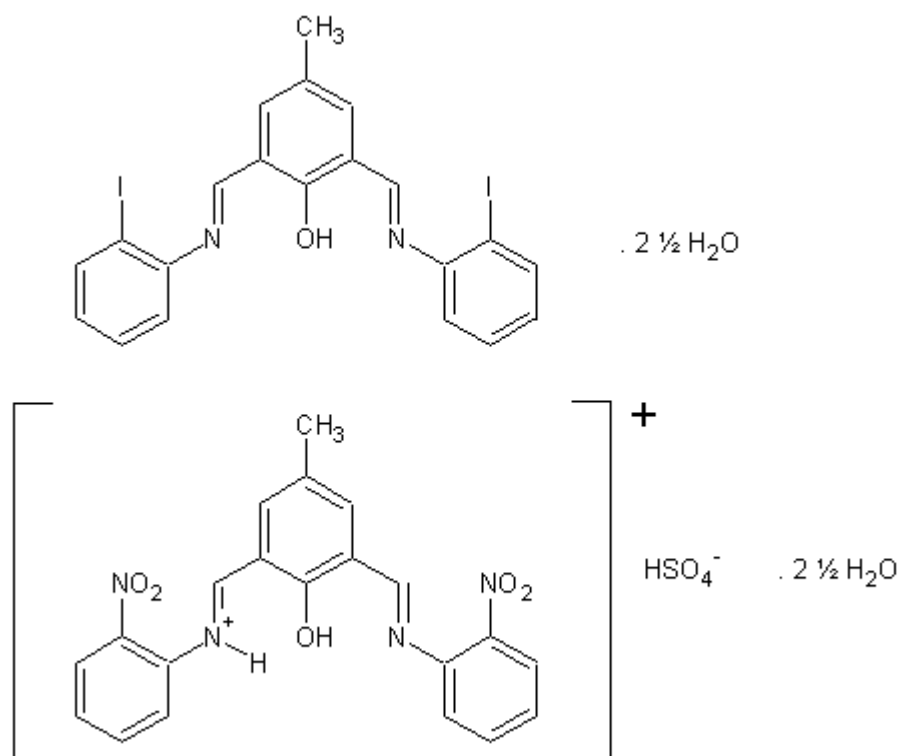


## 5

## Resultados e discussão: parte 2 – Ligantes L-IDA e L-NTA, seus derivados hidrolisados e complexos de cobre(II)

## 5.1

## Caracterização dos ligantes binucleantes simétricos L-IDA e L-NTA



**Figura 40.** Estruturas propostas para os ligantes L-IDA (acima) e L-NTA (abaixo).

Os ligantes L-IDA e L-NTA (Figura 40), assim como os complexos de suas formas parcialmente hidrolisadas, serão abordados no mesmo capítulo devido à grande similaridade estrutural destes. Ambos os ligantes foram caracterizados por análise elementar de CHN, espectroscopia vibracional (IV), espectroscopia eletrônica (UV-Vis), termogravimetria, análise comparativa e determinação da conformação mais estável por modelagem molecular computacional e análise farmacológica *in silico*. Os resultados dessas análises serão abordados neste

capítulo, somente os resultados das análises elementares de CHN não serão aqui mostrados devido a terem sido apresentados no capítulo de Metodologia.

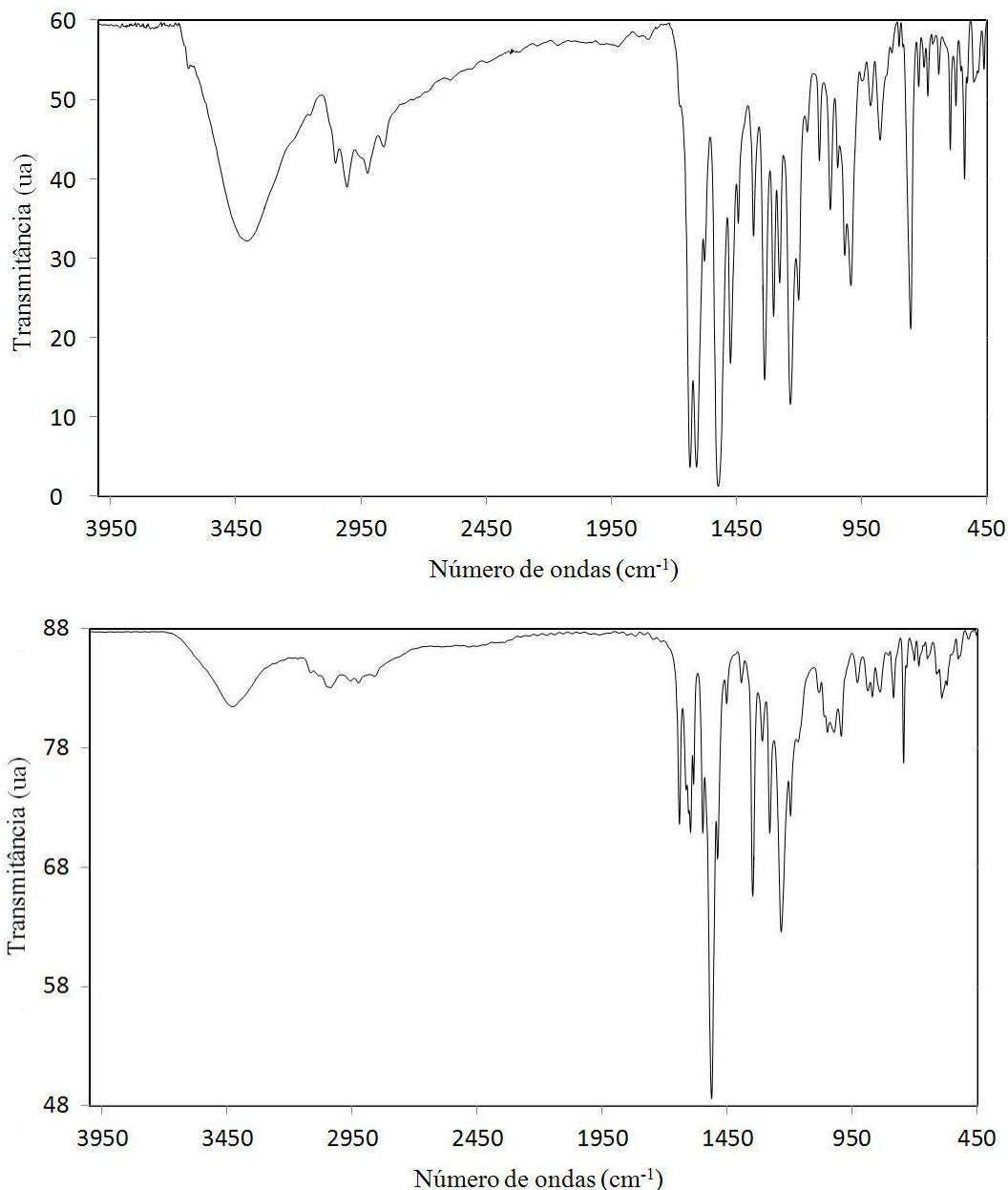
O ponto de fusão do ligante L-IDA é de 150 °C, enquanto que o L-NTA sofre carbonização acima de 250 °C. Ambos os ligantes são solúveis em DMSO, DMF e metanol, parcialmente solúveis em acetonitrila e insolúveis em água.

### 5.1.1 Espectroscopia vibracional

A Figura 41 apresenta os espectros IV dos ligantes binucleantes L-IDA e L-NTA. Abaixo, são apresentadas as listas com todas as absorções referentes aos ligantes (F, banda forte; m, banda média; f, banda fraca; o, ombro; m/F, banda média para forte):

**L-IDA:** 3401 (m), 3052 (f), 3008 (f), 2923 (f), 2859 (f), 1635 (F), 1609 (F), 1576 (m), 1521 (F), 1473 (F), 1442 (m), 1381 (m), 1336 (F), 1302 (m/F), 1277 (m), 1234 (F), 1201 (m/F), 1167(f), 1117 (f), 1075 (f), 1045 (f), 1016 (m), 992 (m), 947 (f), 914 (f), 874 (f), 753 (m/F), 721 (f), 700 (f), 685 (f), 641 (f), 595 (f), 574 (f), 537 (f)  $\text{cm}^{-1}$ .

**L-NTA:** 3428 (f), 3113 (o), 3039 (f), 2955 (o), 2924 (o), 2859 (o), 2483 (o), 1961 (o), 1713 (o), 1641 (m), 1599 (m), 1545 (m), 1513 (F), 1452 (f), 1392 (f), 1347 (m/F), 1308 (f), 1278 (m), 1233 (m/F), 1197 (f), 1167 (o), 1081 (o), 1047 (f), 1024 (f), 995 (f), 928 (f), 886 (f), 870 (f), 785 (f), 743 (f), 702 (f), 681 (f), 645 (f), 588 (f), 522 (f), 484 (f)  $\text{cm}^{-1}$ .



**Figura 41.** Espectros vibracionais dos ligantes L-IDA (acima) e L-NTA (abaixo). Amostragem: pastilha de KBr.

De forma análoga ao ligante L-NFT, ambos os ligantes apresentaram a banda característica da vibração de estiramento associada à ligação do grupo imínico (C=N). Esta pode ser observada em  $1635\text{ cm}^{-1}$  no espectro do ligante L-IDA, e em  $1641\text{ cm}^{-1}$  no espectro do ligante L-NTA, tais vibrações são simétricas, finas e de forte intensidade. E, como esperado, as bandas referentes aos grupos carbonila (C=O) do dialdeído HDFMP ( $1682\text{ cm}^{-1}$ , banda fina e forte), e das vibrações pertencentes às ligações N-H das amins primárias de 2-iodoanilina ( $3340\text{ cm}^{-1}$ , banda fina e forte) para o ligante L-IDA e 2-nitroanilina ( $3345\text{ cm}^{-1}$ ,

banda fina e forte) para o ligante L-NTA, que estão presentes nos respectivos espectros desses precursores, não aparecem nos espectros dos ligantes, sendo indicativos de formação dos compostos pretendidos.

Em relação a L-IDA, as frequências importantes a serem destacadas são: vibrações de estiramento associadas às ligações O-H, cuja banda aparece centrada em  $3401\text{ cm}^{-1}$  (banda larga e média) e é referente à hidroxila do anel aromático central e às águas de hidratação; vibrações de estiramento da ligação C-O do anel aromático central, em  $1277\text{ cm}^{-1}$  (banda fina e média); vibrações de estiramento da ligação C-N dos braços coordenantes, em  $1201\text{ cm}^{-1}$  (banda fina, de média a forte intensidade); vibrações de estiramento das ligações C-H dos anéis aromáticos e do grupo metila que aparecem de  $3052$  a  $2859\text{ cm}^{-1}$  (bandas finas e fracas); estiramento da ligação simétrica C-I dos braços coordenantes, em  $641\text{ cm}^{-1}$  (banda fina e fraca) e as vibrações de estiramento das ligações C=C dos anéis aromáticos, que aparecem como um conjunto de bandas assimétricas finas em  $1576$  (média),  $1521$  (forte),  $1473$  (forte) e  $1442\text{ cm}^{-1}$  (média).

Entre as frequências de deformações angulares, destaca-se a deformação angular associada à ligação C-O-H do anel fenólico central, que é observada em  $1302\text{ cm}^{-1}$  como uma banda fina, de média a forte intensidade.

Em relação ao ligante L-NTA, o espectro apresentou um ombro em  $3113\text{ cm}^{-1}$  e uma série de bandas de baixas intensidades entre  $2800$  a  $2300\text{ cm}^{-1}$  que são referentes a pequenas vibrações do tipo bandas de amônio; tais absorções estão relacionadas à fraca vibração de estiramento da ligação N-H, sugerindo que o nitrogênio do grupamento imínico foi protonado pelo ácido sulfúrico utilizado como catalisador. Em termos espectroscópicos, pode-se atribuir a banda presente em  $995\text{ cm}^{-1}$  (banda fina e fraca) como sendo a frequência de estiramento associada à vibração da ligação S=O do contra-íon hidrogenossulfato. Essa banda não está presente nos espectros das moléculas precursoras. De acordo com MAX, J. J. *et al.*, a frequência de estiramento S=O do ácido sulfúrico e de seus produtos iônicos é observada na faixa de  $1300$  a  $880\text{ cm}^{-1}$  [92].

Um importante conjunto de frequências a se destacar são as vibrações de estiramento do grupamento nitro, cujas bandas aparecem em  $1347\text{ cm}^{-1}$  (banda simétrica, fina de média a forte intensidade) e associadas às vibrações de estiramento assimétricas das ligações C=C do anel aromático ligado a esse grupo,

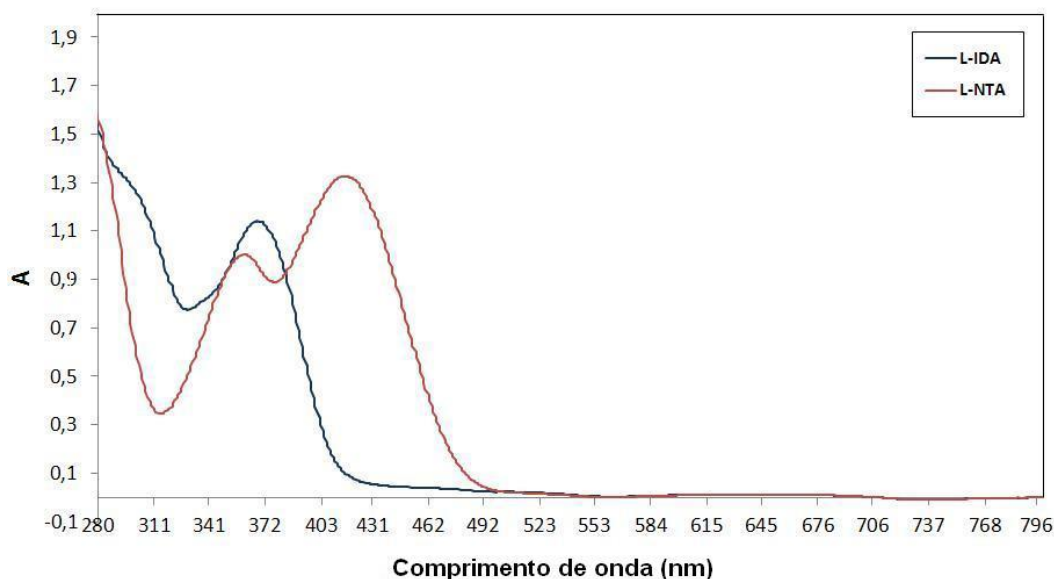
em  $1599\text{ cm}^{-1}$ . Essas bandas sugerem a presença dos braços coordenantes no ligante L-NTA.

Outras frequências de estiramento importantes são aquelas associadas à ligação O-H referente à hidroxila do anel central e às águas de hidratação, cuja banda aparece centrada em  $3428\text{ cm}^{-1}$  (banda larga e fraca); às vibrações de estiramento da ligação C-O do anel aromático central, em  $1233\text{ cm}^{-1}$  (banda fina, de média a forte intensidade); às vibrações de estiramento da ligação C-N dos braços coordenantes, em  $1197\text{ cm}^{-1}$  (banda fina e fraca); às vibrações de estiramento da ligação C-H dos anéis aromáticos e do grupo metila, que aparecem de  $3113$  a  $2859\text{ cm}^{-1}$  como bandas finas e de fraca intensidade ou como ombros; e, finalmente, às vibrações de estiramento das ligações C=C dos anéis aromáticos, que aparecem como um conjunto de bandas finas em  $1545$  (média),  $1513$  (forte) e  $1452\text{ cm}^{-1}$  (fraca).

Entre as frequências de deformações angulares, destaca-se a deformação angular associada à ligação C-O-H do anel central, a qual aparece em  $1308\text{ cm}^{-1}$  como uma banda fina e de fraca intensidade.

### 5.1.2 Espectroscopia eletrônica

A Figura 42 mostra os espectros eletrônicos dos ligantes L-IDA e L-NTA obtidos em solução de dimetilsulfóxido, na concentração de  $10^{-4}\text{ mol L}^{-1}$ . Esses ligantes se mostraram estáveis após uma semana em solução de DMSO, uma vez que os mesmos espectros foram obtidos após esse tempo.



**Figura 42.** Espectros eletrônicos dos ligantes L-IDA (em azul) e L-NTA (em vermelho) em solução de DMSO  $10^{-4}$  mol L $^{-1}$ , na região espectral de 280 a 800 nm.

Para o ligante L-IDA, o espectro apresentou uma banda de absorção bem definida centrada em 370 nm, de absorvidade molar ( $\epsilon$ ) 14500 L mol $^{-1}$  cm $^{-1}$ . O valor alto do coeficiente está relacionado a uma transição permitida, a qual foi então atribuída como sendo  $\pi \rightarrow \pi^*$  do anel aromático central em contribuição com os anéis aromáticos dos braços coordenantes. Há uma segunda absorção, mais energética, que aparece na forma de um ombro próximo a 290 nm.

No caso do ligante L-NTA, o espectro apresentou duas bandas de absorção bem definidas em 370 nm e 430 nm. Suas absorvidades molares são de 11000 e 14000 L mol $^{-1}$  cm $^{-1}$ , respectivamente. Os altos valores dos coeficientes estão relacionados a transições permitidas.

