

3 Metodologia

3.1 Reagentes utilizados

Os reagentes utilizados para as reações de síntese dos ligantes e complexos, assim como os solventes, não necessitaram de prévia purificação. Ambos apresentavam Pureza Analítica (P.A.) e foram obtidos da fonte comercial VETEC. Todas as reações foram realizadas sob agitação magnética e aquecimento por meio de placas térmicas e magnéticas da marca Fisatom.

3.2 Instrumentação

Espectroscopia vibracional (IV)

Os estudos de espectroscopia vibracional na região do infravermelho médio (4000 a 450 cm^{-1}) foram realizados em espectrofotômetro da marca Perkin Elmer Spectrum 100 FT-IR. As amostras estavam no estado sólido e foram analisadas em pastilha prensada de brometo de potássio (KBr) de grau espectroscópico. Essas análises foram efetuadas no Laboratório de Caracterização de Petróleo, Derivados e Biocombustíveis (LCPB) do Departamento de Química da Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro (PUC-Rio).

Espectroscopia eletrônica (UV-Vis)

Os espectros eletrônicos na região do ultravioleta e visível foram realizados em um espectrofotômetro da marca Varian - Cary 50 Scan. As amostras foram solubilizadas em dimetilsulfóxido (DMSO) sendo obtidas soluções de concentrações $10^{-4}\text{ mol L}^{-1}$ para os ligantes e $5 \times 10^{-5}\text{ mol L}^{-1}$ para os complexos, as soluções foram colocadas em cubetas de quartzo de caminho ótico $1,0\text{ cm}$. Essas

análises foram realizadas no laboratório de síntese inorgânica do Departamento de Química da Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro (PUC-Rio).

Análise elementar de C, H, N, S e Cu

Para determinar os teores de carbono, hidrogênio, nitrogênio e enxofre nas amostras de ligantes e complexos foi utilizado o aparelho analisador elementar CHNS da marca Thermo Electron, modelo EA 1112. A análise de enxofre foi realizada somente para o ligante L-NTA. Essas análises foram efetuadas no Laboratório de Caracterização de Petróleo, Derivados e Biocombustíveis (LCPB) do Departamento de Química da Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro (PUC-Rio). Para a análise elementar de cobre, realizada somente para o complexo Cu-NFA, os teores foram medidos em espectrofotômetro de emissão óptica (ICP-OES), da marca Perkin Elmer, modelo Optima 4300DV. Essa análise foi realizada no laboratório de espectroscopia (Labspectro) do Departamento de Química da PUC-Rio, em colaboração com a Profa. Dra. Tatiana D. Saint Pierre.

Ressonância paramagnética eletrônica (EPR)

As análises de ressonância paramagnética eletrônica foram realizadas num equipamento Bruker ESP 300E, com frequência de modulação de 100 kHz e operando a 9,5 GHz (banda X), em colaboração com o Prof. Dr. Odivaldo Alves Cambraia (Departamento de Química – UFF), no Laboratório de EPR do Centro Brasileiro de Pesquisas Físicas (CBPF). As amostras sólidas dos complexos de cobre foram acomodadas em tubos de vidro próprios para esse tipo de análise, e os espectros registrados à temperatura ambiente (298 K). Todos os espectros foram simulados utilizando o programa computacional Easyspin.

Difração de raios X

Foram obtidos cristais do ligante L-IDA* e do complexo desse ligante (em que L-IDA* representa o ligante L-IDA parcialmente hidrolisado), os quais tiveram as suas estruturas determinadas por difração de raios X em monocristal. No caso do ligante L-IDA*, a resolução estrutural foi realizada em colaboração com o Prof. Dr. Adailton J. Bortoluzzi, do Departamento de Química da

Universidade Federal de Santa Catarina, em um difratômetro Enraf-Nonius CAD-4 equipado com um tubo de molibdenio ($\text{MoK}_\alpha = 0,71069 \text{ \AA}$) e monocromador de grafite. Já para o complexo, foi utilizado um difratômetro da marca Oxford GEMINI A-ultra, em tubo de molibdênio ($\text{MoK}_\alpha = 0,71073 \text{ \AA}$) à temperatura ambiente (293 K). Essa análise foi realizada no Laboratório de Cristalografia da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) em colaboração com o grupo da Profa. Dra. Renata Diniz, do Departamento de Química da Universidade Federal de Juiz de Fora. Os dados foram coletados utilizando o programa CrysAlis RED, versão 1.171.32.38. As estruturas foram resolvidas e refinadas utilizando o programa Shelxl-97 [64]. As figuras foram desenhadas utilizando os programas ORTEP-3 [65] no Mercury para Windows. Os hidrogênios foram localizados através de um mapa de diferença de Fourier.

Temperatura de fusão

A temperatura ou ponto de fusão foi determinada somente para os ligantes, em aparelho da marca MicroQuímica, modelo MQAFP-302.

Termogravimetria (TG/DTG)

Para a análise termogravimétrica dos ligantes e complexos foi utilizado um termoanalisador da marca Perkin Elmer, modelo Pyris 1 TGA. Todas as análises foram efetuadas sob atmosfera de nitrogênio, na faixa de temperatura de 20 a 900 °C, com taxa de aquecimento de 10 °C min^{-1} , no Laboratório de Caracterização de Petróleo, Derivados e Biocombustíveis (LCPB) do Departamento de Química da Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro (PUC-Rio).

Cálculos teóricos

A fim de confirmar atribuições de certos dados experimentais, como a espectroscopia vibracional (IV) e prever uma estrutura molecular estável para ligantes e complexos de coordenação, foram realizados cálculos de otimização geométrica e frequências harmônicas vibracionais. Os cálculos são feitos baseando-se em apenas uma molécula/íon em fase gasosa, no vácuo. Seus resultados são de caráter comparativo. Esses cálculos foram realizados em

computador de configuração AMD ATLHON; CPU 2,8 GHz; 3,00 Gb RAM, Windows XP. A montagem das estruturas moleculares, as otimizações geométricas e os espectros vibracionais teóricos foram obtidos utilizando o programa Wave Function Spartan 10 V1.1.0.

