

3

Metodologia

3.1

Reagentes e solventes utilizados

As reações de síntese dos ligantes e dos complexos metálicos foram feitas utilizando-se solventes de grau PA e reagentes de fontes comerciais (Vetec, Fluka, Molport), sem prévia purificação. Todas as reações foram realizadas sob agitação magnética e, algumas delas, sob aquecimento; neste caso, foi utilizado banho de glicerina. Foram usadas placas de agitação com aquecimento da marca Fisatom.

3.1.1

Solventes

Metanol, etanol, ácido acético glacial, isopropanol, diclorometano, éter etílico, tolueno e dimetilsulfóxido (todos adquiridos da Vetec).

3.1.2

Reagentes inorgânicos

Ácido clorídrico concentrado, ácido sulfúrico concentrado, bicarbonato de sódio, boridreto de sódio, sulfato de sódio anidro, hidróxido de sódio, perclorato de cobre(II) hexaidratado, perclorato de zinco(II) hexaidratado, perclorato de ferro(III) hidratado e acetato de zinco(II) diidratado (todos eles da Vetec).

3.1.3

Reagentes orgânicos

Aldeído salicílico (Vetec), 2-(aminometil)piridina (sigma aldrich), 3-clorometil-5-metilsalicilaldeído (Molport), isoniazida (Fluka), *para*-cresol (Vetec), urotropina (Vetec), paraformaldeído (Vetec), trietilamina (Vetec), etilenodiamina (Vetec).

3.2

Metodologia e instrumentação

3.2.1

Análise elementar de C, H, N, Cu, Zn e Fe

A determinação dos teores de carbono, hidrogênio e nitrogênio presentes nas amostras de ligantes e complexos foi realizada num analisador de CHNS Thermo electron, modelo Flash EA 1112, no Laboratório de Caracterização de Petróleo, Derivados e BioCombustíveis (LCPB) – Departamento de Química – PUC-Rio. Todas as análises foram feitas em duplicata.

Já a determinação dos teores metálicos foi medida em um espectrômetro de emissão ótica (ICP-OES), Optima 7300 DV Perkin-Elmer, no LABSPECTRO - Departamento de Química – PUC-Rio, em parceria com a Profa. Dra. Tatiana Saint’Pierre (Departamento de Química da PUC-Rio).

3.2.2

Temperatura de fusão

Os pontos (ou, eventualmente, faixas) de fusão dos sólidos orgânicos isolados (centros, braços e ligantes) foram medidos utilizando-se um aparelho Micro Química, modelo MQAFP-302, no Departamento de Química – PUC-Rio.

3.2.3

Espectroscopia vibracional (Infravermelho e Raman)

Os espectros de absorção na região do infravermelho médio (4000 a 400 cm^{-1}) foram obtidos num espectrofotômetro Perkin-Elmer Spectrum 100 FT-IR 2000, no Laboratório de Biocombustíveis (LABIO) – Departamento de Química – PUC-Rio. As amostras sólidas foram analisadas em pastilha de KBr (grau espectroscópico). Os espectros Raman para os ligantes e seus respectivos

complexos foram feitos em um espectrofotômetro Perkin-Elmer Raman Station 400 Series, utilizando-se frequência de excitação igual a 780 nm. Os espectros foram obtidos com as amostras em estado sólido, com resolução de 4 cm^{-1} e 20 scans.

3.2.4

Espectroscopia eletrônica (UV-vis)

Os espectros eletrônicos nas regiões do ultravioleta, visível e infravermelho próximo foram obtidos num espectrofotômetro Varian, modelo Cary 50 Scan, no Laboratório de Química Inorgânica – Departamento de Química – PUC-Rio. As análises em solução foram realizadas com DMSO como solvente e em cubetas de quartzo de caminho óptico 1,0 cm.

3.2.5

Análise termogravimétrica

A análise termogravimétrica dos compostos foi realizada em analisador Perkin-Elmer, modelo Pyris 1 TGA, em atmosfera de nitrogênio, na faixa 20-900 °C de temperatura, utilizando-se taxa de aquecimento de 10 °C min^{-1} . Todas as análises foram feitas no Laboratório de Biocombustíveis (LABIO) da PUC-Rio.

3.2.6

Ressonância magnética nuclear de ^1H e de ^{13}C

Os espectros de RMN de ^1H (400 MHz) foram obtidos para o ligante simétrico, assimétrico e para os compostos **1** e **2**. Já o espectro de ^{13}C (100 MHz) pôde ser obtido somente para o ligante simétrico. Os espectros foram medidos em um espectrômetro Bruker Avance III HD-400 (9,4 T, 400 MHz para núcleos de ^1H), usando-se uma sonda de 5 mm, na Central Analítica – Departamento de Química – PUC-Rio. Foi utilizado DMSO-*d*₆ como solvente para as análises. A calibração de todos os espectros foi realizada com os sinais residuais do solvente

como referência (2,50 e 39,52 ppm para os núcleos de hidrogênio e carbono, respectivamente) [62].

Os deslocamentos químicos (δ) são expressos em unidades de partes por milhão (ppm). Experimentos de RMN bidimensional, a saber, $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ HSQC (Heteronuclear Single Quantum Coherence) e HMBC (Heteronuclear Multiple-Bond Correlation), foram realizados a fim de atribuir corretamente os sinais no espectro de carbono para o ligante simétrico (H_3LI).