É importante destacar que, conforme se altera o substituinte *orto* dos braços coordenantes, percebe-se uma alteração no espectro eletrônico dos ligantes, a qual pode ser caracterizada como um deslocamento das bandas para regiões de menores energias. Para o primeiro ligante, L-NFT (Capítulo 4), que possui um *orto*-substituinte doador de elétrons, a absorção menos energética é observada em 350 nm; para o ligante L-IDA que apresenta um *orto*-substituinte fracamente retirador de elétrons, esta banda aparece em 370 nm; e, finalmente, para o ligante L-NTA, que apresenta um *orto*-substituinte fortemente retirador de elétrons, tem-se a banda menos energética em 430 nm. Ou seja, o aumento no caráter retirador de elétrons dos substituintes provoca um deslocamento batocrômico nas absorções

características dos ligantes (bandas em maiores comprimentos de onda). Já o valor de  $\epsilon$  destas bandas parece diminuir à medida que se aumenta o caráter retirador de elétrons dos substituintes.

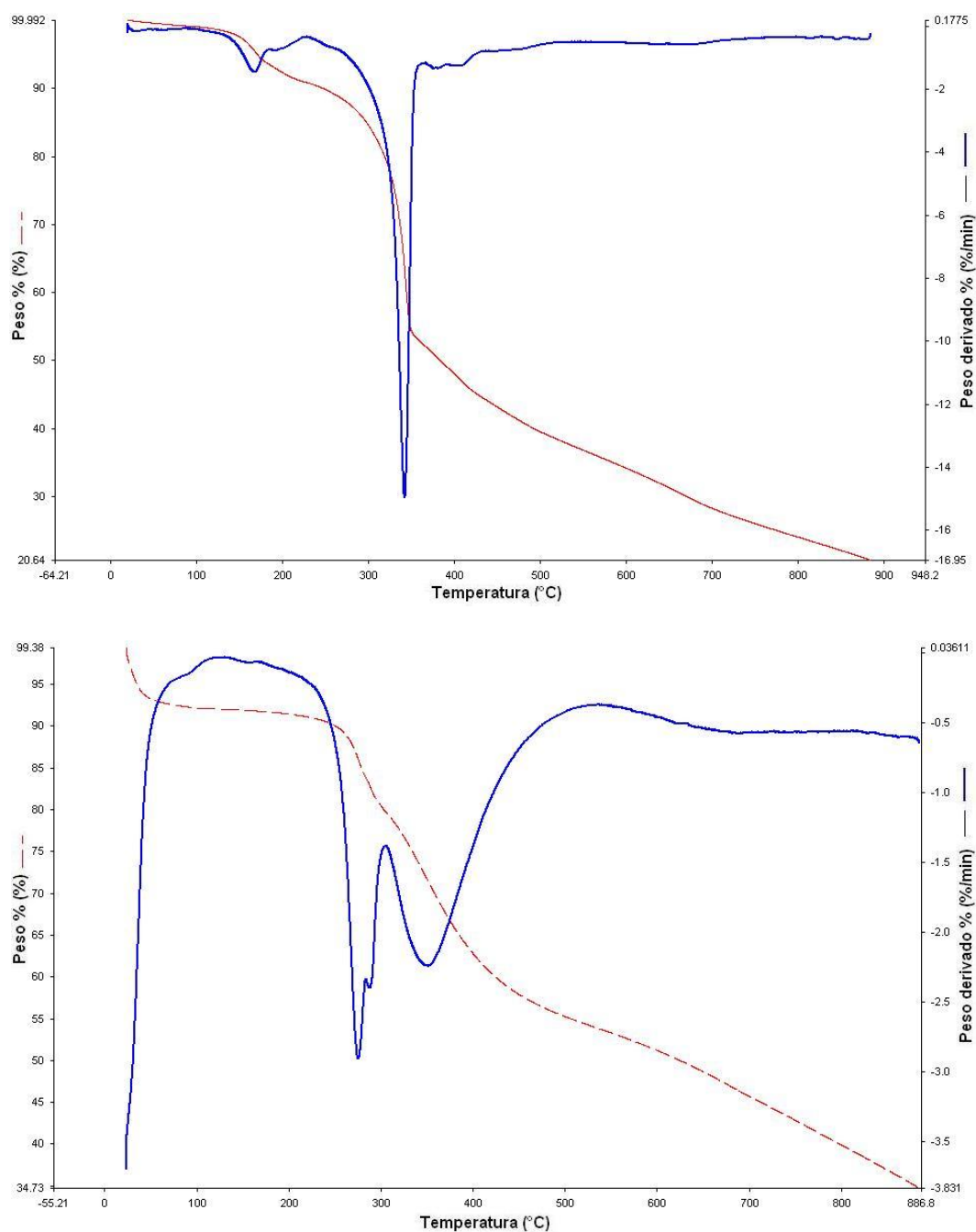
### 5.1.3 Análise termogravimétrica

Através da análise termogravimétrica, foi possível confirmar a presença de moléculas de água de hidratação nos compostos. Estas foram consideradas nos cálculos teóricos das análises elementares em concordância com as experimentais. A Tabela 12 apresenta as etapas de decomposição, a massa molar perdida em cada etapa e algumas possíveis atribuições de perda para cada ligante, lembrando que a massa molar foi de  $611,20 \text{ g mol}^{-1}$  para o ligante L-IDA e de  $547,49 \text{ g mol}^{-1}$  para o ligante L-NTA. A Figura 43 apresenta as curvas termogravimétricas dos ligantes.

**Tabela 12.** Análises termogravimétricas dos ligantes L-IDA e L-NTA

<b>Ligante L-IDA</b>				
<b>Etapa</b>	<b><math>\Delta T</math> (°C)</b>	<b>Perda (%)</b>	<b>Massa exp. (calc.)</b>	<b>Atribuições (fragmentos)</b>
1	20 - 190	6,77	41,38 (45,03)	2½ H <sub>2</sub> O
2	190 - 360	41,20	251,81	-
3	360 - 880	31,36	191,67	-
<b>Ligante L-NTA</b>				
<b>Etapa</b>	<b><math>\Delta T</math> (°C)</b>	<b>Perda (%)</b>	<b>Massa exp. (calc.)</b>	<b>Atribuições (fragmentos)</b>
1	20 - 150	7,36	40,30 (45,03)	2½ H <sub>2</sub> O
2	150 - 280	9,04	49,49 (46,00)	NO <sub>2</sub>
3	280 - 310	3,54	19,38	-
4	310 - 540	25,77	141,09	-
5	540 - 880	18,95	103,75	-





**Figura 43.** Curvas termogravimétricas (TG, vermelho) e primeiras derivadas (DTG, azul) dos ligantes binucleantes L-IDA (acima) e L-NTA (abaixo). Atmosfera: nitrogênio; taxa de aquecimento:  $10,00 \text{ } ^\circ\text{C min}^{-1}$ .

A decomposição térmica do ligante L-IDA ocorreu em três etapas, não apresentando outros platôs mensuráveis até a interrupção do aquecimento ( $\sim 900 \text{ } ^\circ\text{C}$ ). A primeira etapa de decomposição corresponde a 6,77% de perda de massa, equivale a  $41,38 \text{ g mol}^{-1}$  de amostra, e esse valor é próximo à massa de duas moléculas e meia de água de hidratação (45,03). A elevada temperatura dessa

etapa para a liberação de água é sugestivo da ocorrência de formação de ligação de hidrogênio com átomos eletronegativos com pares de elétrons disponíveis.

Não foi possível se efetuar atribuições para a segunda e terceira perdas de massa, equivalentes a, respectivamente, 41,20 e 31,36% da massa inicial. A partir da terceira queda, o processo de decomposição térmica continua com massa restante de  $126,34 \text{ g mol}^{-1}$  (20,67%).

Para o ligante L-NTA, a decomposição térmica ocorreu em cinco etapas, não havendo resíduo final estável até a interrupção do aquecimento ( $\sim 900 \text{ }^\circ\text{C}$ ). A primeira etapa de decomposição corresponde a 6,77% de perda de massa, esse valor é equivalente a  $40,30 \text{ g mol}^{-1}$  de amostra, próximo à massa de duas águas e meia de hidratação (45,03), podendo ser atribuído à desidratação da molécula. A temperatura, bem acima de  $100 \text{ }^\circ\text{C}$ , sugere que as águas de hidratação estavam interagindo via ligação de hidrogênio com algum átomo eletronegativo do ligante, estabilizando a estrutura molecular.

A segunda perda de massa, entre  $150$  e  $280 \text{ }^\circ\text{C}$ , corresponde a 9,04% da massa inicial de amostra, o que equivale a  $49,49 \text{ g mol}^{-1}$ . Essa queda foi atribuída à saída de um grupamento nitro do braço coordenante, na forma de dióxido de nitrogênio. O composto nitroanilina, por exemplo, sofre decomposição térmica do seu grupamento nitro na faixa de  $110$  a  $199 \text{ }^\circ\text{C}$  [93].

Não foi possível se efetuar atribuições para as demais perdas de massa. Entretanto, a quarta etapa de decomposição térmica, que acontece na faixa  $310 - 540 \text{ }^\circ\text{C}$  com perda de 25,77% da massa inicial, pode envolver a decomposição do contraíon hidrogenossulfato (possivelmente com liberação de  $\text{SO}_3$ ). A temperatura específica de decomposição do ácido sulfúrico em subprodutos é de  $340 \text{ }^\circ\text{C}$  [94].

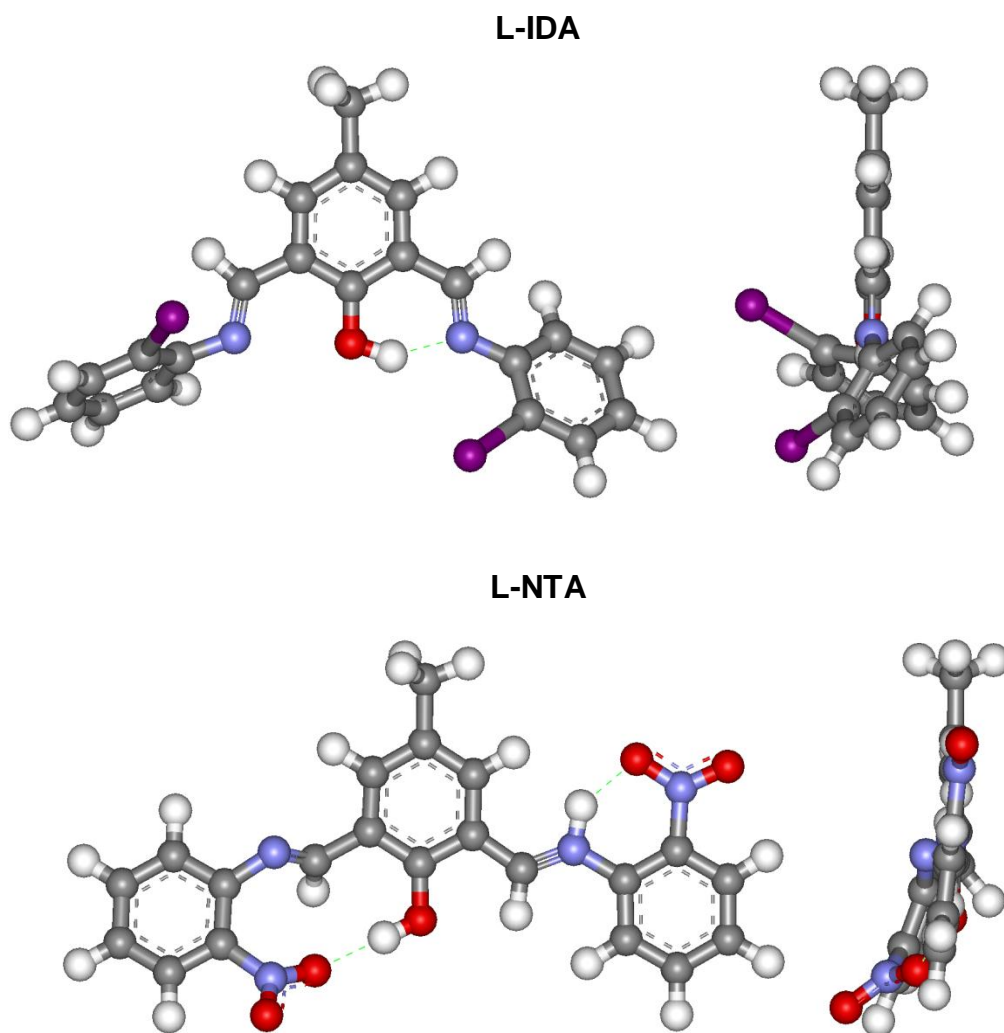
A partir da quinta queda, o processo de decomposição térmica continua com massa restante de  $193,48 \text{ g mol}^{-1}$  (35,34%).

#### 5.1.4 Cálculos de modelagem molecular

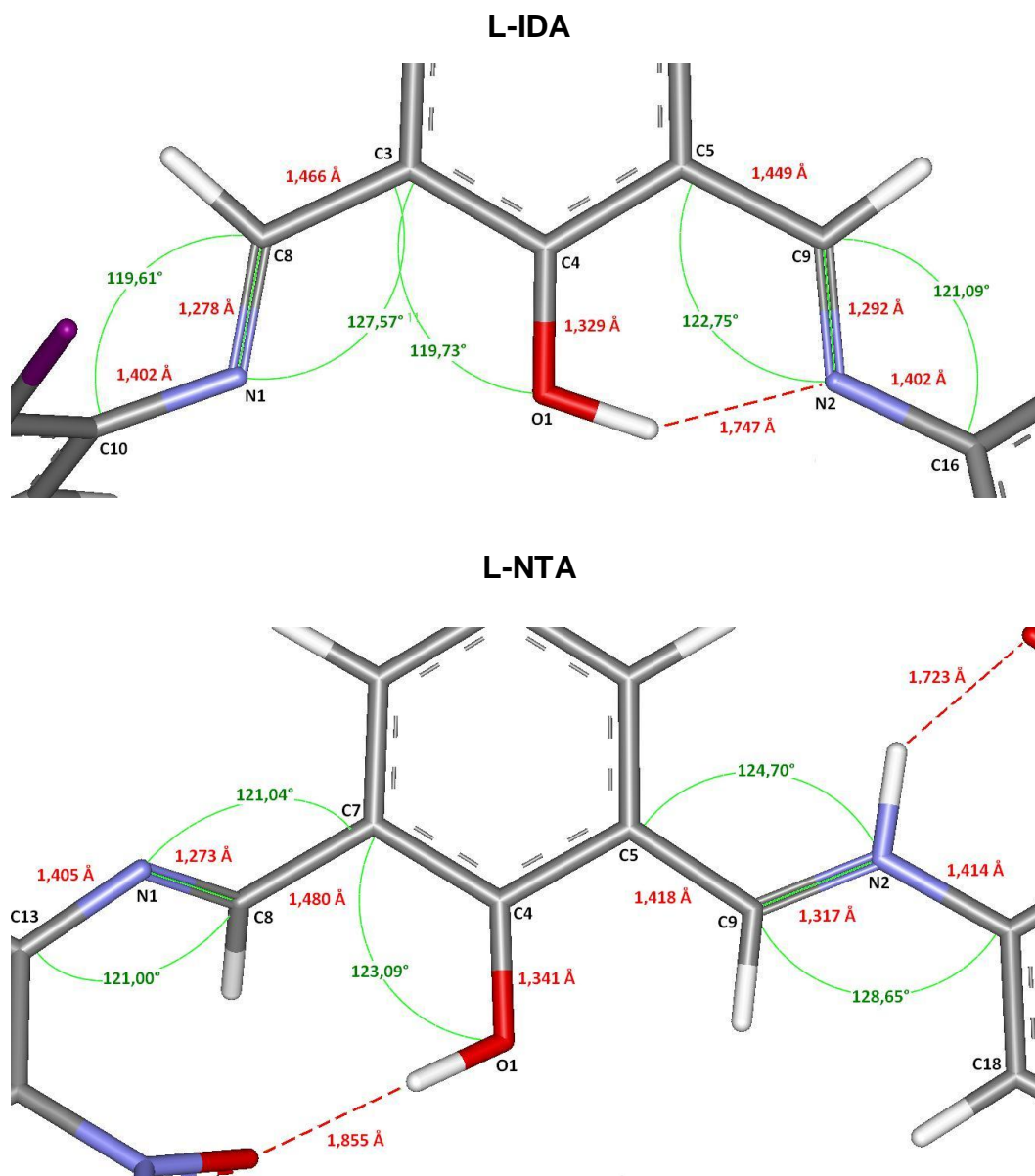
Para os ligantes, os cálculos quânticos *ab initio* baseados na teoria do funcional de densidade foram realizados com o objetivo de se obter parâmetros estruturais e espectroscópicos (frequências harmônicas). Por meio da otimização geométrica, obtiveram-se as conformações moleculares teóricas mais estáveis e, a

partir dessas estruturas, os cálculos das frequências vibracionais foram realizados, para que, de forma comparativa, pudéssemos atribuir modos vibracionais a todas as principais bandas do espectro.

As conformações moleculares encontradas pelo cálculo para cada ligante apresentaram importantes diferenças entre si, especialmente em relação ao ângulo diedro em torno da ligação imínica. É provável que isto se deva aos distintos *orto*-substituintes. A Figura 44 apresenta a conformação mais estável calculada para L-IDA e L-NTA; a Figura 45, a identificação dos átomos da região complexante, as principais distâncias interatômicas e ângulos de ligação; a Tabela 13 mostra a comparação experimental-teórica das principais frequências vibracionais.



