SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE COMPOSTOS DE FERRO (III) CONTENDO LIGANTES DERIVADOS DO NAFTOL

NATHÁLIA FLORENCIA BARROS AZEREDO

UNIVERSIDADE ESTADUAL DO NORTE FLUMINENSE DARCY RIBEIRO

CAMPOS DOS GOYTACAZES-RJ

AGOSTO-2013

SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE COMPOSTOS DE FERRO(III) CONTENDO LIGANTES DERIVADOS DO NAFTOL

NATHÁLIA FLORENCIA BARROS AZEREDO

"Monografia apresentada ao Centro de Ciências e Tecnologia da Universidade Estadual do Norte Fluminense Darcy Ribeiro, como parte das exigências para obtenção do título de Licenciaturaem Química."

Orientador: Prof. Dr. Christiane Fernandes Horn

UNIVERSIDADE ESTADUAL DO NORTE FLUMINENSE DARCY RIBEIRO

CAMPOS DOS GOYTACAZES-RJ

AGOSTO – 2013

SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE COMPOSTOS DE FERRO(III) CONTENDO LIGANTES DERIVADOS DO NAFTOL

NATHÁLIA FLORENCIA BARROS AZEREDO

"Monografia apresentada ao Centro de Ciências e Tecnologia da Universidade Estadual do Norte Fluminense Darcy Ribeiro, como parte das exigências para obtenção do título de Licenciaturaem Química."

Comissão examinadora:

_____

Prof. Dr. Luis Cesar Passoni
LCQUI-CCT-UENF

_____

Prof. Dra. Sarah da Silva Ferreira
IF-FLUMINENSE

_____

Prof.Dra. Christiane Fernandes Horn
LCQUI-CCT-UENF
(Orientador)

AGRADECIMENTOS

Primeiramente agradeço a Deus por me ter permitido chegar até aqui e por me ajudar a realizar esse trabalho.

Um agradecimento especial aos meus pais Carlos Augusto e Maria Emília, que sempre estiveram presentes, principalmente nas dificuldades.

Ao meu querido irmão Gustavo pelo carinho e cuidados.

À minha orientadora Prof. Dra. Christiane Fernandes pela valiosa orientação e disponibilidade durante todo este período, me ajudando a crescer profissionalmente e pessoalmente.

Ao Prof. Dr. Adolfo Horn Jr. por todo auxílio e orientações.

Aos professores da UENF, pela contribuição na minha formação.

Ao apoio dos técnicos e funcionários que ajudaram neste trabalho.

Aos colegas do grupo, Clícia, Érika, Luana, Luiza, Paula, Samila, Rafaela e Wagner pela ajuda oferecida quando necessária.

Aos colegas do laboratório Camila, Glaucia, Michele, Monique, Ruth, Thayana, Thiago e Samira.

As caras amizades formadas durante à graduação, entre elas a Rosana, Helen,Queitilane, Bárbara, Fernanda e Alinepela ajuda, troca de ideias, presteza e companheirismo, que tornaram essa caminhada mais serena.

Aos amigos do coração e da vida que sempre me proporcionaram muita alegria.

A todos que de alguma forma me ajudaram a construir este trabalho, o meu muito Obrigada!

“Aplicai o vosso coração ao vosso caminho,
esforçai-vos e trabalhai, porque eu
sou convosco, diz o Senhor.”
Livro de Ageu (Bíblia)

Este trabalho foi desenvolvido no laboratório 103, no Centro de Ciência e Tecnologia da Universidade Estadual do Norte Fluminense, sob orientação da Prof. Christiane Fernandes Horn.

AZEREDO, N. F. B.Síntese e Caracterização de compostos de Ferro(III) contendo ligantes derivados do naftol. Campos dos Goytacazes, CCT-UENF, 2013.
Total de páginas: 68
Monografia: Licenciatura em Química.
Palavras chave: Compostos de coordenação de ferro(III), Caracterização físico-química, Química de coordenação.

UNIVERSIDADE ESTADUAL DO NORTE FLUMINENSE DARCY RIBEIRO

CAMPOS DOS GOYTACAZES-RJ

AGOSTO-2013

RESUMO

O presente trabalho apresenta síntese e caracterização de dois compostos de coordenação de ferro(III), contendo ligantes derivados do naftol. Os ligantes foram sintetizados e caracterizados através das técnicas de ressonância magnética nuclear de ^{1}H, análise elementar, ponto de fusão e espectroscopia na região do infravermelho. Após a caracterização dos ligantes, estes foram reagidos com $FeCl_3.6H_2O$ obtendo-se os respectivos compostos de ferro(III). Estes foram caracterizados por técnicas físico-químicas como espectroscopias no Infravermelho (IV) e Eletrônica (UV-Vis), análise elementar (C, H, N), determinação do ponto de fusão, caracterização eletroquímica (voltametria cíclica e medidas de condutividade) e caracterização por ESI(+)-MS e ESI(+)-MS/MS.

Palavras-chave: Compostos de ferro(III), Caracterização físico-química, Química de coordenação.

ABSTRACT

This work presents the synthesis and characterization of iron(III) coordination compounds ligands derivated of naphtol. The ligands were synthesized and characterized by nuclear magnetic resonance^{1}H, elemental analysis, melting point determination andinfrared spectroscopy. After characterization of the ligands, they were reacted with $FeCl_3.6H_2O$ obtaining the respective compounds of iron(III). They were characterized by physical-chemical techniques such as infrared and electronic spectroscopy, elemental analysis (C, H, N), melting point determination, electrochemistry methods (cyclic voltammetry and conductivity), and Electrospray ionization mass spectrometry ESI(+)-MS and ESI(+)-MS/MS.

Key-words: Iron(III) Compounds, Physicochemical Characterization, Coordination Chemistry

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Representação de um composto de coordenação octaédrico.....14

Figura 2. Complexos metálicos utilizados em terapia e diagnósticos de doenças....15

Figura 3. Interdisciplinaridade da Química Bioinorgânica.....16

Figura 4.Fármacos usados na suplementação de elementos metálicos e de uso terapêutico em geral.....18

Figura 5. Tabela periódica dos elementos.....19

Figura 6. Ciclo do ferro no organismo.....21

Figura 7. Estrutura do mesilato de desferroxamina.....22

Figura 8. Compostos empregados na suplementação de ferro.....24

Figura 9. Compostos de coordenação de ferro que apresentam estado de oxidação zero.....26

Figura 10. Sítio ativo de proteínas que realizam o transporte de oxigênio, em mamíferos.....29

Figura 11. Proteínas que realizam reações redox, funcionando como transportadoras de elétrons.....30

Figura 12. Espectro na região do infravermelho para o precursor P1, obtido em pastilha de KBr.....38

Figura 13. Espectro de RMN ^{1}H para o precursor P1, obtido em $CDCl_3$.....40

Figura 14. Espectro na região do infravermelho para o precursor P2, obtido em filme de KBr.....41

Figura 15. Espectro de RMN ^{1}H para o precursor P2, obtido em $CDCl_3$.....42

Figura 16. Espectro na região do infravermelho para o precursor P3, obtido em pastilha de KBr.....44

Figura 17. Espectro de RMN ^{1}H para o precursor P3, obtido em $CDCl_3$.....46

Figura 18. Espectro na região do infravermelho para o ligante L1, obtido em filme de KBr.....47

Figura 19. Espectro de RMN ^{1}H para o ligante L1, obtido em $CDCl_3$.....48

Figura 20. Espectro na região do infravermelho para o ligante L2, obtido em pastilha de KBr.....50

Figura 21. Espectro de RMN ^{1}H para o ligante L2, obtido em $CDCl_3$.....52

Figura 22. Espectro na região do infravermelho para o composto C1, obtido em pastilha de KBr.....54

Figura 23. Espectro na região do infravermelho para o composto C1, obtido em pastilha de KBr.....55

Figura 24. Espectro eletrônico obtido em acetonitrila para o composto C1.....58

Figura 25. Espectro eletrônico obtido em acetonitrila para o composto C2.....58

Figura 26. Espectro de ESI(+)-MS em solução de água/metanol para o composto C1.....60

Figura 27. Espectro de ESI(+)-MS em solução de água/metanol para o composto C2.....60

Figura 28. Voltamogra cíclico obtido para o composto C1.....61

Figura 29. Voltamogra cíclico obtido para o composto C2.....62

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1. Formação de radicais livres a partir de compostos de Fe(II).....23
Esquema 2. Rota sintética para obtenção do precursor P1.....33
Esquema 3. Rota sintética para obtenção do precursor P2.....34
Esquema 4. Rota sintética para obtenção do precursor P3.....34
Esquema 5. Rota sintética para obtenção do ligante L1.....35
Esquema 6. Rota sintética para obtenção do ligante L2.....35
Esquema 7. Rota sintética para obtenção do composto C1.....36
Esquema 8. Rota sintética para obtenção do composto C2.....37

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Composição elementar média de um humano adulto.....20
Tabela 2. Recomendações para ingestão diária de ferro.....25
Tabela 3. Principais bandas observadas no espectro na região do infravermelho para o precursor P1 e suas respectivas atribuições.....39
Tabela 4. Dados de análise elementar (CHN) para o precursor P1.....39
Tabela 5. Dados de RMN ^{1}H para o precursor P1 obtidos em $CDCl_3$.....40
Tabela 6. Principais bandas observadas no espectro na região do infravermelho para o precursor P2 e suas respectivas atribuições.....42
Tabela 7. Dados de RMN ^{1}H para o precursor P2 obtidos em $CDCl_3$.....43
Tabela 8. Principais bandas observadas no espectro na região do infravermelho para o precursor P3 e suas respectivas atribuições.....45
Tabela 9. Dados de análise elementar (CHN) para o precursor P3.....45
Tabela 10. Dados de RMN ^{1}H para o precursor P3 obtidos em $CDCl_3$.....46
Tabela 11. Principais bandas observadas no espectro na região do infravermelho para o ligante L1 e suas respectivas atribuições.....48
Tabela 12. Dados de RMN ^{1}H para o ligante L1 obtidos em $CDCl_3$.....49
Tabela 13. Principais bandas observadas no espectro na região do infravermelho para o ligante L2 e suas respectivas atribuições.....51
Tabela 14. Dados de análise elementar (CHN) para o ligante L2.....51
Tabela 15. Dados de RMN ^{1}H para o ligante L2 obtidos em $CDCl_3$.....53
Tabela 16. Principais bandas observadas no espectro na região do infravermelho para oscompostos C1 e C2, e suas respectivas atribuições.....56
Tabela 17. Dados de análise elementar (CHN) para os compostos C1 e C2.....56
Tabela 18. Dados de análise condutivimétrica para os compostos C1 e C2.....57
Tabela 19. Dados dos espectros eletrônicos para os compostos C1 e C2.....59
Tabela 20. Resultados das análises dos voltamogramas cíclicos dos compostos C1 e C2.....62

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO..... 14
1.1. QUÍMICA DE COORDENAÇÃO E BIOINORGÂNICA..... 14
1.2. COMPOSIÇÃO ELEMENTAR DOS SERES VIVOS..... 19
1.3A QUÍMICA DE COORDENAÇÃO DO FERRO 26
1.4 FUNÇÕES BIOLÓGICAS ASSOCIADAS À COMPOSTOS METÁLICOS.. 28

2. OBJETIVOS..... 31
2.1. OBJETIVO GERAL..... 31
2.2. Objetivo específico..... 31

3. METODOLOGIA..... 31
3.1.CARACTERIZAÇÃO FÍSICO-QUÍMICA..... 31
3.1.1 Espectroscopia de ressonância magnética nuclear..... 31
3.1.2 Espectroscopia no infravermelho..... 32
3.1.3 Análise elementar (C, H, N)..... 32
3.1.4 Condutimetria..... 32
3.1.5 Espectroscopia eletrônica..... 32
3.1.6 Espectrometria de massas com ionização por electrospray(ESI(+)- MS e ESI(+)-MS/MS)..... 32
3.1.7 Voltametria Cíclica..... 33

3.2 SÍNTESE DOS COMPOSTOS ORGÂNICOS..... 33
3.2.1Síntese do (2-hidroxibenzil)(2-piridilmetil)amina (P1)..... 33
3.2.2Síntese do precursor 2-(1-naftiloximetil)oxirano (P2)..... 34
3.2.3 Síntese do precursor 2-(2-naftiloximetil)oxirano (P3)..... 34
3.2.4 Síntese do 1-[2-hidroxibenzil(2-piridilmetil)amino]-3-(1-naftiloxi)-2-propanol (L1)..... 35
3.2.5 Síntese do 1-[2-hidroxibenzil(2-piridilmetil)amino]-3-(2-naftiloxi)-2-propanol (L2)..... 35

3.3 SÍNTESE DOS COMPOSTOS DE COORDENAÇÃO DE FERRO..... 36

3.3.1Síntese do Ferro-alfanaftol-HBPA (C1)..... 36
3.3.2 Síntese do Ferro-betanaftol-HBPA (C2)..... 37

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO..... 37
4.1.CARACTERIZAÇÕES FISICO-QUÍMICAS DOS COMPOSTOS ORGÂNICOS..... 37
4.1.1 Caracterização do precursor (2-hidroxibenzil)(2-piridilmetil)amina - P1..... 38
4.1.2 Caracterização do precursor 2-(1-naftiloximetil)oxirano – (P2)..... 41
4.1.3 Caracterização do precursor 2-(2-naftiloximetil)oxirano – (P3)..... 43
4.1.4 Caracterização do ligante 1-[2-hidroxibenzil(2- piridilmetil)amino]-3-(1-naftiloxi)-2-propanol (L1)..... 47
4.1.5 Caracterização do ligante 1-[2-hidroxibenzil(2- piridilmetil)amino]-3-(2-naftiloxi)-2- propanol (L2)..... 50
4.2.CARACTERIZAÇÕES FISICO-QUÍMICAS DOS COMPOSTOS DE FERRO 54
4.2.1 Espectroscopia no infravermelho..... 54
4.2.2 Análise elementar (CHN)..... 56
4.2.3 Condutimetria..... 57
4.2.4 Espectroscopia eletrônica..... 57
4.2.5 Espectrometria de massas com ionização por electrospray(ESI(+)- MS e ESI(+)-MS/MS)..... 59
4.2.6 Voltametria Cíclica..... 61

5. CONCLUSÃO..... 63

6. REFERÊNCIASBIBLIOGRÁFICAS 64

1. INTRODUÇÃO:

1.1.Química de Coordenação e Bioinorgânica:

A Química de Coordenação especializa-se no estudo dos compostos de coordenação ou complexos (Figura 1), onde o termo representa um átomo metálico (ácido de Lewis) coordenado a um conjunto de ligantes (bases de Lewis). Neste caso, estabelece-se uma relação ácido-base de Lewis, denominada de ligação coordenada. A formação de complexos é comum com metais de transição, os quais possuem orbitais atômicos livres, disponíveis para "acolher" os elétrons dos ligantes (Farias,*et* al., 2009). A Figura 1 representa um complexo de coordenação octaédrico.

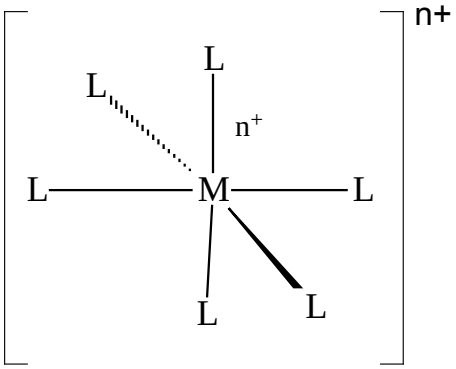


Figura 1. Representação de um composto de coordenação octaédrico, onde M=metal com carga n+, e L=ligante neutro.

Os ligantes são os íons e moléculas que se coordenam ao centro metálico e são capazes de doar um par de elétrons. Estes podem ser monodentados ou polidentados. Os ligantes monodentadospossuem um único átomo doador de elétrons (H_2O, Cl^-), já os polidentados formam mais de uma ligação covalente com o metal (PO_4^{3-}, NO_3^-, CH_3COO^-), doando mais do que um par de elétrons. O número de átomos de ligantes coordenados ao centro metálico é denominado número de coordenação e depende da natureza do metal(Atkins,*et* al., 2010).

Os compostos de coordenação apresentam uma vasta aplicação na medicina, que varia desde a sua utilização como agentes de contraste

(gadopentetato de dimeglumina), radiofármacos (^{99m}TcSestamibi-Cardiolite), quimioterápicos (cisplatina e carboplatina) entre outras (Thompson,*et* al., 2006). Em indústrias petroquímicas compostos contendo metais são usados como catalisadores na busca de produtos com maior especificidade nos processos de craqueamento (Darensbourg, *et* al., 2010). Foto-catalisadores também estão sendo utilizados no tratamento de águas residuais (Portela, *et* al., 2012). A Figura 2 apresenta exemplos de complexos metálicos utilizados em terapia e diagnósticos de doenças.

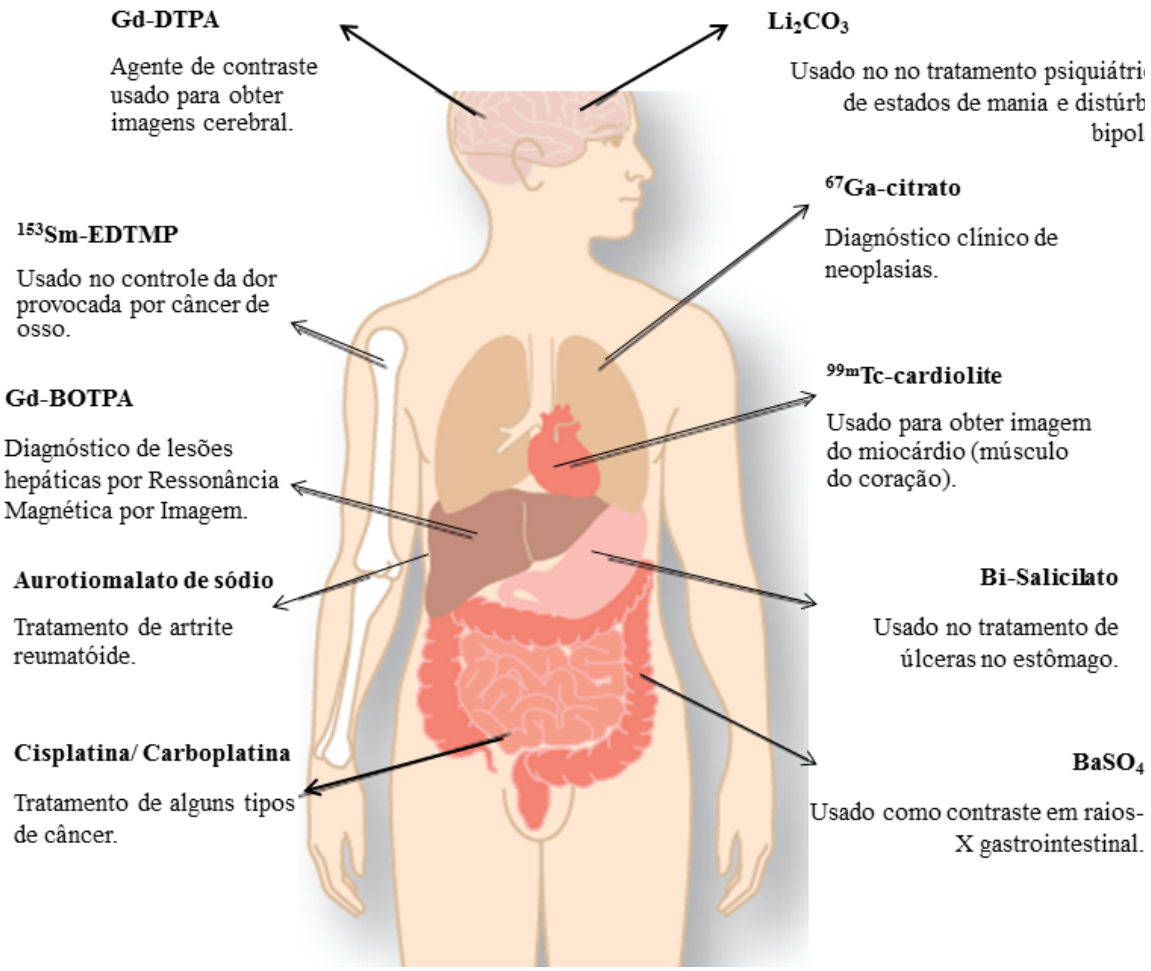


Figura 2. Complexos metálicos utilizados no tratamento e diagnósticos de doenças.

Adaptado da fonte: Lippard,*et*al., 2005.

A Química Bioinorgânica estuda o papel dos metais em sistemas biológicos, visando à compreensão dos processos biológicos a eles associados. Alguns compostos contendo metais que mimetizam moléculas biológicas têm reproduzido não só as características estruturais e espectroscópicas, mas

também a função similar de seus homólogos naturais, permitindo aplicações destes compostos em medicina, e a compreensão dos processos biológicos a eles associados(Vadori, *et* al., 2013).

ABioinorgânica é uma disciplina de interface entre a química e biologia. Esta se tornou independente da Química de Produtos Naturais no ano de 1960. O primeiro livro intitulado “QuímicaBioinorgânica” foi publicado em 1973, com contribuição de 45 autores (Lippard, *et* al., 2005). A Interdisciplinaridade da Química Bioinorgânica está melhor representada Figura 3, a seguir.

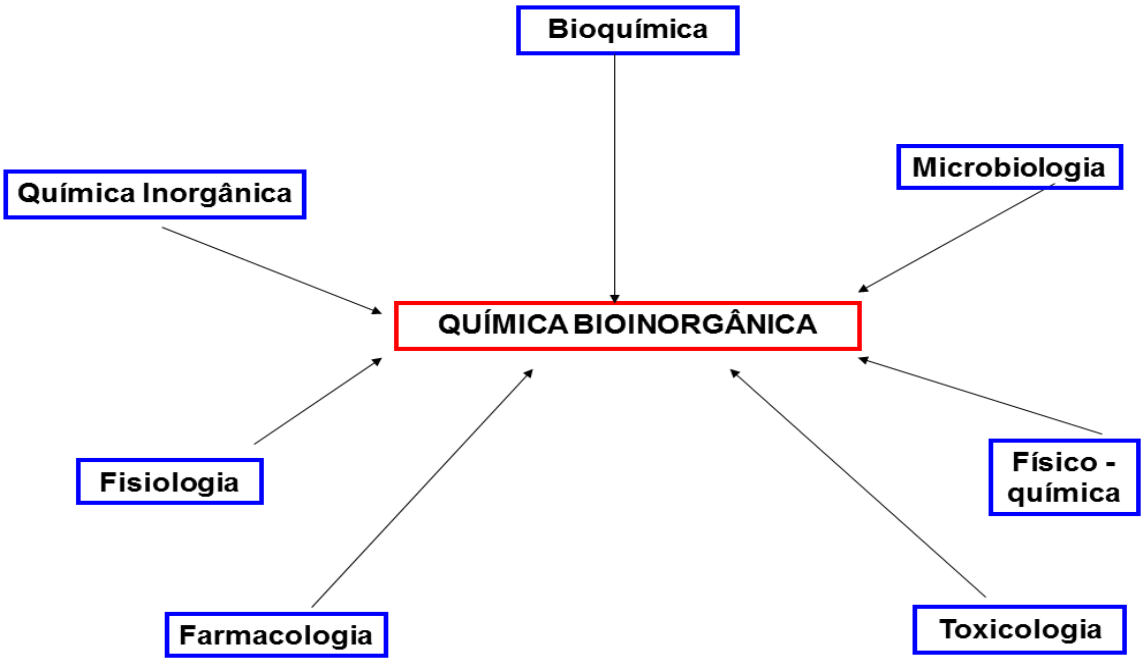


Figura 3. Interdisciplinaridade da Química Bioinorgânica. Fonte: Lippard, *et* al., 2005.

Um dos enfoques da Química Bioinorgânicase concentra no desenvolvimento de novos sistemas de suplementação de metais biológicos. Em particular, moléculas que apresentam interações metal-ligante específicas e de alta estabilidade, oferecem umaexcelente via para a exploração de novas e mais eficientes formas de suplementação. Em todos, os casos os sistemas de ligantes escolhidos devem ser semelhantes aos sistemas naturais,na tentativa de evitar ou minimizar efeitos colaterais (Satake, *et*. al, 2006; Farias *et*. al 2009).

A investigação de compostos miméticos à enzimas está em uma fase de

crescimento explosivo, devido aos conhecimentos já obtidos e pelo aumento do número de estruturas de raios-X, elucidando assim o sítio ativodemetaloenzimas. O interesse na compreensão do metabolismo de um dado metal e seu modo de ação, assim como avaliação da sua toxidade nos sistemas vivos, demonstra o papel vital que os elementos metálicos têm nos seres vivos (Mukherjee,1999; Fernandes, *et* al., 2010).

