



Universidade Federal de Santa Maria
Centro de Ciências Naturais e Exatas
Programa de Pós-Graduação em Química

Síntese, análise estrutural e aplicação de novos complexos de Manganês como miméticos da SOD

Dissertação de Mestrado

Cristiéli Rossini Kopp

Santa Maria, RS, Brasil

2012

Síntese, análise estrutural e aplicação de novos complexos de Manganês como miméticos da SOD

Por

Cristiéli Rossini Kopp

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

Orientador: Prof. Dr. Davi Fernando Back

Santa Maria, RS, Brasil

2012

Universidade Federal de Santa Maria
Centro de Ciências Naturais e Exatas
Programa de Pós-Graduação em Química

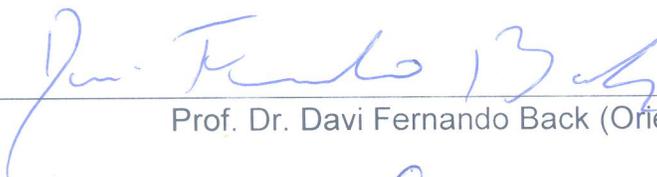
A Comissão Examinadora, abaixo assinada,
aprova a Dissertação de Mestrado

**Síntese, análise estrutural e aplicação de novos complexos de
Manganês como miméticos da SOD**

Elaborada por
Cristieli Rossini Kopp

Como requisito parcial para a obtenção do título de
Mestre em Química

COMISSÃO EXAMINADORA:



Prof. Dr. Davi Fernando Back (Orientador)



Prof. Dr. Cristiano Giacomelli (UFSM)



Profª. Drª. Lenice Marques (IFFarroupilha)

Santa Maria, 30 de março de 2012.

A Astor, Lurdes e Ricardo

pelo apoio, paciência e

amor incondicional

Agradecimentos:

- Primeiramente ao meu pai e a minha mãe por terem me dado a vida e pelo amor incondicional em todos os momentos.
- Ao Prof. Dr. Davi Fernando Back pela valiosa orientação, pelos inúmeros conhecimentos transmitidos e pela saudosa convivência diária no laboratório.
- Aos Prof. Cristiano Giacomelli e Lenice Marques pelas significativas contribuições.
- A Prof. Vanessa Giacomelli pela sua disponibilidade.
- Ao Prof. Dr. Ernesto Schulz Lang pela sua co-orientação.
- Ao Ricardo pelas muitas vezes em que ele aguentou minhas crises de mau humor e foi paciente em todas elas.
- A Poli que mais do que minha colega de laboratório, foi minha AMIGA durante todos os dias de trabalho no laboratório e fora dele também, é claro.
- Aos demais colegas do LMI e principalmente a aqueles que me acompanharam tantas vezes ao Pinus Bar para dar ótimas risadas.
- A minha querida companheira de apartamento e amiga Susan Bublitz que dividiu comigo dias de estudos e um bom chimarrão.
- Ao Geferson pela companhia em inúmeras jantares e pelas sábias palavras que sempre eram capazes de aliviar o meu coração.
- Aos funcionários da pós graduação em Química, Ademir e Valéria.
- À CAPES, pelo apoio financeiro.

Para você que está chegando agora, criticando o que está feito, deveria estar aqui na hora de fazer. Não sejas um especialista em usar a crítica ao que está feito como pretexto para nada fazer. Assina, aquele que fez, quando no momento de fazer, não sabia-se como.

Abraham Lincoln

Não entre em pânico.....

Douglas Adams – O guia do mochileiro das galáxias

| | |
|---|------|
| Sumário | |
| Resumo | i |
| Abstract | ii |
| Lista de Figuras | iii |
| Lista de Tabelas | vii |
| Lista de Esquemas | viii |
| Lista de Siglas e Abreviaturas | ix |
| Capítulo 1 - Introdução | 2 |
| Capítulo 2 – Objetivos..... | 6 |
| 2.1 – Geral..... | 6 |
| 2.2 - Específicos | 6 |
| Capítulo 3 – Revisão Bibliográfica | 8 |
| 3.1 – Compostos derivados de piridoxal..... | 8 |
| 3.2 – Complexos de manganês contendo ligantes do tipo Schiff | 15 |
| 3.3 – Compostos que apresentam atividade SOD..... | 19 |
| Capítulo 4–Apresentação e Discussão dos Resultados | 27 |
| 4.1- Análise estrutural dos complexos 1-7 | 29 |
| 4.1.1- Complexo (1): Mn-Piridoxal-etileno diamina [Mn(pyr ₂ etileno).2H ₂ O]Cl e complexo (2): Mn-Piridoxal-etileno diamina [Mn (pyr ₂ etileno).H ₂ O.MeOH]Cl. | 29 |
| 4.1.2- Complexo (3): Mn-Piridoxal-propileno diamina [Mn (pyr ₂ pen).2H ₂ O]ClO ₄ | 34 |
| 4.1.3 - Complexo (4): Mn-Piridoxal-butileno diamina[Mn ₂ (pyr ₆ but ₃)] | 37 |
| 4.1.4- Complexo (5): Mn-Piridoxal-3-aminopropil amina [Mn(pyr ₂ aminoprop).H ₂ O]ClO ₄ | 41 |
| 4.1.5 - Complexo (6): Mn-Piridoxal-3-aminopropilamina etano [Mn(pyr ₂ amimopropet)]ClO ₄ | 46 |
| 4.1.6 - Complexo (7): Mn-Piridoxal-3-piperazina-dipropanoamina [Mn(pyr ₂ piper)]ClO ₄ | 51 |
| 4.2- Análise da atividade SOD dos complexos 1-7 | 55 |

| | |
|---|----|
| 4.2.1 – Atividade SOD do complexo 1..... | 55 |
| 4.2.2 – Atividade SOD do complexo 2..... | 56 |
| 4.2.3 – Atividade SOD do complexo 3..... | 57 |
| 4.2.4 – Atividade SOD do complexo 4..... | 58 |
| 4.2.5 – Atividade SOD do complexo 5..... | 59 |
| 4.2.6 – Atividade SOD do complexo 6..... | 60 |
| 4.2.7 – Atividade SOD do complexo 7..... | 61 |
| Capítulo 5 – Parte Experimental..... | 65 |
| 5.1 – Aspectos Gerais | 65 |
| 5.2 – Materiais e Métodos | 65 |
| 5.2.1 – Análise Elementar | 65 |
| 5.2.2 – Ponto de Fusão..... | 65 |
| 5.2.3 – Espectrometria no Infravermelho | 66 |
| 5.2.4 – Espectroscopia Eletrônica UV/Visível | 66 |
| 5.2.5 – Difração de raios X..... | 66 |
| 5.3 –Procedimentos Experimentais..... | 68 |
| 5.3.1 Síntese dos ligantes derivados de diaminas e piridoxal | 68 |
| 5.3.1.1- Síntese de 4 (3-hidroxil-5-(hidroximetil)-2-metilpiridine) metilenoamino) etilimino) metil)-5-(hidroximetil)-2-metil piridina (L1)..... | 68 |
| 5.3.1.2- Síntese do ligante 4-(3-hidroxi-5-(hidroximetil)-2-etilpiridinal) metileno amino) propilimino) metil)-5-(hidroximetil)-2-metilpiridina (L2)..... | 69 |
| 5.3.1.3- Síntese do ligante 4-(3-hidroxi-5-(hidroximetil)-2-etilpiridina) metileno amino) butilimino) metil)-5-(hidroximetil)-2-metilpiridina (L3)..... | 70 |
| 5.3.1.4- Síntese do ligante 4-(3-hidroxi-5-(hidroximetil)-2-etilpiridina) metileno amino) propil amino) propilimino) metil)-2,5-dimetilpiridina (L4) .. | 71 |
| 5.3.1.5 - Síntese do ligante 4-(3-hidroxi-5-(hidroximetil)-2-metilpiridina) metileno amino)propil amino) etil amino) propilimino) metil)-2,5-dimetilpiridina (L5) | 72 |

| | |
|--|----|
| 5.3.1.6- Síntese do ligante 4-(3-hidroxi-5-(hidroximetil)-2-etilpiridina metileno amino)propil) piperazina) propilimino) metil)-5-(hidroximetil)-2-metilpiridina (L6) | 73 |
| 5.4 - Síntese dos complexos derivados de manganês | 74 |
| 5.4.1- Síntese do Mn-Piridoxal-etileno diamina [Mn(pyr ₂ etile).2H ₂ O]Cl (1) | 74 |
| 5.4.2- Síntese do complexo Mn-Piridoxal-etileno diamina[Mn (pyr ₂ etile).H ₂ O.MeOH]Cl (2)..... | 75 |
| 5.4.3-Síntese do complexo Mn-Piridoxal-propileno diamina [Mn (pyr ₂ pen).2H ₂ O]ClO ₄ (3)..... | 76 |
| 5.4.4 - Síntese do complexo Mn-Piridoxal-butilene diamina [Mn (pyr ₆ but ₃)] (4) | 77 |
| 5.4.5 -Síntese do complexo Mn-Piridoxal-3-aminopropil amina diamina [Mn (pyr ₂ amimoprop).H ₂ O]ClO ₄ (5)..... | 78 |
| 5.4.6- Síntese do complexo Mn-Piridoxal-3-aminopropil etane diamina [Mn(pyr ₂ amimopropet)]ClO ₄ (6)..... | 79 |
| 5.4.7- Síntese do complexo Mn-Piridoxal-3-piperazina-dipropanoamina [Mn(pyr ₂ piper)] (7) | 80 |
| 5.5 – Teste para avaliar a atividade superóxido dismutase dos complexos de 1-7..... | 81 |
| Capítulo 6 - Conclusões..... | 84 |
| Capítulo 7 - Referências: | 86 |
| Anexos..... | 92 |

Resumo

Dissertação de Mestrado em Química Inorgânica
Programa de Pós-Graduação em Química
Universidade Federal de Santa Maria

Síntese, análise estrutural e aplicação de novos complexos de Manganês como miméticos da SOD

Autora: Cristiéli Rossini Kopp
Orientador: Prof. Dr. Davi Fernando Back
Santa Maria, 15 de janeiro de 2012.

Este trabalho apresenta o estudo relacionado à síntese e a análise estrutural de complexos de manganês com ligantes do tipo bases de Schiff, derivados do piridoxal. Utilizaram-se como reagentes de partida para síntese dos ligantes cloridrato de piridoxal e aminas primárias, com cadeias alifáticas, além de cloreto, perclorato e acetato de manganês, para síntese dos complexos.

Os compostos sintetizados foram: $[\text{Mn}(\text{pyr}_2\text{etileno})\cdot 2\text{H}_2\text{O}]\text{Cl}$ (**1**), $[\text{Mn}(\text{pyr}_2\text{etileno})\cdot \text{H}_2\text{O}\cdot \text{MeOH}]\text{Cl}$ (**2**), $[\text{Mn}(\text{pyr}_2\text{pen})\cdot 2\text{H}_2\text{O}]\text{ClO}_4$ (**3**), $[\text{Mn}_2(\text{pyr}_6\text{but}_3)]$ (**4**), $[\text{Mn}(\text{pyr}_2\text{aminoprop})\cdot \text{H}_2\text{O}]\text{ClO}_4$ (**5**), $[\text{Mn}(\text{pyr}_2\text{amimopropet})]\text{ClO}_4$ (**6**) e $[\text{Mn}(\text{pyr}_2\text{piper})]\text{ClO}_4$ (**7**).

Foi realizado um estudo estrutural desses compostos no estado sólido, utilizando a difração de raios X em monocristal. Para os testes de atividade superóxido dismutase (SOD) dos complexos foram utilizados os seguintes métodos de Ultravioleta e voltametria cíclica. Além disso, todos os compostos foram caracterizados por análise elementar e espectroscopia no infravermelho.

Abstract

Master Degree Dissertation in Chemistry
Programa de Pós-Graduação em Química
Universidade Federal de Santa Maria

Synthesis and Structural Analysis of new complexes derivate from Manganese

Author: Cristiéli Rossini Kopp
Supervisor: Prof. Dr. Davi Fernando Back
Santa Maria, January 15th 2012.

This work presents an study related to the synthesis and structural analysis of manganese complex with ligands of bases Schiff type, derivate from pyridoxine. Was used like starting material for the synthesis of ligands pyridoxine chlorhydrate and primary amines, with aromatic chain, in addition the chloride, perchlorate and manganese acetate, for these complex synthesis.

The synthesized compounds was: $[\text{Mn}(\text{pyr}_2\text{etileno})\cdot 2\text{H}_2\text{O}]\text{Cl}$ (**1**), $[\text{Mn}(\text{pyr}_2\text{etileno})\cdot \text{H}_2\text{O}\cdot \text{MeOH}]\text{Cl}$ (**2**), $[\text{Mn}(\text{pyr}_2\text{pen})\cdot 2\text{H}_2\text{O}]\text{ClO}_4$ (**3**), $[\text{Mn}_2(\text{pyr}_6\text{but}_3)]$ (**4**), $[\text{Mn}(\text{pyr}_2\text{aminoprop})\cdot \text{H}_2\text{O}]\text{ClO}_4$ (**5**), $[\text{Mn}(\text{pyr}_2\text{amimopropet})]\text{ClO}_4$ (**6**) and $[\text{Mn}(\text{pyr}_2\text{piper})]\text{ClO}_4$ (**7**).

Was made na structural study of these compounds in solid state, was use X-ray diffraction in monocristal. For the superoxide dismutase (SOD) activity test of this complex was used these methods: ultraviolet and cyclic voltammetry. In addition of, all the compounds was characterized through elemental analyses and infrared spectroscopy.

Lista de Figuras:

| | |
|---|----|
| Figura1. Evolução no número de publicações científicas relacionadas com SODs de manganês. Pesquisa feita ao Sciencifinder no dia 17/01/2011 com as palavras “SOD manganese”. | 2 |
| Figura2. Representação da estrutura molecular do complexo [Ni(pyr ₂ etile)]. Para maior clareza a molécula de H ₂ O e os átomos de hidrogênio foram omitidos..... | 10 |
| Figura 3. Representação da estrutura molecular do complexo [Ni (pyr ₂ pen)]. Os átomos de hidrogênio foram omitidos para maior clareza..... | 10 |
| Figura 4. Representação da estrutura molecular do complexo [Cu(pyr ₂ etile)].H ₂ OClO ₄ | 12 |
| Figura 5. Representação da estrutura molecular do complexo [Cu(pyr ₂ prop)ClO ₄]. | 12 |
| Figura 6. Representação da estrutura molecular do complexo [SnMe ₂ (PLPM-2H)].2H ₂ O PLPM = piridoxal-piridoxamina. Para maior clareza a molécula de H ₂ O e os átomos de hidrogênio foram omitidos..... | 13 |
| Figura 7. Representação da estrutura molecular do complexo [UO ₂ (pyr ₂ pen)(CH ₃ OH)]. Os átomos de hidrogênio foram omitidos para maior clareza..... | 14 |
| Figura 8. Representação da estrutura molecular do complexo [MnL ₂ (H ₂ O) ₂]Cl.(H ₂ O). 0.5 (CH ₃ CN). Moléculas de água e solvatos de coordenação foram omitidas para melhor clareza, bem como os átomos de hidrogênio..... | 15 |
| Figura9. Representação da estrutura molecular do complexo [Mn(HL2)(H ₂ O)(EtOH)] ⁺ onde HL2 = 2,6-diacetylpyridine bis(benzoylhydrazone) desprotonado. Moléculas de água e solvatos foram omitidas para melhor clareza..... | 16 |
| Figura 10. Representação da estrutura molecular do complexo [Mn(Phimp) ₂](ClO ₄), onde Phimp=(2-((2-fenil-2-(piridina-2-ol)hidrazina)metil)fenol). Os átomos de hidrogênio foram omitidos para melhor clareza..... | 17 |
| Figura 11. Estrutura de raios X da Mn-SOD humana. Os centros esféricos em cinza representam os sítios ativos de Mn ³⁺ | 20 |

| | |
|--|----|
| Figura 12. Sítio ativo da Mn-SOD, mostrando o centro de Mn..... | 21 |
| Figura 13. EUK-8 [manganês N,N'-Bis(salicilideno)etilenodiamina cloro]. Os átomos de hidrogênio foram omitidos para melhor clareza ⁴² | 22 |
| Figura 14. EUK-134 [manganês 3-metóxido N,N'-Bis(salicilideno)etilenodiamina cloro]. Os átomos de hidrogênio foram omitidos para melhor clareza ⁴³ | 23 |
| Figura 15. Representação da estrutura molecular do complexo [Mn(PI) ₂](PF ₆)(CH ₃ CN) onde PI= (2-[(1-metil-2-imidazolil)metil]amino}fenolato. Os átomos de hidrogênio, as moléculas de solvato e o contraíon PF ₆ foram omitidos para melhor clareza. | 24 |
| Figura 16. Representação da estrutura molecular do complexo [Mn(salbutO)N ₃]. Os átomos de hidrogênio foram omitidos para melhor clareza. | 25 |
| Figura 17. Representação da estrutura molecular do complexo [Mn(pyr ₂ etileno).2H ₂ O]Cl 1 | 30 |
| Figura 18. Representação da estrutura molecular do complexo [Mn(pyr ₂ etileno).H ₂ O.MeOH]Cl 2 | 30 |
| Figura 19. Operador de simetria contido na cela unitária triclinica vinculada ao grupo espacial P1(esquerda) e projeção do conteúdo da cela unitária triclinica do complexo 1 (direita). Os hidrogênios e contraíons foram excluídos para melhor visualização..... | 33 |
| Figura 20. Operador de simetria contido na cela unitária triclinica vinculada ao grupo espacial P1(esquerda) e projeção do conteúdo da cela unitária triclinica do complexo 2 (direita). Os hidrogênios e contraíons foram excluídos para melhor visualização..... | 33 |
| Figura 21. Representação da estrutura molecular do complexo 3 | 35 |
| Figura 22. Operador de simetria contido na cela unitária monoclinica vinculada ao grupo espacial P2 ₁ /c(esquerda) e projeção do conteúdo da cela unitária monoclinica do complexo 3 (direita). Os hidrogênios e contraíons foram excluídos para melhor visualização..... | 37 |
| Figura 23. Representação da estrutura molecular do complexo 4 . Os hidrogênios e moléculas de água foram excluídos para melhor visualização .. | 38 |

| | |
|---|----|
| Figura 24. Representação das ligações de hidrogênio intramoleculares do complexo 4 | 40 |
| Figura 25. Operador de simetria contido na cela unitária triclinica vinculada ao grupo espacial $P1$ (esquerda) e projeção do conteúdo da cela unitária triclinica do complexo 4 (direita). Os hidrogênios e moléculas de água foram excluídos para melhor visualização. | 41 |
| Figura 26. Representação da estrutura molecular do complexo 5 . O contraíon perclorato não esta sendo demonstrado para melhor visualização.. | 43 |
| Figura 27. Operador de simetria contido na cela unitária monoclinica vinculada ao grupo espacial (esquerda) $C2/c$ e projeção do conteúdo da cela unitária monoclinica do complexo 5 (direita). Os hidrogênios e os contraíons foram excluídos para melhor visualização. | 45 |
| Figura 28. Formação da arquitetura supramolecular do complexo 5 ... | 46 |
| Figura 29. Representação da estrutura molecular do complexo 6 . Os hidrogênios e moléculas de água foram excluídos para melhor visualização. . | 47 |
| Figura 30. Operador de simetria contido na cela unitária monoclinica vinculada ao grupo espacial $P2_1/n$ (esquerda) e projeção do conteúdo da cela unitária monoclinica do complexo 6 (direita). Os hidrogênios e os contraíons foram excluídos para melhor visualização. | 50 |
| Figura 31. Representação da estrutura molecular do complexo 7 | 51 |
| Figura 32. Formação da arquitetura supramolecular do complexo 7 ... | 53 |
| Figura 33. Operador de simetria contido na cela unitária monoclinica vinculada ao grupo espacial $C2/c$ (esquerda) e projeção do conteúdo da cela unitária monoclinica do complexo 7 (direita). | 54 |
| Figura 34. Gráfico mostrando o percentual de inibição do NBT versus a concentração do complexo 1 e seu respectivo IC_{50} | 55 |
| Figura 35. Gráfico mostrando o percentual de inibição do NBT versus a concentração do complexo 2 e seu respectivo IC_{50} | 56 |
| Figura 36. Gráfico mostrando o percentual de inibição do NBT versus a concentração do complexo 3 e seu respectivo IC_{50} | 57 |
| Figura 37. Gráfico mostrando o percentual de inibição do NBT versus a concentração do complexo 4 e seu respectivo IC_{50} | 58 |

| | |
|---|----|
| Figura 38. Gráfico mostrando o percentual de inibição do NBT versus a concentração do complexo 5 e seu respectivo IC ₅₀ | 59 |
| Figura 39. Gráfico mostrando o percentual de inibição do NBT versus a concentração do complexo 6 e seu respectivo IC ₅₀ | 60 |
| Figura 40. Gráfico mostrando o percentual de inibição do NBT versus a concentração do complexo 7 e seu respectivo IC ₅₀ | 61 |
| Figura 41. Complexo [Mn(pyr ₂ etile).2H ₂ O]Cl..... | 74 |
| Figura 42. Complexo [Mn(pyr ₂ etile).H ₂ O.MeOH]Cl. | 75 |
| Figura 43. Complexo [Mn (pyr ₂ pen).2H ₂ O]ClO ₄ . O contraíon foi excluído para melhor visualização..... | 76 |
| Figura 44. Complexo [Mn(pyr ₆ but ₂)].3H ₂ O. As moléculas de água foram excluídas para melhor visualização..... | 77 |
| Figura 45. Complexo [Mn (pyr ₂ aminoprop).H ₂ O]ClO ₄ .O contraíon foi excluído para melhor visualização | 78 |
| Figura 46. Complexo [Mn(pyr ₂ amimopropet)]ClO ₄ . O contraíon foi excluído para melhor visualização. | 79 |
| Figura 47. Complexo [Mn(pyr ₂ piper)]ClO ₄ . O contraíon foi excluído para melhor visualização | 80 |
| Figura 48 . Espectro na região do ultravioleta e visível para o complexo 1 | 95 |
| Figura 49 . Espectro na região do ultravioleta e visível para o complexo 2 | 95 |
| Figura 50. Espectro na região do ultravioleta e visível para o complexo 3 | 96 |
| Figura 51. Espectro na região do ultravioleta e visível para o complexo 4 | 96 |
| Figura 52. Espectro na região do ultravioleta e visível para o complexo 5 | 97 |
| Figura 53. Espectro na região do ultravioleta e visível para o complexo 6 | 97 |
| Figura 54. Espectro na região do ultravioleta e visível para o complexo 7 | 98 |

Lista de Tabelas:

| | |
|--|----|
| Tabela 1. Comprimentos e ângulos de ligação selecionados para o complexo 1 . Desvios padrão entre parênteses. | 31 |
| Tabela 2. Comprimentos e ângulos de ligação selecionados para o complexo (2) . Desvios padrão entre parênteses. | 32 |
| Tabela 3. Condições de reflexão observadas para a rede com simetria monoclinica do complexo 3 pertencente ao grupo espacial $P2_1/c$ | 34 |
| Tabela 4. Comprimentos e ângulos de ligação selecionados para o complexo 3 . Desvios padrão entre parênteses. | 36 |
| Tabela 5. Comprimentos e ângulos de ligação selecionados para o complexo 4 . Desvios padrão entre parênteses. | 39 |
| Tabela 6. Seleção das distâncias (Å) de ligação intramoleculares e ângulos (°) para o complexo 4 | 40 |
| Tabela 7. Condições de reflexão observadas para a rede com simetria monoclinica do complexo 5 pertencente ao grupo espacial $C2/c$ | 42 |
| Tabela 8. Comprimentos e ângulos de ligação selecionados para o complexo 5 . Desvios padrão entre parênteses. | 44 |
| Tabela 9. Condições de reflexão observadas para a rede com simetria monoclinica do complexo 6 pertencentes ao grupo espacial $P2_1/n$ | 47 |
| Tabela 10. Comprimentos e ângulos de ligação selecionados para o complexo 6 . Desvios padrão entre parênteses. | 49 |
| Tabela 11. Comprimentos e ângulos de ligação selecionados para o complexo 7 . Desvios padrão entre parênteses. | 52 |
| Tabela 12. Valores de IC_{50} e das constantes cinéticas para os complexos 1-7 | 62 |
| Tabela 13. Dados da análise de UV/Vis para os complexos de 1-7 | 63 |
| Tabela 14. Dados da coleta de intensidades e do refinamento das estruturas cristalinas de 1, 2 e 3 | 92 |
| Tabela 15. Dados da coleta de intensidades e do refinamento das estruturas cristalinas de 4, 5 e 6 | 93 |
| Tabela 16. Dados da coleta de intensidades e do refinamento da estrutura cristalina de 7 | 94 |

Lista de Esquemas:

| | |
|--|----|
| Esquema 1. Representação das fórmulas estruturais de compostos derivados da vitamina B6. | 8 |
| Esquema 2. Mecanismo para a formação de iminas. | 9 |
| Esquema 3. Meias reações para a dismutação do superóxido..... | 20 |
| Esquema 4. Representação esquemática para obtenção dos complexos 1-7. | 28 |
| Esquema 5. Esquema reacional para obtenção do ligante L1 | 68 |
| Esquema 6. Esquema reacional de obtenção do ligante L2 | 69 |
| Esquema 7. Esquema reacional de obtenção do ligante L3 | 70 |
| Esquema 8. Esquema reacional de obtenção do ligante L4 | 71 |
| Esquema 9. Esquema reacional de obtenção do ligante L5 | 72 |
| Esquema 10. Esquema reacional de obtenção do ligante L6 | 73 |
| Esquema 11. Ensaio com NBT para testar a atividade SOD. | 82 |

Lista de Siglas e Abreviaturas

SOD – Superóxido dismutase

PL – Piridoxal

PN – Piridoxina

PM – Piridoxamina

PLP – Piridoxal 5'-fosfato

A.A. – Amino Ácidos

CO – Catecol Oxidase

EROS – Espécies reativas de oxigênio

Enzima WT – Enzima selvagem

EUK – Derivados dos ligantes do tipo Salen e manganês

CAT – Catalase

NBT – Cloreto de nitro-azul tetrazolium

IC₅₀ – Inibição de 50 % do indicador

Capítulo 1-

Introdução

Capítulo 1 - Introdução

A química bioinorgânica é uma área da química inorgânica que estuda as funções, o processamento, o armazenamento e as aplicações de íons metálicos e seus complexos em sistemas biológicos¹.

Esta área da química inorgânica apresenta-se como sendo multidisciplinar, ou seja, intimamente vinculada a conceitos farmacológicos, fisiológicos e ambientais. Pode-se observar que um ramo da química bioinorgânica que obteve um crescente número de publicações científicas nos últimos anos foi a que está relacionada a complexos de manganês que apresentam atividade superóxido dismutase (SOD), conforme Figura 1. Em mamíferos, a existência de mecanismos bioquímicos para a eliminação de espécies reativas de oxigênio pode ser exercida por grupos de enzimas como a superóxido dismutase (SOD), catalase, fosfatases e peptidases prolina, onde o manganês pode estar presente no sítio ativo destas enzimas.

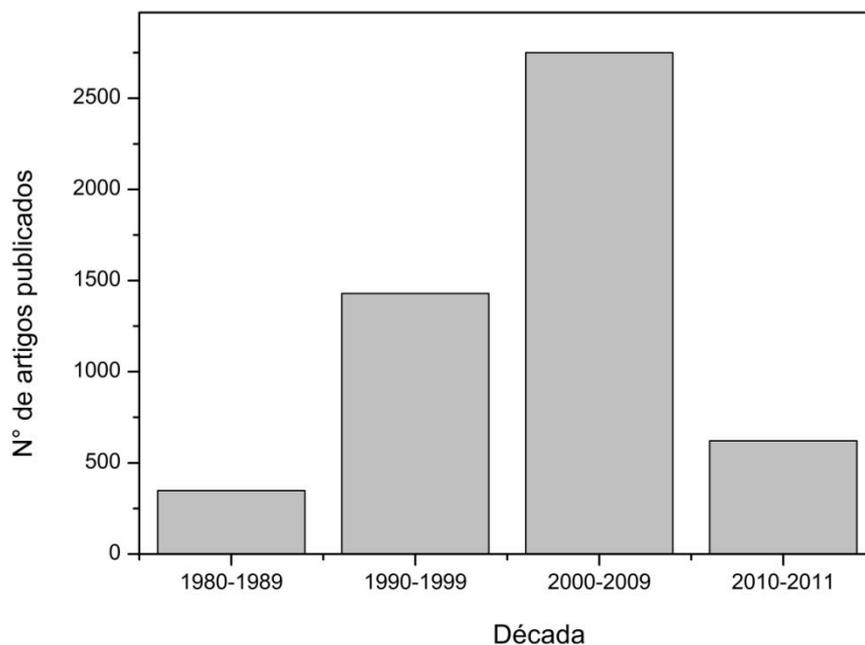


Figura 1. Evolução no número de publicações científicas relacionadas com SODs de manganês. Pesquisa feita ao Sciencifinder no dia 17/01/2011 com as palavras “SOD manganese”.

Um dos metais que tem papel determinante na bioinorgânica é o manganês, pois, sua presença é essencial para todas as formas de vida, contribuindo assim para uma gama de funções enzimáticas².

Em algumas plantas, cofatores contendo manganês estão nos centros dos processos que envolvem o fotossistema II, já em bactérias, a presença deste metal desempenha um papel significativo na virulência de patógenos diversos³.

Apesar de sua contribuição à química celular, o manganês se torna tóxico em concentrações elevadas. Trabalhadores excessivamente expostos ao manganês podem ter um distúrbio de comportamento conhecido como “loucura de manganês” e sofrer danos aos neurônios motores. O excesso de manganês também pode ser tóxico para as bactérias. Assim a saúde do organismo requer tanto a capacidade de adquirir manganês do ambiente como a capacidade de bloquear a captação quando as concentrações celulares tornam-se excessivas³.

Superóxido dismutase (SOD) catalisa a dismutação do radical superóxido (O_2^-) em peróxido de hidrogênio (H_2O_2) e oxigênio molecular (O_2) protegendo assim as células vivas⁴.

Estudos mostram que a SOD inibe a peroxidação dos ácidos graxos na inflamação e homeostasia, além de ser anti-inflamatório em pesquisas animais⁵. Evidências recentes sugerem que a SOD também esteja envolvida em processos contra o envelhecimento e anticancerígenos. Existem quatro formas de ocorrência natural de SOD classificados de acordo com o metal redox ativo envolvido: Mn, Fe, Cu/Zn⁶ e Ni⁷.

MnSODs são encontradas em muitas bactérias e na mitocôndria de todas as células eucarióticas, FeSODs são encontradas em procariontes e plantas e Cu/ZnSODs em eucariontes⁸. Todas estas SODs são enzimas eficientes e com uma taxa reacional de dismutação rápida⁹.

Em meados da década de 50 com a descoberta de Metzler e colaboradores¹⁰ de que muitas reações de diferentes aminoácidos são catalisadas por enzimas que contenham piridoxal fosfato (desidratação de serina e treonina, racemização, descarboxilação além de reações de transaminação), observou-se que em alguns casos estas catálises podem ser

efetivadas por centros metálicos, este fato impulsionou as pesquisas bioquímicas associadas ao piridoxal e seus derivados¹⁰.

O piridoxal é o resultado da oxidação seletiva da vitamina B6, ou seja, a piridoxina. Além deste produto resultante da oxidação também existe a piridoxamina, cujo aldeído é substituído por uma amina primária. Em todas estas formas biologicamente ativas existem variados sítios de coordenação duro/macio proporcionando uma rica química de coordenação para os seus compostos¹¹.