**Figura 44.** Estruturas em fase gasosa otimizadas para os ligantes L-IDA e L-NTA (nível de teoria usado: B3LYP/6-31G\* e LanL2DZ para os átomos de iodo). Visão frontal (acima, à esquerda de cada ligante), visão lateral (acima, à direita de cada ligante) e átomos devidamente numerados pertencentes à região complexante (abaixo, ao centro de cada ligante).



**Figura 45.** Átomos da região complexante de L-IDA e L-NTA (em preto), suas principais distâncias interatômicas (em vermelho) e seus principais ângulos de ligação (em verde).

As diferenças observadas nas distâncias interatômicas C=N dos grupos imínicos de L-NTA devem-se, possivelmente, à formação das já mencionadas ligações de hidrogênio intramoleculares envolvendo o nitrogênio protonado de uma das iminas, assim como à própria protonação deste grupamento.

É possível ver também uma discreta diferença entre as distâncias interatômicas da região complexante de cada ligante. Algo similar acontece para seus valores angulares, sendo que nesse caso a diferença é um pouco mais proeminente. As pequenas diferenças observadas podem ser atribuídas à natureza

dos substituintes *orto*, que promovem diferentes contribuições eletro-retiradoras e efeitos repulsivos entre os braços coordenantes.

**Tabela 13.** Principais bandas no IV, experimentais e teóricas, para L-IDA e L-NTA

<b>L-IDA</b>		
<b>Banda</b>	<b>Experimental (cm<sup>-1</sup>)</b>	<b>Teórico (cm<sup>-1</sup>)</b>
$\nu(\text{O-H})_{\text{fenol}}$	3401	3060
$\nu(\text{C=N})_{\text{imina}}$	1635	1660 e 1617
$\nu(\text{C-N})_{\text{imina}}$	1201	1198 e 1189
$\nu(\text{C-O})_{\text{fenol}}$	1277	1307
$\nu(\text{C-I})$	641	629 e 626
$\delta(\text{C-O-H})_{\text{fenol}}$	1302	1311
<b>L-NTA</b>		
<b>Banda</b>	<b>Experimental (cm<sup>-1</sup>)</b>	<b>Teórico (cm<sup>-1</sup>)</b>
$\nu(\text{O-H})_{\text{fenol}}$	3428	3389
$\nu(\text{C=N})_{\text{imina}}$	1641	1641 e 1670
$\nu(\text{C-N})_{\text{imina}}$	1197	1186
$\nu(\text{N-H})_{\text{imina protonada}}$	3113	3169
$\nu(\text{C-O})_{\text{fenol}}$	1233	1240
$\nu(\text{C-N})_{\text{nitro}}$	1347	1287 e 1327
$\nu(\text{O=N})_{\text{nitro}}$	1599	1559 e 1592
$\delta(\text{C-O-H})_{\text{fenol}}$	1308	1309

Os valores vibracionais teóricos e experimentais estão bem próximos da equivalência, isso sugere que ambos os ligantes apresentam uma organização estrutural em conformidade com a geometria otimizada. A única discrepância observada refere-se à vibração de estiramento da ligação O-H, o que pode indicar que, nas moléculas de L-IDA e L-NTA, esta hidroxila encontra-se envolvida em ligação(ões) de hidrogênio. De fato, pelo cálculo, a hidroxila fenólica de L-IDA encontra-se em ligação de H intramolecular com um átomo iodo. Isso também acontece para L-NTA, pois, um oxigênio de um dos grupos nitro também forma uma ligação H intramolecular. As ligações de hidrogênio intramoleculares em L-IDA e L-NTA podem ser responsáveis pela duplicidade de algumas das frequências calculadas.

A Tabela 14 apresenta os ângulos diedros formados por quatro átomos consecutivos, que definem o grau de torção dos braços coordenantes em relação ao anel central.

**Tabela 14.** Ângulos de diedro dos braços coordenantes calculados para L-NFT e L-NTA

<b>L-IDA</b>	
<b>Ligações</b>	<b>Diedros (°)</b>
C(8)=N(1)–C(10)–C(12)	-69,74
C(9)=N(2)–C(16)–C(18)	143,55
C(3)–C(8)=N(1)–C(10)	179,19
C(5)–C(9)=N(2)–C(16)	176,43
<b>L-NTA</b>	
<b>Ligações</b>	<b>Diedros (°)</b>
C(8)=N(1)–C(13)–C(10)	67,33
C(9)=N(2)–C(18)–C(16)	178,42
C(7)–C(8)=N(1)–C(13)	-173,48
C(5)–C(9)=N(2)–C(18)	179,01

Os principais ângulos de diedro dos ligante L-IDA e L-NTA mostram que suas estruturas otimizadas apresentam conformações estruturais não-simétricas em relação aos braços coordenantes; essa assimetria possivelmente ocorre devido a formação de ligações de hidrogênio intramoleculares.

Para a obtenção dos cálculos, as águas de hidratação e o contraíon  $\text{HSO}_4^-$  não foram considerados. As Tabelas 15 e 16 mostram algumas propriedades moleculares e estruturais adicionais de L-IDA e L-NTA. Esses valores foram obtidos automaticamente como propriedades adicionais do cálculo.

**Tabela 15.** Propriedades moleculares e estruturais do ligante L-IDA

<b>Propriedades*</b>			
<b>Moleculares</b>	<b>Valor</b>	<b>Estruturais</b>	<b>Valor</b>
Energia	-1017,36 au	Área	413,50 Å <sup>2</sup>
Dipolo	1239,39 Db	Volume	393,34 Å <sup>3</sup>
Confômeros	32	Ovalização	1,59
Tautômeros	2		
Energia HOMO	X		
Energia LUMO	X		
Massa molar	566,18 g mol <sup>-1</sup>		
Grupo pontual	C <sub>1</sub>		

\* Propriedades: ZPE – mínima energia possível no estado fundamental; H° - entalpia padrão; S° - entropia padrão; G° - energia livre padrão; Cv – capacidade calorífica a volume constante; ovalização – define o quanto a forma molecular se aproxima de uma esfera, cilindro ou plano (o valor 0 define uma esfera perfeita, valores maiores que 0 indicam o aumento da linearidade molecular) [84].

**OBSERVAÇÃO:** Os valores de energia dos orbitais HOMO e LUMO obtidos pelo cálculo apresentaram-se positivos, possivelmente em consequência de um artifício utilizado pelo, no entanto, valores positivos para elétrons ocupando orbitais moleculares não condizem com a teoria e, em decorrência desse fato, os

valores calculados para HOMO e LUMO foram retirados da tabela, e as previsões com base na densidade dos mesmos não foram realizadas.

**Tabela 16.** Propriedades moleculares e estruturais do ligante L-NTA

<b>Propriedades*</b>			
<b>Moleculares</b>	<b>Valor</b>	<b>Estruturais</b>	
Energia	-1405,17 au	Área	404,44 Å <sup>2</sup>
Dipolo	3,82 Db	Volume	386,64 Å <sup>3</sup>
Confômeros	32	Ovalização	1,58
Tautômeros	3		
Energia HOMO	-9,08 eV		
Energia LUMO	-6,54 eV		
Massa molar	405,39 g mol <sup>-1</sup>		
	Monocátion		
Grupo pontual	C <sub>1</sub>		

\* Propriedades: ZPE – mínima energia possível no estado fundamental; H° - entalpia padrão; S° - entropia padrão; G° - energia livre padrão; Cv – capacidade calorífica a volume constante; ovalização – define o quanto a forma molecular se aproxima de uma esfera, cilindro ou plano (o valor 0 define uma esfera perfeita, valores maiores que 0 indicam o aumento da linearidade molecular) [84].

### 5.1.5

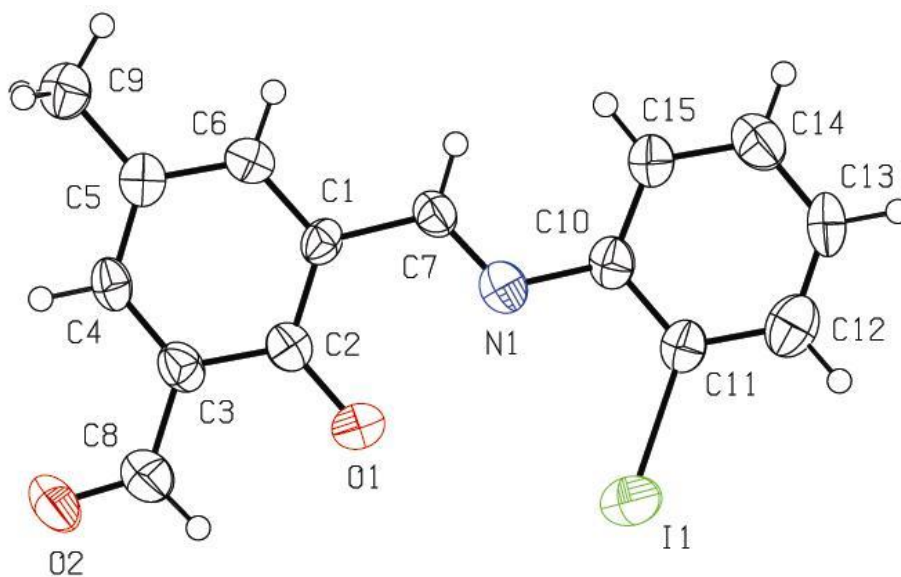
#### **Estrutura cristalina do ligante L-IDA\*, produto de hidrólise de L-IDA**

Na tentativa de sintetizar um complexo de zinco(II) do ligante L-IDA, foram obtidos cristais amarelos adequados à elucidação estrutural pela técnica de difração de raios X. Entretanto, esses cristais mostraram ser de um derivado parcialmente hidrolisado de L-IDA, que chamamos de L-IDA\* (2-hidroxi-3-{(E)-[(2-iodofenil)imino]metil}-5-metilbenzaldeído, segundo a IUPAC), no qual um



dos braços coordenantes não está mais presente. Isto sugere que a complexação pode promover a hidrólise de um dos grupamentos imínicos do ligante.

A Figura 46 apresenta a estrutura cristalina do ligante L-IDA\*. A Tabela 17 mostra alguns dados cristalográficos e parâmetros utilizados na determinação estrutural do composto.



**Figura 46.** ORTEP do ligante L-IDA\*, de fórmula molecular  $C_{15}H_{12}NO_2I$ .

**Tabela 17.** Dados cristalográficos e parâmetros para determinação estrutural de L-IDA\*

<b>Propriedade</b>	<b>Valor</b>	
Fórmula	$C_{15}H_{12}NO_2I$	
Massa da fórmula ( $g\ mol^{-1}$ )	365,16	
Temperatura de coleta	293(2) K	
$\lambda(MoK\alpha)/\text{Å}$	0,71069 Å	
Sistema cristalino	Monoclínico	
Grupo espacial	P $2_1/c$	
Célula unitária	$a = 19,674(4)\ \text{Å}$	$\alpha = 90^\circ$
	$b = 4,5588(7)\ \text{Å}$	$\beta = 107,12(1)^\circ$
	$c = 15,6437(15)\ \text{Å}$	$\gamma = 90^\circ$
Volume	1340,9(4) Å <sup>3</sup>	
Z	4	
Densidade (calculada)	1,809 Mg/m <sup>3</sup>	
Coeficiente de absorção	2,385 mm <sup>-1</sup>	
F(000)	712	
Dimensões	0,36 x 0,30 x 0,03 mm <sup>3</sup>	
Intervalo para coleta de dados	1,08 a 25,07°	
	-23 ≤ h ≤ 0,	
Índices de intervalo	0 ≤ k ≤ 5,	
	-17 ≤ l ≤ 18	
Reflexões coletadas	2471	

---

Reflexões independentes	2398 [R(int) = 0,0501]
Integralidade do theta = 25,07°	100,0 %
Correção da absorção	Psi-scan
Transmissão max. e min.	0,9319 e 0,4806
Método refinado	Full-matrix least- squares on F <sup>2</sup>
Dado / restrições / parâmetros	2398 / 0 / 172
Goodness-of-fit on F <sup>2</sup>	1,088
Índice R final [ $I > 2\sigma(I)$ ]	R1 = 0,0754, wR2 = 0,1892

---

O ligante L-IDA\* cristaliza no sistema monoclinico, grupo espacial P 2<sub>1</sub>/c. A Tabela 18 apresenta as principais distâncias interatômicas e os principais ângulos de ligação dos átomos envolvidos na coordenação.

**Tabela 18.** Distâncias interatômicas e ângulos de ligação experimentais para L-IDA\*

<b>Distâncias interatômicas</b>	
C(1)–C(7)	1,493(14)
C(7)=N(1)	1,281(13)
N(1)–C(10)	1,421(13)
C(3)–C(8)	1,456(14)
C(8)=O(2)	1,235(15)
C(2)–O(1)	1,348(12)
<b>Ângulos de ligação</b>	
O(2)=C(8)–C(3)	123,8(1)
O(1)–C(2)–C(3)	120,6(8)
O(1)–C(2)–C(1)	121,5(9)
C(1)–C(7)=N(1)	119,5(8)
C(7)=N(1)–C(10)	120,5(8)

A modo de comparação, a Tabela 19 apresenta as distâncias interatômicas e os ângulos de ligação dos principais átomos em comum entre o ligante L-IDA e o seu derivado hidrolisado L-IDA\*; estes últimos obtidos cristalograficamente. Vale ressaltar que a nomenclatura atômica definida pelo programa de modelagem é diferente daquela definida pelo programa de cristalografia. Contudo, ambas as colunas da tabela são correspondentes.

**Tabela 19.** Distâncias interatômicas e ângulos de ligação calculados dos átomos em comum da região coordenante de L-IDA em comparação com os obtidos para L-IDA\*

<b>Distâncias interatômicas</b>			
<b>L-IDA</b>		<b>L-IDA*</b>	
<b>(calculadas)</b>		<b>(experimentais)</b>	
<b>Ligação</b>	<b>Distância interatômica (Å)</b>	<b>Ligação</b>	<b>Distância interatômica (Å)</b>
C(4)–O(1)	1,329	C(2)–O(1)	1,348
C(5)–C(9)	1,449	C(1)–C(7)	1,493
C(3)–C(8)	1,466	C(3)–C(8)	1,456
C(9)=N(2)	1,292	C(7)=N(1)	1,281
N(2)–C(16)	1,402	N(1)–C(10)	1,421

<b>Ângulos de ligação</b>			
<b>L-IDA</b>		<b>L-IDA*</b>	
<b>(calculados)</b>		<b>(experimentais)</b>	
<b>Ligações</b>	<b>Ângulos (°)</b>	<b>Ligações</b>	<b>Ângulos (°)</b>
C(5)–C(9)=N(2)	122,75	C(1)–C(7)=N(1)	119,5
C(9)=N(2)–C(16)	121,09	C(7)=N(1)–C(10)	120,5
C(3)–C(4)–O(1)	119,73	C(1)–C(2)–O(1)	121,5
C(5)–C(4)–O(1)	121,62	C(3)–C(2)–O(1)	120,6

O ligante original calculado L-IDA apresenta suas distâncias interatômicas em concordância com as distâncias obtidas pela cristalografia, mesmo se tratando de compostos estruturalmente relacionados, porém diferentes. O mesmo acontece para os ângulos de ligação, porém é perceptível uma ligeira diferença em um

desses ângulos em relação ao calculado: este é o que mensura a angulação do braço coordenante imínico. No entanto, como um dos braços é hidrolisado em L-IDA\*, o efeito repulsivo ocasionado pelo segundo átomo de iodo não acontece e, portanto, essa diferença pode ser atribuída a esse fato.

### 5.1.6 Análise farmacológica teórica

#### Regra dos cinco: solubilidade e permeabilidade

A Tabela 20 apresenta os valores referentes à regra dos cinco de Lipinski para os ligantes L-IDA e L-NTA.

**Tabela 20.** Resultados da avaliação da regra dos cinco de Lipinski para L-IDA e L-NTA

Parâmetros*	Ligante L-IDA	Ligante L-NTA
HBD	1	1
HBA	3	9
PM sem água	566,18 uma	405,39 uma
cLogP	5,96	0,26
PSA	25,413 Å <sup>2</sup>	96,68 Å <sup>2</sup>
Ligações rotáveis	4	4

\* Parâmetros: HBD - átomos doadores de hidrogênio, HBA – átomos aceptores de hidrogênio; PM - peso molecular (desconsiderando as águas de hidratação); cLogP - coeficiente de partição hidrófilo-lipófilo; PSA - área de superfície polar.

Para o ligante L-IDA, os resultados não satisfazem dois parâmetros de Lipinski para uma absorção generalizada: o coeficiente de partição cLogP, que é maior do que 5, e a massa molar, que é maior do que 500. Para uma absorção pela BHE, os resultados não satisfazem os mesmos parâmetros descritos acima.

Pelo cLogP, pode-se dizer que a molécula apresenta-se muito solúvel em lipídeos, sendo favorável para uma administração enteral e tendo boa absorção

intestinal e permeabilidade celular, podendo apresentar boa biodisponibilidade; no entanto, devido à sua alta lipossolubilidade, apresenta grande probabilidade de permanecer no espaço intramembranar ou ser direcionada fisiologicamente aos tecidos adiposos para armazenamento, podendo ocasionar um efeito de toxicidade cumulativa. Seu volume de distribuição (Vd) é intenso, mas, decorrente da massa molecular elevada, seu processo de difusão celular seria retardado, podendo ocasionar insuficiência quantitativa no local de ação para a obtenção de resposta terapêutica adequada. Para uma absorção pela BHE, as mesmas conclusões da absorção generalizada podem ser aplicadas.

