



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

**Complexos metálicos derivados de ligantes tripodais:
Síntese, análise estrutural, aplicação como miméticos
da atividade catalítica da superóxido dismutase e
avaliação de citotoxicidade frente à *Caenorhabditis
elegans in vivo.***

Dissertação de Mestrado

Patrícia Regina Ebani

Santa Maria, RS, Brasil

Fevereiro de 2016

**Complexos metálicos derivados de ligantes tripodais:
Síntese, análise estrutural, aplicação como miméticos
da atividade catalítica da superóxido dismutase e
avaliação de citotoxicidade frente à *Caenorhabditis
elegans in vivo.***

Por

Patrícia Regina Ebani

Dissertação apresentada ao Curso de Mestrado do Programa de Pós-Graduação em Química, Área de concentração em Química Inorgânica, da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM, RS).

Santa Maria, RS, Brasil

Fevereiro de 2016

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA
PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

A comissão examinadora, abaixo assinada, aprova a Dissertação de Mestrado
intitulada:

**Complexos metálicos derivados de ligantes tripodais:
Síntese, análise estrutural, aplicação como miméticos
da atividade catalítica da superóxido dismutase e
avaliação de citotoxicidade frente à *Caenorhabditis
elegans in vivo.***

Elaborada por Patrícia Regina Ebaní

Como requisito parcial para obtenção do grau de **Mestra em Química**

Comissão Examinadora:

Davi Fernando Back, Prof. Dr.
(Orientador) UFSM

Rafael Stieler, Prof. Dr.
(UFRGS)

Bernardo Almeida Iglesias, Prof. Dr.
(UFSM)

*Aquela, que brilhando
ilumina os meus dias, Alice.*

AGRADECIMENTOS

É só uma questão de tempo. Você se acostuma com as coisas. (Ou pode se acostumar, pelo menos). Pode se virar com a saudade, acnes e cervejas baratas. Pode até se habituar com o silêncio, com o mandolite (se estiver com o coração aberto) e a cristalografia. Você se acostuma. Com um pouco de sorte passa a gostar.

Deve por certo parecer contraditório. Concordo. Mas quando se trabalha (e se conhece o suficiente para admirar) com pessoas tão “*hadouken*” no que fazem, você passa (deveria, segundo os bons costumes) a fazer parte daquele mundo. Diz algum slogan de um ofício qualquer: “Faça o que gosta e não trabalharás um dia de sua vida”. Eu trabalhei. Muitos dias até, depois acostumei. E então passei a gostar.

Quando chegou o primeiro complexo eu comecei a pensar que enfim as “coisas” poderiam dar certo. E deram. O sétimo complexo veio com um charuto cubano e o último veio para completar a regra do octeto, foi um presente, mas covalente.

É costume começar pelo orientador. Já o fiz. Obrigada professor Davi Fernando Back pela oportunidade de multiplicação de conhecimento.

As pessoas que estão nomeadas nestas 2 das 131 páginas que estão prestes a ler não estão descritas aqui por ordem de importância e/ou cronológica, estão aqui simplesmente porque tem que estar. Ponto.

Tobias Antonio Weber Antunes, você simplesmente é este trabalho! Espero que goste da leitura só 1/1836 do “tainho” que eu gosto de você e de o quanto eu me sinto privilegiada por entre tantos sorrisos por aí, você ter escolhido justo o meu, já que ele se tornou evidente ao seu lado.

Darcson... *gracias* meu caro, mesmo. Suas aulas mestras sobre cristalografia e *p*-iodos foram de extrema importância para a construção deste trabalho. Amigos se reconhecem. Que privilégio ter dividido um laboratório químico com você, eu sei que você vai ser grande e talvez até mais famoso que o “Geraldinho”.

Obrigada Líniquer por todos os seminários e discussões químicas, pela maestria em seu trabalho e pelas dicas/correções/apontamentos nesta dissertação.

Deixo um agradecimento modesto, mas sincero, aos professores que compõem a banca examinadora deste trabalho em especial ao professor Bernardo Iglesias que dedicou tempo e paciência nas análises eletroquímicas.

Um agradecimento gigante ao CNPQ pela bolsa indispensável concedida.

Luciana, Rodrigo e Ana Maria (Nós 4 menos eu), vocês são absolutamente os três tipos de irmãos que se pode querer no planeta Terra, mas pense em diferentes! Assim como diferente é o tipo de agradecimento que os ofereço aqui. Ana, pelos sorrisos e orgulho. Digo, pelo abraço e preocupação e Luci, por pagar a minha inscrição e me fazer não desistir (ou desistir!).

Obrigada Maria do Socorro Souza, exemplo e meu chão! Obrigada por me ajudar nessa caminhada. 3 horas de pracinha dia sim e outro também não é fácil, conheço.

Aos queridos colegas do laboratório Josiéli, Lia e Mateus e aos amigos também queridos Ana Paula Gusso, Roberta Scaravelli, Rosângela Possamai, André Galarça, Jonh Lennon Linderman e Marina Demori Hackbarth, um agradecimento especial, por tornar meu dias mais fáceis, felizes e favoráveis. E por rir. Tem coisa melhor que rir até doer a barriga? (e derrubar as malas?)(e gritar “guerreira”?). Às vezes rir tanto doi até a cabeça. Fim.

“Eu gosto de catar o mínimo e o escondido. Onde ninguém mete o nariz, aí entra o meu, com a curiosidade estreita e aguda que descobre o encoberto”.
(Machado de Assis)

RESUMO

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

Complexos metálicos derivados de ligantes tripodais: Síntese, análise estrutural, aplicação como miméticos da atividade catalítica da superóxido dismutase e avaliação de citotoxicidade frente à *Caenorhabditis elegans in vivo*.

AUTORA: Patrícia Regina Ebani
ORIENTADOR: Davi Fernando Back

Santa Maria, 29 de fevereiro de 2016.

A dissertação proposta apresenta a síntese, a caracterização e a aplicação mimética de complexos contendo cátions metálicos da primeira série de transição como Cu^{II}, Ni^{II}, Mn^{II} e Fe^{III}. Como materiais de partida utilizou-se como único precursor amínico o ligante tripodal TREN *tris*(2-aminoetil)amina seguido de diferentes compostos contendo a função aldeído, entre eles a forma biologicamente ativa da vitamina B6, o piridoxal, em forma de cloridrato.

Os ligantes utilizados na complexação formam-se pela reação de condensação entre os reagentes supracitados formando bases de Schiff, as quais são de importância fundamental na esfera de coordenação dos complexos sintetizados. Os sais metálicos utilizados na síntese foram usados na forma de percloratos hidratados.

As fórmulas moleculares dos complexos sintetizados neste trabalho são:

C1[Cu(S₃C₂₁H₂₄N₄)](ClO₄)₂; **C2**[Cu(C₂₄H₂₇N₇)](ClO₄)₂; **C3**[Cu(C₂₁H₂₆O₃N₄)(H₂O)](ClO₄)₂;
C4[Cu₄(C₆₀H₈₀N₁₄O₁₅)(H₂O)₂](ClO₄)(H₂O)₂; **C5**[Cu(C₁₅H₂₂N₂O₂)](ClO₄); **C6**[Ni(C₂₂H₃₀N₆O₄)](H₂O)₇;
C7[Mn(C₃₀H₃₈N₇O₆)](ClO₄)(H₂O) e **C8**[Fe(C₃₀H₃₆N₇O₆)](H₂O).

Análises estruturais dos 8 complexos sintetizados foram feitas no estado sólido por difração de raios X em monocristal. Para os testes de dismutação do superóxido (atividade mimética à enzima SOD) foram realizadas medidas de absorção na região de ultravioleta e visível. Além disso, foram feitas análises auxiliares de caracterização como voltametria cíclica, espectrometria na região do UV-Vis e infravermelho. A citotoxicidade dos três primeiros complexos sintetizados foram avaliadas frente à *Caenorhabditis elegans in vivo*.

Palavras-chave: Complexos, Difração de raios X, Superóxido dismutase (SOD).

ABSTRACT

Master Degree Dissertation in Chemistry
Post-Graduate Chemistry Program
Universidade Federal de Santa Maria

Derived metal complexes tripodal ligands: Synthesis, structural analysis, application as mimetics of superoxide dismutase catalytic activity and evaluation of cytotoxicity in regarding to *Caenorhabditis elegans in vivo*.

AUTHOR: Patrícia Ebani
ADVISOR: Davi Fernando Back
Santa Maria, February 29th 2016.

The proposed dissertation presents the synthesis, characterization and mimetic application of complexes containing metals cations of the first transition series like Cu^{II}, Ni^{II}, Mn^{II} and Fe^{III}. As starting materials have been used as only aminic precursor the tripodal ligand TREN *tris*(2-aminoethyl)amine followed by different compounds containing an aldehyde function, among then the biologic active shape of B6 vitamin, the pyridoxal, in hydrochloride.

The ligands used in complexation rise by reaction of condensation among listed reagents, forming Schiff bases, which are much important in the coordination sphere of synthesized complexes. The metallic salts used on the synthesis have been used in hydrated perchlorate shape.

The molecular formulas of synthesized complexes in this paper are **C1**[Cu(C₂₁H₂₄N₄)](ClO₄)₂; **C2**[Cu(C₂₄H₂₇N₇)](ClO₄)₂; **C3**[Cu(C₂₁H₂₆O₃N₄)(H₂O)](ClO₄)₂; **C4**[Cu₄(C₆₀H₈₀N₁₄O₁₅(H₂O)₂)](ClO₄)(H₂O)₂; **C5**[Cu(C₁₅H₂₂N₂O₂)](ClO₄); **C6**Ni(C₂₂H₃₀N₆O₄)](H₂O)₇; **C7**[Mn(C₃₀H₃₈N₇O₆)](ClO₄)(H₂O) e **C8**[Fe(C₃₀H₃₆N₇O₆)](H₂O).

Structural analysis of the eight synthesized complexes are recorded in solid state by x-ray diffraction on monocrystal. For superoxide dismutation tests (mimetic activity to SOD enzyme) was performed by measurements on the visible and ultraviolet region. Further, it has been conducted auxiliary analyses of characterization like cyclic voltammetry, infrared and UV-Vis spectroscopy, for all compounds. The cytotoxicity of the first three synthesized complexes were evaluated against the *Caenorhabditis elegans in vivo*.

Keywords: Complexes, X-ray diffraction, Superoxide dismutase (SOD).

Sumário

RESUMO	8
ABSTRACT	9
LISTA DE FIGURAS	12
LISTA DE TABELAS	16
LISTA DE ESQUEMAS	18
LISTA DE ABREVIÇÕES	19
CAPÍTULO 1 - INTRODUÇÃO	20
CAPÍTULO 2 - OBJETIVOS	23
2.1 OBJETIVOS GERAIS.....	24
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	24
CAPÍTULO 3 – REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	25
3.1 LIGANTES TRIPODAIS.....	26
3.2 BASES DE SCHIFF.....	32
3.3 PIRIDOXAL E SEUS DERIVADOS.....	37
3.4 ESPÉCIES REATIVAS DE OXIGÊNIO (EROS).....	42
3.5 COMPOSTOS SINTÉTICOS QUE APRESENTAM ATIVIDADE SOD.....	44
CAPÍTULO 4 – MATERIAL E MÉTODOS	48
4.1 - ASPECTOS GERAIS SOBRE SÍNTESE.....	49
4.2 – PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS DE SÍNTESE DOS COMPLEXOS.....	49
4.2.1 – Complexos do Bloco 1.....	49
4.2.1.1 – Complexo C1 - $[\text{Cu}(\text{S}_3\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_4)](\text{ClO}_4)_2$	50
4.2.1.2 – Complexo C2 - $[\text{Cu}(\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{N}_7)](\text{ClO}_4)_2$	50
4.2.1.3 – Complexo C3 - $[\text{Cu}(\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{O}_3\text{N}_4)(\text{H}_2\text{O})](\text{ClO}_4)_2$	51
4.2.2 – Complexos do Bloco 2.....	51
4.2.2.1 – Complexo C4 - $[\text{Cu}_4(\text{C}_{60}\text{H}_{80}\text{N}_{14}\text{O}_{15}(\text{H}_2\text{O})_2)](\text{ClO}_4)(\text{H}_2\text{O})_2$	52
4.2.2.2 – Complexo C5 - $[\text{Cu}(\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2)](\text{ClO}_4)$	53
4.2.3 – Complexos do Bloco 3.....	53
4.2.3.1 – Complexo C6 - $[\text{Ni}(\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{N}_6\text{O}_4)](\text{H}_2\text{O})_7$	54
4.2.3.2 – Complexo C7 - $[\text{Mn}(\text{C}_{30}\text{H}_{38}\text{N}_7\text{O}_6)](\text{ClO}_4)(\text{H}_2\text{O})$	55
4.2.3.3 – Complexo C8 - $[\text{Fe}(\text{C}_{30}\text{H}_{36}\text{N}_7\text{O}_6)](\text{H}_2\text{O})$	55

4.3 - TÉCNICAS DE CARACTERIZAÇÃO UTILIZADAS	55
4.3.1 – Difração de Raios X em Monocristal	56
4.3.2 – Análises Voltamétricas	56
4.3.3 – Espectroscopia na Região do Infravermelho.....	57
4.3.4 – Espectroscopia na Região do UV-Vis.....	57
4.3.5 – Análise Elementar	57
4.3.6 – Análise Catalítica Mimética à SOD	58
4.3.6.1 – Conceitos Fundamentais	58
4.3.6.2 – Especificações das Análises	59
4.3.7 – Atividade Citotóxica frente à <i>Caenorhabditis elegans</i>	61
4.3.7.1 – Conceitos Fundamentais	61
4.3.7.2 – Especificações da Análise	61
CAPÍTULO 5 – APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DE RESULTADOS.....	62
5.1 – COMPLEXOS DO BLOCO 1	63
5.1.1 – Complexo C1 - $[\text{Cu}(\text{S}_3\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_4)]^+(\text{ClO}_4)_2$	63
5.1.2 – Complexo C2 - $[\text{Cu}(\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{N}_7)]^+(\text{ClO}_4)_2$	68
5.1.3 – Complexo C3 - $[\text{Cu}(\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{O}_3\text{N}_4)(\text{H}_2\text{O})]^{+}(\text{ClO}_4)_2$	72
5.2 – COMPLEXOS DO BLOCO 2.....	76
5.2.1 – Complexo C4 - $[\text{Cu}_4(\text{C}_{60}\text{H}_{80}\text{N}_{14}\text{O}_{15})(\text{H}_2\text{O})_2]^{+}(\text{ClO}_4)^-(\text{H}_2\text{O})_2$	76
5.2.2 – Complexo C5 - $[\text{Cu}(\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2)]^+(\text{ClO}_4)$	82
5.3 – COMPLEXOS DO BLOCO 3.....	85
5.3.1 – Complexo C6 - $[\text{Ni}(\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{N}_6\text{O}_4)]^+(\text{H}_2\text{O})_7$	85
5.3.2 – Complexo C7 - $[\text{Mn}(\text{C}_{30}\text{H}_38\text{N}_7\text{O}_6)]^+(\text{ClO}_4)^-(\text{H}_2\text{O})$	91
5.3.3 – Complexo C8 - $[\text{Fe}(\text{C}_{30}\text{H}_{36}\text{N}_7\text{O}_6)]^+(\text{H}_2\text{O})$	95
5.4 –ATIVIDADE SOD APRESENTADA PELOS COMPLEXOS.....	98
5.5 – AVALIAÇÃO DA CITOTOXIDADE DOS COMPLEXOS DO BLOCO 1 FRENTE A CAENORHABDITIS ELEGANS.....	100
5.6 – COMPORTAMENTO ELETROQUÍMICO APRESENTADO PELOS COMPLEXOS 1-8	102
5.7 – COMPORTAMENTO ELETRÔNICO APRESENTADO PELOS COMPLEXOS 1-8.....	105
CAPÍTULO 6 – CONCLUSÕES.....	110
CAPÍTULO 7 – REFERÊNCIAS	112
CAPÍTULO 8 – ANEXOS.....	119

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Representação da estrutura de um ligante (L) tri e tetradentado, livre e coordenado ao centro metálico (M).....	26
Figura 2. Estrutura do complexo $[\text{Co}(\text{naac})\text{tpa}]^{2+}$, onde naac = 1-metil-3-(2-naftil)-propano-1,3-diona. Os hidrogênios foram excluídos para melhor visualização.....	27
Figura 3. Estrutura do complexo 1, $[\text{Cd}_2(\text{L}1)(\text{I}_4)$	28
Figura 4. Estrutura do complexo sintetizado a partir do L2, $[(\text{L}2)\text{Cd}(\mu-1)\text{CdI}_3]^{2-}$	29
Figura 5. Estrutura dos complexos (1-5 e 7) com ligantes do tipo tripodal $\text{L}^{5-\text{OOMe}}$. Os átomos de hidrogênios foram excluídos para melhor visualização.....	30
Figura 6. Ligantes sintetizados e avaliados na formação de TiO_2NPs	31
Figura 7. Formação das nanopartículas. a) Estrutura dos três ligantes ao redor da partícula primária de TiO_2 e b) Formação das partículas secundárias com diferentes tamanhos de agregação.....	32
Figura 8. Exemplos de bases de Schiff biologicamente ativa.....	33
Figura 9. Diagrama esquemático de atividade antibacteriana e interação com o DNA dos complexos sintetizados.....	36
Figura 10. Estrutura molecular piridoxal-5 fosfato.....	37
Figura 11. Estrutura do ligante do tipo base de Schiff, L.....	38
Figura 12. Estrutura do complexo $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L})]$. Os hidrogênios foram excluídos para melhor visualização.....	38
Figura 13. Representação da estrutura molecular do complexo de Co^{III} sintetizado a partir de ligante derivatizado do piridoxal. Os hidrogênios foram excluídos para melhor visualização.....	40
Figura 14. Representação da estrutura molecular do complexo $[\text{UO}_2(\text{pyr}_2\text{pen})(\text{CH}_3\text{OH})]$. Pyr: piridoxal e pen: propilenodiamina.....	41
Figura 15. Enzima superóxido dismutase (SOD-1).....	44
Figura 16. Representação da estrutura molecular do complexo $[\text{Mn}(\text{L}^2)\text{Cl}_2]$	46
Figura 17. Representação da estrutura molecular do complexo $[\text{Mn}(\text{salbutO})\text{N}_3]$... Os hidrogênios foram excluídos para melhor visualização.....	47
Figura 18. Projeção ORTEP da estrutura molecular do complexo C1. Os contra-íons de perclorato e os hidrogênios foram omitidos para melhor visualização. Elipsoides com percentual térmico de 50%.....	64

Figura 19. Pictograma para o grupo espacial $Pbcn$ extraído da ITC^{91}	65
Figura 20. Cella unitária ortorrômbica visualizada na direção cristalográfica [010]...	65
Figura 21. Ortogonalidade dos braços tiofênicos do complexo C1 e geometria trigonal entre os átomos de enxofre.....	66
Figura 22. Projeção ORTEP da estrutura molecular do complexo C2. Os contra-íons de perclorato e os hidrogênios foram omitidos para melhor visualização. Elipsoides com percentual térmico de 50%.....	68
Figura 23. Cella unitária monoclinica vista da direção cristalográfica [001].....	69
Figura 24. Pictograma para o grupo espacial $C2/c$ extraído da ITC^{91}	70
Figura 25. Projeção ORTEP da estrutura molecular do complexo C3. Os hidrogênios e os contra-íons de perclorato foram omitidos para uma melhor visualização (exceto molécula de H_2O). Os átomos estão representados por elipsoides térmicas com probabilidade de 50%.....	73
Figura 26. Pictograma para o grupo espacial $P2_1/n$ extraído da ITC^{91}	74
Figura 27. a) Cella unitária do complexo mostrando as 4 unidades assimétricas vista da direção cristalográfica [010] e b) elementos de simetria presente em cada cela unitária, direção [100]. Linhas azuis correspondem a eixos de ordem 2, linhas marrom representam <i>glide-planes</i> e esferas rosas, os centros de inversão.....	74
Figura 28. Projeção ORTEP da estrutura molecular do complexo C4. O contra-íon de perclorato, os solvatos (H_2O) e os hidrogênios foram omitidos para melhor visualização. Os átomos estão representados por elipsoides térmicas com probabilidade de 50%.....	77
Figura 29. Cella unitária monoclinica vista da direção cristalográfica [100].....	78
Figura 30. Pictograma para o grupo espacial $C2/c$ extraído da ITC^{91}	78
Figura 31. Estrutura do tetrâmero, formado por duas unidades assimétricas. Os átomos ofuscados são equivalentes aplicando as operações de simetria contidas no grupo espacial. Percentual térmico das elipsoides é de 50%.....	79
Figura 32. Projeção ORTEP da estrutura molecular do complexo C5. Os átomos de hidrogênio e o contra-íon de perclorato foram omitidos para melhor visualização da estrutura molecular. Elipsoides com percentual térmico de 50%.....	82
Figura 33. Pictograma para o grupo espacial $P\bar{1}$ extraído da ITC^{91}	83
Figura 34. Cella unitária triclinica do complexo C5 vista da direção cristalográfica [001] com evidência nos centros de inversão representados por esferas rosas.....	83

Figura 35. Projeção ORTEP da estrutura molecular do complexo C6. Os hidrogênios e os solvatos (H ₂ O) foram omitidos para uma melhor visualização. Elipsóides com percentual térmico de 50%.....	86
Figura 36. Pictograma para o grupo espacial $P2_1/c$ extraído da ITC^{91}	87
Figura 37. Cella unitária monoclinica do complexo C6. a) Visualização das 4 unidades assimétricas na direção cristalográfica [100] e b) elementos de simetria contidos na cela monoclinica, direção cristalográfica [010].....	88
Figura 38. Projeção ORTEP da estrutura molecular do complexo C7. O contra-íon de perclorato, o solvato (H ₂ O) e os hidrogênios foram omitidos para melhor visualização. Elipsóides com percentual térmico de 50%.....	92
Figura 39. Pictograma para o grupo espacial $P\bar{1}$ extraído da ITC^{91}	93
Figura 40. Cella unitária triclinica vista da direção cristalográfica [001].....	93
Figura 41. Projeção ORTEP da estrutura molecular do complexo C8. O solvato (H ₂ O) e os átomos de hidrogênio foram omitidos para melhor visualização. Elipsóides com percentual térmico de 50%.....	95
Figura 42. Pictograma para o grupo espacial $R\bar{3}$ extraído da ITC^{91}	96
Figura 43. Cella unitária trigonal vista da direção cristalográfica [001].....	97
Figura 44. Sobrevivência 24h após a exposição por 1h dos complexos do bloco 1 em relação ao controle (DMSO) com n=3. <i>One-way ANOVA</i> . $p < 0,05$	102
Figura 45. Voltamogramas cíclicos dos complexos 1-8 em solução de DMF com velocidade de varredura de 50 – 200 mV/s.....	105
Figura 46. Espectro de absorção na região do UV-Visível do complexo C1.....	106
Figura 47. Espectro de absorção na região do UV-Visível do complexo C2.....	107
Figura 48. Espectro de absorção na região do UV-Visível do complexo C3.....	107
Figura 49. Espectro de absorção na região do UV-Visível do complexo C4.....	108
Figura 50. Espectro de absorção na região do UV-Visível do complexo C5.....	108
Figura 51. Espectro de absorção na região do UV-Visível do complexo C6.....	109
Figura 52. Espectro de absorção na região do UV-Visível do complexo C7.....	109
Figura 53. Espectro de absorção na região do UV-Visível do complexo C8.....	110
Figura 54. Espectro de absorção na região do Infravermelho do ligante L1.....	121
Figura 55. Espectro de absorção na região do IR do complexo C1.....	121
Figura 56. Espectro de absorção na região do IR infravermelho do ligante L2.....	122
Figura 57. Espectro de absorção na região do IR do complexo C2.....	122
Figura 58. Espectro de absorção na região do IR do complexo C3.....	123

Figura 59. Espectro de absorção na região do IR do complexo C4.....	123
Figura 60. Espectro de absorção na região do IR do complexo C5.....	124
Figura 61. Espectro de absorção na região do IR do complexo C6.....	124
Figura 62. Espectro de absorção na região do IR do complexo C7.....	125
Figura 63. Espectro de absorção na região do IR do complexo C8.....	125
Figura 64. Espectro no UV-Vis do ligante L1 e sua respectiva absortividade molar.....	126
Figura 65. Espectro no UV-Vis do ligante L2 e suas respectivas absortividades molares.....	126
Figura 66. Espectro no UV-Vis do ligante L3 e sua respectiva absortividade molar.....	127
Figura 67. Espectro no UV-Vis do ligante C1 e suas respectivas absortividades molares.....	127
Figura 68. Espectro no UV-Vis do ligante C2 e sua respectiva absortividade molar.....	128
Figura 69. Espectro no UV-Vis do ligante C3 e sua respectiva absortividade molar.....	128
Figura 70. Espectro no UV-Vis do ligante C5 e sua respectiva absortividade molar.....	129
Figura 71. Espectro no UV-Vis do ligante C6 e suas respectivas absortividades molares.....	129
Figura 72. Espectro no UV-Vis do ligante C7 e suas respectivas absortividades molares.....	130
Figura 73. Espectro no UV-Vis do ligante C8 e suas respectivas absortividades molares.....	130
Figura 74. Ressonância magnética nuclear de ^1H para ligante L1.....	131
Figura 75. Ressonância magnética nuclear de ^1H para ligante L2.....	131
Figura 76. Ressonância magnética nuclear de ^1H para ligante L3.....	132
Figura 77. Ilustração e característica da lâmpada fluorescente.....	132

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Distância de ligações entre o cátion Co^{II} e os átomos coordenantes no complexo $\text{Co}(\text{naac})\text{tpa}$	28
Tabela 2. Atividades antibacterianas do ligante protonado (HL^1) e os complexos 1-7 (em $\mu\text{g}/\text{mL}$).....	39
Tabela 3. Atividade DPPH do ligante e dos complexos de Co^{III}	40
Tabela 4. Valores de IC_{50} dos ligantes e complexos de Co^{III} contra linhagens celulares de MCF-7 e HeLa.....	41
Tabela 5. Atividade SOD em diferentes complexos.....	46
Tabela 6. Soluções utilizadas nos testes de atividade catalítica dos complexos.....	60
Tabela 7. Condições de reflexão pertinentes ao grupo espacial ortorrômbico $Pbcn$	64
Tabela 8. Comprimento de ligações entre o centro metálico em C1 e seus átomos coordenantes.....	67
Tabela 9. Ângulos entre os formadores da geometria piramidal trigonal.....	67
Tabela 10. Condições de reflexão pertinentes ao grupo espacial monoclinico $C2/c$	69
Tabela 11. Comprimento de ligações entre o centro metálico e seus átomos coordenantes.....	70
Tabela 12. Ângulos entre os formadores da geometria de C2.....	70
Tabela 13. Comparação entre o complexo C2 com composto já publicado.....	71
Tabela 14. Distância de ligações do complexo ($\text{tris}[2-(2\text{-piridilmetileneimino)etil]amina}$) manganês(II) <i>bis</i> -(perclorato).....	72
Tabela 15. Condições de reflexão pertinentes ao grupo espacial monoclinico $P2_1/n$	73
Tabela 16. Comprimento de ligações entre o cobre e seus átomos coordenantes em C3.....	75
Tabela 17. Ângulos entre ligações geradoras de geometria bipiramidal trigonal.....	75
Tabela 18. Distâncias de ligação presente nos sítios de coordenação do composto C3 e complexo dinuclear relatado na literatura.....	77

Tabela 19. Comprimento de ligações entre o centro metálico Cu1 em C4 e seus átomos coordenantes.....	80
Tabela 20. Ângulos entre os formadores da geometria piramidal de base quadrada de Cu1.....	80
Tabela 21. Comprimento de ligações entre o centro metálico equatorial de C4 e seus átomos coordenantes.....	80
Tabela 22. Ângulos entre os formadores da geometria quadrado-planar de Cu2...	81
Tabela 23. Comprimento de ligações em complexo de cobre relatado na literatura.....	81
Tabela 24. Comprimento de ligações entre o centro metálico e seus átomos coordenantes.....	84
Tabela 25. Ângulos entre os átomos geradores da geometria piramidal de base quadrada distorcida de C5.....	85
Tabela 26. Condições de reflexão observadas para a rede com simetria monoclinica, pertencentes ao grupo espacial $P2_1/c$	87
Tabela 27. Comprimento de ligações entre o níquel e seus átomos coordenantes em C6.....	90
Tabela 28. Ângulos entre ligações geradoras da geometria octaédrica distorcida.....	90
Tabela 29. Comprimento de ligações entre o centro metálico de C7 e seus átomos coordenantes.....	94
Tabela 30. Ângulos entre os formadores da geometria bipirâmide de base quadrada.....	94
Tabela 31. Condições de reflexão observadas para a rede com simetria trigonal, pertencentes ao grupo espacial $R3$	96
Tabela 32. Comprimento de ligações entre o centro metálico e seus átomos coordenantes na unidade assimétrica do complexo.....	98
Tabela 33. Ângulos entre os átomos presentes no sítio de coordenação em C8.....	98
Tabela 34. Valores de IC_{50} apresentados por complexos sintéticos encontrados na literatura e os apresentado neste trabalho.....	99
Tabela 35. Valores dos índices de inibição apresentados pelos complexos 5-8.....	100
Tabela 36. Dados dos potenciais de oxi-redução dos complexos 1-8.....	103
Tabela 37. Parâmetros cristalográficos.....	133

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1. Meias reações de dismutação do radical superóxido.....	21
Esquema 2. Reação de formação do ligante tripodal L ^{5-OOMe}	29
Esquema 3. Reação de Schiff para formação de iminas.....	32
Esquema 4. Reação de transaminação (de aminoácido para cetoácido).....	33
Esquema 5. Estrutura sugerida do ligante contendo base de Schiff e de seus complexos metálicos.....	34
Esquema 6. Reação de síntese dos complexos, estruturas e abreviações dos ligantes do tipo bases de Schiff., onde bs: 5-bromosalicilaldeído, al: alanina, phal: fenilalanina, as: ácido aspártico, h: histidina e ar: arginina.....	35
Esquema 7. Síntese dos ligantes e complexos de Pt ^{II} com bases de Schiff reduzidas.....	36
Esquema 8. Redução tetravalente do oxigênio molecular (O ₂) na mitocôndria até a formação de H ₂ O.....	43
Esquema 9. Reações de dismutação do superóxido na enzima SOD-1.....	44
Esquema 10. Reagentes de síntese para complexos do bloco 1.....	50
Esquema 11. Reagentes de síntese para complexos do bloco 2.....	52
Esquema 12. Reagentes de síntese para complexos do bloco 3.....	54
Esquema 13. Competição cinética para avaliação da atividade catalítica da substância-teste.....	59
Esquema 14. Mecanismo de formação do complexo C6.....	89

LISTA DE ABREVIÇÕES

SOD – Superóxido dismutase

UV-Vis – Ultravioleta e visível

TREN – *tris*(2-aminoetil)amina

IR – Infravermelho

M – Metal

L – Ligante

EROs – Espécies reativas de oxigênio

DNA – Ácido desoxirribonucléico

IC₅₀ – Índice de inibição de percentual do 50%

NBT – Cloreto de nitroazul-tetrazólio

DMF – Dimetilformamida

Tpa– *tris*(2-piridilmetil)amina

NPs – Nanopartículas

EtOH – etanol

BHT – hidroxitoluenobutilado

DPPH – 2,2-difenil-1-picrilhidrazil.

MTT – Brometo de (3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazólio.

DMSO – Dimetilsulfóxido

ITC – *International Tables of Crystallography*

Fc/Fc⁺ – par redox ferroceno/ferrocínio

pH – potencial hidrogeniônico.

BS – Base de Schiff

E_{red} – Potencial de redução

E_{oxid} – Potencial de oxidação

I_p – Corrente de pico

E_p – Energia de pico

Capítulo 1

Introdução

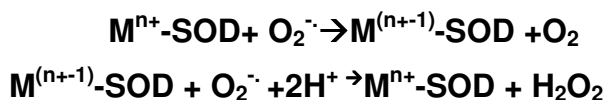
CAPÍTULO 1- INTRODUÇÃO

Com o objetivo de compreender os mecanismos das reações que envolvem a participação de elementos inorgânicos em funções específicas nos sistemas biológicos, a área de química bioinorgânica vem ganhando destaque científico com muitos trabalhos publicados nos últimos 12 anos.^{1,2}

O estudo de complexos de coordenação e organometálicos que possam ter aplicações de interesse biológico,³ como por exemplo, a dismutação de espécies reativas de oxigênio⁴ (EROs) e a atividade tóxica contra células que possuam anomalias genéticas,⁵ bem como o desenvolvimento de métodos analíticos aplicáveis para a avaliação proposta,⁶ são focos de estudo da bioinorgânica.

Os metais essenciais em processos metabólicos são relativamente mais abundantes que os demais⁷ e estão presentes em muitas das funções vitais do organismo humano⁸. Deficiências de ferro e zinco podem ocasionar retardo no crescimento⁹ e má formação óssea em crianças,¹⁰ respectivamente.

Alguns metais estão presentes em enzimas, entre elas a superóxido dismutase (SOD), que possui em seu sítio ativo átomos de Cu e Zn (SOD-1), de Mn (SOD-Mn) e Ni (SOD-Ni). A espécie de SOD presente depende de sua localização e do tipo de organismo que estamos tratando.¹¹ Esta enzima de modo geral é responsável pela dismutação de espécies reativas de oxigênio (EROs) em substâncias menos nocivas, Esquema 1. A enzima pode, portanto, ser considerada uma das primeiras defesas antioxidantes da maioria das células, pois as protege de reações danosas que as EROs podem provocar, pois estas quando presentes em excesso podem ocasionar lesões sérias e até mesmo danos irreversíveis.¹²⁻¹³



Esquema 1. Meias reações de dismutação do radical superóxido.

Por outro lado, a síntese de novos ligantes com potencial para a complexação a centros metálicos visando à obtenção de novos miméticos da SOD ainda é uma questão que envolve inúmeros estudos.¹⁴ Durante a execução deste trabalho selecionou-se diferentes moléculas orgânicas contendo a função aldeído, entre eles

o piridoxal (uma das formas da vitamina B6)¹⁵ e a tetraamina do tipo tripodal (do latim *pode*=braço), mais especificamente a TREN (*tris*(2-aminoetil)amina), a qual possui uma estrutura que consiste de um átomo central de nitrogênio terciário ligado a três “braços”, cada um deles contendo um grupamento espaçador com dois átomos de carbono (CH₂-CH₂) e uma amina primária como substituinte. A condensação dos diferentes aldeídos junto às aminas primárias desta tetraamina tripodal permitiu a formação de novos ligantes do tipo “bases de Schiff”.¹⁶

Tendo em vista a importância destes estudos, neste trabalho foram sintetizados e caracterizados oito novos complexos de Cu^{II}, Ni^{II}, Mn^{II} e Fe^{III}, coordenados por ligantes tripodais com funções imínicas. A análise da dismutação de radicais superóxido foi realizada pela quantificação espectrofotométrica da fotorredução do cloreto de nitroazul-tetrazólio (NBT),¹⁷ além da avaliação da citotoxicidade frente à *Caenorhabditis elegans in vivo*.

Capítulo 2

Objetivos

CAPÍTULO 2 - OBJETIVOS

2.1 – Objetivos Gerais

Este trabalho apresenta a síntese de oito novos complexos contendo diferentes metais da primeira série de transição com ligantes do tipo bases de Schiff, sintetizados a partir de amina tripodal e diferentes aldeídos, bem como a sua caracterização estrutural por difração de raios X em monocristal e outros métodos auxiliares. A atividade catalítica de dismutação do íon superóxido e a avaliação prévia da citotoxicidade frente à *Caenorhabditis elegans* serviram de base para a seleção de futuros modelos com o objetivo de propor miméticos à SOD-1.

2.2 – Objetivos Específicos

I – Sintetizar complexos metálicos derivados do ligante tripodal de nitrogênio, a TREN *tris*(2-aminoetil)amina, com aldeídos como o tiofeno-2-carboxaldeído, piridina-2-carboxaldeído, furfural e o piridoxal.

II – Caracterizar estruturalmente os complexos obtidos por difração de raios X em monocristal com o intuito de analisar os sítios de coordenação dos centros metálicos dos possíveis agentes de importância biológica e outras técnicas auxiliares como espectroscopia no infravermelho, UV-Vis, voltametria cíclica e análise elementar.

III – Avaliar a atividade antioxidante dos complexos sintetizados como miméticos da atividade catalítica da enzima superóxido dismutase (SOD) a fim de encontrar compostos que possam vir a ser potenciais pró-drogas no tratamento de doenças relacionadas ao estresse oxidativo.

IV – Avaliar a atividade citotóxica dos complexos frente à *Caenorhabditis elegans* em ensaios bioquímicos *in vivo de modo a compreender se a sobrevivência média destes pode estar relacionada aos compostos testados e, sendo assim, se os compostos que por ventura apresentem atividade antioxidante podem ser possíveis agentes terapêuticos/biológicos.*

Capítulo 3

Revisão Bibliográfica

CAPÍTULO 3 – REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

3.1 – Ligantes tripodais

Complexos contendo ligantes multidentados têm se mostrado eficientes para o entendimento de alguns fatores cruciais na atividade catalítica, como a seletividade e a estabilidade.¹⁸

Ligantes tripodais podem ser tri ou tetradentados (Figura 1) e geralmente possuidores de um eixo de rotação de ordem 3. Estes ligantes são empregados para obter uma coordenação não-planar em torno dos centros metálicos, propriedade esta que é de suma importância para muitos sítios ativos de metaloenzimas.¹⁹

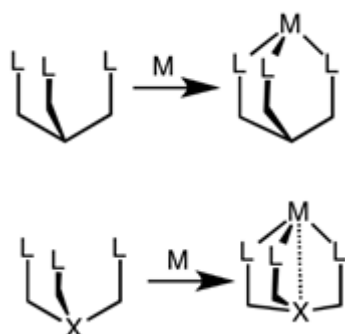


Figura 1. Representação da estrutura de um ligante (L) tri e tetradentado, livre e coordenado ao centro metálico (M).

Pesquisas envolvendo a estrutura de complexos formados por diferentes ligantes tripodais revelam que o centro metálico está geralmente hexacoordenado em um ambiente trigonal-antiprismático distorcido, e o tamanho desta “torção” depende do tamanho do íon central, uma vez que estes ligantes têm se mostrado capazes de coordenar diferentes centros metálicos.²⁰⁻²¹

Muitas são as aplicações que estão sendo analisadas para estes tipos de ligantes, exemplos incluem a avaliação de citotoxicidade,²² estabilização de nanopartículas com propriedades óticas,²³ análise estrutural²⁴ em diferentes e novos complexos, entre outras.

Bonnitcha e colaboradores,²² em 2012, sintetizaram 12 novos complexos de cobalto(II) com diferentes ligantes tripodais, como TREN *tris*(2-aminoetil)amina e TPA *tris*(2-piridilmetil)amina, e moléculas auxiliares como o ácido hidroxâmico e compostos com β -dicetonas também foram utilizadas na complexação de modo a

completar a esfera de coordenação do cátion metálico. Análises citotóxicas foram realizadas a partir de linhagens celulares de carcinoma de cólon (DLD-1).

Com a adição do centro metálico e a conseqüente formação do complexo hexacoordenado, os próprios ligantes perderam a atividade moderada que possuíam, demonstrando que a incorporação do metal acaba “mascarando” a capacidade citotóxica já comprovada dos ligantes auxiliares, o ácido hidroxâmico e espécies com β -dicetonas em todos os complexos.

Apenas um dos 12 complexos sintetizados por Bonnitcha apresentou alguma atividade citotóxica, o $[\text{Co}^{\text{II}}(\text{naac})\text{tpa}]^{2+}$, Figura 2, mas ainda assim menos eficiente do que o seu respectivo ligante.

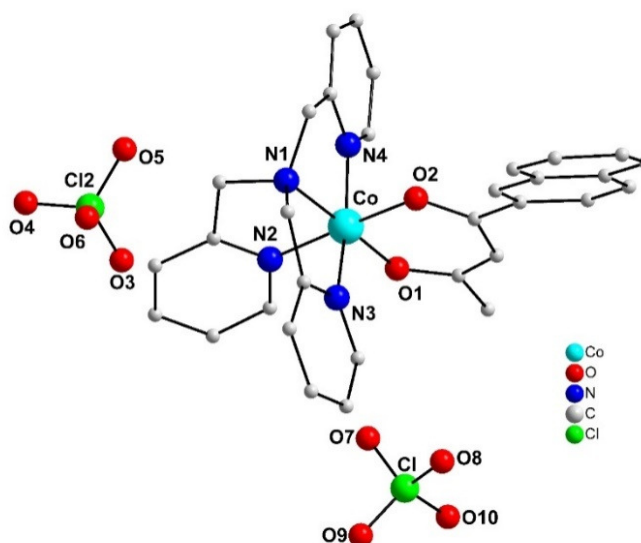


Figura 2. Estrutura do complexo $[\text{Co}(\text{naac})\text{tpa}]^{2+}$, onde naac = 1-metil-3-(2-naftil)-propano-1,3-diona. Os hidrogênios foram excluídos para melhor visualização.

As distâncias de ligações referentes aos átomos envolvidos diretamente no sítio de coordenação estão apresentadas na Tabela 1.

Tabela 1. Distância de ligações entre o cátion Co^{II} e os átomos coordenantes no complexo $[\text{Co}(\text{naac})\text{tpa}]$.

Ligação entre os átomos	Comprimento de ligação (Å)
Co-N(1) _{amina}	1,9421
Co-N(2) _{piridil}	1,9296
Co-N(3) _{piridil}	1,9211
Co-N(4) _{piridil}	1,9313

Co-O(1) _{cetona}	1,8739
Co-O(2) _{cetona}	1,8857

A distância de ligação da amina terciária ao centro metálico é mais longa (1,9421 Å) que na ligação Co-N da porção piridil (1,9211-1,9313 Å).

Satapathi e colaboradores,²³ em 2011, sintetizaram dois novos complexos de Cadmio(II) com diferentes ligantes multidentados. Os compostos cristalinos obtidos são dinucleares e apresentam características diferenciadas.

Análises estruturais mostram que cada centro metálico do complexo sintetizado a partir do L1 (*N,N'*-(bis(piridina-2-il)formilideno)trietilenotetramina), Figura 3, possui uma geometria de pirâmide quadrada distorcida, com pontos de coordenação em nitrogênios imínicos (N3 e N4), nitrogênios da porção piridil (N1 e N5), nitrogênios de aminas secundárias (N2 e N6) e dois iodetos (do sal metálico precursor). O ligante L1 comporta-se como bis(tridentado) e o complexo é o primeiro deste tipo relatado na literatura.

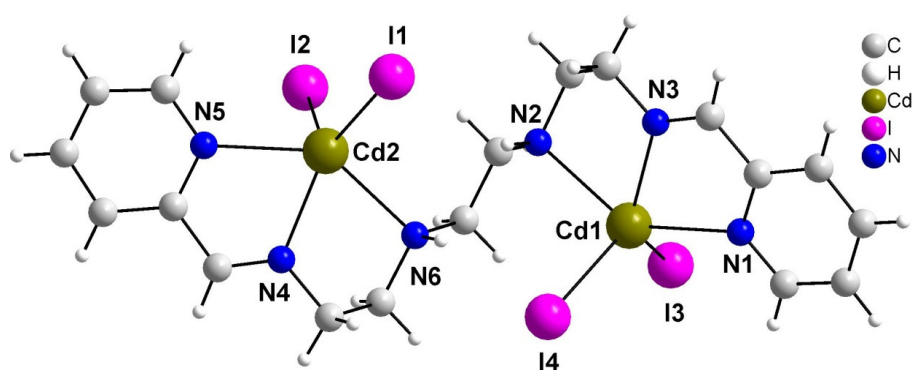


Figura 3. Estrutura do complexo 1, [Cd₂(L1)(I₄).