Modificações estruturais no aldeído do piridoxal permitem a obtenção de bases de Schiff, as quais podem ser consideradas como agentes quelantes úteis devido à capacidade de quelar os íons metálicos. Apesar das bases de Schiff tetradentadas, especialmente aquelas com o conjunto doador N_2O_2 ¹² terem sido amplamente estudadas, até o presente momento não existe nenhum relato na literatura envolvendo o piridoxal complexado a centros metálicos e suas possíveis aplicações como agentes antioxidantes.

Nossa contribuição, para este ramo da bioinorgânica será apresentada neste trabalho com um enfoque específico para a síntese e caracterização de novos ligantes contendo diaminas alifáticas condensadas a moléculas de piridoxal e posterior complexação ao metal manganês.

Tendo os modelos sintetizados iremos efetuar os testes fotoquímicos com o objetivo de avaliar a atividade antioxidante destes complexos e então realizar um possível paralelo entre as substâncias descritas na literatura.

Capítulo 2-

Objetivos

Capítulo 2 – Objetivos

2.1 – Geral

Sintetizar, caracterizar estruturalmente e avaliar a atividade antioxidante de complexos de manganês derivados do piridoxal e diaminas alifáticas.

2.2 - Específicos

I – Sintetizar e caracterizar uma série de novos ligantes derivados do piridoxal e diaminas alifáticas alterando as habilidades de coordenação destas moléculas.

II – Sintetizar e caracterizar novos complexos contendo o metal manganês como centro metálico.

III – Caracterizar estruturalmente os complexos obtidos, por difração de raios X de monocristal, buscando evidenciar os ambientes de coordenação e as ligações de hidrogênio clássicas.

IV – Caracterizar os complexos obtidos por metodologias complementares como: infravermelho, ultravioleta-visível e análise elementar.

V – Avaliar as possibilidades antioxidantes dos novos complexos sintetizados para serem empregados como miméticos da superóxido dismutase de manganês (SOD-Mn).

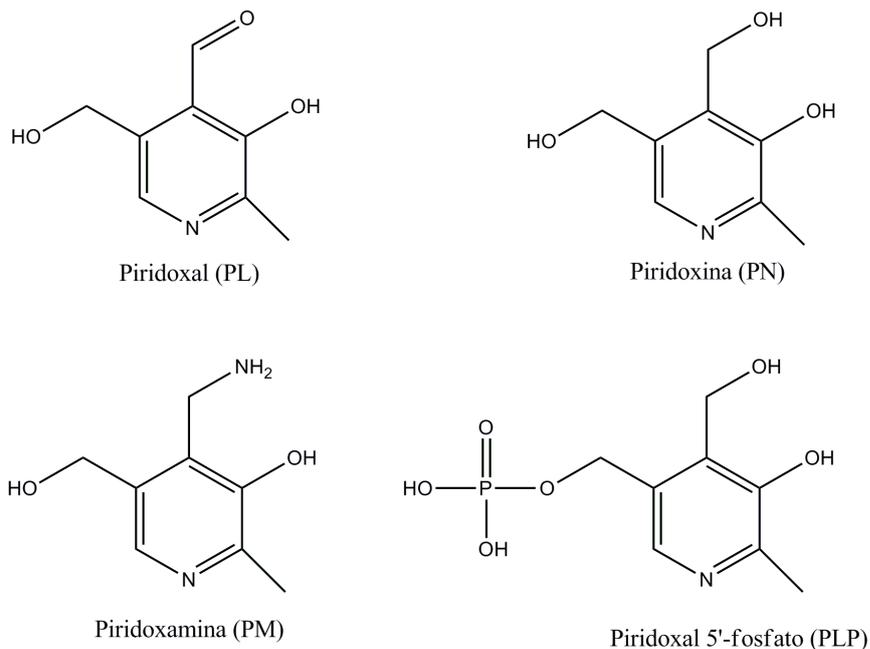
Capítulo 3 - Revisão bibliográfica

Capítulo 3 – Revisão Bibliográfica

3.1 – Compostos derivados de piridoxal

A vitamina B6 foi identificada pela primeira vez em 1938 e apontada como essencial na nutrição de ratos para prevenção de um tipo específico de dermatite denominada acrodinia¹³.

Trabalhos subsequentes realizados por Snell e colaboradores¹⁴ demonstraram que a piridoxina é convertida a piridoxal-PL, piridoxal 5-fosfato-PLP e piridoxamina-PM, conforme mostrados no Esquema 1. Estas substâncias, em especial as coenzimas contendo fosfato, atuam em muitas biossínteses metabólicas e processos regulatórios¹⁴.

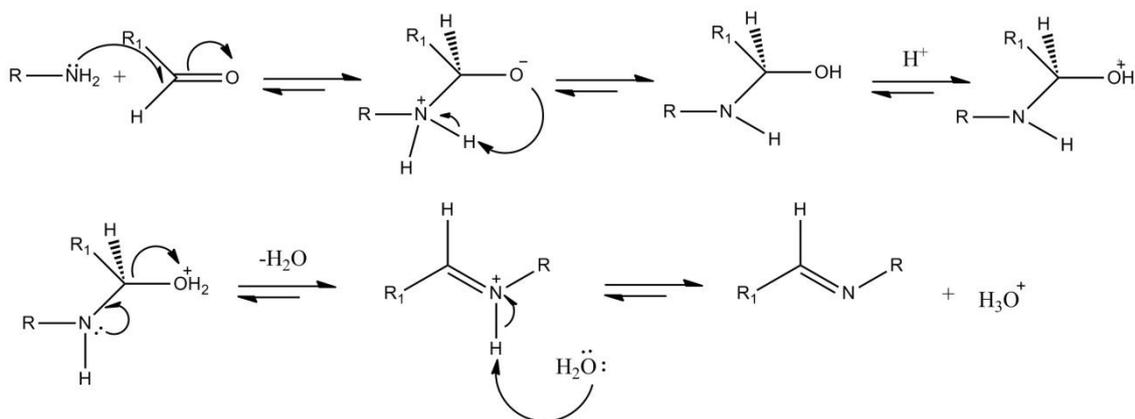


Esquema 1. Representação das fórmulas estruturais de compostos derivados da vitamina B6.

Nos processos biológicos enzimáticos e não enzimáticos contendo as formas de piridoxal derivatizadas, temos sempre a formação de intermediários de bases de Schiff¹⁵.

Estes intermediários químicos são formados por funções orgânicas denominadas de iminas. No caso do piridoxal, estas iminas não têm sido muito estudadas, pois a sua síntese por métodos convencionais possui uma série de contraindicações, como custos elevados e muitas vezes instabilidade estruturais. No caso de bases de Schiff, contendo iminas estruturalmente mais simples, os produtos formados têm desempenhado um papel importante no desenvolvimento da química de coordenação de modelagem bioinorgânica, em catálise e também estão sendo cada vez mais usados como provedores de *Síntons* na engenharia de cristais¹⁶.

Estas bases de Schiff sintéticas, normalmente resultam da condensação de aminas alifáticas ou aromáticas com os respectivos aldeídos ou cetonas¹⁷, conforme mostrado no Esquema abaixo:



Esquema 2. Mecanismo para a formação de iminas.

Embora bases de Schiff derivadas do aldeído salicílico e piridoxal sejam suscetíveis a terem uma coordenação química muito semelhante às bases de Schiff de piridoxal, normalmente, tornam-se mais interessantes por apresentarem sítios adicionais para ligações de hidrogênio e quelação, como por exemplo: nitrogênio do anel aromático, oxigênios fenólicos e de álcoois primários.

Em recente trabalho desenvolvido por Chattopadhyay e colaboradores¹⁶ são citados dois novos complexos derivados de Ni(ClO₄)₂.6H₂O, o primeiro está

complexado a uma base se Schiff derivada do piridoxal e etilenodiamina, como mostrado na Figura 2.

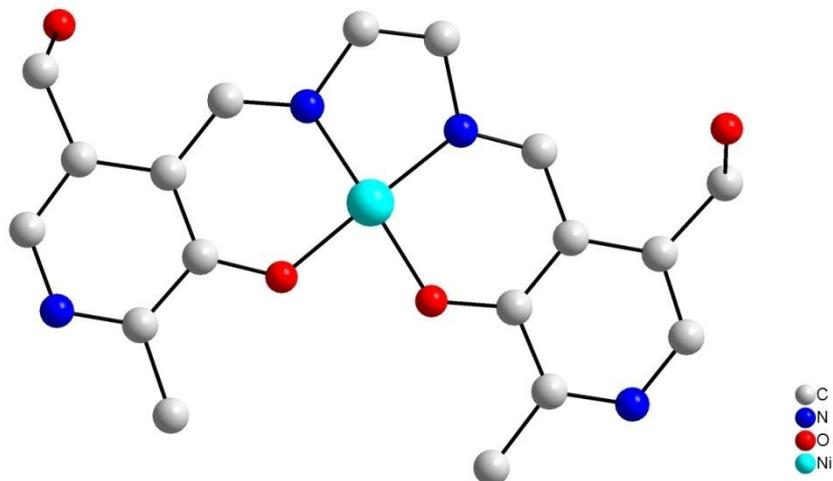


Figura 2. Representação da estrutura molecular do complexo $[Ni(pyr_2etile)]$. Para maior clareza a molécula de H_2O e os átomos de hidrogênio foram omitidos

O segundo complexo também é derivado do piridoxal, porém a diamina usada é a 1,3-diaminopropano, como mostrado na Figura 3.

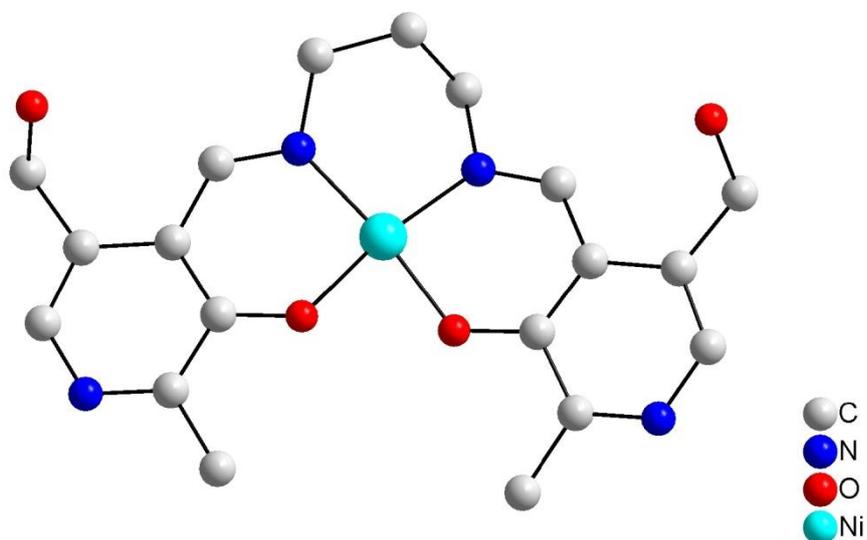


Figura 3. Representação da estrutura molecular do complexo $[Ni(pyr_2pen)]$. Os átomos de hidrogênio foram omitidos para maior clareza.

A estrutura molecular do complexo $[\text{Ni}(\text{pyr}_2\text{etile})]$ e do $[\text{Ni}(\text{pyr}_2\text{pen})]$ mostrados respectivamente nas Figura 2 e Figura 3 são muito similares, com o Ni(II) apresentando uma geometria quadrática em ambos os casos, coordenado a dois oxigênios fenolato e dois nitrogênios imínicos, do ligante quelante tetradentado. A distância para a ligação Ni–N é de 1.8392 Å no composto $[\text{Ni}(\text{pyr}_2\text{etile})]$ e de 1.8978 Å no composto $[\text{Ni}(\text{pyr}_2\text{pen})]$, enquanto a média da distância de ligação Ni–O é de 1.8465 Å e 1.8592 Å, respectivamente em $[\text{Ni}(\text{pyr}_2\text{etile})]$ e $[\text{Ni}(\text{pyr}_2\text{pen})]$. Estas distâncias de ligações estão na faixa esperada para complexos quadráticos de Ni(II)¹⁸.

Verifica-se ainda que o complexo $[\text{Ni}(\text{pyr}_2\text{etile})]$ contendo a base de Schiff, formada a partir da etilenodiamina, as distâncias Ni–N são menores que as distâncias Ni–O, entretanto, para o complexo $[\text{Ni}(\text{pyr}_2\text{pen})]$ as distâncias de ligação tendem a ter um comportamento inverso, conforme mostrado na Figura 3, onde a base de Schiff é formada a partir da 1,3-propanodiamina. Observações semelhantes foram feitas anteriormente por outros autores que atribuem este fato ao impedimento estérico causado pelo grupo propileno, uma vez que, este é mais volumoso¹⁶.

Na estrutura mostrada na Figura 4, os átomos de N do anel piridínico se encontram protonados, o que confere ao íon central um estado de oxidação +1, sendo que o átomo de cobre tem geometria de coordenação 4+2, algo que é bastante incomum. O plano equatorial é ocupado por dois oxigênios fenolatos desprotonados do piridoxal e por dois nitrogênios imínicos, enquanto que existem duas longas ligações axiais para com o cloreto/oxigênio (uma vez que, existe uma desordem de 50% para cada elemento) sendo que as distâncias de ligação são Cu₂–Cl₂/O_{2w} (2.768 Å).

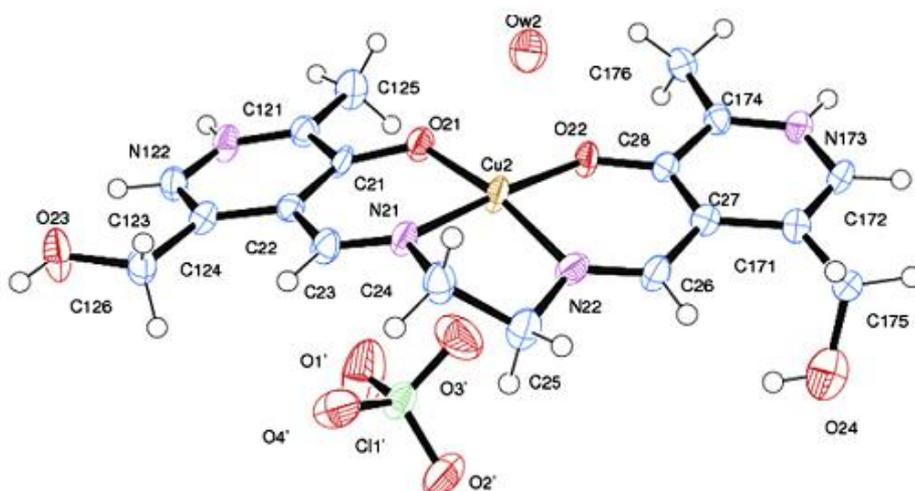


Figura 4. Representação da estrutura molecular do complexo $[Cu(pyr_2etile)].H_2OCIO_4$.

Já o átomo de Cu1, encontra-se no estado de oxidação +2, conforme observado na Figura 5 e apresenta geometria de coordenação 4+1, com uma longa ligação axial Cu1–Cl1 = 2.898 Å, enquanto que o plano equatorial é ocupado pelos átomos de O1, N1, N2 e O2 da base de Schiff do piridoxal¹⁹.

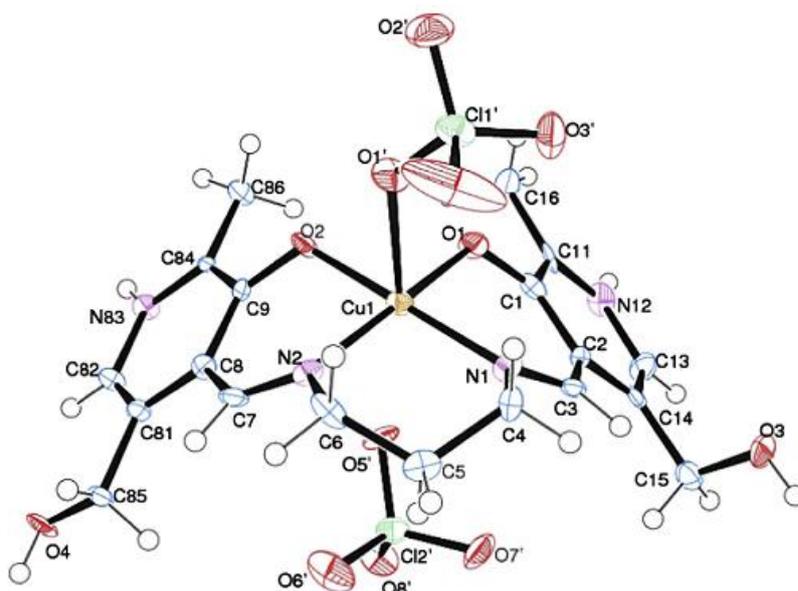


Figura 5. Representação da estrutura molecular do complexo $[Cu(pyr_2prop)]ClO_4$.

Derivados de piridoxal e complexos de estanho IV tem sido investigados por Casas e seus colaboradores²⁰, procurando compreender processos de

transaminação artificial contendo sistemas PLP/SnR₂²⁺ e PL/SnR₂²⁺, na presença de amino ácidos (A.A.). Além do objetivo de transaminação artificial, os autores reportam ainda, resultados da atividade antibacteriana, utilizando bactérias gram-positivas e gram-negativas, bastante significativos.

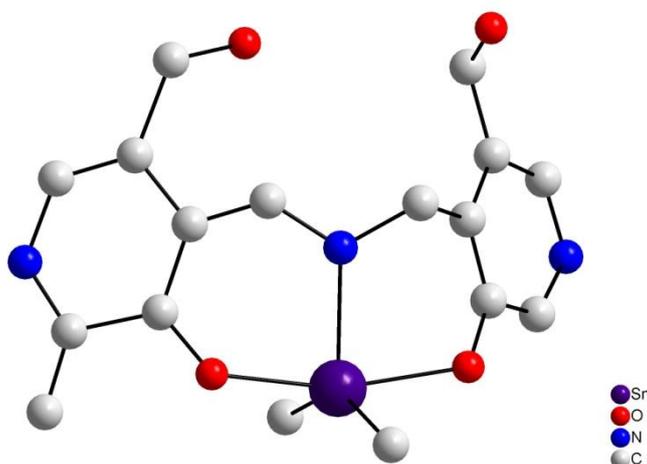


Figura 6. Representação da estrutura molecular do complexo [SnMe₂(PLPM-2H)].2H₂O PLPM = piridoxal-piridoxamina. Para maior clareza a molécula de H₂O e os átomos de hidrogênio foram omitidos.

Pode-se observar na Figura 6 que o metal estanho se coordena por dois átomos de oxigênio desprotonados do grupamento fenólico, e pelo átomo de nitrogênio imínico. O átomo de estanho de número de oxidação +4 ocupa a posição central, está pentacoordenado e apresenta uma geometria de pirâmide de base quadrada distorcida. Os átomos de carbono e oxigênio formam a base da pirâmide e o átomo de nitrogênio se encontra no ápice²⁰.

Bases de Schiff derivados do piridoxal, por apresentarem sítios de coordenação com diferente caráter duro/macio, também foram testados frente a alguns actinídeos, como, por exemplo, urânio e tório. Na Figura 7 se pode observar um exemplo desenvolvido por Manzoni e colaboradores²¹, onde o ligante em questão encontra-se complexado ao cátion uranila (UO₂²⁺). Novos complexos de UO₂²⁺ podem ser muito úteis como modelos para estudos clínicos sobre prevenção, diagnóstico e tratamento de intoxicação causada por urânio e/ou metais pesados.

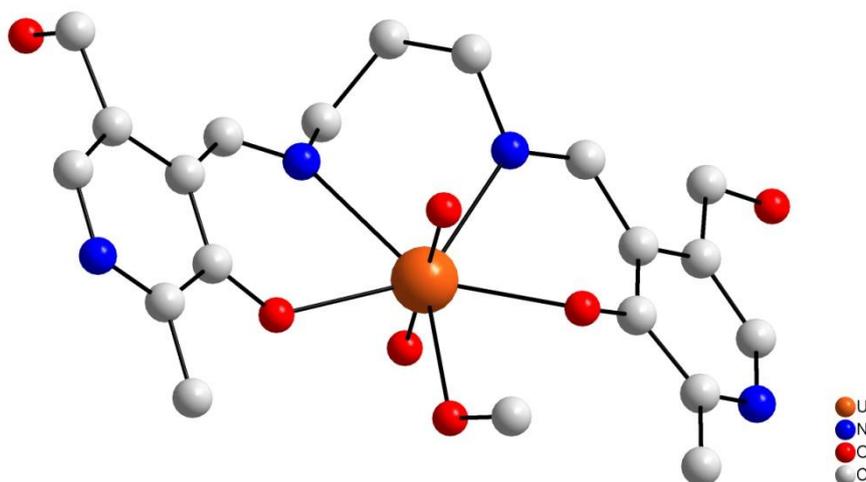


Figura 7. Representação da estrutura molecular do complexo $[\text{UO}_2(\text{pyr}_2\text{pen})(\text{CH}_3\text{OH})]$. Os átomos de hidrogênio foram omitidos para maior clareza.

No complexo acima, o átomo central de urânio apresenta uma geometria de bipirâmide pentagonal distorcida, característica de complexos que apresentam número de coordenação igual a sete. O ligante do tipo bases de Schiff evidenciou uma distância de ligação curta, do N(2)–C(8) que é de 1.272 Å, valor comparável com outros exemplos similares já citados na literatura²¹. Neste exemplo, observa-se ainda que há uma molécula de metanol coordenada ao íon U(VI) assim, a esfera de coordenação ao redor do íon central é completada por dois oxigênios fenólicos, dois nitrogênios imínicos e dois átomos de oxigênio provenientes do próprio íon uranila (UO_2)⁺².

3.2 – Complexos de manganês contendo ligantes do tipo Schiff

O manganês está amplamente distribuído na natureza e é o segundo em termos de abundância terrestre entre os metais de transição do primeiro período²². É considerado um elemento essencial para os seres humanos.

A maioria dos estudos associados a este elemento teve como objetivo compreender o papel do metal em muitas metaloenzimas. A importância do manganês para inúmeros sistemas biológicos tem estimulado o estudo da química de complexos de manganês, que possuem ação mimética a centros ativos enzimáticos.

Recentemente Zangrando e colaboradores²³ demonstraram a atividade catecolase de derivados de manganês, uma atividade largamente empregada para sistemas diméricos de cobre, sendo que até o presente momento nenhuma catecol oxidase (CO) foi descoberta contendo manganês. CO são aplicadas para catalisar a oxidação de catecois em quinonas. Quinonas são compostos altamente reativos, que sofrem autopolimerização para produzir melanina, sendo que este processo parece ser o responsável por proteger os tecidos danificados por patógenos e insetos.

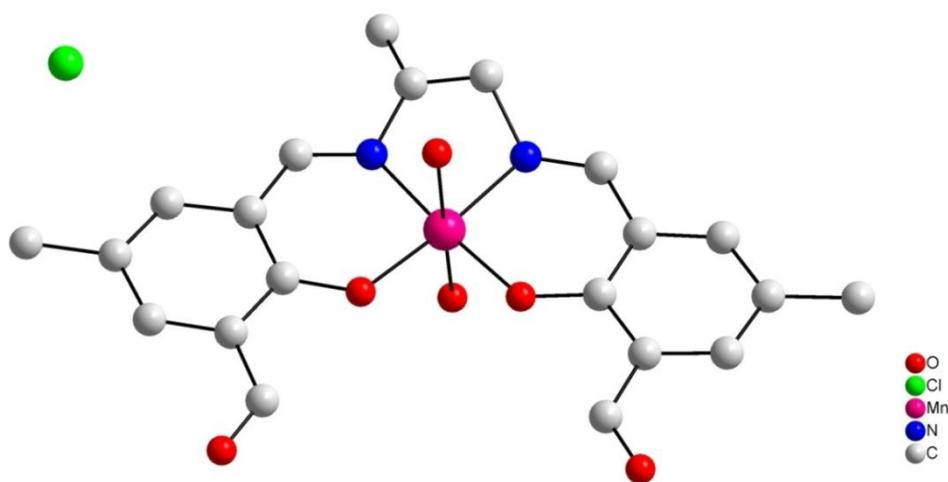


Figura 8. Representação da estrutura molecular do complexo $[\text{MnL}_2(\text{H}_2\text{O})_2]\text{Cl} \cdot (\text{H}_2\text{O}) \cdot 0.5 (\text{CH}_3\text{CN})$. Moléculas de água e solvatos de coordenação foram omitidas para melhor clareza, bem como os átomos de hidrogênio.

A análise estrutural de difração de raios X de monocristal mostrou que o centro metálico adota a geometria de um octaedro levemente distorcido. O ligante doador N_2O_2 ocupa o plano equatorial com distâncias de ligação Mn–O e Mn–N de 1.875 e 1.976 Å respectivamente, estes valores são aceitáveis quando comparados com estruturas similares²³. Já as posições axiais são ocupadas por duas moléculas de água com Mn–O (1W) significativamente mais longa 2.247 Å²³.

Por outro lado, Mandal e colaboradores²⁴, interessados em estudar as arquiteturas moleculares de derivados de manganês, desenvolveram um novo complexo usando o ligante derivado do 4,6 dimetilfenol bis etileno diamina dimetil, onde o manganês (III) apresenta número de coordenação igual a seis.

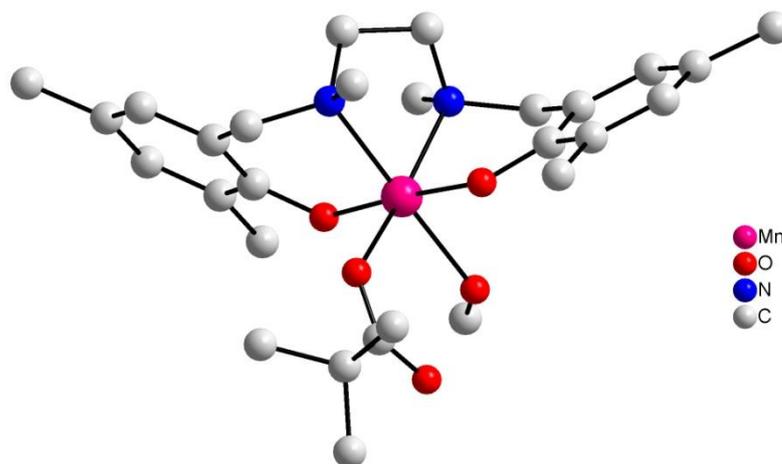


Figura 9. Representação da estrutura molecular do complexo $[Mn(HL2)(H_2O)(EtOH)]^+$ onde HL2 = 2,6-diacetylpyridine bis (benzoylhydrazone) desprotonado. Moléculas de água e solvatos foram omitidas para melhor clareza.

A estrutura do complexo, mostrado na Figura 9, é um exemplo no qual o manganês se encontra hexacoordenado, apresentando uma geometria octaédrica distorcida. As posições equatoriais são ocupadas por dois átomos de nitrogênio e dois átomos de oxigênio de co-ligantes coordenados (metanol e ácido pivalico). As posições axiais por sua vez são ocupadas pelos oxigênios das funções fenóis desprotonadas. Os comprimentos de ligações e ângulos são típicos de um complexo de Mn(III) onde a distância do manganês para os nitrogênios é de Mn–N1 2,226 Å e Mn–N2 2,148 Å, dados compatíveis a distâncias de Mn–N diaminas de complexos relatados na literatura²⁵.

Outra área que vem atraindo grande interesse dos pesquisadores é a interação do DNA com complexos de metais de transição, devido a sua aplicação em pesquisas contra o câncer e também na química de ácidos nucléicos.

Complexos de manganês tem se destacado pelo fato deste metal ser menos tóxico em relação ao cobre e ao rutênio, por exemplo, que são metais que tem a sua interação com o DNA bastante desenvolvida²⁶.

O complexo, que está tendo sua interação testada com o DNA, é desenvolvido por Ghosh e colaboradores²², no qual o ligante tridentado que contém um doador fenolato, juntamente com a piridina e doadores imínicos, está coordenado ao átomo central de manganês através de duas unidades do ligante, conforme observado na Figura 10 abaixo.

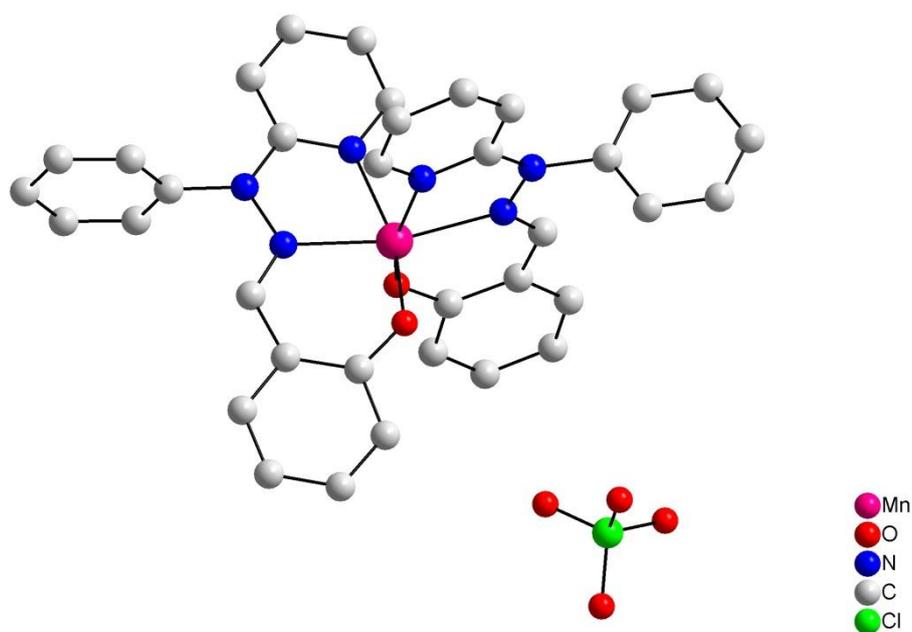


Figura 10. Representação da estrutura molecular do complexo $[Mn(Phimp)_2](ClO_4)$, onde Phimp=(2-((2-fenil-2-(piridina-2-ol) hidrazina) metil) fenol). Os átomos de hidrogênio foram omitidos para melhor clareza.

A distância de ligação C=N é de 1.283 Å, valor que está de acordo com os dados já descritos na literatura²⁷ (sendo este de 1.282 Å) para este tipo de ligação. A geometria de coordenação do íon central é um octaedro levemente distorcido, podendo ser evidenciado pelos ângulos N2–Mn1–N1 que é de 74.96° e N1–Mn1–N1 166.57°. Neste complexo, as distâncias Mn–N_{py} e Mn–

O_{fenolato} são consistentes com os valores reportados na literatura. As distâncias Mn–N_{imínico} são de 2.176(3) Å, valor considerado um pouco maior do que o reportado em complexos do tipo [MnIII(L)Cl]⁺, onde L é um ligante do tipo base de Schiff. Pode-se atribuir este aumento da ligação Mn–N_{imínico} devido ao fato do sistema de manganês III d⁴ ser suscetível ao efeito de distorção de Jahn–Teller²².

3.3 – Compostos que apresentam atividade SOD

Nos anos de 1950 uma série de teorias começaram a serem criadas para explicar o envelhecimento de células, dentre as mais aceitas estava a teoria dos “radicais livres do envelhecimento”²⁸. Esta teoria baseava-se na idéia de que o aumento de doenças causadas pela oxidação de biomoléculas era gerado pelas espécies reativas de oxigênio (EROS), em presença ou não de íons de metais de transição.