3.2.7

Manipulação dos ligantes e seus complexos

Para a realização dos testes biológicos, foram preparadas soluções dos diferentes compostos na concentração final de 50 mM, utilizando-se DMSO (dimetilsulfóxido) como solvente. Para alcançar as concentrações de trabalho, os compostos, previamente solubilizados em DMSO, foram diluídos em meio DMEM (*Dulbecco's Modified Eagle's Medium*) high glucose (Gibco) – contendo glicose a $4,5 \text{ g L}^{-1}$, L-glutamina a 200 mM, e piruvato de sódio a 110 mg L^{-1} e suplementado com bicarbonato de sódio 7,5% e penicilina-estreptomicina ($100 \text{ UI mL}^{-1} - 100 \text{ ug mL}^{-1}$) (Gibco). Para o estabelecimento das culturas, o meio DMEM deve também ser suplementado com soro fetal bovino (SFB) inativado (Gibco) numa concentração final de 10%, a fim de se reduzir a concentração de DMSO abaixo de 1%. As soluções dos compostos se mantiveram estáveis armazenadas na geladeira a $4 \text{ }^\circ\text{C}$ pelo período de aproximadamente 45 dias ou no freezer de $-5 \text{ a } -25 \text{ }^\circ\text{C}$, por tempo indeterminado. A cisplatina foi preparada de maneira semelhante aos outros compostos e empregadas para fins de comparação, uma vez que constitui uma metalodroga antitumoral de referência.

3.2.8

Cultura das linhagens de células de origem tumoral

As linhagens celulares de adenocarcinoma de próstata (PC3) e adenocarcinoma alveolar de célula epitelial de pulmão humano (A549) foram adquiridas do Banco de células do Rio de Janeiro e cultivadas em meio DMEM 10% (meio DMEM com soro fetal bovino (SFB) inativado termicamente a $56 \text{ }^\circ\text{C}$

por 30 min). As células foram mantidas em estufa (Tecnal, TE-399) a 37 °C, com 5,0% de CO₂ e umidade controlada, em garrafas de 25 cm².

O crescimento celular foi monitorado diariamente através da visualização das células em microscópio invertido de contraste de fase (Quimis, modelo Q730TI). O meio de cultura foi removido e a monocamada celular, lavada uma vez com meio DMEM sem SFB sempre que a monocamada celular ocupava mais de 80% (confluência) do espaço disponível do frasco de cultura. Após as lavagens, as células foram soltas dos frascos através de um processo de tripsinização com a adição de 1,0 mL de uma solução de Tripsina-EDTA 2,5 g L⁻¹ (Cultilab) durante aproximadamente 3 minutos a 37 °C. Ao final dessa etapa, a tripsina foi inativada através da adição de meio de cultura contendo SFB, as células foram centrifugadas e, em seguida, reinoculadas para uma nova garrafa de cultura de 25 cm² em DMEM fresco contendo SFB.

3.2.9

Determinação da citotoxicidade através do ensaio de redução de MTT

O MTT [brometo de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazólio] (Sigma-Aldrich) é um sal de tetrazólio de cor amarela, que quando absorvido por células viáveis com função mitocondrial preservada, é reduzido pela enzima succinato desidrogenase a formazan (Figura 3.1), um produto cristalino de cor violeta insolúvel em solução aquosa [63]. No entanto, uma vez solubilizado através da adição de solventes orgânicos como o DMSO, pode ser quantificado espectrofotometricamente na região do visível, a 570 nm.

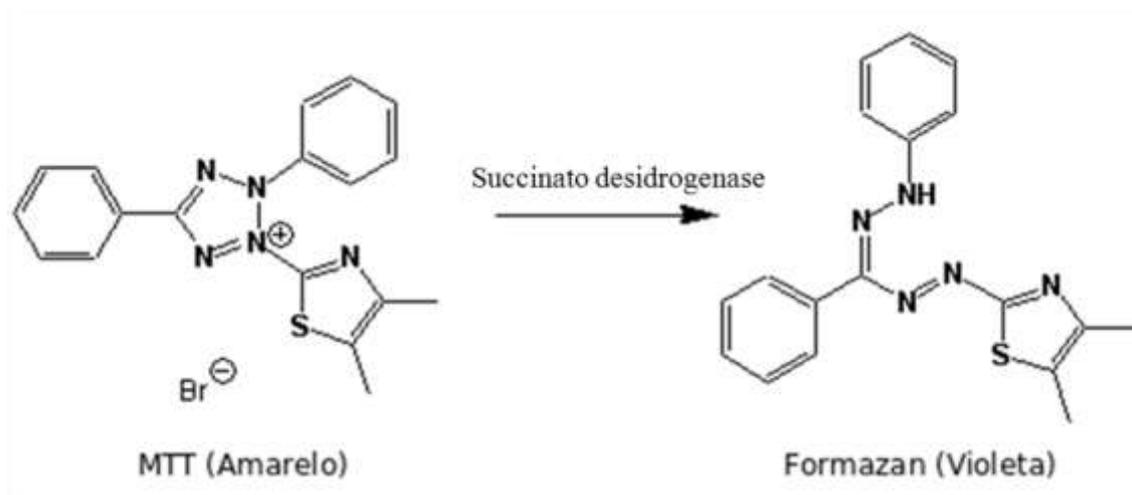


Figura 3.1- Representação da reação de redução do MTT a formazan promovida pela ação da succinato desidrogenase [64].