No caso do ligante L-NTA, este não extrapolou nenhum dos parâmetros de Lipinski para uma absorção generalizada. Já para uma absorção pela BHE, o resultado não satisfaz apenas um parâmetro: o número de átomos aceptores de ligação de hidrogênio; no entanto, essa extrapolação não é tão intensa.

De acordo com os dados da tabela, o ligante apresenta-se completamente favorável para uma administração enteral, e possivelmente deve apresentar uma absorção e permeabilidade celular ideal e boa biodisponibilidade. Pode-se sugerir que sua eficácia e potência são adequadas, com alta probabilidade de boa captação tecidual pelo sítio biológico apresentando um teor quantitativo dentro do ideal para desencadear uma resposta terapêutica. Sugere-se que todos os parâmetros farmacocinéticos se enquadram para esse ligante, com exceção do metabolismo e da eliminação, os quais não serão estudados e discutidos neste tópico. Para uma absorção pela BHE, o ligante apresenta-se medianamente favorável, devido a extrapolar levemente alguns parâmetros de Lipinski.

### **Parâmetros toxicológicos, *druglikeness* e *drug-score***

Entre os parâmetros toxicológicos analisados através do programa Osiris® Property Explorer, ambos os ligantes mostraram-se mutagênicos e medianamente irritantes, em decorrência dos fragmentos *para*-cresol e nitroanilina, este último apenas para o ligante L-NTA.

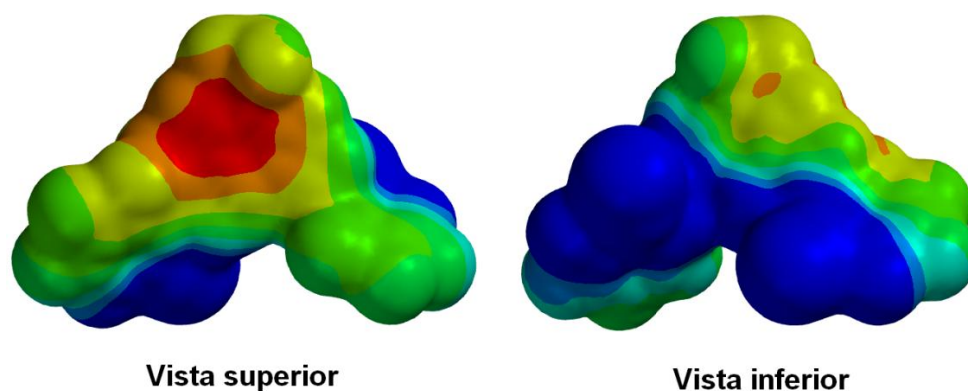
O ligante L-IDA apresentou um valor de *druglikeness* de  $-1,86$  (sendo o valor de igualdade próximo a 0), o que significa que apresenta uma estrutura molecular um pouco similar com os demais fármacos comerciais. O valor do

*drug-score* foi de 0,07 (em uma escala de 0 a 1), o que significa que o ligante apresenta 7% de probabilidade teórica de vir a ser um fármaco comercial.

O ligante L-NTA obteve um valor de *druglikeness* de  $-9,68$ , o que indica uma estrutura molecular completamente inovadora, uma vez que é bem diferente das estruturas moleculares dos demais fármacos comerciais. O valor do *drug-score* foi de 0,13, ou seja, 13% de probabilidade de se tornar um fármaco comercial.

### Interações moleculares

A Figura 47 mostra o mapa do potencial eletrostático do ligante L-IDA.



**Figura 47.** Mapa do potencial eletrostático calculado para o ligante L-IDA. A denominada visão superior corresponde aos átomos de iodo para trás.

Pode-se observar que o mapa do potencial eletrostático para esse ligante é segmentado, partindo da região de maior densidade eletrônica (vermelho) para região de médias densidades (laranja, amarelo e verde), até as regiões de menor densidade (azul). Essa é uma característica de moléculas fortemente polares, a vista superior da molécula é uma região de densidades negativas, enquanto que a vista inferior, de densidades positivas. O momento de dipolo da molécula de L-IDA apresenta um valor muito alto (1239,39 Db, Tabela 15), o que mostra que a densidade eletrônica não é distribuída uniformemente pela estrutura molecular, mas atraída para um determinado polo.

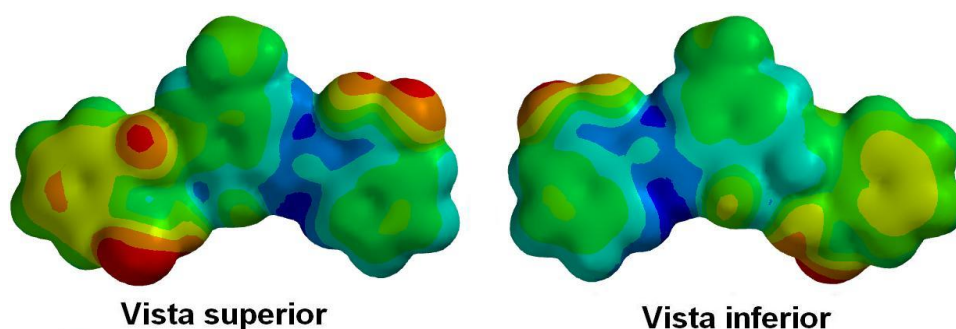
A região em vermelho corresponde à parte mediana da molécula, a qual é constituída do anel aromático central e de sua hidroxila. Essa região é susceptível



a ser atraída eletrostaticamente por regiões com baixa densidade eletrônica do alvo terapêutico e a promover interações por doação de hidrogênio com átomos eletronegativos. No entanto, a maior parte da molécula apresenta regiões de média e baixa densidade eletrônica, as quais são constituídas pelos anéis aromáticos dos braços coordenantes e dos átomos de iodo; decorrente disso, pode-se sugerir que o ligante apresenta-se mais favorável a ser atraído eletrostaticamente por regiões de alta densidade eletrônica do alvo terapêutico.

A análise da densidade dos orbitais HOMO e LUMO não foi realizada, pelos motivos explicados anteriormente.

A Figura 48 mostra o mapa do potencial eletrostático para L-NTA.

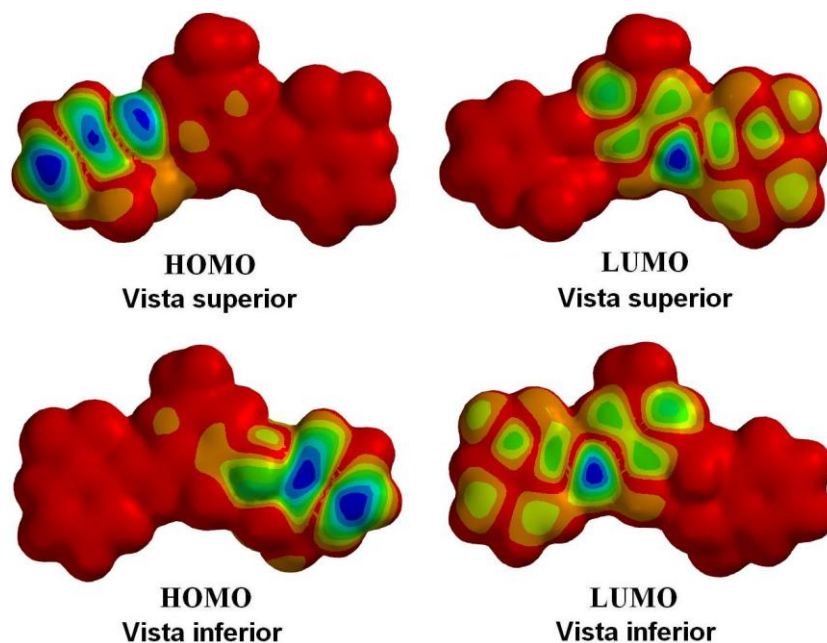


**Figura 48.** Mapa do potencial eletrostático calculado para o ligante L-NTA. A chamada vista superior corresponde aos grupamentos nitro para frente.

O ligante apresentou um MEP bastante interessante: as regiões de altas densidades eletrônicas (em vermelho) situam-se nos grupamentos nitro e no nitrogênio de apenas um grupamento imínico, que, no entanto, têm a diferença de polaridade equilibrada em decorrência de ambos os grupamentos estarem em uma posição diametralmente opostas. Essa afirmação pode ser sustentada com base no valor do momento de dipolo do ligante que é de 3,82 Db (Tabela 16), um valor pequeno que representa um dipolo mínimo para essa molécula.

Praticamente toda a superfície molecular apresenta regiões de densidades medianas. Com base nessa análise, pode-se sugerir que o ligante é favorável a ser atraído eletrostaticamente por regiões de médias densidades eletrônicas do sítio terapêutico.

A Figura 49 apresenta a densidade dos orbitais HOMO e LUMO do ligante L-NTA.



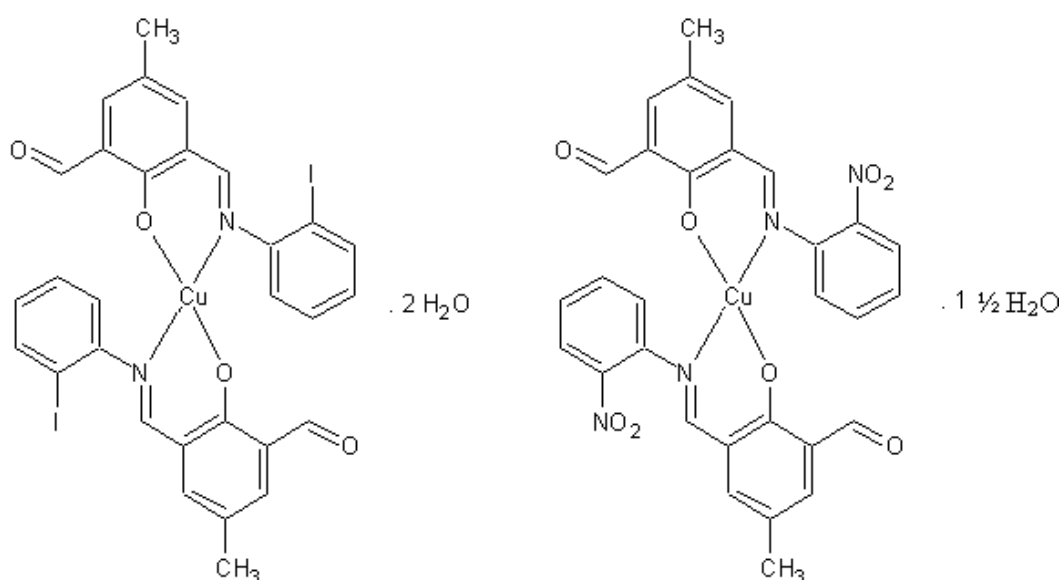
**Figura 49.** Densidade dos orbitais de fronteira HOMO e LUMO do ligante L-NTA.

O ligante apresenta um GAP de 2,54 eV (diferença obtida pelos valores descritos na Tabela 16), um valor mediano que sugere que o ligante apresenta-se medianamente estável e reativo para reações químicas.

A alta densidade dos orbitais de fronteira (vermelho), de HOMO é levemente maior do que de LUMO, e estas correspondem a quase toda a superfície molecular, diferente de LUMO, que se centraliza em apenas um braço coordenante. Pode-se sugerir para esse ligante que interações com regiões eletrofílicas do sítio terapêutico são mais favoráveis.

## 5.2 Caracterização dos complexos de cobre(II)

Diferentemente do observado para o ligante L-NFT, a complexação causou uma hidrólise parcial nos ligantes binucleantes L-IDA e L-NTA, fazendo com que estes perdessem um de seus braços coordenantes. Os novos ligantes gerados por este processo, os quais foram denominados respectivamente L-IDA\* e L-NTA\*, resultaram em complexos mononucleares ao invés dos binucleares inicialmente pretendidos. Acreditamos que a natureza do *orto*-substituinte presente nos braços coordenantes desempenhe um papel importante na ocorrência dessa hidrólise.



**Figura 50.** Estruturas propostas para os complexos **2** e **3**, respectivamente. A estrutura do complexo **2** foi confirmada experimentalmente por cristalografia de raios X.

O complexo  $[\text{Cu}(\text{L-IDA}^*)_2] \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$ , ou complexo **2** (Figura 50, esquerda), e o complexo  $[\text{Cu}(\text{L-NTA}^*)_2] \cdot 1\frac{1}{2} \text{H}_2\text{O}$ , ou complexo **3** (Figura 50, direita), foram caracterizados por análise elementar de CHN, espectroscopia vibracional (IV), espectroscopia eletrônica (UV-Vis), análise termogravimétrica, espectroscopia de ressonância paramagnética eletrônica (EPR), análise comparativa e determinação das conformações mais estáveis por modelagem molecular computacional, assim como uma análise teórica farmacológica *in silico*. No caso de **2**, foram obtidos cristais, os quais puderam ser analisados pela técnica de difração de raios X para obtenção da estrutura molecular. Os resultados dessas análises serão abordados a

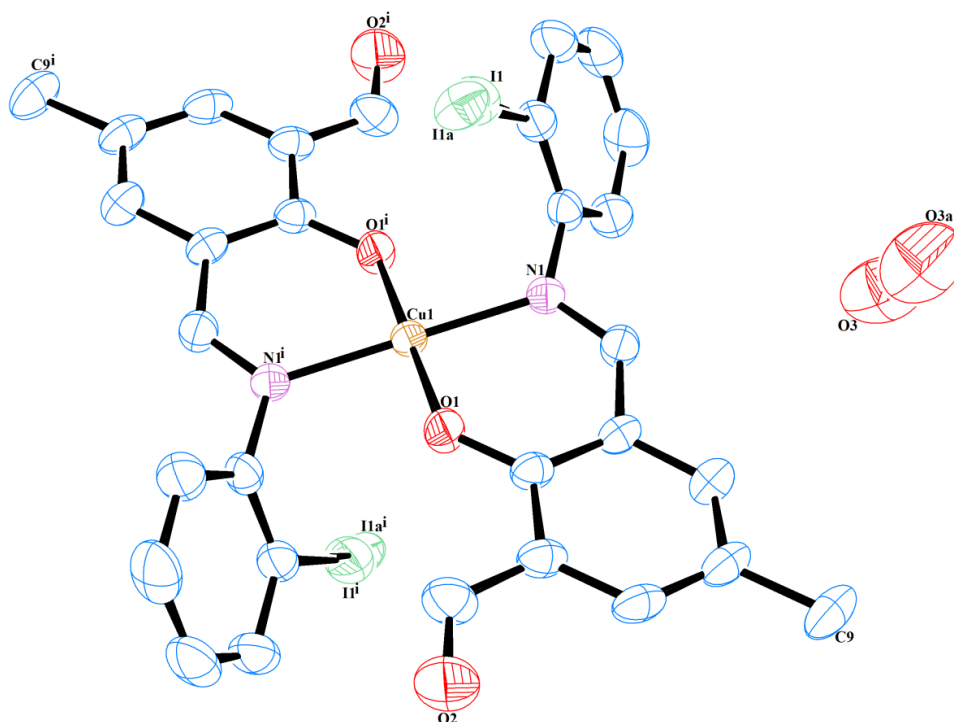
seguir, com exceção daqueles das análises elementares de CHN, cujos resultados já foram apresentados no capítulo de Metodologia.

Os pontos de fusão de ambos os complexos não foram definidos, uma vez que houve carbonização das amostras no estado sólido, antes de se atingir a fusão. O complexo **2** é solúvel em DMSO, DMF e acetonitrila, parcialmente solúvel em metanol e insolúvel em água destilada. Já **3** é solúvel em DMF, parcialmente solúvel em metanol, DMSO e acetonitrila e insolúvel em água destilada.

Os ligantes parcialmente hidrolisados coordenaram-se a apenas um cátion cobre(II), formando complexos neutros muito simétricos, do tipo  $ML_2$ . O processo hidrolítico que leva à perda do braço coordenante nos ligantes binucleantes L-IDA e L-NTA pode ser facilitado pelos *orto*-substituintes retiradores de elétrons iodo (desativador fraco) e nitro (forte), respectivamente. Estes grupos diminuiriam a densidade eletrônica no nitrogênio imínico, o que tornaria o carbono da ligação C=N bastante eletropositivo e, portanto, suscetível a ataque nucleofílico pela água. Na presença do metal, essa situação atingiria o limite e uma das bases de Schiff seria então hidrolisada.

### 5.2.1 Estrutura cristalina do complexo 2

A Figura 51 apresenta a estrutura cristalina do complexo **2**. A Tabela 21 mostra dados cristalográficos e parâmetros utilizados na determinação estrutural. Já a Tabela 22 relaciona todas as distâncias de ligação envolvidas na esfera de coordenação primária do complexo.