Em suma, a teoria vem sendo aceita até os dias de hoje, com pequenas modificações no que diz respeito à existência de fatores coadjuvantes e outras formas reativas de elementos, como por exemplo, enxofre e nitrogênio^{29, 30,31}.

Como a maioria dos organismos vivos necessita de oxigênio durante o seu ciclo de vida, por consequência a formação de EROS torna-se evidente. Assim, todos os organismos aeróbicos têm desenvolvido mecanismos de defesa, cujo objetivo é minimizar, direta ou indiretamente a formação ou propagação das EROS. Uma linha de defesa é constituída por meio de enzimas antioxidantes, como a superóxido dismutase (SOD)³².

São encontrados vários tipos de enzimas SOD, sendo que nos mamíferos podem ser encontradas três enzimas para a dismutação do O_2^- em O_2 e H_2O_2 ; duas SOD, contendo em seu sítio ativo metais como Cu/Zn e uma SOD mitocondrial contendo o metal Mn. Estes grupos de enzimas catalisam a dismutação do radical superóxido com uma eficiência acentuada, onde as constantes aproximadas das reações são de K_{cat} : 2×10^9 e $8 \times 10^8 M^{-1} s^{-1}$ para a Cu/Zn SOD e Mn SOD, respectivamente, em pH 7,4. A enzima Mn-SOD é considerada essencial para os mamíferos como mostrado por Knockout e colaboradores³³ em experimentos com camundongos, em que os indivíduos que não expressavam Mn-SOD morriam em 10 dias depois de nascerem.

O estudo para cristalização destas estruturas enzimáticas apresentou um avanço significativo nos últimos anos, pois várias estruturas cristalinas (Figura 11) do tipo enzima WT (enzima selvagem) foram publicadas. O que permitiu compreender, de modo parcial, a razão de altos valores cinéticos para as meias reações ($1,5$ e $1,1 \times 10^9 M^{-1} s^{-1}$), respectivamente. Estes valores

cinéticos podem ser explicados pela presença de um grande canal de entrada, que leva facilmente o superóxido ao sítio ativo da enzima.

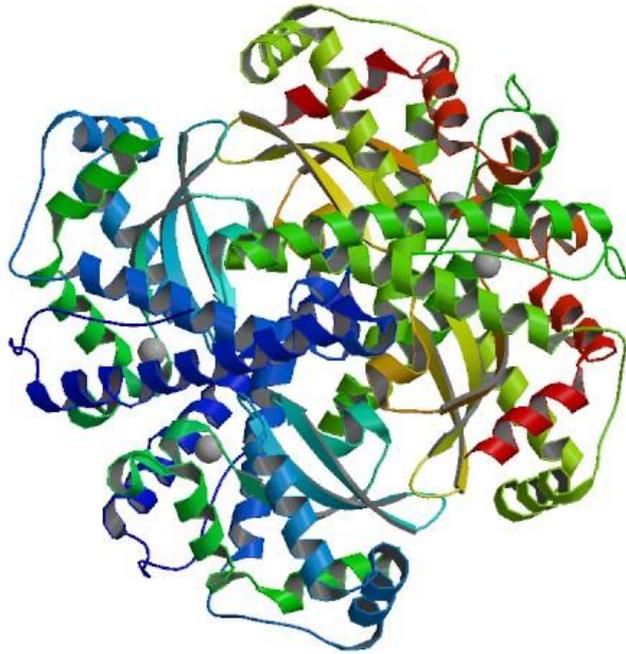
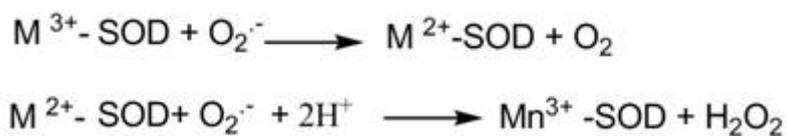


Figura 11. Estrutura de raios X da Mn-SOD humana. Os centros esféricos em cinza representam os sítios ativos de Mn³⁺.

Especificamente, a Mn-SOD é um homotetrâmero que tem um anel positivo com carga eletrostática ao redor do sítio ativo, o que sugere aumentar a atração com o superóxido que é carregado negativamente. Um dos ciclos catalíticos propostos para Mn-SOD consiste em um mecanismo do tipo “ping-pong”³⁵, no qual os estados de oxidação do metal variam entre Mn²⁺/Mn³⁺:



Esquema 3. Meias reações para a dismutação do superóxido

O produto final, peróxido de hidrogênio, formado na segunda reação é transformado em água e oxigênio pelas enzimas do tipo catalase e/ou em água pela glutathione peroxidase³⁶.

Seu sítio ativo consiste de um íon de manganês por unidade em uma geometria bipiramidal trigonal distorcida, coordenada por três resíduos de histidina, um aspartato e um íon OH^- ou uma molécula de H_2O e um resíduo de tirosina na segunda esfera de coordenação, a uma distância próxima de 5,6 Å, conforme Figura 12. Sabe-se que a nitração da tirosina (Y34) é responsável pela inativação da enzima, esta modificação oxidativa é encontrada em tecidos inflamatórios e processos degenerativos³⁷.

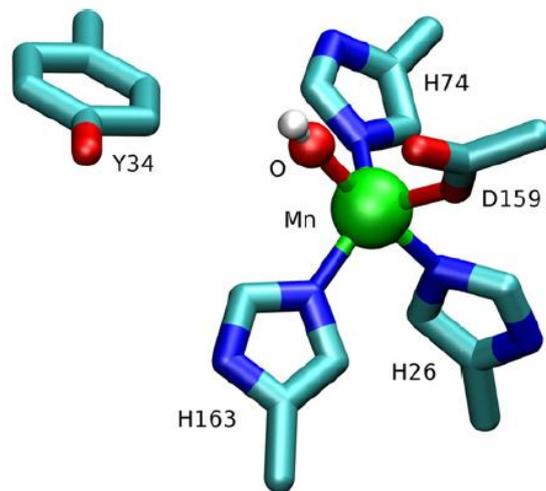


Figura 12. Sítio ativo da Mn-SOD, mostrando o centro de Mn.

Recentes estudos computacionais mostraram que a primeira reação é dada pela oxidação do O_2^- para O_2 . Este mecanismo deve ser do tipo associativo, enquanto que a segunda etapa deve ocorrer por um mecanismo de transferência de elétrons³⁷, conforme observado no Esquema 3.

Em certas circunstâncias, o desequilíbrio entre a toxicidade do oxigênio e os níveis de antioxidantes pode necessitar de compostos administrados de moléculas sintetizadas, que poderiam aumentar os níveis endógenos de defesa celular. Neste contexto, por causa do fracasso de várias tentativas clínicas do uso da Mn-SOD nativa, devido a várias razões (instabilidade, imunogenicidade, bioinacessibilidade e alto peso molecular) vem sendo proposto o desenvolvimento de alguns miméticos da SOD de baixo peso molecular, que num plano ideal seriam capazes de superar tais limitações. Todos estes compostos possuem no seu centro ativo metais redox similares aos centros ativos das SODs naturais, ou seja, Cu, Zn, Mn, Fe, Ni ou ainda compostos de

diferente natureza química, capazes de transformar o radical superóxido em espécies de menor toxicidade. Estudos sobre estes compostos de baixo peso molecular que apresentam atividade SOD vem atraindo a atenção para a expansão da química dos metais de transição³⁸.

Altos níveis de superóxido estão relacionados a diversos danos degenerativos, incluindo morte celular, doenças causadas ao sistema motor, lesão axonal entre outros³⁹.

Eukarion sintetizou ligantes do tipo Salen complexados ao manganês (popularmente descritos como EUKs), que posteriormente mostraram-se eficientes para o tratamento de diversos tipos de estresse oxidativo, como: isquemia-reperfusão, apoptose induzida por EROS e a morte celular nos neurônios dopaminérgicos⁴⁰.

A classe de EUKs que foram estudadas por Valentine e colaboradores⁴¹ tem suas estruturas mostradas nas Figura 13 e Figura 14. Os EUKs são derivados dos ligantes do tipo Salen e manganês, são largamente conhecidos por apresentarem atividade tanto de SOD como de catalase (situação incomum mas altamente desejada) em testes realizados *in vitro*.

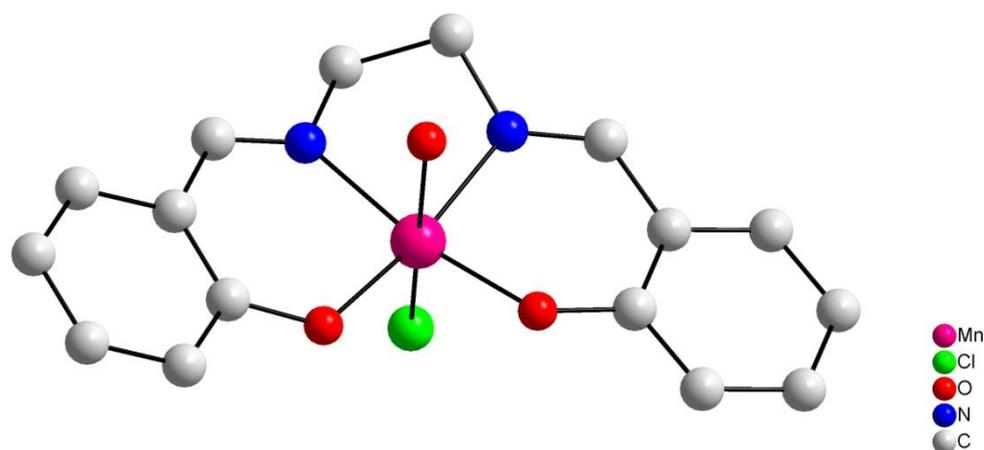


Figura 13. EUK-8 [manganês N,N'-Bis(salicilideno)etilenodiamina cloro]. Os átomos de hidrogênio foram omitidos para melhor clareza⁴².

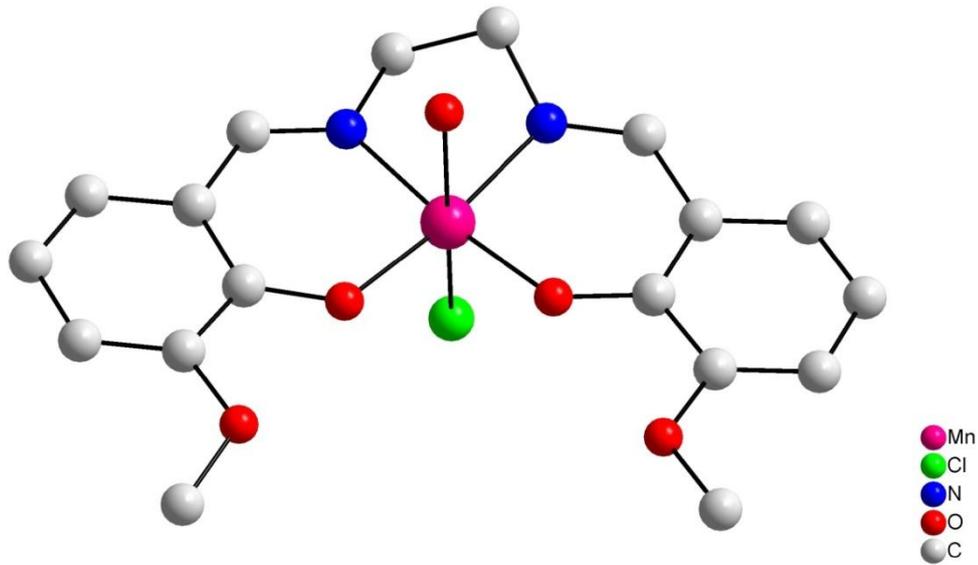


Figura 14. EUK-134 [manganês 3-metóxido N,N'-Bis(salicilideno)etilenodiamina cloro]. Os átomos de hidrogênio foram omitidos para melhor clareza⁴³.

Na molécula batizada de Euk-8, o íon central de manganês possui número de coordenação igual a 6, sendo que o centro metálico encontra-se coordenado a dois átomos de oxigênio felônico, dois átomos de nitrogênio imínico, uma molécula de água e a um átomo de cloro, conferindo então, uma geometria de coordenação de um octaedro quase perfeito. Similarmente o complexo Euk-134 apresenta as mesmas características estruturais com a mesma esfera de coordenação para o átomo central, sendo que a diferença entre ambas é o substituinte. A troca do hidrogênio no complexo Euk-8 para metóxido no Euk-134 conferiu a este último uma maior solubilidade e quase não alterou a sua atividade de imitar a superóxido dismutase⁴¹.

Existe um requerimento farmacológico de que miméticos da SOD devem remover ou dismutar cataliticamente o superóxido⁴⁴. O desenvolvimento de moléculas de baixo peso molecular, que podem ser empregadas como miméticos da SOD, requer um maior entendimento da esfera de coordenação do metal. Em função de o manganês ter uma toxicidade mais baixa, Policar e Durot, juntamente com colaboradores⁴⁴, desenvolveram um novo composto derivado de manganês que pode vir a ser aplicado como um mimético da SOD-Mn.

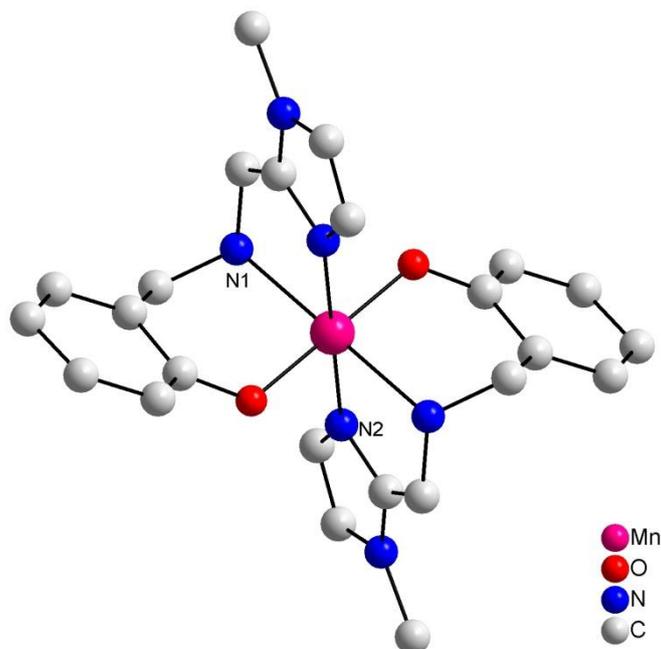


Figura 15. Representação da estrutura molecular do complexo $[\text{Mn}(\text{PI})_2](\text{PF}_6)(\text{CH}_3\text{CN})$ onde $\text{PI} = (2-\{[(1\text{-metil-2-imidazolil})\text{metil}]\text{amino}\})\text{fenolato}$. Os átomos de hidrogênio, as moléculas de solvato e o contraíon PF_6 foram omitidos para melhor clareza.

Conforme observado na Figura 15 o centro de manganês é cercado por dois ligantes tridentados monoaniônicos. O íon central apresenta uma geometria octaédrica levemente distorcida, com uma compressão imposta pela limitação estérica. À distância Mn1-N1 2.20Å é um pouco mais longa que Mn1-N2 2.17 Å, outro dado relevante é à distância do Mn1-O1 1.82 Å, ambos os valores estão na faixa esperada para complexos desta natureza.

O fato de um novo complexo apresentar atividade SOD em conjunto com a atividade catalase (CAT) torna-o mais atraente, pois moléculas deste tipo podem oferecer uma vantagem terapêutica mais acentuada, decorrente no mecanismo múltiplo de ação^{45,46}.

Signorella e colaboradores⁴⁷ sintetizaram um novo complexo de manganês que também apresentou estas duas propriedades associadas.

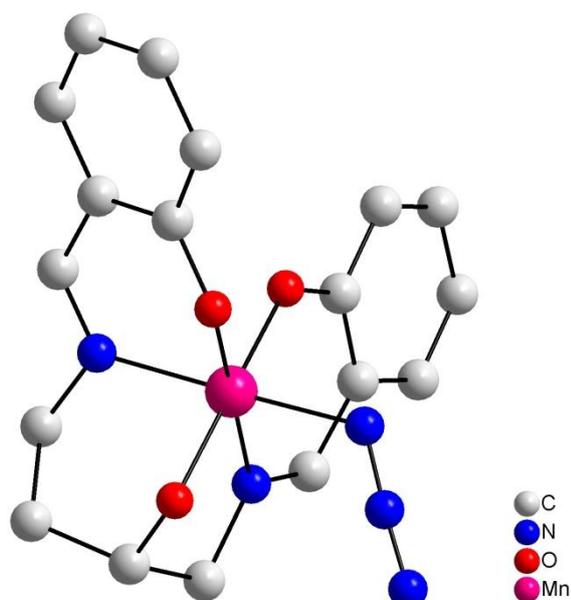


Figura 16. Representação da estrutura molecular do complexo $[\text{Mn}(\text{salbutO})\text{N}_3]$. Os átomos de hidrogênio foram omitidos para melhor clareza.

Na Figura 16, observa-se que o átomo de manganês encontra-se no estado de oxidação (IV) e o ambiente de coordenação em torno deste corresponde a um octaedro distorcido. O 1,4-bis (salicilidenamino) butanol atua como um ligante pentadentado através de dois oxigênios fenolatos, dois nitrogênios imínicos e um oxigênio alcóxido, a sexta posição da esfera de coordenação ao redor do átomo de manganês é ocupada por um substituinte azido. A distância $\text{Mn}-\text{N}_{\text{azido}}$ 1.991 Å é menor do que as encontradas para complexos de manganês III (2.21–2.35 Å).

No caso das ligações entre $\text{Mn}-\text{O}_{\text{fenoxo}}$ e $\text{Mn}-\text{N}_{\text{imínico}}$ as distâncias são de respectivamente, 1.82 e 1.92 Å e 1.981 e 2.01 Å, valores estes que estão de acordo com os relatos da literatura⁴⁷, para um complexo de Mn (IV).

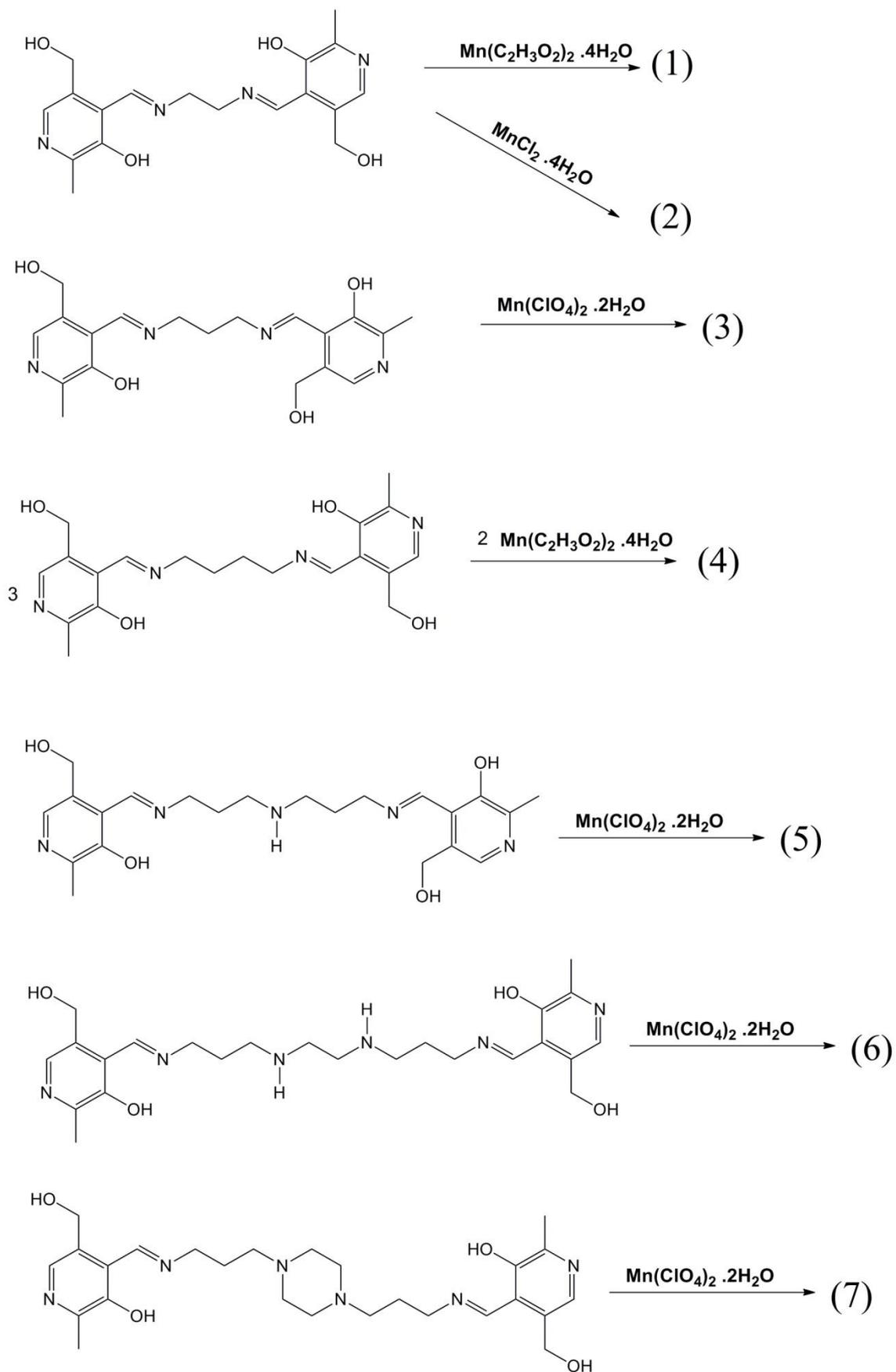
Capítulo 4-
Apresentação e discussão
dos resultados

Capítulo 4–Apresentação e Discussão dos Resultados

Nesse trabalho serão apresentados e discutidos os resultados obtidos para a síntese dos ligantes do tipo base de Schiff-piridoxal, para que posteriormente os mesmos sejam empregados em reações de complexação com derivados de manganês, como cloreto, acetato e perclorato, conforme demonstrado no Esquema 4 a seguir.

Em muitos dos complexos sintetizados, o centro metálico apresenta um número de oxidação III, entretanto, em todos os casos partiu-se de sais metálicos de número de oxidação II, esta mudança no número de oxidação é natural para os complexos de manganês como salientados na literatura⁴⁸.

Os resultados obtidos serão apresentados e discutidos separadamente em duas partes. A primeira tratará dos aspectos estruturais e a segunda dos resultados relacionados à atividade SOD.



Esquema 4. Representação esquemática para obtenção dos complexos 1-7.

4.1- Análise estrutural dos complexos 1-7.

4.1.1- Complexo (1): Mn-Piridoxal-etileno diamina [Mn(pyr₂etileno).2H₂O]Cl e complexo (2): Mn-Piridoxal-etileno diamina [Mn(pyr₂etileno).H₂O.MeOH]Cl.

O complexo **1** foi obtido a partir da reação entre o ligante **4** (3-hidroxil-5-(hidroximetil)-2-metilpiridina) metilenoamino) etilimino) metil)-5-(hidroximetil)-2-metil piridina **L1** e o acetato de manganês (II). Já o complexo **2** foi obtido nas mesmas condições, porém substituiu-se o acetato de manganês (II) pelo cloreto de manganês (II).

Ambos complexos **1** e **2** cristalizam no sistema triclinico, grupo espacial $P\bar{1}$ (n° 2 – *International Tables for Crystallography*)⁴⁹. 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. Realizadas as análises das condições não foi possível encontrar uma simetria de *Laue* superior a $\bar{1}$. O grupo espacial $P\bar{1}$ é centrossimétrico e apresenta centro de inversão como único operador de simetria.

Os resultados da análise por difração de raios X de monocristal mostrou que as estruturas dos compostos **1** e **2** apresentam grande semelhança entre si, conforme representado nas Figura 17 e Figura 18, respectivamente, além de serem significativamente similares às estruturas desenvolvidas por Eukarion (Euk-8 e Euk-134). Os complexos **1** e **2** possivelmente, depois de testados na dismutação do íon superóxido, poderão ter um ganho biológico em relação a Euk-8 e Euk-134 devido ao fato do piridoxal ser uma substância química que apresenta mais funções orgânicas que os complexos desenvolvidos por Eukarion. Este aumento de funções pode permitir maiores interações químicas ou aumentar a solubilidade dos compostos.

A Tabela 14 (Anexo) reúne as informações complementares sobre a coleta de dados e refinamento da estrutura cristalina dos complexos **1** e **2**.

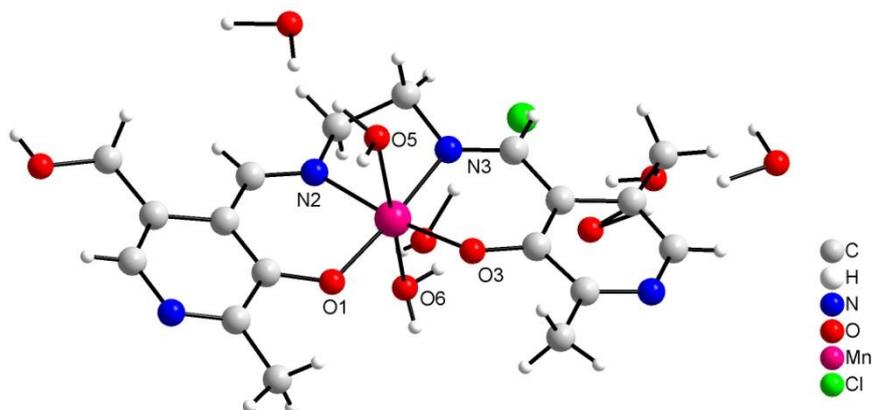


Figura 17. Representação da estrutura molecular do complexo $[\text{Mn}(\text{pyr}_2\text{etileno})\cdot 2\text{H}_2\text{O}]\text{Cl}$ **1**.

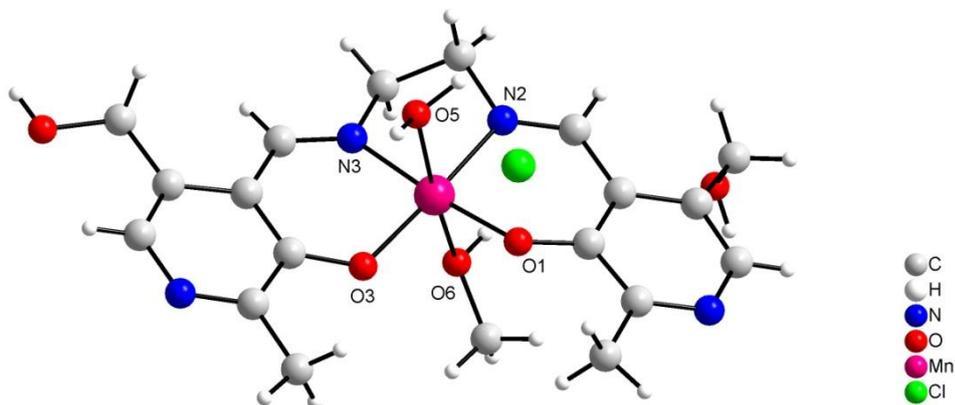


Figura 18. Representação da estrutura molecular do complexo $[\text{Mn}(\text{pyr}_2\text{etileno})\cdot \text{H}_2\text{O}\cdot \text{MeOH}]\text{Cl}$ **2**.

Pode-se observar nos complexos **1** e **2** que o ligante atua de forma polidentada, com quatro sítios de coordenação, sendo dois oxigênios fenolatos e dois átomos de nitrogênio das funções imínicas. A esfera de coordenação de **1** é completada por duas moléculas de água, e no complexo **2**, a esfera de coordenação é completada por uma molécula de água e uma molécula de metanol.

Em ambos os complexos, o íon Mn(III) apresenta número de coordenação igual a seis, conferindo-lhe uma geometria de coordenação octaédrica levemente distorcida, evidenciado pelos ângulos trans $\text{O}(3)\text{--Mn--N}(2)$ ($172,2^\circ$) e $\text{O}(3)\text{--Mn--N}(2)$ ($172,3^\circ$), respectivamente para **1** e **2**.

A distância de ligação Mn–N(2) (1,973 Å) para o composto **1** é quase igual no composto **2**, onde Mn–N(2) (1,972 Å), sendo que ambos estão de acordo com os valores da literatura⁵⁰. As distâncias Mn–O(3) (1,862 Å) e Mn–O(3) (1,87 Å) para o composto **1** e **2**, respectivamente, também estão de acordo com os dados da literatura⁵¹.

Os demais valores de comprimento de ligação e ângulos relevantes obtidos pela análise estrutural de **1** e **2** estão listados nas Tabelas 1 e 2, respectivamente.

Tabela 1. Comprimentos e ângulos de ligação selecionados para o complexo **1**. Desvios padrão entre parênteses.

| Comprimentos de ligação (Å) | | Ângulos de ligação(°) | |
|-----------------------------|----------|-----------------------|------------|
| Mn–O(1) | 1,866(6) | O(5)–Mn–N(3) | 86,20(18) |
| Mn–O(5) | 2,214(6) | O(5)–Mn–N(2) | 89,77(17) |
| Mn–O(6) | 2,321(5) | O(5)–Mn–O(3) | 94,99(17) |
| Mn–O(3) | 1,862(5) | O(5)–Mn–O(1) | 93,00(17) |
| Mn–N(2) | 1,973(6) | O(6)–Mn–O(3) | 92,80(14) |
| Mn–N(3) | 1,982(6) | O(6)–Mn–O(1) | 91,49(14) |
| | | O(6)–Mn–N(2) | 81,95(13) |
| | | O(6)–Mn–N(3) | 88,58(14) |
| | | O(5)–Mn–O(6) | 170,66(12) |
| | | O(1)–Mn–N(3) | 174,71(20) |
| | | O(3)–Mn–N(2) | 172,24(19) |

Tabela 2. Comprimentos e ângulos de ligação selecionados para o complexo **(2)**.
Desvios padrão entre parênteses.

| Comprimentos de ligação (Å) | | Ângulos de ligação(°) | |
|-----------------------------|-----------|-----------------------|------------|
| Mn–O(1) | 1,884(10) | O(5)–Mn–N(3) | 87,86(26) |
| Mn–O(5) | 2,321(7) | O(5)–Mn–N(2) | 85,03(24) |
| Mn–O(6) | 2,210(8) | O(5)–Mn–O(3) | 90,05(22) |
| Mn–O(3) | 1,87(1) | O(5)–Mn–O(1) | 92,64(17) |
| Mn–N(2) | 1,972(11) | O(6)–Mn–O(3) | 94,30(24) |
| Mn–N(3) | 1,972(10) | O(6)–Mn–O(1) | 90,67(26) |
| | | O(6)–Mn–N(2) | 90,25(26) |
| | | O(6)–Mn–N(3) | 88,39(28) |
| | | O(5)–Mn–O(6) | 174,27(23) |
| | | O(1)–Mn–N(3) | 174,16(25) |
| | | O(3)–Mn–N(2) | 172,31(25) |

A cela unitária triclinica inclui duas unidades assimétricas, cada uma destas corresponde a uma molécula do complexo **1** e **2**.

A reprodução sistemática do conteúdo de cela pode ser prevista a partir da análise dos operadores de simetria contidos no grupo $P\bar{1}$. Comparando-se o diagrama da *International Tables for Crystallography*⁴⁹ com as projeções dos conteúdos da cela unitária dos complexos **1** e **2**, é possível encontrar a relação entre as ilustrações. Verifica-se a presença do elemento de simetria $\bar{1}$ (operador de inversão), pertencente ao grupo pontual $\bar{1}$, que se encontra localizado na origem, no centro e nos vértices das arestas da cela unitária, conforme representado nas Figura 19 e Figura 20.