Para o cálculo teórico, foi utilizado o procedimento mecânico-quântico baseado na teoria do funcional de densidade (DFT), funcional híbrido B3LYP e base 6-31G(d) com função pseudopotencial. A base 6-31G(d) foi utilizada para o cálculo dos átomos de carbono, nitrogênio, oxigênio, hidrogênio e cobre; para o átomo de iodo foi utilizada a base LanLD2Z empregada pelo pseudopotencial. Foi utilizado um fator de correção de valor 0,9603, respectivo ao funcional B3LYP, para o ajuste das frequências vibracionais harmônicas teóricas [66]. Para o desenho das estruturas foi utilizado o programa WebLab Viewer Lite 4.2.

É interessante ressaltar que a base 6-31G(d) representa cada orbital atômico da camada interna como uma combinação linear de 6 funções primitivas do tipo gaussianas; os orbitais atômicos da camada de valência são representados por 3 funções gaussianas contraídas e 1 função gaussiana mais difusa. O “d” adiciona um conjunto de funções de polarização *d* para átomos não-hidrogenóides. A função pseudopotencial é útil quando a molécula contém átomos mais pesados que o criptônio [67].

Para o *input* das estruturas moleculares, foi utilizado à minimização de energia para a obtenção de uma forma organizada dos átomos. Logo após esse procedimento, o cálculo foi iniciado.

Estudo farmacológico *in silico*

A predição de certas características moleculares com base na estrutura é de fundamental importância no desenvolvimento de novos agentes terapêuticos, uma vez que se espera um bom desempenho molecular em relação às características farmacocinéticas (isto é, absorção, distribuição, metabolismo e eliminação) e farmacodinâmicas (interação fármaco-receptor) para se obter o efeito terapêutico desejado [68], com a menor toxicidade possível para o paciente.

Para a análise dos parâmetros farmacocinéticos foi utilizado o método 1D-QSAR em associação com a regra de Lipinski (descrita no próximo tópico). QSAR significa: *quantitative structure-activity relationship* (relação quantitativa

estrutura-atividade). O 1D-QSAR é o método de aproximação matemática mais popular, em que a maior contribuição é a predição do cálculo de $\log P$, ou cálculo do coeficiente de partição lipófilo-hidrófilo. Este pode ser definido como a razão entre a concentração de uma determinada substância na fase orgânica (C_{org}) e sua concentração na fase aquosa (C_{aq}) predizendo sua solubilidade entre ambos os meios, na forma não ionizada, variando a temperatura de 25 a 37 °C [69]. O $\log P$ é considerado como uma propriedade aditiva de caráter constitutivo e é obtido com base na equação de Hammett, calculando-se a constante hidrofóbica π_x [$\pi_x = \log(P_x * P_H)$, onde x é um substituinte] e, por fim, o coeficiente de partição $\log P_x$ de uma molécula com o substituinte x ($\log P_x = \log P_H + \pi_x$) [26, 70].

Para melhor entendimento, a Figura 10 apresenta o intervalo ideal de lipossolubilidade de mais de 3000 fármacos utilizados na terapêutica atual, a figura mostra que um $\log P$ entre -1 e 5 é o ideal para uma boa absorção e permeabilidade celular.

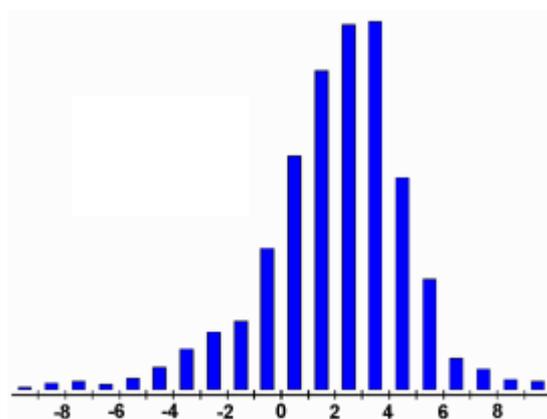


Figura 10. Avaliação da lipossolubilidade dos fármacos comerciais. Ref. [71].

O cálculo do $\log P$ foi obtido utilizando o programa EPI Suite 2008, subprograma KOWWIN v. 1.68, em computador próprio descrito anteriormente.

O programa Osiris® Property Explorer da Actelion Pharmaceuticals (acesso pelo endereço: <http://www.organic-chemistry.org/prog/peo>) foi utilizado para fornecer mais parâmetros farmacocinéticos e para a análise toxicológica. O programa é ideal para o desenho de estruturas químicas, estimando propriedades físico-químicas e biológicas com um bom grau de confiabilidade e calculando

parâmetros extras como o *drug-score* (que verifica a probabilidade da molécula virar um fármaco comercial), e o *druglikeness* (que verifica a similaridade estrutural com os fármacos comercializados). As análises são realizadas em comparação com 3.300 fármacos comerciais e 15.000 substâncias químicas [72, 73]. Os parâmetros toxicológicos analisados foram: efeitos mutagênicos, efeitos tumorogênicos, efeitos irritantes e efeitos no sistema reprodutor. Essas análises de predição toxicológica são realizadas de forma comparativa com fragmentos tóxicos de mais de 3000 fármacos comerciais [73]. Como forma de curiosidade, a figura 11 mostra a porcentagem de toxicidade dos fármacos comerciais.

