

**SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE COMPOSTOS DE FERRO E COBALTO
COM LIGANTE TETRADENTADO CONTENDO O GRUPO FTALIMIDA**

Camila Ramos de Oliveira Nunes

**UNIVERSIDADE ESTADUAL DO NORTE FLUMINENSE DARCY
RIBEIRO**

Campos dos Goytacazes/RJ

Maio / 2011

**SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE COMPOSTOS DE FERRO E COBALTO
COM LIGANTE TETRADENTADO CONTENDO O GRUPO FTALIMIDA**

Camila Ramos de Oliveira Nunes

Monografia apresentada ao Centro de Ciências e Tecnologia da Universidade Estadual do Norte Fluminense, como parte das exigências para conclusão do curso de Licenciatura em Química.

Orientador: Prof. Dr. Adolfo Horn Jr.

UNIVERSIDADE ESTADUAL DO NORTE FLUMINENSE DARCY RIBEIRO

CAMPOS DOS GOYTACAZES – RJ

MAIO / 2011

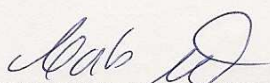
**SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE COMPOSTOS DE FERRO E COBALTO
COM LIGANTE TETRADENTADO CONTENDO O GRUPO FTALIMIDA**

Camila Ramos de Oliveira Nunes

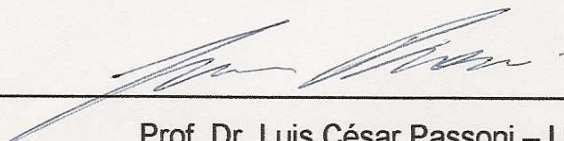
Monografia apresentada ao Centro de Ciências e Tecnologia da Universidade Estadual do Norte Fluminense, como parte das exigências para conclusão do curso de Licenciatura em Química.

Aprovada em 17/05/2011.

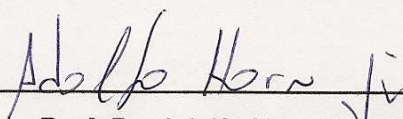
Comissão Examinadora:



Prof. Dr. Carlos Roberto Ribeiro Matos – LCQUI/CCT/UENF



Prof. Dr. Luis César Passoni – LCQUI/CCT/UENF



Prof. Dr. Adolfo Horn Jr. – LCQUI/CCT/UENF
(Orientador)

À minha mãe com todo amor.

AGRADECIMENTOS

Num primeiro instante, parece fácil agradecer as pessoas por todo apoio dado nas horas necessárias, porém, é difícil encontrar palavras para agradecer àquelas pessoas que tanto fizeram para que a caminhada me parecesse possível.

Primeiramente, agradeço à minha família. À minha mãe, pelo empurrão que me deste para eu sair de casa e seguir meu caminho. Ao meu pai, por vezes achar isso tudo um pouco desnecessário, mas que aos poucos foi mudando seu modo de ver o mundo. À minha irmã, que por muito tempo foi minha mãe e meu pai quando morávamos juntas (Pedro, que isto te sirva de exemplo). Aos meus avós, tios e primos pelo apoio e carinho.

Agradeço ao professor Adolfo, por ter sabiamente me orientado, mesmo com o meu tempo exíguo, e a professora Christiane pelas proveitosas sugestões.

Aos professores Luís César Passoni e Carlos Roberto Ribeiro Matos por gentilmente participarem como membros da banca.

Não posso deixar de agradecer aos meus companheiros de laboratório, Samila, Rafaela, Michelle, Monique, Léo, Ruth, Karen, Thiago, Antônio Sérgio, Luísa, Fernandinha, Thayana, Gláucia, Marci, Sarah e Bruna, que juntos tornam o dia-a-dia muito divertido e à professora Cristina por ter me disponibilizado alguns dias para que eu pudesse concluir este trabalho.

Agradeço às minhas grandes amigas Amanda e Kalyne, por deixarem minha graduação mais animada, obrigada pelo apoio e compreensão de vocês e ao Ronaldo que sempre foi muito compreensivo e esteve sempre do meu lado, ora como namorado, ora como amigo.

E agradeço, acima de tudo, à Deus por me dar força, coragem e perseverança que tanto pedi durante todos os meus longos dias longe da minha família e das pessoas queridas.

RESUMO

O presente projeto está baseado na síntese e caracterização de compostos de coordenação de ferro e cobalto sintetizados pela reação entre o novo ligante 2-{2-hidroxi-3-[2-hidroxibenzil(2-piridilmetil)amino]propil}-1,3-isoindoldiona (FOHBPA) e os sais destes metais. Os precursores ftalimida potássica (FK), (ftalimidometil)oxirano (FO) e o (2-hidroxibenzil)(2-piridilmetil)amina (HBPA) foram sintetizados de acordo com o descrito na literatura e caracterizados por ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN ^1H), ressonância magnética nuclear de carbono (RMN ^{13}C) e por espectroscopia de infravermelho. Os complexos foram caracterizados por espectroscopia de infravermelho, análise elementar, espectroscopia eletrônica, condutivimetria e eletroquímica. As análises realizadas indicam que o composto de ferro é binuclear e o de cobalto é mononuclear.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Ligações nucleotídicas presentes no DNA. (www.ufpel.edu.br).....	14
Figura 2. Ligações fosfodiéster mais externas do substrato. (Lehninger <i>et al</i> , 2006)	15
Figura 3. Estrutura do ligante L (3-hidroxi-1,5,8-triazaciclamina) (Liang <i>et al</i> ,2003).	16
Figura 4. Complexos com atividade hidrolítica frente ao DNA. a) Complexo de cobre (Fernandes <i>et al.</i> , 2006) e b) Complexo de ferro (Parrilha <i>et al.</i> , 2008).	17
Figura 5. Estrutura do ligante a ser sintetizado 2-{2-hidroxi-3-[2-hidroxibenzil(2-piridilmetil)amino]propil}-1,3-isoindoldiona (FOHBPA).	20
Figura 6. Espectros de infravermelho para os compostos ftalimida potássica (FK), (ftalimidometil)oxirano (FO), (2-hidroxibenzil)(2-piridilmetil)amina (HBPA) e 2-{2-hidroxi-3-[2-hidroxibenzil(2-piridilmetil)amino]propil}-1,3-isoindoldiona (FOHBPA).	29
Figura 7. Espectros de RMN ¹ H dos compostos (ftalimidometil)oxirano (FO), (2-hidroxilbenzil)(2-piridilmetil)amina (HBPA) e do 2-{2-hidroxi-3-[2-hidroxibenzil(2-piridilmetil)amino]propil}-1,3-isoindoldiona (FOHBPA) em CDCl ₃	32
Figura 8. Espectro de RMN ¹³ C (APT) do ligante (2-hidroxilbenzil)(2-piridilmetil)amina (HBPA), em CDCl ₃	34
Figura 9. Espectro de RMN ¹³ C para o ligante 2-{2-hidroxi-3-[2-hidroxibenzil(2-piridilmetil)amino]propil}-1,3-isoindoldiona (FOHBPA), em CDCl ₃	36
Figura 10. Espectros de infravermelho para o ligante 2-{2-hidroxi-3-[2-hidroxibenzil(2-piridilmetil)amino]propil}-1,3-isoindoldiona (FOHBPA) e os complexos [Fe ₂ (FOHBPA) ₂ (Cl) ₄]2CH ₃ OH (FeFOHBPA) e [Co(FOHBPA)(Cl) ₂]2H ₂ O (CoFOHBPA).....	39
Figura 11. Espectro eletrônico para o FO em metanol nas concentrações de 1x10 ⁻⁵ mol.dm ⁻³ , 2x10 ⁻⁵ mol.dm ⁻³ , 3x10 ⁻⁵ mol.dm ⁻³ e 4x10 ⁻⁵ mol.dm ⁻³	42
Figura 12. Espectro eletrônico para o ligante 2-{2-hidroxi-3-[2-hidroxibenzil(2-piridilmetil)amino]propil}-1,3-isoindoldiona (FOHBPA) em metanol nas concentrações de 1x10 ⁻⁵ mol.dm ⁻³ , 2x10 ⁻⁵ mol.dm ⁻³ , 3x10 ⁻⁵ mol.dm ⁻³ e 4x10 ⁻⁵ mol.dm ⁻³	42
Figura 13. Espectro eletrônico do complexo FeFOHBPA em metanol nas concentrações de 5x10 ⁻⁵ mol.dm ⁻³ , 1,0x10 ⁻⁴ mol.dm ⁻³ , 1,5x10 ⁻⁴ mol.dm ⁻³ e 2x10 ⁻⁴ mol.dm ⁻³	43

Figura 14. Espectro eletrônico para o complexo CoFOHBPA em metanol nas concentrações de $3 \times 10^{-3} \text{ mol.dm}^{-3}$, $5 \times 10^{-3} \text{ mol.dm}^{-3}$, $7 \times 10^{-3} \text{ mol.dm}^{-3}$ e $9 \times 10^{-3} \text{ mol.dm}^{-3}$	44
Figura 15. Voltamograma cíclico em dimetilsulfóxido para o complexo FeFOHBPA utilizando ferroceno como padrão interno.	46
Figura 16. Voltamograma e análise de diferencial de pulso em dimetilsulfóxido do complexo CoFOHBPA utilizando como padrão interno ferroceno.....	47

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1. Esquema de síntese da ftalimida potássica (Horn, 2000).	23
Esquema 2. Esquema de síntese do (ftalimidometil)oxirano (Horn, 2000).....	24
Esquema 3. Esquema de síntese do HBPA (Neves <i>et al.</i> , 1993).....	25
Esquema 4. Esquema de síntese do ligante FOHBPA.	25
Esquema 5. Esquema de síntese do complexo FeFOHBPA.	26
Esquema 6. Esquema de síntese do complexo CoFOHBPA.	27

LISTA DE TABELAS

- Tabela 1. Principais atribuições dos espectros de infravermelho para os compostos ftalimida potássica (FK), (ftalimidometil)oxirano (FO), (2-hidroxibenzil)(2-piridilmetil)amina (HBPA) e 2-{2-hidroxi-3-[2-hidroxibenzil(2-piridilmetil)amino]propil}-1,3-isoindoldiona (FOHBPA). 30
- Tabela 2. Resultado dos espectros de RMN ^1H para os compostos (ftalimidometil)oxirano (FO), (2-hidroxilbenzil)(2-piridilmetil)amina (HBPA) e do 2-{2-hidroxi-3-[2-hidroxibenzil(2-piridilmetil)amino]propil}-1,3-isoindoldiona (FOHBPA) em CDCl_3 33
- Tabela 3. Resultados de RMN ^{13}C (APT) para o ligante (2-hidroxilbenzil)(2-piridilmetil)amina (HBPA). 35
- Tabela 4. Resultados de RMN ^{13}C para o ligante 2-{2-hidroxi-3-[2-hidroxibenzil(2-piridilmetil)amino]propil}-1,3-isoindoldiona (FOHBPA). 37
- Tabela 5. Principais números de onda para o espectro de infravermelho para o complexo $[\text{Fe}(\text{FOHBPA})(\text{Cl})_2]\text{CH}_3\text{OH}$ e suas principais atribuições. 40
- Tabela 6. Dados de análise de CHN para o complexo $[\text{Fe}_2(\text{FOHBPA})_2(\text{Cl})_4](\text{CH}_3\text{OH})_2$ (FeFOHBPA). 40
- Tabela 7. Dados de análise de CHN para o complexo $[\text{Co}(\text{FOHBPA})(\text{Cl})_2]2\text{H}_2\text{O}$ (CoFOHBPA). 41
- Tabela 8. Valores tabelados de condutividade para complexos de concentração $1,0 \cdot 10^{-3} \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$ em dimetilformamida ($\text{cm}^2 \cdot \Omega^{-1} \cdot \text{mol}$) (Geary, 1971). 44
- Tabela 9. Dados da análise de condutivimetria para os complexos sintetizados. 45

LISTA DE ABREVIATURAS

- APT – *Attached proton test* (teste do próton ligado)
- CDCl_3 - Clorofórmio deuterado
- DNA – Ácido desoxidorribonucleico
- DTPA - Dietilenotriaminpentacetato
- $E_{1/2}$ – Potencial de meia onda
- E_{pa} – Potencial de pico anódico
- E_{pc} – Potencial de pico catódico
- Fc - Ferroceno
- FK – Ftalimida potássica
- FO – (ftalimidometil)oxirano
- FOHBPA – 2-{2-hidroxi-3-[2-hidroxibenzil(2-piridilmetil)amino]propil}-1,3-isoindoldiona
- HBPA - (2-hidroxibenzil)(2-piridilmetil)amina
- J – Constante de acoplamento
- KBr – Brometo de potássio
- KOH –Hidróxido de potássio
- mRNA – Ácido ribonucléico mensageiro
- RMN ^{13}C – Ressonância magnética nuclear de carbono
- RMN ^1H – Ressonância magnética nuclear de hidrogênio
- RNA – Ácido ribonucleico
- TBAF₆P – Hexafluorofosfato de tetrabutilamônio
- TMS - tetrametilsilano
- ΔE_p – Variação de potencial de pico
- ϵ – Coeficiente de absorvidade molar
- β -anel - Deformação angular do anel
- δ – Deslocamento químico (RMN)
- ν – estiramento

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	12
1.1 COMPOSTOS DE COORDENAÇÃO MIMÉTICOS ÀS HIDROLASES.....	14
1.2 FERRO E COBALTO.....	17
2. OBJETIVOS.....	20
3. PARTE EXPERIMENTAL	21
3.1 TÉCNICAS EMPREGADAS	21
3.1.1 Espectroscopia de Infravermelho	21
3.1.2 Análise Elementar.....	21
3.1.3 Espectroscopia Eletrônica	21
3.1.4 Condutivimetria.....	21
3.1.5 Eletroquímica.....	22
3.1.6 Ressonância Magnética de ^1H e ^{13}C	22
3.2 SÍNTESES DOS COMPOSTOS ORGÂNICOS.....	22
3.2.1 Síntese da Ftalimida Potássica (FK).....	22
3.2.2 Síntese do (Ftalimidometil)oxirano (FO)	23
3.2.3 Síntese do (2-hidroxibenzil)(2-piridilmetil)amina (HBPA).....	24
3.2.4 Síntese do 2-{2-hidroxi-3-[2-hidroxibenzil(2-piridilmetil)amino]propil}-1,3- isoindoldiona (FOHBPA).....	25
3.3 SÍNTESES DOS COMPOSTOS INORGÂNICOS	26
3.3.1 Síntese do complexo FeFOHBPA	26
3.3.2 Síntese do complexo CoFOHBPA	27
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO	27
4.1 CARACTERIZAÇÃO DOS COMPOSTOS ORGÂNICOS.....	27
4.1.1 Espectroscopia de Infravermelho	28
4.1.2 Ressonância Magnética de ^1H e ^{13}C	31
4.2 CARACTERIZAÇÃO DOS COMPOSTOS INORGÂNICOS	38
4.2.1 Espectroscopia de Infravermelho	38
4.2.2 Análise Elementar.....	40
4.2.3 Espectroscopia Eletrônica	41
4.2.4 Condutivimetria.....	44
4.2.5 Eletroquímica.....	45
5. CONCLUSÕES.....	48
6. PERSPECTIVAS FUTURAS.....	49
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	50

1. INTRODUÇÃO

Uma variedade de elementos químicos tem sua presença, em quantidades específicas, exigida a fim de manter a vida de um organismo. A ausência desses elementos pode causar uma disfunção no organismo, ou até mesmo a morte, enquanto um elemento em excesso pode ser tóxico (de Farias, 2005).

