponto de fusão: decomposição em $222,9\text{-}223,7^\circ\text{C}$.

Procedimento Experimental

Principais bandas verificadas no infravermelho (Anexo 1): $\nu(\text{O-H})$ 3218 cm^{-1} (F); $\nu(\text{C=N})$ 1605 cm^{-1} (m); $\nu(\text{C-O})_{\text{arom}}$ 1385 cm^{-1} (F); $\nu(\text{C-O})_{\text{alif}}$ 1038 cm^{-1} (F).

$\lambda_{\text{máx}} = 337 \text{ nm}$; $\epsilon = 177,17 \text{ dm}^3 \text{ mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$.

Análise elementar: Experimental: C= 60,33%; H= 5,42%, N= 10,05%; Teórico: C= 60,38%; H= 5,43%, N= 10,03%.

(L2) Substância cristalina alaranjada; estável ao ar; fórmula molecular $[\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{FN}_2\text{O}_2]\text{HCl}$ (296,73 g mol^{-1}); rendimento: 71%; ponto de fusão: decomposição em 205,3-206,1°C.

Principais bandas verificadas no infravermelho (Anexo 1): $\nu(\text{O-H})$ 3217 cm^{-1} (F); $\nu(\text{C=N})$ 1612 cm^{-1} (m); $\nu(\text{C-O})_{\text{arom}}$ 1387 cm^{-1} (F); $\nu(\text{C-O})_{\text{alif}}$ 1038 cm^{-1} (F).

$\lambda_{\text{máx}} = 342 \text{ nm}$; $\epsilon = 156,19 \text{ dm}^3 \text{ mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$.

Análise elementar: Experimental: C= 56,67%; H= 4,76%, N= 9,44%; Teórico: C= 56,60%; H= 4,75%, N= 9,45%.

(L3) Substância cristalina alaranjada; estável ao ar; fórmula molecular $[\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{ClN}_2\text{O}_2]\text{HCl}$ (313,18 g mol^{-1}); rendimento: 83%; ponto de fusão: decompôs em 201,7-202,6°C.

Principais bandas verificadas no infravermelho (Anexo 1): $\nu(\text{O-H})$ 3113 cm^{-1} (F); $\nu(\text{C=N})$ 1614 cm^{-1} (m); $\nu(\text{C-O})_{\text{arom}}$ 1263 cm^{-1} (f); $\nu(\text{C-O})_{\text{alif}}$ 1030 cm^{-1} (F).

$\lambda_{\text{máx}} = 341 \text{ nm}$; $\epsilon = 2,13 \text{ dm}^3 \text{ mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$.

Análise elementar: Experimental: C= 53,69%; H= 4,51%, N= 8,94%; Teórico: C= 53,70%; H= 4,49%, N= 8,89%.

(L4) Substância cristalina alaranjada; estável ao ar; fórmula molecular $[\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{BrN}_2\text{O}_2]\text{HCl}$ (357,63 g mol^{-1}); rendimento: 85%; ponto de fusão: decomposição em 206,2-206,9°C.

Principais bandas verificadas no infravermelho (Anexo 1): $\nu(\text{O-H})$ 3207 cm^{-1} (F); $\nu(\text{C=N})$ 1627 cm^{-1} (m); $\nu(\text{C-O})_{\text{arom}}$ 1257 cm^{-1} (f); $\nu(\text{C-O})_{\text{alif}}$ 1033 cm^{-1} (F).

$\lambda_{\text{máx}} = 344 \text{ nm}$; $\epsilon = 4,09 \text{ dm}^3 \text{ mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$.

Análise elementar: Experimental: C= 47,02%; H= 3,95%, N= 7,83%; Teórico: C= 46,93%; H= 3,90%, N= 7,79%.

(L5) Substância cristalina alaranjada; estável ao ar; fórmula molecular $[C_{14}H_{13}IN_2O_2]HCl(404,63 \text{ g mol}^{-1})$; rendimento: 81%; ponto de fusão: decomposição em 213,2-214,1°C.

Principais bandas verificadas no infravermelho (Anexo 1): $\nu(O-H)$ 3210 cm^{-1} (F); $\nu(C=N)$ 1627 cm^{-1} (m); $\nu(C-O)_{\text{arom}}$ 1257 cm^{-1} (f); $\nu(C-O)_{\text{alif}}$ 1033 cm^{-1} (F).

$\lambda_{\text{máx}} = 349 \text{ nm}$; $\epsilon = 5,73 \text{ dm}^3 \text{ mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$.

Análise elementar: Experimental: C= 41,56%; H= 3,49%, N= 6,92%; Teórico: C= 41,50%; H= 3,48%, N= 6,99%.

(L6) Substância cristalina alaranjada; estável ao ar; fórmula molecular $[C_{14}H_{13}FN_2O_2]HCl(296,73 \text{ g mol}^{-1})$; rendimento: 73%; ponto de fusão: decomposição em 208,4-209,2°C.

Principais bandas verificadas no infravermelho (Anexo 1): $\nu(O-H)$ 3222 cm^{-1} (F); $\nu(C=N)$ 1594 cm^{-1} (m); $\nu(C-O)_{\text{arom}}$ 1265 cm^{-1} (f); $\nu(C-O)_{\text{alif}}$ 1037 cm^{-1} (F).

$\lambda_{\text{máx}} = 342 \text{ nm}$; $\epsilon = 5,01 \text{ dm}^3 \text{ mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$.

(L7) Substância cristalina alaranjada; estável ao ar; fórmula molecular $[C_{14}H_{13}ClN_2O_2]HCl(313,18 \text{ g mol}^{-1})$; rendimento: 79%; ponto de fusão: decomposição em 175,4-175,3°C.

Principais bandas verificadas no infravermelho (Anexo 1): $\nu(O-H)$ 3200 cm^{-1} (F); $\nu(C=N)$ 1615 cm^{-1} (m); $\nu(C-O)_{\text{arom}}$ 1258 cm^{-1} (f); $\nu(C-O)_{\text{alif}}$ 1023 cm^{-1} (F).

$\lambda_{\text{máx}} = 333 \text{ nm}$; $\epsilon = 2,57 \text{ dm}^3 \text{ mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$.

(L8) Substância cristalina alaranjada; estável ao ar; fórmula molecular $[C_{14}H_{13}BrN_2O_2]HCl(357,63 \text{ g mol}^{-1})$; rendimento: 83%; ponto de fusão: decomposição em 235,7-236,8°C.

Principais bandas verificadas no infravermelho (Anexo 1): $\nu(O-H)$ 3208 cm^{-1} (F); $\nu(C=N)$ 1604 cm^{-1} (m); $\nu(C-O)_{\text{arom}}$ 1258 cm^{-1} (f); $\nu(C-O)_{\text{alif}}$ 1037 cm^{-1} (F).

$\lambda_{\text{máx}} = 342 \text{ nm}$; $\epsilon = 402,94 \text{ dm}^3 \text{ mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$.

(L9) Substância cristalina alaranjada; estável ao ar; fórmula molecular $[C_{14}H_{13}IN_2O_2]HCl(404,63 \text{ g mol}^{-1})$; rendimento: 84%; ponto de fusão: decomposição em 209,9-210,7°C.

Principais bandas verificadas no infravermelho (Anexo 1): ν (O–H) 3334 cm^{-1} (F); ν (C=N) 1626 cm^{-1} (m); ν (C–O)_{arom} 1284 cm^{-1} (f); ν (C–O)_{alif} 1003 cm^{-1} (F).

$\lambda_{\text{máx}} = 337\text{ nm}$; $\epsilon = 2,59\text{ dm}^3\text{ mol}^{-1}\text{ cm}^{-1}$.

(L10) Substância cristalina alaranjada; estável ao ar; fórmula molecular $[\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{FN}_2\text{O}_2]\text{HCl}$ ($296,73\text{ g mol}^{-1}$); rendimento: 76%; ponto de fusão: decomposição $182,1\text{-}182,9^\circ\text{C}$.

Principais bandas verificadas no infravermelho (Anexo 1): ν (O–H) 3248 cm^{-1} (F); ν (C=N) 1608 cm^{-1} (m); ν (C–O)_{arom} 1251 cm^{-1} (f); ν (C–O)_{alif} 1052 cm^{-1} (F).

$\lambda_{\text{máx}} = 342\text{ nm}$; $\epsilon = 6,15\text{ dm}^3\text{ mol}^{-1}\text{ cm}^{-1}$.

(L11) Substância cristalina alaranjada; estável ao ar; fórmula molecular $[\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{ClN}_2\text{O}_2]\text{HCl}$ ($313,18\text{ g mol}^{-1}$); rendimento: 82%; ponto de fusão: decomposição em $183,0\text{-}183,7^\circ\text{C}$.

Principais bandas verificadas no infravermelho (Anexo 1): ν (O–H) 3261 cm^{-1} (F); ν (C=N) 1602 cm^{-1} (m); ν (C–O)_{arom} 1249 cm^{-1} (f); ν (C–O)_{alif} 1053 cm^{-1} (F).

$\lambda_{\text{máx}} = 336\text{ nm}$; $\epsilon = 5,06\text{ dm}^3\text{ mol}^{-1}\text{ cm}^{-1}$.

(L12) Substância cristalina alaranjada; estável ao ar; fórmula molecular $[\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{BrN}_2\text{O}_2]\text{HCl}$ ($357,63\text{ g mol}^{-1}$); rendimento: 84%; ponto de fusão: decomposição em $225,8\text{-}226,6^\circ\text{C}$.

Principais bandas verificadas no infravermelho (Anexo 1): ν (O–H) 3270 cm^{-1} (F); ν (C=N) 1602 cm^{-1} (m); ν (C–O)_{arom} 1262 cm^{-1} (f); ν (C–O)_{alif} 1034 cm^{-1} (F).

$\lambda_{\text{máx}} = 341\text{ nm}$; $\epsilon = 209,78\text{ dm}^3\text{ mol}^{-1}\text{ cm}^{-1}$.

(L13) Substância cristalina alaranjada; estável ao ar; fórmula molecular $[\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{IN}_2\text{O}_2]\text{HCl}$ ($404,63\text{ g mol}^{-1}$); rendimento: 86%; ponto de fusão: decomposição em $212,7\text{-}213,30^\circ\text{C}$.

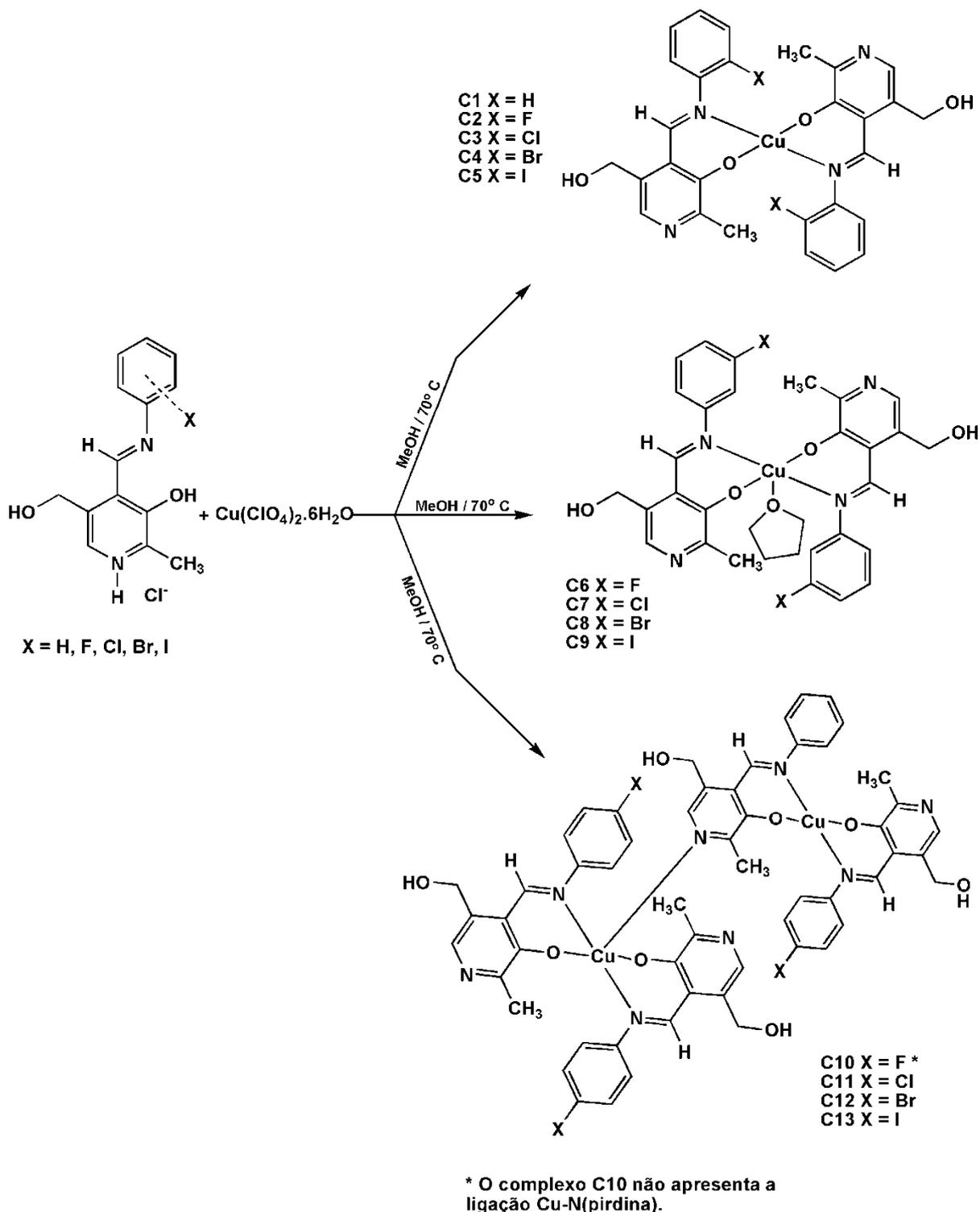
Principais bandas verificadas no infravermelho (Anexo 1): ν (O–H) 3238 cm^{-1} (F); ν (C=N) 1600 cm^{-1} (m); ν (C–O)_{arom} 1259 cm^{-1} (f); ν (C–O)_{alif} 1024 cm^{-1} (F).

$\lambda_{\text{máx}} = 342\text{ nm}$; $\epsilon = 4,76 \times 10^9\text{ dm}^3\text{ mol}^{-1}\text{ cm}^{-1}$.

Observação: para os dados das bandas obtidas por meio da espectroscopia na região do infravermelho: Onde: F = forte m = médio e f = fraco

4.2.7 Síntese dos compostos C1-C13

Para a síntese dos compostos **C1-C13**, adicionou-se em um balão de 50 mL, 0,1 mmol do ligante previamente disperso em 10 mL de metanol. Após, acrescentou-se 30 µl de trietilamina e, em seguida, verteu-se lentamente a uma solução 0,05 mmol (0,009 g) de perclorato de cobre(II)hexahidratado, anteriormente dissolvidos em 5 mL de metanol. A solução resultante permaneceu sob agitação, a uma temperatura de 60°C por 90 minutos. A reação genérica está representada no Esquema 16.



Esquema 16. Representação da reação para obtenção dos compostos **C1-C13**.

Ao final da reação reduziu-se o volume de solvente à metade, arrefeceu-se à temperatura ambiente e adicionou-se 10 mL de água deionizada. Observou-se a

formação de um precipitado que foi filtrado e lavado repetidamente com água e éter dietílico.

Na sequência, efetuou-se a dissolução do precipitado obtido de acordo com a Tabela 2, e após evaporação do solvente em atmosfera aberta e sem controle de temperatura obteve-se monocristais apropriados para difração de raios X. Na Tabela constam também os ligantes que foram utilizados para a síntese de cada complexo.

Tabela 2. Relação dos solventes utilizados para a cristalização dos compostos **C1-C13**.

Composto	Ligante utilizado	Solvente
C1	L1	Metanol
C2	L2	Metanol
C3	L3	Metanol
C4	L4	Metanol
C5	L5	Metanol
C6	L6	Metanol/Tetrahidrofurano (1:1)
C7	L7	Metanol/Tetrahidrofurano (1:1)
C8	L8	Metanol/Tetrahidrofurano (1:1)
C9	L9	Metanol
C10	L10	Metanol
C11	L11	Metanol
C12	L12	Metanol
C13	L13	Metanol

Nota: para os compostos **C3**, **C4**, **C6** e **C13** não foi possível obter estruturas cristalinas.

Propriedades:

(**C1**) Substância cristalina de coloração vermelha, estável ao ar. Com fórmula molecular $C_{28}H_{32}N_4O_6Cl_2Cu$ ($546,086 \text{ g mol}^{-1}$): Rendimento: 70%; ponto de fusão: decomposição em $212,6-212,9^\circ\text{C}$.

Procedimento Experimental

Principais bandas verificadas no infravermelho (Anexo 1): $\nu(\text{O-H})_{\text{alif}}$ 3085 cm^{-1} (f); $\nu(\text{C-H})_{\text{arom}}$ 2813 cm^{-1} (f), $\nu(\text{C=N})$ 1603 cm^{-1} (F); $\nu(\text{C-O})_{\text{ar}}$ 1415 cm^{-1} (F).

$\lambda_{\text{máx}} = 402\text{nm}$; $\epsilon = 6740,36 \text{ dm}^3 \text{ mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$.

Análise elementar: Experimental: C= 51,34%; H= 4,92%, N= 8,55%; Teórico: C= 51,38%; H= 4,99%, N= 8,52%.

(C2) Substância cristalina de coloração vermelha, estável ao ar. Com fórmula molecular $\text{C}_{28}\text{H}_{24}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_4\text{Cu}$ (582,06 g mol^{-1}): Rendimento: 56%; ponto de fusão: decomposição em 253,6-254,0°C.

Principais bandas verificadas no infravermelho (Anexo 1): $\nu(\text{O-H})_{\text{alif}}$ 3153 cm^{-1} (f); $\nu(\text{C-H})_{\text{arom}}$ 2870 cm^{-1} (f), $\nu(\text{C=N})$ 1599 cm^{-1} (F); $\nu(\text{C-O})_{\text{ar}}$ 1424 cm^{-1} (F).

$\lambda_{\text{máx}} = 408 \text{ nm}$; $\epsilon = 15204,56 \text{ dm}^3 \text{ mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$.

Análise elementar: Experimental: C= 57,78%; H= 4,16%, N= 9,63%; Teórico: C= 57,80%; H= 4,19%, N= 9,62%.

(C3) Substância cristalina de coloração vermelha, estável ao ar. Com fórmula molecular $\text{C}_{28}\text{H}_{24}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_4\text{Cu}$ (614,96 g mol^{-1}): Rendimento: 90%; ponto de fusão: decomposição em 208,5-209,4 °C.

Principais bandas verificadas no infravermelho (Anexo 1): $\nu(\text{O-H})_{\text{alif}}$ 3353 cm^{-1} (f); $\nu(\text{C-H})_{\text{arom}}$ 2878 cm^{-1} (f), $\nu(\text{C=N})$ 1605 cm^{-1} (F); $\nu(\text{C-O})_{\text{ar}}$ 1476 cm^{-1} (F).

$\lambda_{\text{máx}} = 406 \text{ nm}$; $\epsilon = 10297,85 \text{ dm}^3 \text{ mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$.

Análise elementar: Experimental: C= 54,69%; H= 3,93%, N= 9,11%; Teórico: C= 54,71%; H= 3,91%, N= 9,12%.

(C4) Substância cristalina de coloração vermelha, estável ao ar. Com fórmula molecular $\text{C}_{28}\text{H}_{24}\text{Br}_2\text{N}_4\text{O}_4\text{Cu}$ (703,86 g mol^{-1}): Rendimento: 96%; ponto de fusão: decomposição em 255,9-256,7°C.

Principais bandas verificadas no infravermelho (Anexo 1): $\nu(\text{O-H})_{\text{alif}}$ 3153 cm^{-1} (f); $\nu(\text{C-H})_{\text{arom}}$ 2873 cm^{-1} (f), $\nu(\text{C=N})$ 1603 cm^{-1} (F); $\nu(\text{C-O})_{\text{ar}}$ 1419 cm^{-1} (F).

$\lambda_{\text{máx}} = 406 \text{ nm}$; $\epsilon = 12964,61 \text{ dm}^3 \text{ mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$.

Análise elementar: Experimental: C= 47,78%; H= 3,44%, N= 7,96%; Teórico: C= 47,80%; H= 3,46%, N= 7,99%.

(C5) Substância cristalina de coloração vermelha, estável ao ar. Com fórmula molecular $C_{28}H_{24}I_2N_4O_4Cu$ (797,86 g mol⁻¹): Rendimento: 93%; ponto de fusão: decomposição em 201,2-202,4 °C.

Principais bandas verificadas no infravermelho (Anexo 1): $\nu(O-H)_{alif}$ 3397 cm⁻¹ (f); $\nu(C-H)_{arom}$ 2786 cm⁻¹ (f), $\nu(C=N)$ 1606 cm⁻¹ (F); $\nu(C-O)_{ar}$ 1420 cm⁻¹ (F).

$\lambda_{m\acute{a}x} = 400$ nm; $\epsilon = 6813,34$ dm³ mol⁻¹ cm⁻¹.

Análise elementar: Experimental: C= 42,15%; H= 3,03%, N= 7,02%; Teórico: C= 42,04%; H= 3,06%, N= 6,97%.

(C6) Substância cristalina de coloração vermelha, estável ao ar. Com fórmula molecular $C_{64}H_{68}F_4N_8O_{10}Cu_2$ (654,176 g mol⁻¹): Rendimento: 63%; ponto de fusão: decomposição em 221,3-222,5°C.

Principais bandas verificadas no infravermelho (Anexo 1): $\nu(O-H)_{alif}$ 3154 cm⁻¹ (f); $\nu(C-H)_{arom}$ 2881 cm⁻¹ (f), $\nu(C=N)$ 1593 cm⁻¹ (F); $\nu(C-O)_{ar}$ 1422 cm⁻¹ (F).

$\lambda_{m\acute{a}x} = 402$ nm; $\epsilon = 21336,31$ dm³ mol⁻¹ cm⁻¹.

(C7) Substância cristalina de coloração vermelha, estável ao ar. Com fórmula molecular $C_{64}H_{68}Cl_4N_8O_{10}Cu_2$ (687,076 g mol⁻¹): Rendimento: 62%; ponto de fusão: decomposição em 210,6-211,8°C.

Principais bandas verificadas no infravermelho (Anexo 1): $\nu(O-H)_{alif}$ 3139 cm⁻¹ (f); $\nu(C-H)_{arom}$ 2737 cm⁻¹ (f), $\nu(C=N)$ 1605 cm⁻¹ (F); $\nu(C-O)_{ar}$ 1421 cm⁻¹ (F).

$\lambda_{m\acute{a}x} = 400$ nm; $\epsilon = 15729,04$ dm³ mol⁻¹ cm⁻¹.

(C8) Substância cristalina de coloração vermelha, estável ao ar. Com fórmula molecular $C_{64}H_{68}Br_4N_8O_{10}Cu_2$ (755,976 g mol⁻¹): Rendimento: 77%; ponto de fusão: decomposição em 221,7-222,9 °C.

Principais bandas verificadas no infravermelho (Anexo 1): $\nu(O-H)_{alif}$ 3151 cm⁻¹ (f); $\nu(C-H)_{arom}$ 2735 cm⁻¹ (f), $\nu(C=N)$ 1605 cm⁻¹ (F); $\nu(C-O)_{ar}$ 1423 cm⁻¹ (F).

$\lambda_{m\acute{a}x} = 400$ nm; $\epsilon = 12540,81$ dm³ mol⁻¹ cm⁻¹.

(C9) Substância cristalina de coloração vermelha, estável ao ar. Com fórmula molecular $C_{64}H_{68}I_4N_8O_{10}Cu_2$ (869,976 g mol⁻¹): Rendimento: 80%; ponto de fusão: decomposição em 211,3-212,7°C.

Principais bandas verificadas no infravermelho (Anexo 1): $\nu(\text{O-H})_{\text{alif}}$ 3141 cm^{-1} (f); $\nu(\text{C-H})_{\text{arom}}$ 2877 cm^{-1} (f), $\nu(\text{C=N})$ 1603 cm^{-1} (F); $\nu(\text{C-O})_{\text{ar}}$ 1419 cm^{-1} (F).

$\lambda_{\text{máx}} = 402 \text{ nm}$; $\epsilon = 14033,79 \text{ dm}^3 \text{ mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$.

(C10) Substância cristalina de coloração vermelha, estável ao ar. Com fórmula molecular $\text{C}_{56}\text{H}_{48}\text{F}_4\text{N}_8\text{O}_8\text{Cu}_2$ (1164,13 g mol^{-1}): Rendimento: 68%; ponto de fusão: decomposição em 251,8-253,2°C.

Principais bandas verificadas no infravermelho (Anexo 1): $\nu(\text{O-H})_{\text{alif}}$ 3151 cm^{-1} (f); $\nu(\text{C-H})_{\text{arom}}$ 2831 cm^{-1} (f), $\nu(\text{C=N})$ 1608 cm^{-1} (F); $\nu(\text{C-O})_{\text{ar}}$ 1425 cm^{-1} (F).

$\lambda_{\text{máx}} = 402 \text{ nm}$; $\epsilon = 47150,55 \text{ dm}^3 \text{ mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$.

(C11) Substância cristalina de coloração vermelha, estável ao ar. Com fórmula molecular $\text{C}_{56}\text{H}_{48}\text{Cl}_4\text{N}_8\text{O}_8\text{Cu}_2$ (1229,93 g mol^{-1}): Rendimento: 67%; ponto de fusão: decomposição em 215,8-216,9°C.

Principais bandas verificadas no infravermelho (Anexo 1): $\nu(\text{O-H})_{\text{alif}}$ 3163 cm^{-1} (f); $\nu(\text{C-H})_{\text{arom}}$ 2820 cm^{-1} (f), $\nu(\text{C=N})$ 1606 cm^{-1} (F); $\nu(\text{C-O})_{\text{ar}}$ 1424 cm^{-1} (F).

$\lambda_{\text{máx}} = 400 \text{ nm}$; $\epsilon = 32549,18 \text{ dm}^3 \text{ mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$.

(C12) Substância cristalina de coloração vermelha, estável ao ar. Com fórmula molecular $\text{C}_{56}\text{H}_{48}\text{Br}_4\text{N}_8\text{O}_8\text{Cu}_2$ (1407,73 g mol^{-1}): Rendimento: 76%; ponto de fusão: decomposição em 232,5-233,7°C.

Principais bandas verificadas no infravermelho (Anexo 1): $\nu(\text{O-H})_{\text{alif}}$ 3333 cm^{-1} (f); $\nu(\text{C-H})_{\text{arom}}$ 2818 cm^{-1} (f), $\nu(\text{C=N})$ 1604 cm^{-1} (F); $\nu(\text{C-O})_{\text{ar}}$ 1422 cm^{-1} (F).

$\lambda_{\text{máx}} = 400 \text{ nm}$; $\epsilon = 25381,94 \text{ dm}^3 \text{ mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$.

(C13) Substância cristalina de coloração vermelha, estável ao ar. Com fórmula molecular $\text{C}_{56}\text{H}_{48}\text{I}_4\text{N}_8\text{O}_8\text{Cu}_2$ (1595,73 g mol^{-1}): Rendimento: 80%; ponto de fusão: decomposição em 225,8-227,1°C.

Principais bandas verificadas no infravermelho (Anexo 1): $\nu(\text{O-H})_{\text{alif}}$ 3332 cm^{-1} (f); $\nu(\text{C-H})_{\text{arom}}$ 2874 cm^{-1} (f), $\nu(\text{C=N})$ 1603 cm^{-1} (F); $\nu(\text{C-O})_{\text{ar}}$ 1419 cm^{-1} (F).

$\lambda_{\text{máx}} = 400 \text{ nm}$; $\epsilon = 35194,11 \text{ dm}^3 \text{ mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$.

Observação: para os dados das bandas obtidas por meio da espectroscopia na região do infravermelho: Onde: F = forte m = médio e f = fraco

4.2.8 Análise da capacidade antioxidante e pró-oxidante

Com a finalidade de avaliar a capacidade antioxidante pró-oxidante dos ligantes e compostos de coordenação sintetizados neste trabalho utilizou-se dois métodos, sendo eles: miméticos a SOD e peroxidase. Estes estão descritos na seção 4.2.8.1 e 4.2.8.2.

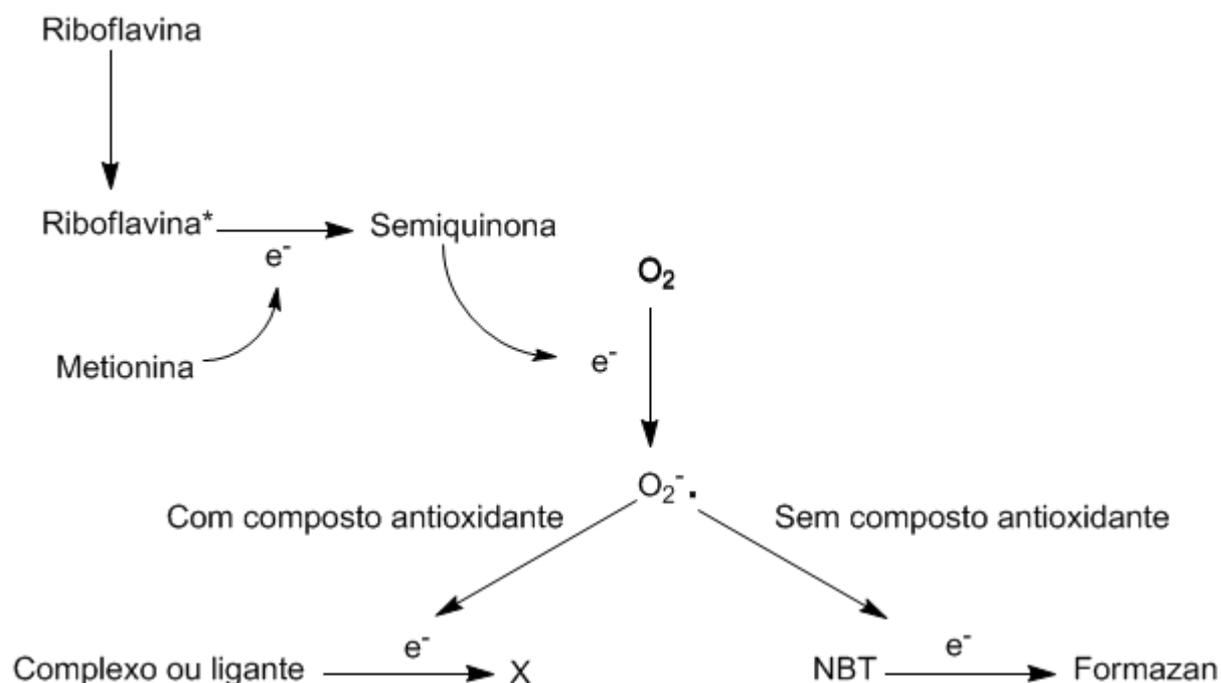
4.2.8.1 Determinação da atividade superóxido dismutase (SOD)

O ensaio para a determinação da atividade superóxido dismutase utilizado neste trabalho baseia-se na fotorredução do indicador NBT (azul de nitrotetrazólio) pela ação do íon superóxido. Desta forma observa-se que os compostos que não apresentam atividade antioxidante não interferem na reação entre o íon superóxido e o NBT, acarretando na formação do composto *formazan* (composto de intensa coloração roxa e que possui seu comprimento de onda de máxima absorção em 560 nm). Da mesma maneira, se o composto apresentar atividade antioxidante a formação de *formazan* não será evidenciada. O Esquema 17 demonstra estas duas possíveis reações que ocorrem neste ensaio.

O processo inicia-se com a excitação da riboflavina por meio da irradiação com uma lâmpada fluorescente (especificações no Anexo 5). Durante este processo, ocorre a alteração do potencial de redução de -0,3 V, em pH 7,0 para 1,7 V no estado triplete, sendo este valor maior que o potencial de redução da maioria dos aminoácidos⁴⁹.

Como consequência da sua excitação, a riboflavina torna-se capaz de reagir com a metionina formando uma semiquinona que posteriormente irá reagir com o oxigênio gerando o íon superóxido. Estas espécies, por sua vez, podem reagir tanto

com os compostos analisados por esta metodologia como, por exemplo, com o NBT que resulta na formação do *formazan*.



Esquema 17. Ensaio utilizando NBT para avaliação da atividade SOD. Adaptado de PIACHAM *et al.* (2003)⁶⁸.

O procedimento experimental inicia-se com a calibração do equipamento, no comprimento de onda de 560 nm, com uma mistura de tampão fosfato de sódio pH 7,8 (2850 μ L), água (300 μ L) e dimetilformamida (50 μ L).

Além disso, preparam-se diluições com diferentes concentrações do composto a ser analisado. Para a primeira solução, parte-se de 1 mg do composto sólido solubilizado em 1 mL de dimetilformamida, a qual se considera como sendo a solução 100%. A partir desta solução, preparam-se nove diluições: 50%, 10%, 5%, 2%, 1%, 0,5%, 0,1%, 0,05% e 0,001% no mesmo solvente.

Para a determinação da capacidade antioxidante do composto adicionam-se, na cubeta, nesta ordem, as seguintes soluções:

- 2,4 mL de tampão fosfato de sódio pH 7,8 (uma mistura de 0,897 mM de fosfato de sódio monobásico e 3,97 mM de fosfato de sódio dibásico);
- 450 μ L de metionina 67,68mM;

- 100 mL de NBT de uma solução 1,22 mM;
- 50 µL de dimetilformamida (para a amostra branco) ou da diluição da amostra;
- 200 µL de uma solução de riboflavina 0,053mM.

Portanto, ao final da adição de todos os reagentes a mistura reacional é composta por uma solução com 9,518 mM de metionina, 0,0382 mM de NBT e 0,0033 mM de riboflavina e o volume final na cubeta é de 3200 µL.

Vale mencionar que, realiza-se este procedimento experimental em triplicata para todas as diluições e que para cada diluição é efetuada uma amostra branco.

Após a adição de todos os reagentes, na ordem acima mencionada, faz-se a leitura da absorbância inicial de cada mistura reacional. Na sequência, as soluções são irradiadas por meio de duas lâmpadas fluorescentes circulares, durante 15 minutos, a uma distância aproximada de 5 centímetros (as especificações técnicas estão no Anexo 5).

Ao término de 15 minutos, faz-se a leitura da absorção final de todas as soluções. A partir do valor encontrado calcula-se a porcentagem de inibição em cada concentração avaliada conforme a Equação 1.

$$\% \text{ de Inibição} = \frac{[\text{Branco final} - \text{Branco Inicial}] - [\text{Absorção final} - \text{Absorção inicial}] \times 100}{[\text{Branco final} - \text{Branco Inicial}]} \text{ Equação(1)}$$

Na sequência calcula-se a % de inibição média para cada triplicada e por fim, a equação da reta que expressa a variação dos valores da porcentagem de inibição em função da concentração

O valor de IC₅₀ (valor de concentração do composto analisado que inibe 50% da reação entre o íon superóxido com o NBT) é encontrado através da substituição da variável y por 50 e adotando-se o valor da variável x (em µM) como o IC₅₀.

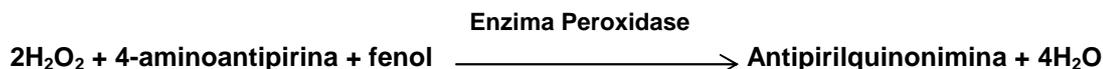
No entanto, os valores de IC₅₀ não são adequados para a comparação com os dados da literatura. Faz-se então, a padronização deste valor por meio da constante cinética de McCord–Fridovich (*k*_{McCF}), que normaliza os valores encontrados em função da constante de velocidade para cada indicador utilizado no pH adequado com a concentração de indicador utilizada. Como neste protocolo utiliza-se o NBT, em pH 7,8 e no solvente DMF, o valor a constante *k*_{NBT} a ser utilizado na Equação 2 é de 5,94×10⁴ mol⁻¹ L s^{-168, 69}.

$$kM_{CCF} = \frac{k_{NBT} \cdot [NBT]}{IC_{50}} \quad \text{Equação (2)}$$

Ou seja, utiliza-se a lei de velocidade de primeira ordem ($v = k \cdot [A]$) que relaciona o valor de IC_{50} encontrado no ensaio utilizado, a concentração de NBT e a constante cinética da reação que irá variar de acordo com o indicador, o pH e o solvente utilizado.

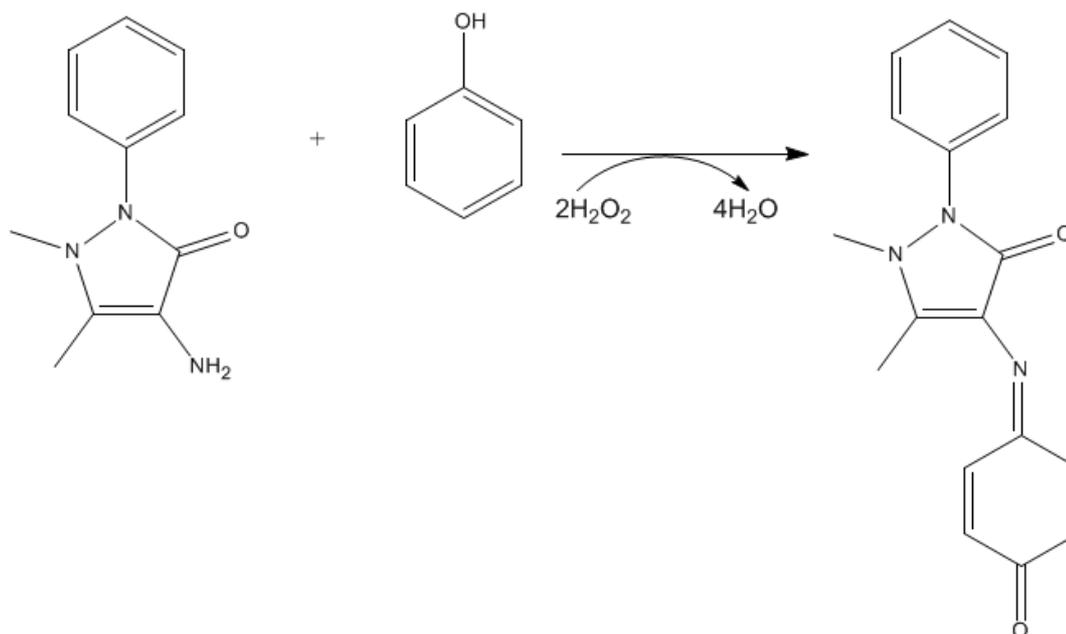
4.2.8.2 Determinação da atividade peroxidase

O ensaio da atividade peroxidase baseia-se na reação oxidativa de acoplamento em que o fenol, a 4-aminoantipirina e o peróxido de hidrogênio reagem para formar a antipirilquinonimina e água, conforme o Esquema 18.



Esquema 18. Reação do ensaio de determinação da atividade peroxidase.

Neste caso, o fenol é substrato redutor e o composto analisado atua como catalisador da conversão do fenol a radicais fenóxi que irão reagir com a 4-aminoantipirina formando a quinoneimina (que possui coloração característica rosa). No Esquema 19 está representada a estrutura dos compostos envolvidos na reação.



Esquema 19. Representação da estrutura molecular dos compostos envolvidos no ensaio da atividade peroxidase.

O procedimento experimental da atividade peroxidase consiste em adicionar, na cubeta, nesta ordem, as seguintes soluções:

- 2 mL de uma solução $3,899 \times 10^{-3}$ M de fenol preparada em um tampão fosfato de pH 7,0 ;
- 500 μ L de uma solução $6,3 \times 10^{-3}$ M de aminoantipirina preparada em um tampão fosfato de pH 7,0;
- 500 μ L da solução de ligante ou composto de coordenação na concentração de 1 mg L^{-1} preparada em mistura 1:4 de acetonitrila : solução tampão pH 7,0;
- 15 μ L da solução $1,579 \text{ M}$ de peróxido de hidrogênio preparada em um tampão fosfato de pH 7,0.

Ao final da adição dos reagentes a concentração dos reagentes na cubeta é de $2,58 \times 10^{-3}$ M de fenol; $1,04 \times 10^{-3}$ M de aminoantipirina, $5,08 \times 10^{-4}$ M de peróxido de hidrogênio e $0,1658 \mu\text{g L}^{-1}$ do composto analisado.

Acompanha-se a reação por meio de um espectrofotômetro utilizando-se o comprimento de onda de 505 nm.

Para a amostra branco, utiliza-se todos os reagentes exceto composto que está sendo estimada a sua atividade enzimática, o qual se substitui pela solução tampão.

5 Apresentação e discussão de resultados

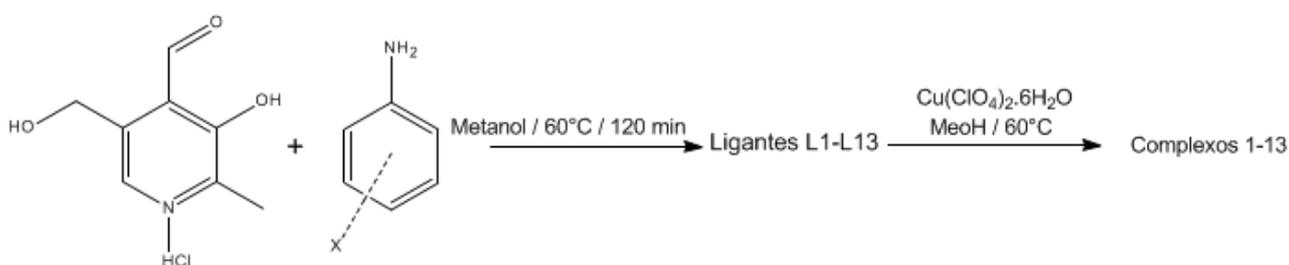
5. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DE RESULTADOS

Neste capítulo serão apresentados e discutidos os resultados obtidos para a síntese e caracterização de ligantes do tipo base de Schiff obtidos por meio da reação entre o cloridrato de piridoxal e diferentes anilinas aromáticas substituídas com halogênios que, posteriormente foram complexados com perclorato de cobre(II) hexahidratado. Além disso, a análise das atividades miméticas superóxido dismutase e peroxidase destes compostos também serão avaliadas.

Esta discussão está dividida em três partes: a primeira discorrerá sobre a síntese empregada, a segunda sobre a caracterização estrutural dos compostos sendo que, esta parte ficou subdividida em espectroscopia na região do infravermelho, espectroscopia na região do ultravioleta e visível e difração de raios X. A última parte trata dos resultados da atividade catalítica mimética SOD e peroxidase.

5.1 Metodologia

A metodologia empregada, ilustrada no Esquema 20, para a síntese dos ligantes e compostos de coordenação mostrou-se de fácil e rápida execução. Além de proporcionar os produtos com bons rendimentos, pureza adequada e cristais aptos para as medidas de difração de raios X em monocristal.



Se comparada a metodologia empregada para a síntese de ligantes e compostos de coordenação com as demais metodologias relatadas na revisão bibliográfica^{25, 26, 27, 28, 29} pode-se observar que neste trabalho optou-se por utilizar metanol como solvente, por ser menos tóxico que o tolueno e proporcionar bons rendimentos. Além disso, uso de peneiras moleculares não foi necessário.

O tempo reacional para obtenção dos ligantes foi de 120 minutos uma vez que em tempos menores houve uma redução dos rendimentos obtidos.

Para a etapa de purificação utilizou-se a precipitação do produto aliada a sua recristalização em solvente apropriado. Para a precipitação efetuou-se a alteração da polaridade do sistema reacional, por meio de diferentes solventes. Estas duas etapas utilizadas em conjunto acarretaram na separação de possíveis impurezas, o que tornou o processo mais ágil e proporcionou produtos com pureza adequada para a análise estrutural bem como avaliação de sua capacidade antioxidante.

5.2 Caracterizações

5.2.1 Análise estrutural dos compostos por espectroscopia na região do infravermelho

A análise dos espectros de infravermelho dos ligantes consistiu em verificar a ausência de bandas características para aldeídos e aminas primárias e conseqüentemente a presença de bandas que indicassem a formação da função imina.

A ausência de absorção em 1702 cm^{-1} ($\nu_{\text{C=O}}$) indica que a estrutura não contém o grupamento C=O de aldeídos^{70, 71}. As bandas de infravermelho características de aldeídos apresentam um estiramento da ligação C=O do aldeído entre $1740\text{-}1666\text{ cm}^{-1}$, sendo que a presença de grupos eletronegativos no carbono α aumenta a frequência de absorção da carbonila^{70,72}. No mesmo sentido, as vibrações de estiramento C-H se situam entre $2830\text{-}2695\text{ cm}^{-1}$, sendo que alguns

aldeídos com grupos fortemente eletronegativos podem absorver em até 2900 cm^{-1} ⁷².

Por sua vez, nota-se a ausência de bandas de as aminas primárias que possuem duas bandas de absorção fracas: a primeira em 3500 cm^{-1} e a segunda em 3400 cm^{-1} ^{70, 73}.

Os ligantes do tipo base de Schiff apresentam estiramentos referentes a ligação O-H na região próxima a 3200 cm^{-1} , no entanto, quando este tipo de ligante se complexa a um centro metálico esta banda tende a diminuir significativamente ou até mesmo não ocorrer^{70, 73}.

Os estiramentos da ligação C=N nas bases de Schiff ocorrem na região de $1592\text{-}1640\text{ cm}^{-1}$, no caso dos ligantes deste trabalho eles ocorreram entre $1594\text{-}1627\text{ cm}^{-1}$ ^{70, 71, 73}.

Por sua vez, verifica-se que as bandas de estiramento C=N dos ligantes quando complexados deslocam-se para regiões de menor frequência, o que indica que a ordem desta ligação foi diminuída pelo processo de coordenação^{70, 73}. Em alguns casos, por exemplo, esta banda aparece como um dubleto que é originado das deformações assimétricas e simétricas da ligação C=N^{70, 73}.

5.2.2 Análise estrutural dos compostos por espectroscopia na região do ultravioleta-visível

Os espectros de ultravioleta estão dispostos no Anexo 3 e foram obtidos na região de $200\text{-}800\text{ nm}$ em uma solução de dimetilformamida. Escolheu-se este solvente devido a melhor solubilidade dos compostos tanto para esta análise como para a avaliação da capacidade antioxidante efetuada posteriormente.

Na literatura são relatados que os ligantes do tipo base de Schiff apresentam transições que são atribuídas aos cromóforos C=N e C=C na região de $190\text{-}315\text{ nm}$ ^{74, 75, 76}. Nessa região, duas transições são possíveis: a passagem de elétrons do orbital π para o orbital π^* bem como a passagem do orbital n para o orbital π^* ^{74, 75, 76, 77}.

Ao avaliar os espectros dos ligantes nota-se a presença de bandas referentes a transição $n-\pi^*$ do par de elétrons livre do nitrogênio do grupo $C=N$ em comprimentos de onda próximo a 400 nm^{74, 75, 76, 77}.

Estas transições do grupo imínico deslocaram-se para comprimentos de onda maiores após a complexação^{74, 75, 76, 77}.

5.2.3 Análise estrutural dos compostos por difração de raios X

A apresentação e discussão de resultados referente à análise de difração de raios X será efetuada em blocos. Os compostos estão agrupados de acordo com a posição do halogênio na anilina.

5.2.3.1 Composto $[Cu(\text{Piridoxal-H-anilina})_2]Cl_2 \cdot 2H_2O$ – C1

O composto **C1** foi sintetizado a partir da complexação com cobre(II) com o ligante L1 obtido por meio da reação de condensação da anilina com o cloridrato de piridoxal. Este composto cristalizou no sistema triclinico, grupo espacial $P\bar{1}$ (nº 2 – International Tables for Crystallography)⁷⁸. A ausência de uma sistemática nas condições de reflexão da classe integral (hkl) das reflexões coletadas indicou um tipo de Bravais P para a cela unitária. Após a realização das análises dessas condições não se encontrou uma simetria de Laue superior a $\bar{1}$. O grupo espacial é centrossimétrico e apresenta centro de inversão como único operador de simetria. O Anexo 2 reúne as informações sobre a coleta de dados e refinamento da estrutura cristalina do composto **C1** bem como na Figura 25 está a representação de sua estrutura molecular.

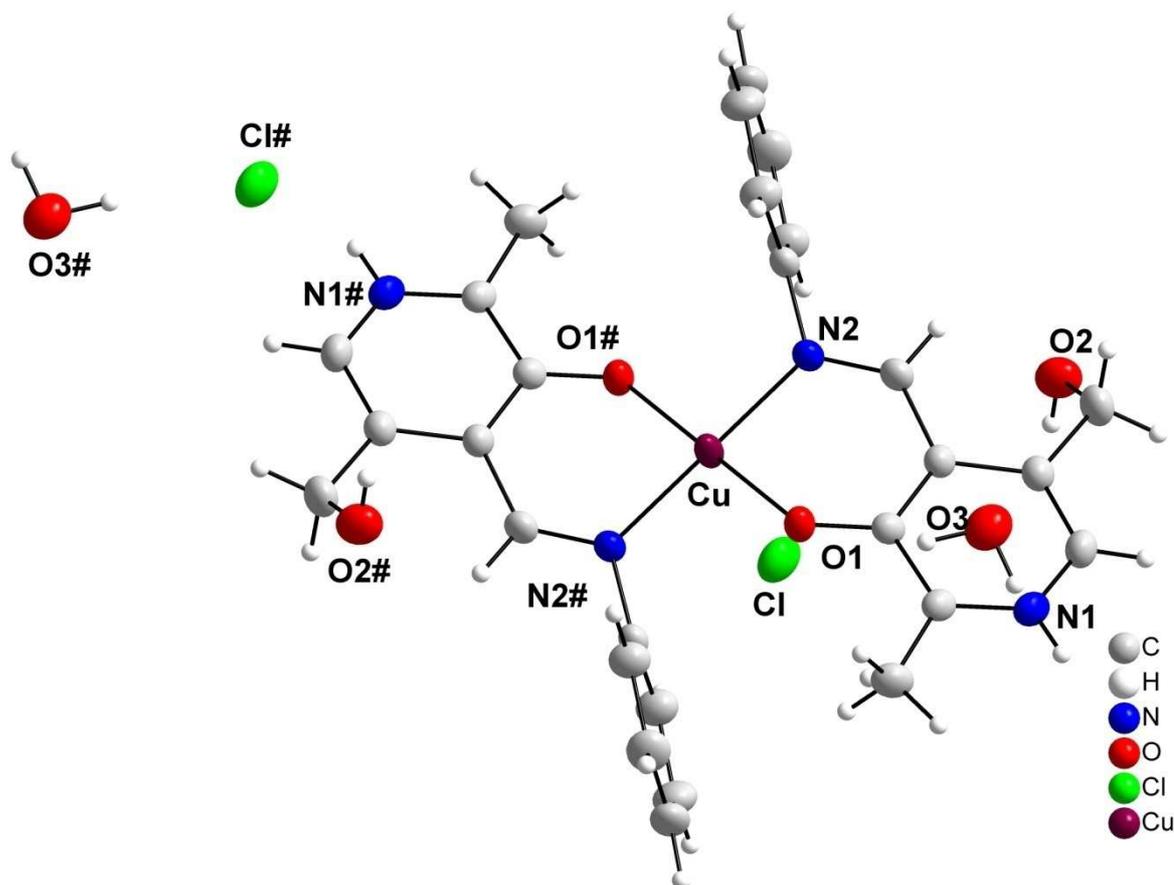


Figura 25. Representação da estrutura molecular do composto **C1**. Para maior clareza. Operação de simetria: (#) $-x+2, -y, -z+1$.