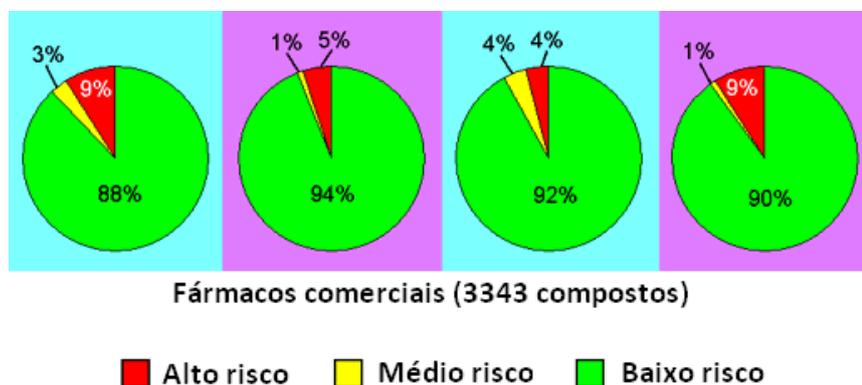


Figura 11. Avaliação teórica da toxicidade dos fármacos comerciais. Modificada da Ref. [73].

As análises de *drug-score*, *druglikeness* e toxicológicas foram realizadas apenas para os ligantes, uma vez que os complexos não foram reconhecidos pelo programa.

Para a análise da farmacodinâmica foi utilizado o método 2D-QSAR, esse método relaciona a atividade com a estrutura química [74]. Dentro do método, dois descritores moleculares foram selecionados, o cálculo do mapa de potencial eletrostático (MEP, em inglês) e a densidade dos orbitais de fronteira. Uma boa interação está intimamente relacionada à potência do fármaco, esta é a medida da quantidade de fármaco (dose) necessária para desencadear uma determinada resposta terapêutica [16]. O MEP pode ser utilizado para investigar regiões onde iram ocorrer interações moleculares de acordo com as contribuições eletrostáticas para o processo de interação ligante-receptor. Essas interações podem ser atrativas

ou repulsivas, regiões eletronegativas (em vermelho) tendem a interagir com regiões carregadas positivamente e regiões eletropositivas (em azul) interagem com regiões carregadas negativamente, isso devido à carga e o momento de dipolo da molécula, que gera um campo eletrostático no ambiente [75]. E a densidade dos orbitais de fronteira é muito útil na caracterização detalhada das interações doador-aceptor. Estas ocorrem em regiões de maior densidade eletrônica nos orbitais de fronteira: as regiões HOMO são susceptíveis a interações envolvendo eletrófilos, e as regiões LUMO, nucleófilos [76].

Os cálculos do MEP e da densidade dos orbitais de fronteira foram obtidos utilizando o programa Wave Function Spartan 10 V1.1.0, após os cálculos mecânico-quânticos baseado na teoria do funcional de densidade (DFT), funcional B3LYP, base 6-31Gd com função pseudopotencial. Esse cálculo é feito com base em uma superfície de contato de van der Waals. A figura tridimensional do MEP é obtida por meio de uma partícula carregada positivamente, com carga constante de $0,002e/\text{au}^3$, interagindo com a superfície molecular de van der Waals, promovendo um equilíbrio entre as interações de repulsão dos núcleos carregados positivamente, e de atração dos elétrons que são carregados negativamente [77].

Regra dos cinco de Lipinski

A regra dos cinco foi utilizada como base teórica para definir o melhor candidato em termos de absorção (permeabilidade celular) em associação com o método 1D-QSAR. Essa regra foi desenvolvida por Lipinski e colaboradores da Pfizer fundamentada nas propriedades de aproximadamente 2500 fármacos, e foi reforçada por pesquisadores que identificaram outros parâmetros importantes, tais como o número de ligações rotáveis (a flexibilidade é importante para a passagem através das membranas) e a área de superfície polar (PSA). Com isso, se diz que uma pobre absorção, ou permeabilidade celular, ocorre quando a molécula apresenta mais de uma das seguintes propriedades [69, 78]:

- Mais que 5 doadores de ligação de hidrogênio;
- Mais que 10 aceptores de ligação de hidrogênio;
- Peso molecular maior que 500;
- $\log P$ computado maior do que 5;

- Área de superfície polar (PSA) maior do que 140 Å²;
- Número de ligações rotáveis maior que 10.

Como forma de curiosidade, a Figura 12 mostra o intervalo ideal do peso molecular dos fármacos atualmente comercializados. É possível ver que mais de 80% dos fármacos apresentam um peso molecular abaixo de 450.

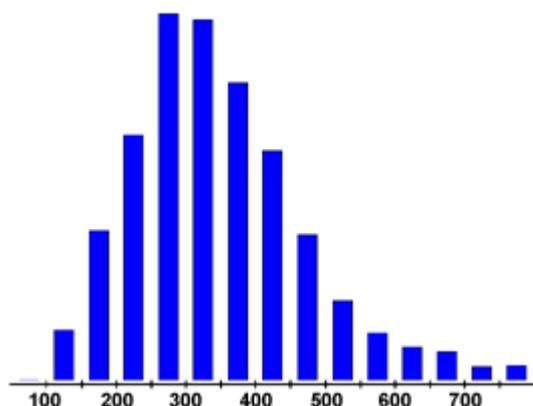


Figura 12. Avaliação do peso molecular dos fármacos comerciais. Ref. [79].

Essa regra não considera a permeabilidade do fármaco pela barreira hematoencefálica (BHE); nesse caso, para fármacos que têm como alvo o sistema nervoso central (SNC), Lipinski elaborou um novo conjunto de regras baseadas em 1500 fármacos orais comercialmente ativos para o sistema nervoso central. Neste outro contexto, uma pobre absorção ou permeabilidade celular ocorre quando a molécula apresenta as seguintes propriedades [80]:

- Mais que 3 doadores de ligação de hidrogênio;
- Mais que 7 aceptores de ligação de hidrogênio;
- Peso molecular maior que 400;
- log P computado maior do que 5;
- Área de superfície polar (PSA) maior do que 90 Å²;
- Número de ligações rotáveis maior que 10.

A barreira hematoencefálica consiste em uma organização diferenciada das células endoteliais dos capilares cerebrais com o objetivo de proteger o

sistema nervoso central de substâncias xenobióticas. Na BHE as células se agrupam posicionando-se umas sobre as outras e constituindo uma estrutura membranar semipermeável [81].