As comprovadas atividades terapêuticas apresentadas por estes compostos têm motivado à síntese, caracterização e subsequente investigações biológicas e bioquímicas.Este interesse pode ser percebido pelo crescente número de artigos publicados em diversas revistas nos últimos anos (Horn,*et* al., 2013; Palanimuthu,*et* al., 2013; Florea, *et* al., 2011).

Além do entendimento das características estruturais e funcionais de metaloproteínas (proteínas que contêm um íon metálico na sua estrutura), outro aspecto importante que está sob investigação é o desenvolvimento de novas formas farmacológicas, nas quais a liberação do elemento a suplementar possa ser controlada da maneira mais eficiente. Isso ajuda a manter níveis ótimos do elemento, aumenta sua atividade terapêutica e reduz o número de administrações requeridas durante o tratamento (Thompson, *et* al., 2006).

Sistemas que permitem a suplementação por via oral favorecem uma rápida mobilização dos complexos metálicos envolvidos desde o intestino até o sangue (Satake, *et* al., 2006; Baran, *et* al., 2008).A Figura 4 mostra exemplos de fármacos usados na suplementação de elementos metálicos e de uso terapêutico em geral. Entre os fármacos apresentados deve-se destacar o ^{133}xenônioque permite estimar o fluxo sanguíneo cerebral; o trisenox(trióxido de arsênio, As_2O_3) indicado para o tratamento de pacientes com leucemia aguda; o dotarem (ácido gadotérico) destinado ao diagnóstico através de Imagem por Ressonância Magnética (IRM); entre outros (Thompson, et al., 2006).

Figura 4. Fármacos usados na suplementação de elementos metálicos e de uso terapêutico em geral.Fonte: Thompson,*et*al., 2006.

As propriedades redox atribuídas aos íons metálicos presentes nos compostos de coordenaçãoatuam de forma complementar às atividades exibidas por compostos orgânicos usados como fármacos. Vários metais têm papel importante nos sistemas vivos, uma vez que estão associados àmoléculas como proteínas, e apresentam afinidade por moléculas cruciais para a vida, como a de oxigênio (O_2).Estes elementos são classificados segundo a sua abundância no organismo em: marjoritário, essencial, traço, micro-traço, entre outros de essencialidade discutida (Figura 5).O ferro é um elemento traço, vital para todos os organismos vivos com exceção de lactobacilos. Os elementos presentes em quantidades não determinada, não possuem sua função biológica muito bem compreendida (Thompson,*et* al., 2006).

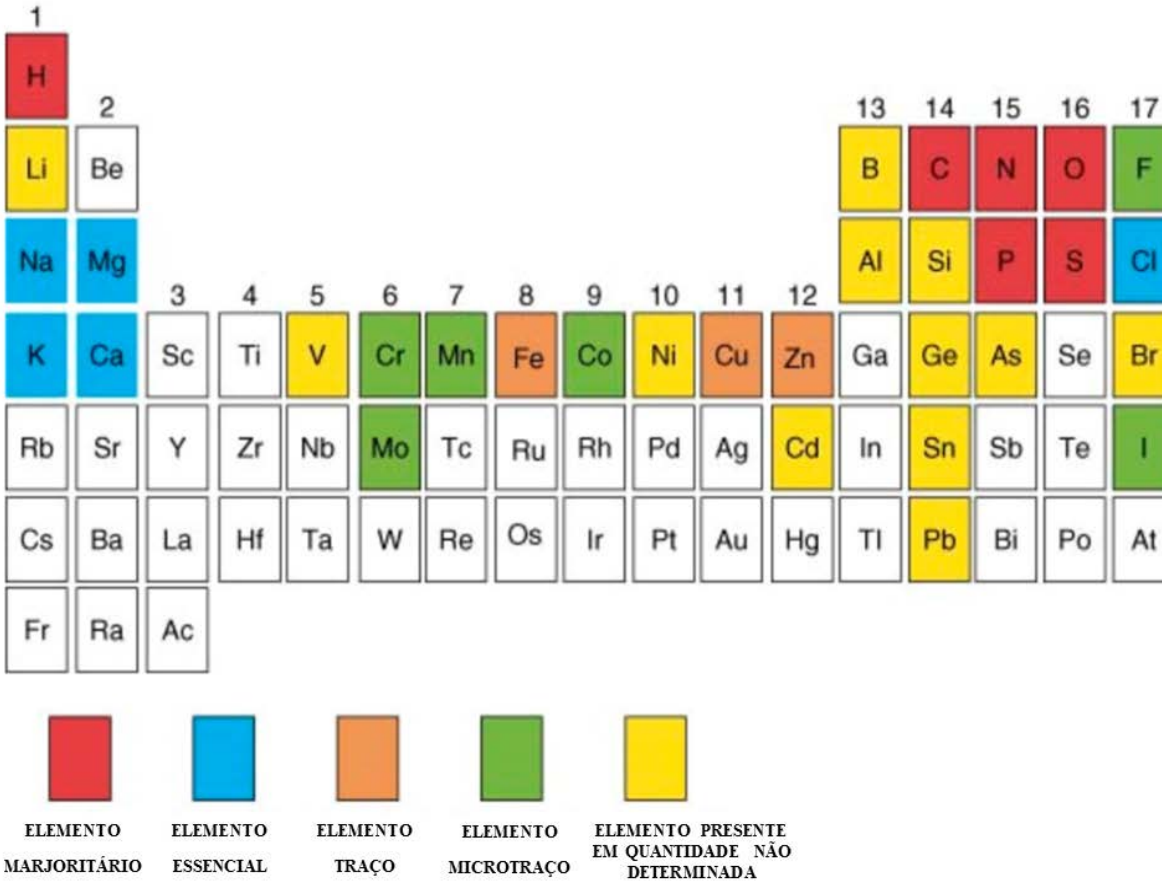


Figura 5. Tabela periódica dos elementos. Fonte: Thompson, *et*al., 2006.

1.2. Composição elementar dos seres vivos:

A dose adequada de um elemento químico permite um bom funcionamento dos processos metabólicos e fisiológicos e uma inter-relação equilibrada entre todosos sistemas e espécies presentes nesse organismo.No caso dos seres humanos, um amplo número de desordens e doenças está associado aos excessos ou deficiências de elementos metálicos (Baran,*et* al., 2008).

Os problemas associados aos excessos e as deficiências de elementos essenciais ocorrem também em animais, e estão relacionados com as características do ambiente geográfico no qual eles se desenvolvem, bem como com peculiaridades de suas dietas. Muitos dos sistemas de suplementação e eliminação de metais podem ser aplicados diretamente, ou com ligeiras

modificações, também na Medicina Veterinária (Satake,*et* al., 2006; Baran, *et* al., 2008).

A Tabela 1 apresentaa quantidadeespecífica adequada para os elementos que compõem os seres vivos. O ferro é o metal de transição mais abundante no organismo, e um humano adulto saudável deve conter cerca de 4 à 5 gramas desse elemento no corpo (http://ods.od.nih.gov/factsheets/IronHealthProfessional).

Tabela 1. Composição elementar média de um humano adulto.

	Elemento	Porcentagem (%)
Elementos majoritários e essenciais	O	62
	C	18
	H	10
	N	3
	Ca	1,5
	P	1
	S	0,25
	K	0,2
	Na	0,15
	Cl	0,15
	Mg	0,05
Elementos-traços e microtraços	Fe	0,006
	Zn	0,003
	Cu, F, Si, B, Br, Cr, Mn, Mo, Co, F, I	< 0,001

Adaptado da fonte: QNINT (Química Nova Interativa)

Segundo Paracelsus, de acordo com a concentração do elemento no organismo este pode atuar como veneno ou remédio. A homeostase caracteriza-se pelo equilíbrio entre os elementos, já que um influencia no

metabolismo do outro, diminuindo a absorção e sua disponibilidade (Lippard, *et* al., 2005). A Figura 6apresenta a homeostase sistêmica do ferro, cuja absorção é regulada a nível do intestino (duodeno).

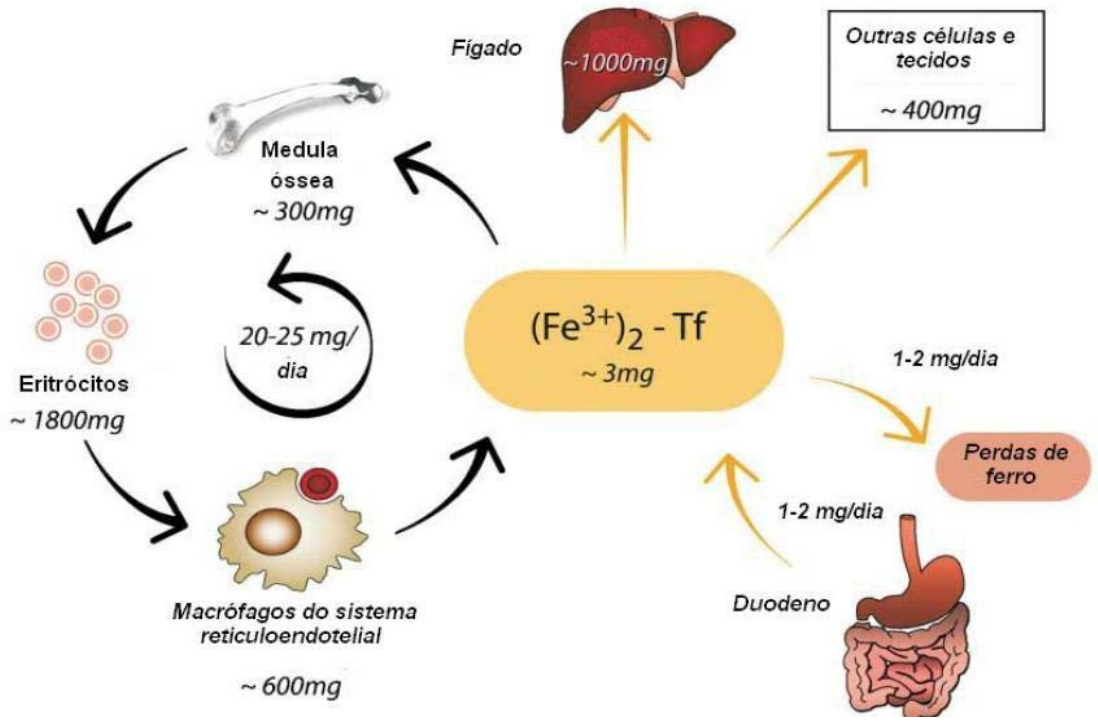


Figura 6. Ciclo do ferro no organismo. *Tf (transferrina). Fonte:Hentze, *et* al., 2004.

*A tranferrina é a proteína responsável pelo transporte de ferro no sangue. Esta promove a solubilização do Fe(III), e também se liga ao íon carbonato para a liberação posterior do ferro.

No intestino ocorre a absorção de ferro, na forma heme ou não proteica, presente nos alimentos. A transferrina transporta o Fe(III) até a medula óssea, onde este é reduzido para participar da formação dos eritrócitos (glóbulos vermelhos). O período de vida dos eritrócitos dura cerca de 120 dias, depois desse tempo estes são fagocitados pelas células do tecido epitelial, liberando o ferro novamente no ciclo. O organismo humano não é capaz de eliminar o ferro, salvo perdas menstruais ou por hemorragia. Quando em excesso o ferro pode ser estocado no fígado. A capacidade do organismo de armazenar o ferro serve para prover uma reserva interna e proteger o organismo dos efeitos tóxicos do ferro livre (Satake, *et* al., 2006).

Quando o ferro se acumula no organismo, este passa a interferir nas funções do coração, fígado e glândulas endócrinas.Seu excesso é

caracterizado por uma doença conhecida como hemocromatose,queleva à vasodilatação e danos ao fígado e rins (Baran,*et* al., 2008). O medicamento mais utilizado para facilitar e promover a excreção da sobrecarga de ferro no organismo é o desferral. Seu princípio ativo é o mesilato de desferroxamina, cuja estrutura está apresentada na Figura 7.

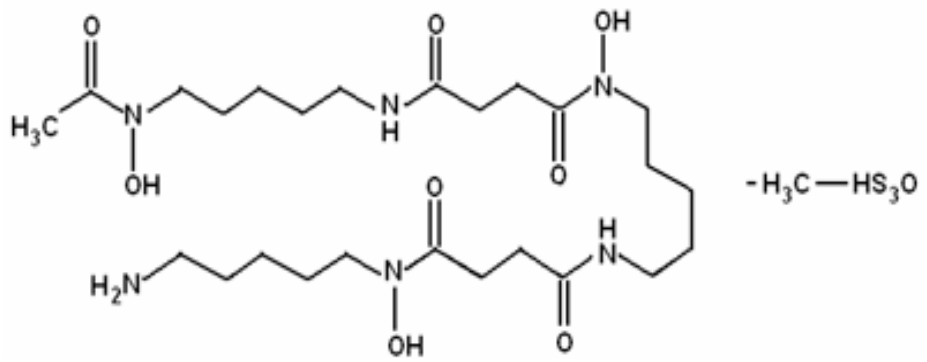


Figura7. Estrutura do mesilato de desferroxamina.

Fonte: *http://ltc.nutes.ufrj.br/toxicologia/mX.quelantes*

A remoção do metal tóxico, conhecida como processo de detoxificação, é baseada em: 1) remover da alimentação diária alimentos e bebidas que comumente contêm toxinas; 2) hidratação constante;3) uma dieta alimentar que supra as necessidades básicas de cada indivíduo. As principais fontes de intoxicação são os metais pesados, como o chumbo das soldas, canos de cobre, alumínio de utensílios domésticos, mercúrio das amálgamas (ligas metálicas) e peixes contaminados com o mesmo. A intoxicação por ferro ocorre em quantidade superiores 200 mg/kg de peso corpóreo, comuns em pessoas que se submetem a muitas transfusões de sangue (Lippard, *et* al., 2005).

O excesso de ferro gera radicais livres no organismo e pode causar danos aos tecidos como, por exemplo, à membrana celular, proteínas e DNA. Isso também ocorre devido a sua capacidade de atuar como catalisador na conversão de oxigênio molecular em espécies reativas de oxigênio - EROs (radicais superóxido, O_2^{-}•, hidroperoxil, HO_2•, e ohidroxil, OH•), por meio das reações de Fenton(Nelson,*et* al., 2004).

Quando a formação de espécies oxidantes excede a capacidade de eliminação destas moléculas pelo organismo ou o reparo de eventuais danos

moleculares, estabelece-se uma condição a qual chamamos de estresse oxidativo, que provoca danos a biomoléculas como DNA, lipídios e proteínas (Soares,*et al*., 2005). Antioxidantes são substâncias que reagem com radicais livres (espécies reativas de oxigênio) para impedir ou diminuir o estresse oxidativo.Estima-se que a atividade antioxidante de complexos de ferro esteja associada à capacidade dos mesmos em reagir com EROs e reproduzir a atividade de enzimas antioxidantes nativas (Day, 2009). O Esquema 1 apresenta exemplos de formação de radicais livres a partir de compostos de Fe(II).

$$Fe(II) + O_2 \rightarrow Fe(III) + O_2^{\cdot -}$$

$$Fe(II) + H_2O_2 \rightarrow Fe(III) + OH^- + OH^{\cdot}$$

Esquema 1. Formação de radicais livres a partir de compostos de Fe(II).

Já a deficiência de ferro pode causar além da popular anemia ferropriva, sensibilidades ósseas, irritabilidade e problemas de crescimento(Messner, *et* al., 1999; Baran,*et* al, 2008).Após a adolescência, as mulheres apresentam uma diminuição gradual do estoque de ferro devido às perdas sanguíneas menstruais e ao aumento da demanda de ferro na gravidez. Estudos recentes da Organização Mundial da Saúde (OMS) mostram que, em países em desenvolvimento, 47% das mulheres em idade reprodutiva são, pelo menos ligeiramente anêmicas (Satake, *et* al., 2006; Farias,*et* al., 2009).

Para garantir a absorção do ferro na alimentação é necessária, por exemplo, a ingestão concomitante de alimentos ricos em vitamina C (ácido ascórbico). A vitamina C reduz o ferro(III) a ferro(II) o que favorece a sua absorção, impedindo a formação de complexos com fosfatos.Os compostos utilizados na suplementação de ferro incluem diversos sais de Fe(II) e Fe(III), tais como sulfato ferroso ou férrico ($FeSO_4$ e $Fe_2[SO4]_3$, respectivamente), citrato férrico amoniacal, fumarato ferroso, gluconato ferroso, entre outros. Os sais ferrosos são absorvidos mais rapidamente que os férricos. Ligantes que atuam como sequestrantes de ferro podem atuar também como antibióticos, já que o ferro é essencial para o crescimento e reprodução de microorganismos (Baran, *et* al., 2008; Lippard, *et* al., 2005).

A Figura 8 apresenta a estrutura de alguns compostos clássicos que favorecem a absorção ou suplementação de ferro no organismo.

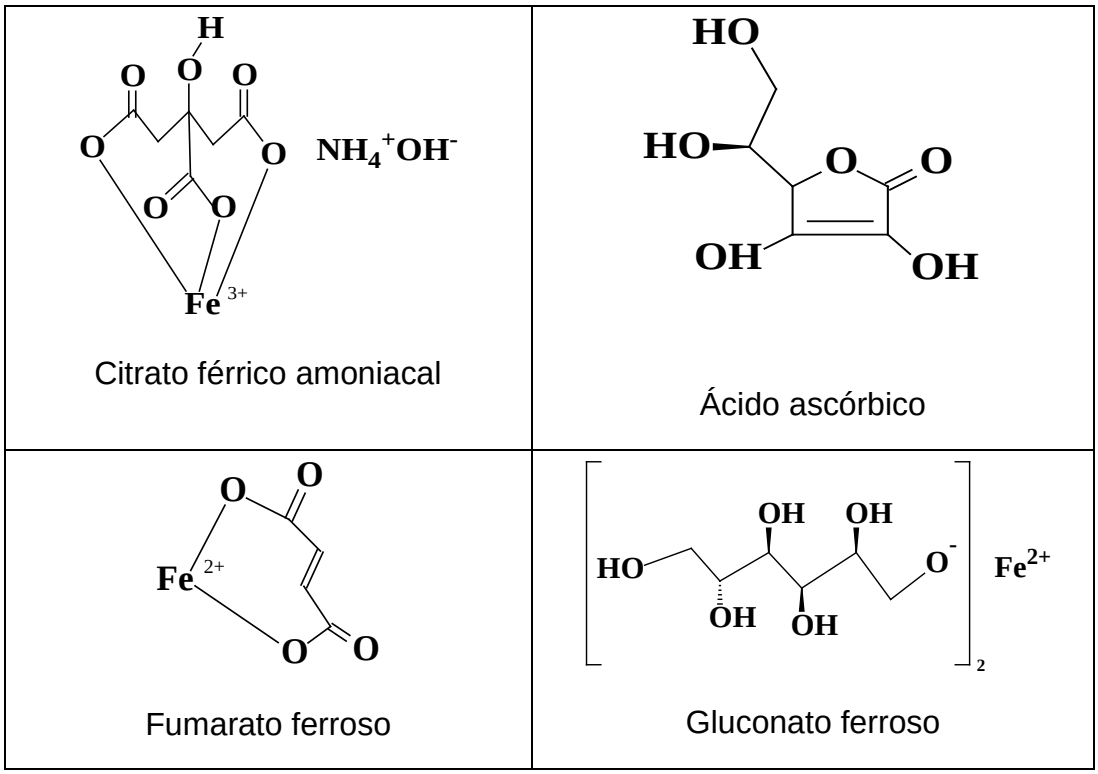


Figura 8. Compostos empregados na suplementação de ferro. Fonte: *Baran, et al., 2008.*

A deficiência de ferro aparece como o problema nutricional mais frequente no mundo, afetando em torno de 24% da população. Sua incidência nos países desenvolvidos oscila entre 4 e 10%, enquanto nos países em desenvolvimento esses números crescem dramaticamente até cerca de 40% (Baran, *et* al., 2008).Entre os medicamentos comercializados para suplementação de ferro podemos citar o anemofer, clusivol, ergohepat B12 e ferroplex (http://bulario.net/ferro/).

Em muitos países tenta-se reduzir o impacto dessa deficiência, suplementando, com ferro, o leite que se administra aos recém-nascidos e às crianças pequenas, já que o ferro essencial para o crescimento e reprodução dos organismos. Entre os alimentos ricos em ferro estão farinha de peixe, carne vermelha, pimentão, grãos integrais ou enriquecidos (nozes, castanhas e feijão), pão de cevada, entre outros (Baran, *et* al., 2008; Lippard, *et* al., 2005).

Cerca de 70% do ferro no organismo faz parte da constituição da

hemoglobina, proteína responsável pelo transporte de oxigênio. Mulheres grávidas precisam de um estoque adicional de ferro no organismo, pois se a criança nascer com uma quantidade de ferro insuficiente, sua capacidade respiratória pode ser comprometida.A Tabela 2 apresenta a quantidade diária de ferro que deve ser ingerida em cada etapa da vida.

Tabela 2. Recomendações para ingestão diária de ferro, segundo a idade e gênero.

	Faixa Etária	**Quantidade**
Bebês	7-12 meses	11 mg
Crianças	1-3 anos	7 mg
Crianças	4-8 anos	10 mg
Meninos e meninas	9-13 anos	8 mg
Meninos	14-18 anos	11 mg
Meninas	14-18 anos	15 mg
Homens	>19 anos	8 mg
Mulheres	19-50 anos	18 mg
Mulheres	> 50 anos	8 mg
Grávidas		27 mg

Fonte: NationalAcademy of Sciences; Dietary reference Intake for Iron

Os alimentos de fonte animal permitem uma absorção de ferro entre 20 a 30% do total do mineral que possuem em sua composição, enquanto os alimentos de origem vegetal permitem uma absorção em torno de 5% do total de ferro que possuem.Algumas frutas, como ameixa seca, acerola e goiaba, além de serem boas fonte de ferro, contêm alto teor de vitamina C, o que potencializa a absorção desse mineral pelo organismo. Entre os alimentos pobres em ferro são os doces e os alimentos ricos em carboidratos, como as massas, pães brancos, biscoitos e bolos. Alguns cereais integrais, como aveia, centeio, trigo, milho e cevada, apresentam em sua composição os fitatos (derivados do ácido fítico), que se associam ao ferro, dificultando sua absorção pelo organismo (http://ods.od.nih.gov/factsheets/IronHealthProfessional).

O uso de ferro elementar para complementar alimentostem voltado a despertar interesse nos últimos anos. Pode-se obter um pó de ferro finamente dividido por decomposição térmica do pentacarbonilferro ($[Fe(CO)_5] \rightarrow Fe + 5CO$)e esse pó é usado para enriquecer cereais como a farinha (e subsequentemente o pão amassadocom ela). Dessa forma, o ferro é facilmente absorvido e não gera efeitos colaterais indesejáveis. Experiências recentes têm demonstrado que muitos desses efeitos colaterais também podem ser minimizados, se forem utilizados complexos de ferro que liberam lentamente o elemento (Baran, *et* al., 2008).

1.3. A Química de coordenação do ferro:

O ferro é o segundo metal mais abundante da crosta terrestre, constituindo 6,2% do seu peso. Sua ocorrência na natureza se dá na forma dos óxidos hematita (Fe_2O_3), magnetita (Fe_3O_4) elimonita ($Fe_2O_3.3H_2O$), do carbonato siderita ($FeCO_3$), e pirita (FeS_2) (Atkins*et* al., 2010).

Os principais estados de oxidação do ferro são (+2) e (+3) e nesses estados de oxidação o ferro é dominado por complexoshexacoordenados de alto e baixo spin, embora compostos tetracoordenados com geometria tetraédrica, como o tetraclooroferrato (III)$[Fe^{III}C\ell_4]^-$ ou quadrática plana também sejam encontrados. Além disso, há também complexos de ferro zero, tais como pentacarbonilferro$Fe^0(CO)_5$, pentacoordenado com geometria bipiramidaltrigonal, e alguns metalocenos, como o ferroceno $[(Fe(C_5H_5)_2]$ (Lee, 1996).A Figura 9 apresenta alguns compostos de ferro com estado de oxidação zero.