Pode-se observar que o ligante atua de forma bidentada, sendo um oxigênio fenolato e um átomo de nitrogênio da função imínica. Portanto, a esfera de coordenação possui dois ligantes, o que confere ao centro metálico o número de coordenação quatro e geometria quadrática. Conforme a Tabela 3 evidencia-se ângulos de ligação de $180,00^{\circ}(10)$ entre $O(1)\#1-Cu-O(1)$ e $180,00^{\circ}(7)$ para $N(2)\#1-Cu-N(2)$ além de ângulos de ligação de $90,47(7)$ para $O(1)\#1-Cu-N(2)\#1$ e $89,53(7)$ para $O(1)\#1-Cu-N(2)$ o que comprova a referida geometria.

No tocante aos comprimentos de ligação os resultados foram próximos aos encontrados por Marinovich *et al.* (1999)⁷⁹. Neste trabalho os autores encontraram valores de $1,87 \text{ \AA}$ para Cu-O e de $1,99 \text{ \AA}$ para Cu-N enquanto que para o composto

C1, os valores foram de 1,9134(15) Å para ambas as ligações Cu-O e 2,0062(18) Å para ambas as ligações Cu-N⁷⁹.

Tabela 3. Comprimentos e ângulos de ligação selecionados para o composto **C1**. O desvio padrão para cada comprimento de ligação está entre parênteses.

Comprimento de ligação (Å)		Ângulos de ligação (°)	
Cu-O(1)	1,9134(15)	O(1)#1-Cu-O(1)	180,00(10)
Cu-N(2)	2,0062(18)	O(1)#1-Cu-N(2)#1	90,47(7)
		O(1)-Cu-N(2)#1	89,53(7)
		O(1)#1-Cu-N(2)	89,53(7)
		O(1)-Cu-N(2)	90,47(7)
		N(2)#1-Cu-N(2)	180,00(7)

Operação de simetria: (#) $-x+2, -y, -z+1$

A cela unitária triclinica é composta por uma unidade assimétrica. A reprodução sistemática do conteúdo de cela pode ser prevista a partir da análise dos operadores de simetria deste grupo. Comparando-se a projeção do conteúdo de cela com o diagrama obtido na literatura⁷⁸, é possível verificar a semelhante entre ambos. Observa-se somente a presença do elemento de simetria $\bar{1}$, que se encontra localizado na origem, no centro e nos vértices das arestas da cela unitária conforme a Figura 26.

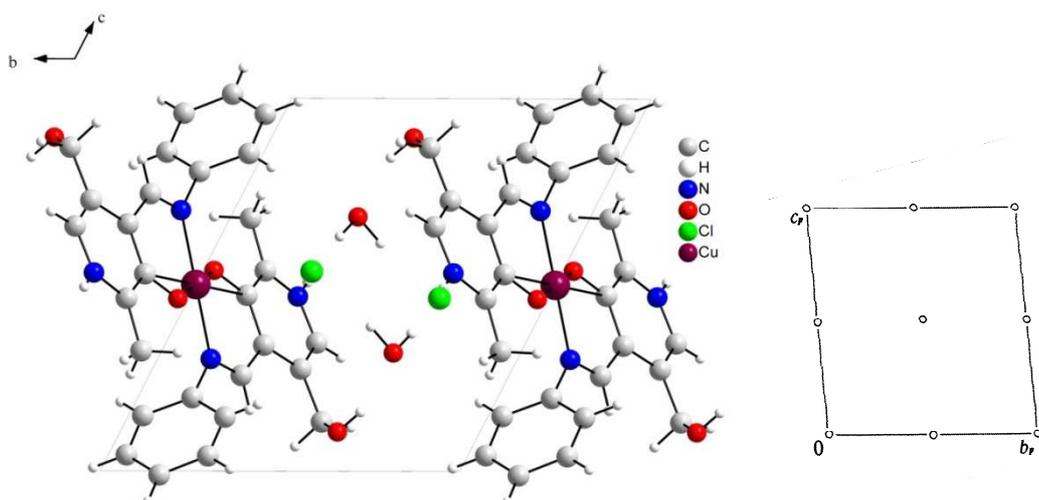


Figura 26. Operadores de simetria contido na cela unitária monoclinica vinculada ao grupo espacial $\bar{1}$ (cinza escuro) e projeção do conteúdo da cela unitária monoclinica do composto **C1**.

5.2.3.2 Compostos: [Cu(Piridoxal-2-F-anilina)₂] – C2 e [Cu(Piridoxal-2-I-anilina)₂] – C5

Os compostos **C2** e **C5** foram obtidos a partir da reação entre o perclorato de cobre(II) e os ligantes L2 e L5 derivados da anilina e substituídos na posição 2 com os halogênios F e I, respectivamente. A análise por difração de raios X em monocristal demonstrou que os dois compostos cristalizam no sistema monoclinico. A ausência de uma sistemática nas condições de reflexão na classe integral (hkl) das reflexões coletadas indicou um tipo de Bravais P para as celas unitárias em questão. As condições de reflexão zonal ($h0l$) e serial ($0k0$, $00l$) observadas estão vinculadas aos operadores de simetria c e 2_1 . De acordo com as informações extraídas da *International Tables for Crystallography*⁷⁸ referente às condições de reflexão, pode-se afirmar que os compostos pertencem ao grupo espacial $P2_1/c$ ⁷⁸. Esse grupo espacial é centrossimétrico e apresenta simetria de Laue $2/m$ ⁷⁸. As condições de reflexão observadas para a determinação do grupo espacial encontram-se listadas na Tabela 4.

Tabela 4. Condições de reflexão observadas para a rede com simetria monoclinica do composto **C2** e **C5** pertencente ao grupo $P2_1/c$ ⁷⁸.

Domínio da condição	Reflexão	Condição de reflexão	Interpretação
Integral	hkl	-	Tipo de Bravais P
Zonal	$h0l$	$l = 2n$	Operador c_{\perp} [0 1 0]
Serial	$0k0$	$k = 2n$	Operador $2_1//$ [0 1 0]
Serial	$00l$	$l = 2n$	Operador $2_1//$ [0 0 1]

As soluções das estruturas baseadas no grupo espacial $P2_1/c$ foi obtida empregando-se métodos diretos, através do programa SHELXS⁶⁶. Posteriormente, procedeu-se refinamento utilizando-se o programa SHELXL-97⁶⁶ no qual, foi constatada a existência de duas moléculas do composto na célula unitária.

No Anexo 2 estão listadas as informações complementares sobre a coleta de dados e refinamento da estrutura cristalina destes compostos.

Conforme a Figura 27 (composto **C2**) e a Figura 28 (composto **C5**) observa-se que os ligantes atuam de forma bidentada, com dois sítios de coordenação, sendo um oxigênio fenolato e um átomo de nitrogênio da função imínica. Pode-se constatar ainda, que a esfera de coordenação é completada por outra molécula dos ligantes através do operador de simetria (#) $-x+2, -y, -z+2$ para o composto **C2** e através do operador (#) $1-x, 2-y, -z$ para o composto **C5**.

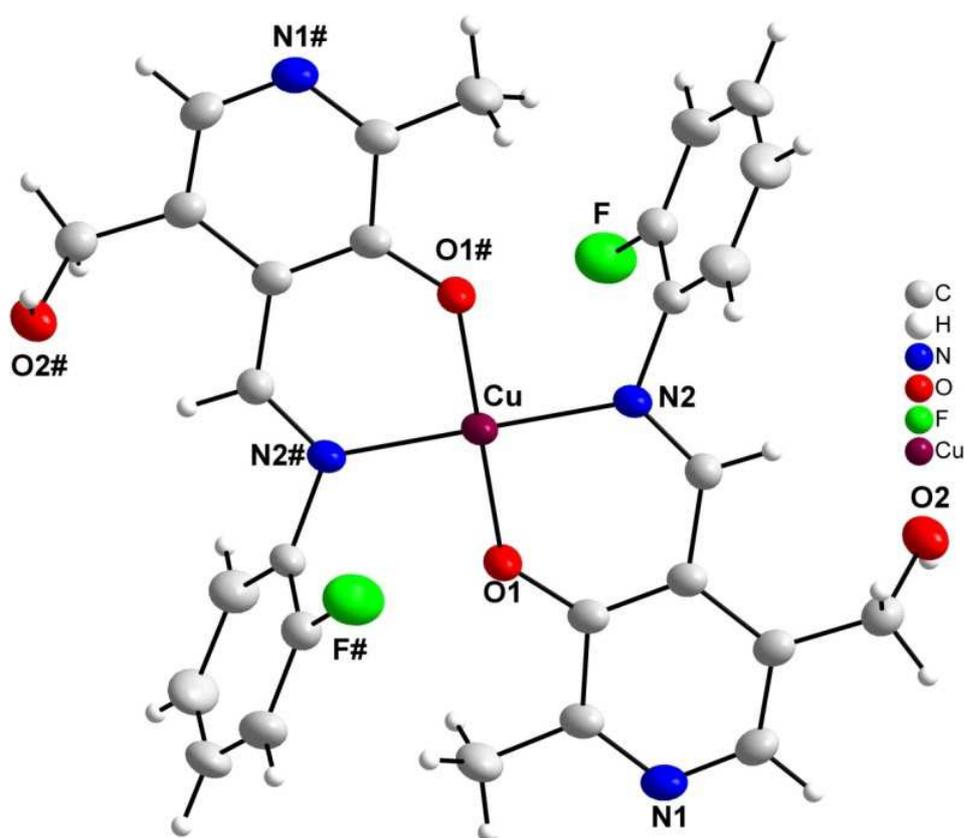


Figura 27. Representação da estrutura molecular do composto **C2**. Operação de simetria: (#) $-x+2, -y, -z+2$.

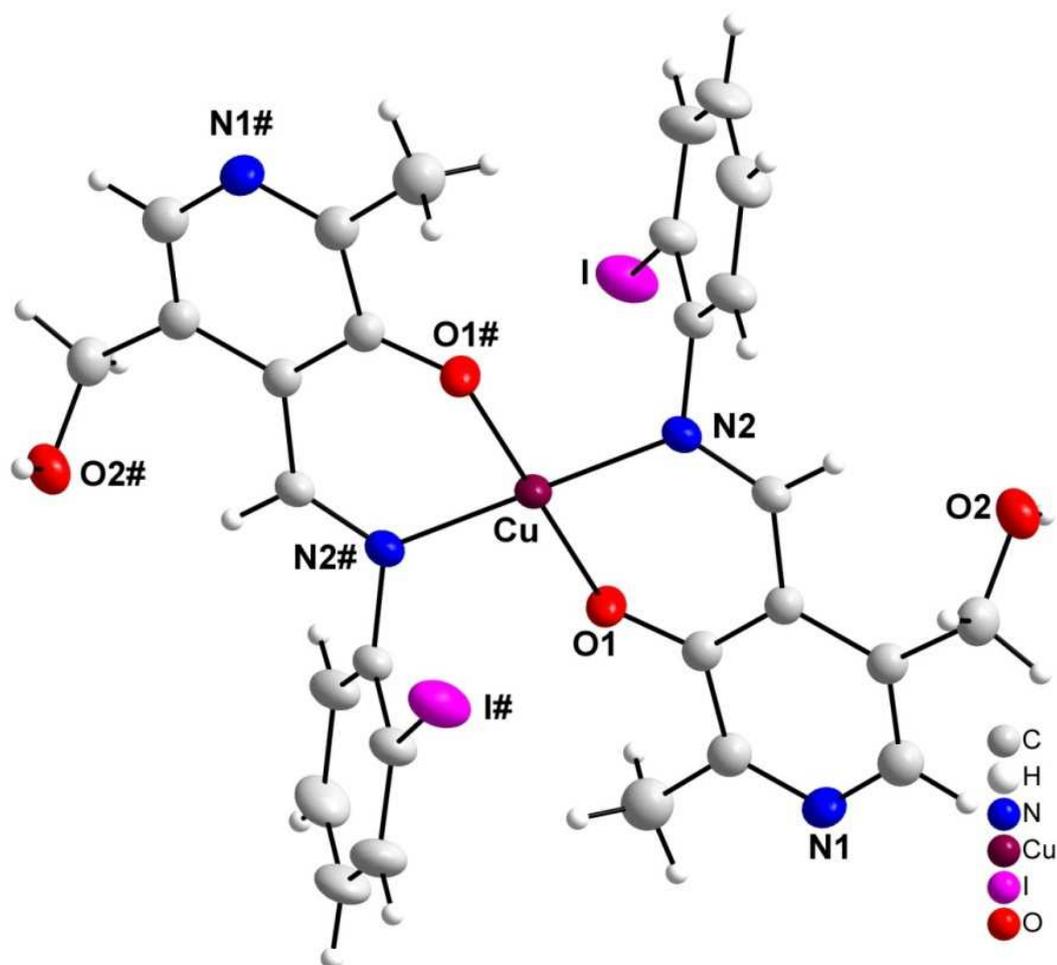


Figura 28. Representação da estrutura molecular do composto **C5**. Operação de simetria: (#) 1-x, 2-y, -z.

O centro metálico de Cu(II) apresenta número de coordenação igual a quatro, conferindo-lhe uma geometria de coordenação quadrática. No entanto, no caso do composto **C5**, conforme a Figura 29, ao considera-se as ligações secundárias que os átomos de iodo realizam com o átomo de cobre constata-se a formação de um complexo com geometria pseudo octaédrica distorcida, os valores de comprimento das ligações Iodo...Cu e Iodo#...Cu para o composto estão na Tabela 5. Os comprimentos dessas ligações secundárias estão acima da soma dos raios covalentes, no entanto, menor do que a soma dos raios de Van der Waals.

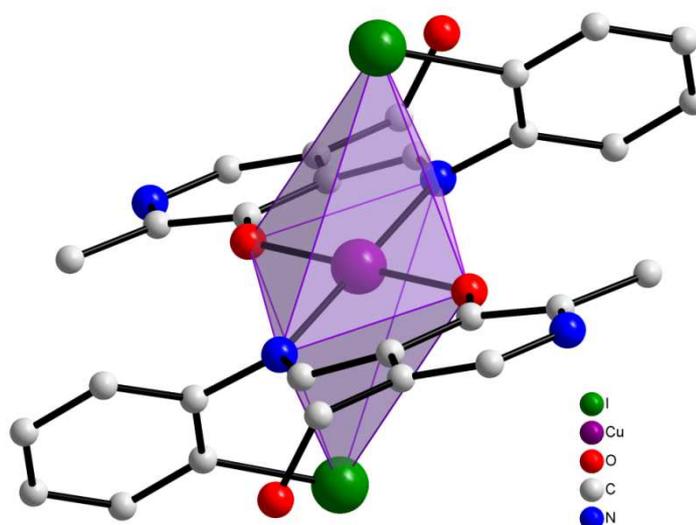


Figura 29. Representação estrutural do composto **C5**. Para maior clareza, excluíram-se os átomos de hidrogênio.

Tabela 5. Valores das distâncias Cu···I e I#···Cu para os compostos **C2** e **C5**.

Complexo	Distância	Soma dos Raios	Soma dos Raios de Van
	Halogênio···Cu	Covalentes Halogênio···Cu	der Waals Halogênio···Cu
C2	-	2,03	2,87
C5	3,326	2,71	3,38

Operação de simetria: (#) 1-x, 2-y, -z

Na Tabela 6 encontram-se os valores de comprimento e de ângulo de ligação para o composto **C2**, na qual se pode observar os seguintes números: Cu-N(2) = 1,8857 (19) Å e Cu-O(1) = 1,993 (2) Å. Os valores de comprimento de ligação e ângulos relevantes obtidos pela análise estrutural do composto **5** estão listados na Tabela 7, observa-se que os valores estão muito próximos aos encontrados para o composto **C2**.

Apresentação e discussão de resultados

Tabela 6. Comprimentos e ângulos de ligação selecionados para o composto **C2**. O desvio padrão para cada comprimento de ligação está entre parênteses.

Comprimento de ligação (Å)		Ângulos de ligação (°)	
Cu-O(1)	1,8857(19)	O(1)#1-Cu-O(1)	180,000(1)
Cu-N(2)	1,993(2)	O(1)#1-Cu-N(2)	89,03(8)
		O(1)-Cu-N(2)	90,97(8)

Tabela 7. Comprimentos e ângulos de ligação selecionados para o composto **C5**. O desvio padrão para cada comprimento de ligação está entre parênteses.

Comprimento de ligação (Å)		Ângulos de ligação (°)	
Cu-O(1)	1,897(3)	O(1)#1-Cu-O(1)	180,000(1)
Cu-N(3)	1,993(2)	O(1)#1-Cu-N(3)	89,49(13)
		O(1)-Cu-N(3)	90,51(13)
		N(2)-Cu-N(3)#1	180,0(2)

Vale ressaltar que estes valores estão de acordo com os resultados obtidos por Song *et al.*(2014) que realizaram a análise estrutural de um composto de coordenação de cobre (II) com o ligante derivado do 5-clorosalicilaldeído e 2-aminometilbenzimidazole⁸⁰. Os comprimentos de ligação ficaram em 1,9050(17) Å para a ligação Cu-O e de 1,974 (2) Å para a ligação Cu-N. Por sua vez, os ângulos de ligação foram de O-Cu-N de 91,65° (8) e de 177,33° (6) para O-Cu-O⁸⁰.

Nestes dois compostos (**2** e **5**) o centro metálico de cobre possui estado de oxidação 2+ e portanto, configuração eletrônica d^9 . O composto essencialmente teria uma geometria octaédrica mas, devido a repulsão dos ligantes que se aproximam ao longo do eixo z levou a formação de compostos de coordenação com geometria quadrática e número de coordenação 4.

Na Figura 30 está disposto um diagrama esquemático da formação de um complexo quadrático a partir do afastamento dos ligantes ao longo do eixo z. Na ligação entre os ligantes e o centro metálico são utilizados os orbitais $3d_{x^2-y^2}$, $4s$, $4p_x$, $4p_y$, pois, ocorre uma distorção tetragonal forte e o orbital d_{z^2} passa a ter uma

energia menor que o orbital d_{xy} . Portanto, o átomo de cobre, neste caso, apresenta hibridização dsp^{281} .

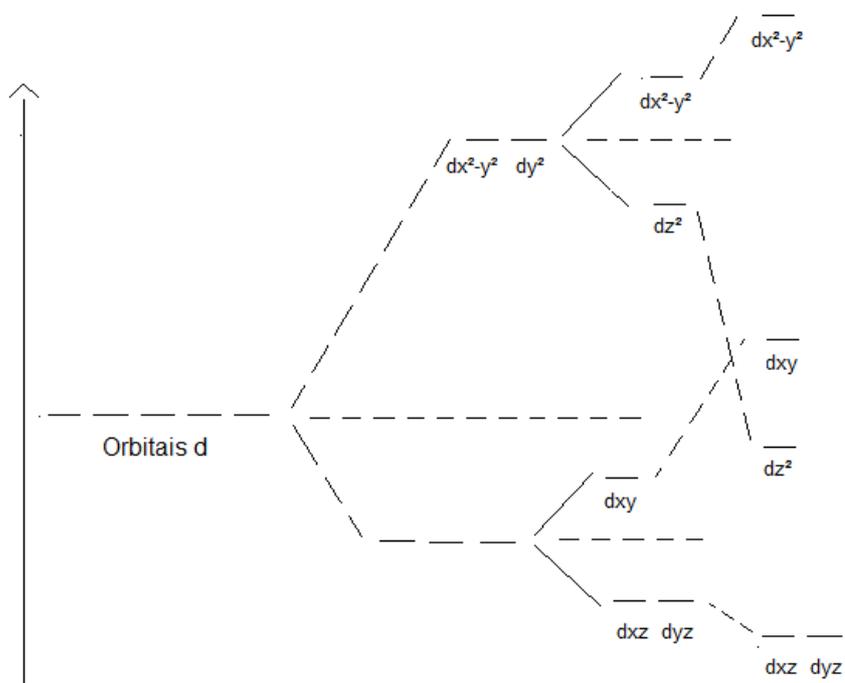


Figura 30. Diagrama esquemático da formação de um complexo quadrático a partir do afastamento dos ligantes ao longo do eixo z ⁵¹.

Na Figura 31 está representada a projeção do conteúdo de cela para o composto **C5** bem como o diagrama do grupo espacial $P2_1/c$ extraído da *International Tables for Crystallography*⁷⁸. Vale salientar que esta projeção é semelhante à projeção do composto **C2**. Ao se efetuar a comparação a projeção e o diagrama pode-se constatar a presença dos elementos de simetria: plano de espalhamento-deslizamento (c) perpendicular a direção cristalográfica $[0\ 1\ 0]$, eixos de rotação-translação de ordem 2 (2_1) paralelo a direção cristalográfica $[0\ 1\ 0]$ e centros de inversão ($\bar{1}$)⁷⁸.

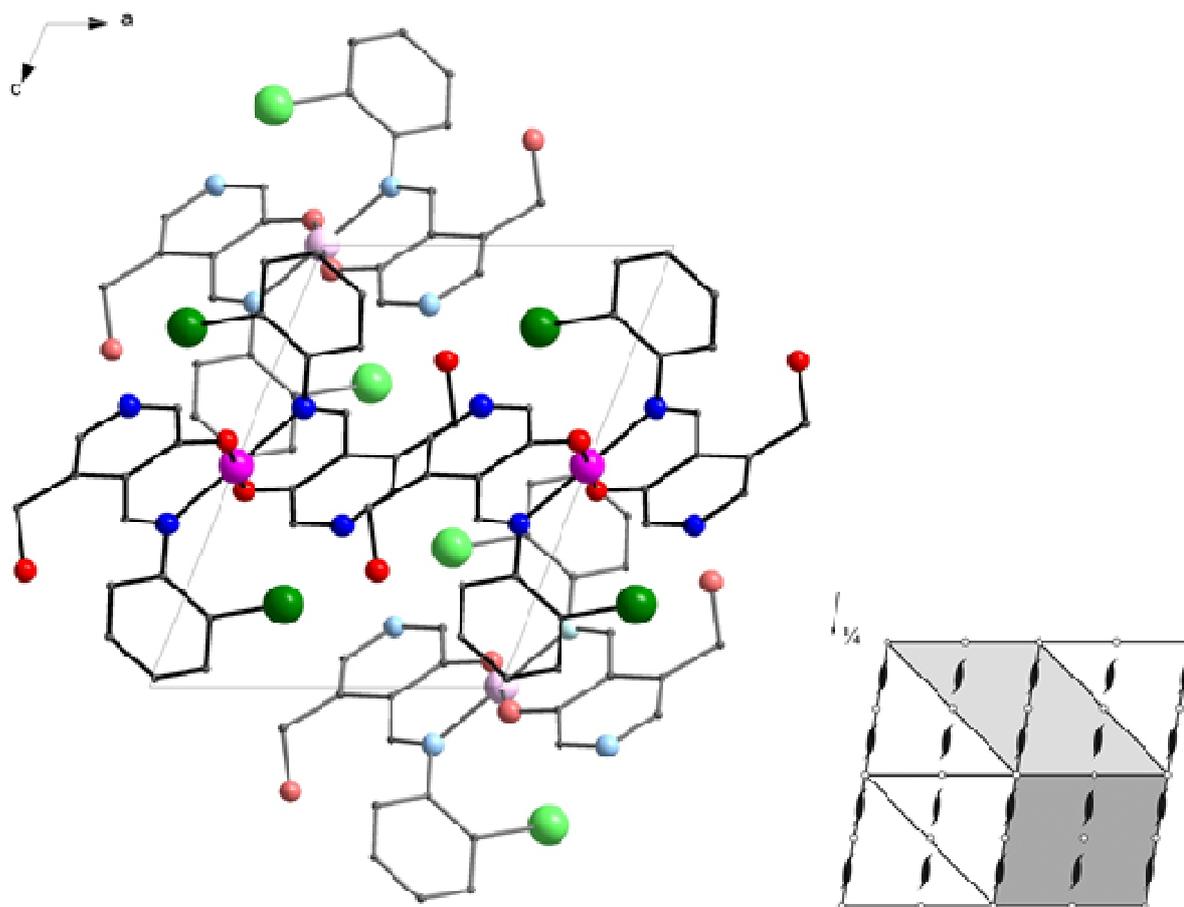


Figura 31. Operadores de simetria contido na cela unitária monoclinica vinculada ao grupo espacial $P2_1/c$ (cinza escuro) e projeção do conteúdo da cela unitária monoclinica do composto **C2** e **C5** na direção $[0\ 1\ 0]$. Para maior clareza, excluíram-se os átomos de hidrogênio.

5.2.3.2 Compostos: $[\text{Cu}(\text{Piridoxal-3-Cl-anilina})_2]$ – **C7**, $[\text{Cu}(\text{Piridoxal-3-Br-anilina})_2]$ – **C8** e $[\text{Cu}(\text{Piridoxal-3-I-anilina})_2]$ – **C9**

A reação entre os ligantes L7, L8 e L9 derivados do cloridrato de piridoxal e as anilinas substituídas com halogênios na posição 3 foram complexados com perclorato de cobre II e originaram os compostos **C7**, **C8** e **C9**. Não foi possível realizar a medida de difração de raios X para o composto **C6**, que contém flúor na posição *meta* pois, o produto não apresentou hábito cristalino necessário para a técnica. Os três compostos cristalizam no sistema triclinico, no grupo espacial centrossimétrico $P\bar{1}$ e incluem duas moléculas assimétricas dos compostos nas

celas unitárias. Como pode ser observado, ocorre ausência de uma sistemática nas condições de reflexão da classe integral (hkl) das reflexões coletadas o que acarretou na indicação de um tipo de Bravais P para estas celas unitárias⁷⁸. Como também, após a análise das condições de reflexão, não foi possível encontrar uma simetria de Laue superior a $\bar{1}$ ⁷⁸.

As estruturas moleculares destes compostos estão demonstradas nas Figuras 32, 33 e 34. Pode-se verificar que duas moléculas de composto constituem cada uma das unidades assimétricas da cela unitária. Verifica-se ainda, que na esfera de coordenação do átomo de cobre encontra-se uma molécula do solvente tetrahidrofurano, utilizado na etapa de cristalização.

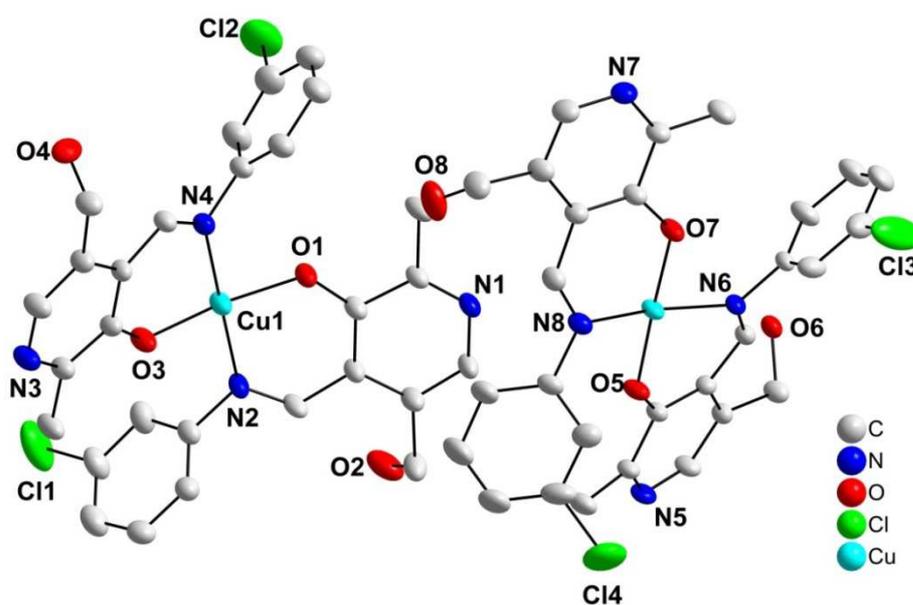


Figura 32. Projeção da estrutura molecular do composto **C7**. Para melhor clareza, os átomos de hidrogênio não são ilustrados, bem como o solvato de coordenação.

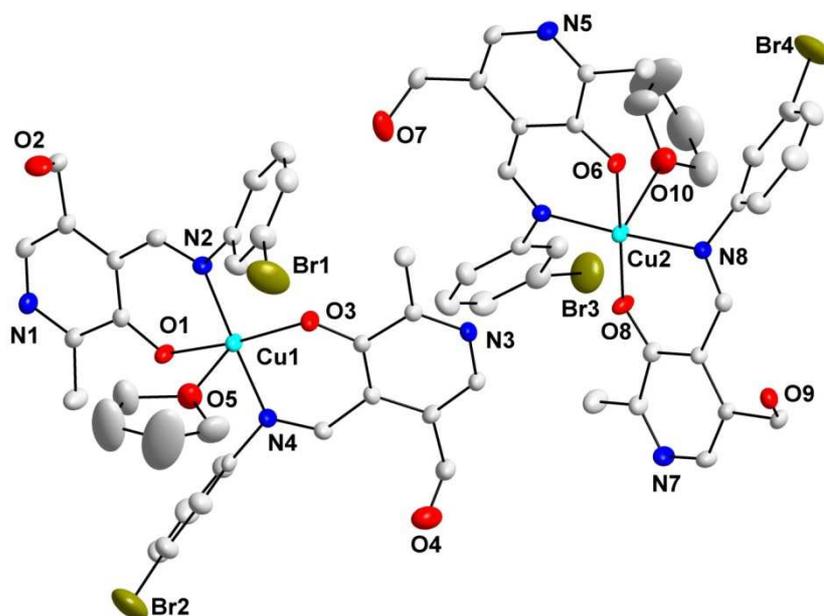


Figura 33. Projeção da estrutura molecular do composto **C8**. Para melhor clareza, os átomos de hidrogênio, bem como a outra molécula independente da cela unitária não são ilustrados.

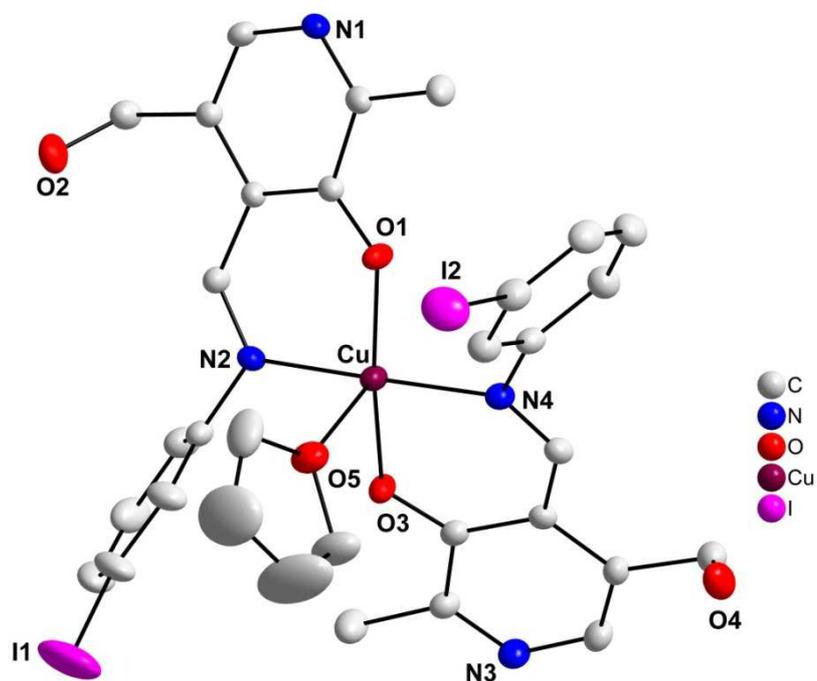


Figura 34. Projeção da estrutura molecular do composto **C9**. Para melhor clareza, os átomos de hidrogênio bem como a outra molécula independente da cela unitária não estão sendo ilustrados.

Nos compostos **C7**, **C8** e **C9** o centro metálico coordena-se a duas moléculas do ligante através de dois átomos de nitrogênio (N2 e N4) da função imina e de dois átomos de oxigênio (O1 e O3) provenientes do fenol desprotonado do anel piridínico de cada molécula de ligante. Além disso, uma molécula do solvente THF ocupa a posição axial do complexo por meio do par de elétrons do átomo de oxigênio (representado pelo O5) conferindo-lhe a geometria de pirâmide de base quadrada.

Verifica-se que o átomo de cobre no estado fundamental possui configuração eletrônica $3d^{10} 4s^1$, contudo, ao transformar-se em um íon divalente o átomo de cobre perde dois elétrons (um do orbital 4s e o outro do orbital 3d). Assim, o átomo de Cu(II) utiliza os cinco orbitais híbridos (4s, 4px, 4py, 4pz e $4dx^2-y^2$), representados pela hibridização dsp^3 para se ligar as moléculas de ligante.

Conforme as Tabelas 8, 9 e 10 pode-se constatar que os ângulos de ligação entre O(1)-Cu-N(2) e O(3)-Cu-N(4) são em torno de 90° bem como os ângulos de ligação de O(1)-Cu-O(3) e N(2)-Cu-N(4) são próximos a 180° , o que indica a formação da referida geometria. Vale mencionar que se atribuem para o átomo de Cu(2) os mesmos valores de comprimento de ligação e ângulo de ligação. Os valores de comprimento da ligação Cu-N ficaram aproximadamente 2,02-2,03 Å e da ligação Cu-O em torno de 1,88-1,90 Å para ambos os átomos de cobre. No Anexo 2 estão listadas as informações complementares sobre a coleta dos dados e refinamento da estrutura cristalina dos compostos.

Tabela 8. Comprimentos e ângulos de ligação selecionados para o composto **C7**. Os desvios padrão encontram-se entre parênteses (continua).

Comprimento de ligação (Å)		Ângulos de ligação ($^\circ$)	
Cu(1)-O(3)	1,891(7)	O(3)-Cu(1)-O(1)	166,0(4)
Cu(1)-O(1)	1,894(6)	O(3)-Cu(1)-N(4)	91,1(3)
Cu(1)-N(4)	2,014(8)	O(1)-Cu(1)-N(4)	88,0(3)
Cu(1)-N(2)	2,023(8)	O(3)-Cu(1)-N(2)	88,1(3)
Cu(1)-O(9)	2,3864(13)	O(1)-Cu(1)-N(1)	92,1(3)
Cu(2)-O(5)	1,887(6)	N(4)-Cu(1)-N(2)	176,6(3)
Cu(2)-O(7)	1,902(6)	O(3)-Cu(1)-O(9)	93,7(2)
Cu(2)-N(6)	2,024(7)	O(1)-Cu(1)-O(9)	100,3(2)
Cu(2)-N(8)	2,031(8)	N(4)-Cu(1)-O(9)	94,2(2)

(continuação).

Comprimento de ligação (Å)		Ângulos de ligação (°)	
Cu(2)-O(6)	2,392(7)	N(2)-Cu(1)-O(9)	89,1(2)
		O(5)-Cu(2)-O(7)	177,5(3)
		O(5)-Cu(2)-N(6)	89,7(3)
		O(7)-Cu(2)-N(6)	89,6(3)
		O(5)-Cu(2)-N(8)	89,4(3)
		O(7)-Cu(2)-N(8)	90,8(3)
		N(6)-Cu(2)-N(8)	169,0(3)
		O(5)-Cu(2)-O(6)	87,9(3)
		O(7)-Cu(2)-O(6)	94,6(3)
		N(6)-Cu(2)-O(6)	92,0(3)
		N(8)-Cu(2)-O(6)	98,9 (3)

Tabela 9. Comprimentos e ângulos de ligação selecionados para o composto **C8**. Os desvios padrão encontram-se entre parênteses.

Comprimento de ligação (Å)		Ângulos de ligação (°)	
Cu(1)-O(1)	2,034(5)	O(3)-Cu(1)-O(1)	177,8(2)
Cu(1)-O(3)	2,026(5)	O(3)-Cu(1)-N(4)	90,34(18)
Cu(1)-N(2)	1,895(4)	O(1)-Cu(1)-N(4)	89,46(17)
Cu(1)-N(4)	1,884(4)	O(3)-Cu(1)-N(2)	89,29(17)
Cu(2)-O(6)	2,034(5)	O(1)-Cu(1)-N(2)	91,13(17)
Cu(2)-O(8)	2,026(5)	N(4)-Cu(1)-N(2)	174,5(2)
Cu(2)-N(6)	1,895(4)	O(8)-Cu(2)-O(6)	177,8(2)
Cu(2)-N(8)	1,884(4)	O(8)-Cu(2)-N(8)	90,34(18)
		O(6)-Cu(2)-N(8)	89,46(17)
		O(8)-Cu(2)-N(6)	89,29(17)
		O(6)-Cu(2)-N(6)	91,13(17)
		N(8)-Cu(2)-N(6)	174,5(2)

Tabela 10. Comprimentos e ângulos de ligação selecionados para o composto **C9**. Os desvios padrão encontram-se entre parênteses.

Comprimento de ligação (Å)		Ângulos de ligação (°)	
Cu(1)-O(1)	1,895(3)	O(1)-Cu(1)-O(3)	166,50(18)
Cu(1)-O(3)	1,899(3)	O(1)-Cu(1)-N(2)	91,15(15)
Cu(1)-N(2)	2,020(4)	O(3)-Cu(1)-N(2)	88,14(15)
Cu(1)-N(4)	2,021(4)	O(1)-Cu(1)-N(4)	89,06(15)
Cu(2)-O(5)	1,893(3)	O(3)-Cu(1)-N(4)	90,80(15)
Cu(2)-O(7)	1,893(3)	N(2)-Cu(1)-N(4)	176,35(17)
Cu(2)-N(8)	2,018(4)	O(5)-Cu(2)-O(7)	178,79(17)
Cu(2)-N(6)	2,031(4)	O(5)-Cu(2)-N(8)	89,06(15)
		O(7)-Cu(2)-N(8)	90,40(15)
		O(5)-Cu(2)-N(6)	91,22(14)
		O(7)-Cu(2)-N(6)	89,40(14)
		N(8)-Cu(2)-N(6)	175,16(17)

Os dados referentes aos ângulos e comprimentos de ligação estão de acordo com o trabalho de Golbedaghi e Alavipour (2015)⁸² que apresenta um complexo de cobre(II) com ligante derivado da reação entre a 1,2-diaminopropano e a 2-[3-(formilfenoxi)-2-hidroxipropoxi]benzaldeído. Os dados de comprimento de ligação demonstram que a ligação Cu-N tem 1,93-1,98 Å e a ligação Cu-O tem 1,93-2,03 Å e os ângulos de ligação entre O-Cu-N foram de 172,7° e entre O-Cu-N de 101,7°.

Nos compostos **C7**, **C8** e **C9** as celas unitárias apresentam grupo pontual $P\bar{1}$. O principal elemento de simetria refere-se ao operador de inversão de simetria (*i*), localizado entre as duas moléculas adjacentes de $[\text{Cu}(\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{XN}_2\text{O}_2)_2]\cdot\text{THF}$, (onde X são os halogênios) conforme a Figura 36, que é semelhante para os três compostos.

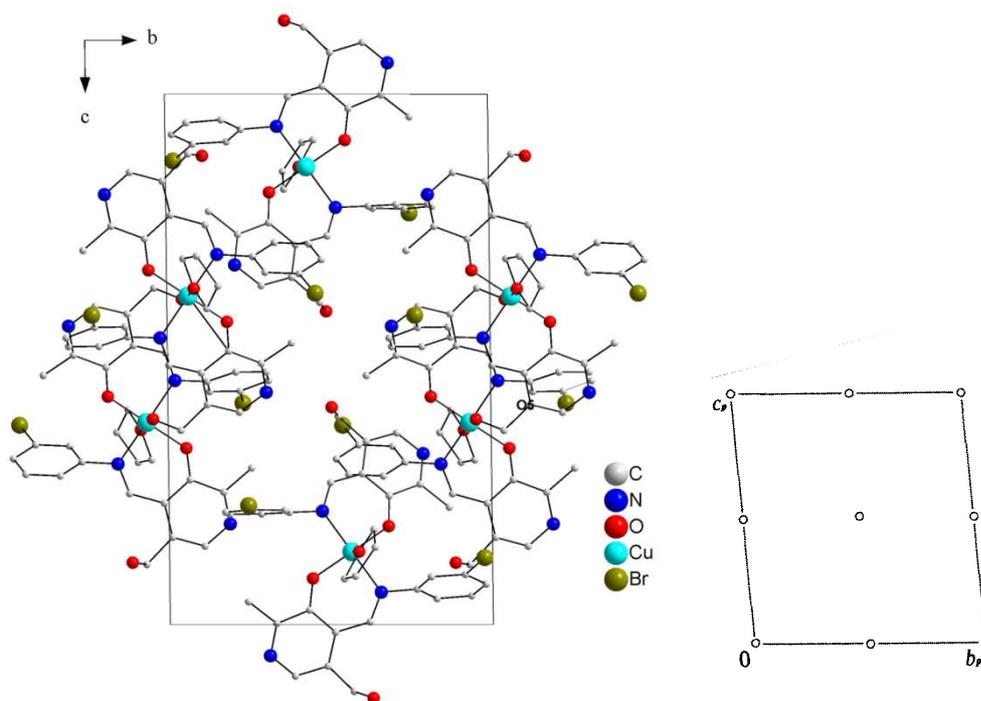


Figura 35. Operadores de simetria contidos na célula unitária triclinica vinculada ao grupo espacial $P\bar{1}$ e projeção do conteúdo da célula unitária triclinica do composto **C8** na direção cristalográfica [0 0 1]. Para maior clareza foram omitidos os átomos de hidrogênio.

5.2.3.3 Compostos: $[2\text{Cu}(\text{Piridoxal-4-F-anilina})_2]$ – **C10**, $[2(\text{Cu}(\text{Piridoxal-4-Cl-anilina})_2)]$ – **C11** e $[2(\text{Cu}(\text{Piridoxal-4-Br-anilina})_2)]$ – **C12**

A síntese dos compostos **C10**, **C11** e **C12** utilizou os ligantes L10, L11 e L12 derivados do cloridrato de piridoxal e anilinas substituídas na posição 3 com halogênios e como centro metálico o cobre (II). Os três compostos cristalizaram no sistema triclinico, grupo espacial centrossimétrico $P\bar{1}$ (Nº 2 – *International Tables for Crystallography*)⁷⁸ e incluíram duas unidades assimétricas na cela unitária.

De acordo com as condições de reflexão da classe integral (hkl) das reflexões coletadas observou-se a ausência de uma sistemática nas reflexões, fato que indicou um tipo de Bravais P para a célula unitária⁷⁸. Além, da inexistência de uma simetria de *Laue* superior a $\bar{1}$, após a análise das condições de reflexão⁷⁸. As representações das estruturas moleculares dos três compostos estão representadas nas Figuras 36, 37 e 38.

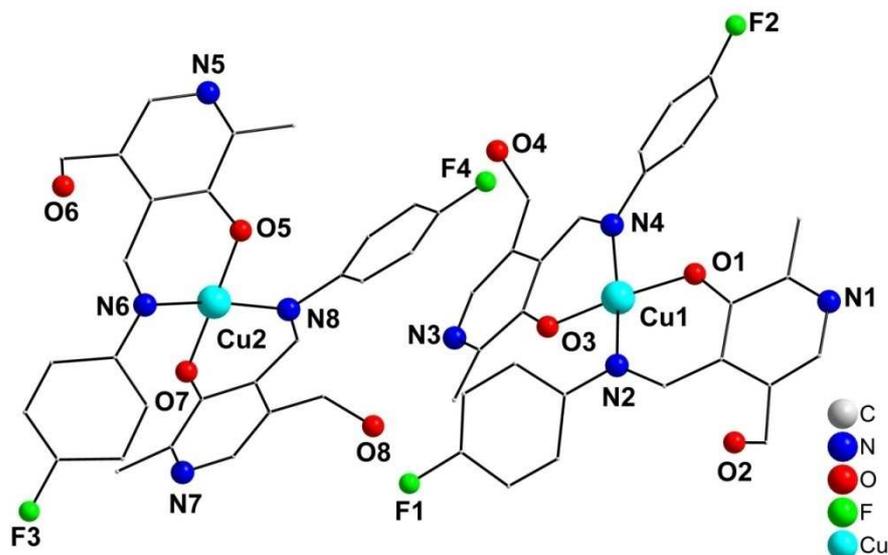


Figura 36. Representação da estrutura molecular do composto **C10**. Para maior clareza foram omitidos os átomos de hidrogênio.

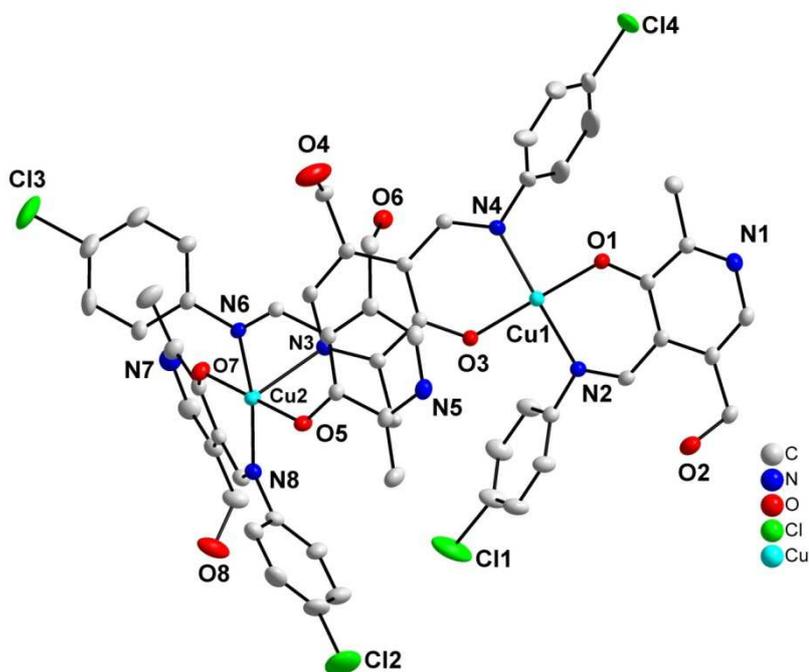


Figura 37. Representação da estrutura molecular do composto **C11**. Para maior clareza foram omitidos os átomos de hidrogênio.

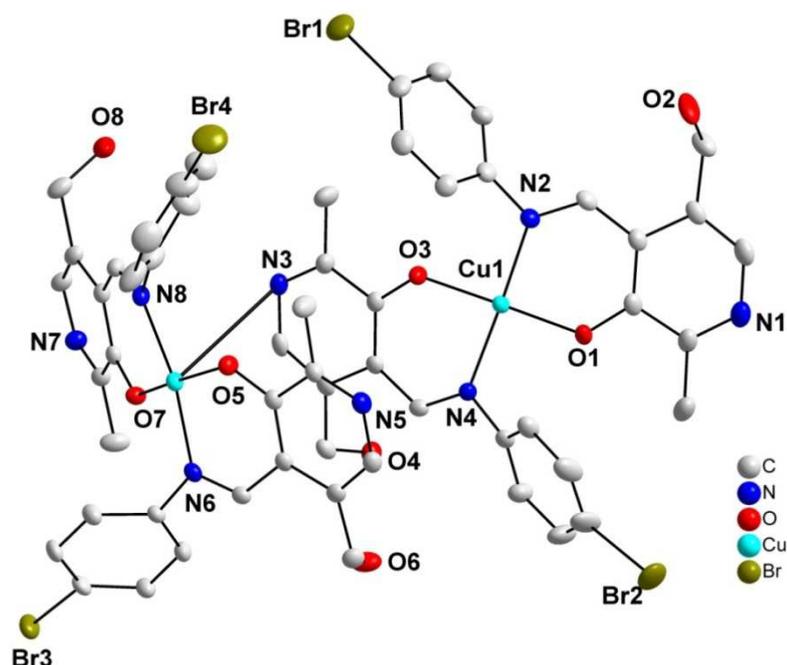


Figura 38. Representação da estrutura molecular do composto **C12**. Para maior clareza foram omitidos os átomos de hidrogênio.

Para o composto **C10**, o átomo de cobre possui geometria quadrática, com o ligante atuando de forma bidentada.

Para os compostos **C11** e **C12** houve a ligação entre o nitrogênio da piridina de uma molécula vizinha com o centro metálico de outra formando um complexo metálico. No caso do átomo de Cu1, que possui quatro orbitais híbridos, são utilizados os orbitais $3d_{x^2-y^2}$, $4s$, $4p_x$, $4p_y$, pois, ocorre uma forte distorção tetragonal e o orbital d_{z^2} passa a ter uma energia menor que o orbital d_{xy} , conforme já discutido na Seção 5.2.3.2⁸¹. Portanto, o átomo de cobre, neste caso, apresenta hibridização dsp^2 . Os centros metálicos Cu2 encontram-se coordenados a dois átomos de nitrogênio (N6 e N8) e dois átomos de oxigênio (O5 e O7) provenientes do ligante, onde este atua de forma bidentada além de, um átomo de nitrogênio (N3) do anel piridínico da molécula de ligante do átomo de Cu1. Com isso, os átomos de Cu2 apresentam um número de coordenação igual a cinco, resultando em uma geometria de coordenação pirâmide de base quadrada.

Nos compostos **C11** e **C12** os centros metálicos Cu1 encontram-se coordenados a dois átomos de nitrogênio (N2 e N4) e dois átomos de oxigênio (O1 e O3) provenientes do ligante, que atua de forma bidentada. Conferindo assim, aos átomos de Cu1, um número de coordenação igual a quatro, resultando em uma geometria de coordenação quadrática. Por sua vez, os átomos Cu2, nas posições equatoriais estão coordenados os átomos O5, O7, N6 e N8, e a posição apical da pirâmide de base quadrada está ocupada pelo átomo N3. Os átomos de Cu1, no entanto, apresentam os quatro átomos da respectiva esfera de coordenação no mesmo plano.

Os valores dos comprimentos de ligação e de ângulos de ligação para o composto **C10** encontram-se listados na Tabela 11. Pode-se constatar que todas as distâncias estão simétricas e de acordo com o trabalho de Adão *et al.* (2013) que desenvolveu complexo de Cu(II) contendo ligantes do tipo *Salen* preparados a partir de tartarato de (1R,2R)-ciclohexano-1,2-diamina e 5-cloro-8-hidroxiquinolina⁸³. Além disso, os ângulos de ligação mostraram-se semelhantes ao trabalho citado, ou seja, de 1,99 Å (2) para a ligação Cu-N e de 1,88 Å (2) para a ligação Cu-O.

