

3 Parte Experimental

3.1 Reagentes e instrumentação

3.1.1 Reagentes utilizados

Os seguintes reagentes e solventes empregados nas sínteses e análises foram adquiridos de fontes comerciais padrão e utilizados sem qualquer tipo de purificação prévia ou tratamento adicional: *para*-cresol, urotropina, ácido acético glacial, paraformaldeído, ácido sulfúrico concentrado, metanol, tolueno, taurina, hidróxido de potássio, éter, acetato de zinco(II) diidratado, acetato de cobre(II) monohidratado e acetato de níquel(II) tetraidratado.

Todas as reações foram realizadas sob agitação magnética e aquecimento. Para tanto, foram utilizadas placas de agitação térmica da marca Fisatom.

3.1.2 Instrumentação e metodologia

Análise elementar (CHNS)

A determinação do teor de carbono, hidrogênio, nitrogênio e enxofre para os intermediários, ligante e complexos sintetizados foi realizada em um analisador CHNS modelo CHNS EA 1110 CE Instrument, no Laboratório de Caracterização Química – Departamento de Química – PUC-Rio.

Temperatura de fusão

Os pontos (ou faixas) de fusão foram medidos utilizando-se um aparelho da Microquímica Equipamentos LTDA, modelo MQAPF - 302, no Laboratório de Caracterização Química – Departamento de Química – PUC-Rio.

Espectroscopia vibracional (IV)

Os espectros de absorção na região do IV médio (4000 a 450 cm^{-1}) foram obtidos em um espectrofotômetro Perkin Elmer, modelo Spectrum 100 FT - IR, no Laboratório de Caracterização Química – Departamento de Química – PUC-Rio. As amostras sólidas foram analisadas por amostragem em pastilha de KBr (grau espectroscópico).

Espectroscopia eletrônica (UV-Vis)

Os espectros eletrônicos nas regiões do ultravioleta, visível e IV próximo foram obtidos em um espectrofotômetro Varian, modelo Cary 50 Scan, no Laboratório de Síntese Inorgânica – Departamento de Química – PUC-Rio. As análises foram realizadas em solução de DMSO [concentração: $8,0 \times 10^{-5}\text{ mol L}^{-1}$ para o ligante e $9,1 \times 10^{-5}\text{ mol L}^{-1}$; $9,7 \times 10^{-5}\text{ mol L}^{-1}$ e $7,6 \times 10^{-5}\text{ mol L}^{-1}$ para os complexos de zinco(II), cobre(II) e níquel(II), respectivamente], usando cubetas de quartzo de caminho óptico $1,0\text{ cm}$.

Ressonância paramagnética eletrônica (EPR)

Medidas de ressonância paramagnética eletrônica foram realizadas em um equipamento Bruker ESP 300E com frequência de modulação de 100 kHz e operando a $9,5\text{ GHz}$ (banda X), em colaboração com o Prof. Dr. Odivaldo Alves Cambraia (Departamento de Química – UFF), no Laboratório de EPR do Centro Brasileiro de Pesquisas Físicas (CBPF). Amostras sólidas dos complexos de cobre(II) e níquel(II) foram acomodadas em tubos de quartzo adequados e os espectros, registrados à temperatura ambiente (298 K). A simulação dos espectros foi realizada com o programa computacional Easyspin.

Ressonância magnética nuclear de ^1H

O espectro de RMN de ^1H (300 MHz) do ligante foi obtido em um espectrômetro Unity-300 (Varian), utilizando-se sonda de 5 mm , em colaboração

com a Dra. Tatiana Santana Ribeiro, no Laboratório de Ressonância Magnética Nuclear – Departamento de Química – IME. Foi utilizado DMSO como solvente.

Os deslocamentos químicos (δ) foram medidos em unidades de partes por milhão (ppm) e as constantes de acoplamento (J), em Hertz (Hz).

Termogravimetria (TG/DTG)

A análise termogravimétrica dos compostos foi realizada em analisador Perkin Elmer, modelo Pyris 1 TGA, em atmosfera inerte de nitrogênio, na faixa 20-900 °C de temperatura, utilizando taxa de aquecimento de 10 °C min⁻¹. Todas as análises foram feitas no Laboratório de Caracterização de Petróleo, Derivados e BioCombustíveis (LCPB) – Departamento de Química – PUC-Rio.