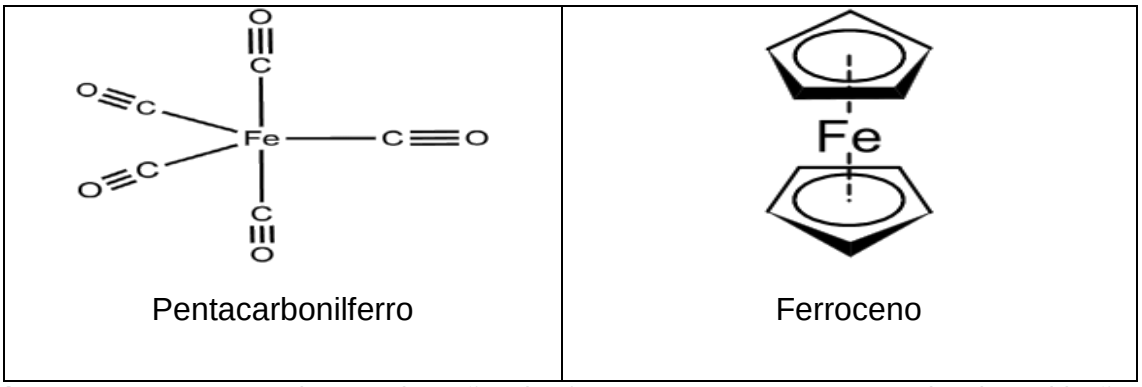


Figura 9. Compostos de coordenação de ferro que apresentam estado de oxidação

zero.Fontes: ChEBI (The databaseofChemicalEntitiesofBiologicalInterest); QNINT (Química Nova Interativa)

Os íons deFe(II) são extremamente solúveis em água, já altas concentrações de Fe(III) são difíceis de serem obtidas, devido à sua baixa solubilidade em água. Em pH 7 por exemplo, pouco ferro está solúvel no organismo na forma de $[Fe(OH_2)_6]^{3+}$, sendo sua concentração igual a 10^{-18} $mol.dm^{-3}$. Pela definição de Pearson, o ferro(III) é um ácido “duro” que prefere ligantes “duros”, tais como os doadores contendo oxigênio. O Fe(II), por sua vez, é menos “duro” que o ferro(III) de modo a favorecer a ligação com ligantes contendo nitrogênio e enxofre (Atkins,*et* al., 2010).

A configuração eletrônica do Fe(II) é [Ar] $3d^6$. Logo, complexos octaédricos com ligantes de campo fraco são de spin alto, possuindo quatro elétrons desemparelhados sendo, portanto, paramagnéticos. Os ligantes de campo forte provocam o emparelhamento dos elétrons em compostos contendo Fe(II). Dessa forma, geram complexos mais estáveis, resultando numa maior energia de estabilização do campo cristalino(EECC). Essa configuração torna tais complexos diamagnéticos (Atkins,*et* al., 2010).

Fe(III) tem configuração eletrônica [Ar] $3d^5$. Assim, complexos octaédricos formados por ligantes de campo fraco apresentam configuração eletrônica spin alto com cinco elétrons desemparelhados e EECC nula. Nesses compostos, bandas de absorção referentes às transições d-d são pouco intensas, pois são transições proibidas pelas regras de seleção de Laporte e de spin. Complexos de Fe(III) de spin baixo são obtidos com ligantes de campo forte, tais como CN^- e CO, nesses casos as transições d-d esperadas são encobertas por transições de transferência de carga (Lee, 1996).

A química de coordenação do ferro vem sendo estudada sob diversos aspectos, tais como: eletrônicos e nucleares via espectroscopia eletrônica, de ressonância paramagnética eletrônica (RPE) e Mössbauer; na mimetização de metaloenzimas; e na catálise (Börzel,*et* al., 2002; Horn,*et* al., 2010).

As propriedades eletrônicas, bem como a ativação e a transformação de substratos estão relacionadas ao número e tipos de ligantes coordenados ao

metal, bem como o seu arranjo geométrico ao redor do centro metálico, uma vez que a modificação de tais características modifica propriedadescinéticas e termodinâmicas, como por exemplo, o potencial redox (Börzel,*et* al., 2002).

1.4. Funções biológicas associadas à compostos metálicos:

O potencial do par redox do Fe(III)/Fe(II) é dependente do ambiente de coordenação. Isso permite aos sítios metálicos de ferro abranger quase toda faixa de potencial redox dos sistemas biológicos de acordo com o ambiente de coordenação, e justifica a necessidade de ferro que todos os organismos vivos apresentam para seu crescimento e para realizar processos metabólicos cruciais à sua existência (Satake,*et* al., 2006).

A presença do ferro em diversas enzimas com atividade de oxirredutasepode ser justificada pela capacidade que este elemento apresenta de aceitar e doar elétrons prontamente, interconvertendo-se entre a forma férrica Fe(III) e ferrosa Fe(II). Dependendo do ambiente de coordenação, o potencial redox Fe(II)Fe(III) varia de -500mV à 600mV(Nelson, *et* al., 2004).

Nas reações de oxi-redução, o metal constitui o sítio ativo onde ocorre a reação (por exemplo, a decomposição de H_2O_2 em H_2O e O_2catalisada pela catalase, uma enzima que contém ferro, ou a oxidação de sulfito a sulfato, catalisada pela sulfito-oxidase, uma enzima que contém molibdênio). Em processos ácido-base, o metal também é o sítio ativo onde ocorre a formação da ligação covalente com o ligante (Silva, *et* al., 2010).

A Química Bioinorgânica tem contribuído para o conhecimento detalhado do metabolismo dos diferentes elementos presentes nos seres humanos. Assim, tem-se reunido informações sobre captação, transporte, utilização e armazenamento da maioria dos elementos da tabela periódica. Os papéis desempenhados pelos elementos inorgânicos e seus compostos são: (i) transporte e ativação do oxigênio, (ii) funções catalíticas em reações de oxi-redução (incluindo oxigenação) e reações ácido-base (iii) transporte de elétrons (iv) aspecto estrutural (Baran, *et* al., 2008; Fernandes *et* al., 2010).

O transporte do oxigênio se realiza normalmente utilizando proteínas que

contêm ferro (por exemplo, hemoglobina) ou, eventualmente, cobre (hemocianina), ambas representadas na Figura 10. Nesses casos, forma-se uma ligação entre o centro metálico e a molécula de oxigênio, sem reação redox no caso da hemoglobina, e com redução do O_2 no caso da hemocianina (Baran, *et* al., 2008).

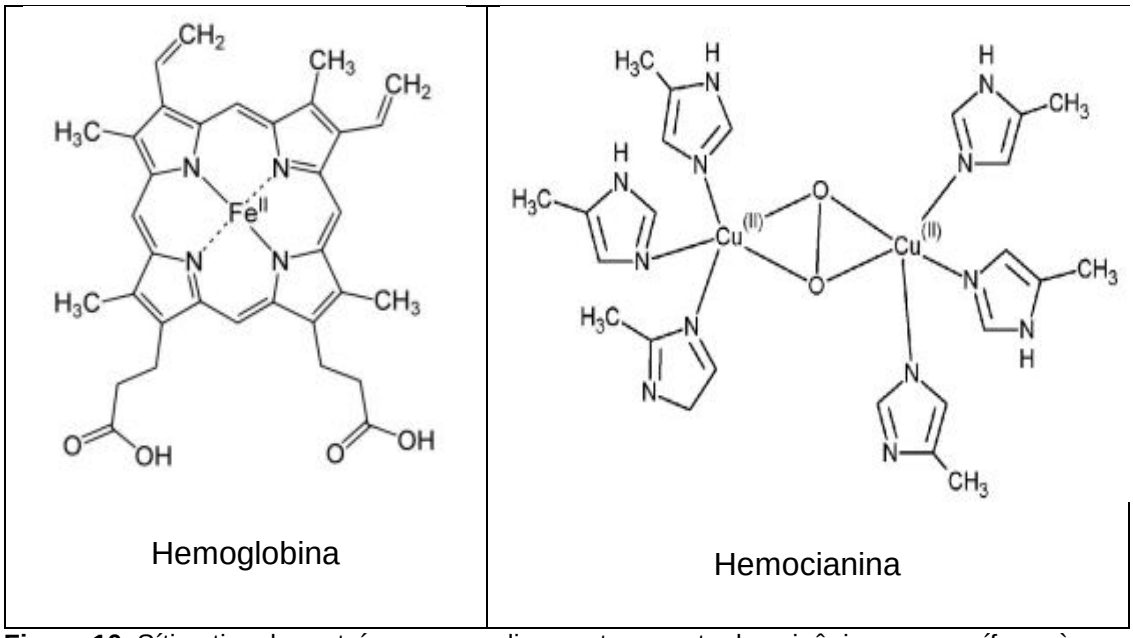


Figura 10. Sítio ativo de proteínas que realizam o transporte de oxigênio, em mamíferos à esquerda e em moluscos e artrópodes à direita. Fonte: Wikipédia

Em relação à função estrutural de metais pode-se citar a participação de fosfatos de cálcio na formação das estruturas ósseas. Desse modo, muitas vezes a união de um cátion metálico a um determinado sítio de uma biomolécula (por exemplo, uma proteína) é essencial para obter-se uma estrutura espacial adequada que lhe permita realizar alguma função pré-determinada(Mukherjee,*et al*., 1999; Baran, *et* al., 2008).

No transporte de elétrons são utilizados metais que podem apresentar mais de um estado de oxidação (manganês, ferro e cobre, por exemplo). Isto é, os sistemas que os contêm podem receber elétrons de um agente redutor (capaz de doar elétrons) e transferi-los depois a outro oxidante (capaz de receber elétrons). Entre as proteínas de ferro que realizam o transporte de elétrons podemos citar os citocromos e a ferredoxina (Figura 11) (Satake, *et* al.,

2006).

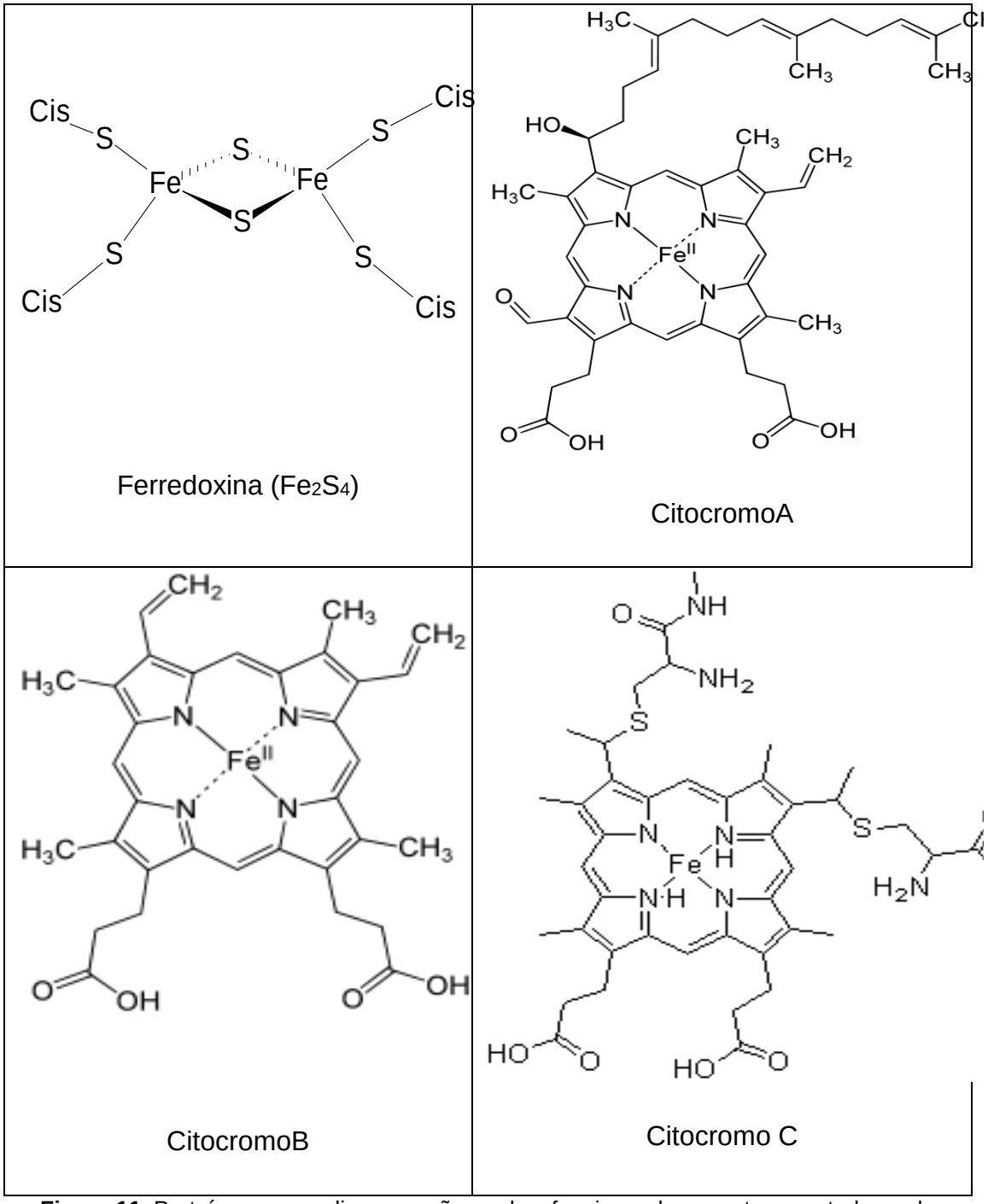


Figura 11. Proteínas que realizam reações redox, funcionando como transportadoras de elétrons. Fonte: (wikibooks.org/wiki/Bioquímica/Cadena_de_Transporte_de_Electrones)

O potencial de redução padrão do átomo de ferro no grupo heme de um citocromo depende da sua interação com as cadeias laterais da proteína e, portanto, é diferente para cada citocromo (Lehninger, *et* al., 2011).

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo geral:

- Síntese e caracterização de dois compostos de coordenação de ferro(III), contendo ligantes derivados do naftol.

2.2. Objetivos específicos:

- Caracterizar os ligantes sintetizados pelas técnicas de espectroscopia no Infravermelho (IV) e Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio (RMN de ^{1}H), e quando sólidos, através também de Ponto de Fusão (P.F.) e análise elementar (CHN).
- Caracterizar os compostos de coordenação de ferro(III) por espectroscopias no Infravermelho (IV) e Eletrônica (UV-Vis), análise elementar (CHN), determinação do ponto de fusão, caracterização eletroquímica (voltametria cíclica e medidas de condutividade) e caracterização por ESI(+)-MS e ESI(+)-MS/MS. Todas estas análises serão realizadas no LCQUI/UENF.

3. METODOLOGIA:

3.1. CARACTERIZAÇÃO FÍSICO-QUÍMICA:

As sínteses dos ligantes e dos complexos foram realizadas utilizando-se solventes de grau PA adquiridos de fontes comerciais (Aldrich, Acros, Vetec, Synth e Merck). As reações foram realizadas sob agitação magnética e para aquelas que necessitaram de aquecimento, foram utilizadas placas de agitação com aquecimento marca Fisatom ou Fisher e termômetro para o controle da temperatura do banho. Quando necessário, as reações orgânicas foram concentradas no evaporador rotatório marca Fisatom. As reações orgânicas foram acompanhadas por análise cromatográfica em camada delgada (CCD) (sílica gel 60 F254 – Merck).

3.1.1. Espectroscopia de ressonância magnética nuclear:

Os espectros de RMN de ^{1}H foram registrados em um espectrômetro Jeol modelo eclipse+ 400, operando a 400 MHz para ^{1}H, utilizando-se clorofórmio deuterado como solvente para dissolução das amostras.

3.1.2. Espectroscopia no infravermelho:

As análises por espectroscopia no infravermelho dos compostos sintetizados foram realizadas utilizando-se um espectrômetro de infravermelho Shimadzu FT-IR 8300. As amostras sólidas foram analisadas em pastilha de KBr, já as amostras oleosas foram analisadas na forma de filme sobre pastilhas de KBr. A região do espectro analisada foi de 4000 a 400 cm^{-1}.

3.1.3. Análise elementar (C, H, N):

As determinações das porcentagens do teor de carbono, hidrogênio e nitrogênio foram realizadas em um analisador elementar Thermo Scientific, modelo FLASH 2000 CHNS/O Analyzer. A quantificação é feita via calibração externa para estabelecer o erro da análise com os padrões de referência sólidos cistina e metionina.

3.1.4. Condutimetria:

As medidas de condutividade foram realizadas em um condutivímetro de bancada microprocessado Biocristal modelo PHN. Utilizou-se acetonitrila grau espectroscópico como solvente e concentrações de 1,0 x 10^{-3} $mol.dm^{-3}$ das espécies analisadas. O condutivímetro foi previamente calibrado com uma solução padrão de KCℓ (1412 $\mu S.cm^{-1}$ a 25 ºC).

3.1.5. Espectroscopia eletrônica:

Os espectros eletrônicos (200-800 nm) foram obtidos em um espectrofotômetro de UV-Vis Varian, modelo Cary 50 Bio. As leituras foram realizadas em cubetas de quartzo com caminho óptico de 1 cm, utilizando-se acetonitrila grau espectroscópico.

3.1.6. Espectrometria de massas com ionização por electrospray (ESI(+)- MS e ESI(+)-MS/MS):

Os espectros de massas (modo MS) foram obtidos empregando-se um espectrômetro de massas MicroTOF LC Bruker Daltonics. A técnica de ionização utilizada foi a de ionização por electrospray em modo positivo (ESI(+)-MS). Os compostos de coordenação são dissolvidos em metanol/água (1:1) e injetados diretamente no equipamento.

3.1.7. Voltametria Cíclica:

Os voltamogramas cíclicos foram obtidos empregando-se um potenciostato/galvanostato da Auto Lab, modelo PGSTAT 10-Eco Chemie. Os experimentos foram realizados sob atmosfera de argônio, utilizando-se a seguinte configuração de eletrodos:

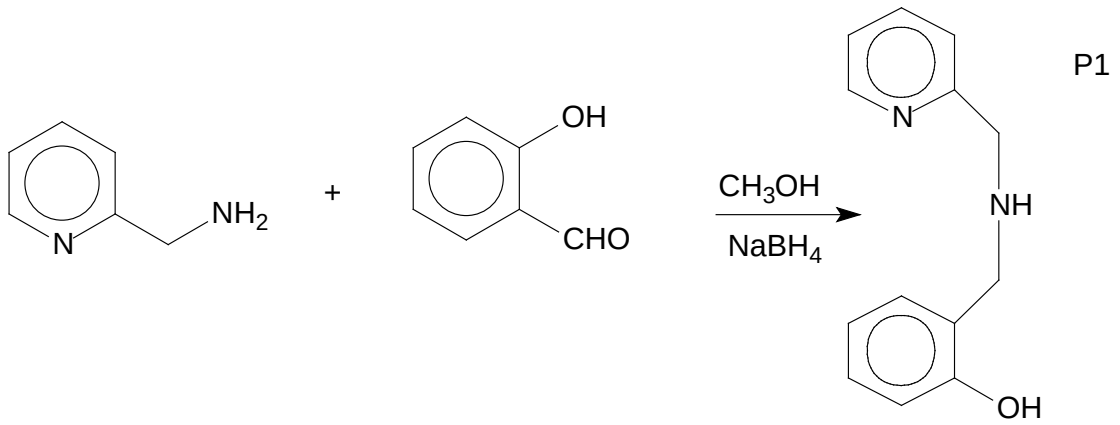
- Eletrodo de trabalho: carbono vítreo;
- Eletrodo auxiliar: platina;
- Eletrodo de referência: Prata/Cloreto de prata (Ag-AgCℓ).

Os voltamogramas cíclicos foram obtidos em diversas velocidades de varredura de acordo com o comportamento de cada composto. O eletrólito utilizado foi o perclorato de tetrabutilamônio (0,1 mol.dm^{-3}) em acetonitrila, o qual possui $E_{1/2}$ de 0,364 V *vs* eletrodo normal de hidrogênio (ENH), baseado no sinal do padrão interno do ferroceno.

3.2 – SÍNTESE DOS COMPOSTOS ORGÂNICOS:

3.2.1. Síntese do (2-hidroxibenzil)(2-piridilmetil)amina (L1)

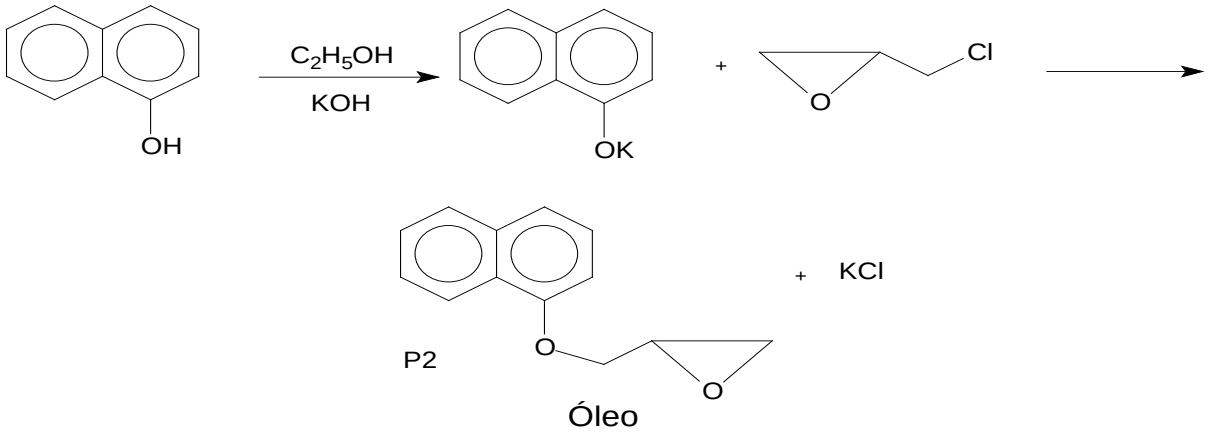
O precursor P1 (usado para obtenção dos ligantes L2 e L3) foi sintetizado a partir da reação de condensação entre 2-(aminometil)piridina e salicilaldeído, com formação de base de Schiff, seguida da redução com borohidreto de sódio em metanol. A reação foi acompanhada por CCD (cromatografia em camada delgada), utilizando etanol como eluente e obtendo-se um sólido branco como produto final. Rendimento: 0,04mol / 8,5g (46%). Ponto de Fusão: 58º C.



Esquema 2. Rota sintética para obtenção do precursor P1 (NEVES *et al.*, 1993).

3.2.2. Síntese do precursor 2-(1-naftiloximetil)oxirano (P2)

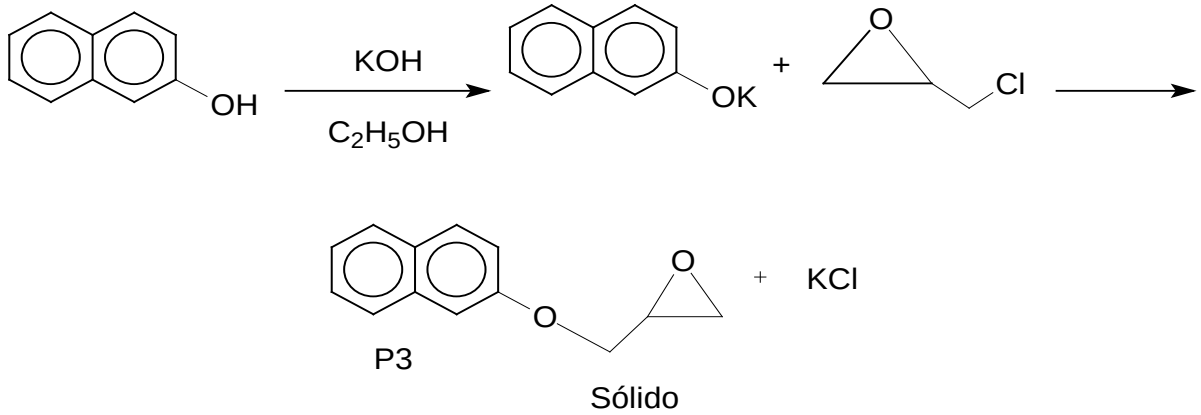
Em um balão reagiu-se α-naftol e KOH, em etanol. Após 10 minutos sob agitação magnética à temperatura ambiente, foi adicionado lentamente 1-cloro-2,3-epóxipropano. A solução foi mantida sob agitação magnética à temperatura ambiente por 48h e a reação foi acompanhada por CCD, empregando hexano e acetato de etila como eluentes na proporção 9:1. Obteve-se um óleo castanho que foi usado para obtenção do ligante final L1. Rendimento: 0,07mol / 13g (92%).



Esquema 3. Rota sintética para obtenção do precursor P2 (LOPES, 2012).