O ensaio de MTT (adaptado de Fresney, 2005) foi realizado em placas de cultura estéreis contendo 96 poços onde, em cada poço, a concentração final de células foi de $1,25 \times 10^4$ células mL^{-1} . Em todos os experimentos, o número de células nos frascos de cultura foi determinado através de contagem em microscópio ótico empregando-se azul de tripan. As células foram incubadas a $37,0\text{ }^\circ\text{C}$ e atmosfera de 5,0% de CO_2 por 24 h. Em seguida, o meio de cultivo DMEM foi substituído por um meio DMEM fresco suplementado com SFB (10% V/V ou 5% V/V) contendo diferentes concentrações dos complexos (10, 25, 50, 75 e 100 μM). As células foram então incubadas por mais 24 h a $37,0\text{ }^\circ\text{C}$ em atmosfera umidificada e 5,0% de CO_2 . Após este período de tratamento, o meio de cultivo contendo o complexo foi retirado. A cada poço, foram então adicionados 100 μL de uma solução de MTT 0,5 mg mL^{-1} em meio DMEM. Esta reação foi efetuada no escuro devido à sensibilidade fotoquímica do MTT. As placas foram incubadas a $37,0\text{ }^\circ\text{C}$ e 5,0% de CO_2 por 3 h para que houvesse a redução do MTT e a formação dos cristais de formazan. Em seguida, a solução de MTT foi retirada e os cristais de formazan, solubilizados em DMSO (100 $\mu\text{L}/\text{poço}$) formando-se uma solução de cor violeta. As placas foram agitadas e a absorvância de cada poço foi lida em leitor de microplacas *PowerWave HT*, utilizando-se comprimento de onda de 570 nm. Todos os resultados foram obtidos a partir de 2 experimentos independentes. O cálculo da sobrevivência celular foi determinado através da equação 1:

Equação 1

$$\% \text{ sobrevivência celular} = \left[\frac{(\text{Abs}_{570\text{nm}} \text{ Células tratadas} - \text{Abs}_{570\text{nm}} \text{ branco})}{(\text{Abs}_{570\text{nm}} \text{ controle} - \text{Abs}_{570\text{nm}} \text{ branco})} \right] \times 100$$

Em que:

$\text{Abs}_{570\text{nm}}$ células tratadas = Absorvância das células tratadas com os compostos de coordenação testados; $\text{Abs}_{570\text{nm}}$ controle = Absorvância das células de referência (sem tratamento) e $\text{Abs}_{570\text{nm}}$ branco = Absorvância dos poços contendo apenas o solvente.

3.2.10

Determinação da concentração que inibe 50% do crescimento celular

O IC_{50} foi determinado a partir da construção de curvas de Log (concentração de complexo) vs % de sobrevivência celular, com o auxílio do software *GraphPadPrism versão 5.0*. O IC_{50} é calculado a partir de uma regressão não linear, onde o ponto nessa curva que representa 50% da sobrevivência no eixo x indica a concentração que inibe 50% do crescimento no eixo y , ou seja, o IC_{50} . Os valores de média \pm desvio padrão de IC_{50} foram obtidos a partir de 2 experimentos independentes de sobrevivência e estão expressos em μM .

3.2.11

Análises estatísticas

As análises estatísticas foram feitas para os testes de sobrevivência celular, utilizando-se o programa *GraphPadPrism versão 5.0*.

3.3

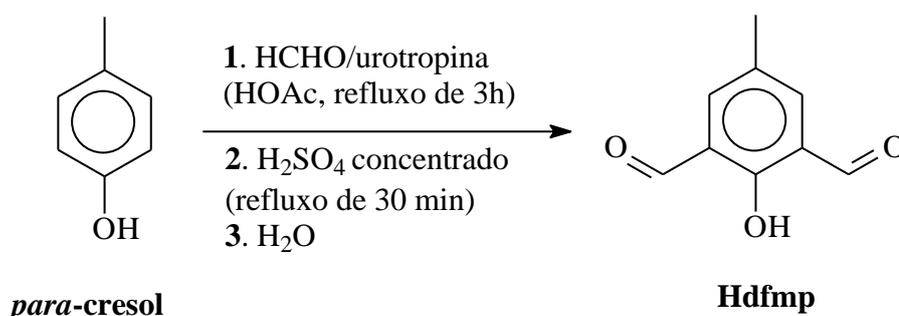
Sínteses dos ligantes binucleantes e de seus precursores

Nos processos de obtenção dos ligantes binucleantes, foram utilizados dois centros precursores contendo a função aldeído: 2-hidroxi-5-metilsulfaldeído (Hdfmp), que foi obtido a partir do *para*-cresol e usado na síntese do ligante

simétrico H_3L1 e 2-clorometil-4-metil-6-formil-fenol (cmff) que foi adquirido de fonte comercial (Molport) e utilizado no preparo do ligante não-simétrico H_3L2 .

3.3.1

Preparação do centro precursor Hdfmp



O centro precursor Hdfmp foi preparado de acordo com o protocolo descrito na Tese de Doutorado de C. N. Verani [65]. 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, precipitado pelo gotejamento de 400 mL de água deionizada. O sólido obtido foi filtrado, lavado com metanol gelado, recristalizado em tolueno a quente e deixado em repouso no freezer por 24 horas. O Hdfmp puro foi filtrado em funil de Büchner, lavado com tolueno e seco sob vácuo. Foram isolados 2,40 g (~14,6 mmol; 164,16 g mol⁻¹; rendimento: 14,6%) de 2-hidroxi-5-metilisofaldeído (C₉H₈O₃), como um sólido amarelo-pálido. p.f.: 125-126 °C (Catálogo Aldrich: 128-130 °C).

IV (KBr): 3028-2870, 1682, 1603-1459, 1303, 1215, 961 e 625 cm⁻¹.