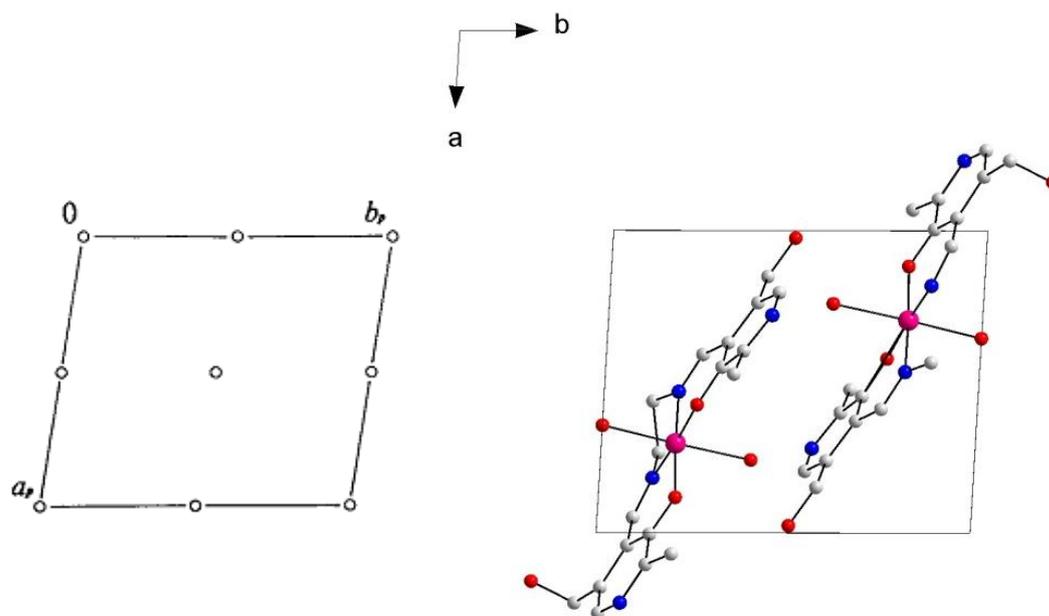


Figura 19. Operador de simetria contido na cela unitária triclínica vinculada ao grupo espacial $P\bar{1}$ (esquerda) e projeção do conteúdo da cela unitária triclínica do complexo 1 (direita). Os hidrogênios e contraíons foram excluídos para melhor visualização.

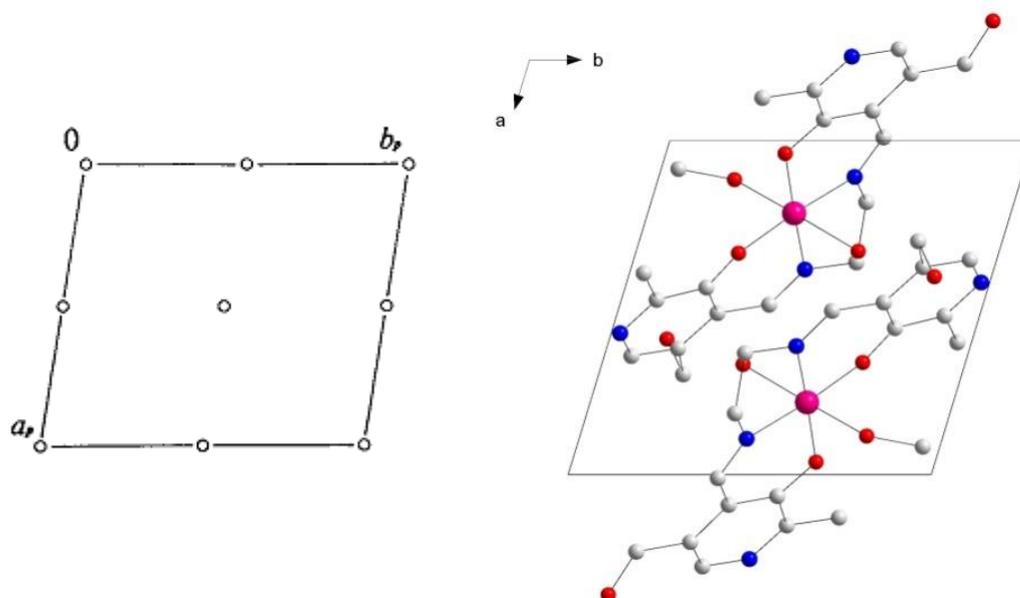


Figura 20. Operador de simetria contido na cela unitária triclínica vinculada ao grupo espacial $P\bar{1}$ (esquerda) e projeção do conteúdo da cela unitária triclínica do complexo 2 (direita). Os hidrogênios e contraíons foram excluídos para melhor visualização.

4.1.2- Complexo (3): Mn-Piridoxal-propileno diamina [Mn(pyr₂pen).2H₂O]ClO₄

O complexo **3** foi obtido a partir da reação entre o ligante 4-(3-hidroxi-5-(hidroximetil)-2-metilpiridinal) metileno amino) propilimino)metil)-5-(hidroximetil)-2-metilpiridina **L2** e o perclorato de manganês (II).

O complexo **3** cristaliza no sistema monoclinico, grupo espacial $P2_1/c$ (N^o 14 –*International Tables for Crystallography*)⁴⁹. Quando é feita a análise da classe integral das reflexões coletadas, observa-se a não ocorrência de extinções sistemáticas. Sendo assim, a cela unitária está associada ao tipo de Bravais *P*. O grupo espacial $P2_1/c$ é centrossimétrico e apresenta uma simetria de Laue $2/m$. Os dados contidos na Tabela 3 resumem as condições de reflexão para as classes integral, zonal e serial, pertinentes aos operadores de simetria 2_1 e *c*. A Tabela 14 (Anexo) reúne as informações complementares sobre a coleta de dados e refinamento da estrutura cristalina do complexo **3**.

Tabela 3. Condições de reflexão observadas para a rede com simetria monoclinica do complexo **3** pertencente ao grupo espacial $P2_1/c$.

| <i>Domínio da condição</i> | <i>Reflexão</i> | <i>Condição de reflexão</i> | <i>Interpretação</i> |
|----------------------------|-----------------|-----------------------------|--------------------------|
| Integral | <i>hkl</i> | - | Tipo de Bravais <i>P</i> |
| Zonal | <i>h0l</i> | $l = 2n$ | Operador <i>c</i> |
| Serial | <i>0k0</i> | $k = 2n$ | Operador 2_1 |
| Serial | <i>00l</i> | $l=2n$ | Operador 2_1 |

A cela unitária monoclinica inclui quatro unidades assimétricas, cada unidade assimétrica corresponde a uma molécula do complexo **3**.

O resultado da análise por difração de raios X de monocristal mostra que a estrutura molecular de **3** apresenta fórmula molecular [Mn(pyr₂propi)]ClO₄, conforme mostrado na Figura 21.

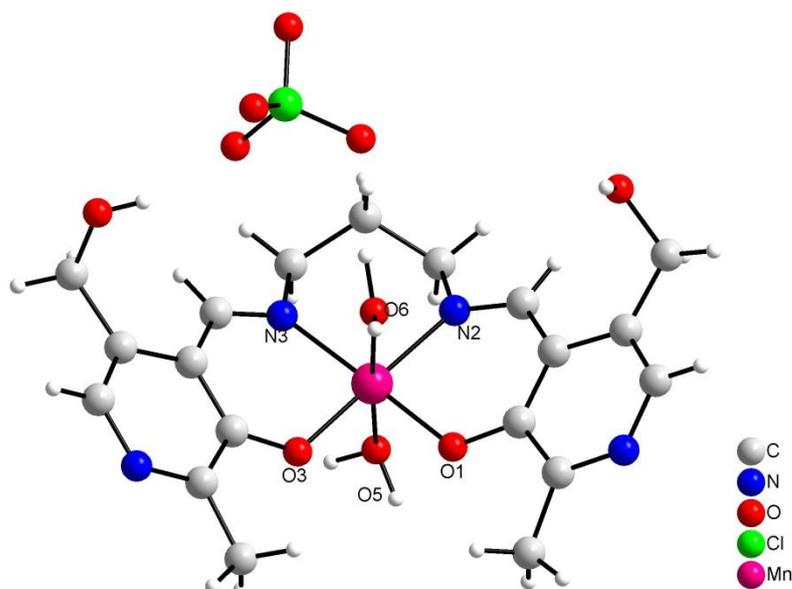


Figura 21. Representação da estrutura molecular do complexo **3**.

Pode-se observar no complexo **3** que o ligante atua de forma polidentada, com quatro sítios de coordenação, sendo dois oxigênios fenolatos e dois átomos de nitrogênio imínicos. A esfera de coordenação de **3** é completada por duas moléculas de água, observando-se, a presença de um perclorato como contraíon.

O íon Mn (III) apresenta número de coordenação igual a seis, conferindo-lhe uma geometria de coordenação na forma de um octaedro levemente distorcido, evidenciado pelos ângulos O(3)–Mn–N(2) ($177,72^\circ$), N(3)–Mn–O(1) ($177,25^\circ$) e O(6)–Mn–O(5) ($176,61^\circ$) para **3**.

As distâncias de ligação Mn–N(2) ($2,018 \text{ \AA}$) e Mn–O(1) ($1,881 \text{ \AA}$) para o composto **3** estão de acordo com os valores da literatura⁵². No caso das distâncias Mn–O(5) e Mn–O(6) ($2,202 \text{ \AA}$ e $2,257 \text{ \AA}$), respectivamente, os valores são pouco maiores quando comparados com as distâncias Mn–O_{fenolato}, o que já era esperado para compostos desta natureza⁵³.

Os demais valores de comprimento de ligação e ângulos relevantes obtidos pela análise estrutural de **3** estão listados na Tabela 4.

Tabela 4. Comprimentos e ângulos de ligação selecionados para o complexo **3**.
Desvios padrão entre parênteses.

| Comprimentos de ligação (Å) | | Ângulos de ligação (°) | |
|-----------------------------|----------|------------------------|------------|
| Mn–O1 | 1,881(7) | O5–Mn–N3 | 92,52(19) |
| Mn–O5 | 2,202(1) | O5–Mn–N2 | 89,57(19) |
| Mn–O6 | 2,257(1) | O5–Mn–O3 | 92,07(18) |
| Mn–O3 | 1,879(7) | O5–Mn–O1 | 89,41(18) |
| Mn–N2 | 2,018(8) | O6–Mn–O3 | 91,24(18) |
| Mn–N3 | 2,034(8) | O6–Mn–O1 | 89,86(18) |
| | | O6–Mn–N2 | 87,11(19) |
| | | O6–Mn–N3 | 88,33(19) |
| | | O5–Mn–O6 | 176,61(17) |
| | | O1–Mn–N3 | 177,25(25) |
| | | O3–Mn–N2 | 177,72(22) |

Para o complexo **3**, o qual se inclui no grupo espacial $P2_1/c$, a reprodução sistemática do conteúdo de cela pode ser prevista a partir da análise dos operadores de simetria contidos na rede monoclinica. Comparando o diagrama da *International Tables for Crystallography*⁴⁹ com as projeções dos conteúdos da cela unitária do complexo **3**, é possível encontrar a relação entre as ilustrações. Verifica-se a presença dos seguintes elementos de simetria: plano espelhamento-deslizamento (c) na direção cristalográfica [001], eixo de rotação-translação (2_1) na direção cristalográfica [010] e centros de inversão localizados nos vértices, nos centros das arestas e no centro da cela unitária.

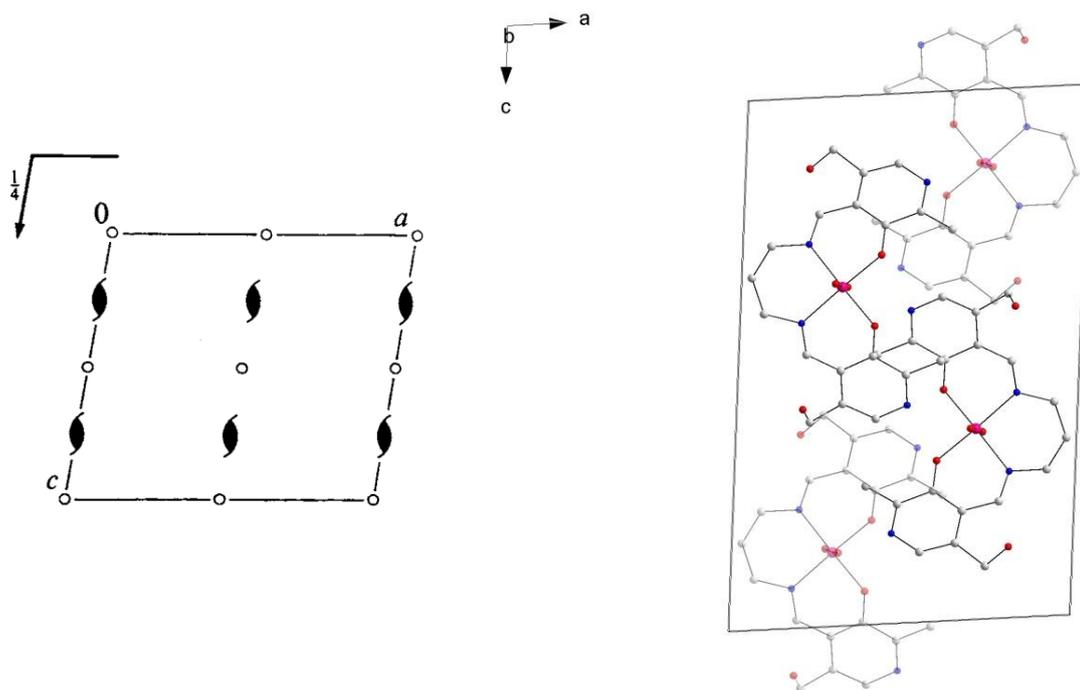


Figura 22. Operador de simetria contido na célula unitária monoclinica vinculada ao grupo espacial $P2_1/c$ (esquerda) e projeção do conteúdo da célula unitária monoclinica do complexo **3** (direita). Os hidrogênios e contrações foram excluídos para melhor visualização.

4.1.3 - Complexo (4): Mn-Piridoxal-butileno diamina [$Mn_2(\text{pyr}_6\text{but}_3)$]

O complexo **4** foi obtido a partir da reação entre o ligante 4-(3-hidroxi-5-(hidroximetil)-2-metilpiridina) metileno amino) butilimino) metil)-5-(hidroximetil)-2-metilpiridina **L3** e o acetato de manganês (II), sendo que o mesmo cristaliza no sistema triclinico, grupo espacial $P\bar{1}$ (n° 2 – *International Tables for Crystallography*)⁴⁹.

O resultado da análise por difração de raios X de monocristal mostra que a estrutura molecular de **4** é composta por meia unidade assimétrica, o restante da molécula é gerada pelo operador de inversão, conforme mostrado na Figura 23.

A Tabela 15 (Anexo) reúne as informações complementares sobre a coleta de dados e refinamento da estrutura cristalina do complexo **4**.

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. Realizada a análise das condições de reflexão não foi possível encontrar uma simetria de Laue superior a $\bar{1}$.

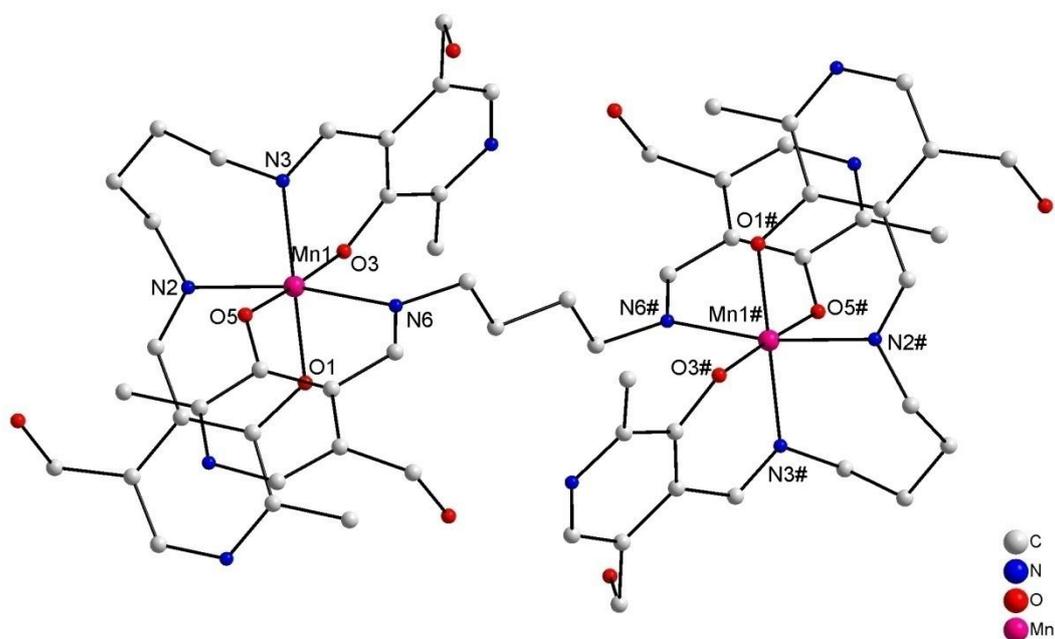


Figura 23. Representação da estrutura molecular do complexo **4**. Os hidrogênios e moléculas de água foram excluídos para melhor visualização. Operador de simetria: # -x, 1-y, -z.

Pode-se observar no complexo **4** que o ligante atua de forma tetradentada, sendo dois átomos de oxigênio fenolato e dois átomos de nitrogênio imínico. A esfera de coordenação de **4** é completada por um átomo de oxigênio fenolato e por um átomo de nitrogênio imínico, provenientes da outra molécula do ligante **L3** que está sendo compartilhada pelos dois centros metálicos.

O íon Mn(III) apresenta número de coordenação igual a seis, conferindo-lhe uma geometria de coordenação octaédrica levemente distorcida evidenciado pelos ângulos O(5)–Mn–O(3) (176,11°), N(2)–Mn–N(6) (168,20°) e N(3)–Mn–O(1) (176,72°) para **4**.

As distâncias de ligação Mn–N(2) (2,254 Å) e Mn–O(1) (2,079Å) para o composto **4** estão de acordo com os valores da literatura⁵⁴.

Observando as distâncias de Mn–O(5) e Mn–N(6) (1,913 Å e 2,326 Å, respectivamente) que fazem parte da molécula, a qual serve como conectora entre os dois centros metálicos, pode-se observar que estas distâncias sofrem pequenas variações quando comparados as de Mn–N(2) e Mn–O(1).

Os demais valores de comprimento de ligação e ângulos relevantes obtidos pela análise estrutural de **4** estão listados na Tabela 5.

A torção espacial causada pelos quatro átomos de carbono entre as duas moléculas de piridoxal é demasiadamente grande para que os orbitais do metal possam acomodar moléculas de solvatos de coordenação, sendo assim, uma segunda molécula do ligante se coordenada ao centro metálico, promovendo as duas últimas posições de coordenação.

Desta forma, tem-se o primeiro exemplo da literatura de complexo de manganês bi nuclear que apresenta uma molécula de ligante servindo como conectora entre os dois centros metálicos.

Tabela 5. Comprimentos e ângulos de ligação selecionados para o complexo **4**.
Desvios padrão entre parênteses.

| Comprimentos de ligação (Å) | | Ângulos de ligação (°) | |
|-----------------------------|-----------|------------------------|-----------|
| Mn–O1 | 2,079(5) | O5–Mn–O1 | 92,98(1) |
| Mn–O5 | 1,913(5) | O1–Mn–N2 | 86,50(1) |
| Mn–N6 | 2,326(16) | O1–Mn–O3 | 90,89(1) |
| Mn–O3 | 1,941(6) | O1–Mn–N6 | 86,76(1) |
| Mn–N2 | 2,254(14) | N3–Mn–N2 | 92,35(1) |
| Mn–N3 | 2,324(4) | N3–Mn–O5 | 90,08(1) |
| | | N3–Mn–N6 | 94,88(1) |
| | | N3–Mn–O3 | 86,06(1) |
| | | O5–Mn–O3 | 176,11(1) |
| | | N2–Mn–N6 | 168,20(1) |
| | | N3–Mn–O1 | 176,72(1) |

Cabe ainda evidenciar a presença de ligações de hidrogênio intramoleculares do tipo O–H...N (D–H...R) no complexo **4**, como mostrado na Figura 24.

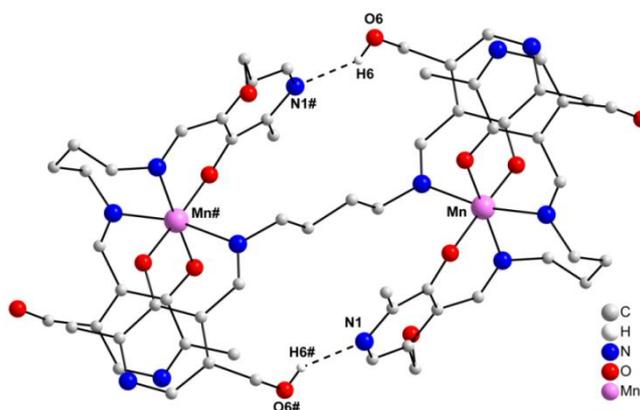


Figura 24. Representação das ligações de hidrogênio intramoleculares do complexo **4**.

Esta espécie de ligação de hidrogênio contendo doadores e receptores do tipo O–H...N demonstrou ser uma interessante alternativa para a obtenção de Síntons localizados, ligações estas, muito investigadas na Engenharia de Cristais⁵⁵. As distâncias bem como o ângulo de ligação desta ligação de hidrogênio estão representadas na Tabela 6.

Tabela 6. Seleção das distâncias (Å) de ligação intramoleculares e ângulos (°) para o complexo **4**.

| (D-H...A) | D-H (Å) | H...A(Å) | D...A(Å) | D-H...A(°) |
|-----------|-----------|-----------|-----------|------------|
| O6–H...N1 | 0.821(18) | 2.045(19) | 2.781(26) | 149.06(11) |

Comparando-se o diagrama da *International Tables for Crystallography*⁴⁹ com as projeções dos conteúdos da cela unitária do complexo **4**, é possível encontrar a relação entre as ilustrações. Verifica-se a presença do elemento de simetria $\bar{1}$ (operador de inversão), pertencente ao grupo pontual $\bar{1}$, que se

encontra localizado na origem, no centro, nos vértices e no centro das arestas da cela unitária, conforme representado na Figura 25.

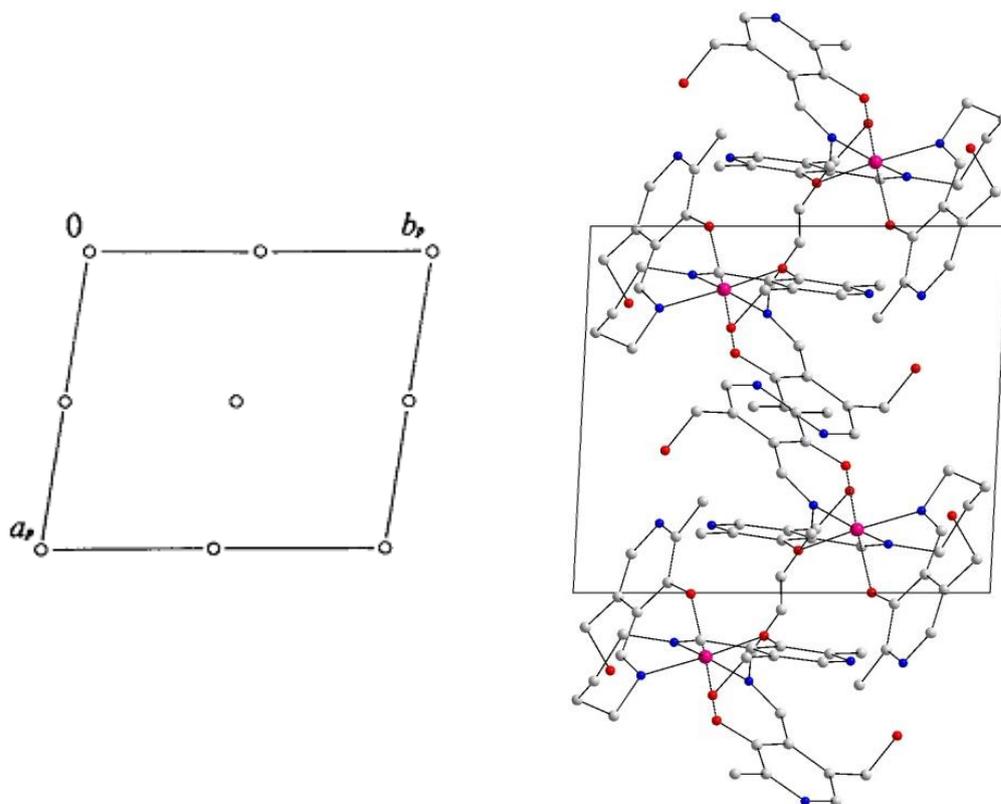


Figura 25. Operador de simetria contido na cela unitária triclinica vinculada ao grupo espacial $P\bar{1}$ (esquerda) e projeção do conteúdo da cela unitária triclinica do complexo **4** (direita). Os hidrogênios e moléculas de água foram excluídos para melhor visualização.

4.1.4- Complexo (5): Mn-Piridoxal-3-aminopropil amina [Mn(pyr₂aminoprop).H₂O]ClO₄

O complexo **5** foi obtido a partir da reação *one pot synthesis* entre o cloridrato de piridoxal, bis (3- aminopropil) amina e o perclorato de manganês (II). A mesma reação foi realizada partindo-se do ligante isolado e purificado, no entanto, o rendimento neste caso foi menor do que o descrito inicialmente.

O complexo [Mn(pyr₂amimoprop).H₂O]ClO₄ **5** cristaliza no sistema monoclinico, grupo espacial $C2/c$ (Nº 15 – *International Tables for*

Crystallography)⁴⁹, e inclui quatro unidades assimétricas na cela unitária. Observando-se a sistemática das condições de reflexão da classe integral (hkl), das reflexões coletadas, indicou-se um tipo de Bravais C para a cela unitária. O grupo espacial $C2/c$ é centro simétrico e apresenta simetria de Laue $2/m$. Pode-se observar, ainda, na Tabela 7, as condições de reflexão das classes zonal ($h0l$) e seriais ($h00$, $0k0$, $00l$), vinculados aos operadores de simetria c e 2_1 . A Tabela 15 (Anexo) reúne as informações complementares sobre a coleta de dados e refinamento da estrutura cristalina do complexo **5**.

Tabela 7. Condições de reflexão observadas para a rede com simetria monoclinica do complexo **5** pertencente ao grupo espacial $C2/c$.

| Domínio da condição | Reflexão | Condição de reflexão | Interpretação |
|----------------------------|-----------------|-----------------------------|----------------------|
| Integral | hkl | $h+k=2n$ | Tipo de Bravais C |
| Zonal | $h0l$ | $l = 2n$ | Operador c |
| Serial | $h00$ | $h = 2n$ | Operador 2_1 |
| Serial | $0k0$ | $k=2n$ | Operador 2_1 |
| Serial | $00l$ | $l=2n$ | Operador 2_1 |

O resultado da análise por difração de raios X de monocristal mostra que a estrutura molecular de **5** é composta por meia unidade assimétrica, o restante da molécula é gerada pelos demais operadores de simetria, conforme Figura 26.

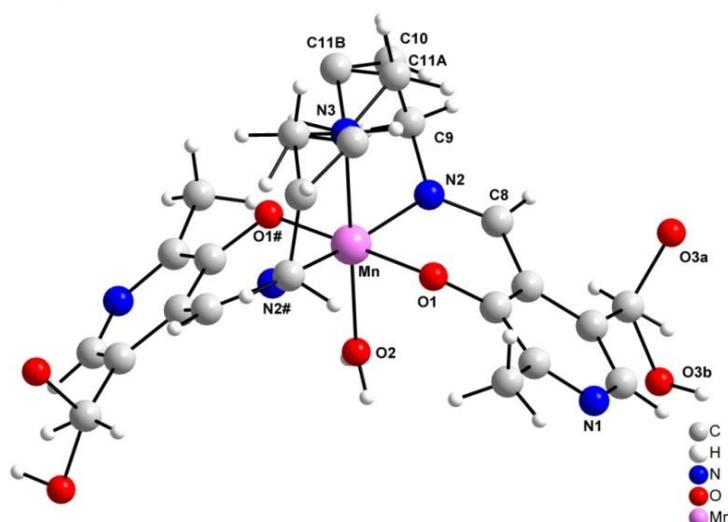


Figura 26. Representação da estrutura molecular do complexo **5**. O contraíon perclorato não está sendo demonstrado para melhor visualização.

Pode-se observar no complexo **5** que o ligante atua de forma pentadentada, sendo dois átomos de oxigênio fenolato, dois átomos de nitrogênio imínico e um átomo de nitrogênio da amina central. A esfera de coordenação de **5** é completada por uma molécula de água. O íon Mn (III) apresenta número de coordenação seis, conferindo-lhe uma geometria de coordenação na forma de um octaedro quase perfeito, evidenciado pelos ângulos O(1)–Mn–O(1)# (179,02°), N(2)–Mn–N(2)# (173,98°) e O(3)–Mn–O(3)# (180,00°) e pelos ângulos retos entre N(3)–Mn–O(1) (90,49°) e O(3)–Mn–O(1) (89,51°) para **5**.

As distâncias de ligação Mn–N(2) (2,038 Å) e Mn–O(1) (1,889 Å) para o composto **5** estão de acordo com os valores da literatura⁵⁶.

Por outro lado, quando se observa a distância do íon manganês com o oxigênio da molécula de água Mn–O(3) (2,173 Å), torna-se evidente que esta é um pouco mais longa do que a distância Mn–O_{fenolato}, já esperado para compostos desta natureza estando de acordo com relatados da literatura⁵⁷.

Apesar de ainda estar dentro da faixa de concordância, esta ligação Mn–O_{H₂O} é a menor de todos os exemplos sintetizados.

Cabe evidenciar que ocorre uma desordem estática e/ou dinâmica no oxigênio do álcool primário da molécula de piridoxal, esta desordem está

associada ao fato de um átomo poder ocupar uma ou mais posições distintas no difratograma, ocorrendo com significativa frequência em moléculas desta natureza. O átomo O3b tem um percentual de ocupação de 53% e O3a 47%. Além da desordem entre os átomos de oxigênio, o átomo C11 também apresenta uma desordem do tipo estática, sendo que a probabilidade de ocupação para C11A é de 62 % e para o átomo C11B 38 %.

Os demais valores de comprimento de ligação e ângulos relevantes obtidos pela análise estrutural de **5** estão listados na Tabela 8.

Tabela 8. Comprimentos e ângulos de ligação selecionados para o complexo **5**. Desvios padrão entre parênteses.

| Comprimentos de ligação (Å) | | Ângulos de ligação (°) | |
|-----------------------------|----------|------------------------|------------|
| Mn–O1 | 1,889(6) | O3–Mn–O3# | 180,00(5) |
| Mn–O3 | 2,173(2) | O1–Mn–N1# | 179,02(27) |
| Mn–N2 | 2,038(8) | N2–Mn–N2# | 173,98(31) |
| Mn–N3 | 2,253(2) | N3–Mn–O1 | 90,49(20) |
| | | N3–Mn–N2# | 86,99(23) |
| | | O3–Mn–O1# | 89,51(20) |
| | | O3–Mn–N2 | 93,01(23) |

Operador de simetria: # -x, y, 1,5-z.

Para o complexo **5**, que se inclui no grupo espacial centrossimétrico $C2/c$, a reprodução sistemática do conteúdo de cela pode ser prevista através da análise dos operadores de simetria contidos na rede monoclinica, segundo os dados da *International Tables for Crystallography*⁴⁹. Observa-se que ao comparar o diagrama com a projeção do conteúdo da cela unitária do complexo **5** (Figura 27), é possível encontrar a relação entre ambas. Porém, foi necessário mudar o plano de projeção ac para o plano ab , para maior clareza e visualização dos operadores de simetria.