Enzimas e proteínas que contenham no mínimo um íon metálico em seu sítio ativo são conhecidas como metaloenzimas e metaloproteínas. Nos sistemas biológicos estes íons metálicos desempenham, principalmente, o papel estrutural, auxiliando na estabilização da estrutura da biomolécula, e funcional, estando envolvidos na reatividade do sítio ativo (Fenton, 1995).

As metaloenzimas desempenham papéis de fundamental importância na manutenção da vida. Devido a este fato em especial, as metaloenzimas têm despertado a atenção dos pesquisadores sobre a obtenção de informações sobre as suas propriedades e seu modo de ação. De forma geral, as enzimas aceleram reações químicas específicas em condições brandas de pH e temperatura, promovem reações sem a formação de produtos laterais e apresentam um alto grau de especificidade por seus substratos (Lehninger *et al*, 2006).

O desenvolvimento de compostos de coordenação tem sido essencial para o entendimento das características estruturais e funcionais de metaloproteínas, já que vários destes compostos sintéticos têm apresentado estruturas e/ou atividade similares às mesmas.

Por outro lado, compostos inorgânicos têm sido utilizados na medicina de forma empírica e, muitas das vezes, sem a compreensão do mecanismo de ação dos mesmos, desde a antiguidade (Schwietert *et al.*, 1999). Os egípcios já empregavam sais de cobre para esterilizar água há aproximadamente 5000 anos (Rosenberg *et al.*, 1969) e o ouro era empregado na fabricação de medicamentos na Arábia e na China há 3500 anos. Medicamentos contendo ferro eram usados no Egito 1500 anos antes de Cristo e já no século dezesseis o médico suíço Theophrastus Paracelsus (1493-1541) desenvolvia e usava medicamentos à base de mercúrio (Beraldo, 2005).

Atualmente, a síntese e caracterização de novos compostos inorgânicos e as subsequentes investigações das atividades biológicas dos mesmos e os bons

resultados farmacológicos obtidos com a utilização dos compostos de coordenação, levou a criação de uma nova subárea da química inorgânica, a química inorgânica medicinal (Thompson e Orvig, 2003). Neste contexto, diversos compostos inorgânicos têm sido desenvolvidos e suas atividades antifúngica, antitumoral e antibacteriana, estudadas. Este interesse pode ser percebido pelo crescente número de artigos publicados recentemente nesta área (Casas *et al.*, 2000, Clarke, 2003; Fernandes *et al.*, 2006; Fernandes *et al.*, 2010; Groesse *et al.*, 2007; Hartinger *et al.*, 2006; Horn *et al.*, 2010; Storr *et al.*, 2006; Parrilha *et al.*, 2008; Thomadaki *et al.*, 2008).

Além das comprovadas atividades terapêuticas dos compostos de coordenação, a comprovação da potencialização da atividade biológica de compostos orgânicos utilizados como fármacos, pela presença e atuação de íons metálicos, sugere que os metais têm um efeito considerável no modo de ação de alguns medicamentos. Sugere-se que as propriedades redox e espectrais atribuídas aos íons metálicos presentes nos compostos de coordenação com potenciais aplicações médicas, poderiam atuar de forma complementar às atividades já exibidas por vários compostos orgânicos, usualmente usados como fármacos (Sun *et al.*, 2007).

A aplicação dos mesmos em medicina varia desde sua utilização como agentes contrastantes em imagem de ressonância magnética ($[\text{Gd}(\text{DTPA})(\text{H}_2\text{O})]^{2-}$), quimioterápicos (cis-platina e carboplatina) ou no tratamento de intoxicação por metais (emprego de quelantes) (Brabec e Nováková, 2006; Musie *et al.*, 2004; Davies *et al.*, 2004; Lauffer, 1987).

Como reflexo do desenvolvimento dessa nova área da Química Inorgânica, em 1994 foi publicado o primeiro número da revista *Metal-Based Drugs*, que lista, nas suas áreas de interesse, resultados da utilização de compostos com atividades antitumorais contendo metais, como os análogos da cisplatina e outros compostos de coordenação, agentes antimicrobianos, antiartríticos (como complexos de ouro), anti-hipertensivos, (como complexos de ferro e rutênio), antivirais, suplementos minerais, compostos de bismuto ativos contra a bactéria *Helicobacter pylori*, causadora da úlcera, e antiácidos (compostos contendo Al, Na, Mg ou Ca) (<http://www.hindawi.com>).

1.1 COMPOSTOS DE COORDENAÇÃO MIMÉTICOS ÀS HIDROLASES

A classificação das enzimas se dá de acordo com o tipo de reações que as mesmas promovem. Entre as várias classes de enzimas, temos: oxirredutases, transferases, hidrolases, liases, isomerases, ligases. A classe das hidrolases é de grande interesse dos pesquisadores. Estas enzimas são responsáveis pela hidrólise de uma vasta série de ligações químicas, como por exemplo, as ligações peptídicas, presentes nas proteínas, e as ligações nucleotídicas, presentes no DNA e no RNA (Figura 1) (Raw et al., 1981; Gani, 1997). Pode-se dizer que estes últimos são os mantenedores da vida, pois trazem consigo as informações do código genético, sendo utilizados na síntese de proteínas. Qualquer mutação na seqüência do DNA, na perda pelo mRNA ou pela degradação de uma proteína essencial, pode acarretar na inibição da síntese protéica ou sua síntese descontrolada, o que pode conduzir à sérias conseqüências, como levar ao desenvolvimento de células cancerígenas (Hegg, 1998).

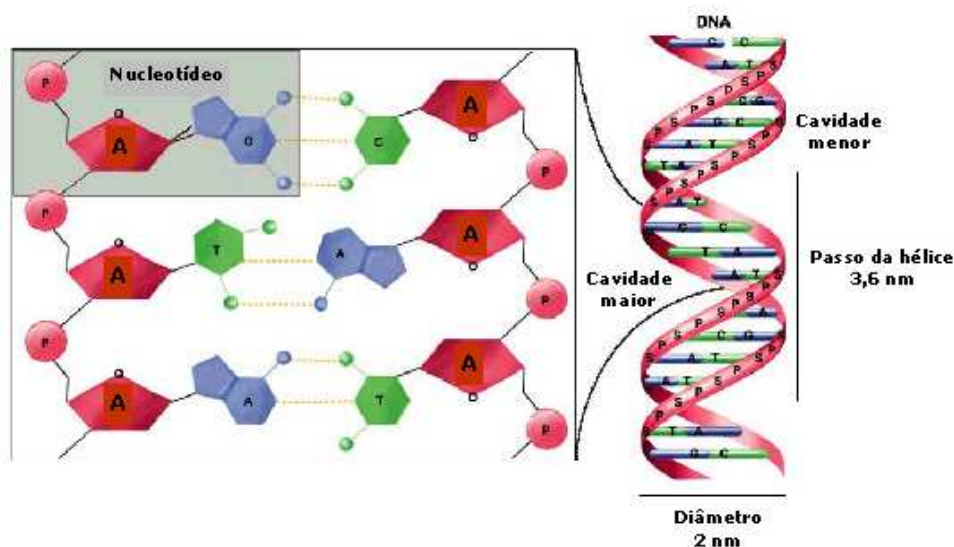


Figura 1. Ligações nucleotídicas presentes no DNA. (www.ufpel.edu.br)

A elevada estabilidade das ligações fosfodiéster do DNA e RNA, a qual é responsável pela manutenção das características genéticas e pela perpetuação das mesmas, pode se transformar em um problema. Por exemplo, proteínas e DNA estranhos, uma vez reconhecidos, necessitam ser destruídos (Dixon, 1979). A natureza encontrou meios de hidrolisar o DNA em menos de 1 segundo, utilizando certos tipos de hidrolases denominadas de nucleases, as quais atuam

sobre os ácidos nucleicos (DNA e RNA), tendo como função principal a manutenção da integridade do código genético, pois excluem unidades que sofreram mutações ao longo de processos bioquímicos/físicos. Existem dois principais tipos de nucleases: as exonucleases, que hidrolisam somente as ligações fosfodiéster mais externas do substrato, removendo uma base a cada terminação 5' e 3' (Figura 2), e as endonucleases, que hidrolisam as ligações fosfodiéster mais internas, causando rápidas mudanças no comprimento das estruturas dos ácidos nucleicos (Franklin, 2001).

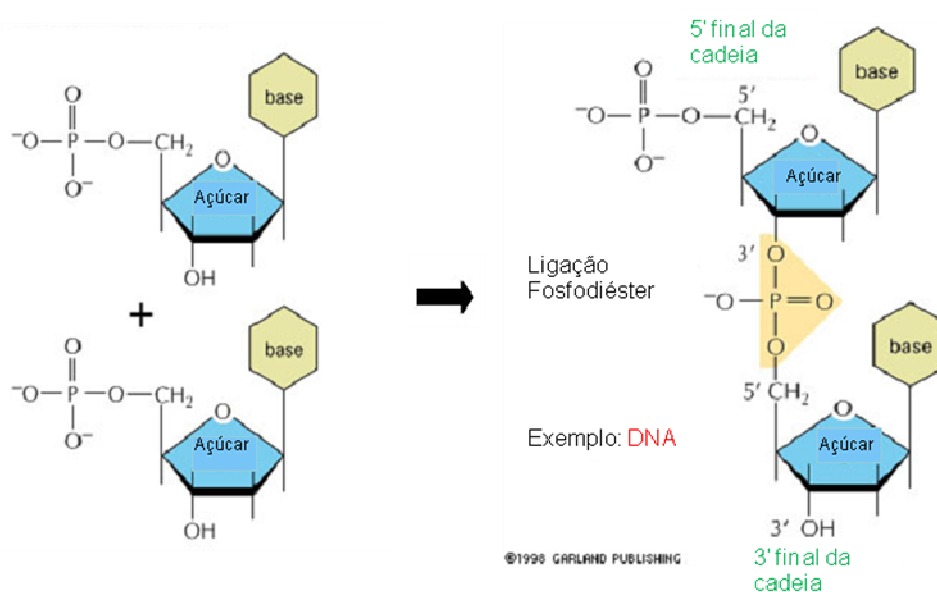


Figura 2. Ligações fosfodiéster mais externas do substrato. (Lehninger *et al*, 2006)

O principal obstáculo para a hidrólise do DNA é a grande quantidade de cargas negativas da sua estrutura polimérica, o que inibe o ataque de espécies nucleofílicas na estrutura do DNA. Desta forma, a neutralização das cargas é um dos vários mecanismos usados pelas nucleases naturais (Lewis, 2004). Uma característica química comum a um grande número de nucleases naturais é a presença de íons metálicos (Mg^{2+} , Zn^{2+} , Mn^{2+} , Ca^{2+} , Fe^{2+}) em seu sítio ativo, aos quais têm sido atribuído às seguintes funções: (a) formação de nucleófilos fortes (OH^-) em condições suaves de pH; (b) suporte para o substrato (ligação com o grupo fosfato); (c) neutralização da carga do substrato; (d) ativação das ligações de ésteres de fosfato; (e) estabilização do estado de transição (Hegg, 1998; Liu *et al.*, 2004; Cowan, 2001; Franklin, 2001; Hecht, 1996).

Uma das maneiras de estudar a influência dos metais sobre o DNA é utilizando-se complexos metálicos que mimetizam a atividade das nucleases. Desta forma, verifica-se que compostos de coordenação que apresentam atividade hidrolítica sobre o DNA possuem comumente as seguintes características: (a) apresentam cargas positivas quando em solução, o que facilita a atração de tais compostos pelo DNA, pois o mesmo apresenta cargas residuais negativas; (b) possuem ambiente de coordenação insaturado ou contendo ligantes lábeis, visando que o íon metálico apresente posições de coordenação livres que possam ser ocupadas por grupos presentes no substrato, como, por exemplo, o grupo fosfato da cadeia do DNA; (c) apresentam a possibilidade de formarem espécies nucleofílicas (OH^-) em condições suaves de pH; (d) apresentam certa solubilidade em água; (e) são eletroquimicamente inertes em condições biológicas.

A comprovação da eficácia da hidrólise do DNA por compostos metálicos tem motivado a realização de novos experimentos frente a sistemas mais complexos, como por exemplo, células cancerígenas, tanto *in vitro* como *in vivo*. Uma correlação entre citotoxicidade e hidrólise do DNA tem sido observada. Liang e colaboradores propuseram que a atividade antitumoral do composto $[\text{CuL}]^{2+}$ (L = 3-hidroxi-1,5,8-triazaciclamina) (Figura 3) pode estar relacionada com a sua habilidade em clivar o DNA durante o ciclo celular (Liang *et al.*, 2003).. Compostos de rutênio, como $\text{cis-}[\text{Cl}_2(\text{NH}_3)_4\text{Ru(III)}]\text{Cl}_2$ e $(\text{Him})[\text{trans-}[(\text{Im})_2\text{Cl}_4\text{Ru(III)}]]$ (Him= 1H-imidazol e Im= imidazol), são exemplos de complexos que permitiram estabelecer uma relação entre interação com o DNA e ação citotóxica. Ambos os complexos induzem a formação de espécies reativas de oxigênio em células de tumor cólon-retal causando a quebra da dupla fita do DNA.