O segundo complexo sintetizado, também dinuclear e com ligante L2 (*tris*(2-aminoetil)amino), Figura 4, possui um dos átomos de cádmio (Cd2) com número de coordenação igual à 5 e adota uma geometria de bipirâmide trigonal distorcida. Tem seus pontos de coordenação nos 4 nitrogênios presentes no L2 (1 terciário (N4) e 3 primários (N1, N2 e N3) e em um iodeto (I1). O iodo presente no sítio de coordenação no Cd2 também atua como ponte entre os dois núcleos de cádmio (Cd2 – I1 – Cd1) e a esfera de coordenação do segundo cátion metálico é

completada por 3 iodetos (do sal metálico). Com um número de coordenação igual à 4, o Cd1 adota uma geometria de coordenação tetraédrica distorcida.

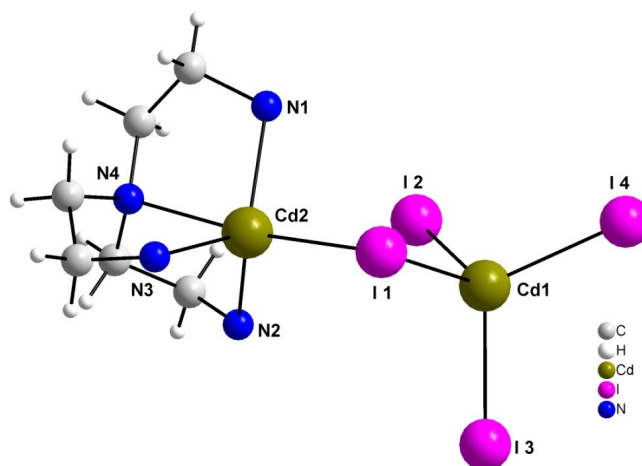
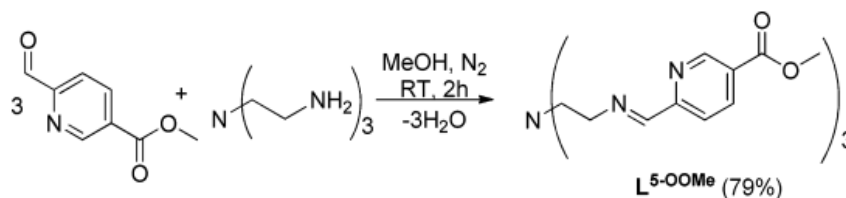


Figura 4. Estrutura do complexo sintetizado a partir de L2, $[(L2)Cd(\mu-I)CdI_3]^{2-}$.

Este é o primeiro complexo dinuclear relatado na literatura onde dois centros metálicos de cádmio apresentam números de coordenação e geometrias distintas.

McDaniel e colaboradores,²⁴ em 2012, sintetizaram 7 novos complexos de diferentes metais da primeira série de transição (do Cr ao Zn) com o ligante tripodal sintetizado conforme Esquema 2. Estudos comparativos em relação à estrutura e às propriedades eletrônicas foram feitos com os complexos sintetizados.



Esquema 2. Reação de formação do ligante tripodal L^{5-OOMe}.

Dos 7 complexos sintetizados, 6 foram caracterizados por difração de raios X, Figura 5. Os cristais do complexo de cobre não foram adequados para a caracterização no estado sólido pela mesma técnica.

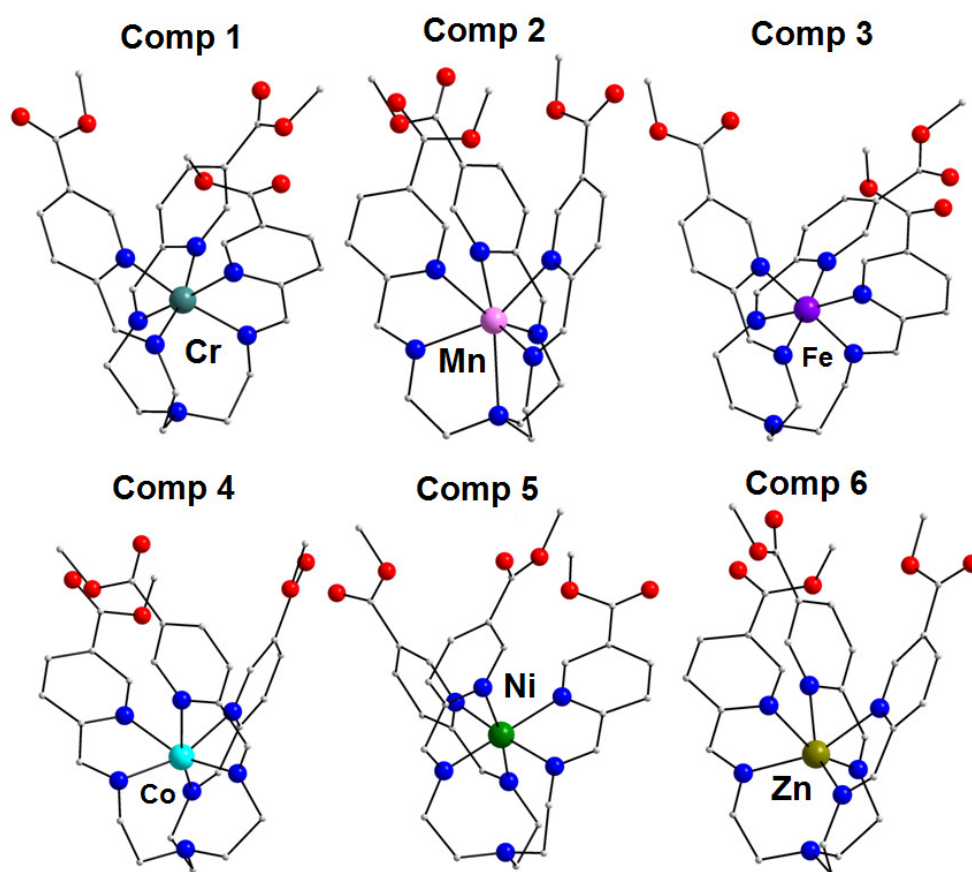


Figura 5. Estrutura dos complexos (1-5 e 7) com ligantes do tipo tripodal L^{5-OOMe} . Os átomos de hidrogênios foram excluídos para melhor visualização.

As estruturas de raios X determinadas para os complexos relacionados revelam a formação de complexos mononucleares de número de oxidação II ou III. Todos os nitrogênios piridínicos e bases de Schiff estão coordenados ao centro metálico. No caso do Mn (Comp2), o ligante está heptacoordenado ao íon metálico, uma vez que o nitrogênio terciário também faz parte do seu sítio de coordenação, e este está significativamente mais próximo ao centro metálico, os demais complexos estão hexacoordenados. O ângulo de torção média trigonal entre os complexos varia de $39,9^\circ$ à $54,5^\circ$, dado que indica que todos os complexos estão próximos de uma geometria octaédrica/trigonal antiprismática. Os complexos mais distantes de uma geometria octaédrica são os de Mn (Comp2), Co (Comp4) e Zn (Comp7).

Para este grupo de complexos a ligação do metal ao nitrogênio segue um padrão onde $M-N_{\text{imina}}$ são mais curtas que $M-N_{\text{piridina}}$. Nos complexos onde a geometria octaédrica é mais regular, Cr (Comp1), Fe (Comp3) e Ni (Comp5), a diferença entre essas ligações é pequena ($0,03 \text{ \AA}$) enquanto que nas demais estruturas a diferença no comprimento de ligação está próximo à $0,20 \text{ \AA}$. O

complexo de Cr (Comp1) exibe uma incomum variação nos braços tripodais pois sua ligação ao nitrogênio imínico é mais curta pelo menos 0,04 Å, comparada com os outros 2 braços. Isto é acompanhado pela diminuição do comprimento de ligação C-C que faz a ponte entre os 2 átomos de N que se coordenam e um alongamento das ligações C-N. Essas diferenças são condizentes com um caráter aniônico de um dos braços do ligante interagindo com o centro de cromo trivalente. Alternância entre as distâncias do centro metálico Cr^{III} com ligantes diimínicos e diiminopiridínicos foram relatados recentemente.²⁵⁻²⁶

Três novos ligantes triimínicos tripodais, Figura 6, foram sintetizados por Noshin e colaboradores²⁷ em 2014, e utilizados como agentes complexantes para formação de nanopartículas (NPs) de TiO₂, composto com propriedades de semicondução. Avaliou-se a aplicação das TiO₂ NPs em células solares sensibilizadas por corante. Foi verificado o tamanho das nanopartículas formadas, bem como suas propriedades óticas e fotovoltaicas e os produtos obtidos foram caracterizados por micrografia eletrônica magnética.

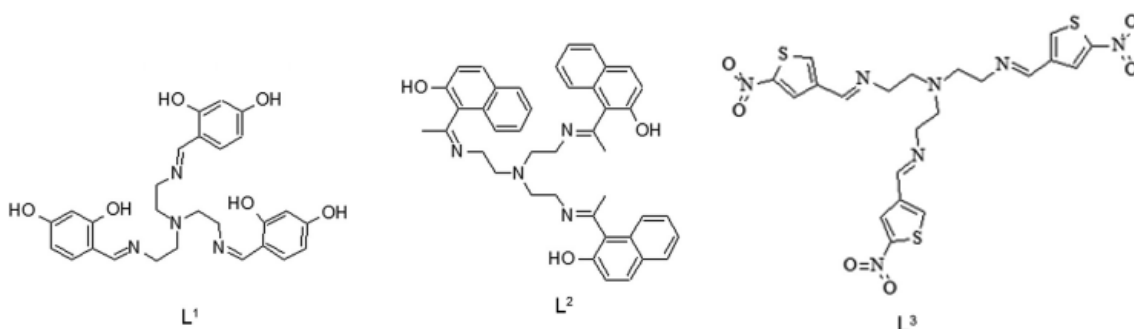


Figura 6. Ligantes sintetizados e avaliados na formação de TiO₂ NPs.

Os resultados mostraram que a simetria dos ligantes tem efeito crucial no tamanho das partículas e agregação. O resultado esperado, de maior tamanho de agregação e menor tamanho de nanopartícula (maior área superficial), foram obtidos utilizando-se ligantes contendo as funções nitro (L³), Figura 7.

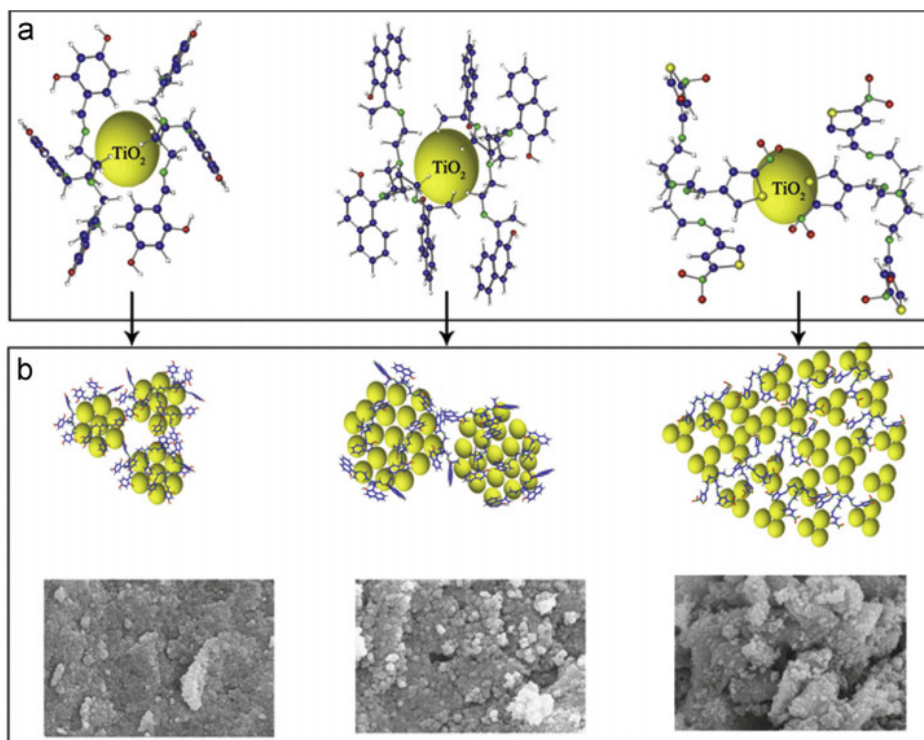
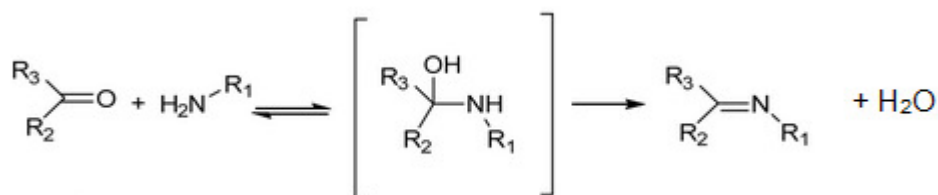


Figura 7. Formação das nanopartículas. a) Estrutura dos três ligantes ao redor da partícula primária de TiO₂ e b) Formação das partículas secundárias com diferentes tamanhos de agregação.

3.2 – Bases de Schiff

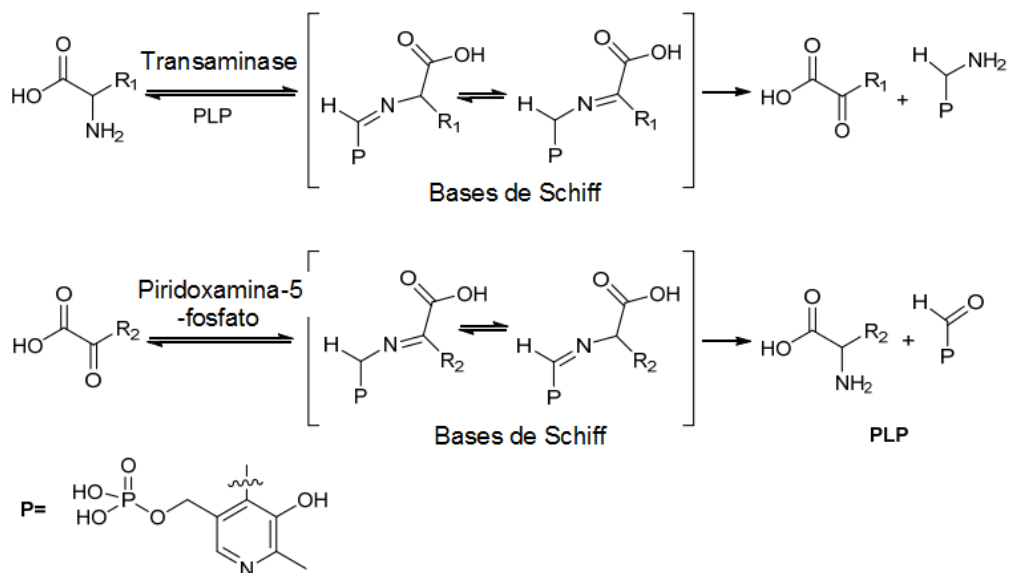
Iminas, também conhecidas como azometinas ou bases de Schiff, são compostos representados pela fórmula geral R₁R₂C=NR₃. Os substituintes R₁, R₂ e R₃ podem ser grupos alquil, aril e/ou hidrogênio. As propriedades químicas e a reatividade de iminas são objetos de estudos há mais de um século.¹⁶

O método mais comumente utilizado para a obtenção de iminas é ainda a reação original descoberta por Ugo Joseph Schiff²⁹ em 1864 e basicamente consiste na condensação de um grupo carbonila (de um aldeído ou cetona) com um nitrogênio de uma amina primária com a eliminação de uma molécula de água, conforme Esquema 3.

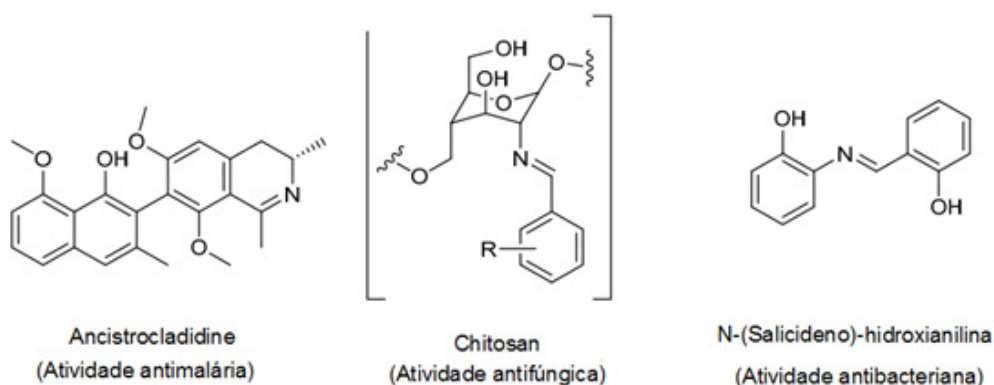


Esquema 3. Reação de Schiff para formação de iminas.

A importância das bases de Schiff como intermediários em processos biológicos é muito bem estabelecida, uma vez que estão presentes em um dos processos mais básicos da vida: a reação de transaminação,³⁰ Esquema 4.

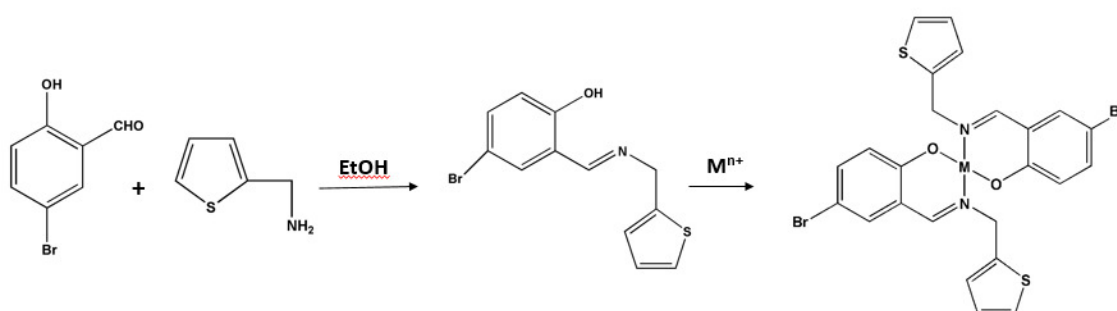


Existe um grande número de publicações relativo ao uso de bases de Schiff com interesses terapêuticos e/ou biológicos, pois algumas moléculas contendo o grupamento imínico apresentam-se como candidatos à “*prodrugs*” e podem atuar na atividade anticâncer,³¹⁻³² antibacteriana,³³⁻³⁴ antifúngica,³⁵⁻³⁶ antiviral,³⁷ entre outras. Além do mais bases de Schiff estão presentes em vários compostos naturais, semissintéticos e sintéticos e têm demonstrado ser essenciais para a atividade biológica. Alguns exemplos estão representados na Figura 8.



A função imina apresenta também um papel importante na química de coordenação, pois são ótimas bases de Lewis, estabilizando especialmente metais de natureza dura ou intermediária e permitindo a formação de complexos estáveis.³⁸ Por exemplo, na área de bioinorgânica, as bases de Schiff possibilitam a construção de modelos sintéticos de metalo-proteínas e metalo-enzimas.³⁹

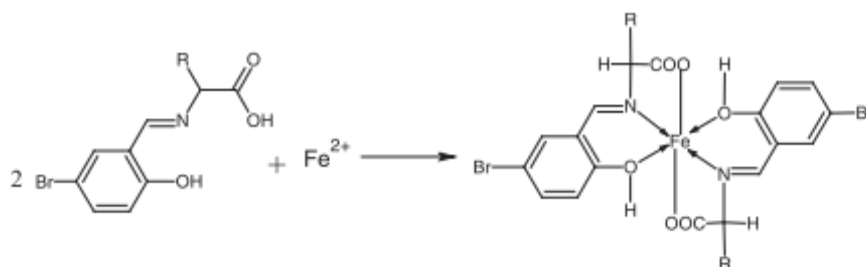
Em 2011 El Sherif e colaboradores⁴⁰ relataram novos complexos metálicos de Ni, Cu, Zn e Mn, formados a partir de ligantes do tipo bases de Schiff e, a partir deles análises antimicrobianas foram realizadas. A síntese do complexo está apresentada no Esquema 5.



Esquema 5. Estrutura sugerida do ligante contendo base de Schiff e de seus complexos metálicos.

Os resultados dos testes mostram que tanto os ligantes quanto os complexos metálicos exibem propriedades antimicrobianas, entretanto a atividade torna-se maior quando o centro metálico está presente, especialmente no complexo contendo Mn^{II}. A atividade antibacteriana foi então explicada com base na teoria de quelação. Os resultados também indicaram que os complexos foram mais ativos contra bactérias Gram-positivas.

Uma série de novos complexos de Fe^{II} baseados em ligantes do tipo base de Schiff foram sintetizados a partir da condensação do 5-bromosalicilaldeído com diferentes aminoácidos,⁴¹ como por exemplo a alanina, fenilalanina, ácido aspártico, histidina e arginina. Os produtos obtidos foram caracterizados por análise elementar, espectroscopia no UV-Vis e Infravermelho, análise termogravimétrica e por medidas de condutividade e susceptibilidade magnética. A reação de formação dos complexos e a ilustração dos ligantes estão apresentados no Esquema 6.



Ligante	R
bsal	CH ₃
bspal	
bsas	CH ₂ COOH
bsh	
bsar	

Esquema 6. Reação de síntese dos complexos, estruturas e abreviações dos ligantes do tipo bases de Schiff, onde bs: 5-bromosalicilaldeído, al: alanina, phal: fenilalanina, as: ácido aspártico, h: histidina e ar: arginina.

Os compostos foram testados contra atividade bacteriana de *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Bacillus cereus* por método de difusão⁴² e análises da interação como DNA foram feitas por eletroforese em gel de agarose. Os resultados indicam uma excelente atividade antibacteriana dos complexos quando comparadas aos ligantes livres e também relatam que os complexos podem se ligar à dupla fita do DNA via modo intercalado, Figura 9, inativando-a.

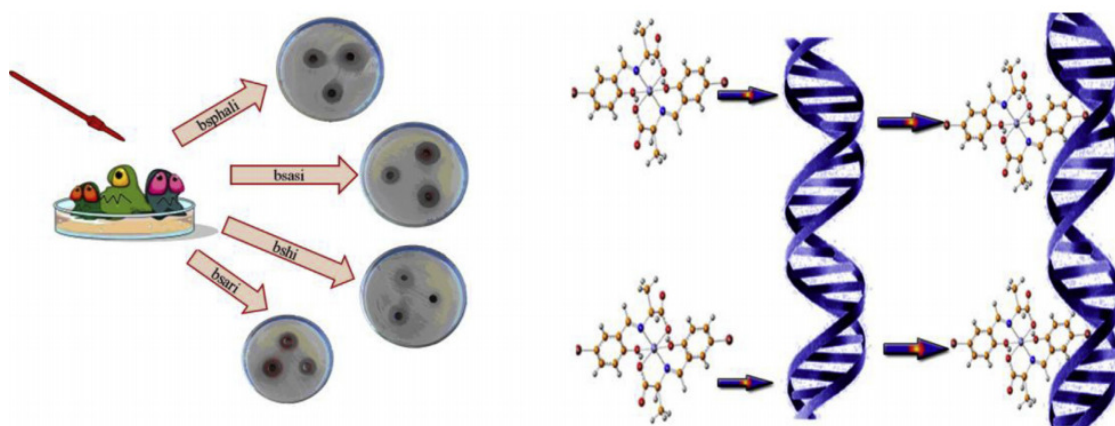
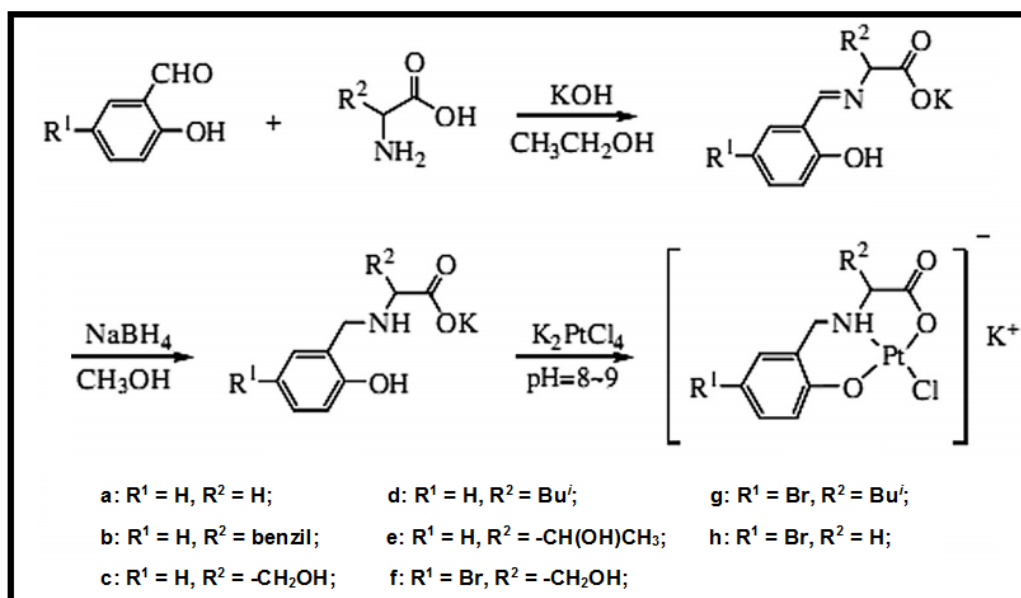


Figura 9. Diagrama esquemático de atividade antibacteriana e interação com o DNA dos complexos sintetizados.

Li e colaboradores relataram a formação de complexos de Pt^{II} com ligantes derivatizados de aminoácidos, sintetizados a partir da condensação de Schiff e sua posterior redução com $NaBH_4$.⁴³ A atividade anticâncer dos compostos foi avaliada pelo método MTT,⁴⁴ bem como a sua interação com o DNA. O esquema de síntese dos ligantes e complexos estão apresentados no Esquema 7.



Esquema 7. Síntese dos ligantes e complexos de Pt^{II} com bases de Schiff reduzidas.

A citotoxicidade de um dos complexos (g) foi ainda melhor que a do fármaco cisplatina contra as linhagens celulares BGC-823 (carcinoma gástrico) e HL-60 (leucemia) nas mesmas condições experimentais de análise.

3.3 – Piridoxal e seus derivados.

O piridoxal-5-fosfato está presente na forma ativa da vitamina B6, sendo considerado um versátil cofator em sistemas biológicos, visto que desempenha uma multiplicidade de reações bioquímicas relacionadas com o metabolismo de aminoácidos, açúcares e ácidos graxos.⁴⁵ Sínteses de derivados funcionais do piridoxal, bem como o estudo de sua atividade biológica tornou-se um promissor campo de pesquisa nas últimas décadas.⁴⁶⁻⁴⁸

É uma molécula de baixo peso molecular, Figura 10, e está relacionada a diversos aspectos biológicos, como por exemplo, propriedades antivirais, imunossupressoras e também como indutor de apoptose seletiva do vírus do tipo 1 (HIV-1).⁴⁹⁻⁵⁰

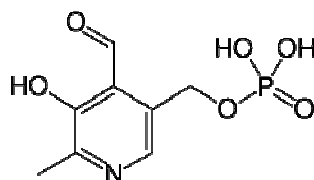


Figura 10. Estrutura molecular do piridoxal-5 fosfato.

O interesse em sua química de coordenação surgiu em 1945 com a publicação de Snell e colaboradores⁵¹ e posteriormente sugeriu-se que reações enzimáticas que se utilizam da vitamina B6 como cofator poderiam ser mimetizadas por modelos não-enzimáticos, constituídos pelo piridoxal e íons metálicos formando complexos com bases de Schiff.⁵²⁻⁵⁴ Evidências de uma nova enzima dependente da vitamina B6 utilizando um íon metálico como um cofator foram encontradas recentemente.⁵⁵

Suas funções bioquímicas também incluem a atividade antioxidante⁵⁶ e terapêutica contra a artrite reumatoide⁵⁷ e doença de Parkinson.⁵⁸

A síntese de complexos derivados do piridoxal é importante para o entendimento do mecanismo de ação destes “*in vivo*” e o consequente desenvolvimento de compostos bioativos para uma obtenção de um maior número de substâncias com potenciais terapêuticos.⁵⁹

Um das formas mais usuais e práticas de associar o piridoxal aos ligantes de interesse é através da reação deste com uma amina primária, formando a já conhecida base de Schiff.²⁸⁻²⁹ Com base na versatilidade química e biológica

apresentada pelas iminas, elas são grupos funcionais largamente presentes nos ligantes de coordenação contendo o piridoxal.

Em recente trabalho desenvolvido por Rosu e colaboradores⁶⁰ foram sintetizados sete novos complexos metálicos contendo ligantes derivados do piridoxal e 4-aminoantipirina, Figura 11.

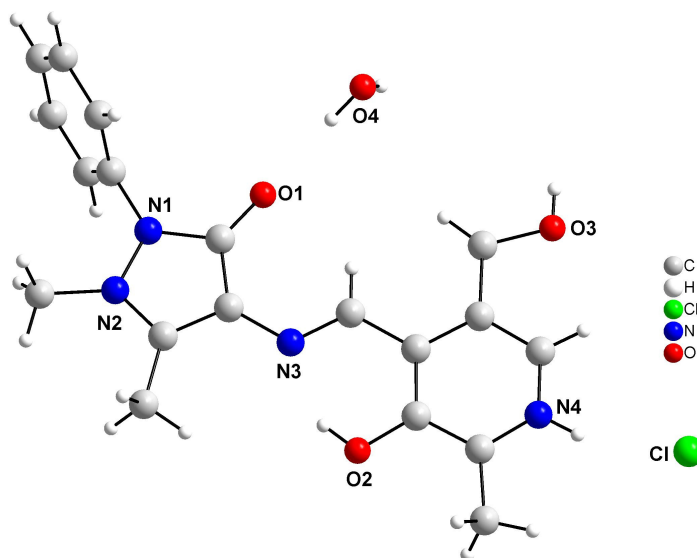


Figura 11. Estrutura do ligante do tipo base de Schiff, L.

Os complexos contém centros metálicos de Cu^{II} (Figura 12) e VO^{IV} e foram avaliadas as suas propriedades antibacteriana contra espécies como *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* e *Staphylococcus aureus* pelo método da difusão.⁴²

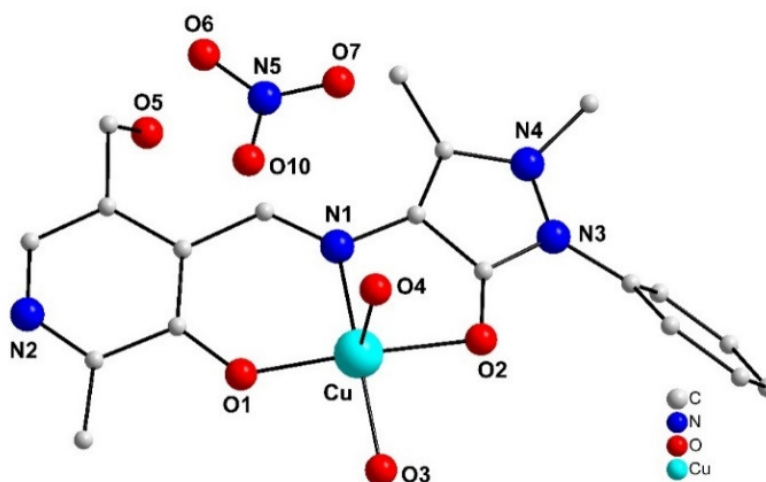


Figura 12. Estrutura do complexo $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L})]$. Os hidrogênios foram excluídos para melhor visualização.

O complexo possui um número de coordenação igual a 5 e apresenta uma geometria piramidal de base quadrada levemente distorcida. Nas posições equatoriais, (base quadrada) o ligante é conectado ao cobre através de um oxigênio desprotonado do fenol Cu(1)-O(1) com distância de ligação de 1,8850 Å, um átomo de nitrogênio imínico Cu(1)-N(1) com 1,9721 Å, um oxigênio proveniente da carbonila do pirazol Cu(1)-O(2) com comprimento de ligação de 1,9986 Å e com um oxigênio proveniente de uma molécula de água, Cu(1)-O(4) com 1,9389 Å. Na posição axial, e completando o sítio de coordenação do cobre, está presente uma segunda molécula de água com uma distância de ligação, Cu-O(3) de 2,3174 Å, distância esta maior que na posição equatorial, fato que pode estar associado ao efeito *Jahn-Teller*, segundo os autores.

Os resultados citotóxicos mostram que a atividade biológica da base de Schiff torna-se mais pronunciada quando está coordenada a um centro metálico, conforme Tabela 2.

Tabela 2. Atividades antibacterianas do ligante protonado(HL¹) e os complexos 1-7 (em µg/mL).

Compostos	Bactérias Gram-Positivas		Bactérias Gram-negativas	
	<i>Sa</i>	<i>Kp</i>	<i>EcPa</i>	
HL ¹	128	256	256	128
[CuL(H ₂ O) ₂]NO ₃ ·3H ₂ O	64	32	128	256
[CuL(OAc)(H ₂ O)]	256	128	128	64
[Cu ₂ (L) ₂ (SO ₄)(H ₂ O) ₂]	8	64	16	64
[CuL(H ₂ O) ₂]ClO ₄	32	64	128	256
[CuLCl] ₂	16	16	32	32
[CuL(NCS)]·2H ₂ O	128	32	256	128
[VOL ₂]	128	256	64	256
Cu(NO ₃) ₂ ·3H ₂ O	512	1024	1024	1024
Cu(OAc)·H ₂ O	1024	512	512	512
CuSO ₄ ·5H ₂ O	512	512	512	1024
Cu(ClO ₄) ₂ ·6H ₂ O	1024	512	1024	1024
CuCl ₂ ·2H ₂ O	512	512	1024	512
VO ₂ SO ₄ ·2H ₂ O	512	512	1024	1024
Streptomina	4	4	8	16

Ec: *Escherichia coli*, *Pa:* *Pseudomonasaeruginosa*, *Kb:* *Klebsiellapneumoniae* e *As:* *Staphylococcus aureus*

Em 2014, dois novos complexos de Co^{III} foram sintetizados e caracterizados estruturalmente por Manikandan e colaboradores,⁶¹ a partir de ligante derivado do piridoxal e tiosemicarbazona. Um dos complexos está apresentado Figura 13.

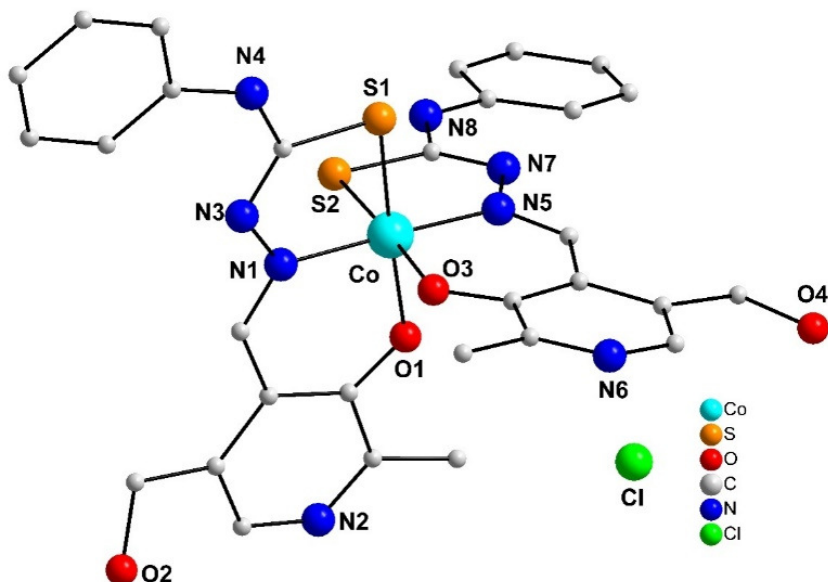


Figura 13. Representação da estrutura molecular do complexo de Co^{III} sintetizado a partir de ligante derivado do piridoxal. Os hidrogênios foram excluídos para melhor visualização.

O centro metálico está coordenado por dois oxigênios fenolatos, dois nitrogênios imínicos e dois enxofres, provenientes do piridoxal, base de Schiff e tiosemicarbazona, respectivamente.

Os compostos foram avaliados em diferentes ensaios e/ou aplicações, como a atividade antioxidante, pelo método DPPH⁶² e citotóxica, pelo método MTT.⁴⁴

Os resultados foram satisfatórios, pois mostraram-se bons sequestradores de radicais em relação aos ligantes livres e até mesmo dos reagentes padrões, o BHT e a vitamina C, Tabela 3.

Tabela 3. Atividade DPPH do ligante e dos complexos de $\text{Co}(\text{III})$

Compostos	IC_{50} (μM)
$\text{HL}^1\text{-Cl}$	65,32
$\text{H}_3\text{L}^2\text{-Cl}$	61,21
1	48,73
2	45,27
BHT	86,53
Vitamina C	14,20

Os complexos também exibiram uma elevada atividade citotóxica, Tabela 4, contra linhagens celulares MCF-7 (câncer de mama) e HeLa (câncer de colo), superiores aos ligantes e ao previsível padrão, o fármaco cisplatina. Os testes foram feitos com base no ensaio MTT após 48 horas de exposição.

Tabela 4. Valores de IC_{50} dos ligantes e complexos de Co^{III} contra linhagens celulares MCF-7 e HeLa.

Compostos	IC_{50} (μM)	
	MCF-7	HeLa
$H_3L^1 \cdot Cl$	>100	>100
$H_3L^2 \cdot Cl$	>100	>100
1	6,01	83,24
2	1,00	20,28
Cisplatina	3,19	53,50

Back e colaboradores⁵⁰ condensaram moléculas de piridoxal com aminas primárias como propilenodiamina e dietilenotriamina, na formação de ligantes contendo funções imínicas. Os autores concluem que esses ligantes são potenciais modelos para estudos clínicos sobre prevenção, diagnóstico e tratamento de intoxicações causadas por urânio e/ou metais pesados. Na Figura 14 pode-se observar um dos ligantes sintetizados complexado ao cátion uranila (UO_2)²⁺.

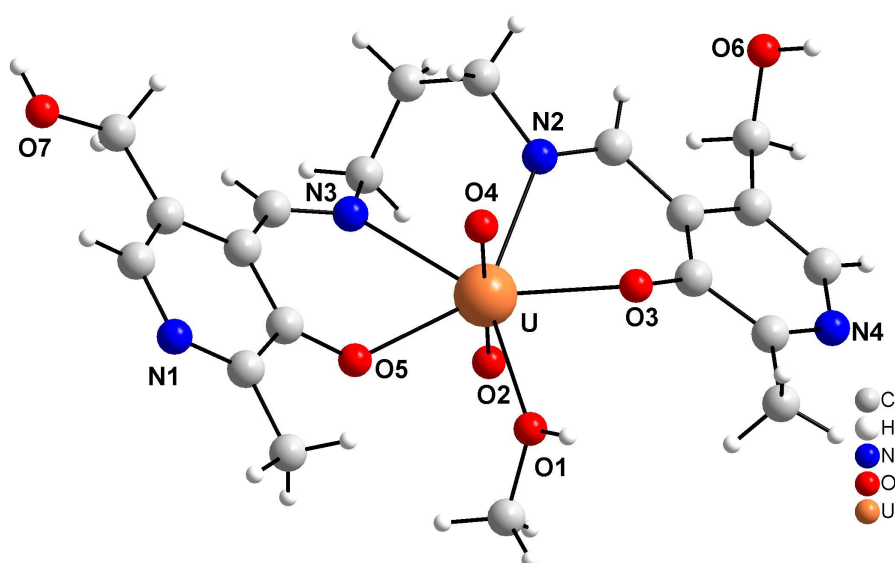


Figura 14. Representação da estrutura molecular do complexo $[UO_2(pyr_2pen)(CH_3OH)]$.⁵⁰ Pyr: piridoxal e pen: propilenodiamina.

No complexo acima, o átomo central de urânio apresenta uma geometria de coordenação bipiramidal pentagonal distorcida. A esfera de coordenação do íon central é composta por dois oxigênios fenolatos, dois nitrogênios imínicos, provenientes de duas moléculas de piridoxal e das duas bases de Schiff formadas. Estão presentes também dois átomos de oxigênio do próprio sal metálico $(\text{UO}_2)^{2+}$ e uma molécula de metanol completa um número de coordenação igual a 7 para o cátion metálico em questão.

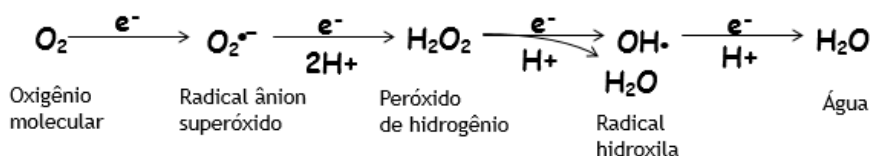
As distâncias de ligação para com os oxigênios O2 e O4 (do cátion $(\text{UO}_2)^{2+}$) são as menores encontradas em sua esfera de coordenação, com valores de 1,7835 Å e 1,7740 Å, respectivamente. Os oxigênios fenolatos (O3 e O5) apresentam distâncias de 2,2661 Å e 2,2593 Å. Os nitrogênios imínicos possuem distâncias de 2,5802 Å para U-N2 e de 2,5842 Å para U-N3. A molécula de metanol, no ápice da bipirâmide possui distância de ligação U-O(1) de 2,4531 Å.

3.4 – Espécies reativas de oxigênio (EROs)

O oxigênio é essencial para a oxidação de compostos orgânicos e produção de energia para o metabolismo celular,⁶³ entretanto uma pequena quantidade do oxigênio consumido (2 a 5%) sofre redução incompleta⁶⁴ produzindo uma variedade de substâncias químicas altamente reativas e nocivas, denominadas espécies reativas do oxigênio (EROs).⁶⁴⁻⁶⁵ As EROs podem provocar lesões teciduais⁶⁶ e, em altas concentrações, danificar organelas celulares, ácidos nucleicos, lipídios e proteínas.⁶⁷

Existem evidências de que as EROs podem estar direta ou indiretamente associadas a doenças como enfisema, pneumonia, obstrução recorrente das vias aéreas e hemorragia pulmonar induzida por exercício físico.⁶⁸

A principal via de metabolismo do oxigênio no organismo envolve a sua completa redução em água, incorporando quatro elétrons ao final da cadeia de transporte de elétrons no interior da mitocôndria, Esquema 8. Se houver, ao longo da cadeia respiratória, redução do oxigênio com número menor de elétrons, haverá formação de EROs, como o superóxido ($\text{O}_2 + e^- \rightarrow \text{O}_2^-$), o peróxido de hidrogênio ($\text{O}_2 + e^- + 2\text{H}^+ \rightarrow \text{H}_2\text{O}_2$) e o radical hidroxila ($\text{H}_2\text{O}_2 + e^- \rightarrow 2\text{OH}^\cdot$).



Esquema 8. Redução tetravalente do oxigênio molecular (O_2) na mitocôndria até a formação de H_2O .