Verificam-se quatro unidades assimétricas na cela unitária e a presença dos elementos de simetria: plano espelhamento-deslizamento (c) na direção cristalográfica [010], plano espelhamento-deslizamento (n) na direção

cristalográfica [110], eixo de rotação-translação (2_1) paralelo à direção cristalográfica [001], eixo de rotação (2) paralelo à direção cristalográfica [001] e centros de inversão ($\bar{1}$).

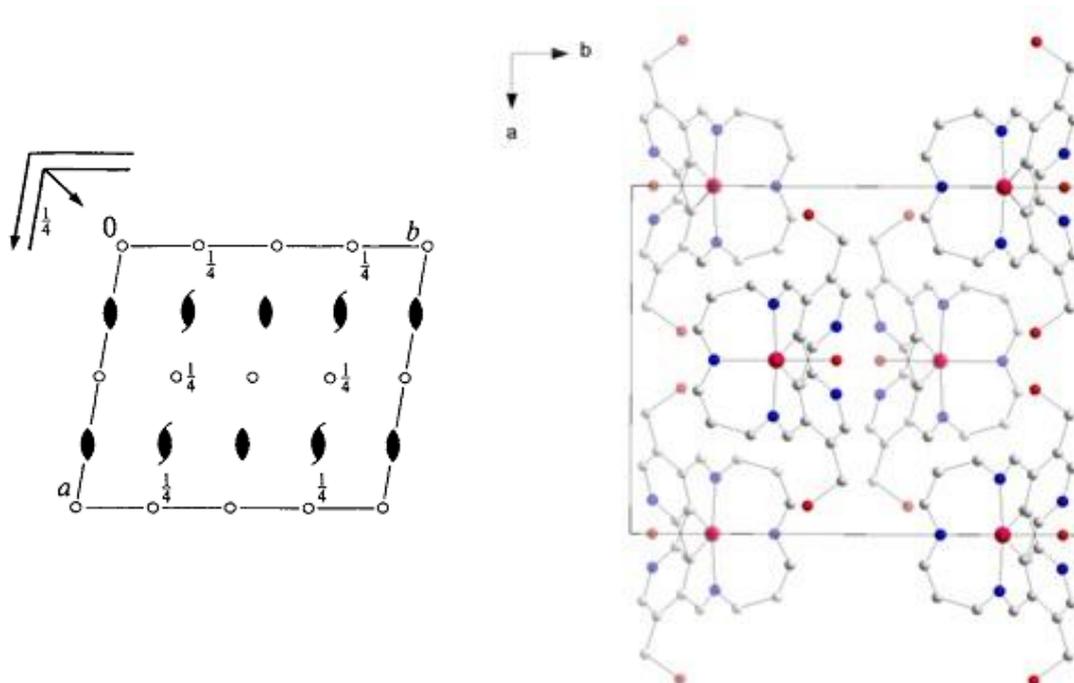


Figura 27. Operador de simetria contido na cela unitária monoclinica vinculada ao grupo espacial (esquerda) $C2/c$ e projeção do conteúdo da cela unitária monoclinica do complexo **5** (direita). Os hidrogênios e os contraíons foram excluídos para melhor visualização.

Além de ter a função de neutralizar a carga positiva do íon complexo, o íon perclorato apresenta-se como uma espécie receptora de ligações de hidrogênio clássicas do tipo $R-H \cdots O$ (perclorato), promovendo a formação de cavidades com um tamanho aproximado de 7.5 Å. Este tipo de ligação é facilmente visível ao longo do plano cristalográfico ab , conforme mostrado na Figura 28.

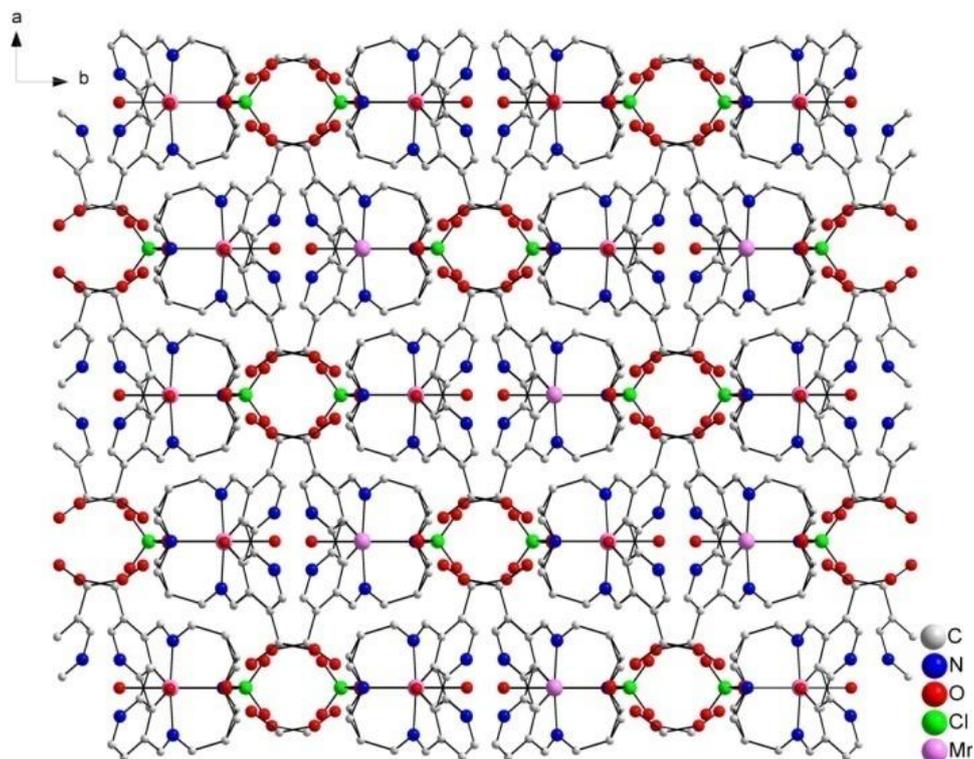


Figura 28. Formação da arquitetura supramolecular do complexo **5**.

4.1.5 - Complexo (6): Mn-Piridoxal-3-aminopropilamina etano [Mn(pyr₂amimopropet)]ClO₄.

O complexo **6** foi obtido a partir da reação *one pot synthesis* entre o cloridrato de piridoxal, 1,2 – bis (3-aminopropilamino) etano e perclorato de manganês (II). De modo similar ao exemplo do complexo **5**, o rendimento foi maior utilizando-se esta metodologia.

O complexo **6** cristaliza no sistema monoclinico, grupo espacial $P2_1/n$ (Nº 14 – *International Tables for Crystallography*),⁴⁹ e inclui quatro moléculas do composto na cela unitária. A Tabela 15 (Anexo) reúne as informações complementares sobre a coleta de dados e refinamento da estrutura cristalina do complexo **6**.

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 do complexo **6**. O grupo espacial $P2_1/n$ é centrossimétrico e apresenta uma simetria de Laue $2/m$. Podem-se observar ainda na Tabela 9 as condições de reflexão das classes integral (hkl), zonal ($h0l$) e serial ($0k0$) vinculados ao Bravais P e aos operadores de simetria n e 2_1 .

Tabela 9. Condições de reflexão observadas para a rede com simetria monoclinica do complexo **6** pertencentes ao grupo espacial $P2_1/n$.

| Domínio da condição | Reflexão | Condição de reflexão | Interpretação |
|----------------------------|-----------------|-----------------------------|----------------------|
| Integral | hkl | - | Tipo de Bravais P |
| Zonal | $h0l$ | $h+l = 2n$ | Operador n |
| Serial | $0k0$ | $k=2n$ | Operador 2_1 |

O resultado da análise por difração de raios X de monocristal mostra, que no complexo **6**, existem duas moléculas independentes que compõem a cela unitária, conforme mostrado na Figura 29.

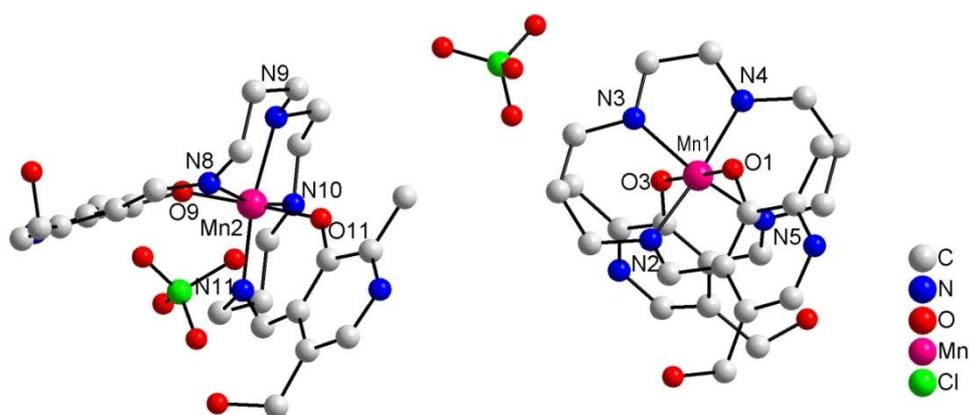


Figura 29. Representação da estrutura molecular do complexo **6**. Os hidrogênios e moléculas de água foram excluídos para melhor visualização.

Pode-se observar no complexo **6** que o ligante atua de forma hexadentada, coordenando-se completamente ao centro metálico, com seis sítios de coordenação, sendo eles: dois átomos de oxigênio fenolatos, dois átomos de nitrogênio da função imínica e dois átomos de nitrogênio protonados

provenientes das funções aminas secundárias. Como as duas moléculas são independentes é necessário analisá-las separadamente. Os dois centros metálicos apresentam estado de oxidação III e número de coordenação seis, conferindo-lhes uma geometria de coordenação na forma de um octaedro razoavelmente distorcido, podendo ser evidenciado pelos ângulos O(3)–Mn(1)–O(1) (178,03°), N(2)–Mn(1)–N(4) (170,33°) e N(3)–Mn(1)–N(5) (169,84°) e pelos ângulos N(8)–Mn(2)–N(10) (166,24°), N(11)–Mn(2)–N(9) (167,93°) e O(9)–Mn(2)–O(11) (178,45°) para **6**.

As distâncias de ligação Mn(1)–N(2) (2,025 Å), Mn(2)–N(8) (2,076Å), Mn(1)–N(3) (2,088Å), Mn(2)–N(9) (1,871Å) para o composto **6** não apresentam similaridades, fato que comprova que as moléculas são realmente independentes e não geradas por operadores de simetria. Como não existe nenhuma molécula de solvente coordenada ao centro metálico, o restante das distâncias de ligação decorrem apenas dos átomos de oxigênio fenólicos: Mn(1)–O(1) (1,884 Å), Mn(1)–O(3) (1,870Å) Mn(2)–O(9) (1,878Å) Mn(2)–O(11) (1,871 Å)⁵⁸.

Demais valores de comprimento de ligação e ângulos relevantes obtidos pela análise estrutural de **6** estão listados na Tabela 10.

Tabela 10. Comprimentos e ângulos de ligação selecionados para o complexo **6**. Desvios padrão entre parênteses.

| Comprimentos de ligação (Å) | | Ângulos de ligação(°) | |
|-----------------------------|----------|-----------------------|-------------|
| Mn(1)–O(1) | 1,884(3) | O(3)–Mn(1)–O(1) | 178,03(15) |
| Mn(1)–O(3) | 1,870(3) | N(2)–Mn(1)–N(4) | 170,33(23) |
| Mn(1)–N(4) | 2,107(6) | N(3)–Mn(1)–N(5) | 169,841(19) |
| Mn(1)–N(2) | 2,025(6) | N(3)–Mn(1)–O(1) | 90,71(16) |
| Mn(1)–N(3) | 2,088(4) | N(4)–Mn(1)–O(1) | 87,35(18) |
| Mn(1)–N(5) | 1,997(6) | N(5)–Mn(1)–O(1) | 93,33(18) |
| Mn(2)–O(9) | 1,878(4) | N(2)–Mn(1)–O(1) | 86,90(19) |
| Mn(2)–O(11) | 1,871(4) | O(3)–Mn(1)–N(3) | 87,40(17) |
| Mn(2)–N(9) | 2,117(6) | O(3)–Mn(1)–N(4) | 92,98(19) |
| Mn(2)–N(11) | 2,048(6) | O(3)–Mn(1)–N(5) | 88,62(18) |
| Mn(2)–N(8) | 2,076(6) | O(3)–Mn(1)–N(2) | 92,50(19) |
| Mn(2)–N(10) | 2,151(6) | N(8)–Mn(2)–N(10) | 166,24(21) |
| | | N(11)–Mn(2)–N(9) | 167,93(20) |
| | | O(9)–Mn(2)–O(11) | 178,45(15) |
| | | N(9)–Mn(2)–N(10) | 81,45(21) |
| | | N(9)–Mn(2)–O(1) | 88,12(18) |
| | | N(9)–Mn(2)–N(8) | 86,12(22) |
| | | N(9)–Mn(2)–O(9) | 93,39(18) |
| | | N(11)–Mn(2)–O(11) | 87,55(18) |
| | | N(11)–Mn(2)–N(10) | 87,50(19) |
| | | N(11)–Mn(2)–O(9) | 91,04(18) |
| | | N(11)–Mn(2)–N(8) | 105,35(19) |

O complexo **6** se inclui no grupo espacial centrossimétrico $P2_1/n$. A reprodução sistemática do conteúdo da cela unitária pode ser prevista a partir da análise dos operadores de simetria contidos na rede monoclinica, segundo os dados da *International Tables for Crystallography*⁴⁹. Observa-se que ao

comparar o diagrama com a projeção do conteúdo da cela do composto (Figura 30) é possível encontrar a relação entre ambas. Verificam-se quatro unidades assimétricas do composto na cela unitária e a presença dos elementos de simetria: eixos de rotação-translação (2_1) paralelos à direção cristalográfica $[0\ 1\ 0]$, plano de espelhamento-deslizamento (n) e centros de inversão ($\bar{1}$).

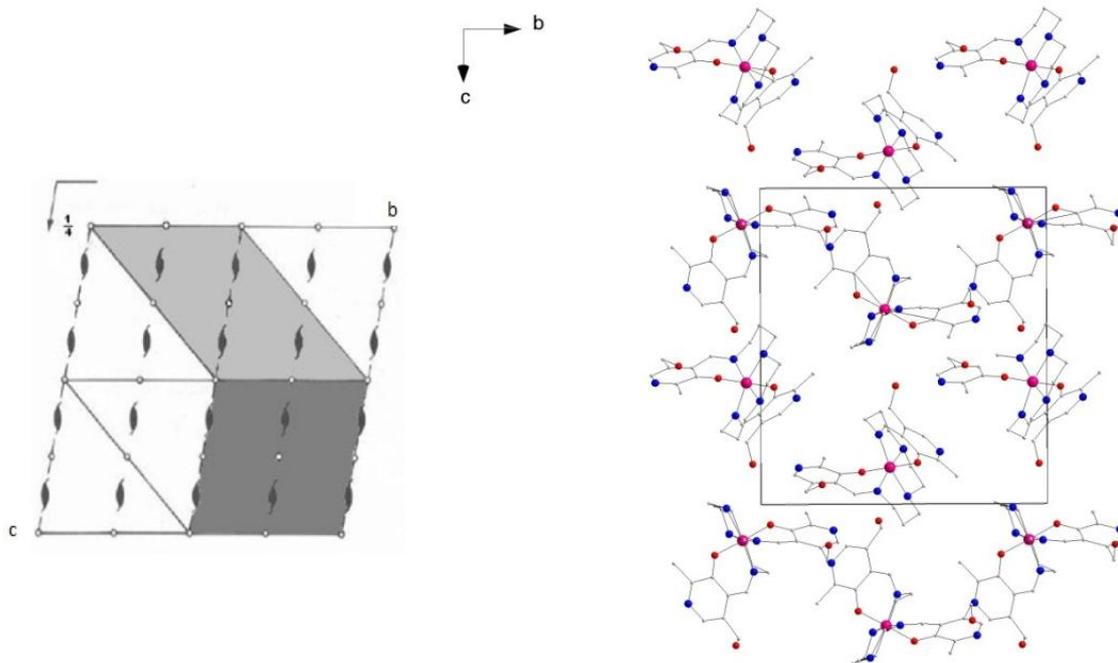


Figura 30. Operador de simetria contido na cela unitária monoclinica vinculada ao grupo espacial $P2_1/n$ (esquerda) e projeção do conteúdo da cela unitária monoclinica do complexo **6** (direita). Os hidrogênios e os contraíons foram excluídos para melhor visualização.

4.1.6 - Complexo (7): Mn-Piridoxal-3-piperazina-dipropanoamina [Mn(pyr₂piper)]ClO₄

O complexo **7** foi obtido a partir da reação entre 4-(3 -hidroxi-5-(hidroximetil)-2-metilpiridina) metileno amino)propil) piperazina) propilimino) metil)-5-(hidroximetil)-2-metilpiridina **L6** e o perclorato de manganês (II).

O complexo **7** cristaliza no sistema monoclinico, grupo espacial *C2/c* (N^o 15 –*International Tables for Crystallography*)⁴⁹. Observando-se a sistemática das condições de reflexão da classe integral (*hkl*) das reflexões coletadas, indicou-se um tipo de Bravais *C* para a cela unitária. O grupo espacial *C2/c* é centro simétrico e apresenta simetria de *Laue 2/m*. A Tabela 16 (Anexo) reúne as informações complementares sobre a coleta de dados e refinamento da estrutura cristalina do complexo **7**.

O resultado da análise por difração de raios X de monocristal mostra que a estrutura molecular de **7** é composta por meia unidade assimétrica e o restante da molécula é gerada pelo operador de simetria de inversão, conforme mostrado na Figura 31.

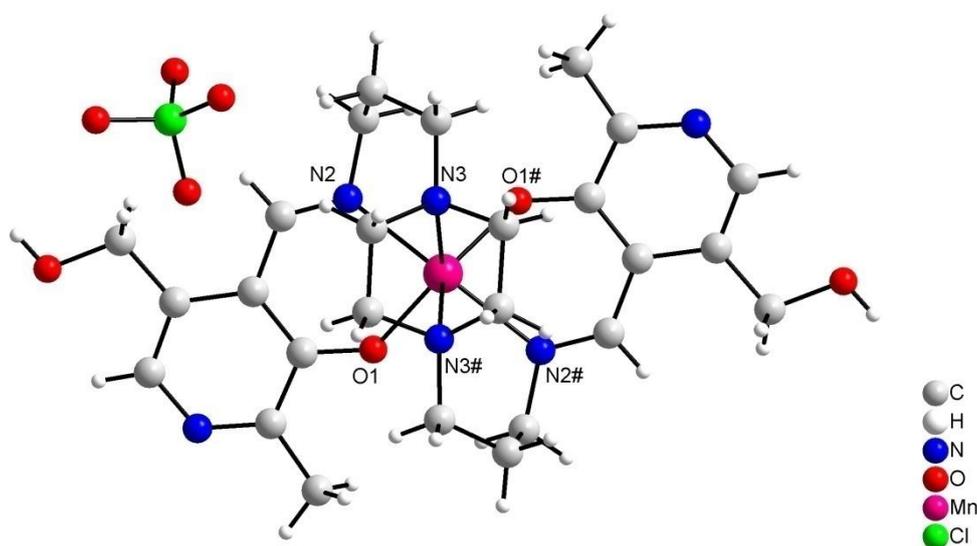


Figura 31. Representação da estrutura molecular do complexo **7**.

Pode-se observar no complexo **7** que o ligante coordena completamente o centro metálico, com seis sítios de coordenação, sendo eles:

dois átomos de oxigênio fenolatos, dois átomos de nitrogênio da função imínica e dois átomos de nitrogênio da amina terciária. O Mn(III) apresenta número de coordenação igual a seis, em função da grande torção do ligante, o complexo **7** apresenta uma geometria de coordenação na forma de um octaedro significativamente distorcido, que pode ser evidenciado pelos ângulos N(3)–Mn–N(3)# (65,18°), N(2)–Mn–N(2)# (158,39°), O(1)–Mn–O(1)# (128,12°) e pelos ângulos O(1)–Mn–N(2)# (47,22°), O(1)–Mn–N(3) (135,14°), O(1)–Mn–N(2)# (119,79°).

As distâncias de ligação Mn–N(2) (2,254 Å), Mn–N(3) (2,324Å), para o complexo **7**, são um pouco mais longas do que quando comparadas com os relatos da literatura⁵⁹ e também com os exemplos já citados neste trabalho. Os demais valores de comprimento de ligação e ângulos relevantes obtidos pela análise estrutural de **7** estão listados na Tabela 11.

O heteroanel central característico da piperazina, por possuir dois átomos de nitrogênio, completa a esfera de coordenação, não permitindo desta forma a ligação de um solvato de coordenação.

Tabela 11. Comprimentos e ângulos de ligação selecionados para o complexo **7**.
Desvios padrão entre parênteses.

| Comprimentos de ligação (Å) | | Ângulos de ligação(°) | |
|-----------------------------|-----------|-----------------------|------------|
| Mn–O(1) | 2,079(5) | N(3)–Mn–N(3)# | 65,18(10) |
| Mn–N(2) | 2,254(14) | N(2)–Mn–N(2)# | 158,39(11) |
| Mn–N(3) | 2,324(4) | O(1)–Mn–O(1)# | 128,12(15) |
| Mn–N(2)# | 2,254(14) | O(1)#–Mn–N(2) | 80,37(12) |
| Mn–N(3)# | 2,324(4) | O(1)–Mn–N(2)# | 47,22(9) |
| Mn–O(1)# | 2,079(5) | O(1)–Mn–N(2) | 80,37(12) |
| | | O(1)–Mn–N(3) | 135,14(11) |
| | | O(1)–Mn–N(3)# | 91,62(11) |
| | | O(1)#–Mn–N(2) | 80,37(12) |
| | | N(3)–Mn–N(2) | 79,57(11) |
| | | O(1)–Mn–N(2)# | 119,79(11) |
| | | N(3)#–Mn–N(2)# | 79,57(11) |

Operador de simetria: # 1-x, y, 1,5-z

Ao contrário do exemplo do complexo **5**, uma característica desta estrutura é a presença de uma cadeia de íons perclorato, que formam canais de separação hidrofílicos entre as camadas das moléculas do complexo, conforme mostrado na Figura 32.

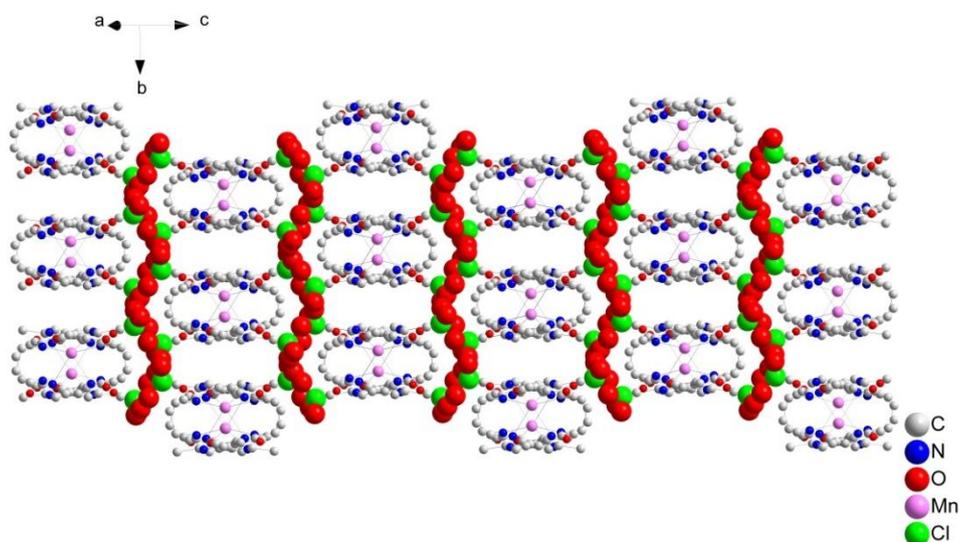


Figura 32. Formação da arquitetura supramolecular do complexo **7**.

O processo de cristalização, juntamente com a conformação estrutural do complexo de mangânes, permitiu uma oportunidade para orientar e determinar as espécies intercaladas. Processo que deve ser investigado de forma mais concisa para verificar se outros solvatos orgânicos podem mudar os processos de cristalização e também alterar as possíveis propriedades eletrônicas e ópticas do complexo em estado sólido.

Para o complexo **7**, que se inclui no grupo espacial centrossimétrico $C2/c$, a reprodução sistemática do conteúdo de cela pode ser prevista através da análise dos operadores de simetria contidos na rede monoclinica, segundo os dados da *International Tables for Crystallography*⁴⁹. Ao comparar o diagrama com a projeção do conteúdo da cela unitária do complexo **7** (Figura 33) é possível encontrar a relação entre ambas. Verificam-se quatro unidades assimétricas na cela unitária e a presença dos elementos de simetria: plano espelhamento-deslizamento (c) na direção cristalográfica $[001]$, plano espelhamento-deslizamento (n) na direção cristalográfica $[101]$, eixo de

rotação-translação (2_1), paralelo à direção cristalográfica [010], eixo de rotação (2) paralelo a direção cristalográfica [010] e centros de inversão ($\bar{1}$).

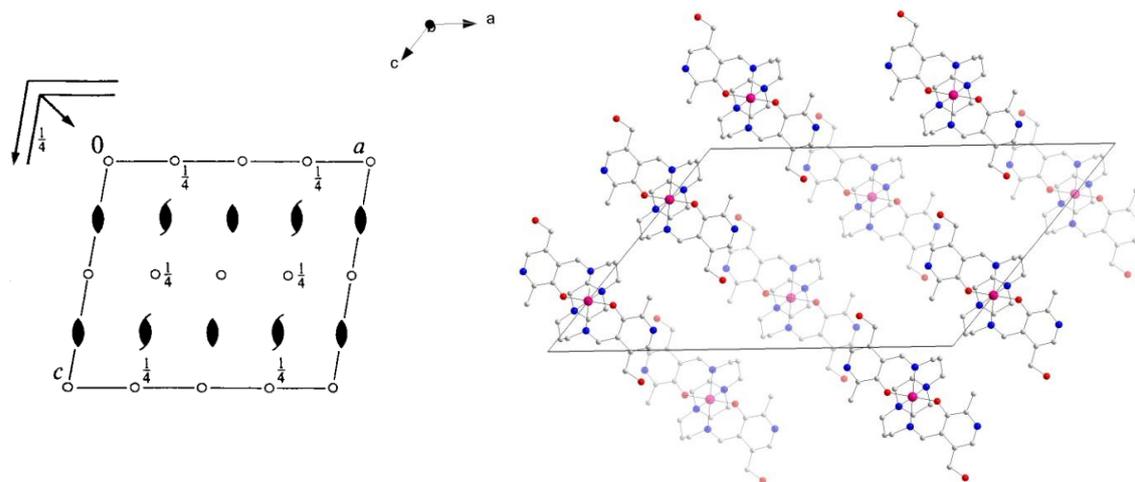


Figura 33. Operador de simetria contido na cela unitária monoclinica vinculada ao grupo espacial $C2/c$ (esquerda) e projeção do conteúdo da cela unitária monoclinica do complexo **7** (direita).

4.2- Análise da atividade SOD dos complexos 1-7

Os testes para avaliar a atividade SOD dos complexos de 1-7 foram realizados conforme o procedimento descrito no Capítulo 5 Seção 5.5.

4.2.1 – Atividade SOD do complexo 1

No gráfico mostrado na Figura 34 encontra-se um valor de IC_{50} de 0,79 μM para o complexo 1, indicando que o complexo 1 pode atuar como um possível mimético da SOD-Mn, uma vez que, dos sete complexos analisados este mostrou a melhor atividade SOD.

Atribui-se esta característica, possivelmente, ao fato de que o ligante está atuando de forma equatorial e também porque a esfera de coordenação do centro metálico é completada por duas moléculas de água. Moléculas estas que são bastante lábeis em solução.

Segundo relatos da literatura, a ocorrência de solvatos de coordenação, mais especificamente a água faz com que o íon superóxido consiga interagir mais facilmente com o centro metálico.

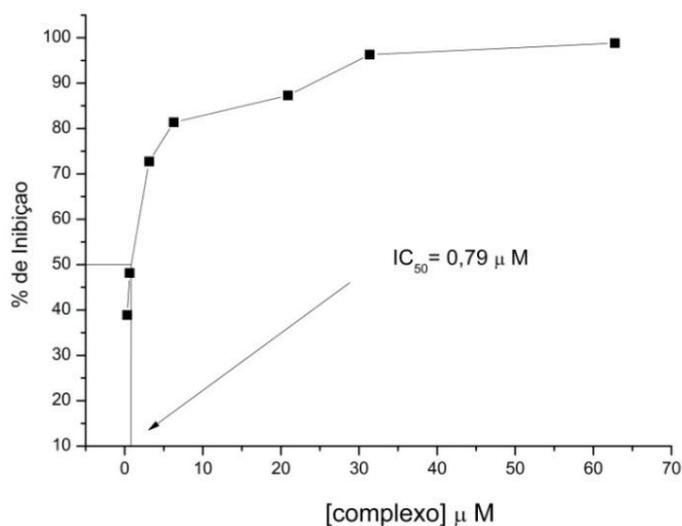


Figura 34. Gráfico mostrando o percentual de inibição do NBT versus a concentração do complexo 1 e seu respectivo IC_{50} .

4.2.2 – Atividade SOD do complexo 2

Analisando o gráfico mostrado na Figura 35 encontra-se um valor de IC_{50} de $1,04 \mu M$ para o complexo 2. O valor indica que tal complexo não seria um bom candidato para um mimético da SOD-Mn.

Apesar de grande similaridade estrutural entre os complexos 1 e 2, houve uma significativa diferença nos valores de IC_{50} . Uma possível explicação para este fato pode ser evidenciada ao analisarmos as distâncias de ligação entre o $O_{H_2O}-Mn$ ($2,321 \text{ \AA}$) no complexo 1 e $O_{MeOH}-Mn$ ($2,210 \text{ \AA}$) no complexo 2. Esta distância de ligação mais curta no caso do complexo 2 permite afirmar que a molécula de metanol está mais fortemente ligada ao centro metálico, o que dificulta a sua saída e a possível aproximação do íon superóxido.

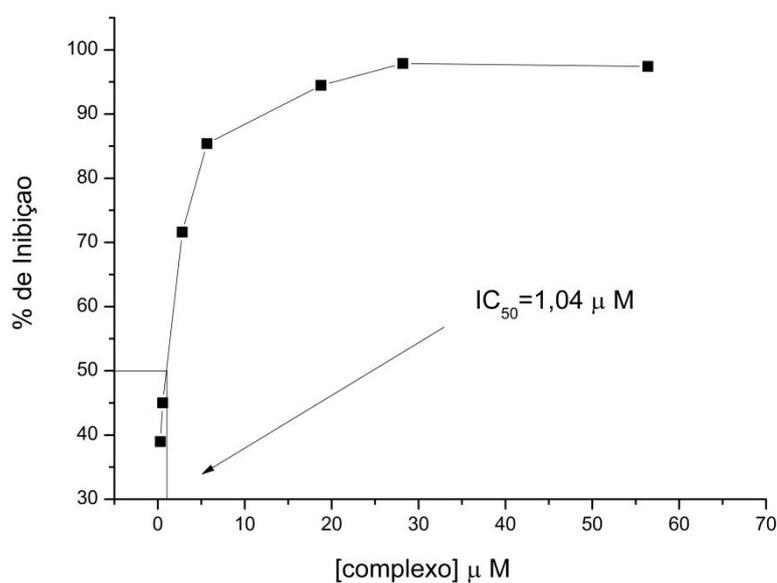


Figura 35. Gráfico mostrando o percentual de inibição do NBT versus a concentração do complexo 2 e seu respectivo IC_{50} .