**Figura 51.** ORTEP para o complexo **2**, cuja fórmula molecular é  $C_{30}H_{26}N_2O_6I_2Cu$ .

**Tabela 21.** Dados cristalográficos e parâmetros para determinação estrutural de **2**

Propriedade	Valor	
Fórmula	$C_{30}H_{26}N_2O_6I_2Cu$	
Massa da fórmula ( $g\ mol^{-1}$ )	827,87	
$\lambda(MoK\alpha)/\text{Å}$	0,71073	
Sistema cristalino	Triclínico	
Grupo espacial	<i>P</i> 1	
Célula unitária	$a = 7,499 (10)\ \text{Å}$	$\alpha = 92,97 (2)^\circ$
	$b = 9,289 (2)\ \text{Å}$	$\beta = 108,49 (2)^\circ$
	$c = 11,103 (2)\ \text{Å}$	$\gamma = 90,97 (2)^\circ$
Volume	$732,16 (2)\ \text{Å}^3$	

Z	1
Densidade (calculada)	1,878 Mg/m <sup>3</sup>
Dimensões	0,45x0,22x0,07 mm <sup>3</sup>
Reflexões coletadas	3010
Total de reflexões/reflexões únicas	36239/3900
Nº de parâmetros refinados	198
R [ $F_o > 2\sigma(F_o)$ ]	0,027
wR [ $F_o^2 > 2\sigma(F_o^2)$ ]	0,063
S	1,218
Rms (e <sup>-</sup> Å <sup>3</sup> )	0,21

**Tabela 22.** Distâncias de ligação (Å) da esfera de coordenação primária do complexo **2**

Cu1–O1	1,89 (17)	Cu1–N1	2,00 (2)
Cu1–O1 <sup>i</sup>	1,89 (17)	Cu1–N1 <sup>i</sup>	2,00 (2)

**Código de simetria:** (i) = -x, -y, -z

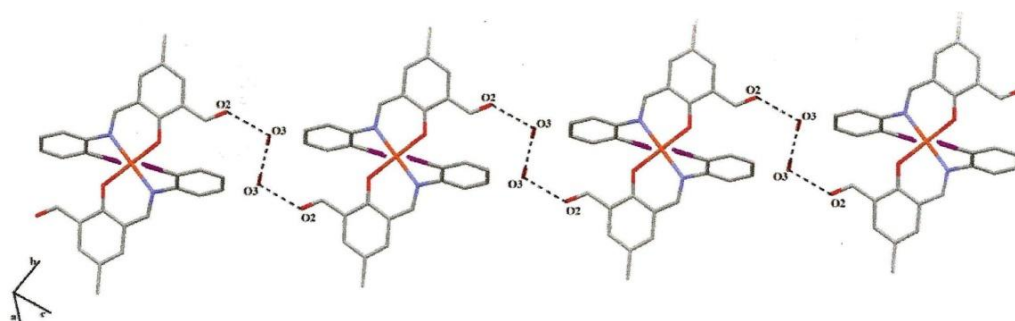
O complexo **2** cristaliza no sistema triclinico, grupo espacial *P1*. L-IDA\* atua como um ligante bidentado, coordenando-se ao íon metálico através do oxigênio fenólico do anel central, o qual encontra-se desprotonado, e pelo nitrogênio imínico. A coordenação ocorre na proporção de duas moléculas de ligante por íon metálico, formando um isômero de tipo *trans*, isto é, os nitrogênios imínicos de cada ligante ocupam posições diametralmente opostas na esfera de coordenação do metal. Isso possivelmente ocorre devido ao efeito de repulsão

eletrônica entre os átomos de iodo e entre as carbonilas. Os pares isolados dos oxigênios carbonílicos não estão envolvidos na coordenação.

O modelo cristalino mostra que a organização geométrica do complexo é quadrática plana. Maiores discussões dessa geometria serão abordadas na parte referente à modelagem molecular.

Os átomos de iodo e as águas de hidratação (O3) apresentam-se de forma desordenada em dos sítios de ocupação diferentes (na proporção de 0,25:0,75 e 0,55:0,45, respectivamente), como pode ser visto na Figura 51. A desordem dos átomos de iodo se deve à não formação de interações do tipo I...I; e, em relação às moléculas de água, como estas levam à formação de uma estrutura estendida ao longo da diagonal do plano *ac*, em decorrência da formação de interações fracas convencionais de hidrogênio entre O2...O3, O3...O3 e O3...O2, pode-se sugerir que a desordem presente ocorre devido a esse fato, uma vez que tais interações impossibilitam a restrição de O3 a uma única orientação cristalográfica.

Como relatado no parágrafo anterior, na célula cristalina, as moléculas se agrupam por interações de H intermoleculares promovidas por duas moléculas de água, na forma: complexo...água...água...complexo (Figura 52). Na molécula de **2**, essas interações ocorrem via oxigênios das carbonilas, que atuam como aceptores dos hidrogênios das moléculas de água. A distância de ligação entre o oxigênio da carbonila e o hidrogênio da água é de 2,17 Å; entre as águas, a ligação é de 0,86 Å para o doador de hidrogênio e 2,21 Å para o acceptor. A Tabela 23 apresenta uma visão geral das respectivas interações de hidrogênios relacionadas acima.



**Figura 52.** Interações de hidrogênio intermoleculares na célula cristalina do complexo **2**.

**Tabela 23.** Interações de hidrogênio presentes na célula cristalina do complexo **2**

D	H	A	D–H	H...A	D...A	D–H...A
O3	H1w	O2 <sup>ii</sup>	0,86	2,17	2,94(16)	150,00
O3	H2w	O3 <sup>iii</sup>	0,86	2,21	2,98(2)	148,00

Códigos de simetria: (ii) = 1-x, 1-y, -z, (iii) = x, 1+y, 1+z

### 5.2.2

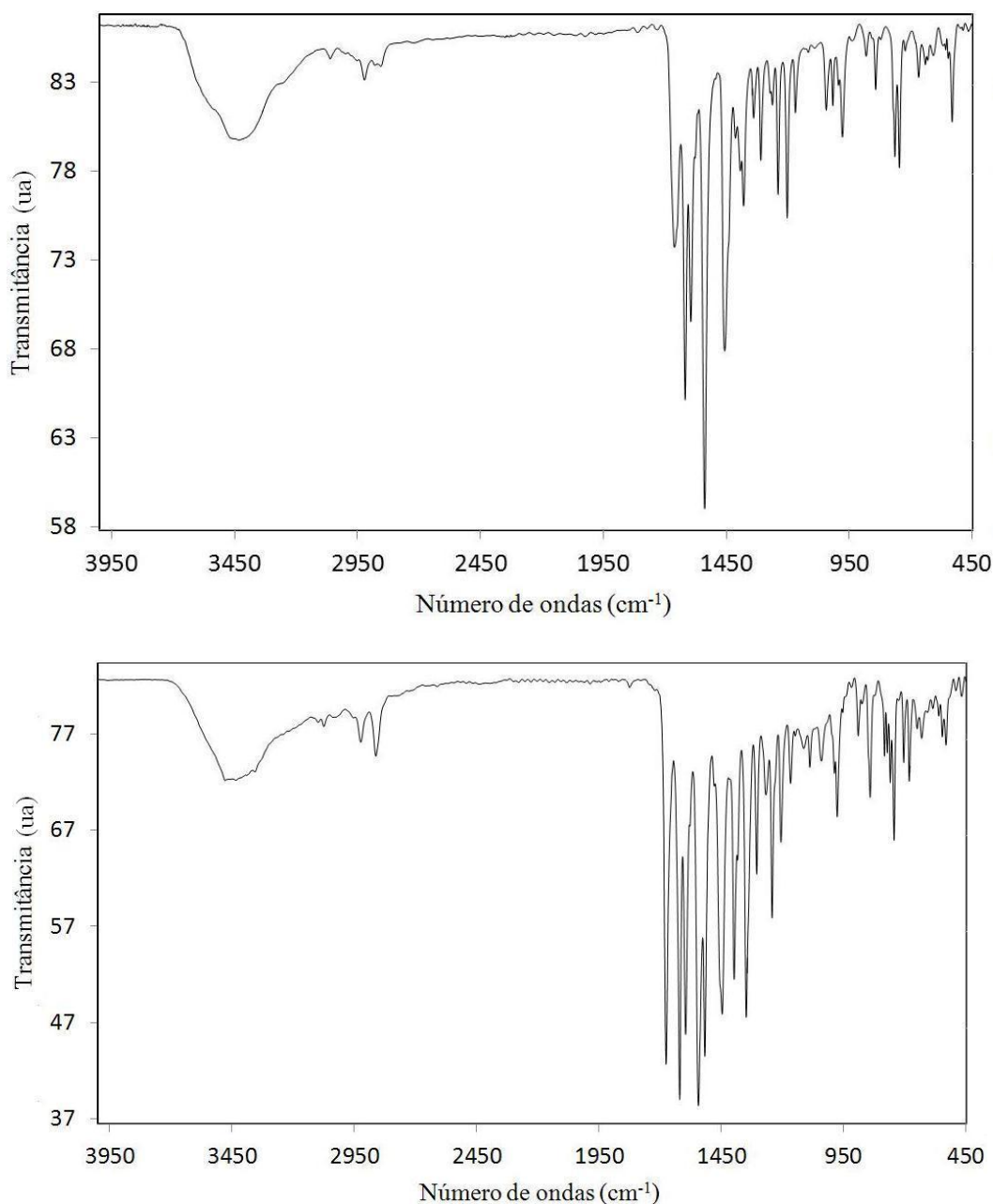
#### Espectroscopia vibracional

A Figura 53 apresenta os espectros de infravermelho dos complexos **2** e **3**. Abaixo, são apresentadas as listas com todas as absorções referentes aos mesmos (F, banda forte; m, banda média; f, banda fraca; o, ombro; m/F, banda média para forte):

**Complexo 2:** 3432 (m), 3256 (o), 3060 (f), 2996 (o), 2950 (o), 2921 (f), 2878 (o), 2856 (o), 2722 (o), 2644 (o), 2024 (o), 1983 (o), 1949 (o), 1811 (o), 1732 (o), 1658 (m/F), 1617 (F), 1594 (m/F), 1538 (F), 1455 (F), 1410 (m), 1380 (m), 1338 (f), 1309 (f), 1264 (f), 1239 (f), 1202 (f), 1168 (f), 1117 (o), 1090 (o), 1042 (f), 1016 (f), 977 (f), 936 (o), 880 (f), 842 (f), 765 (f), 746 (f), 721 (o), 667 (f), 639 (f), 608 (f), 563 (o), 531 (f), 489 (o), 464 (o) cm<sup>-1</sup>.

**Complexo 3:** 3474 (o), 3435 (m), 3359 (o), 3098 (f), 3075 (f), 3030 (o), 2924 (f), 2861 (f), 2773 (o), 2724 (o), 2651 (o), 2612 (o), 2437 (o), 2280 (o), 1985 (o), 1824 (f), 1778 (o), 1675 (F), 1620 (F), 1596 (F), 1542 (F), 1518 (F), 1449 (F), 1396 (F), 1346 (F), 1305 (m), 1266 (m), 1242 (m), 1205 (m), 1166 (f), 1113 (f), 1088 (f), 1041 (f), 976 (m), 918 (f), 889 (f), 842 (m), 745 (m), 703 (f), 680 (f), 646 (f), 630 (f), 585 (f), 533 (f), 490 (f), 467 (f) cm<sup>-1</sup>.





**Figura 53.** Espectros vibracionais dos complexos **2** (acima) e **3** (abaixo). Amostragem: pastilha de KBr.

Os complexos apresentam moléculas de água de hidratação; estas podem ser vistas no espectro pelas frequências de estiramento associadas às ligações O-H aparecendo em  $3432\text{ cm}^{-1}$  (banda larga e média) para o complexo **2** e em  $3435\text{ cm}^{-1}$  (banda larga e média), para **3**.

É importante observar a banda que aparece em  $1658\text{ cm}^{-1}$  (banda fina, media a forte) e em  $1675\text{ cm}^{-1}$  (banda fina e forte) dos complexos **2** e **3**, respectivamente. São frequências associadas às vibrações de estiramento das

ligações C=O das carbonilas; essas bandas representam um indício de que os braços coordenantes imínicos são parcialmente hidrolisados e suas carbonilas de origem, regeneradas. No entanto, é possível ver que somente um dos braços coordenantes de cada ligante original tem suas ligações imínicas rompidas, pois as próximas bandas são características para a identificação de iminas. Estas correspondem a vibrações de estiramento simétricas associadas às ligações C=N, que aparecem em  $1617\text{ cm}^{-1}$  para o complexo **2** e em  $1620\text{ cm}^{-1}$  para o complexo **3**, ambas como bandas finas e de forte intensidade. Outra banda que evidencia a presença do grupo carbonílico anteriormente citado é a absorção de estiramento correspondente à vibração da ligação C-H de carbonilados (de acordo com os espectros, no complexo **2**, esta aparece como um ombro em  $2856\text{ cm}^{-1}$  e, no complexo **3**, em  $2861\text{ cm}^{-1}$  como uma banda fina e de fraca intensidade).

Conforme discutido acima, as vibrações de estiramento da ligação C=N nos respectivos ligantes de origem aparecem em menores comprimentos de onda ( $1635$  e  $1641\text{ cm}^{-1}$  para L-IDA e L-NTA, respectivamente). Isto é, a complexação desloca essas bandas de  $18\text{ cm}^{-1}$ , para o complexo **2**, e  $21\text{ cm}^{-1}$ , para **3**.

Em relação ao complexo **2**, outras importantes absorções a serem relatadas são as frequências de estiramento associadas às ligações C-O do anel aromático central, em  $1309\text{ cm}^{-1}$  (banda fina e fraca); as frequências relacionadas com o estiramento das ligações C-N, em  $1202\text{ cm}^{-1}$  (banda fina e fraca); as da ligação C-I em  $639\text{ cm}^{-1}$  (banda fina e fraca); as frequências de estiramento associadas às ligações C-H dos anéis aromáticos e dos grupos metila, que aparecem como um conjunto de bandas finas e de fracas intensidades e como ombros no intervalo de  $3060$  a  $2878\text{ cm}^{-1}$  e, finalmente, as das ligações C=C dos anéis aromáticos, que são observadas em  $1538\text{ cm}^{-1}$  como uma banda fina e de forte intensidade.

Para **3**, pode-se perceber uma peculiaridade interessante, observando a vibração de estiramento associada à ligação C=O que aparece em  $1675\text{ cm}^{-1}$ , essa banda está bem próxima da banda obtida no espectro do dialdeído precursor HDFMP, que aparece em  $1682\text{ cm}^{-1}$ ; uma diferença mínima de  $7\text{ cm}^{-1}$  o que sugere que o grupamento carbonila não está envolvido em ligação de hidrogênio.

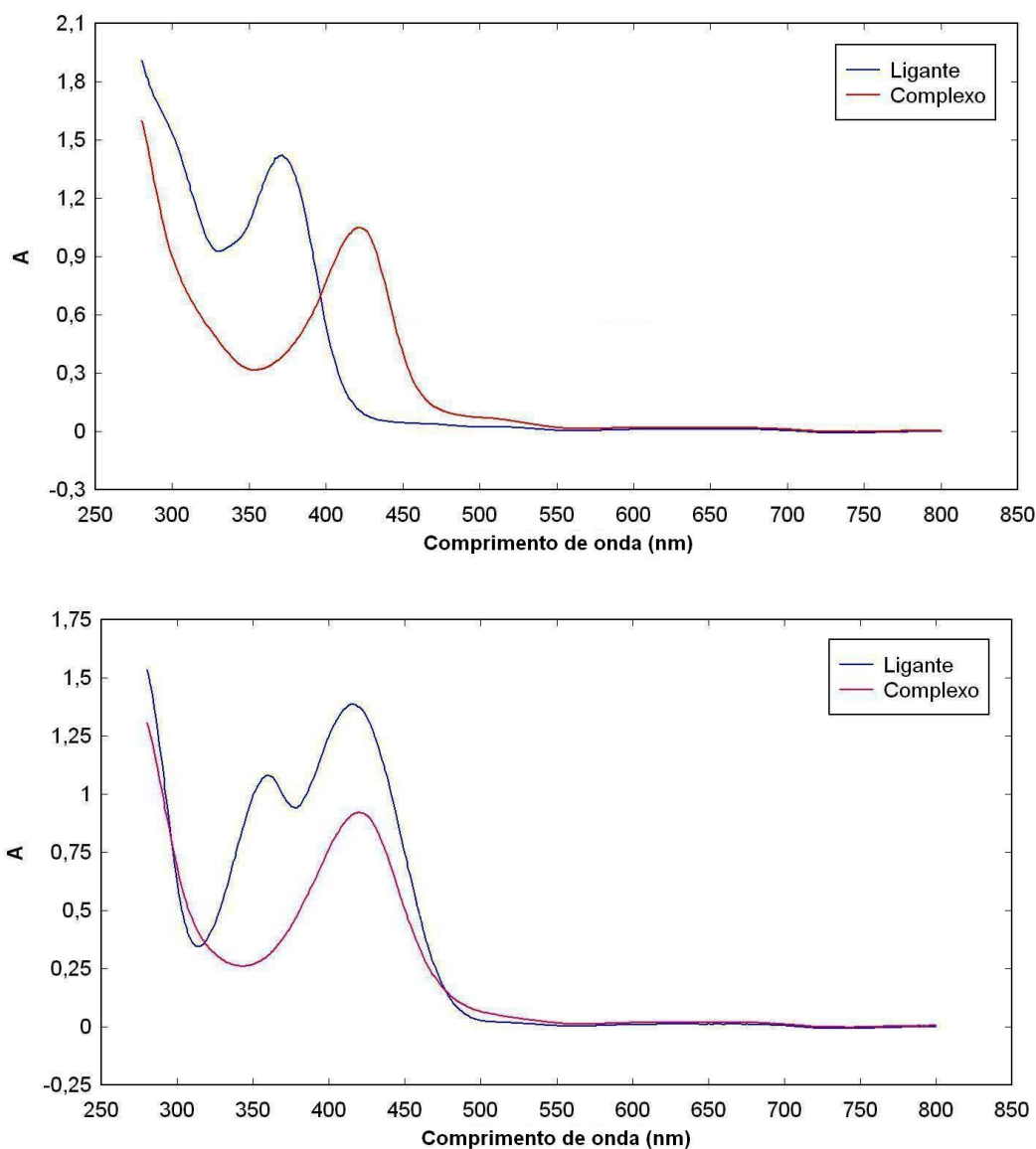
As frequências associadas às vibrações de estiramento simétrica e assimétrica do grupamento nitro aparecem em  $1346$  e  $1596\text{ cm}^{-1}$ , respectivamente.