No que se refere aos comprimentos de ligações, observa-se que todas as distâncias são simétricas entre os átomos de nitrogênio ou oxigênio com o centro metálico de cobre. Para o composto **C11**, o valor do comprimento de ligação O-Cu é de 1,87-1,90 Å (3) e para a ligação N-Cu é de 2,01-2,03 Å (4), conforme a Tabela 12 que relaciona o comprimento das ligações bem como os ângulos de ligações mais relevantes para a análise estrutural. No que concerne aos ângulos de ligações, verifica-se que os ângulos entre O-Cu-N nos dois centros metálicos (Cu1 e Cu2) estão próximos a 90° e os ângulos entre O-Cu-O e N-Cu-N estão em torno de 180° o que indica a formação da base quadrada da pirâmide de base quadrada para o átomo de Cu2 e a formação da geometria quadrática para o átomo de Cu1.

De acordo com as Tabelas 11, 12 e 13, que tratam dos comprimentos e dos ângulos de ligação para os compostos **C10**, **C11** e **C12** respectivamente, verifica-se a similaridade destes valores. Este fato demonstra que mantendo-se a mesma posição de substituição e alterando-se o tipo de halogênio substituinte da anilina não ocorre modificação na geometria do complexo.

Observa-se uma pequena variação no ângulo de ligação da ligação N(8)-Cu(2)-N(3) de 90° para 102°, ou seja do ligante que está na posição apical da

Apresentação e discussão de resultados

pirâmide de base quadrada. Este fato pode ser atribuído ao tamanho dos ligantes o que pode ter levado a essa pequena distorção do ângulo desta ligação para melhor acomodação dos átomos.

Tabela 11. Comprimentos e ângulos de ligação selecionados para o composto **C10**. Os desvios padrão encontram-se entre parênteses.

Comprimento de ligação (Å)		Ângulos de ligação (°)	
Cu(1)-O(3)	1,894(10)	O(3)-Cu(1)-O(1)	171,3(6)
Cu(1)-O(1)	1,902(10)	O(3)-Cu(1)-N(4)	91,0(5)
Cu(1)-N(4)	1,970(14)	O(1)-Cu(1)-N(4)	88,8(5)
Cu(1)-N(2)	2,011(14)	O(3)-Cu(1)-N(2)	88,8(5)
Cu(2)-O(7)	1,876(10)	O(1)-Cu(1)-N(2)	92,7(5)
Cu(2)-O(5)	1,886(10)	N(4)-Cu(1)-N(2)	171,4(7)
Cu(2)-N(8)	1,959(14)	O(7)-Cu(2)-O(5)	178,2(6)
Cu(2)-N(6)	2,036(12)	O(7)-Cu(2)-N(8)	90,3(5)
		O(5)-Cu(2)-N(8)	89,6(5)
		O(7)-Cu(2)-N(6)	88,8(5)
		O(5)-Cu(2)-N(6)	91,6(5)
		N(8)-Cu(2)-N(6)	168,1(6)

Tabela 12. Comprimentos e ângulos de ligação selecionados para o composto **C11**. Os desvios padrão encontram-se entre parênteses (continua).

Comprimento de ligação (Å)		Ângulos de ligação (°)	
Cu(1)-O(1)	1,885(3)	O(3)-Cu(1)-O(1)	167,12(16)
Cu(1)-O(3)	1,873(3)	O(3)-Cu(1)-N(4)	91,65(16)
Cu(1)-N(2)	1,993(4)	O(1)-Cu(1)-N(4)	90,38(15)
Cu(1)-N(4)	1,982(4)	O(3)-Cu(1)-N(2)	88,96(15)
Cu(2)-O(5)	1,898(4)	O(1)-Cu(1)-N(2)	91,83(15)
Cu(2)-O(7)	1,892(4)	N(4)-Cu(1)-N(2)	167,40(18)
Cu(2)-N(6)	2,026(4)	O(7)-Cu(2)-O(5)	178,44(16)
Cu(2)-N(8)	2,009(4)	O(7)-Cu(2)-N(8)	90,52(17)
Cu(2)-N(3)	2,467(4)	O(5)-Cu(2)-N(8)	90,41(16)

(continuação).

Comprimento de ligação (Å)		Ângulos de ligação (°)	
		O(7)-Cu(2)-N(6)	89,73(15)
		O(5)-Cu(2)-N(6)	89,09(15)
		N(8)-Cu(2)-N(6)	167,54(17)
		O(7)-Cu(2)-N(3)	87,14(16)
		O(5)-Cu(2)-N(3)	93,89(16)
		N(8)-Cu(2)-N(3)	102,05(16)
		N(6)-Cu(2)-N(3)	90,40(15)

Tabela 13. Comprimentos e ângulos de ligação selecionados para o composto **C12**. Os desvios padrão encontram-se entre parênteses.

Comprimento de ligação (Å)		Ângulos de ligação (°)	
Cu(1)-O(1)	1,886(6)	O(4)-Cu(1)-O(1)	168,4(3)
Cu(1)-O(4)	1,887(6)	O(4)-Cu(1)-N(4)	92,3(3)
Cu(1)-N(2)	2,010(7)	O(1)-Cu(1)-N(4)	89,9(3)
Cu(1)-N(4)	1,973(8)	O(4)-Cu(1)-N(2)	88,6(3)
Cu(2)-O(5)	1,905(6)	O(1)-Cu(1)-N(2)	91,6(3)
Cu(2)-O(7)	1,883(6)	N(4)-Cu(1)-N(2)	168,0(3)
Cu(2)-N(3)	2,450(7)	O(7)-Cu(2)-O(5)	178,9(3)
Cu(2)-N(6)	2,023(7)	O(7)-Cu(2)-N(8)	90,4(3)
Cu(2)-N(8)	2,018(7)	O(5)-Cu(2)-N(8)	90,0(3)
		O(7)-Cu(2)-N(6)	90,4(3)
		O(5)-Cu(2)-N(6)	89,1(3)
		N(8)-Cu(2)-N(6)	166,3(3)
		O(7)-Cu(2)-N(3)	86,9(3)
		O(5)-Cu(2)-N(3)	94,0(3)
		N(8)-Cu(2)-N(3)	102,5(3)
		N(6)-Cu(2)-N(3)	91,1(3)

Ao observar-se a cela unitária do composto **C11** (que é semelhante para os demais deste bloco), que pertence ao grupo pontual $\bar{1}$, visualiza-se o operador de inversão de simetria (i), localizado entre as duas moléculas adjacentes de $\text{Cu}_2[\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{ClN}_2\text{O}_2]_2$, conforme a Figura 39.

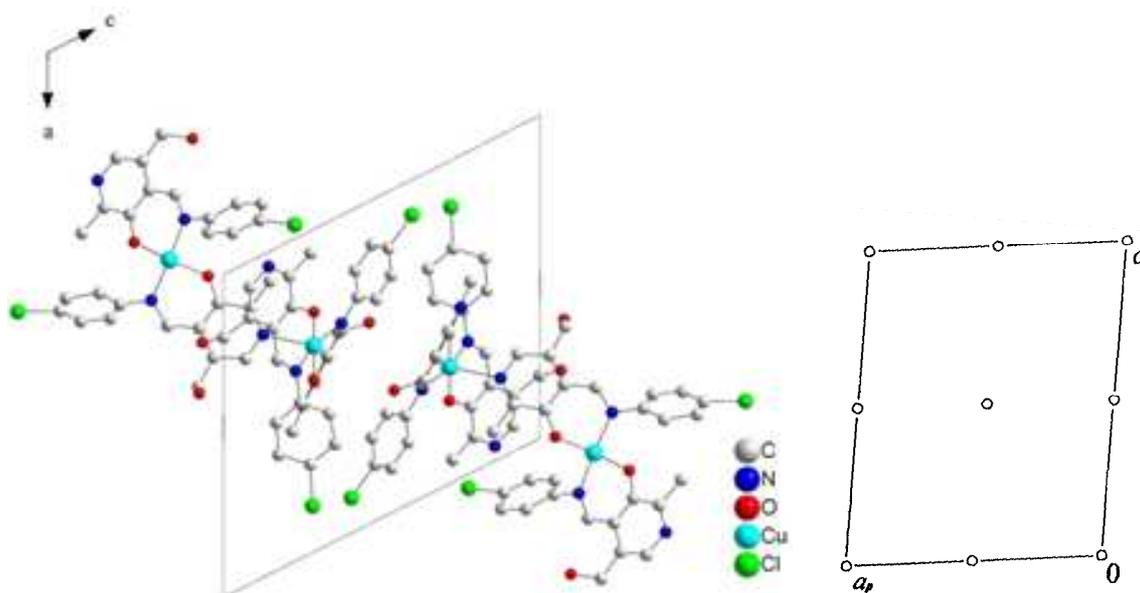


Figura 39. Célula unitária triclinica vinculada ao composto **C11** e operador de simetria contida na cela triclinica vinculada ao grupo espacial $P\bar{1}$. Para maior clareza foram omitidos os átomos de hidrogênio.

5.3. Análise da capacidade antioxidante e pró-oxidante

Os testes de análise da atuação dos compostos descritos neste trabalho como miméticos da enzima superóxido dismutase e da peroxidase foram executados conforme descrito nos itens 4.2.8.1 e 4.2.8.2 e os resultados obtidos serão discutidos nos itens 5.3.1 e 5.3.2, respectivamente.

5.3.1 Avaliação da atividade mimética ao sítio ativo da enzima superóxido dismutase

Avaliou-se a atividade mimética da enzima superóxido dismutase de ligantes e compostos de coordenação através da análise da inibição da reação entre o íon superóxido e o NBT e, conseqüente a não produção do *formazan*. Assim, os compostos que apresentam atividade antioxidante são capazes de reagir mais facilmente com os radicais superóxido do que com o NBT com os radicais.

Para finalidade preparou-se diferentes concentrações do composto a ser analisado e submeteu-se ao procedimento experimental descrito no item 4.2.8.1, sem controle de temperatura. A mistura reacional após a adição de todos os reagentes é composta por 9,518 mM de metionina, 0,0382 mM de NBT e 0,0382 mM de riboflavina. As análises de todas as concentrações foram realizadas em triplicata (exceto a amostra branco de cada diluição).

A reação foi monitorada espectrofotometricamente em 560 nm e, os valores médios de absorvância das triplicatas foram subtraídos dos valores de absorvância obtidos para a amostra considerada como branco (nestas amostras encontram-se todos os reagentes menos o composto antioxidante, ou seja, apresenta 100% de formação dos radicais superóxidos que irão reagir com o NBT e originar o composto cromóforo denominado *formazan*). Assim, o resultado expressa o quanto de produção de radical superóxido foi inibida para cada concentração do antioxidante. Esse valor então é expresso em porcentagem de inibição da reação de fotorredução do NBT. Para a quantificação do valor de IC_{50} , ou seja, a concentração que inibe 50% dessa reação, utiliza-se a equação da reta que relaciona as diferentes concentrações do composto analisado com suas respectivas porcentagens de inibição da fotorredução do NBT.

Os resultados demonstram que todos os compostos de coordenação apresentaram potencial de inibição do radical superóxido enquanto que os ligantes não demonstraram terem tal função. Os gráficos que relacionam a variação da inibição do NBT em função da concentração dos compostos **C1-C13** estão ilustrados na Figura 40. Os valores de inibição, destacados na Tabela 14, indicam que os compostos podem atuar possíveis miméticos da SOD-Cu.

Os valores de inibição obtidos para a maioria dos compostos apresentaram resultados semelhantes aos apresentados por Csire *et al.*(2013)⁴⁹. Neste trabalho foi avaliada a atividade SOD de compostos de Cu(II) com ligantes derivados da bis(imidazol-2-il) o qual encontraram valores de inibição de IC₅₀ que variaram de 0,3 até 0,1 µM.

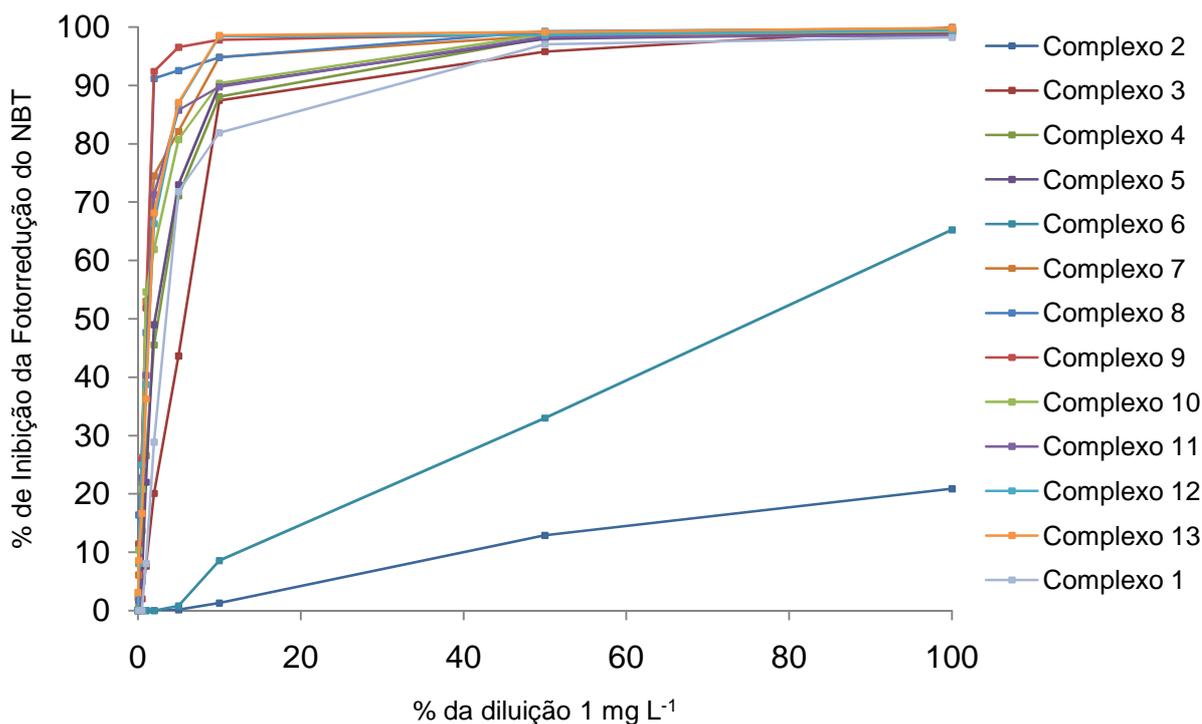


Figura 40. Gráfico da variação da % de inibição do NBT em função da concentração dos compostos: C1-C13.

Tabela 14. Valores de IC₅₀ e das constantes cinéticas para os compostos C1-C13 (continua).

Complexo	IC ₅₀ µM	kMcCF (M ⁻¹ s ⁻¹)x10 ⁶
C1	1,01	2,233339
C2	48,299	0,046979
C3	1,427	1,589104
C4	1,095	2,071817
C5	0,401	5,672700
C6	18,240	0,124397
C7	0,215	0,545185

(continuação).

Complexo	IC ₅₀ μM	kMcCF (M ⁻¹ s ⁻¹)x10 ⁶
C8	0,213	0,612461
C9	0,180	12,547036
C10	0,306	7,415294
C11	0,168	13,439286
C12	0,157	14,417187
C13	0,141	15,983838

O valor de *kMcCF* mostrado pelo composto **C13** se mostrou mais próximo ao da enzima Mn-SOD presente no organismo, a qual apresenta um valor de $5,2 \times 10^8 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$.

Estes resultados estão de acordo com Novotna, Radovan e Travnic (2012), que demonstram que estruturas diméricas com Cu (II) são mais antioxidantes que as estruturas monoméricas⁸⁵. Esta atividade SOD superior pode ser atribuída à possível cooperação de ambos os átomos do metal na transferência de elétrons para a ligação com os radicais⁸⁵.

Por sua vez, os estudos de Jitsukawa *et al.*(2001), que relacionaram as geometrias de coordenação de complexos de cobre com a atividade SOD, corroboram para explicar a maior eficácia do complexo com a geometria pirâmide de base quadrada⁸⁶. Tal geometria apresenta uma maior flexibilidade na conformação⁸⁶ e, no caso dos compostos **C11**, **C12** e **C13**, verifica-se a cooperatividade que os complexos dinucleares de cobre apresentam.

Signorella *et al.* (2014) ao avaliar complexos octaédricos relatam que quando os ligantes da posição axial apresentaram maiores comprimentos de ligação e conseqüentemente, são muito pouco coordenados bem como mais antioxidantes pois, a troca de ligantes é favorecida e conseqüentemente a sua interação com o substrato (radicais)⁵⁵. Neste sentido, aqueles compostos que apresentam comprimentos de ligação maiores entre o centro metálico e os ligantes tendem a apresentar uma maior facilidade de apresentar ação antioxidante⁵⁵.

Quanto à presença do halogênio verificou-se que com relação a anilina sem halogênio somente os complexos contendo os ligantes derivados da 2-fluoranilina e 3-fluoranilina apresentaram piores resultados nos valores de IC₅₀. Este fato deve-se

a alta eletronegatividade dos átomos de flúor que acarretam em uma maior polarização de cargas na molécula de complexo, formando um polo negativo que repele o radical superóxido dificultando a sua ligação ao centro metálico que conseqüentemente, favorece a reação entre estes radicais e a molécula de NBT.

Por outro lado, os complexos em que os ligantes continham iodo apresentaram melhores resultados. Ou seja, a presença de átomos muito eletronegativos dificulta a interação com o radical superóxido inibindo a ação antioxidante. Além disso, ao efetuar-se a comparação da estrutura molecular do composto **C2** e **C6**, por exemplo, denota-se que os átomos de halogênio no composto **C2** estão muito mais próximos do centro metálico do que no composto **C6**, o que pode explicar a dificuldade de interação devido a mudança na alteração de sua posição na anilina.

5.3.2 Avaliação da atividade mimética ao sítio ativo da enzima peroxidase

Nesta seção serão apresentados e discutidos os resultados da avaliação da atividade mimética da enzima peroxidase de ligantes e compostos desenvolvidos neste trabalho. Utilizaram-se estes compostos para promover a redução do peróxido de hidrogênio à água e oxigênio, bem como, a oxidação do fenol a radicais fenóxi. Esses radicais, por sua vez, irão reagir com a 4-aminoantipirina formando a quinoneimina.

A metodologia utilizada está descrita na seção 4.2.8.2 e foi efetuada sem o controle da temperatura. Os valores de concentração na cubeta foram de $2,58 \times 10^{-3}$ M de fenol, $1,04 \times 10^{-3}$ M de 4-aminoantipirina e $5,08 \times 10^{-4}$ M de peróxido de hidrogênio e o pH do meio foi de 7,0. No meio reacional encontravam-se quantidades catalíticas dos ligantes e complexos, em torno de 0,03%mol em relação ao fenol. Esse valor é um valor médio visto que se tem diferentes massas moleculares para os compostos avaliados.

Monitorou-se a reação por meio da variação dos valores de absorvância da luz visível no comprimento de onda de 505 nm, característico da quinoneimina. A leitura ocorreu em intervalos de 20 minutos e ao final do tempo 10 horas plotou-se o

gráfico que relaciona a variação da absorvância em função do tempo que as amostras foram irradiadas no espectrofotômetro. Observa-se que a medida que ocorre a oxidação do fenol ocorre o aumento do valor de absorvância, ou seja, ocorre a formação da quinoneimina. Além disso, realizou-se a medida de uma amostra que continha somente o fenol, o peróxido de hidrogênio e a 4-aminoantipirina, denominada como branco. Pode-se observar que a referida amostra apresentou um valor extremamente baixo de absorção nos valores de tempo maiores, este fato indica que o próprio meio reacional pode promover a oxidação do fenol sem a presença de catalisadores, no entanto, isto ocorre muito mais lentamente do que na presença dos catalisadores.

A reação pode também ser acompanhada visualmente uma vez que a mistura reacional sofre alteração de coloração, alterando-se de amarelo (materiais de partida) para rosa (coloração do cromóforo formado).

A Figura 42 apresenta os gráficos obtidos para os ligantes L1-L13 bem como a Figura 43 representa os gráficos obtidos para os compostos **C1-C13**.

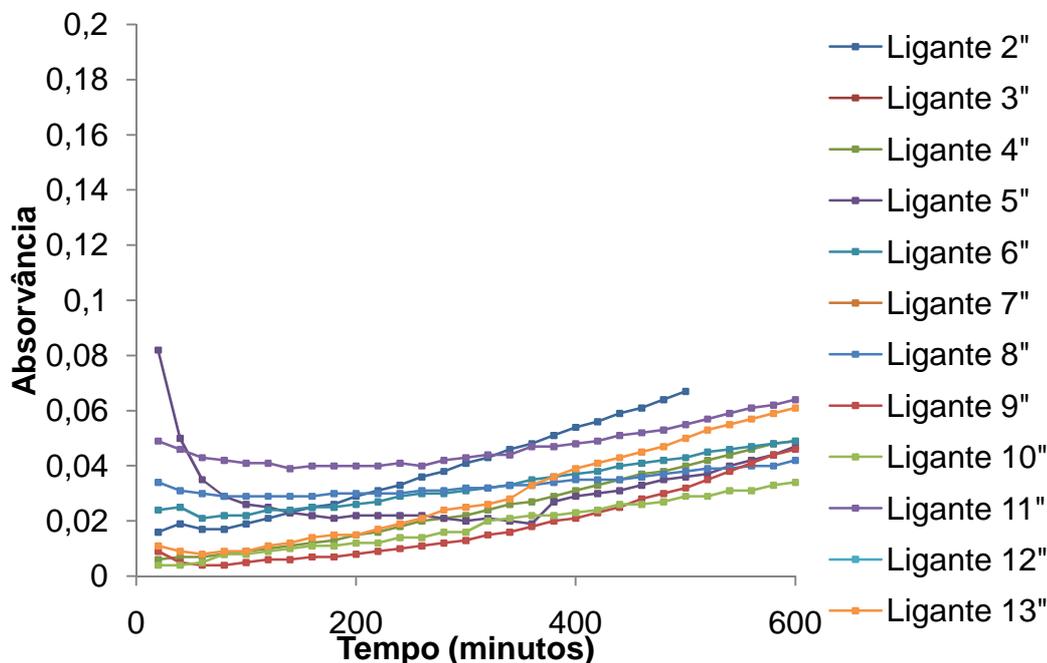


Figura 41. Gráfico da variação da absorvância em função do tempo no ensaio de peroxidase para os ligantes: L1-L13.

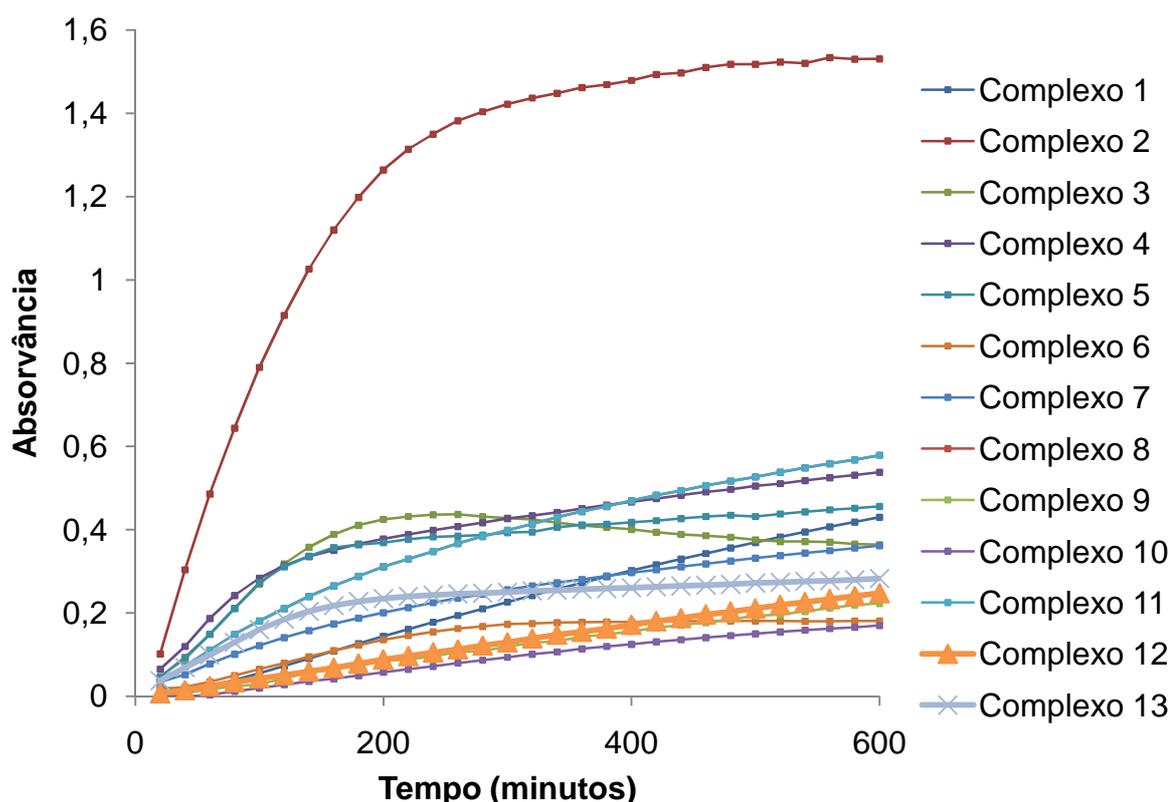


Figura 42. Gráfico da variação da absorvância em função do tempo no ensaio de peroxidase para os compostos: C1- C13.

Observa-se que os ligantes possuem pouca atividade mimética, pois, os valores de absorvância são muito próximos ao valor obtido na reação sem catalisador, no entanto, a complexação ao centro metálico de cobre(II) resultou em valores de absorção em torno de dez vezes maiores.

Neste sentido, Back *et al.* (2015) relata que a atividade pró-oxidante de complexos de Níquel(II) com ligantes derivados de piridoxal e de aril-tolaminas apesar de depender fortemente da presença de ligante lábeis na esfera de coordenação do mimético os compostos com potenciais padrão de redução mais positivos apresentam uma maior facilidade de interagir com o peróxido de hidrogênio⁸⁷. Vale mencionar que os três compostos do trabalho que foram avaliados apresentam estruturas moleculares muito semelhantes. Este fato foi observado para os compostos *meta* substituídos, que apresentaram os melhores resultados.

No caso dos compostos desta Tese verifica-se que o composto **C2** mostrou-se muito mais pró-oxidante que os demais este fato deve-se a alta eletronegatividade do átomo de flúor e sua capacidade de formar ligações de hidrogênio com a molécula de peróxido de hidrogênio após a sua ligação com o centro metálico.

6 Conclusões

6 CONCLUSÕES

Ao analisarmos os resultados observou-se que a rota sintética tanto para os ligantes como para os complexos mostrou-se eficiente tendo bons rendimentos e rápida execução.

Por meio da análise estrutural por difração de raios X verificou-se a estrutura no estado sólido dos complexos obtidos. Estes dados foram de suma importância para a visualização da esfera de coordenação e simetria.

As estruturas obtidas evidenciam que o átomo de cobre apresentou, predominantemente, número de coordenação igual quatro e assim uma geometria quadrática para os ligantes contendo anilina com o substituinte na posição 2. No entanto, para os ligantes com o substituinte na posição 3, observou-se a coordenação de uma molécula do solvente tetrahidrofurano, alterando o seu número de coordenação para cinco, e conseqüentemente, a sua geometria para pirâmide base quadrada. Por sua vez, os ligantes substituídos na posição 4 formaram complexos dinucleares, com um átomo de cobre com geometria quadrática e o outro com geométrica pirâmide de base quadrada (com exceção do complexo contendo F que apresentou número de coordenação 4 e geometria quadrática).

Em termos cristalográficos verificou-se que o tipo de halogênio não altera a estrutura cristalográfica do composto, pois os complexos apresentando a mesma sequência de substituintes *orto*, *meta* e *para* apresentaram o mesmo grupo espacial.

Os testes de análise da atividade antioxidante para SOD a maioria dos complexos de cobre apresentaram atividade, sendo que esta sofreu variação conforme a sua geometria de coordenação, números de átomos de cobre por complexo e tipo e posição do halogênio substituinte na anilina. O melhor resultado foi encontrado com o ligante iodo na posição *para* do anel aromático e em um composto dinuclear, demonstrando que as estruturas dinucleares possuem uma maior atividade mimética da superóxido dismutase. Quanto a atividade peroxidase concluiu-se que a melhor atividade pertence ao complexo mononuclear contendo flúor na posição *orto*.

7 Perspectivas

7 PERSPECTIVAS

As perspectivas futuras para a realização deste trabalho são:

I – Sintetizar ligantes contendo anilinas com outros grupamentos substituintes, como por exemplo, a função nitro, para a avaliação da influência nos valores de IC₅₀;

II – Complexar os ligantes já sintetizados como também os novos, com outros centros metálicos, como por exemplo, Ni ou Zn;

III – Estudar a interferência da modificação do ligante e do centro metálico no valor da atividade antioxidante;

IV – Aplicar mais metodologias de análise da atividade antioxidante, como por exemplo: haloperoxidase, oxidação do ácido linoléico e TBARS;

V – Modificar estruturalmente os ligantes obtidos, promovendo a inserção de outros grupamentos que possibilitem a ocorrência de outras atividades antioxidantes ou melhoria das atividades já realizadas.

VI – Dar continuidade nas pesquisas que envolvem complexos de molibdênio e vanádio e suas aplicações em fluorescência, inibição da tirosina e atividade TBARS.

Referências

REFERÊNCIAS

1. SAEIDNIA, S.; ABDOLLAHI, M. Toxicological and pharmacological concerns on oxidative stress and related diseases. **Toxicology and Applied Pharmacology**, n. 273, p. 442-455, 2013.
2. OLIVERI, V.; GRASSO, G. I.; BELLIA, F.; ATTANASIO, F.; VIALE, M.; VECCHIO, G. Soluble Sugar-Based Quinoline Derivatives as New Antioxidant Modulators of Metal-Induced Amyloid Aggregation. **Inorganic Chemistry**, n. 54, p. 2591-2602, 2015.
3. MALANDRINOS, G.; HADJILIADIS N. Cu(II)–histones interaction related to toxicity-carcinogenesis. **Coordination Chemistry Reviews**, n. 262, p. 55–71, 2014.
4. DOERING, M.; DIESEL, B.; GRUHLKE, M. C. H.; VISWANATHAN, U. M.; MÁNIKOVÁ, D.; CHOVANEC, M.; BURKHOLZ, T.; SLUSARENKO, A. J.; KIEMER, A. K.; JACOB, C. Selenium- and tellurium-containing redox modulators with distinct activity against macrophages: possible implications for the treatment of inflammatory diseases. **Tetrahedron**, n. 68, p. 10577-10585, 2012.
5. SIES, H. Oxidative stress: a concept in redox biology and medicine. **Redox Biology**, n. 4, p. 180–183, 2015.
6. HYMAN, L. M.; FRANZ, K. J. Probing oxidative stress: Small molecule fluorescent sensors of metal ions, reactive oxygen species, and thiols. **Coordination Chemistry Reviews**, n. 256, p. 2333–2356, 2012.
7. COLLINS, S. P.; HEVERLY-COULSON, G. S.; BOYD, R. J. Reaction of group 16 analogues of ethoxyquin with hydrogen peroxide: A computational study. **Computational and Theoretical Chemistry**, n. 981, p. 68-72, 2012.
8. SABIR, S. M.; SALMAN, S. M.; ROCHA, J. B. T. Antioxidant properties of β -seleno amines against lipid peroxidation in rat brain and liver. **Environmental toxicology and pharmacology**, n. 34, p. 446–453, 2012.
9. DAWIDOWICZ, A. L., WIANOWSKA, D.; OLSZOWY, M. On practical problems in estimation of antioxidant activity of compounds by DPPH method (Problems in estimation of antioxidant activity). **Food Chemistry**, n. 131, p. 1037–1043, 2012.

-
10. RATNAM, D. V.; ANKOLA, D. D.; BHARDWAJ, V.; SAHANA, D. K.; KUMAR, M. N. V. R. Role of antioxidants in prophylaxis and therapy: A pharmaceutical perspective. **Journal of Controlled Release**, n. 113, p. 189-207, 2006.
11. VIGATO, P. A.; TAMBURINI, S. The challenge of cyclic and acyclic schiff bases and related derivatives. **Coordination Chemistry Reviews**, n. 248, p. 1717–2128, 2004.
12. SAFAVI, M.; FOROUMADI, A.; NAKHJIRI M.; ABDOLLAHI M.; SHAFIEE A.; ILKHANI H.; GANJALI M. R.; HOSSEINIMEHR, S. J.; EMAMI S. Complexes of 2-hydroxyacetophenone semicarbazones: A novel series of superoxide dismutase mimetics. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, n. 20, p. 3070–3073, 2010.
13. SAMPATH, K.; SATHIYARAJ, S.; JAYABALAKRISHNAN, C. Evaluation of DNA-binding, DNA cleavage, antioxidant and cytotoxic activity of mononuclear ruthenium(II) carbonyl complexes of benzaldehyde 4-phenyl-3-thiosemicarbazones. **Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy**, n. 115, p. 287-296, 2013.
15. NEVES, A.; SCHENK, G.; MITIC, N.; GUDDAT, L. W.; GAHAN, L. R.; SMITH, S. J. The Catalytic Mechanisms of Binuclear Metallohydrolases. **Chemical Reviews**, n. 106, p. 3338-3363, 2006.
14. HASHIM, A.; WANG, L.; JUNEJA, K., YE, Y.; ZHAO, Y.; MING, L. J. Vitamin B6s inhibit oxidative stress caused by Alzheimer's disease-related Cu^{II}- β -amyloid complexes—cooperative action of phospho-moiety. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, n. 21, p. 6430–6432, 2011.
16. COZZI, P. G. Metal–Salen Schiff base complexes in catalysis: practical aspects. **Chemical Society Reviews**, n. 33, p. 410–421, 2004.
17. GUPTA, K. C.; SUTAR, A. K. Catalytic activities of Schiff base transition metal complexes. **Coordination Chemistry Reviews**, n. 252, p. 1420–1450, 2008.
18. GARNOVSKII, A. D.; NIVOROZHKIN, A. L.; MINKIN, V. I. Ligand environment and the structure of Schiff base adducts and tetracoordinated metal-chelates. **Coordination Chemistry Reviews**, n. 126, p. 1-69, 1993.
-

-
19. THORAT, B. R.; SHAIKH, S. A.; ATRAM, R. G.; YAMGAR, R. S. Synthesis and Fluorescence Study of Chlorine Substitution on Anils. **Journal of Chemical, Biological and Physical Sciences**, n. 1, p. 80-90, 2012-2013.
20. CLAYDEN, J. G. N.; WARREN, S.; WOTHERS, P. **Organic Chemistry**. Oxford: Oxford University press: 2001.
21. HIRAKAWA, H.; KATAYAMA, M.; SHIRAIISHI, Y.; SAKAMOTO, H.; WANG, K.; OHTANI, B.; ICHIKAWA, S.; TANAKA, S.; HIRAI, T. One-Pot Synthesis of Imines from Nitroaromatics and Alcohols by Tandem Photocatalytic and Catalytic Reactions on Degussa (Evonik) P25 Titanium Dioxide. **Applied Materials & Interfaces**, n. 7, p. 3797–3806, 2015.
22. GRIVANI, G.; DELKHOSH, S.; FEJFAROVÁ, K.; DUŠEK, M.; KHALAJI, A. D. Polynuclearoxovanadium(IV) Schiff base complex $[VOL_2]_n$ (L = (5-bromo-2-hydroxybenzyl-2-furylmethyl)imine): Synthesis, characterization, crystal structure, catalytic properties and thermal decomposition into V_2O_5 nano-particles. **Inorganic Chemistry Communications**, n. 27, p. 82–87, 2013.
23. ALI, E.; NAIMI-JAMAL, M. R.; DEKAMIN, M. G. Highly efficient and rapid synthesis of imines in the presence of nano-ordered MCM-41- SO_3H heterogeneous catalyst. **Scientia Iranica C**, n. 20, p. 592–597, 2013.
24. LAYER, R. W. The Chemistry of Imines. **Chemical Reviews**, n. 63, p. 489-510, 1963.
25. KHERA, B.; SHARMA, A. K.; KAUSHIK, N. K. Bus(indenyl)titanium(IV) and zirconium(IV) complexes of monofunctional bidentate salicylidimines. **Polyhedron**, n. 2, p. 1177-1180, 1983.
26. PERRONE, S.; SALOMONE, A.; CAROLI, A.; FALCICCHIO, A.; CITTI, C.; CANNAZZA, G.; TROISI, L. Stereo selective Synthesis of α -Alkylidene β -Oxo Amides by Palladium-Catalyzed Carbonylation. **European Journal of Organic Chemistry**, n. 27, p. 5932–5938, 2014.
27. SHAKIR, M.; HANIF, S.; SHERWANI, M. A.; MOHAMMAD, O.; AL-RESAYES, S. I. Pharmacologically significant complexes of Mn(II), Co(II), Ni(II), Cu(II) and Zn(II) of novel Schiff base ligand, (E)-N-(furan-2-yl methylene) quinolin-8-amine: Synthesis, spectral, XRD, SEM, antimicrobial, antioxidant and in vitro cytotoxic studies. **Journal of Molecular Structure**, n. 1092, p. 143–159, 2015.
-

-
28. SALEHI, M.; AMOOZADEH, A.; SALAMATMANESH, A.; KUBICKI, M.; DUTKIEWICZ, G.; SAMIEE, S.; KHALEGHIAN, A. Synthesis, characterization, crystal structures, computational studies, and antibacterial activities of two new Schiff bases derived from isophthalaldehyde. **Journal of Molecular Structure**, n.1091, p. 81–87, 2015.
29. GRIVANI, G.; EIGNER, V.; DUŠEK, M.; SADEGHI, B.; KHALAJI, A. D. New μ -OAC Bridged Dinuclear Copper(II) Complex with Tridentate Schiff Base Ligand: Synthesis, Characterization, Crystal Structure, and CuO Nano-Particles Formation. **Russian Journal of Coordination Chemistry**, n. 7, p. 456-461, 2015.
30. ACQUAYE, J. H. K. A.; RICHARDSON, M. F. Palladium and platinum complexes with vitamin B6 compounds. **Inorganica Chimica Acta**, n. 201, p. 101-107, 1992.
31. ANICETO, C.; FILHO, O. F.; Determinação espectrofotométrica por injeção em fluxo de vitamina B6 (piridoxina) em formulações farmacêuticas. **Química Nova**, n. 22, p. 805-809, 1999.
32. BACK, D. F.; OLIVEIRA, G. M. DE.; LANG, E. S.; VARGAS, J. P. Assembly of new Schiff base ligands derived from vitamin B₆ and stabilization through complexation of *N,N'*-bis-(pyridoxylideneimine)-*o*-phenylene: Synthesis and X-ray structural features of pyridoxal/*o*-phenylenediamine adducts and of [UO₂(H₂pyr₂phen)Cl]NO₃ and [UO₂(Hpyr₂phen)Cl] {pyr₂phen = *N,N'*-bis-(pyridoxylideneiminato)²⁻-phenylene}. **Polyhedron**, n. 27, p. 2551–2556, 2008.
33. SHARIF, S.; SCHAGEN, D.; TONEY, M. D.; LIMBACH, H. Coupling of Functional Hydrogen Bonds in Pyridoxal-5'-phosphate - Enzyme Model Systems Observed by Solid-State NMR Spectroscopy. **Journal of American Chemical Society**, n. 129, p. 4440-4455, 2007.
34. NELSON, D. L.; COX., M. M. **Principles of Biochemistry**. New York: W. H. Freeman and Company press: 2008.
35. XUE, F.; XIAO, X.; WANG, H.; SHI, Y. The effect of benzyl amine on the efficiency of the base-catalyzed transamination of α -keto esters. **Tetrahedron**, n. 68, p. 6862-6867, 2012.
36. LEOVAC, V. M.; JEVTOMIC, V. S.; JOVANOVIC, L. S.; BOGDANOVIC, G. A. Metal complexes with Schiff-base ligands-pyridoxal and semicarbazide-based derivatives. **Journal of the Serbian Chemical Society**, n. 70, p. 393–422, 2005.
-

-
37. BACK, D. F.; OLIVEIRA, G. M. DE; ROMAN, D.; BALLIN, M. A.; KOBER, R.; PIQUINI, P. C. Synthesis of symmetric *N,O*-donor ligands derived from Pyridoxal (vitamin B6): DFT studies and structural features of their binuclear chelate complexes with the oxophilic uranyl and vanadyl(V) cations. **Inorganica Chimica Acta**, n. 412, p. 6-14, 2014.
38. KNEZEVIC, N. Z.; LEOVAC, V. M.; JEVTOVIC, V. S.; SIPKA, S. G.; SABO T. J. Platinum(IV) complex with pyridoxal semicarbazone. **Inorganic Chemistry Communications**, n. 6, p. 561-564, 2003.
39. CORREIA, I.; PESSOA, J. C.; DUARTE, M. T.; PIEDADE, M. F. M.; JACKUSH, T.; KISS, T.; CASTRO, M. M. C. A.; GERALDES, C. F. G. C.; AVECILLA, F. Vanadium (IV and V) Complexes of Schiff Bases and Reduced Schiff Bases Derived from the Reaction of Aromatic *o*-Hydroxyaldehydes and Diamines: Synthesis, Characterisation and Solution Studies. **European Journal of Inorganic Chemistry**, n. 4, p. 732-744, 2005.
40. MANDAL, S.; MODAK, R.; GOSWAMI, S. Synthesis and characterization of a copper(II) complex of a ONN donor Schiff base ligand derived from pyridoxal and 2-(pyrid-2-yl)ethylamine – A novel pyridoxal based fluorescent probe. **Journal of Molecular Structure**, n. 1037, p. 352–360, 2013.
41. ROSU, T.; PAHONTU, E.; REKA-STEFANA, M.; ILIES, D. C.; GEORGESCU, R.; SHOVA, S.; GULEA, A. Synthesis, structural and spectral studies of Cu(II) and V(IV) complexes of a novel Schiff base derived from pyridoxal. Antimicrobial activity. **Polyhedron**, n. 31, p. 352–360, 2012.
42. LUSHCHAK, V. I. Free radicals, reactive oxygen species, oxidative stress and its classification. **Chemico-Biological Interactions**, n. 224, p. 164-175, 2014.
43. ALVES, C. Q.; DAVID, J. M.; DAVID, J. P.; BAHIA, M. V.; AGUIAR, R. M. Métodos para determinação de atividade antioxidante in vitro em substratos orgânicos. **Química Nova**, n. 33, p. 2202-2210, 2010.
44. THAIPONG, K.; BOONPRAKOB, U.; CROSBY, K.; ZEVALLOS, L. C.; BYRNE, D. H. Comparison of ABTS, DPPH, FRAP, and ORAC assays for estimating antioxidant activity from guava fruit extracts. **Journal of Food Composition and Analysis**, n. 19, p. 669-675, 2006.
-

-
45. FRIEDEL, F. C.; LIEB, D.; BURMAZOVIĆ, I. I. Comparative studies on manganese-based SOD mimetics, including the phosphate effect, by using global spectral analysis. **Journal of Inorganic Biochemistry**, n. 109, p. 26–32, 2012.
46. McCORD, J. M.; FRIDOVICH, I. Superoxide dismutase an enzymic function for erythrocyte hemocuprein (hemocuprein). **Journal Biological Chemistry**, n. 22, p. 6049-6055, 1969.
47. BARREIROS, A. L. B. S.; DAVID, J. M.; DAVID, J. P. Estresse oxidativo: relação entre geração de espécies reativas e defesa do organismo. **Química Nova**, n. 1, p. 113-123, 2006.
48. HALLIWELL, B.; GUTTERIDGE, J. M. C. **Free radicals in Biology and Medicine**. Oxford: Clarendon Press, 1989.
49. CSIRE, G.; DEMJÉN, J.; TIMÁRI, S.; VÁRNAGY, K. Electrochemical and SOD activity studies of copper(II) complexes of bis(imidazol-2-yl) derivatives. **Polyhedron**, n. 61, p. 202–212, 2013.
50. PUGLISI, A.; TABBI, G.; VECCHIO, G. **Journal of Inorganic Biochemistry**, n. 98, p. 969-976, 2004.
51. SHIVER, D. F.; ATKINS, P. W.; OVERTON, T. L.; ROURKE, J. P.; WELLER, M. T.; ARMSTRONG, F. A.; **Inorganic Chemistry**. Oxford: Oxford University Press: 2006.
52. TABASSUM, S.; AMIR, S.; ARJMAND, F.; PETTINARI, C.; MARCHETTI, F.; MASCIOCCHI, N.; LUPIDI, G.; PETTINARI, R. Mixed-ligand Cu(II)-vanillin Schiff base complexes; effect of coligands on their DNA binding, DNA cleavage, SOD mimetic and anticancer activity. **European Journal of Medicinal Chemistry**, n. 60, p. 216-232, 2013.
53. BUCHTÍK, R.; TRÁVNÍČEK, Z.; VANČO, J. In vitro cytotoxicity, DNA cleavage and SOD-mimic activity of copper(II) mixed-ligand quinolinonato complexes. **Journal of Inorganic Biochemistry**, n. 116, p. 163–171, 2012.
54. NOVOTNA, R.; HERCHEL, R.; TRAVNICEK, Z. Structurally varied Cu(II) complexes involving kinetin and its derivatives: Synthesis, characterization and evaluation of SOD-mimic activity. **Polyhedron**, n. 34, p. 56–66, 2012.
-

-
55. SIGNORELLA, S.; DAIER, V.; LEDESMA, G.; PALOPOLI, C.; BACK, D. F.; LANG, E. S.; KOPP, C. R.; EBANI, P.; PEREIRA, M. B.; GIACOMELLI, C.; PIQUINI, P. C. Synthesis, structure and SOD activity of Mn complexes with symmetric Schiff base ligands derived from pyridoxal. **Polyhedron**, n. 102, p. 176–184, 2015.
56. HAMID, M.; REHMAN, K. Potential applications of peroxidases. **Food Chemistry**, n 115, p. 1177–1186, 2009.
57. RUZGAS, T.; CSÖREGI, E.; EMNÉUS, J.; GORTONB, L.; VARGA, G. M. Peroxidase-modified electrodes: Fundamentals and application. **Analytica Chimica Acta**, n. 330, p. 123-138, 1996.
58. WANG, N.; SUN, J.; CHEN, L.; FAN, H.; AI, S. A $\text{Cu}_2(\text{OH})_3\text{Cl}-\text{CeO}_2$ nanocomposite with peroxidase-like activity, and its application to the determination of hydrogen peroxide, glucose and cholesterol. **Microchimica Acta**, n.182, p. 1733–1738, 2015.
59. ROSATTO, S. S.; FREIRE, R. S.; DURÁN, N.; KUBOTA, L. T. Biossensores amperométricos para determinação de compostos fenólicos em amostras de interesse ambiental. **Química Nova**, n. 1, p. 77-86, 2001.
60. CALL, H. P.; MÜCKE, I. History, overview and applications of mediated lignolytic systems, especially laccase-mediator-systems (Lignozym[®]-process). **Journal of Biotechnology**, n. 53, p. 163-202, 1997.
61. NGO, T. T.; LENHOFF, H. M. A Sensitive and Versatile Chromogenic Assay for Peroxidase and Peroxidase-Coupled Reactions. **Analytical biochemistry**, n. 105, p. 389-397, 1980.
62. GHOSH, K.; TYAGI, N.; KUMAR, H.; RATHI, S. DNA interaction, SOD, peroxidase and nuclease activity studies of iron complex having ligand with carboxamido nitrogen donors. **Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy**, n. 146, p. 292–296, 2015.
63. BERMEJO, M. R.; FERNÁNDEZ, M. I.; GONZÁLEZ-NOYA, A. M.; MANEIRO, M.; PEDRIDO, R.; RODRÍGUEZ, M. J.; GARCÍA-MONTEAGUDO, J. C.; DONNADIEU, B. Novel peroxidase mimics: μ -Aquamanganese–Schiff base dimers. **Journal of Inorganic Biochemistry**, n. 100, p. 1470–1478, 2006.
-

-
64. MENG X.; GUO, Y.; HU, C.; ZENG, X. Mimic models of peroxidase – kinetic studies of the catalytic oxidation of hydroquinone by H₂O₂. **Journal of Inorganic Biochemistry**, n. 98, p. 2107–2113, 2004.
65. CÓRDOBA, A.; ALASINO, N.; ASTEASUAIN, M.; MAGARIO, I.; FERREIRA, M. L. Mechanistic evaluation of hematin action as a horseradish peroxidase biomimetic on the 4-aminoantipyrine/phenol oxidation reaction. **Chemical Engineering Science**, n. 129, p. 249–259, 2015.
66. SHELDRIK, G. M. A short history of SHELX .**Acta Crystllographica Section A**, n. A64, p. 112-122, 2008.
67. BRANDERBURG, K.; BERNDT, M. “DIAMOND: Visual Crystal Structures Information System. **Journal of Applied Crystallography**, n. 32, p. 1028-1029, 1999.
68. PIACHAM, T. A., C. I.; PRACHAYASITTIKUL, V.; BULOW, L. AND YE, L. A polymer supported manganese catalyst useful as a superoxide dismutase mimic. **Chemical Communication**, n. 11, p. 1254-1255, 2003.
69. GRAU, M.; RIGODANZA F.; WHITE, A. J. P.; SORAÙ, A.; CARRARO, M.; BONCHIO, M.; BRITOVSEK, G. J. P. Ligand tuning of single-site manganese-based catalytic antioxidants with dual superoxide dismutase and catalase activity. **ChemComm Communication**, n. 50, p. 4607-4609, 2014.
70. NAKAMOTO, K. **Infrared and Raman Spectra of Inorganic and Coordination Compounds**, Part B, Applications in Coordination, Organometallic, and Bioinorganic Chemistry. Nova Iorque: John Wiley & Sons, 2009.
71. LOPES, W. A.; FASCIO, M. Esquema para interpretação de espectros de substâncias orgânicas na região do infravermelho. **Química Nova**, n. 4, p. 670-673, 2004.
72. SILVERSTEIN, R. M.; WEBSTER, F. X.; KIEMLE, D. J. **Identificação Espectrométrica de compostos orgânicos**. Rio de Janeiro: LTC: 2007.
73. SOUZA, A. E.; ECHEVARRIA, A.; SANT'ANNA, C. M. R.; NASCIMENTO, M. G. Estudo experimental e teórico da redução de bases de Schiff derivadas da 3,3-difenilpropilamina. **Química Nova**, n. 1, p. 72-75, 2004.
-

-
74. TAN, X.; HAO, X.; ZHAO, Q. Z.; CHENG, S.; XIE, W.; XING, D.; LIU, Y.; SONG, L. Mono-Schiff-base or di-Schiff-base? Synthesis, spectroscopic, X-ray structural and DFT study of a series of Schiff-bases derived from benzildihydrazone. **Journal of Molecular Structure**, n. 1099, p. 373-387, 2015.
75. RAJAEI, I.; MIRSATTARI, S. N. Synthesis and spectroscopic properties of a copper(II) binuclear complex of a novel tetradentate asymmetrical Schiff base ligand and its DFT study. **Polyhedron**, n. 102, p. 479–489, 2015
76. SILVA, W. P. **Síntese, caracterização e atividade biológica e catalítica do ligante N-salicilidenoanilina seus complexos de Ni(II), Cu(II) e Zn(II)**. 2011 59p. Dissertação de mestrado (Mestrado em Ciência e Tecnologia Ambiental)- Faculdade de Ciências Exatas e da Terra, Universidade Federal da Grande Dourados, Dourados.
77. MATSUMOTO, M. Y. **Síntese, caracterização, atividade antineoplásica e catalítica de complexos de níquel (II) derivados de base de Schiff**. 2013. 89 p. Dissertação de mestrado (Mestrado em Ciência e Tecnologia Ambiental) - Faculdade de Ciências Exatas e da Terra, Universidade Federal da Grande Dourados, Dourados.
78. HAHN, T. **International Tables for Crystallography**, Vol.A Space-Group Symmetry, 5th ed., 2002.
79. MARINOVICH, A. F.; O'MAHONY, R. S.; WATERS, J. M.; WATERS, T. N. M. Schiff Base Complexes of Copper(II). **Croatica Chemica Acta**, n. 72, p. 685-703, 1999.
80. SONG, W. J.; CHENG, J. P.; JIANG, D. H.; GUO, L.; CAI, M. F.; YANG, H. B.; LIN, Q. Y. Synthesis, interaction with DNA and antiproliferative activities of two novel Cu(II) complexes with Schiff base of benzimidazole. **Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy**, n. 121, p. 70-76, 2014.
81. BUREEKAEW, S.; AMIRJALAYER, S.; SCHMID, R. Orbital directing effects in copper and zinc based paddle-wheel metal organic frameworks: the origin of flexibility. **Journal Materials Chemistry**, n. 22, p. 10249-10255, 2012.
82. GOLBEDAGHI, R.E ALAVIPOUR, E. Synthesis, characterization, X-ray crystal structure and conductometry studying of a number of new Schiff base complexes; a new example of binuclear square pyramidal geometry of Cu(II) complex bridged with an oxo group. **Journal of Molecular Structure**, n. 1099, p.286-290, 2015.
-

-
83. ADÃO P.; BARROSO S.; AVECILLA F.; OLIVEIRA, M. C.; PESSOA J. C. Cu^{II}-salen compounds: Synthesis, characterization and evaluation of their potential as oxidation catalysts. **Journal of Organometallic Chemistry**, n. 760, p. 212-223, 2013.
84. LIU, G. F.; FILIPOVIC, M.; HEINEMANN, F. W. BURMAZOVIC, I. I. Seven-Coordinate Iron and Manganese Complexes with Acyclic and Rigid Pentadentate Chelates and Their Superoxide Dismutase Activity. **Inorganic Chemistry**, n. 46, p. 8825-8835, 2015.
85. NOVOTNA, R.; HERCHEL, R.; TRAVNCEK, Z. Structurally varied Cu(II) complexes involving kinetin and its derivatives: Synthesis, characterization and evaluation of SOD-mimic activity. **Polyhedron**, n. 34, p. 56–66, 2012.
86. JITSUKAWA, K.; HARATA, M.; ARII, H.; SAKURAI, H.; MASUDA, H. SOD activities of the copper complexes with tripodal polypyridylamine ligands having a hydrogen bonding site. **Inorganica Chimica Acta**, n. 324, p. 108–116, 2001.
87. FONTANA, L. A.; STÜKER, M.; OLIVEIRA, G. M.; IGLESIAS, B. A.; BACK, D. F. Pro-oxidant activity of nickel (II) pyridoxal complexes. Synthesis, characterization and peroxidase activity assays. **Inorganic Chemistry Communications**, n. 62, p. 55-59, 2015.
88. FARRUGIA, L. J. ORTEP-3 for Windows – a version of Ortep-III with a Graphical User Interface (GUI). **Journal Applied Crystallography**, n. 30, p. 565, 1997.
89. TAINER, J. A.; GETZOFF, E. D.; RICHARDSON, J. S.; RICHARDSON, D. C. **Nature**, n. 306, p. 284, 1983.