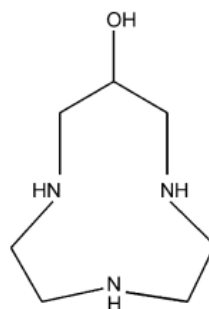


Figura 3. Estrutura do ligante L (3-hidroxi-1,5,8-triazaciclamina) (Liang *et al.*,2003).

Compostos de coordenação obtidos pelo Grupo de Pesquisa em Química de Coordenação e Bioinorgânica da UENF revelam a obtenção de novos compostos com centros metálicos de cobre e ferro que atuam hidroliticamente sobre o DNA, ou que apresentam as características estruturais necessárias à atividade de nuclease sintética (Figura 4) (Fernandes *et al.*, 2006; Parrilha *et al.*, 2008).

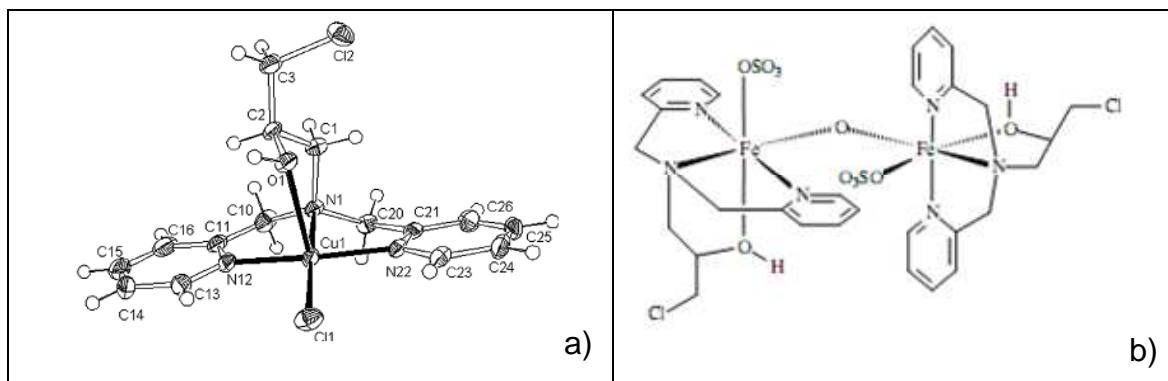


Figura 4. Complexos com atividade hidrolítica frente ao DNA. a) Complexo de cobre (Fernandes *et al.*, 2006) e b) Complexo de ferro (Parrilha *et al.*, 2008).

Tais compostos também têm sido estudados quanto a capacidade de inibirem o desenvolvimento de células tumorais, sendo que os resultados também indicam uma correlação entre a capacidade de clivarem o DNA e a inibição da proliferação celular (Bull, 2008). Além de inibirem o crescimento de células tumorais, temos verificado que compostos desenvolvidos para clivar o DNA hidroliticamente são eficazes na inibição do crescimento de microorganismos como *S. aureus* (Assis, 2008).

1.2 FERRO E COBALTO

Dos elementos de transição o ferro é o que apresenta maior abundância na crosta terrestre e marinha e é o metal mais utilizado dentre os demais (Lee, 1999). Os núcleos de ferro são especialmente estáveis garantindo-lhe abundância cósmica relativamente alta. É o quarto elemento mais abundante na crosta terrestre (6,2%), depois do oxigênio, silício e alumínio e o segundo metal mais abundante. O ferro é encontrado na forma de óxidos e carbonatos, dos quais os principais são: hematita (Fe_2O_3), magnetita (Fe_3O_4), limonita ($2\text{Fe}_2\text{O}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$) e

siderita (FeCO_3). A pirita (FeS_2) também é comum mas pouco utilizada devido à dificuldade em eliminar o enxofre (Greenwood e Earnshaw, 1997).

O ferro é conhecido desde tempos pré-históricos e, desde então, tem desempenhado um importante papel no progresso do homem. Os primeiros relatos sobre o ferro datam cerca de 4000 aC provenientes de materiais meteóricos, posteriormente, os relatos se referem à amostras produzidas através da redução do minério de ferro com carvão vegetal (Greenwood e Earnshaw, 1997).

Sua grande disponibilidade natural fez com que diversos sistemas animais e vegetais o incluísse como elemento essencial à manutenção de vários processos bioquímicos, sendo encontrado em várias enzimas (da Silva e Wilians, 2001; Westerheide et al., 2000).

Biologicamente, o ferro desempenha papel crucial no transporte e armazenamento de oxigênio e no transporte de elétrons. No mundo bacteriano, com poucas exceções possíveis, é seguro dizer que não haveria vida sem ferro (Greenwood e Earnshaw, 1997).

O ferro apresenta alta reatividade, sendo pirofórico se finamente dividido. Se dissolve em ácidos originando sais de ferro. De toda a série de transição o ferro é o primeiro elemento que não atinge estado de oxidação 8+. O maior estado de oxidação conhecido, até agora, é 6+ em $[\text{FeO}_4]^{2-}$, e, ainda assim, é facilmente reduzido (Greenwood e Earnshaw, 1997).

Até o século XX, pouco se sabia sobre a utilização do cobalto metálico. Antes disso, porém, seus minérios foram utilizados por milhares de anos para dar coloração azul ao vidro e cerâmica. Entretanto, sua abundância na crosta terrestre não é muito significativa (29 ppm, 0,0029%), embora amplamente distribuído (Greenwood e Earnshaw, 1997).

Mais de 200 minérios são conhecidos por conter cobalto, mas poucos têm valor comercial, os mais importantes são os arsenetos e sulfetos como esmaltita (CoAs_2), cobaltita (CoAsS) e *linnaeite* (Co_3S_4). Estes compostos estão, invariavelmente, associados ao níquel e, muitas vezes, ao cobre e ao chumbo. São normalmente obtidos como subprodutos na recuperação desses metais (Greenwood e Earnshaw, 1997).

O cobalto é consideravelmente menos reativo que o ferro. É estável à atmosfera de oxigênio em temperaturas abaixo de 900 °C, enquanto que em temperaturas acima de 900 °C sofre oxidação passando de Co_3O_4 para CoO . Dissolve-se muito lentamente em ácidos originando sais de Co^{2+} e reage sobre aquecimento com os halogênios e outros não-metais, como B, C, P, As e S, mas não é reativo a H_2 e N_2 (Greenwood e Earnshaw, 1997). Em sistemas biológicos, a única participação do cobalto parece ser na vitamina B_{12} (cobalamina).

Tendo em vista que uma das linhas de pesquisa do grupo de química de coordenação e bioinorgânica da UENF é voltada ao desenvolvimento de compostos de coordenação com atividade sobre o DNA e células tumorais, este projeto de conclusão de curso foi voltado ao desenvolvimento de um novo ligante e a síntese e a caracterização de seus compostos de ferro e cobalto. Futuramente os mesmos terão suas atividades de nuclease e antitumoral avaliadas.

2. OBJETIVOS

- Síntese e caracterização por espectroscopia de infravermelho e ressonância magnética de hidrogênio e carbono do ligante inédito 2-{2-hidroxi-3-[2-hidroxibenzil(2-piridilmetil)amino]propil}-1,3-isoindoldiona (FOHBPA) (Figura 5);

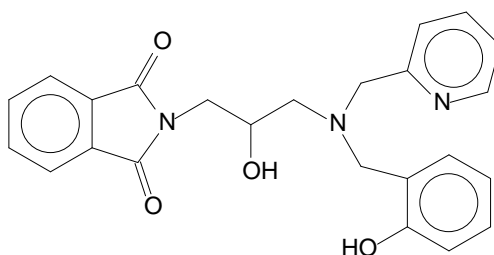


Figura 5. Estrutura do ligante a ser sintetizado 2-{2-hidroxi-3-[2-hidroxibenzil(2-piridilmetil)amino]propil}-1,3-isoindoldiona (FOHBPA).

- Síntese de compostos de coordenação de ferro e cobalto a partir da reação de complexação entre o ligands FOHBPA e sais destes metais, e posterior caracterização dos mesmos por espectroscopia de infravermelho, análise elementar, espectroscopia eletrônica, condutivimetria e eletroquímica.

3. PARTE EXPERIMENTAL

3.1 TÉCNICAS EMPREGADAS

3.1.1 Espectroscopia de Infravermelho

As análises de espectroscopia de infravermelho foram realizadas utilizando-se um espectrofotômetro de infravermelho IRAffinity – 1 modelo FTIR – 84005 da Shimadzu, alocado no Laboratório de Ciências Químicas da UENF. As amostras sólidas foram analisadas sob a forma de pastilhas de KBr e as amostras líquidas na forma de um filme sobre pastilha de KBr.

3.1.2 Análise Elementar

Os estudos de análise elementar (Carbono, Hidrogênio e Nitrogênio) foram realizados em um analisador de CHNS-O modelo Flash 2000 da Thermo Scientific, alocado no Laboratório de Ciências Químicas da UENF.

3.1.3 Espectroscopia Eletrônica

As análises de espectroscopia eletrônica dos complexos sintetizados foram realizadas utilizando-se um espectrofotômetro UV-Vis modelo Cary 50 Bio da Varian, alocado no Laboratório de Ciências Químicas da UENF. As amostras foram analisadas em cubetas de quartzo com caminho óptico de 1 cm. As soluções foram preparadas em solventes grau espectroscópico.

3.1.4 Condutivimetria

Para medida de condutividade dos compostos inorgânicos foi utilizado um condutímetro de bancada Biocristal. Utilizou-se solventes grau espectroscópico de acordo com a solubilidade dos compostos em questão e concentração de $1 \times 10^{-3} \text{ mol.dm}^{-3}$ das espécies analisadas. As medidas foram realizadas a 25°C.

3.1.5 Eletroquímica

As análises eletroquímicas foram realizadas em solventes adequados de acordo com a solubilidade dos compostos, utilizando-se um potenciostato/galvanostato Autolab PGSTAT 10 acoplado a um microcomputador. Este equipamento está alocado no Laboratório de Ciências Químicas da UENF. As medidas foram efetuadas sob atmosfera de argônio. Utilizou-se o eletrodo de carbono vítreo como eletrodo de trabalho; fio de platina como eletrodo auxiliar e também fio de platina como eletrodo de pseudo referência. Os potenciais foram padronizados utilizando ferroceno como padrão interno.

Foi utilizado como eletrólito suporte uma solução $0,1 \text{ mol.dm}^{-3}$ de hexafluorofosfato de tetrabutílamônio (TBAF₆P).

3.1.6 Ressonância Magnética de ¹H e ¹³C

Os compostos orgânicos foram analisados por ressonância magnética nuclear de carbono e hidrogênio, os quais foram registrados em um espectrômetro Jeol modelo Eclipse 400+, operando a 400 MHz para ¹H e 100 MHz para ¹³C, utilizando-se clorofórmio deuterado como solvente. As soluções foram preparadas a partir de 10-15 mg de amostra, em 550 µL de solvente em tubos de 2,5 mm com TMS (tetrametilsilano) como referência interna.

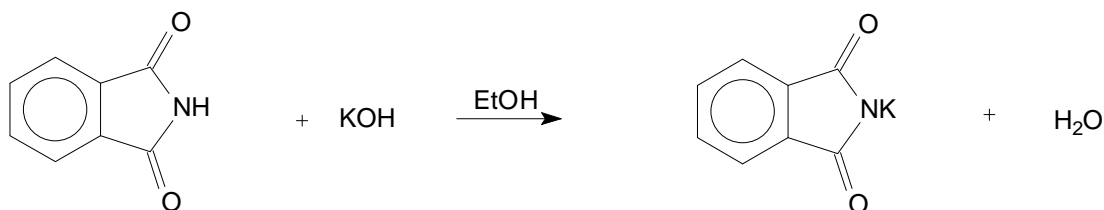
3.2 SÍNTESES DOS COMPOSTOS ORGÂNICOS

Neste item são apresentadas as rotas sintéticas desenvolvidas para obtenção dos ligantes. Estes foram utilizados na obtenção dos complexos de ferro e cobalto, sendo os esquemas de sínteses dos mesmos apresentados a seguir.

3.2.1 Síntese da Ftalimida Potássica (FK)

A ftalimida potássica (FK) (Esquema 1) foi sintetizada seguindo o procedimento descrito na literatura (Horn, 2000). Em um balão de fundo redondo com capacidade de 1000 cm^3 adicionaram-se 500 cm^3 de etanol absoluto e 20 g

de ftalimida. Colocou-se a mistura sob refluxo até que toda a ftalimida se dissolvesse. Após completa dissolução da ftalimida, retirou-se o aquecimento do sistema e adicionou-se cerca de 30 cm³ de uma solução de KOH¹ à solução contendo ftalimida. Deixou-se esfriar a temperatura ambiente e filtrou-se o material precipitado a vácuo em funil de placa porosa. Recolheu-se a solução filtrada, a qual foi retornada ao balão de fundo redondo, repetindo-se o procedimento da adição de ftalimida e KOH e subsequente isolamento de uma nova quantidade de ftalimida potássica. Lavou-se a ftalimida potássica sintetizada com aproximadamente 40 cm³ de acetona P.A. Rendimento: 42,7 g, 84,9 %. Ponto de fusão > 300 °C, literatura: > 300 °C.

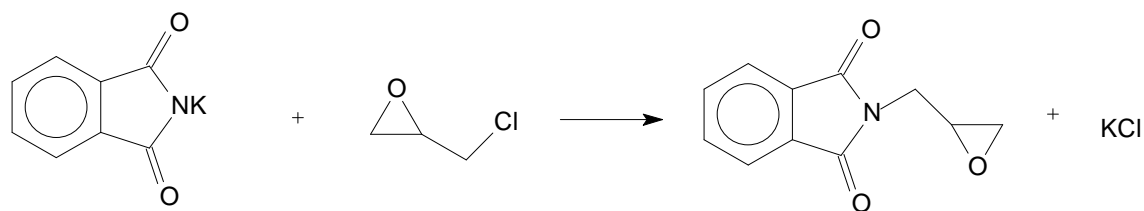


Esquema 1. Esquema de síntese da ftalimida potássica (Horn, 2000).