3.3

Síntese dos ligantes binucleantes simétricos e seu precursor dialdeído

A síntese dos ligantes simétricos binucleantes foi feita utilizando-se um precursor dialdeídico denominado HDFMP. Essa reação segue um mecanismo de adição de aminas primárias a compostos carbonilados, com eliminação de água e a consequente formação de iminas ou bases de Schiff. O mecanismo de formação das iminas pode ser visto na Figura 13.

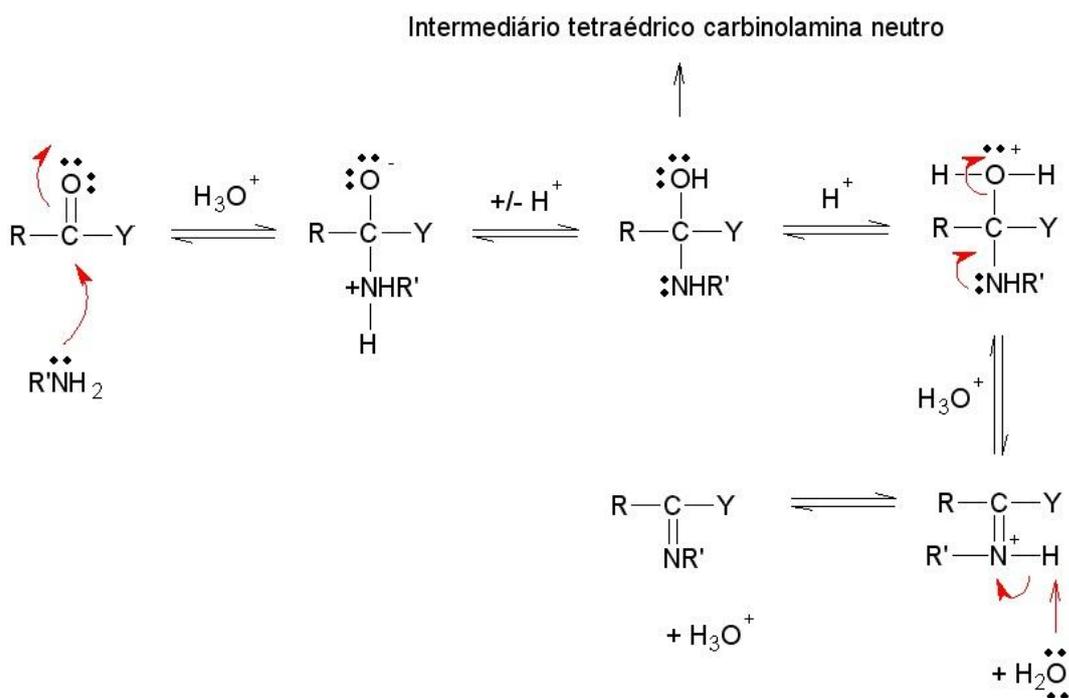


Figura 13. Mecanismo de formação de iminas. Modificada da ref. [52].

Preparação do centro precursor HDFMP

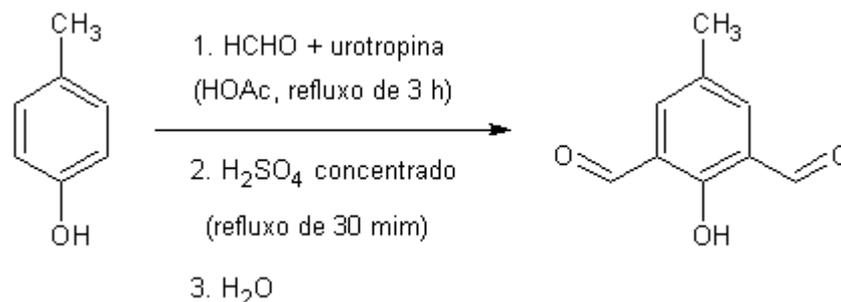


Figura 14. Síntese do dialdeído precursor HDFMP.

O HDFMP (Figura 14) ou 2-hidroxi-5-metilsoftaldeído é um dialdeído muito utilizado como centro precursor na síntese de ligantes simétricos. Ele foi preparado de acordo com a rota descrita na tese de doutoramento de C. N. Verani [82]. Num balão de reação de 250 mL, foram dissolvidos 10,8 g (0,1 mol) de *para*-cresol e 28,2 g (0,2 mol) de urotropina em 50 mL de ácido acético glacial. Adicionou-se então paraformaldeído (30,0 g; 1,0 mol; excesso de 500%) lentamente, sob agitação constante, e a suspensão resultante foi aquecida até o refluxo, o qual foi mantido por 3 horas. Após deixar a mistura esfriar, gotejaram-se 10 mL de ácido sulfúrico concentrado e a solução foi refluxada por mais 30 minutos. O conteúdo do balão foi então transferido para um béquer de 1,0 L e o produto foi precipitado pelo gotejamento de 400 mL de água destilada. O sólido obtido foi filtrado, lavado com metanol gelado, recristalizado em tolueno a quente e deixado em repouso à temperatura ambiente por 12 horas. O HDFMP puro foi filtrado em funil de Büchner, lavado com tolueno e seco sob vácuo. Foram isolados 1,25 g (7,6 mmol; 164,16 g mol⁻¹; rendimento: ~8%) de 2-hidroxi-5-metilsoftaldeído (C₉H₈O₃), como um sólido amarelo-pálido. p.f.: 125-126 °C. As frequências características do HDFMP são: **IV (KBr)**: 3028-2870, 1682, 1603-1459, 1303, 1215, 961 e 625 cm⁻¹.