3.3.2

Braços pendentes

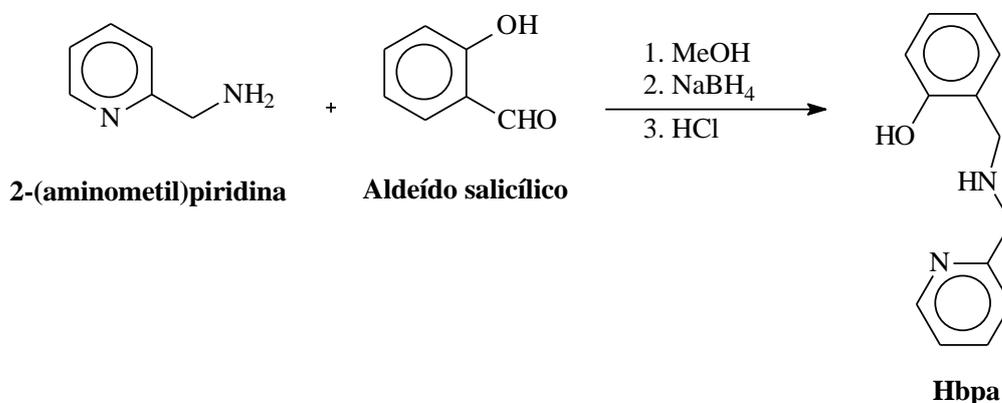
Braços pendentes são aqueles que, uma vez acoplados aos anteriormente descritos centros precursores, fornecem átomos doadores exclusivos para cada um

dos metais, isto é, que não atuam como ponte entre os mesmos. Classificamos os braços pendentes em duas categorias diferentes, de acordo com o tipo de amina (primária ou secundária) utilizada no processo de incorporação destes aos centros precursores. Os braços usados neste trabalho foram o fármaco isoniazida (INH) e o HBPA (2-(hidroxibenzil)-2-(piridilmetil)amina). A isoniazida, adquirida de fonte comercial (Fluka), pode ser classificada como braço primário e foi anexada aos centros via reação de condensação (com formação das respectivas hidrazonas e a liberação de uma molécula de água por braço incorporado).

Já o HBPA é classificado como braço secundário e pode ser obtido através da modificação do procedimento experimental descrito na literatura [66] e anexado ao cmff por reação de substituição nucleofílica (com formação de amina terciária e a liberação de uma molécula de ácido clorídrico por braço incorporado).

3.3.3

Síntese do (2-hidroxibenzil)(2-piridilmetil)amina (HBPA)



A um balão de reação de 120 mL contendo 50 mL de metanol em banho de gelo, adicionou-se 15,0 mL de 2-(aminometil)piridina (108,14 g mol⁻¹; 1,05 g mL⁻¹; 0,15 mol), seguidos por 16,0 mL de aldeído salicílico (122,12 g mol⁻¹; 1,16 g mL⁻¹; 0,15 mol), sob agitação magnética. Após 60 minutos de reação, iniciou-se a adição de 5,7 g de boridreto de sódio (37,83 g mol⁻¹; 0,15 mol), em pequenas porções, durante 1 horas. Terminada a adição do agente redutor, a mistura foi retirada do banho de gelo e deixada em agitação por aprox. 12 horas. Em seguida, o pH foi ajustado entre 5 e 6 pela adição de HCl 2 mol L⁻¹. Evaporou-se o

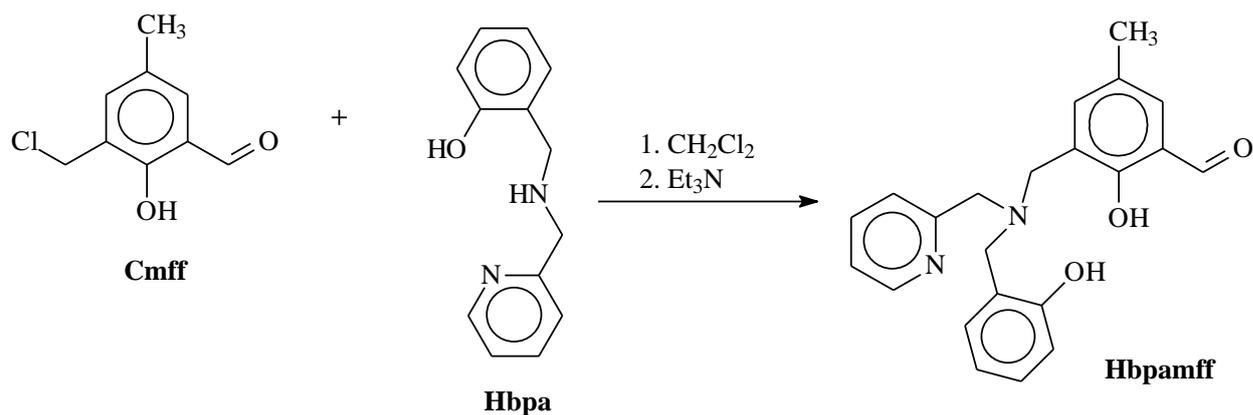
solvente sob vácuo a 40 °C, no rotavapor, e adicionou-se cerca de 60 mL de diclorometano ao óleo restante, que, em seguida, foi lavado (5 X 40 mL) com uma solução saturada de bicarbonato de sódio, e uma última vez com água. A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro, e o diclorometano, evaporado a pressão reduzida na presença de éter etílico. Por fim, ao óleo amarelo obtido foi adicionado éter etílico, e este foi reservado no refrigerador por uma semana, para precipitação. O sólido branco foi então filtrado e lavado com éter etílico gelado. A solução de filtração foi novamente evaporada, adicionada de éter e reservada no refrigerador para precipitação. Este procedimento de precipitação foi repetido por três vezes e, no final, foram obtidos 12,83 g (0,06 mol) de hbpa, com rendimento de 40%. Análise elementar - % encontrada (calculada): C 74,9 (72,8); H 6,5 (6,6); N 12,3 (13,1). O cálculo foi efetuado com base na fórmula $C_{13}H_{14}ON_2$ (214,29 g mol⁻¹). **P.F.:** 63 °C.