3.2.3. Síntese do precursor 2-(2-naftiloximetil)oxirano (P3)

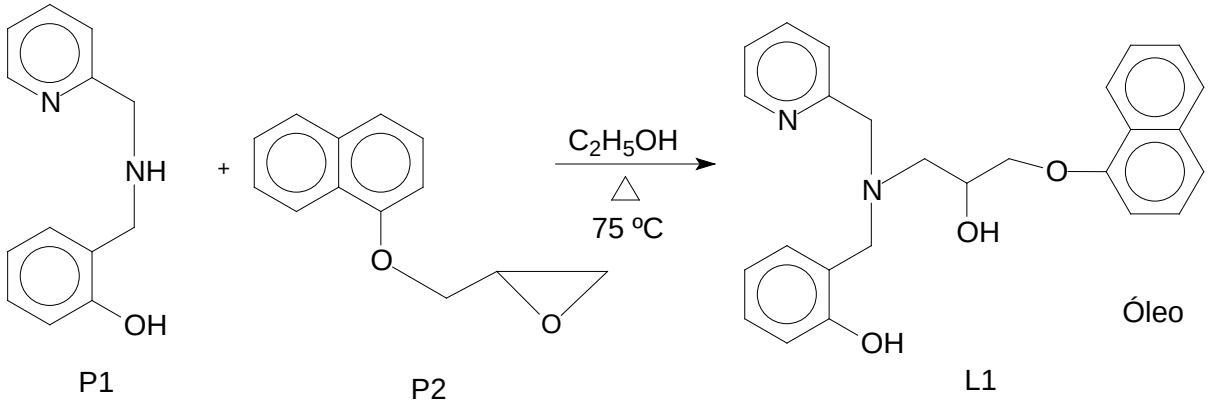
A rota sintética do precursor P3 (usado para obtenção do ligante L2) foi realizada a partir da reação do β-naftol com 1-cloro-2,3-epóxipropano, em meio básico. A solução foi mantida sob agitação magnética à temperatura ambiente por 24h e a reação foi acompanhada por CCD, empregando-se hexano e acetato de etila como eluentes na proporção de 9:1. Obteve-se um sólido branco. Rendimento: 0,05mol / 9,4 g (68%). Ponto de Fusão: 48ºC.



Esquema 4. Rota sintética para obtenção do precursor P3 (LOPES, 2012).

3.2.4. Síntese do 1-[2-hidroxibenzil(2-piridilmetil)amino]-3-(1-naftiloxi)-2-propanol (L1)

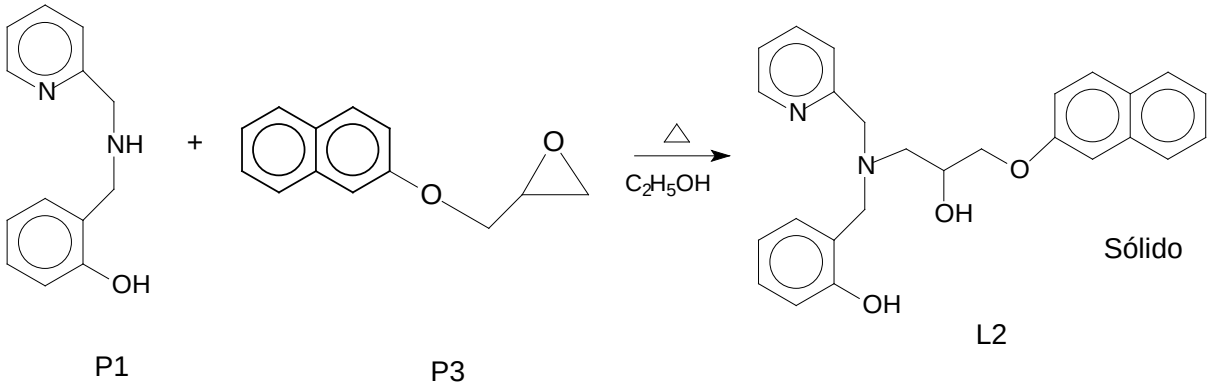
Reagiu-se o precursor (2-hidroxibenzil)(2-piridilmetil)amina (P1) e o precursor 2-(1-naftiloximetil)oxirano (P2), em etanol, sob agitação magnética a 75ºC por 5 dias, sendo a reação acompanhada por CCD, empregando-se hexano e acetato de etila como eluentes, na proporção estequiométrica de 6:4. Obteve-se um óleo castanho. Rendimento: 0,018mol / 7g (88%).



Esquema 5. Rota sintética para obtenção do ligante L1 (LOPES, 2012).

3.2.5. Síntese do 1-[2-hidroxibenzil(2-piridilmetil)amino]-3-(2-naftiloxi)-2-propanol (L2)

O ligante L2 foi sintetizado a partir da reação entre o precursor (2-hidroxibenzil) (2-piridilmetil)amina (P1) e o precursor 2-(2-naftiloximetil)oxirano (P3), em etanol. A solução foi mantida sob agitação magnética, à temperatura ambiente. A reação foi acompanhada por CCD, empregando-se acetato de etila e hexano como eluentes, na proporção de 6:4. Obteve-se um sólido branco. Rendimento: 0,02mol / 7,2 g (92%). Ponto de Fusão: 140ºC.



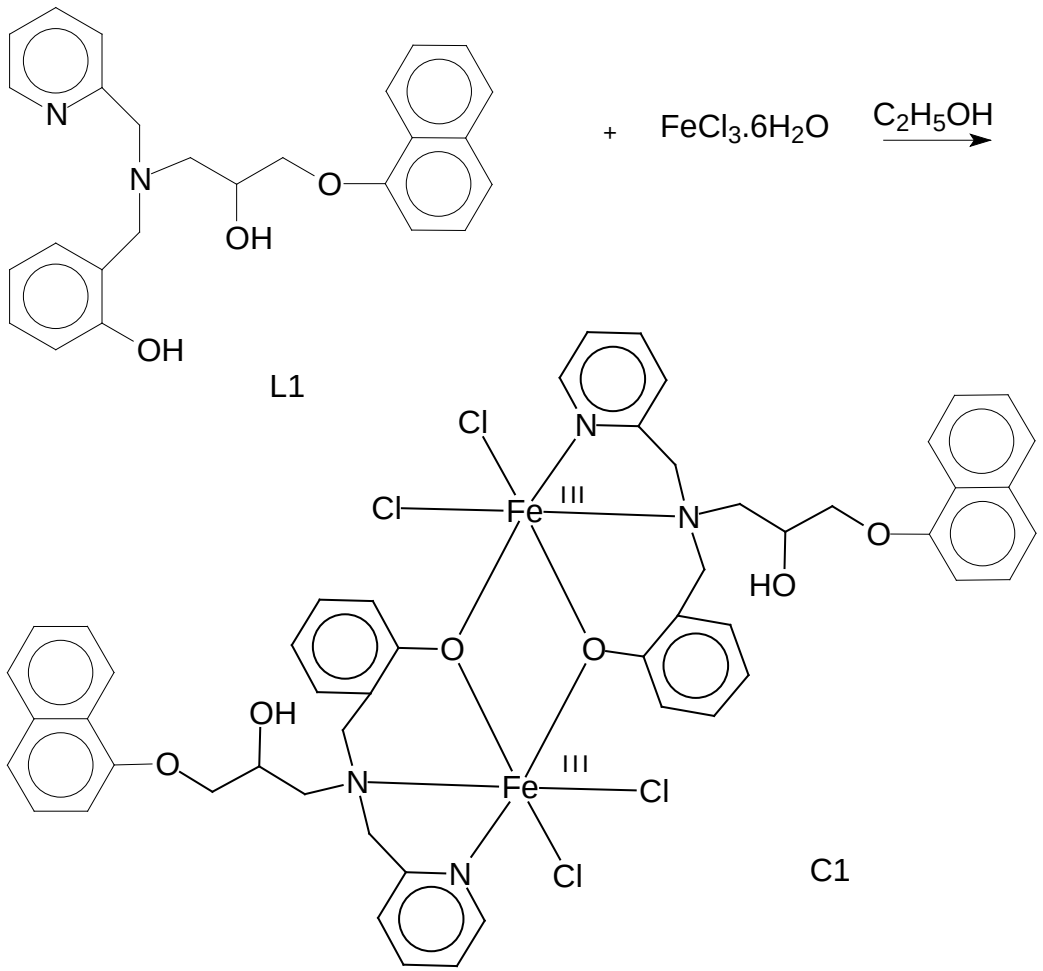
Esquema 6. Rota sintética para obtenção do ligante L2 (LOPES, 2012).

3.3. SÍNTESE DOS COMPOSTOS DE COORDENAÇÃO DE FERRO(III):

Os dois complexos de ferro(III) foram obtidos através das reações de complexação, sob refluxo, por 2 horas, entre os respectivos ligantes (L1 – L2) com o sal $FeC\ell_3.6H_2O$, utilizando etanol como solvente. As propostas de estrutura dos compostos de ferro consideram que o centro metálico está hexacoordenado.

3.3.1. Síntese do Ferro-alfanaftol-HBPA (C1):

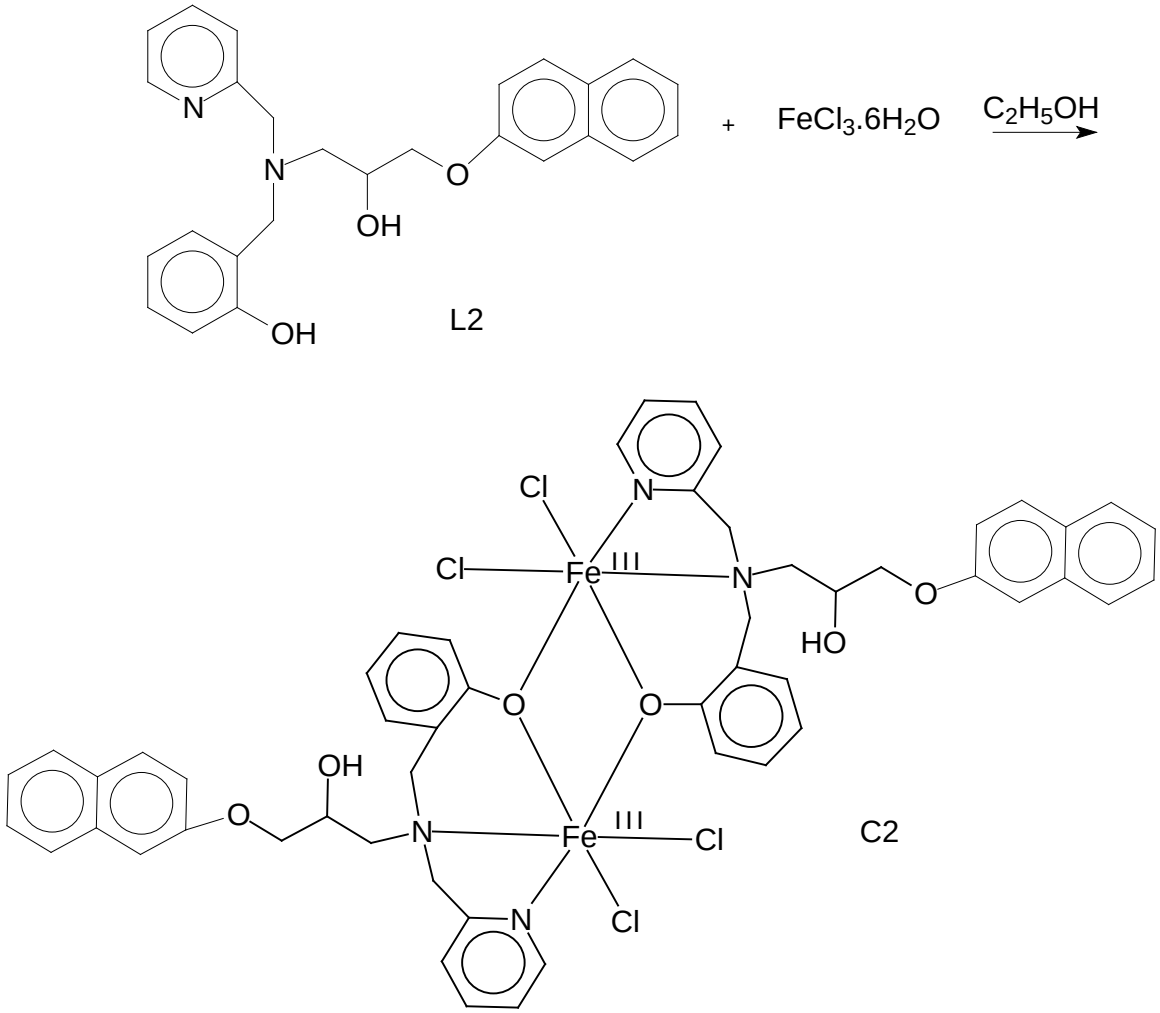
Em um béquer, adicionou-se 10 mL de uma solução etanólica do ligante L1 (0,414 g; 1,0 mmol) em uma solução etanólica de $FeC\ell_3.6H_2O$ (0,270 g, 1 mmol) (Esquema 8). A reação foi refluxada por 2h sendo obtido um sólido azul como produto, o qual foi lavado com álcool isopropílico gelado e seco ao ar. O composto foi recristalizado em acetonitrila/metanol (1:1) e mantido em dessecador. Rendimento: 0,25mmol / 0,276 g; (49%). Ponto de fusão: 160ºC.



Esquema 7. Rota sintética para obtenção do composto de coordenação C1.

3.3.2. Síntese do Ferro-betanaftol-HBPA (C2):

Em um béquer adicionou-se 10mL de uma solução etanólica do ligante L2 (0,414 g; 1,0 mmol), em uma solução etanólica de $FeC\ell_3.6H_2O$ (0,270 g, 1 mmol) (Esquema 9). A reação foi refluxada por 2h sendo obtido um sólido azul como produto, o qual foi lavado com álcool isopropílico gelado e seco ao ar. O composto foi recristalizado em acetonitrila/metanol (1:1) e mantido em dessecador. Rendimento: 0,467g; 83%. Ponto de fusão:145ºC



Esquema 8. Rota sintética para obtenção do composto de coordenação C2.

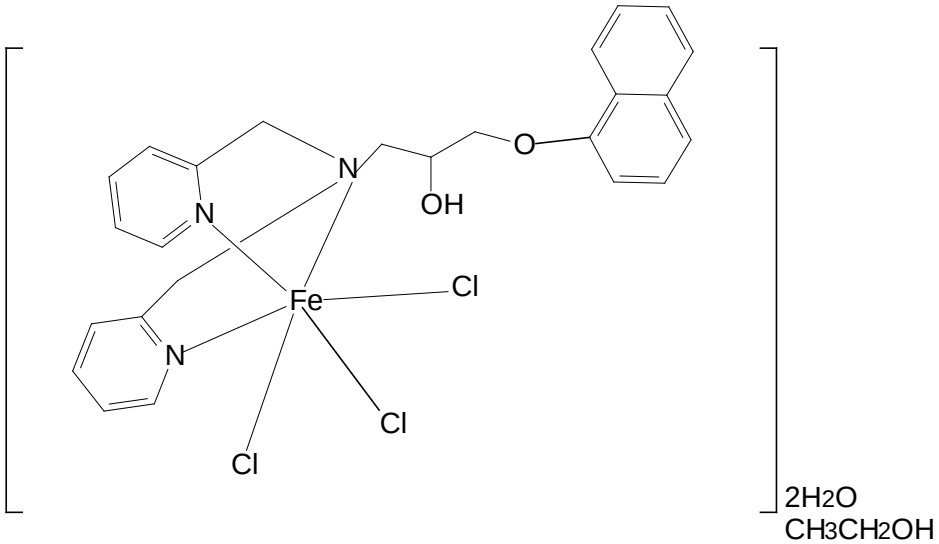
As estruturas apresentadas nos Esquemas 7 e 8 com a proposta de compostos binucleares de ferro, contendo pontes fenolato e íons cloretos coordenados ao metal só foram obtidas a partir da caracterização físico-química dos compostos de coordenação C1 e C2, que será apresentada na sequência deste trabalho.

3.3.3. Síntese do Ferro-alfanaftol-BMPA (C3):

O complexo C3 (Esquema 9) foi obtido a partir da reação de uma solução de etanol (20 mL) contendo 0,398g (1,0 mmol) do ligante 1-bis(2- piridilmetil)amino-3-(1-naftiloxi)-2-propanol (L2) com uma solução de etanol (10 mL) contendo 0,270g (1,0 mmol) de $FeCl_3.6H_2O$. A solução, de coloração marrom, foi mantida em refluxo por 2 horas e filtrada no mesmo dia (logo após o balão ter resfriado). No dia seguinte observou-se a precipitação de um sólido marrom. Rendimento: 0,339 g (62%). Ponto de fusão: 138 ºC.

3.3.4. Síntese do Ferro-betanaftol-BMPA (C4):

O complexo C4 (Esquema 10) foi obtido a partir da reação de uma solução de etanol (20 mL) contendo 0,398g (1,0 mmol) do ligante 1-bis(2- piridilmetil)amino-3-(1-naftiloxi)-2-propanol (L2) com uma solução de etanol (10 mL) contendo 0,270g (1,0 mmol) de $FeCl_3.6H_2O$. A solução, de coloração marrom, foi mantida em refluxo por 2 horas e filtrada no mesmo dia (logo após o balão ter resfriado). No dia seguinte observou-se a precipitação de um sólido marrom. Rendimento: 0,339 g (62%). Ponto de fusão: 145 ºC



4. RESULTADOS E DISCUSSÃO:

4.1- CARACTERIZAÇÕES FÍSICO-QUÍMICAS DOS COMPOSTOS ORGÂNICOS:

Após sintetizados, os precursores e os ligantes foram caracterizados pelas técnicas de espectroscopia no Infravermelho (IV) e Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio (RMN de ^{1}H), e quando sólidos, através também de Ponto de Fusão (P.F.) e análise elementar (CHN), a fim de confirmar a obtenção e pureza de tais compostos. Desta forma, são apresentados a seguir os dados das caracterizações realizadas e os respectivos dados da literatura.

4.1.1 - Caracterização do precursor (2-hidroxibenzil)(2-piridilmetil)amina - P1

As Tabelas 3, 4 e 5 apresentam os dados de Espectroscopia no Infravermelho, Análise Elementar (CHN) e Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio (RMN ^{1}H), respectivamente, obtidos para o precursor P1.

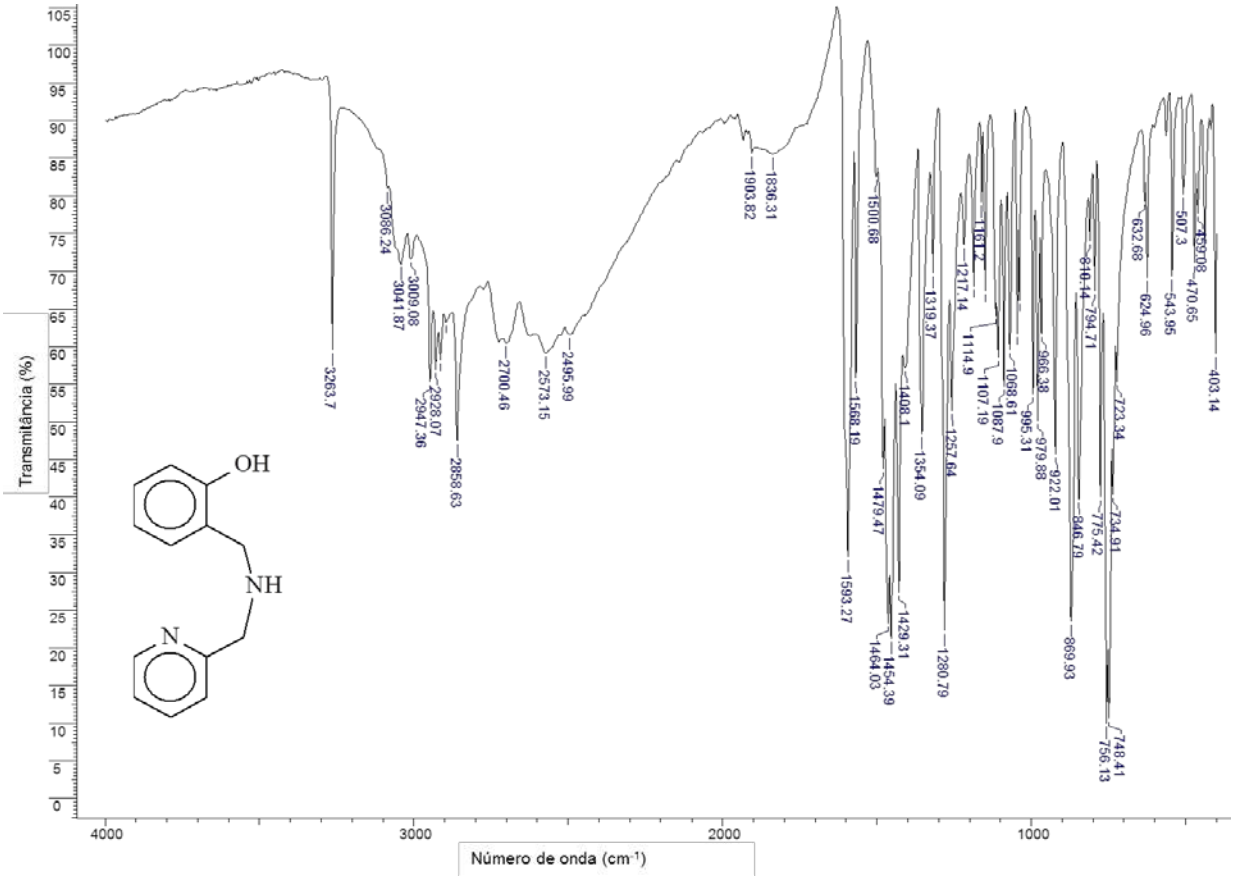


Figura 12. Espectro na região do infravermelho para o precursor P1, obtido em pastilha de KBr.

No espectro de infravermelho do precursor P1 observam-se as bandas de deformação axial do anel aromático (C=C e C=N) em 1593 - 1429 cm^{-1} e as bandas em 756 e 748 cm^{-1}, características do anel 1,2-dissubstituído do grupo piridínico.

A região alargada entre 3100 e 2500 cm^{-1} é atribuída à sobreposição do grupo hidroxila (OH) de fenol, das deformações axial de C-H aromático em 3041 e 3009 cm^{-1} e C-H alifático em 2947 e 2858 cm^{-1}. O singleto observado em 3263 cm^{-1} é característico de amina secundária (NEVES *et al.*, 1993).

Tabela 3. Principais bandas observadas no espectro na região do infravermelho para o precursor P1 e suas respectivas atribuições.

Absorção (cm^{-1})	**P1**	**Literatura***
ν NH	3263	3263
ν OH	3100 - 2500	3200 - 2000
ν $CH_{aromático}$	3041, 3009	3040, 3009
ν_{as} CH_2	2947	2947
ν_s CH_2	2858	2862
ν C=C e C=N	1593 - 1429	1589, 1566, 1458, 1427
ν C-O	1280	1280
ν C-N	1107	1111
γ-CH[a] ; β-anel[b]	756, 748	756, 748

*Fonte: NEVES, 1993. a= deformação C-H fora do plano de aromáticos polinucleares e heteroaromáticos; b= deformação do anel de piridina.

Dados de análise elementar (C, H, N), apresentados na Tabela 4, confirmam a obtenção do precursor P1, o qual apresenta em sua composição treze átomos de carbono, catorze átomos de hidrogênio, dois átomos de nitrogênio e um átomo de oxigênio, confirmando peso molecular de 214 g/mol e fórmula molecular $C_{13}H_{14}N_2O$.

Tabela 4. Dados de análise elementar (CHN) para o precursor P1.

	%C	**%H**	**%N**
Teórico	72,86	6,59	13,07
Experimental	72,49	6,85	13,35

No espectro de RMN ^1H do precursor P1 são observados sete sinais. Na faixa de 8,6 a 6,7 ppm encontram-se os sinais referentes ao prótons aromáticos, totalizando oito átomos de hidrogênio. O espectro apresenta ainda dois simpletos (3,9 e 3,8 ppm) referentes aos quatro hidrogênios alifáticos dos metilenos. Os hidrogênios referentes à amina secundária e ao O-H do fenol não foram observados.

A Tabela 5 apresenta os dados de RMN ^{1}H com as atribuições e comparações com valores relatados na literatura para o precursor P1.