O contraíon hidrogenossulfato não permanece no complexo, uma vez que este é neutro. Sua frequência de estiramento, observada em  $995\text{ cm}^{-1}$  (banda fina e fraca) não está presente no espectro de **3**.

Outras frequências de estiramento são as associadas à ligação C-O do anel aromático central, em  $1242\text{ cm}^{-1}$  (banda fina e média); à ligação C-N dos braços coordenantes, em  $1205\text{ cm}^{-1}$  (banda fina e média); às ligações C-H dos grupos metila e dos anéis aromáticos, que aparecem de  $3098$  a  $2924\text{ cm}^{-1}$  como ombros e bandas finas e de fracas intensidades; e às ligações C=C dos anéis aromáticos em  $1542\text{ cm}^{-1}$  (banda fina de forte intensidade).

### 5.2.3 Espectroscopia eletrônica

A Figura 54 apresenta os espectros eletrônicos dos complexos **2** e **3** (linhas vermelhas) em comparação com os espectros eletrônicos dos respectivos ligantes de origem, L-IDA e L-NTA (em azul). As análises dos complexos foram feitas em soluções de dimetilsulfóxido nas concentrações de  $5 \times 10^{-5}\text{ mol L}^{-1}$ . Tal diluição foi necessária para que pudesse ser observada uma banda de absorção bem definida. Esses complexos se mostraram estáveis após uma semana na solução de DMSO; os mesmos espectros foram obtidos após esse período.



**Figura 54.** Espectros eletrônicos do complexo **2** (vermelho,  $5 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$ ) e do ligante de origem L-IDA (azul,  $10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$ ), apresentados na imagem superior, e do complexo **3** (vermelho,  $5 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$ ) e do ligante de origem L-NTA (azul,  $10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$ ), vistos na imagem inferior, ambos em solução de DMSO na região de 280 a 800 nm.

Para o complexo **2**, pode ser vista uma banda de absorção bem definida em 430 nm, um deslocamento batocrômico em relação ao ligante. O comprimento de onda foi idêntico ao do complexo **1**. A absorvidade molar ( $\epsilon$ ) desta banda é de  $22000 \text{ L mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ , um valor alto que se refere a uma transição permitida. Foi atribuída à transição de transferência de carga dos elétrons do ligante para os orbitais vazios do íon cúprico, uma transição TCLM. As bandas provenientes das transições d-d do metal não puderam ser observadas, uma vez que apresentam

baixa absorvidade molar, sendo necessário um aumento de concentração para além dos limites impostos pela solubilidade de **2**.

Já em relação ao complexo **3**, o espectro eletrônico apresentou uma banda de absorção bem definida em 430 nm, não havendo mudanças com respeito à posição da absorção menos energética do ligante livre. A banda de absorção foi condizente com a observada para os dois outros complexos, o que indicaria que **1**, **2** e **3** possuem o cromóforo em comum. A absorvidade molar calculada foi de  $16000 \text{ L mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ , um valor alto que se refere a uma transição permitida. Essa banda foi também atribuída a uma transição TCLM. As bandas provenientes das transições d-d do metal não puderam ser observadas, pelos motivos já expostos para os compostos **1** e **2**.

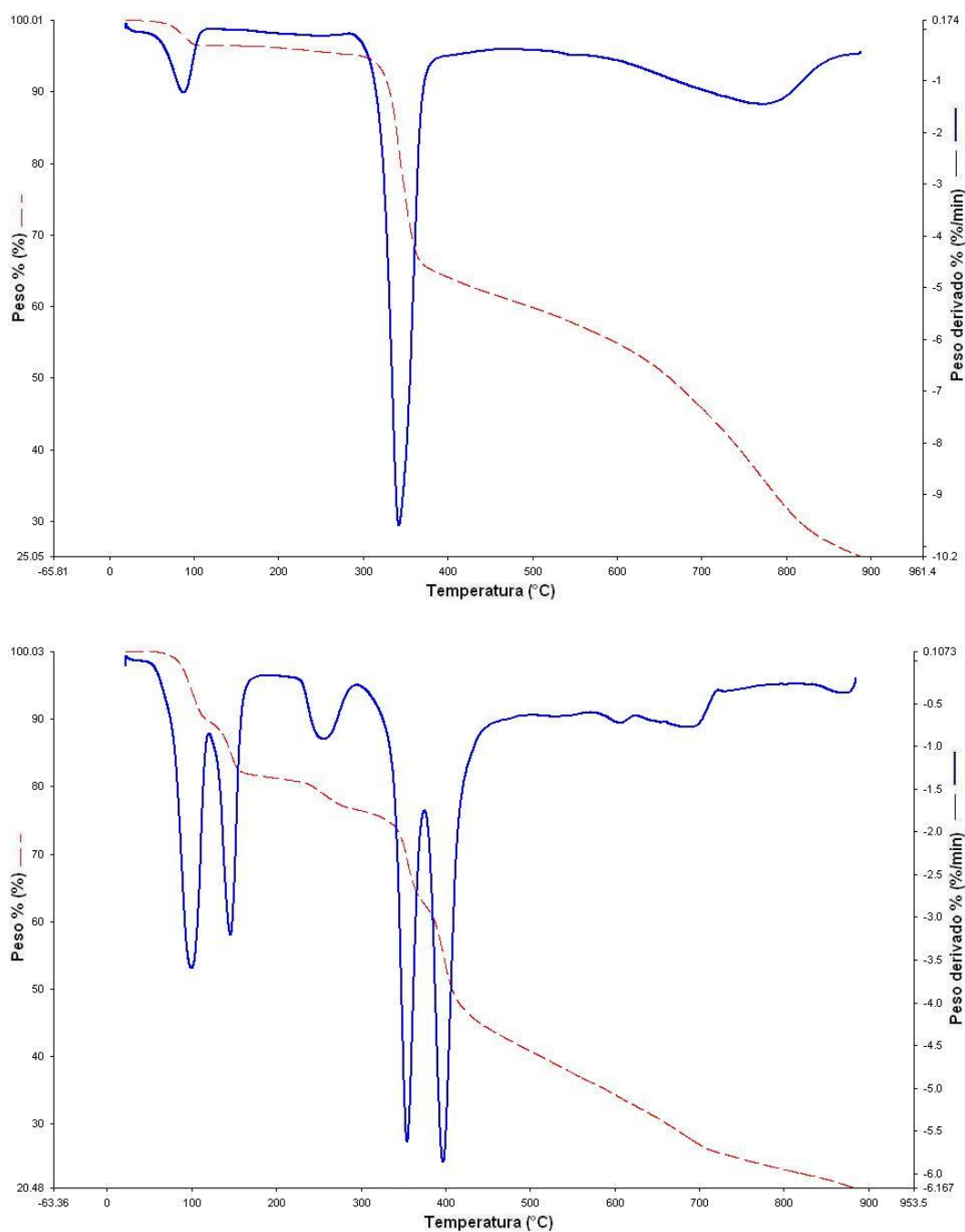
É interessante notar que, apesar dos três complexos absorverem no mesmo comprimento de onda, as absorvidades molares dessas transições não são as mesmas, com os valores de  $26000 \text{ L mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$  (**1**),  $22000 \text{ L mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$  (**2**) e  $16000 \text{ L mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$  (**3**). Isto é, o valor de  $\epsilon$  decresce à medida que aumenta o poder retirador de elétrons do *orto*-substituente.

#### 5.2.4 Análise termogravimétrica

A presença de moléculas de água de hidratação, predita nas análises elementares de CHN e, no caso do complexo **2**, confirmada pela cristalografia, foi claramente evidenciada nas análises termogravimétricas. A Tabela 24 apresenta as etapas de decomposição, a massa molar perdida por etapa e algumas possíveis atribuições para os complexos **2** e **3**, ressaltando que a massa molar inicial considerada foi de  $827,87 \text{ g mol}^{-1}$  e  $657,05 \text{ g mol}^{-1}$ , respectivamente. A Figura 55 apresenta as curvas TG obtidas para ambos os compostos e suas primeiras derivadas.

**Tabela 24.** Análises termogravimétricas dos complexos **2** e **3**

<b>Complexo 2</b>				
<b>Etapa</b>	<b><math>\Delta T</math> (°C)</b>	<b>Perda (%)</b>	<b>Massa exp. (calc.)</b>	<b>Atribuições (fragmentos)</b>
1	20 - 150	3,72	30,80 (36,02)	2 H <sub>2</sub> O
2	150 - 480	35,97	297,78	-
3	480 - 880	35,45	293,48	-
<b>Complexo 3</b>				
<b>Etapa</b>	<b><math>\Delta T</math> (°C)</b>	<b>Perda (%)</b>	<b>Massa exp. (calc.)</b>	<b>Atribuições (fragmentos)</b>
1	20 - 120	10,39	68,27 (73,03)	1½ H <sub>2</sub> O + NO <sub>2</sub>
2	120 - 190	8,21	53,94 (46,01)	NO <sub>2</sub>
3	190 - 299	4,86	31,93	-
4	299 - 380	14,62	96,06	-
5	380 - 505	21,46	141,00	-
6	505 - 620	8,18	53,75	-
7	620 - 880	11,79	77,47	-



**Figura 55.** Curvas termogravimétricas (TG, vermelho) e primeiras derivadas (DTG, azul) para **2** (acima) e **3** (abaixo). Atmosfera: nitrogênio; taxa de aquecimento:  $10,00 \text{ }^\circ\text{C min}^{-1}$ .

A decomposição térmica de **2** ocorreu em três etapas, não apresentando platô mensurável até a interrupção do aquecimento ( $\sim 900 \text{ }^\circ\text{C}$ ).

A primeira etapa de decomposição correspondeu a uma perda de massa de 3,72% até  $150 \text{ }^\circ\text{C}$ , esse valor equivale a aproximadamente  $30,80 \text{ g mol}^{-1}$ , o que é próximo às duas águas de hidratação observadas na cristalografia. A temperatura

acima de 100 °C indica, com de fato acontece, que as moléculas de água estão estabilizadas por ligações de H.

A partir da segunda etapa, as quedas de massa formam um decaimento contínuo com mínimo platô para a separação dos processos térmicos individuais e, nesse caso, não foi possível efetuar atribuições. Técnicas complementares como DSC e EGA-FTIR ou EGA-MS podem ser empregadas para esse fim. A massa restante a ~900 °C foi de 205,81 g mol<sup>-1</sup> (24,86%).

Para o complexo **3**, a decomposição térmica ocorreu em sete ou até oito etapas, não apresentando resíduo final estável até ~900 °C.

Somando-se a primeira etapa de decomposição com a segunda, se tem um valor que corresponde a 18,60% de perda até 190 °C, processo este que condiz com a uma perda de aproximadamente 122,2 g mol<sup>-1</sup>, valor equivalente a termodecomposição de uma molécula e meia de água de hidratação juntamente com os dois grupamentos nitro (119,0).

Essa duas decomposições iniciais mostraram-se de grande importância para a proposição da estrutura de **3**, pois, como essas perdas correspondem à decomposição dos dois grupamentos nitro que fazem parte do braço coordenante, sendo que cada ligante parcialmente hidrolisado apresenta apenas um grupo nitro em sua estrutura, pode-se concluir de forma precisa que o complexo realmente é constituído de dois ligantes por íon metálico, como determinado inicialmente pela análise elementar de CHN.

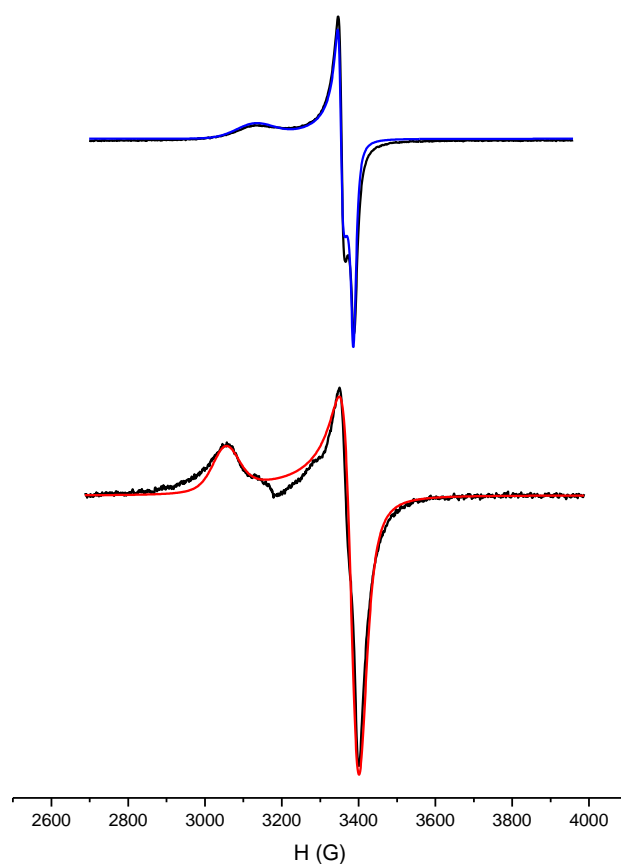
A partir da segunda etapa de decomposição térmica, as perdas decorrentes correspondem à degradação gradual do complexo; entretanto, devido à grande complexidade do processo, não foi possível efetuar atribuições a partir dos dados experimentais disponíveis. A massa restante a ~900 °C foi de 134,63 g mol<sup>-1</sup> (20,49%).

### 5.2.5 Espectroscopia de ressonância paramagnética eletrônica

A Figura 56 apresenta os espectros de EPR dos complexos **2** e **3**, os quais, contrastando com **1**, NÃO mostram interações hiperfinas. Isto significa que os centros de cobre(II) estariam próximos (talvez considerando-se o empacotamento cristalino) e há entre eles interações do tipo dipolo-dipolo ou *exchange*. O sinal



observado para ambos os espectros é característico de complexos mononucleares de cobre(II). A simulação foi realizada com o auxílio do programa Easyspin.



**Figura 56.** Espectros de EPR experimentais (em preto) e simulados (azul ou vermelho) dos complexos **2** (acima) e **3** (abaixo). Amostra no estado sólido, temperatura ambiente.

Os compostos **2** e **3** são simulados com três valores de  $g$  diferentes (2,05; 2,07 e 2,23) e (2,05; 2,06 e 2,28), respectivamente, típicos de simetria rômbrica. Entretanto, os dois primeiros valores de  $g$  para cada complexo são bem próximos, indicando que a simetria se aproxima muito da axial.

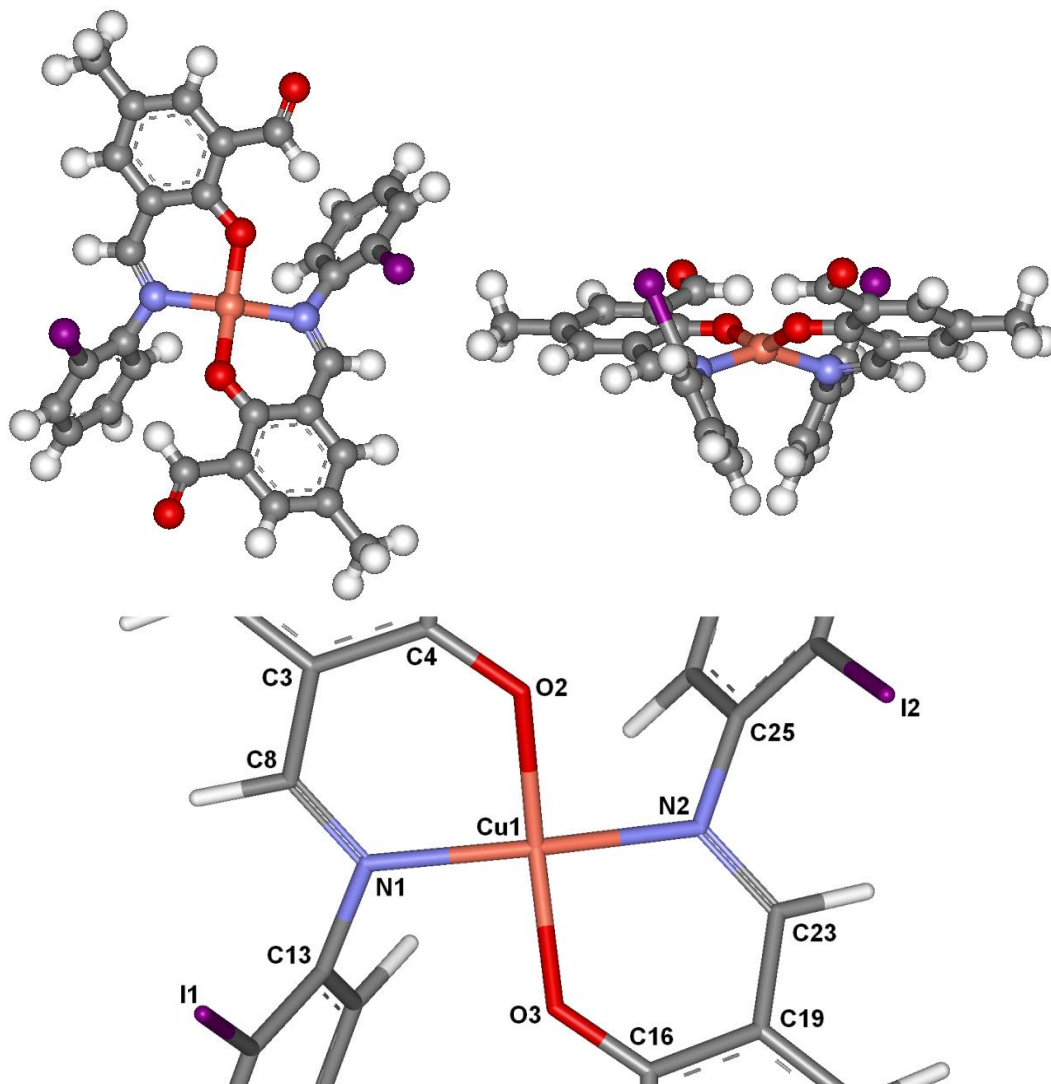
### 5.2.6 Cálculos de modelagem molecular