4.2.3 – Atividade SOD do complexo 3

Observando o gráfico mostrado na Figura 36, encontra-se um valor de IC_{50} de $0,94 \mu M$ para o complexo **3**. Tal valor indica que o complexo **3** também pode atuar como um possível mimético da SOD-Mn. O IC_{50} pode ser explicado pelo fato da esfera de coordenação do centro metálico do complexo **3** ser completada por duas moléculas de água, e por o ligante atuar de forma semi-equatorial, uma vez que, o aumento da cadeia carbônica induz uma torção do ligante ao redor do centro metálico, o que pode acabar dificultando a interação do centro metálico com o íon superóxido.

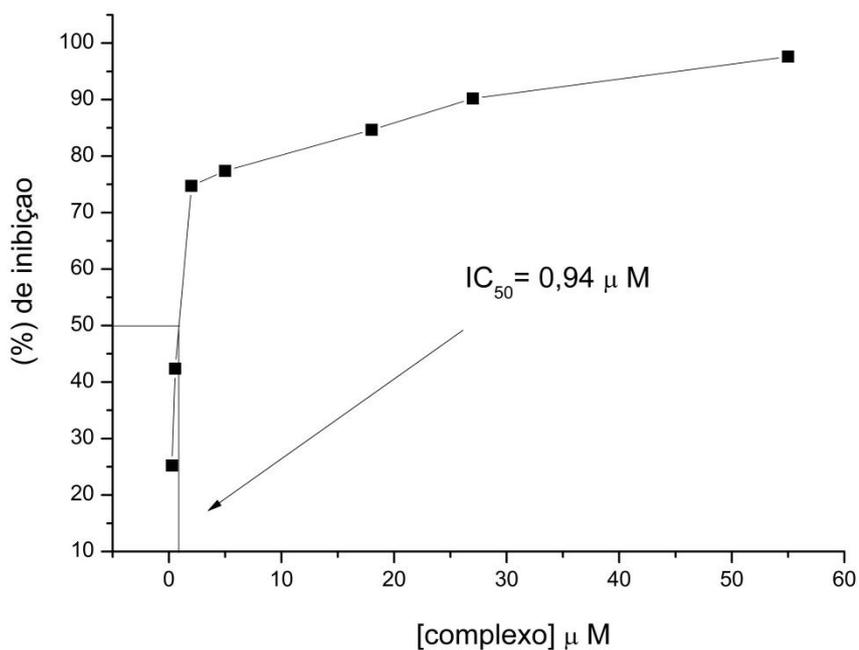


Figura 36. Gráfico mostrando o percentual de inibição do NBT versus a concentração do complexo **3** e seu respectivo IC_{50} .

4.2.4 – Atividade SOD do complexo 4

Na Figura 37 evidencia-se o gráfico do percentual de inibição do NBT versus a concentração do complexo 4. Como resultado, obteve-se um valor de IC_{50} de $0,96 \mu M$. De acordo com os demais exemplos analisados até o momento, o complexo 4 também apresenta um valor de IC_{50} aceitável para atribuir esta substância como um possível mimético da SOD-Mn.

O pequeno aumento no valor de IC_{50} para o complexo 4 em relação ao exemplo anterior pode ter origem no aumento do número de átomos da cadeia carbônica, estes espaçadores sofrem uma significativa torção, o que dificulta a interação do íon superóxido como centro metálico.

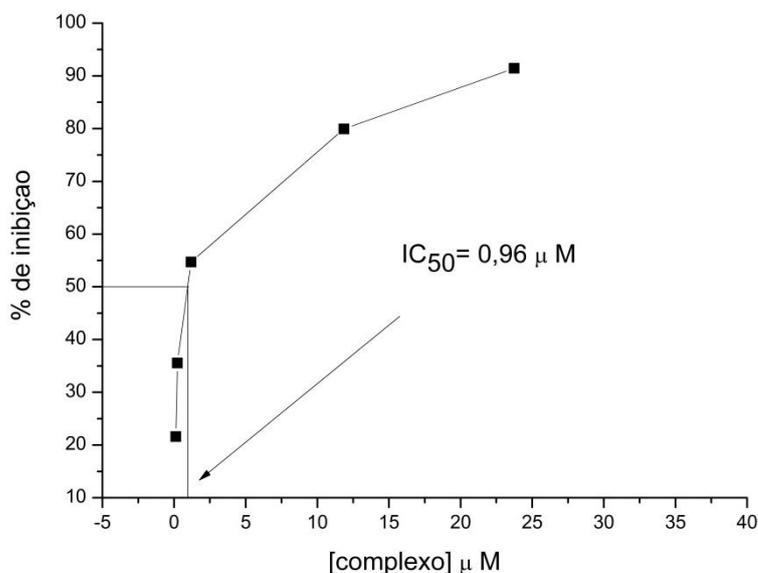


Figura 37. Gráfico mostrando o percentual de inibição do NBT versus a concentração do complexo 4 e seu respectivo IC_{50} .

4.2.5 – Atividade SOD do complexo 5

Analisando o gráfico mostrado na Figura 38 encontra-se um valor de IC_{50} de $2,39 \mu M$ para o complexo 5. Dentre os sete complexos analisados, foi o que mostrou a pior atividade SOD.

Atribui-se esta característica possivelmente ao fato de que a distância de ligação entre $Mn-O_{H_2O}$ ser a mais curta entre os sete complexos analisados, o que fortalece indicações de que esta molécula de água está mais fortemente ligada ao centro metálico, por consequência, diminui sua labilidade e faz com que o íon superóxido não consiga interagir com o centro metálico.

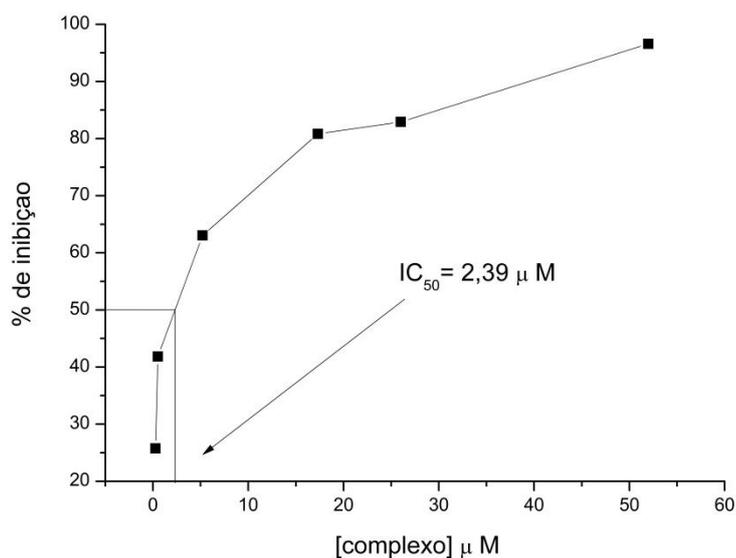


Figura 38. Gráfico mostrando o percentual de inibição do NBT versus a concentração do complexo 5 e seu respectivo IC_{50} .

4.2.6 – Atividade SOD do complexo 6

O valor encontrado de IC_{50} para o complexo **6** foi de $0,81 \mu M$ (Figura 39). A estrutura cristalina do complexo **6** mostra que o ligante envolve completamente o centro metálico, impedindo a aproximação de qualquer molécula de solvente. Esse impedimento causado pelo ligante poderia prejudicar a aproximação do íon superóxido e conseqüentemente aumentar o valor do IC_{50} . Uma possível explicação do valor de IC_{50} ser significativamente menor do que o esperado está associado à existência de dois centros metálicos na cela unitária.

Além da existência de dois centros metálicos, outro fator pode colaborar para a diminuição dos valores de IC_{50} , como por exemplo, a existência do íon perclorato que proporciona um aumento significativo da solubilidade do complexo.

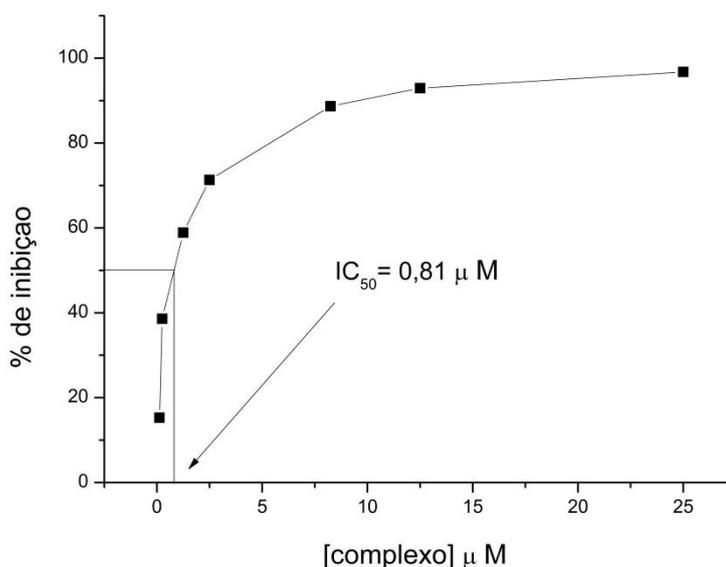


Figura 39. Gráfico mostrando o percentual de inibição do NBT versus a concentração do complexo **6** e seu respectivo IC_{50} .

4.2.7 – Atividade SOD do complexo 7

Analisando o gráfico mostrado na Figura 40, encontra-se um valor de IC_{50} de $1,88 \mu M$ para o complexo 7. Tem-se um valor elevado assim como os exemplos dos complexos 2 e 5 logo, todos complexos em questão não se apresentam como bons candidatos para miméticos da SOD-Mn. A estrutura cristalina do complexo 7 mostra que o ligante envolve completamente o centro metálico, impedindo a aproximação de qualquer molécula de solvente. Esse impedimento causado pelo ligante dificulta a interação do íon superóxido com o centro metálico e conseqüentemente aumenta o valor do IC_{50} .

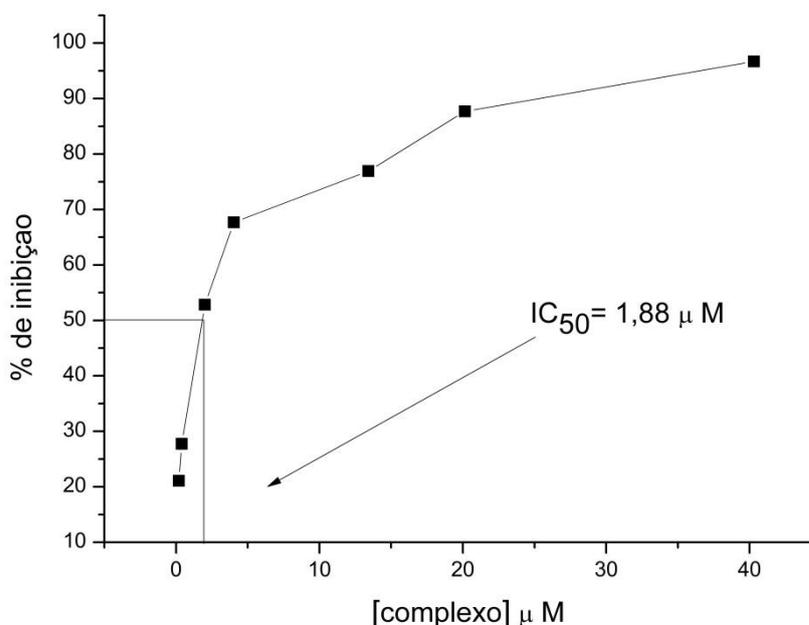


Figura 40. Gráfico mostrando o percentual de inibição do NBT versus a concentração do complexo 7 e seu respectivo IC_{50} .

Na Tabela abaixo são listados os valores de IC_{50} de todos os complexos e seus respectivos valores de constantes McCord–Fridovich ($kMcCF$).

Tabela 12. Valores de IC_{50} e das constantes cinéticas para os complexos 1-7.

| Complexo | IC_{50} μ M | $kMcCF$ ($M^{-1} s^{-1}$) $\times 10^6$ |
|----------|-------------------|---|
| 1 | 0,79 | 2,85 |
| 2 | 1,04 | 2,17 |
| 3 | 0,94 | 2,4 |
| 4 | 0,96 | 2,35 |
| 5 | 2,39 | 0,94 |
| 6 | 0,81 | 2,78 |
| 7 | 1,88 | 1,2 |

As constantes de velocidade mostradas na Tabela 12 estão na faixa de $0,94 \times 10^6 - 2,85 \times 10^6 M^{-1} s^{-1}$. O valor de $kMcCF$ mostrado pelo complexo 1 é o que se mostrou mais próximo ao da Mn-SOD natural que é de $5,2 \times 10^8 M^{-1} s^{-1}$ ⁶⁰. Isto indica que este modelo apresenta uma atividade SOD razoável a boa. Os melhores valores de inibição de NBT podem estar relacionados à semelhança estrutural do ambiente de coordenação ao redor do manganês, quando comparado com a Mn-SOD natural e também devido à basicidade dos grupos de coordenação⁶¹.

A habilidade do complexo 1, que foi o que demonstrou a maior capacidade para dismutar o íon superóxido, tem sua atividade comparada com os compostos desenvolvidos por Eukarion (Euk-8 e Euk-134), porém, menor que os sistemas mais ativos, relatados até o momento, desenvolvidos por Riley e seus colaboradores⁶².

Como esta dissertação não teve como objetivo analisar como efetivamente ocorreu a reação entre o íon superóxido e o centro metálico, mas sim, demonstrar que alguns complexos são realmente ativos na dismutação deste substrato, realizaram-se testes de UV/Vis (Anexo) para comprovarmos a estabilidade dos complexos **1-7** em solução ao longo de um tempo pré-definidos. Na Tabela abaixo são listados os picos máximos de absorção de cada complexo.

Tabela 13. Dados da análise de UV/Vis para os complexos de **1-7**.

| Complexo | Concentração da amostra mol/L | Pico máximo de absorção em nm |
|----------|-------------------------------|-------------------------------|
| 1 | 0,0012 | 420 |
| 2 | 0,0013 | 422 |
| 3 | 0,0010 | 367 |
| 4 | 0,00055 | 335 |
| 5 | 0,0011 | 336 |
| 6 | 0,00053 | 617 |
| 7 | 0,00108 | 374 |

Observou-se que todos os complexos permaneceram estáveis no decorrer de 160 minutos não apresentando decomposição ao longo deste período. Esta característica teve importância significativa para a confirmação da possível aplicação destes complexos como miméticos da SOD-Mn em testes *in vitro*.

Capítulo 5 - Parte Experimental

Capítulo 5 – Parte Experimental

5.1 – Aspectos Gerais

O metanol empregado na síntese dos ligantes foi tratado a partir de técnicas conhecidas para a remoção da umidade e destilado previamente conforme relatos literários⁶³. Os demais reagentes são comerciais: cloridrato de piridoxal, cloreto de manganês (II), acetato de manganês (II), perclorato de manganês (II), etilenodiamina, propilenodiamina, diaminabutano, bis (3-aminopropil)amina, 1,2-bis (3-aminopropilamino) etano, 3,3'-(piperazina) dipropano-1-amina e hidróxido de potássio foram usados sem tratamento prévio. As reações experimentais foram conduzidas sem controle de atmosfera inerte e em sua maioria os procedimentos de cristalização foram realizados através da evaporação do solvente.

5.2 – Materiais e Métodos

5.2.1 – Análise Elementar

As análises elementares de carbono, nitrogênio e hidrogênio foram realizadas pela Central Analítica do IQ-USP (Universidade de São Paulo – SP) utilizando um equipamento Perkin-Elmer CHN 2400.

5.2.2 – Ponto de Fusão

Os pontos de fusão de todos os compostos apresentados foram feitos em um aparelho digital Micro Química modelo MQAPEF-301 pertencente ao laboratório de Materiais Inorgânicos da Universidade Federal de Santa Maria. Os dados referentes aos pontos de fusão determinados seguem nas seções 5.3 e 5.4

5.2.3 – Espectrometria no Infravermelho

A análise de espectroscopia no infravermelho de todos os ligantes e dos complexos de **1-7** foi realizada em um equipamento Bruker Tensor-27 Sample Compartment RT- DLa-TGS, que abrange uma janela espectral de 4000-400 cm^{-1} , localizado no departamento de química da Universidade Federal de Santa Maria. Os espectros de infravermelho foram registrados utilizando-se os compostos na forma de pastilhas sólida, na razão de 100mg de brometo de potássio para 2 mg da amostra. As bandas mais significativas encontradas para os ligantes e os complexos encontram-se nas Seções 5.3 e 5.4

5.2.4 – Espectroscopia Eletrônica UV/Visível

Os espectros eletrônicos nas regiões do ultravioleta e do visível foram obtidos em um espectrofotômetro UV-Vis 1650-PC Shimadzu, em solução de dimetilformamida (DMF), localizado no Departamento de Química da Universidade Federal de Santa Maria. Os dados de Espectroscopia Eletrônica UV/Visível são mostrados em Anexo.

5.2.5 – Difração de raios X

A coleta dos dados de difração de raios X de **1-7** foi realizada em um difratômetro Bruker Kappa Apex II CCD (Charge Coupled Device Detector), utilizando a radiação de Mo K $\alpha = 0,71073 \text{ \AA}$ e um monocromador de grafite, pertencente ao Departamento de Química da Universidade Federal de Santa Maria, as medidas dos complexos de **1-7** foram feitas em temperatura ambiente.

Todas as estruturas foram solucionadas empregando-se métodos diretos através do programa SHELXS-97⁶⁴. Os refinamentos foram realizados

com o pacote de programas SHELXL-97⁶⁵ através do método de matriz completa/mínimos quadrados dos fatores estruturais F^2 , com os parâmetros de deslocamento térmico anisotrópicos para todos os átomos não hidrogenóides.

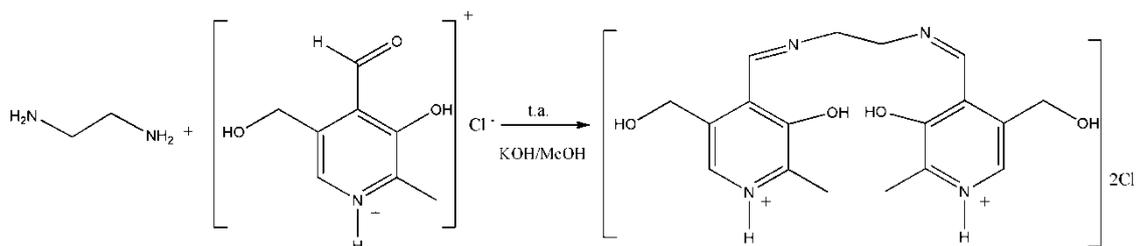
Os átomos não hidrogenóides foram localizados através de sucessivas diferenças de Fourier e refinamentos com parâmetros anisotrópicos. Já os átomos de hidrogênio foram refinados isotropicamente na forma de grupos vinculados geometricamente aos respectivos átomos não hidrogenóides. As projeções gráficas das estruturas cristalinas foram executadas através do programa DIAMOND⁶⁶.

As Tabelas 14, 15 e 16, em Anexo, mostram as informações das coletas de dados e refinamento das estruturas cristalinas dos compostos cristalinos que foram obtidos.

5.3 – Procedimentos Experimentais

5.3.1 Síntese dos ligantes derivados de diaminas e piridoxal

5.3.1.1- Síntese de 4 (3-hidroxil-5-(hidroximetil)-2-metilpiridine metilenoamino) etilimino) metil)-5-(hidroximetil)-2-metil piridina (L1)



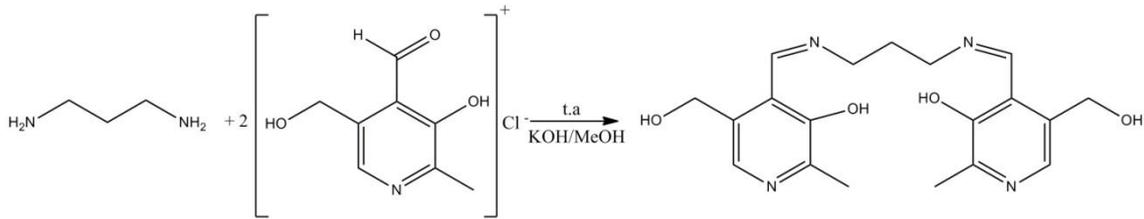
Esquema 5. Esquema reacional para obtenção do ligante **L1**.

Em um balão com capacidade de 50 mL, adicionou-se 0,404g (2mmol) de cloridrato de piridoxal dissolvido em 10mL de metanol anidro. Em seguida, adicionou-se a mistura 0,112 (2mmol) de hidróxido de potássio, a fim de neutralizar a solução. Após, adicionou-se lentamente a solução 0,067 mL (d = 0,90; 1mmol) de diaminoetano, dissolvidos em 5 mL de metanol. O sistema permaneceu sob agitação magnética e temperatura ambiente por uma hora. Por fim após a evaporação do solvente obteve-se o produto na forma sólida.

Propriedades: Substância em pó de coloração amarela, estável ao ar. Com fórmula molecular $C_{18}H_{22}O_4N_4Cl_2$ (429g. mol^{-1}): Rendimento: 82%; ponto de fusão: decompõe de 209-211°C. Análise elementar: Experimental: C=50,34%; H=5,12%, N=14,91%; Teórico: C=50,71%; H=5,22%, N=13,99%.

Principais bandas verificadas no infravermelho: $\nu_{forte}(O-H)$ 3281 cm^{-1} , $\nu_{forte}(C-H)_{ar}$ 2950-2900 cm^{-1} , $\nu_{forte}(C=N)$ 1626 cm^{-1} , $\nu_{forte}(C-N)_{alif}$ 1256 cm^{-1} , $\nu_{forte}(C-O)_{ar}$ 1401 cm^{-1} , $\nu_{forte}(C-O)_{álcool}$ 1023 cm^{-1} .

5.3.1.2- Síntese do ligante 4-(3-hidroxi-5-(hidroximetil)-2-etilpiridinal metileno amino) propilimino) metil)-5-(hidroximetil)-2-metilpiridina (L2)



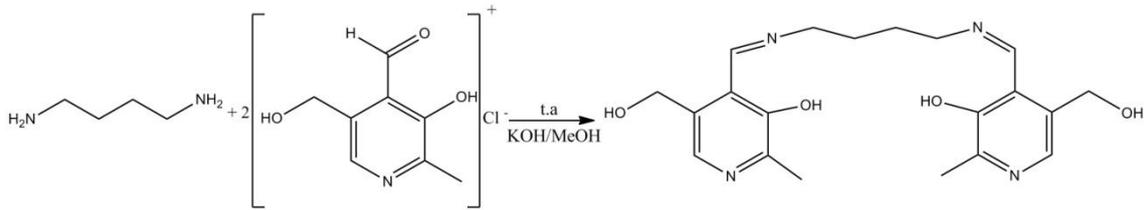
Esquema 6. Esquema reacional de obtenção do ligante **L2**.

Em um balão com capacidade de 50 mL, adicionou-se 0,404 g (2mmol) de cloridrato de piridoxal dissolvido em 10 mL de metanol anidro. Em seguida, adicionou-se a mistura 0,112 g (2mmol) de hidróxido de potássio, a fim de neutralizar a solução. Após, adicionou-se lentamente a solução 0,084 mL (d = 0,887; 1mmol) de diaminopropano, dissolvidos em 5 mL de metanol. O sistema permaneceu sob agitação magnética e temperatura ambiente por uma hora. Após a evaporação do solvente obteve-se o produto na forma sólida.

Propriedades: Substância em pó de coloração laranja, estável ao ar. Com fórmula molecular $C_{19}H_{24}O_4N_4$ (372 g. mol^{-1}): Rendimento: 89%; ponto de fusão: decompõe de 198 – 200°C.

Principais bandas verificadas no infravermelho: $\nu_{\text{forte}}(\text{O-H})$ 3490 cm^{-1} , $\nu_{\text{forte}}(\text{C-H})_{\text{ar}}$ $2964\text{-}2940 \text{ cm}^{-1}$, $\nu_{\text{forte}}(\text{C=N})$ 1631cm^{-1} , $\nu_{\text{forte}}(\text{C-N})_{\text{alif}}$ 1310 cm^{-1} , $\nu_{\text{forte}}(\text{C-O})_{\text{ar}}$ 1477cm^{-1} , $\nu_{\text{forte}}(\text{C-O})_{\text{álcool}}$ 1016cm^{-1} .

5.3.1.3- Síntese do ligante 4-(3-hidroxi-5-(hidroximetil)-2-etilpiridina metileno amino) butilimino) metil)-5-(hidroximetil)-2-metilpiridina (L3)



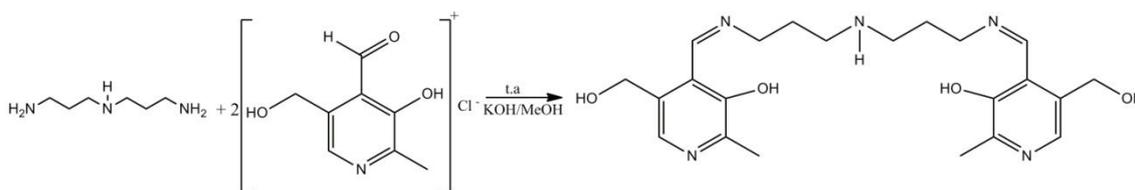
Esquema 7. Esquema reacional de obtenção do ligante **L3**.

Em um balão com capacidade de 50 mL, adicionou-se 0,404 g (2mmol) de cloridrato de piridoxal dissolvido em 10 mL de metanol anidro. Em seguida, adicionou-se a mistura 0,112 g (2mmol) de hidróxido de potássio, a fim de neutralizar a solução. Após, adicionou-se lentamente a solução 0,1 mL ($d = 0,874$; 1mmol) de diaminobutano, dissolvidos em 5 mL de metanol. O sistema permaneceu sob agitação magnética e temperatura ambiente por uma hora. Após a evaporação do solvente obteve-se o produto na forma sólida.

Propriedades: Substância em pó de coloração amarelo, estável ao ar. Com fórmula molecular $C_{20}H_{26}O_4N_4$ ($386g \cdot mol^{-1}$): Rendimento: 89%; ponto de fusão: decompõe de $188-190^{\circ}C$.

Principais bandas verificadas no infravermelho: $\nu_{forte}(O-H)$ 3483 cm^{-1} , $\nu_{forte}(C-H)_{ar}$ $2912-2847 \text{ cm}^{-1}$, $\nu_{forte}(C=N)$ 1632 cm^{-1} , $\nu_{forte}(C-N)_{alif}$ 1258 cm^{-1} , $\nu_{forte}(C-O)_{ar}$ 1398 cm^{-1} , $\nu_{forte}(C-O)_{álcool}$ 1020 cm^{-1} .

5.3.1.4- Síntese do ligante 4-(3-hidroxi-5-(hidroximetil)-2-etilpiridina metileno amino) propil amino) propilimino) metil)-2,5-dimetilpiridina (L4)



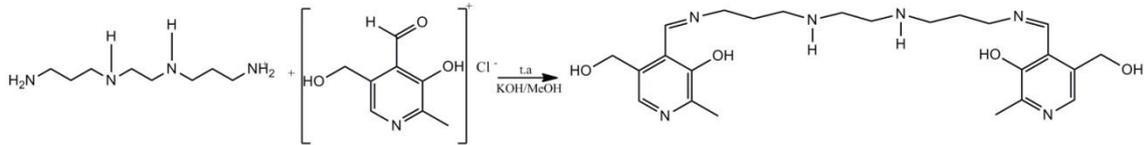
Esquema 8. Esquema reacional de obtenção do ligante **L4**.

Em um balão com capacidade de 50 mL, adicionou-se 0,404 g (2mmol) de cloridrato de piridoxal dissolvido em 10mL de metanol anidro. Em seguida, adicionou-se a mistura 0,112 g (2mmol) de hidróxido de potássio, a fim de neutralizar a solução. Após, adicionou-se lentamente a solução 0,1396 mL (d = 0,938; 1mmol) de bis (3- aminopropil) amina dissolvidos em 5 mL de metanol. O sistema permaneceu sob agitação magnética e temperatura ambiente por uma hora. Após a evaporação do solvente obteve-se o produto na forma sólida.

Propriedades: Substância em pó de coloração amarelo, estável ao ar. Com fórmula molecular $C_{22}H_{31}O_4N_5$ ($430g \cdot mol^{-1}$): Rendimento: 93%; ponto de fusão: 120-122°C.

Principais bandas verificadas no infravermelho: $\nu_{forte}(O-H)$ 3380 cm^{-1} , $\nu_{forte}(C-H)_{ar}$ $2968-2804 \text{ cm}^{-1}$, $\nu_{forte}(C=N)$ 1626 cm^{-1} , $\nu_{forte}(C-N)_{alif}$ 1258 cm^{-1} , $\nu_{forte}(C-O)_{ar}$ 1400 cm^{-1} , $\nu_{forte}(C-O)_{álcool}$ 1015 cm^{-1} , $\delta(N-H)$ 884 cm^{-1} .

5.3.1.5 - Síntese do ligante 4-(3-hidroxi-5-(hidroximetil)-2-metilpiridina) metileno amino)propil amino) etil amino) propilimino) metil)-2,5-dimetilpiridina (L5)



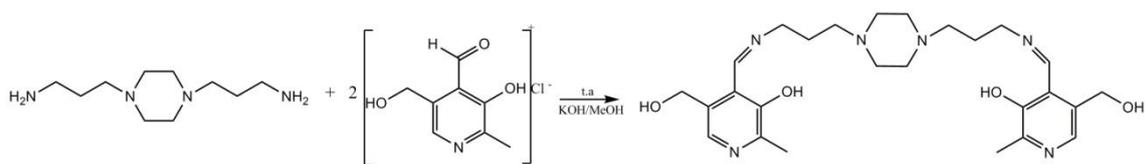
Esquema 9. Esquema reacional de obtenção do ligante **L5**.

Em um balão com capacidade de 50 mL, adicionou-se 0,404 g (2mmol) de cloridrato de piridoxal dissolvido em 10mL de metanol anidro. Em seguida, adicionou-se a mistura 0,112 g (2mmol) de hidróxido de potássio, a fim de neutralizar a solução. Após, adicionou-se lentamente a solução 0,1823 mL ($d = 0,952$; 1mmol) de 1,2- bis-(3-aminopropilamino)etano, dissolvidos em 5 mL de metanol. O sistema permaneceu sob agitação magnética e temperatura ambiente por uma hora. Por fim após a evaporação do solvente obteve-se o produto na forma sólida.

Propriedades: Substância em pó de coloração amarelo alaranjado, estável ao ar. Com fórmula molecular $C_{24}H_{36}O_4N_6$ ($472g \cdot mol^{-1}$): Rendimento: 72%; ponto de fusão: 233 – 235°C.

Principais bandas verificadas no infravermelho: $\nu_{forte}(O-H)$ 3440 cm^{-1} , $\nu_{forte}(C-H)_{ar}$ $2750-27307 \text{ cm}^{-1}$, $\nu_{forte}(C=N)$ 1613 cm^{-1} , $\nu_{forte}(C-O)_{ar}$ 1469 cm^{-1} , $\nu_{forte}(C-N)_{alif}$ 1310 cm^{-1} , $\nu_{forte}(C-N)_{alif}$ 1305 cm^{-1} , $\nu_{forte}(C-O)$ álcool 1018 cm^{-1} , $\delta(N-H)$ 625 cm^{-1} .