A síntese do HDFMP segue um mecanismo denominado reação de Duff, em homenagem a James Cooper Duff, químico responsável por definir a rota de formilação de aromáticos pelo uso da urotropina. Nesse mecanismo, a urotropina funciona como catalisador promovendo a formilação do *para*-cresol. A Figura 15 apresenta o mecanismo detalhado da formilação de uma das duas *orto*-posições

possíveis do *para*-cresol em relação ao grupo hidroxila, que funciona como *orto*-ativador forte direcionando a reação para as posições *orto* ou *para* [83].

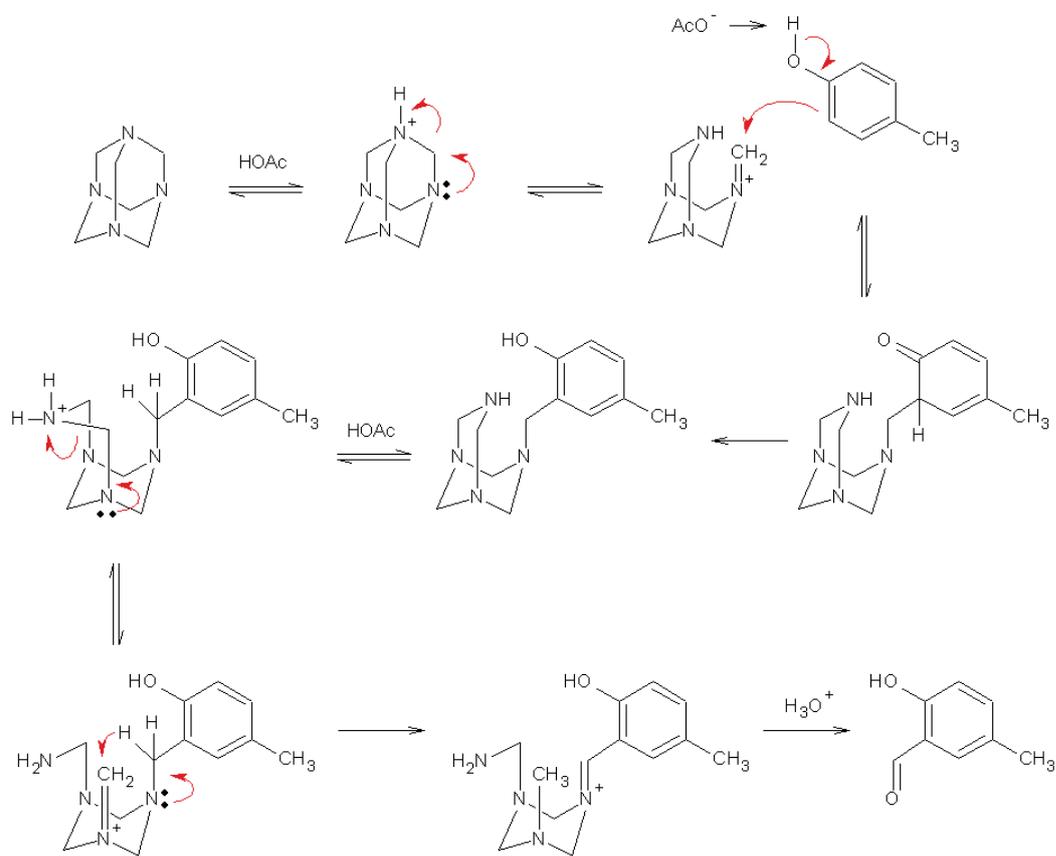


Figura 15. Reação de Duff. Mecanismo de formilação do *para*-cresol pela urotropina na síntese do HDFMP.

Preparação do ligante simétrico binucleante L-NFT

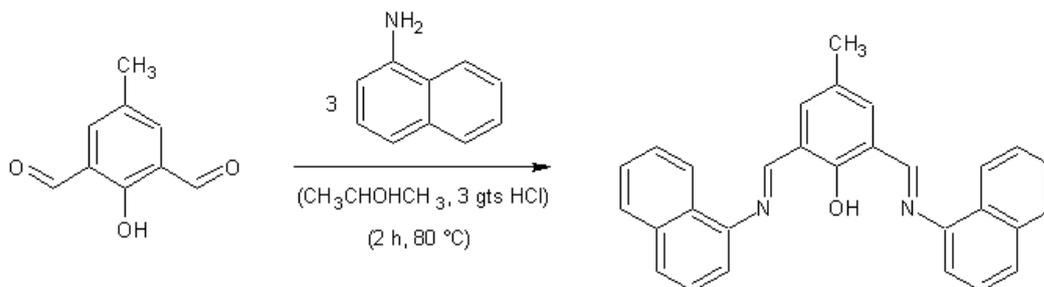


Figura 16. Síntese do ligante L-NFT.

O ligante simétrico binucleante tridentado de nome 4-metil-2,6-bis[(*E*)-(naftil-1-imina)metil]fenol (L-NFT, Figura 16) foi sintetizado a partir da reação entre a 1-naftilamina e o precursor HDFMP na proporção de 3:1 (excesso de 50% da amina). Em um bécher, foram solubilizados 1,5 mmol de 1-naftilamina (0,21 g) em 10 mL de álcool isopropílico sob agitação magnética a 60 °C; em outro bécher, foram solubilizados 0,5 mmol de HDFMP (0,08 g) em 10 mL de álcool isopropílico sob agitação magnética a 60 °C. A solução de 1-naftilamina foi gotejada sobre a solução de HDFMP e a temperatura elevada para 80 °C. Em seguida, 3 gotas de HCl concentrado foram adicionadas à solução como catalisador. É possível observar nesse momento a forte alteração da cor da solução (de laranja para vermelho) com o aparecimento de precipitado. O tempo de reação foi de 2 horas. Após esse período, a mistura resultante foi filtrada a vácuo em funil de Büchner e o precipitado formado foi lavado com 3 porções de álcool isopropílico gelado e deixado secar à temperatura ambiente. Foram obtidos 0,23 g (0,48 mmol; 477,54 g mol⁻¹; rendimento de 96%) de composto, na forma de um sólido de coloração vermelho-escura.