IV (KBr), cm⁻¹: 3263 (f), 3161 (f), 3043 (f), 3010 (f), 2946 (f), 2928 (f), 2896 (f), 2859 (f), 2724 (f), 2702 (f), 2618 (o), 2573 (f), 2573 (f), 2495 (f), 1596 (F), 1569 (f), 1458 (F), 1430 (m), 1378 (f), 1355 (f), 1355 (f), 1314 (f), 1281 (F), 1256 (m), 1239 (m), 1203 (f), 1149 (f), 1118 (m), 1093 (m), 1043 (f), 995 (f), 978 (f), 924 (f), 869 (F), 846 (m), 753 (F), 680 (f), 628 (f), 543 (f), 508 (f), 465 (f). (F-banda forte; m-banda média; f-banda fraca, o-ombro).

RMN de ¹H, ppm (DMSO-*d*₆): 3,94 (s, 2H); 4,02 (s, 2H); 6,79 (t, 1H); 6,88 (d, 1H); 6,99 (d, 1H); 7,23-7,17 (m, 3H); 7,68 (dt, 1H); 8,60 (d, 1H).

3.3.4

Síntese do intermediário não simétrico do 3-[2-(hidroxibenzil)-2 (piridilmetil)amina]-5-metil-salicilaldeído (Hbpamff)



Este intermediário não-simétrico foi obtido a partir do procedimento de síntese modificado descrito por Rey [67]. Foram colocados, em um balão de reação de 125 mL, 2,77 g (15 mmol) de cmff dissolvidos em 40 mL de diclorometano. A esta solução, resfriada a 0 °C em banho de gelo, foi adicionada, vagorosamente (com o auxílio de um funil de adição) e sob agitação constante, outra solução contendo o braço hbpa (3,22 g; 15 mmol) e trietilamina (2,1 mL; 15 mmol) em 40 mL de diclorometano. Uma vez terminada a adição, o banho de gelo foi retirado e a mistura reacional foi deixada sob agitação por mais 3 horas à temperatura ambiente. A solução resultante foi, então, transferida para um funil de separação e lavada (8 x 50 mL) com uma solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio. A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro, filtrada e o solvente, evaporado no rotavapor, a 40 °C. O óleo amarelo obtido foi dissolvido em 20 mL de isopropanol a quente, transferido para um béquer de 50 mL e levado ao freezer para favorecer a precipitação. Após algumas horas, o produto, um sólido microcristalino, foi filtrado em funil de Büchner, lavado com isopropanol gelado e guardado sob vácuo em dessecador contendo sílica. Foram isolados 4,94 g (13,6 mmol), com rendimento de 91%. A água-mãe foi reservada e, após algumas semanas, foi observada a presença de cristais amarelos no bécher. Estes foram coletados e lavados com éter. Análise elementar - % encontrada nos cristais (calculada): C 71,2 (72,9); H 6,4 (6,1); N 7,9 (7,7). O cálculo foi feito com base na fórmula C₂₂H₂₂O₃N₂ (362,46 g mol⁻¹). **P.F.:** 105 °C.

IV (KBr), cm⁻¹: 3051 (f), 3023 (f), 2922 (m), 2885 (f), 2848 (m), 2767 (f), 2694 (f), 2586 (f), 1682 (F), 1600 (m), 1582 (m), 1478 (F), 1434 (m), 1382 (m), 1278 (m), 1244 (F), 1188 (f), 1152 (f), 1120 (f), 1098 (f), 1038 (f), 1004 (f), 977 (f),

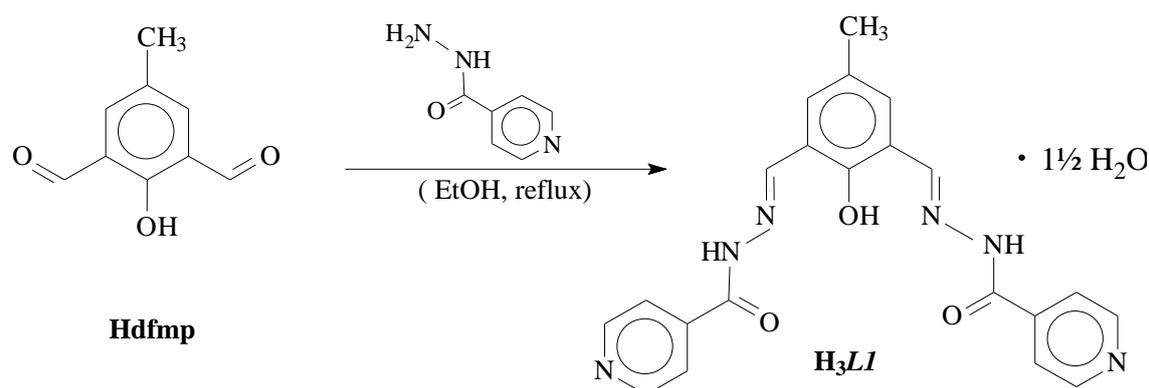
963 (f), 880 (f), 826 (f), 800 (f), 754 (F), 718 (f), 630 (f), 613 (f), 566 (f), 493 (f), 465 (f). (F: banda forte; m: banda média; f: banda fraca, o: ombro).