Modelagem computacional

Com o objetivo de confirmar atribuições de certos dados experimentais, como a espectroscopia vibracional (IV) e prever uma estrutura molecular estável para ligantes e complexos de coordenação, foram realizados cálculos teóricos para a obtenção de parâmetros estruturais, a partir da otimização da geometria em fase gasosa, e das frequências vibracionais, para a realização de estudo comparativa com o espectro de infravermelho experimental. Os cálculos teóricos foram feitos em um computador Intel Core 2 Duo; CPU 1,83 GHz; 2 GB RAM, Windows Vista Ultimate. A otimização das geometrias e os espectros vibracionais teóricos dos compostos foram obtidos utilizando o programa Spartan 08 1.2, que faz uso de procedimento mecânico-quântico baseado na teoria do funcional de densidade (DFT), e o conjunto de bases B3LYP/6-31G* (comumente usado para fornecer resultados quantitativos em sistemas envolvendo moléculas orgânicas e alguns metais) com fator de correção de 0,9603 para os valores das frequências vibracionais [46].

Para o desenho de algumas estruturas e visões geométricas, foi utilizado o programa WebLab Viewer Lite 4.2.

Ensaio de toxicidade aguda em *Artemia salina*

O teste de letalidade em *Artemia salina* (camarão de água salgada) foi empregado como um pré-screening antitumoral. A letalidade para *A. salina* foi analisada através de procedimentos da literatura [47,48] em colaboração com o grupo da Profa. Dra. Roberta L. Ziolli (Departamento de Ciências Naturais – IBIO – UNIRIO). A dose letal (LD₅₀) é a quantidade de uma substância que provoca a morte de 50% de um grupo de animais-teste. O valor de LD₅₀ fornece uma indicação do potencial de envenenamento a curto prazo de um composto. Os testes foram realizados apenas para o ligante e o complexo **1**.

Ovos de *A. salina* (10 mg) foram incubados em 100 mL de água do mar sob luz artificial a 28 °C e pH 7-8, náuplios foram recolhidos com uma pipeta Pasteur e mantidos, por mais 24 horas, sob as mesmas condições para atingir o estágio metanáuplio. LIT (ligante) e composto **1** foram dissolvidos separadamente em água do mar artificial e diluídos em cinco concentrações diferentes. Cerca de 10 náuplios foram adicionados a cada conjunto de tubos com LIT ou composto **1**. Um controle que não continha ligante ou complexo foi incluído em cada experiência. Após 48 horas, o número de sobreviventes foi contado e registrado, e os valores de LD₅₀ foram calculados. A repetibilidade do método foi avaliada em triplicata, para cada concentração.

3.2 Procedimentos sintéticos

3.2.1 Síntese do ligante binucleante 2,2'-{(2-hidroxi-5-metilbenzeno-1,3-diil)bis[(*E*)-metililideno-(*E*)-azanililideno]}dietanossulfonato de potássio (LIT) e de seu precursor sintético

No processo de obtenção do ligante binucleante pentadentado, foi utilizado um centro precursor contendo a função aldeído: o 2-hidroxi-5-metilsoftaldeído (Hdfmp), que foi obtido a partir do *para*-cresol e usado na síntese do ligante simétrico LIT.

3.2.1.1 Síntese do centro precursor Hdfmp

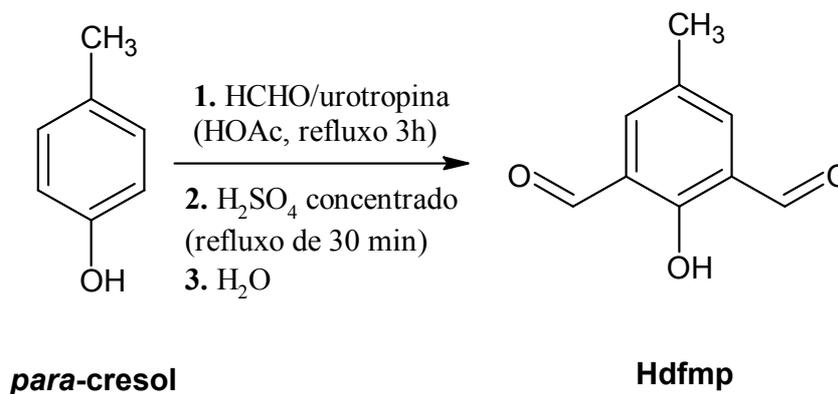


Figura 19. Síntese do dialdeído precursor Hdfmp.