Anexos

ANEXO 1

Este anexo contém os espectros de infravermelho obtidos na região de 400 – 4000 cm^{-1} dos ligantes e complexos sintetizados neste trabalho.

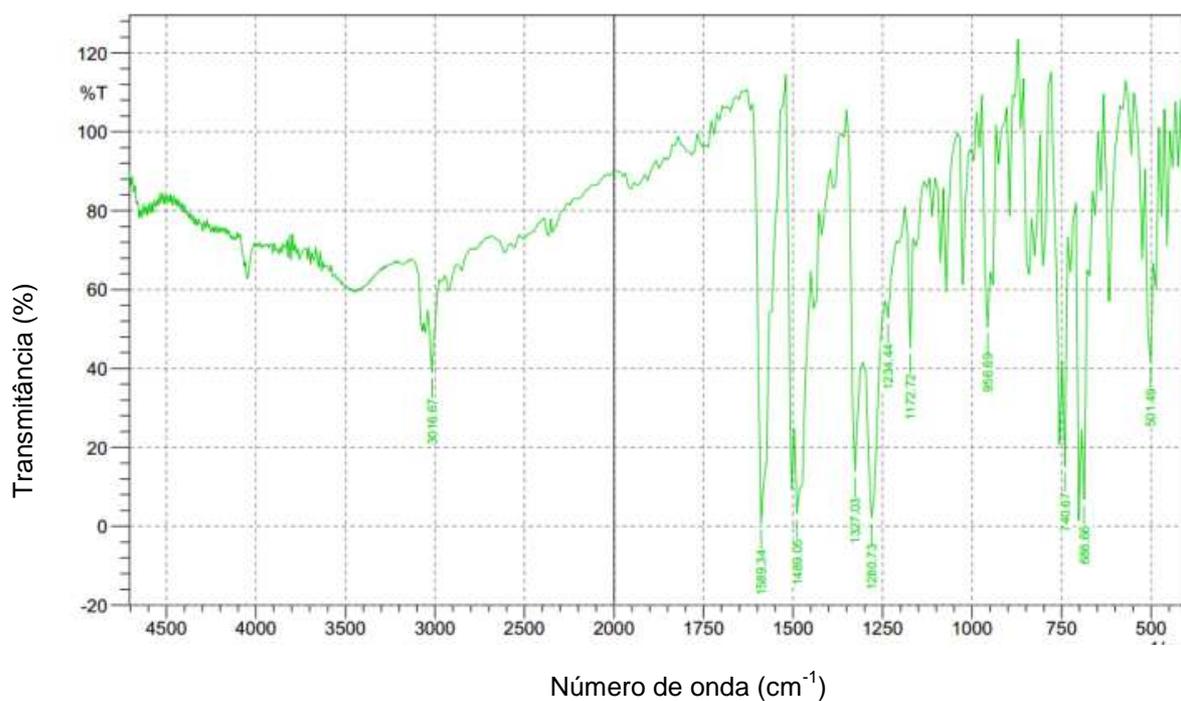


Figura 43. Espectro de infravermelho do ligante 4-(feniliminometil)-5-(hidroximetil)-2-metilpiridin-3-ol – composto (L1).

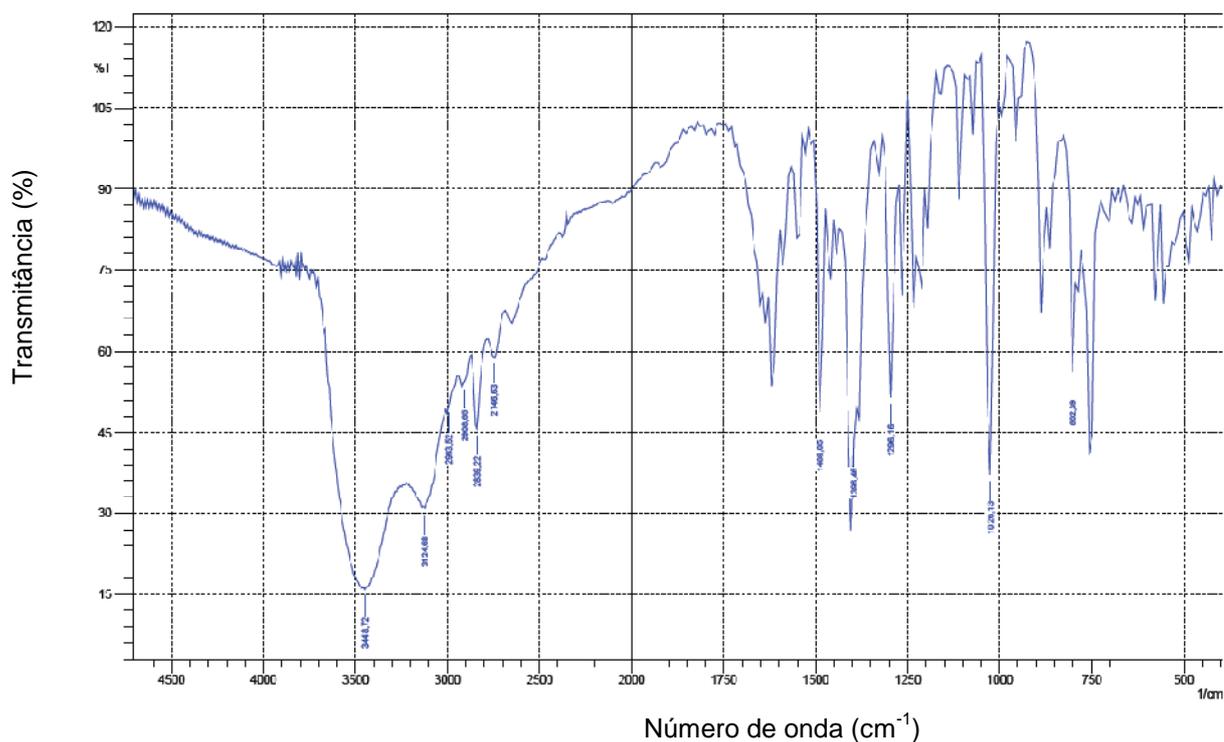


Figura 44. Espectro de infravermelho do ligante 4-((2-fluorofenilimino)metil)-5-(hidroximetil)-2-metilpiridin-3-ol – composto (L2).

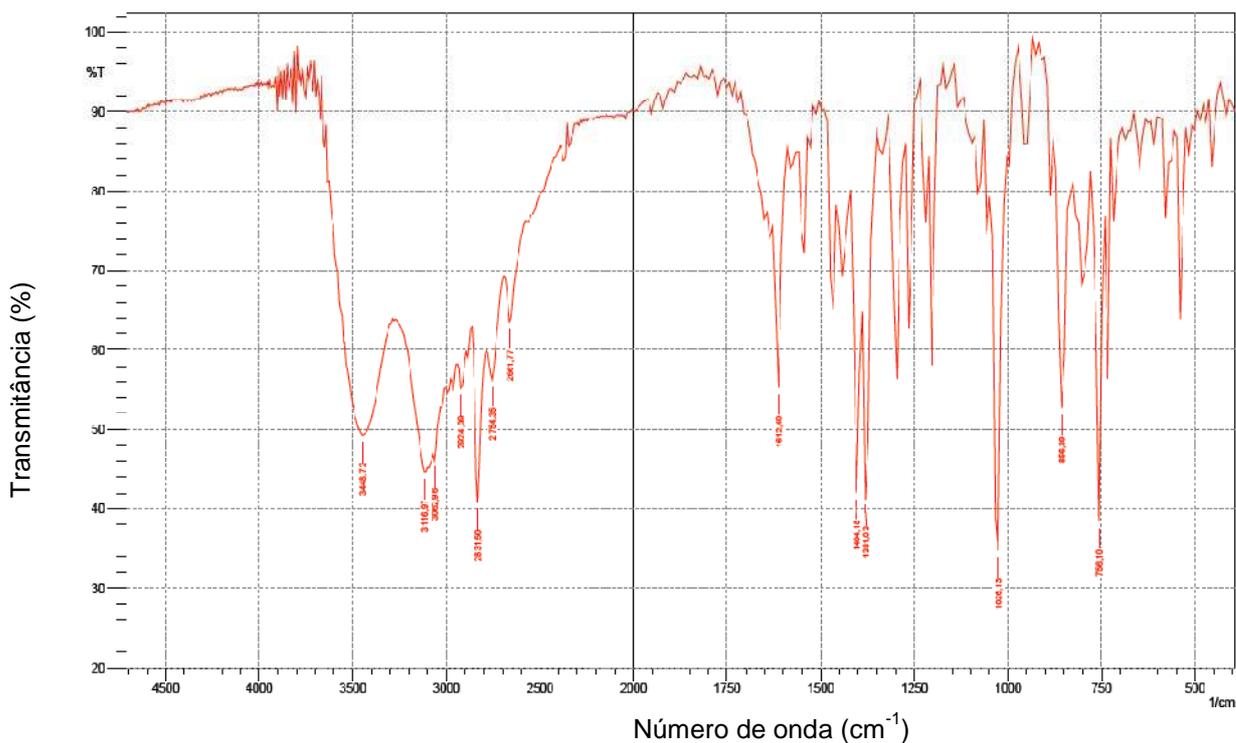


Figura 45. Espectro de infravermelho do ligante 4-((2-clorofenilimino)metil)-5-(hidroximetil)-2-metilpiridin-3-ol - composto (L3).

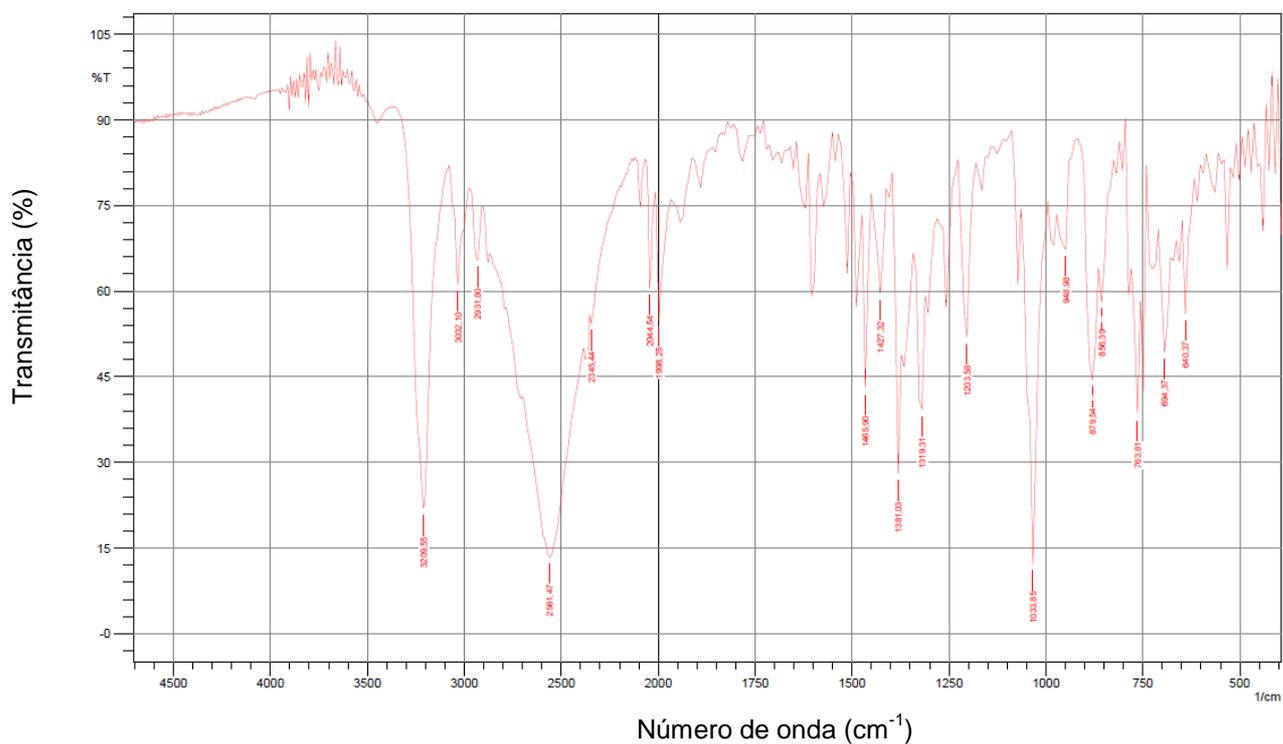


Figura 46. Espectro de infravermelho do ligante 4-((2-bromofenilimino)metil)-5-(hidroximetil)-2-metilpiridin-3-ol - composto (L4).

B

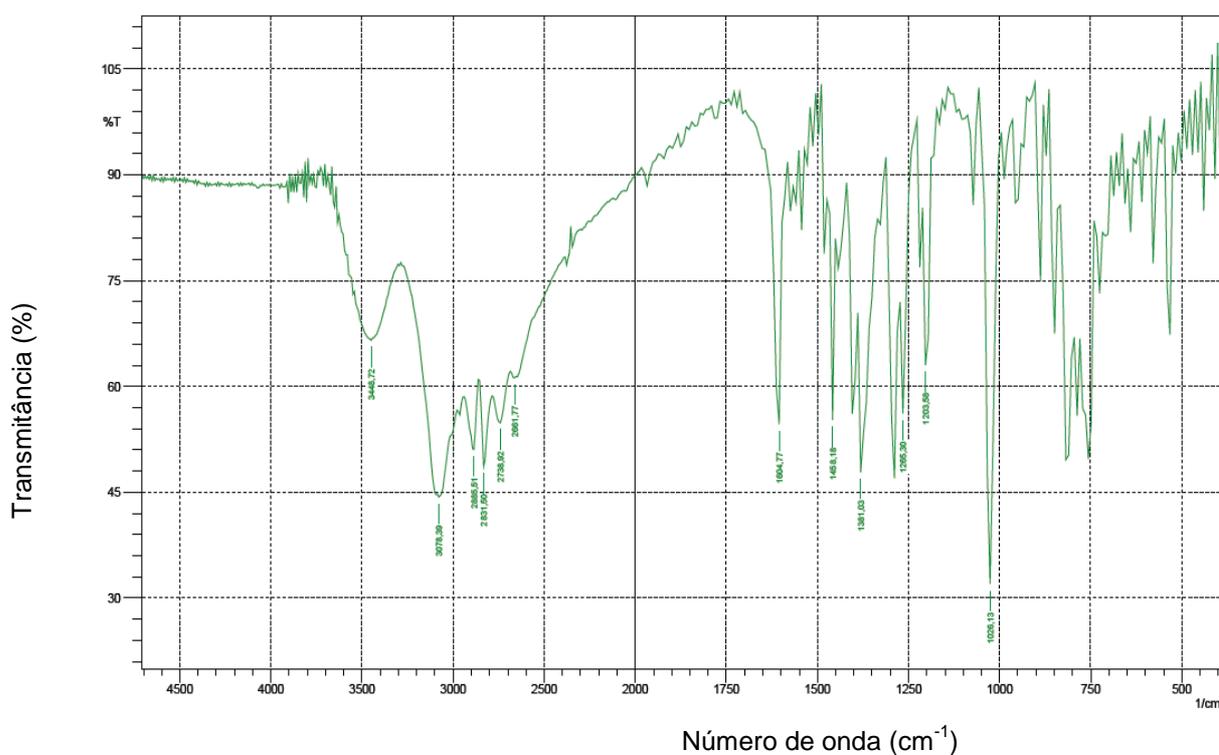


Figura 47. Espectro de infravermelho do ligante 4-((2-iodofenilimino)metil)-5-(hidroximetil)-2-metilpiridin-3-ol - composto (L5).

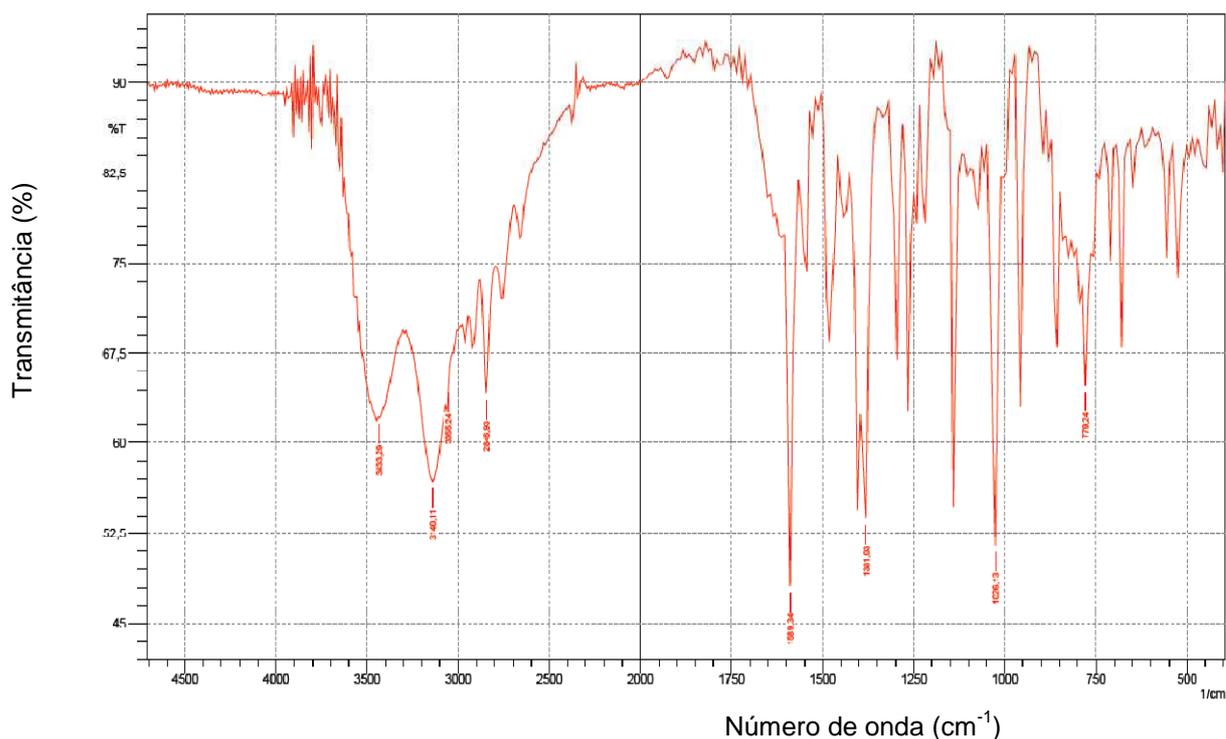


Figura 48. Espectro de infravermelho do ligante 4-((3-fluorofenilimino)metil)-5-(hidroximetil)-2-metilpiridin-3-ol – composto (L6).

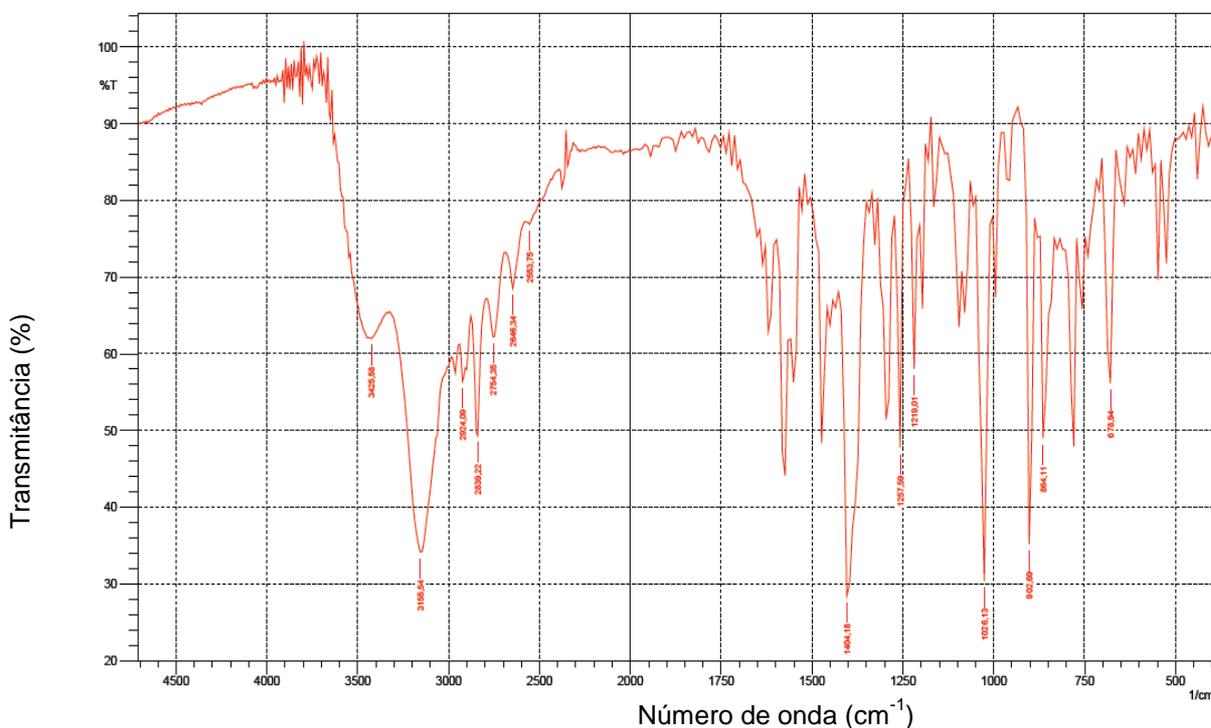


Figura 49. Espectro de infravermelho do ligante 4-((3-clorofenilimino)metil)-5-(hidroximetil)-2-metilpiridin-3-ol - composto (L7).

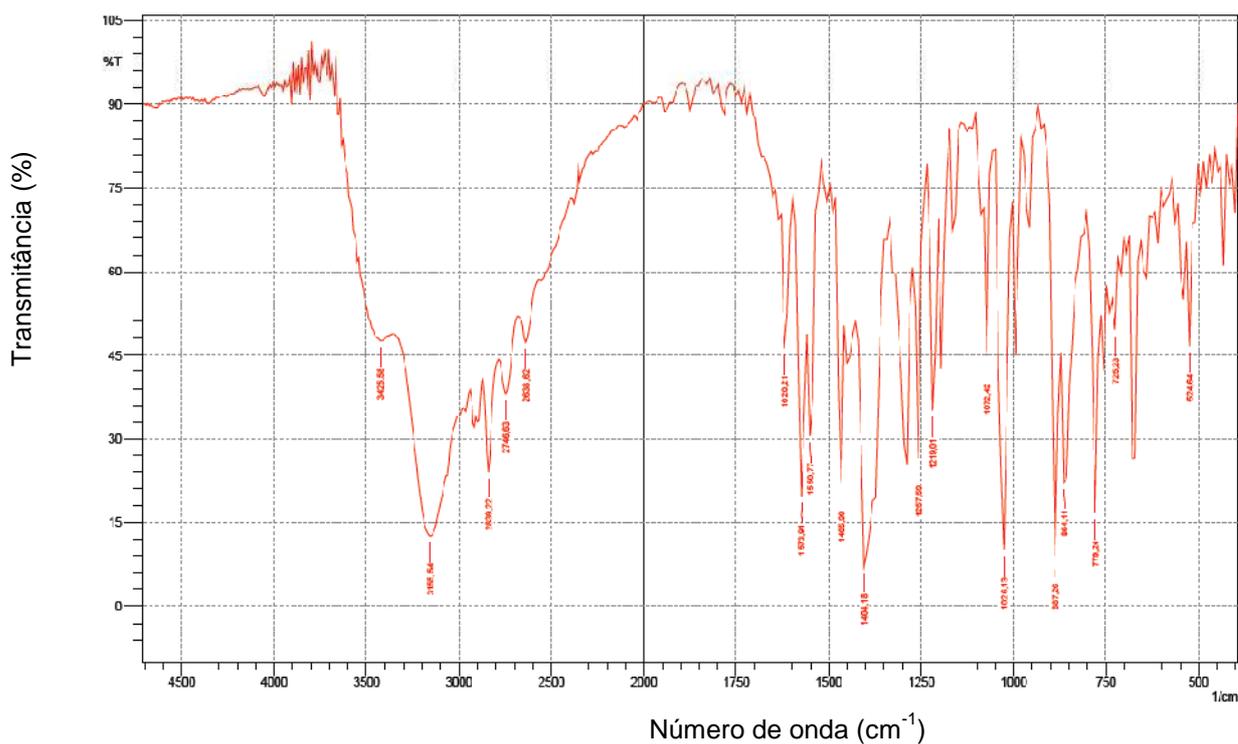


Figura 50. Espectro de infravermelho do ligante 4-((3-bromofenilimino)metil)-5-(hidroximetil)-2-metilpiridin-3-ol - composto (L8).

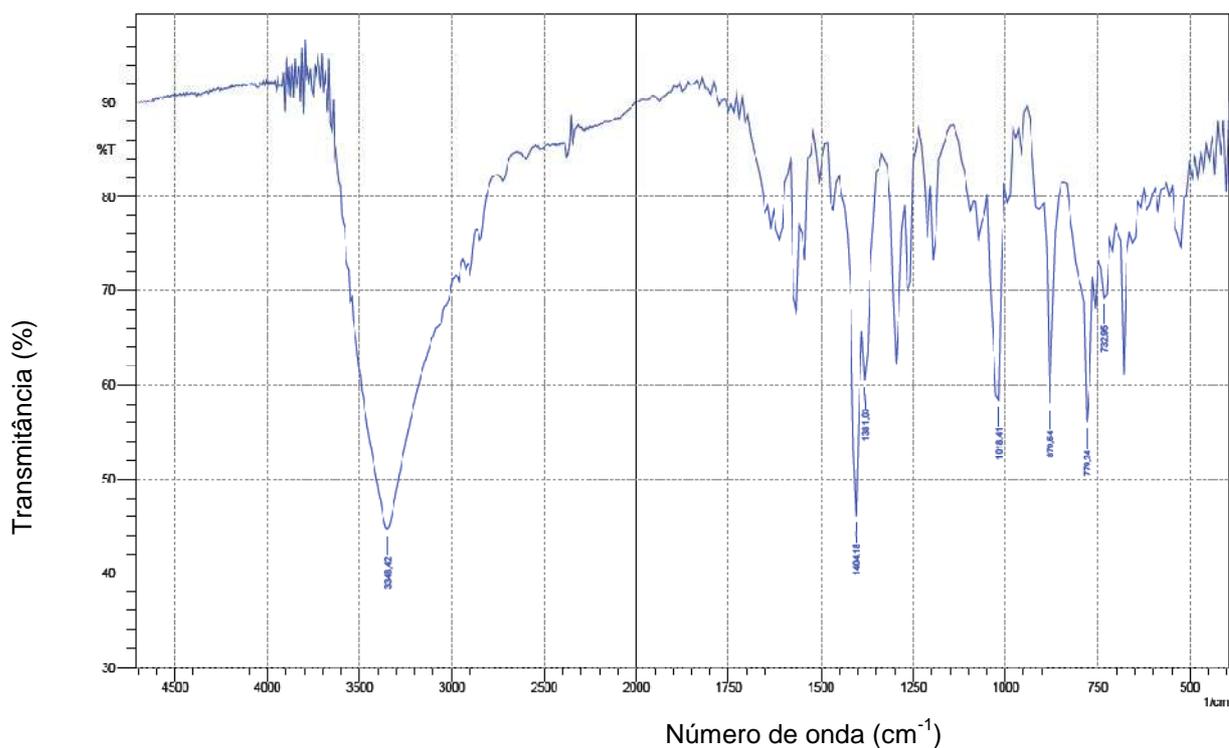


Figura 51. Espectro de infravermelho do ligante 4-((3-iodofenilimino)metil)-5-(hidroximetil)-2-metilpiridin-3-ol - composto (L9).

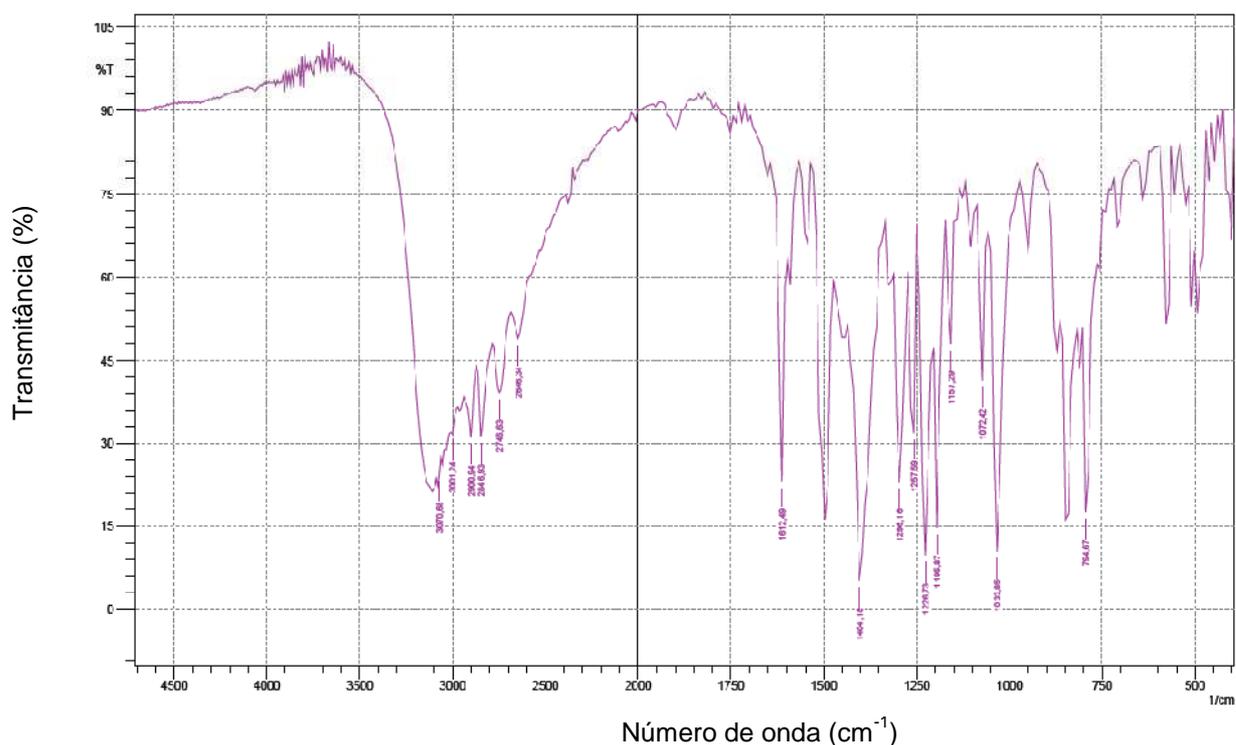


Figura 52. Espectro de infravermelho do ligante 4-((4-fluorofenilimino)metil)-5-(hidroximetil)-2-metilpiridin-3-ol – composto (L10).

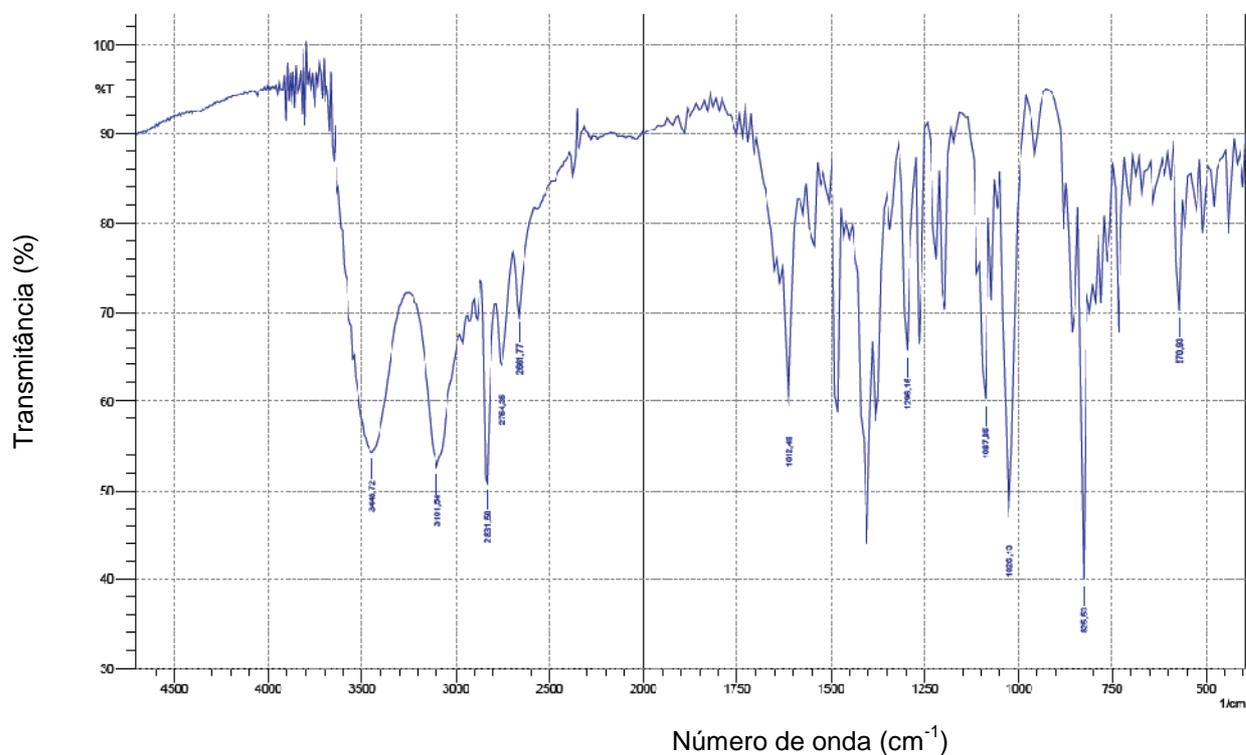


Figura 53. Espectro de infravermelho do ligante 4-((4-clorofenilimino)metil)-5-(hidroximetil)-2-metilpiridin-3-ol - composto (L11).

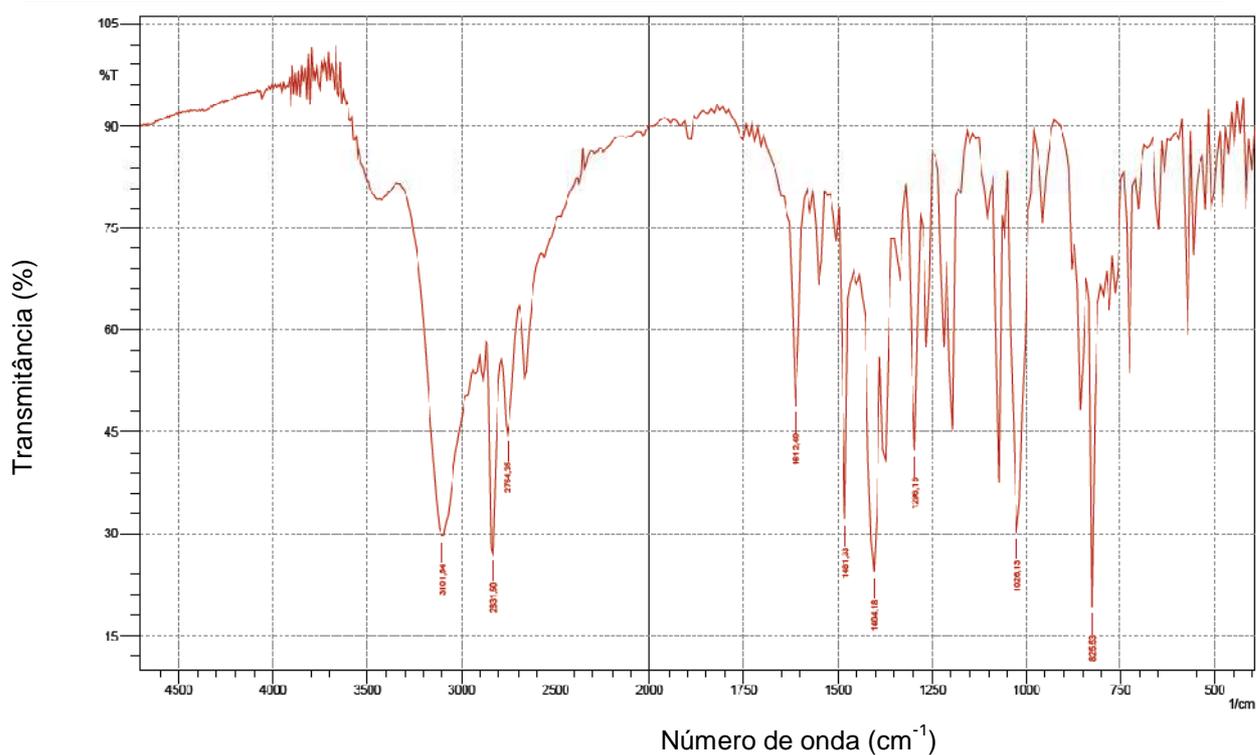


Figura 54. Espectro de infravermelho do ligante 4-((4-bromofenilimino)metil)-5-(hidroximetil)-2-metilpiridin-3-ol - composto (L12).

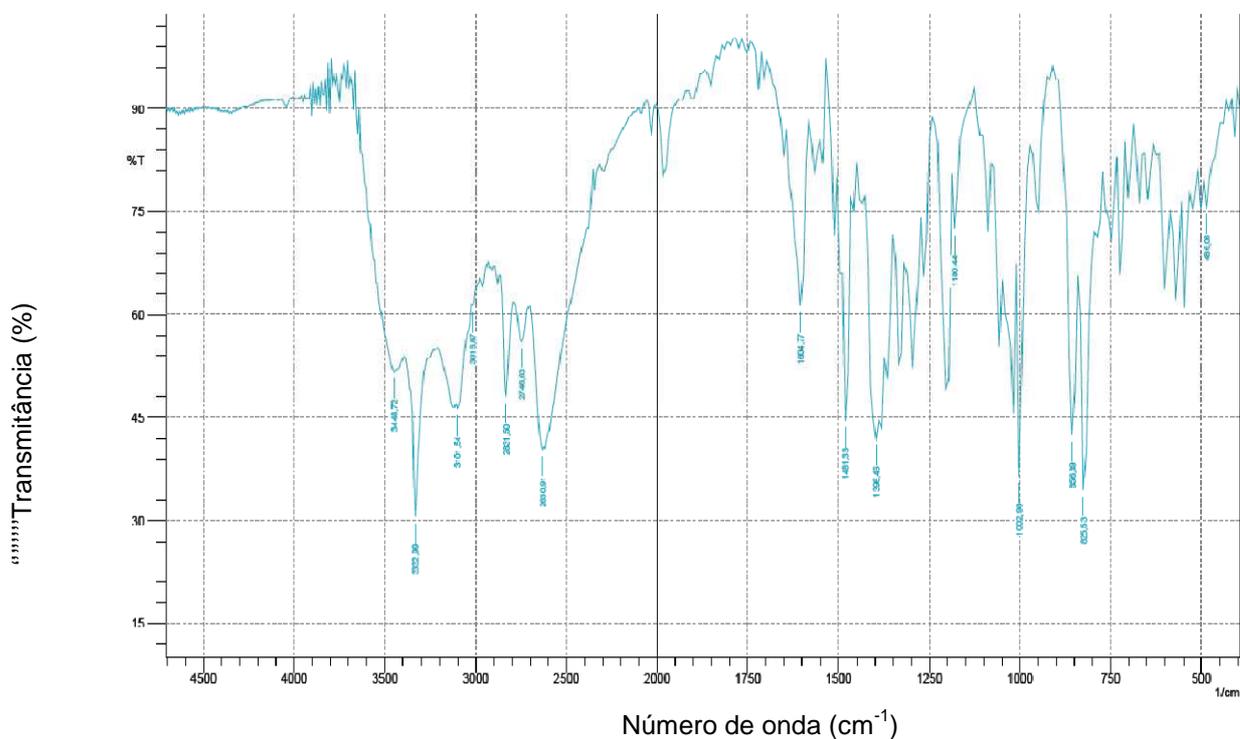


Figura 55. Espectro de infravermelho do ligante 4-((4-iodofenilimino)metil)-5-(hidroximetil)-2-metilpiridin-3-ol - composto (L13).

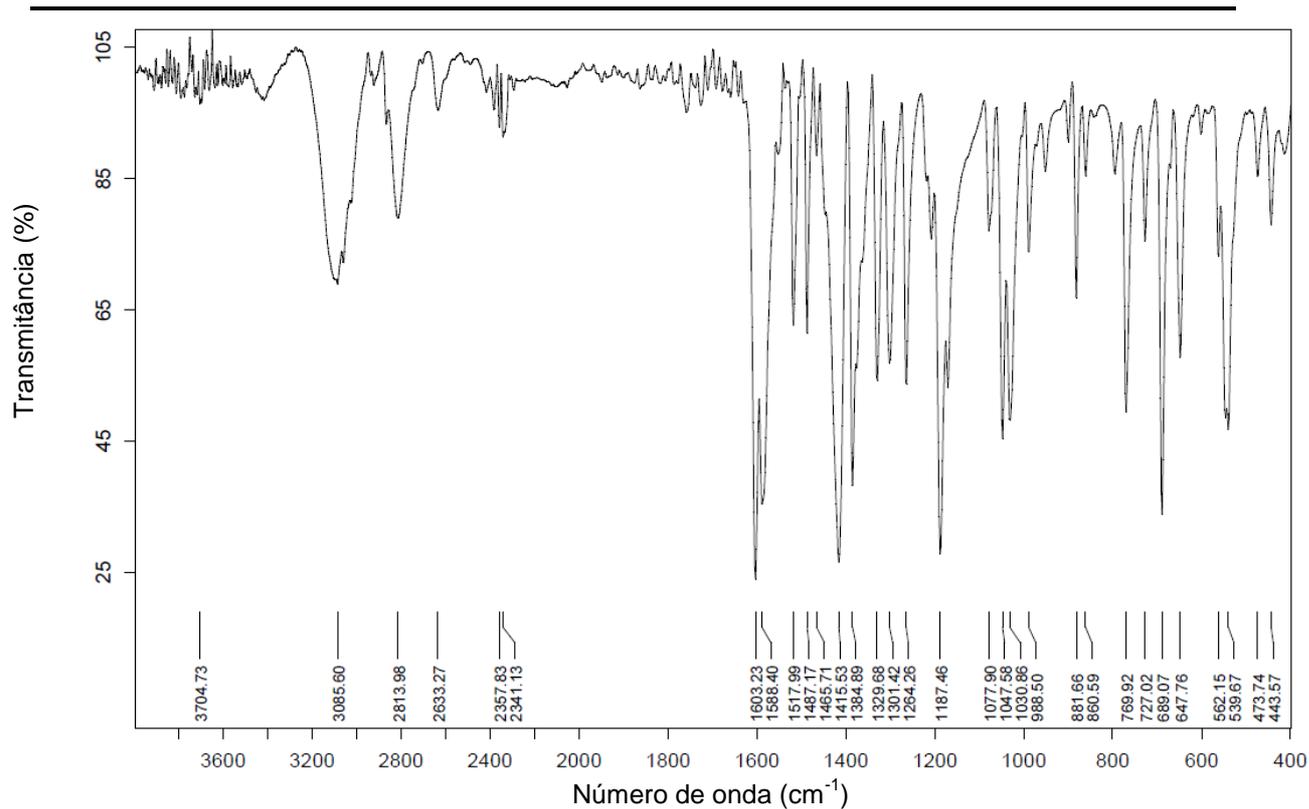


Figura 56. Espectro de infravermelho do composto (C1).

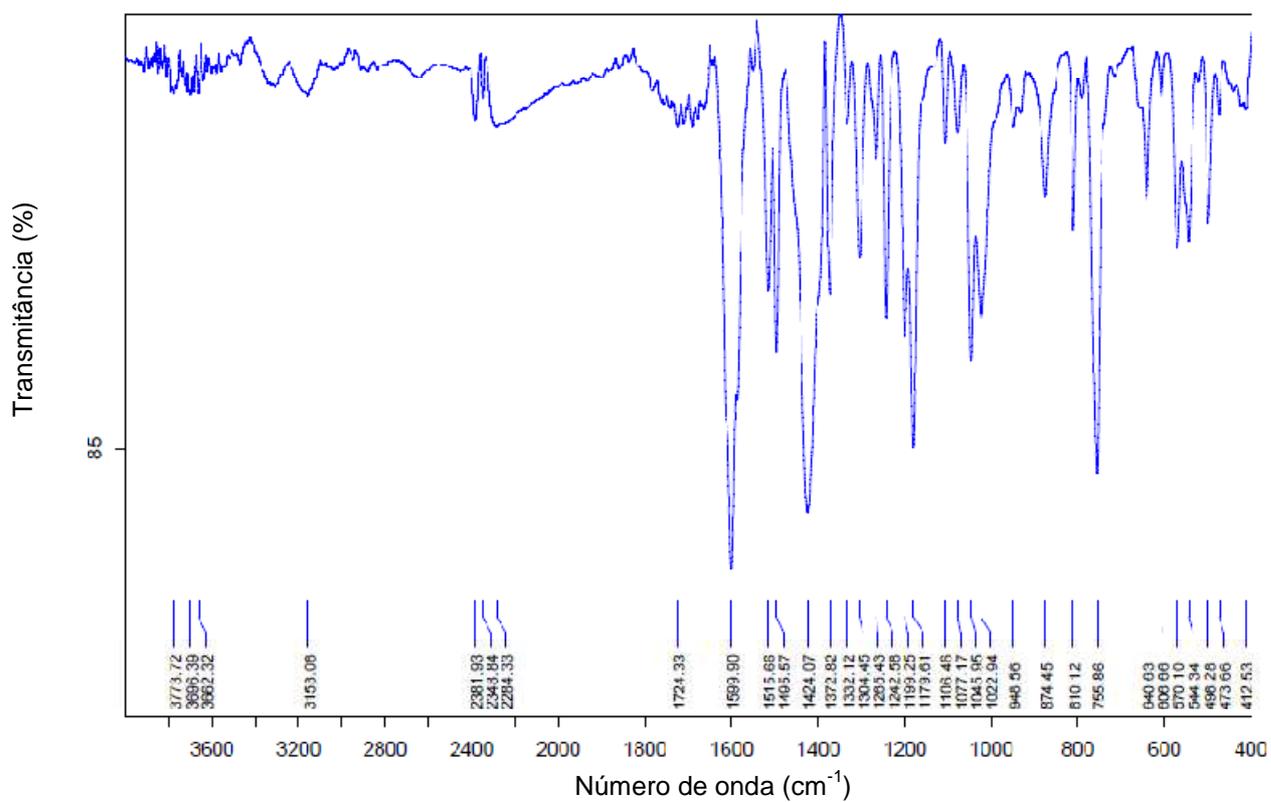


Figura 57. Espectro de infravermelho do composto (C2).