3.2.2 Síntese do (Ftalimidometil)oxirano (FO)

A rota sintética para obtenção do (ftalimidometil)oxirano (FO) (Esquema 2) é uma adaptação da metodologia descrita previamente na literatura (Horn, 2000). Em um balão de fundo redondo com capacidade de 100 cm³ adicionaram-se 30 cm³ de epicloridrina e 0,05 mol (9,26 g) de ftalimida potássica. Colocou-se a mistura sob refluxo por 5 horas a temperatura de 120°C. A reação foi resfriada e o excesso de epicloridrina foi retirada no rota-evaporador à temperatura de 80 °C, resultando na formação de um sólido. Cerca de 50 cm³ de água destilada foram adicionadas ao balão contendo o produto, o qual foi levado a agitação para que o produto formado se desprendesse do balão. O material foi recolhido em um filtro de placa porosa por filtração a vácuo. O produto foi seco no dessecador. Rendimento: 6,5 g, 64 %. Ponto de fusão: 89 °C, literatura ponto de fusão: 95 °C.

¹ Preparou-se uma solução de KOH dissolvendo-se 15,25 g de KOH em 15 mL de água destilada, em seguida adicionaram-se 45 mL etanol absoluto.

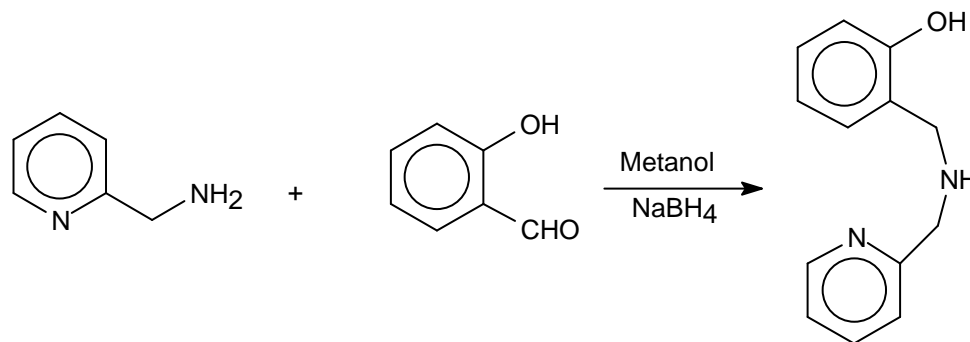


Esquema 2. Esquema de síntese do (ftalimidometil)oxirano (Horn, 2000).

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

O ligante HBPA foi sintetizado a partir da reação de condensação entre o 2-aminometilpiridina e o salicilaldeído em metanol utilizando a rota sintética (Esquema 3) previamente descrita na literatura (Neves *et al.*, 1993).

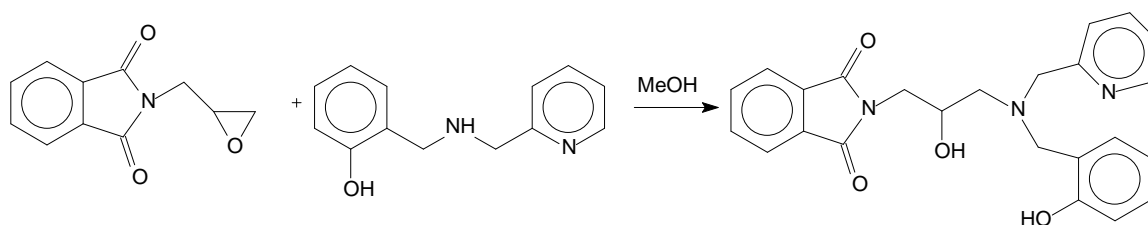
Em um balão de fundo redondo contendo uma solução metanólica (50 cm³) de salicilaldeído (5 cm³, 0,047 mol), sob banho de gelo, adicionou-se lentamente 5 cm³ (0,048 mol) de 2-aminometilpiridina. Após a adição da amina, a solução adquiriu uma coloração amarela bem intensa. A solução foi agitada por 1 hora. Em seguida adicionou-se lentamente quantidade equimolar de boroidreto de sódio (1,8 g). A solução foi deixada sob agitação, a temperatura ambiente, durante a noite. A seguir, concentrou-se a mesma no evaporador rotatório a 50 °C, obtendo-se um óleo de cor laranja. Esse óleo foi dissolvido em diclorometano e sucessivas extrações foram realizadas empregando-se uma solução “brine” (solução aquosa saturada de NaCl com uma pequena quantidade de NaHCO₃). As extrações foram realizadas até que a fase aquosa se apresentasse incolor. À fase orgânica foi adicionado sulfato de magnésio anidro e após 30 minutos a mesma foi filtrada e concentrada no evaporador rotatório. Obteve-se deste modo um óleo amarelo, o qual, após 24 horas, começou a cristalizar, resultando em um sólido branco. Rendimento: 8,9 g, 88 %. Ponto de fusão: 55 °C, literatura: 63 °C.



Esquema 3. Esquema de síntese do HBPA (Neves *et al.*, 1993).

3.2.4 Síntese do 2-{2-hidroxi-3-[2-hidroxibenzil(2-piridilmetil)amino]propil}-1,3-isoindoldiona (FOHBPA)

O ligante FOHBPA foi sintetizado a partir da condensação entre a molécula HBPA e o FO em metanol (Esquema 4). Em um balão de fundo redondo com capacidade de 100 cm³ pesaram-se 3,729 g (0,0174 mol) de HBPA. Em um béquer com capacidade de 100 cm³ foram dissolvidos 3,527 g (0,0174 mol) de FO em 30 cm³ de metanol com o auxílio de agitação e aquecimento. Adicionou-se esta solução ao balão contendo HBPA e deixou-se sob agitação por três dias à temperatura ambiente, obtendo-se um sólido branco. O produto foi filtrado em um funil de placa porosa através de filtração a vácuo. Lavou-se o produto recolhido com isopropanol gelado e manteve-se o funil de placa porosa em dessecador. O sólido obtido foi caracterizado por espectroscopia de infravermelho, RMN ¹H e RMN ¹³C. Rendimento: 5,6 g; 77 %. Ponto de fusão: 116 °C.



Esquema 4. Esquema de síntese do ligante FOHBPA.

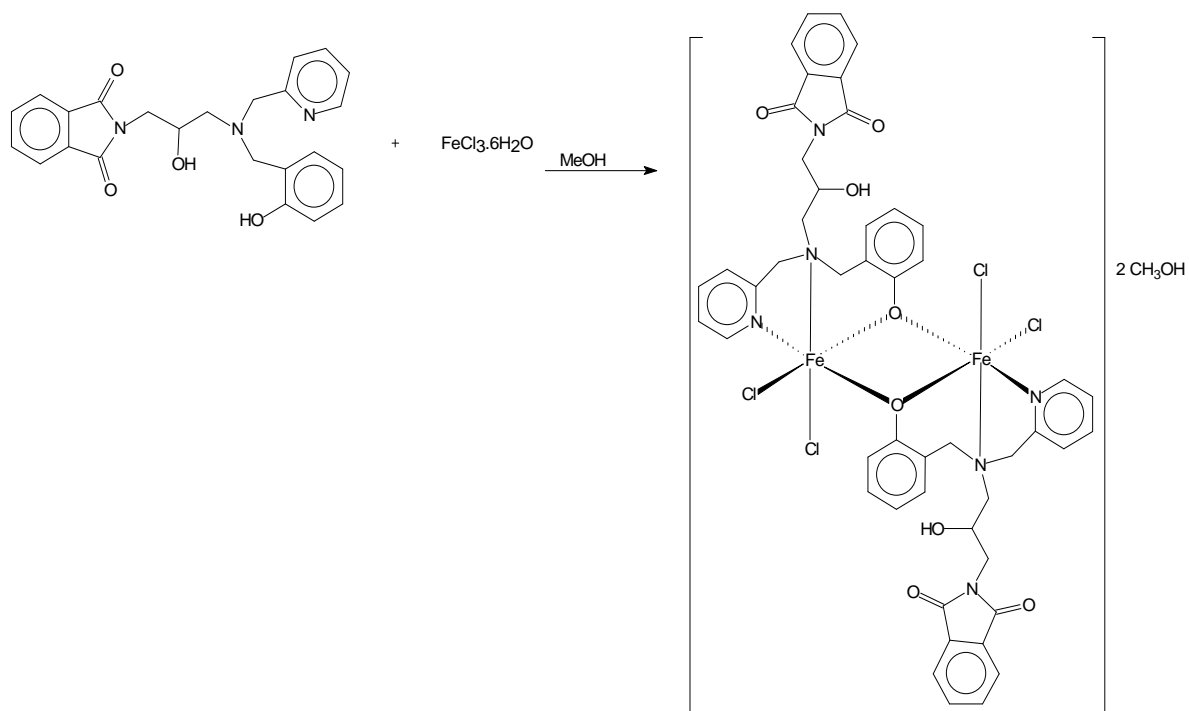
3.3 SÍNTESES DOS COMPOSTOS INORGÂNICOS

Neste item serão apresentadas as sínteses dos complexos de ferro e cobalto.

3.3.1 Síntese do complexo FeFOHBPA

O complexo FeFOHBPA foi obtido através da reação entre uma solução metanólica do ligante FOHBPA, 0,42g (1,0 mmol) em 10 cm³ do solvente, e uma solução metanólica do sal FeCl₃.6H₂O, 0,27g (1,0 mmol) em 10 cm³ do solvente, apresentada no Esquema 5. O ligante foi solubilizado com o auxílio de agitação e aquecimento e em seguida adicionou-se a solução metanólica contendo o sal de ferro previamente preparada. Após a adição do sal obteve-se uma solução de coloração azul escura, a qual permaneceu sob agitação durante 5 minutos. A solução foi deixada em repouso. Após alguns dias foi observada a formação de cristais azuis escuros na solução, os quais foram filtrados a vácuo e secos no dessecador.

Rendimento: 0,360 g; 62,7 %.

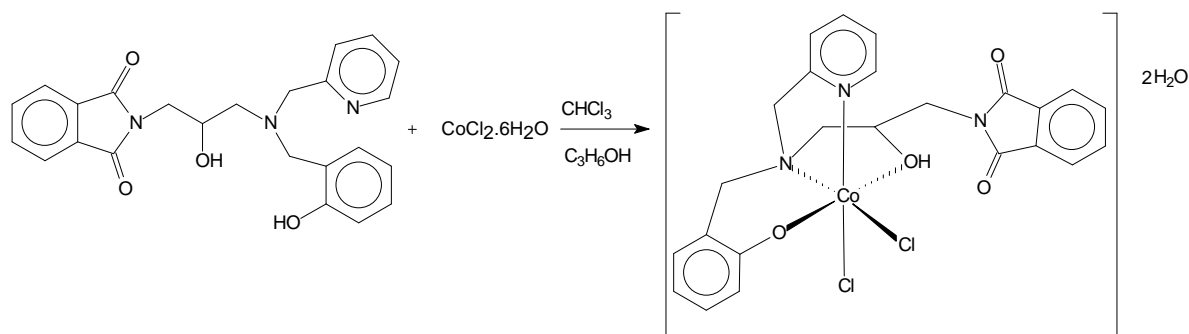


Esquema 5. Esquema de síntese do complexo FeFOHBPA.

3.3.2 Síntese do complexo CoFOHBPA

O complexo CoFOHBPA foi obtido através da reação entre uma solução em clorofórmio do ligante FOHBPA, 0,42g (1,0 mmol) em 10 cm³ do solvente, e uma solução isopropanólica do sal CoCl₂.6H₂O, 0,24g (1,0 mmol) em 10 cm³ do solvente, apresentada no Esquema 6. A solução do ligante foi adicionada sobre aquela contendo o metal, resultando em uma solução de coloração roxa, a qual permaneceu sob agitação durante 30 minutos. A solução foi deixada em repouso. Após alguns dias foi observada a formação de cristais roxos na solução, os quais foram filtrados a vácuo e secos no dessecador.

Rendimento: 0,307 g; 52,7 %.



Esquema 6. Esquema de síntese do complexo CoFOHBPA.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 CARACTERIZAÇÃO DOS COMPOSTOS ORGÂNICOS

Neste item são discutidas as caracterizações dos compostos orgânicos, precursores e ligantes, que foram realizadas por espectroscopia de infravermelho, RMN ¹H e ¹³C. Estas caracterizações têm por objetivo confirmar a obtenção de um novo ligante (FOHBPA) e confirmar a pureza daqueles que foram sintetizados a partir de metodologias já descritas na literatura.

4.1.1 Espectroscopia de Infravermelho

O precursor ftalimida potássica (FK), Figura 6, apresentou o espectro de infravermelho característico de composto contendo carbonila com bandas características em 1705 cm^{-1} e em 1585 , 1566 , 1554 , 1504 e 1458 cm^{-1} deslocadas e sobrepostas às bandas de deformação axial do anel ($\nu\text{ C}=\text{C}_{\text{aromático}}$) e de composto contendo anel benzênico 1,2-dissubstituído ($\gamma\text{-CH}$; $\beta\text{-anel}$), com banda em 713 cm^{-1} . As bandas de deformação axial C-H aromático em 3043 cm^{-1} também indicam a presença de anel aromático (Silverstein e Webster, 2000).

O (ftalimidometil)oxirano (FO) é o produto de reação entre a FK e epícloridrina. O espectro para este produto apresenta, além das bandas características da FK (bandas características de $\nu\text{ C}=\text{C}_{\text{aromático}}$ e bandas características de anel benzênico 1,2-dissubstituído), bandas em 2939 cm^{-1} que indicam a presença de CH_2 alifáticos. O estiramento simétrico ($\nu_s\text{ C-O-C}$) do anel epóxido corresponde à banda em 1257 cm^{-1} e o estiramento assimétrico ($\nu_{as}\text{ C-O-C}$) corresponde à banda em 964 cm^{-1} . Nota-se, quando comparado ao espectro da ftalimida potássica, variações na quantidade e nos respectivos número de onda das bandas atribuídas as carbonilas. Essas alterações são um indicativo da obtenção do composto FO (Silverstein e Webster, 2000).