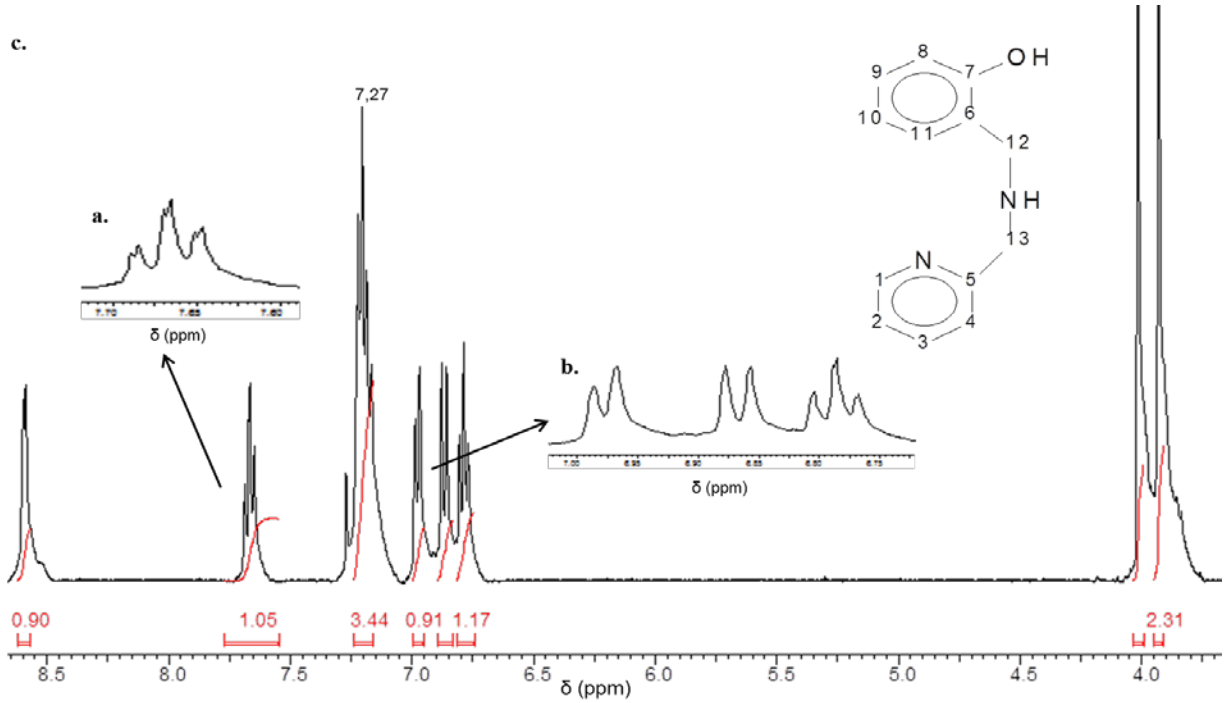
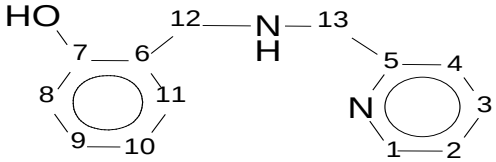


Figura 13. Espectro de RMN ^{1}H para o precursor P1, obtido em $CDCl_3$. a) Ampliação da região entre 7,70 e 6,75 ppm. b) Ampliação da região entre 7,00 e 6,75 ppm. c) Espectro original.

Tabela 5. Dados de RMN ^{1}H para o precursor P1 obtidos em $CDCl_3$, com sua atribuições e comparações com valores relatados literatura.



Atribuição P1	δ_H obtido	δ_H literatura*
CH		
1	8,60 (dd, J_{1-2}=5,31; J_{1-3}=1,65)	8,58 (1H aromático)
3	7,65 (dt, J_{3-2}=J_{3-4}= 7,69; J_{3-1}=1,65)	7,65 (1H aromático)
2,4,9	7,16-7,24 (m)	7,23 (3H aromático)
11	6,95 – 7,00 (d, J_{11-10}=7,32)	6,97 (1H aromático)
8	6,84 – 6,89 (m)	6,86 (1H aromático)
10	6,75 – 6,81 (dt, J_{10-9}=J_{10-11}= 7,32; J_{10-8}= 0,92)	6,78 (1H aromático)
CH_2		
12	3,89 (s)	3,89 (2H, alifáticos)
13	4,00 (s)	4,00 (2H, alifáticos)

* Fonte: NEVES, 1993. d= dupleto; dd= dupleto duplo; dt= dupleto triplo; m= multipleto; s= simpleto.

4.1.2 Caracterização do precursor 2-(1-naftiloximetil)oxirano – (P2)

As Tabelas 6 e 7 apresentam os dados de Espectroscopia no Infravermelho e Ressonância Magnética Nuclear de ^{1}H, respectivamente, para o precursor P2.

O espectro de infravermelho apresenta bandas de deformação axial de C-H aromático em 3053 e 3003 cm^{-1}, deformação angular no plano de C-H aromático em 1101 cm^{-1} e de deformação axial de C=C do anel aromático entre 1595 e 1396 cm^{-1}. A presença do grupo CH_2 é confirmada pelo aparecimento das bandas de deformação axial assimétrica e simétrica, em 2926 cm^{-1} e 2875 cm^{-1}, respectivamente.

As bandas de deformação axial referentes à ligação C-O são observadas em 1271 e 1240 cm^{-1}, respectivamente. A banda larga em 3481 cm^{-1} é atribuída à ligação de hidrogênio de solvente ou de água de hidratação que interage com a molécula orgânica, devido a este precursor ser um óleo.

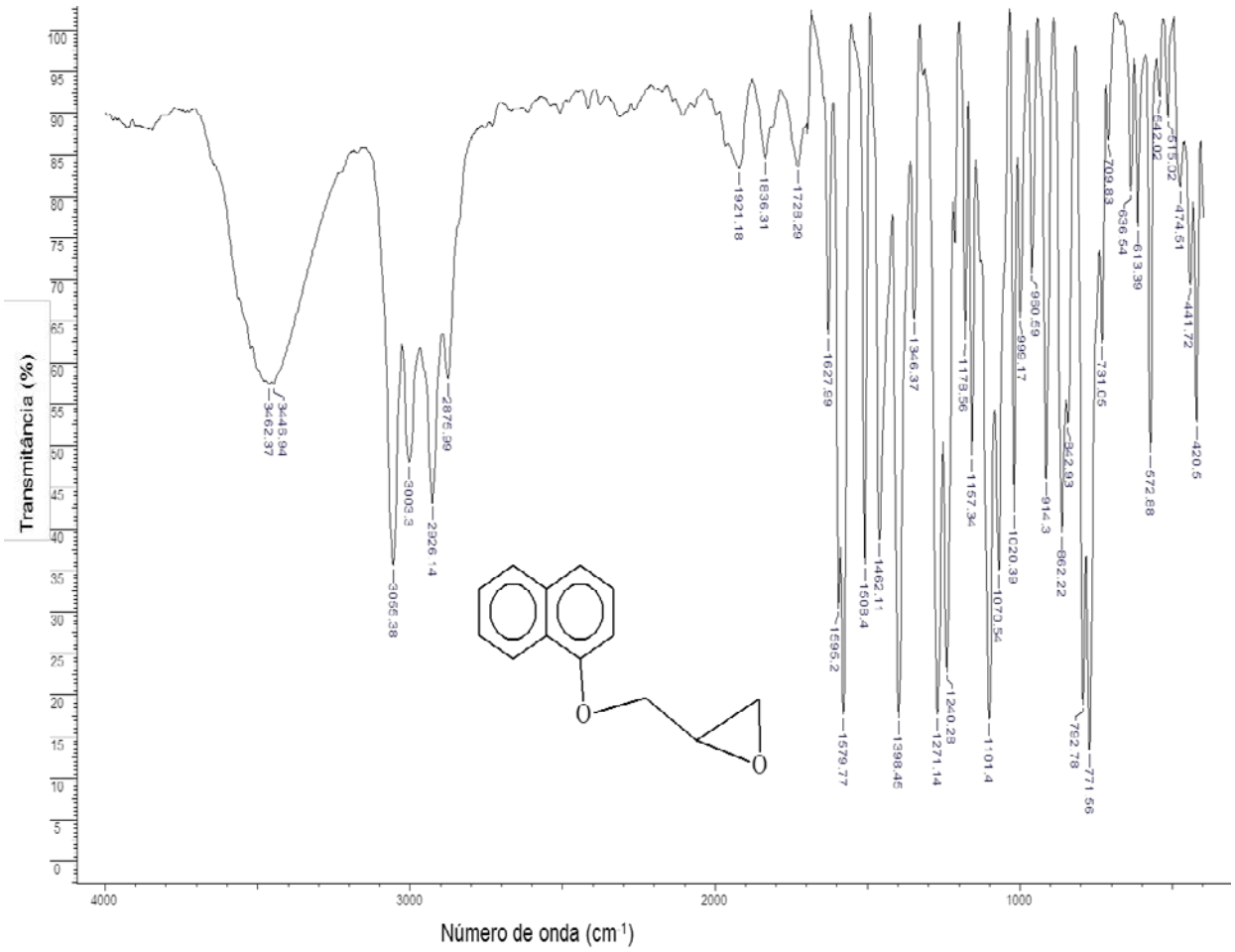


Figura 14. Espectro na região do infravermelho para o precursor P2, obtido em filme de KBr.

Tabela 6. Principais bandas observadas no espectro na região do infravermelho para o precursor P2 e suas respectivas atribuições.

Absorção (cm^{-1})	P2	Literatura*
ν OH	3462	3482
ν $CH_{aromático}$	3055, 3003	3055, 3003
$ν_{as}$ CH_2	2926	2926
$ν_s$ CH_2	2875	2874
ν C=C	1595 - 1398	1595, 1579, 1508, 1462, 1396
ν C-O	1271, 1240	1271, 1240
δ $CH_{aromático}$	1101	1101
CH^a	771, 731	771

*LOPES, 2012; a= deformação C-H fora do plano de aromáticos polinucleares e heteroaromático.

No espectro de RMN ^1H do precursor P2 são observados cinco sinais entre 2,85 e 4,39 ppm referentes aos átomos de hidrogênio alifático e do epóxido. Na região entre 6,80 ppm e 8,35 ppm verificam-se os sinais atribuídos aos hidrogênios aromáticos. O átomo de hidrogênio aromático H_2, observado em 6,80 ppm, apresenta-se mais blindado em virtude de estar localizado na posição orto em relação ao substituinte do anel aromático (SILVERSTEIN e WEBSTER, 2000).

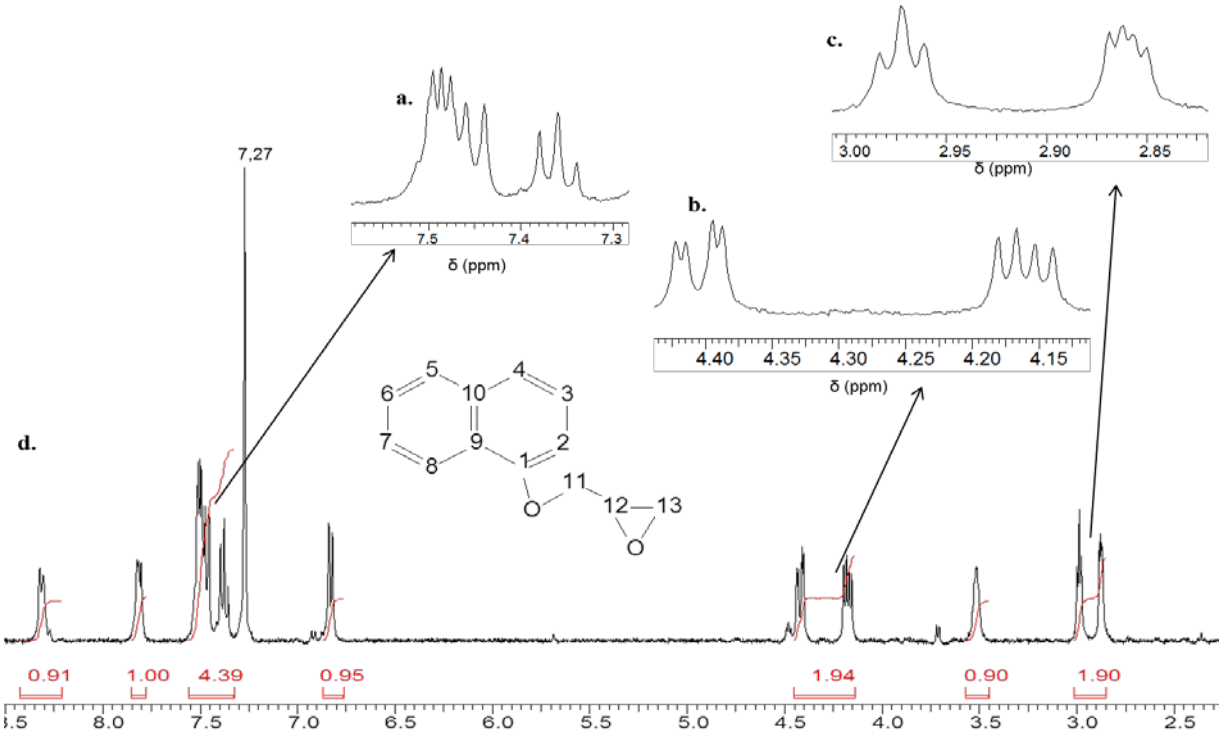
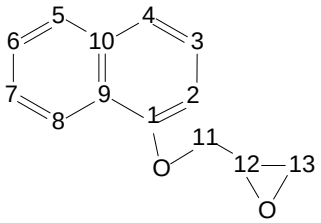


Figura 15. Espectro de RMN ^1H para o precursor P2, obtido em $CDCl_3$. a) Ampliação da região entre 7,58 e 7,30 ppm. b) Ampliação da região entre 4,46 e 4,12 ppm. c) Ampliação da região entre 3,02 e 2,84 ppm. d) Espectro original.

Tabela 7. Dados de RMN de ^1H para precursor P2, obtidos em $CDCl_3$, suas atribuições e comparações com dados relatados na literatura.



Atribuição P2	δ_H obtido ($CDC\ell_3$)	δ_H literatura* ($CDC\ell_3$)
CH		
8	8,3 – 8,4 (m)	8,29 – 8,31 (1H aromático)
5	7,8-7,9 (m)	7,78 – 7,81 (1H aromático)
6, 7	7,49-7,56 (m)	7,49 - 7,52 (2H aromático)
3	7,34-7,43 (t, J_{3-2}=J_{3-4}= 7,9)	7,36 (1H aromático)
4	7,42-7,47 (d; J_{4-3} = 7,6)	7,45 (1H aromático)
2	6,80 (d; J_{2-3} = 7,7)	6,83 (1H aromático)
12	3,45-3,55 (m)	3,47–3,51 (1H éter cíclico)
CH_2		
11	4,10 – 4,22 (m); e 4,35-4,45 (dd; J_{11-11}= 11,0; J_{11-12}= 5,6)	4,14; 4,39 (2H alifático)
13	2,80-2,95 (m) ; e 2,96-3,02 (t, J_{13-12}= J_{13-13}=4,9)	2,84; 2,96 (2H éter cíclico)

*Fonte: LOPES, 2012. d=dupleto; dd=duplo dupleto; m=multipleto; s=simpleto; t=tripleto.

4.1.3 Caracterização do precursor 2-(2-naftiloximetil)oxirano – (P3)

As Tabelas 8, 9 e 10 apresentam os dados de Espectroscopia no Infravermelho, Análise Elementar (CHN) e Ressonância Magnética Nuclear de ^1H, respectivamente, obtidos para o precursor P3. Os precursores P2 e P3 são isômeros de posição, onde estes precursores apresentam, respectivamente, o anel aromático “α” e “β” substituídos. Apesar de serem semelhantes estruturalmente, foram observadas pequenas variações nos valores de número de onda (espectroscopia de infravermelho) e de deslocamentos químicos (RMN ^1H), devido também ao fato do precursor P2 ser um óleo e P3 ser sólido. Essas pequenas diferenças confirmam a formação de um outro composto orgânico.

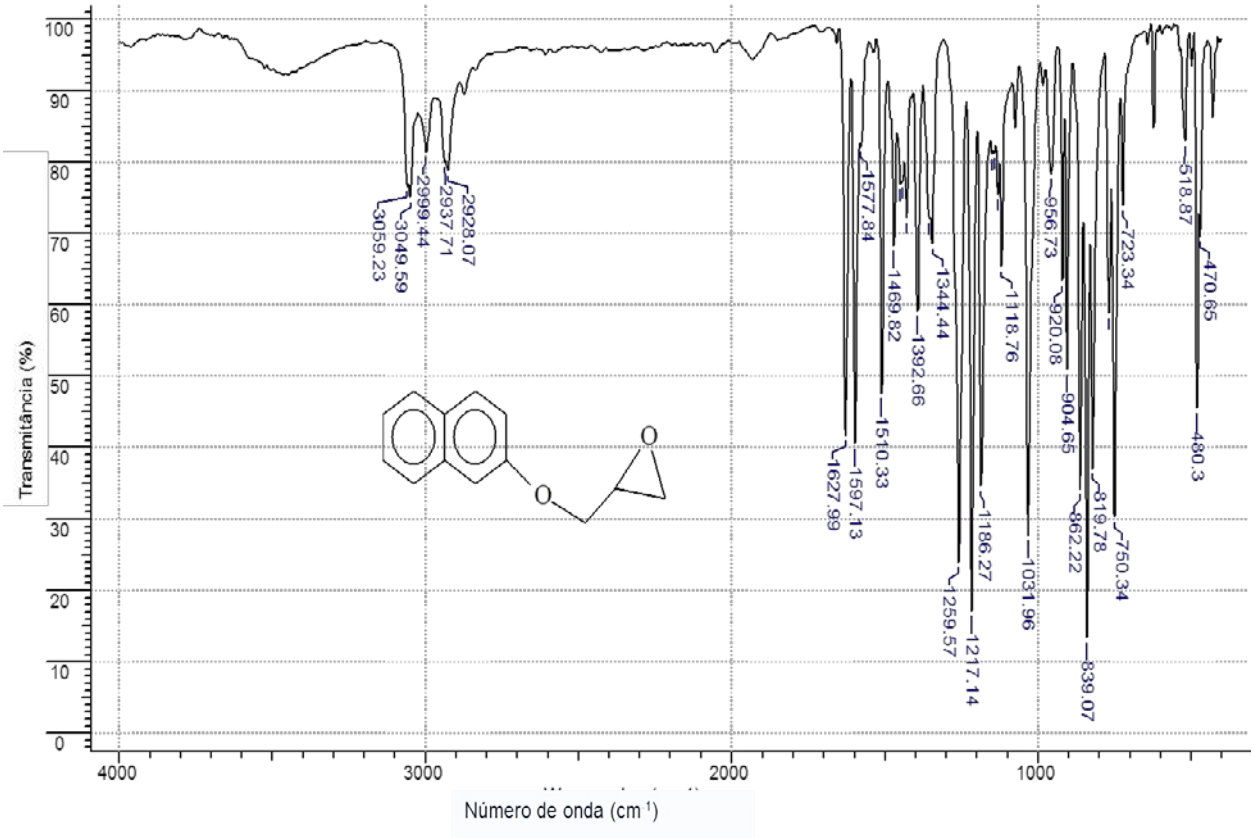


Figura 16. Espectro na região do infravermelho para o precursor P3, obtido em pastilha de KBr.

O espectro no infravermelho apresenta bandas de deformação axial de C-H aromático entre 3059 e 3049 cm^{-1}, deformação angular no plano de C-H aromático em 1217 e 1186 cm^{-1} e deformação axial de C=C, características do anel aromático, entre 1627 e 1392 cm^{-1}. As bandas de deformação axial assimétria e simétrica do grupo metileno (CH_2) são observadas, respectivamente, em 2937 e 2928 cm^{-1}. Foram observadas bandas de deformação C-H fora do plano de heteroaromáticos e de deformação do anel aromático polinuclear em 750 cm^{-1}. O sinal em 1259 cm^{-1} indica a presença do grupo C-O do éter alifático e do epóxido.

Tabela 8. Principais bandas observadas no espectro na região do infravermelho para o precursor P3 e suas respectivas atribuições.

Absorção (cm^{-1})	P3	Literatura*
ν OH	-	-
ν $CH_{aromático}$	3059, 2999	3057, 3001
ν_{as} CH_2	2928	2924
ν_s CH_2	2870	2874
ν C=C	1627 - 1392	1629, 1599, 1508, 1469, 1388
$\nu_{as, s}$ C-O-C	1259	1258
δ CH $_{aromático}$	1217, 1186	1217, 1184
CH^a	750	748

*LOPES, 2012; a= deformação C-H fora do plano de aromáticos polinucleares e heteroaromáticos.

Dados de análise elementar (C, H, N), apresentado na Tabela 9, confirma a obtenção do precursor P3, que apresenta em sua composição treze átomos de carbono, doze átomos de hidrogênio, dois átomos de oxigênio, resultando em um peso molecular de 200 $g.mol^{-1}$ e fórmula molecular $C_{13}H_{12}O_2$.

Tabela 9. Dados da Análise elementar (CHN) para o precursor P3.

	%C	%H	%N
Teórico	77,98	6,04	-
Experimental	77,91	6,02	-

O espectro de RMN ^1H para o precursor P3 apresenta sinais com deslocamentos químicos entre 2,78 e 3,50 ppm, referentes aos átomos de hidrogênio do anel do epóxido. Os átomos de hidrogênio metilênicos H_{11} apresentam deslocamentos químicos entre 4,08-4,15 ppm (H_{11b}) e entre 4,30-4,45 ppm (H_{11a}). Na região entre 7,1 à 7,8 ppm verificam-se os sinais referentes aos átomos de hidrogênio aromáticos. Os átomos de hidrogênio aromáticos H_8 (7,10 ppm) e H_6 (7,19 ppm), que estão em posição orto em relação ao substituinte do anel, apresentam-se mais blindados devido à maior densidade eletrônica.

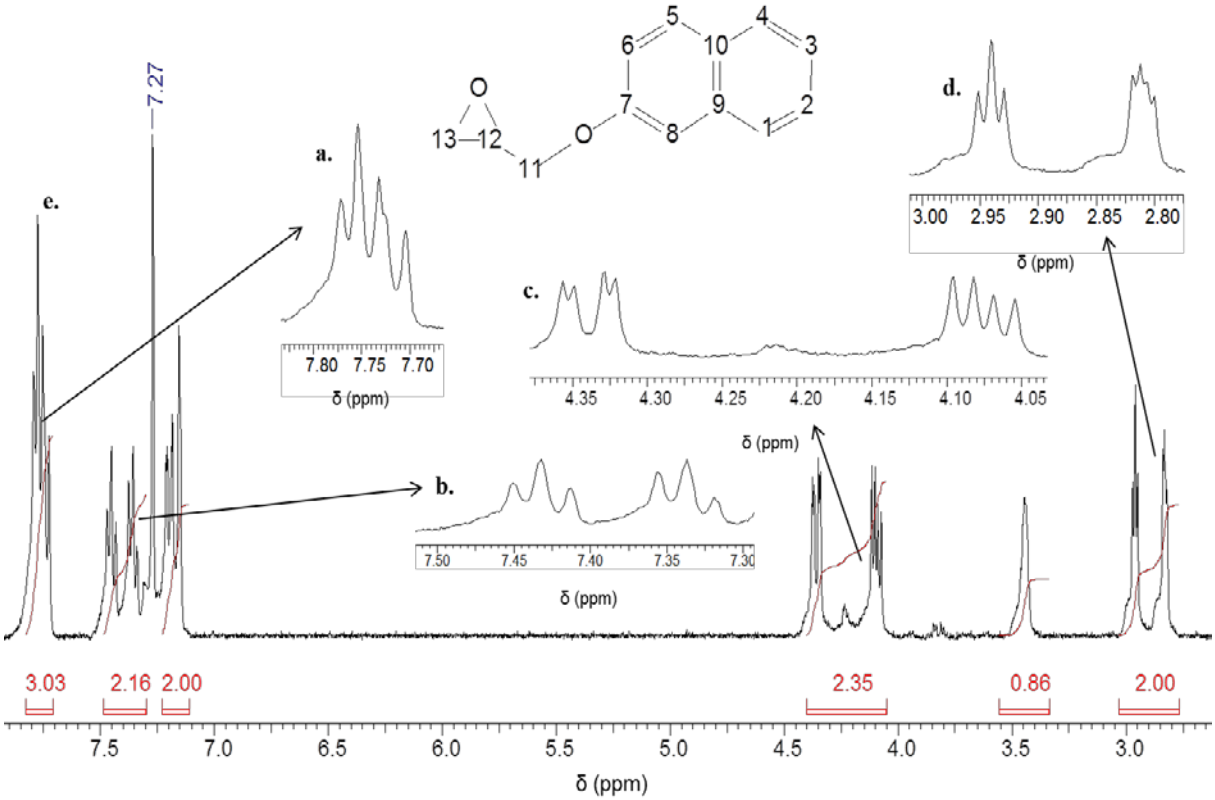
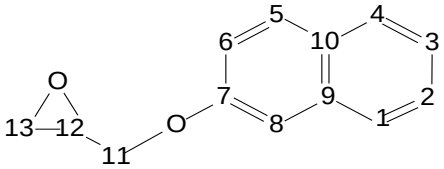


Figura 17. Espectro de RMN ^{1}H para o precursor P3, obtido em $CDCl_3$. a) Ampliação da região entre 7,82 e 7,70 ppm. b) Ampliação da região entre 7,51 e 7,30 ppm. c) Ampliação da região entre 4,36 e 4,04 ppm. d) Ampliação da região entre 3,00 e 2,81 ppm. e) Espectro original.