RMN de ^1H , ppm (DMSO- d_6): 2,21 (s, 3H); 3,68 (s, 2H); 3,74 (s, 2H); 3,79 (s, 2H); 6,74 (t, 1H); 6,79 (d, 1H); 7,08 (t, 1H); 7,19 (d, 1H); 7,31-7,35 (m, 3H); 7,39 (d, 1H); 7,79 (t, 1H); 8,57 (d, 1H); 10,22 (s, 1H).

3.4 Preparação dos ligantes binucleantes

3.4.1

Síntese do ligante simétrico *N,N'*-diisonicotinoil-2-hidroxi-5-metilsoftaldeído hidrazona ($\text{H}_3\text{L1}$)



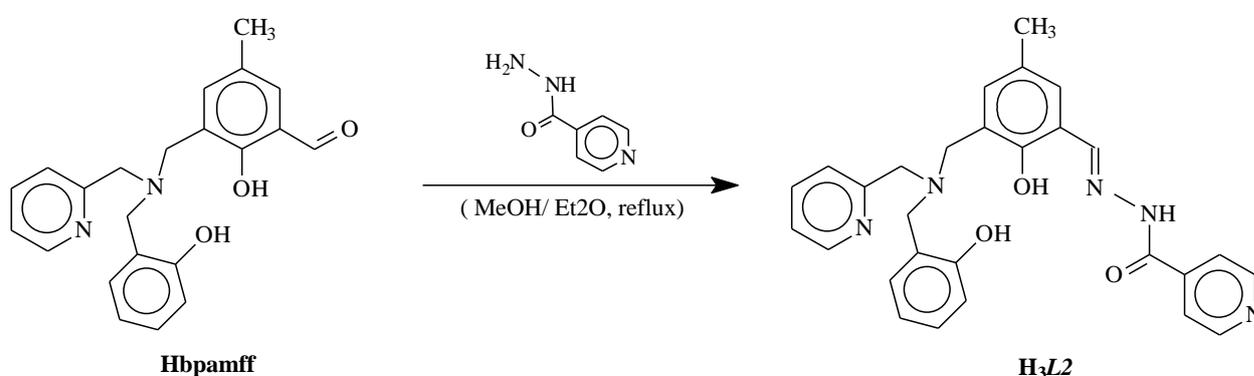
Este ligante binucleante simétrico foi preparado a partir do precursor 2-hidroxi-5-metilsoftaldeído (**Hdfmp**). Uma solução etanólica (10 mL) de INH (0,55 g; 4 mmol) foi gotejada, sob agitação constante, numa outra solução de **Hdfmp** (0,33 g; 2 mmol) em 20 mL de etanol, previamente preparada num balão de reação de 50 mL. A mistura foi refluxada por 1 hora. Nesse período, a solução foi adquirindo progressivamente uma coloração amarelada devido à formação da hidrazona. A mistura inicial estava límpida e, ao término do refluxo, houve a formação de precipitado. Obtiveram-se então 0,70 g ($\sim 1,6$ mmol; $429,48 \text{ g mol}^{-1}$; rendimento de 80%) na forma de um sólido de coloração amarela, o qual foi filtrado em funil de Büchner, lavado com etanol gelado e guardado sob vácuo em

dessecador contendo sílica. Análise elementar - Porcentagens encontradas: C 58,0; H 4,8; N 19,2. Calculadas com base na fórmula $(C_{21}H_{18}O_3N_6) \cdot 1\frac{1}{2} H_2O$: C 58,7; H 4,9; N 19,6.

OBSERVAÇÃO: Os espectros de IV, Raman e RMN de 1H e ^{13}C deste ligante serão apresentados e discutidos em detalhe no Capítulo 4 do presente trabalho.

3.4.2

Síntese do ligante não-simétrico *N*-isonicotinoil-2-hidroxi-3- $\{[(2$ -hidroxibenzil)(2-piridilmetil)amino]-metil}-5-metilbenzaldeído hidrazona (H3L2)



Este ligante binucleante não-simétrico foi preparado a partir do intermediário sintético Hbpamff, previamente sintetizado. Uma solução metanólica (5 mL) de INH (0,138 g; 1 mmol) foi gotejada, sob agitação constante, sobre uma outra solução de Hbpamff (0,333 g; 0,9 mmol) em 10 mL de uma mistura 1:1 MeOH:Et₂O, previamente preparada num balão de reação de 50 mL. A mistura reacional foi refluxada por 2 horas. Durante esse período, a solução foi adquirindo progressivamente uma coloração castanha. Ao término da reação, transferiu-se o conteúdo do balão para um béquer de 50 mL e deixou-se o mesmo em repouso para que, com a evaporação gradual do solvente, o produto pudesse precipitar. Dessa maneira, foi isolada uma grande quantidade de cristais castanhos. Este material foi filtrado em papel e levemente lavado com éter etílico gelado. Obtiveram-se então 0,398 g (~0,8 mmol; 481,6 g mol⁻¹; rendimento de 90%) de produto, na forma de pequenos monocristais de cor castanha adequados ao processo de determinação estrutural. p.f.: 200 °C. Análise elementar -

Porcentagens encontradas: C 69,6; H 5,9; N 14,5. Porcentagens calculadas com base na fórmula $C_{28}H_{27}O_3N_5$: C 69,8; H 5,7; N 14,5.