Análise elementar: porcentagens encontradas: C 73,7; H 5,6; N 5,8. Porcentagens calculadas com base na fórmula C₂₉H₂₂N₂O·3½ H₂O: C 73,0; H 6,1; N 5,9.

OBSERVAÇÃO: Os espectros de IV e UV-Vis, a curva TG, os cálculos e a análise farmacológica *in silico* deste ligante serão apresentados e discutidos em detalhe no Capítulo 4 do presente trabalho.

Preparação do ligante simétrico binucleante L-IDA

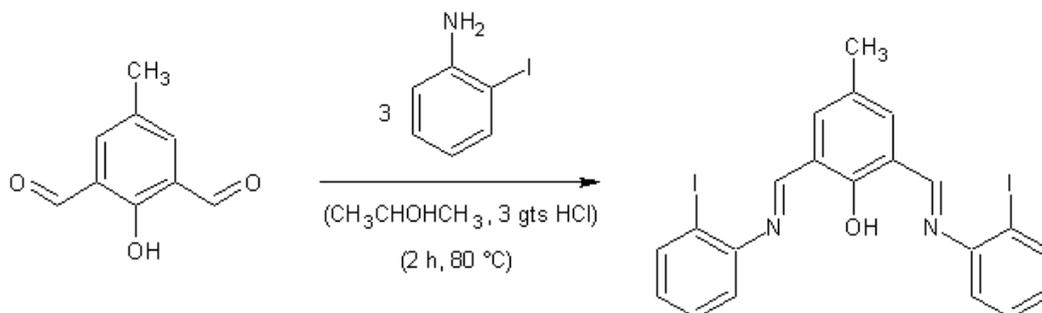


Figura 17. Síntese do ligante L-IDA.

O ligante simétrico binucleante tridentado de nome 2,6-bis{(E)-[(2-iodofenil)imina]metil}-4-metilfenol (L-IDA, Figura 17) foi sintetizado a partir da reação entre a 2-iodoanilina e o precursor HDFMP na proporção de 3:1 (excesso de 50% da amina). Em um bécher, foram solubilizados 1,5 mmol de 2-iodoanilina (0,33 g) em 10 mL de álcool isopropílico sob agitação magnética à temperatura de 60 °C; em outro bécher, foram solubilizados 0,5 mmol de HDFMP (0,08 g) em 10 mL de álcool isopropílico sob agitação magnética a 60 °C. A solução de 2-iodoanilina foi gotejada sobre a solução de HDFMP e a temperatura, elevada para 80 °C. Em seguida, 3 gotas de HCl conc. foram adicionadas à solução como catalisador. É possível observar nesse momento a forte alteração da cor da solução (de marrom para vermelho claro) com o aparecimento de precipitado. O tempo de reação foi de 2 horas. Após esse período, a mistura resultante foi filtrada a vácuo em funil de Büchner e o precipitado formado foi lavado com 3 porções de álcool isopropílico gelado e deixado secar à temperatura ambiente. Foram obtidos 0,25 g (0,41 mmol; 611,20 g mol⁻¹; rendimento de 82%) de ligante, na forma de um sólido de coloração vermelho-clara.

Análise elementar: Porcentagens encontradas: C 41,1; H 3,3; N 4,7. Porcentagens calculadas com base na fórmula C₂₁H₁₆N₂OI₂·2½ H₂O: C 41,2; H 3,4; N 4,6.

OBSERVAÇÃO: Os espectros de IV e UV-Vis, a curva TG, os cálculos e a análise farmacológica *in silico* deste ligante serão apresentados e discutidos em detalhe no Capítulo 5 do presente trabalho.

Preparação do ligante simétrico binucleante L-NTA

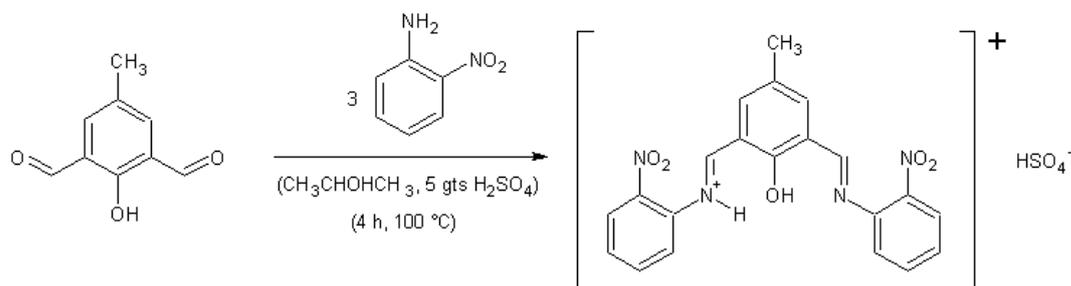


Figura 18. Síntese do ligante L-NTA.

O ligante simétrico binucleante tridentado de nome 4-metil-2,6-bis{(E)-[(2-nitrofenil)imina]metil}fenol (L-NTA, Figura 18) foi sintetizado a partir da reação entre a 2-nitroanilina e o precursor HDFMP na proporção de 3:1 (excesso de 50% da amina). Em um bécher, foram solubilizados 1,5 mmol de 2-nitroanilina (0,21 g) em 10 mL de álcool isopropílico sob agitação magnética a 60 °C; em outro bécher, foram solubilizados 0,5 mmol de HDFMP (0,08 g) em 10 mL de álcool isopropílico sob agitação magnética a 60 °C. A solução de 2-nitroanilina foi gotejada sobre a solução de HDFMP e a temperatura, elevada para 100 °C. Em seguida, 5 gotas de H₂SO₄ conc. foram adicionadas à solução como catalisador. A solução foi deixada reagir por 4 horas, sendo perceptível a alteração de cor do marrom claro para o vinho, indicando a formação da imina. A solução resultante foi então deixada em repouso, à temperatura ambiente, para a precipitação da imina conforme o solvente gradualmente se vaporiza. O precipitado formado foi filtrado a vácuo em funil de Büchner, lavado com 3 porções de álcool isopropílico gelado e deixado secar à temperatura ambiente. Foram obtidos 0,19 g (0,35 mmol; 547,49 g mol⁻¹; rendimento de 70%) do produto desejado, na forma de um sólido de coloração vinho.