Entre todas as espécies reativas geradas nos organismos vivos, as EROs representam a classe mais importante.⁷⁰ Erroneamente estas espécies por vezes são chamadas de radicais livres, todavia nem todas essas espécies apresentam elétrons desemparelhados em sua última camada, justificando a falha em sua designação.

De modo geral, os agentes antioxidantes podem ser enzimáticos e não enzimáticos. Exemplos importantes de antioxidantes enzimáticos são a superóxido dismutase (SOD), a catalase (CAT) e as enzimas do ciclo redutor da glutatona: a glutatona peroxidase (GSHPx) e glutatona redutase (GR).⁶⁹⁻⁷⁰

Entre os antioxidantes não enzimáticos, encontram-se as vitaminas E e C, o selênio, o β -caroteno⁷¹ e a glutatona reduzida (GSH).⁷²

O radical $\text{O}_2^{\cdot-}$ é formado a partir da redução do O_2 com um elétron. Em condições fisiológicas, é gerado principalmente nas mitocôndrias, microsomas e peroxissomas. Ocorre em quase todas as células aeróbicas, é instável (tempo de meia vida de poucos milissegundos), mas extremamente reativo, podendo sofrer dismutação espontânea ou enzimática para produzir peróxido de hidrogênio e oxigênio molecular.

Esta espécie reativa deve ser removida rapidamente dos tecidos através de um processo chamado dismutação,⁷³ e esse processo é catalisado pela enzima superóxido dismutase, Figura 15, a qual é encontrada em inúmeras células de mamíferos e outros organismos superiores.⁷⁴

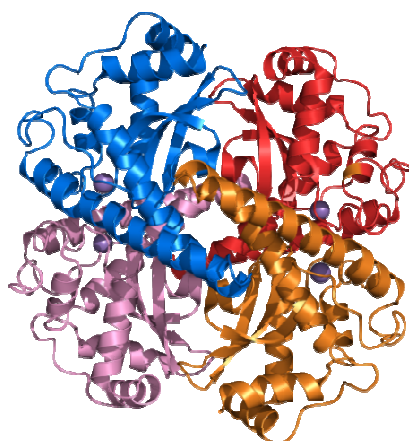
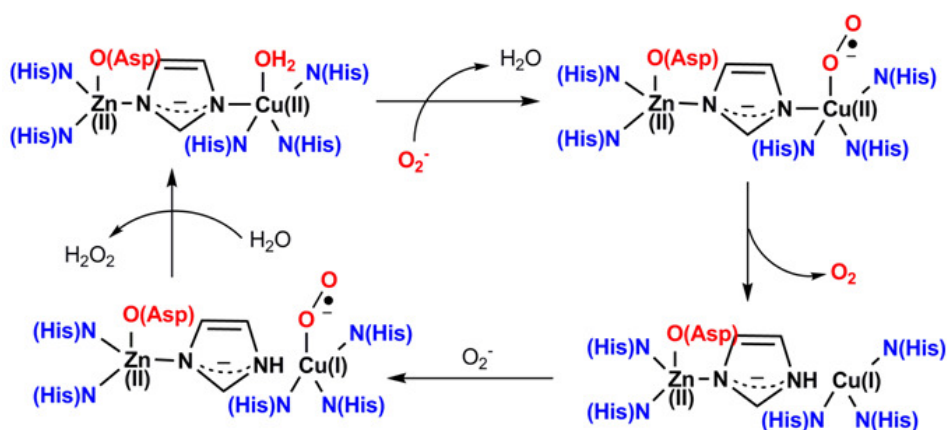


Figura 15. Enzima superóxido dismutase (SOD-1). (Fonte: *Wikipedia*)

A enzima está presente principalmente no citosol, e permite que duas espécies reativas (os superóxidos) sejam dismutadas em um único ciclo catalítico, sendo que um é oxidado a oxigênio molecular e o outro reduzido a peróxido de hidrogênio (H_2O_2)⁷⁵ conforme mostrado no Esquema 9.



Esquema 9. Reações de dismutação do superóxido na enzima SOD-1.

3.5 – Compostos sintéticos que apresentam atividade SOD

A SOD constitui uma das primeiras vias de defesa enzimática contra a produção intracelular de EROs, pois catalisa a conversão do radical superóxido ($\text{O}_2^{\cdot-}$) para oxigênio molecular (O_2) e peróxido de hidrogênio (H_2O_2).⁷⁶ Existem quatro classes de SOD de acordo com as diferentes localizações destas e dos metais encontrados em seu sítio ativo: as que contêm cobre e zinco e estão presentes no citosol (CuZn-SOD1), no líquido extracelular (CuZn-SOD-3), manganês nas mitocôndrias (Mn-SOD-2),⁷⁷ níquel em microorganismos anaeróbicos (Ni-SOD)⁷⁸ e

ferro,⁷⁹ que além de estar presente em microorganismos, também se encontra nos cloroplastos de algumas plantas (Fe-SOD). Apenas as três primeiras enzimas SOD são encontradas no organismo humano.

A enzima SOD-1 foi descoberta por Joe Milton McCord e Irwin Fridovich⁸⁰ em 1969 e a sua sequência foi determinada por Steinman, Abernethy e Hill⁸¹ em 1974. É composta por 152 resíduos de aminoácido, divididos nas quatro cadeias (monômeros). Em cada cadeia existe um sítio ativo contendo um íon Zn^{II} e um íon Cu^{II} coordenados a histidinas e partilhando uma entre si. O íon Zn^{II} também tem como ligante um resíduo de aspartato. Estes íons metálicos coordenados realizam a atividade catalítica da enzima. O íon Zn^{II} tem apenas função estrutural e estabilizadora, já o íon Cu^{II} é o responsável direto pela atividade catalítica.

A SOD-1 é uma enzima peculiar, pois ao contrário das restantes ela encontra-se numa concentração muito superior à concentração do seu substrato (o radical superóxido), mais especificamente cerca de 10^6 vezes em maior concentração, o que mostra a elevadíssima toxicidade desta espécie radicalar de oxigênio e, uma vez que há acumulação destas substâncias no organismo, podem surgir problemas associados a danos oxidativos nos tecidos.⁸²⁻⁸³ Uma alternativa de equilibrar os níveis de superóxido é com a ingestão de moléculas exógenas (sintéticas ou semissintéticas) com o intuito de aumentar os níveis de defesa celular.

Neste contexto, vários trabalhos são propostos no desenvolvimento de miméticos do sítio ativo e da atividade catalítica da SOD. Estes miméticos possuem em seu sítio ativo metais similares aos sítios ativos das SODs naturais e podem “imitar” a enzima nativa, ou seja, transformar o radical superóxido em espécie de menor/nula toxicidade.⁷⁶

Na busca de compostos que apresentem atividade antioxidante, Lupidi e colaboradores⁷⁶ sintetizaram complexos contendo metais como Cu, Zn e Mn. Foram realizados ensaios de atividade catalítica mimética à SOD e determinou-se a concentração do possível composto antioxidante necessário para inibir 50% do radical, representado no decorrer do texto como concentração de inibição de 50% (IC_{50}). Dentre os metais estudados pelos autores, o Cu foi o que apresentou melhor atividade de SOD com concentrações de IC_{50} que variam de 1,16 μM a 1,82 μM , conforme mostrado na Tabela 5. Os demais complexos também apresentaram atividade SOD, entretanto, com índice de inibição maior, desprezível.

Tabela 5- Atividade SOD em diferentes complexos.⁷⁶

Miméticos de SOD	IC ₅₀ μM
C1-Cu	1,82 (±0,15)^a
C2-Zn	16,06 (±0,15) ^a
C3-Cu	14,30 (±0,40) ^a
C4-Mn	2,70 (±0,30) ^a
C5-Zn	17,11 (±0,50) ^a
C6-Cu	1,16 (±0,10)^a

^aOs valores indicados entre parênteses são referentes ao erro da análise.

Dees e colaboradores⁸⁴ relataram o estudo de ligantes pentacoordenados complexados ao centro metálico de manganês(II), como por exemplo o $[\text{Mn}(\text{L}^2)\text{Cl}_2]$, onde L^2 representa um ligante do tipo base de Schiff, Figura 16.

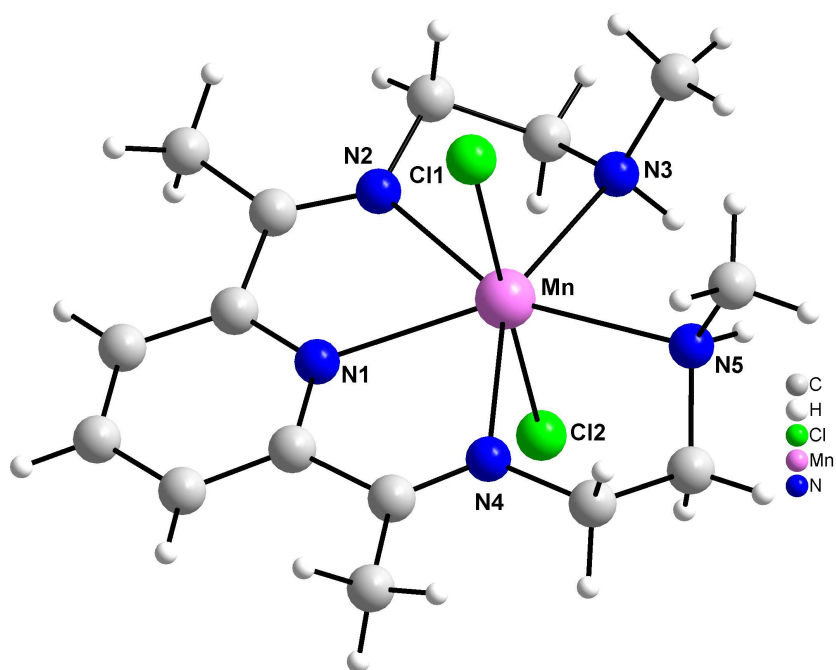


Figura 16. Representação da estrutura molecular do complexo $[\text{Mn}(\text{L}^2)\text{Cl}_2]$.

O composto possui como centros de coordenação cinco nitrogênios e dois cloros, totalizando número de coordenação sete. O trabalho consistiu no estudo da constante de velocidade de troca (do ligante cloro para água) e dos parâmetros de ativação, medidos pela temperatura e pressão, com o intuito de compreender melhor a labilidade da molécula de H_2O e a reatividade dos complexos em atividades SOD. Alguns dos complexos sintetizados apresentaram-se como potenciais terapêuticos para o tratamento de doenças causadas pelo excesso da concentração de

superóxido no organismo, entretanto o complexo $[\text{Mn}(\text{L}^2)\text{Cl}_2]$ não apresentou atividade catalítica mimética à SOD. Os autores concluem que o resultado negativo é devido à baixa flexibilidade conformacional devido à presença dos dois átomos de cloro nas posições axiais.

Daier e colaboradores⁸⁵ sintetizaram o complexo de manganês $[\text{Mn}(\text{salbutO})\text{N}_3]$, Figura 17. O complexo também foi testado como mimético da atividade catalítica da enzima superóxido dismutase, mostrando-se muito eficiente, pois este apresentou um valor de IC_{50} de $1,43 \mu\text{M}$ para o complexo.

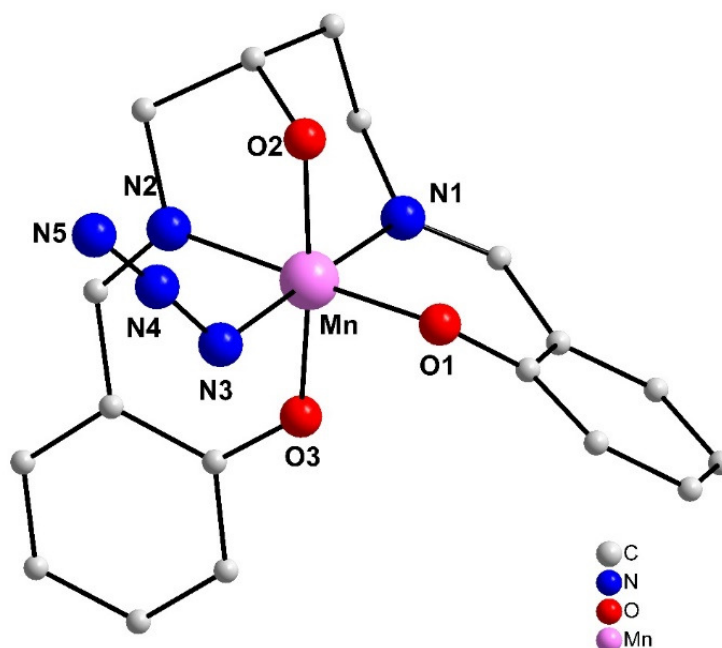


Figura 17. Representação da estrutura molecular do complexo $[\text{Mn}(\text{salbutO})\text{N}_3]$. Os hidrogênios foram excluídos para melhor visualização.

O complexo de manganês possui um número de coordenação igual a seis e analisando os ângulos de ligação, identifica-se uma geometria octaédrica distorcida. Pela verificação das distâncias de ligação conclui-se que o átomo de manganês encontra-se no estado de oxidação IV. O ligante *bis*(salicilidenamino)butanol atua como 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 azida.

Capítulo 4

Materiais e Métodos

CAPÍTULO 4. MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 – Aspectos Gerais sobre Síntese

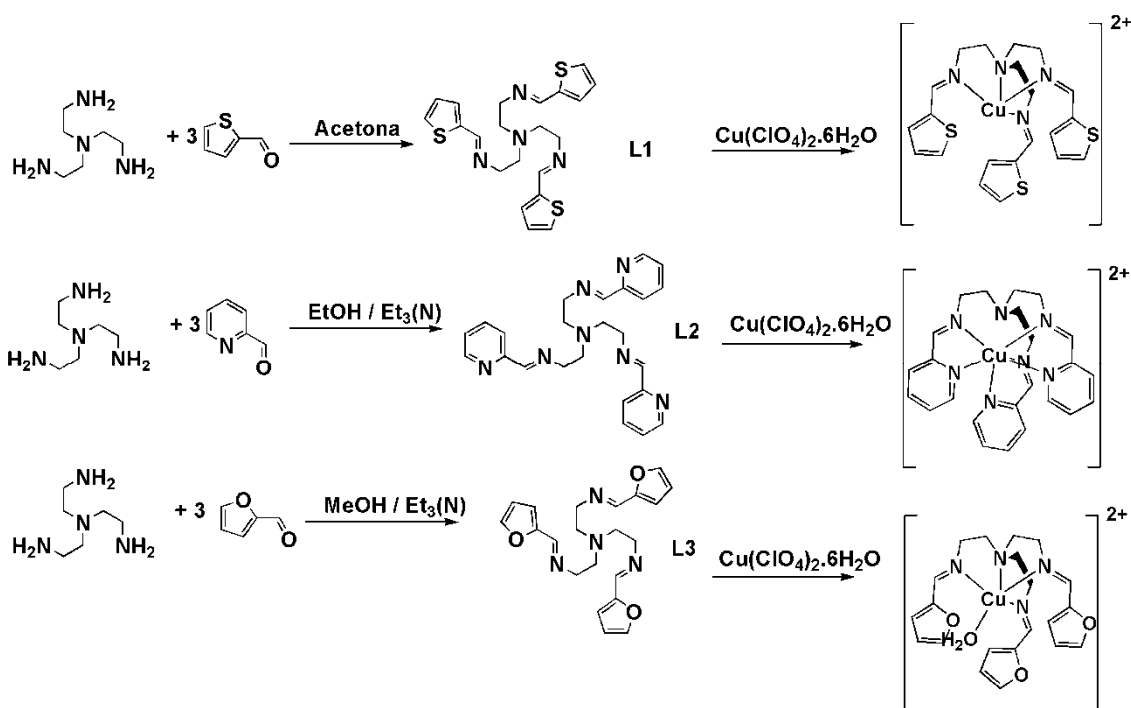
Os solventes empregados na síntese dos ligantes (acetona, metanol e etanol) e os demais reagentes como tiofeno-2-carboxaldeído, piridina-2-carboxaldeído, furfural, cloridrato de piridoxal, perclorato de manganês^{II}, perclorato de ferro^{III}, perclorato de níquel^{II}, perclorato de cobre^{II}, TREN *tris*(2-aminoetil)amina e a base trietilamina foram usados como adquiridos, sem tratamento prévio. As reações foram conduzidas sem controle de atmosfera inerte e os procedimentos de cristalização foram realizados através da evaporação lenta do solvente.

4.2 – Procedimentos experimentais de síntese dos complexos.

Os oito complexos sintetizados foram separados em três blocos, segundo características de síntese e simetria e estão apresentados nos tópicos 4.2.1, 4.2.2 e 4.2.3.

4.2.1 Complexos do bloco 1.

Todos os compostos apresentados nesta secção possuem como centro metálico o cobre e como ligante a TREN *tris*(2-aminoetil)amina derivatizada com aldeídos do tipo Ar-CHO. O heteroátomo presente no anel aromático muda em relação aos três complexos, conforme Esquema 10. Os ligantes L2 e L1 foram sintetizados conforme relatos da literatura^{104,105,106}.



Esquema 10. Reagentes de síntese para complexos do bloco 1.

4.2.1.1 Complexo C1 - $[\text{Cu}(\text{S}_3\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_4)](\text{ClO}_4)_2$

Obteve-se o ligante utilizado para a formação de C1 a partir da reação entre 2 mmols de tiofeno-2-carboxaldeído (0,224 g) e 0,66 mmols de TREN *tris*(2-aminoetil)amina (0,438 g) em 4 mL de acetona P.A. Deixou-se a reação sob agitação constante em temperatura ambiente (23 °C) por 2 horas. Cristais amarelo-pálido surgiram após 24 horas sob lenta evaporação do solvente.

A partir de 0,15 mmols do ligante sintetizado (0,064 g), adicionou-se 0,15 mmols do sal metálico de cobre $\text{Cu}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (0,055 g) em um balão reacional contendo 10 mL de etanol. Manteve-se a mistura reacional sob temperatura de refluxo (~70°C) por 4 horas. Cristais amarelos surgiram 2 dias após sua síntese sob lenta evaporação do solvente.

4.2.1.2 Complexo C2 - $[\text{Cu}(\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{N}_7)](\text{ClO}_4)_2$

Obteve-se o ligante utilizado para a formação de C2 a partir da reação entre 1 mmol de piridina-2-carboxaldeído (0,107 g) e 0,33 mmols de TREN *tris*(2-aminoetil)amina (0,050 g) em 7 mL de etanol. Deixou-se a solução etanólica em

temperatura de refluxo (75-80°C) e agitação por aproximadamente 1 hora. Deixou-se o produto sob lenta evaporação do solvente e 24 horas após sua síntese formou-se um composto oleoso, o L1.

A partir de 0,15 mmols do ligante sintetizado (0,062 g), foram adicionados 0,15 mmols do sal metálico de cobre $\text{Cu}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (0,055 g) em 10 mL de etanol. Deixou-se a solução etanólica sob temperatura de refluxo (75-80°C) e agitação por aproximadamente 3 horas. Obteve-se cristais de coloração marrom-escuro após 5 dias de sua síntese.

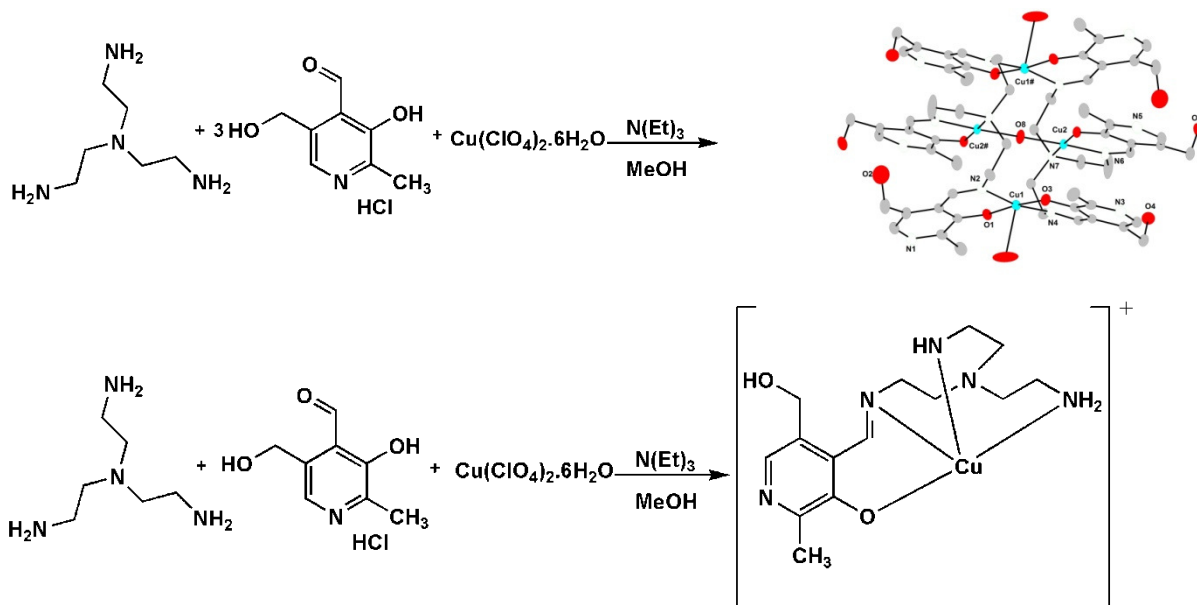
4.2.1.3- Complexo C3 - $[\text{Cu}(\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{O}_3\text{N}_4)(\text{H}_2\text{O})]^{+}(\text{ClO}_4)^{-}_2$

Utilizou-se como ligante na formação de C3 o produto obtido a partir da reação entre 0,5 mmols de furfural-2-carboxaldeído (0,048 g) e 0,17 mmols de TREN *tris*(2-aminoetil)amina (0,025 g) em 5 mL de metanol. Deixou-se a solução metanólica sob temperatura de refluxo (75-80°C) e agitação magnética constante por aproximadamente 3 horas. Deixou-se o produto sob lenta evaporação do solvente e após 24 horas de sua síntese, obteve-se um produto oleoso, o L3.

A partir de 0,10 mmols do ligante sintetizado (0,038 g), adicionou-se 0,10 mmols do sal metálico de cobre $\text{Cu}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (0,038 g) em 8 mL de metanol. Deixou-se a solução metanólica sob temperatura de refluxo (65-70°C) e agitação por aproximadamente 3 horas. Cristais de coloração verde intensa surgiram 5 dias após sua síntese.

4.2.2 Complexos do bloco 2.

Os dois compostos apresentados nesta secção possuem como centro metálico o cobre e como ligante a TREN *tris*(2-aminoetil)amina derivatizada como piridoxal, conforme Esquema 11.



Esquema 11. Reagentes de síntese para complexos do bloco 2.

As variações nos procedimentos experimentais destes dois complexos, que possuem os mesmos reagentes de partida estão apresentadas nas secções 4.2.2.1 e 4.2.2.2.

4.2.2.1 Complexo C4 - $[\text{Cu}_4(\text{C}_{60}\text{H}_{80}\text{N}_{14}\text{O}_{15}(\text{H}_2\text{O})_2)]^+(\text{ClO}_4)^-(\text{H}_2\text{O})_2$

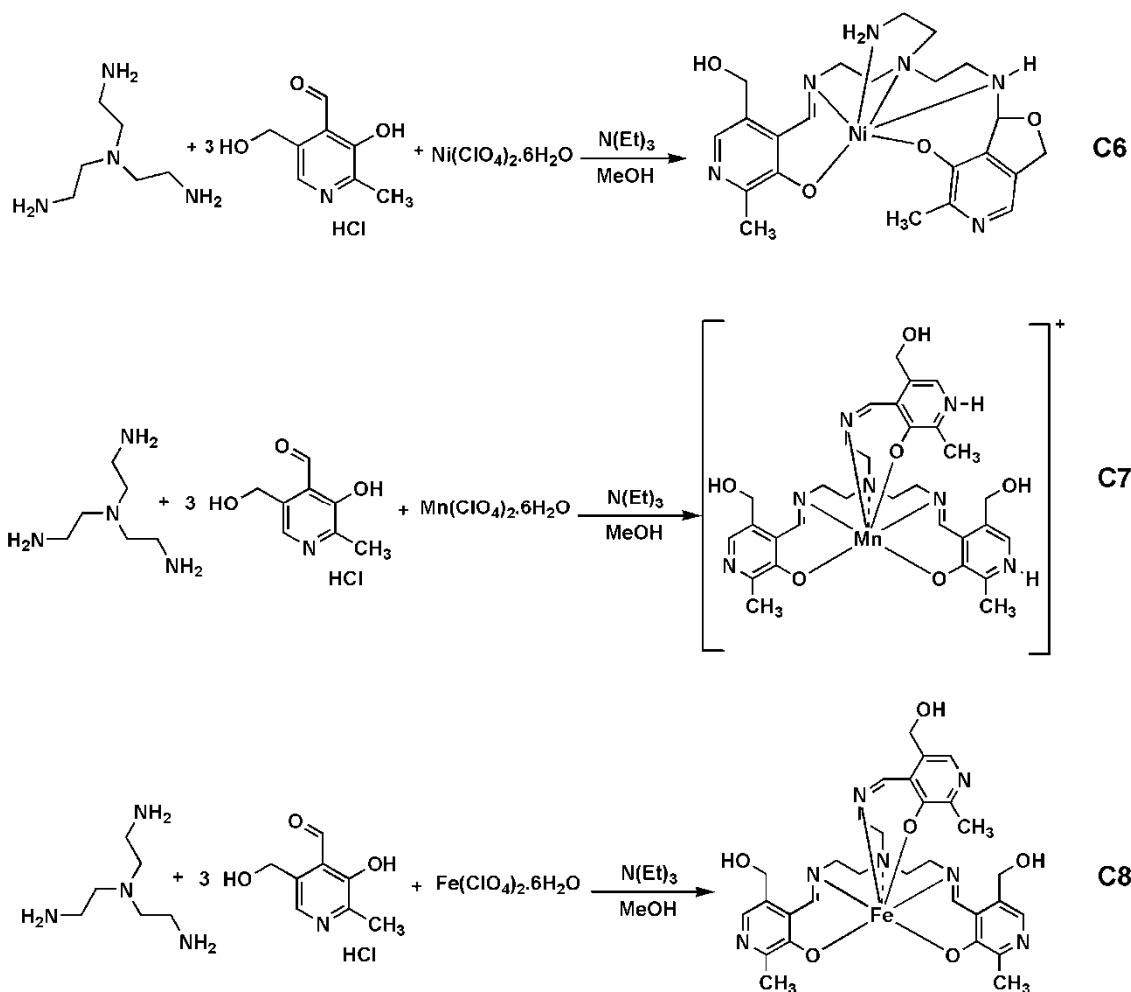
Obeve-se o complexo C4 a partir de reação *in situ*. Deixou-se a solução metanólica contendo 0,146 g do reagente tripodal TREN *tris*(2-aminoetil)amina (1 mmol) e 0,609 g cloridrato de piridoxal (3 mmols) sob constante agitação e temperatura de refluxo (65-70°C) por 15 minutos. Decorrido esse tempo adicionou-se 6 equivalentes de base trietilamina e em seguida o sal metálico (1 equivalente de $\text{Cu}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, o qual dissolveu-se em pequeno volume de metanol e adicionado ao balão reacional gota-a-gota. A reação seguiu sob mesmas condições reacionais de temperatura e agitação por 1 hora adicional. Cristais verde-escuro formaram-se sob lenta evaporação do solvente após 5 dias de sua síntese.

4.2.2.2 Complexo C5 - $[\text{Cu}(\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2)](\text{ClO}_4)$

Para a obtenção do complexo C5 primeiramente adicionou-se 1 mmol do reagente TREN *tris*(2-aminoetil)amina (0,146 g) e perclorato de cobre (0,370 g), em quantidades equimolares (1 mmol) em 10 mL metanol. Após 15 minutos de reação em temperatura de refluxo (65-70°C) e constante agitação, adicionou-se 1 equivalente de base trietilamina (1 mmol; 0,101 g) e 1 equivalente de cloridrato de piridoxal (1 mmol; 0,203 g), de modo a ocorrer em primeira instância a complexação do átomo metálico ao reagente de partida tripodal, para que depois com a adição de somente 1 equivalente de piridoxal, a reação de condensação para formação de base de Schiff ocorresse em apenas um dos braços do tripodal, uma vez que somente 1 equivalente está desprotonado (razão de base e aldeído 1:1). Cristais laminares de coloração verde foram obtidos após 8 horas de sua síntese.

4.2.3 Complexos do bloco 3.

Os três compostos apresentados nesta secção possuem diferentes centros metálicos como níquel, manganês e ferro, mas todos possuem como ligantes bases de Schiff derivatizadas a partir do piridoxal e a amina terciária TREN *tris*(2-aminoetil)amina, conforme Esquema 12.



Esquema 12. Reagentes de síntese para complexos do bloco 3.

As variações nos procedimentos experimentais destes três complexos, que possuem os reagentes de partida de ligantes iguais estão apresentadas nas secções 4.2.3.1, 4.2.3.2 e 4.2.3.3.

4.2.3.1 Complexo C6 - [Ni(C₂₂H₃₀N₆O₄)](H₂O)₇

Obteve-se o complexo C6 a partir de uma reação *in situ*. Adicionou-se 1 mmol do reagente TREN *tris*(2-aminoetil)amina (0,146 g) e 3 mmols de cloridrato de piridoxal (0,609 g) em metanol. Deixou-se a solução metanólica sob agitação e temperatura de refluxo (65-70°C) por aproximadamente 10 minutos e então adicionou-se a base trietilamina (3 mmols; 0,303 g) e 1 equivalente do sal metálico Ni(ClO₄)₂·6H₂O (1 mmol; 0,365 g). A reação seguiu sob mesmas condições de

temperatura e agitação 5 horas adicionais. Cristais vermelhos formaram-se 4 horas após sua síntese.

4.2.3.2 Complexo C7 - $[\text{Mn}(\text{C}_{30}\text{H}_{38}\text{N}_7\text{O}_6)]^+(\text{ClO}_4)^-(\text{H}_2\text{O})$

Obteve-se o complexo C7 a partir de uma reação *in situ*. À solução metanólica de TREN *tris*(2-aminoetil)amina (1 mmol; 0,146 g) e cloridrato de piridoxal (3 mmols; 0,609 g) adicionou-se 3 equivalentes de base trietilamina (0,303 g). Deixou-se em constante agitação e temperatura de 32 °C por aproximadamente 15 minutos e decorrido esse tempo adicionou-se o sal metálico $\text{Mn}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (1 mmol; 0,253 g) e a reação seguiu sob mesmas condições de temperatura e agitação por 30 minutos adicionais. Obteve-se cristais vermelho-escuro sob lenta evaporação do solvente após 4 dias após sua síntese.

4.2.3.3 Complexo C8 - $[\text{Fe}(\text{C}_{30}\text{H}_{36}\text{N}_7\text{O}_6)]^+(\text{H}_2\text{O})$.

Obteve-se o complexo C8 a partir de uma reação *in situ*. À solução metanólica de TREN *tris*(2-aminoetil)amina (1 mmol; 0,348 g) e cloridrato de piridoxal (3 mmols; 0,609 g) foi adicionado 3 equivalentes de base trietilamina (0,303 g). A reação de condensação seguiu sob agitação constante em temperatura aproximada de 50 °C por 30 minutos. Transcorrido o tempo de síntese do ligante, adicionou-se o sal metálico $\text{Fe}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ ao balão reacional em pequeno excesso estequiométrico (1,1 mmols; 0,389 g). Seguiu-se a reação sob mesmas condições de temperatura e agitação por mais 1 hora e 45 minutos. Cristais escuros, de coloração vinho, formaram-se 6 dias após sua síntese.

4.3 – Técnicas de Caracterização Utilizadas

Depois de sintetizados todos os compostos foram caracterizados por difração de raios X em monocristal, voltametria cíclica, espectroscopia de absorção na região do infravermelho e ultravioleta/visível, análise elementar e por fim os ensaios

colorimétricos de fotorredução do NBT e citotoxicidade frente à *Caenorhabditis elegans in vivo*.

4.3.1 – Difração de Raios X em Monocristal

Coletaram-se os dados de raios X por meio de um difratômetro Bruker Kappa APEX II CCD (*Charge Coupled Device Detector*), pertencente ao Departamento de Química da Universidade Federal de Santa Maria. Para tanto, empregou-se a radiação monocromática de Mo, com $K\alpha$ de 0,71073 Å, obtida por meio de um monocromador de grafite e temperatura ambiente. Além do difratômetro Bruker D8 Venture Photon 100 com tubo Micro-focus Mo (para os complexos C4, C5, C6 e C7).

Todas as estruturas foram solucionadas empregando-se métodos diretos através do programa SHELXS-97.⁸⁶ Os refinamentos foram realizados com o pacote de programas SHELXL-97 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 hidrogenoides.

Os átomos não hidrogenoides 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 hidrogenoides. As projeções gráficas das estruturas cristalinas e seus empacotamentos cristalográficos foram executadas através dos programas DIAMOND⁸⁷ e MERCURY.⁸⁸

A tabela dos parâmetros cristalográficos se encontra no anexo E, página 133.

4.3.2 – Análises por Voltametria Cíclica

Os voltamogramas cíclicos foram realizados em um *Auto Lab Eco Chemie* (PGSTAT32N) em temperatura ambiente, sob atmosfera de argônio e utilizando DMF seco. Realizou-se os experimentos em um sistema padrão de três eletrodos, sendo eles o eletrodo de trabalho de carbono vítreo; o eletrodo auxiliare de platina; e TBAPF₆ (tetrabutylamônio-hexafluorofosfato) de grau eletroquímico foi usado como

como eletrodo suporte. Paramonitorar o eletrodo de referência, o par Fc^+/Fc foi utilizado como padrão interno de referência ($E_{1/2} = 400 \text{ mV versus NHE}$).

4.3.3 – Espectroscopia na Região do Infravermelho

Efetou-se a análise de espectroscopia no infravermelho de todos os ligantes e complexos em um espectrômetro *Bruker Tensor-27* na região de $4000 - 400 \text{ cm}^{-1}$. Este equipamento pertence ao Departamento de Química da Universidade Federal de Santa Maria.

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

As bandas significativas dos compostos (ligantes e complexos) sintetizados encontram-se na parte de resultados e os espectros estão no Anexo A.

4.3.4 – Espectroscopia na Região do UV-Vis

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

Os dados da espectroscopia eletrônica UV-Vis, referente à estabilidade dos compostos, bem como a visualização de suas bandas características, encontram-se no Capítulo 5, na discussão de resultados.

4.3.5 – 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. Os dados referentes às análises elementares encontram-se na secção de resultados, capítulo 5.

3.5.4. Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear

O espectro de RMN ^1H dos ligantes L1, L2 e L31 foram obtidos em um espectrômetro *Bruker* DPX-400 e 200 localizado no Departamento de Química – UFSM. Para os dados de ^1H utilizaram-se tubos de 5,0 mm, temperatura de 300 K e concentração aproximada de 0,5mol/L para as amostras dissolvidas em clorofórmio deuterado (CDCl_3) para L3 e dimetilsulfóxido deuterado (DMSO-d_6) para os ligantes L1 e L2.

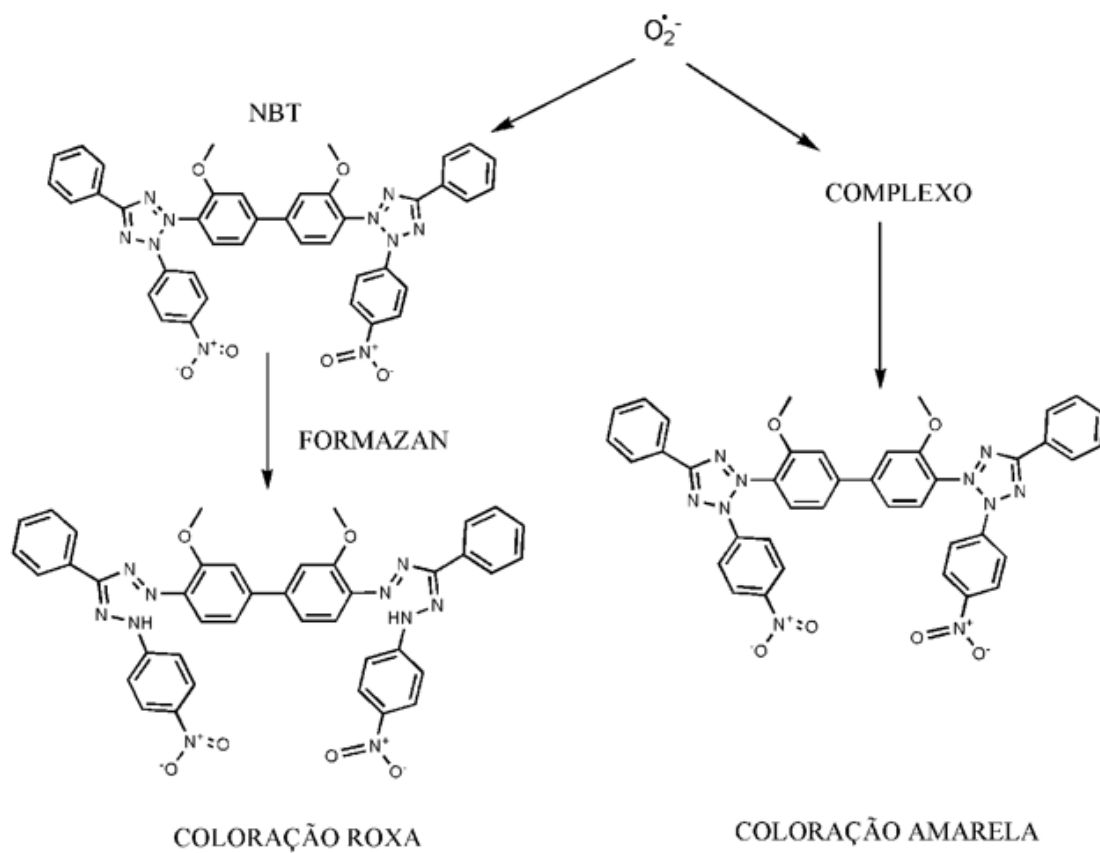
4.3.6 – Atividade Catalítica Mimética à SOD

4.3.6.1 Conceitos Fundamentais

O ensaio é baseado na cinética de competição entre o corante NBT (Nitroblue Tetrazolium) com a substância de potencial atividade SOD na captura de radicais superóxidos. Espera-se que os compostos-testes que não apresentem a atividade catalítica de dismutação da espécie reativa não interfiram na reação entre este e o indicador NBT, Esquema 13, proporcionando assim a formação do composto *formazan*, um produto de coloração roxa intensa, observado espectrofotometricamente por intensa absorção no comprimento de onda de 560 nm.

As espécies reativas são geradas por feixe de radiação fluorescente, pois a solução de riboflavina (de concentração conhecida) deve absorver esta energia e passar para um estado excitado, mais energético, que na presença de um composto redutor (metionina), forma a espécie denominada semi-quinona, que logo após formada reage com o oxigênio molecular atmosférico gerando o íon superóxido em solução. O íon superóxido gerado, por sua vez, reagirá com o corante/indicador NBT ou com o complexo de potencial atividade catalítica, caso este tenha atividade de dismutação mimética à enzima superóxido dismutase, caracterizando o ensaio de competição cinética.

O método de captura do $O_2^{\cdot-}$ foi proposto inicialmente por McCord e Fridovich,⁸⁰ em 1969, e os ensaios ganharam robustez com o passar dos anos.



Esquema 13. Competição cinética para avaliação da atividade catalítica da substância-teste.

4.3.6.2 – Especificações das Análises

As soluções reagentes necessárias para a análise UV-Vis de fotorredução do NBT, Tabela 6, foram preparadas segundo o método original proposto.⁸⁰

Tabela 6. Soluções utilizadas nos testes de atividade catalítica dos complexos.

Reagentes	Volume/Concentração (M)
Solução tampão-fosfato (pH 7,8)	2,400mL
Metionina	0,450 mL/9,53 x 10 ⁻³
NBT	0,100 mL/3,82 x 10 ⁻⁷
Riboflavina	0,200 mL/3,2 x 10 ⁻⁶
Substância teste	0,050 mL/Variável

Após o preparo das soluções, ensaios em triplicata de cada concentração foram realizados da seguinte maneira e ordem cronológica:

Teste inicial: Análise qualitativa da atividade SOD

A concentração do complexo utilizada foi de 1 mg da substância dissolvida em 1 mL de DMF, ou equivalentes, e foi denominada concentração 100%. Diluições 1:1 foram realizadas a partir desta primeira concentração 100%, de modo que a segunda concentração é de 50%, a terceira é de 25%, a quarta 12,5%, a quinta 6,25% e por último a sexta concentração de 3,125%.

Em 3 tubos de ensaios idênticos (diâmetro, comprimento e espessura) adicionou-se 2,4 mL de tampão fosfato; 0,45 mL de metionina; 0,1 mL de NBT; 0,05 mL do complexo dissolvido na concentração 100% e, exatamente no momento da leitura da absorvância pelo espectrofotômetro, adiciona-se 0,2 mL da solução de riboflavina. Em um quarto tubo de ensaio (idêntico aos outros 3) não adiciona-se o complexo dissolvido, mas somente o diluente DMF, de modo que em todos os tubos de ensaio estão contidos 3,2 mL de soluções reagentes. Repete-se o procedimento para as demais concentrações.

Após a adição da riboflavina lê-se a absorbância no comprimento de onda de 560 nm e a partir daí as soluções passam a receber radiação de duas lâmpadas

circulares fluorescentes (especificações em Anexo, Figura 77) por exatos 15 minutos.

Faz-se novamente a leitura de absorvância decorrido o tempo proposto.

Teste final: Análise quantitativa da atividade SOD

A partir da atividade catalítica apresentada pelo teste inicial, novas concentrações de complexo foram preparadas, de modo a diminuir o intervalo de erro das análises, uma vez que estamos tratando de soluções muito diluídas (apenas 0,05 mL da solução de complexo são adicionados à cubeta). As novas concentrações levam em conta o valor de IC₅₀ apresentado no ensaio qualitativo, com intervalos tão pequenos quanto possíveis, nas novas 6 concentrações analisadas.

Os procedimentos b, c e d foram realizados da mesma maneira que no teste inicial.

De posse das leituras de absorvâncias iniciais e finais para cada concentração, buscou-se o valor da concentração referente à inibição de 50% do *formazan* formado no tubo de ensaio em que não houve a adição do complexo, o que implica que os outros 50% quem capturou o radical superóxido (ou ganhou a competição) foi a substância teste.

As atividades de captura do íon-radical superóxido pelo método descrito estão apresentados no capítulo 5, na segunda parte da discussão dos resultados.

4.3.7 – Atividade Citotóxica frente à *Caenorhabditis elegans*

4.3.7.1 – Conceitos Fundamentais

Caenorhabditis elegans é uma espécie de nematódeo da família *Rhabditidae* que mede cerca de 1 milímetro de comprimento e vive em ambientes temperados. Tornou-se um importante modelo para o estudo da biologia, especialmente a biologia do desenvolvimento, desde a década de 1970.⁸⁹ *C. elegans* foi o primeiro animal multicelular a ter seu genoma sequenciado. É um excelente organismo modelo para estudos devido ao seu tamanho diminuto, sua fácil criação, seu curto

ciclo de vida (de ovo a adulto em aproximadamente quatro dias), apresenta poucas células e sua manipulação genética é relativamente simples.⁹⁰

4.3.7.2 – Especificações da Análise

Vermes em estágio larval L4 foram expostos aos complexos C1, C2 e C3 em diferentes concentrações por uma hora. Os vermes foram então transferidos para tubos cônicos de 1,5 mL contendo tampão para decantação e mantidos sob constante agitação. A contagem da sobrevivência foi realizada 24 horas após a exposição dos vermes aos complexos.