Para o composto (2-hidroxiilbenzil)(2-piridilmetil)amina (HBPA) é possível identificar a presença das bandas características de deformação axial do anel aromático ($\text{C}=\text{C}$ e $\text{C}=\text{N}$) em $1593\text{-}1430\text{ cm}^{-1}$ e as bandas em 756 e 748 cm^{-1} , características do anel 1,2-dissubstituído. (Silverstein e Webster, 2000). A presença da banda de deformação axial de C-H de aromáticos em 3042 cm^{-1} também indica a presença de anel aromático. A região alargada próxima a 3000 cm^{-1} é atribuída à deformação axial de O-H em ligação de hidrogênio intermolecular, confirmando a presença do grupo fenol. As bandas características de deformação axial, assimétrica e simétrica, de C-H alifáticos também são observadas em 2947 , 2930 , 2914 e 2860 cm^{-1} . Além disso, é observada uma banda em 3263 cm^{-1} , característica de amina secundária. Em 1280 cm^{-1} observa-se a banda característica de deformação axial de C-O dos fenóis (Silverstein e Webster, 2000).

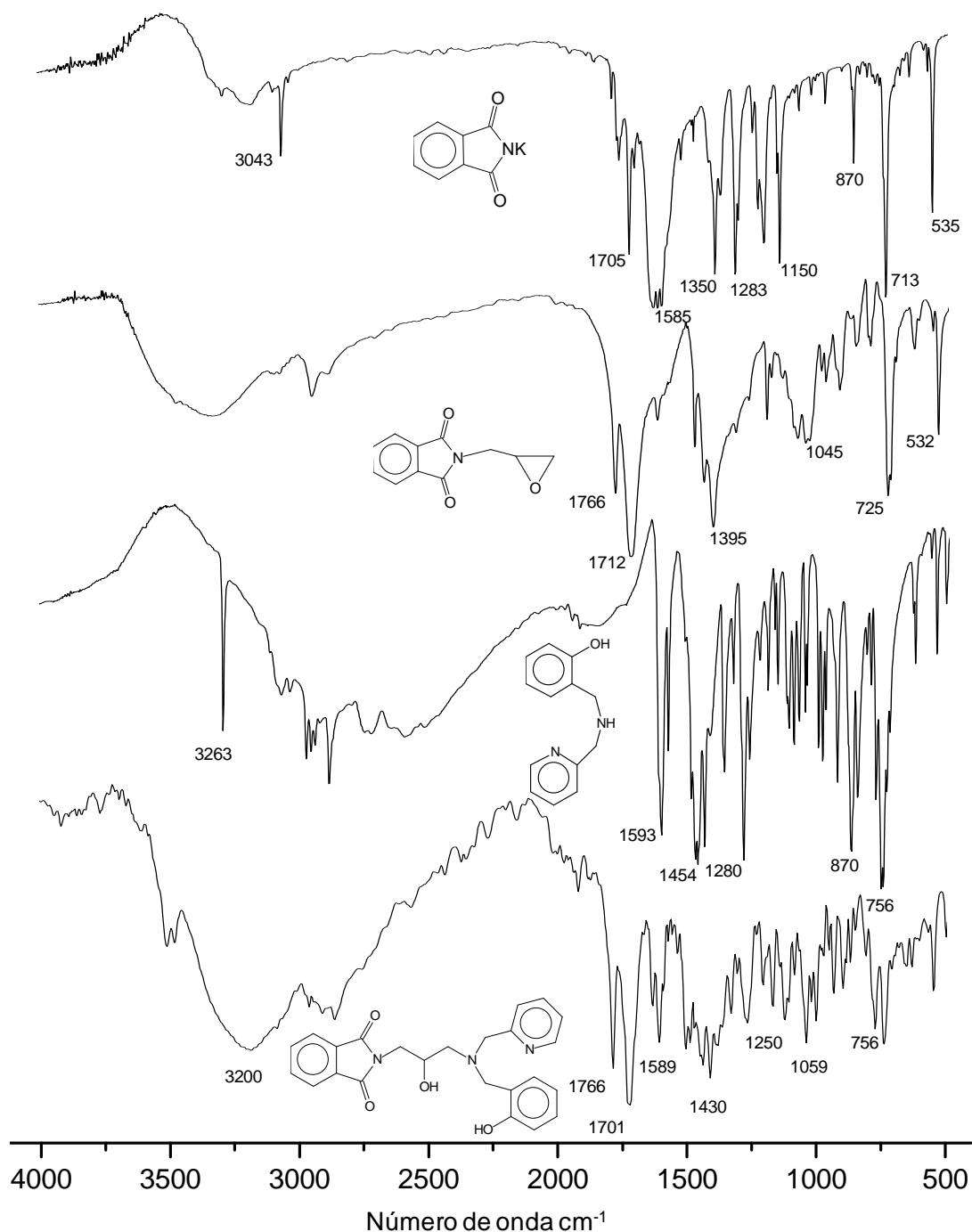


Figura 6. Espectros de infravermelho para os compostos ftalimida potássica (FK), (ftalimidometil)oxirano (FO), (2-hidroxi-benzil)(2-piridilmetil)amina (HBPA) e 2-{2-hidroxi-3-[2-hidroxi-benzil(2-piridilmetil)amino]propil}-1,3-isoindoldiona (FOHBPA).

Para o ligante 2-{2-hidroxi-3-[2-hidroxi-benzil(2-piridilmetil)amino]propil}-1,3-isoindoldiona (FOHBPA), o resultado da espectroscopia de infravermelho foi comparado com o espectro de infravermelho dos seus precursores. Bandas características desses compostos estão presentes

no espectro do ligante FOHBPA, o que indica a presença desses grupamentos em sua estrutura. Algumas variações no número de onda de bandas como a das carbonilas e da deformação axial de C-O dos fenóis são observadas no espectro, quando comparado aos espectros dos seus precursores, devido à variação de energia e geometria da molécula, indicando a formação de um composto orgânico diferente dos seus precursores.

Na Figura 6 são apresentados os espectros de infravermelho dos compostos discutidos. Na Tabela 1 são apresentadas os dados de análise das principais atribuições dos espectros de infravermelho dos compostos ftalimida potássica (FK), (ftalimidometil)oxirano (FO), (2-hidroxibenzil)(2-piridilmetil)amina (HBPA) e 2-{2-hidroxi-3-[2-hidroxibenzil(2-piridilmetil)amino]propil}-1,3-isoindoldiona (FOHBPA).

Tabela 1. Principais atribuições dos espectros de infravermelho para os compostos ftalimida potássica (FK), (ftalimidometil)oxirano (FO), (2-hidroxibenzil)(2-piridilmetil)amina (HBPA) e 2-{2-hidroxi-3-[2-hidroxibenzil(2-piridilmetil)amino]propil}-1,3-isoindoldiona (FOHBPA).

Atribuição	FK	FO	HBPA	FOHBPA
	Número de onda (cm ⁻¹)	Número de onda (cm ⁻¹)	Número de onda (cm ⁻¹)	Número de onda (cm ⁻¹)
v OH	-	-	3500 - 3000	3500 - 3000
v N-H	-	-	3263	-
v CH _{Aromático}	3043	3082	3043, 3011	3062
v _{as} CH ₂	-	2939	2947 - 2914	2939, 2924
v _s CH ₂	-	-	2860	2843
v C=O	1705	1766, 1712	-	1766, 1701
v C=C; v C=N	-	1554 - 1431	1593 - 1430	1589 - 1423
v C-O ^a	-	-	1280	1250
v _s C-O-C	-	1257	-	-
v _{as} C-O-C	-	964	-	-
γ-CH ^b	713	725	-	-
β-anel ^c	-	-	756 - 748	756

a= deformação axial de C-O de fenol b= deformação C-H fora do plano de heteroaromáticos; c= deformação do anel heteroaromático.

4.1.2 Ressonância Magnética de ^1H e ^{13}C

Com exceção da síntese do ligante FOHBPA as demais foram realizadas com base na literatura. Sendo assim, as análises de ressonância magnética nuclear (RMN) de hidrogênio e de carbono foram realizadas com o objetivo de se confirmar a obtenção destes ligantes, bem como de verificar seus respectivos graus de pureza.

Discutiremos aqui os espectros de RMN de ^1H dos compostos (ftalimidometil)oxirano (FO), (2-hidroxilbenzil)(2-piridilmetil)amina (HBPA) e 2-{2-hidroxi-3-[2-hidroxibenzil(2-piridilmetil)amino]propil}-1,3-isoindoldiona (FOHBPA) e os espectros de RMN ^{13}C dos compostos (2-hidroxilbenzil)(2-piridilmetil)amina (HBPA) e 2-{2-hidroxi-3-[2-hidroxibenzil(2-piridilmetil)amino]propil}-1,3-isoindoldiona (FOHBPA) a fim de confirmar a obtenção do ligante final.

A Figura 7 apresenta os espectros de RMN ^1H para os compostos (ftalimidometil)oxirano (FO), (2-hidroxilbenzil)(2-piridilmetil)amina (HBPA) e 2-{2-hidroxi-3-[2-hidroxibenzil(2-piridilmetil)amino]propil}-1,3-isoindoldiona (FOHBPA).

No espectro de RMN ^1H do composto (ftalimidometil)oxirano (FO) podemos observar sete conjunto de sinais referentes ao composto. Na faixa entre 7,9 e 7,7 ppm estão localizados os picos correspondentes aos hidrogênios aromáticos. Os sinais apresentados entre 3,93 e 3,81 ppm são referentes aos hidrogênios alifáticos. O multipletto observado em 3,23 ppm e os dois picos entre 2,80 e 2,68 e entre 2,68 e 2,66 ppm são referentes aos hidrogênios do anel epóxido (Silverstein e Webster, 2000).

No espectro de RMN ^1H do composto (2-hidroxilbenzil)(2-piridilmetil)amina (HBPA) são observados nove sinais referentes ao composto. Os hidrogênios aromáticos tem seus picos entre 8,58 e 6,77 ppm. O espectro também apresenta três simpletos, referentes aos hidrogênios alifáticos dos metilenos, em 4 e 3,83 ppm, e referente ao hidrogênio amínico em 2,6 ppm (Silverstein e Webster, 2000).

O RMN ^1H para o ligante 2-{2-hidroxi-3-[2-hidroxibenzil(2-piridilmetil)amino]propil}-1,3-isoindoldiona (FOHBPA), conforme o esperado, apresenta sinais com deslocamentos semelhantes aos apresentados pelos precursores FO e HBPA.

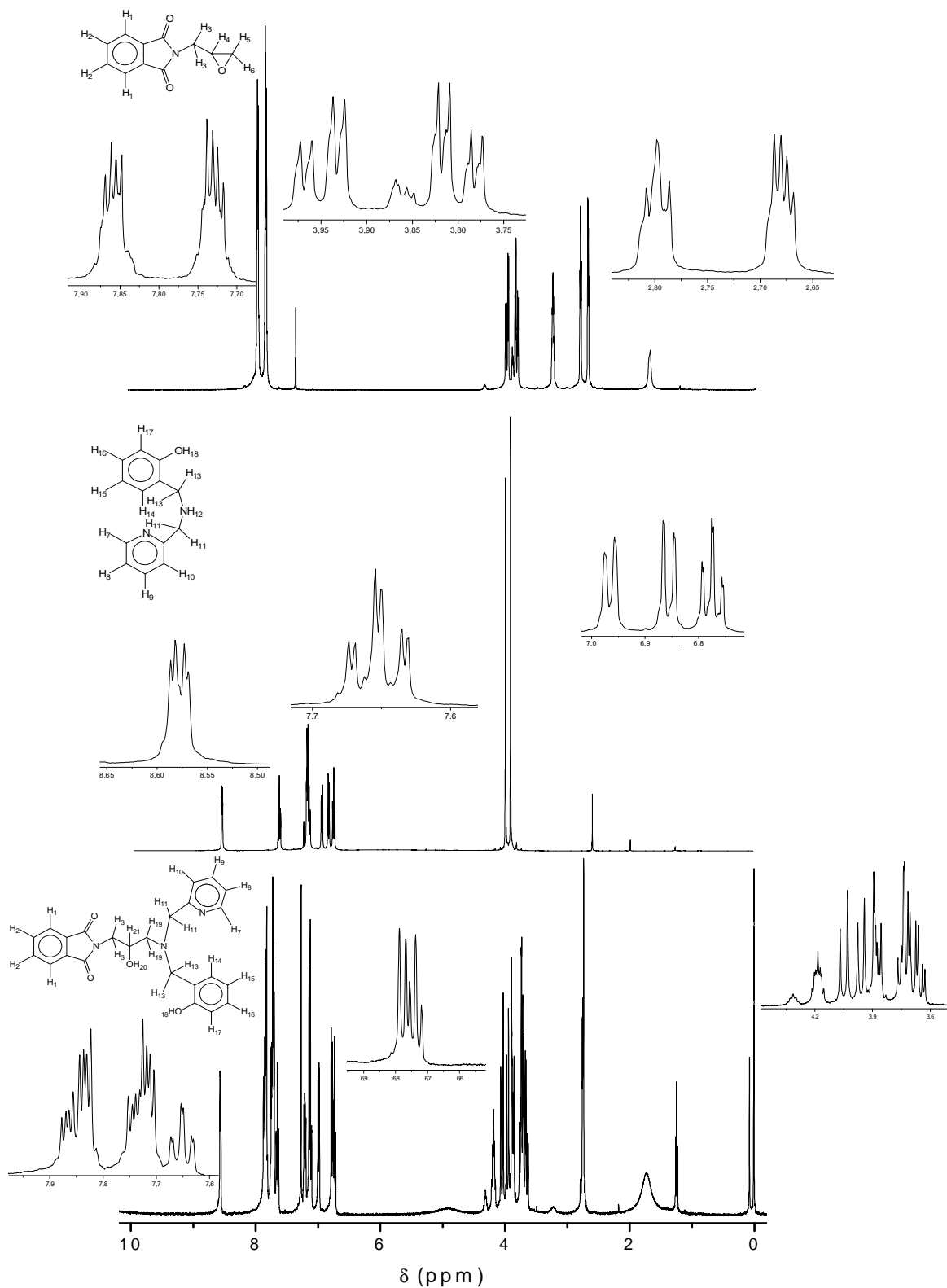


Figura 7. Espectros de RMN ^1H dos compostos (ftalimidometil)oxirano (FO), (2-hidroxilbenzil)(2-piridilmetil)amina (HBPA) e do 2-{2-hidroxi-3-[2-hidroxi-3-(2-hidroxi-3-(2-piridilmetil)amino)propil]-1,3-isoindoldiona (FOHBPA) em CDCl_3 .