Tabela 10. Dados de RMN ^{1}H para o precursor P3, obtidos em $CDCl_3$, e suas respectivas atribuições e comparações com valores relatados na literatura.



Atribuição	δ_H obtido	δ_H literatura* ($CDCl_3$)
CH		
1, 4, 5	7,71-7,82 (m)	7,71-7,78 (3H, aromático)
2	7,41-7,46 (m)	7,42-7,46 (1H, aromático)
3	7,30-7,40 (m)	7,32-7,36 (1H, aromático)
6	7,15 (dd; J_{6-5} = 3,8; J_{6-8}=2,3)	7,19 (1H, aromático)
8	7,11 (m)	7,14 (1H, aromático)
12	3,45-3,40 (m)	3,42 (1H, éter cíclico)
CH_2		
11	4,05-4,10 (m); e 4,32-4,37 (dd; J_{11-11} = 11,1; J_{11-12} = 2,9)	4,08; 4,35 (2H, alifático)
13	2,81 (m); e 2,94 (t; J_{13-13} = 4,8; J_{13-12} = 4,2)	2,82; 2,95 (2H, éter cíclico)

*Fonte: LOPES, 2012. d=dupleto; dd=dupleto duplo; m=multipleto; s=simpleto; t=tripleto.

4.1.4 Caracterização do ligante 1-[2-hidroxibenzil(2- piridilmetil)amino]-3-(1-naftiloxi)-2-propanol (L1)

O espectro no infravermelho para o ligante L1, obtido a partir da reação entre os precursores P1 e P2, apresenta bandas de deformação angular fora do plano de C-H e para piridinas 1,2- dissubstituídas em 792 e 756 cm^{-1}, respectivamente. Os anéis aromáticos podem ser identificados também pelas bandas de deformação axial de C-H aromático em 3051 cm^{-1} e de deformação axial de C=N e C=C do anel aromático, entre 1581 à 1398 cm^{-1}. Em 1240 cm^{-1} e 1269 cm^{-1} verificam-se as bandas características de deformação axial de C-O de fenol e C-O-C de éter alifático, respectivamente. A região alargada entre 3300 e 2600 cm^{-1} é atribuída à sobreposição do grupo hidroxila (OH) de fenol e álcool, das deformações axial de C-H aromático em 3051 e 3011 cm^{-1} e C-H alifático em 2930 e 2841 cm^{-1}.

As Tabelas 11 e 12 apresentam os dados de Espectroscopia no Infravermelho e Ressonância Magnética Nuclear de ^{1}H, respectivamente, para o precursor L1.

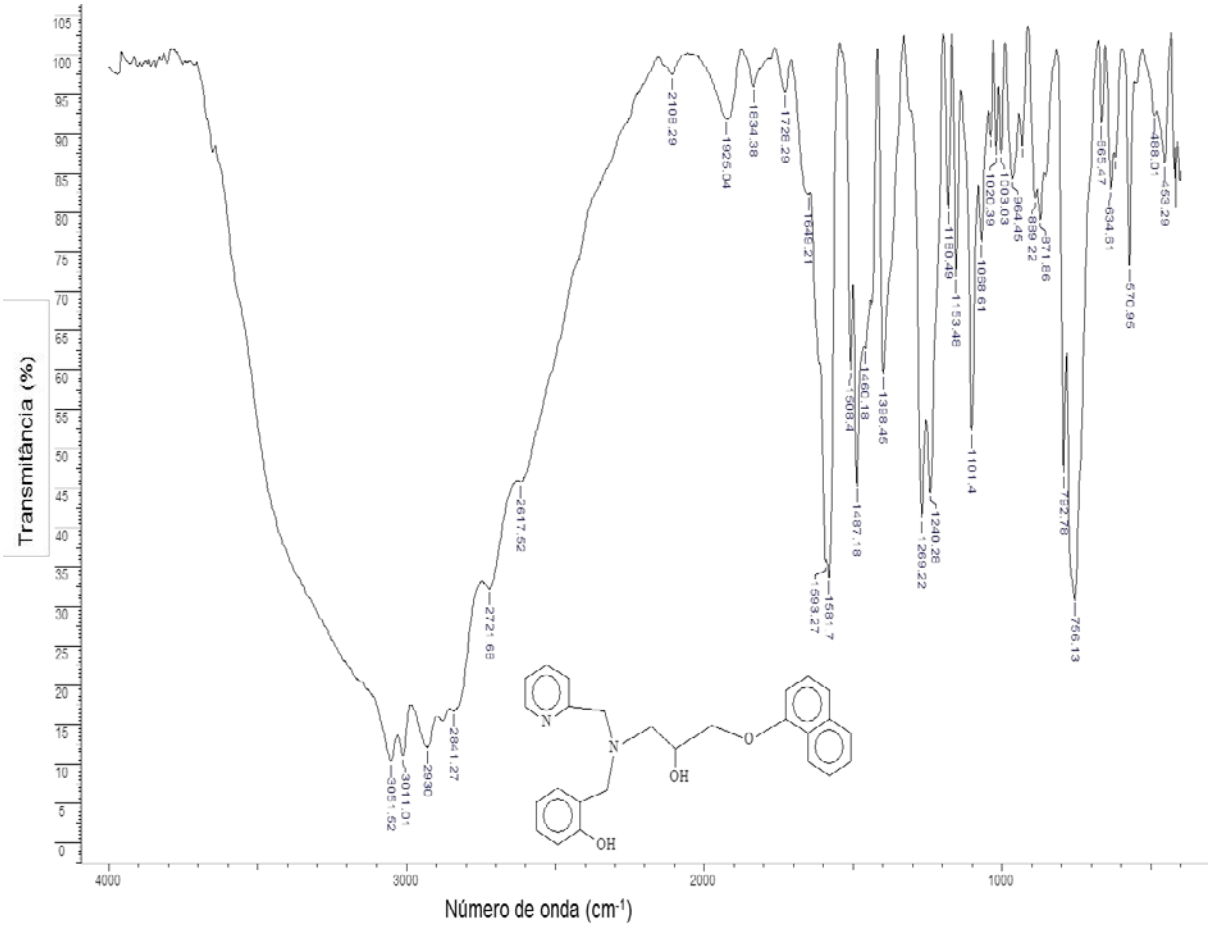


Figura 18. Espectro na região do infravermelho para o ligante L1, obtido em filme de KBr.

Tabela 11. Principais bandas observadas no espectro na região do infravermelho para o ligante L1 e suas respectivas atribuições.

Absorção (cm^{-1})	L1	Literatura*
ν OH	3300 – 2600	3300 – 2800
ν $CH_{aromático}$	3051	3051
ν_{as} CH_2	2930	2927
ν_s CH_2	2841	2831
ν C=C; ν C=N	1593, 1581, 1508, 1487, 1398	1581, 1489, 1400
ν_{as} C-O-C	1269	1269
ν C–O[a]	1240	1242
δ CH $_{aromático}$	1101	1103
γ-CH[b]; β-anel[c]	792, 756	791, 756

*LOPES, 2012; a= deformação axial de fenol; b= deformação C-H fora do plano de aromáticos polinucleares e heteroaromáticos; c= deformação do anel de piridina.

O espectro de RMN ^{1}H mostra a presença de átomos de hidrogênio alifáticos entre 3,01 e 4,37 ppm e aromáticos entre 6,79 e 8,64 ppm, como pode ser observado na Figura 19.

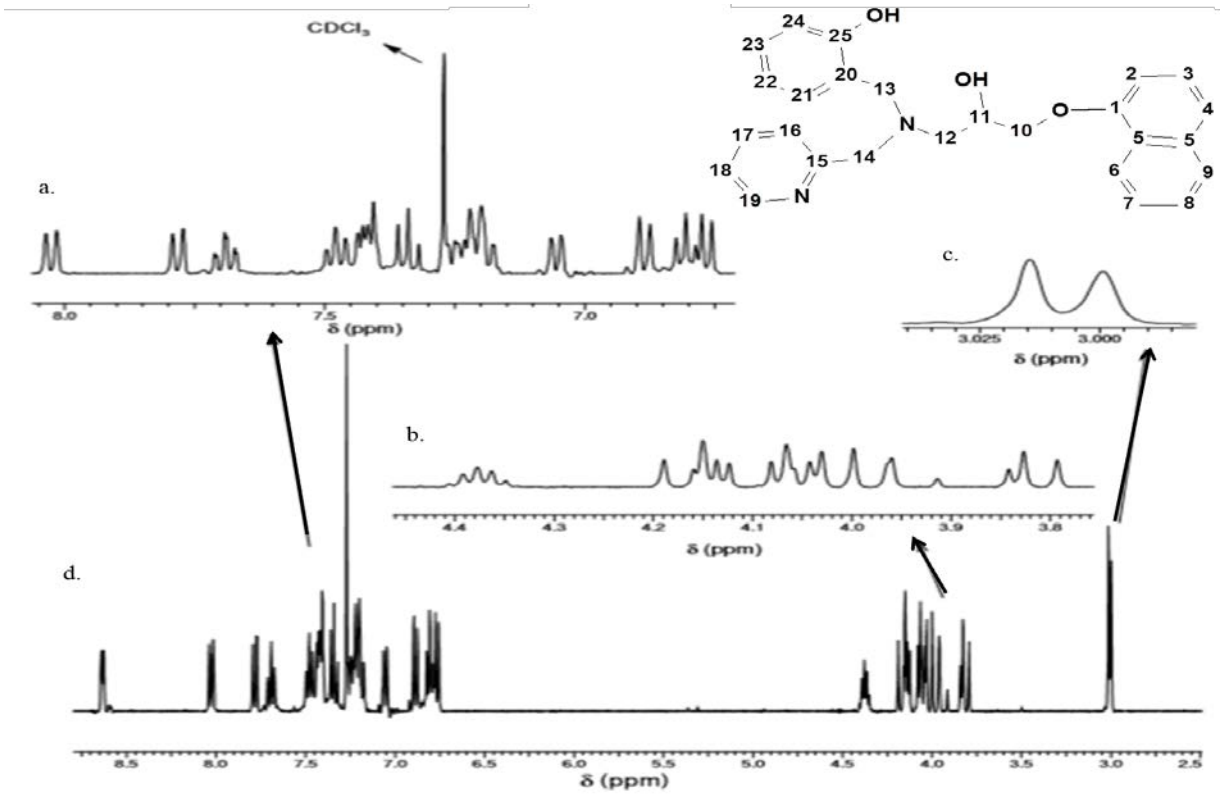
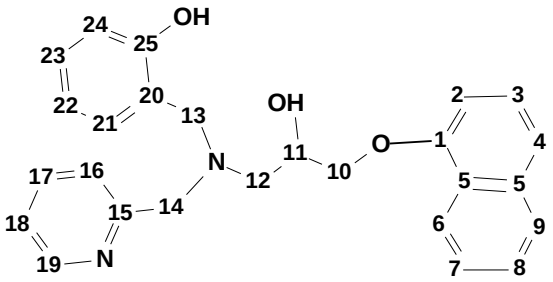


Figura 19. Espectro de RMN ^{1}H para o ligante L1, obtido em $CDCl_3$. a) Ampliação da região entre 8,1e 6,7 ppm. b) Ampliação da região entre 4,47 e 3,78 ppm. c) Ampliação da região entre 3,1 e 2,9 ppm. d) Espectro original.

Os sinais em 6,77 ppm (H_2), 7,41 ppm (H_4), 8,03 ppm (H_6), 7,34 ppm (H_3), 7,48 ppm (H_7 e H_8) e 7,78 ppm (H_9), são referentes aos átomos de hidrogênio do naftol e também são observados no espectro de RMN ^1H do propranolol (BECKER e LARIVE, 2008). Observa-se que o átomo de hidrogênio H_{19} encontra-se mais desblindado, uma vez que o seu respectivo átomo de carbono (C_{19}) está ligado ao átomo de nitrogênio piridínico. O átomo de hidrogênio aromático mais blindado é o H_2 (6,77 ppm), devido estar na posição *orto* em relação ao substituinte do naftol.

Tabela 12. Dados de RMN ^1H para o precursor L1, obtidos em $CDCl_3$, e suas respectivas atribuições e comparações com valores relatados na literatura.



Atribuição L1	δ_H obtido	δ_H literatura* ($CDCl_3$)
CH		
19	8,64 (m)	8,63 (1H, aromático)
6	8,02 (d; J_{6-7} = 7,9)	8,03 (1H, aromático)
9	7,79 (d; J_{9-8} = 8,1)	7,78 (1H, aromático)
17	7,70 (t; J_{17-19}= 3,6; J_{17-16}= J_{17-18}= 7,6)	7,69 (1H, aromático)
7, 8	7,48 (m)	7,48 (2H, aromático)
4	7,41 (m)	7,41-7,44 (1H, aromático)
3	7,34 (m)	7,34 (1H, aromático)
16, 18, 23	7,20 (m)	7,17-7,25 (3H, aromático)
21	7,07 (d; J_{21-22}= 8,7)	7,06 (1H, aromático)
24	6,89 (d; J_{24-23}= 9,2)	6,89 (1H, aromático)
22	6,79 (m)	6,81 (1H, aromático)
2	6,75 (d; J_{2-3})	6,77 (1H, aromático)
11	4,37 (m)	4,35-4,39 (1H, alifático)
CH_2		
10	4,13 (m) 4,03-4,08 (m)	4,13 (1H, alifático) 4,03-4,08 (2H, alifático)
13	3,83 (m) 3,91-4,00 (m)	3,82 (1H, alifático) 3,91-4,00 (3H, alifático)
14	4,19-4,15 (m) 4,03-4,08 (m)	4,15-4,19 (1H, alifático) 4,03-4,08 (2H, alifático)
12	3,01 (d; J_{12-12} =5,9)	3,00 (2H, alifático)

*Fonte: LOPES, 2012. d=dupleto; m=multipleto; t=tripleto.

4.1.5 Caracterização do ligante 1-[2-hidroxibenzil(2- piridilmetil)amino]-3-(2-naftiloxi)-2- propanol (L2)

O ligante L2 foi sintetizado a partir da reação entre os precursores P1 e P3. Observam-se semelhanças espectrais entre o ligante L2 e seus precursores, assim também com o ligante L1 (seu isômero de posição). . Apesar de serem semelhantes estruturalmente verificam-se pequenas variações nos valores de número de onda (espectroscopia de infravermelho) e de deslocamentos químicos (RMN ^{1}H), pois L1 é um óleo denso enquanto L2 é um sólido cristalino. Essas pequenas diferenças confirmam a formação de um outro composto orgânico.

As Tabelas 13, 14 e 15 apresentam os dados de Espectroscopia no Infravermelho, Análise Elementar (CHN) e Ressonância Magnética Nuclear de ^{1}H, respectivamente, obtidos para o ligante L2.

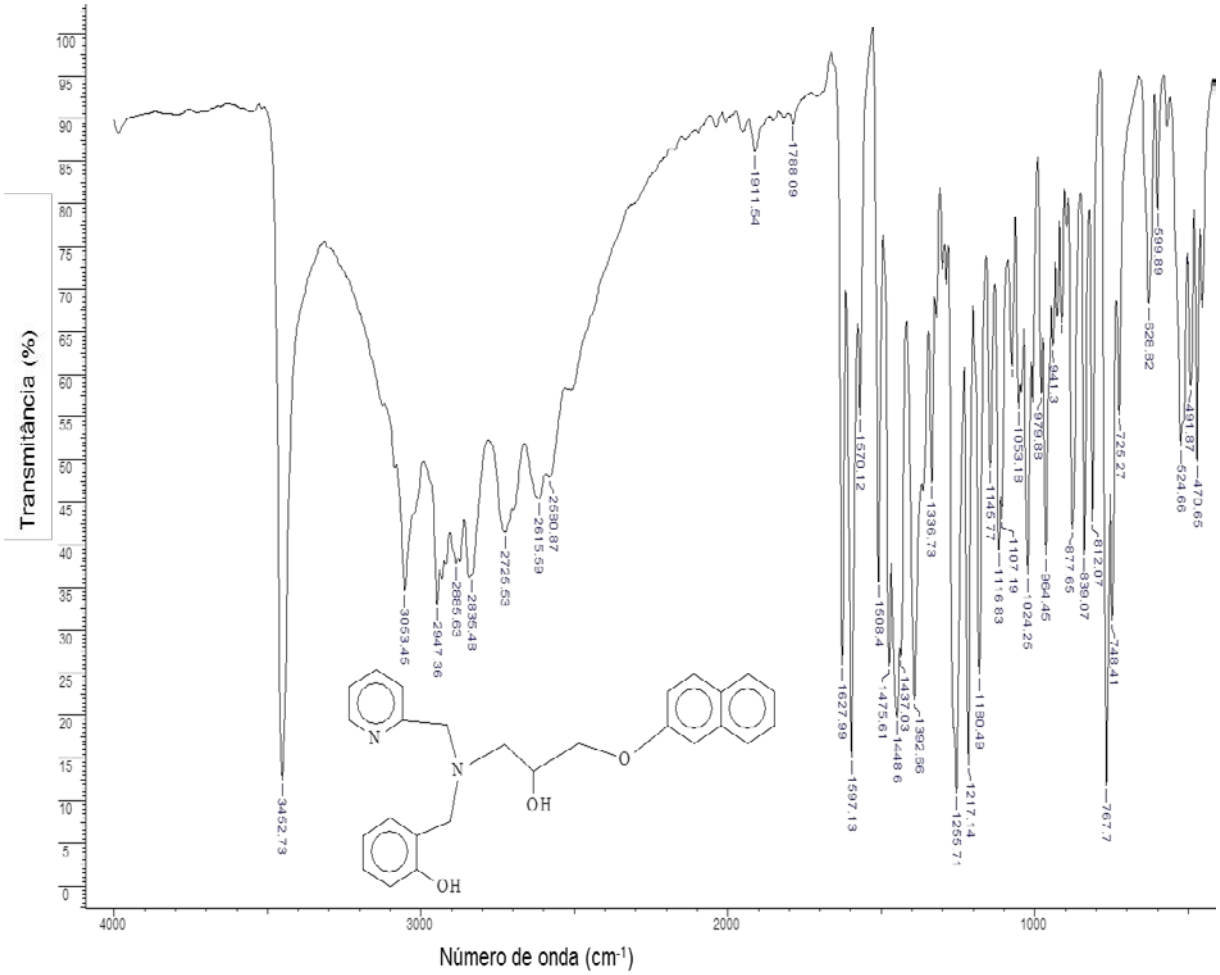


Figura 20. Espectro na região do infravermelho para o ligante L2, obtido em pastilha de KBr.

O espectro de infravermelho para o ligante mostra bandas características de anel aromático entre 839 e 748 cm^{-1}. Verificam-se também bandas de deformação axial de C-H aromático em 3053 cm^{-1}, e de deformação axial de C=C e C=N entre 1627 e 1392 cm^{-1}. As bandas de deformação axial de C-H alifático em 2947 e 2835 cm^{-1}, respectivamente, confirmam a presença do grupo metileno. Em 1255 cm^{-1} observa-se o sinal referente a deformação axial de C-O de fenol. O sinal do grupo hidroxila de álcool é observado em 3452 cm^{-1}, e a região alargada entre 3100 e 2500 cm^{-1} é atribuída à sobreposição do grupo hidroxila (OH) de fenol, as deformações axial de C-H aromático em 3041 e 3009 cm^{-1} e C-H alifático em 2947 e 2858 cm^{-1}.

Tabela 13. Principais bandas observadas no espectro na região do infravermelho para o ligante L2 e suas respectivas atribuições.

Absorção (cm^{-1})	L2	Literatura*
ν OH	3452	3455
ν $CH_{aromático}$	3053	3053
ν_{as} CH_2	2947	2949
ν_s CH_2	2835	2845
ν C=C; ν C=N	1627, 1597, 1508, 1475	1628, 1599, 1508, 1477
ν_{as} C-O-C	1336	1267
ν C–O[a]	1255	1258
δ CH $_{aromático}$	1217, 1180	1217, 1182
γ-CH[b]; β-anel[c]	841, 767,748	839, 763, 748

*LOPES, 2012; a= deformação axial de fenol; b= deformação C-H fora do plano de aromáticos polinucleares e heteroaromáticos; c= deformação do anel de piridina.

Dados de análise elementar (C, H, N) confirmam a obtenção do ligante L3, que apresenta em sua constituição vinte e seis átomos de carbono, vinte e seis átomos de hidrogênio, três átomos de oxigênio e dois átomos de nitrogênio, resultando em um peso molecular de 414,50 $g.mol^{-1}$ e fórmula molecular $C_{26}H_{26}0_3N_2$.

Tabela 14. Dados de análise elementar (C, H, e N), para o ligante L2.

	%C	%H	%N
Teórico	75,34	6,32	6,76
Experimental	75,65	6,59	6.64

O espectro de RMN ^{1}H do ligante L2 mostra a presença de átomos de hidrogênio alifáticos entre 4,29 a 2,86 ppm, e aromáticos entre 8,65 a 6,76 ppm. Os átomos de hidrogênio aromáticos H_1 e H_3, os quais se encontram em posição orto em relação ao substituinte do anel aromático do β-naftol, apresentam-se na mesma região de deslocamento químico (7,09 ppm). Não foram observados os sinais referentes aos átomos de hidrogênio do álcool secundário e do fenol.

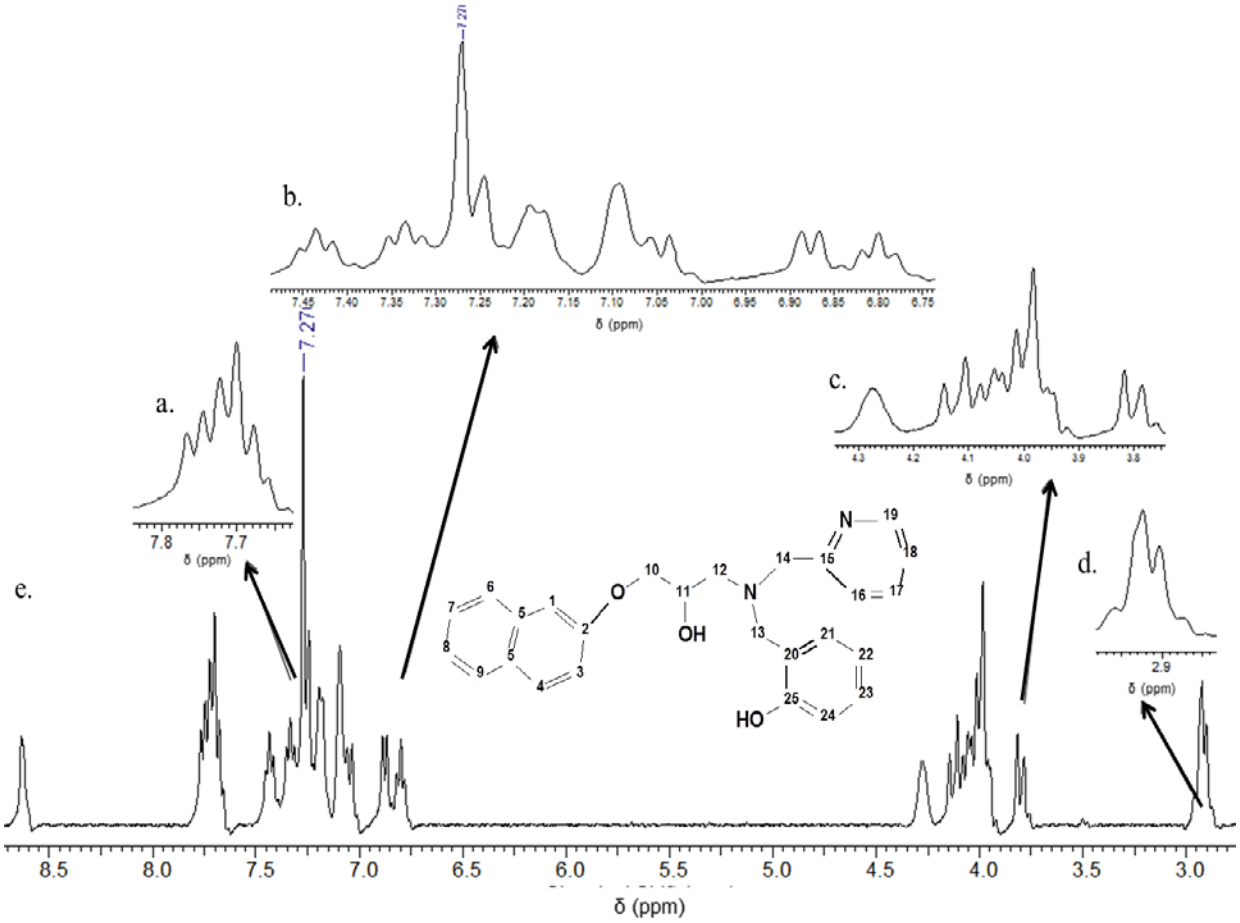
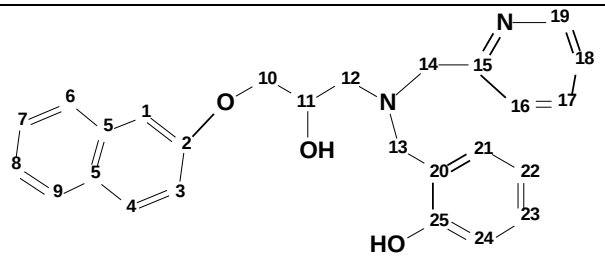


Figura 21. Espectro de RMN 1H para o ligante L2, obtido em $CDCl_3$. a) Ampliação da região entre 7,8 e 7,6 ppm. b) Ampliação da região entre 7,4 e 6,7 ppm. c) Ampliação da região entre 4,3 e 3,7ppm. d) Ampliação da região entre 3,0 e 2,8ppm. e) Espectro original.