Capítulo 5

Apresentação e Discussão dos Resultados

CAPÍTULO 5 – APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Os resultados a serem apresentados neste trabalho tratam da **1)** caracterização estrutural por difração de raios X em monocristal, **2)** análise espacial dos átomos envolvidos no empacotamento cristalino, **3)** atividade catalítica apresentada para a dismutação do radical superóxido pelo método de competição cinética frente ao NBT e **4)** avaliação citotóxica frente à *Caenorhabditis elegans*.

Os resultados obtidos serão apresentados e discutidos separadamente em duas partes. A primeira tratará dos dois primeiros itens expostos acima e na segunda parte são discutidos a reatividade destes novos compostos, aplicabilidade deste trabalho como potenciais agentes terapêuticos e também serão apresentados os voltamogramas e estabilidade dos complexos.

5.1 – Complexos do bloco 1

5.1.1 – Complexo C1 - $[\text{Cu}(\text{S}_3\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_4)(\text{ClO}_4)_2]$

O ligante obtido pela condensação do reagente tripodal TREN e tiofeno-2-carboxaldeído possui bandas no infravermelho com estiramentos $\nu(\text{C}=\text{N})$ 1637 cm^{-1} , $\nu(\text{C}-\text{H})_{\text{sp}^3}$ 2945 cm^{-1} , $\nu(\text{C}-\text{H})_{\text{sp}^2}$ 2875 cm^{-1} , $\nu(\text{C}-\text{N})$ 1152 cm^{-1} , $\nu(\text{C}-\text{S})$ 721 cm^{-1} . Rendimento: 88%. Fórmula molecular L1: $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{S}_3$ (M.M.: 428,649 g). Pela análise elementar: C, 58,84%; H, 5,64% e N 13,07% (calculado) e C, 58,85%; H, 5,65% e N, 13,10% (experimental, massa molecular: 428,116 g). (400 MHz, DMSO- d_6 , 25 °C) δ (ppm) = 8.32 (s, 3H, imina), 7.59 (m, 3H, H_{ar}), 7.23 (m, 3H, H_{ar}), 7.10 (m, 3H, H_{ar}), 3.55 (t, 6H CH_2), 2.79 (t, 3H, CH_2).

O complexo C1 pode ser visualizado estruturalmente na Figura 18. As principais bandas verificadas no infravermelho, apresentam estiramentos $\nu(\text{C}=\text{N})$ 1618 cm^{-1} , $\nu(\text{C}-\text{H})_{\text{sp}^3}$ 2918 cm^{-1} , $\nu(\text{C}-\text{H})_{\text{sp}^2}$ 2845 cm^{-1} , $\nu(\text{C}-\text{N})$ 1105 cm^{-1} , $\nu(\text{C}-\text{S})$ 723 cm^{-1} . Rendimento: 67% (0,059 g). Massa molecular: 591,644 g. Pela análise elementar: C, 36,50%; H, 3,50% e N, 8,11% (calculado) e C, 36,61%; H, 3,48%; N, 8,16% (experimental).

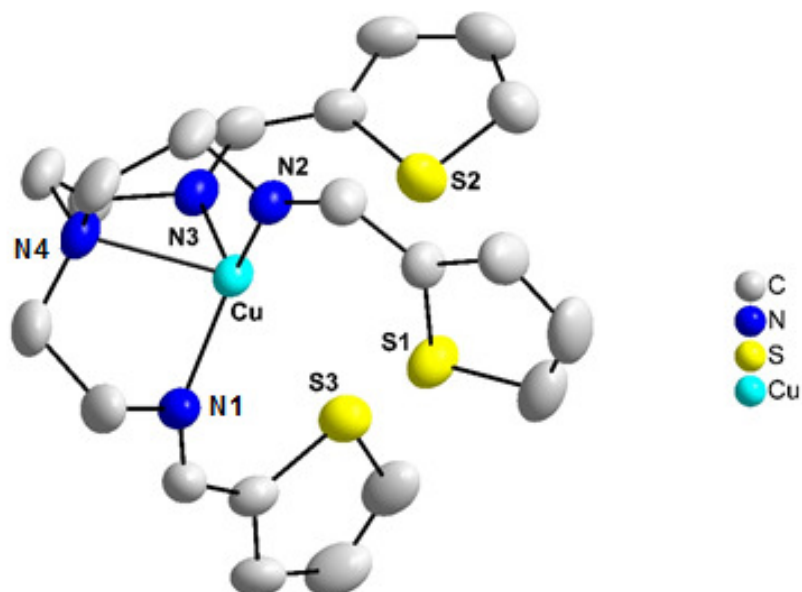


Figura 18. Projeção ORTEP da estrutura molecular do complexo C1. Os contra-íons de perclorato e os hidrogênios foram omitidos para melhor visualização. Elipsoides com percentual térmico de 50%.

Analisando-se as reflexões coletadas, mais especificadamente a classe integral (hkl), verifica-se que não ocorrem extinções sistemáticas nesta classe. Desta observação deduz-se que a cela unitária está atrelada ao tipo de Bravais P .

A Tabela 7 apresenta as condições de reflexões observadas para as classes integral, zonal e serial, vinculadas ao tipo de Bravais e aos operadores de simetria cristalográficos pertinentes ao grupo espacial $Pbcn$ ($N^{\circ} 60$ – *International Tables of Crystallography*).⁹¹

Tabela 7. Condições de reflexão pertinentes ao grupo espacial ortorrômbico $Pbcn$.

Domínio da condição	Reflexão	Condição de reflexão	Interpretação
Integral	hkl	-	Tipo Bravais P
Zonal	$0kl$	$k = 2n$	Operador b
Zonal	$h0l$	$l = 2n$	Operador c
Zonal	$hk0$	$h + k = 2n$	Operador n
Serial	$h00$	$h = 2n$	Operador 2
Serial	$0k0$	$k = 2n$	Operador 2_1
Serial	$00l$	$l = 2n$	Operador 2_1

Esse grupo espacial possui o conjunto de elementos de simetria: identidade, centro de inversão, eixo de rotação de ordem 2 e de rotação-translação (2_1) e plano de reflexão-translação (*glide-plane*). O pictograma está apresentado na Figura 19.

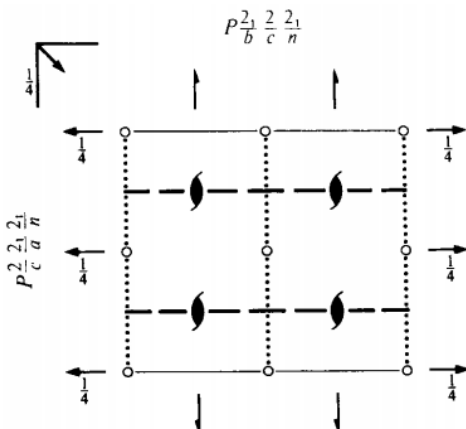


Figura 19. Pictograma para o grupo espacial *Pbcn* extraído da ITC.⁹¹

A solução da estrutura foi obtida empregando-se métodos diretos, através do programa SHELXS.⁹⁴ Após o refinamento foi constatado a existência de oito unidades assimétricas do composto em cada cela unitária, os quais podem ser visualizados na Figura 20.

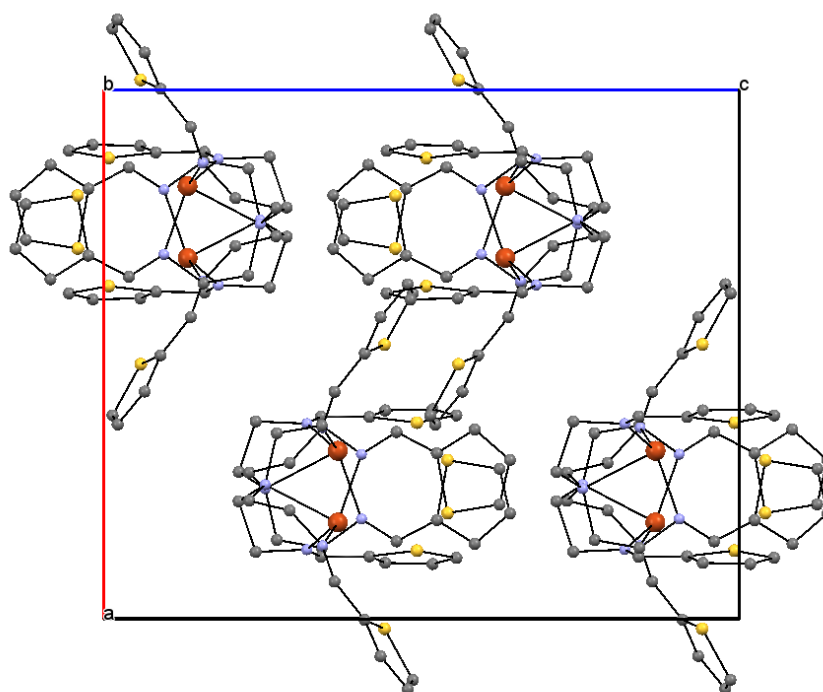


Figura 20. Cela unitária ortorrômbica visualizada na direção cristalográfica [010].

Analisando o pictograma do grupo espacial *Pbcn*, a identificação dos elementos de simetria constituintes do empacotamento cristalino, torna-se clara a visualização de seu arranjo espacial dentro de uma única cela unitária, com um centro de inversão próximo a um dos “braços” tiofênicos, a reflexão-translação próximo ao segundo “braço” do tripodal (perpendicular ao plano) e por fim o eixo de rotação de ordem 2 na última porção contendo o tiofeno, existentes na unidade assimétrica.

Pode-se observar que no complexo C1 o ligante atua de forma tetradentada, coordenando-se ao centro metálico pelas 3 bases de Schiff formadas a partir da condensação da nitrogênio proveniente da amina primária com a carbonila do tiofeno-2-carboxaldeído e também com o nitrogênio terciário constituinte do ligante tripodal. Os anéis tiofênicos não exibem um alinhamento paralelo, estando aproximadamente ortogonais, com os átomos de enxofre próximos e com uma geometria trigonal entre si, com o centro metálico (se projetado) no baricentro de um triângulo equilátero, como mostra a Figura 21.

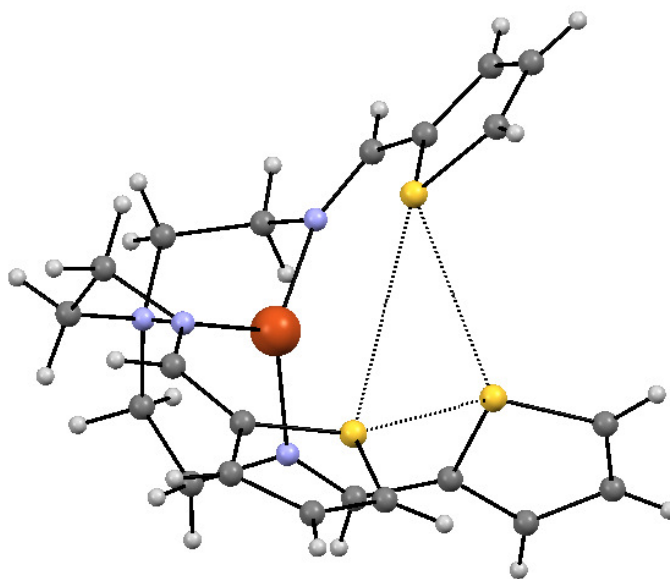


Figura 21. Ortogonalidade dos braços tiofênicos do complexo C1 e geometria trigonal entre os átomos de enxofre.

O estado de oxidação II foi atribuído à presença de dois contra-íons de perclorato presentes na esfera de coordenação e pelas ligações neutras entre o centro metálico e os átomos coordenantes. As distâncias entre os átomos presentes no sítio de coordenação estão apresentadas na Tabela 8.

Tabela 8. Comprimento de ligações entre o centro metálico em C1 e seus átomos coordenantes.

Ligação entre os átomos	Comprimento de ligação (Å)
Cu-N(1) _{imina}	1,995
Cu-N(2) _{imina}	2,030
Cu-N(3) _{imina}	2,000
Cu-N(4) _{amina}	2,308

A geometria de coordenação é díspar da idealização tetraédrica, estando o cátion central posicionado aproximadamente no centro da face basal de uma pirâmide trigonal, fato evidenciado pelos ângulos de ligação apresentados na Tabela 9, muito distantes de 109,28 °.

Tabela 9. Ângulos entre os formadores da geometria piramidal trigonal.

Ligações entre os átomos	Ângulo (°)
N(4)-Cu-N(2)	81,96
N(4)-Cu-N(3)	82,32
N(4)-Cu-N(1)	83,20
N(2)-Cu-N(3)	117,78
N(2)-Cu-N(1)	114,73
N(3)-Cu-N(1)	122,45

O ligante cristalino utilizado na formação do complexo já havia sido relatado na literatura⁹² em 2013 e denominado como TTME *tris*[4-(2-tienil)-3-aza-3-butenil]amina. A complexação deste ligante com o cobre ocorreu de maneira similar ao composto sintetizado neste trabalho, entretanto, aquele sintetizado por Kay e colaboradores⁹² apresentou uma geometria bipiramidal trigonal distorcida, por haver um oxigênio de um íon nitrato (proveniente do sal metálico utilizado) em uma quinta posição de coordenação que está aproximadamente axial ao nitrogênio terciário do tripodal (174 °). As médias de distâncias de duas ligações Cu-N(imina) estão na faixa de 2,016 Å, enquanto que a outra ligação Cu-N(imina) é significativamente mais longa que as demais (2,288 Å) devido ao impedimento estérico proporcionado pela entrada do íon nitrato. A ligação Cu-N(amina) de comprimento 2,063 Å é menor do que a encontrada para o complexo C1 de 2,307 Å e esta variação é

possivelmente devido à aproximação das bases de Schiff ao centro metálico para que assim os heteroátomos estejam mais próximos entre si, com uma distância média de 3,653 Å, deixando a nitrogênio terciário mais afastado do cátion de cobre. A esta explicação também pode estar associada à disposição espacial do par de elétrons livres do nitrogênio terciário, que no complexo sintetizado está provavelmente menos direcionado ao átomo metálico central do que o nitrogênio imínico.

5.1.2 Complexo C2 - $[\text{Cu}(\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{N}_7)](\text{ClO}_4)_2$

O ligante obtido pela condensação do reagente tripodal *TREN* e piridina-2-carboxaldeído possui bandas no infravermelho com estiramentos $\nu(\text{C}=\text{N})$ 1610 cm^{-1} , $\nu(\text{C}-\text{H})_{\text{sp}^3}$ 2941 cm^{-1} , $\nu(\text{C}-\text{H})_{\text{sp}^2}$ 2834 cm^{-1} , $\nu(\text{C}-\text{N})$ 1100 cm^{-1} . Rendimento: 77% (0,105 g). Fórmula molecular: $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{N}_7$ (413,529 g); 400 MHz, CDCl_3 , $25\text{ }^\circ\text{C}$ δ (ppm) = 7.97 (s, 3H, imina), 7.49 (d, 3H, H_{ar}), 6.55 (m, 3H, H_{ar}), 6.45 (m, 3H, H_{ar}), 3.65 (t, 6H, $-\text{CH}_2$), 2.91 (t, 6H, $-\text{CH}_2$).

O complexo C2 pode ser visualizado estruturalmente na Figura 22. As principais bandas verificadas no infravermelho apresentam estiramentos $\nu(\text{C}=\text{N})$ 1599 cm^{-1} , $\nu(\text{C}-\text{H})_{\text{sp}^3}$ 2917 cm^{-1} , $\nu(\text{C}-\text{H})_{\text{sp}^2}$ 2858 cm^{-1} , $\nu(\text{C}-\text{N})$ 1096 cm^{-1} . Rendimento: 32% (0,032 g). Massa molecular: 675,973 g. Pela análise elementar: C, 42,64%; H, 4,03% e N, 14,50% (calculado) e C, 42,65%; H, 4,06% e N, 14,53% (experimental, massa molecular 674,059 g).

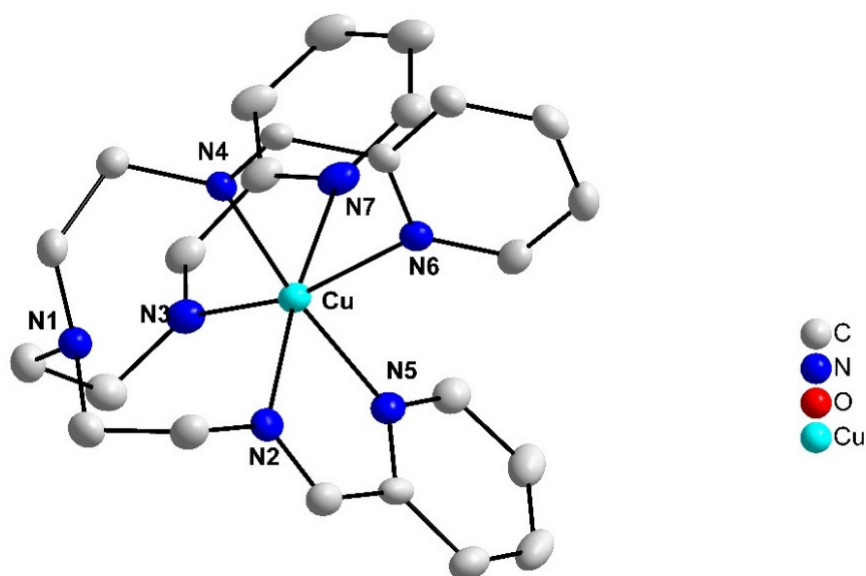


Figura 22. Projeção ORTEP da estrutura molecular do complexo C2. Os contra-íons de perclorato e os hidrogênios foram omitidos para melhor visualização. Elipsoides com percentual térmico de 50%.

Pela análise das reflexões coletadas verificou-se que o complexo C2 cristaliza no sistema monoclinico, grupo espacial $C2/c$ (Nº 15 – *International Tables of Crystallography*)⁹¹ e inclui oito unidades assimétricas na cela unitária, Figura 23.

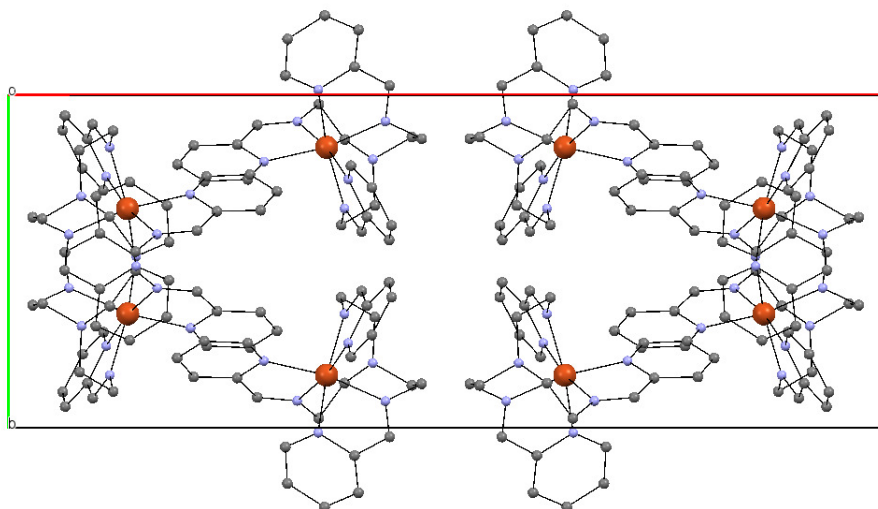


Figura 23. Cella unitária monoclinica vista da direção cristalográfica [001].

Os dados contidos na Tabela 10 resumem as condições de reflexão para as classes integral, zonal e serial pertinentes ao grupo espacial monoclinico $C2/c$.

Tabela 10. Condições de reflexão pertinentes ao grupo espacial monoclinico $C2/c$.

Domínio da condição	Reflexão	Condição de reflexão	Interpretação
Integral	Hkl	$h + k = 2n$	Tipo Bravais C
Zonal	$0kl$	$k = 2n$	Operador c
Zonal	$hk0$	$h + k = 2n$	Operador c
Zonal	$h0l$	$h = 2n$	Operador c
Zonal	$h0l$	$k = 2n$	Operador c
Serial	$h00$	$h = 2n$	Operador 2
Serial	$00l$	$l = 2n$	Operador 2_1
Serial	$0k0$	$k = 2n$	Operador 2

Este grupo espacial apresenta uma simetria de Laue $2/m$. Os operadores de simetria contidos no grupo incluem: eixo de rotação de ordem 2, eixo de rotação-translação, eixo de rotação-translação (*glide plane*) e centro de inversão. O pictograma relacionado ao grupo está apresentado na Figura 24.

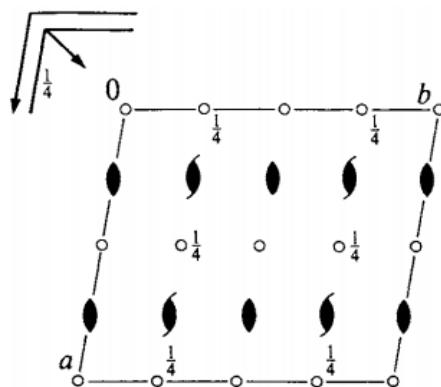


Figura 24. Pictograma para o grupo espacial C2/c extraído da ITC.⁹¹

O ligante tripodal está atuando de forma hexadentada com o centro metálico, de modo que os três nitrogênios imínicos e os três nitrogênios da porção piridil estão se coordenando ao cobre. A Tabela 11 mostra as respectivas distâncias de ligação.

Tabela 11. Comprimento de ligações entre o centro metálico e seus átomos coordenantes.

Ligação entre os átomos	Comprimento de ligação (Å)
Cu-N(2) _{imina}	2,226
Cu-N(3) _{imina}	2,071
Cu-N(4) _{imina}	2,027
Cu-N(5) _{piridil}	2,041
Cu-N(6) _{piridil}	2,137
Cu-N(7) _{piridil}	2,387

O átomo de cobre, de número de coordenação 6 apresenta uma geometria aproximada de bipirâmide de base quadrada. Os ângulos entre os átomos, Tabela 12, e distâncias de ligações justificam a geometria.

Tabela 12. Ângulos entre os formadores da geometria de C2.

Ligação entre os átomos	Ângulo (°)
N(3)-Cu-N(5)	96,13
N(3)-Cu-N(4)	96,94
N(5)-Cu-N(6)	90,26
N(6)-Cu-N(4)	79,46
N(7)-Cu-N(2)	171,50

O cátion metálico está situado no centro da biperâmide. Nos vértices da base quadrada encontram-se dois nitrogênios imínicos, o de maior e menor comprimento de ligação e os dois nitrogênios da porção piridil, similar como os imínicos (de maior e menor distância de ligação); Os dois nitrogênios restantes, o imínico e o piridil de comprimento de ligações intermediárias, encontram-se nos ápices da biperâmide e possuem comprimentos de ligação de 2,071 Å e 2,137 Å, respectivamente.

O ligante utilizado na formação de C2, o *tris*[2-(2-piridilmetileneimino)etil] amina já havia sido relatado na literatura em 2006 por Shu-Ni Li e colaboradores.⁹³ Os autores coordenaram ao ligante um centro metálico de manganês. Assim como o complexo sintetizado neste trabalho, a estrutura molecular do complexo referenciado possui o cátion metálico no estado de oxidação (II), apresenta número de coordenação igual a 6 (3 nitrogênios imínicos e 3 nitrogênios piridínicos), sua cela unitária é monoclinica e possui parâmetros muito semelhantes ao complexo C2, como pode ser visualizado na Tabela 13.

Tabela 13. Comparação entre o complexo C2 com composto já publicado.

Parâmetros de cela	Complexo C1 (Cu)	[93] (Mn)
Cela unitária	Monoclinica	Monoclinica
Grupo espacial	<i>C2/c</i>	<i>C2/c</i>
<i>a</i> (Å)	28,1028	28,3550
<i>b</i> (Å)	10,4602	10,7721
<i>c</i> (Å)	19,1483	19,4761
β (°)	101,740	101,070
<i>V</i> (Å ³)	5511,1	5838,1
<i>Z</i>	8	8

No que tange à distância de ligações o complexo sintetizado neste trabalho apresenta variações ao composto comparado anteriormente. No complexo de manganês todas as ligações do centro metálico com os nitrogênios piridínicos são maiores do que as ligações com as bases de Schiff dentro de um mesmo braço do tripodal, como apresentado na Tabela 14, já no complexo C2 essa relação não é satisfeita uma vez que uma das três ligações do cobre com o nitrogênio piridínico

(Cu-N(5)) é mais curta que as demais (2,041 Å), com exceção da ligação Cu-N(4)_{imina} de 2,027 Å.

O encurtamento da ligação Cu-N(5) é acompanhado de um afastamento da ligação metálica ao nitrogênio imínico dentro de um mesmo braço tripodal, o que causa uma distorção no octaedro, formando uma bipirâmide de base quadrada, e pode estar sendo causado pela proximidade de um dos contra-íons de perclorato interagindo com os hidrogênios presentes nos espaçadores do nitrogênio terciário na bases de Schiff.

Tabela 14. Distância de ligações do complexo (*tris*[2-(2-piridilmetilenoimino)etil]amina) manganês(II)*bis*-(perclorato).

Ligação entre os átomos	Comprimento de ligação (Å)
Mn-N(1) _{piridil}	2,357(4)
Mn-N(2) _{imina}	2,223 (4)
Mn-N(3) _{piridil}	2,367 (4)
Mn-N(4) _{imina}	2,206 (4)
Mn-N(5) _{piridil}	2,294 (4)
Mn-N(6) _{imina}	2,228(4)

5.1.3- Complexo C3 - [Cu(C₂₁H₂₆O₃N₄)(H₂O)].(ClO₄)₂

O complexo C3 pode ser visualizado estruturalmente na Figura 25 e possui como principais bandas no infravermelho aquelas que apresentam estiramentos $\nu(\text{C}=\text{N})$ 1647 cm⁻¹, $\nu(\text{C}-\text{H})_{\text{sp}3}$ 2932 cm⁻¹, $\nu(\text{C}-\text{H})_{\text{sp}2}$ 2817 cm⁻¹, $\nu(\text{C}-\text{N})$ 1089 cm⁻¹, $\nu(\text{O}-\text{H})_{\text{H}_2\text{O}}$ 3443 cm⁻¹.Rendimento aproximado de 47% (0,031 g). Massa molecular: 662,921 g. Pela análise elementar: C, 38,16%; H, 3,97% e N, 8,48% (calculado) e C, 38,16%; H, 3,99% e N, 8,49% (experimental, massa molecular: 659,022 g).

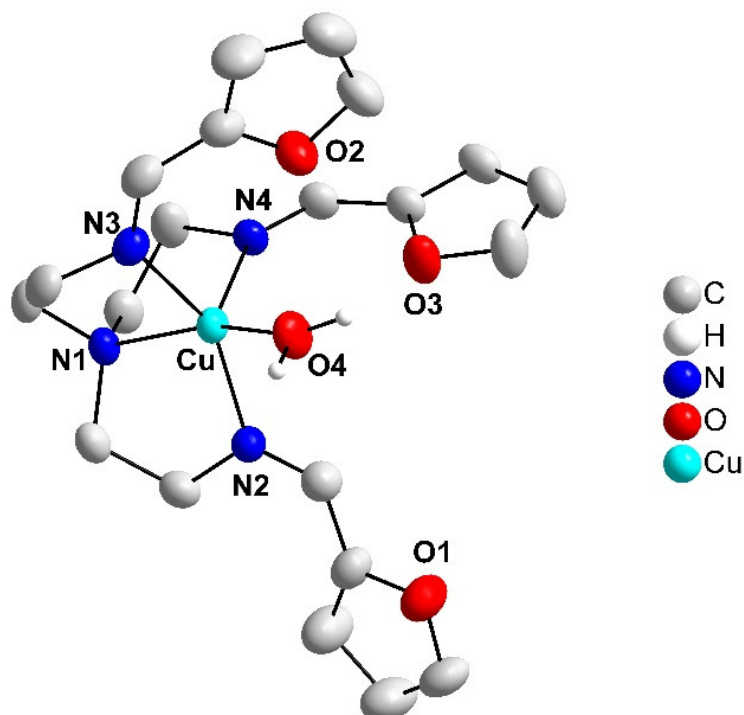


Figura 25. Projeção ORTEP da estrutura molecular do complexo C3. Os hidrogênios e os contra-íons de perclorato foram omitidos para uma melhor visualização (exceto na molécula de H₂O). Os átomos estão representados por elipsoides térmicas com probabilidade de 50%.

A análise das reflexões coletadas por difração de raios X, atribuiu o tipo de Bravais *P* para simetria monoclinica e os elementos de simetria componentes do grupo espacial $P2_1/n$ (N^o 14 – *International Tables of Crystallography*)⁹¹ para a estrutura cristalina do composto.

Os dados contidos na Tabela 15 resumem as condições de reflexão para as classes integral, zonal e serial pertinentes ao grupo espacial monoclinico $P2_1/n$.

Tabela 15. Condições de reflexão pertinentes ao grupo espacial monoclinico $P2_1/n$.

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

O grupo espacial apresenta uma simetria de Laue $2/m$. Os operadores de simetria contidos no grupo incluem: eixo de rotação de ordem 2, eixo de rotação-

translação (2_1), eixo de rotação-translação (*glide-plane*) e centro de inversão. O pictograma relacionado ao grupo está apresentado na Figura 26.

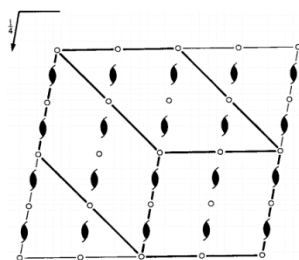


Figura 26. Pictograma para o grupo espacial $P2_1/n$ extraído da ITC.⁹¹

Através da atenta análise da estrutura, Figura 27 (a e b), identifica-se as 4 unidades assimétricas presentes na célula unitária monoclinica, os centros de inversão, os eixos helicoidais (2_1) e os *glides-planes*.

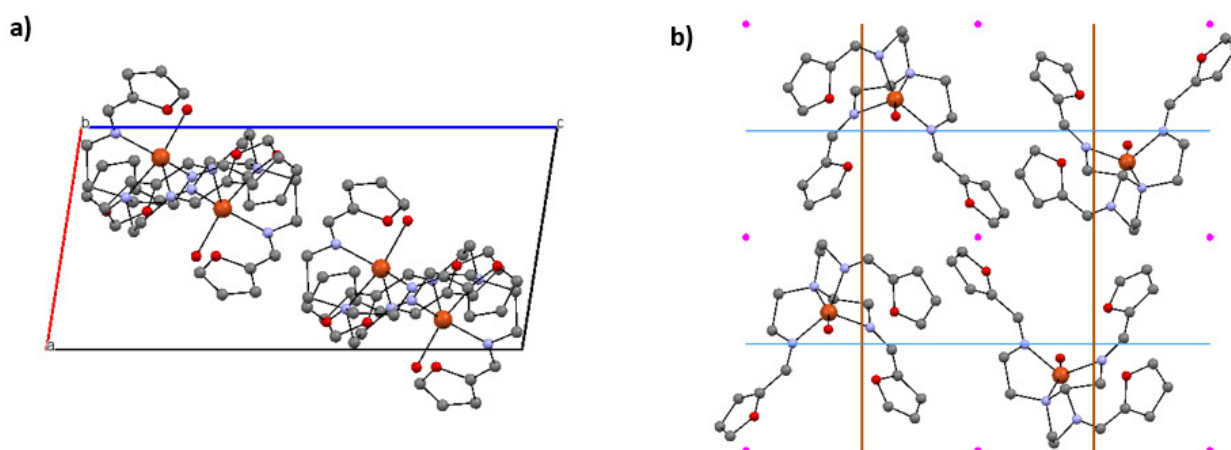


Figura 27. a) Cella unitária do complexo mostrando as 4 unidades assimétricas vista da direção cristalográfica [010] e b) elementos de simetria presente em cada célula unitária, direção [100]. Linhas azuis correspondem a eixos de ordem 2, linhas marrom representam *glide-planes* e esferas rosas, os centros de inversão.

O centro metálico, no complexo 3, possui um número de coordenação igual à 5. O ligante atua de forma tetradentada devido à aproximação dos 3 nitrogênios imínicos (base de Schiff) e o nitrogênio central do ligante tripodal. Uma molécula de água ocupa a quinta posição de coordenação. As distâncias de ligações do cátion de cobre e seus átomos de coordenação estão representadas na Tabela 16.

Tabela 16. Comprimento de ligações entre o cobre e seus átomos coordenantes em C3.

Ligação entre os átomos	Comprimento de ligação (Å)
Cu-N(3) _{imina}	1,9874
Cu-N(2) _{imina}	2,0099
Cu-N(4) _{imina}	2,2342
Cu-N(1) _{amina}	2,0563
Cu-O(4) _{H₂O}	2,0231

Pela análise da unidade assimétrica do complexo 3 e pelas distâncias de ligações atribuídas, pode se perceber que os nitrogênios imínicos possuem diferenças consideráveis no que tange à comprimentos de ligação, mesmo dentro no mesmo tipo de átomo coordenante. Um dos três nitrogênios imínicos é o que possui maior comprimento de ligação com o centro metálico, em relação a todos os átomos coordenantes, os outros dois possuem as menores. Alguns ângulos estão apresentados na Tabela 17.

Tabela 17. Ângulos entre ligações geradoras de geometria bipirâmide trigonal.

Ligações entre os átomos	Ângulo (°)
N(3)-Cu-N(2)	150,73
N(4)-Cu-O(4)	119,03
N(3)-Cu-O(4)	90,92
N(2)-Cu-O(4)	91,18
N(1)-Cu-O(4)	158,58

A ligação com o nitrogênio terciário (presente no centro do ligante tripodal) possui uma distância de ligação intermediária relativo às demais encontradas nesse complexo, com valor igual a 2,056 Å. Em comparação ao complexo 1 sintetizado neste trabalho (N.C. 4) esse valor é menor, visto que no composto com ligante tiofênico, a distância de ligação do nitrogênio terciário e o cátion de cobre é de 2,307 Å. Essa diminuição pode estar relacionada ao tamanho do heteroátomo presente no anel aromático, menor no complexo 3, assim como menor são as distâncias do nitrogênio terciário aos heteroátomos presentes. O átomo de oxigênio presente da molécula de H₂O acaba dispersando as nuvens eletrônicas adjacentes, fazendo com que ocorra um afastamento entre os anéis aromáticos no complexo 3, (distância média entre os átomos de enxofre: 3,653 Å e entre os átomos de oxigênio: 5,142 Å).

Complexo semelhante, mas dinuclear, $[\text{Cu}_2\text{L}^1][\text{BF}_4]_2$, foi sintetizado em 1994 por Qin Lu e colaboradores.⁹⁴ O ligante utilizado pelos autores é constituído basicamente de duas estruturas tripodais e os seus (seis) braços estão compartilhando um dos substituintes do tripodal a partir do carbono presente na base de Schiff. Os cátions de Cu^{II} apresentam-se também com uma geometria bipirâmide trigonal e a diferença mais significativa deste complexo (em relação a cada centro metálico) àquele apresentado neste trabalho é a quinta posição de coordenação ocupada neste último por uma molécula de H_2O . Na Tabela 18 estão apresentadas as distâncias de ligação entre o centro metálico de Cu e átomos presentes na esfera de coordenação de modo a fazer uma comparação entre os dois complexos relatados.

Tabela 18. Distâncias de ligação presente nos sítios de coordenação do composto C3 e complexo dinuclear relatado na literatura.⁹⁴

Ligação entre os átomos ^a	[94]	Complexo 3
Cu-N _(imina)	1,981 Å	1,987Å
Cu-N _(imina)	1,991 Å	2,009 Å
Cu-N _(imina)	2,024 Å	2,234 Å
Cu-N _(amina)	2,388 Å	2,056Å
Cu-O _(H2O)	-	2,023Å

^aátomos equivalentes entre os dois complexos comparados.

O nitrogênio tripodal presente no complexo dinuclear possui uma ligação mais longa para com o átomo de cobre em relação aos nitrogênios imínicos também coordenados. Fato este também evidenciado no complexo apresentado neste trabalho, salvo que neste, por possuir um átomo de oxigênio na esfera de coordenação o ligante tripodal acaba se contraindo e com isto encurtando as ligações presentes.

5.2 – Complexos do bloco 2.

5.2.1. – Complexo C4 - $[\text{Cu}_4(\text{C}_{60}\text{H}_{80}\text{N}_{14}\text{O}_{15}(\text{H}_2\text{O})_2)](\text{ClO}_4)(\text{H}_2\text{O})_2$

O complexo tetramérico, Figura 28, obtido pela condensação do reagente tripodal TREN e piridoxal, possui bandas no infravermelho com estiramentos $\nu(\text{C}=\text{N})_{\text{BS}}$ 1640 cm^{-1} , $\nu(\text{C}=\text{N})_{\text{ar}}$ 1591 cm^{-1} , $\nu(\text{C}-\text{H})_{\text{sp}^3}$ 2938 cm^{-1} , $\nu(\text{C}-\text{H})_{\text{sp}^2}$ 2803 cm^{-1} , $\nu(\text{C}-\text{N})$ 1111 cm^{-1} , $\nu(\text{O}-\text{H})$ 3431 cm^{-1} . Rendimento: 40%. Massa molecular: 1663,068 g; 200 MHz, DMSO- d_6 , 25 °C δ (ppm) = 7.70 (s, 3H, imina), 7.41 (s, 3H, H_{ar}), 7.27 (m, 3H, H_{ar}), 6.64 – 6.95 (sobreposição de multipletos, 6H, H_{ar}), 4,21 (t, 6H, CH_2), 3,95 (t, 6H, CH_2).

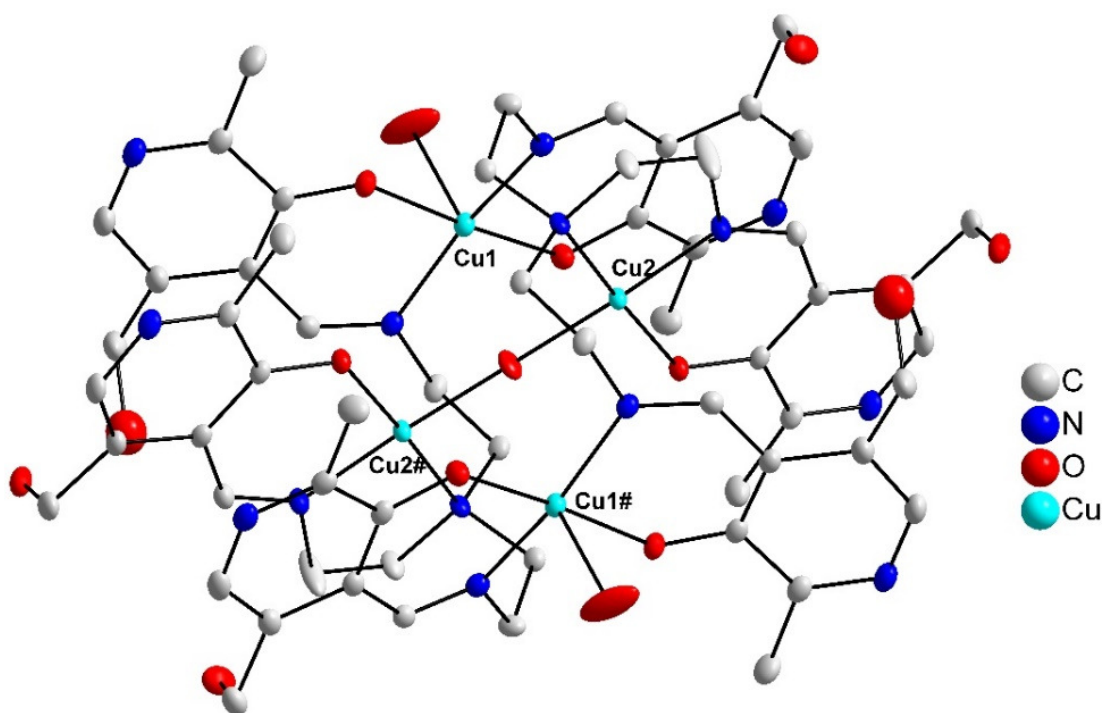


Figura 28. Projeção ORTEP da estrutura molecular do complexo C4. O contra-íon de perclorato, os solvatos (H_2O) e os hidrogênios foram omitidos para melhor visualização. Os átomos estão representados por elipsoides térmicos com probabilidade de 50%.

Pela análise das reflexões coletadas verificou-se que o complexo C4, tetramérico, cristaliza no sistema monoclinico, grupo espacial $C2/c$ (Nº 15 – *International Tables of Crystallography*)⁹¹ e inclui 4 unidades assimétricas em sua cela unitária, Figura 29.

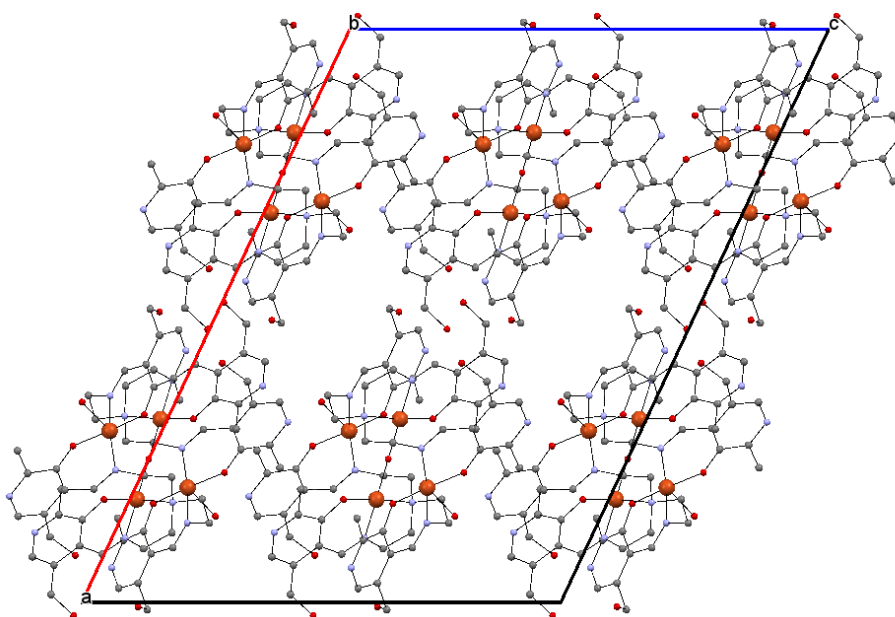


Figura 29. Cella unitária monoclinica vista da direção cristalográfica [010].

Os operadores de simetria contidos no grupo incluem: eixo de rotação de ordem 2, eixo de rotação-translação (2_1), eixo de reflexão-translação (*glide-plane*) e centro de inversão. O pictograma relacionado ao grupo está apresentado na Figura 30.

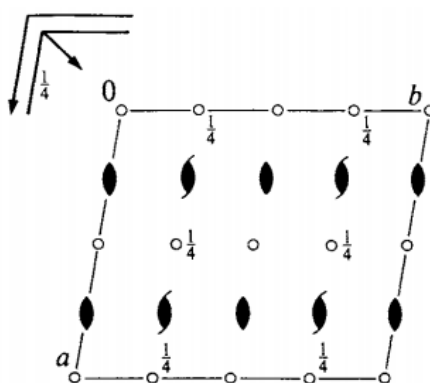


Figura 30. Pictograma para o grupo espacial $C2/c$ extraído da ITC.