Tabela 2. Resultado dos espectros de RMN ^1H para os compostos (ftalimidometil)oxirano (FO), (2-hidroxilbenzil)(2-piridilmetil)amina (HBPA) e do 2-{2-hidroxi-3-[2-hidroxibenzil(2-piridilmetil)amino]propil}-1,3-isoindoldiona (FOHBPA) em CDCl_3 .

Atribuição	Nº de prótons	FO			HBPA			FOHBPA		
		δ (ppm)	M	J (Hz)	δ (ppm)	M	J (Hz)	δ (ppm)	M	J(Hz)
H ₁	2	7,9 – 7,87	m	-	-	-	-	7,9 - 7,7	m	-
H ₂	2	7,83 – 7,7	m	-	-	-	-	7,7 - 7,75	m	-
H ₃	2	3,98 – 3,76	m	-	-	-	-	3,77 -3,65	m	-
H ₄	1	3,24 – 3,22	m	-	-	-	-	-	-	-
H ₅	1	2,80 – 2,78	t	J ₅₋₆ = 4,76 J ₅₋₄ = 4,00	-	-	-	-	-	-
H ₆	1	2,68 – 2,66	m	-	-	-	-	-	-	-
H ₇	1	-	-	-	8,58	dd	J ₇₋₈ = 5,31 J ₇₋₉ = 1,65	8,55	d	J ₉₋₁₀ = 5,1
H ₈	1	-	-	-	7,23 - 7,15	m	-	7,2	dd	J ₁₀₋₁₁ = 7,32 J ₁₀₋₉ = 5,1
H ₉	1	-	-	-	7,65	dt	J ₉₋₈ = J ₉₋₁₀ = 7,69 J ₉₋₇ = 1,65	7,64	dt	J ₁₁₋₁₂ = 13,5 J ₁₁₋₁₀ = 7,3 J ₁₁₋₉ = 1,5
H ₁₀	1	-	-	-	7,23 - 7,15	m	-	7,1	m	-
H ₁₁	2	-	-	-	3,83	s	-	4,0 – 3,8	m	-
H ₁₂	1	-	-	-	2,60	s	-	-	-	-
H ₁₃	2	-	-	-	4,00	s	-	4,0 – 3,8	m	-
H ₁₄	1	-	-	-	6,97	d	J ₁₄₋₁₅ = 7,32	6,98	d	J ₁₄₋₁₅ = 6,96
H ₁₅	1	-	-	-	6,77	dt	J ₁₅₋₁₄ = J ₁₅₋₁₆ = 7,32	6,8	m	-
H ₁₆	1	-	-	-	7,23 - 7,15	m	-	7,1	m	-
H ₁₇	1	-	-	-	6,86	s	-	6,8	m	-
H ₁₈	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-
H ₁₉	2	-	-	-	-	-	-	2,77 – 2,72	m	-
H ₂₀	1	-	-	-	-	-	-	1,7	s	-
H ₂₁	1	-	-	-	-	-	-	4,2	m	-

M = Multiplicidade observada, m = multipletto, t = tripleto, d = dupletto, s = singletto, dd =duplo dupletto, dt = duplo tripleto

Na região entre 8,5 a 6,8 ppm são observados os sinais referentes aos hidrogênios aromáticos. Em 7,9 e 7,7 ppm são observados dois multipletos, referentes aos sinais dos hidrogênios aromáticos do grupo ftalimida, H₁ e H₂ respectivamente. O hidrogênio ligado ao carbono terciário (H₂₁) apresenta-se em 4,2 ppm. Os hidrogênios H₁₁ e H₁₃ encontram-se na mesma faixa de deslocamento químico (4 a 3,83 ppm), na forma de um multipletto, devido à semelhança do ambiente químico em que estes se encontram. Os multipletos

referentes aos hidrogênios alifáticos H₃ e H₁₉ são observados respectivamente, em 3,77 e 2,77 ppm. Em 1,7 ppm encontra-se um simpleto atribuído ao hidrogênio H₂₀ do álcool. Este apresenta um perfil alargado, o que evidencia a baixa velocidade de troca do hidrogênio O-H com o meio. O tripleto em 1,23 ppm é atribuído a presença de etanol como contaminante na amostra do ligante (Silverstein e Webster, 2000).

Os principais picos do espectro de RMN ¹H e suas atribuições são apresentados na Tabela 2.

O espectro de RMN ¹³C (APT) para o ligante (2-hidroxilbenzil)(2-piridilmetil)amina (HBPA) apresenta treze sinais, os carbonos aromáticos encontram-se à esquerda do espectro ($\delta > 100$ ppm), enquanto os alifáticos apresentam-se à direita do mesmo, confirmando a obtenção do composto (Figura 8). Os três sinais observados na região próxima a 78 ppm correspondem aos carbonos pertencentes ao solvente utilizado, clorofórmio (Silverstein e Webster, 2000). Os carbonos secundários e quartenários são aqueles com sinais de intensidade negativa, sendo os terciários aqueles com sinais de intensidade positiva.

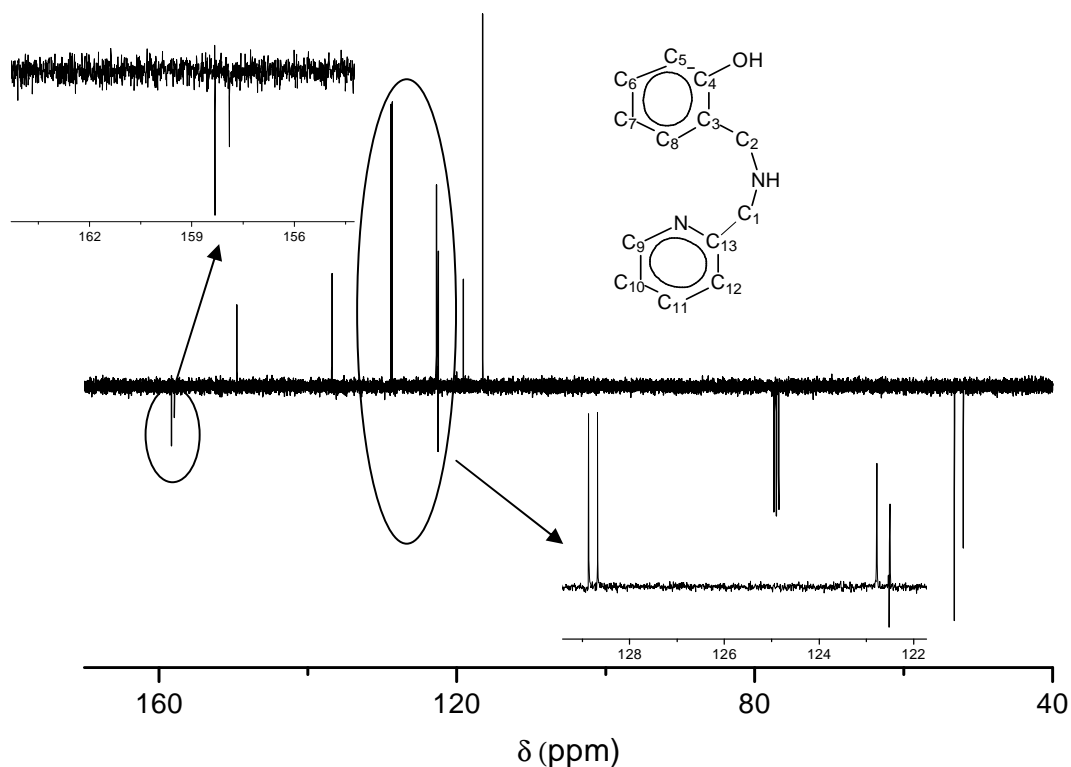


Figura 8. Espectro de RMN ¹³C (APT) do ligante (2-hidroxilbenzil)(2-piridilmetil)amina (HBPA), em CDCl₃.

Os dados do espectro de RMN ^{13}C (APT) para o ligante (2-hidroxi-benzil)(2-piridilmetil)amina (HBPA) são apresentados na Tabela 3.

Tabela 3. Resultados de RMN ^{13}C (APT) para o ligante (2-hidroxi-benzil)(2-piridilmetil)amina (HBPA).

$\delta_{\text{observado}}(\text{ppm})$	Atribuição	$\delta_{\text{observado}}(\text{ppm})$	Atribuição
157,8	C ₁₃	122,5	C ₃
153,2	C ₄	122,4	C ₁₀
149,4	C ₉	119,0	C ₇
136,6	C ₁₁	116,4	C ₅
128,7	C ₈	53,1	C ₁
128,5	C ₆	51,9	C ₂
122,6	C ₁₂	-	-

Não foi possível a obtenção do espectro de RMN ^{13}C (APT) para o ligante 2-{2-hidroxi-3-[2-hidroxi-benzil(2-piridilmetil)amino]propil}-1,3-isoindoldiona (FOHBPA) devido a limitações encontradas no equipamento de RMN, contudo foi obtido o espectro de RMN ^{13}C . A diferença entre este último tipo de análise e a técnica de RMN ^{13}C de APT, consiste no fato de que nesta análise não é possível separar os carbonos quaternários e secundários em intensidades negativas e os carbonos terciários e primários em intensidades positivas.

O espectro de RMN ^{13}C para o ligante FOHBPA (Figura 9), conforme o esperado, apresenta alguns sinais com deslocamentos semelhantes aos apresentados pelas moléculas FO e HBPA. Isto ocorre devido ao fato das moléculas FO e HBPA serem precursores na síntese do ligante FOHBPA.

O espectro de RMN ^{13}C para o ligante FOHBPA apresenta dezenove sinais, sendo que os carbonos aromáticos estão na faixa de 168,57 a 116,74 ppm. Em 168,57 encontra-se o sinal referente aos carbonos das carbonilas (C₁₇), confirmando a presença do grupo ftalimida na molécula. Apesar dos carbonos C₁₉ do grupo ftalimida e do carbono C₄ do anel piridínico presentes na estrutura do

ligante se encontrarem em ambientes químicos diferentes apresentam um único sinal em 123,4 ppm com intensidade elevada. Na faixa de 134 a 132 ppm encontram-se os sinais referentes aos demais carbonos do grupo ftalimida presente no ligante, C_{18} e C_{20} , respectivamente. Os sinais referentes aos cinco carbonos alifáticos estão na faixa de 67,24 a 42,22 ppm. Observa-se que, semelhante ao ligante HBPA, os carbonos C_6 e C_7 do ligante FOHBPA, encontram-se em regiões de deslocamento diferentes, já que possuem ambientes químicos diferentes. Os três sinais observados na região próxima a 78 ppm correspondem aos carbonos pertencentes ao solvente clorofórmio (Silverstein e Webster, 2000).

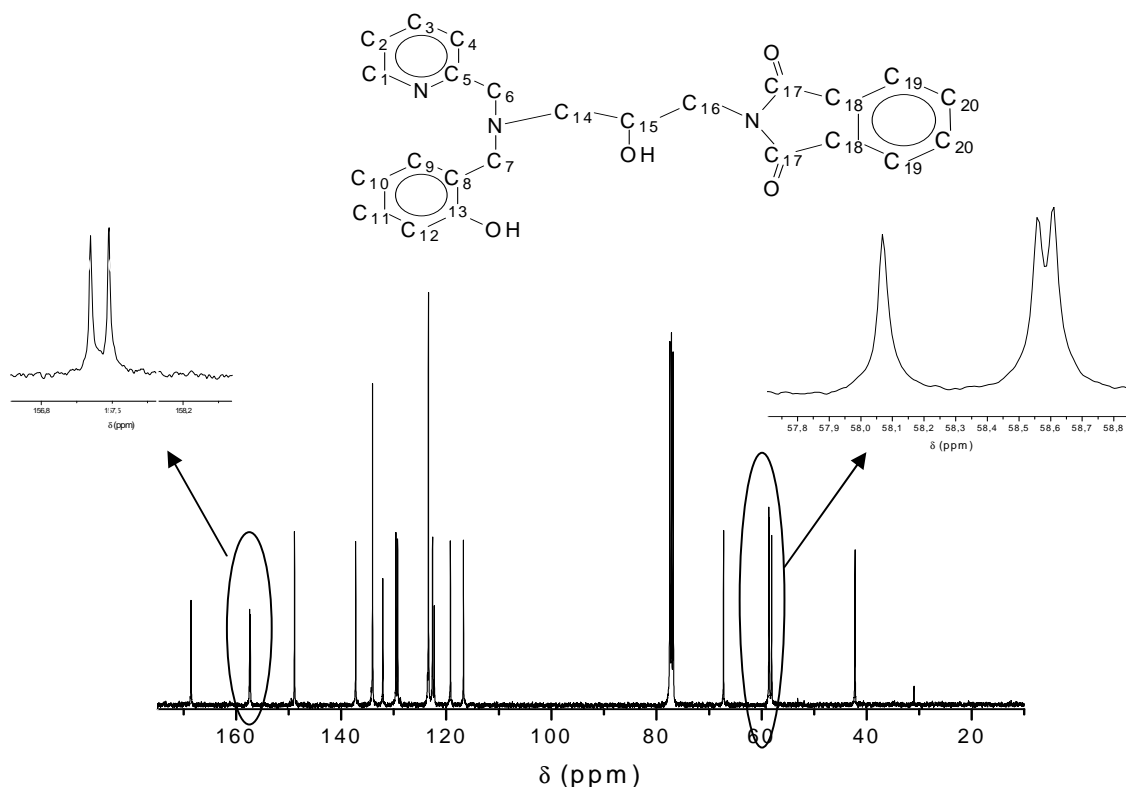


Figura 9. Espectro de RMN ^{13}C para o ligante 2-{2-hidroxi-3-[2-hidroxibenzil(2-piridilmetil)amino]propil}-1,3-isoindoldiona (FOHBPA), em CDCl_3 .

Os resultados do espectro de RMN ^{13}C para o ligante 2-{2-hidroxi-3-[2-hidroxibenzil(2-piridilmetil)amino]propil}-1,3-isoindoldiona (FOHBPA) estão apresentados na Tabela 4.