Os cálculos quânticos *ab initio* foram realizados com base na teoria do funcional de densidade (DFT), em fase gasosa, simulando um ambiente a vácuo. As mesmas abordagens dos ligantes foram utilizadas para os complexos, ou seja,

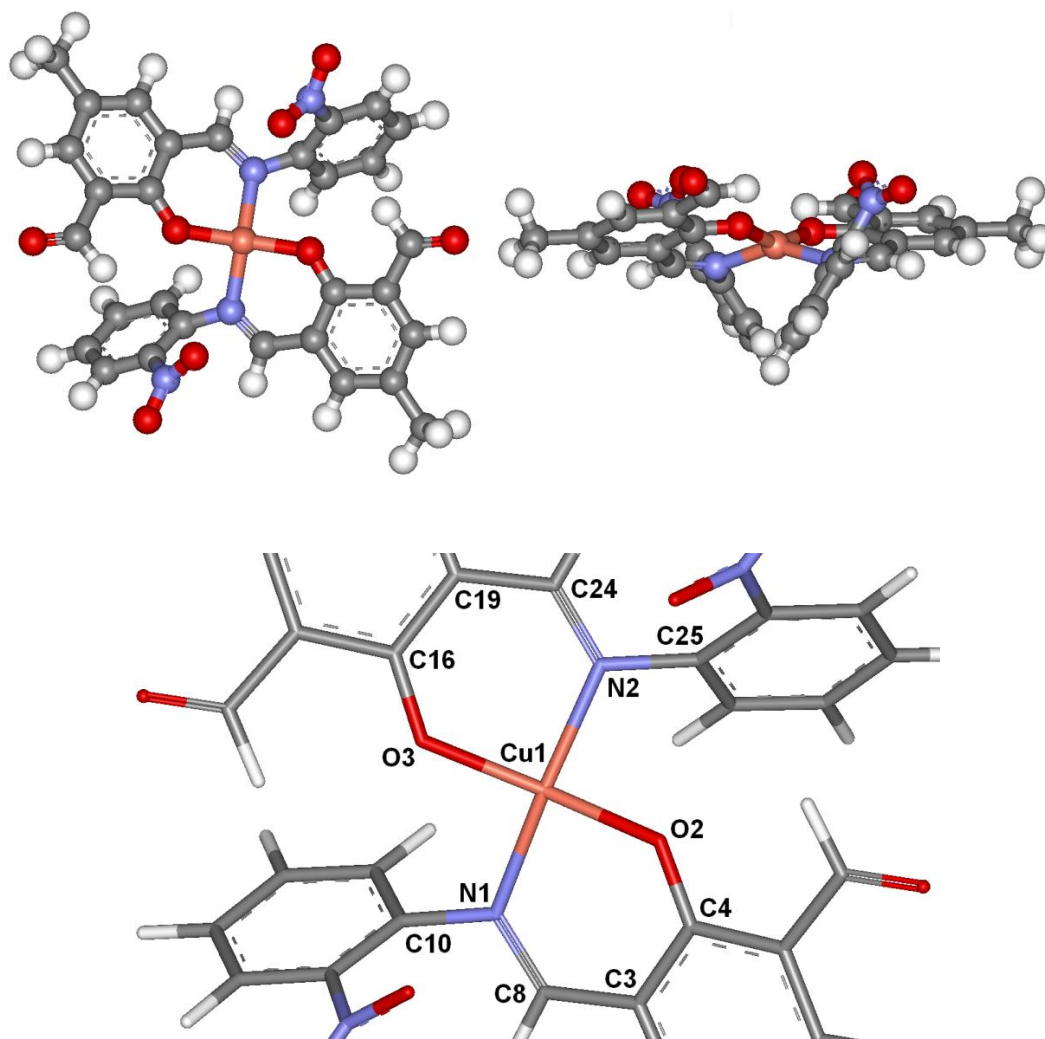
obtenção dos parâmetros estruturais e espectroscópicos (frequências harmônicas), sendo estes últimos calculados a partir das conformações moleculares teóricas mais estáveis, para posteriores comparações com os espectros vibracionais experimentais e, no caso do complexo **2**, com os dados cristalográficos.

É importante ressaltar que a estrutura do complexo **3** foi proposta por analogia com a estrutura cristalina de **2**, devido ao fato de o ligante L-NTA ser análogo ao ligante L-IDA e, como discutido anteriormente, também parece perder um dos seus braços coordenantes. Essa sugestão está em concordância com as demais caracterizações efetuadas e, como veremos aqui, com os resultados da análise computacional.

As Figuras 57 e 58 apresentam a conformação mais estável obtida para os complexos **2** e **3**, respectivamente; a Tabela 25 mostra a comparação experimental versus teórica das principais frequências vibracionais dos complexos; as Tabelas 26 e 27 as principais distâncias interatômicas e os principais ângulos de ligação dos átomos não metálicos de **2** e **3**, respectivamente. As Figuras 59 e 60 apresentam as principais distâncias interatômicas e ângulos de ligação das esferas de coordenação primária do complexo **2** e **3**.



**Figura 57.** Estrutura em fase gasosa otimizada para o complexo **2** (nível de teoria usado: B3LYP/6-31G\* e LanL2DZ para os átomos de iodo). Visão frontal (acima, esquerda), visão lateral (acima, direita) e átomos pertencentes à esfera de coordenação primária sem os hidrogênios (abaixo, ao centro).



**Figura 58.** Estrutura em fase gasosa otimizada para o complexo **3** (nível de teoria usado: B3LYP/6-31G<sup>\*</sup>). Visão frontal (acima, esquerda), visão lateral (acima, direita) e átomos pertencentes à esfera de coordenação primária sem os hidrogênios (abaixo, ao centro).

**Tabela 25.** Principais bandas no IV, experimentais e teóricas, para os complexos **2** e **3**

<b>Complexo 2</b>		
<b>Banda</b>	<b>Experimental (cm<sup>-1</sup>)</b>	<b>Teórico (cm<sup>-1</sup>)</b>
$\nu(\text{C-O})_{\text{fenol}}$	1309	1308
$\nu(\text{C=N})_{\text{imina}}$	1617	1614
$\nu(\text{C-N})_{\text{imina}}$	1202	1185
$\nu(\text{C=O})_{\text{aldeído}}$	1658	1702
$\nu(\text{C-H})_{\text{aldeído}}$	2856	2898
$\nu(\text{C-I})$	639	627
$\nu(\text{C=C})_{\text{anel aromático}}$	1538	1554
<b>Complexo 3</b>		
<b>Banda</b>	<b>Experimental (cm<sup>-1</sup>)</b>	<b>Teórico (cm<sup>-1</sup>)</b>
$\nu(\text{C-O})_{\text{fenol}}$	1242	1094
$\nu(\text{C=N})_{\text{imina}}$	1620	1602
$\nu(\text{C-N})_{\text{imina}}$	1205	1194
$\nu(\text{C=O})_{\text{aldeído}}$	1675	1677
$\nu(\text{C-H})_{\text{aldeído}}$	2861	2873
$\nu(\text{C-N})_{\text{nitro}}$	1346	1348
$\nu(\text{N=O})_{\text{nitro}}$	1596	1504
$\nu(\text{C=C})_{\text{anel aromático}}$	1518	1514

O complexo **2** não apresentou grandes diferenças espectroscópicas entre os valores teóricos e experimentais, ambas as frequências diferenciam-se em menos de  $50 \text{ cm}^{-1}$ . As maiores diferenças são, justamente, aquelas envolvendo as bandas do grupo aldeído; isto pode ser explicado pelo envolvimento desse grupamento na formação de ligações de H intermoleculares com a água, na rede cristalina do composto, conforme observado na difração de raios X. Por outro lado, o complexo **3** apresentou duas frequências teóricas muito diferentes dos valores experimentais; essas diferenças estão presentes nas vibrações de estiramento da ligação C–O do anel aromático central e da ligação N=O do grupamento nitro.

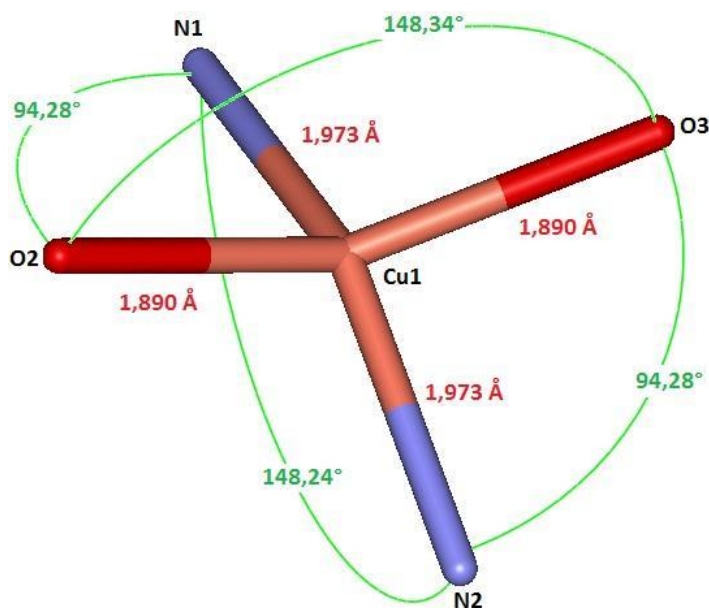
Via de regra, as frequências vibracionais calculadas e as experimentais são próximas, o que sugere que ambos os complexos apresentam uma organização estrutural em concordância com a geometria otimizada. Para o complexo **2**, essa afirmação é ainda mais acertada, uma vez que a estrutura cristalina determinada experimentalmente é praticamente idêntica à estrutura calculada.

**Tabela 26.** Distâncias interatômicas dos principais átomos não-metálicos para **2** e **3**

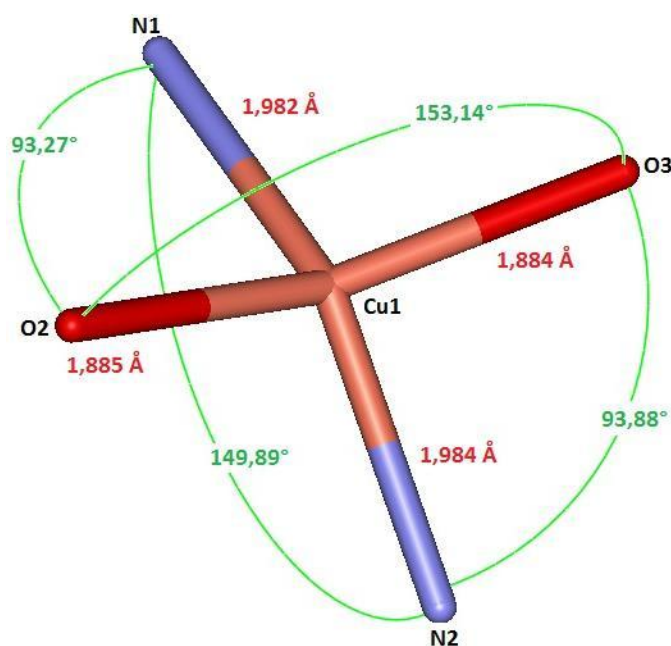
<b>Complexo 2</b>		<b>Complexo 3</b>	
<b>Ligação</b>	<b>Distância interatômica (Å)</b>	<b>Ligação</b>	<b>Distância interatômica (Å)</b>
C(3)–C(C8)	1,428	C(3)–C(C8)	1,425
C(8)=N(1)	1,307	C(8)=N(1)	1,306
N(1)–C(13)	1,426	N(1)–C(10)	1,418
C(19)–C(23)	1,428	C(19)–C(24)	1,425
C(23)=N(2)	1,307	C(24)=N(2)	1,307
N(2)–C(25)	1,426	N(2)–C(25)	1,418
C(4)–O(2)	1,295	C(4)–O(2)	1,295
C(16)–O(3)	1,295	C(16)–O(3)	1,295

**Tabela 27.** Ângulos de ligação envolvendo os principais átomos não-metálicos de **2** e **3**

Complexo 2		Complexo 3	
Ligações	Ângulos (°)	Ligações	Ângulos (°)
C(3)–C(8)=N(1)	127,35	C(3)–C(8)=N(1)	127,16
C(8)=N(1)–C(13)	117,30	C(8)=N(1)–C(10)	118,19
C(19)–C(23)=N(2)	127,35	C(19)–C(24)=N(2)	127,45
C(23)=N(2)–C(25)	117,30	C(24)=N(2)–C(25)	117,59
C(3)–C(4)–O(2)	123,51	C(3)–C(4)–O(2)	123,53
C(19)–C(16)–O(3)	123,51	C(19)–C(16)–O(3)	123,50

**Complexo 2**

**Figura 59.** Esfera de coordenação primária de **2**. Em verde, principais ângulos de ligação; em vermelho, principais distâncias interatômicas; em preto, átomos que compõem a esfera de coordenação.



Complexo 3

**Figura 60.** Esfera de coordenação primária de **3**. Em verde, principais ângulos de ligação; em vermelho, principais distâncias interatômicas; em preto, átomos que compõem a esfera de coordenação.

Ambas as estruturas moleculares dos complexos apresentam uma diferença mínima de distâncias interatômicas e ângulos de ligação, o que era esperado, uma vez que **2** e **3** são isoestruturais. As distâncias de ligação calculadas para a esfera de coordenação primária de **2** estão em excelente concordância com os dados cristalográficos, o que mostra a precisão do método.

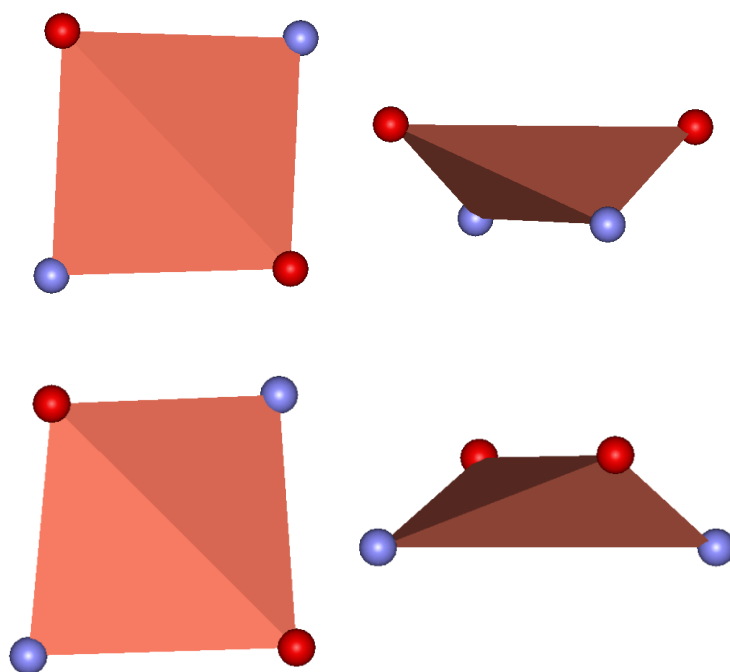
Os dois complexos são mononucleares, apresentando um centro cúprico tetracoordenado. Dois ligantes parcialmente hidrolisados (L-IDA\* ou L-NTA\*), atuando como N,O-doadores, configuram a esfera de coordenação primária do metal. A tetracoordenação é classificada estruturalmente como quadrática plana, sendo formada por dois átomos de oxigênio provenientes de grupos fenolato, um por ligante, e pelos átomos de nitrogênio provenientes dos grupamentos imínicos dos braços coordenantes remanescentes. O favorecimento do NC quatro deve-se ao grande volume molecular dos ligantes, que impossibilita a entrada de outros átomos doadores; logo, a repulsão ligante-ligante supera a vantagem energética de se formar novas ligações.

Os dados cristalográficos determinados para o complexo **2** mostram uma estrutura perfeitamente quadrática plana com ângulos de 180° para interações



diametralmente opostas e  $90^\circ$  para interações ortogonais, no entanto, para ambos os complexos, o cálculo prevê uma pequena distorção (desvio da planaridade) que pode estar relacionada a repulsões eletrônicas entre os grupos *orto*-substituintes dos braços coordenantes e entre as carbonilas aldeídicas. No caso do cristal, os dois átomos de iodo e as carbonilas encontram-se em lados opostos do plano de coordenação, o que favorece a perfeita angulação da estrutura quadrática plana. Já para as estruturas calculadas, esses grupamentos estão situados do mesmo lado do plano de coordenação. Os ângulos formados pelas ligações O–Cu–N são próximos da ortogonalidade, uma variação de aproximadamente  $4^\circ$  para os complexos **2** e **3**; contudo, as angulações formadas pelas interações N–Cu–N e O–Cu–O encontram-se distorcidas em aproximadamente  $30^\circ$  para ambos os compostos.