A unidade assimétrica do complexo possui 2 centros metálicos de cobre e utilizando-se dos elementos de simetria contidos no grupamento espacial específico, a unidade assimétrica toma a forma de um tetrâmero e o empacotamento cristalino é

construído, Figura 31. Apenas um átomo de oxigênio conecta as duas unidades diméricas, formando uma ponte μ .

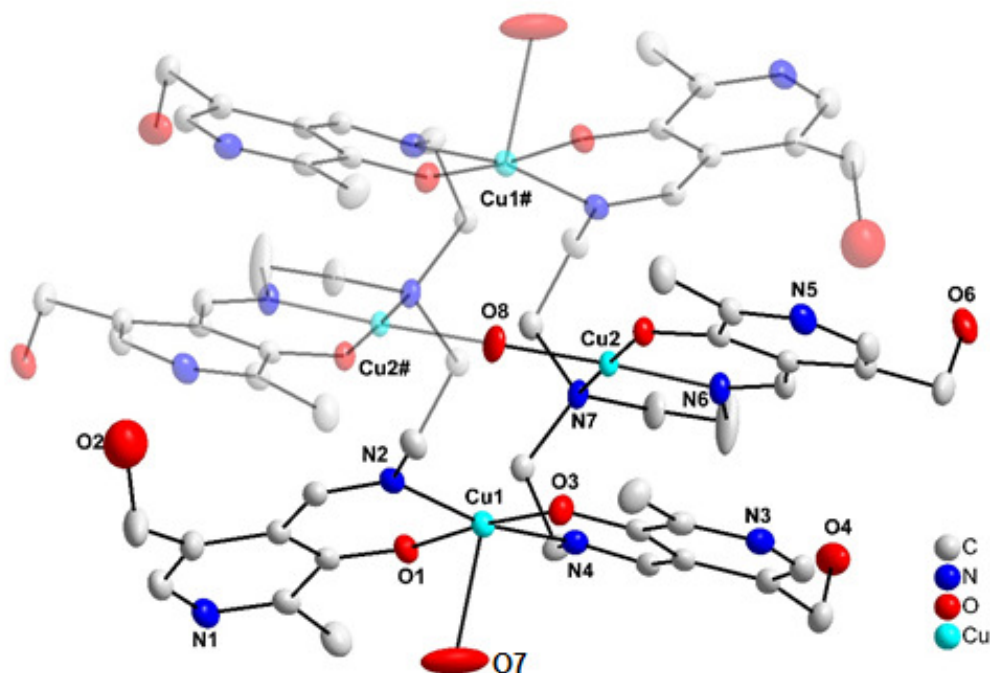


Figura 31. Estrutura do tetrâmero, formado por duas unidades assimétricas. Os átomos ofuscados são equivalentes aplicando as operações de simetria contidas no grupo espacial. O percentual térmico das elipsoides é de 50%.

Analisando-se a estrutura molecular do complexo C4 percebe-se a presença de 2 ligantes, que estão atuando de forma hexadentada, e 4 cátions de cobre. O nitrogênio terciário de cada ligante coordena-se com o centro metálico próximo, na porção central do complexo. Os braços imínicos do tripodal apresentam-se planares entre si, mas cada um dos quais interagindo com diferentes átomos de cobre. Desta forma os átomos presentes no ápice da estrutura estão coordenados por 2 oxigênios fenolatos e 2 nitrogênios imínicos provenientes dos braços de cada um dos ligantes presentes na estrutura. Completando o sítio de coordenação dos centros metálicos axiais está presente uma molécula de H_2O em cada unidade, os comprimentos de ligações envolvidas neste sítio de coordenação estão apresentados na Tabela 19.

Tabela 19. Comprimento de ligações entre o centro metálico Cu1 em C4 e seus átomos coordenantes.

Ligação entre os átomos	Comprimento de ligação (Å)
Cu(1)-N(2) _{imina}	2,015
Cu(1)-N(7) _{imina}	2,011
Cu(1)-O(1) _{fenolato}	1,923
Cu(1)-O(3) _{fenolato}	2,374
Cu(1)-O(7) _{H₂O}	1,913

O número de coordenação dos centros metálicos axiais é igual a cinco e sua geometria aproximada é piramidal de base quadrada, tendo a interação com a água a partir do orbital dz^2 . Os ângulos que justificam a geometria estão apresentados na Tabela 20.

Tabela 20. Ângulos entre os formadores da geometria piramidal de base quadrada de Cu1.

Ligações entre átomos	Ângulo (°)
N(2)-Cu(1)-N(7)	167,39
N(2)-Cu(1)-O(1)	90,57
N(2)-Cu(1)-O(3)	101,41
N(2)-Cu(1)-O(7)	88,88
N(7)-Cu(1)-O(1)	90,90
N(7)-Cu(1)-O(3)	91,06
N(7)-Cu(1)-O(7)	90,90
O(1)-Cu(1)-O(3)	91,43
O(1)-Cu(1)-O(7)	174,64

O comprimento de ligação dos átomos constituintes do sítio de coordenação dos dois átomos de cobre presentes na posição equatorial do complexo estão apresentados na Tabela 21.

Tabela 21. Comprimento de ligações entre o centro metálico equatorial de C4 e seus átomos coordenantes.

Ligação entre os átomos	Comprimento de ligação (Å)
Cu(2)-N(4) _{imina}	1,938
Cu(2)-N(5) _{tripodal}	2,059
Cu(2)-O(4) _{fenol}	1,913
Cu(2)-O(6) _{μ-O}	1,967

Os centros metálicos conectam-se entre si através de uma ponte μ -oxo e possuem em seus sítios de coordenação o nitrogênio terciário e um dos 3 braços do tripodal, ou seja, o oxigênio fenolato e o nitrogênio da base de Schiff, totalizando um número de coordenação igual a 4, com ângulos de ligações entre os átomos coordenantes adjacentes próximos à 90° e os opostos próximos à 180° , Tabela 22, que conferem-lhe uma geometria aproximada de quadrado planar.

Tabela 22. Ângulos entre os formadores da geometria quadrado-planar de Cu₂.

Ligações entre átomos	Ângulo ($^\circ$)
N(4)-Cu(2)-N(5)	83,97
N(4)-Cu(2)-O(4)	92,20
N(4)-Cu(2)-O(6)	177,26
N(5)-Cu(2)-O(4)	176,00
N(5)-Cu(2)-O(6)	94,53
O(4)-Cu(2)-O(6)	88,67

Complexo polinuclear de cobre com ponte μ -oxo foi relatado na literatura⁹⁴ com distâncias de ligações similares as aqui apresentadas, com valores de Cu-O(μ) de 1,948 Å e 1,957 Å entre os cátions metálicos, muito próximo do valor de 1,967 Å referente à ligação metal - μ -oxo do complexo C4.

Em relação ao ligante contendo base de Schiff derivatizada do piridoxal, Back e colaboradores⁹⁵ sintetizaram em 2015 complexos de cobre, níquel e ferro. As distâncias de ligações do centro metálico cúprico em relação aos pontos de coordenação estão apresentadas na Tabela 23 e são coerentes com as distâncias de ligações no complexo tetranuclear sintetizado e apresentado neste trabalho.

Tabela 23. Comprimento de ligações em complexo de cobre relatado na literatura.⁹⁵

Ligações entre átomos	Comprimento de ligação
Cu-O1 (piridoxal)	1,958
Cu-N2 (base Schiff)	1,962
Cu-N3	2,026
Cu-N4	2,033
Cu-N5	2,272

O cátion pentacoordenado presente na estrutura C4 (Cu1 da unidade assimétrica) possui distâncias de ligações menores do que as apresentadas pelo complexo também pentacoordenado sintetizado e analisado por Back em relação ao oxigênio fenolato coordenado, que em C4 possui uma média do comprimento de ligação deste ao centro metálico de 1,917 Å *versus* 1,958 Å naquele relatado por Back.⁹⁵ Uma vez que existem quatro unidades metálicas em cada estrutura molecular do complexo C4, esse encurtamento nas ligações Cu-O(fenolato) pode ser facilmente explicado pelo impedimento estérico, que acaba comprimindo a estrutura como um todo.

5.2.2 – Complexo C5 - [Cu(C₁₅H₂₂N₂O₂)]·(ClO₄)

O complexo monomérico, Figura 32, obtido pela condensação do reagente tripodal TREN piridoxal. As principais bandas de absorção no IR são: $\nu(\text{C}=\text{N})$ 1647 cm^{-1} , $\nu(\text{C}-\text{H})_{\text{sp}^3}$ 2944 cm^{-1} , $\nu(\text{C}-\text{H})_{\text{sp}^2}$ 2830 cm^{-1} , $\nu(\text{C}-\text{N})$ 1102 cm^{-1} , $\nu(\text{O}-\text{H})$ 3422 cm^{-1} . Rendimento: 75% (0,319 g). Massa molecular: 425,453 g. Pela análise elementar: C, 36,85%; H, 5,08% e N, 15,35% (calculado) e C, 36,86%; H, 5,01% e N, 15,43% (experimental).

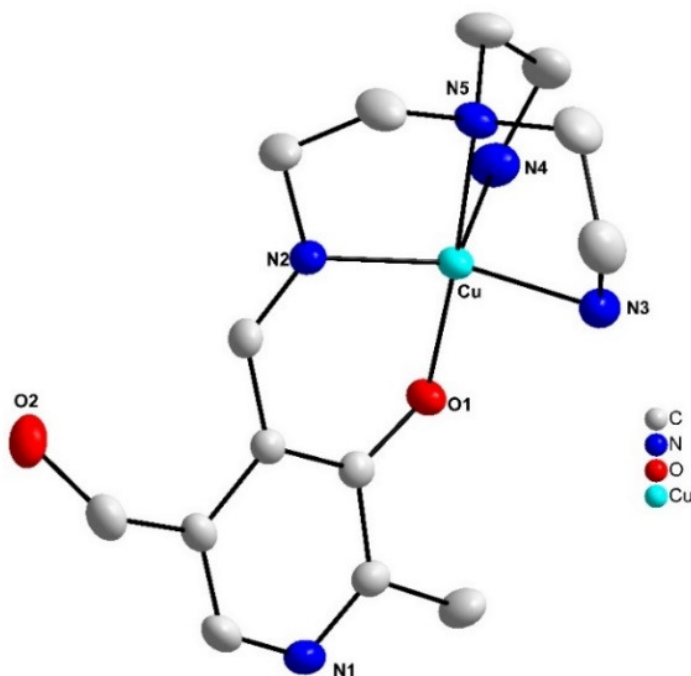


Figura 32. Projeção ORTEP da estrutura molecular do complexo C5. Os átomos de hidrogênio e o contra-íon de perclorato foram omitidos para melhor visualização da estrutura molecular. Elipsóides com percentual térmico de 50%.

A análise por difração de raios X em monocristal demonstrou que o complexo C5 cristaliza no sistema triclínico. A ausência de uma sistemática nas condições de reflexão da classe integral (hkl) das reflexões coletadas indicou um tipo de Bravais P para a cela unitária em questão. Ainda pelas análises das reflexões não encontrou-se uma simetria de Laue superior à $\bar{1}$.

De acordo com as informações extraídas da *International Tables for Crystallography*⁹¹ referentes às condições de reflexão, pode-se afirmar que o composto C5 pertence ao grupo espacial $P\bar{1}$ (Nº 2 – ITC) e este grupo, centrossimétrico, apresenta como único elemento de simetria os centros de inversão. O pictograma do grupo espacial está apresentado na Figura 33.

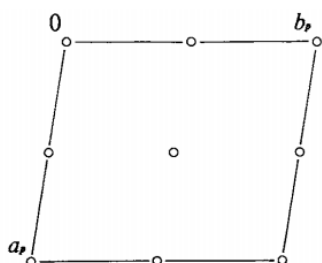


Figura 33. Pictograma para o grupo espacial $P\bar{1}$ extraído da ITC.

Após o refinamento da estrutura, foi constatado a existência de somente 2 unidades assimétricas em uma cela unitária triclínica, Figura 34. Os centros de inversão ficam evidentes ao comparar-se as unidades com o pictograma.

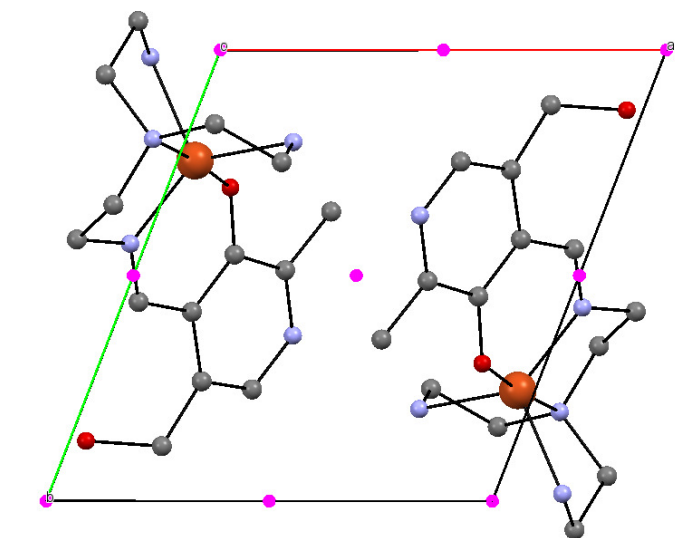


Figura 34. Cela unitária triclínica do complexo C5 vista da direção cristalográfica [001] com evidência nos centros de inversão representados por esferas rosas.

Pode-se observar que no complexo C5 o ligante atua de forma pentadentada,

coordenando-se ao centro metálico pelo nitrogênio da única base de Schiff formada, pelo oxigênio fenolato proveniente do piridoxal, pelos nitrogênios das duas aminas primárias e, completando a quinta posição de coordenação, o nitrogênio da amina terciária constituinte do ligante tripodal. As distâncias de ligações existentes no sítio de coordenação estão apresentadas na Tabela 24.

O estado de oxidação II do centro metálico foi atribuído à ligação do oxigênio desprotonado (Cu – O(1)) e pela presença de um perclorato como contra-íon.

Tabela 24. Comprimento de ligações entre o centro metálico e seus átomos coordenantes.

Ligação entre os átomos	Comprimento de ligação (Å)
Cu-O(1) _{fenol}	1,928
Cu-N(2) _{imina}	1,957
Cu-N(3) _{amina}	2,062
Cu-N(4) _{amina}	2,152
Cu-N(5) _{tripodal}	2,063

Analisando as distâncias de ligações, bem como os ângulos entre os átomos envolvidos na coordenação, Tabela 25, conclui-se que a geometria mais aproximada do centro metálico em torno de seus ligantes é de uma pirâmide de base quadrada, entretanto os ângulos estão diferentes de 90 ° entre os átomos adjacentes e de 180 ° entre os átomos opostos.

O nitrogênio da amina primária que ocupa o ápice da pirâmide (N4) bem como o nitrogênio do outro braço tripodal onde não houve a formação de base de Schiff (N3), acabam se afastando da densidade eletrônica oriunda do oxigênio fenolato e isso faz com que os ângulos entre os átomos N3 e N4 sejam maiores do que o esperado, repercutindo nos demais átomos presentes no sítio de coordenação e desta forma distorcendo a geometria idealizada de uma pirâmide de base quadrada.

Tabela 25. Ângulos entre os átomos geradores da geometria piramidal de base quadrada distorcida de C5.

Ligação entre os átomos	Ângulo (°)
O(1)-Cu-N(2)	91,19
O(1)-Cu-N(4)	98,77
O(1)-Cu-N(3)	97,33
O(1)-Cu-N(5)	175,73
N(2)-Cu-N(4)	118,24
N(2)-Cu-N(5)	84,60
N(2)-Cu-N(3)	132,01
N(3)-Cu-N(4)	106,97
N(3)-Cu-N(5)	85,03
N(4)-Cu-N(5)	83,88

Estrutura molecular também pentacoordenada e modos de coordenação muito similares foi obtida com ligante derivatizado de poliamina e piridoxal,⁹⁵ ou seja, com o oxigênio fenolato, o nitrogênio imínico e três nitrogênios provenientes do ligante trietilenotetramina. Os valores de comprimento de ligação são muito coerentes com o sintetizado neste trabalho, com valores que diferem somente em 0,003 Å (para a ligação com o oxigênio); 0,005 Å (para ligação com a base de Schiff) e 0,018 Å em relação aos nitrogênios amínicos provenientes do ligante.

5.3 – Complexos do bloco 3.

5.3.1 – Complexo C6 - $[\text{Ni}(\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{N}_6\text{O}_4)](\text{H}_2\text{O})_7$

Para o complexo C6, Figura 35, as principais bandas de absorção no IR possuem estiramentos em: $\nu(\text{C}=\text{N})_{\text{BS}}$ 1643 cm^{-1} , $\nu(\text{C}=\text{N})_{\text{ar}}$ 1592 cm^{-1} , $\nu(\text{C}-\text{H})_{\text{sp}3}$ 2911 cm^{-1} , $\nu(\text{C}-\text{N})$ 1093 cm^{-1} , $\nu(\text{O}-\text{H})$ 3367 cm^{-1} . Rendimento: 33% (0,207 g). Massa molecular: 627,304 g. Pela análise elementar: C: 42,08% H, 7,01% e N, 13,39% (calculado) e C, 42,24%; H, 7,12% e N, 13,19% (experimental).

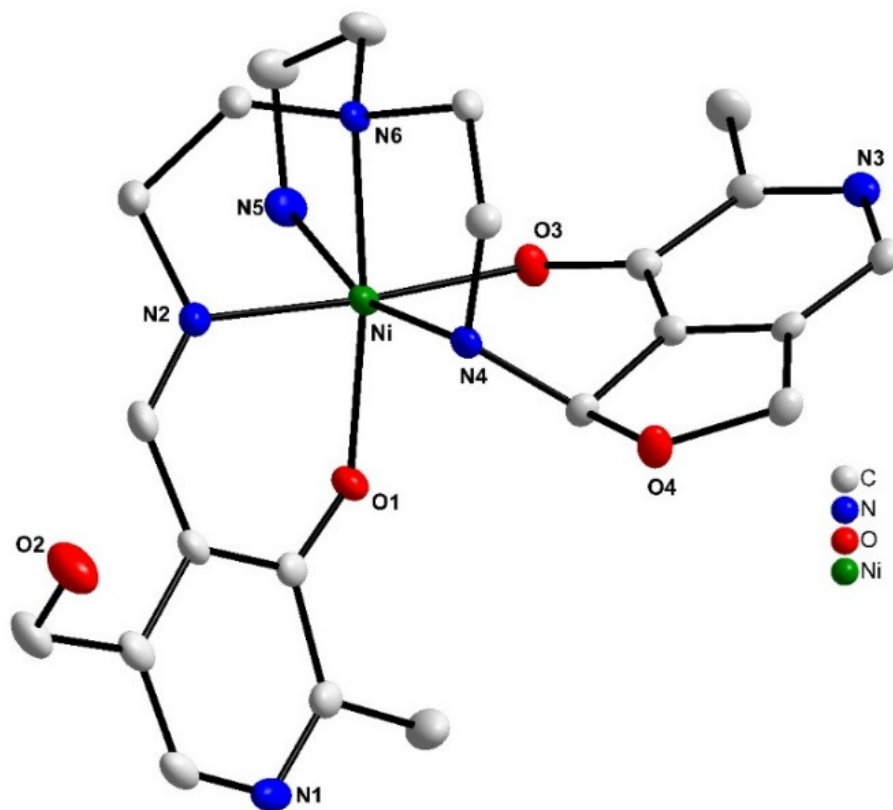


Figura 35. Projeção ORTEP da estrutura molecular do complexo C6. Os hidrogênios e os solvatos (H_2O) foram omitidos para uma melhor visualização. Elipsoides com percentual térmico de 50%.

Os dados de difração correspondentes às reflexões independentes foram submetidos à análise em função das condições de reflexão e/ou extinção (ferramenta incluída no programa WinGX) para confirmar o tipo de Bravais e os elementos de simetria componentes ao grupo espacial. Da ausência de uma regularidade nas condições gerais de reflexão para a classe integral dos índices hkl , confirmou-se o tipo de Bravais P para a rede cristalina tridimensional e o grupo espacial atribuído foi o $P2_1/c$ (Nº 14 – *International Tables of Crystallography*),⁹¹ para a estrutura cristalina do composto.

Na Tabela 26 reúnem-se a condição de reflexão observada, relacionada ao tipo de Bravais, e as condições de reflexão para as classes zonais e seriais correspondentes aos elementos de simetria cristalográficos 2_1 e c .

Tabela 26. Condições de reflexão observadas para a rede com simetria monoclinica, pertencentes ao grupo espacial $P2_1/c$.

Classe	Reflexão	Condição geral	Interpretação
hkl (Integral)	$h + k + l$	-	Tipo Bravais P
$h0l$ (Zonal)	l	$2n$	C
$0k0$	k	$2n$	2_1
$00l$	l	$2n$	2_1

O grupo espacial é centrossimétrico em função da simetria de Laue $2/m$. Os elementos de simetria contidos no grupo inclui: eixo de rotação de ordem 2, eixo de rotação-translação (2_1), eixo de rotação-translação (*glide plane*) e centro de inversão. O pictograma relacionado ao grupo está apresentado na Figura 36.

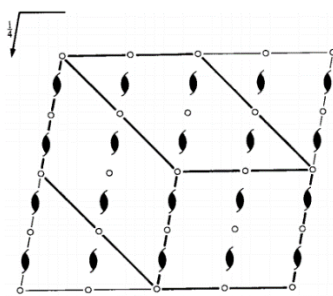


Figura 36. Pictograma para o grupo espacial $P2_1/c$ extraído da ITC.⁹¹

Através da análise da cela unitária monoclinica, Figura 37, identificam-se quatro unidades assimétricas (a). Os elementos de simetria componentes do grupo espacial estão representados na Figura 37 b.

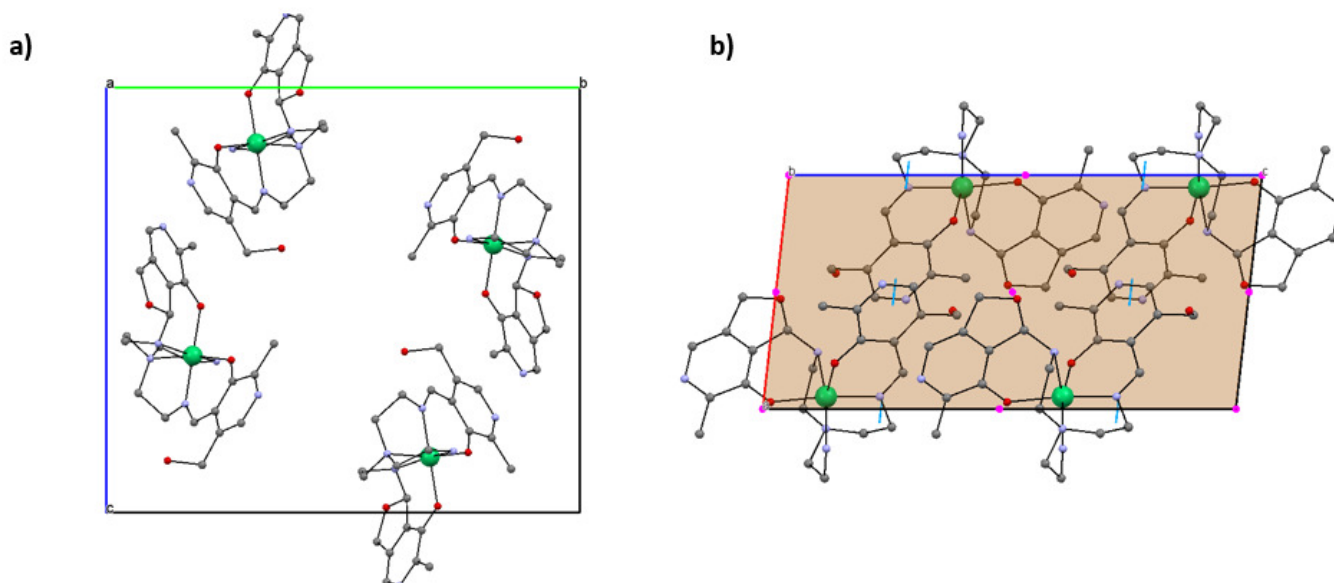
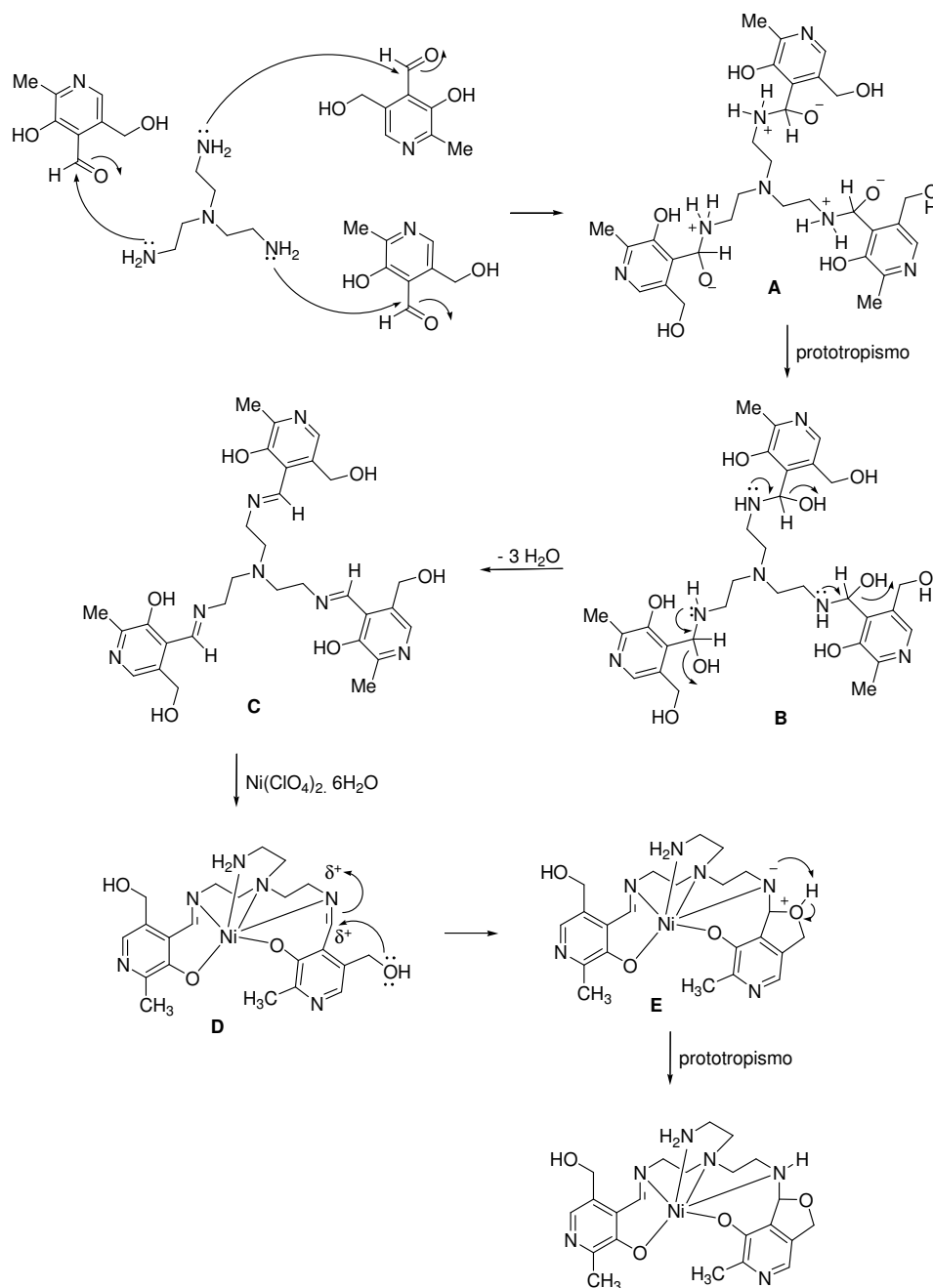


Figura 37. Cella unitária monoclinica do complexo C6. **a)** Visualização das 4 unidades assimétricas na direção cristalográfica [100] e **b)** elementos de simetria contidos na cela monoclinica, direção cristalográfica [010]. Esferas rosas indicam os centros de inversão e o plano de cor marrom indica um dos *glides planes*.

O centro metálico, no complexo 6, possui um número de coordenação igual à 6. O ligante está atuando de forma hexadentada, mas de uma maneira muito distante do esperado, uma vez que não estão presentes os grupamentos imínicos nos três braços do tripodal. A base de Schiff formada pela reação de condensação da amina primária com o piridoxal está presente em apenas um dos braços. O mecanismo proposto (Back, D.F.) para a formação deste complexo, Esquema 14, é tal que primeiramente ocorre o ataque nucleofílico dos grupos amina aos grupamentos carbonila do aldeído levando a deslocalização da ligação π e formando o intermediário carregado **A**. Na segunda etapa ocorre o prototropismo (transferência do átomo de hidrogênio ligado ao nitrogênio para o átomo de oxigênio) formando o intermediário aminoálcool **B**. Na terceira etapa ocorre a migração do par de elétrons do átomo de nitrogênio para a formação da ligação π , seguido da eliminação de 3 moléculas de água formando o intermediário imina **C**. Na quarta etapa com a adição do perclorato de níquel hexahidratado ocorreu a hidrólise de um dos grupos imina devido a presença de água seguido da formação do intermediário complexo **D**. Na quinta etapa ocorre um ataque nucleofílico do grupo hidroxila da função álcool ao grupamento imina formando o intermediário heterocíclico carregado

E. Na sexta etapa ocorre um prototropismo (transferência do átomo de hidrogênio ligado ao oxigênio para o átomo de nitrogênio) formando o produto final.

Essa complexação do níquel com o nitrogênio da imina (intermediário **D**) provocou um aumento da eletrofilicidade do carbono carbonílico imínico facilitando o ataque nucleofílico da hidroxila do álcool e formando o heterociclo, denominado hemi-cetal.



Esquema 14. Possível mecanismo de formação do complexo C6.

O oxigênio fenolato de uma molécula de piridoxal coordena-se ao cátion metálico e o oxigênio (do álcool primário), *orto* ao carbono da função aldeído, interage com os orbitais deste carbono eletrofílico para formar um heterociclo de 5 membros, o hemi-cetal. O nitrogênio de um dos braços do tripodal liga-se ao carbono presente no hemi-cetal, e coordena-se também ao cátion metálico. Completando o sítio de coordenação está o nitrogênio terciário e o primário de um dos braços onde não ocorreu a formação da base de Schiff. As distâncias de ligações referentes ao sítio de coordenação estão apresentadas na Tabela 27.

Tabela 27. Comprimento de ligações entre o níquel e seus átomos coordenantes em C6.

Ligação entre os átomos	Comprimento de ligação (Å)
Ni-O(1) _{fenol}	2,019
Ni-N(2) _{BS}	2,012
Ni-N(6) _{tripodal}	2,100
Ni-O(3) _{piridoxal}	2,087
Ni-N(4) _{primário(h-a)}	2,179
Ni-N(5) _{primário}	2,141

O cátion metálico possui um número de oxidação igual a 2 devido à coordenação com dois oxigênios desprotonados (O(1) e O(3)), e apresenta uma geometria de coordenação aproximada de um octaedro distorcido, a Tabela 28 apresenta os ângulos entre as ligações envolvidas no sítio de coordenação.

Ligações entre os átomos	Ângulo (°)
O(1)-Ni-N(2)	87,80
O(1)-Ni-N(4)	94,12
O(1)-Ni-N(5)	100,99
O(1)-Ni-N(6)	170,42
N(2)-Ni-N(6)	83,09
N(2)-Ni-N(4)	92,36
N(2)-Ni-N(5)	93,76
N(2)-Ni-O(3)	174,60
N(5)-Ni-N(6)	82,64
N(5)-Ni-N(4)	163,89
N(4)-Ni-O(3)	91,87
N(4)-Ni-N(6)	83,33
N(6)-Ni-O(3)	94,08

O centro metálico de níquel hexacoordenado a partir de ligante derivatizado com piridoxal e tendo uma geometria também de um octaedro distorcido foi relatado na literatura por Fontana e colaboradores em 2015.⁹⁶ As distâncias de ligações do centro metálico aos átomos coordenantes foram similares às apresentadas pelo complexo C6, onde a ligação do níquel com nitrogênio imínico apresentou valor de 2,019 Å (menor 0,041 Å que em C6) e relativo à ligação do cátion metálico ao oxigênio fenolato, a diferença no comprimento de ligação foi de apenas 0,017 Å. Estes valores são coerentes com valores encontrados na literatura e são referidos como Ni – N (Imínico) 1,988 a 2,045 Å e Ni – O (fenol) 2,027 a 2,045 Å.

A ciclização com o oxigênio proveniente do piridoxal formando o hemi-cetal foi recentemente relatado na literatura⁹⁷ em complexos de ferro. Os autores relatam que tal ciclização pode ocorrer na presença de solventes próticos ou ácidos de Lewis e só aparece na presença do centro metálico, que atua como ácido de Lewis, uma vez que nenhum tipo de ciclização ocorre somente com o ligante.

5.3.2 Complexo C7 - $[\text{Mn}(\text{C}_{30}\text{H}_{38}\text{N}_7\text{O}_6)]^+(\text{ClO}_4)^-(\text{H}_2\text{O})$

O complexo C7, Figura 38, apresentou bandas no infravermelho nos seguintes estiramentos: $\nu(\text{C}=\text{N})$ 1630 cm^{-1} , $\nu(\text{C}-\text{H})_{\text{sp}^2}$ 2849 cm^{-1} , $\nu(\text{C}-\text{N})$ 1095 cm^{-1} , $\nu(\text{O}-\text{H})$ 3422 cm^{-1} . Rendimento: 46% (0,35 g). Massa molecular: 765,077 g. Pela análise elementar: C: 51,35% H, 5,70% e N, 13,97% (calculado) e C, 51,24%; H, 5,66% e N, 13,91% (experimental).

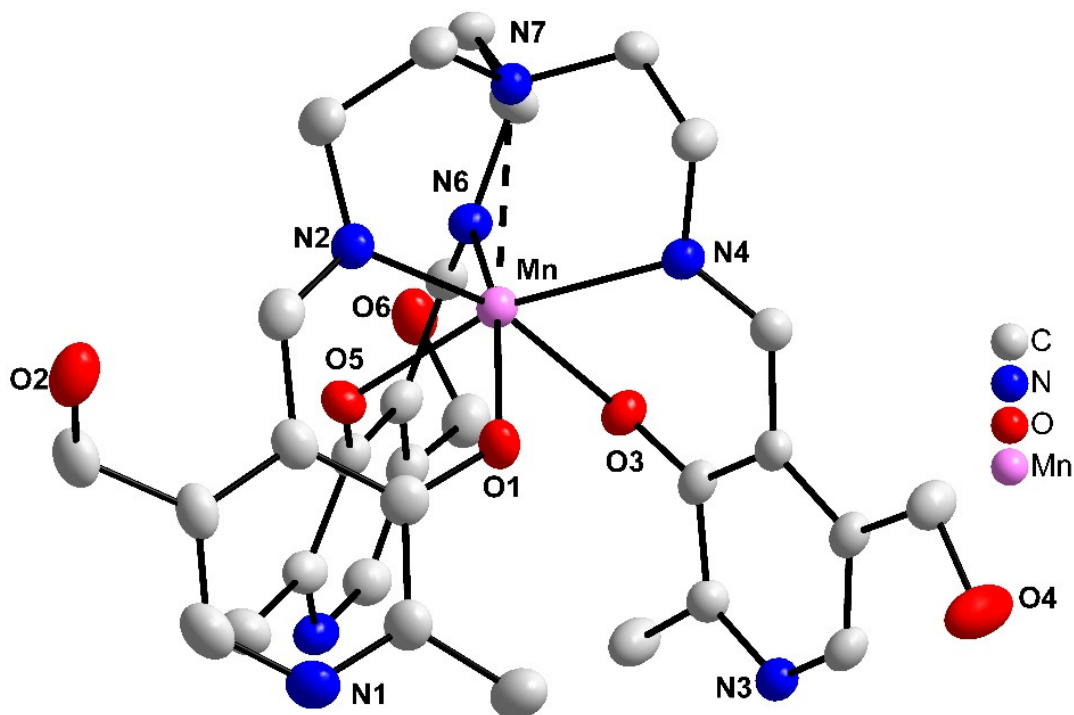


Figura 38. Projeção ORTEP da estrutura molecular do complexo C7. O contra-íon de perclorato, o solvato (H_2O) e os hidrogênios foram omitidos para melhor visualização. Elipsóides com percentual térmico de 50%.

A análise por difração de raios X demonstrou que o complexo C7 cristaliza no sistema triclinico. A ausência de uma sistemática nas condições de reflexão da classe integral (hkl) das reflexões coletadas indicou um tipo de Bravais P para a cela unitária em questão. Não encontrou-se uma simetria de Laue superior à $\bar{1}$.

De acordo com as informações extraídas da *International Tables for Crystallography*⁹¹ referentes às condições de reflexão, pode-se afirmar que o composto pertence ao grupo espacial $P\bar{1}$ (Nº. 2 – ITC) e este grupo, centrossimétrico, apresenta como único elemento de simetria os centros de inversão. O pictograma do grupo espacial está apresentado na Figura 39.

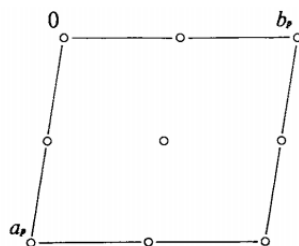


Figura 39. Pictograma para o grupo espacial $P\bar{1}$ extraído da ITC.

A solução da estrutura foi obtida empregando-se métodos diretos, através do programa SHELXS.⁸⁶ Após o refinamento foi constatado a existência de apenas 2 unidades assimétricas do composto em cada célula unitária, os quais podem ser visualizados na Figura 40, a seguir.

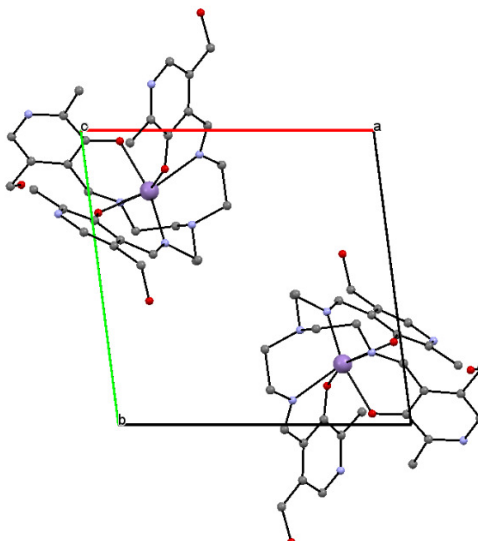


Figura 40. Cella unitária triclínica vista da direção cristalográfica [001].

Pode-se observar que no complexo C7 o ligante atua de forma hexadentada, coordenando-se ao centro metálico pelas 3 bases de Schiff formadas a partir da condensação do nitrogênio oriundo da amina primária com a carbonila da função aldeído e também com os oxigênios desprotonados (fenolatos) presentes em cada uma das três moléculas de piridoxal da estrutura cristalina.

O estado de oxidação II do cátion metálico foi atribuído aos três oxigênios fenolatos coordenados, dois nitrogênios piridínicos protonados e um contra-íon de perclorato presente na esfera de coordenação. As distâncias entre os átomos presentes no sítio de coordenação estão apresentadas na Tabela 29.

Tabela 29. Comprimento de ligações entre o centro metálico de C7 e seus átomos coordenantes.

Ligação entre os átomos	Comprimento de ligação (Å)
Mn-O(1) _{fenol}	2,191
Mn-N(2) _{imina}	2,298
Mn-O(3) _{fenol}	2,176
Mn-N(4) _{imina}	2,353
Mn-O(5) _{fenol}	2,211
Mn-N(6) _{imina}	2,280

O cátion metálico apresenta-se hexacoordenado. Sua geometria de coordenação aproximada é de uma bipirâmide de base quadrada, estando o cátion metálico posicionado aproximadamente no centro da base, e nos ápices o oxigênio fenolato de maior comprimento de ligação (O5) de um braço tripodal e no outro o nitrogênio imínico de maior comprimento de ligação (N4). A Tabela 30 mostra os ângulos de ligações entre os principais átomos que participam diretamente da reação de coordenação.

Tabela 30. Ângulos entre os formadores da geometria bipirâmide de base quadrada.

Ligações entre os átomos	Ângulo (°)
N(2)-Mn-O(5)	80,82
N(2)-Mn-O(1)	76,34
N(2)-Mn-N(4)	108,07
N(2)-Mn-N(6)	110,96
N(2)-Mn-O(3)	163,95
O(1)-Mn-O(3)	88,79
O(1)-Mn-O(5)	87,03
O(1)-Mn-N(4)	82,76
O(1)-Mn-N(6)	158,84
O(3)-Mn-N(6)	81,00
O(3)-Mn-N(4)	75,43
O(3)-Mn-O(5)	92,55
N(4)-Mn-O(5)	164,33
N(4)-Mn-N(6)	112,10
N(6)-Mn-O(5)	75,06

Complexos hexacoordenados com centro metálico de manganês e ligantes polidentados derivatizados com piridoxal foram sintetizados e caracterizados

estruturalmente por Ebani e colaboradores⁹⁸ em 2015.

As distâncias de ligações presentes nos sítios de coordenação são maiores em C7 em relação ao centro metálico de manganês e sua coordenação ao oxigênio fenolato (literatura: média Mn-O: 1,865 Å, C7: média: 2,192 Å) e também em relação ao nitrogênio imínico (literatura: média Mn-N: 1,978 Å, média em C7: 2,193 Å) e esse alongamento de ligação é possivelmente devido ao impedimento estérico e eletrônico oriundo de um ligante volumoso e rico em elétrons.

5.3.3 Complexo C8 - $[\text{Fe}(\text{C}_{30}\text{H}_{36}\text{N}_7\text{O}_6)] \cdot (\text{H}_2\text{O})$.

Para o complexo C8, Figura 41, as principais bandas de absorção no infravermelho são: $\nu(\text{C}=\text{N})$ 1623 cm^{-1} , $\nu(\text{C}-\text{H})_{\text{sp}^3}$ 2924 cm^{-1} , $\nu(\text{C}-\text{N})$ 1100 cm^{-1} , $\nu(\text{O}-\text{H})$ 3418 cm^{-1} . Rendimento: 53% (0,35 g). Massa molecular: 664,520 g. Pela análise elemental: C: 55,73% H, 5,61% e N, 15,17% (calculado) e C, 54,33%; H, 5,89% e N, 16,22% (experimental).