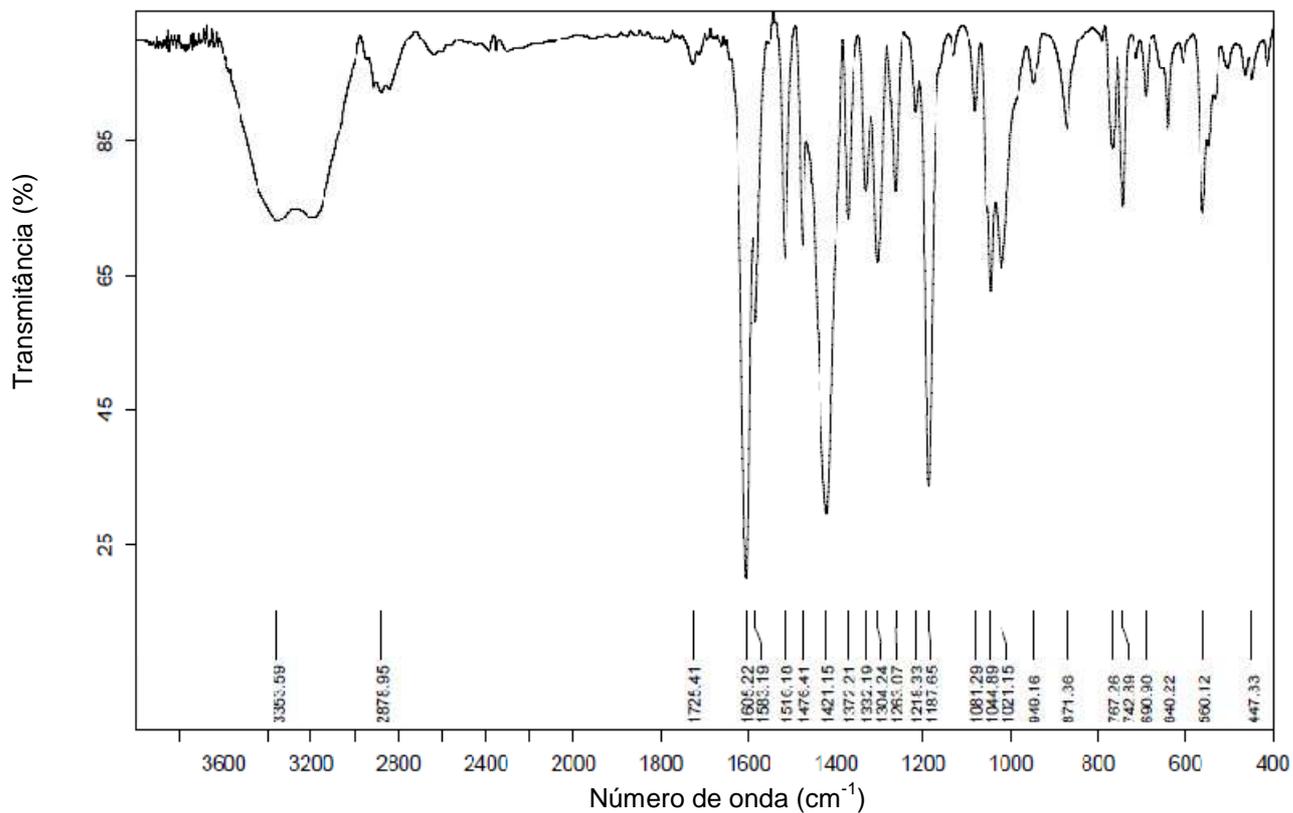


Figura 58. Espectro de infravermelho do composto (C3).

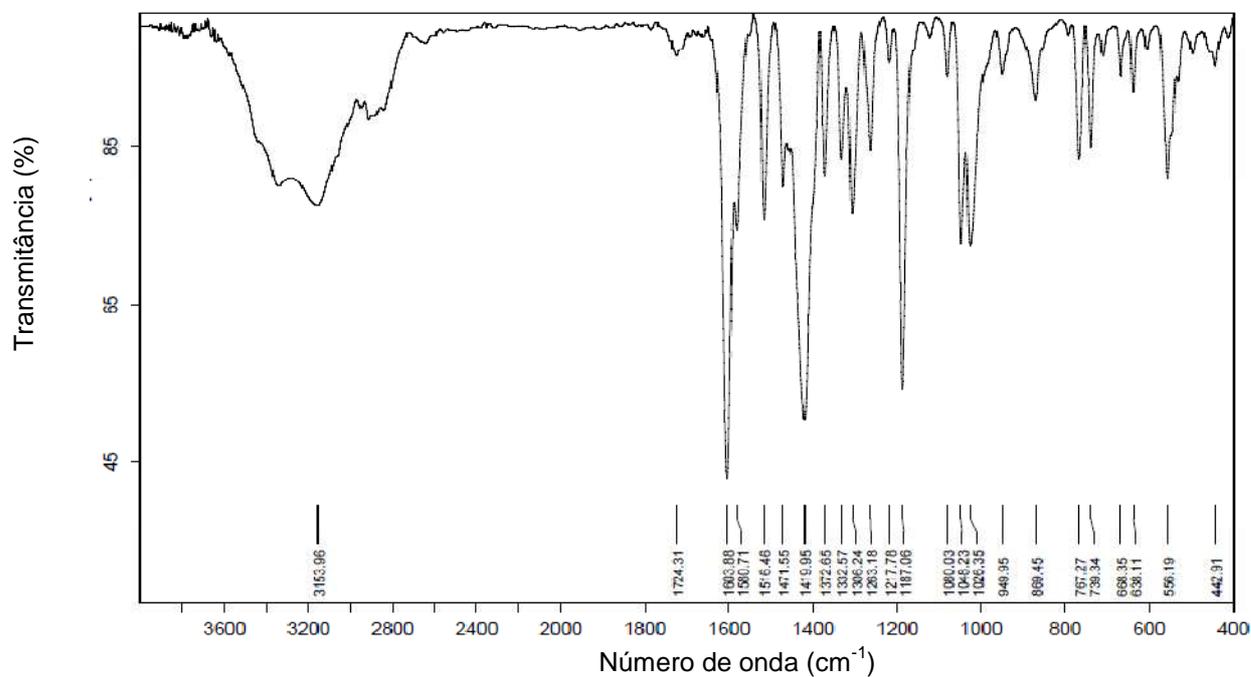


Figura 59. Espectro de infravermelho do composto (C4).

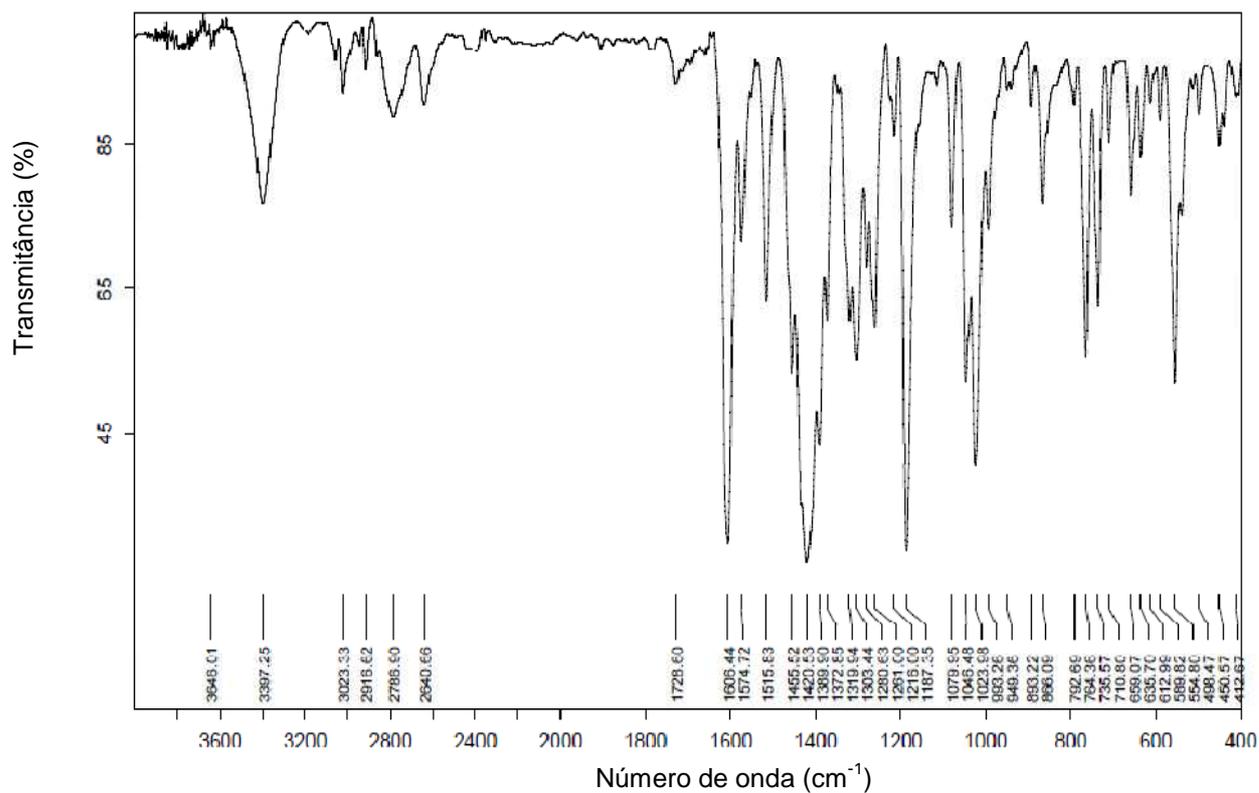


Figura 60. Espectro de infravermelho do composto (C5).

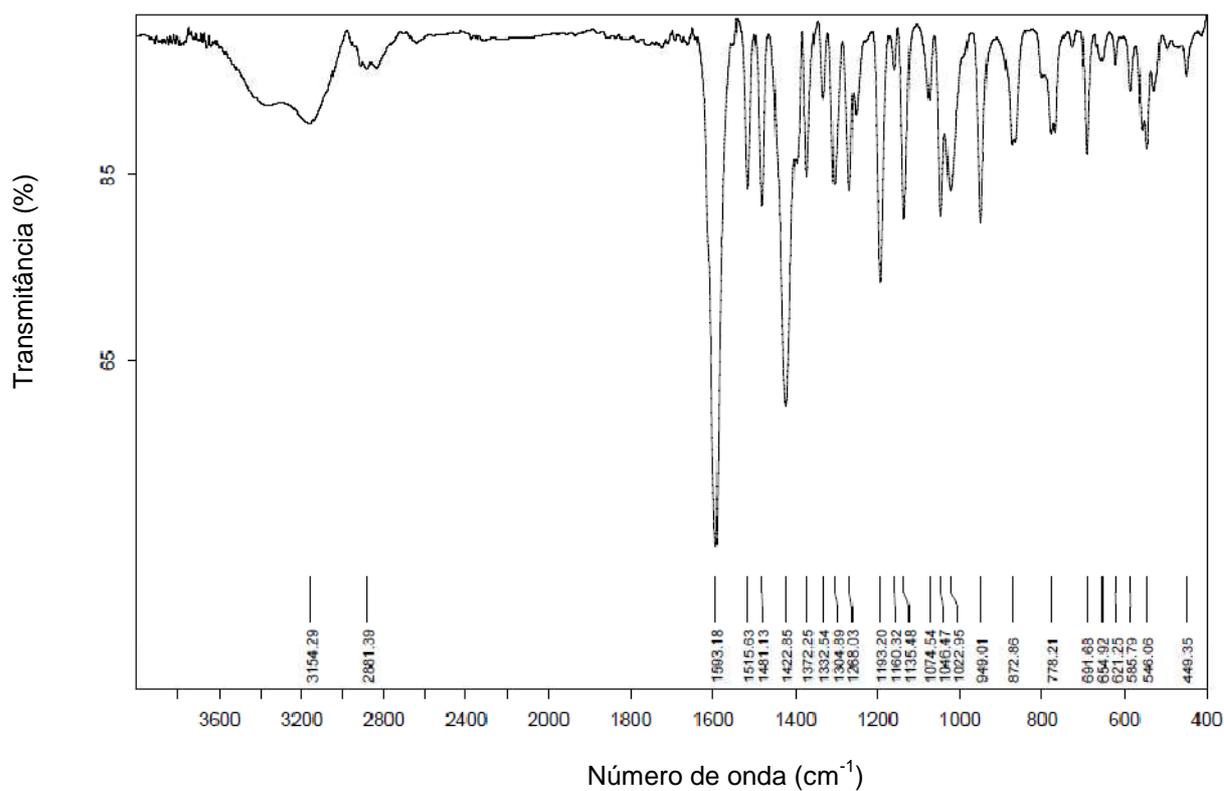


Figura 61. Espectro de infravermelho do composto (C6).

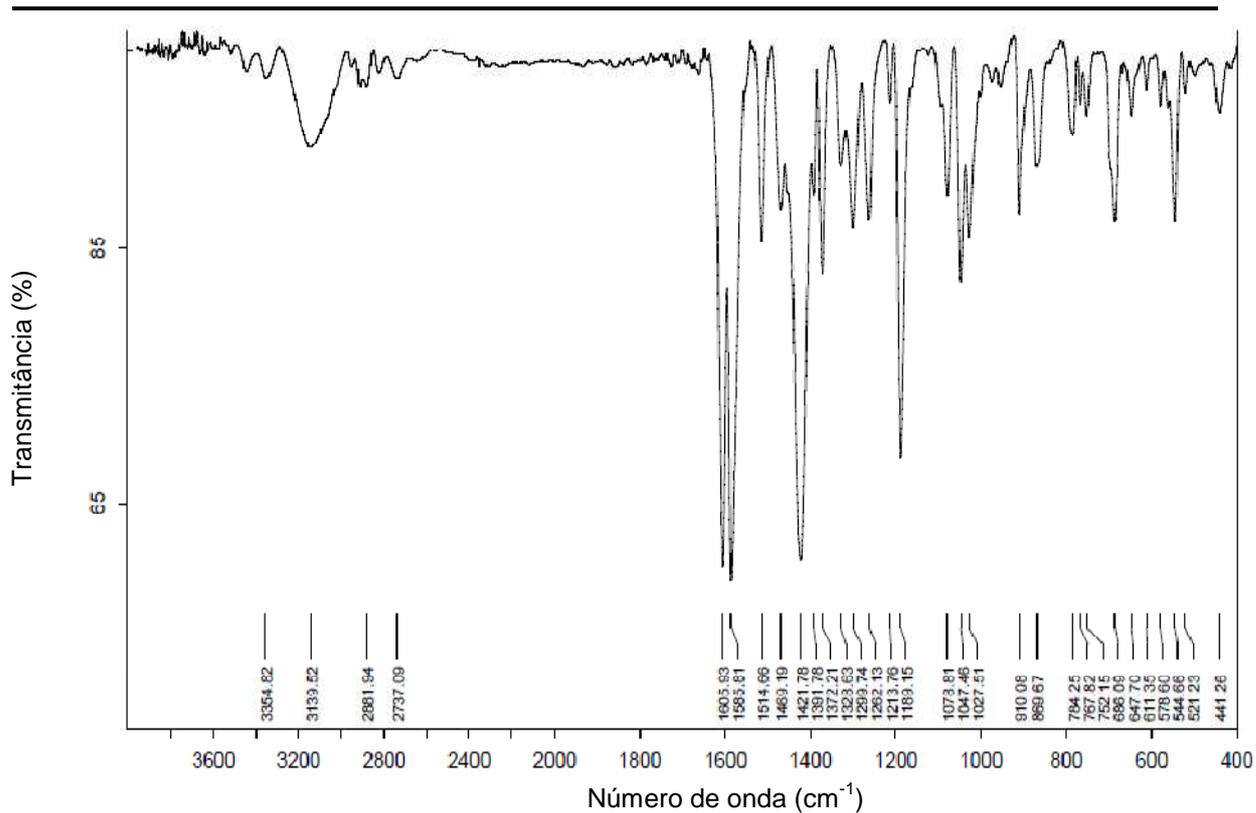


Figura 62. Espectro de infravermelho do composto (C7).

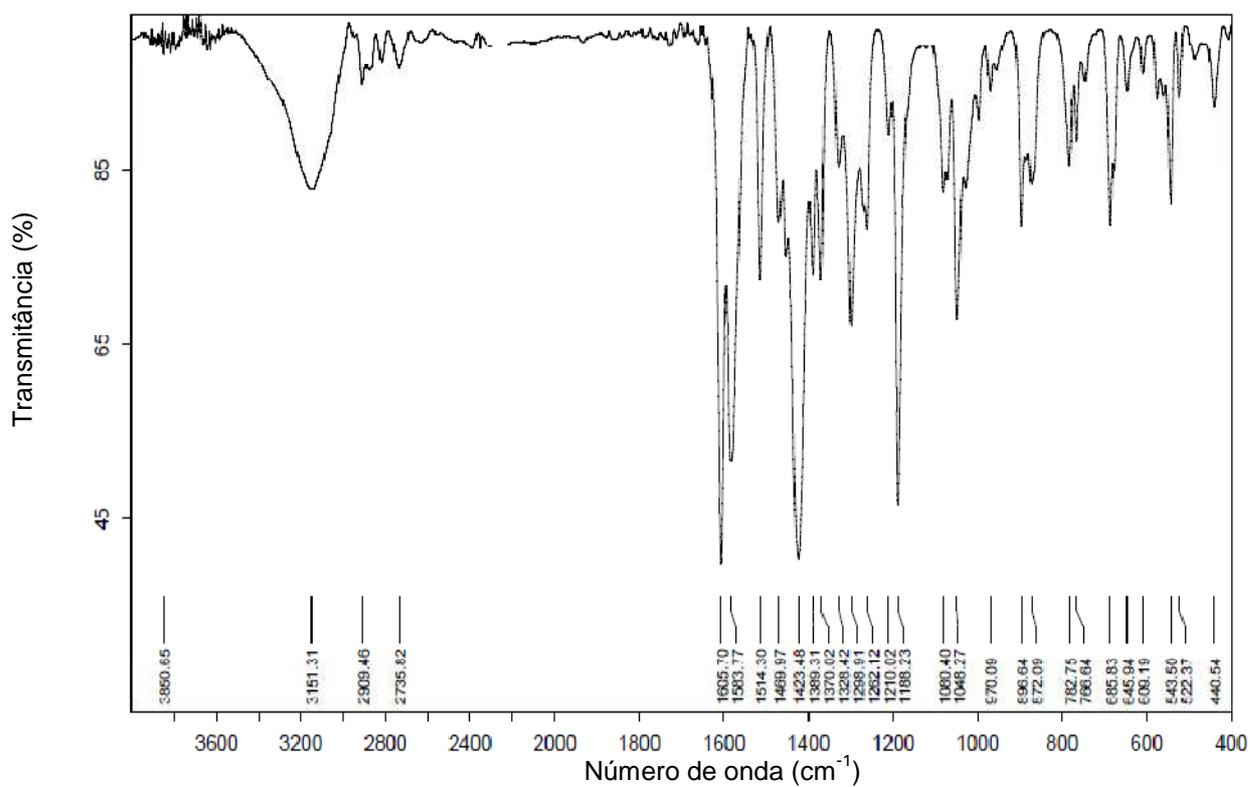


Figura 63. Espectro de infravermelho do composto (C8).

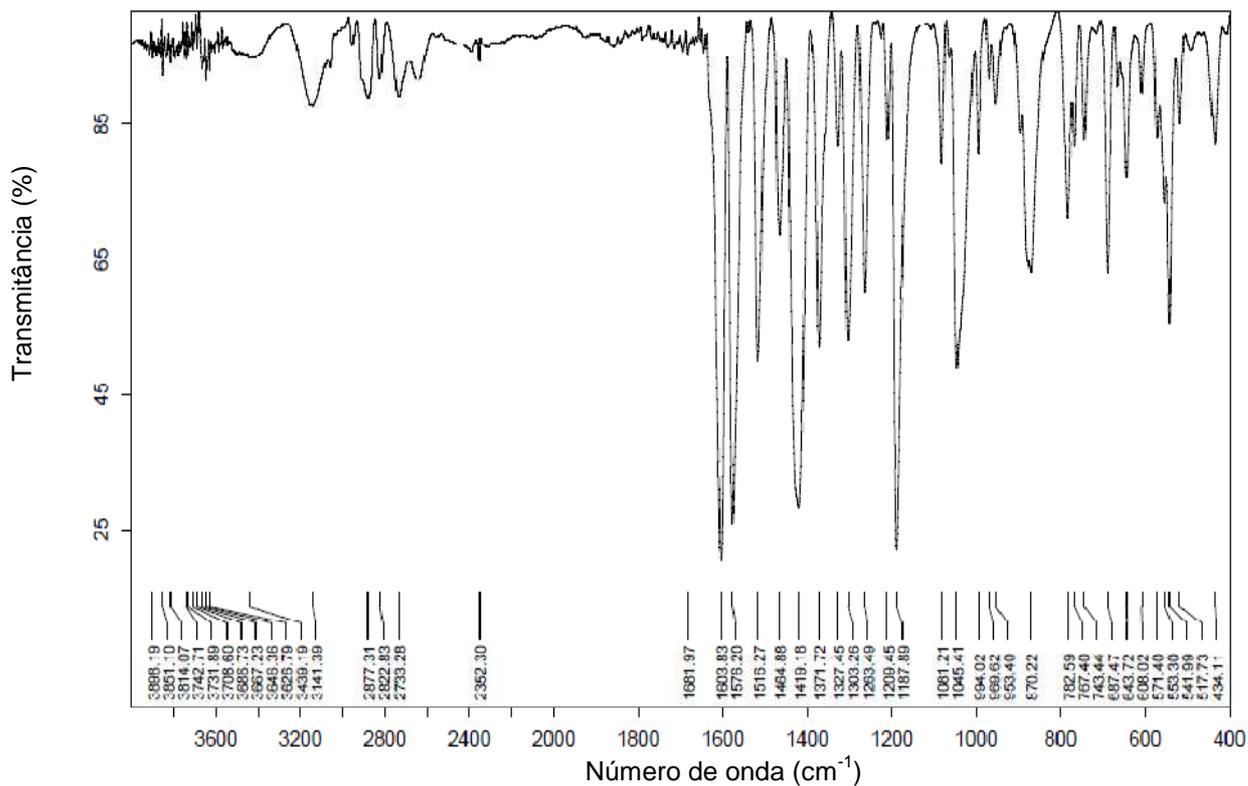


Figura 64. Espectro de infravermelho do composto (C9).

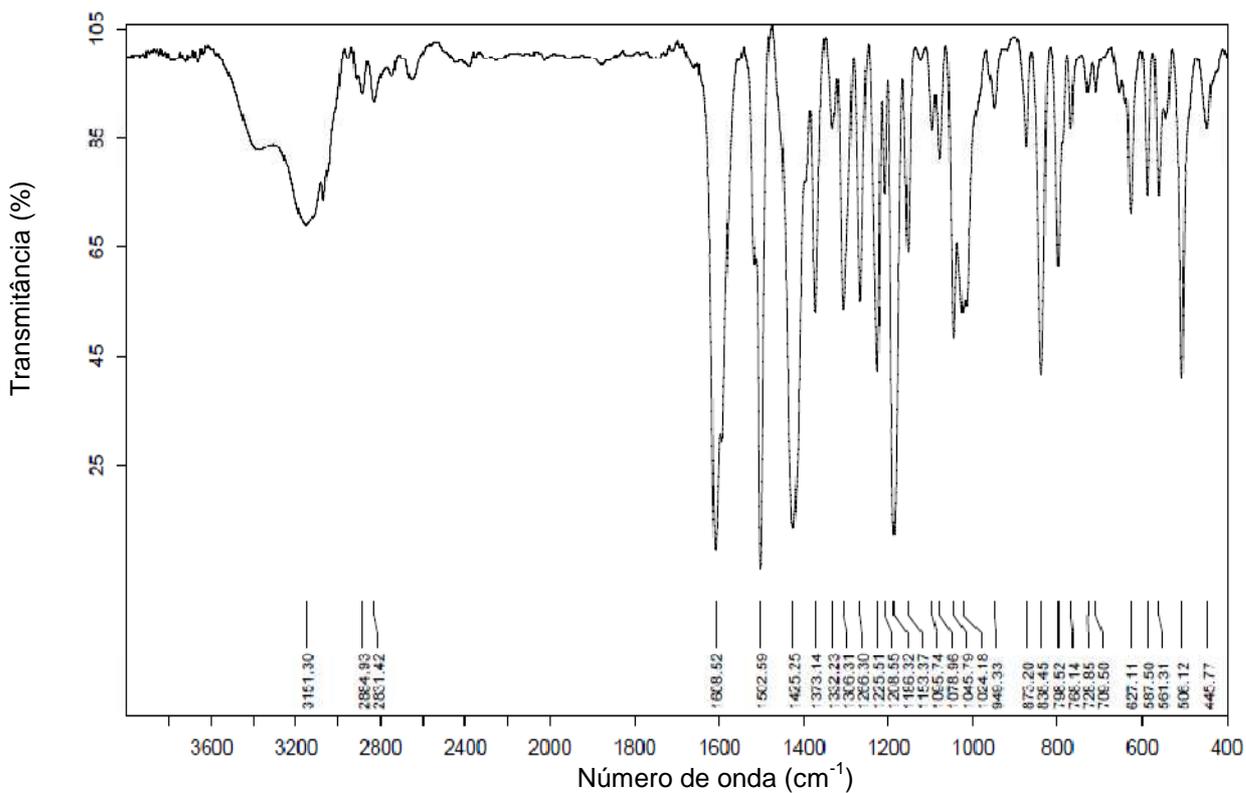


Figura 65. Espectro de infravermelho do composto (C10).

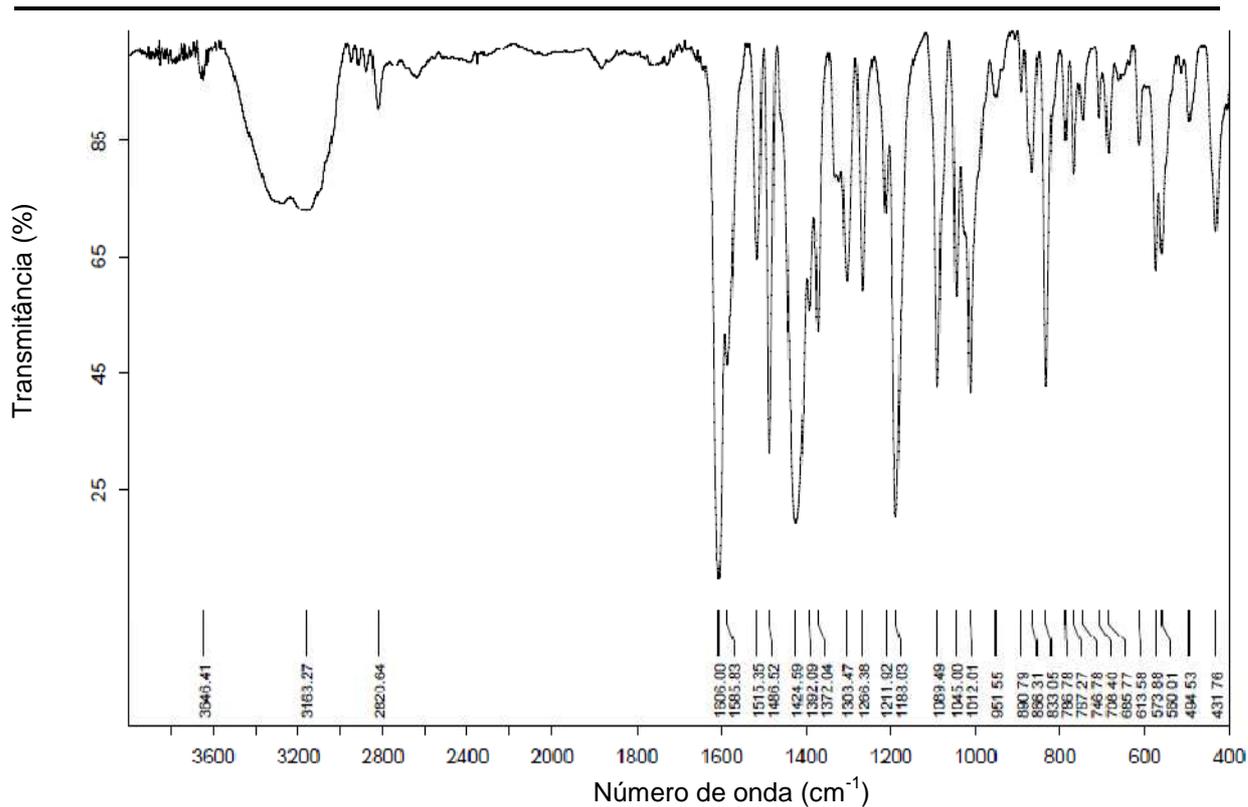


Figura 66. Espectro de infravermelho do composto (C11).

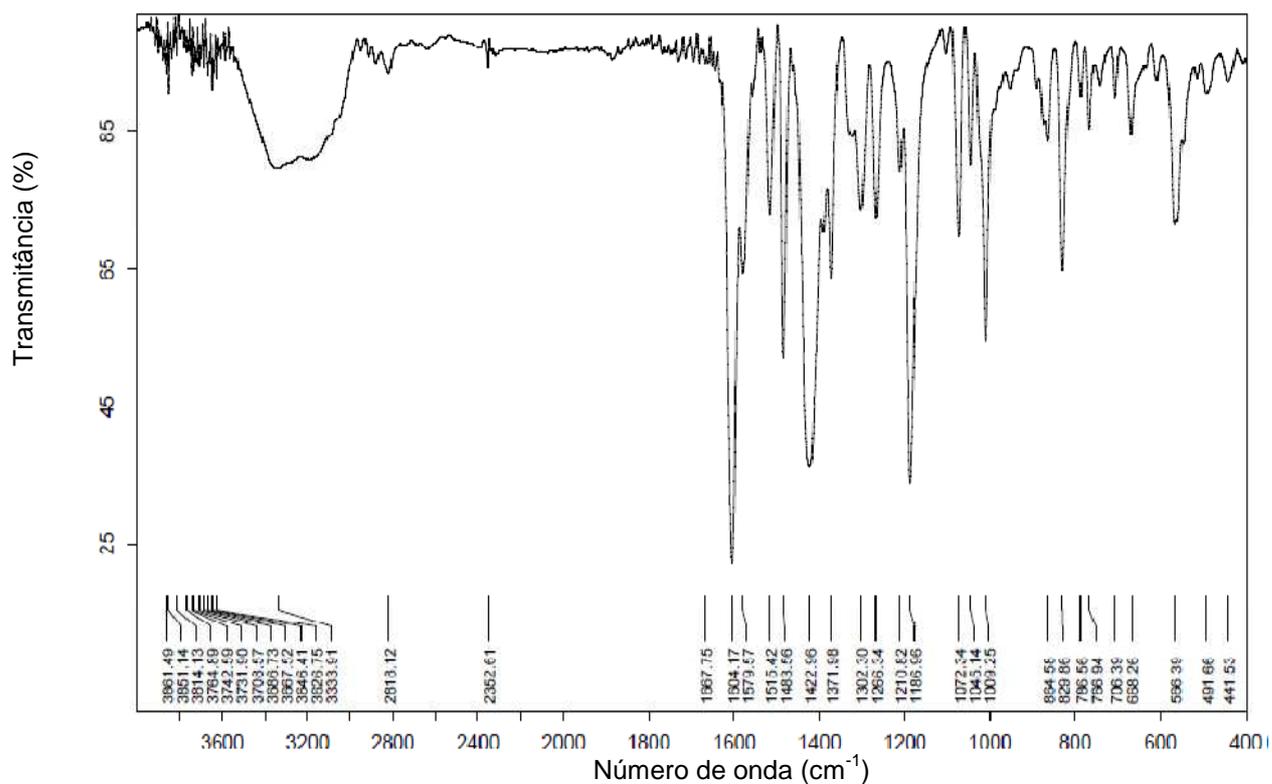


Figura 67. Espectro de infravermelho do composto (C12).

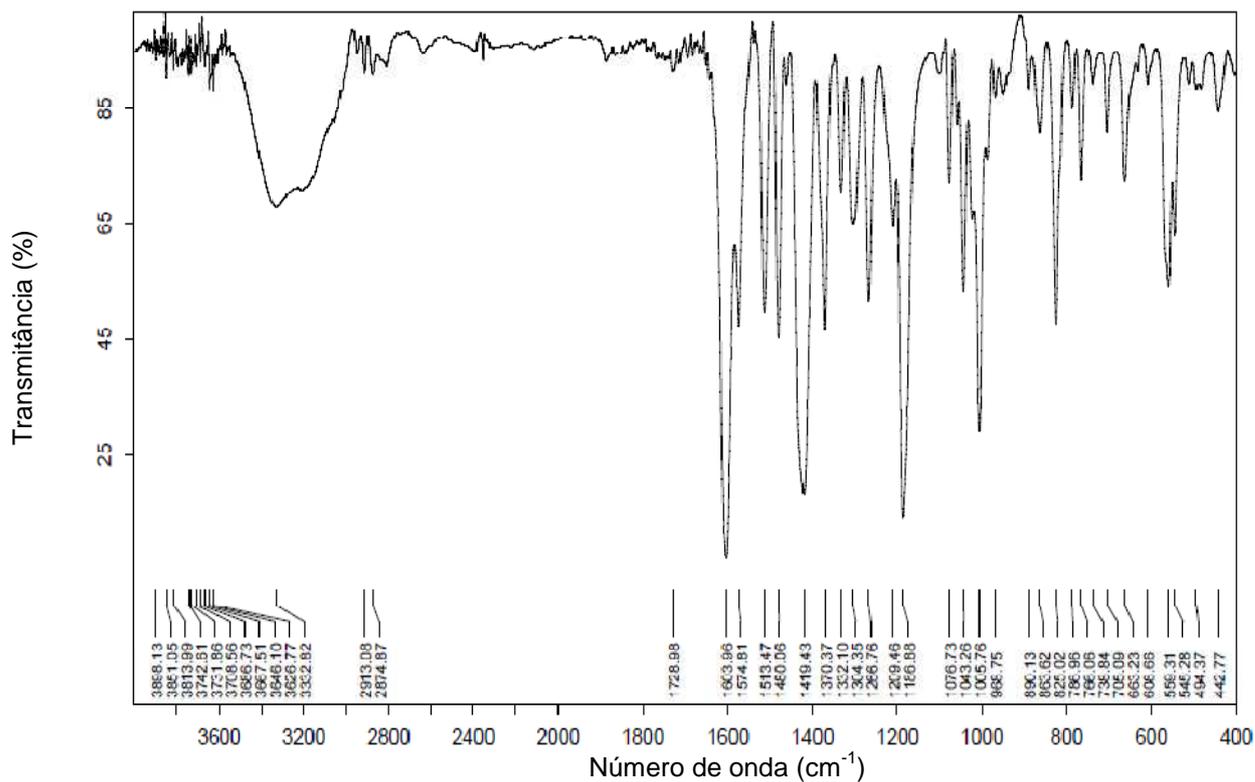


Figura 68. Espectro de infravermelho do composto (C13).

ANEXO 2

Dados da coleta de intensidade e do refinamento das estruturas cristalinas dos compostos **C1** e **C2**.
Desvio padrão entre parênteses.

Composto	C1	C2
Sistema cristalino	Triclínico	Monoclínico
Grupo espacial	$P\bar{1}$ (N° 2)	$P2_1/c$ (N° 14)
Parâmetros de cela		
a (Å)	7,9704 (3)	8,8822 (2)
b (Å)	9,7050 (4)	20,7073 (5)
c (Å)	11,0167(5)	10,3709 (3)
α (°)	113,779 (2)	90
β (°)	96,142 (2)	102,226 (2)
γ (°)	105,776 (2)	90
V (Å ³)	727,40 (5)	1234,57 (6)
Z	1	2
Radiação utilizada Mo-K α	$\lambda = 0,71073$	$\lambda = 0,71073$
T (K)	290 (2)	290 (2)
Coeficiente de absorção (mm ⁻¹)	0,983	0,997
Região de varredura angular θ (°)	2,08 – 27,83	2,28-28,83
Índices de varredura h, k, l		
	$-10 \leq h \leq 9$	$-9 \leq h \leq 9$
	$-12 \leq k \leq 12$	$-12 \leq k \leq 12$
	$-14 \leq l \leq 14$	$-13 \leq l \leq 14$
Número de reflexões:		
Coletadas	19.610	22.610
Independentes	3442	3786
Critério de observação	$[I > 2\sigma(I)]$	$[I > 2\sigma(I)]$
Número de parâmetros	187	178
Correção de absorção	Multi-Scan	Multi-Scan
T_{\min}	0,9326	0,823
T_{\max}	0,9003	0,881
F (000)	339	598
Goodness-of-fit (F ²)	1,058	1,033
Densidade residual (e Å ⁻³)	0,531 e -0,268	0,433 e -0,233
Índices de discordância finais R_1/wR_2	0,0361/0,087	0,0399/0,1372

Anexos

Dados da coleta de intensidade e do refinamento das estruturas cristalinas dos compostos **C5** e **C7**.
Desvio padrão entre parênteses.

Composto	C5	C7
Sistema cristalino	Monoclínico	Triclínico
Grupo espacial	$P 2_1/c$ (N° 14)	$P \bar{1}$ (N° 2)
Parâmetros de cela		
a (Å)	7,7542 (3)	11,6179 (3)
b (Å)	19,1151 (7)	13,1411 (3)
c (Å)	10,5422 (5)	21,2705 (5)
α (°)	90	88,5140 (10)
β (°)	111,277 (2)	87,9510 (10)
γ (°)	90	71,7690 (10)
V (Å ³)	1456,08(10)	3082,06 (13)
Z	4	2
Radiação utilizada Mo-K α	$\lambda = 0,71073$	$\lambda = 0,71073$
T (K)	293 (2)	290 (2)
Coeficiente de absorção (mm ⁻¹)	2,910	0,925
Região de varredura angular θ (°)	2,33 – 27,15	1,85 – 27,19
Índices de varredura h, k, l		
	$-9 \leq h \leq 9$	$-14 \leq h \leq 14$
	$-24 \leq k \leq 24$	$-16 \leq k \leq 16$
	$-12 \leq l \leq 13$	$-27 \leq l \leq 27$
Número de reflexões:		
Coletadas	18294	83697
Independentes	3118	13649
Critério de observação	$[I > 2\sigma(I)]$	$[I > 2\sigma(I)]$
Número de parâmetros	130	
Correção de absorção	Gaussiana	Gaussiana
T_{\min}	0,3372	0,9983
T_{\max}	0,4324	0,9054
F (000)	774	1340
Goodness-of-fit (F^2)	1,080	1,143
Densidade residual (e Å ⁻³)	0,331 e -0,443	0,213 e -0,3234
Índices de discordância finais R_1/wR_2	0,0421/0,1023	0,0866/0,2462

Anexos

Dados da coleta de intensidade e do refinamento das estruturas cristalinas dos compostos **C8** e **C9**.
Desvio padrão entre parênteses.

Composto	C8	C9
Sistema cristalino	Triclínico	Triclínico
Grupo espacial	$P\bar{1}$ (N° 2)	$P\bar{1}$ (N° 2)
Parâmetros de cela		
a (Å)	14,3066 (4)	12,1374 (2)
b (Å)	14,6722 (4)	13,2766 (2)
c (Å)	16,6364 (5)	21,0702 (4)
α (°)	110,623 (2)	88,3110 (10)
β (°)	114,891 (2)	87,1080 (10)
γ (°)	90,693 (2)	75,8520 (10)
V (Å ³)	2911,4006 (14)	3287,63 (10)
Z	2	2
Radiação utilizada Mo-K α	$\lambda = 0,71073$	$\lambda = 0,71073$
T (K)	293 (2)	290 (2)
Coeficiente de absorção (mm ⁻¹)	3,533	2,588
Região de varredura angular θ (°)	1,47 – 27,16	1,58 – 27,19
Índices de varredura h, k, l		
	$-18 \leq h \leq 18$	$-15 \leq h \leq 15$
	$-17 \leq k \leq 19$	$-17 \leq k \leq 16$
	$-21 \leq l \leq 21$	$-27 \leq l \leq 27$
Número de reflexões:		
Coletadas	83430	88729
Independentes	12910	14561
Critério de observação	$[I > 2\sigma(I)]$	$[I > 2\sigma(I)]$
Número de parâmetros	713	713
Correção de absorção	Gaussiana	Gaussiana
T_{\min}	0,6502	0,526
T_{\max}	0,7251	0,3101
F (000)	1396	1708
Goodness-of-fit (F^2)	1,248	1,048
Densidade residual (e Å ⁻³)	0,9778 e -0,564	0,278 e -0,229
Índices de discordância finais R_1/wR_2	0,1084/0,2272	0,0594/0,1502

Anexos

Dados da coleta de intensidade e do refinamento das estruturas cristalinas dos compostos **C10** e **C11**. Desvio padrão entre parênteses.

Composto	C10	C11
Sistema cristalino	Triclínico	Triclínico
Grupo espacial	$P\bar{1}$ (N° 2)	$P\bar{1}$ (N° 2)
Parâmetros de cela		
a (Å)	40,51 (2)	14,1533 (8)
b (Å)	12,988 (7)	14,6701 (9)
c (Å)	28,642 (16)	16,3361 (10)
α (°)	90	110,6231 (2)
β (°)	134,930 (6)	114,372 (3)
γ (°)	90	91,891 (3)
V (Å ³)	1492 (8)	2855,7 (3)
Z	2	2
Radiação utilizada Mo-K α	$\lambda = 0,71073$	$\lambda = 0,71073$
T (K)	293 (2)	293 (± 2)
Coeficiente de absorção (mm ⁻¹)	0,880	0,992
Região de varredura angular θ (°)	1,42 – 27,32	1,48 – 27,32
Índices de varredura h, k, l		
	$-32 \leq h \leq 52$	$-18 \leq h \leq 18$
	$-16 \leq k \leq 7$	$-18 \leq k \leq 18$
	$-36 \leq l \leq 26$	$-20 \leq l \leq 20$
Número de reflexões:		
Coletadas	17861	79188
Independentes	11369	12644
Critério de observação	$[I > 2\sigma(I)]$	$[I > 2\sigma(I)]$
Número de parâmetros	721	701
Correção de absorção	Gaussiana	Gaussiana
T_{\min}	0,8621	0,8621
T_{\max}	0,9864	0,9864
F (000)	4912	1260
Goodness-of-fit (F^2)	1,525	1,040
Densidade residual (e Å ⁻³)	0,433 e -0,654	0,401 e -0,541
Índices de discordância finais R_1/wR_2	0,1090/0,2499	0,073/0,2204

Anexos

Dados da coleta de intensidade e do refinamento das estruturas cristalinas do composto **C12**. Desvio padrão entre parênteses.

Composto	C12
Sistema cristalino	Triclínico
Grupo espacial	$P\bar{1}$ (N° 2)
Parâmetros de cela	
a (Å)	11,7764 (12)
b (Å)	13,1344 (14)
c (Å)	21,351 (3)
α (°)	89,215 (6)
β (°)	89,293 (6)
γ (°)	79,279 (5)
V (Å ³)	3244,3 (6)
Z	2
Radiação utilizada Mo-K α	$\lambda = 0,71073$
T (K)	293 (2)
Coeficiente de absorção (mm ⁻¹)	3,185
Região de varredura angular θ (°)	1,58 – 24,86
Índices de varredura h, k, l	
	$-14 \leq h \leq 14$
	$-16 \leq k \leq 16$
	$-27 \leq l \leq 27$
Número de reflexões:	
Coletadas	86736
Independentes	13821
Critério de observação	$[I > 2\sigma(I)]$
Número de parâmetros	810
Correção de absorção	Gaussiana
T_{\min}	0,3202
T_{\max}	0,7052
F (000)	1600
Goodness-of-fit (F ²)	1,035
Densidade residual (e Å ⁻³)	0,111 e -0,254
Índices de discordância finais R_1/wR_2	0,031/0,0122

ANEXO 3

O Anexo 3 contém os espectros na região do ultravioleta obtidos para os ligantes e complexos sintetizados neste trabalho. Os dados foram obtidos por meio da leitura de diferentes concentrações de cada composto na região de 200 nm até 800 nm. Ao final, calculou-se o valor de ϵ (coeficiente de absorvidade molar).

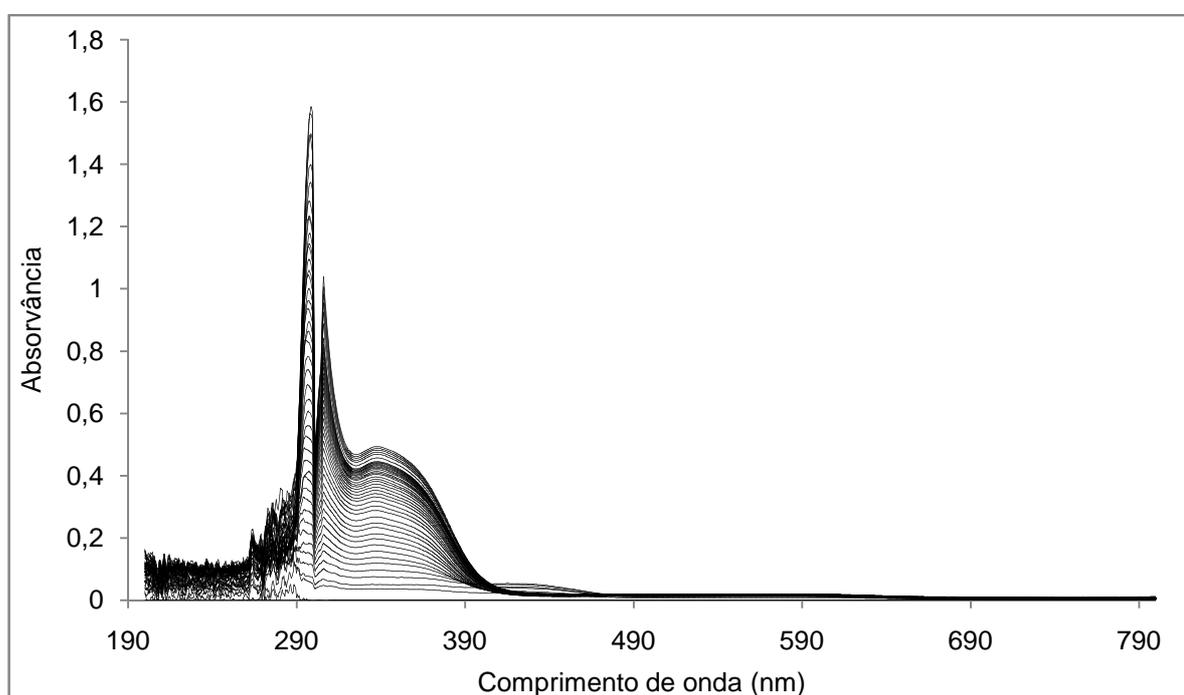


Figura 69. Espectros de diferentes concentrações do ligante 4-(5-hidroximetil)-2-metilpiridin-3-ol – composto (L1) em DMF, na região do UV-Vis.

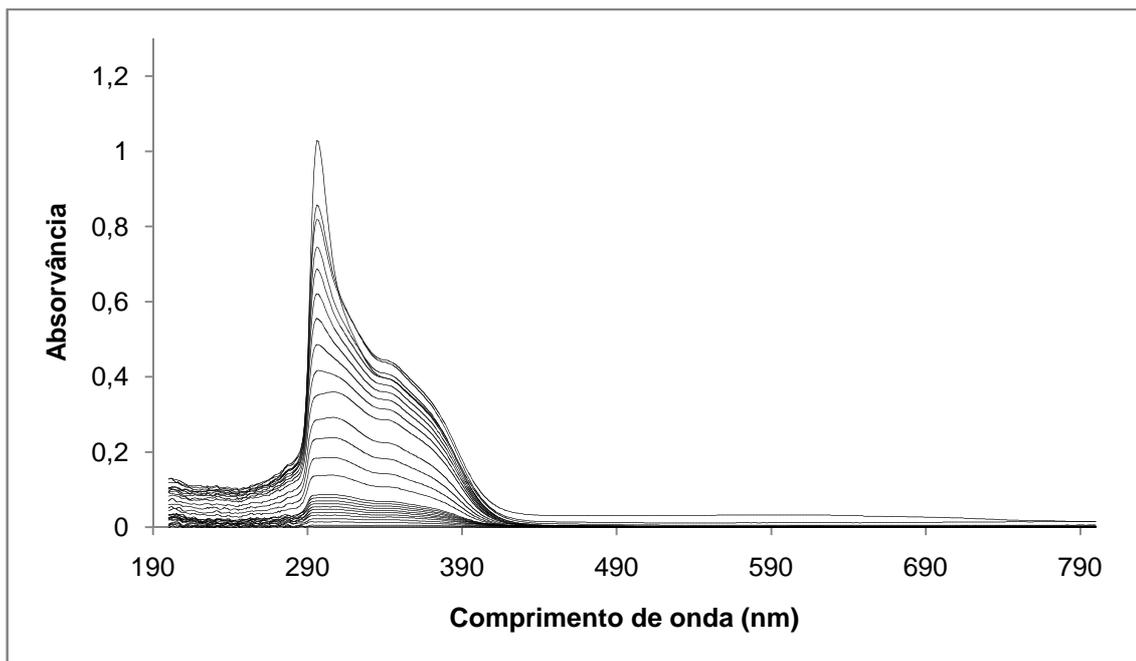


Figura 70. Espectros de diferentes concentrações do ligante 4-((2-fluorofenilimino)metil)-5-(hidroximetil)-2-metilpiridin-3-ol – composto (L2) em DMF, na região do UV-Vis.

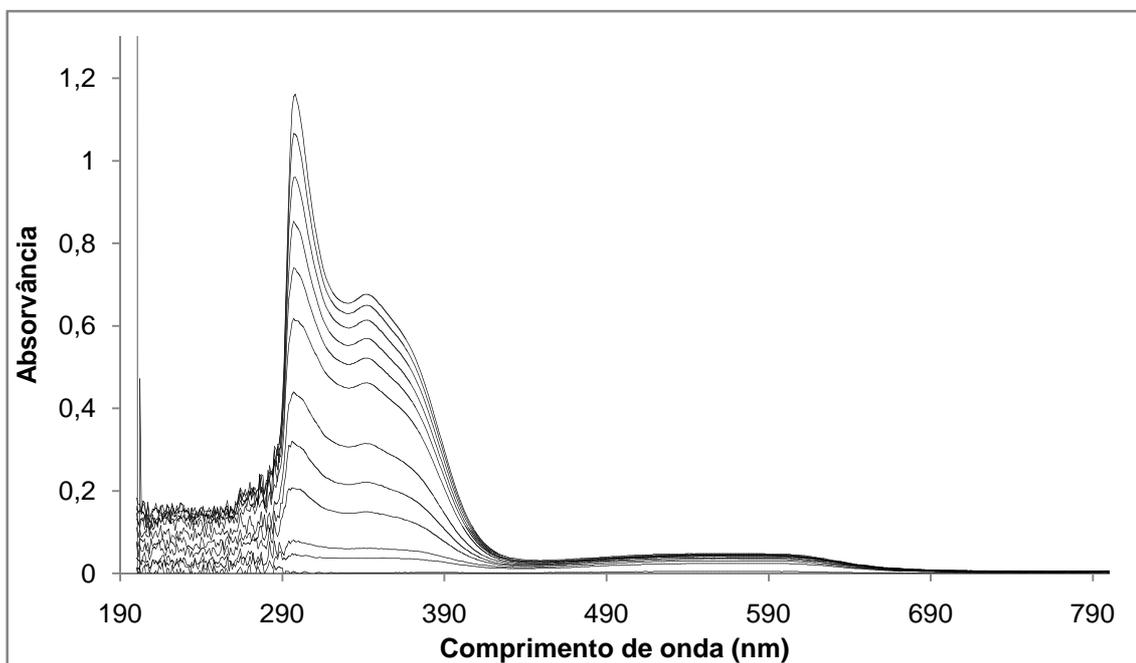


Figura 71. Espectros de diferentes concentrações do ligante 4-((2-clorofenilimino)metil)-5-(hidroximetil)-2-metilpiridin-3-ol – composto (L3) em DMF, na região do UV-Vis.