O centro precursor Hdfmp (Figura 17) foi preparado de acordo com o protocolo descrito na Tese de Doutorado de C. N. Verani [49]. Num balão de reação de 250 mL, foram dissolvidos 10,9 g (0,1 mol) de *para*-cresol, assim como 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%) muito 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. Foi isolado o total de 1,25 g (7,6 mmol; 164,16 g mol⁻¹; rendimento: ~8%) do composto 2-hidroxi-5-metilisofalaldeído (C₉H₈O₃), como um sólido amarelo-pálido.

p.f.: 125-126 °C (Catálogo Aldrich: 128-130 °C).

IV (KBr): 3028-2870 cm⁻¹ [ν(C-H)_{aromáticos e alifáticos}], 1682 cm⁻¹ [ν(C=O)], 1603-1459 cm⁻¹ [ν(C=C)_{aromáticos}], 1303, 1215, 962 e 624 cm⁻¹.

3.2.1.2

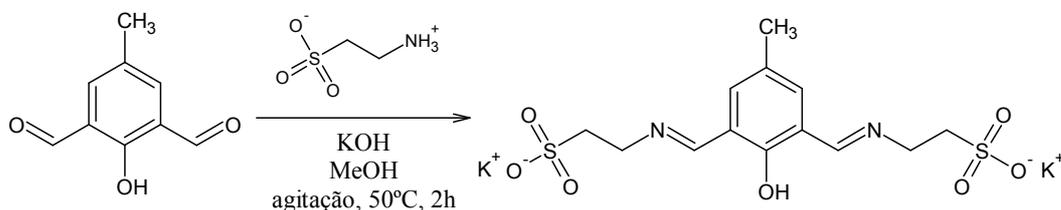
Síntese do ligante binucleante 2,2'-{(2-hidroxi-5-metilbenzo-1,3-diil)bis[(E)metililideno(E)azanililideno]}dietanossulfonato de potássio (LIT)

Figura 20. Síntese de 2,2'-{(2-hidroxi-5-metilbenzo-1,3-diil)bis[(E)metililideno(E)azanililideno]}dietanossulfonato de potássio.

Este ligante binucleante simétrico pentadentado (Figura 18) foi preparado a partir do precursor 2-hidroxi-5-metilisofaldeído, de acordo com as referências [44,45]. Uma solução metanólica (50 mL) contendo taurina (10 mmol, 1,26 g) e KOH (15 mmol, 0,85 g) foi gotejada, sob agitação e aquecimento (50 °C) constantes, a uma solução de Hdfmp (5,0 mmol, 0,82 g) em 30 mL de metanol. O aquecimento foi mantido e a mistura permaneceu em agitação durante 2 horas. Ao longo desse período, o sistema foi adquirindo progressivamente uma coloração amarelada, devido à formação da imina. A solução foi levada então a um banho de gelo para completa precipitação do produto. Obtiveram-se 2,14 g (4,55 mmol; 470,7 g mol⁻¹; rendimento de 91%) de ligante, na forma de um sólido de coloração amarela, o qual foi filtrado em funil de Büchner, lavado com metanol e éter etílico, ambos gelados, e deixado em estufa a 70 °C até completa evaporação do solvente. Análise Elementar – Experimental (%): C 32,7; H 3,6; N 5,4; S 12,8. Calculada sobre C₁₃H₁₆O₇N₂S₂K₂·½ CH₃OH (%): C 34,4; H 3,8; N 5,9; S 13,6.

Observação: Os espectros de IV, UV-Vis e RMN de ¹H deste ligante serão apresentados e discutidos em detalhe no Capítulo 4 do presente trabalho.