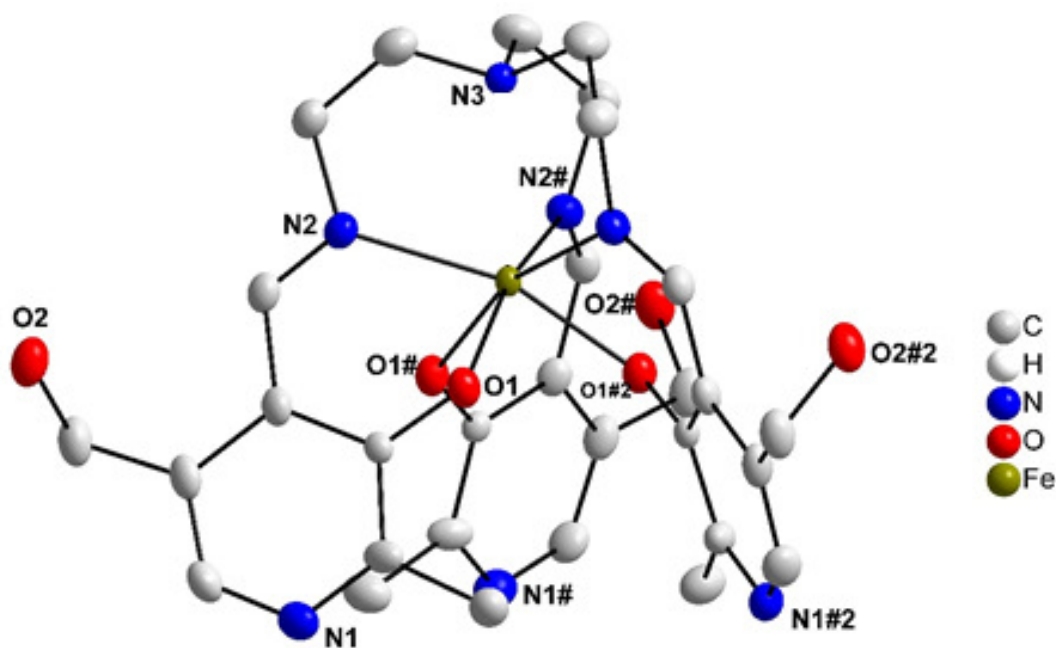


Figura 41. Projeção ORTEP da estrutura molecular do complexo C8. O solvato (H_2O) e os átomos de hidrogênio foram omitidos para melhor visualização. Elipsóides com percentual térmico de 50%.

Os dados da coleta para a determinação do grupo espacial do C8 levaram a um sistema cristalino trigonal. A simetria de difração da rede é caracterizada pela simetria de Laue 3.

Ao se analisar a classe da integral das reflexões coletadas, observa-se que há existência das extinções sistemáticas indicadas por $3n$ e esse dado refere-se à cela unitária associada ao tipo de Bravais R . A Tabela 31 mostra as condições de reflexão observadas para a classe integral (hkl), zonal e serial correspondente ao tipo de Bravais e aos elementos de simetria do grupo espacial $R3$ (Nº 148 – *International Tables of Crystallography*).⁹¹

Tabela 31. Condições de reflexão observadas para a rede com simetria trigonal, pertencentes ao grupo espacial $R3$.

Classe	Reflexão	Condição geral	Interpretação
Integral	$hkil$	$-h + k + l = 3n$	-
Zonal	$hh2hl$	$l = 3n$	-
Zonal	$hh0l$	$h + l = 3n$	-
Zonal	$hki0$	$-h + k = 3n$	-
Serial	$000l$	$l = 3n$	3_1
Serial	$hh00$	$h = 3n$	3_1

A estrutura do C8 apresenta alta simetria, a unidade assimétrica é composta por $1/3$ da molécula do composto e situa-se sobre um eixo de roto-inversão de ordem 3. O pictograma na Figura 42 mostra os elementos de simetria presentes no grupo espacial desta estrutura e aplicando-os o restante da estrutura molecular é observado.

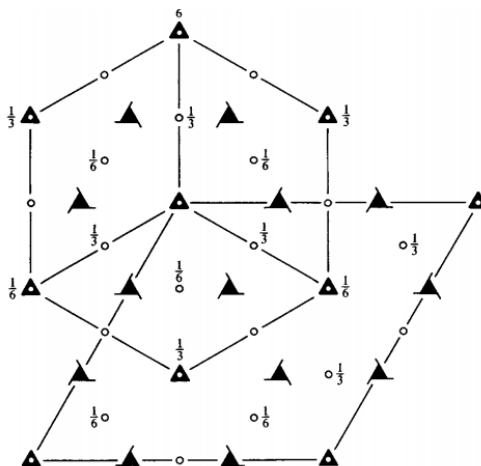


Figura 42. Pictograma para o grupo espacial $R-3$ extraído da ITC.

A solução da estrutura foi obtida empregando-se métodos diretos, através do programa SHELXS.⁸⁶ Após o refinamento foi constatado a existência de seis estruturas moleculares do composto em cada cela unitária (18 unidades assimétricas), as quais podem ser visualizados na Figura 43.

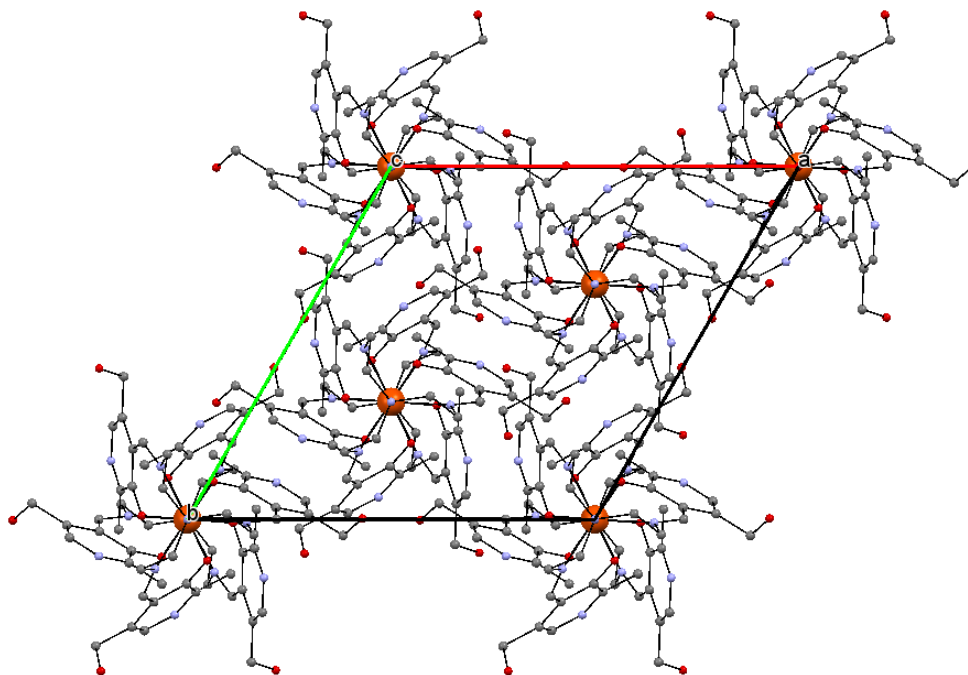


Figura 43. Cella unitária trigonal vista da direção cristalográfica [001].

Pode-se observar que no complexo C8 o ligante atua de forma hexadentada, coordenando-se ao centro metálico pelas 3 bases de Schiff formadas a partir da condensação da nitrogênio oriundo da amina primária com a carbonila do piridoxal e com os 3 oxigênios fenolatos, cada um de um braço tripodal.

O estado de oxidação III foi atribuído à presença de três ligações neutras com as bases de Schiff e as três ligações com o oxigênio fenolato. As distâncias entre os átomos que participam diretamente das ligações coordenadas estão apresentadas na Tabela 32.

Tabela 32. Comprimento de ligações entre o centro metálico e seus átomos coordenantes na unidade assimétrica do complexo.

Ligação entre os átomos	Comprimento de ligação (Å)
Fe-O(1) _{fenol}	2,020
Fe-N(2) _{imina}	2,213

O átomo de ferro, hexacoordenado, possui uma geometria de coordenação aproximada de uma bipirâmide quadrada, com o cátion de ferro na posição central da base, os ápices da pirâmide tendo um oxigênio fenolato de um braço tripodal e no outro o nitrogênio imínico de um segundo braço, perpendicular ao primeiro. A Tabela 33 mostra os ângulos de ligação entre os átomos presentes no sítio de coordenação.

Tabela 33. Ângulos entre os átomos presentes no sítio de coordenação em C8.

Ligações entre os átomos	Ângulo (°)
N(2)-Fe-O(1)	78,96
O(1)-Fe-O(1#2)	87,26
N(2)-Fe-O(1#2)	161,96
N(2)-Fe-O(1#)	80,69
N(2)-Fe-N(2#)	109,76

Complexo de Fe^{III} hexacoordenado com ligante derivatizado com o piridoxal, porém não simétrico, foi sintetizado por Basu e colaboradores em 2015.⁹⁷ Comparando-se o complexo apresentado neste trabalho com o complexo relatado na literatura tem-se distâncias muito similares de ligação, tendo média de comprimento de ligações Fe^{III} – O (fenolato) de 1,925 Å (0,095 Å menor que em C8) e Fe^{III} – N (imínico) de 2,144 Å (0,069 Å menor que em C8), ambos consistentes com os valores teóricos para este centro metálico.

5.4 – Atividade SOD apresentada pelos complexos.

A atividade superóxido dismutase dos complexos 1-8 foi determinada pela mensuração da inibição da fotorredução do NBT, de acordo com o procedimento já descrito no capítulo 4, secção 4.2.6. A mistura reacional consiste de 2,4 mL de tampão fosfato (pH 7.8) contendo $9,53 \times 10^{-3}$ M de metionina e $3,8 \times 10^{-5}$ M de NBT.

A temperatura não foi controlada. Uma alíquota de 50 µL de uma solução diluída em DMF contendo o complexo foi adicionada à mistura reacional, seguido da adição de riboflavina (concentração final $3,2 \times 10^{-6}$ M). Todos os experimentos foram feitos em triplicata (mais a amostra de branco, que continha apenas o solvente sem o complexo). As soluções foram iluminadas com duas lâmpadas fluorescentes (Figura 77, Anexo D) de intensidade de luz constante. A redução do NBT foi monitorada espectrofotometricamente em 560 nm. A redução do NBT na ausência e na presença do complexo foi determinada em várias concentrações dos complexos. Os valores de IC₅₀ representam a concentração do complexo mimético à SOD que induz uma inibição de 50% da redução do NBT.

Todos os complexos cúpricos formados a partir dos ligantes L1, L2 e L3 (bloco 1), bem como o complexo tetramérico de cobre (C4, bloco 2) apresentaram-se como bons capturadores de espécies superóxido, exibindo valores de IC₅₀ comparáveis aos valores mais altos encontrados na literatura, como apresenta a Tabela 34. O complexo de manganês (C7) apresentou uma atividade mediana, em relação aos demais.

Tabela 34. Valores de IC₅₀ apresentados por complexos sintéticos encontrados na literatura e os apresentado neste trabalho.

Composto	IC ₅₀ (µM)
[Cu ₂ (µ-HLa) ₂ (µ-Cl) ₂ Cl ₂] ⁹⁹	0,253
[Cu ₂ (tppen)Cl ₄] ¹⁰⁰	0,540
[Cu ₂ (tppen)(H ₂ O) ₂](ClO ₄) ₄ ¹⁰⁰	0,760
[Cu ₂ (HL) ₂ (L) ₂](ClO ₄) ₂ ¹⁰¹	0,100
[Cu(HL) ₂ (phen)](ClO ₄) ₂ ¹⁰¹	0,190
Cu ₄ L ₄ ¹⁰²	1,900
[Cu(L ₄)(bipy)(O ₂ NO)]NO ₃ ¹⁰³	0,900
C1	0,525
C2	1,105
C3	0,143
C4	0,052
C7	3,38

Onde HLa: 6-[(2-metoxibenzil)amino]purina, tppen:N,N,N,N-tetrakis(6-pivalamido-2-piridilmetil)-etilenediamine, HL: (N-metil-2-metilol)imidazol, phen = 1,10-fenantrolina, L*: Fenol, 2,4-bis(1,1-dimetil-etil)-6-(1*H*-imidazo[4,5-*f*][1,10]fenantrolina-2-il) e L: e bis[2-(pirazol-1-il)etil]éter.

Para os demais complexos (C5, C6 e C8) o método de análise não foi suficiente, pois mesmo na concentração mais alta testada (1 mg complexo / 1 mL DMF) não ocorre a inibição de 50% da formação do *formazan*, substância formada pela captura da espécie radicalar pelo composto cromóforo NBT, indicando assim a baixa competitividade do complexo em relação ao corante/indicador. Os valores de inibição apresentados pelos complexos na concentração mais alta testada estão apresentados na Tabela 35. O valor apresentado por estes complexos é referente à inibição do percentual indicado entre parênteses ao lado, e desta forma não é possível compará-los com os demais.

Tabela 35. Valores dos índices de inibição apresentados pelos complexos 5-8.

Complexo	IC ₅₀ (μM)
C5	55,63
C6	18,54
C8	19,97

Dentre os compostos do bloco 1, o que apresenta maior atividade catalítica é o complexo 3, formado por ligante com heteroátomo de oxigênio e a atividade desempenhada é possivelmente devido ao fato que possui uma molécula lábil de H₂O em sua esfera de coordenação deixando o cátion metálico com orbitais disponíveis para acomodação de elétrons provenientes das espécies superóxido.

O complexo tetranuclear de cobre (C4) apresentou uma elevada atividade na captura do radical superóxido, maior do que a mais alta encontrada na literatura e, aproximadamente 2,75 vezes maior do que a encontrada para o melhor complexo do bloco 1 (C3).

O composto C4 com 4 sítios de coordenação de cobre, possui uma geometria privilegiada para a dismutação de tais espécies. O cobre presente no sítio de coordenação do ápice do tetrâmero possui uma geometria aproximada de piramidal de base quadrada com uma molécula lábil de H₂O na posição axial, fato este que justifica a excelente atividade apresentada, visto que os orbitais *d* do centro metálico podem facilmente receber a densidade eletrônica de uma base de Lewis, como o pequeno radical superóxido, por exemplo.

5.5 Avaliação da citotoxicidade dos complexos do bloco 1 frente a *Caenorhabditis elegans*.

Através da utilização de cepas de *C. elegans* modificados geneticamente (SOD-1) investiga-se um possível efeito citotóxico dos complexos metálicos contendo cobre (C1, C2 e C3), e com isso avalia-se a sobrevivência dos vermes após a exposição destes em diferentes concentrações dos complexos metálicos.

As concentrações dos complexos utilizadas foram duplicadas duas vezes a partir de uma massa fixa pesada em um volume fixo de solvente. Solução de DMSO 0,5% foi utilizada como controle, uma vez que este é o solvente utilizado na solubilização dos compostos-testes. Os resultados são mostrados em gráficos de barras verticais, tendo no eixo das coordenadas o percentual de sobrevivência dos organismos após as 24 horas da exposição e tendo como sobrevivência máxima (100%) as espécies tratadas somente com a solução controle de DMSO.

De forma geral todos os complexos avaliados mostraram-se não tóxicos às espécies *C. elegans* mesmo em altas concentrações, Figura 44, a única exceção é relativo ao complexo 1, que na concentração mais alta (0,84 μM) apresentou um decaimento na sobrevivência dos vermes em aproximadamente 20%.

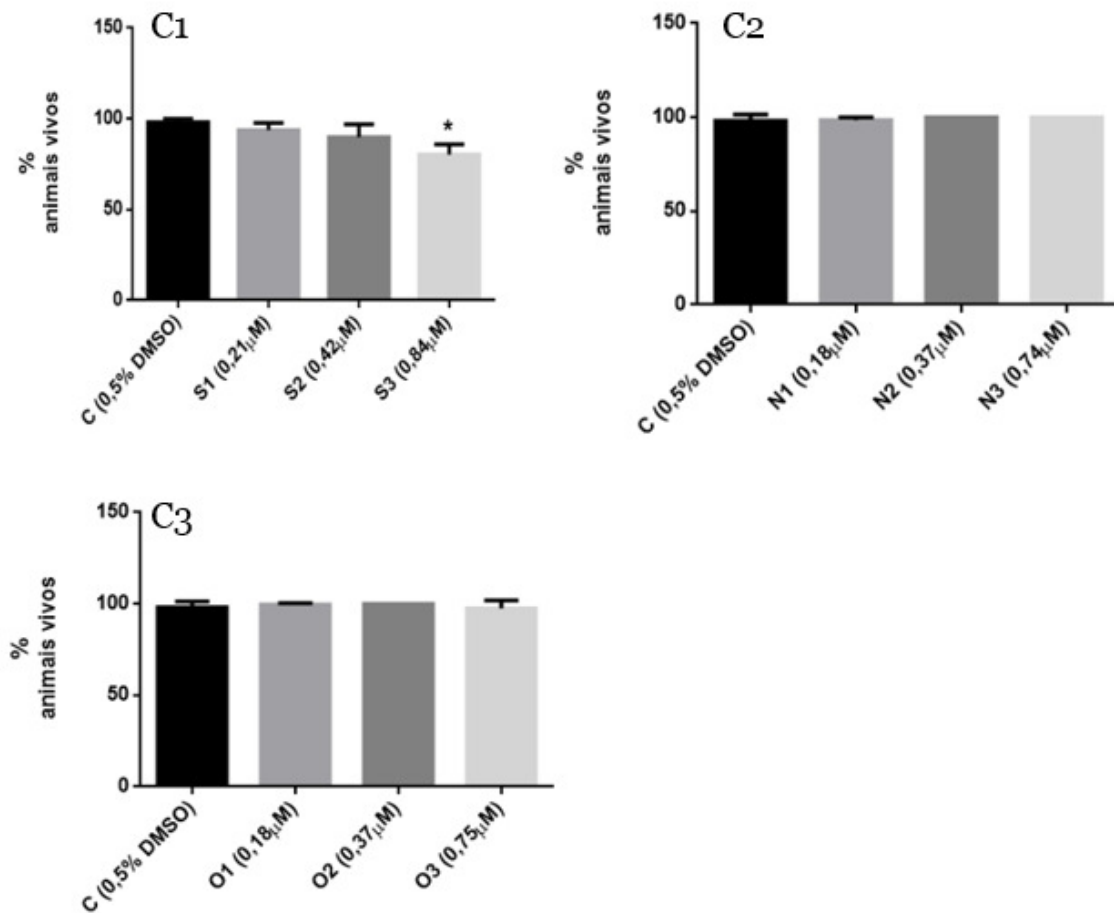


Figura 44. Sobrevivência 24 h após a exposição por 1 h dos complexos do bloco 1 em relação ao controle (DMSO) com n=3. One-way ANOVA. $p < 0,05$.

Os resultados foram muito satisfatórios e indicam que os complexos não são causadores de morte celular em microorganismos *Caenorhabditis elegans*, tendo a sua sobrevivência independente da adição dos compostos de cobre do bloco 1, e podem portanto ser úteis no desenvolvimento de substâncias ativas biologicamente, principalmente no composto C3, que possui um bom valor IC_{50} (0,143 μ M, apresentado na secção 5.4) e completamente atóxico às espécies estudadas mesmo na mais alta concentração utilizada.

5.6 – Comportamento eletroquímico apresentado pelos complexos 1-8.

O comportamento eletroquímico dos complexos sintetizados e apresentados neste trabalho foram investigados por experimentos de voltametria cíclica em solução de DMF seco usando 0,1 mol L⁻¹ TBAPF₆ como eletrodo suporte. A análise foi realizada em atmosfera saturada de argônio em uma faixa de potencial -2,50 a 1,00 V *versus* FeCp₂/FeCp₂⁺ como par redox, Tabela 36. Para todos os compostos, o par redox do ferroceno foi utilizado como padrão interno e os voltamogramas estão apresentados na Figura 45.

Tabela 36. Dados dos potenciais de oxi-redução dos complexos 1-8

Composto	E_{red1}	E_{red2}	E_{oxid}
Cu ^{II} (C1)	-----	-1,268 V ^b	+0,570 V ^a
Cu ^{II} (C2)	-0,698 V ^b	-1,490 V ^b	+0,538 V ^a
Cu ^{II} (C3)	-0,723 V ^b	-1,662 V ^b	+0,350 V ^a
Cu ^{II} (C4)	-----	-1,256 V ^b	+0,411 V ^a
Cu ^{II} (C5)		-1,257 V ^b	+0,257 V ^a
Ni ^{II} (C6)	-1,191 V ^b		+0,184 V ^a
Mn ^{II} (C7)	-1,268 V ^b		+0,391V ^b
Fe ^{III} (C8)	-1,356 V ^b	-2,063 V ^b	+0,166 V ^a

^apicoanódico; ^bpico catódico;

Nos complexos do bloco 1 os potenciais E_{red2} podem estar atribuídos à redução de Cu^{II}, no par redox Cu^{II}/Cu^I; os complexos C2 e C3 também apresentam um pico catódico em -0,698 V e -0,723 V, respectivamente, e podem estar presentes devido a um processo de redução do ligante, gerando em solução uma espécie do tipo ânion-radicalar, Na faixa da oxidação (E_{oxid}), os potenciais redox indicam a oxidação dos íons Cu^I para Cu^{II}, formando o par redox Cu^I/Cu^{II}.

No tetrâmero, C4, é possível observar apenas dois processos redox, sendo o do pico catódico podendo ser atribuído a um processo de redução dos íons Cu^{II} nos quatro centros de forma simultânea, ou então em apenas um centro da unidade assimétrica (leia-se 2 cátions de Cu^{II}) se considerarmos a estrutura molecular levando a um aumento na corrente de pico gerada (I_p), uma vez que nesta técnica a I_p é

proporcional à concentração da espécie eletroativa presente em solução (perceba graficamente que o complexo C4 é que possui valor de corrente I_p menos negativo dos 8 complexos). No pico anódico, $E_p = 0,350$ V, o processo redox observado pode estar atribuído a um processo de oxidação dos íons Cu^I para Cu^{II} .

No monômero de cobre com piridoxal, C5, é possível observar somente um processo redox, sendo ele proveniente do pico catódico, $E_p = -1,257$ V, e existente possivelmente devido a redução dos íons Cu^{II} ou redução do ligante, formando em solução uma espécie de ânion-radicalar.

No complexo C8, a primeira I_p catódica pode estar atribuída à redução dos íons Fe^{III} para Fe^{II} , formando o par redox Fe^{III}/Fe^{II} ; Já o segundo processo de redução deve estar associado à redução do ligante, formando alguma espécie ânion-radical; Na faixa da oxidação é possível observar apenas um processo, que pode estar atribuído à oxidação fenolato-fenoxil do ligante.

Para os demais complexos do bloco 3 uma oxidação e um pico irreversível foi observado para o complexo de manganês em $+0,391$ V e um pico quase irreversível em $+0,184$ V para o complexo de níquel e podem estar associada ao processo de oxidação do centro metálico de Mn^{II}/Mn^{III} e Ni^{II}/Ni^{III} . Na faixa catódica, o processo de redução revela que o processo redox dos complexos C6 e C7 são processos irreversíveis, tendo picos em $-1,191$ V e $-1,268$ V, respectivamente. Estes processos podem estar associados à redução do centro metálico de Mn^{II}/Mn^I e Ni^{II}/Ni^I como pares redox.

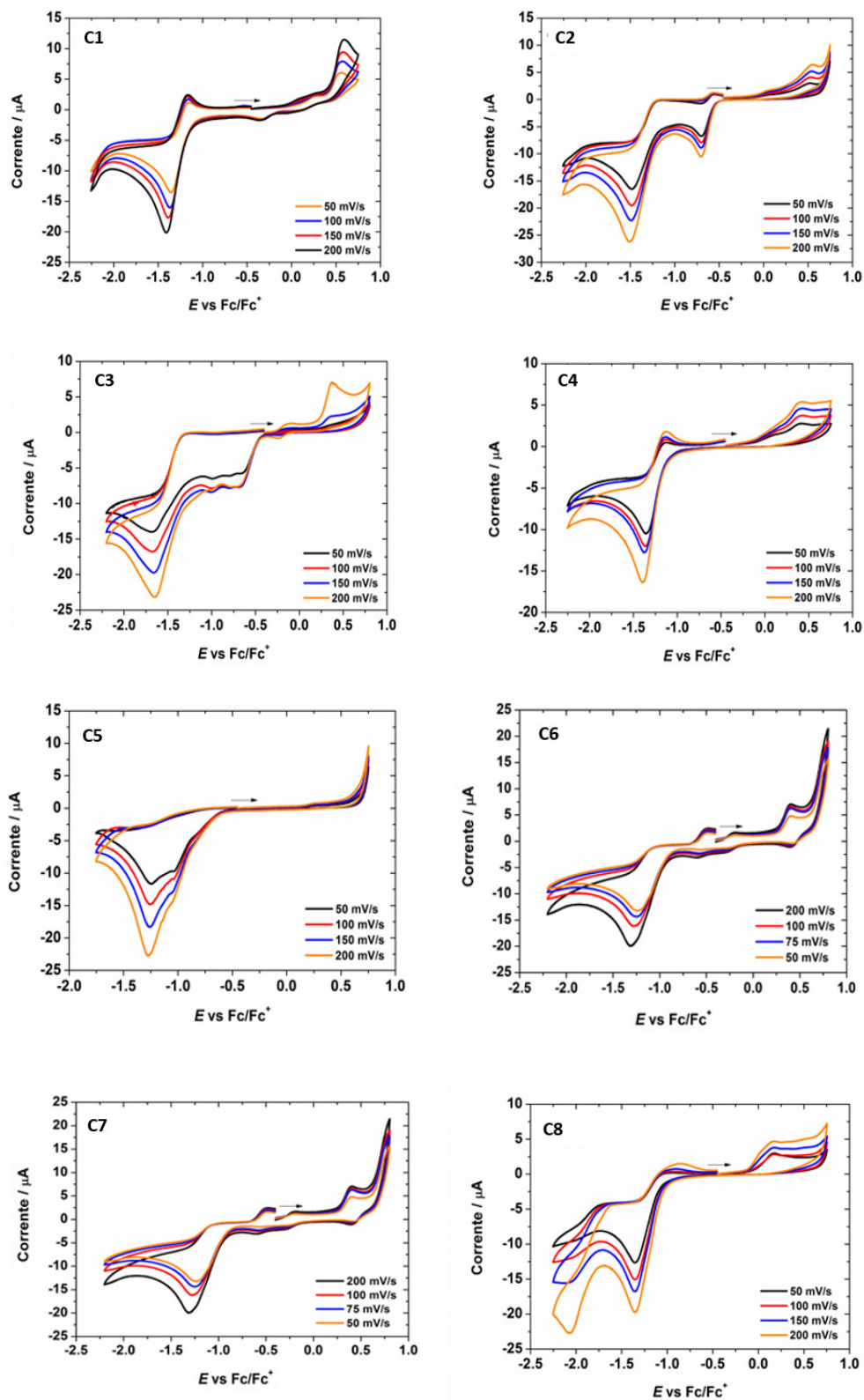


Figura 45. Voltamogramas cíclicos dos complexos 1-8 em solução de DMF 0,1 mol.L⁻¹ TBAPF₆, usando eletrodo de carbono vítreo, com velocidade de varredura de 50 – 200 mV/s.

5.7 – Comportamento eletrônico apresentado pelos complexos 1-8.

As análises de absorvância da radiação UV/Visível foram verificadas e avaliadas quanto à presença de substâncias cromóforas e em relação à sua estabilidade em solução.

Uma massa fixa de cada composto (2 mg) foi dissolvida em 2 mL de DMF e adicionou-se à cubeta (que já continha 3 mL, utilizada para fazer a linha-base) 100 μ L volume de solução necessário para o aparecimento de absorção no intervalo de comprimento de onda de 200-800 nm. Fez-se 50 leituras de absorvância a cada 6 minutos. O intervalo de comprimento de onda medido foi de 2 nm.

O espectro eletrônico (relativo ao comprimento de onda de máxima absorção) foram similares, Figuras 46-53, sem evidências de transições *d-d* em todos os complexos, com máximos entre 262-282 nm, caracterizando possivelmente transições $\pi-\pi^*$ intraligante. No complexo C6 aparece um pico de absorção máxima em 398 nm, originada provavelmente devido a um processo de transferência de carga do $O_{\text{fenolato}} \rightarrow Ni(II)$.

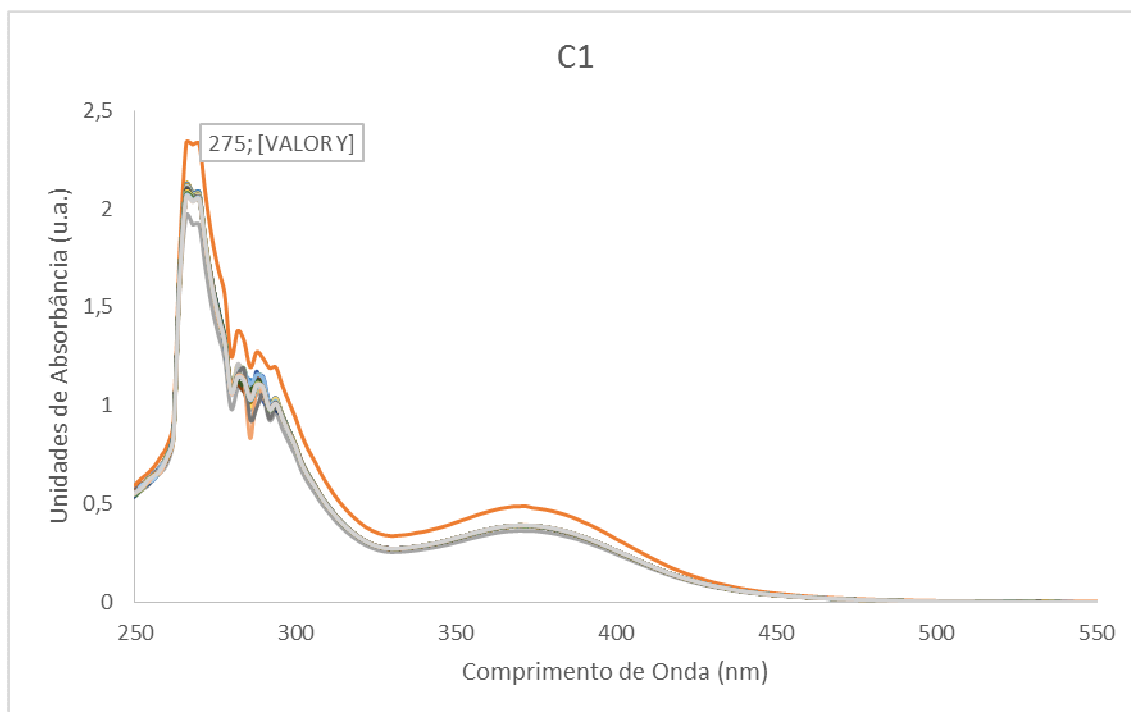


Figura 46. Espectro de absorção na região do UV-Visível do complexo C1.

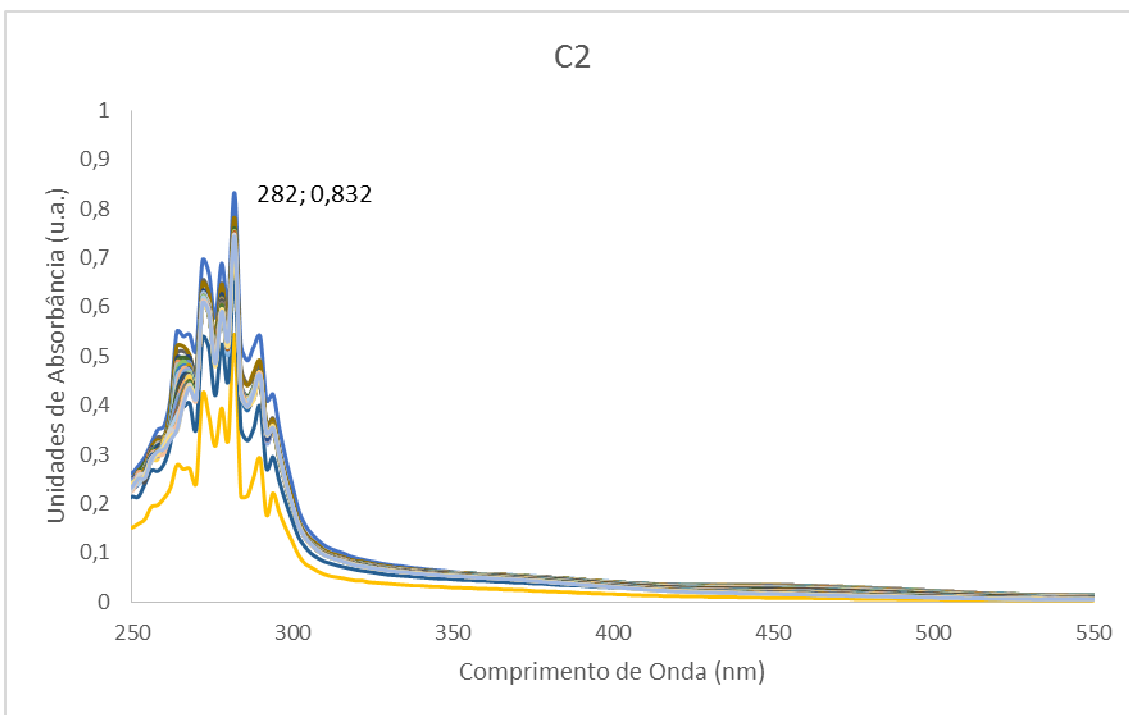


Figura 47. Espectro de absorção na região do UV-Visível do complexo C2.

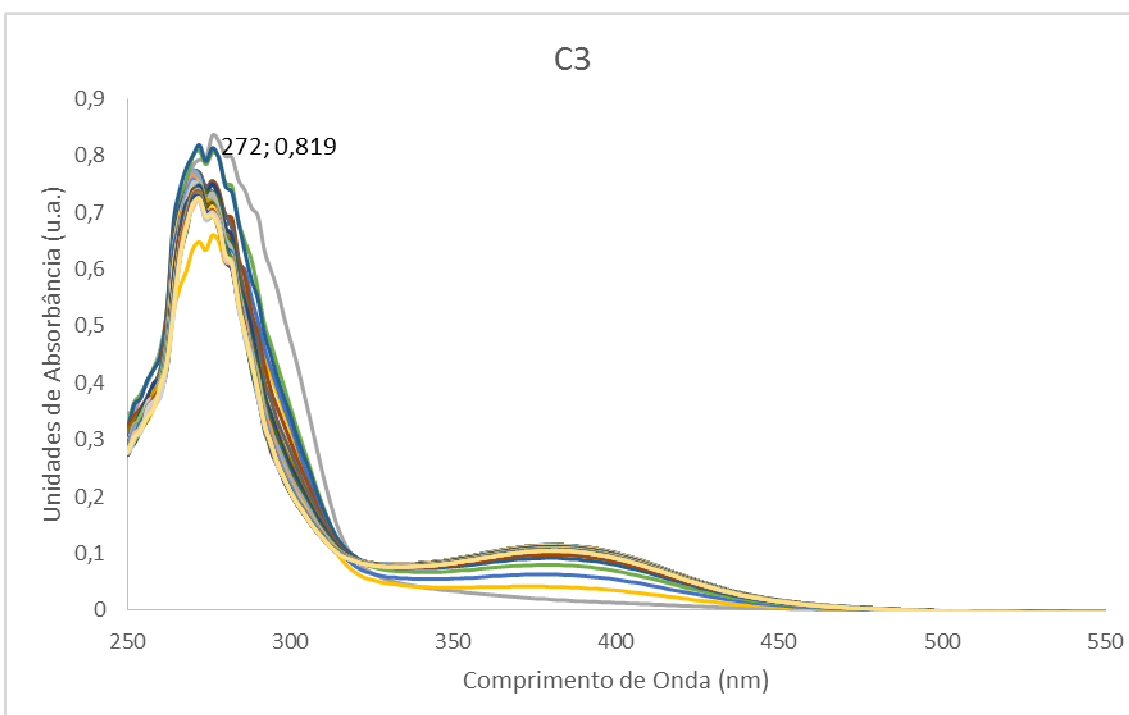


Figura 48. Espectro de absorção na região do UV-Visível do complexo C3.

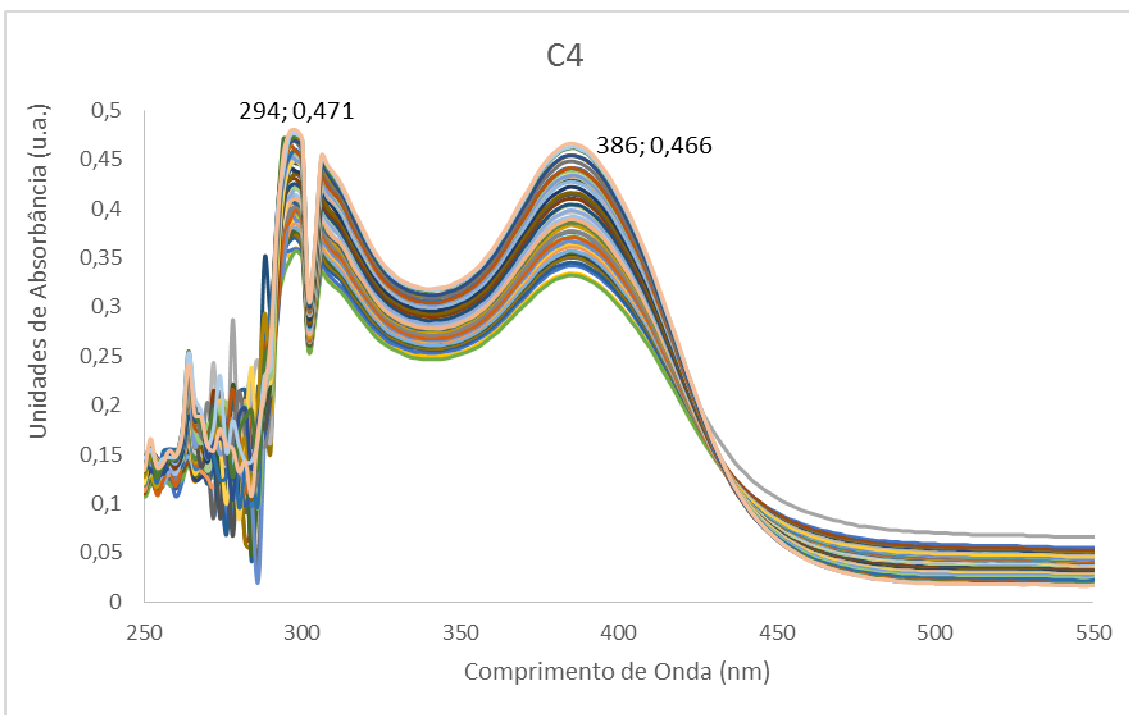


Figura 49. Espectro de absorção na região do UV-Visível do complexo C4.

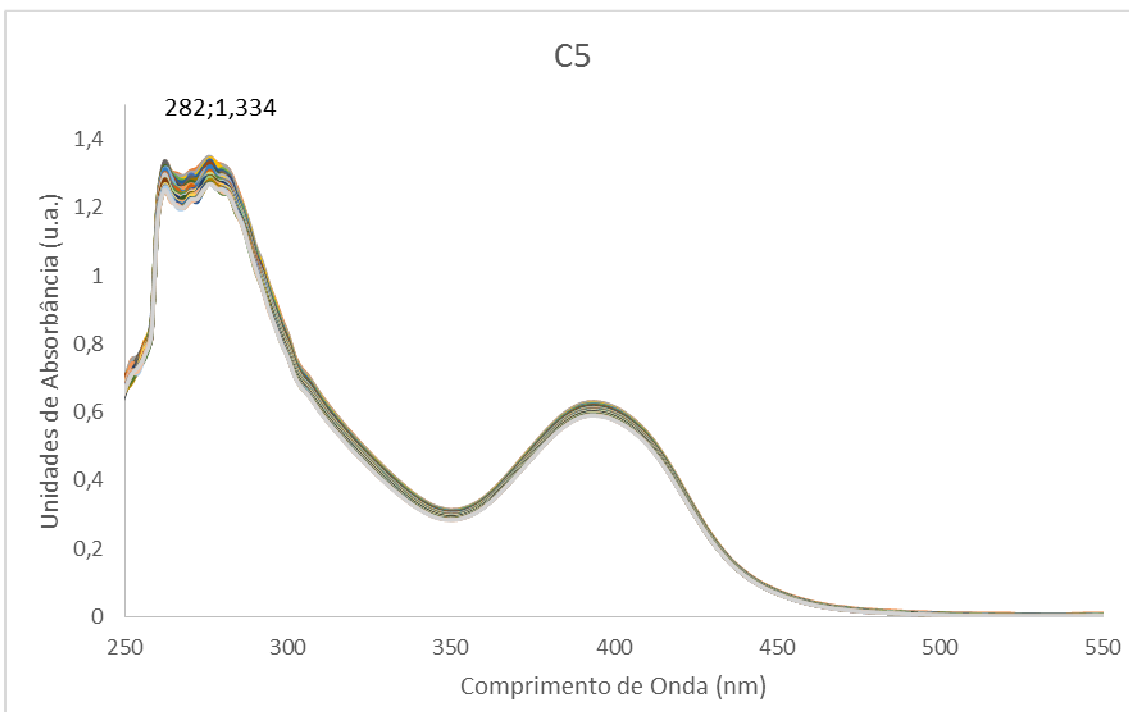


Figura 50. Espectro de absorção na região do UV-Visível do complexo C5.

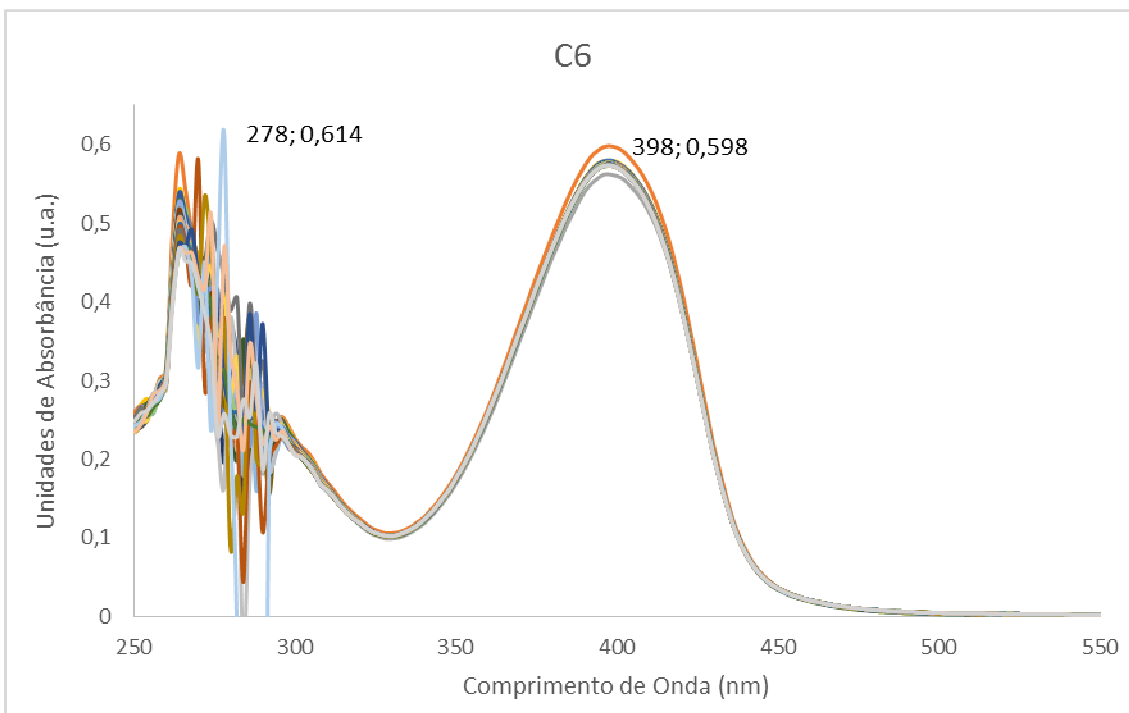


Figura 51. Espectro de absorção na região do UV-Visível do complexo C6.