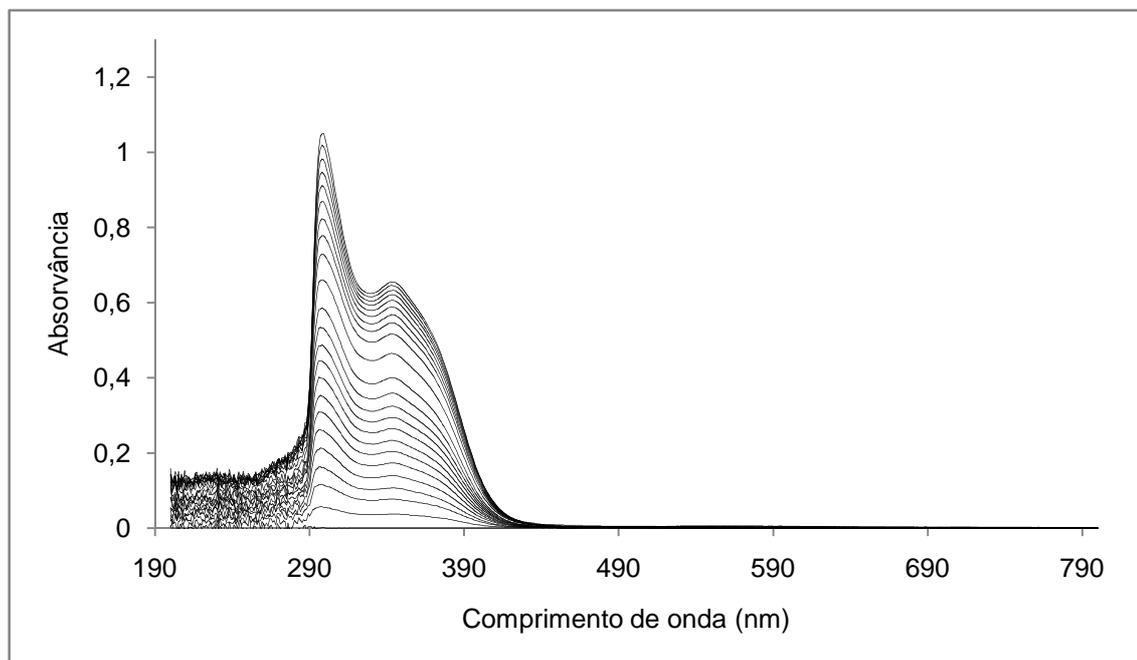


Figura 72. Espectros de diferentes concentrações do ligante 4-((2-bromofenilimino)metil)-5-(hidroximetil)-2-metilpiridin-3-ol – composto (L4) em DMF, na região do UV-Vis.

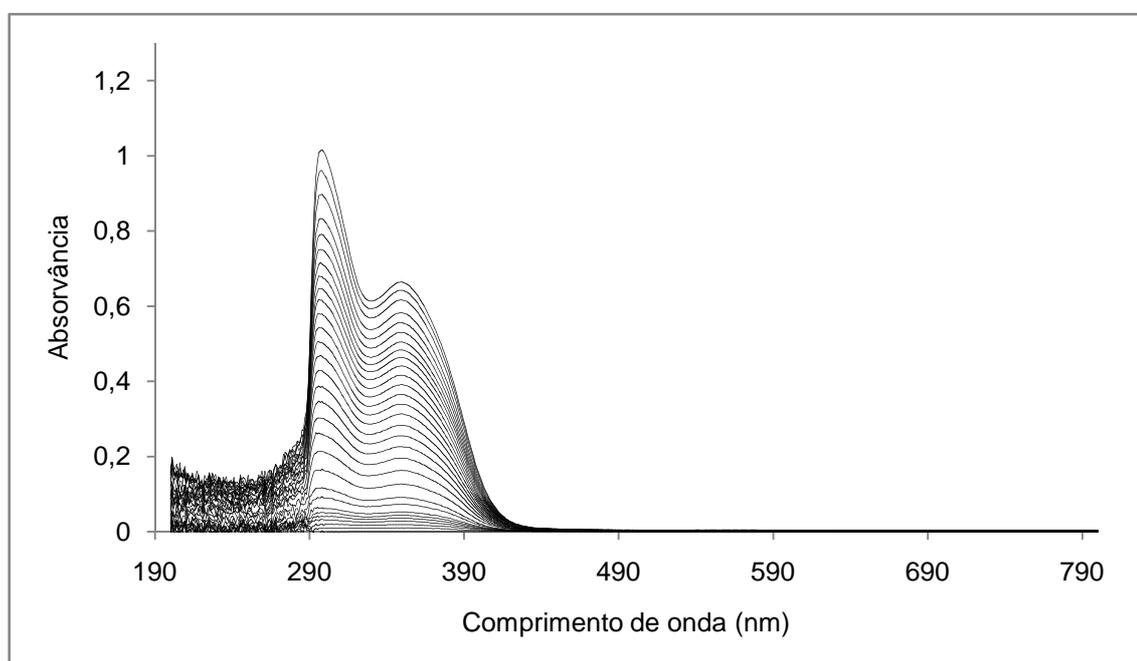


Figura 73. Espectros de diferentes concentrações do ligante 4-((2-iodofenilimino)metil)-5-(hidroximetil)-2-metilpiridin-3-ol – composto (L5) em DMF, na região do UV-Vis.

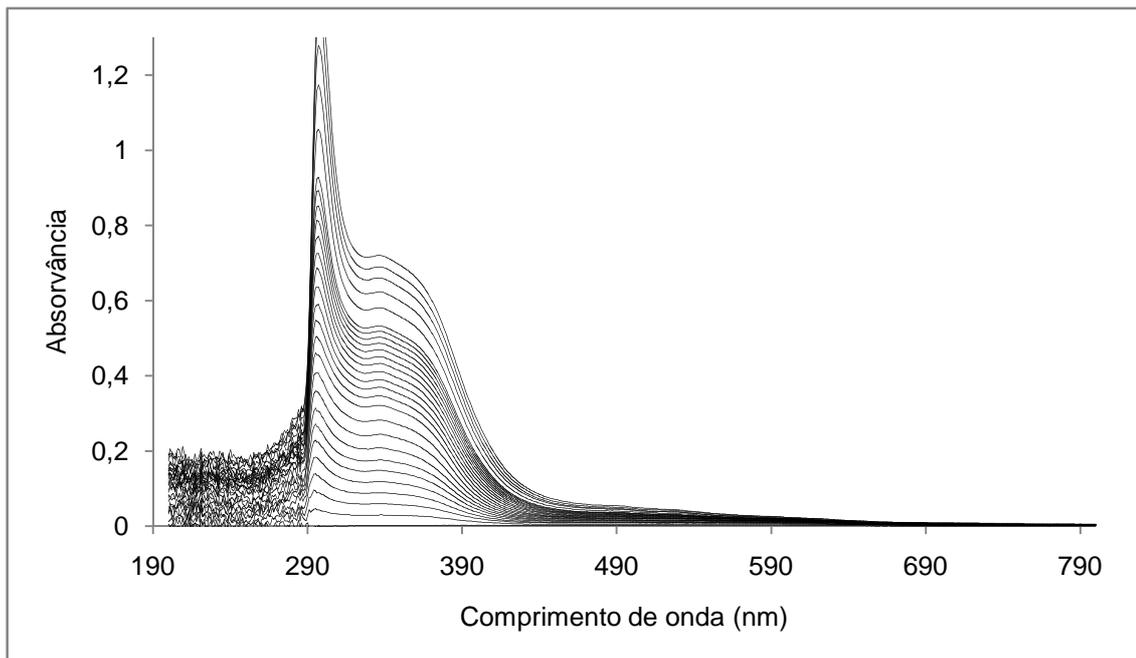


Figura 74. Espectros de diferentes concentrações do ligante 4-((3-fluorfenilimino)metil)-5-(hidroximetil)-2-metilpiridin-3-ol – composto (L6) em DMF, na região do UV-Vis.

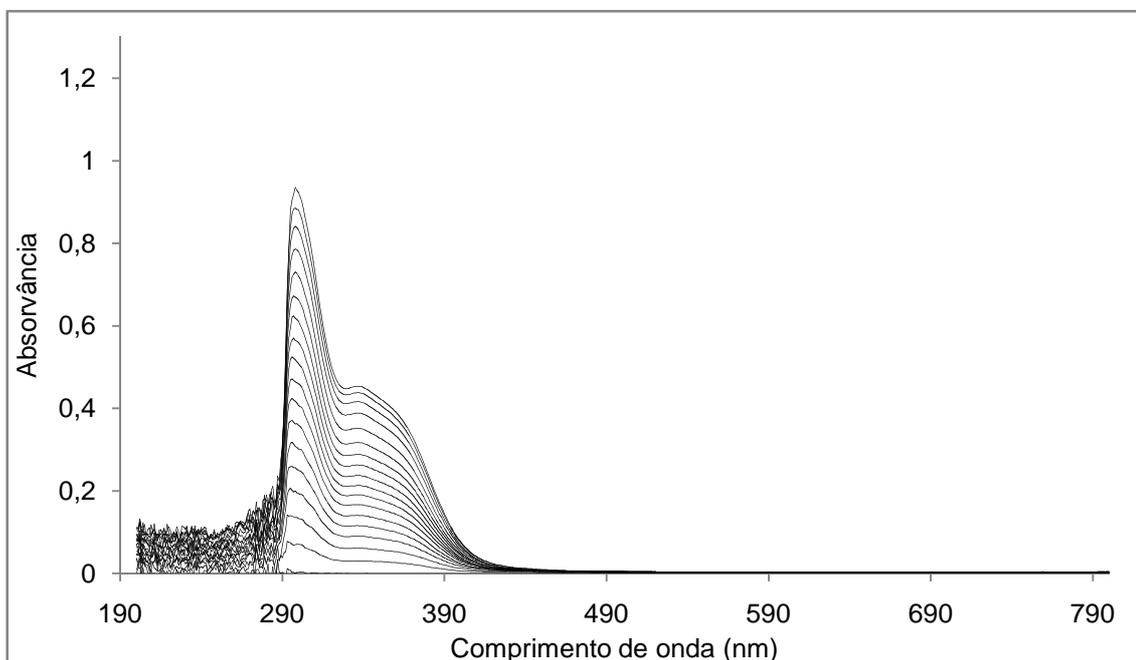


Figura 75. Espectros de diferentes concentrações do ligante 4-((3-clorofenilimino)metil)-5-(hidroximetil)-2-metilpiridin-3-ol – composto (L7) em DMF, na região do UV-Vis.

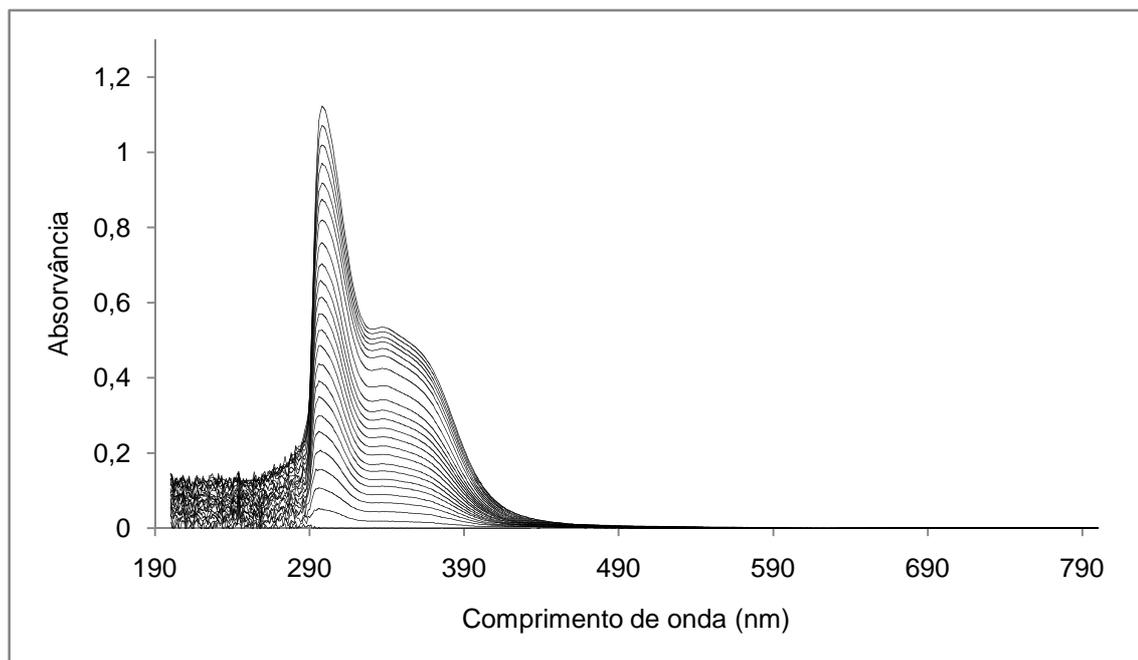


Figura 76. Espectros de diferentes concentrações do ligante 4-((3-bromofenilimino)metil)-5-(hidroximetil)-2-metilpiridin-3-ol – composto (L8) em DMF, na região do UV-Vis.

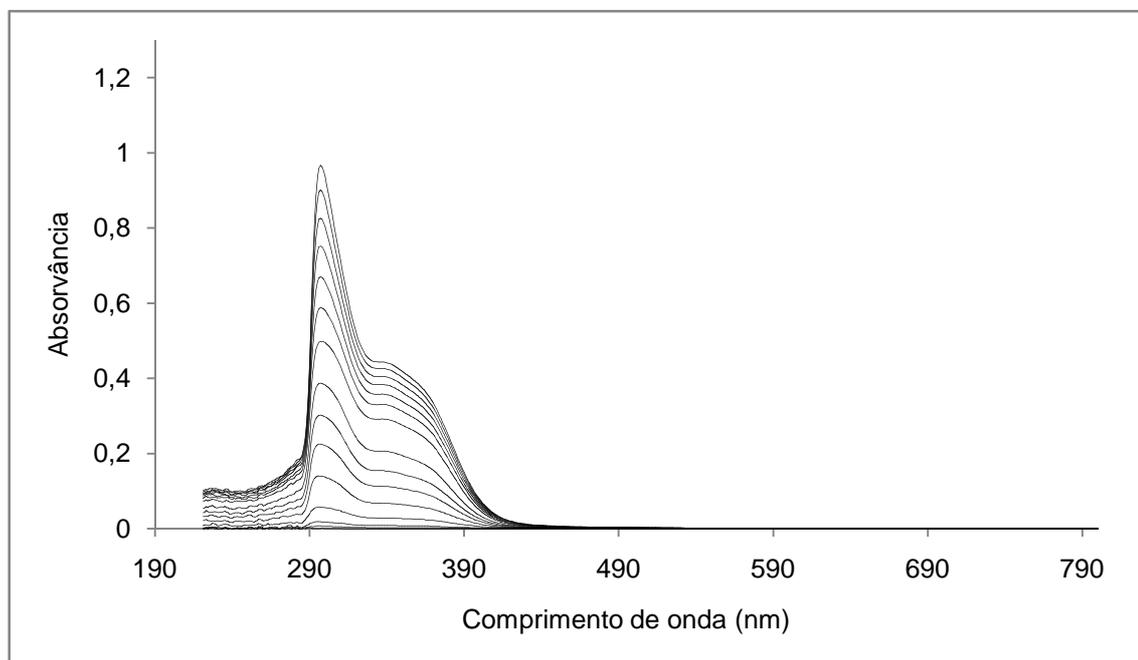


Figura 77. Espectros de diferentes concentrações do ligante 4-((3-iodofenilimino)metil)-5-(hidroximetil)-2-metilpiridin-3-ol – composto (L9) em DMF, na região do UV-Vis.

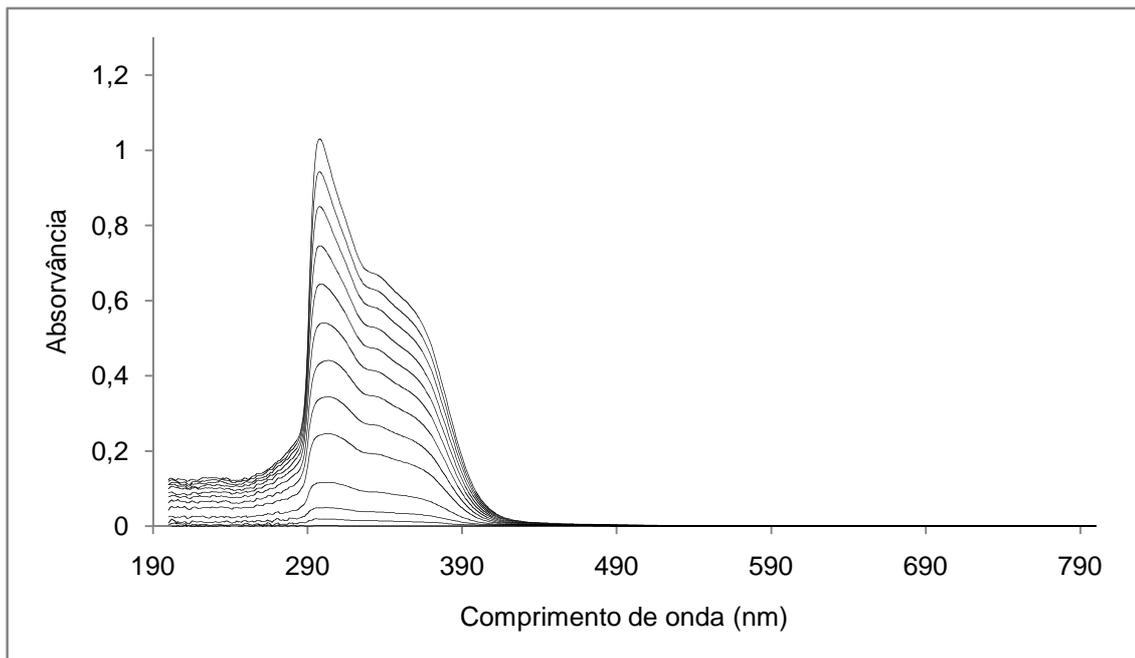


Figura 78. Espectros de diferentes concentrações do ligante 4-((4-fluorfenilimino)metil)-5-(hidroximetil)-2-metilpiridin-3-ol – composto (L10) em DMF, na região do UV-Vis.

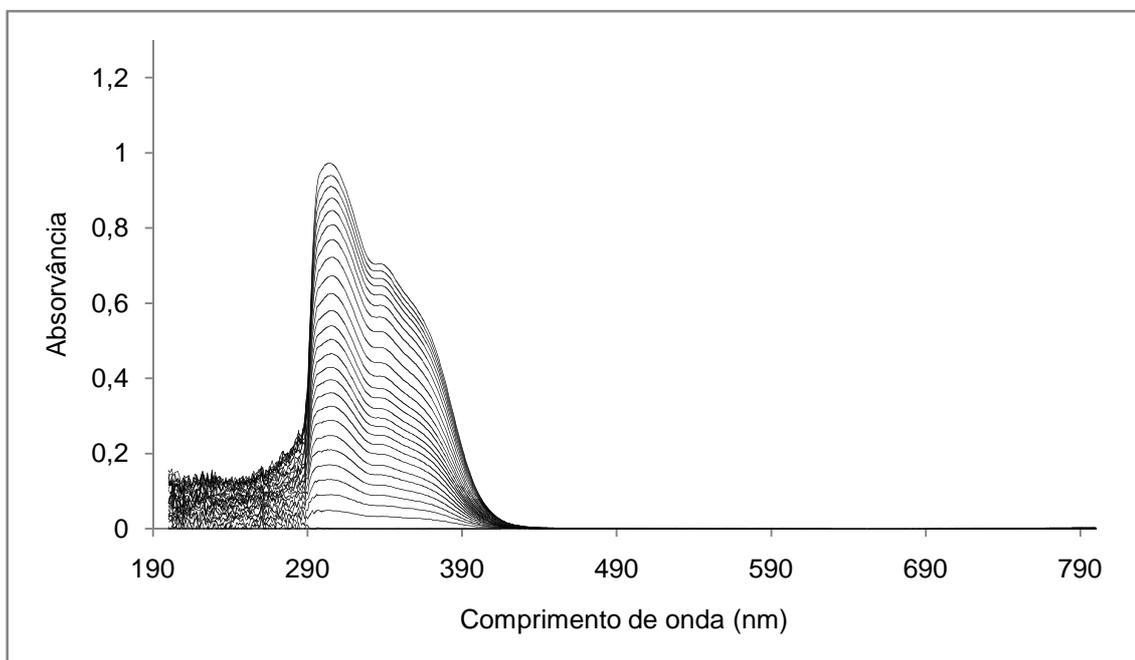


Figura 79. Espectros de diferentes concentrações do ligante 4-((4-clorofenilimino)metil)-5-(hidroximetil)-2-metilpiridin-3-ol – composto (L11) em DMF, na região do UV-Vis.

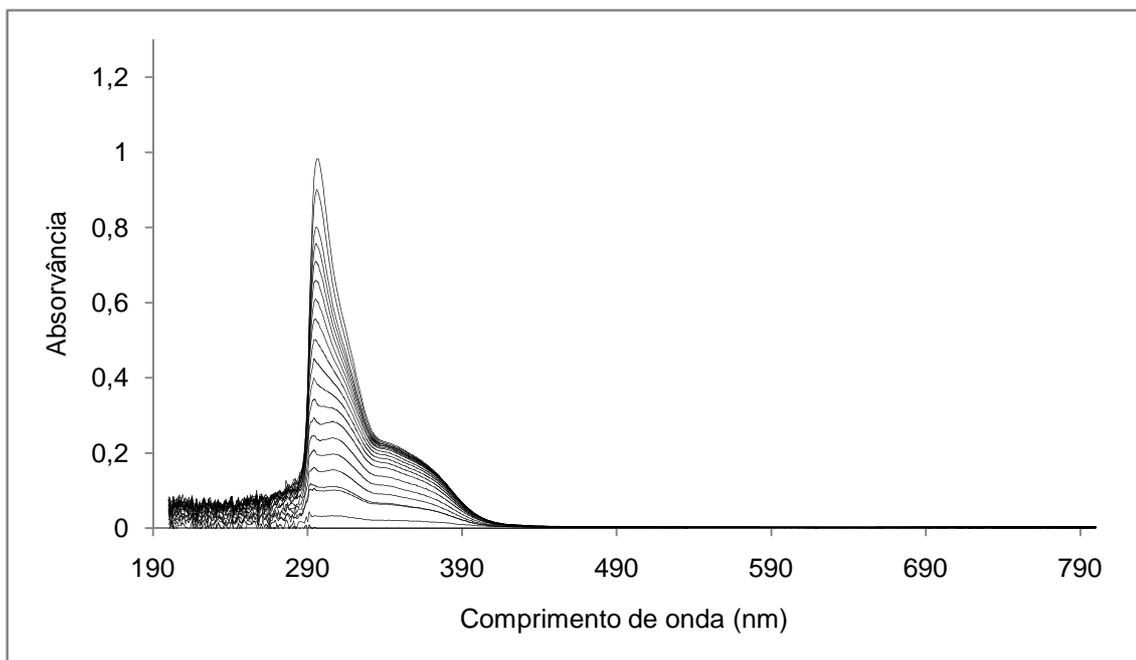


Figura 80. Espectros de diferentes concentrações do ligante 4-((4-bromofenilimino)metil)-5-(hidroximetil)-2-metilpiridin-3-ol – composto (L12) em DMF, na região do UV-Vis.

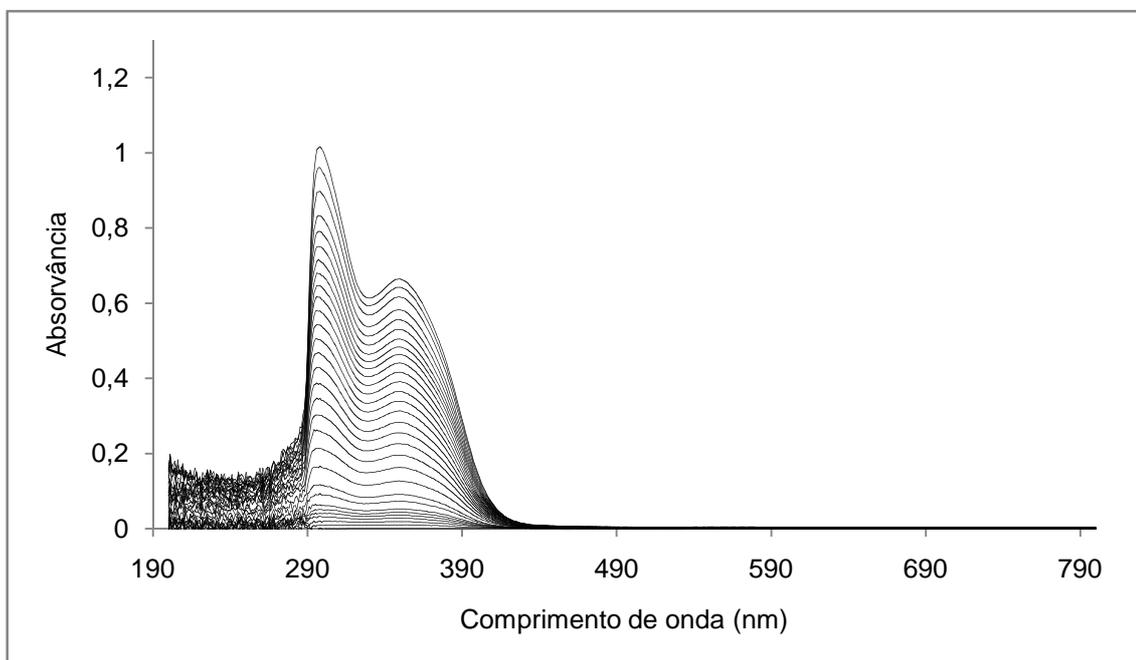


Figura 81. Espectros de diferentes concentrações do ligante 4-((4-iodofenilimino)metil)-5-(hidroximetil)-2-metilpiridin-3-ol – composto (L13) em DMF, na região do UV-Vis.

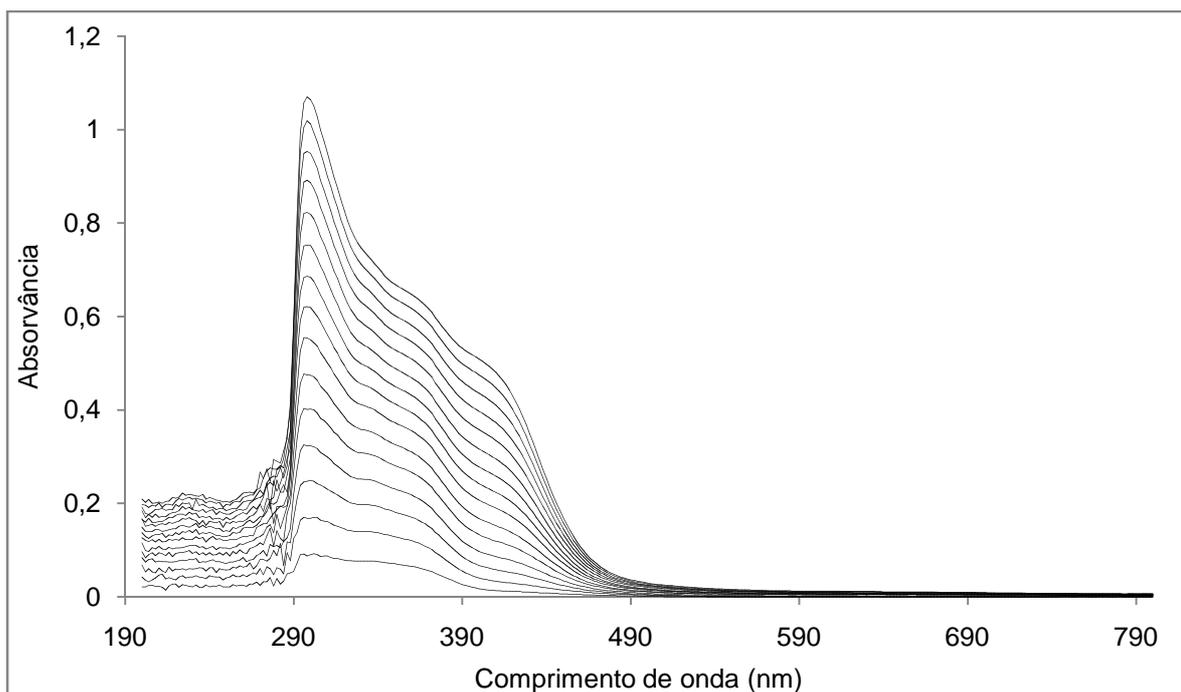


Figura 82. Espectros de diferentes concentrações do composto **C1** em DMF, na região do UV-Vis.

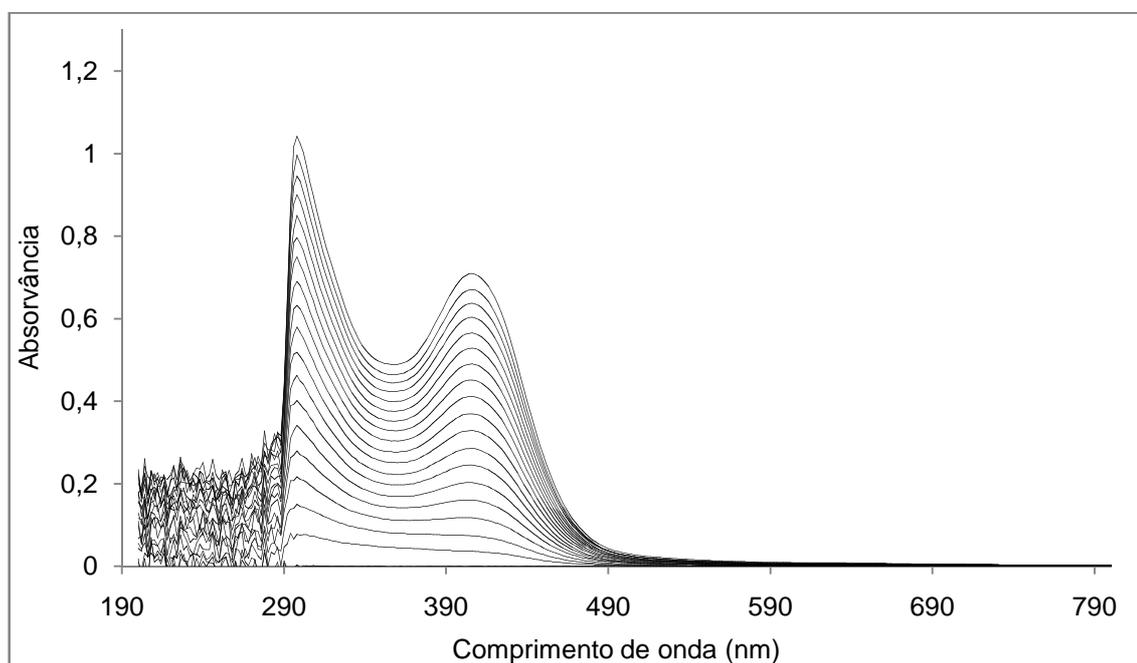


Figura 83. Espectros de diferentes concentrações do composto **C2** em DMF, na região do UV-Vis.

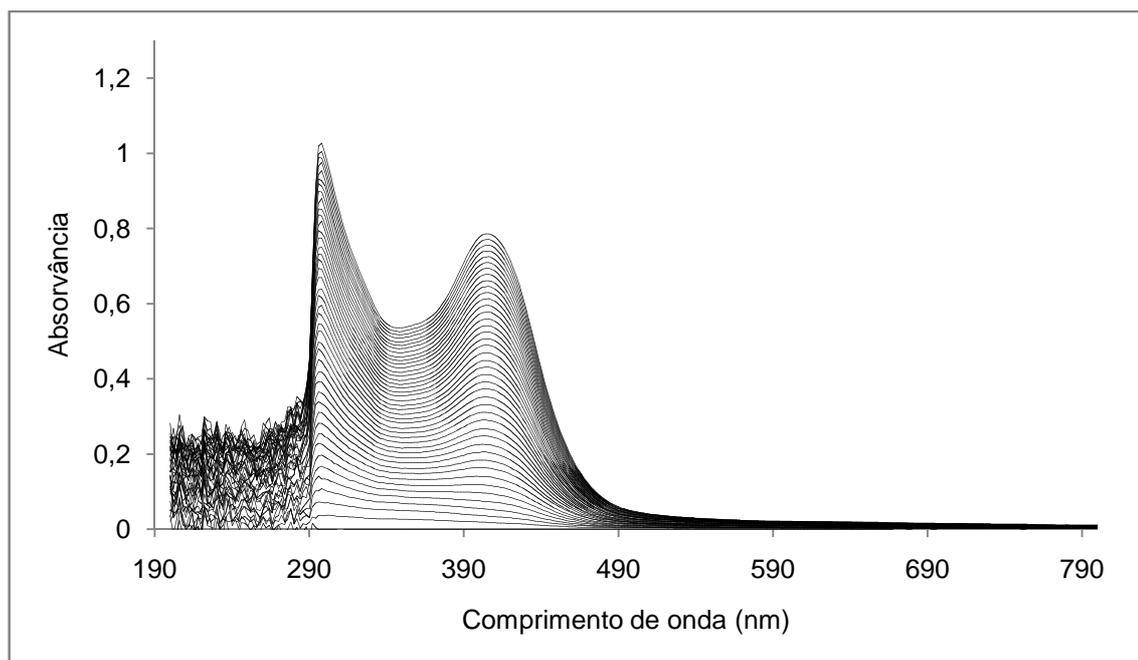


Figura 84. Espectros de diferentes concentrações do composto **C3** em DMF, na região do UV-Vis.

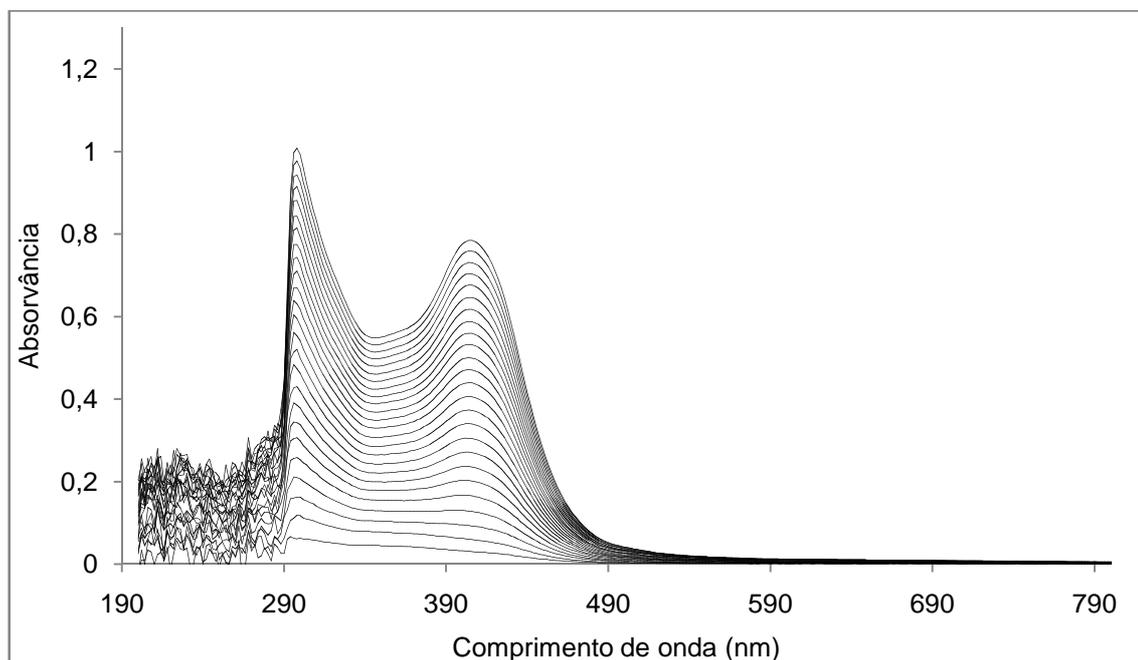


Figura 85. Espectros de diferentes concentrações do composto **C4** em DMF, na região do UV-Vis.

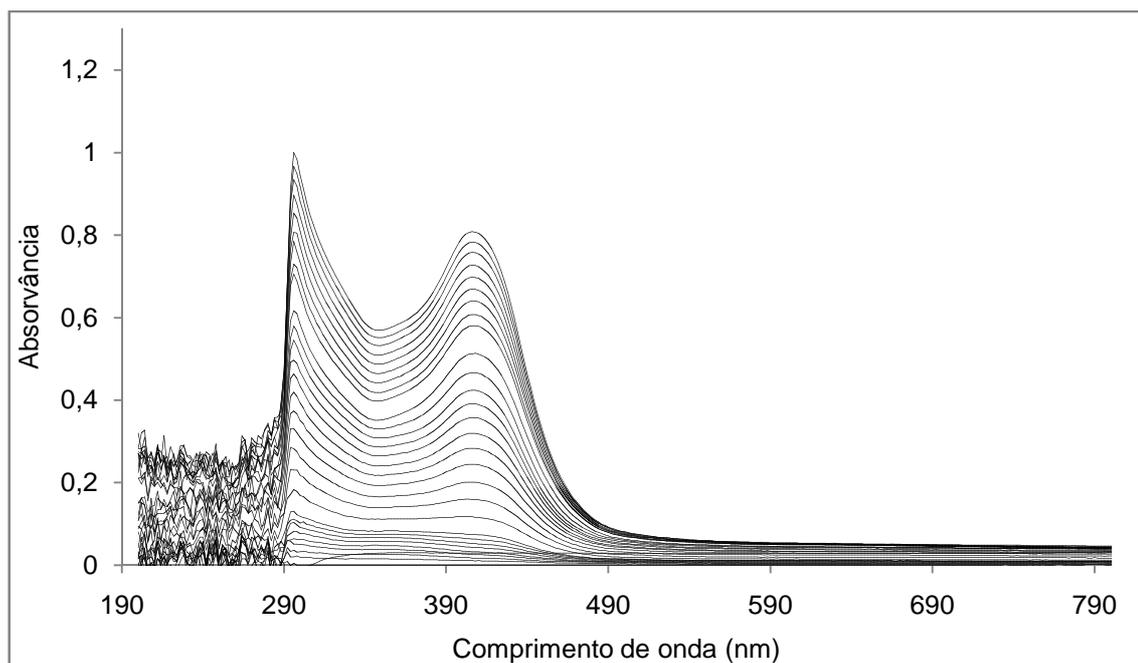


Figura 86. Espectros de diferentes concentrações do composto **C5** em DMF, na região do UV-Vis.

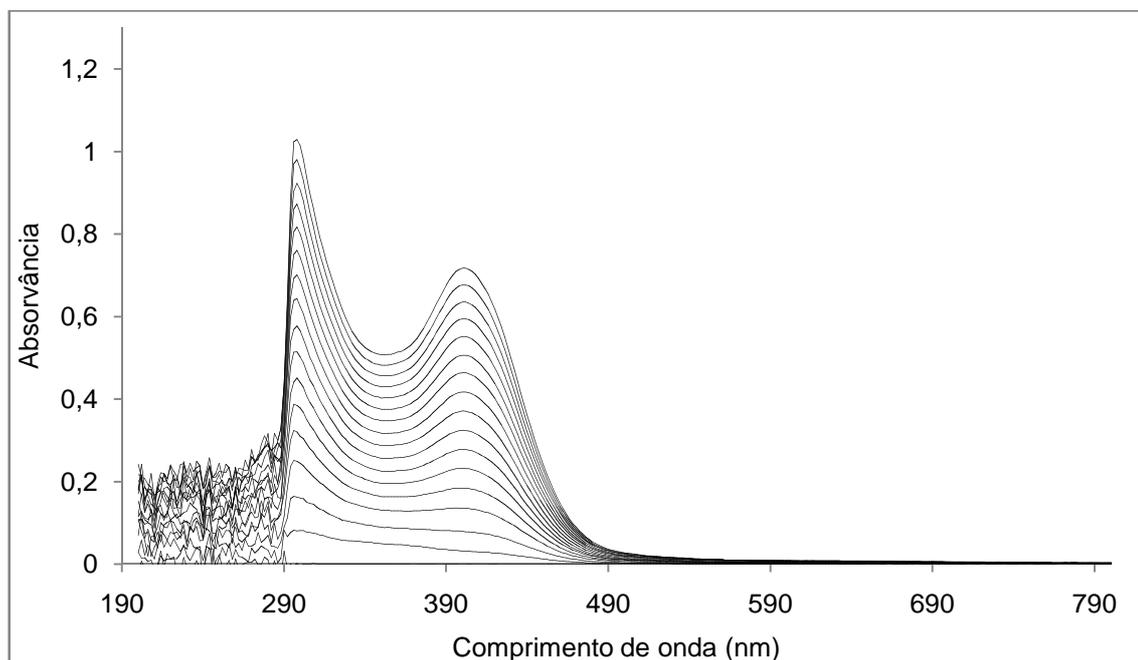


Figura 87. Espectros de diferentes concentrações do composto **C6** em DMF, na região do UV-Vis.

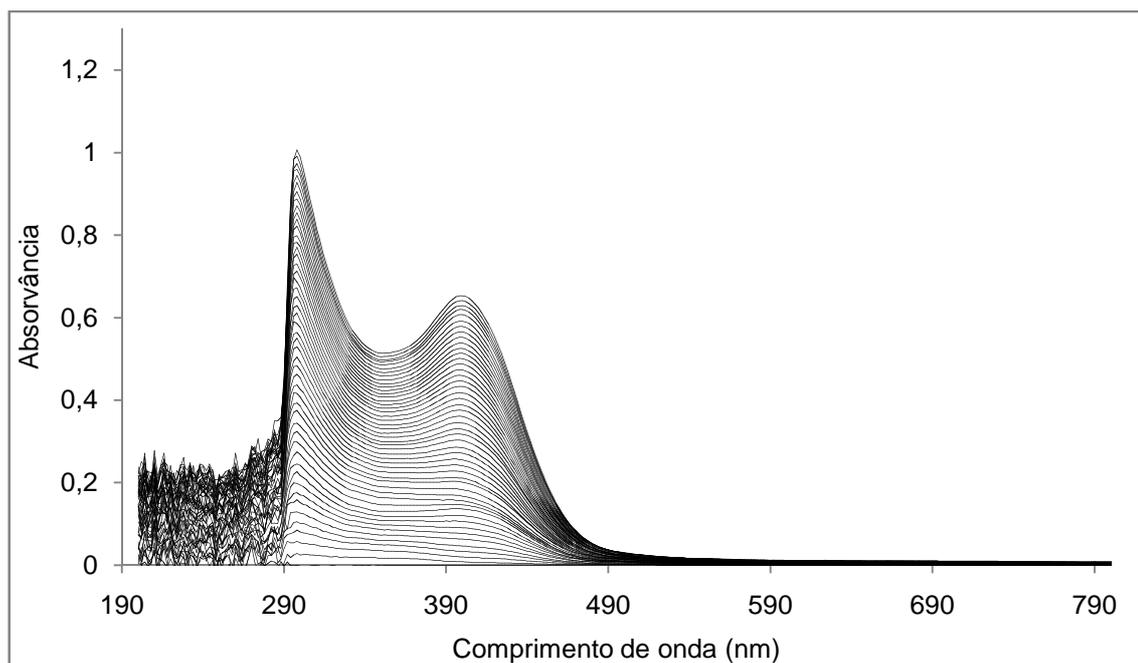


Figura 88. Espectros de diferentes concentrações do composto **C7** em DMF, na região do UV-Vis.

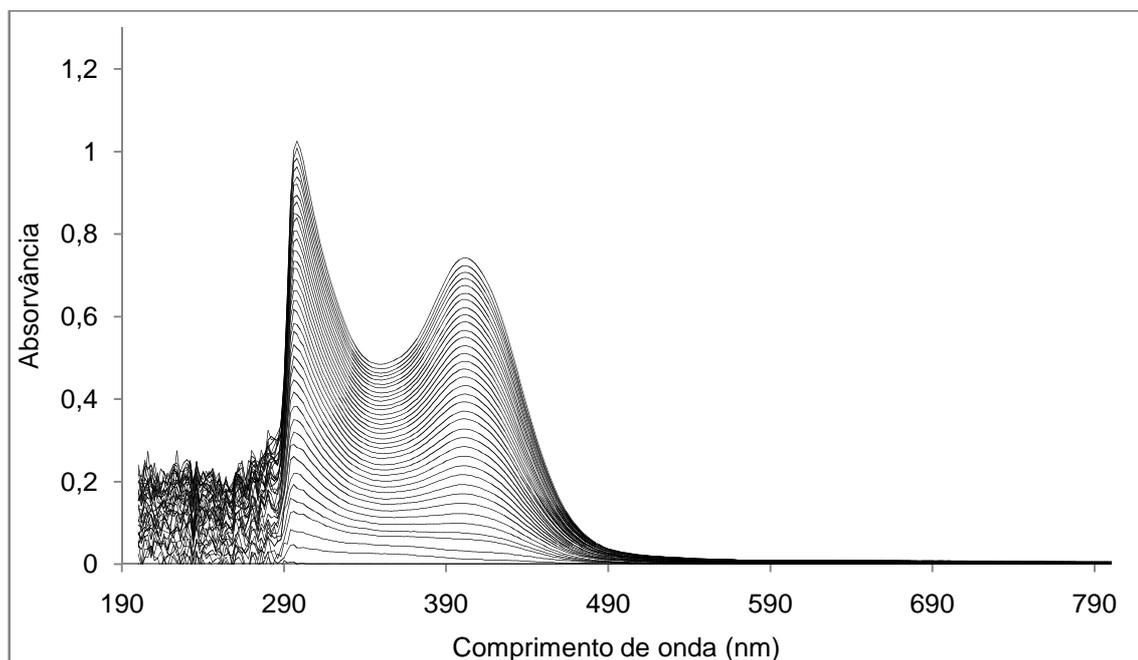


Figura 89. Espectros de diferentes concentrações do composto **C8** em DMF, na região do UV-Vis.

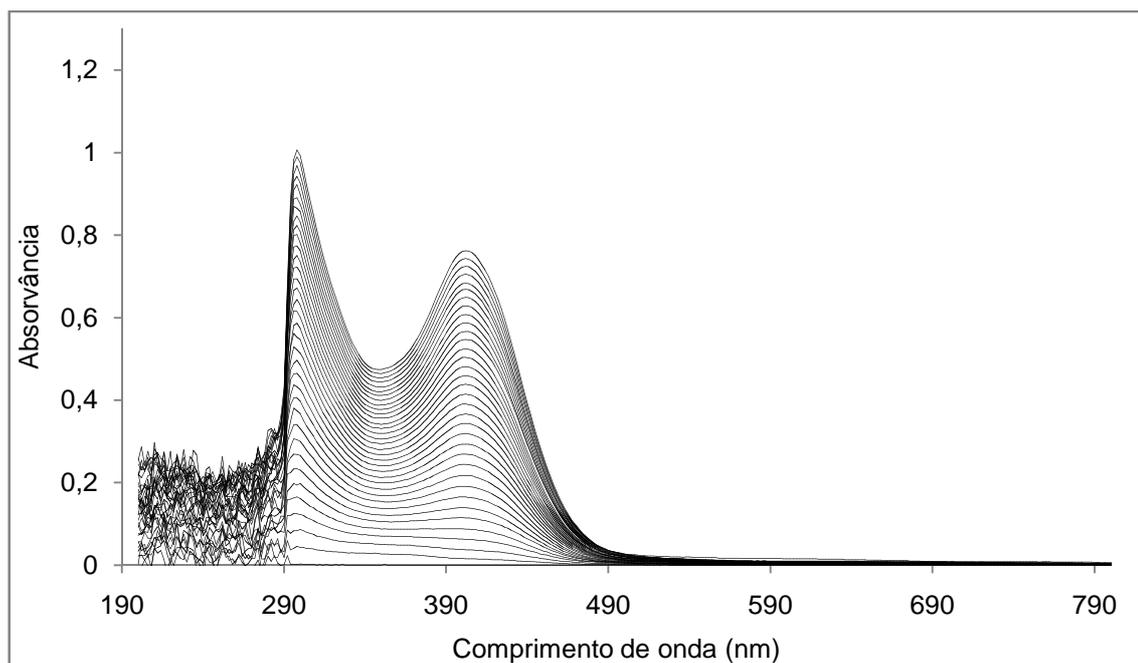


Figura 90. Espectros de diferentes concentrações do composto **C9** em DMF, na região do UV-Vis.

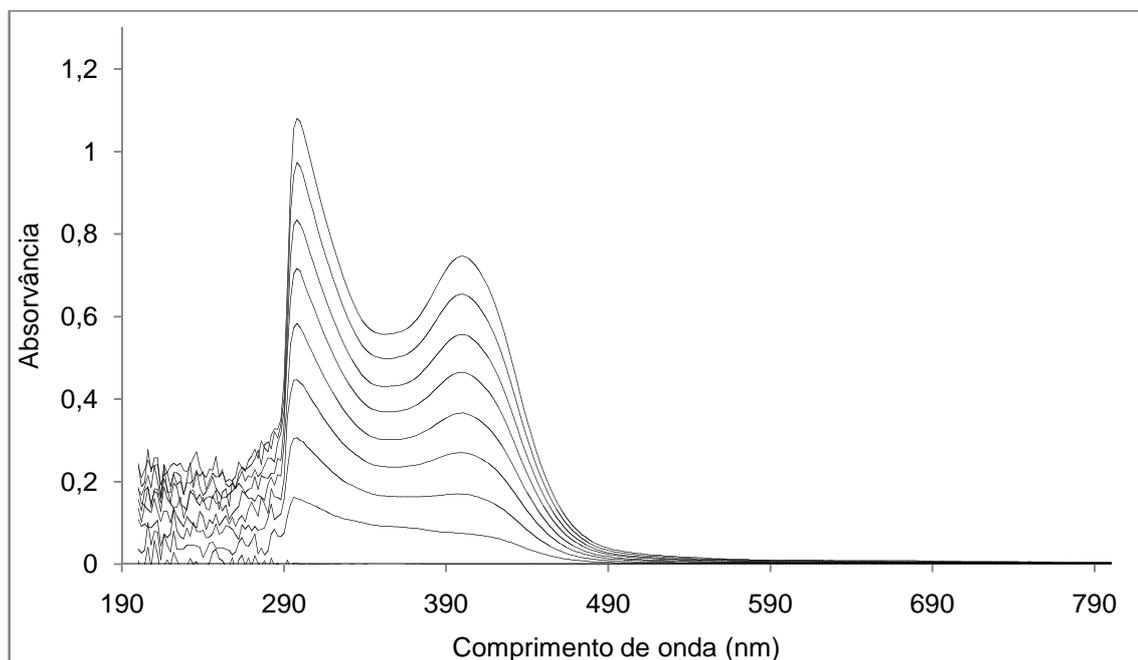


Figura 91. Espectros de diferentes concentrações do composto **C10** em DMF, na região do UV-Vis.