Tabela 15. Dados de RMN ^{1}H para o ligante L2, obtidos em $CDCl_3$, e suas respectivas atribuições e comparações com valores relatados na literatura.



Atribuição L2	δ_H obtido	δ_H literatura* ($CDCl_3$)
CH		
19	8,60-8,65 (m)	8,56 (1H, aromático)
9	7,68-7,77 (m)	7,74 (1H, aromático)
6	7,68-7,77 (m)	7,68-7,71 (1H, aromático)
17	7,68-7,77 (m)	7,65 (1H, aromático)
7	7,68-7,77 (m)	7,42 (1H, aromático)
8	7,43 (t; J_{8-6}= 3,7; J_{8-7}= J_{8-9}= 7,3)	7,32 (1H, aromático)
18	7,33 (m)	7,20-7,24 (1H, aromático)
4,16	7,20 (m)	7,17 (2H, aromático)
1, 3	7,09 (m)	7,07-7,10 (2H, aromático)
21	7,09 (m)	7,02-7,04 (1H, aromático)
23	7,00-7,06 (m)	7,02-7,04 (1H, aromático)
24	6,85-6,89 (m)	6,87 (1H, aromático)
22	6,80 (t; J_{22-21}= J_{22-23}= 8,2; J_{22-24}= 7,3)	6,79 (1H, aromático)
11	4,24-4,29 (m)	4,25-4,28 (1H, alifático)
CH_2		
10	4,03-4,06 (m) 3,93-4,02 (m)	4,02-4,06 (1H, alifático) 3,92-4,00 (3H, alifático)
13	3,76-3,84 (d; J_{13-13}=7) 3,93-4,02 (m)	3,78 (1H, alifático) 3,92-4,00 (3H, alifático)
14	4,07-4,15 (m) 3,93-4,02 (m)	4,11 (1H, alifático) 3,92-4,00 (3H, alifático)
12	2,86-2,99 (m)	2,91 (2H, alifático)

*Fonte: LOPES, 2012. d=dupleto; m=multipleto; t=tripleto.

4.2- Caracterizações físico-químicas dos compostos de ferro:

4.2.1 – Espectroscopia no Infravermelho:

Os compostos C1 e C2 foram obtidos a partir da reação dos respectivos ligantes L1 e L2 com sal de ferro ($FeC\ell_3.6H_2O$). Bandas de absorção referentes aos ligantes L1 e L2 são encontradas nos espectros na região do infravermelho para os respectivos compostos C1 (Figura 22) e C2 (Figura 23). Os espectros dos compostos apresentam variações no número de onda em relação aos ligantes o que demonstra modificações na geometria dos compostos orgânicos após a reação de complexação com o metal. A análise dos resultados mostrou grande semelhança entre os compostos C1 e C2, sendo assim, a discussão da caracterização será realizada em conjunto.

As estruturas apresentadas com a proposta de compostos binucleares de ferro só foi possível a partir dos resultados obtidos na Voltametria cíclica e na Espectrometria de Massas (ESI-MS).

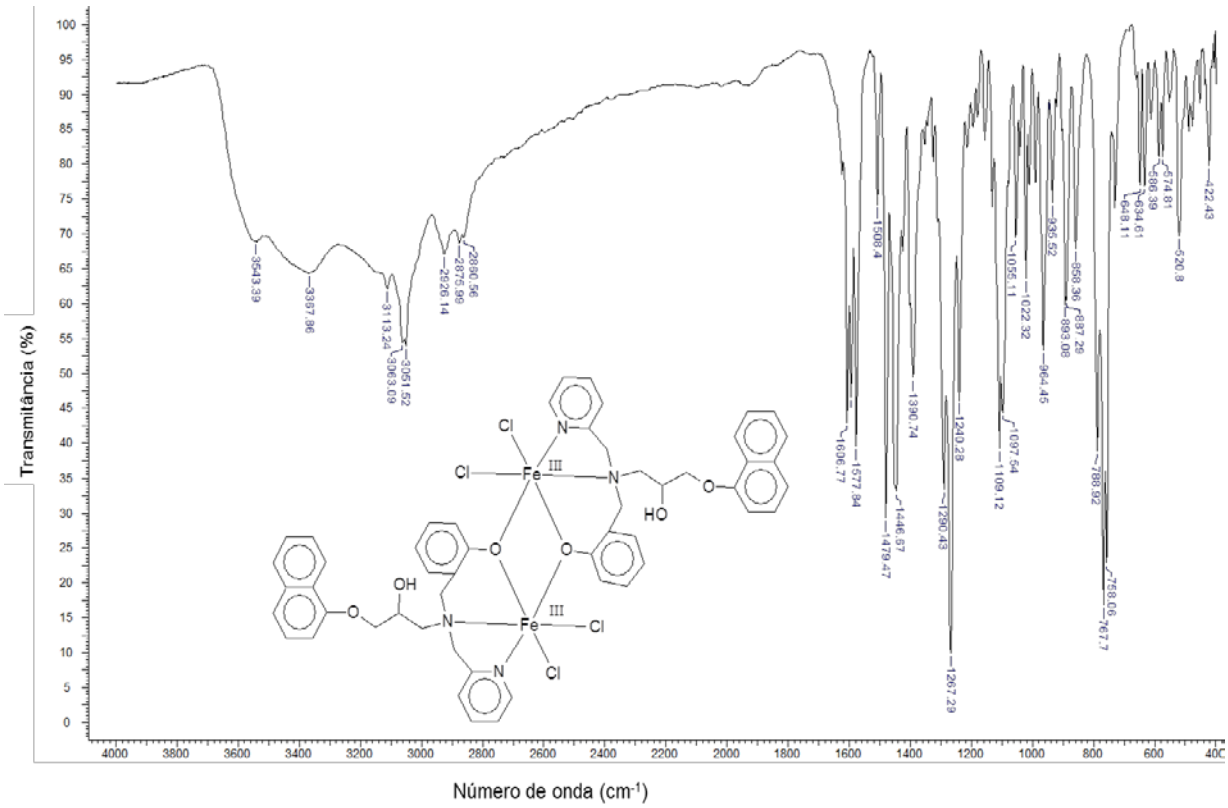


Figura 22. Espectro na região do infravermelho para o composto C1, obtido em pastilha de KBr.

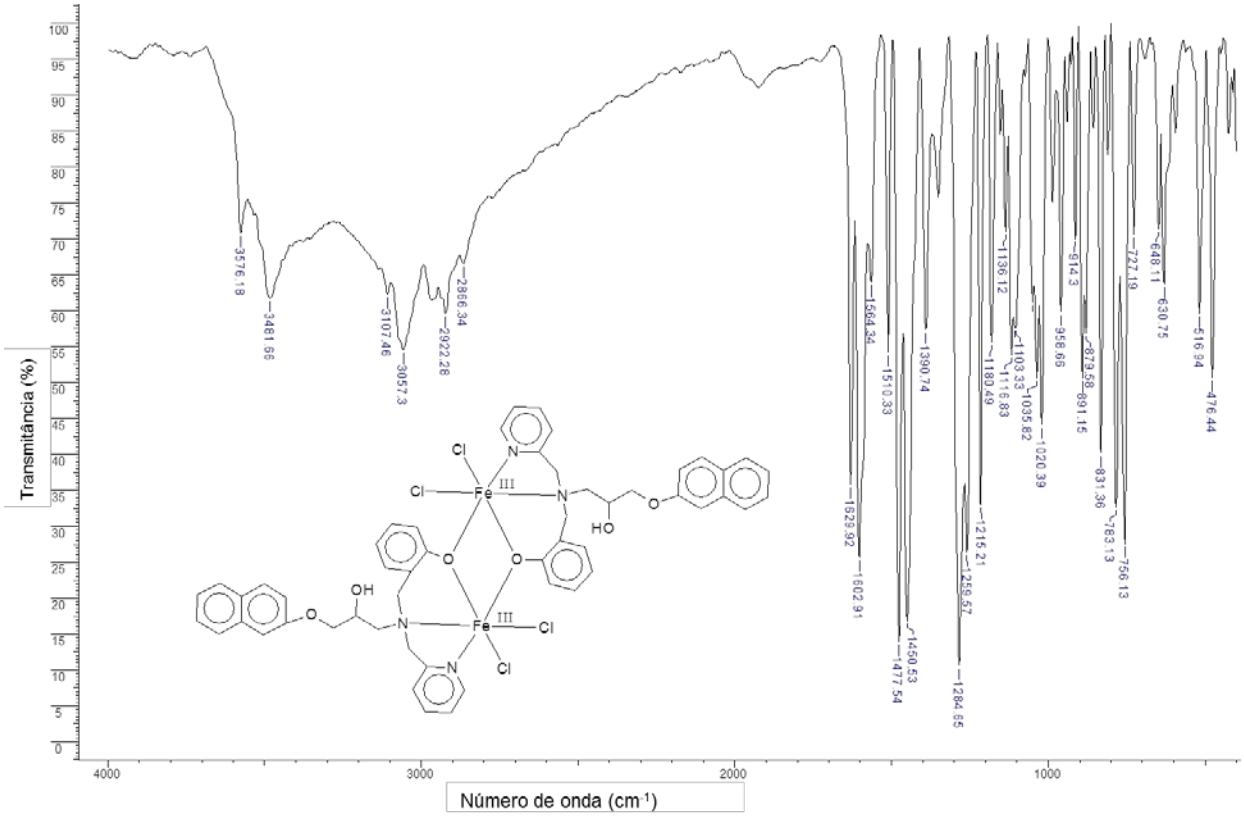


Figura 23. Espectro na região do infravermelho para o composto C2, obtido em pastilha de KBr.

Observam-se nos espectros na região do infravermelho de ambos compostos sinais correspondentes à deformação axial C=N e C=C, e bandas características de anel 1,2-dissubstituído do grupo piridínico e de aromáticos polinucleares para ambos os compostos. O sinal de deformação axial de C-O indica a presença do éter alifático e do fenol, e as bandas de deformação axial assimétrica e simétrica de CH_2 confirmam a presença dos grupos metileno. As bandas referentes ao grupo C-N atribuída à amina terciária e à ligação Fe-O são observadas para os compostos C1 e C2. As regiões alargadas entre 3000-3600 cm^{-1} são atribuídas à deformação axial de O–H de álcool em ligação de hidrogênio intermolecular para ambos os compostos (SILVERSTEIN e WEBSTER, 2000). As atribuições detalhadas das bandas observadas nos espectros na região do infravermelho dos complexos C1 e C2 estão descritas na Tabela 16.

Tabela 16. Principais bandas observadas no espectro na região do infravermelho para os compostos C1 e C2, e suas respectivas atribuições.

Absorção (cm^{-1})	C1	C2
ν OH	3600-3000	3600-3000
ν $CH_{aromático}$	3051	3057
$ν_{as}$ CH_2	2926	2922
$ν_s$ CH_2	2875	2866
ν C=N; ν C=C	1577, 1508, 1479, 1446	1564, 1510, 1477, 1450
ν C-N	1267	1284
ν C–O[a]	1109	1020
δ CH $_{aromático}$	1217, 1180	1215
γ-CH[b]; β-anel[c]	788, 767, 758	783, 756
ν Fe-O	520	476

a= deformação axial de fenol; b= deformação C-H fora do plano de aromáticos polinucleares e heteroaromáticos; c= deformação do anel de piridina.

4.2.2 – Análise elementar de Carbono, Hidrogênio e Nitrogênio (C, H, N):

As determinações das porcentagens do teor de carbono, hidrogênio e nitrogênio são apresentadas na Tabela 17. O erro observado entre a proposta teórica e o resultado experimental foi inferior à 0,4, que é o erro da análise com os padrões de referência sólidos cistina e metionina. Para o composto C1, a análise indica a presença de uma molécula de etanol e uma de água como solventes de cristalização, resultando em um peso molecular de 1144 g/mol e fórmula molecular $C_{54}H_{58}Cl_4Fe_2N_4O_8$. Para o composto C2, a análise indica a presença de uma molécula de etanol como solvente de cristalização, resultando em um peso molecular de 1126 g/mol e fórmula molecular $C_{54}H_{56}Cl_4Fe_2N_4O_7$.

Tabela 17. Dados de análise elementar (CHN) para os compostos sintetizados.

	%C		%H		%N	
	Exp.	Cal.	Exp.	Cal.	Exp.	Cal.
C1	56,80	56,67	4,96	5,11	4,64	4,89
C2	57,75	57,82	5,21	5,29	4,80	4,90

4.2.3 – Condutivimetria:

As medidas de condutividade elétrica realizadas mostraram que os compostos são pouco ionizáveis, o que significa que suas estruturas são mantidas em solução (compostos neutros). Os resultados obtidos são apresentados na Tabela 18 e revelam que apenas uma pequena parcela (cerca de 10% do composto) se dissocia em solução, o que é atribuído à compostos de carga global zero (Geary, 1971).

Tabela 18. Dados de análise condutivimétrica para os compostos sintetizados.

Composto	Condutividade ($\mu S.cm^{-1}$)	Espécie de eletrólito[a]
C1	13,22	não-eletrólito
C2	15,42	não-eletrólito

[a]Atribuição conforme Geary (1971). Para solução feita em acetronitrila, valores de condutividade menores que 120 $\mu S.cm^{-1}$, são atribuídos de à compostos não eletrólitos.

4.2.4 – Espectroscopia Eletrônica:

Os espectros eletrônicos dos ligantes L1 e L2 apresentam transições de transferência de carga intraligante $\pi \rightarrow \pi^*$, características de compostos aromáticos e heteroaromáticos, entre 208 e 320 nm (SILVERSTEIN e WEBSTER, 2000). Bandas semelhantes são observadas para os compostos C1 (Figura 24) e C2 (Figura 25), com pequenas variações nos valores do coeficiente de extinção molar (ε), o que confirma a reação de complexação do ligante com o sal de ferro. As atribuições das bandas contidas nos espectros eletrônicos dos compostos foram feitas a partir do coeficiente de extinção molar, que foi calculado através do gráfico das absorções máximas observadas em função de cada concentração.

Verifica-se também para os compostos C1 e C2 a presença de bandas em 353 e 352 nm, respectivamente, referente à transferência de carga ligante-metal TCLM Cl→ Fe(III), e bandas em 579 e 576 nm, respectivamente, referente à transições fenolato $p\pi \rightarrow$ Fe(III).

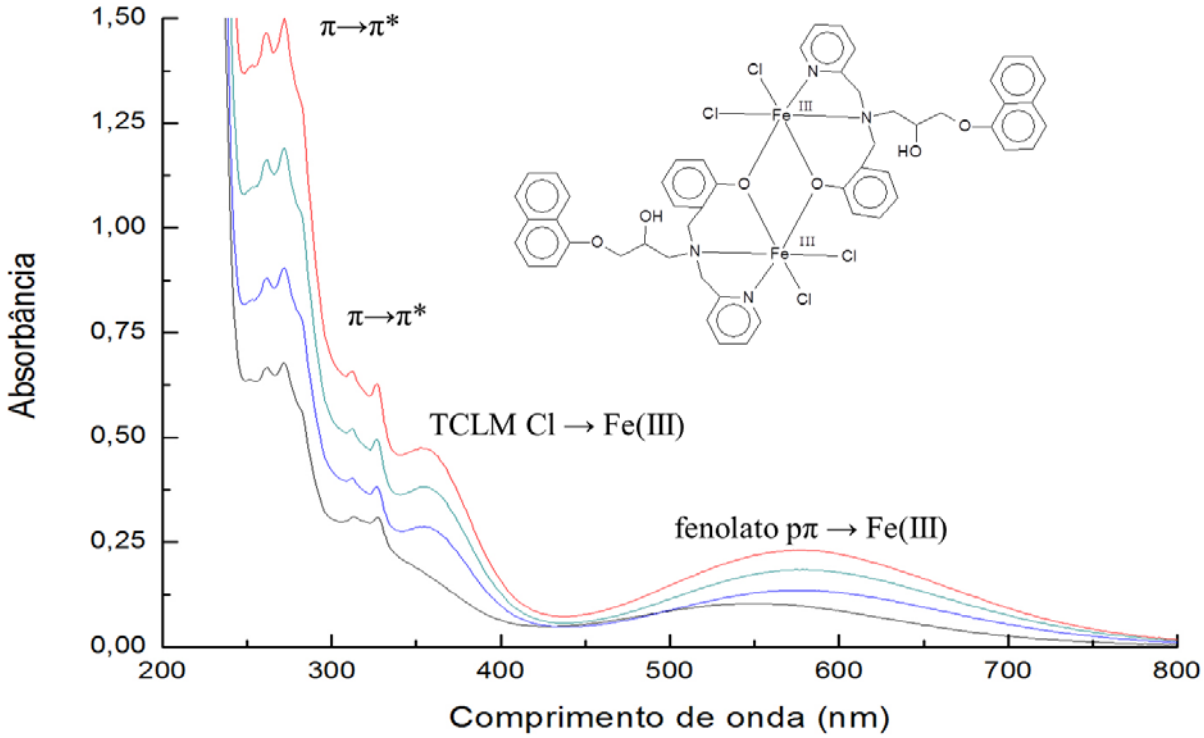


Figura 24. Espectro eletrônico obtido em acetonitrila para o composto C1, nas concentrações $2x10^{-5}$, $3x10^{-5}$, $4x10^{-5}$ e $5x10^{-5}$ mol/L.

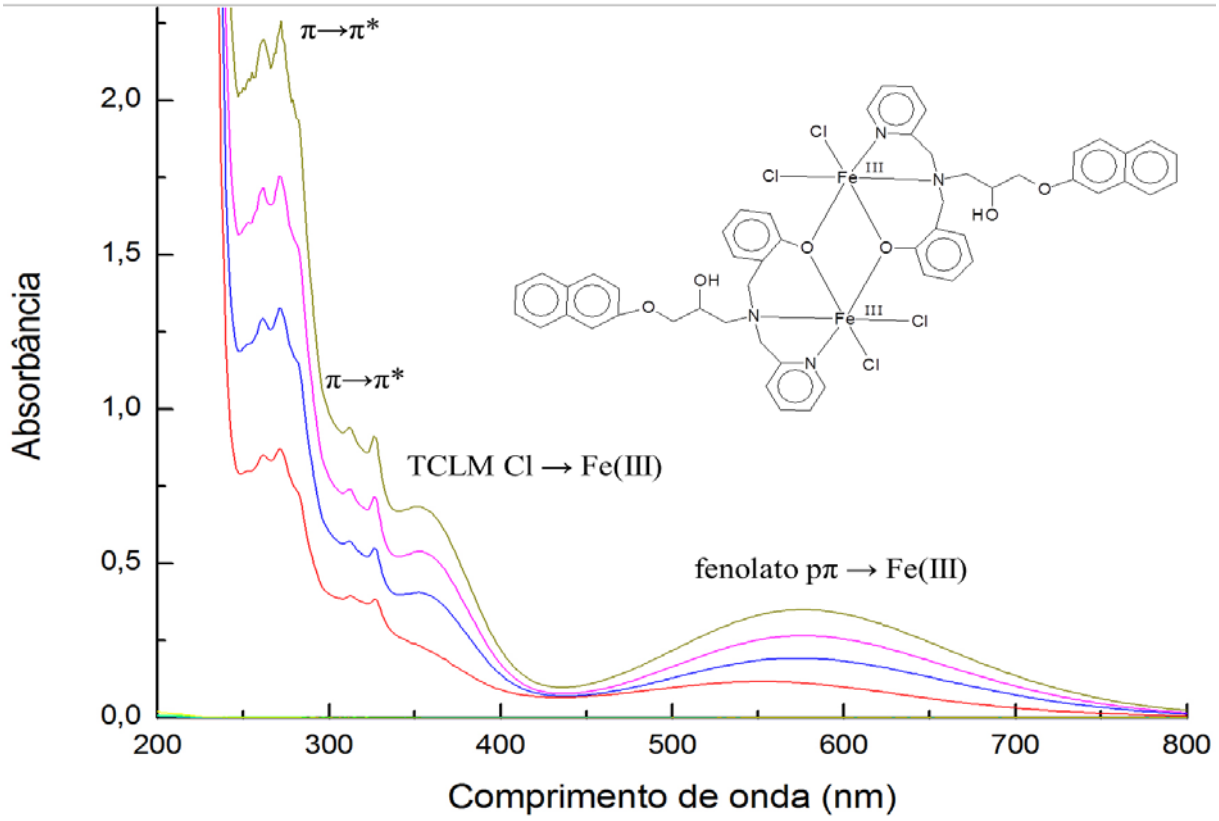


Figura 25. Espectro eletrônico obtido em acetonitrila para o composto C2, nas concentrações $3x10^{-5}$, $4,5x10^{-5}$, $6x10^{-5}$ e $7,5x10^{-5}$ mol/L.

Tabela 19. Dados dos espectros eletrônicos para os compostos sintetizados.

Composto	$\lambda_{máx}$ (nm)	ε ($dm^3.mol^{-1}.cm^{-1}$)
C1	265	$2,36x10^4$
	280	$2,21x10^4$
	305	$1,93x10^4$
	320	$1,81x10^4$
	353	$9,68x10^3$
	579	$4,46x10^3$
C2	255	$2,32x10^4$
	278	$2,19x10^4$
	304	$1,91x10^4$
	325	$1,79x10^4$
	352	$9,84x10^3$
	576	$5,23x10^3$

4.2.5 – Espectrometria de Massas com ionização por electrospray (ESI-(+)-MS e ESI-(+)-MS/MS):

Os espectros de ESI-(+)-MS para os compostos C1 (Figura 27) e C2 (Figura 28) apresentam sinal de *m/z* 415, atribuído ao ligante protonado $[C_{26}H_{27}N_2O_3]^+$ no nitrogênio amínico. O sinal de *m/z* 971 é atribuído ao cátion $[Fe_2ClC_{52}H_{48}N_4O_6]^+$ e confirma que o composto é binuclear, onde os centros de Fe (III) estão unidos por duas pontes fenóxido. Os sinais de *m/z* 882 $[Fe_2Cl_2C_{42}H_{43}N_4O_6]^+$ e *m/z* 309 $[FeC_{16}H_{17}N_2O]^+$, presentes em ambos os espectros são referentes à compostos onde houve a ruptura de moléculas orgânicas. O espectro de ESI(+)-MS/MS para o composto C1 mostra que os cátions de *m/z* 972, *m/z* 882 e *m/z* 415 são provenientes da espécie de *m/z* 1029 $[Fe_2Cl_2C_{52}H_{56}N_4O_7]^+$. O espectro de ESI(+)-MS/MS para o composto C2 mostra que os cátions de *m/z* 882 e *m/z* 415 são provenientes da espécie de *m/z* 971.Todos os fragmentos presentes nos espectros de massa foram atribuídos baseando-se nos seus perfis isotópicos.