5.3.1.6- Síntese do ligante 4-(3-hidroxi-5-(hidroximetil)-2-etilpiridina) metileno amino)propil) piperazina) propilimino) metil)-5-(hidroximetil)-2-metilpiridina (L6)



Esquema 10. Esquema reacional de obtenção do ligante **L6**.

Em um balão com capacidade de 50 mL, adicionou-se 0,404 g (2mmol) de cloridrato de piridoxal dissolvido em 10mL de metanol anidro. Em seguida, adicionou-se a mistura 0,112 g (2mmol) de hidróxido de potássio, a fim de neutralizar a solução. Após, adicionou-se lentamente a solução 0,203 mL ($d = 0,985$; 1mmol) de 3,3'-(piperazina)dipropano-1-amina, dissolvidos em 5 mL de metanol. O sistema permaneceu sob agitação magnética e temperatura ambiente por uma hora. Após a evaporação do solvente obteve-se o produto na forma sólida.

Propriedades: Substância em pó de coloração amarelo pálido, estável ao ar. Com fórmula molecular $C_{26}H_{38}O_4N_6$ ($480g. mol^{-1}$): Rendimento: 75 %; ponto de fusão: 70 - 72 °C.

Principais bandas verificadas no infravermelho: $\nu_{forte}(O-H)$ $3331 cm^{-1}$, $\nu_{forte}(C-H)_{ar}$ $2926-2837 cm^{-1}$, $\nu_{forte}(C=N)$ $1629 cm^{-1}$, $\nu_{forte}(C-O)_{ar}$ $1401 cm^{-1}$, $\nu_{forte}(C-N)_{alif}$ $1258 cm^{-1}$, $\nu_{forte}(C-O)_{álcool}$ $1022 cm^{-1}$.

5.4 - Síntese dos complexos derivados de manganês

5.4.1- Síntese do Mn-Piridoxal-etileno diamina [Mn(pyr₂etile).2H₂O]Cl

(1)

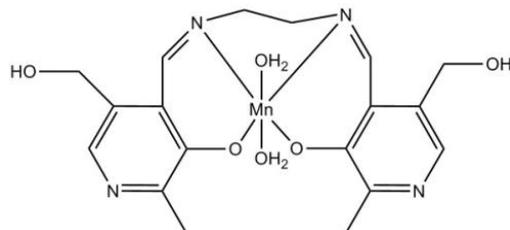


Figura 41. Complexo [Mn(pyr₂etile).2H₂O]Cl. O contraíon foi excluído para melhor visualização.

Em um balão com capacidade de 25 mL foi adicionado 0,036 g (0,1 mmol) do composto **L1**, dissolvido em 8mL de metanol anidro. Após adicionou-se 0,0245 g (0,1 mmol) de acetato de manganês (II). A solução reacional permaneceu sob agitação magnética perto da temperatura de refluxo (50° C) por 10 minutos. Monocristais com hábito de agulhas e com qualidade de difração de raios X foram obtidos após uma semana.

Propriedades: Substância cristalina de coloração marrom, estável ao ar. Com fórmula molecular C₁₈H₃₂ClMnN₄O₁₀ (555,5 g. mol⁻¹): Rendimento: 48,12%; ponto de fusão: 154-156 °C. Análise elementar: experimental: C=38,91%; H=5,97%, N=10,09%; teórico: C=38,6%; H=5,76%, N=9,59%.

Principais bandas verificadas no infravermelho: $\nu_{\text{forte}}(\text{O-H})$ 3384 cm⁻¹, $\nu_{\text{forte}}(\text{C-H})_{\text{ar}}$ 2940-2924 cm⁻¹, $\nu_{\text{forte}}(\text{C=N})$ 1622 cm⁻¹, $\nu_{\text{forte}}(\text{C-O})_{\text{ar}}$ 1391 cm⁻¹.

UV-Vis: Observou-se que o complexo **1** (Figura 48 . Espectro na região do ultravioleta e visível para o complexo **1**.do anexo) não sofreu decomposição com o passar dos 160 minutos, sendo que o pico máximo de absorção ocorreu em 420 nm.

5.4.2- Síntese do complexo Mn-Piridoxal-etileno diamina[Mn(pyr₂etile).H₂O.MeOH]Cl (2)

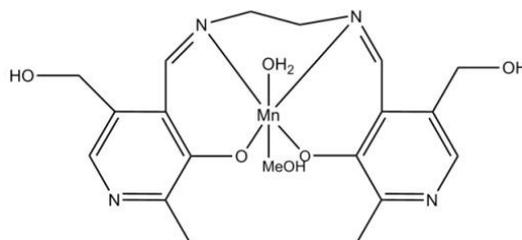


Figura 42. Complexo [Mn(pyr₂etile).H₂O.MeOH]Cl. O contração foi excluído para melhor visualização.

Em um balão com capacidade de 25 mL foi adicionado 0,036 g (0,1 mmol) do composto **L1**, dissolvido em 8 mL de metanol anidro. Após adicionou-se 0,0198 g (0,1 mmol) de cloreto de manganês (II). A solução reacional permaneceu sob agitação magnética perto da temperatura de refluxo (50° C) por 10 minutos. Monocristais com hábito tabular e de qualidade de difração de raios X foram obtidos após dois dias.

Propriedades: Substância cristalina de coloração laranja, estável ao ar. Com fórmula molecular C₁₉H₂₇ClMnN₄O₆ (497,84g. mol⁻¹): Rendimento: 50,54%; ponto de fusão: 162-165 °C. Análise elementar: experimental: C=45,79%; H=5,22%, N=11,24%; Teórico: C=44,9%; H=4,92%, N=10,98%.

Principais bandas verificadas no infravermelho: $\nu_s(\text{O-H})$ 3424 cm⁻¹, $\nu_s(\text{C-H})_{\text{ar}}$, 2960-2922 cm⁻¹, $\nu_s(\text{C=N})$ 1640cm⁻¹, $\nu_s(\text{C-O})_{\text{ar}}$ 1492cm⁻¹.

UV-Vis: Foi possível observar que o complexo **2** (Figura 49 do Anexo) não sofreu decomposição com o passar dos 160 minutos, sendo que o pico máximo de absorção ocorreu em 422 nm.

5.4.3-Síntese do complexo Mn-Piridoxal-propileno diamina [Mn (pyr₂pen).2H₂O]ClO₄ (3)

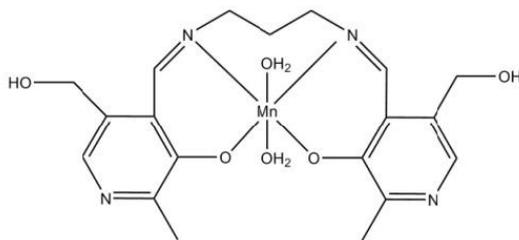


Figura 43. Complexo [Mn (pyr₂pen).2H₂O]ClO₄. O contração foi excluído para melhor visualização.

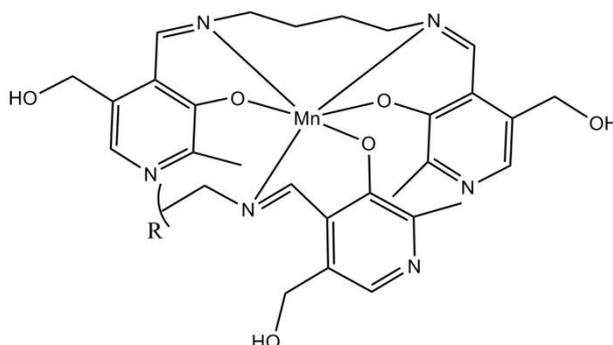
Em um balão com capacidade de 25 mL foi adicionado 0,0372 g (0,1 mmol) do ligante **L2**, dissolvido em 8 mL de metanol anidro. Após adicionou-se 0,0245 g (0,1 mmol) de perclorato de manganês (II). A solução reacional permaneceu sob agitação magnética perto da temperatura de refluxo (50° C) por 10 minutos. Os monocristais com qualidade de difração de raios X foram obtidos após quatro dias e tiveram um hábito cristalização na forma de agulhas.

Propriedades: Substância cristalina de coloração verde escuro estável ao ar. Com fórmula molecular C₁₉H₂₆ClMnN₄O₁₀ (650,88g. mol⁻¹): Rendimento: 32%; ponto de fusão: 158-160 °C. Análise elementar: experimental: C=35,02%; H=3,99%, N=8,60%; Teórico: C=35,32%; H=4,15%, N=8,69%.

Principais bandas verificadas no infravermelho: $\nu_{\text{forte}}(\text{O-H})$ 3474 cm⁻¹, $\nu_{\text{forte}}(\text{C-H})_{\text{ar}}$ 2925-2850 cm⁻¹, $\nu_{\text{forte}}(\text{C=N})$ 1610cm⁻¹, $\nu_{\text{forte}}(\text{C-O})_{\text{ar}}$ 1391cm⁻¹.

UV-Vis: Verifica-se que o complexo **3** (Figura 50 do Anexo) não sofreu decomposição com o passar dos 160 minutos, sendo que o pico máximo de absorção ocorreu em 367 nm.

5.4.4 - Síntese do complexo Mn-Piridoxal-butilene diamina [Mn(pyr₆but₃)] (4)



R= ligante 4-(3-hidroxi-5-(hidroximetil)-2-metilpiridina metileno amino) butilimino)metil-5-(hidroximetil)-2-metilpiridina(**L3**).

Figura 44. Complexo [Mn(pyr₆but₂)].3H₂O. As moléculas de água foram excluídas para melhor visualização.

Em um balão com capacidade de 25 mL foi adicionado 0,0386 g (0,1 mmol) do ligante **L3**, dissolvido em 8mL de metanol anidro. Após adicionou-se 0,0245 g (0,1 mmol) de acetato de manganês (II). A solução reacional permaneceu sob agitação magnética na temperatura próxima do refluxo (50° C) por 15 minutos. Os blocos irregulares de monocristais com qualidade de difração de raios X foram obtidos após duas semanas.

Propriedades: Substância cristalina de coloração laranja, estável ao ar. Com fórmula molecular C₃₀H₄₂ClMnN₆O₉ (1206g. mol⁻¹): Rendimento: 25,32%; ponto de fusão: decompõe de 146-149°C. Análise elementar: Experimental: C=59,7%; H=6,46%, N=13,93%; Teórico: C=58,77%; H=5,16%, N=14,05%.

Principais bandas verificadas no infravermelho: $\nu_{\text{forte}}(\text{O-H})$ 3406 cm⁻¹, $\nu_{\text{forte}}(\text{C-H})_{\text{ar}}$ 2921-2840 cm⁻¹, $\nu_{\text{forte}}(\text{C=N})$ 1613 cm⁻¹, $\nu_{\text{forte}}(\text{C-O})_{\text{ar}}$ 1389 cm⁻¹.

UV-Vis: Nota-se que o complexo **4** (Figura 51 do Anexo) não sofreu decomposição com o passar dos 160 minutos, sendo que o pico máximo de absorção ocorreu em 335 nm.

5.4.5 -Síntese do complexo Mn-Piridoxal-3-aminopropil amina diamina [Mn (pyr₂aminoprop).H₂O]ClO₄ (5)

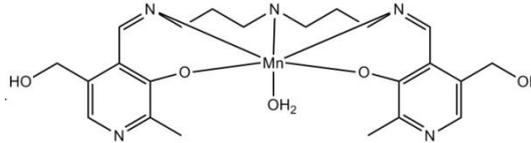


Figura 45. Complexo [Mn (pyr₂aminoprop).H₂O]ClO₄. O contraíon foi excluído para melhor visualização

Em um balão de 25 mL foi adicionado 0,101 g (0,5 mmol) de cloridrato de piridoxal, dissolvidos em 6mL de metanol anidro. Após, adicionou-se a solução 0,028 g (0,5mmol) de hidróxido de potássio. Em seguida, adicionou-se a mistura 0,034mL (d= 0,96 0,25mmol) de bis (3- aminopropil) amina dissolvido em 5 mL de metanol anidro. Por último foi adicionado 0,129 g (0, 5mmol) de perclorato de manganês (II). A solução reacional permaneceu sob agitação magnética na temperatura próxima do refluxo (50° C) por 10 minutos. Monocristais com qualidade de difração de raios X foram obtidos após dois dias.

Propriedades: Substância cristalina de coloração marrom escura, estável ao ar. Com fórmula molecular C₂₂H₃₂ClMnN₅O₉ (595,5 g. mol⁻¹): Rendimento: 53,28%; ponto de fusão: decompõe de 152-154°C. Análise elementar: Experimental: C=44,33%; H=4,36%, N=11,75%; Teórico: C=44,71%; H=5,12%, N=11,68%.

Principais bandas verificadas no infravermelho: $\nu_{\text{forte}}(\text{O-H})$ 3406 cm⁻¹, $\nu_{\text{forte}}(\text{C-H})_{\text{ar}}$ 2921-2840 cm⁻¹, $\nu_{\text{forte}}(\text{C=N})$ 1613 cm⁻¹, $\nu_{\text{forte}}(\text{C-O})_{\text{ar}}$ 1389 cm⁻¹.

UV-Vis: Percebe-se que o complexo **5** (Figura 512 do Anexo) não sofreu decomposição com o passar dos 160 minutos, sendo que o pico máximo de absorção ocorreu em 336 nm.

5.4.6- Síntese do complexo Mn-Piridoxal-3-aminopropil etane diamina [Mn(pyr₂amimopropet)]ClO₄ (6)

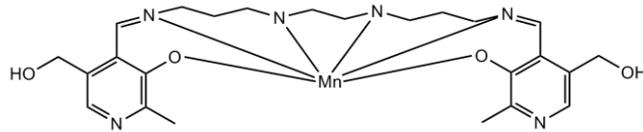


Figura 46. Complexo [Mn(pyr₂amimopropet)]ClO₄. O contração foi excluído para melhor visualização.

Em um balão de 25 mL foi adicionado 0,101 g (0,5 mmol) de cloridrato de piridoxal, dissolvidos em 6 mL de metanol anidro. Após, adicionou-se a solução 0,028 g (0,5mmol) de hidróxido de potássio. Em seguida, adicionou-se a mistura 0,46 mL (d= 0,95 0,25mmol) de 1,2 – bis(3-aminopropilamino) etano dissolvido em 5 mL de metanol anidro. Por último foi adicionado 0,0635 g (0, 25mmol) de perclorato de manganês (II).A solução reacional permaneceu sob agitação magnética na temperatura próxima do refluxo (50° C) por 10 minutos. Após um período aproximado de oito dias foram obtidos monocristais com qualidade de difração de raios X. O hábito de cristalização observado foi quadrático.

Propriedades: Substância cristalina de coloração vermelha escura, estável ao ar com fórmula molecular C₄₈H₆₈Cl₂Mn₂N₁₂O₁₆ (1249,92 g.mol⁻¹): Rendimento: 32,74%; ponto de fusão: decompõe de 201-204°C. Análise elementar: Experimental: C=46,08%; H=5,44%, N=13,44%; Teórico: C=46,71%; H=5,46%, N=13,74%.

Principais bandas verificadas no infravermelho: $\nu_{\text{forte}}(\text{O-H})$ 3443 cm⁻¹, $\nu_{\text{forte}}(\text{C-H})_{\text{ar}}$ 2999-2867 cm⁻¹, $\nu_{\text{forte}}(\text{C=N})$ 1626 cm⁻¹, $\nu_{\text{forte}}(\text{C-O})_{\text{ar}}$ 1383 cm⁻¹.

UV-Vis: Repara-se que o complexo **6** (Figura 53 do Anexo) não sofreu decomposição com o passar dos 160 minutos, sendo que o pico máximo de absorção ocorreu em 617 nm.

5.4.7- Síntese do complexo Mn-Piridoxal-3-piperazina-dipropanoamina [Mn(pyr₂piper)] (7)

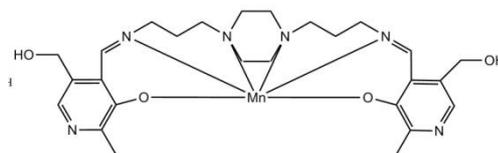


Figura 47. Complexo [Mn(pyr₂piper)]ClO₄. O contraíon foi excluído para melhor visualização

Em um balão com capacidade de 25 mL foi adicionado 0,048 g (0,1 mmol) do ligante **L6**, dissolvido em 8 mL de metanol anidro. Após adicionou-se 0,0254 g (0,1 mmol) de perclorato de manganês (II). A solução reacional permaneceu sob agitação magnética próxima a temperatura de refluxo (50° C) por 15 minutos. Obtiveram-se monocristais aptos para a difração de raios X após 15 dias. O hábito de cristalização foi na forma de agulhas.

Propriedades: Substância cristalina de coloração vermelha escura, estável ao ar. Com fórmula molecular C₂₆H₃₈Cl₂MnN₆O₁₂ (651,15 g.mol⁻¹): Rendimento: 25 %; ponto de fusão: 196-199 °C. Análise elementar: Experimental: C=47,91%; H=5,52%, N=12,90%; Teórico: C=47,97%; H=5,51%, N=12,93%.

Principais bandas verificadas no infravermelho: $\nu_s(\text{O-H})$ 3225 cm⁻¹, $\nu_s(\text{C-H})_{\text{ar}}$ 2920-2861 cm⁻¹, $\nu_s(\text{C=N})$ 1621cm⁻¹, $\nu_s(\text{C-O})_{\text{ar}}$ 1423 cm⁻¹.

UV-Vis: Foi possível examinar que o complexo **7** (

Figura 54. Espectro na região do ultravioleta e visível para o complexo **7**. do anexo) não sofreu decomposição com o passar dos 160 minutos, sendo que o pico máximo de absorção ocorreu em 375 nm.

5.5 – Teste para avaliar a atividade superóxido dismutase dos complexos de 1-7.

A atividade superóxido dismutase dos complexos **1-7** foi examinada indiretamente usando cloreto de nitro-azultetrazolium (NBT). A mistura reacional (contida em cada cubeta de UV-Vis) continha $9,53 \times 10^{-3}$ M de metionina, $3,8 \times 10^{-7}$ de NBT, 2,4 mL de uma solução tampão de fosfato de sódio para manter o pH próximo a 7,8 e temperatura de 25 °C. Para cada solução adicionou-se 50µL de amostra diluída em dimetilformamida.

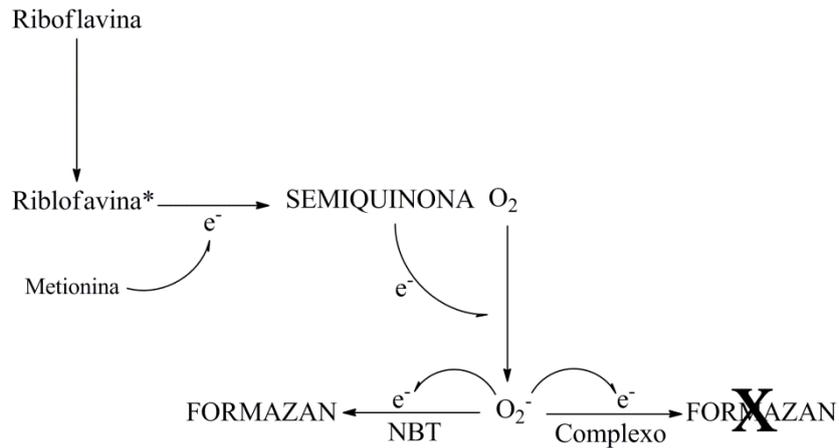
Após a calibração do equipamento e a seleção de varredura no comprimento de onda de 560nm, adicionou-se $3,2 \times 10^{-6}$ M de riboflavina a cada amostra. As diluições dos complexos seguiram condições pré-estabelecidas de 100%, 50%, 10%, 5%, 1% e 0,5%. Todas as diluições foram feitas em triplicata além do branco que não continha amostra do complexo, apenas o solvente.

Desta forma obteve-se uma leitura inicial de absorbância. Após as leituras iniciais, as soluções foram irradiadas através de duas lâmpadas fluorescentes circulares durante 15 minutos a uma distância aproximada de 5 centímetros (especificações técnicas estão em anexo).

Ao término de 15 minutos para cada irradiação fez-se mais uma leitura de absorção, conferindo agora dados de absorção final para as soluções. Sendo assim, encontrou-se uma relação entre a absorção final e inicial.

Este ensaio é baseado na cinética de competição para a reação entre superóxido com o NBT e/ou com o complexo de atividade SOD. Assim espera-se que os complexos de manganês que não tenham atividade SOD não interfiram na reação entre o íon superóxido e o indicador NBT, proporcionando assim a formação do composto *formazan*, um produto de coloração roxa intensa, observado no comprimento de onda de 560 nm.

Entretanto, caso os compostos tenham atividade SOD-Mn, a formação de *formazan* não será evidenciada. No Esquema 11 mostrado abaixo é possível entender o modo pelo qual o íon superóxido é gerado⁶⁷, em solução.



Esquema 11. Ensaio com NBT para testar a atividade SOD.

O valor de IC_{50} , avaliado graficamente, é baseado na competição do suposto mimético da SOD com NBT para uma inibição de 50% deste indicador. Como os valores de IC_{50} não são adequados para a comparação com os dados da literatura, é necessário padronizar o valor de IC_{50} calculando o valor da constante cinética de McCord–Fridovich ($kMcCF$), específica para o detector NBT $kMcCF = k_{detector} \cdot [detector] / IC_{50}$. Para o NBT o valor de sua constante é $k_{NBT} (pH = 7.8) = 5.94 \times 10^4 \text{ mol}^{-1} \text{ L s}^{-1}$ ⁶⁸.

A análise dos dados e os gráficos que demonstram o valor de IC_{50} dos complexos de **1-7** são mostrados no Capítulo 4 Seção 4.2.

Capítulo 6-

Conclusões

Capítulo 6 - Conclusões

Tendo em vista os objetivos propostos para este trabalho, e considerando os resultados experimentais obtidos, pode-se concluir que:

I – A síntese dos ligantes derivados das diaminas e piridoxal foi satisfatória no que diz respeito à rota sintética empregada e os seus respectivos rendimentos. A mesma situação também pode ser salientada para a síntese dos novos complexos de manganês **1-7**.

II – Através da análise estrutural por difração de raios X pode-se realizar a caracterização estrutural dos complexos **1-7**. Estes dados estruturais foram muito relevantes, pois a visualização da esfera de coordenação ao redor do íon central foi de fundamental importância para a possível compreensão da atividade antioxidante como miméticos da SOD.

III – Observou-se nos complexos **5** e **7** a formação de cavidades de camadas hidrofílicas, características muito relevantes na Engenharia de Cristais.

IV – Através das sínteses propostas obteve-se um exemplo de complexo binuclear de manganês, que até o presente momento é o único exemplo da literatura com tal configuração espacial.

V – Os testes para avaliar a atividade SOD dos complexos **1-7** evidenciaram que a maioria dos complexos testados possui um bom potencial para serem aplicados como miméticos da SOD. A exceção fica por conta dos complexos **2, 5** e **7** que apresentaram um valor de IC_{50} acima de $1,00\mu M$ valor este que segundo dados da literatura é considerado inadequado para estudos iniciais de modelos exclusivos para a superóxido dismutase.

Capítulo 7-

Referências

Capítulo 7 - Referências:

- ¹ Broderick, J. B.; Coucouvanis, D.; *Current Opinion in Chemical Biology*. **2003**, 7, 157.
- ² Pecoraro, V.; *Current Opinion in Chemical Biology*. **1999**, 3, 182.
- ³ Kliegman, J. I.; Griner, S. L.; Helman, J. D.; Brennan, R. G.; Glasfeld, A.; *Biochemistry*. **2006**, 45, 3493.
- ⁴ Tabares, L. C.; Cortez, N.; Hiraoka, B. Y.; Yamakura, F.; Um, S.; *Biochemistry*. **2006**, 45, 1919
- ⁵ Salvemini, D.; Riley, D. P.; Cuzzocrea, S.; *Nature*. **2002**, 1, 367.
- ⁶ Riley, D. P. *Chemical Reviews*. **1999**, 99, 2573.
- ⁷ Osawa, M.; Yamakura, F.; Mihara, M.; Okubo, Y.; Yamada, K.; Hiraoka, Y.; *Biochimica e Biophysica Acta*. **2010**, 1804, 1775.
- ⁸ Muscoli, C.; Cuzzocrea, S.; Riley, D. P.; Zweier, J. L.; Thiemermann, C.; Wang, Z.; Salvemini, D.; *Journal of Pharmacology*. **2003**, 140, 445.
- ⁹ Li, J.; Fischer, C. L.; Konecny, R.; Bashford, D.; Noodleman, L.; *Inorganic Chemistry*. **1999**, 38, 929.
- ¹⁰ Metzler, D. E.; Ikama, M.; Snell, E. E.; *Journal American Chemical Society*. **1954**, 76, 648.
- ¹¹ Back, D. F.; Oliveira, G.; Vargas, J. P.; Lang, E. S.; Tabarelli; *Journal of Inorganic Biochemistry*. **2008**, 102, 666.
- ¹² El-Ansary, A. L.; Abdel-Fattah, H. M.; Abdel-Kader, N. S.; *Spectrochimica Acta*. **2011**, 79, 522.
- ¹³ Nelson, D. L.; Lehninger M. L. Cox ; *Princípios de Bioquímica*. Editora: *Sarvier*, **2008**.
- ¹⁴ Banerjee, P.; Dey, S.; Gangopadhyay, S.; Vojtisek, P.; *Transition Metal Chemistry*. **2003**, 28, 765.
- ¹⁵ Breslow, R.; *The Journal of Biological Chemistry*. **2009**, 284, 1337.
- ¹⁶ Chattopadhyay, S. K.; Butcher, R. J.; Naskar, S.; Naskar, S.; *Inorganica Chimica Acta*. **2010**, 363, 404.
- ¹⁷ J. Clayden, N. Greeves, S. Warren, P. Wothers, “*Organic Chemistry*”, Oxford University Press, **2001**.

- ¹⁸ Drew, M. G. B.; Prasad, R. N.; Sharma, R. P.; *Acta Crystallography*. **1985**, 41, 1755.
- ¹⁹ Chattopadhyay, S. K.; Sheldrick, W. S.; Mayer-Figge, H.; Naskar, S.; Naskar, S.; *Polyhedron*. **2011**, 30, 529.
- ²⁰ Casas, J. S.; Castiñeiras, A.; Condori, F.; Couce, M. D.; Russo, U.; Sánchez, A.; Seoane, R.; Sordo, J.; Varela, J. M. *Polyhedron*. **2003**, 22, 53.
- ²¹ Back, D. F.; Manzoni, G.; Vargas, J. P.; Lang, E. S.; Tabarelli, G.; *Journal of Inorganic Biochemistry*. **2008**, 102, 666.
- ²² Ghosh, K.; Tyagi, N.; Kumar, P.; Singh, U. P.; Goel, N. *Journal of Inorganic Biochemistry*. **2010**, 104, 9.
- ²³ Banu, K. S.; Chattopadhyay, T.; Banerjee, A.; Mukherjee, M.; Bhattacharya, S.; Patra, G. K.; Zangrado, E.; Das, D.; *Dalton Transactions*. **2009**, 8755.
- ²⁴ Mandal, D.; Chatterjee, P.B.; Bhattacharya, S.; Choi, Ki-Y.; Clerac, R.; Chaudhury, M.; *Inorganic Chemistry*. **2009**, 48, 1826.
- ²⁵ Lorenzini, C.; Pelizzi, C.; Pelizzi, G.; Predieri, G.; *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1983**, 721.
- ²⁶ Ghosh, K.; Tyagi, N.; Kumar, P.; Singh, U. P.; Goe, N.; *Journal of Inorganic Biochemistry*. **2007**, 101, 1875.
- ²⁷ Pouralimardan, O.; Chamayou, A.; Janiak, C.; Hosseini-Monfared, H.; *Inorganica Chimica Acta*. **2007**, 360, 1599.
- ²⁸ Harman, D.; *NY Academy of Sciences*. **1996**, 786, 321.
- ²⁹ Puglisi, A.; Tabb, G.; Vecchio, G.; *Journal of Inorganic Biochemistry*. **2004**, 98, 969.
- ³⁰ Walker, L. M.; York, J. L.; Imam, S. Z.; Ali, S. F.; Muldrew, K. L.; Mayeux; *Toxicological Sciences*. **2001**, 63, 143.
- ³¹ Giles, G. I.; Tasker, K. M.; Collins, C.; Giles, N. M.; O'Rourke, E.; Jacob, C.; *Biochemical Journal*. **2002**, 364, 579.
- ³² GiulioLupidi, G.; Marchetti, F.; Reger, D. L.; Tabassum, S.; Astolfi, P.; Damiani, E.; Pettinari, C.; *Journal of Inorganic Biochemistry*. **2010**, 104, 820.
- ³³ Moreno, D. M.; Marti, M. A.; Biase, P. M.; Estrin, D. A.; Demicheli, V.; Radi, R.; Boechi, L.; *Biochemistry and Biophysics*. **2011**, 507, 304.
- ³⁴ Fonte: RCSB Protein Data Bank.

- ³⁵ Bull, C.; Niederboffer, E. C.; Yoshida, T.; Fee, J. A.; *Juornal Americal. Chemical Society.* **1991**, 113, 4069.
- ³⁶ Puglisi, A.; Tabb, G.; Vecchio, G.; *Juornal of Inorganic Biochemistry.* **2004**, 98, 969.
- ³⁷ Boechi, L.; Radi, R., Demicheli V., Estrin D. A., Biase P. M. de, Martí M. A., Moreno D. M., *Archives of Biochemistry and Biophysics.* **2011**, 507, 304.
- ³⁸ Lupidi, G.; Marchetti, F.; Masciocchi, N.; Reger, D. L.; Tabassum, S.; Astolfi, P.; Damiani, E.; Pettinari, C.; *Journal of Inorganic Biochemistry.* **2010**, 104, 820.
- ³⁹ Matés, J. M.; *Toxicology.* **2000**, 153, 83.
- ⁴⁰ Fucassi, F.; Lowe, J. E.; Pavey, K. D.; Shah, S.; Faragher, R. G. A.; Green, M. H. L.; Paul, Frank; O' Hare, D.; Cragg, P. J.; *Journal of Inorganic Biochemistry.* **2007**, 101, 1875.
- ⁴¹ Munroe, W.; Kingsley, C.; Durazo, A.; Gralla, E. B.; Imlay, J. A.; Srinivasan, Valentine, J. S. *Juornal of Inorganic Biochemistry.* **2007**, 101, 1875.
- ⁴² Martínez, D.; Motevalli, M.; Watkinson, M.; *Acta Crystallographica.* **2002**, 58, 258.
- ⁴³ Li, C.; Huang, K.; Dou, J.; Chi, Y.; Xu, Y.; Shen, L.; Wang, D.; Hu, C.; *Crystal Growth & Design.* **2008**, 8, 3141.
- ⁴⁴ Durot, S.; Policar, C.; Cisnetti, F.; Lambert, F.; Renault, J.; Pelosi, G.; Blain, G.; Youssoufi, H.; Mahy, J.; *European Juornal of Inorganic Chemistry.* **2005**, 3513.
- ⁴⁵ Giblin, G. M. P.; Box, P. C.; Campbell, I. B.; Hancock, A. P.; Roomans, S.; Mills, G. I.; Molloy, C.; Tranter, G. E.; Walker, A. L.; Doctrow, S. R.; Huffmand, K.; Malfroyd, B.; *Bioorganic e Medicinal Chemistry Letters.* **2001**, 11, 1367.
- ⁴⁶ Li, Q.; Luo, Q.; Li, Y.; Pan, Z.; Shen, M.; *European Juornal of Inorganic Chemistry.* **2004**, 4447.
- ⁴⁷ Daier, V.; Moreno, D.; Duhayon, C.; Tucheques, J.; Signorella, S.; *Eur. J. Inorg. Chem.* **2010**, 965.
- ⁴⁸ Bermejo, M. R., Fernandez, M. I. Gomes-Fórneas, E.; Gonzáles-Noya, A.; Maneiro, M.; Pedrido, R.; Rodriguez, M. J.; *European Juornal of Inorganic Chemistry.* **2007**, 3789.