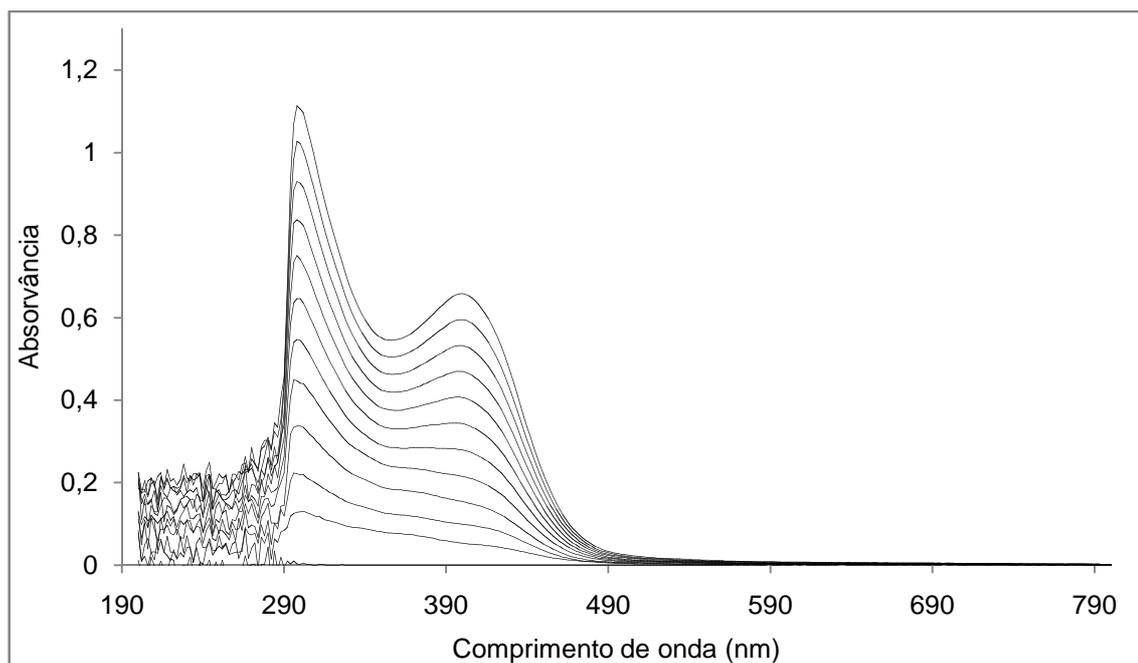


Figura 92. Espectros de diferentes concentrações do composto **C11** em DMF, na região do UV-Vis.

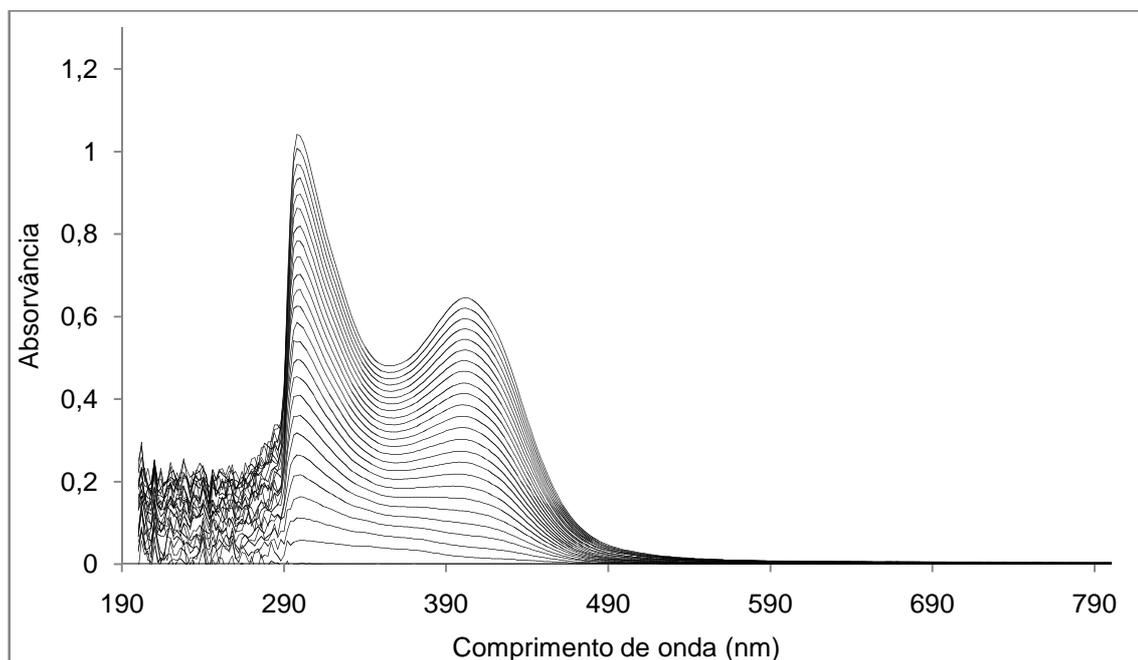


Figura 93. Espectros de diferentes concentrações do composto **C12** em DMF, na região do UV-Vis.

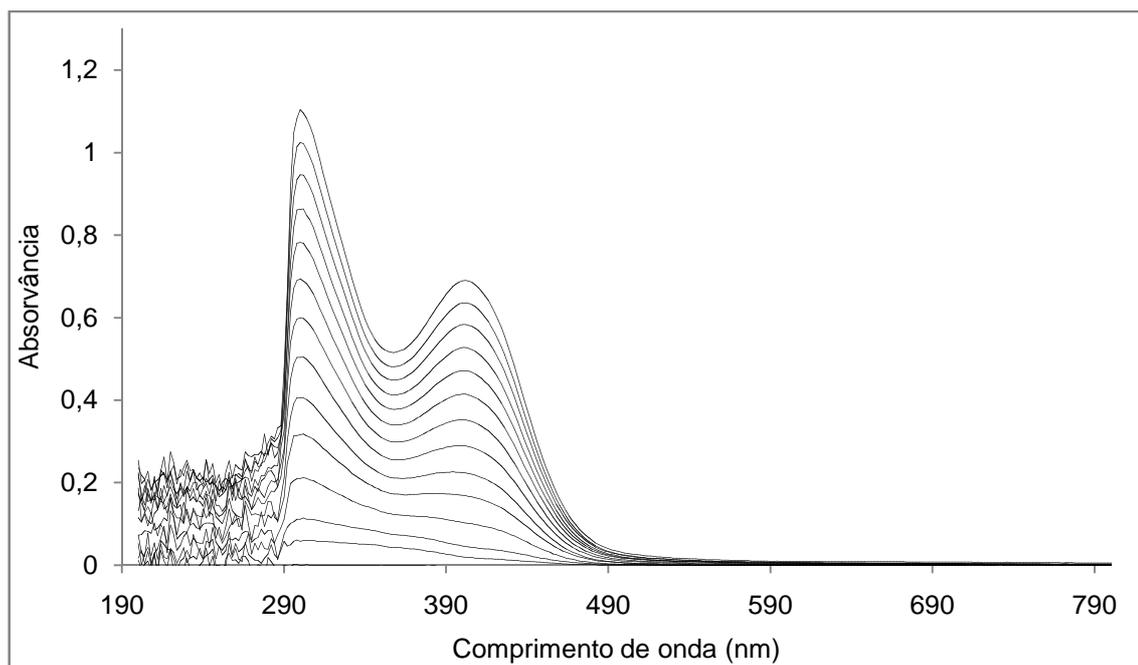


Figura 94. Espectros de diferentes concentrações do composto **C13** em DMF, na região do UV-Vis.

ANEXO 4

O Anexo 4 contém os espectros na região do ultravioleta obtidos para os complexos sintetizados neste trabalho com o objetivo de avaliar a sua estabilidade. Os dados foram obtidos por meio da leitura na região de 200 nm até 800 nm durante 4 horas em intervalos regulares de tempo.

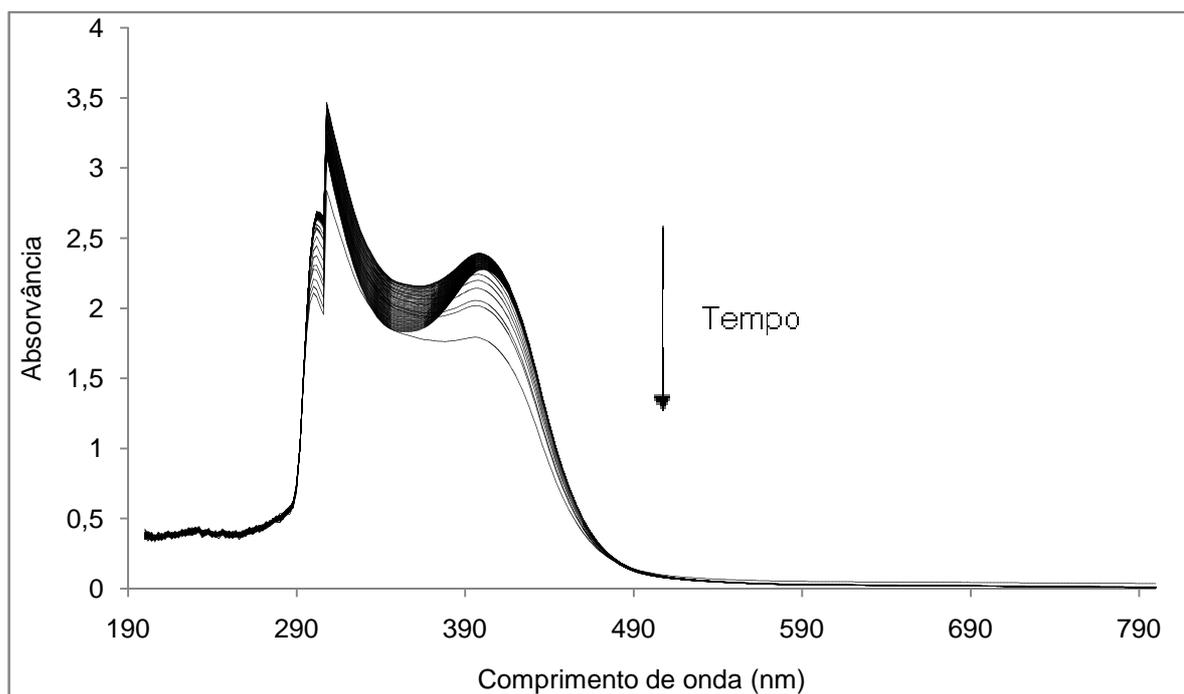


Figura 95. Espectro na região do ultravioleta e visível para o composto **C1**.

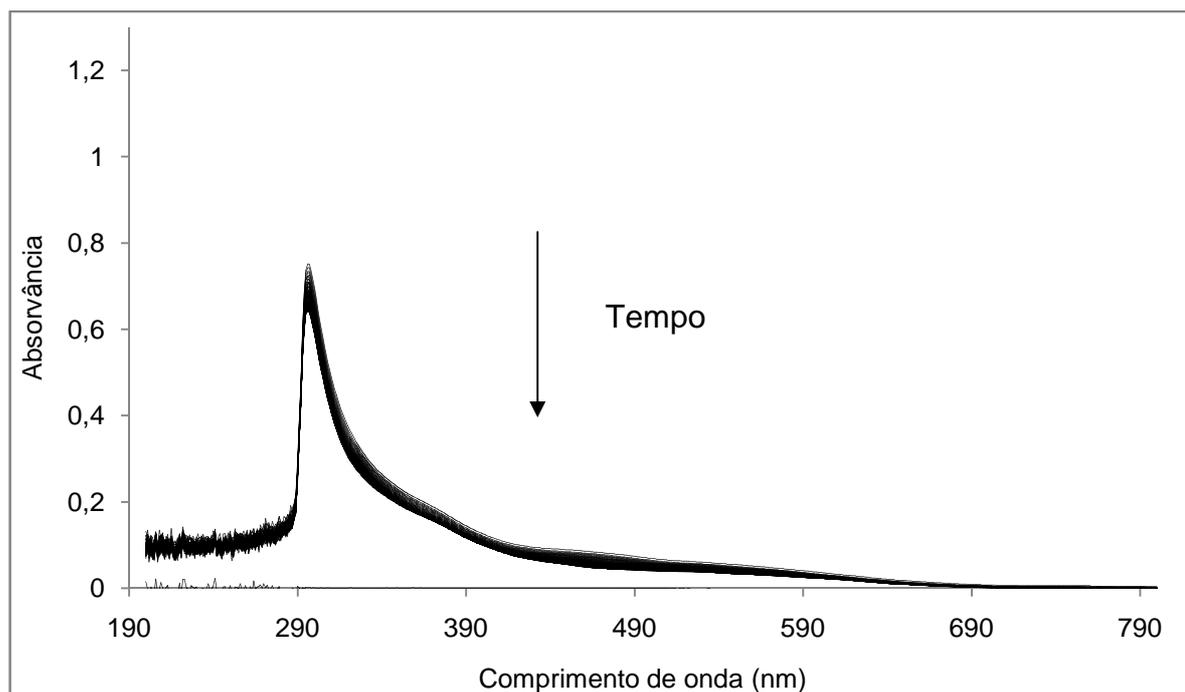


Figura 96. Espectro na região do ultravioleta e visível para o composto **C2**.

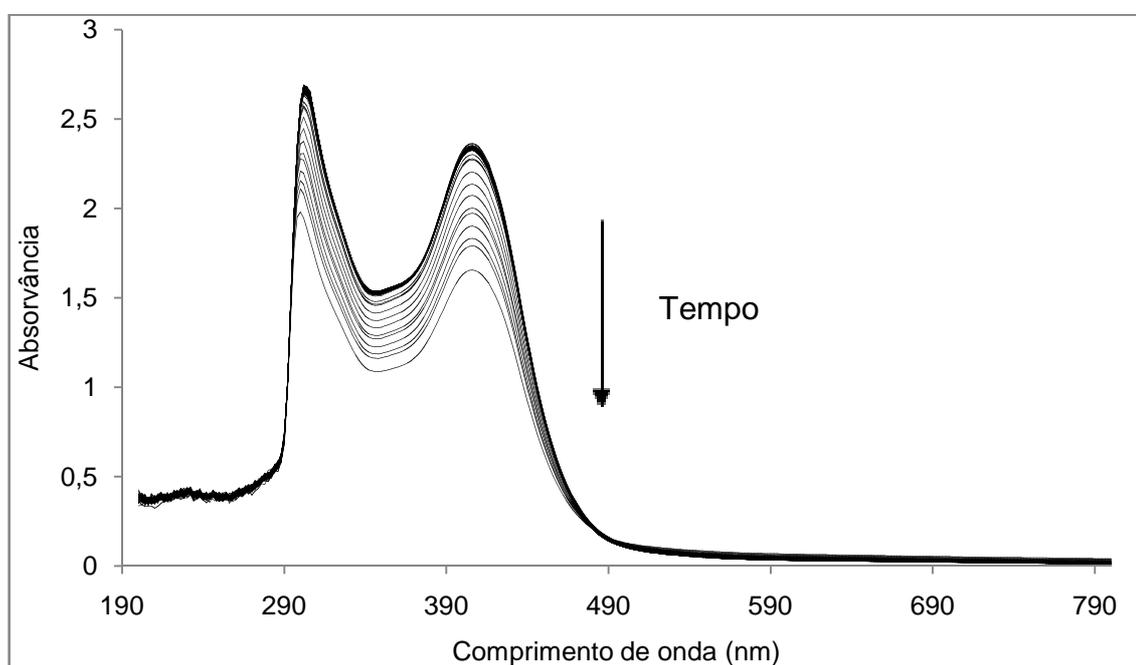


Figura 97. Espectro na região do ultravioleta e visível para o composto **C3**.

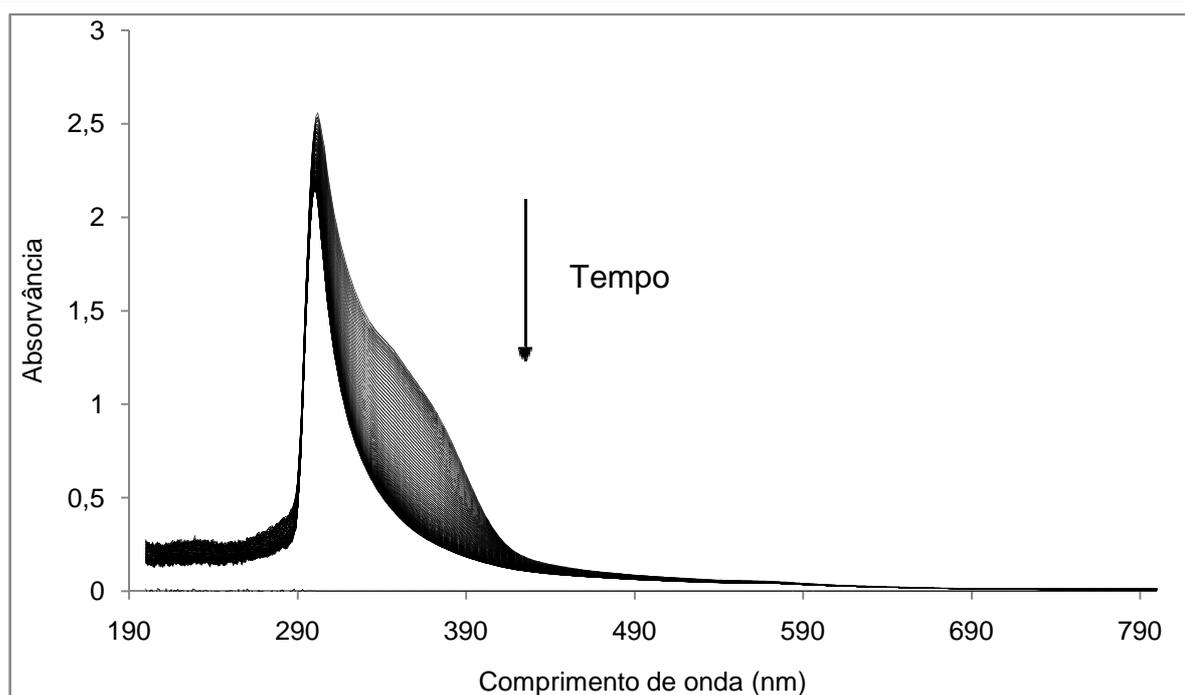


Figura 98. Espectro na região do ultravioleta e visível para o composto C4.

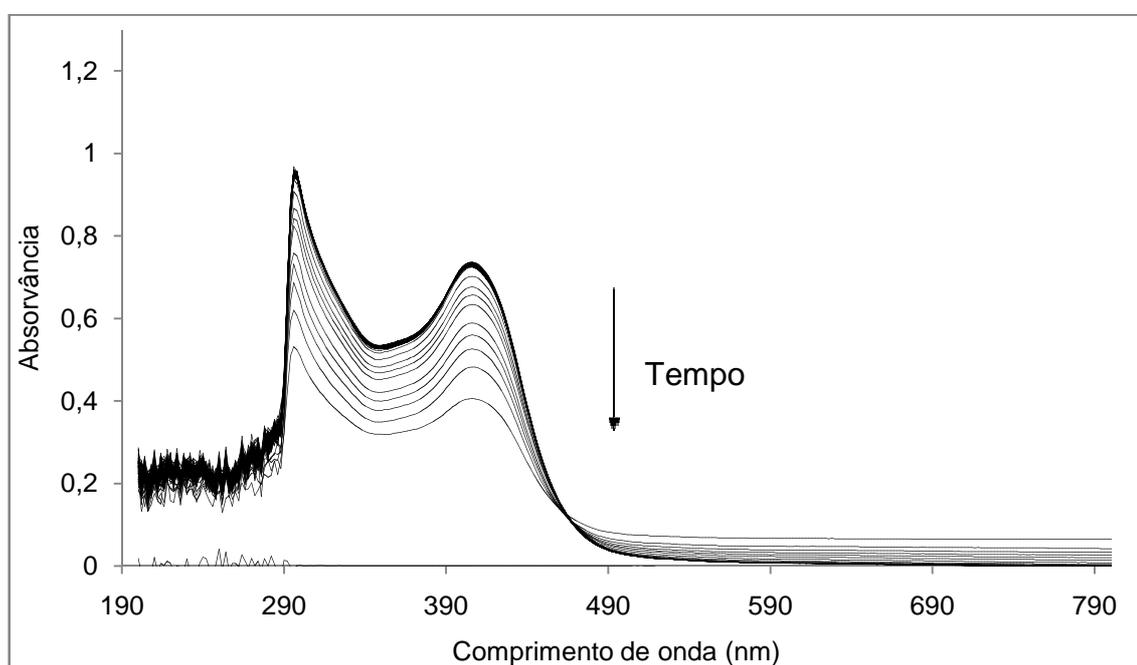


Figura 99. Espectro na região do ultravioleta e visível para o composto C5.

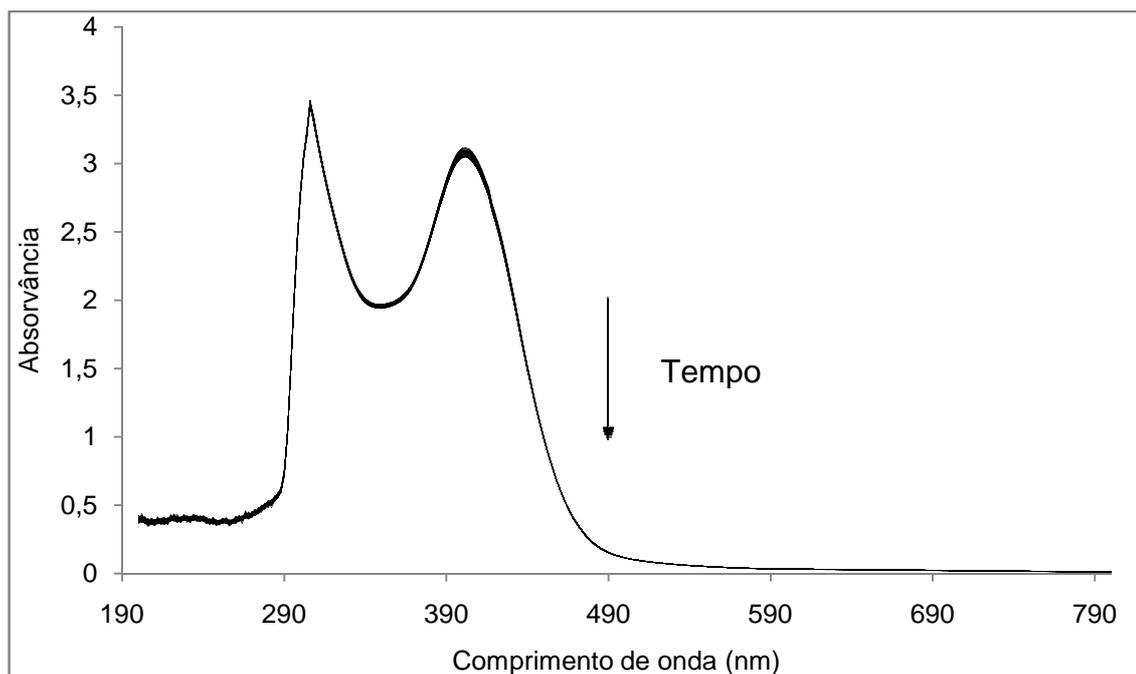


Figura 100.Espectro na região do ultravioleta e visível para o compostoC6.

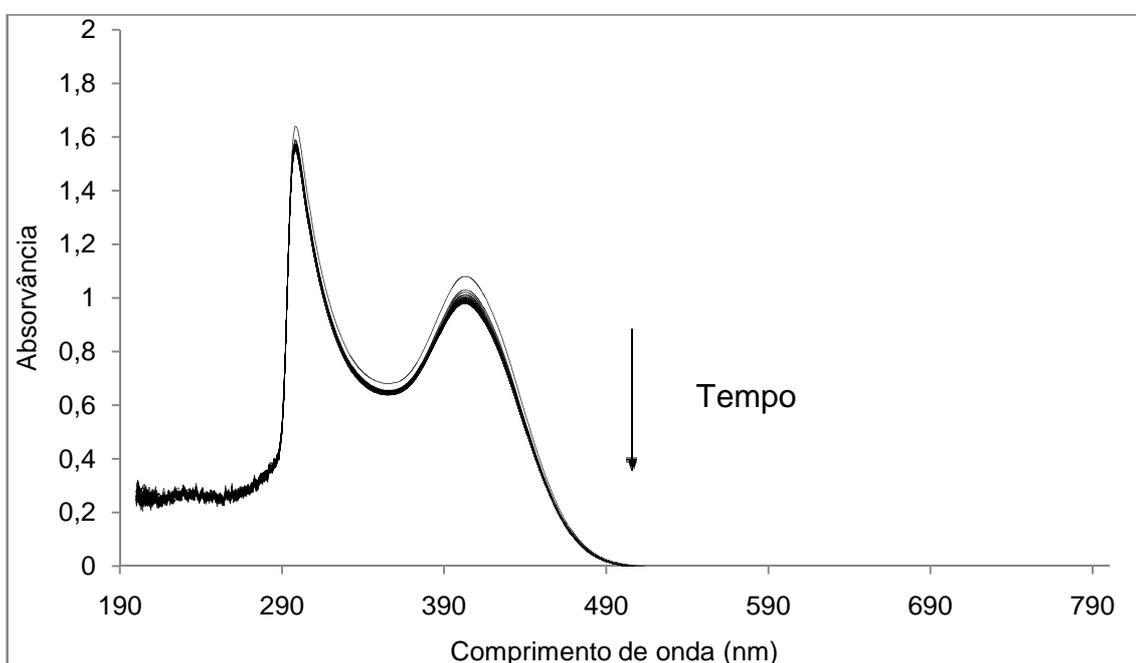


Figura 101.Espectro na região do ultravioleta e visível para o compostoC7.

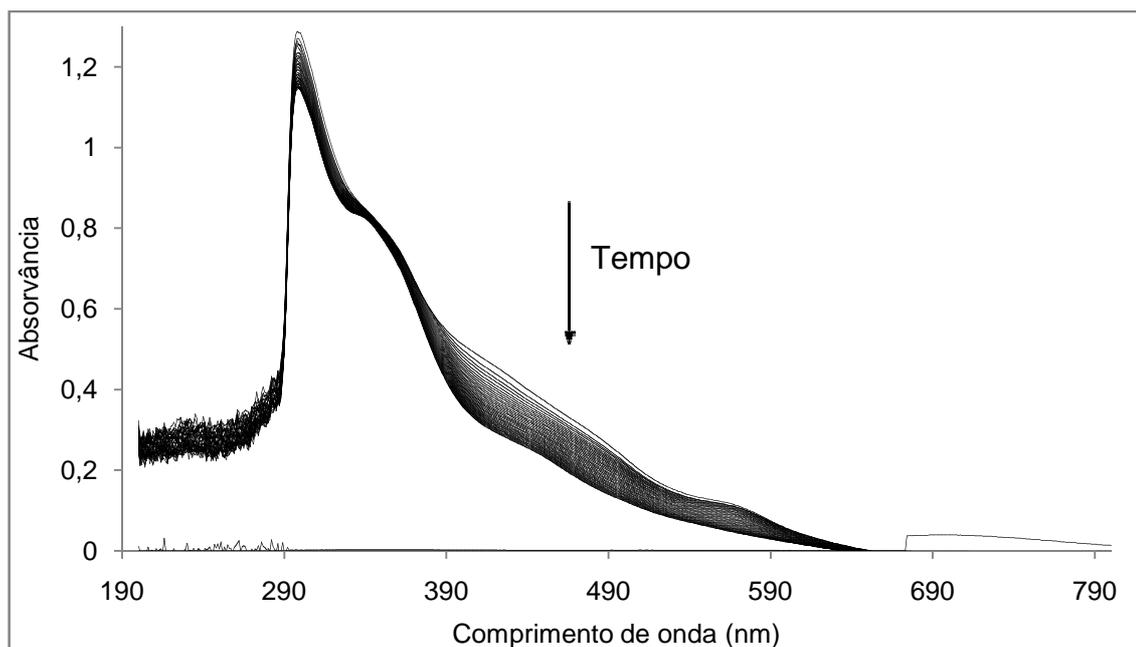


Figura 102.Espectro na região do ultravioleta e visível para o compostoC8.

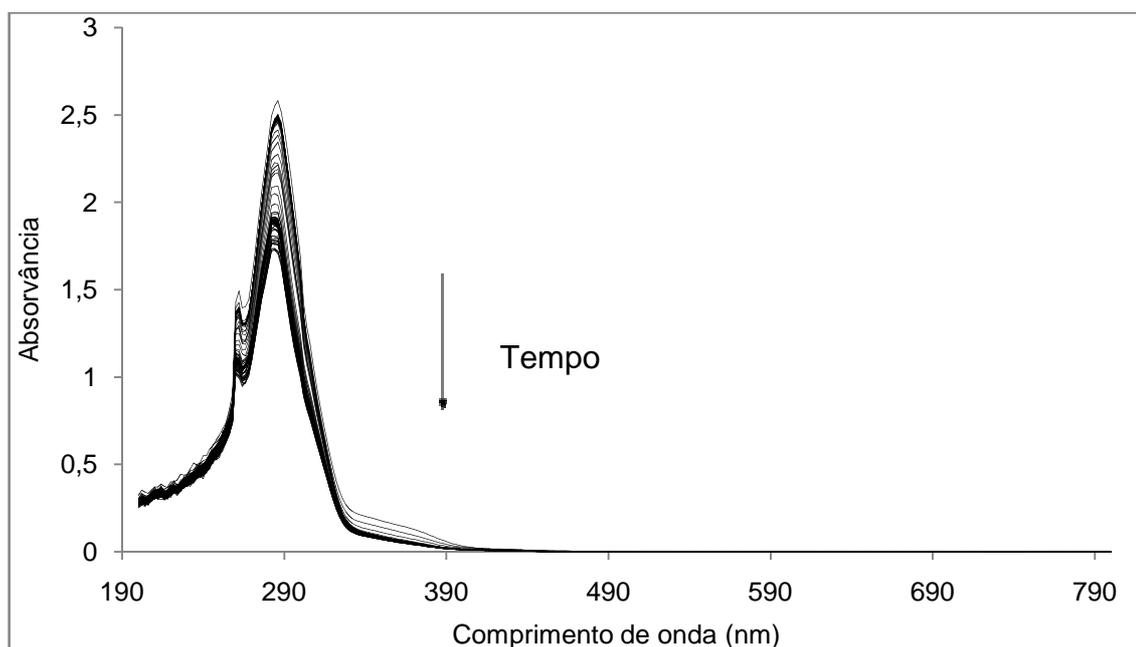


Figura 103.Espectro na região do ultravioleta e visível para o compostoC9.

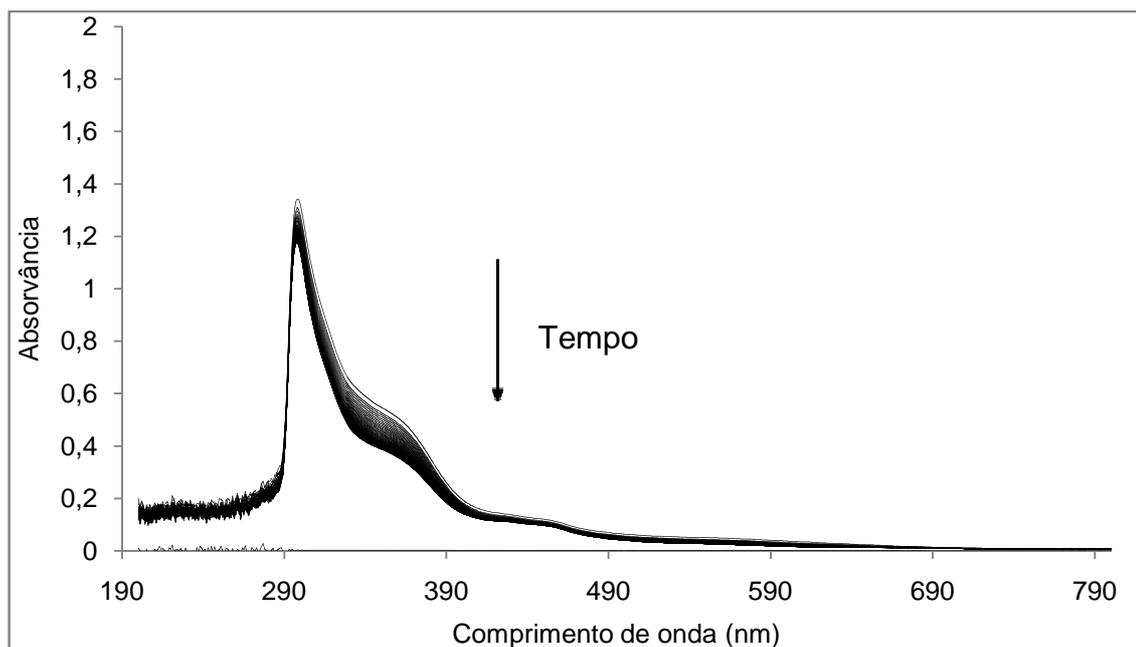


Figura 104. Espectro na região do ultravioleta e visível para o composto C10.

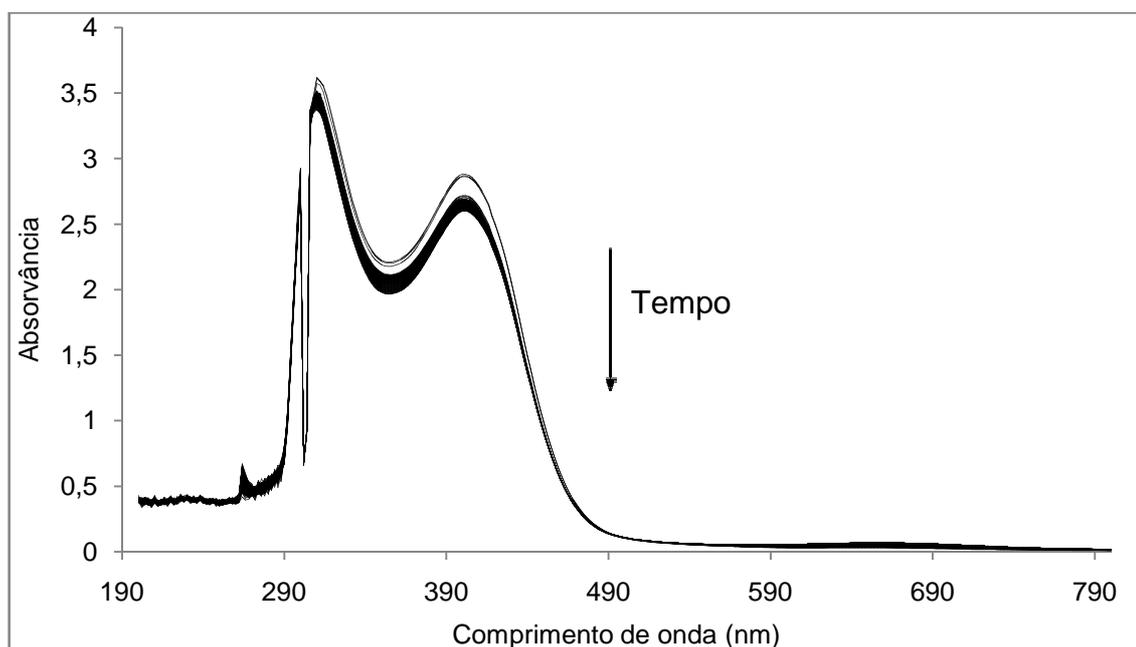


Figura 105. Espectro na região do ultravioleta e visível para o composto C11.

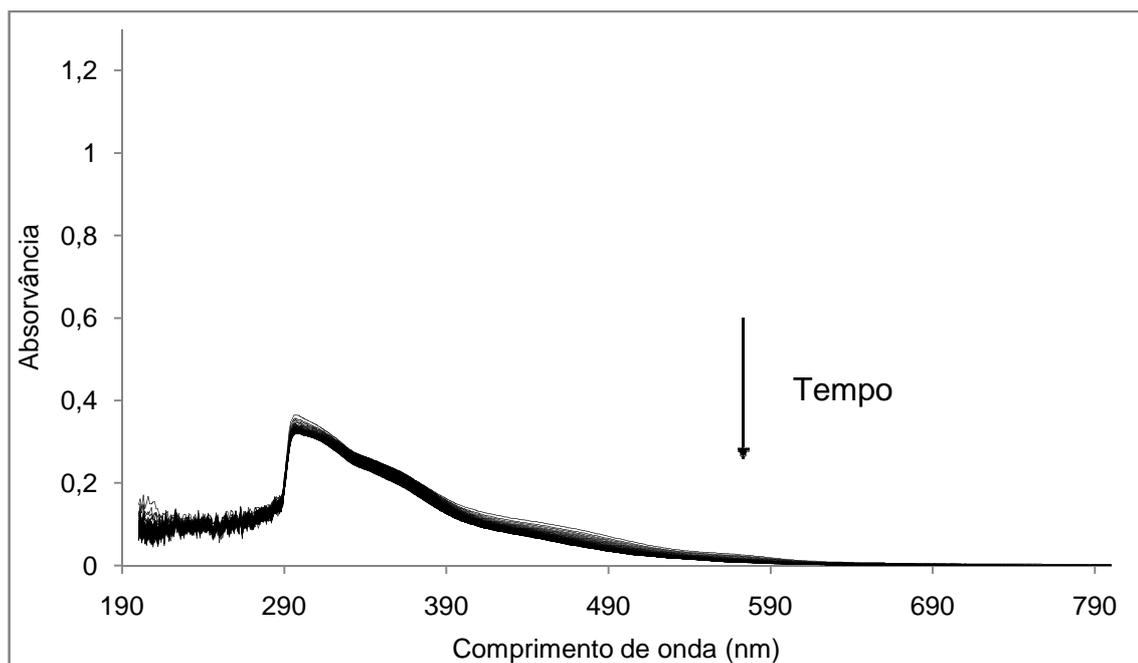


Figura 106.Espectro na região do ultravioleta e visível para o compostoC12.

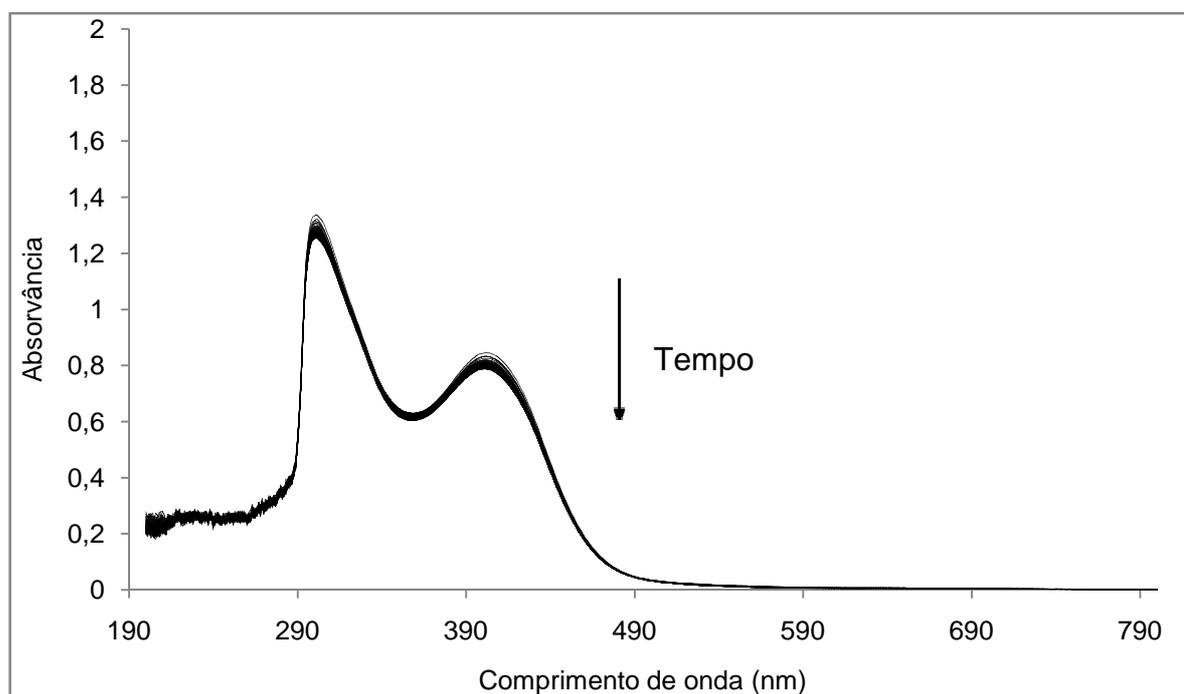


Figura 107.Espectro na região do ultravioleta e visível para o compostoC13.

ANEXO 5

Neste anexo encontram-se as especificações técnicas da fonte luminosa utilizada na análise de superóxido dismutase descrita no item 4.3.3.1. A lâmpada está representada na Figura 108 e possui 62 mm de altura (A) e 185 mm de diâmetro (BB) e 27 mm de base (BASE), com uma potência de 22 Watts, temperatura da cor de 6400 Kelvin e fluxo luminoso de 1251 Lumem, dados resumidos na Tabela 15.

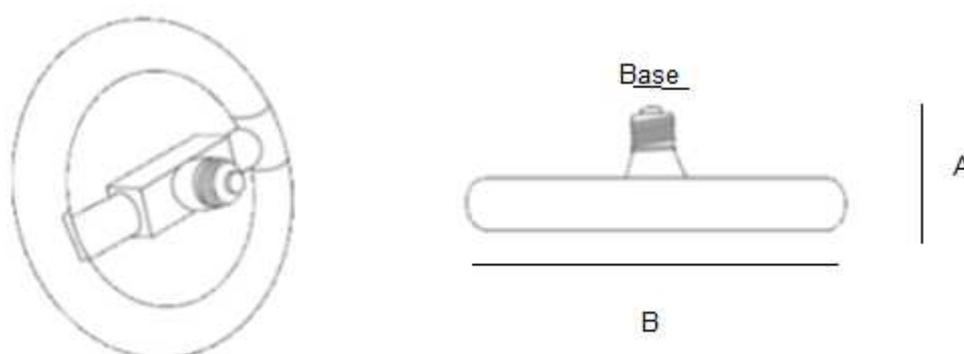


Figura 108. Lâmpada fluorescente utilizada para a análise de superóxido dismutase.

Tabela 15. Especificações técnicas da fonte luminosa utilizada na análise da atividade mimética ao sítio ativo superóxido dismutase.

Lâmpada fluorescente	Potência (W)	Fluxo Luminoso (lm)	Temperatura da cor (K)	Dimensões (mm)		Base (mm)
				A	B	
Circular	22	1251	6400	62	185	27

ANEXO 6

A seguir, estão dispostas as projeções ORTEP⁸⁸ das estruturas moleculares dos compostos **C1**, **C2**, **C5**, **C7**, **C8**, **C9**, **C10**, **C11** e **C12**.

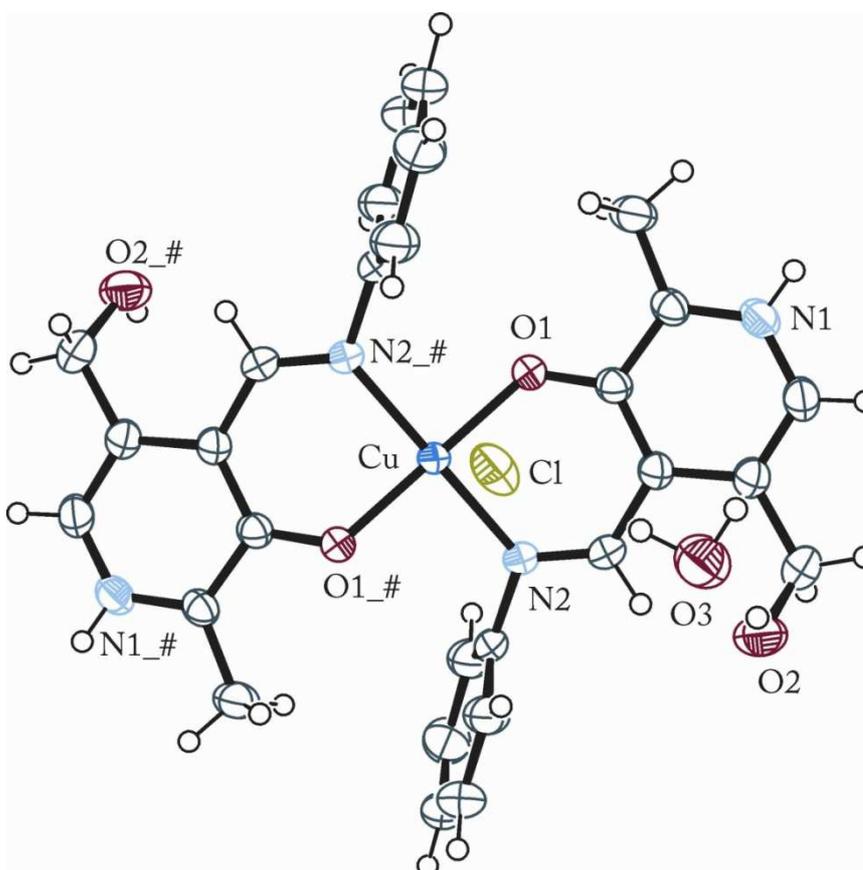


Figura 109. Projeção ORTEP⁸⁸ da estrutura molecular do composto **C1**. Parâmetros de deslocamento anisotrópico com 50% de probabilidade ocupacional.

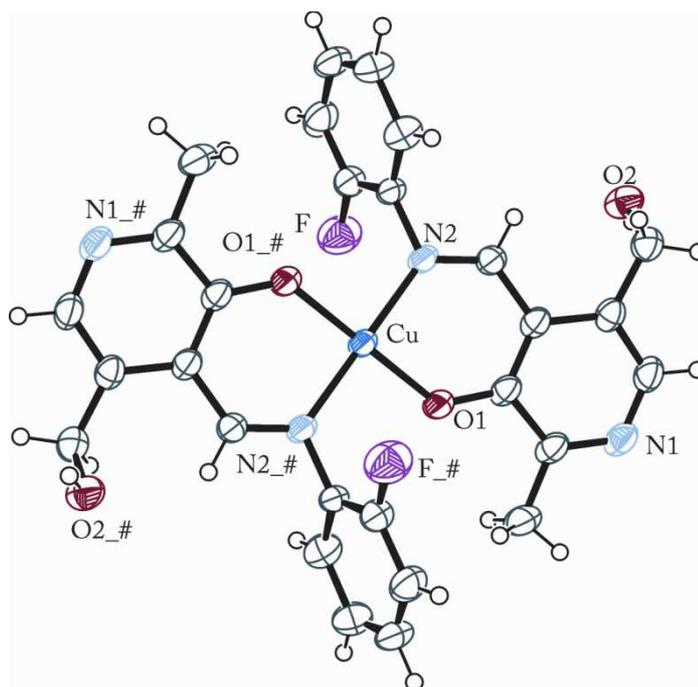


Figura 110. Projeção ORTEP⁸⁸ da estrutura molecular do composto **C2**. Parâmetros de deslocamento anisotrópico com 50% de probabilidade ocupacional.

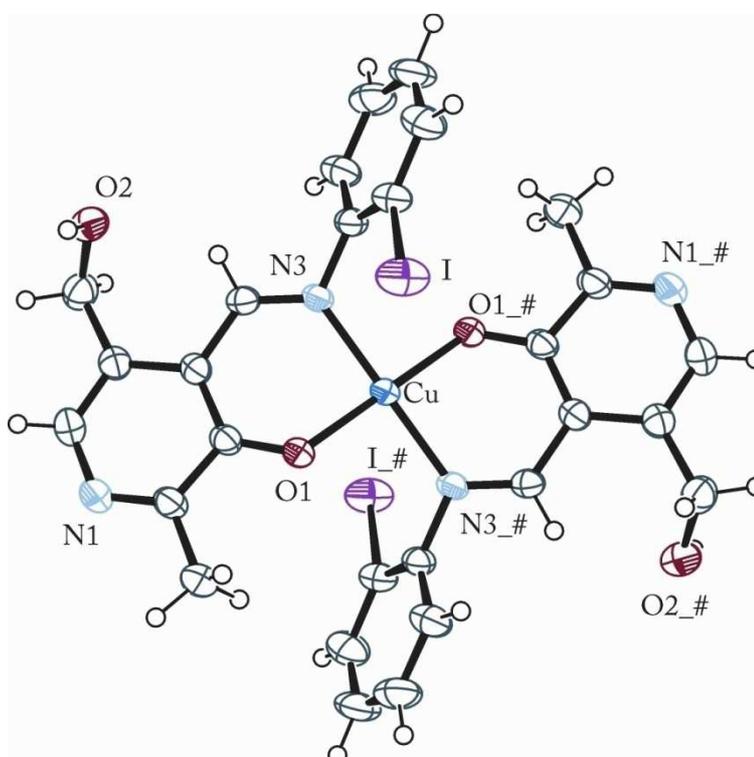


Figura 111. Projeção ORTEP⁸⁸ da estrutura molecular do composto **C5**. Parâmetros de deslocamento anisotrópico com 50% de probabilidade ocupacional.