Tabela 4. Resultados de RMN ^{13}C para o ligante 2-{2-hidroxi-3-[2-hidroxibenzil(2-piridilmetil)amino]propil}-1,3-isoindoldiona (FOHBPA).

$\delta_{\text{observado}}(\text{ppm})$	Atribuição	$\delta_{\text{observado}}(\text{ppm})$	Atribuição
168,57	C ₁₇	122,63	C ₂
157,46	C ₅	122,27	C ₈
157,28	C ₁₃	119,22	C ₁₀
148,90	C ₁	116,74	C ₁₂
137,26	C ₃	67,24	C ₁₅
134,26	C ₂₀	58,61	C ₆
132,08	C ₁₈	58,55	C ₁₄
129,59	C ₉	58,06	C ₇
129,25	C ₁₁	42,22	C ₁₆
123,40	C ₁₉ ; C ₄		

4.2 CARACTERIZAÇÃO DOS COMPOSTOS INORGÂNICOS

Neste item são discutidas as caracterizações dos compostos inorgânicos, que foram realizadas por espectroscopia de infravermelho, análise elementar, espectroscopia eletrônica, condutivimetria e eletroquímica. Estas caracterizações têm por objetivo confirmar a obtenção dos novos complexos de ferro e cobalto com o ligante acima caracterizado.

4.2.1 Espectroscopia de Infravermelho

O espectro de infravermelho para os complexos $[\text{Fe}_2(\text{FOHBPA})_2(\text{Cl})_4] \cdot 2\text{CH}_3\text{OH}$ (FeFOHBPA) e $[\text{Co}(\text{FOHBPA})(\text{Cl})_2] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (CoFOHBPA) (Figura 10) apresentam bandas características do ligante FOHBPA. Estão presentes nos espectros dos dois complexos, FeFOHBPA e CoFOHBPA, bandas características de deformação axial do anel aromático (C=C e C=N) entre 1603 e 1423 cm^{-1} e entre 1607 e 1456 cm^{-1} , respectivamente. As bandas características do anel 1,2-dissubstituído do grupo piridínico são observadas em 734 cm^{-1} para o FeFOHBPA e em 723 cm^{-1} para o CoFOHBPA. Outra confirmação do anel aromático na estrutura do complexo é a presença de bandas de deformação axial de C-H aromático em 3065 cm^{-1} (FeFOHBPA) e em 3077 cm^{-1} (CoFOHBPA). Foram observadas também duas bandas, em 1770 e 1701 cm^{-1} para o complexo de ferro e em 1773 e 1713 cm^{-1} para o complexo de cobalto, características do grupo carbonila indicando a presença do ligante FOHBPA na estrutura deste complexo (Silverstein e Webster, 2000). Como pode ser visto, quando comparado com o ligante livre, as bandas das carbonilas variaram mais para o complexo de cobalto do que para o complexo de ferro. Tal fato pode sugerir uma maior proximidade do grupo ftalimida do cobalto do que do ferro.

A banda larga entre 3500 e 3000 cm^{-1} é característica da deformação axial de O-H proveniente do ligante (álcool) e das molécula de cristalização presente no FeFOHBPA e no CoFOHBPA, metanol e água, respectivamente.

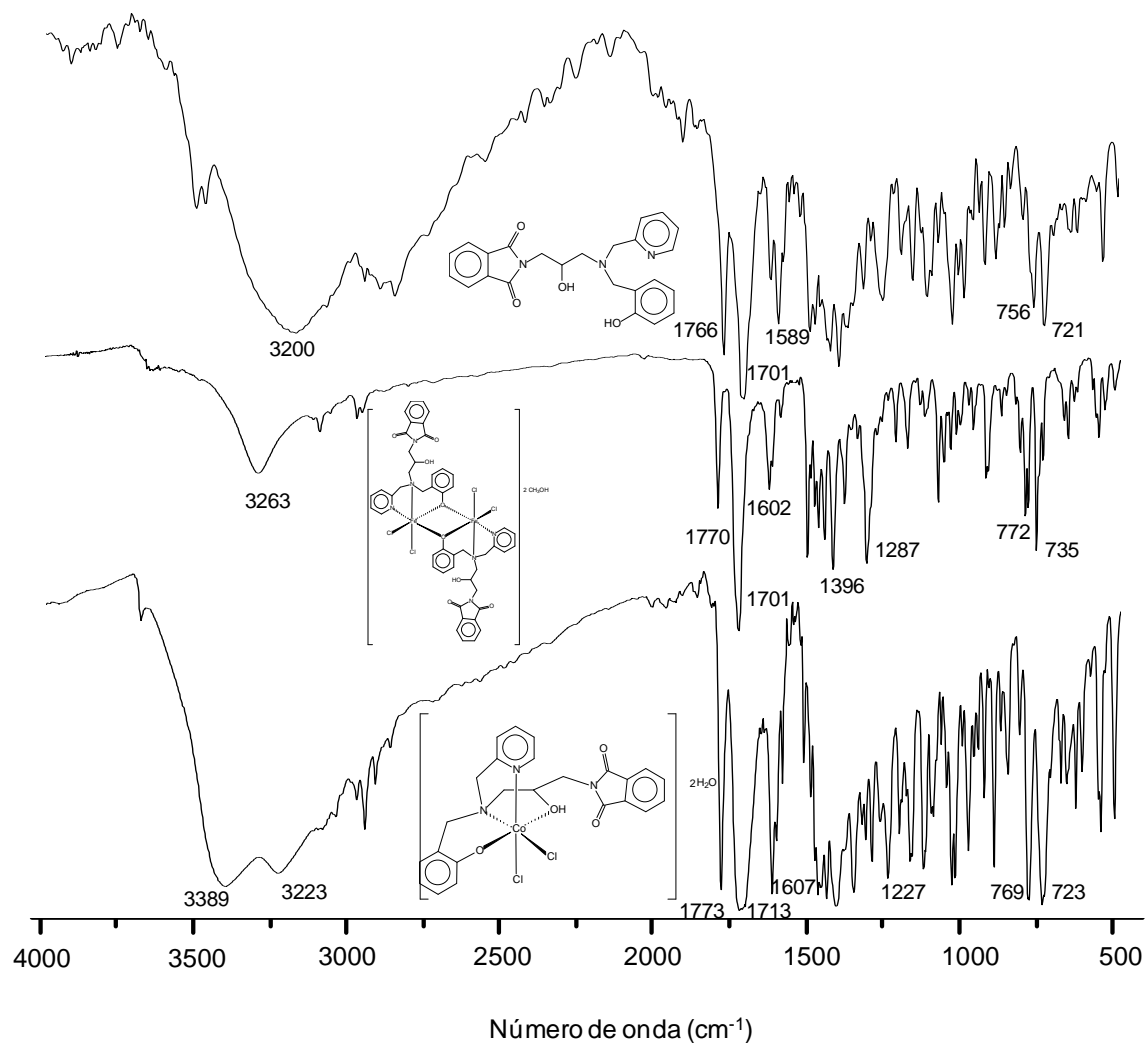


Figura 10. Espectros de infravermelho para o ligante 2-{2-hidroxi-3-[2-hidroxibenzil(2-piridilmetil)amino]propil}-1,3-isoindoldiona (FOHBPA) e os complexos $[\text{Fe}_2(\text{FOHBPA})_2(\text{Cl})_4] \cdot 2\text{CH}_3\text{OH}$ (FeFOHBPA) e $[\text{Co}(\text{FOHBPA})(\text{Cl})_2] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (CoFOHBPA).

Na Tabela 5 estão as principais atribuições para os espectros de infravermelho para o ligante 2-{2-hidroxi-3-[2-hidroxibenzil(2-piridilmetil)amino]propil}-1,3-isoindoldiona (FOHBPA) e para os complexos $[\text{Fe}_2(\text{FOHBPA})_2(\text{Cl})_4] \cdot 2\text{CH}_3\text{OH}$ (FeFOHBPA) e $[\text{Co}(\text{FOHBPA})(\text{Cl})_2] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (CoFOHBPA).

Tabela 5. Principais números de onda para o espectro de infravermelho para o complexo $[\text{Fe}(\text{FOHBPA})(\text{Cl})_2]\text{CH}_3\text{OH}$ e suas principais atribuições.

Atribuição	FOHBPA	FeFOHBPA	CoFOHBPA
	Número de onda (cm^{-1})	Número de onda (cm^{-1})	Número de onda (cm^{-1})
ν OH	3500 - 3000	-	3500 - 3000
ν $\text{CH}_{\text{Aromático}}$	3062	3065	3077
ν_{as} CH_2	2939, 2924	2943, 2926	2938
ν C=C; ν C=N	1589 - 1423	1603 - 1423	1607 - 1456
ν C=O	1766, 1701	1770, 1701	1773, 1713
ν C-Ao	1250	1286	1279
γ - CH^b ; β -anel ^c	756	734	723

a= deformação axial de C-O de fenol b= deformação C-H fora do plano de heteroaromáticos; c= deformação do anel heteraromático.

4.2.2 Análise Elementar

A análise elementar (C, H, N) para o complexo FeFOHBPA revela que na estrutura deste complexo encontramos dois íons de ferro (III), duas molécula do ligante FOHBPA com o fenol desprotonado, quatro íons cloretos e duas moléculas de metanol. O complexo apresenta peso molecular de $1148,49 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$. Os resultados da análise elementar (C, H, N) para o complexo FeFOHBPA são apresentados na Tabela 6.

Tabela 6. Dados de análise de CHN para o complexo $[\text{Fe}_2(\text{FOHBPA})_2(\text{Cl})_4](\text{CH}_3\text{OH})_2$ (FeFOHBPA).

$\text{C}_{50}\text{H}_{50}\text{Cl}_4\text{Fe}_2\text{N}_6\text{O}_{10}$	%C	%H	%N
Experimental	52,3	4,39	7,32
Calculado	52,2	4,56	7,30

Para o complexo CoFOHBPA a análise elementar (C, H, N) revela que na estrutura deste complexo encontramos um íon cobalto (III), uma molécula do ligante FOHBPA como o fenol desprotonado, dois íons cloretos e duas moléculas de água. O complexo apresenta peso molecular 582,33 g.mol⁻¹. Os resultados da análise elementar (C, H, N) para o complexo CoFOHBPA são apresentados na Tabela 7.

Tabela 7. Dados de análise de CHN para o complexo [Co(FOHBPA)(Cl)₂]₂H₂O (CoFOHBPA).

C ₂₄ H ₂₆ Cl ₂ CoN ₃ O ₆	%C	%H	%N
Experimental	49,5	4,42	6,95
Calculado	49,5	4,50	7,22

4.2.3 Espectroscopia Eletrônica

Bandas localizadas em regiões de maior energia (< 400 nm) nos espectros eletrônicos dos complexos são decorrentes de transições de transferência de carga intraligante, característica de compostos apresentando grupos aromáticos. (Wasser *et al.*, 2004; Mentham *et al.*, 2002; Silverstain *et al.*, 1991).

A Figura 11 apresenta o espectro eletrônico para um dos precursores do FOHBPA, o FO. Pode-se observar quatro transições na região do ultravioleta, sendo essas em 219 nm ($\epsilon = 2,7 \times 10^4 \text{ dm}^3 \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$), 233 nm ($\epsilon = 9,8 \times 10^3 \text{ dm}^3 \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$), 241 nm ($\epsilon = 7,2 \times 10^3 \text{ dm}^3 \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$) e em 288 nm ($\epsilon = 2,0 \times 10^3 \text{ dm}^3 \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$) atribuídas às transferências de carga intraligante no anel aromático e entre anel aromático e os grupamentos cetona.

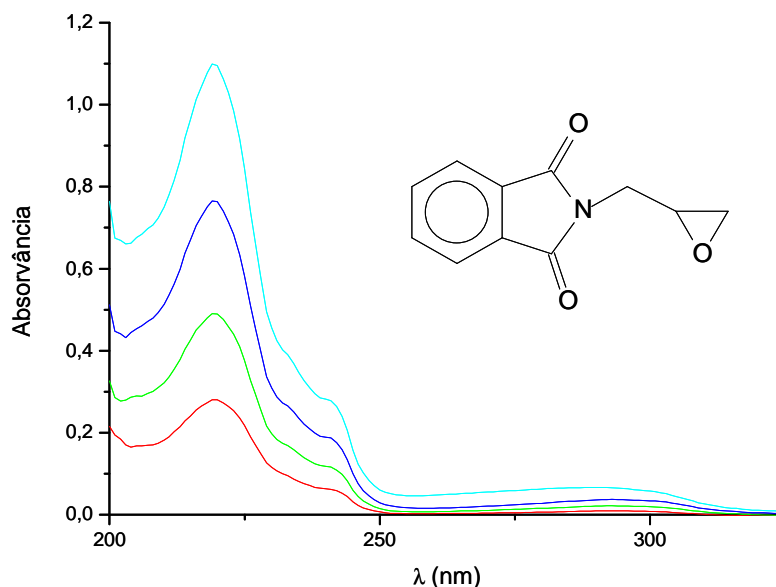


Figura 11. Espectro eletrônico para o FO em metanol nas concentrações de $1 \times 10^{-5} \text{ mol.dm}^{-3}$, $2 \times 10^{-5} \text{ mol.dm}^{-3}$, $3 \times 10^{-5} \text{ mol.dm}^{-3}$ e $4 \times 10^{-5} \text{ mol.dm}^{-3}$.

O espectro eletrônico para o ligante FOHBPA apresenta seis transições intraligante, sendo essas em 219 nm ($\epsilon = 5,5 \times 10^4 \text{ dm}^3.\text{mol}^{-1}.\text{cm}^{-1}$), em 240 nm ($\epsilon = 1,3 \times 10^4 \text{ dm}^3.\text{mol}^{-1}.\text{cm}^{-1}$), em 261 nm ($\epsilon = 5,6 \times 10^3 \text{ dm}^3.\text{mol}^{-1}.\text{cm}^{-1}$), em 268 nm ($\epsilon = 6,1 \times 10^3 \text{ dm}^3.\text{mol}^{-1}.\text{cm}^{-1}$), em 281 nm ($\epsilon = 4,4 \times 10^3 \text{ dm}^3.\text{mol}^{-1}.\text{cm}^{-1}$) e em 303 nm ($\epsilon = 1,9 \times 10^3 \text{ dm}^3.\text{mol}^{-1}.\text{cm}^{-1}$), como observado na Figura 12.