OBSERVAÇÃO: Os espectros de IV, Raman e RMN de 1H , bem como a estrutura cristalina deste ligante serão apresentados e discutidos em detalhe no Capítulo 5 do presente trabalho.

3.5

Síntese dos Complexos

3.5.1

Síntese de $[Zn_2(\mu-CH_3COO)(H_2O)(L1)] \cdot 2 H_2O$, composto (1)

Num balão de reação de 50 mL, foram dissolvidos 0,129 g (0,3 mmol) de *N,N'*-diisonicotinoil-2-hidroxi-5-metilsoftaldeído hidrazona em aproximados 20 mL de MeOH. A essa solução, adicionou-se, gota a gota e sob agitação constante, outra solução metanólica (10 mL) contendo 0,131 g (0,6 mmol) de acetato de zinco(II) diidratado. O sistema reacional permaneceu em aquecimento por 60 minutos e, ao término desse período, o aquecimento foi interrompido, mantendo-se apenas a agitação por mais 20 minutos. Verificou-se que durante o tempo reacional houve a formação progressiva de precipitado de coloração amarela. Obtiveram-se então 0,184 g (~0,28 mmol; $643,33 \text{ g mol}^{-1}$; rendimento de 93%) do produto, na forma de um sólido amarelo, o qual foi filtrado em funil de Büchner, lavado com metanol gelado e guardado sob vácuo em dessecador contendo sílica. Análise elementar - Porcentagens encontradas: C 44,1; H 3,7; N 12,8; Zn 20,7. Calculadas com base na fórmula

$[Zn_2(\mu-CH_3COO)(H_2O)(C_{21}H_{15}O_3N_6)] \cdot 2 H_2O$: C 42,9; H 3,7; N 13,1; Zn 20,3.

OBSERVAÇÃO: Os espectros de IV e Raman deste complexo serão apresentados e discutidos em detalhe no Capítulo 4 do trabalho.

3.5.2

Síntese de $[Zn_2(\mu-OH)(H_2O)(L1)] \cdot 10 H_2O$, composto (2)

Num balão de reação de 50 mL, foram dissolvidos 0,214 g (0,5 mmol) de *N,N'*-diisonicotinoil-2-hidroxi-5-metilsoftaldeído hidrazona em aproximados 20 mL de MeOH. A essa solução, adicionou-se 0,37 g (1,0 mmol) de perclorato de zinco(II) hexaidratado e, 10 minutos depois, foram lentamente gotejados 2,0 mL

(1,0 mmol) de NaOH aquoso de concentração 1 mol L⁻¹. O sistema reacional permaneceu em aquecimento por 40 minutos e, ao término desse período, o aquecimento foi interrompido, mantendo-se apenas a agitação por mais 20 minutos. Obtiveram-se então 0,312 g (~0,4 mmol; 745,44 g mol⁻¹; rendimento de 86%) de produto na forma de um sólido amarelo, o qual foi filtrado em funil de Büchner, lavado com metanol gelado e guardado sob vácuo em dessecador contendo sílica. Análise elementar - Porcentagens encontradas: C 33,8; H 5,0; N 11,3; Zn 19,0. Calculadas com base na fórmula [Zn₂(μ-OH)(H₂O)(C₂₁H₁₅O₃N₆)]·10 H₂O: C 33,8; H 5,1; N 11,3; Zn 17,5.

OBSERVAÇÃO: Os espectros de IV e Raman deste complexo serão apresentados e discutidos em detalhe no Capítulo 4 do trabalho.

3.5.3

Síntese de [Zn₂(μ-CH₃COO)(H₂O)(L2)]·½ H₂O, composto (3)

Num balão de reação de 50 mL, foram dissolvidos 0,0935 g (0,2 mmol) de *N*-isonicotinoil-2-hidroxi-3-{[(2-hidroxibenzil)(2-piridilmetil)amino]-metil}-5-metilbenzaldeído hidrazona em aproximados 10 mL de MeOH. A essa solução, adicionou-se, gota a gota e sob agitação constante, outra solução metanólica (20 mL) contendo 0,0852g (0,4 mmol) de acetato de zinco(II) diidratado. O sistema reacional permaneceu em aquecimento por 40 minutos e, ao término desse período, o aquecimento foi interrompido, mantendo-se apenas a agitação por mais 20 minutos. Obtiveram-se então 0,066 g (~0,1 mmol; 695,45 g mol⁻¹; rendimento de 51,5%) de produto na forma de um sólido amarelo, o qual foi filtrado em funil de Büchner, lavado com metanol gelado e guardado sob vácuo em dessecador contendo sílica. Análise elementar - Porcentagens encontradas: C 52,9; H 4,2; N 10,0; Zn 18,0. Calculadas com base na fórmula [Zn₂(μ-CH₃COO)(C₂₈H₂₄O₃N₅)(H₂O)]·½ H₂O: C 51,8; H 4,3; N 10,1; Zn 19,0.

OBSERVAÇÃO: Os espectros de IV e Raman deste complexo serão apresentados e discutidos em detalhe no Capítulo 5 do trabalho.