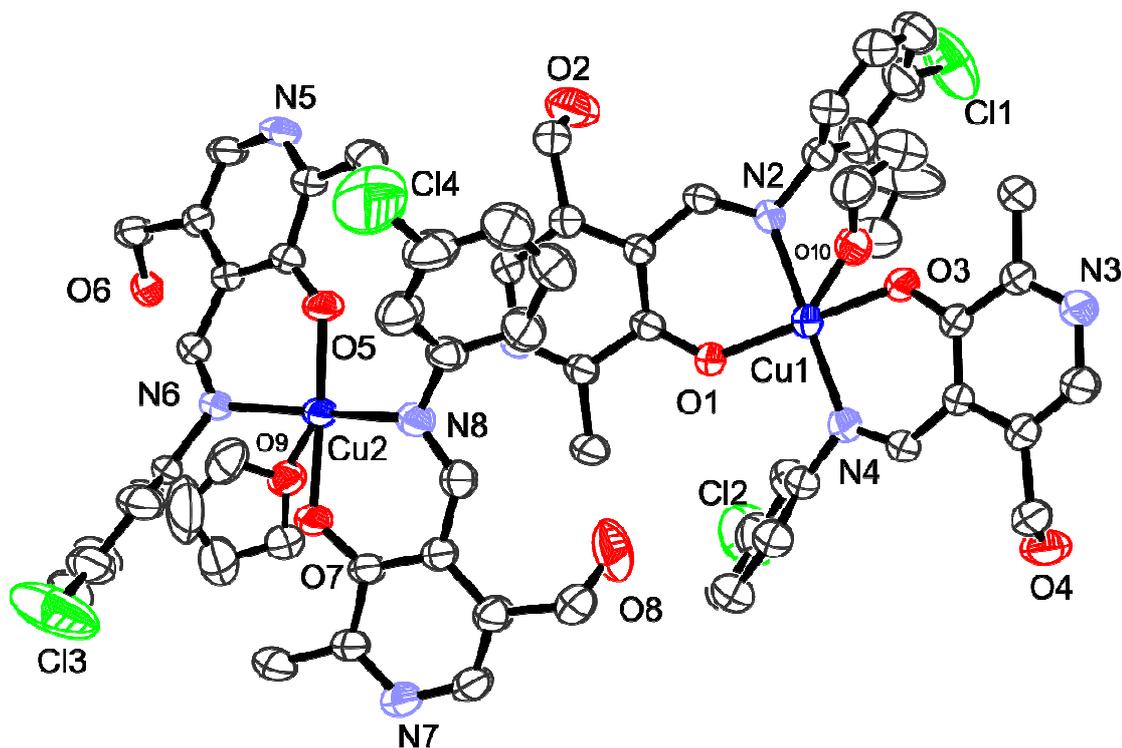


Figura 112. Projeção ORTEP⁸⁸ da estrutura molecular do composto **C7**. Parâmetros de deslocamento anisotrópico com 50% de probabilidade ocupacional. Para maior clareza, excluíram-se os átomos de hidrogênio e o solvato tetrahidrofurano.

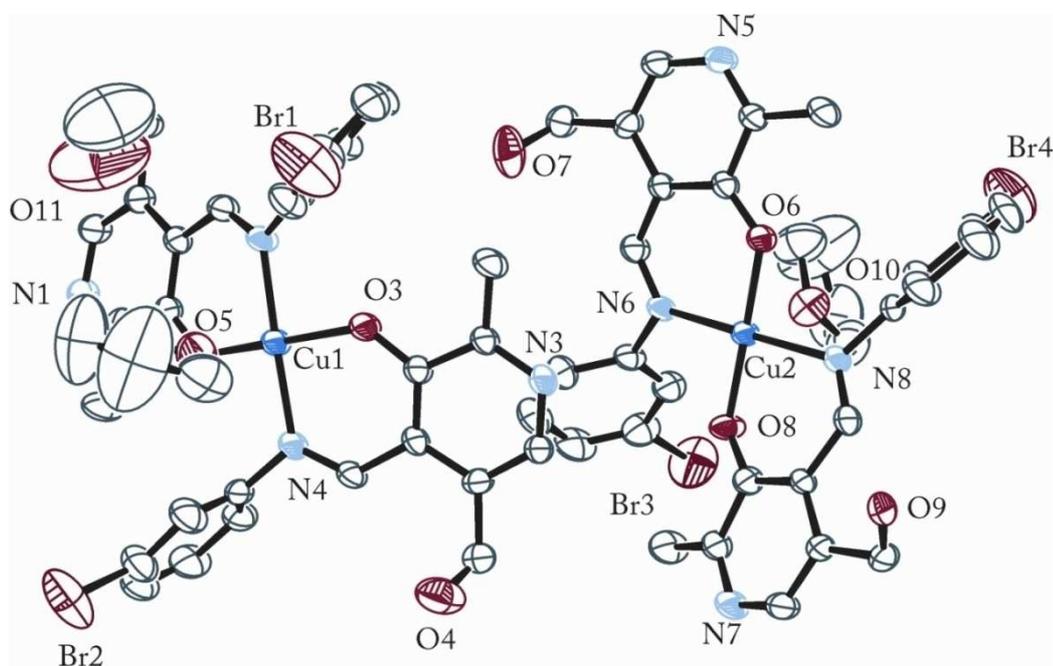


Figura 113. Projeção ORTEP⁸⁸ da estrutura molecular do composto **C8**. Parâmetros de deslocamento anisotrópico com 50% de probabilidade ocupacional. Para maior clareza, excluíram-se os átomos de hidrogênio e o solvato tetrahidrofurano.

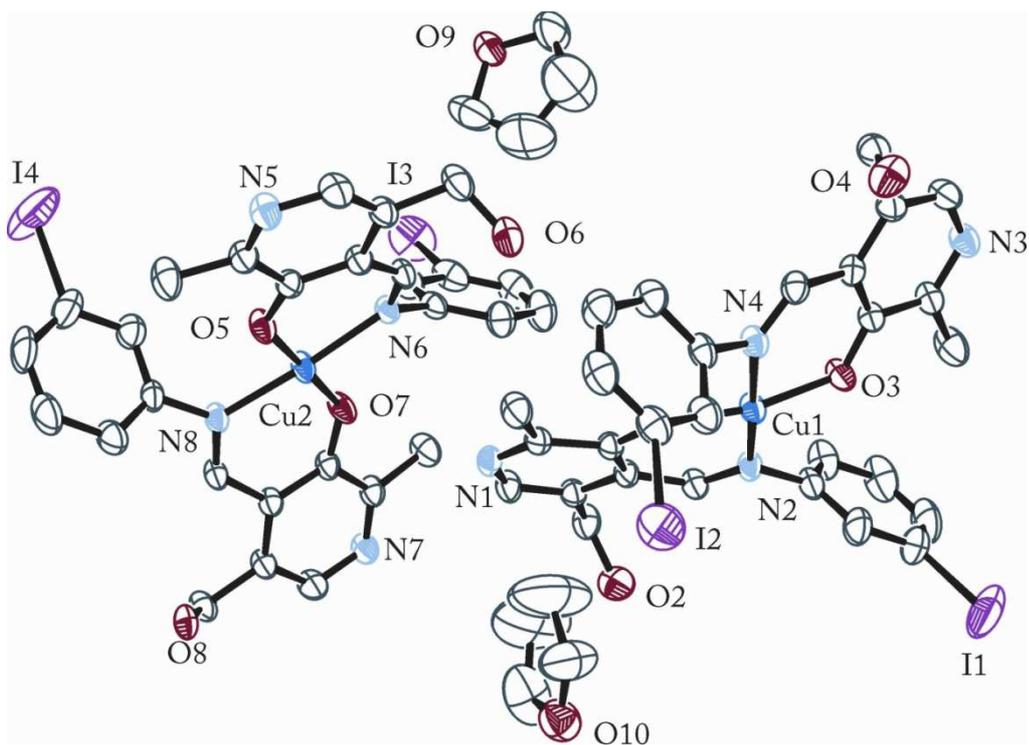


Figura 114. Projeção ORTEP⁸⁸ da estrutura molecular do composto **C9**. Parâmetros de deslocamento anisotrópico com 50% de probabilidade ocupacional. Para maior clareza, excluíram-se os átomos de hidrogênio e o solvato tetrehidrofurano.

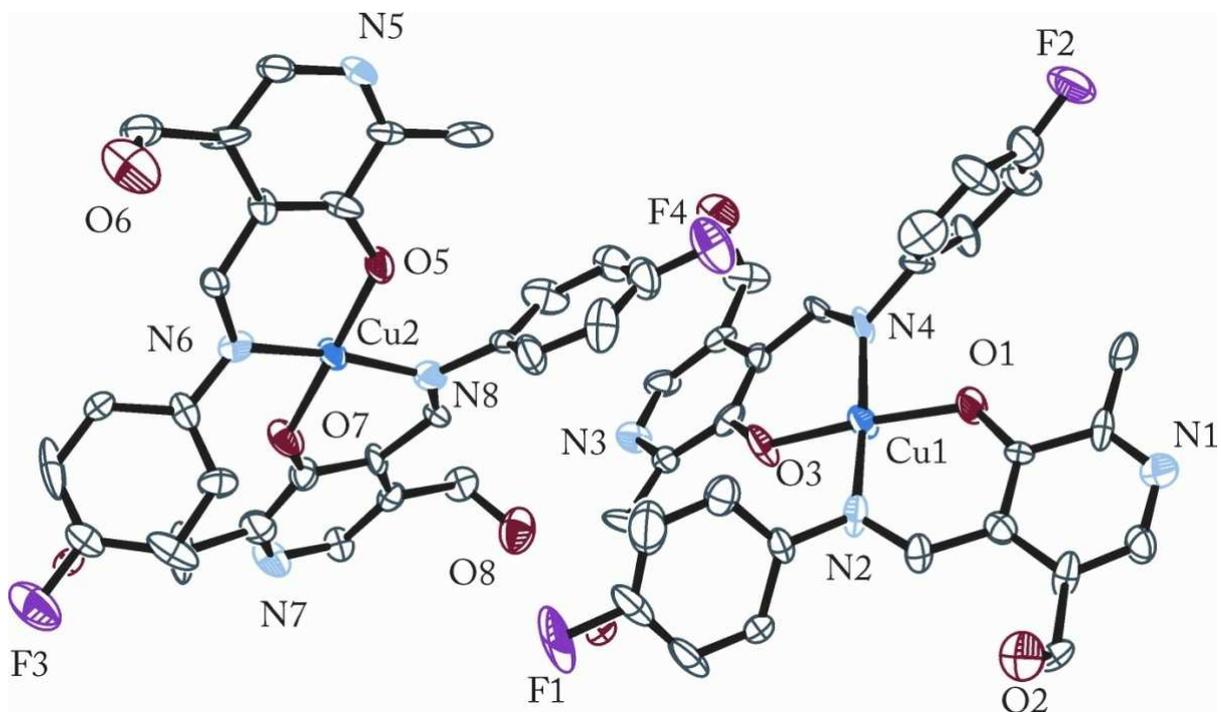


Figura 115. Projeção ORTEP⁸⁸ da estrutura molecular do composto **C10**. Parâmetros de deslocamento anisotrópico com 50% de probabilidade ocupacional. Para maior clareza, excluíram-se os átomos de hidrogênio.

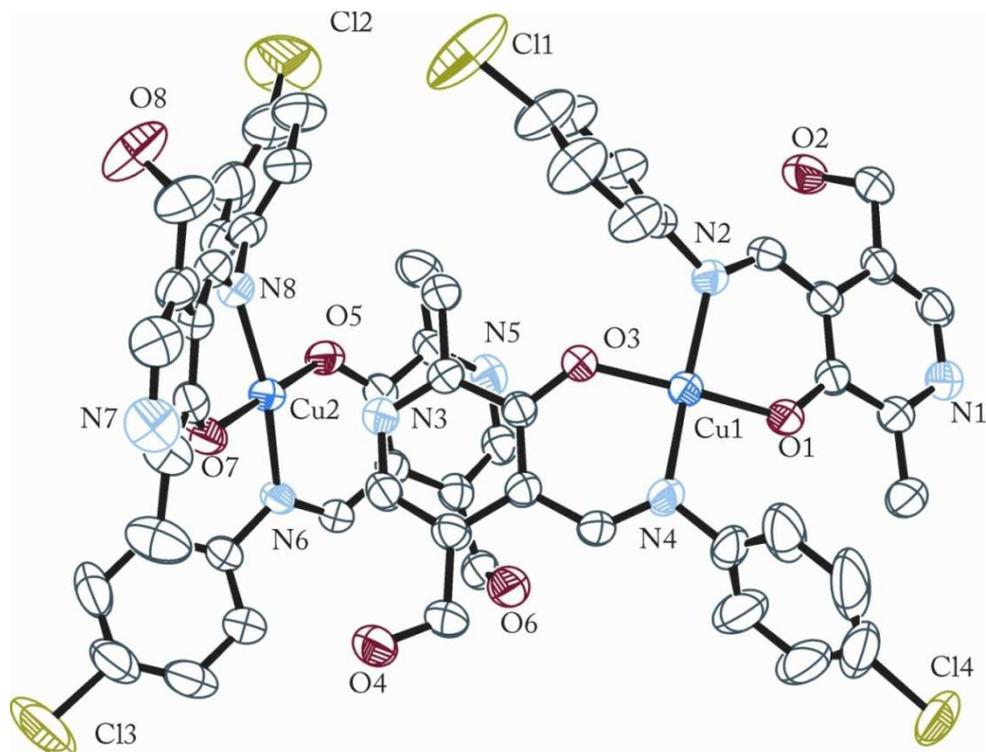


Figura 116. Projeção ORTEP⁸⁸ da estrutura molecular do composto **C11**. Parâmetros de deslocamento anisotrópico com 40% de probabilidade ocupacional. Para maior clareza, excluíram-se os átomos de hidrogênio.

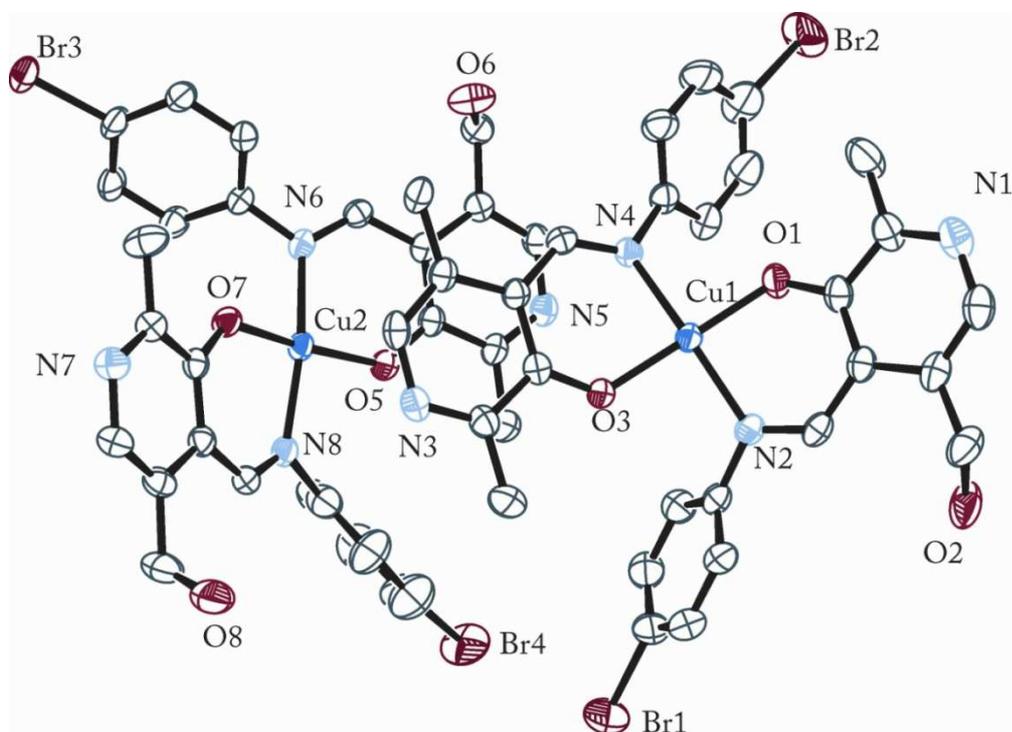


Figura 117. Projeção ORTEP⁸⁸ da estrutura molecular do composto **C12**. Parâmetros de deslocamento anisotrópico com 50% de probabilidade ocupacional. Para maior clareza, excluíram-se os átomos de hidrogênio.

ANEXO 7

O Anexo 7 contém os espectros de ressonância magnética nuclear obtidos para os ligantes sintetizados neste trabalho.

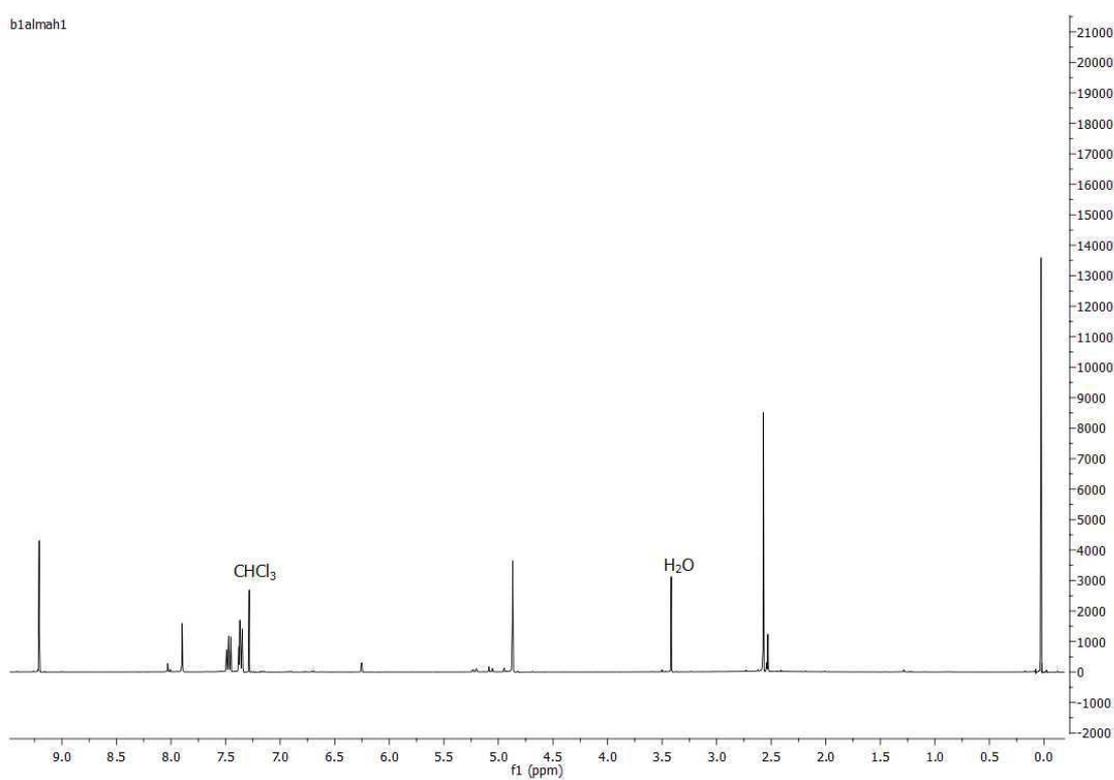


Figura 118. Espectro de ¹H RMN do ligante L1 em CDCl₃.
H¹NMR (CDCl₃, d¹): 2.5 s {3H} CH₃; 4.84 s {2H} CH₂; 7.32- 7.46 m {5H} CH (fenila); 7.87 s {1H} CH (aromático); 9.18 s {1H} CH (imina).

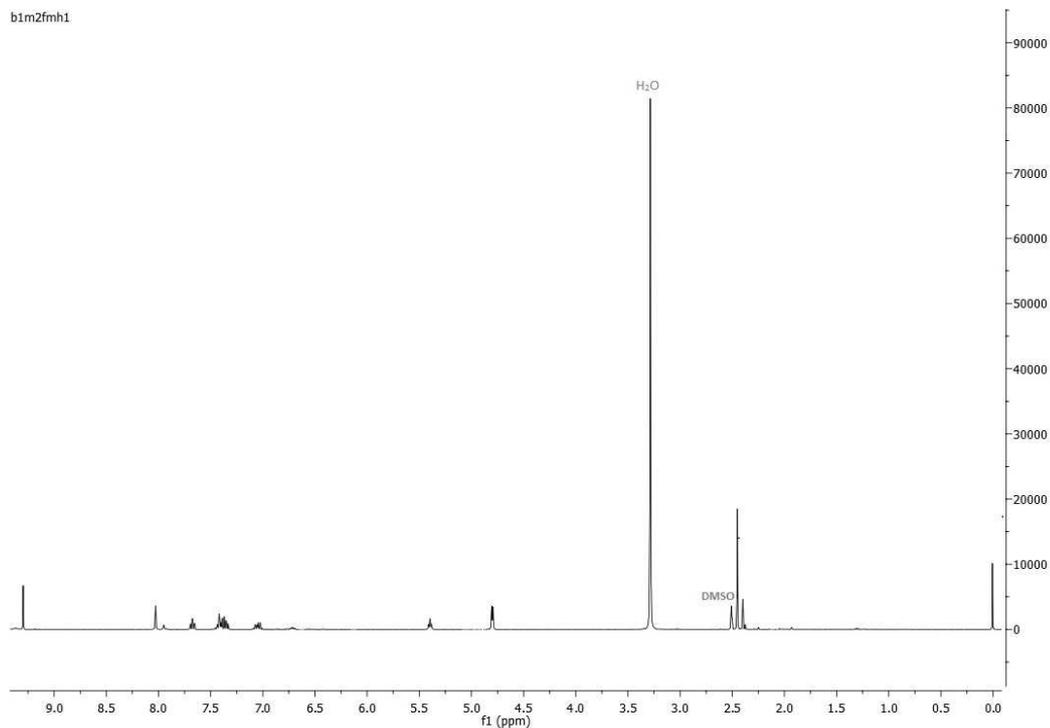


Figura 119. Espectro de ^1H RMN do ligante L2 em DMSO.

^1H NMR (DMSO, d^6): 2.45 s {3H} CH_3 ; 4.82 s {2H} CH_2 ; 7.04- 7.68 m {4H} CH (aromático); 8.03 s {1H} CH (aromático); 9.30 s {1H} CH (imina).

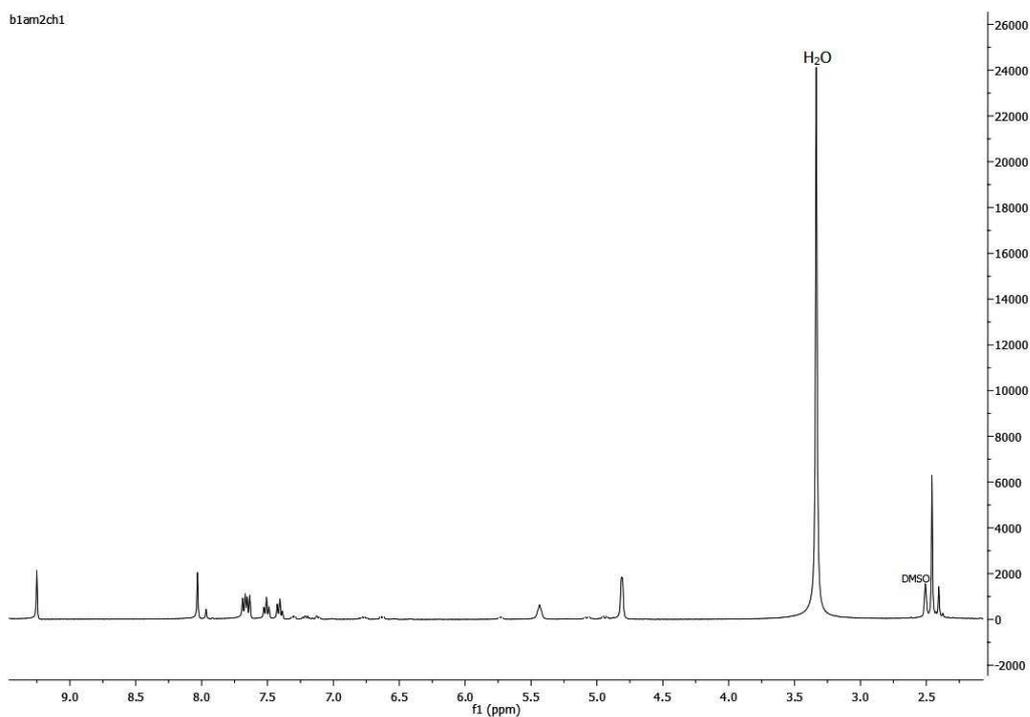


Figura 120. Espectro de ^1H RMN do ligante L3 em DMSO.

^1H NMR (DMSO, d^6): 2.46 s {3H} CH_3 ; 4.81 s {2H} CH_2 ; 7.41- 7.69 m {4H} CH (aromático); 8.03 s {1H} CH (aromático); 9.25 s {1H} CH (imina).

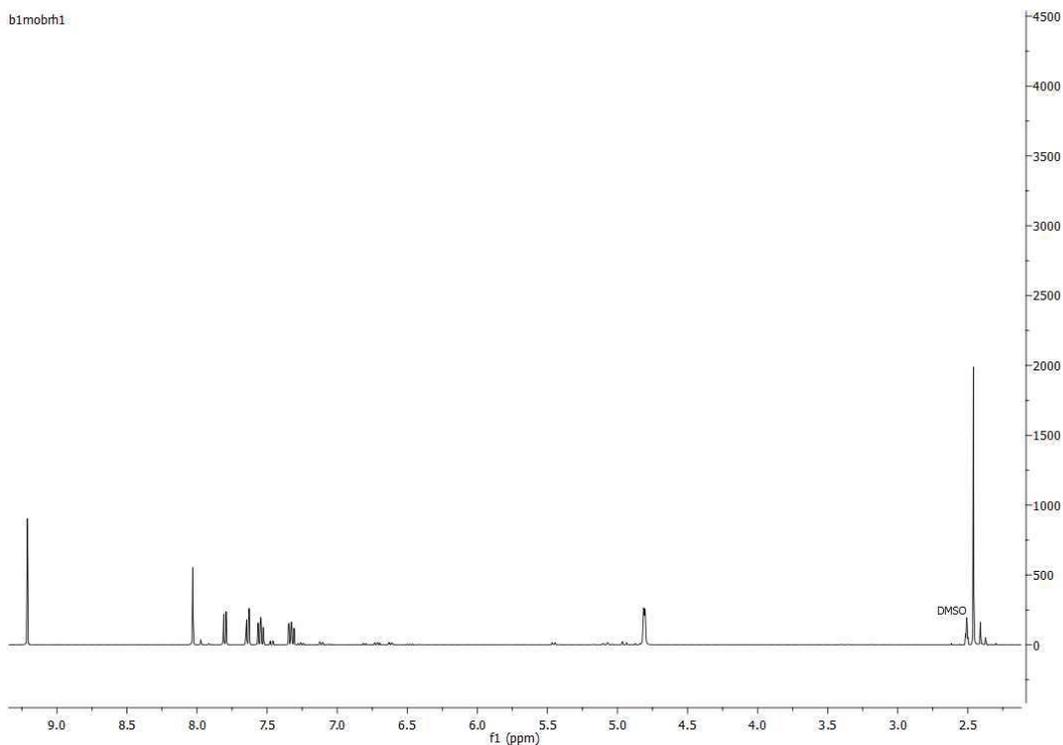


Figura 121. Espectro de ^1H RMN do ligante L4 em DMSO.

H^1NMR (DMSO, d^6): 2.46 s {3H} CH_3 ; 4.80 s {2H} CH_2 ; 7.32- 7.81 m {4H} CH (aromático); 8.03 s {1H} CH (aromático); 9.21 s {1H} CH (imina).

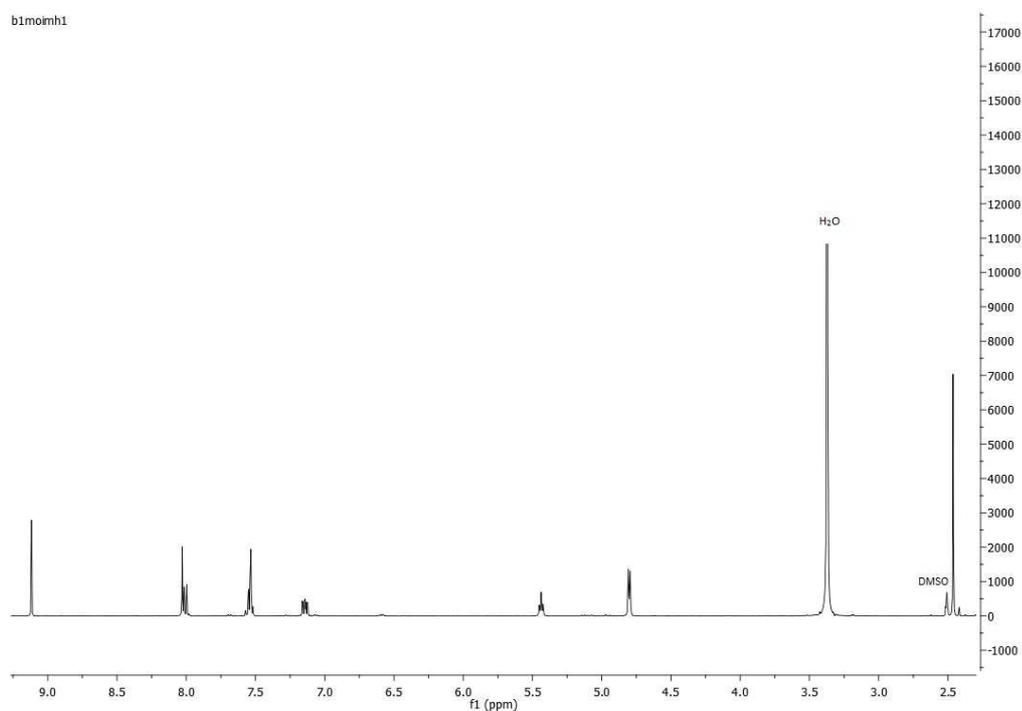


Figura 122. Espectro de ^1H RMN do ligante L5 em DMSO.

H^1NMR (DMSO, d^6): 2.46 s {3H} CH_3 ; 4.79 s {2H} CH_2 ; 7.14- 8.00 m {4H} CH (aromático); 8.03 s {1H} CH (aromático); 9.12 s {1H} CH (imina).

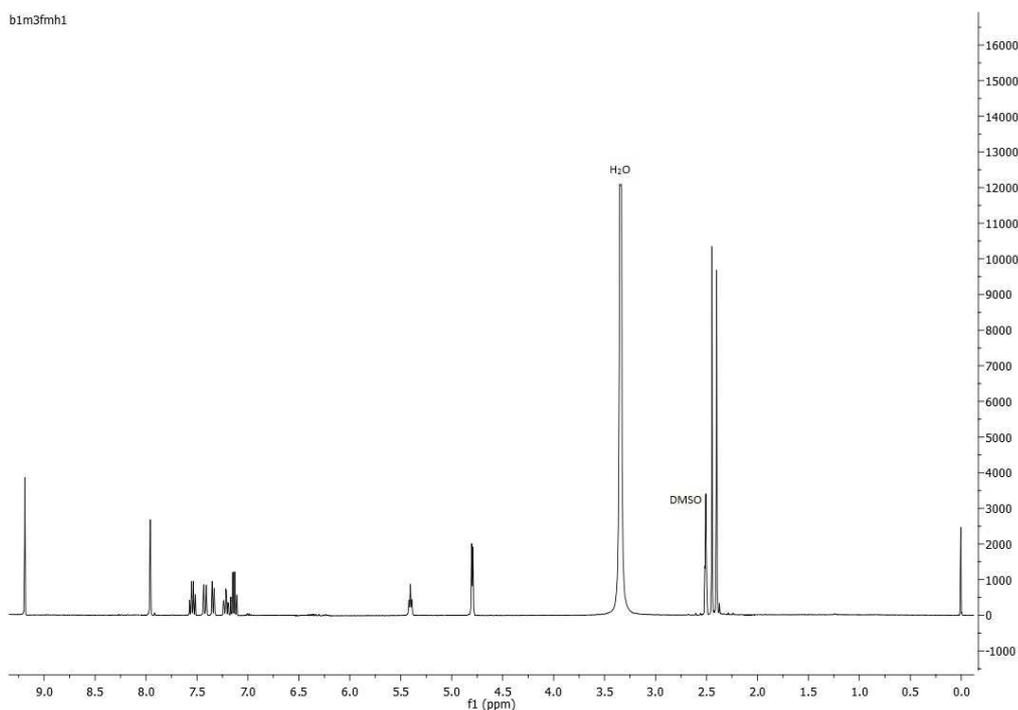


Figura 123. Espectro de ^1H RMN do ligante L6 em DMSO.

H^1NMR (DMSO, d^6): 2.45 s {3H} CH₃; 4.82 s {2H} CH₂; 7.04- 7.68 m {4H} CH (aromático); 8.03 s {1H} CH (aromático); 9.30 s {1H} CH (imina).

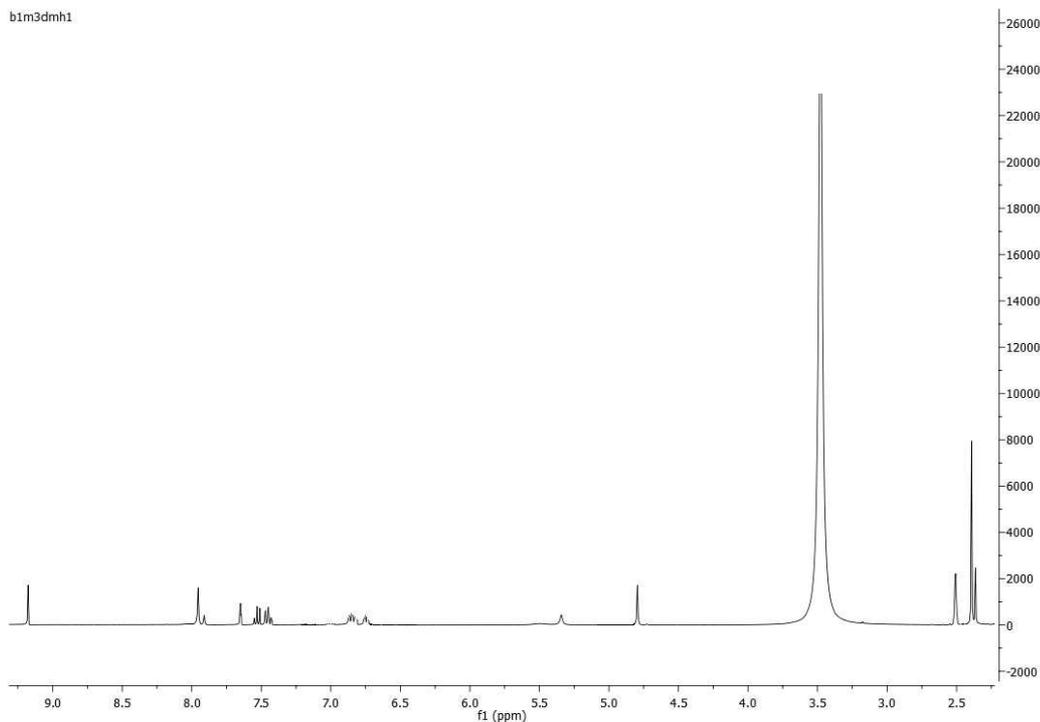


Figura 124. Espectro de ^1H RMN do ligante L7 em DMSO.

H^1NMR (DMSO, d^6): 2.46 s {3H} CH₃; 4.81 s {2H} CH₂; 7.41- 7.69 m {4H} CH (aromático); 8.03 s {1H} CH (aromático); 9.25 s {1H} CH (imina).

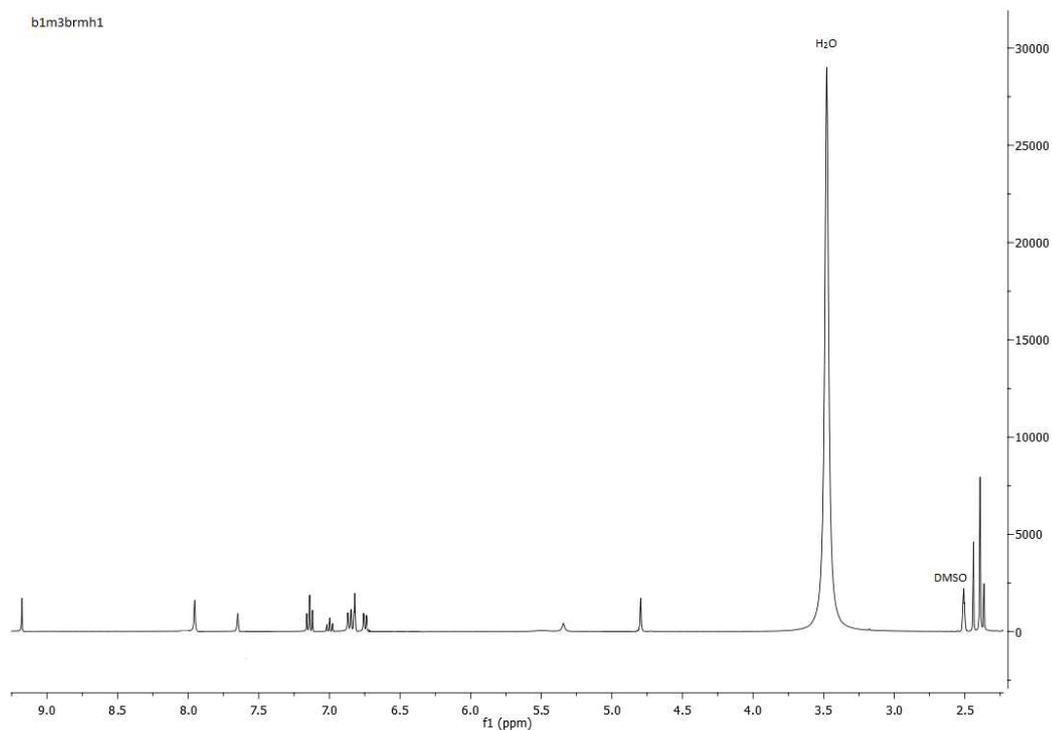


Figura 125. Espectro de ^1H RMN do ligante L8 em DMSO.

H^1NMR (DMSO, d^6): 2.46 s {3H} CH_3 ; 4.80 s {2H} CH_2 ; 7.32- 7.81 m {4H} CH (aromático); 8.03 s {1H} CH (aromático); 9.21 s {1H} CH (imina).

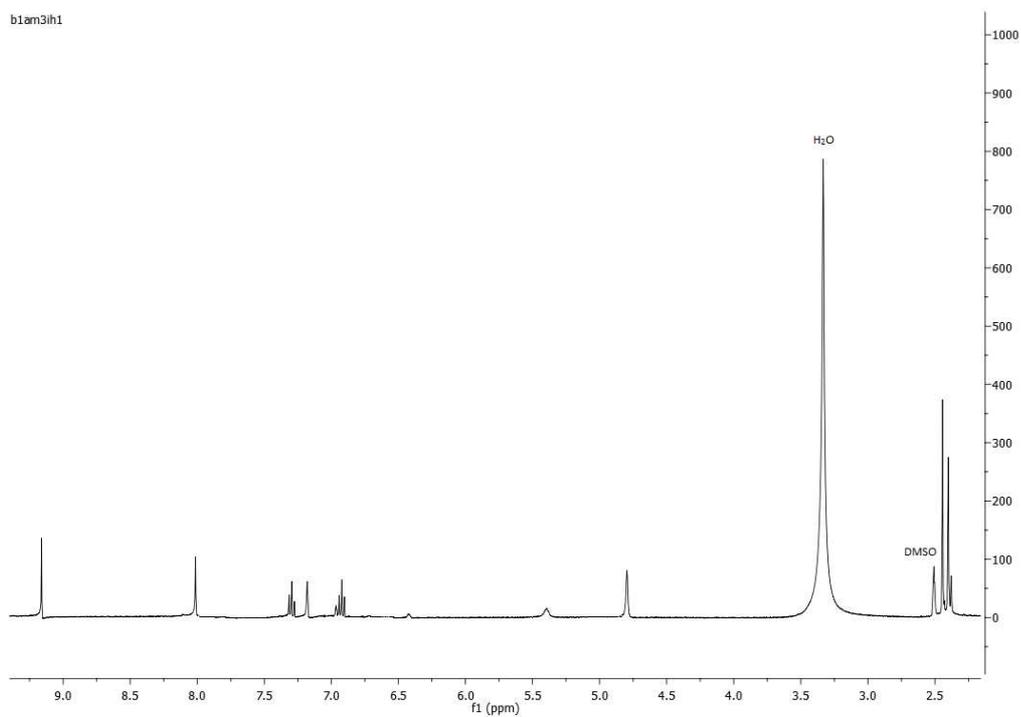


Figura 126. Espectro de ^1H RMN do ligante L9 em DMSO.

H^1NMR (DMSO, d^6): 2.46 s {3H} CH_3 ; 4.79 s {2H} CH_2 ; 7.14- 8.00 m {4H} CH (aromático); 8.03 s {1H} CH (aromático); 9.12 s {1H} CH (imina).

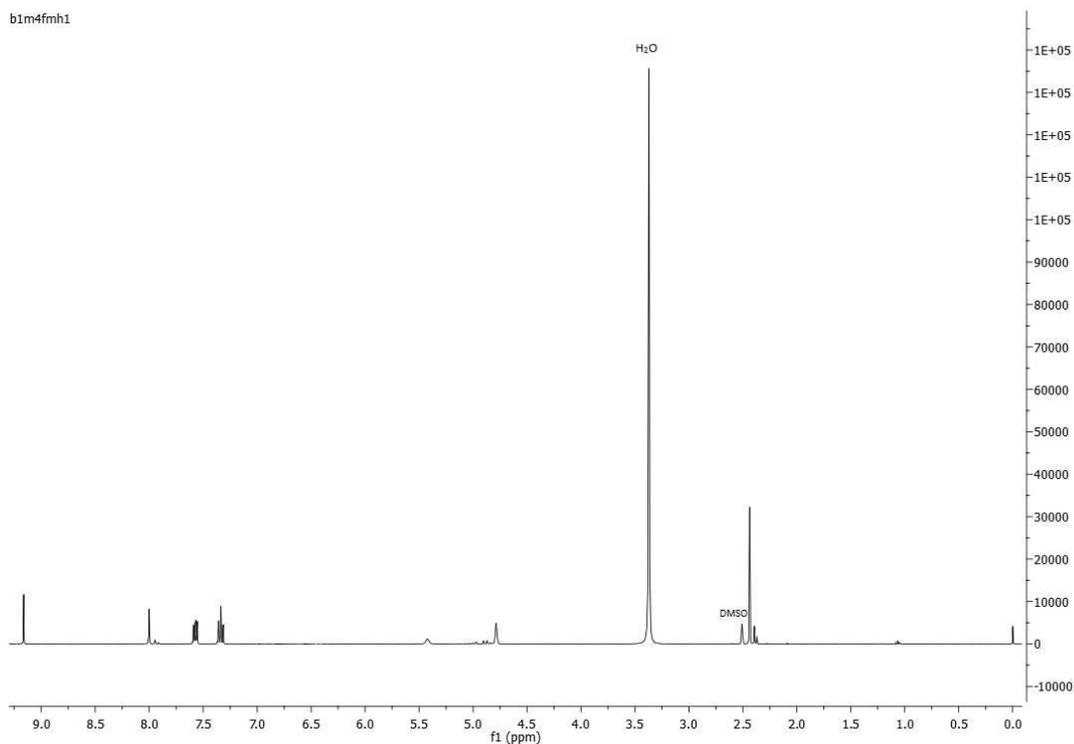


Figura 127. Espectro de ^1H RMN do ligante L10 em DMSO.

H^1NMR (DMSO, d^6): 2.45 s {3H} CH_3 ; 4.82 s {2H} CH_2 ; 7.04- 7.68 m {4H} CH (aromático); 8.03 s {1H} CH (aromático); 9.30 s {1H} CH (imina).

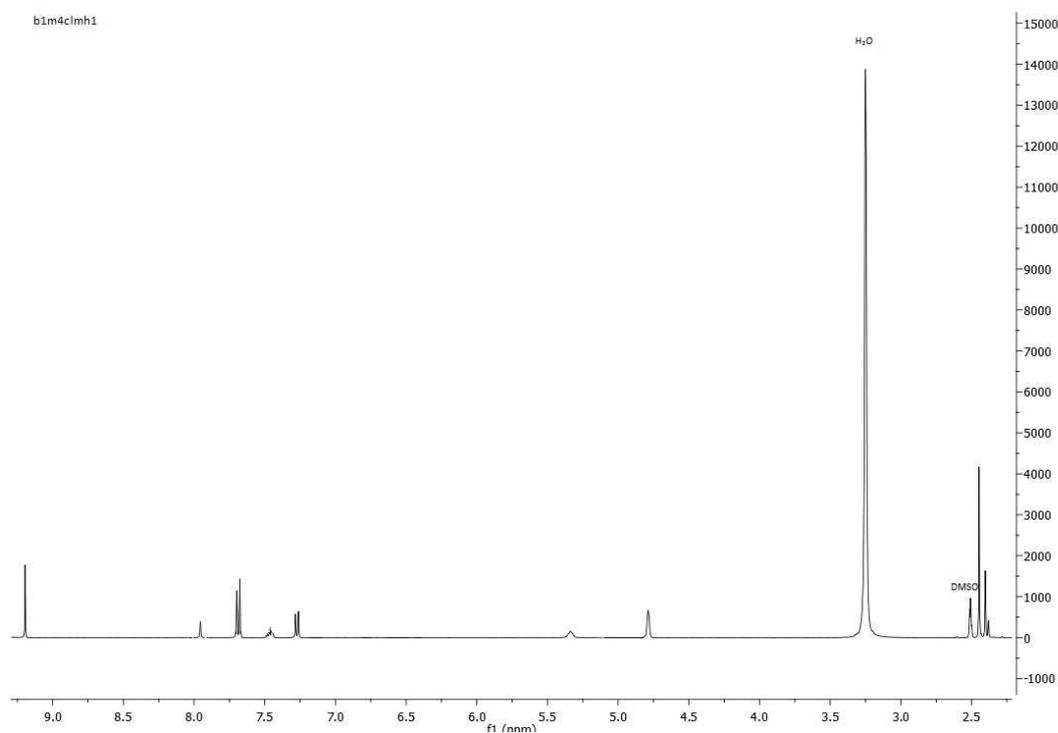


Figura 128. Espectro de ^1H RMN do ligante L11 em DMSO.

H^1NMR (DMSO, d^6): 2.46 s {3H} CH_3 ; 4.81 s {2H} CH_2 ; 7.41- 7.69 m {4H} CH (aromático); 8.03 s {1H} CH (aromático); 9.25 s {1H} CH (imina).

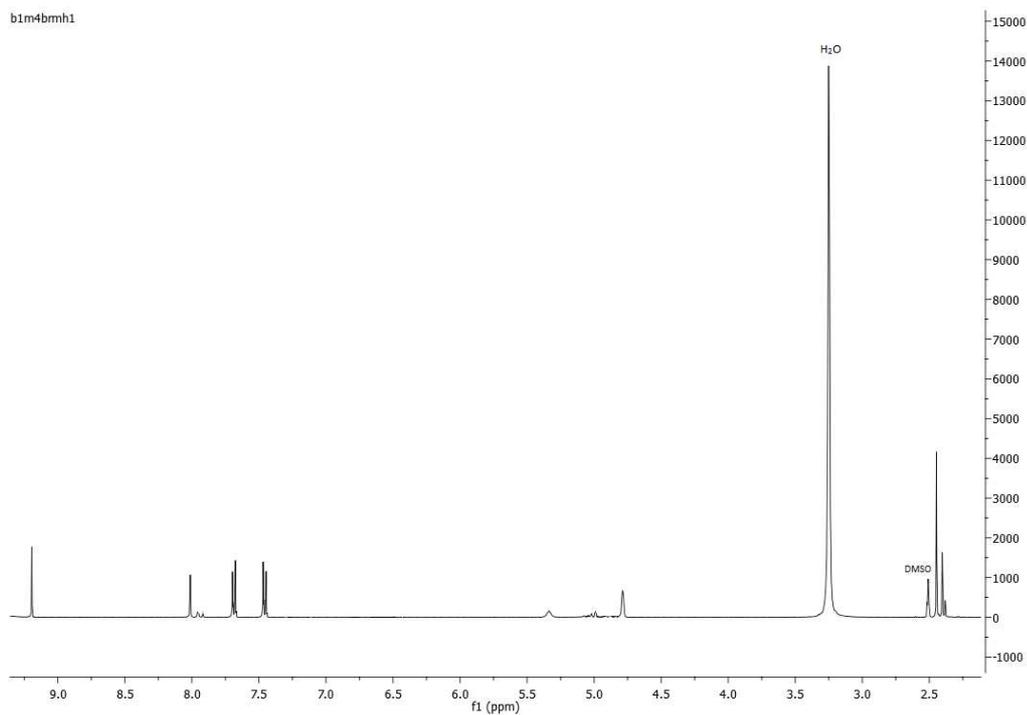


Figura 129. Espectro de ^1H RMN do ligante L12 em DMSO. H^1NMR (DMSO, d^6): 2.46 s {3H} CH_3 ; 4.80 s {2H} CH_2 ; 7.32- 7.81 m {4H} CH (aromático); 8.03 s {1H} CH (aromático); 9.21 s {1H} CH (imina).

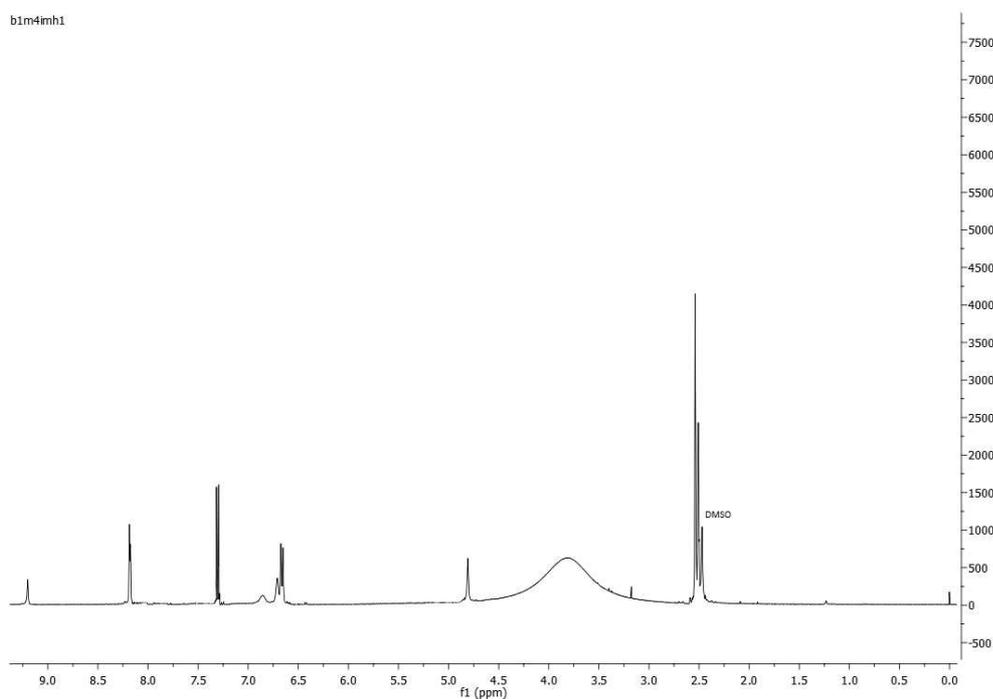


Figura 130. Espectro de ^1H RMN do ligante L13 em DMSO. H^1NMR (DMSO, d^6): 2.46 s {3H} CH_3 ; 4.79 s {2H} CH_2 ; 7.14- 8.00 m {4H} CH (aromático); 8.03 s {1H} CH (aromático); 9.12 s {1H} CH (imina).