- ⁴⁹ Hahn, T., *International Tables for Crystallography*, Vol. A Space-group Symmetry, 2nd ed., The International Union of Crystallography, D. Reidel Publishing Company, Dordrecht, Holland, **1987**.
- ⁵⁰ Adhikary, B.; Lucas, C. R.; Biswas, S.; Mitra, K.; *Inorganica Chimica Acta*. **2006**, 359, 1997.
- ⁵¹ Sanders, C. J.; O'Shaughnessy, P. N.; Scott, P.; *Polyhedron*. **2003**, 22, 1617.
- ⁵² Ma, Q.; Zhu, M.; Lu, L.; Feng, S.; Wang, T.; *Dalton Transitions.*, **2010**, 39, 5877.
- ⁵³ Jiang, X.; Liu, H.; Zheng, B.; Zhang, J.; *Dalton Transitions*. **2009**, 8714.
- ⁵⁴ Costes, J.; Dahan, F.; Donnadiou, B.; Douton, M. R.; Garcia, M. F.; Bousseksou, A.; Tuchagues, J.; *Inorganic Chemistry*. **2004**, 43, 2736.
- ⁵⁵ Back, D.F.; Kopp, C.R.; Oliveira, G.M.; Piquini, P.C.; *Polyhedron*. **2012** DOI 10.1016/j.poly.2012.01.015.
- ⁵⁶ Sanders, C. J.; O'Shaughnessy, P. N.; Scott, P.; *Polyhedron*. **2003**, 22, 1617.
- ⁵⁷ Rich, J.; Castillo, C. E.; Romero, I.; Rodrigues, M.; Duboc, C.; Collomb, M.; *European Journal of Inorganic Chemistry*. **2010**, 3658.
- ⁵⁸ Galasco, A.; Kirk, M. L.; Kampf, J. W.; Pecoraro, V, L.; *Inorganic Chemistry*. **1997**, 36, 1829.
- ⁵⁹ Mangalam, N. A.; Sheeja, S. R.; Prathachandra, M, R.; Kurup, P.; *Polyhedron*. **2010**, 29, 3318.
- ⁶⁰ Liu, G.; Filipovic, M.; Heinemann, F. W.; Burmazovic, I. I.; *Inorganic Chemistry*, **2007**, 46, 8825.
- ⁶¹ Liao, Z.; Zheng, X.; Luo, B.; Shen, L.; Li, D.; Liu, H.; Zhao, W.; *Polyhedron*. **2001**, 20, 2813.
- ⁶² Lewis, E.; Khodr, H. H.; Hider, R. C.; Smith, J. R. L.; Walton, P. H.; *Dalton Transitions*. **2004**, 187.
- ⁶³ Perrin, D.; Armarego, W. L. F.; *Purification of Laboratory Chemicals*, 3^a ed., Pergaman Press, Oxford, EUA, **1998**.
- ⁶⁴ Sheldrick, G. M. SHELXS -97. *Program for crystal structure Solution and Refinement*. Universidade de Göttingen, Alemanha, **1987**.
- ⁶⁵ Sheldrick, G. M. SHELXL-97. *Program for Crystal Structure Refinement*, Universidade de Göttingen, Alemanha, **1997**.

⁶⁶ Branderburg, K., Berndt, M.; J. Appl. Cryst. “DIAMOND: Visual Crystal Structures Information System, 1028, 32, **1999**.

⁶⁷ Piacham, T. Na Ayudhya, I.C.; Prachayasittikul,V.; Bülowa, L.; Ye. L. Chem. Commun., **2003**, 1254–1255.

⁶⁸Liao, Z.; Zheng, X.; Luo, B.; Shen, L.; Li, D.; Liu, H.; Zhao, W.; *Polyhedron*. **2001**, 20, 2813.

Anexos

Anexos:

Tabela 14. Dados da coleta de intensidades e do refinamento das estruturas cristalinas de **1**, **2** e **3**.

| Complexo | 1 | 2 | 3 |
|---|---|--|---|
| Fórmula empírica | C ₁₉ H ₂₇ ClMnN ₄ O ₆ | C ₁₈ H ₃₂ ClMnN ₄ O ₁₀ | C ₁₉ H ₂₇ ClMnN ₄ O ₆ |
| Massa molar | 497,84 | 555,5 | 650,88 |
| Temperatura(K) | 293(2) | 293(2) | 293(2) |
| Radiação; λ (Å) | Mo K α ; 0,71073 | Mo K α ; 0,71073 | Mo K α ; 0,71073 |
| Sistema cristalino, grupo especial | Triclínico, $P\bar{1}$ | Triclínico, $P\bar{1}$ | Monoclínico, P21/c |
| Dimensões da cela unitária | | | |
| a (Å) | 8.6753(10) | 8.8224(11) | 8,6753(10) |
| b (Å) | 9.0033(10) | 10.9034(14) | 9.0033(10) |
| c (Å) | 14.7385(16) | 13.0416(17) | 14.7385(16) |
| α (°) | 98.351(3) | 100.244(8) | 90.351(13) |
| β (°) | 94.968(3) | 96.376(8) | 94.968(3) |
| γ (°) | 105.760(3) | 91.971(8) | 105,760(13) |
| Volume (Å ³) | 1086.5(2) | 1225.0(3) | 1086,5(2) |
| Z, densidade calculada (g cm ⁻³) | 2, 1.522 | 2, 1.504 | 4, 1.601; |
| Coefficiente de absorção linear (mm ⁻¹) | 0.774 | 0.707 | 0.745 |
| $F(000)$ | 518 | 580 | 1160 |
| Tamanho do cristal (mm) | 0.454 x 0.091 x 0.042 | 0.300 x 0.150 x 0.087 | 0.190 x 0.104 x 0.069 |
| Região de varredura angular θ (°) | 2.39 - 26.89 | 1.60 - 26.91 | 1.62 to 27.22 |
| Região de varredura dos índices | -10 $\leq h \leq$ 10 | -11 $\leq h \leq$ 11 | -16 $\leq h \leq$ 16 |
| | -11 $\leq k \leq$ 11 | -13 $\leq k \leq$ 13 | -11 $\leq k \leq$ 12 |
| | -18 $\leq l \leq$ 18 | -16 $\leq l \leq$ 16 | -25 $\leq l \leq$ 25 |
| Número de reflexos coletados | 16359 | 19524 | 18566 |
| Número de reflexos independentes | 4573 | 5226 | 4880 |
| Integralidade da medida | 97.4% | 98.6% | 98.0 % |
| Correção de absorção | Gaussiana | Gaussiana | Gaussiana |
| Dados/restrições/parâmetros | 4573 / 2 / 271 | 5226 / 6 / 317 | 4880 / 4 / 298 |
| Goodness-of-fit em F^2 | 1.030 | 1.010 | 0.985 |
| Índice R (int) | 0.0750 | 0.1599 | 0.1057 |
| Índices R finais [$I > 2\sigma(I)$] | $R_1=0.1266,$ $wR_2=0.1308$ | $R_1= 0.0860,$ $wR_2= 0.1387$ | $R_1=0.0684,$ $wR_2=0.1316$ |
| Índices R (todos os dados)* | $R_1=0.1029,$ $wR_2=0.1595$ | $R_1= 0.2067,$ $wR_2= 0.2346$ | $R_1=0.1405,$ $wR_2=0.1629$ |
| Densidade eletrônica residual (e Å ⁻³) | 0.518 e -0.535 | 0.845 e-0.555 | 0.514 e-0.433 |

* $R_1 = \frac{\sum |F_o - F_c|}{\sum |F_o|}$; $wR_2 = [\sum w(F_o^2 - F_c^2)^2 / \sum wF_o^2]^{-1/2}$.

Tabela 15. Dados da coleta de intensidades e do refinamento das estruturas cristalinas de **4, 5 e 6**.

| Complexo | 4 | 5 | 6 |
|---|--|---|---|
| Fórmula empírica | C ₃₀ H ₄₂ MnN ₆ O ₉ | C ₂₂ H ₂₆ ClMnN ₅ O ₉ | C ₄₈ H ₆₈ Cl ₂ Mn ₂ N ₁₂ O ₁₆ |
| Massa molar | 1206 | 595,5 | 1249,92 |
| Temperatura(K) | 293(2) | 293(2) | 293(2) |
| Radiação; λ (Å) | Mo K α ; 0,71073 | Mo K α ; 0,71073 | Mo K α ; 0,71073 |
| Sistema cristalino, grupo espacial | Triclínico, $P\bar{1}$ | Monoclínico, $C2/c$ | Monoclínico, $P21/n$ |
| Dimensões da cela unitária | | | |
| a (Å) | 10.6944(18) | 12.7342(5) | 18.840(2) |
| b (Å) | 13.144(3) | 16.4165(7) | 16.1418(15) |
| c (Å) | 13.794(3) | 12.7692(5) | 19.310(2) |
| α (°) | 62.617(9) | 90 | 90 |
| β (°) | 77.712(10) | 98.545(2) | 111.658(3) |
| γ (°) | 86.725(11) | 90 | 90 |
| Volume (Å ³) | 1680.4(5) | 2639.78(18) | 5457.8(10) |
| Z, densidade calculada (g cm ⁻³) | 2; 1.355 | 4; 1.497 | 4,1.521 |
| Coefficiente de absorção linear (mm ⁻¹) | 0.452 | 0.660 | 0.641 |
| $F(000)$ | 722 | 1228 | 2608 |
| Tamanho do cristal (mm) | 0.299 x 0.089 x 0.036 | 0.24 x 0.20 x 0.11 | 0.272 x 0.146 x 0.076 |
| Região de varredura angular θ (°) | 1.75 - 26.98 | 2.04 - 26.77 | 1.70 to 26.82 |
| Região de varredura dos índices | -13 $\leq h \leq$ 13 -16 $\leq k \leq$ 16 -17 $\leq l \leq$ 17 | -16 $\leq h \leq$ 16 -20 $\leq k \leq$ 20 -16 $\leq l \leq$ 6 | -23 $\leq h \leq$ 23 -20 $\leq k \leq$ 20 -24 $\leq l \leq$ 24 |
| Número de reflexos coletados | 24825 | 20966 | 45221 |
| Número de reflexos independentes | 7113 | 2782 | 11636 |
| Integralidade da medida | 97.2 % | 98.6 % | 99.5 % |
| Correção de absorção | Gaussiana | Gaussiana | Gaussiana |
| Dados/restrições/parâmetros | 7113 / 6 / 389 | 2782 / 38 / 170 | 11636 / 14 / 662 |
| Goodness-of-fit em F^2 | 0.912 | 1.058 | 1.020 |
| Índice R (int) | 0.2084 | 0.0519 | 0.0925 |
| Índices R finais [$I > 2\sigma(I)$] | $R_1=0.0950,$ $wR_2=0.1908$ | $R_1=0.0747,$ $wR_2=0.2056$ | $R_1=0.0794$ $wR_2=0.1946$ |
| Índices R (todos os dados)* | $R_1=0.1984,$ $wR_2=0.2009$ | $R_1=0.1013,$ $wR_2=0.2293$ | $R_1=0.1678,$ $wR_2=0.2412$ |
| Densidade eletrônica residual (e Å ⁻³) | 0.934 e -0.440 | 2,130 e -1,407 | 1.638 e -1.646 |

* $R_1 = \sum |F_o - F_c| / \sum |F_o|$; $wR_2 = [\sum w(F_o^2 - F_c^2)^2 / \sum wF_o^2]^{-1/2}$.

Tabela 16. Dados da coleta de intensidades e do refinamento da estrutura cristalina de **7**.

| Complexo | 7 |
|---|--|
| Fórmula empírica | C ₂₆ H ₃₈ MnN ₆ O ₁₂ |
| Massa molar | 651,15 |
| Temperatura(K) | 293(2) |
| Radiação; λ (Å) | Mo K α ; 0,71073 |
| Sistema cristalino, grupo espacial | Monoclínico,C2/c |
| Dimensões da cela unitária | |
| a (Å) | 29.806(2) |
| b (Å) | 7.0442(5) |
| c (Å) | 19.2275(16) |
| α (°) | 90 |
| β (°) | 129.213 |
| γ (°) | 90 |
| Volume (Å ³) | 3127.9(4) |
| Z, densidade calculada (g cm ⁻³) | 4; 1.598 |
| Coeficiente de absorção linear (mm ⁻¹) | 0.666 |
| <i>F</i> (000) | 1564 |
| Tamanho do cristal (mm) | 0.239 x 0.071 x 0.035 |
| Região de varredura angular θ (°) | 1.76 - 26.98 |
| Região de varredura dos índices | -37 ≤ <i>h</i> ≤ 38 -8 ≤ <i>k</i> ≤ 8 -24 ≤ <i>l</i> ≤ 24 |
| Número de reflexos coletados | 24438 |
| Número de reflexos independentes | 3385 |
| Integralidade da medida | 99.4 % |
| Correção de absorção | Gaussiana |
| Dados/restrições/parâmetros | 3385/ 0 /217 |
| Goodness-of-fit em <i>F</i> ² | 01.014 |
| Índice R (int) | 0.1054 |
| Índices <i>R</i> finais [<i>l</i> > 2 σ (<i>l</i>)] | <i>R</i> ₁ =0.0516, <i>wR</i> ₂ =0.1082 |
| Índices <i>R</i> (todos os dados)* | <i>R</i> ₁ =0.1188, <i>wR</i> ₂ =0.1328 |
| Densidade eletrônica residual (e Å ⁻³) | 0.419 e-0.371 |

* $R_1 = \sum |F_o - F_c| / \sum |F_o|$; $wR_2 = [\sum w(F_o^2 - F_c^2)^2 / \sum wF_o^2]^{-1/2}$.

Conjunto de espectros de ultravioleta obtidos através de sucessivas medidas ao longo de 160 minutos.

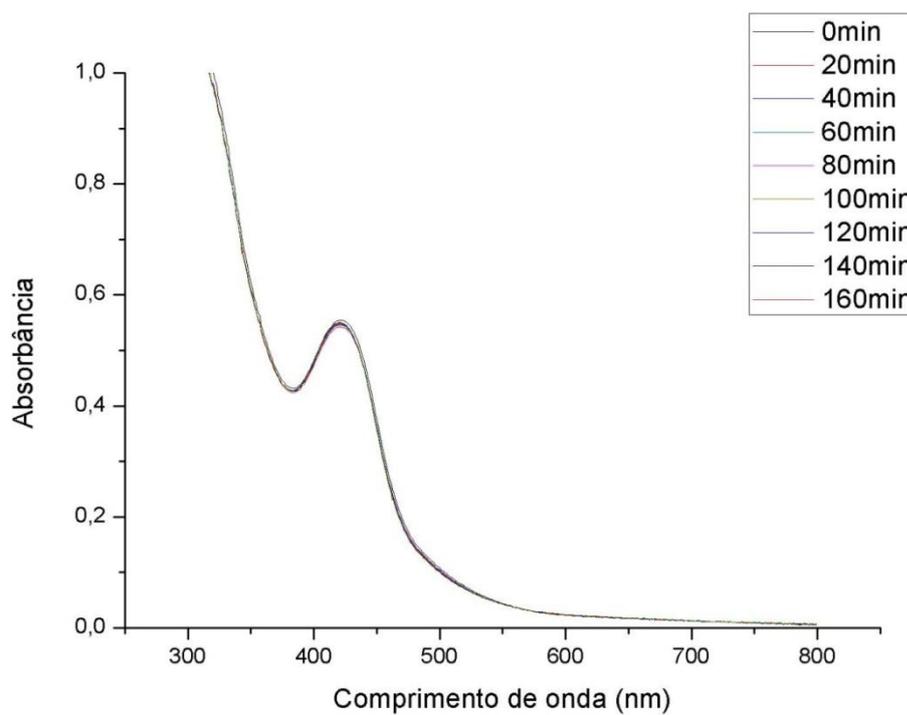


Figura 48 . Espectro na região do ultravioleta e visível para o complexo 1.

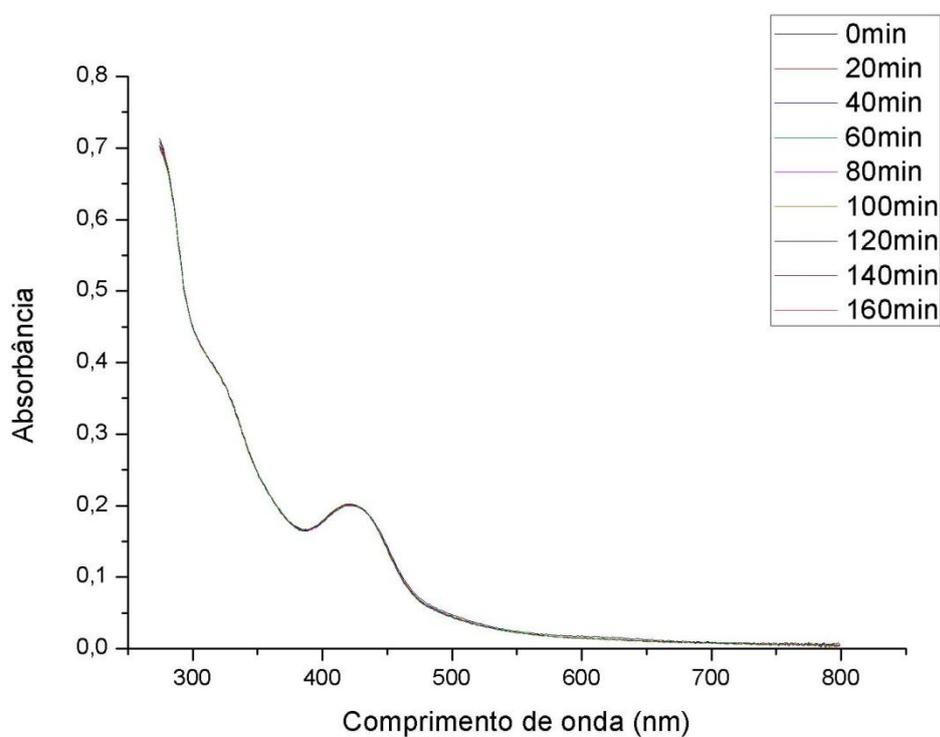


Figura 49 . Espectro na região do ultravioleta e visível para o complexo 2

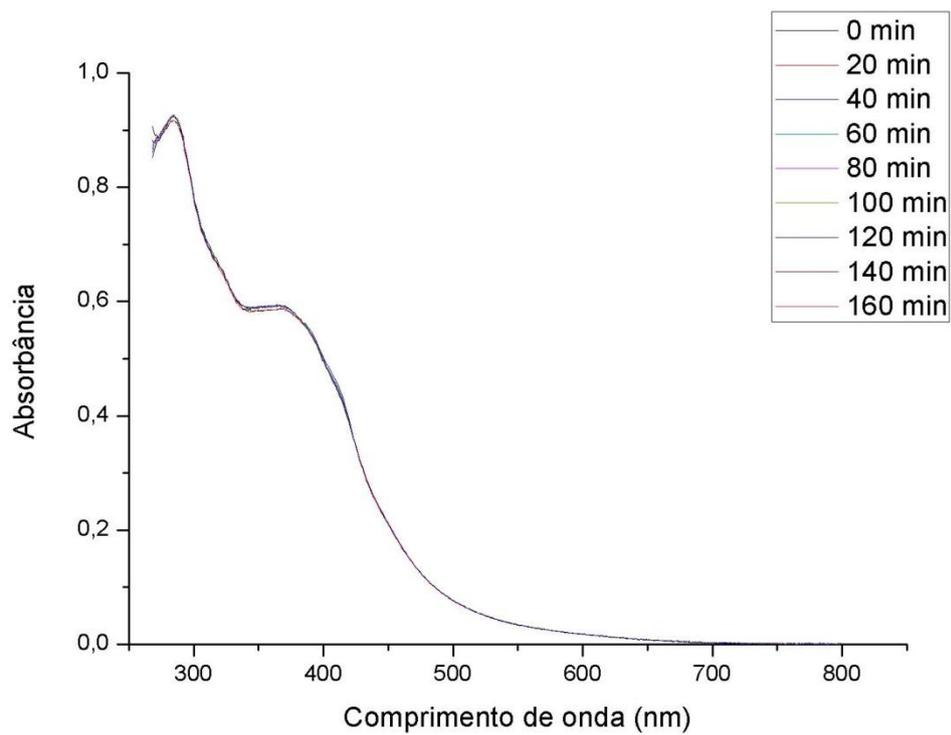


Figura 50.Espectro na região do ultravioleta e visível para o complexo 3.

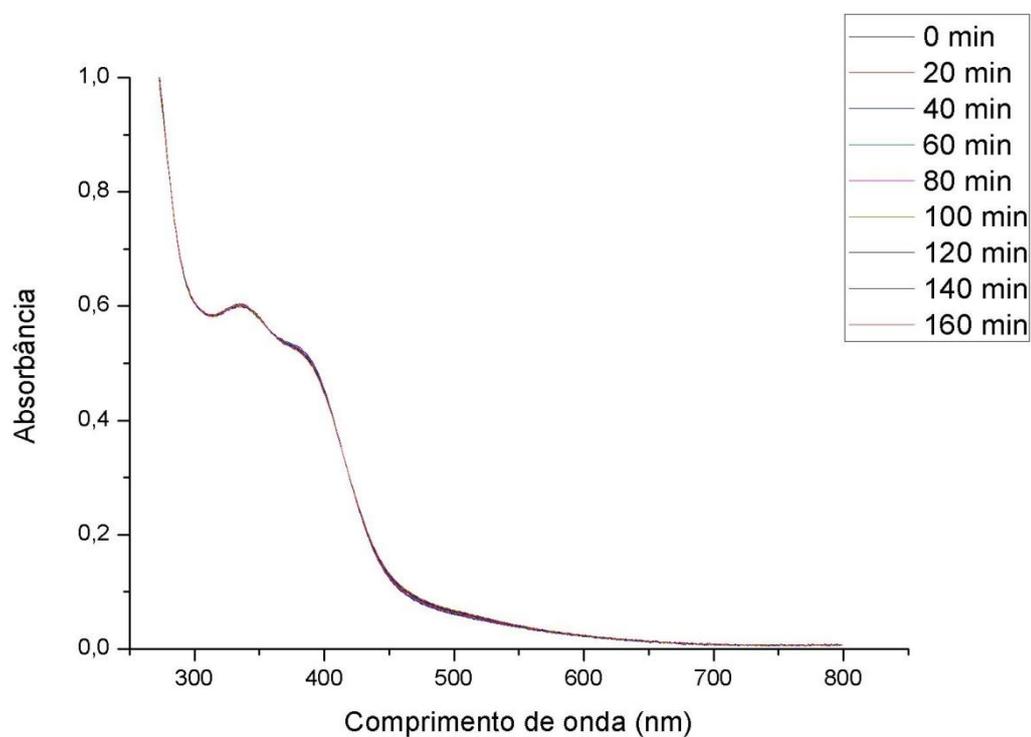


Figura 51.Espectro na região do ultravioleta e visível para o complexo 4.

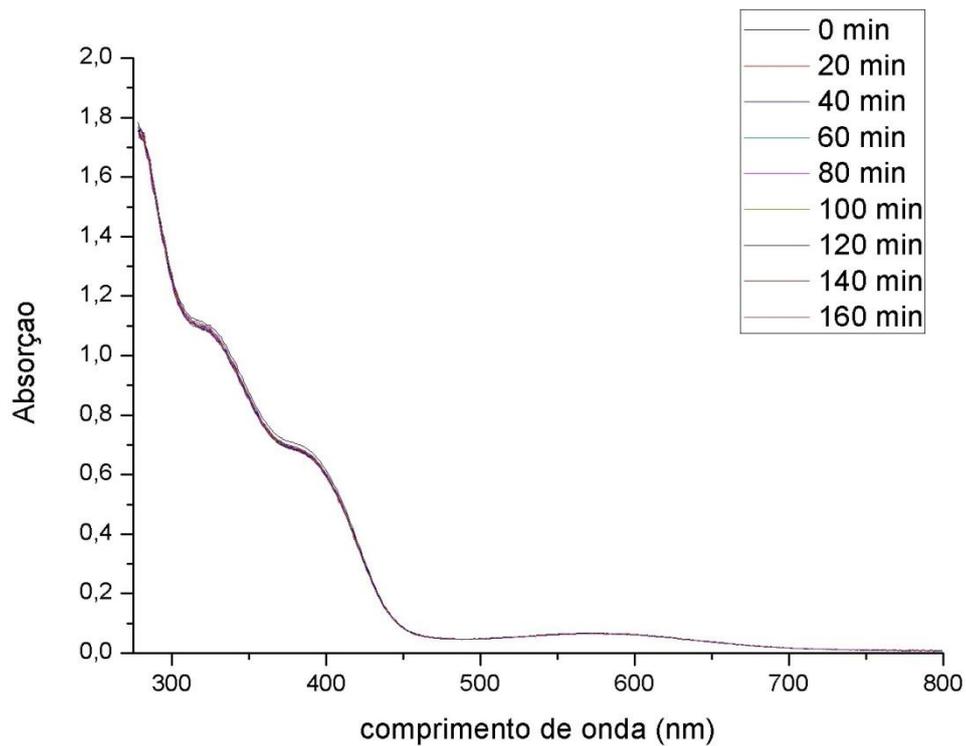


Figura 52. Espectro na região do ultravioleta e visível para o complexo 5.

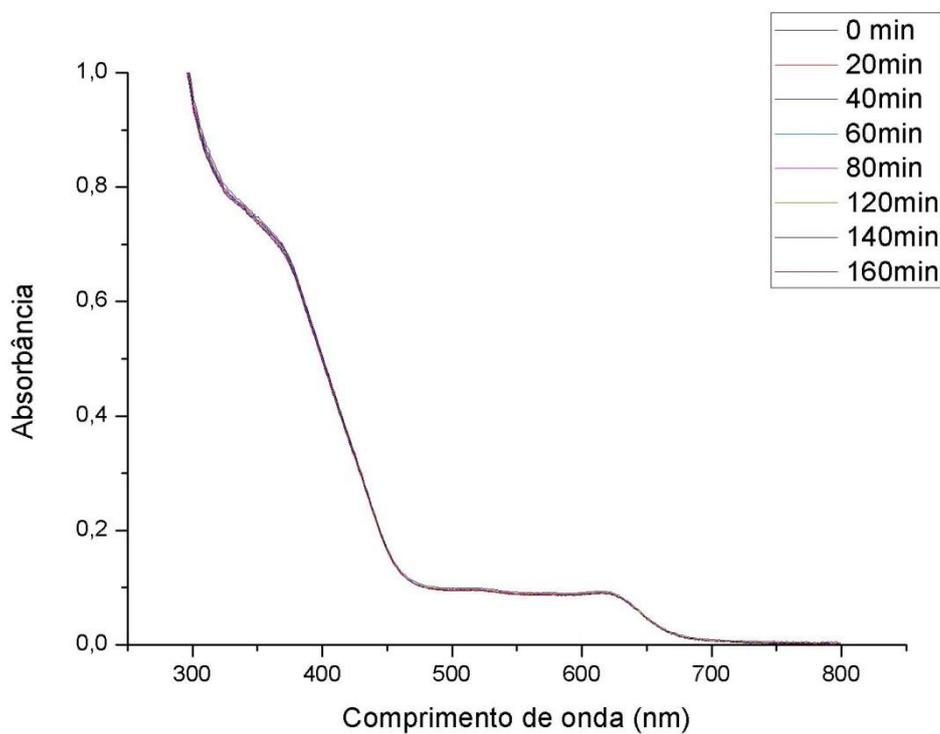


Figura 53. Espectro na região do ultravioleta e visível para o complexo 6.

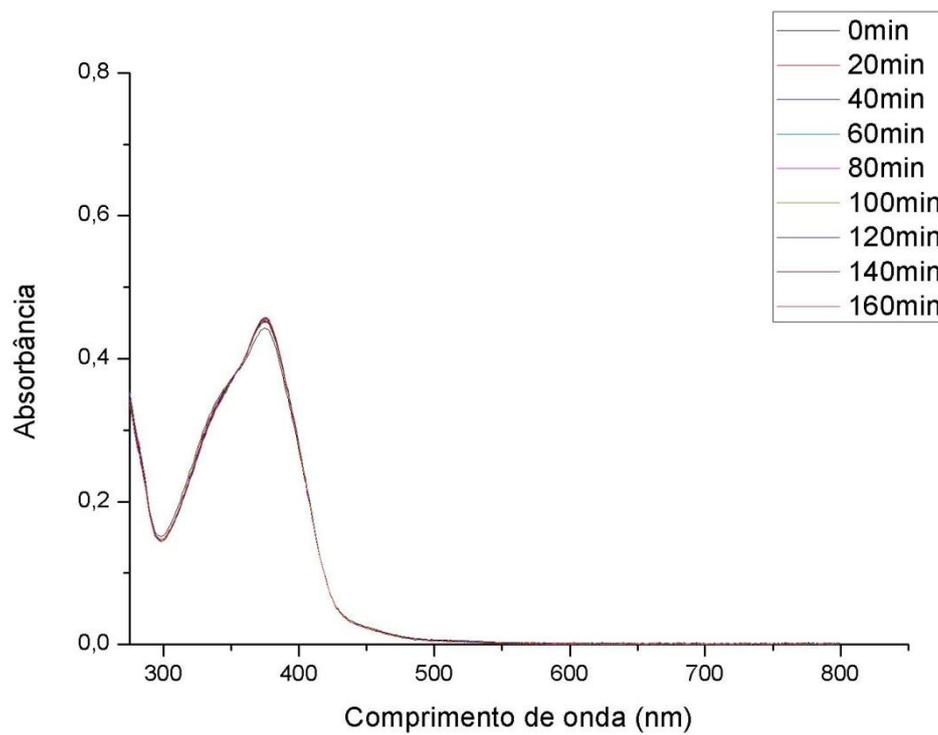
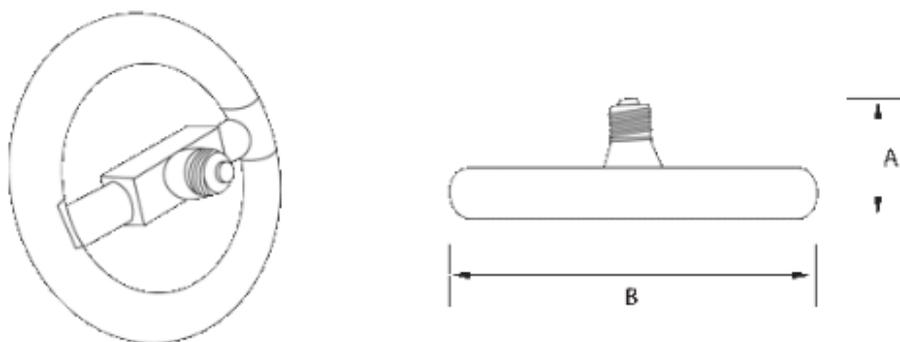


Figura 54. Espectro na região do ultravioleta e visível para o complexo 7.

Especificações técnicas das fontes luminosas:



| Lâmpada fluorescente | Potência (W) | Base | Fluxo Luminoso (lm) | Temperatura da cor (K) | Dimensões (mm) | |
|----------------------|--------------|------|---------------------|------------------------|----------------|-----|
| | | | | | A | B |
| Circular | 22 | E27 | 1251 | 6400 | 62 | 185 |