3.2.2 Síntese dos complexos metálicos

3.2.2.1 Síntese de $[\text{Zn}_2(\mu\text{-CH}_3\text{COO})(\text{LIT})]\cdot 3 \text{H}_2\text{O}$, composto 1

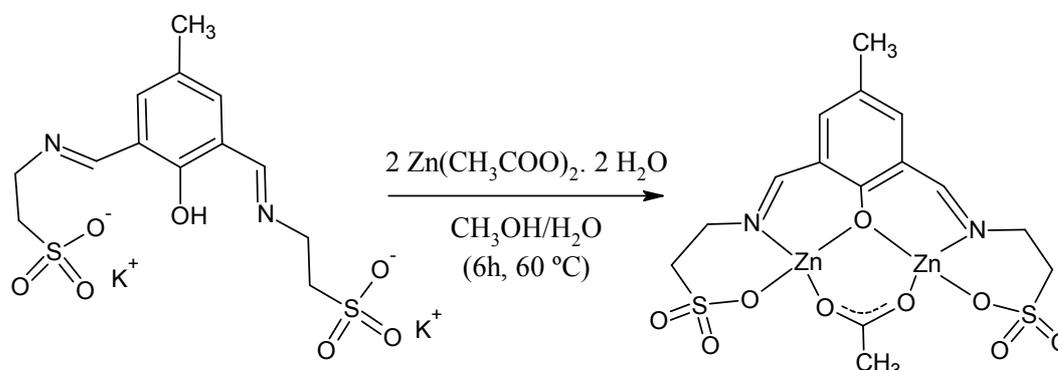


Figura 21. Síntese do composto 1.

Uma solução de acetato de zinco(II) diidratado (1,0 mmol, 0,22 g) em 20 mL de metanol foi lentamente gotejada a uma solução do ligante 2,2'-{(2-hidroxi-5-metilbenzeno-1,3-diil)bis[(*E*)metililideno(*E*)azanililideno]} dietanosulfonato de potássio (0,4 mmol, 0,19 g) em 10 mL de água destilada. A mistura foi agitada e aquecida a 60 °C pelo período de 6 horas. Gradativamente, foi adquirindo coloração amarelo-clara. Após 6 dias de evaporação do solvente, obtiveram-se 0,087 g (0,14 mmol, 619,3 g mol⁻¹; rendimento de 35%) do produto na forma de um sólido amarelo, o qual foi filtrado em funil de Büchner, lavado com metanol e seco ao ar. Análise elementar – Experimental (%): C 29,2; H 3,6; N 4,7; S 10,5. Calculada com base em $[\text{Zn}_2(\mu\text{-CH}_3\text{COO})(\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{O}_7\text{N}_2\text{S}_2)]\cdot 3 \text{H}_2\text{O}$ (%): C 29,1; H 3,9; N 4,5; S 10,4.

Observação: O espectro de IV deste complexo será apresentado e discutido em detalhe no Capítulo 4 do presente trabalho.

3.2.2.2

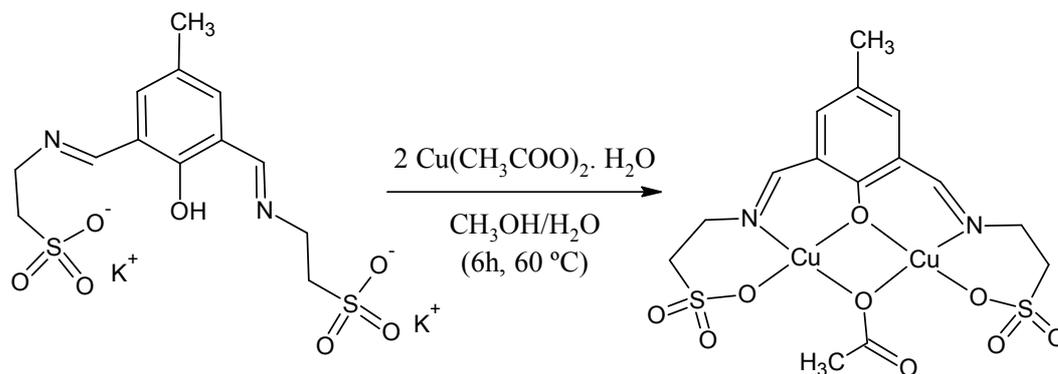
Síntese de $[\text{Cu}_2(\mu\text{-CH}_3\text{COO})(\text{LIT})] \cdot \frac{1}{2} \text{CH}_3\text{OH}$, composto 2

Figura 22. Síntese do composto 2.

Uma solução de acetato de cobre(II) monidratado (1,0 mmol, 0,20 g) em 20 mL de metanol foi lentamente gotejada a uma solução do ligante 2,2'-{(2-hidroxi-5-metilbenzeno-1,3-diil)bis[(*E*)metililideno(*E*)azanililideno]} dietanosulfonato de potássio (0,4 mmol, 0,19 g) em 10 mL de água destilada. A mistura foi agitada e aquecida a 60 °C pelo período de 6 horas. Gradativamente, foi aparecendo um precipitado de coloração verde, o qual foi filtrado em funil de Büchner, lavado com metanol e seco à temperatura ambiente. Obtiveram-se 0,18 g (0,31 mmol; 577,5 g mol⁻¹; rendimento de 78%) do produto na forma de um sólido verde-escuro. Análise elementar – Experimental (%): C 33,0; H 4,2; N 4,4; S 10,4. Calculada com base em $[\text{Cu}_2(\mu\text{-CH}_3\text{COO})(\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{O}_7\text{N}_2\text{S}_2)] \cdot \frac{1}{2} \text{CH}_3\text{OH}$ (%): C 32,2; H 3,5; N 4,8; S 11,1.