Análise elementar: porcentagens encontradas: C 45,5; H 4,1; N 9,6; S 6,2. Porcentagens calculadas com base na fórmula C₂₁H₁₆N₄O₅·H₂SO₄·2½ H₂O: C 46,1; H 4,2; N 10,2; S 5,9.

OBSERVAÇÃO: Os espectros de IV e UV-Vis, a curva TG, os cálculos e a análise farmacológica *in silico* deste ligante serão apresentados e discutidos em detalhe no Capítulo 5 do presente trabalho.

3.4 Síntese dos complexos metálicos

Síntese de $[\text{Cu}_2(\mu\text{-CH}_3\text{O})(\mu\text{-CH}_3\text{COO})_2(\text{L-NFT})]\cdot\text{H}_2\text{O}$, complexo 1

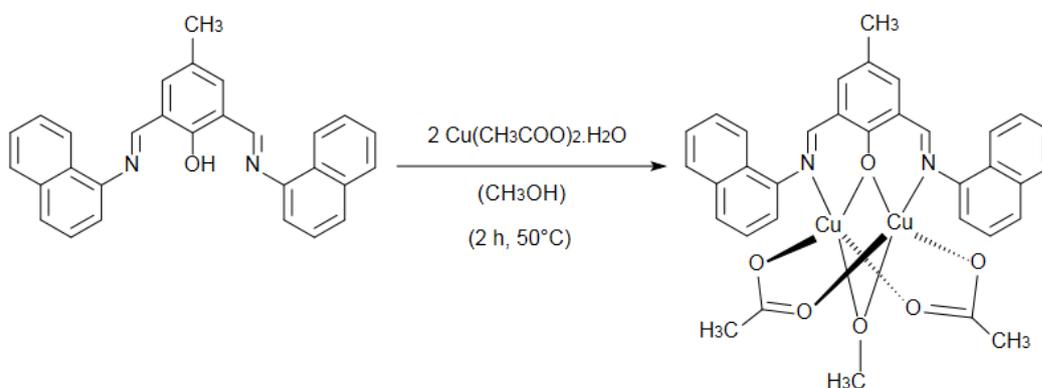


Figura 19. Síntese do complexo 1.

O complexo de cobre(II) do ligante L-NFT (Figura 19) foi preparado solubilizando em um bécher 0,25 mmol desse ligante (0,12 g) em 10 mL de álcool metílico sob agitação magnética a 50 °C; a solução fica turva e não completamente límpida. Em outro bécher, foram solubilizados 0,5 mmol de acetato de cobre(II) monoidratado (0,09 g) em 10 mL de álcool metílico, sob agitação magnética, também a 50 °C. A solução de acetato de cobre foi gotejada sobre a suspensão do ligante L-NFT resultando em uma solução parcialmente límpida. Esta foi deixada reagir por 2 horas a 50 °C e após esse tempo apresentou uma coloração verde muito intensa com precipitado em suspensão. A mistura foi filtrada em filtro de vidro, o precipitado foi lavado com 3 pequenas porções de álcool metílico gelado e deixado à temperatura ambiente para secar. O filtrado foi mantido em repouso, à temperatura ambiente, para a evaporação gradual do solvente e formação de mais quantidade de precipitado, o qual foi filtrado, lavado e seco da maneira descrita anteriormente. De acordo com análises de caracterização, tanto o primeiro precipitado como os demais que se formam posteriormente correspondem ao complexo esperado. Foram obtidos no total 0,11 g (0,16 mmol; $707,71 \text{ g mol}^{-1}$; rendimento de 64%) de complexo, na forma de um sólido marrom-claro.

Análise elementar: Porcentagens encontradas: C 58,0; H 4,6; N 3,9; Cu 17,3. Calculadas para a fórmula $[\text{Cu}_2(\mu\text{-CH}_3\text{O})(\mu\text{-CH}_3\text{COO})_2(\text{C}_{29}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O})]\cdot\text{H}_2\text{O}$: C 57,7; H 4,6; N 4,0; Cu 18,0.

OBSERVAÇÃO: Os espectros de IV, UV-Vis e EPR, a curva TG, os cálculos e a análise farmacológica *in silico* deste complexo serão apresentados e discutidos em detalhes no Capítulo 4 do presente trabalho.

Síntese de $[\text{Cu}(\text{L-IDA}^*)_2]\cdot 2 \text{H}_2\text{O}$, complexo 2

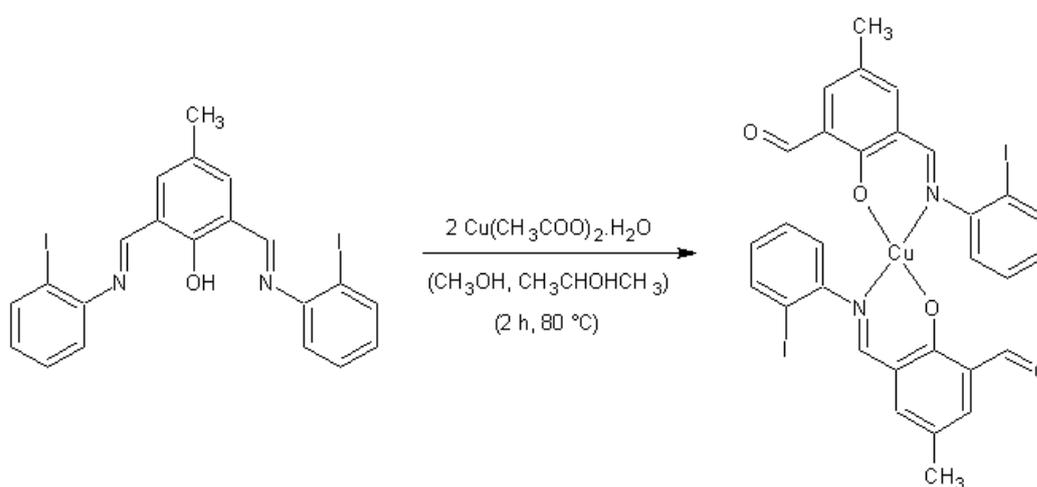


Figura 20. Síntese do complexo 2.