A Figura 61 apresenta uma visão poliédrica do centro metálico de ambos os complexos, possibilitando uma melhor visualização dessa geometria distorcida.



**Figura 61.** Visão poliédrica mostrando a geometria quadrática plana distorcida de **2** (acima) e de **3** (abaixo). Do lado esquerdo, uma visão superior da esfera de coordenação primária e, à direita, uma visão lateral. Átomos em vermelho correspondem ao oxigênio; em azul, ao nitrogênio; e o centro poliédrico em salmão corresponde ao íon metálico.

As distâncias calculadas para as ligações Cu–N e Cu–O são próximas de  $2,000 \text{ \AA}$ , sendo o valor exato da distância média de ligação Cu–ligante equivalente

a  $1,932 \pm 0,048 \text{ \AA}$  para o complexo **2** e  $1,934 \pm 0,057 \text{ \AA}$  para o complexo **3**. No cristal de **2**, a média é igual a  $1,945 \pm 0,064 \text{ \AA}$ , uma diferença de  $0,013 \text{ \AA}$  em relação ao cálculo para **2** e de  $0,011 \text{ \AA}$  para **3**. Pode-se dizer que as estruturas são estatisticamente equivalentes.

As ligações C=N dos complexos em relação aos seus ligantes de origem, o L-IDA e o L-NTA, assim como em relação ao cristal do ligante L-IDA\*, não sofrem uma variação tão significativa; no entanto, a ligação C–O proveniente da hidroxila do anel aromático central varia significativamente: a coordenação reduz a distância de ligação.

As Tabelas 28 e 29 apresentam algumas propriedades moleculares, termodinâmicas e estruturais adicionais. Esses valores foram obtidos automaticamente como propriedades adicionais do cálculo.

**Tabela 28.** Propriedades moleculares e estruturais do complexo **2**

<b>Propriedades*</b>			
<b>Moleculares</b>	<b>Valor</b>	<b>Estruturais</b>	<b>Valor</b>
Energia	-3229,99 au	Área	579,03 Å <sup>2</sup>
Dipolo	827,15 Db	Volume	560,13 Å <sup>3</sup>
Confômeros	16	Ovalização	1,76
Tautômeros	0		
Energia HOMO	X		
Energia LUMO	X		
Massa molar	791,87 g mol <sup>-1</sup>		
Grupo pontual	C <sub>2</sub>		

\* Propriedades: ZPE – mínima energia possível no estado fundamental; H° - entalpia padrão; S° - entropia padrão; G° - energia livre padrão; Cv – capacidade calorífica a volume constante; ovalização – define o quanto a forma molecular se aproxima de uma esfera, cilindro ou plano (o valor 0 define uma esfera perfeita, valores maiores que 0 indicam o aumento da linearidade molecular) [84].

OBSERVAÇÃO: devido aos mesmos motivos relatados na observação da parte correspondente a modelagem molecular de L-IDA, os valores das energias dos orbitais HOMO e LUMO foram retirados da tabela.

**Tabela 29.** Propriedades moleculares e estruturais do complexo 3

<b>Propriedades*</b>			
<b>Moleculares</b>	<b>Valor</b>	<b>Estruturais</b>	<b>Valor</b>
Energia	-3617,42 au	Área	573,08 Å <sup>2</sup>
Dipolo	10,30 Db	Volume	552,46 Å <sup>3</sup>
Confômeros	16	Ovalização	1,76
Tautômeros	0		
Energia HOMO	-5,90 eV		
Energia LUMO	-2,64 eV		
Massa molar	630,07 g mol <sup>-1</sup>		
Grupo pontual	C <sub>1</sub>		

\* Propriedades: ZPE – mínima energia possível no estado fundamental; H° - entalpia padrão; S° - entropia padrão; G° - energia livre padrão; Cv – capacidade calorífica a volume constante; ovalização – define o quanto a forma molecular se aproxima de uma esfera, cilindro ou plano (o valor 0 define uma esfera perfeita, valores maiores que 0 indicam o aumento da linearidade molecular) [84].

É interessante observar que o grupo pontual de **2** obtido na modelagem é diferente do seu cristal. O complexo **2** tem eixo de rotação C<sub>2</sub> como elemento de simetria, enquanto que, para o cristal, o elemento de simetria é C<sub>1</sub>. Esse fato possivelmente está relacionado à posição dos grupos *orto* e das carbonilas, que são opostos entre ambas as estruturas, como discutido anteriormente. As duas estruturas são isômeros geométricos e, como pode ser observado, a organização molecular reflete em diferentes características moleculares.

### 5.2.7

#### Análise farmacológica teórica

#### Regra dos cinco: solubilidade e permeabilidade

A Tabela 30 apresenta os valores referentes à regra dos cinco de Lipinski para o complexo **2** e **3**:

**Tabela 30.** Resultados da avaliação da regra dos cinco de Lipinski para **2** e **3**

Parâmetros*	Complexo 2	Complexo 3
HBD	0	0
HBA	4	12
PM sem água	791,87 uma	630,07 uma
cLogP	-4,26	-6,96
PSA	48,958 Å <sup>2</sup>	134,63 Å <sup>2</sup>
Ligações rotáveis	4	2

\* Parâmetros: HBD - átomos doadores de hidrogênio, HBA - átomos aceptores de hidrogênio; PM - peso molecular (desconsiderando as águas de hidratação); cLogP - coeficiente de partição hidrófilo-lipófilo; PSA - área de superfície polar.

Em relação ao complexo **2**, os resultados obtidos não satisfazem dois dos parâmetros de Lipinski para uma absorção generalizada: o coeficiente de partição cLogP, que é menor do que -1, e o peso molecular, que é maior que 500. Para uma absorção na BHE, os resultados não satisfazem os mesmos parâmetros acima.

Como no complexo **1**, o cLogP de **2** tem um valor muito negativo, o que pode ter sido ocasionado pela presença do íon metálico. O coeficiente de partição tão negativo torna a molécula completamente hidrossolúvel, porém, tal afirmação não está de acordo com a solubilidade experimental, pois **2** é insolúvel em água.

Contudo, baseando-se apenas nos valores teóricos, pode-se prever que o complexo é desfavorável para uma administração enteral. A via ideal deve ser a

parenteral; por ser muito hidrossolúvel, seu volume de distribuição é pequeno e, conseqüentemente, a captação tecidual torna-se limitada com intensa depuração renal e com possibilidade de nefrotoxicidade. Devido à alta hidrossolubilidade e ao seu peso molecular elevado, a permeabilidade celular não ocorreria e, com isso, quantidades adequadas do complexo no sítio terapêutico para desencadear uma atividade farmacológica não seriam alcançadas. Esse complexo, possivelmente, só conseguiria atingir o sítio terapêutico por um processo de difusão facilitada, por meio de canais protéicos intramembranares, ou alternativamente por transporte ativo. Para uma absorção pela BHE, o complexo seria desfavorecido devido ao fato de ser hidrossolúvel e apresentar alto peso molecular.

No caso de **3**, os resultados obtidos não satisfazem três dos parâmetros de Lipinski para uma absorção generalizada: o coeficiente de partição cLogP, que é menor do que -1, o peso molecular, maior que 500, e o número de receptores de hidrogênio, que é maior que 10. Para uma absorção pela BHE, os resultados não satisfazem quatro parâmetros: os três descritos acima mais a área de superfície polar, que é maior que 90 Å<sup>2</sup>.

Novamente, cLogP mostrou-se demasiadamente diferente; a sugestão mais aceitável é que tal efeito tenha sido proporcionado pela presença do íon metálico. No entanto, a característica muito hidrofílica atribuída pelo coeficiente de partição não é muito coerente com o teste de solubilidade experimental, pois, no teste, o complexo mostra-se insolúvel em água.

No entanto, com base exclusivamente no resultado teórico, pode-se sugerir que a administração por via enteral não seria possível, pois uma absorção e permeabilidade celular não acontecem devido à extrema hidrofiliçidade. A via ideal para esse caso deve ser a parenteral, seu volume de distribuição deve ser muito pequeno e, conseqüentemente, a captação tecidual torna-se limitada com intensa depuração renal e com possibilidade de nefrotoxicidade. O peso elevado reflete na redução do tempo de difusão e, com isso, quantidades inadequadas no sítio terapêutico para desencadear uma atividade farmacológica. Nesse caso, esse complexo só conseguiria atingir o alvo biológico via um processo de difusão facilitada, por meio de canais protéicos intramembranares, ou por transporte ativo. Para uma absorção pela BHE, o complexo torna-se completamente desfavorável por extrapolar quase todos os parâmetros de Lipinski.

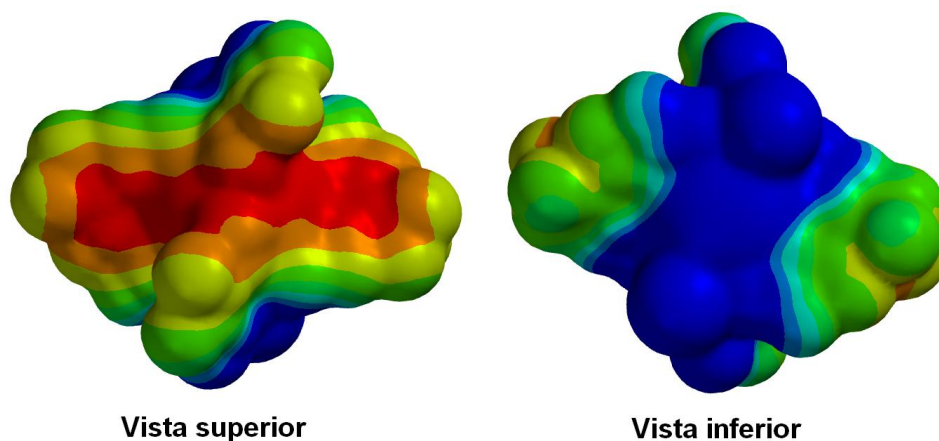
### Parâmetros toxicológicos, *druglikeness* e *drug-score*

Os dados toxicológicos não foram obtidos, pois o programa utilizado não reconhece complexos. De forma análoga ao complexo **1**, pode-se sugerir que, devido aos complexos **2** e **3** apresentarem os mesmos fragmentos moleculares de seus ligantes de origem, uma análise toxicológica similar em relação aos seus constituintes orgânicos pode ser sugerida.

A análise *druglikeness* e *drug-score* não foi obtida pelo mesmo motivo descrito no parágrafo acima.

### Interações moleculares

A Figura 62 mostra o mapa do potencial eletrostático do complexo **2**.



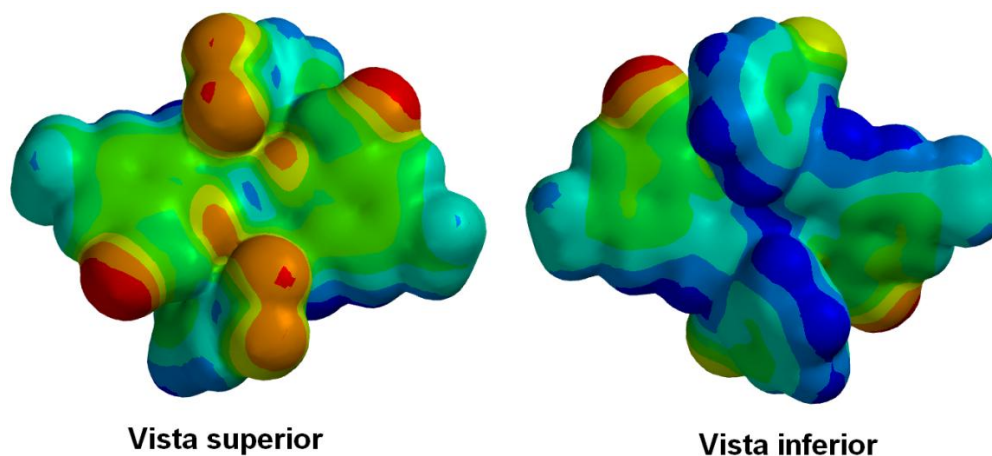
**Figura 62.** Mapa do potencial eletrostático do complexo **2**. A visão superior corresponde aos átomos de iodo para trás.

Pelo MEP do complexo, pode ser observada uma grande diferença de polaridade. Esta é identificada pelo modelo segmentado, partindo da região de alta densidade eletrônica (vermelho) para a de baixa densidade (azul). Seu momento de dipolo é alto (827,15 Db, Tabela 28), mostrando que a densidade eletrônica não é distribuída uniformemente por toda a molécula, mas encontra-se concentrada em um determinado polo.

A região em vermelho é constituída pelos anéis aromáticos centrais de cada ligante, e seus respectivos oxigênios coordenados ao íon metálico central.

Tal região é susceptível a sofrer atração eletrostática por regiões de baixa densidade eletrônica do alvo terapêutico. A grande região em azul é constituída pelos átomos de iodo e as regiões de cores variantes, pelos anéis aromáticos dos braços coordenantes, carbonilas e hidrogênios. Como grande parte da molécula apresenta regiões de média e baixas densidades eletrônicas, sugere-se que o **2** é atraído eletrostaticamente, de forma mais favorável, por regiões de média à alta densidades eletrônicas do alvo terapêutico. Como observado na estrutura cristalina de **2**, as carbonilas podem interagir adicionalmente por acepção de hidrogênio.

A Figura 63 mostra o mapa do potencial eletrostático do complexo **3**.

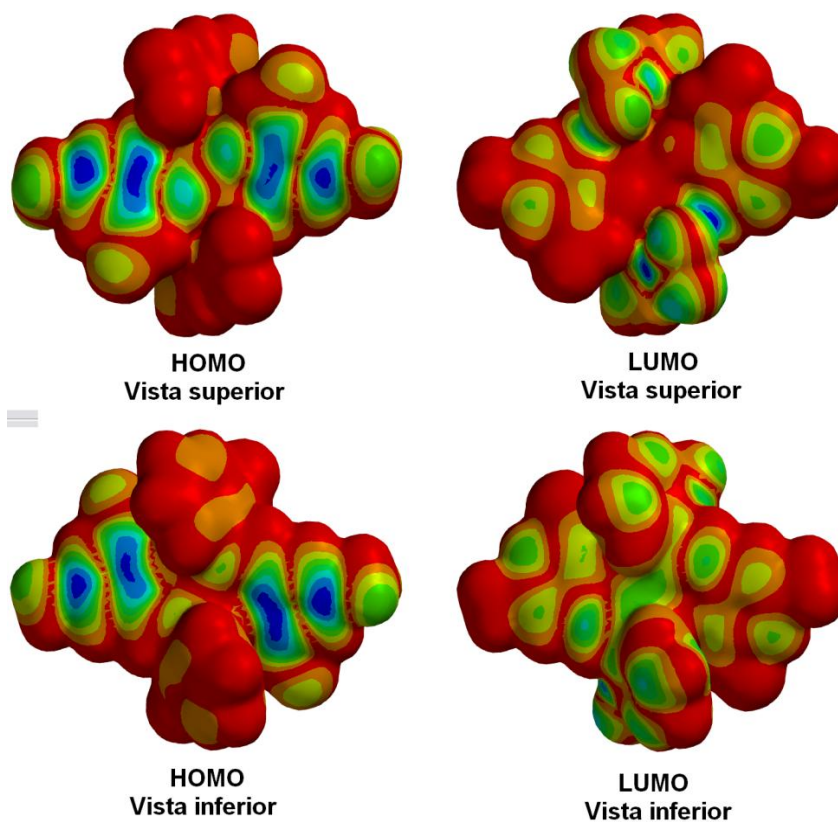


**Figura 63.** Mapa do potencial eletrostático do complexo **3**. A visão superior corresponde aos grupamentos nitro para frente.

Assim como para o ligante L-NTA, no complexo, as regiões de elevadas densidades eletrônicas (em vermelho) situam-se nas carbonilas e nos grupamentos nitro (nesse caso, as densidades variam de altas a médias). Como a estrutura geométrica do complexo é praticamente simétrica, essas densidades se cancelam quase por completo devido a suas posições diametralmente opostas, fato esse que pode ser sustentado pelo valor do seu momento de dipolo, igual a 10,30 Db (Tabela 29), um valor baixo comparado ao de **2**. Praticamente toda a superfície molecular apresenta regiões de média densidade, que correspondem aos anéis aromáticos, a baixa densidade, que correspondem aos hidrogênios dos anéis aromáticos e ao centro metálico. Com isso, sugere-se que, para esse complexo, a

atração eletrostática por regiões de médias a altas densidades eletrônicas do sítio terapêutico é favorável.

A Figura 64 mostra a densidade dos orbitais de fronteira HOMO e LUMO.



**Figura 64.** Densidade dos orbitais de fronteira HOMO e LUMO para o complexo **3**.

O complexo **3** teve um valor do GAP de 3,26 eV (diferença obtida pelos valores descritos na Tabela 29), um valor não muito pequeno, que sugere uma molécula medianamente estável e reativa.

As regiões orbitais HOMO de alta densidade (vermelho) concentram-se em torno dos grupamentos nitro e são bem distribuídas lateralmente ao longo de **3**. Essas regiões são susceptíveis a interagir com regiões eletrofílicas. No caso do orbital LUMO, as regiões de alta densidade centralizam-se nas carbonilas, no centro metálico e nas metilas dos anéis aromáticos centrais. Essas regiões são susceptíveis a interagir com regiões nucleofílicas. Com base nessas informações, sugere-se que o complexo apresenta-se favorável a interagir tanto com regiões nucleofílicas quanto com regiões eletrofílicas do alvo terapêutico.