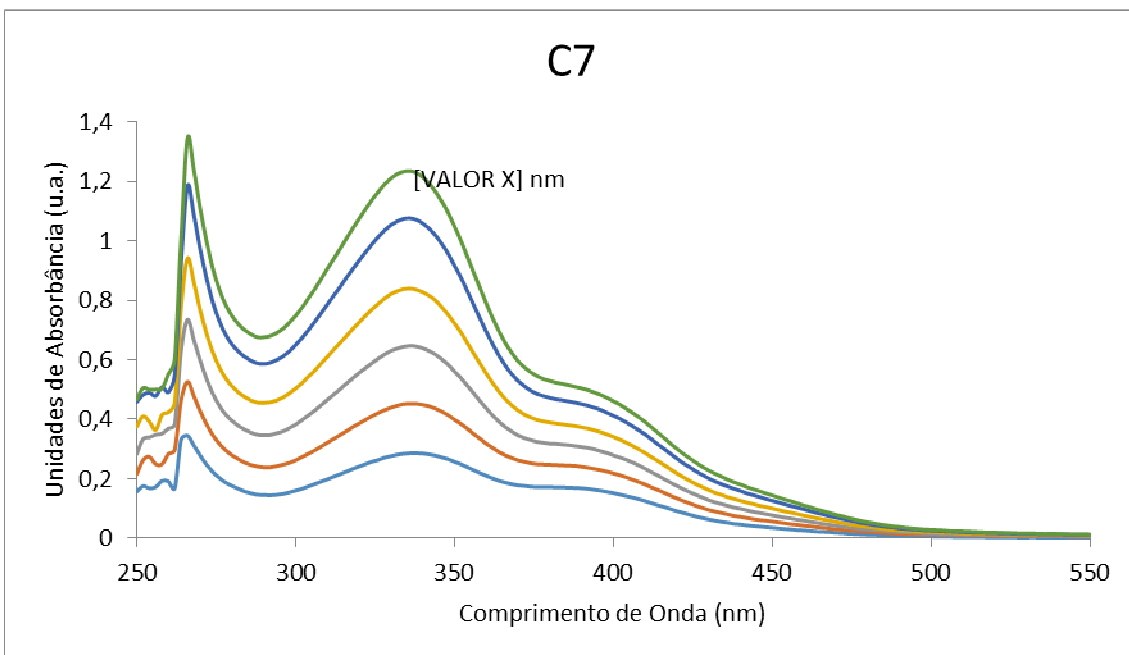


Figura 52. Espectro de absorção na região do UV-Visível do complexo C7.

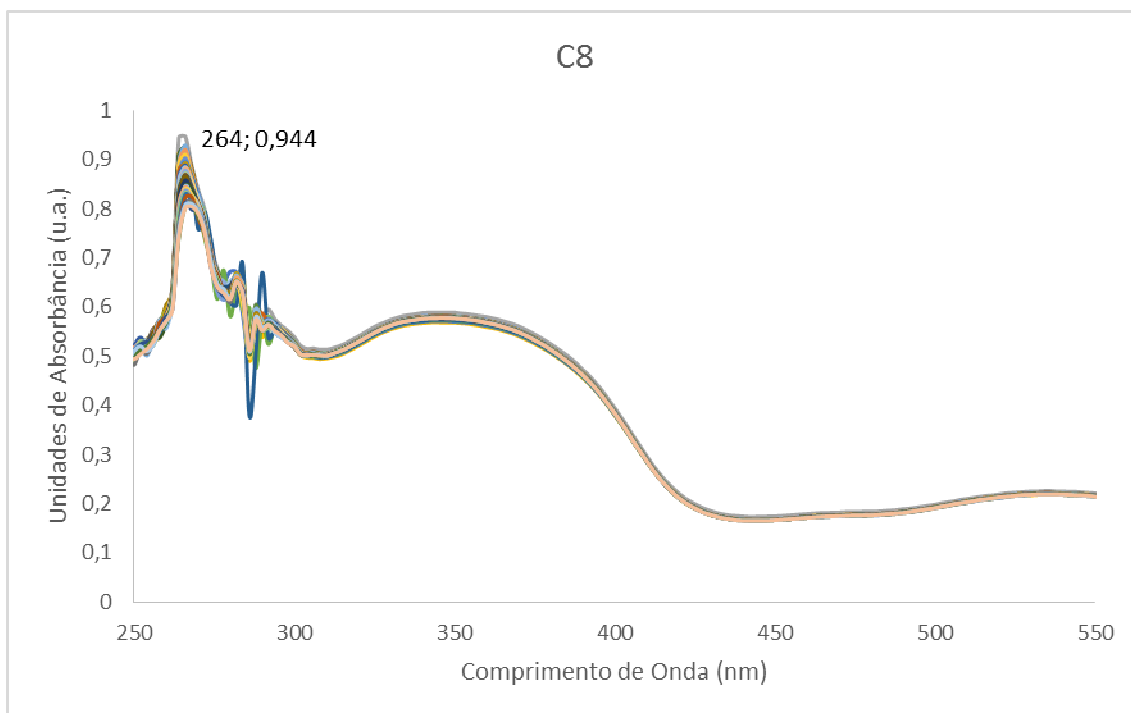


Figura 53. Espectro de absorção na região do UV-Visível do complexo C8.

Capítulo 6

Conclusão

CAPÍTULO 6 – CONCLUSÃO

Considerando-se os resultados obtidos e apresentados nesta dissertação, bem como os objetivos propostos, pode-se concluir que:

I – Oito distintos complexos metálicos derivados de ligantes tripodais de nitrogênio, a TREN *tris*(2-aminoetil)amina foram obtidos a partir de condensação com aldeídos como o tiofeno-2-carboxaldeído, piridina-2-carboxaldeído, furfural-2-carboxaldeído e o piridoxal.

II – Todos os complexos apresentaram forma cristalina favorável à análise tridimensional por difração de raios X em monocristal, sendo assim os arranjos espaciais, interações e as possíveis interações biológicas foram evidenciadas.

III – Alguns dos complexos sintetizados apresentaram bons resultados referente à captura do radical superóxido, mostrando-se ativos na atividade antioxidante e podendo ser considerados miméticos da atividade catalítica da enzima SOD-1. O complexo C4 apresentou um índice de inibição IC₅₀ excepcionalmente interessante, 0,052 µM, uma vez que a concentração é a mais baixa encontrada comparando-se este com complexos já publicados. Outros como C1, C2 e C3 também apresentaram resultados relevantes de 0,525 µM, 1,105 µM e 0,143 µM, respectivamente, porém valores menos satisfatórios que alguns encontrados na literatura.

IV – Os complexos do bloco 3 não apresentaram citotoxicidade relevante em análise bioquímica *in vivo* com nematódeos *C. elegans*, resultado este muito interessante pois qualifica os compostos como atóxico nos meios de análise utilizados, uma vez que a sobrevivência média destes não está relacionada aos compostos testados e podem vir a ser potenciais pró-drogas no tratamento de doenças relacionadas ao stress oxidativo.

Capítulo 7

Referências

CAPÍTULO 7 – REFERÊNCIAS

1. Site de busca de artigos científicos: SciFinder - Chemical Abstracts Service (usando as palavras: Bioinorganiccomplex).
2. Lippard, S.J.; Berg, J.M. *Principles of bioinorganic chemistry*. Unniversity Science Books; California, USA, **1994**, p16.
3. Current Opinion in Chemical Biology, **2003**, 7, p.157–159.
4. Gray, H.B. *Proceedings of The National Academy of Sciences of the United States of America*, **2003**, 100, p.3563-3568.
5. Perussi, J.R.; Paltoo, D.N.; Toppin, V.A.L.; Canada, R.G. *Química Nova*, **2003**, 26, p.340.
6. Sun, Y.; Oberley, W.; Li, Y. *Clinical chemistry*, **1988**, 34, p.497.
7. Takano, Y.; Kubo, S.; Onsihi, T.; Isobe, H.; Yoshioka, Y.; Yamaguchi, K. *Chem. Phys. Lett*, **2001**, 335, p.395-403.
8. Nicolas, G.; Chauvet, C.; Viatte, L. *Journal of Clinical Investigation*, **2002**, 110, p.1037-1044.
9. Salgueiro, M. *Journal of Nutrition Research*, **2000**, 20, p.737-55.
10. Van Eldik, R. *Coordination Chemistry Reviews*, **2007**, 251, p.1649-1662.
11. Du, F.; Zeng, Q.; Chen, W.; Cui, X.; Chen, M.; Yang, L. Y. *Yichuan*, **2010**, 32, p. 1037.
12. Finkel, T.; Holbrook, N. *Nature*, **2000**, 408, p.239-247.
13. Schafer, F. Q.; Buettner, G. R. *Free Radical Biology & Medicine*, **2001**, 30, p.1191-1212.
14. Shen, X.; Liu, W.; Gao, X.; Lu, Z.; Wu, X. *Journal of the American Chemical Society*, **2015**, 137, p.15882-15891.
15. Korytnyk, W.; Ahrens, H. *Tetrahedron*, **1970**, 26, p. 5415-5425.
16. Schiff, H. *Justus Liebigs Annalen der Chemie*, **1864**, 131, p.118–119.
17. Beyer, W.; Wayne, F.; Fridovich, I. *Analytical biochemistry*, **1987**, 161, p.559-566.
18. Britovsek, P.; England, J.; White, P. *Inorganic Chemistry*, **2005**, 44, p.8125-8134.

19. Mautner, A.; Albering, H.; Joerg, H. *Inorganica Chimica Acta*, **2011**, *365*, p. 290–296.
20. Mandal, S.; Seth, D.; Gupta, P. *Polyhedron*, **2012**, *31*, p. 167-175.
21. Hasegawa, Y.; Saitou, S.; Nagaoka, D.; Yajima, H.; Kaneshato, M. *Journal of Alloys and Compounds*, **2008**, *451*, p. 320-324.
22. Bonnitcho, D.; Kim, J.; Hocking, K.; Clegg, K. *Dalton transactions*, **2012**, *41*, p. 11293-11304.
23. Satapathi, S.; Bhar, K.; Ghosh, R. *Structural Chemistry*, **2011**, *22*, p.605-613.
24. McDaniel, M.; Rappe, K.; Anthony, K.; Shores, P. *Inorganic Chemistry*, **2012**, *51*, p.12493–12502.
25. Scarborough, C.; Lancaster, K.; DeBeer, S.; Weyhermuller, T. Sproules, S. *Inorganic Chemistry*, **2012**, *51*, p.3718-3732.
26. Lu, C.; Weyhermuller, T.; Wieghardt, K. *Inorganic Chemistry*, **2009**, *48*, p.6055-6064.
27. Noshin, M.; Salavati-Niasari, M. *Materials Science in Semiconductor Processing*, **2014**, *27*, p.702–710.
28. Qin, W.; Long, S.; Panunzio, M.; Biondi, S. *Molecules*, **2013**, *18*, p. 12264-12289.
29. Schiff, H. *Justus Liebigs Annalen der Chemie*. **1866**, *140*, p. 92-137.
30. Snell, E.; Jenkins, T. *Journal of Cellular and Comparative Physiology*, **1959**, *54*, p.-161-77.
31. Desai, S. B.; Desai, P. B.; Desai, K. R. *Heterocyclic Communications*, **2001**, *7*, p. 83-90.
32. Przybylski, P.; Huczynski, A.; Pyta, K.; Brzezinski, B.; Bartl, F. *Current Organic Chemistry*, **2009**, *13*, p.124-148.
33. Govindaraj, S.; Perumal, P.; Chinnasamy, P. *Journal of Advanced Pharmaceutical Technology & Research*, **2010**, *1*, p.320-325
34. Abdel, A.; Ayman A.; Salem, M.; Sayed, A.; Aboaly, M. *Journal of Molecular Structure*, **2012**, *1010*, p.130-138.
35. Souza, O.; Galetti, S.; Silva, L.; Bicalho, B.; Parma, M.; Fonseca, F.; Marsaioli, J.; Trindade, B.; Gil, P.; Bezerra, S. *Quimica Nova*, **2007**, *30*, p. 1563-1566.

36. Rathelot, P.; Vanelle, P.; Gasquet, M.; Delmas, F.; Crozet, P.; Timon-David, P.; Maldonado, *European Journal of Medicinal Chemistry*, **1995**, 30, p.503–508.
37. Jarrahpour, A.; Khalili, D.; de Clercq, E.; Salmi, C.; Brunel, M. *Molecules*, **2007**, 12, p.1720–1730.
38. Bringmann, G.; Dreyer, M.; Faber, J.H.; Dalsgaard, P.W.; Staerk, D.; Jaroszewski, J.W. *Journal of Natural Products*, **2004**, 67, p.743–748.
39. Guo, Z.; Xing, R.; Liu, S.; Zhong, Z.; Ji, X.; Wang, L. *Carbohydrate Research*, **2007**, 342, p.1329–1332.
40. El-Sherif, A.; Eldebss, A. *Spectrochimica Acta*, **2011**, 79, p.1803-1814.
41. Abdel-Rahman, H.; El-Khatib, M.; Nassr, E.; Abu-Dief, M.; Ismael, M.; Abdou Seleem, A. *Spectrochimica Acta*, **2014**, 117, p.366–378.
42. Barry, A. Procedures and theoretical considerations for testing antimicrobial agents in agar media. In: A. Loran (Ed.) *Antibiotics in Laboratory Medicine*, 5th ed., Williams and Wilkins, Baltimore, **1991**.
43. Li J.; Wang, C.; Tian, C.; Yang, Y.; Hua, X.; Du, L. *Research on Chemical Intermediates*, **2013**, 39, p.733-746.
44. Mosmann, T. *Journal of immunological methods*, **1983**, 65, p.55-63.
45. Wilson, R.; Davis, E. *Advances in Clinical Chemistry*, **1983**, 23, p.1-68.
46. Korytnyk, W.; Ahrens, H. *Tetrahedron*, **1970**, 26, p.5415-5425.
47. Greb, M.; Hartung, J.; Koehler, F.; Spehar, K.; Kluge, R.; Csuk, R. *European Journal of Organic Chemistry*, **2004**, 18, p. 3799-3812.
48. Metzler, D. *Journal of American Chemical Society*, **1957**, 79, p. 485-490.
49. Cronin, L.; Greener, B.; Moore, M.; Walton, P. *Dalton Transactions*, **1996**, 15, p.3337-3339.
50. Back, D.; Manzoni, G.; Vargas, J.; Lang, E.; Tabarelli, G. *Journal of Inorganic Biochemistry*, **2008**, 102, p.666-672.
51. Snell, E. *Journal of American Chemical Society*, **1945**, 67, p.194-197.
52. Metzler, D.; Longenecker, J.; Snell, E. *Journal of American Chemical Society*, **1953**, 75, p. 2786-2787.

53. Metzler, D.; Olivard, J.; Snell, E. *Journal of American Chemical Society*, **1954**, 76, p. 644-648.
54. Martell, A. *Accounts of Chemical Research*, **1989**, 22, p.115-124.
55. Tanaka, H.; Senda, M.; Venugopalan, N.; Yamamoto, A.; Senda, T.; Ishida, T.; Horiike, K. *Journal of Biological Chemistry*, 2011, 286, p.27548-27558.
56. Matxain, J.; Padro, D.; Ristilä, M.; Strid, A.; Eriksson, L. *Journal of Physical Chemistry*, **2009**, 113, p.9629-9632.
57. Huang, S.; Wei, C.; Wu, J. Huang, C. *European Journal of Nutrition*, **2010**, 64, p.1007-1013.
58. Murakami, K.; Miyake, Y.; Sasaki, S.; Tanaka, K. *Journal of Nutrition*, **2010**, 104, p.757-764.
59. Mukherjee, T.; Pessoa, J.; Kumar, A.; Sarkar, A. *Inorganica Chimica Acta*, **2015**, 426, p.150-159.
60. Rosu, T.; Pahontu, E.; Reka-Stefana, M.; Ilies, D.; Gerorgescu, R.; Shova, S.; Gulea, A. *Polyhedron*, **2012**, 31, p.352-360
61. Manikandan, R.; Vijayan, P.; Anitha, P.; Prakash, G.; Viswanathamurthi, P.; Butcher, R.; Krishnaswamy, V.; Nandhakumar, R. *Inorganica Chimica Acta*, **2014**, 421, p. 80-90
62. Blois, M. *Nature*, **1958**, 29, p.1199-1200.
63. Comhair, A.; Erzurum, C. *American Journal of Physiology - Lung Cellular and Molecular Physiology*, **2002**, 283, p.246-255.
64. Halliwell, B. Gutteridge, J. **2007**, *Free Radicals in Biology and Medicine*. 4th ed, New York, Oxford University Press. (Livro)
65. Damasceno, D. *Diabetes Clínica*, **2002**, 5, p.355-361.
66. Kinnula, V.; Capro, J. *American Journal of Respiratory and Critical Care*, **2003**, 167, p.1600-1619.
67. Valko, M.; Leibfritz, D.; Moncol, J.; Cronin, D.; Mazur, M.; Telser, J. *International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, **2007**, 39, p.44-84
68. Ferreira, A.; Matsubara, L. *Revista da Associação Médica Brasileira*, **1997**, 43, p.61-68.
69. Fridovich, I. *Science*, **1978**, 201, p.875-880.

70. Gregory, E.; Fridovich, I. *Journal of Bacteriology*, **1973**, 114, p. 1193–1197.
71. Metnitz, P.; Bartens, C.; Fischer, M.; Fridrich, P.; Steltzer, H.; Druml, W. *Intensive Care Medicine*, **1999**, 25, p.180-185.
72. Al-Turk, W.; Sohs, S.; El-Rashidy, F.; Othoman, S.; Shaheen, O. *Pharmacology*, **1987**, 34, p.1-8.
73. Thannickal, V.; Fanburg, B. *Lung Cellular and Molecular Physiology*, **2000**, 279, p.1005–1028.
74. Apel, K.; Hirt, H. *Annual Review of Plant Biology*, **2004**, 55, p.373-399.
75. Anderson, D., *Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*, **1995**, 350, p.103-108.
76. Lupidi, G.; Masciochi, N.; Reger, L.; Tabassum, S.; Astolfi, P.; Damiani, E.; Pettinari, C., *Journal of Inorganic Biochemistry*, **2010**, 104, p.820-830.
77. Puglisi, A.; Tabbi, G.; Vecchio, G. *Journal of Inorganic Biochemistry*, **2004**, 98, p.969-976.
78. Broering, E.; Truong, P.; Gale, E.; Harrop, T. *Biochemistry*, **2013**, 52, p.4-18.
79. Fridovich, I. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, **1986**, 247, p.1-11.
80. McCord, J.; Fridovich, I. *Journal of Biological Chemistry*, **1969**, 244, p.6049–6055.
81. Abernethy, J.; Steinman, H.; Hill, R. *Journal of Biological Chemistry*, **1974**, 249, p. 7339-7347.
82. Finkel, T.; Holbrook, N. *Nature*, **2000**, 408, p.239-247.
83. Schafer, F.; Buettner, G. *Free Radical Biology & Medicine*, **2001**, 30, p.1191-1212.
84. Dees, A.; Puchta, R.; Hommes, J.; Heinemann, W.; Burmazovic, I. *Inorganic Chemistry*, **2007**, 46, p.2459-2470.
85. Daier, V.; Duhayon, C.; Tuchagues, P.; Signorella, S. *Inorganic Chemistry*, **2010**, 6, p.965-974.
86. Sheldrick, G.M. SHELXS-97. Programs for Crystal Structure Solution and Refinement. Universidade of Göttingen, Alemanha, **1987**.
87. Brandenburg, K.; Berndt, M.; *Journal of Applied Crystallography*, **1999**, 32, 1028. "Diamond: Visual Crystal Structure Information System."

88. Macrae, C. F.; Edgington, P. R.; McCabe, P.; Pidcock, E.; Shields, G. P.; Taylor, R.; Towler, M.; van de Streek, J. *J. Appl. Cryst.* **2006**, *39*, 453
89. Wood, W. The Nematode *Caenorhabditis elegans*, 1988, Capítulo 1. (Livro)
90. Sulston J.; Horvitz, H. *Developmental biology*, **1977**, *56*, p.110-56.
91. Hanh, T. *International Tables for Crystallography*. The International Union of Crystallography by Springer, **2005**, Volume A: Space-Group.
92. Kay, D.; Daumann, L.; Hanson, G.; Gahan, L. *Polyhedron*, **2013**, *64*, p.151-157.
93. Li, S.; Ren, Y.; Li, J.; Zhang, F.; Hu, M. *Acta Crystallographica*, **2006**, *62*, p.498-499.
94. Lu, Q.; Latour, J.; Harding, C.; Martin, N.; Marrs, D.; McKee, V. *Dalton Transactions*, **1994**, *9*, p.1471-8.
95. Back, D.; Manzoni, G.; Fontana, L.; Ramao, B.; Roman, D.; Iglesias, B. *Journal of Molecular Structure*, **2015**, *1100*, p.264-271.
96. Fontana, L.; Stuker, M.; Manzoni, G.; Iglesias, B.; Back, D. *Inorganic Chemistry Communications*, **2015**, *62*, p.55-59.
97. Basu, U.; Pant, I.; Hussain, A.; Kondaiah, P.; Chakravarty, A. *Inorganic Chemistry*, **2015**, *54*, p.3748-3758.
98. Signorella, S.; Daier, V.; Ledesma, G.; Palopoli, C.; Back, D.; Lang, E.; Kopp, C.; Ebani, P.; Pereira, M.; Giacomelli, C. *Polyhedron*, **2015**, *102*, p.176-184.
99. Starha, P.; Travnicek, Z.; Herchel, R.; Popa, I.; Suchy, P.; Vanco, J. *Journal of Inorganic Biochemistry*, **2009**, *103*, p.432-440.
100. Jitsukawa, K.; Harata, M.; Arai, H.; Sakurai, H.; Masuda, H. *Inorganica Chimica Acta*, **2001**, *324*, p.108-116.
101. Zhou, Y.; Sun, D.; Tao, J.; Chen, L.; Huang, Y.; Li, Y.; Cheng, Y. *Journal of Coordination Chemistry*, **2014**, *67*, p.2393-2404.
102. Weintraub, S.; Moskovitz, Y.; Fleker, O.; Levy, *Journal of Biological Inorganic Chemistry*, **2015**, *20*, p. 287-1298.
103. Potapov, A.; Nudnova, E.; Domina, G.; Kirpotina, L.; Quinn, M.; Khlebnikov, A.; Schepetkin, I. *Dalton Transactions*, **2009**, *23*, p.4488-4498.

Capítulo 8

Anexos

ANEXO A – Espectros de absorção na região do infravermelho.

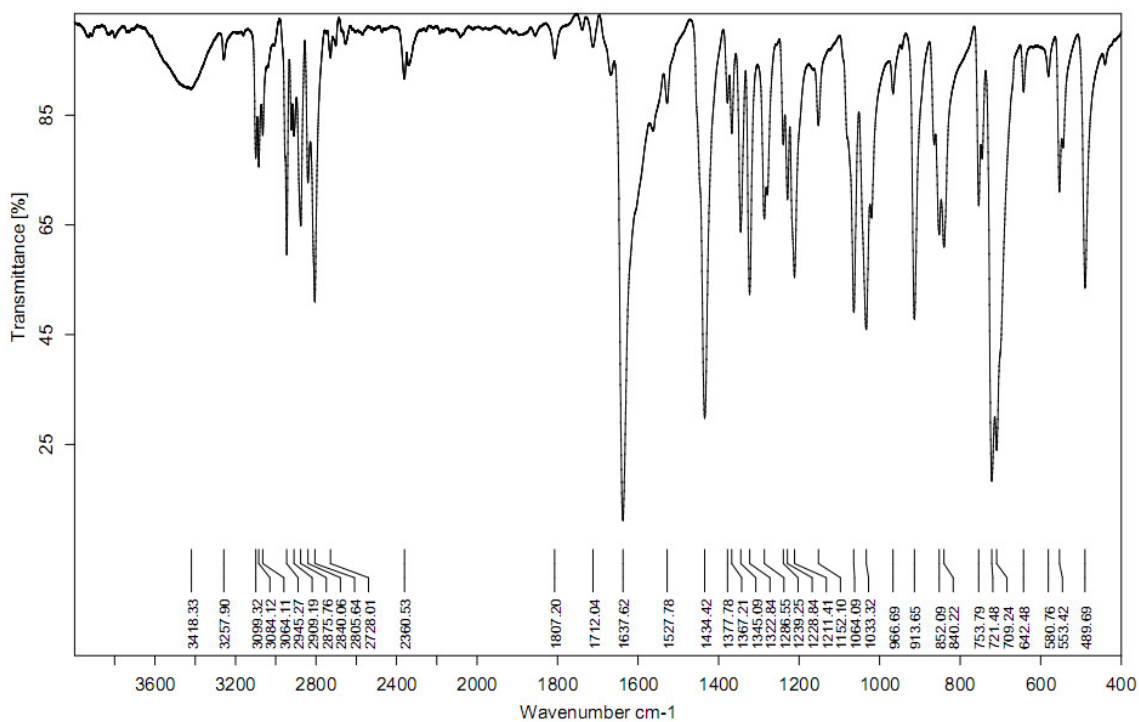


Figura 54. Espectro de absorção na região do Infravermelho do ligante L1.

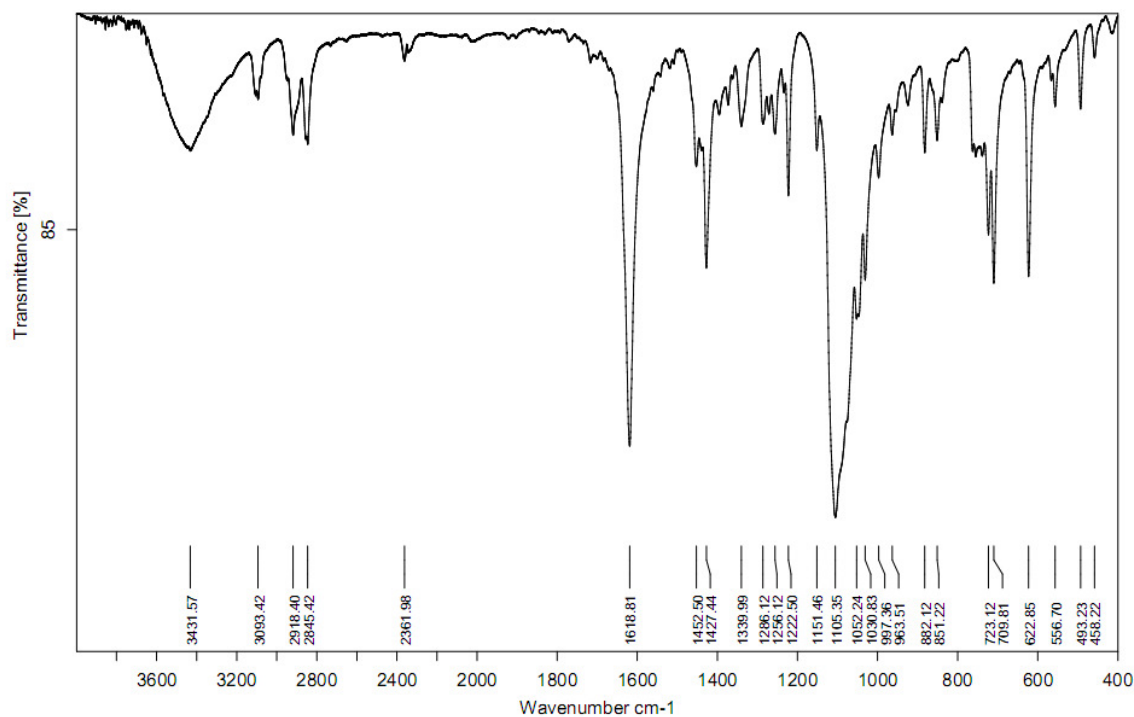


Figura 55. Espectro de absorção na região do IR do complexo C1.

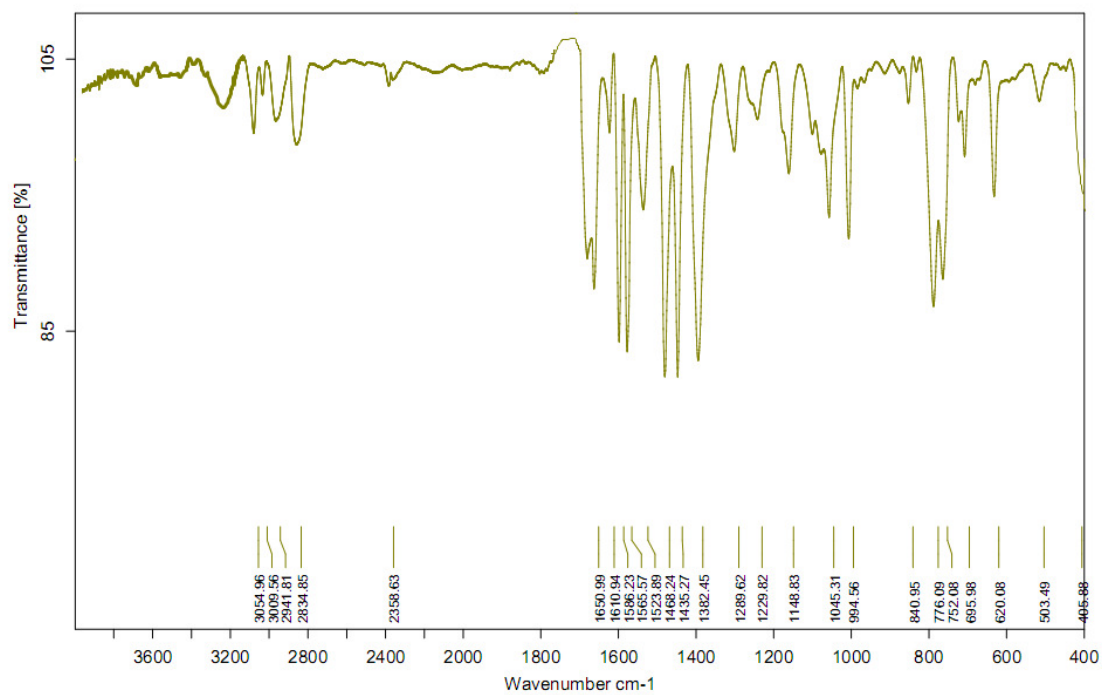


Figura 56. Espectro de absorção na região do IR infravermelho do ligante L2.

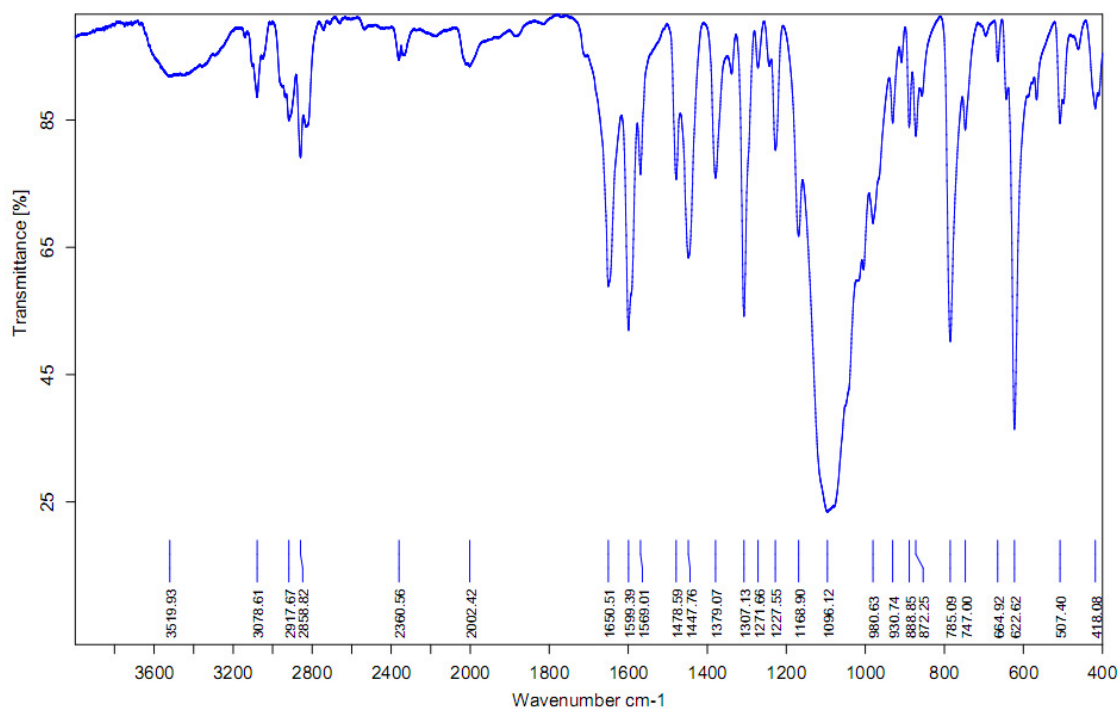


Figura 57. Espectro de absorção na região do infravermelho do complexo C2.

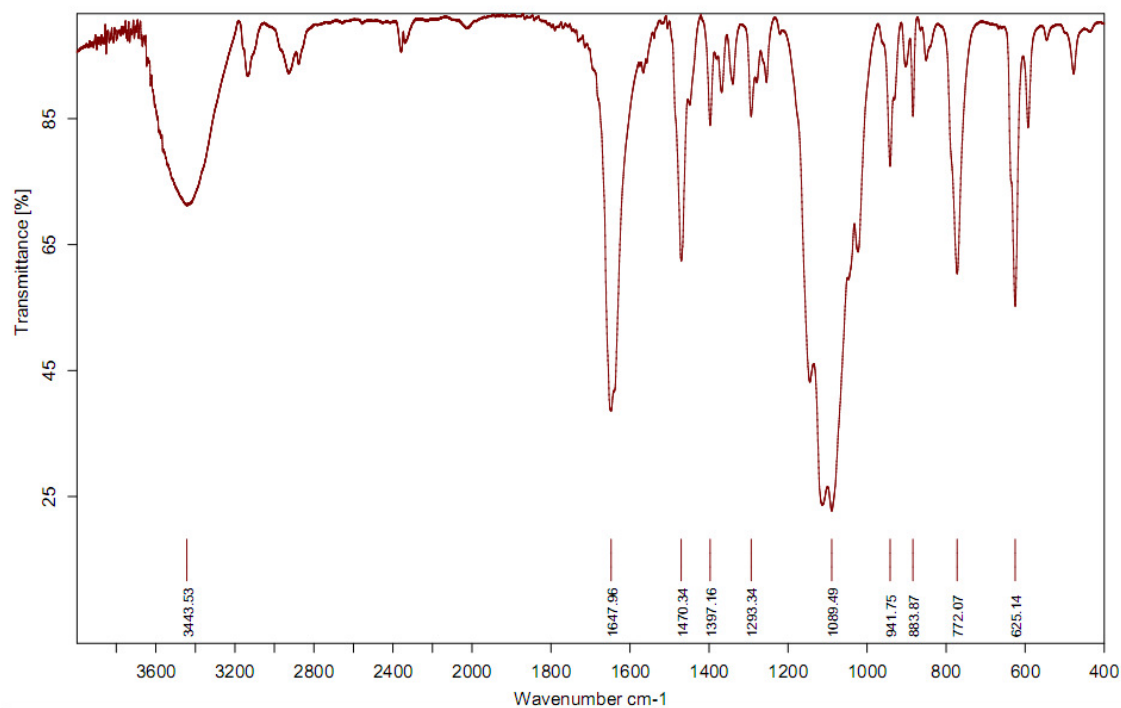


Figura 58. Espectro de absorção na região do infravermelho do complexo C3.

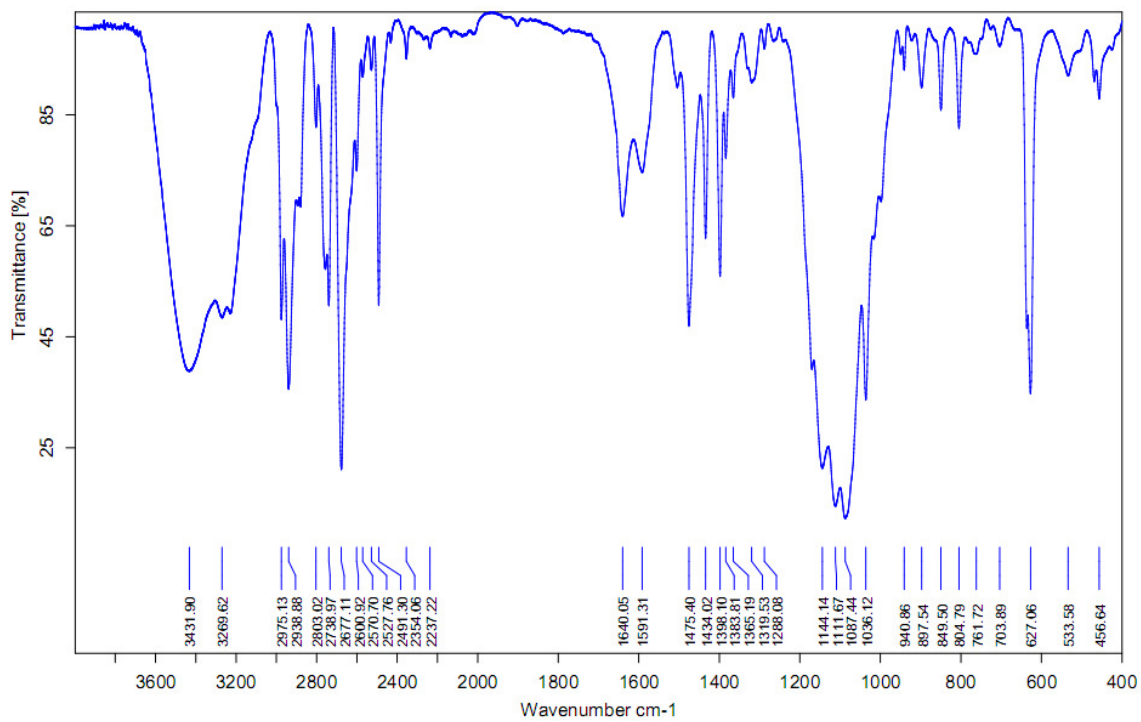


Figura 59. Espectro de absorção na região do infravermelho do complexo C4.

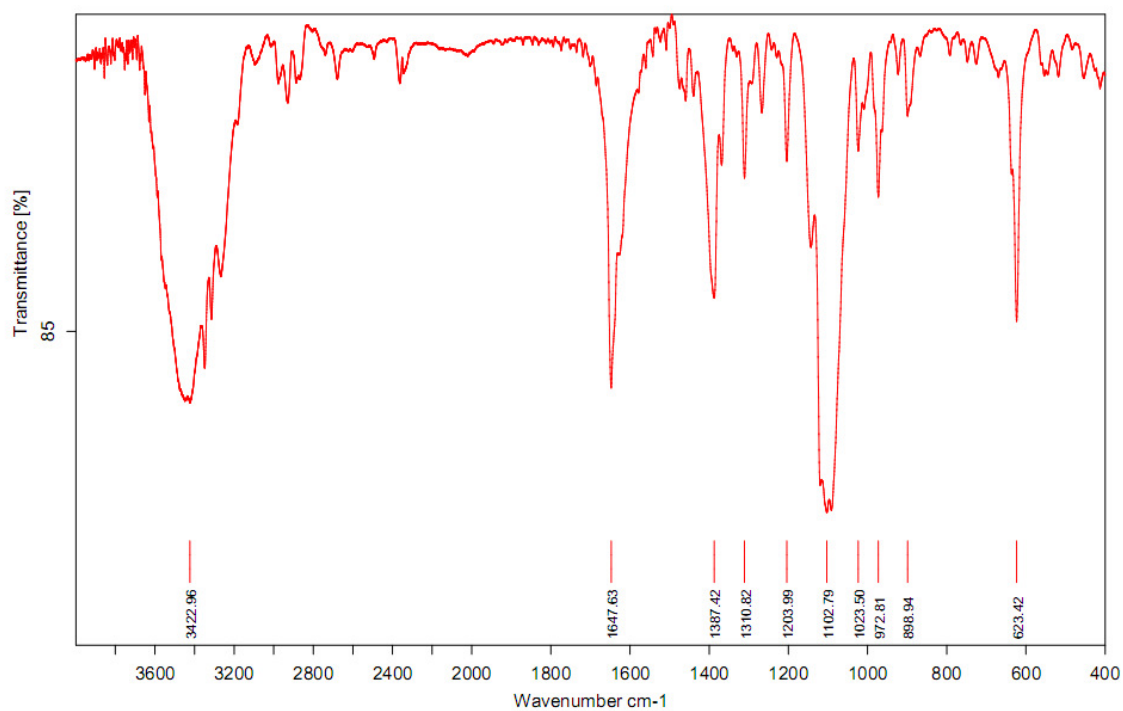


Figura 60. Espectro de absorção na região do infravermelho do complexo C5.

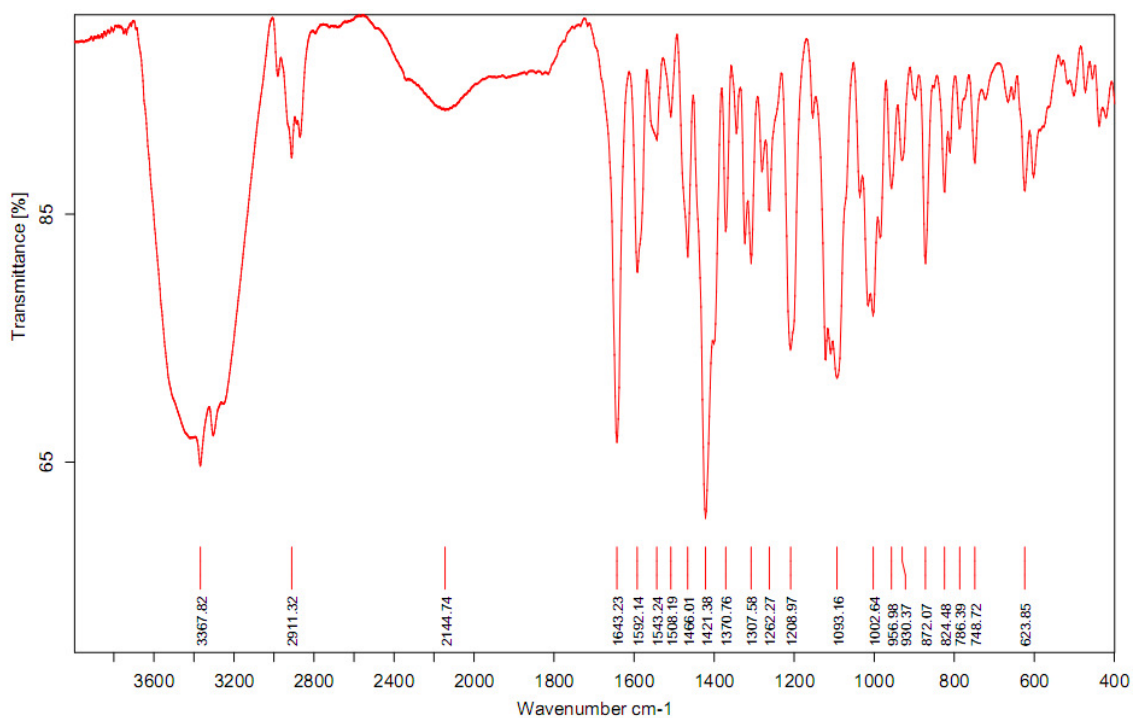


Figura 61. Espectro de absorção na região do infravermelho do complexo C6.