3.5.4

Síntese de [Zn₂(μ-OH)(H₂O)(L2)] ·1½ H₂O , composto (4)

Num balão de reação de 50 mL, foram dissolvidos 0,1 g (0,2 mmol) de *N*-isonicotinoil-2-hidroxi-3-[[{(2-hidroxibenzil)(2-piridilmetil)amino]-metil}-5-metilbenzaldeído hidrazona em aproximados 10 mL de MeOH. A essa solução, adicionou-se, gota a gota e sob agitação constante, outra solução metanólica (20 mL) contendo 0,0852g (0,4 mmol) de perclorato de zinco(II) hexaidratado e, 10 minutos depois, foram lentamente gotejados 1,0 mL (1,0 mmol) de NaOH aquoso de concentração 1 mol L⁻¹. O sistema reacional permaneceu em aquecimento por 40 minutos e, ao término desse período, o aquecimento foi interrompido, mantendo-se apenas a agitação por mais 20 minutos. Obtiveram-se então 0,07g (~0,1 mmol; 671,42 g mol⁻¹; rendimento de 50%) de produto na forma de um sólido amarelo, o qual foi filtrado em funil de Büchner, lavado com metanol gelado e guardado sob vácuo em dessecador contendo sílica. Análise elementar - Porcentagens encontradas: C 49,2; H 4,4; N 10,4; Zn 18,2. Calculadas com base na fórmula

[Zn₂(μ-OH)(C₂₈H₂₄O₃N₅)(H₂O)]·1½ H₂O: C 50,1; H 4,5; N 10,4; Zn 19,4.

OBSERVAÇÃO: Os espectros de IV e Raman deste complexo serão apresentados e discutidos em detalhe no Capítulo 5 do trabalho.

3.5.5

Síntese de [FeCu(μ-OH)(H₂O)(L2)]ClO₄·½ H₂O, composto (5)

Num balão de reação de 50 mL, foram dissolvidos 0,15 g (0,3 mmol) de *N*-isonicotinoil-2-hidroxi-3-[[{(2-hidroxibenzil)(2-piridilmetil)amino]-metil}-5-metilbenzaldeído hidrazona em aproximados 20 mL de MeOH. Para a completa dissolução do ligante foi necessário aquecer a solução por aproximadamente 20 minutos. A essa solução, adicionou-se, no estado sólido, e sob agitação constante, 0,1 g (0,3 mmol) de perclorato de cobre(II) hexaidratado. A essa solução, adicionou-se, gota a gota e sob agitação constante, outra solução metanólica (10 mL) contendo 0,15g (0,3 mmol) de Fe(ClO₄)₃·9H₂O e, 10 minutos depois, foram lentamente gotejados 1,2 mL (1,2 mmol) de NaOH aquoso de concentração 1 mol L⁻¹. O sistema reacional permaneceu em agitação por mais 20 minutos. Após deixar o sistema esfriar até a temperatura ambiente, o bécher foi coberto com parafilme e deixado em repouso na bancada, para cristalizar. Não foram obtidos cristais adequados para a difração de raios X. Obtiveram-se então 0,13g (~0,17

mmol; 741,38 g mol⁻¹; rendimento de 57%) do produto, na forma de um sólido marrom, o qual foi filtrado em funil de Büchner, lavado com metanol gelado e guardado sob vácuo em dessecador contendo sílica. Análise elementar - Porcentagens encontradas: C 45,8; H 4,1 N 9,6; Fe 7,2; Cu 8,0. Calculadas com base na fórmula

[FeCu(μ -OH)(C₂₈H₂₄O₃N₅)(H₂O)]ClO₄·½ H₂O: C 45,3; H 3,8; N 9,4; Fe 7,5; Cu 8,5.

OBSERVAÇÃO: Os espectros de IV e Raman deste complexo serão apresentados e discutidos em detalhe no Capítulo 5 do trabalho.

3.5.6

Síntese de [FeZn(μ -OH)(H₂O)(L2)] ClO₄·½ H₂O, composto (6)

Num balão de reação de 50 mL, foram dissolvidos 0,15 g (0,3 mmol) de *N*-isonicotinoil-2-hidroxi-3-{[(2-hidroxibenzil)(2-piridilmetil)amino]-metil}-5-metilbenzaldeído hidrazona em aproximados 20 mL de MeOH. Para a completa dissolução do ligante foi necessário aquecer a solução por aproximadamente 20 minutos. A essa solução, adicionou-se, no estado sólido, e sob agitação constante, 0,1 g (0,3 mmol) de perclorato de zinco(II) hexaidratado. A essa solução, adicionou-se, gota a gota e sob agitação constante, outra solução metanólica (10 mL) contendo 0,15g (0,3 mmol) de Fe(ClO₄)₃·9H₂O e, 10 minutos depois, foram lentamente gotejados 1,0 mL (1,0 mmol) de NaOH aquoso de concentração 1 mol L⁻¹. O sistema reacional permaneceu em agitação por mais 20 minutos. Após deixar o sistema esfriar até a temperatura ambiente, o bécher foi coberto com parafilme e deixado em repouso na bancada, para cristalizar. Não foram obtidos cristais adequados para a difração de raios X. Obtiveram-se então 0,14g (~0,19 mmol; 743,28 g mol⁻¹; rendimento de 65%) do produto, na forma de um sólido preto, o qual foi filtrado em funil de Büchner, lavado com metanol gelado e guardado sob vácuo em dessecador contendo sílica. Análise elementar - Porcentagens encontradas: C 44,0; H 3,7 N 8,9; Fe 7,7; Zn 8,6. Calculadas com base na fórmula

[FeZn(μ -OH)(C₂₈H₂₄O₃N₅)(H₂O)]ClO₄·½ H₂O: C 45,2; H 3,8; N 9,4; Fe 7,5; Zn 8,8. OBSERVAÇÃO: Os espectros de IV e Raman deste complexo serão apresentados e discutidos em detalhe no Capítulo 5 do trabalho.