O complexo de cobre(II) do ligante L-IDA (Figura 20) foi preparado de forma diferente ao anterior. Neste caso, 0,25 mmol (0,15 g) do ligante binucleante foram solubilizados em 10 mL de álcool metílico sob agitação magnética a 50 °C; a solução no bécher fica completamente límpida. Em outro bécher, foram então solubilizados 0,5 mmol de acetato de cobre(II) monoidratado (0,09 g) em 30 mL de álcool isopropílico sob agitação magnética a 60 °C. A solução de acetato de cobre foi gotejada sobre a solução do ligante L-IDA e a temperatura, elevada para 80 °C. A solução permanece límpida e assume uma coloração verde-clara. Esta foi deixada reagir por 2 horas àquela temperatura e após esse tempo apresentou uma coloração verde-escura sem precipitado em suspensão. A solução foi deixada em repouso à temperatura ambiente para a evaporação gradual do solvente e formação de precipitado. Com o tempo, a solução assumiu uma coloração marrom-clara e

começou a formar cristais do complexo. Estes foram filtrados em funil de vidro e deixados à temperatura ambiente para secar. Foram obtidos 0,05 g (0,06 mmol; 827,87 g mol⁻¹; rendimento de 48%) de complexo, como cristais filamentosos planos de coloração marrom-escuro, adequados à determinação estrutural pela técnica de difração de raios X. Foi verificado após a análise que o complexo em questão não é propriamente do ligante L-IDA, mas de uma forma parcialmente hidrolisada do mesmo que denominamos L-IDA*.

Análise elementar: Porcentagens encontradas: C 43,0; H 3,0; N 3,2. Calculadas com base na fórmula [Cu(C₁₅H₁₁NO₂I)₂].2 H₂O: C 44,0; H 3,1; N 3,4.

OBSERVAÇÃO: Os espectros de IV, UV-Vis e EPR, a curva TG, os cálculos e a análise farmacológica *in silico* deste complexo serão apresentados e discutidos em detalhes no Capítulo 5 do presente trabalho.

Síntese de [Cu(L-NTA*)₂].2 H₂O, complexo 3

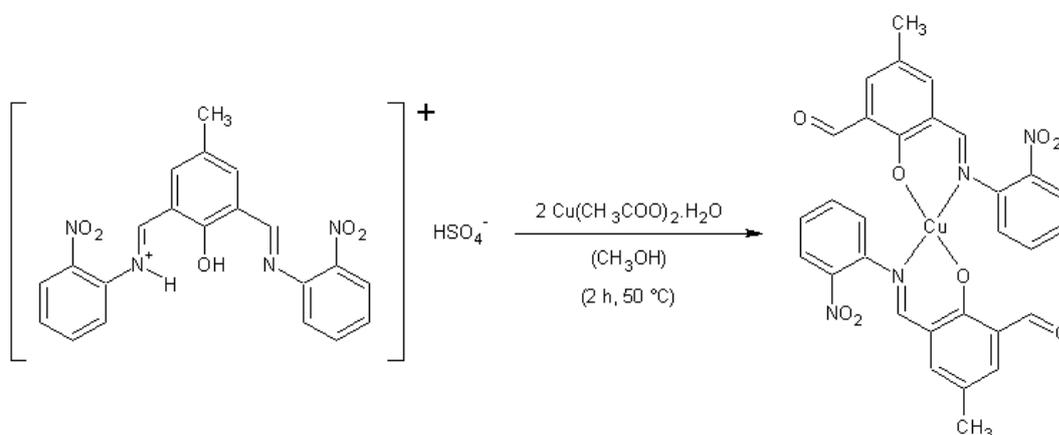


Figura 21. Síntese do complexo 3.

O complexo de cobre(II) do ligante L-NTA (Figura 21) foi preparado solubilizando, em um bécher, 0,25 mmol de ligante (0,14 g) em 10 mL de álcool metílico sob agitação magnética a 50 °C; em outro bécher, foram solubilizados 0,5 mmol de acetato de cobre(II) monohidratado (0,09 g) em 10 mL de álcool metílico sob agitação magnética também a 50 °C. A solução de acetato de cobre foi gotejada sobre a solução do ligante L-NTA resultando em uma solução límpida, a qual foi deixada reagir por 2 horas a 50 °C. Após esse tempo, apresentou uma

coloração verde-escuro. A solução foi então colocada em repouso à temperatura ambiente para a evaporação gradual do solvente e formação de precipitado. O produto formado foi filtrado em funil de vidro, lavado com 3 porções pequenas de álcool metílico gelado e seco à temperatura ambiente. Foram obtidos 0,03 g (0,05 mmol; $657,05 \text{ g mol}^{-1}$; rendimento de 40%) de complexo, na forma de um sólido de coloração amarelo-escuro. Assim como para **2**, foi verificado que o complexo em questão não é propriamente do ligante L-NTA, mas de uma forma parcialmente hidrolisada do mesmo que denominamos L-NTA*.

Análise elementar: Porcentagens encontradas: C 53,6; H 4,0; N 8,4. Calculadas para a fórmula $[\text{Cu}(\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}_4)_2] \cdot 1\frac{1}{2} \text{H}_2\text{O}$: C 54,8; H 3,8; N 8,5.

OBSERVAÇÃO: Os espectros de IV, UV-Vis e EPR, a curva TG, os cálculos e a análise farmacológica *in silico* deste complexo serão apresentados e discutidos em detalhes no Capítulo 5 do presente trabalho.