Observação: O espectro de IV deste complexo será apresentado e discutido em detalhe no Capítulo 4 do presente trabalho.

3.2.2.3

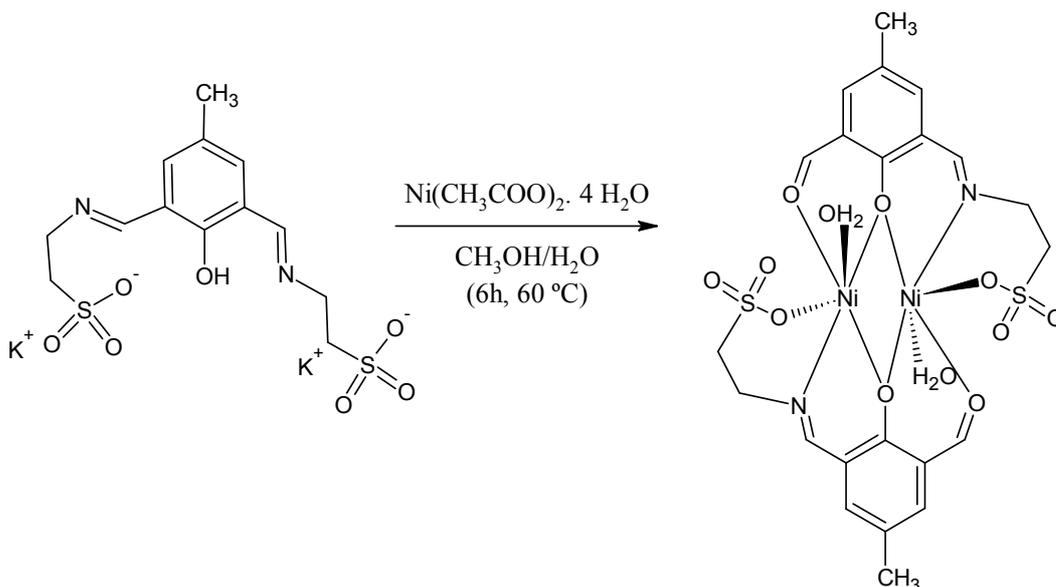
Síntese de $[\text{Ni}_2(\text{H}_2\text{O})_2(\text{LIT}^*)_2] \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$, composto 3

Figura 23. Síntese do composto 3.

Uma solução de acetato de níquel(II) tetraidratado (1,0 mmol, 0,249 g) em 20 mL de metanol foi lentamente gotejada a uma solução do ligante 2,2'-{(2-hidroxi-5-metilbenzeno-1,3-diil)bis[(*E*)metililideno(*E*)azanililideno]} dietanosulfonato de potássio (0,4 mmol, 0,19 g) em 10 mL de água destilada. A mistura foi agitada e aquecida a 60 °C pelo período de 6 horas. Gradualmente, foi adquirindo coloração verde-claro. Após 6 dias de evaporação do solvente por exposição ao ambiente, obtiveram-se 0,097 g (0,13 mmol, 728,1 g mol⁻¹; rendimento de 67%) do produto, na forma de um sólido esverdeado, o qual foi filtrado em funil de Büchner e lavado com metanol. Foi verificado após a análise que o complexo em questão não é propriamente do ligante LIT, mas de uma forma parcialmente hidrolisada do mesmo que denominamos LIT*. Análise elementar – Experimental (%): C 35,5; H 4,2; N 3,6; S 8,2. Calculado para $\{[\text{Ni}_2(\text{H}_2\text{O})_2(\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{O}_5\text{NS})_2] \cdot 2 \text{H}_2\text{O}\}$ (%): C 36,3; H 4,2; N 3,8; S 8,8.

Observação: O espectro de IV deste complexo será apresentado e discutido em detalhe no Capítulo 4 do presente trabalho.