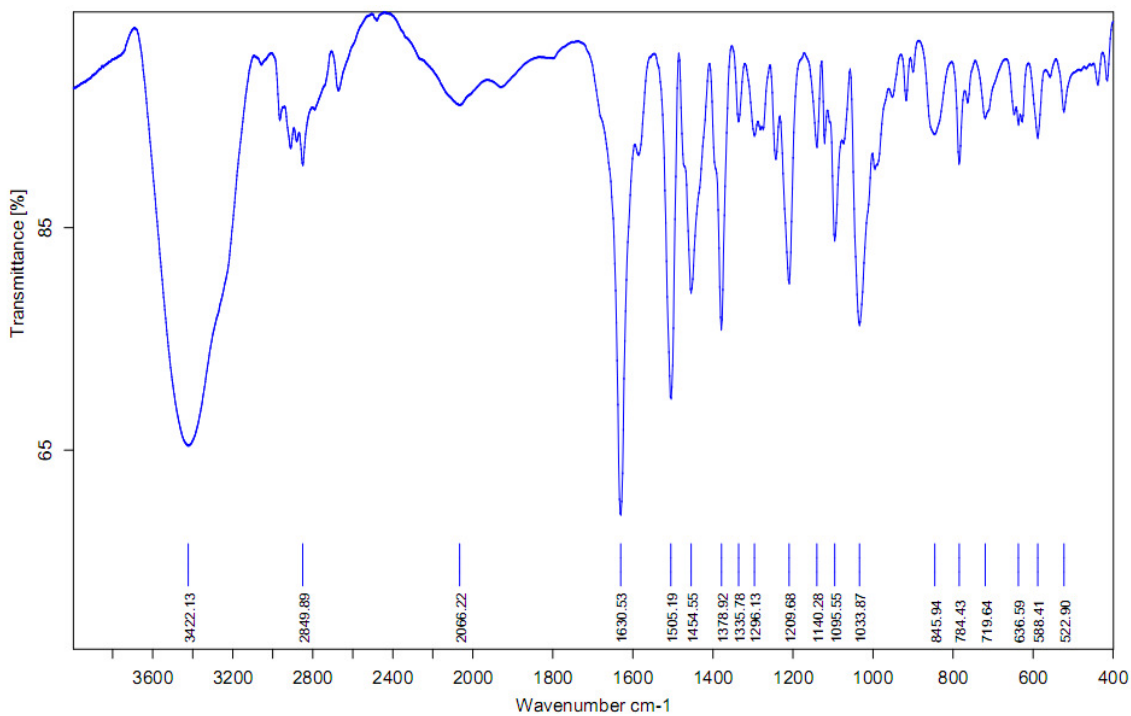


Figura 62. Espectro de absorção na região do infravermelho do complexo C7.

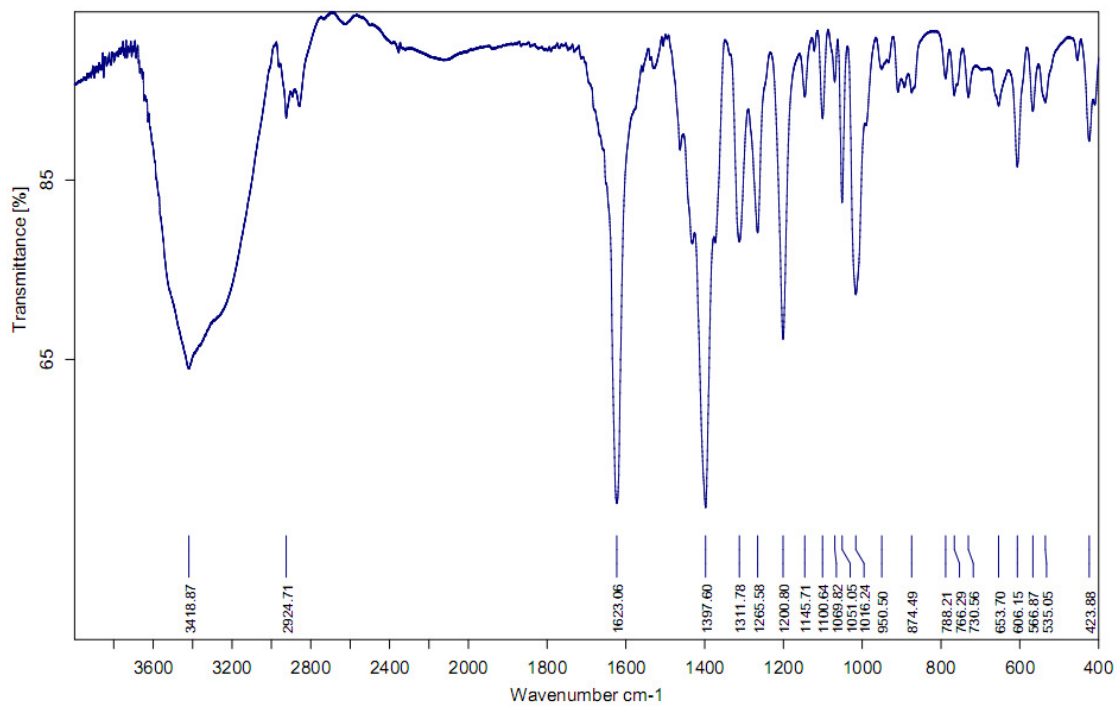


Figura 63. Espectro de absorção na região do infravermelho do complexo C8.

ANEXO B – Coeficiente de absorvidade molar dos ligantes e complexos.

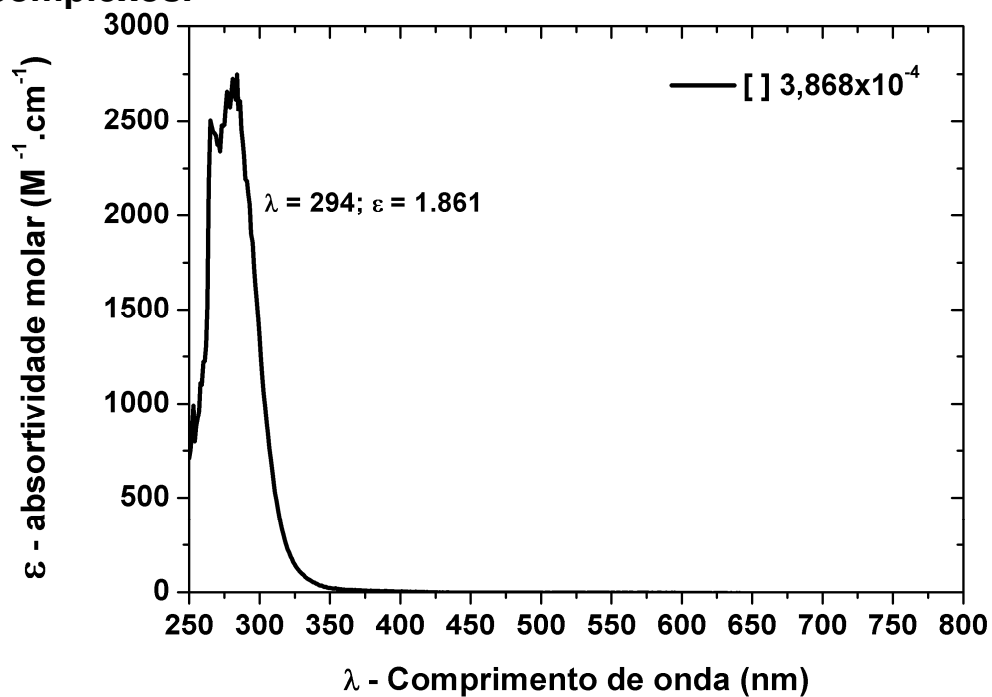


Figura 64. Espectro no UV-Vis do ligante L1 e sua respectiva absorvidade molar .

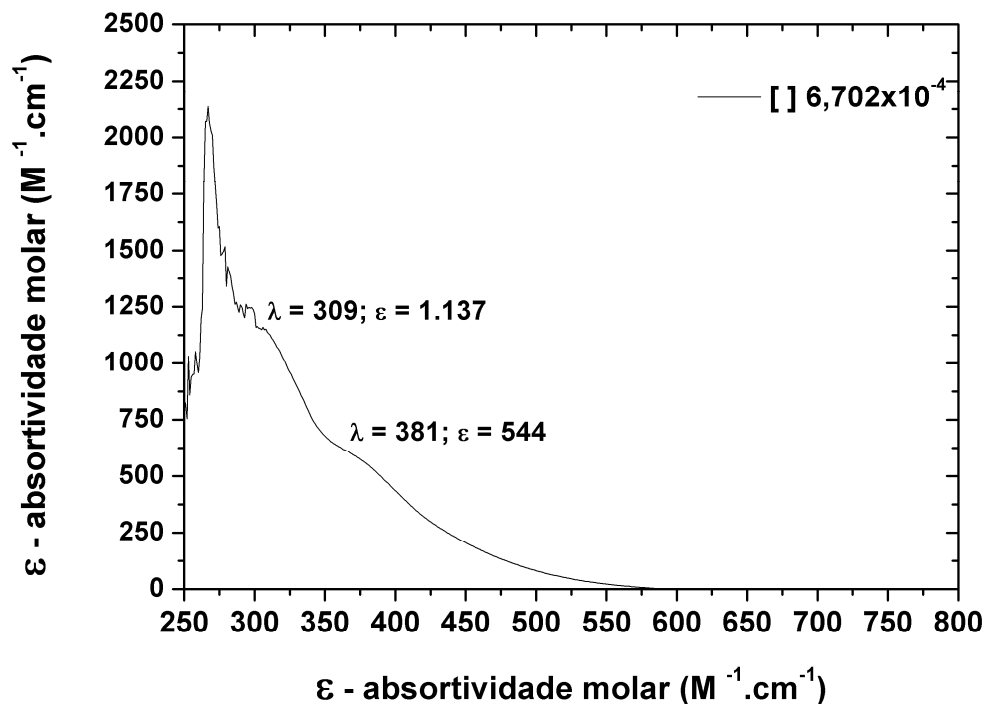


Figura 65. Espectro no UV-Vis do ligante L2 e suas respectivas absorvidades molares.

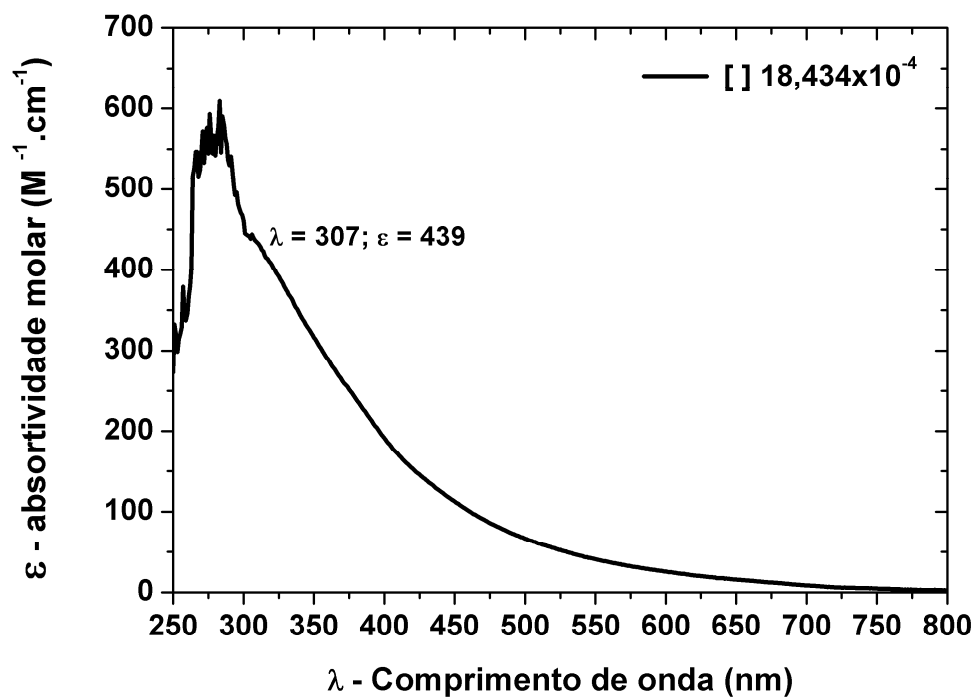


Figura 66. Espectro no UV-Vis do ligante L3 e sua respectiva absorptividade molar

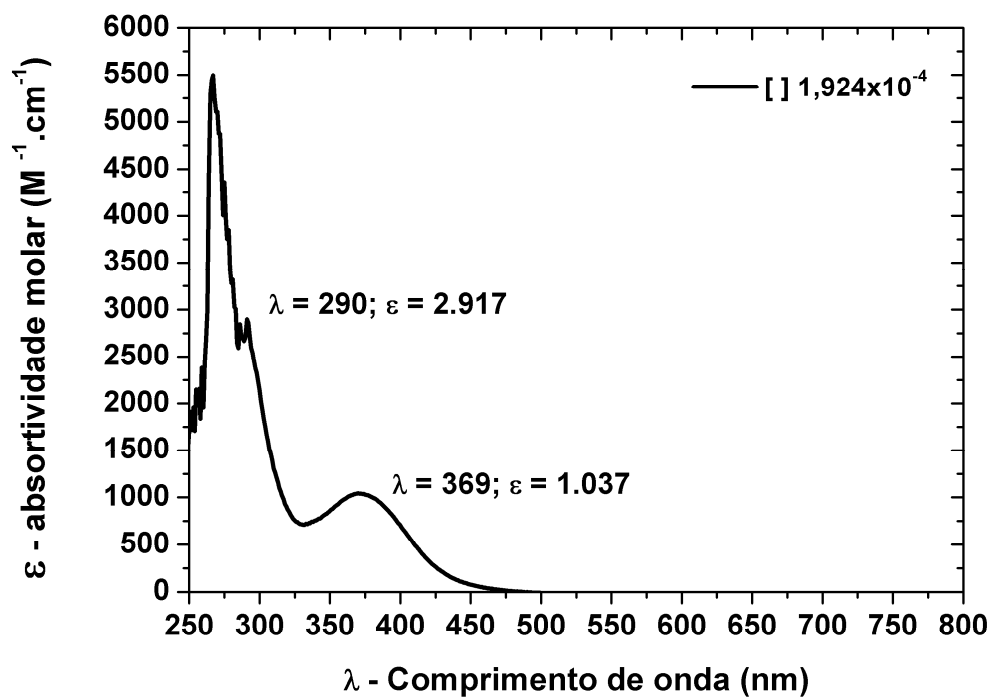


Figura 67. Espectro no UV-Vis do ligante C1 e suas respectivas absorptividades molares.

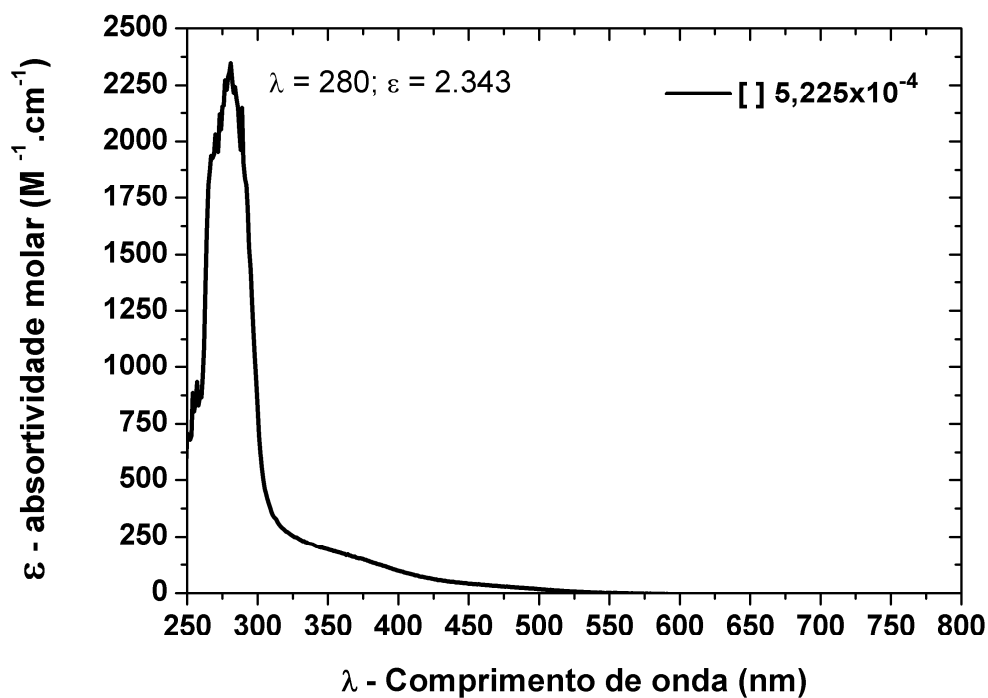


Figura 68. Espectro no UV-Vis do ligante C2 e sua respectiva absorptividade molar.

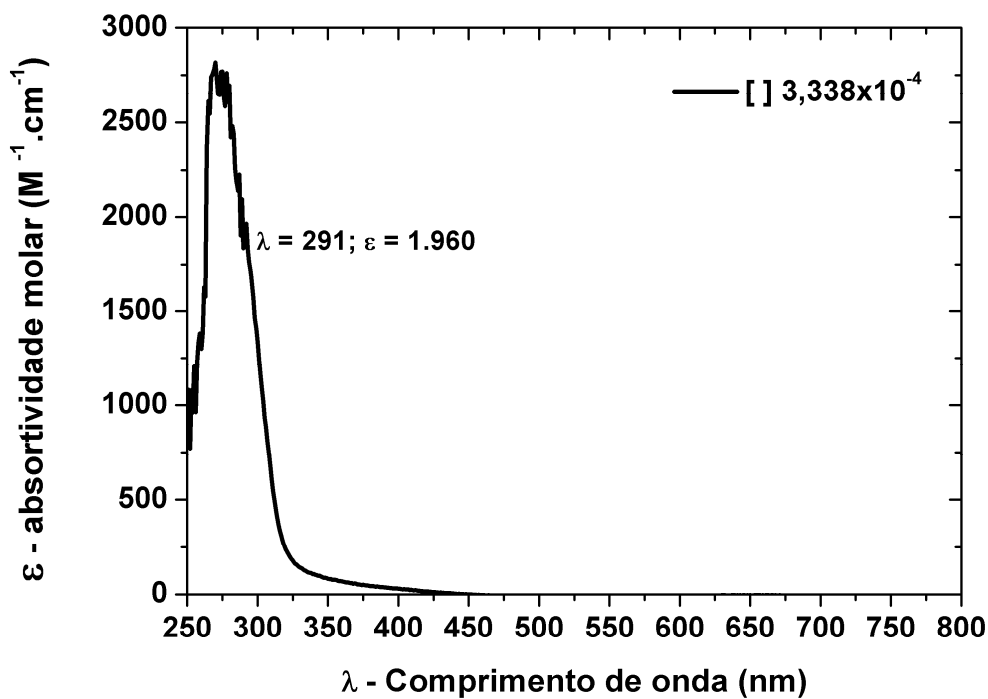


Figura 69. Espectro no UV-Vis do ligante C3 e sua respectiva absorptividade molar.

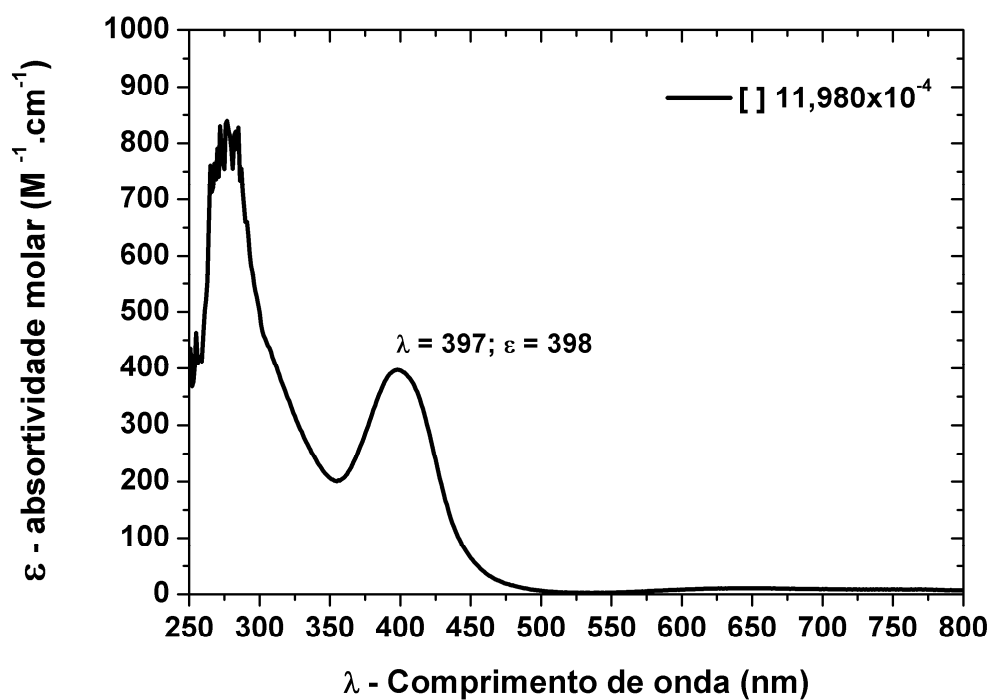


Figura 70. Espectro no UV-Vis do ligante C5 e sua respectiva absorptividade molar.

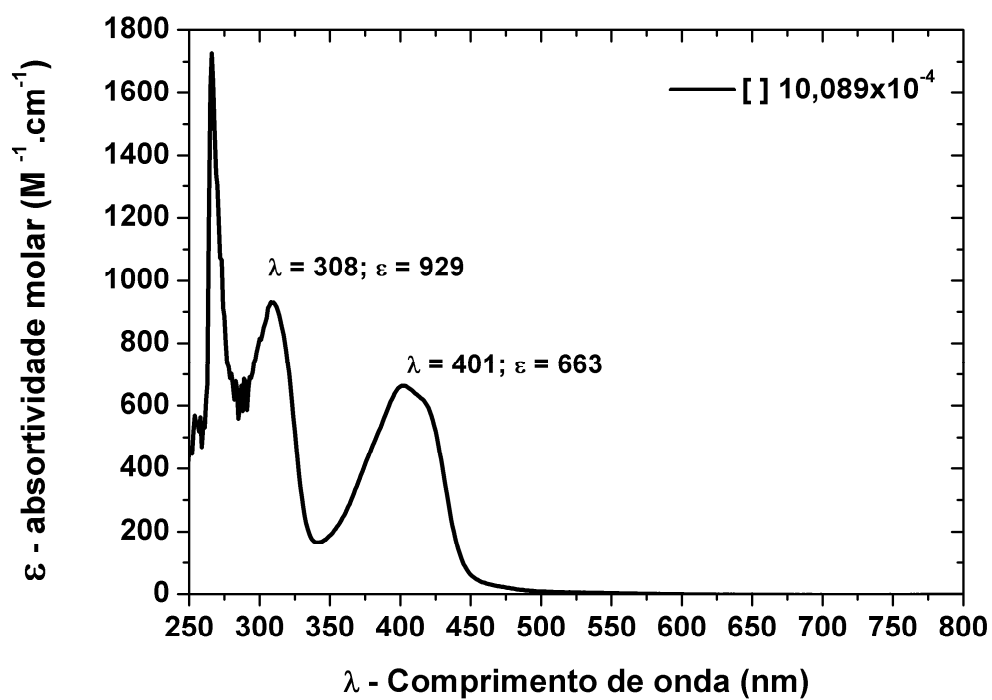


Figura 71. Espectro no UV-Vis do ligante C6 e suas respectivas absorptividades molares.

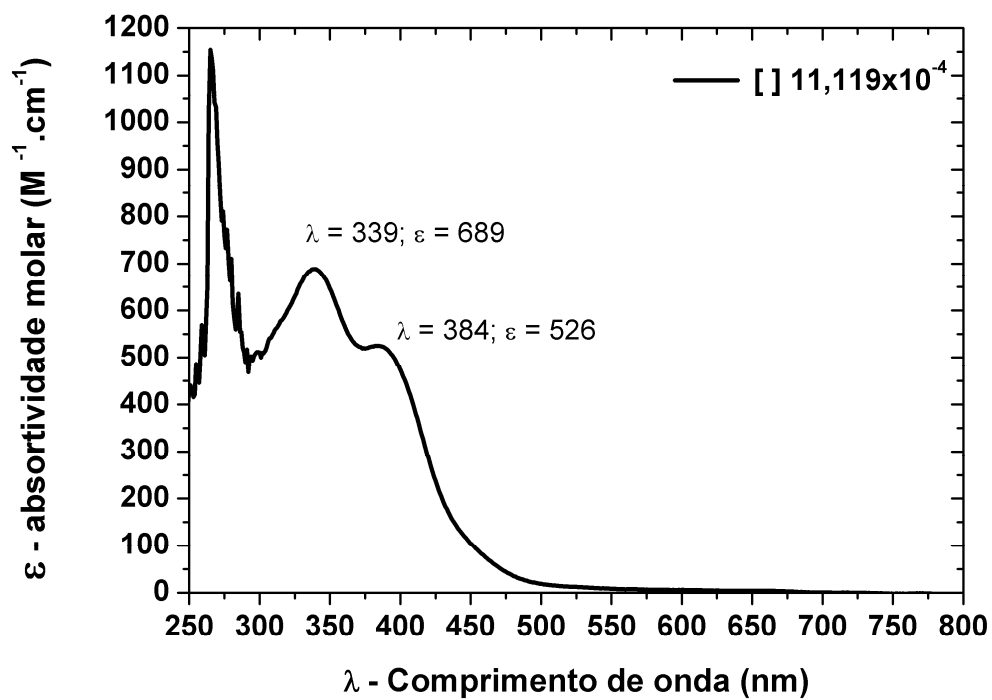


Figura 72. Espectro no UV-Vis do ligante C7 e suas respectivas absorptividades molares.

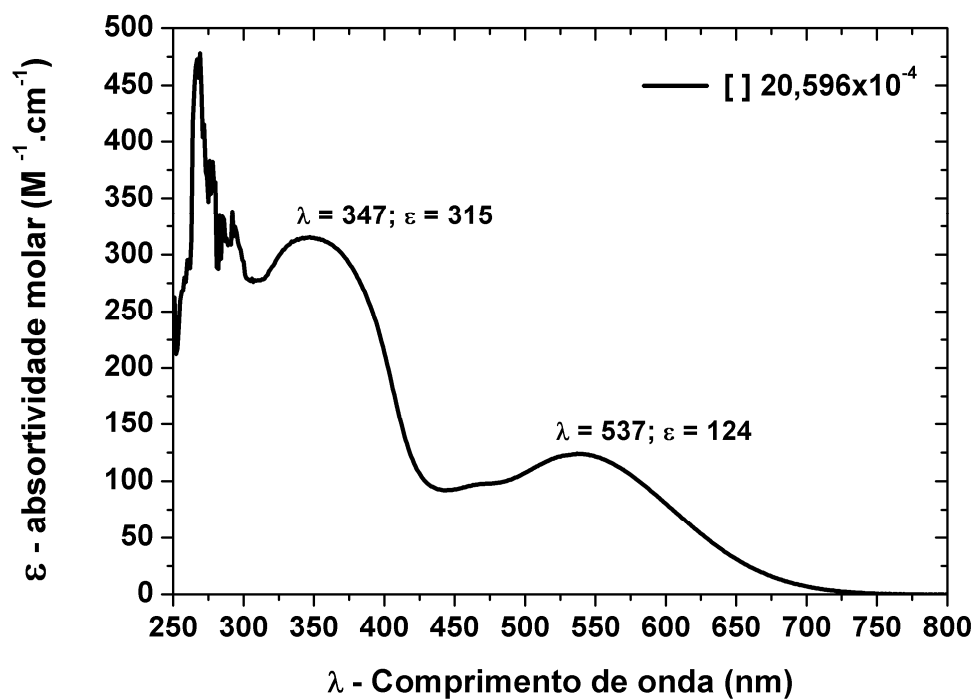


Figura 73. Espectro no UV-Vis do ligante C8 e suas respectivas absorptividades molares.

ANEXO C – Ressonância magnética nuclear de ^1H e ^{13}C dos ligantes

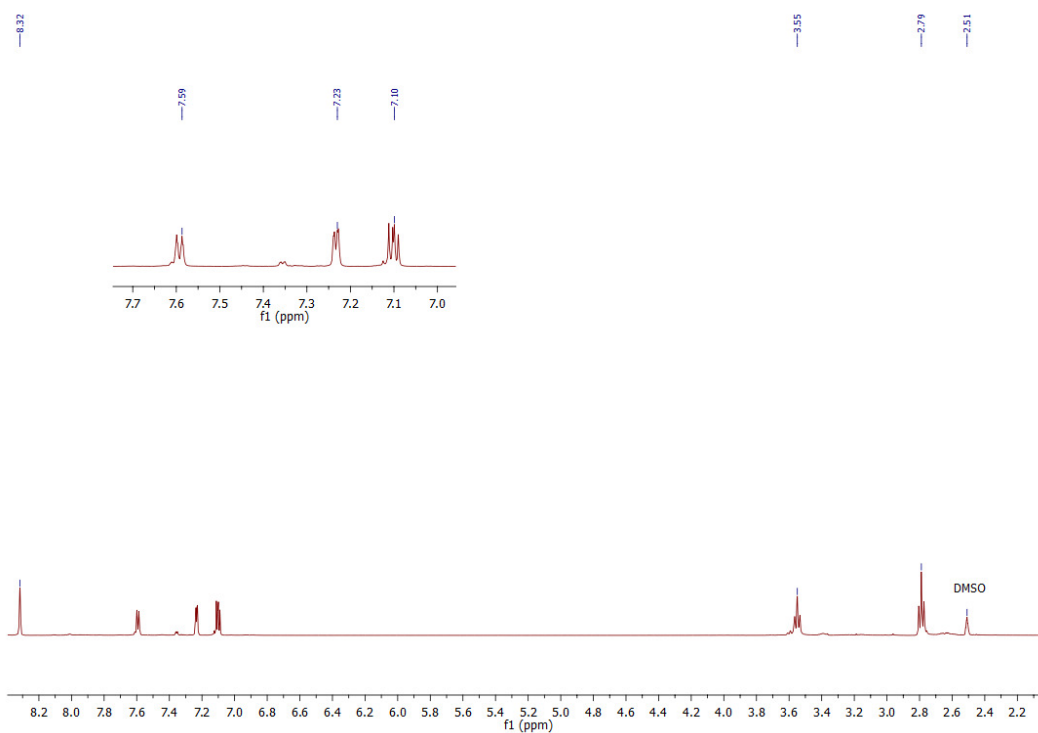


Figura 74. Ressonância magnética nuclear de ^1H para ligante L1.

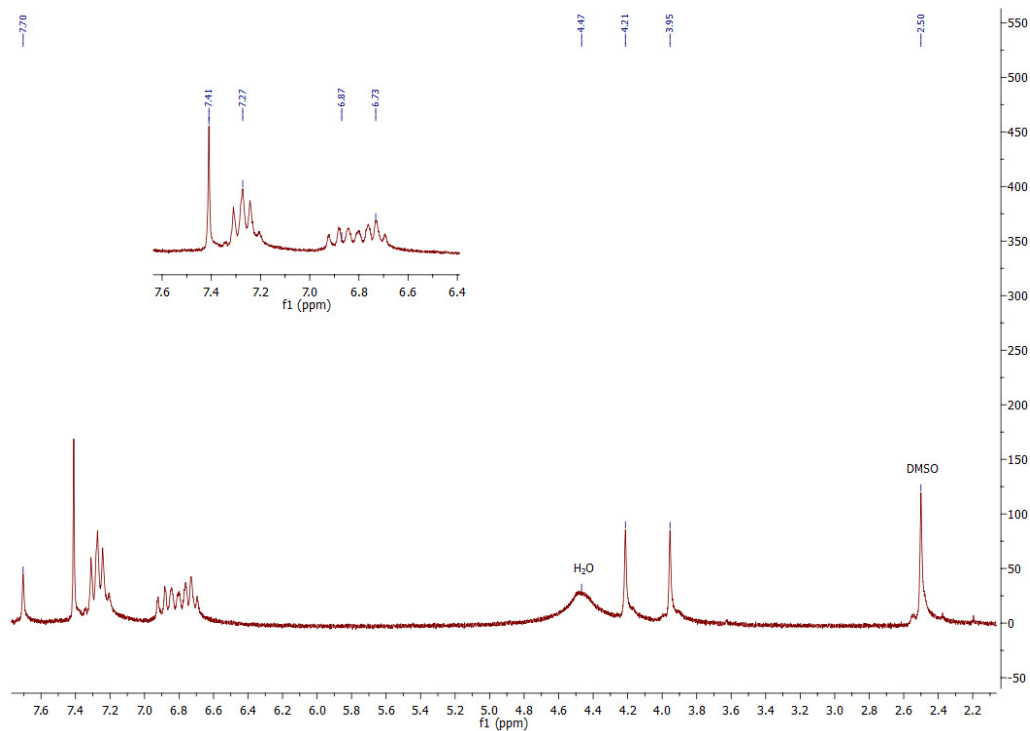


Figura 75. Ressonância magnética nuclear de ^1H para ligante L2.

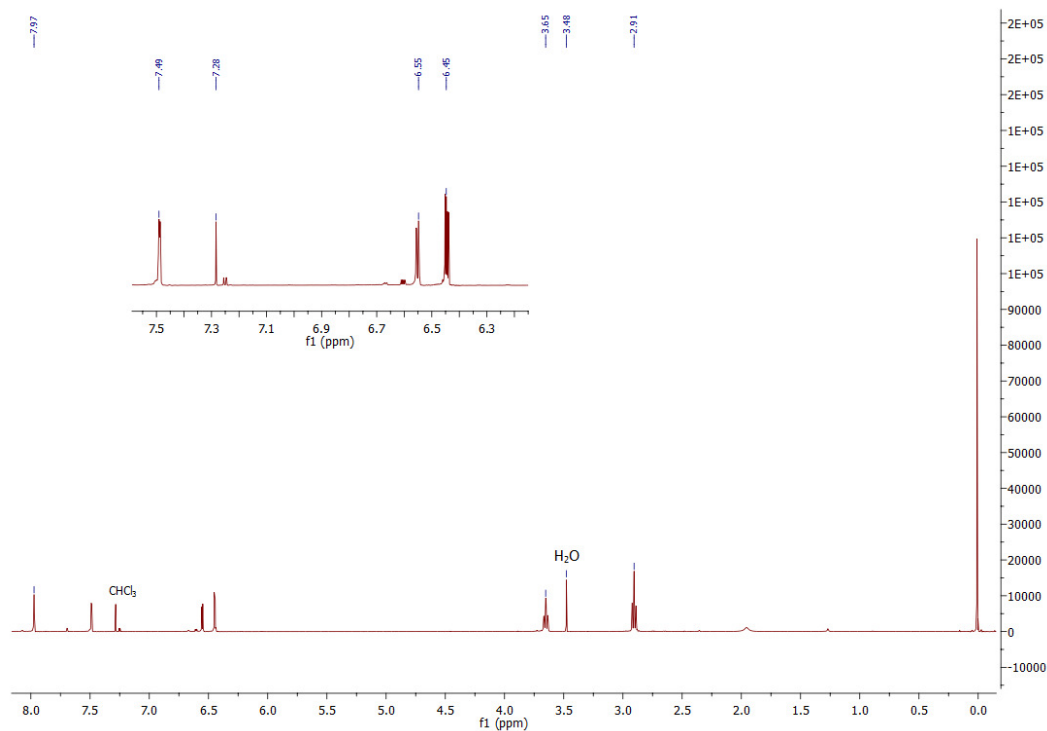
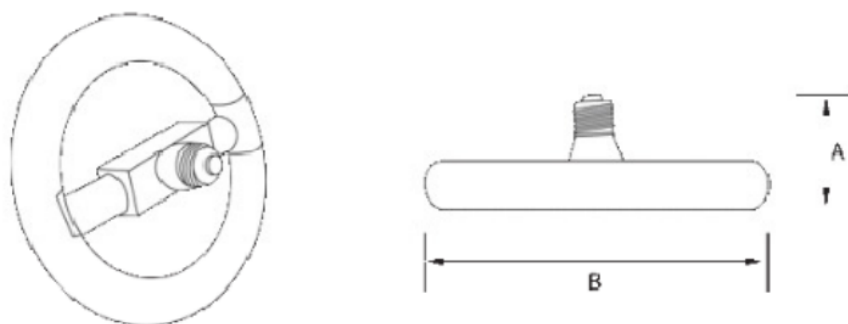


Figura 76. Ressonância magnética nuclear de ^1H para ligante L3.

ANEXO D – Especificações técnicas da fonte luminosa utilizada nos ensaios de atividade catalítica mimética à SOD.



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

Figura 77. Ilustração e característica da lâmpada fluorescente.

ANEXO E – Tabela 37. Parâmetros cristalográficos

Complexo	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7	C8
Fórmula Empírica	C ₂₄ H ₂₄ ClCuN ₄ O ₄ S ₃	C ₂₄ H ₂₇ Cl ₂ CuN ₇ O ₈	C ₂₁ H ₂₆ Cl ₂ CuN ₄ O ₁₂	C ₆₀ H ₈₈ ClCu ₄ N ₁₄ O ₂₃	C ₁₄ H ₂₆ ClCuN ₅ O ₇	C ₂₂ H ₄₄ N ₆ NiO ₁₁	C ₃₀ H ₄₀ ClMnN ₇ O ₇	C ₃₀ H ₄₂ FeN ₇ O ₁₀
M M (g.mol ⁻¹)	591,61	675,97	660,90	1663,05	475,39	627,34	701,08	716,56
Temperatura (K)	293(2)	293(2)	293(2)	293(2)	293(2)	290(2)	100(2)	293(2)
Radiação, λ (Å)	0,71073	0,71073	0,71073	0,71073	0,71073	0,71073	0,71073	0,71073
Sistema cristalino	Ortorrômbico	Monoclínico	Monoclínico	Monoclínico	Triclínico	Monoclínico	Triclínico	Trigonal
Grupo espacial	<i>Pbcn</i>	<i>C2/c</i>	<i>P2₁/n</i>	<i>C2/c</i>	<i>P$\bar{1}$</i>	<i>P2₁/c</i>	<i>P$\bar{1}$</i>	<i>R3</i>
<i>a</i> (Å)	14,8417(5)	28,1028(8)	8,2556(3)	27,8751(9)	8,5061(2)	8,6533(3)	10,974(3)	14,3250(9)
<i>b</i> (Å)	19,7951(7)	10,4602(3)	18,8024(7)	12,5679(5)	9,0626(3)	19,3827(7)	12,059(3)	14,3250(9)
<i>c</i> (Å)	17,8288(6)	19,1483(6)	17,5144(6)	21,1112(7)	14,4496(4)	17,4547(7)	14,184(3)	36,715(3)
α (°)	90	90	90	90	92,471(2)	90	106,386(9)	90
β (°)	90	101,740(2)	99,001(2)	115,066(2)	101,7690(10)	96,453(2)	109,412(6)	90
γ (°)	90	90	90	90	110,3030(10)	90	100,552(8)	120
Volume (Å ³)	5238,0(3)	5511,1(3)	2685,20(17)	6699,4(4)	1014,82(5)	2909,03(19)	1616,8(7)	6524,7(7)
<i>Z</i>	8	8	4	4	2	4	2	6
$\rho_{\text{calc.}}$ (g.cm ⁻³)	1,500	1,629	1,635	1,649	1,556	1,432	1,440	1,094
Coef. de absorção linear (nm ⁻¹)	1,209	1,049	1,082	1,383	1,254	0,732	0,548	0,398
<i>F</i> (000)	2432	2776	1356	3452	494	1336	734	2262
Tamanho do cristal (mm)	0,122 x 0,232 x 0,326	0,129 x 0,254 x 2,89	0,212 x 0,273 x 0,322	0,121 x 0,125 x 0,178	0,227 x 0,321 x 0,346	0,465 x 0,132 x 0,116	0,35 x 0,09 x 0,06	0,44 x 0,321 x 0,22
Região de varredura angular θ (°)	1,71 a 27,20	1,48 a 27,17	1,60 a 27,22	1,81 a 27,18	1,45 a 27,48	1,58 a 27,18	2,31 a 28,33	1,73 a 27,56
Região de varredura dos índices	-19 ≤ <i>h</i> ≤ 18, -25 ≤ <i>k</i> ≤ 24, -22 ≤ <i>l</i> ≤ 21	-36 ≤ <i>h</i> ≤ 35, -13 ≤ <i>k</i> ≤ 12, -24 ≤ <i>l</i> ≤ 24	-8 ≤ <i>h</i> ≤ 10, -23 ≤ <i>k</i> ≤ 24, -22 ≤ <i>l</i> ≤ 20	-35 ≤ <i>h</i> ≤ 35, -15 ≤ <i>k</i> ≤ 16, -27 ≤ <i>l</i> ≤ 27	-11 ≤ <i>h</i> ≤ 11, -11 ≤ <i>k</i> ≤ 11, -18 ≤ <i>l</i> ≤ 18	-11 ≤ <i>h</i> ≤ 11, -24 ≤ <i>k</i> ≤ 24, -22 ≤ <i>l</i> ≤ 22	-14 ≤ <i>h</i> ≤ 14, -16 ≤ <i>k</i> ≤ 16, -18 ≤ <i>l</i> ≤ 18	-18 ≤ <i>h</i> ≤ 18, -18 ≤ <i>k</i> ≤ 18, -47 ≤ <i>l</i> ≤ 47
Número de reflexões coletadas	73.392	38.859	39.721	51,785	24.420	44.423	90.482	27.061

Número de reflexões independentes	5.801	6.087	5.902	7,430	4.637	6.422	8.055	3.355
Integralidade da medida	99,7%	99,5%	99,7%	99,6%	99,7%	99,6%	99,9%	99,5%
Correção de absorção	Numérico	Numérico	Numérico	Multi-scan	Multi-scan	Numérico	Semi-empirica	Multi-scan
T_{\min}	0,9675	0,7892	0,7332	0,9216	0,9698	0,9112	0,9698	0,7456
T_{\max}	0,9211	0,6783	0,6679	0,8233	0,8221	0,8986	0,8221	0,6374
Dados/restrições/parâmetros	5801 / 0 / 308	6087 / 0 / 379	5902 / 1 / 371	7430 / 3 / 468	4637 / 3 / 253	6422 / 8 / 361	8055 / 1 / 479	3355 / 1 / 146
Goodness-of-fit em F^2	1,031	1,007	1,043	1,088	1,093	1,049	1,057	1,935
Índice R_{int}	0,0362	0,1010	0,0415	0,0358	0,0265	0,0343	0,0456	0,0755
$R_1 [I \geq 2\sigma(I)]$	0,0652	0,0556	0,0627	0,0544	0,0401	0,0538	0,0680	0,1303
$wR_2 [I \geq 2\sigma(I)]$	0,1914	0,1159	0,1762	0,1508	0,1166	0,1438	0,1826	0,4134
R_1 (todos os dados)*	0,1037	0,1328	0,0962	0,0653	0,0494	0,0611	0,0802	0,1389
wR_2 (todos os dados)*	0,2236	0,1432	0,1980	0,1589	0,1271	0,1480	0,1913	0,4234
ρ_{\max} ($e^- \text{ \AA}^{-3}$)	1,045	0,415	0,710	2,538	1,317	0,867	1,030	1,793
ρ_{\min} ($e^- \text{ \AA}^{-3}$)	-0,894	-0,509	-0,578	-1,925	-0,557	-0,910	-1,566	-0,687
* $R_1 = F_o - F_c / F_o $; $wR_2 = [w(F_o^2 - F_c^2)^2 / (w(F_o)^2)]^{-1/2}$								