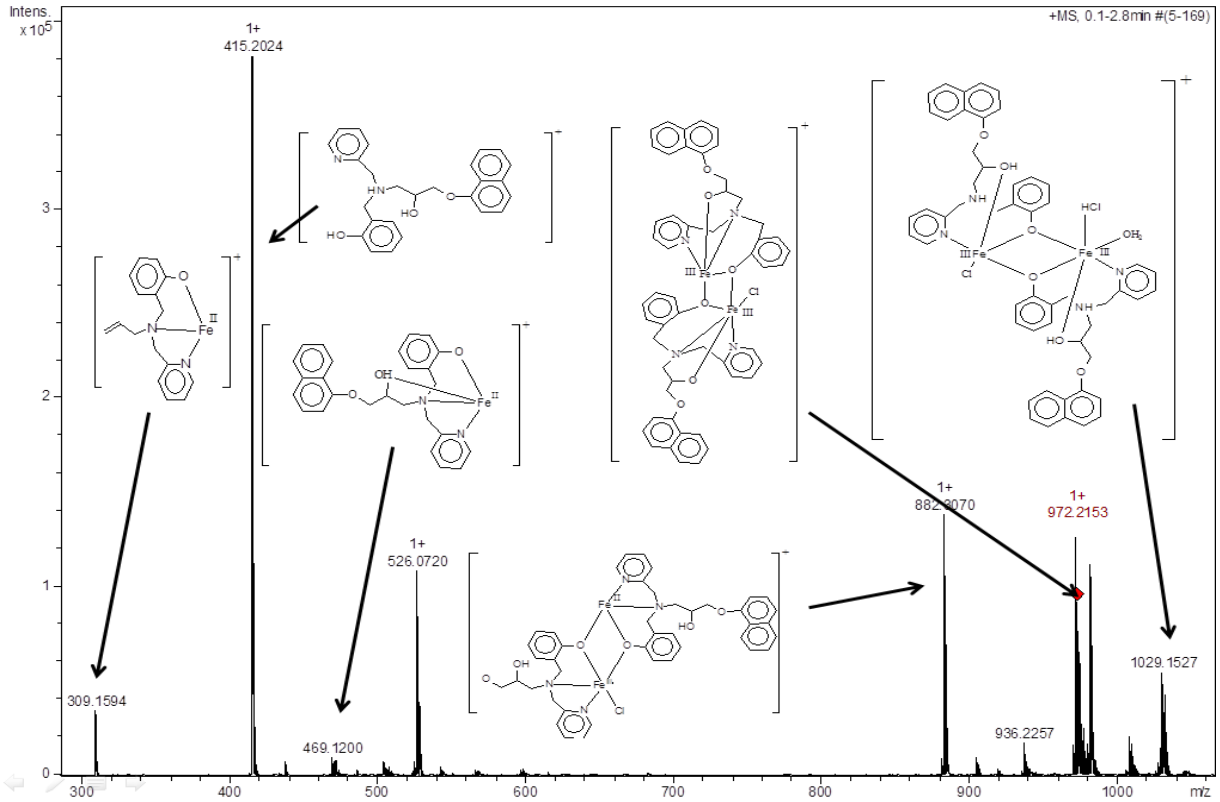


Figura 26. Espectro de ESI(+)-MS em solução de água/metanol para o composto C1, evidenciando algumas propostas de estruturas encontradas.

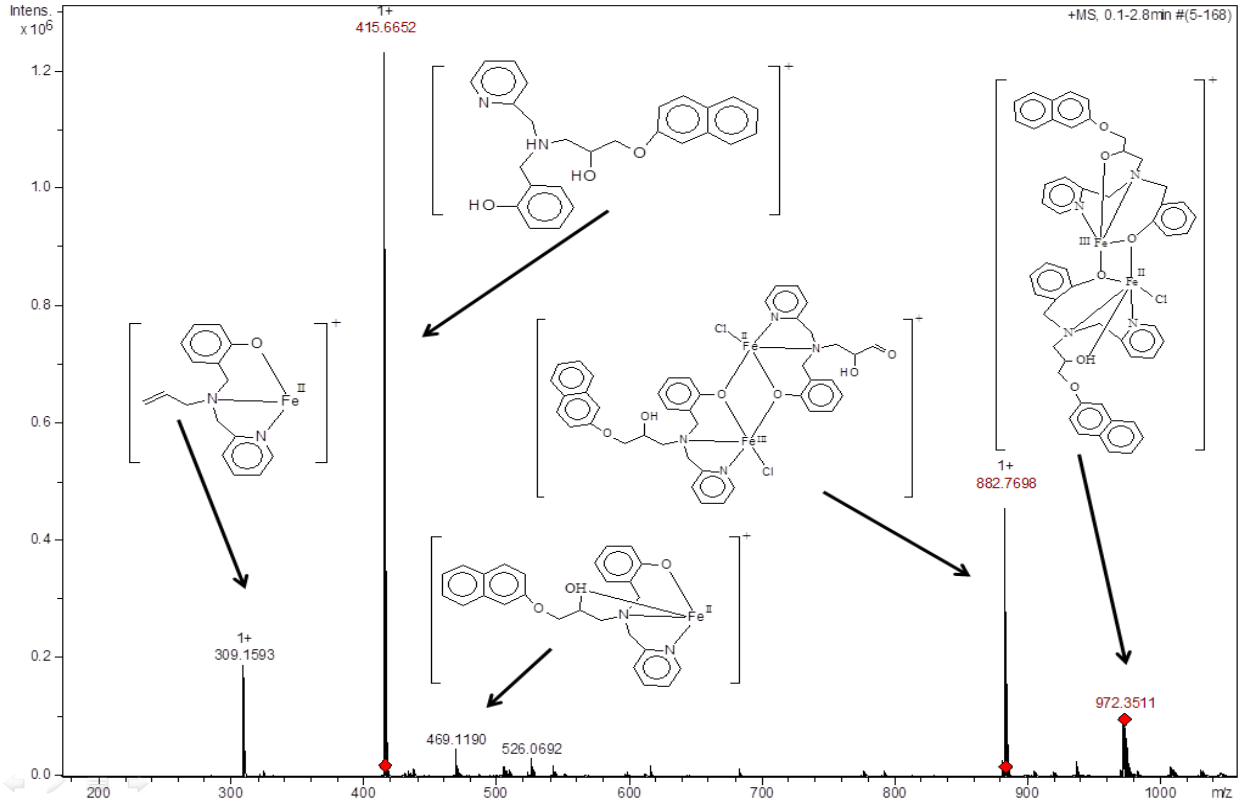


Figura 27. Espectro de ESI(+)-MS em solução de água/metanol para o composto C2, evidenciando algumas propostas de estruturas encontradas.

4.2.6 – Voltametria cíclica:

Os voltamogramas cíclicos obtidos para os composto C1 (Figura 29) e C2 (Figura 30) mostram a presença de dois processos redox, confirmando a presença de complexos binucleares de ferro. Os voltamogramas cíclicos mostram aumento da ΔEp ($\Delta E_p = E_{pa} - E_{pc}$) com aumento da velocidade de varredura, indicando que os processos redox sejam classificados como *quasi*-reversíveis (Esmelindro, *et* al, 2006). Os valores para o ferroceno (padrão interno) para o composto C2 foram obtidos em separado, devido à sobreposição deste sinal sobre os sinais exibidos pelo complexo. A avaliação do comportamento eletroquímico dos compostos e os dados relativos as análises do voltamograma são apresentadas na Tabela 20.

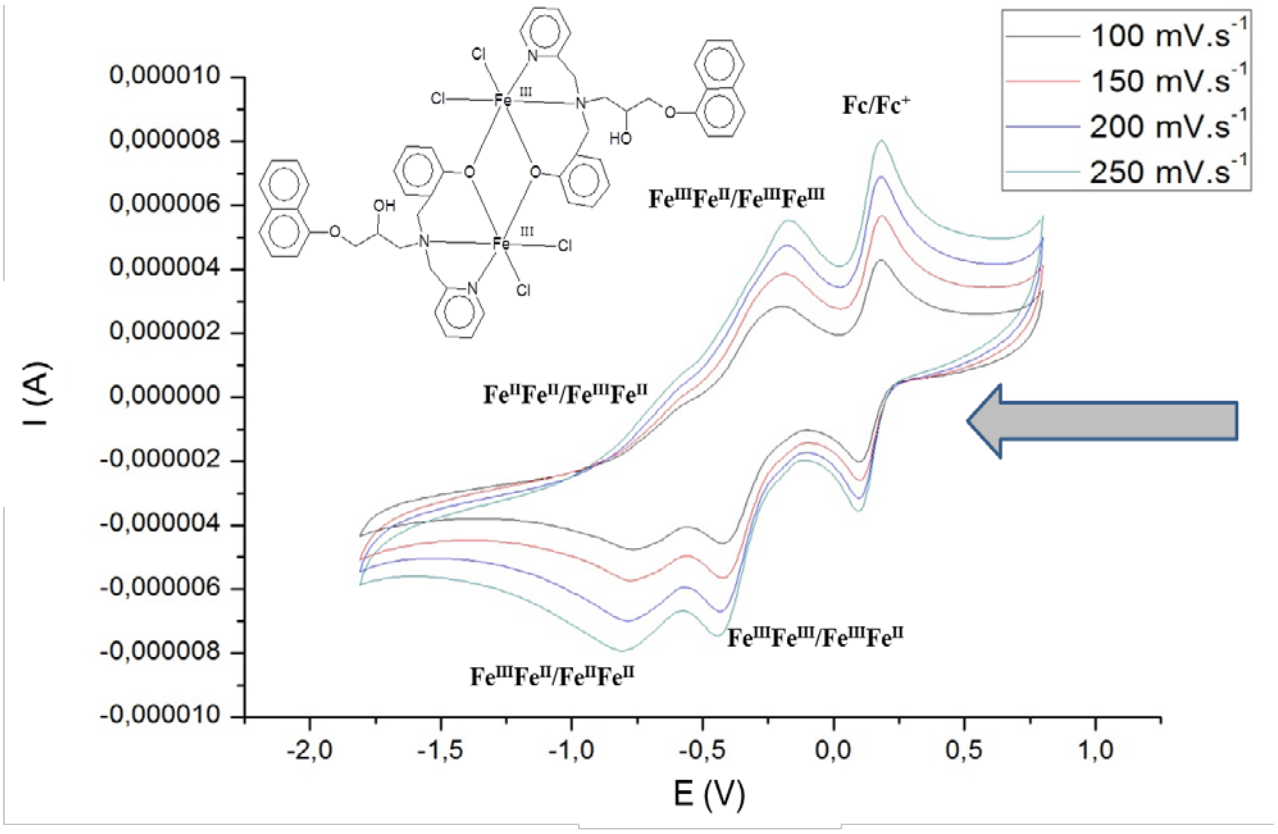


Figura 28. Voltamograma cíclico obtido empregando-se diferentes velocidades de varredura para o composto C1, sendo o ferroceno o padrão interno.

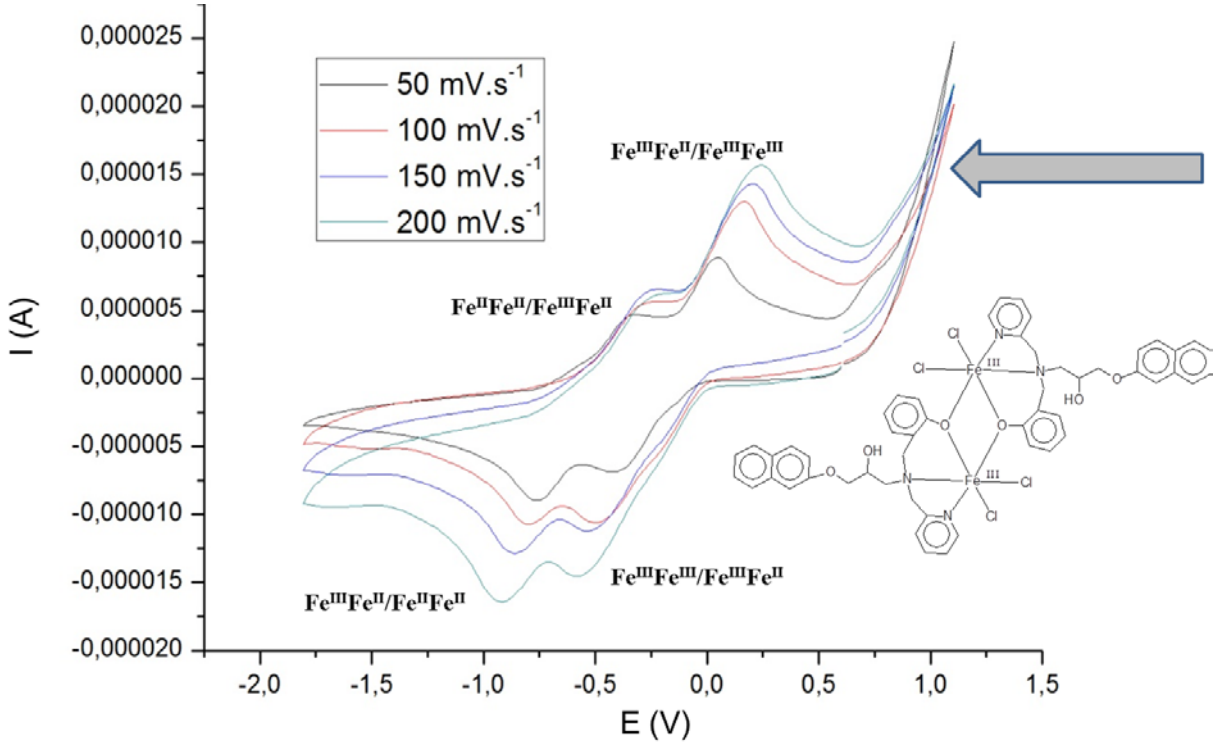


Figura 29. Voltamograma cíclico obtido empregando-se diferentes velocidades de varredura para o composto C2, sem adição de ferroceno.

O primeiro processo catódico é atribuído à transferência de 1 elétron, resultando na redução de um dos centros de Fe(III) para Fe(II). O segundo processo é atribuído à redução do segundo centro de Fe(III). É possível propor que a redução dos centros de Fe^{III} promova mudanças de geometria octaédrico do centro metálico, de hexacoordenado para pentacoordenado, com a perda de um cloreto resultando em processos com elevados valores de ΔEp, típico de reações acopladas envolvendo o íon cloreto (Esmelindro *et* al, 2006).

Tabela 20. Resultados das análises de voltamogramas cíclicos dos compostos obtidos.

	*E_{pa} (V vs Fc/Fc^+)	**E_{pc} (V vs Fc/Fc^+)	ΔEp (V)
C1	-0,480 -0,880	-0,730 -1,090	0,247 0,209
C2	-0,121 -0,574	-0,773 -1,078	0,653 0,504

*E_{pa} = processo de pico anódico. **E_{pc} = processo de pico catódico.

5. CONCLUSÕES:

Os compostos orgânicos, utilizados nas sínteses dos compostos de coordenação, foram obtidos com bons rendimentos e pureza adequada, o que pode ser confirmado através das caracterizações físico-químicas (ressonância magnética nuclear de ^{1}H, análise elementar, ponto de fusão, espectroscopias de infravermelho e eletrônica). Esses ligantes se mostraram hábeis em formar complexos metálicos, com o ferro(III) por meio dos átomos de N/O doadores de elétrons.

A rota sintética proposta para os compostos inéditos de ferro mostrou-se adequada para promover a coordenação do íon metálico aos ligantes L1 e L2. A proposta de estrutura de complexos binucleares de Fe(III) hexacoordenados foi confirmada através das técnicas de voltametria cíclica e caracterização por ESI(+)-MS e ESI(+)-MS/MS.

As técnica de espectrometria de massas com ionização por electrospray e voltametria cíclica confirmaram a uma pequena liberação de íons cloreto das esferas de coordenação dos complexos de ferro(III), quando em solução, demostrando a presença de posições de coordenação livres, o que pode ser futuramente relacionado com uma provável atividade biológica destes complexos.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

ATKINS, P. W.; OVERTON, T.; ROURKE, J.; WELLER, M.; ARMSTRONG, F.; HAGERMAN, M., SHRIVER & ATKINS**: INORGANIC CHEMISTRY**, 5th ed., *Oxford University Press*, 2010.

BARAN, E.J.; Monje P.V.; “Oxalate Biominerals”. *In Metal ions in Life Sciences* (Ed. A. Sigel; H. Sigel; R. K. O. Sigel) J.Wiley & Sons, Chichester, v. 4, p. 219-254, 2008.

BECKER, A. A.; LARIVE, C. K.Probing the Binding of Propranolol Enantiomers to r1-Acid Glycoprotein with Ligand-Detected NMR Experiments. **Journal of Physcal Chemistry**, v. 112, p.13581-13587, 2008.

BÖRZEL, H.; COMBA, P.; HAGEN, K. S.; LAMPEKA,Y. D.; LIENKE, A.; LINTI, G.; MERZ, M.; PRITZKOW,H.; TSYMBAL, L. V.; Iron coordination chemistry with bispidine-type ligands, ***Inorganica Chimica Acta,*** v. 337, p. 407-409, 2002.

ChEBI (The database of Chemical Entities of Biological Interest). Disponível em: <http://www.ebi.ac.uk/chebi/>. Acesso em: 03 ago. 2013.

DARENSBOURG, D. J. ; HORN, Jr. A.; MONCADA, A. I. A facile catalytic synthesis of trimethylene carbonate from trimethylene oxide and carbon dioxide. **Green Chemistry**, v. 12, p. 1376-1379, 2010.

DAY. B. J. Catalase and glutathione peroxidase mimics. **Biochemical Pharmacology**, v. 78, p. 9954 - 9966, 2009.

ESMERELINDRO, M. C.; OESTREICHER, E. G.; CAOVILHA, M.; LESSA, J. A.; FERNANDES, C.; DARIVA, C.; EGUES, S. M. BORTOLUZZI. A. J.; ANTUNES, O. A. C. Synthesis, Characterization and Benzene Oxidation Promoted by a New Mononuclear Copper(II) Complex, [Cu(BTMEA)2Cl). **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 17, p. 1551-1557, 2006.

FARIAS, R. F.; FERREIRA, R.; FARIA, P.; GALHIANE, M. S.; LEITE, F.; PASQUINI, C.; CHAGAS, A. P. **Química de Coordenação: fundamentos e atualidades**. 2ª Ed., São Paulo: Editora Átomo, 2009.

FENTON, H. J. H., **Oxidation of tartaric acid in presence of iron**, *Journal of the Chemical Society*, vol. 65, p. 899-910, 1984.

FERNANDES, C.; HORN, A.; Motta, O. V.; Assis, V. M. ; Rocha, M. R. ; Mathias, L. S.; Bull, É. S.; Bortoluzzi, A; J.; Guimarães, E. V.; Almeida, J. C. A. Synthesis, characterization and antibacterial activity of Fe^{III}, Co^{II}, Cu^{II} and Zn^{II} complexes probed by transmission electron microscopy. **Journal of Inorganic Biochemistry**. 2010.

FLOREA, A. M.; BÜSSELBERG, D.; Cisplatin as an Anti-Tumor Drug: Cellular Mechanisms of Activity, Drug Resistance and Induced Side Effects. **Cancers**, v. 3, p. 1351-1371, 2011.

GEARY, W. J. The use of conductivity measurements in organic solvents for the characterization of coordination compounds. **Coordenation Chemistry Reviews**, v. 7, p. 81-122, 1971.

<http://bulario.net/ferro/> Acesso em: 01 ago. 2013.

<http://ltc.nutes.ufrj.br/toxicologia/mX.quelantes> Acesso em: 04 ago. 2013.

HENTZE, M.W.; MUCKENTHALER, M.U.; Andrews, N.C. Balancing acts: molecular control of mammalian iron metabolism. **Cell Press**, v. 117, p. 285–297, 2004.

HORN, Jr. A.; PARRILHA, G. L.; MELO, K. V.; FERNANDES, C.; HORNER, M. ; VINSENTIN, L. do C. ; SANTOS, J. A. S.; SANTOS, M. S.; ELEUTHERIO, E. C. A.; PEREIRA, M. D. An Iron-Based Cytosolic Catalase and Superoxide Dismutase Mimic Complex. **Inorganic Chemistry**, v. 49, p. 1274-1276, 2010.

HORN, A.; FERNANDES, C.; PARRILHA, G. L. ; KANASHIRO, M. M. ; BORGES, F. V. ; DE MELO, E. J.T. ; Schenk, G. ; Terenzi, H.; PICH, C. T. . Highly efficient synthetic iron-dependent nucleases activate both intrinsic and extrinsic apoptotic death pathways in leukemia cancer cells. **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 128, p. 38-47, 2013.

HUHEEY, J.; KEITER, L. R., **Inorganic Chemistry** - Principles of structure and reactivivity, 4th ed., *HarperCollins College Publishers*, New York, 1993.

LEE, J. D. **Concise Inorganic Chemistry**, 5th ed., *Chapman & Hall*, Londres, 1996.

LEHNINGER, A. L.; NELSON, D. L.; COX, M. M. **Princípios de bioquímica de Lehninger** . 5. ed. Porto Alegre: Artmed, 2011. 1273 p.

LIPPARD, S. J.; BERG, J. M. **Principles of Bioinorganic Chemistry**. Panima Publishing Corporation. New Delhi/Bangalore. 2ª edição, 2005.

LOPES, B. F. 2012. Tese (Doutorado em Ciências Naturais), Universidade Estadual do Norte Fluminense – UENF, Campos dos Goytacazes – RJ, 2012. 232f.

LUBE, L. M. 2011. Tese (Doutorado em Ciências Naturais), Universidade Estadual do Norte Fluminense – UENF, Campos dos Goytacazes – RJ, 2011. 199f.

MESSNER, K. R.; IMLAY, J. A., The identification of primary sites of superoxide and hydrogen peroxide formation in the aerobic respiratory chain and sulfite reductase complex of *Escherichia coli*, **The Journal of Biological Chemistry**, v. 274, p. 10119-10128, 1999.

MORCELLI, S. R. 2012. Dissertação (Mestrado em Ciências Naturais), Universidade Estadual do Norte Fluminense – UENF, Campos dos Goytacazes – RJ, 2012. 111f.

MUKHERJEE, R. N.; Coordination Chemistry of life process: Bioinorganic Chemistry, **Resonance,** p. 53-62 1999.

National Academy of Sciences; Dietary reference Intake for Iron. Disponível em: <http://ods.od.nih.gov/factsheets/IronHealthProfessional>. Acesso em: 03 ago. 2013.

NELSON, D. L.; COX, M. M., **Lehninger Principles of Biochemistry** , 4th ed., W.H.Freeman & Co , 2004.

NEVES, A.; BRITO, M. A.; DRAGO, V.; GRIESAR, K.; HAASE, W., A new asymmetric N_5O_2-donor binucleating ligand and its first $Fe^{II}Fe^{III}$ complex as model for the redox property of uteroferrin, ***Inorganica Chimica Acta***, v.237, p.131-135, 1995.

NEVES, A.; BRITO, M. A.; VENCANTO, I.; DRAGO, V.; GRIESAR, L.; SCHENK, G. Synthesis, Crystal Strucutre and Properties of a New Binuclear Iron III Complex as a Model for Purple Acid Phosphatase, **Inorganica Chimica Acta**, v.214, p.5-8, 1993.

PALANIMUTHU, D.; SHINDE, S. V.; SOMASUNDARAM, K.; SAMUELSON, A. G. In Vitro and in Vivo Anticancer Activity of Copper Bis(thiosemicarbazone) Complexes. **Journal of Medicinal Chemistry**. V. 56, p. 722-734, 2013.

PORTELA, R. ; TESSINARI, R.F. ; SUÁREZ, S. ; RASMUSSEM, S.B. ; HERNÁNDEZ-ALONSO, M.D. ; CANELA, M.C**.** ; Ávila, P.; SÁNCHEZ, B. . Photocatalysis for Continuous Air Purification in Wastewater Treatment Plants: From Lab to Reality. **Environmental Science & Technology**, v. 46, p. 5040-5048, 2012.

QNINT (Química Nova Interativa). Sociedade Brasileira de Química. Disponível em: < http://qnint.sbq.org.br/qni/>. Acesso em: 02 ago. 2013.

SATAKE, M.; MIDO, Y., **Bioinorganic Chemistry**, Discovery Publishing House , New Dheli, 2006.

SCHENK, G. Synthesis, Crystal Strucutre and Properties of a New Binuclear Iron (III) Complex as a Model for the Purple Acid Phosphatases, **Inorganica Chimica Acta**, v. 214, p. 5-8, 1993.

SILVA, A. A.; GONÇALVES, R. C. Espécies reativas do oxigênio e as doenças respiratórias em grandes animais. **Ciência Rural**, v. 40, p. 994-1002, 2010.

SILVERSTEIN, R. M.; WEBSTER, F. X. **Identificação espectrométrica de compostos orgânicos.** 6ª Ed., Rio de Janeiro: Livros Técnicos e Científicos, 2000.

SOARES, D. G.; ANDREAZZA, A. C.; SALVADOR, M. Avaliação de compostos com atividade antioxidante em células da levedura Saccharomyces cerevisiae. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 41, p. 95-100, 2005.

THOMPSON, K.H.; ORVIG, C.; Metal complexes in medicinal chemistry: new vistas and challenges in drug design. **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 100,1925-35, 2006.

VADORI, M.; PACOR, S.; VITA, F.; ZORZET, S.; COCCHIETTO, M.; SAVA, G.; Features and full reversibility of the renal toxicity of the ruthenium-based drug NAMI-A in mice, **Journal of Bioionorganic Biochemistry**, v. 118, p. 21-27, 2013.