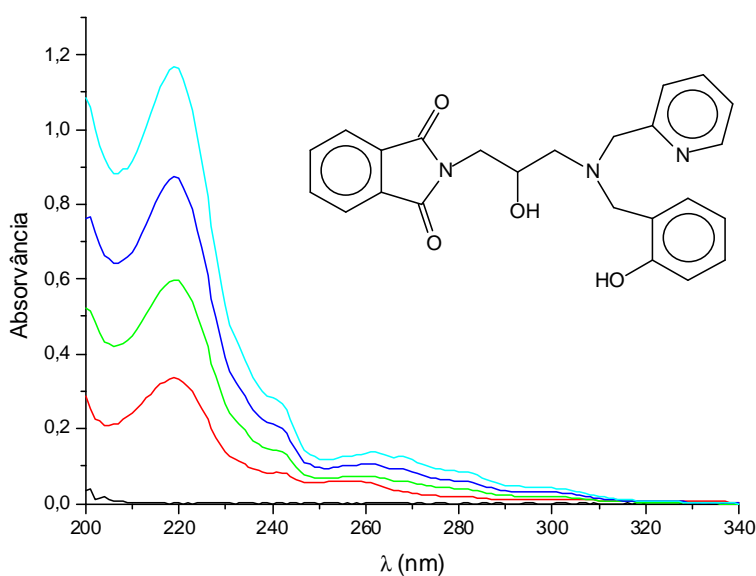


Figura 12. Espectro eletrônico para o ligante 2-{2-hidroxi-3-[2-hidroxibenzil(2-piridilmetil)amino]propil}-1,3-isoindoldiona (FOHBPA) em metanol nas concentrações de $1 \times 10^{-5} \text{ mol.dm}^{-3}$, $2 \times 10^{-5} \text{ mol.dm}^{-3}$, $3 \times 10^{-5} \text{ mol.dm}^{-3}$ e $4 \times 10^{-5} \text{ mol.dm}^{-3}$.

Comparando os espectros eletrônicos do FO e do FOHBPA, podemos observar as bandas atribuídas às transferências intraligante do FO e as demais bandas são atribuídas às transferências intraligante de HBPA.

O espectro eletrônico para os complexos foram feitos nas mesmas concentrações utilizadas no espectro eletrônico do ligante. Porém, para melhor avaliação das transições eletrônicas da esfera de coordenação dos complexos em estudo, foram feitos novos espectros eletrônicos com soluções de maior concentração, sendo que discutiremos aqui somente a região do visível, tendo em vista que a região do ultra-violeta é muito similar a do ligante livre.

O espectro eletrônico para o complexo FeFOHBPA (Figura 13) apresenta uma transição eletrônica em 586 nm ($\epsilon = 3,1 \times 10^3 \text{ dm}^3 \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$) atribuída a TCLM fenolato \rightarrow Fe(III) (Horn *et al.*, 2004; Silva *et al.*, 2008).

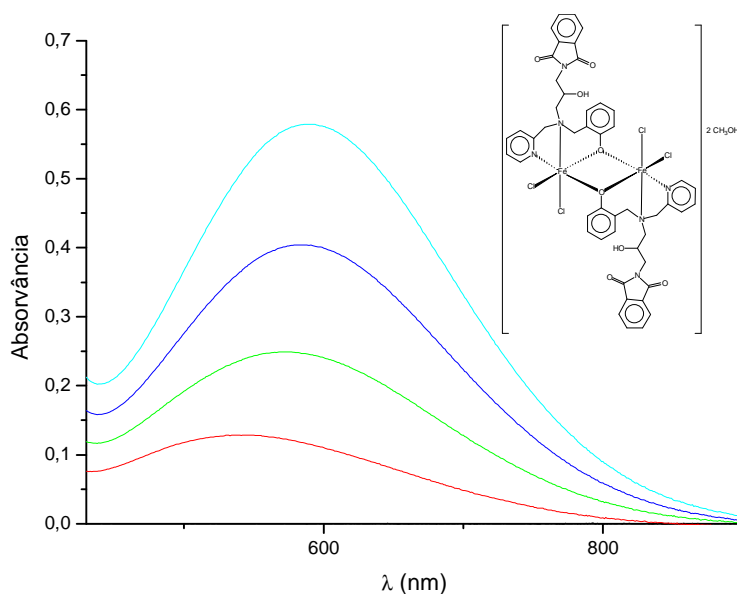


Figura 13. Espectro eletrônico do complexo FeFOHBPA em metanol nas concentrações de $5 \times 10^{-5} \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$, $1,0 \times 10^{-4} \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$, $1,5 \times 10^{-4} \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$ e $2 \times 10^{-4} \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$.

O espectro eletrônico para o complexo CoFOHBPA (Figura 14) apresenta três transições sobrepostas na região do visível, sendo essas em 486 nm ($\epsilon = 23,09 \text{ dm}^3 \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$), em 530 nm ($\epsilon = 31,80 \text{ dm}^3 \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$) e em 542 nm ($\epsilon = 31,68 \text{ dm}^3 \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$) atribuídas às transições d-d do metal, que está de acordo com o previsto no diagrama de Tanabe-Sugano para o íon Co(III) (d^6 spin baixo) que prevê a existência de até cinco transições d-d (Huheey *et al.*, 1993).

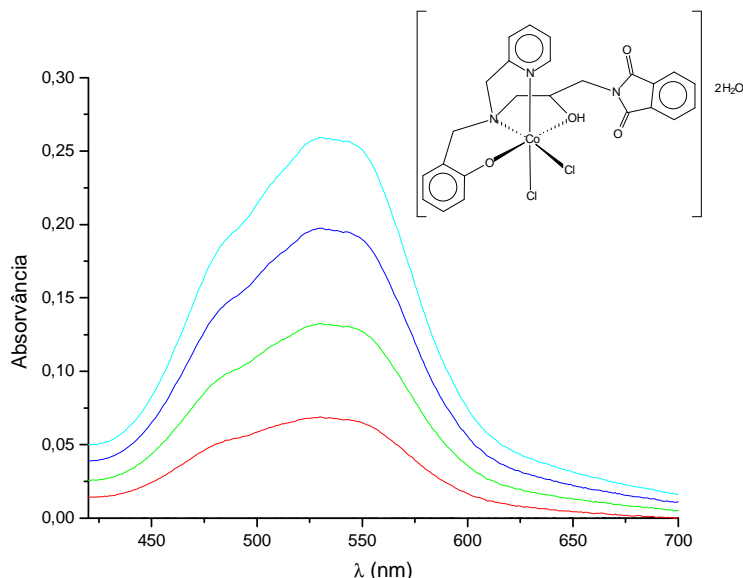


Figura 14. Espectro eletrônico para o complexo CoFOHBPA em metanol nas concentrações de $3 \times 10^{-3} \text{ mol.dm}^{-3}$, $5 \times 10^{-3} \text{ mol.dm}^{-3}$, $7 \times 10^{-3} \text{ mol.dm}^{-3}$ e $9 \times 10^{-3} \text{ mol.dm}^{-3}$.

4.2.4 Condutivimetria

Com os pesos moleculares dos complexos propostos, foi possível medir as condutividades desses em solução $1,0 \times 10^{-3} \text{ mol.dm}^{-3}$ em N-N-Dimetilformamida. Com esta análise é possível obter informações quanto ao tipo de eletrólito e, conseqüentemente, quanto à carga de cada complexo, bem como o estado de oxidação do centro metálico presente no complexo. A avaliação do tipo de eletrólito é realizada com base em comparação com valores de condutividade tabelados de acordo com o solvente utilizado (Geary, 1971) (Tabela 8).

Tabela 8. Valores tabelados de condutividade para complexos de concentração $1,0 \cdot 10^{-3} \text{ mol.dm}^{-3}$ em dimetilformamida ($\text{cm}^2 \cdot \Omega^{-1} \cdot \text{mol}$) (Geary, 1971).

Solvente	Espécie de eletrólito			
	1:1	2:1	3:1	4:1
N-N-Dimetilformamida	65 - 90	130 - 170	200 - 240	300 ?

Os resultados obtidos e a proposição do tipo de eletrólito que cada complexo representa, são apresentados na Tabela 9.

Tabela 9. Dados da análise de condutivimetria para os complexos sintetizados.

Complexo	Solvente	Condutividade ($\text{cm}^2 \cdot \Omega^{-1} \cdot \text{mol}^{-1}$)	Espécie de eletrólito ^a
FeFOHBPA	N-N-Dimetilformamida	28,9	não-eletrólito
CoFOHBPA	N-N-Dimetilformamida	33,4	não-eletrólito

^a Atribuição conforme referência (Geary, 1971).

Com base nos dados obtidos, verifica-se que os complexos sintetizados são neutros. Essa atribuição permite propor que os íons cloretos presentes em suas estruturas estejam atuando como ligantes e não como contra-íons. Os resultados de condutividade, juntamente com os de análise elementar, atribuem número de oxidação 3+ para os centros metálicos desses complexos.

4.2.5 Eletroquímica

O comportamento eletroquímico do complexo FeFOHBPA (segundo ciclo) é apresentado na Figura 15. É possível observar vários processos redox para o complexo, resultado que, juntamente com a análise elementar de CHN e a espectroscopia eletrônica, indicam que o composto possui uma estrutura binuclear.

Em $E_{1/2} = 0,264$ V pode ser observado o processo redox do padrão interno Fc/Fc^+ . Na primeira varredura (dado não apresentado), o voltamograma cíclico do composto de ferro apresenta dois processos de redução ($E_{\text{pc}} = - 0,609$ (A), $- 0,940$ (B) V vs Fc/Fc^+) e três processo de oxidação ($E_{\text{pa}} = - 0,769$ (C), $- 0,587$ (D), $- 0,267$ (E) V vs Fc/Fc^+). Curiosamente, na realização do segundo ciclo, um novo processo de redução é observado (F). Tal fato indica que durante os processos redox, uma nova espécie química está sendo formada na superfície do eletrodo. Desta forma, os dados de voltametria cíclica podem ser interpretados da seguinte forma: no primeiro ciclo, observa-se a redução da espécie $\text{Fe}^{\text{III}}\text{Fe}^{\text{III}}$ para $\text{Fe}^{\text{III}}\text{Fe}^{\text{II}}$ em $E_{\text{pa}} = - 0,609$ V vs Fc/Fc^+ (A) e para $\text{Fe}^{\text{II}}\text{Fe}^{\text{II}}$ em $- 0,940$ V vs Fc/Fc^+ (B). Tendo em vista que na espécie Fe^{II} as ligações são mais longas, isto pode favorecer a saída de um dos ligantes (Cl^-) da esfera de coordenação do ferro, transformando-o numa espécie pentacoordenada na superfície do eletrodo, o que pode resultar

na coexistência da espécie binuclear de ferro(II) contendo íons hexa e pentacoordenados, que por sua vez apresentarão potenciais redox distintos. Tal inferência é suportada pela observação de dois processos de oxidação em $-0,769$ V vs Fc/Fc⁺ (C), atribuído a oxidação do Fe^{II}Fe^{II} hexacoordenado e em $-0,587$ V vs Fc/Fc⁺ (D), atribuído a oxidação do Fe^{II}Fe^{II} pentacoordenado. Provavelmente estes processos dão origem as espécies de valência mista Fe^{III}Fe^{II} pentacoordenadas. O próximo processo de oxidação é observado em $-0,267$ V vs Fc/Fc⁺ (E). Este processo é atribuído ao par redox Fe^{III}Fe^{II}/Fe^{III}Fe^{III}. O potencial deste processo deveria ser semelhante ao observado em (A). No entanto ele difere deste em $0,3418$ V. Tal fato indica que tratam-se de espécies químicas diferentes, provavelmente a observada em (A) é a espécie hexacoordenada e a observada em (E) uma espécie pentacoordenada. Suportando tal inferência, é observado, apenas no segundo ciclo, o aparecimento de um novo processo de redução (F) que forma um par redox com o processo observado em (E), podendo ser atribuído ao par redox presente na superfície do eletrodo Fe^{III}Fe^{III}/Fe^{III}Fe^{II} contendo a espécie pentacoordenada.

Os demais processos observados na parte mais negativa do voltamograma são atribuídos aos processos provenientes do ligante.

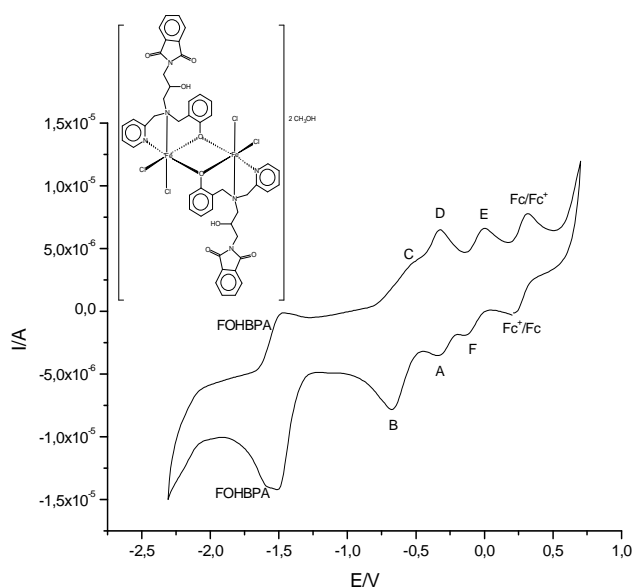


Figura 15. Voltamograma cíclico em dimetilsulfóxido para o complexo FeFOHBPA utilizando ferroceno como padrão interno.

Analisando a reversibilidade dos processos apresentados podemos caracterizar o primeiro processo ($\text{Fe}^{\text{III}}\text{Fe}^{\text{II}}/\text{Fe}^{\text{II}}\text{Fe}^{\text{II}}$) localizado em B/C como quasi-reversível por possuir ΔE_p ($E_{pa} - E_{pc}$) = 0,171 V, distinto do ΔE_p do ferroceno, que é um sistema reversível e que neste experimento apresentou um ΔE_p = 0,107 V. Assim como caracterizamos o segundo processo ($\text{Fe}^{\text{III}}\text{Fe}^{\text{II}}/\text{Fe}^{\text{III}}\text{Fe}^{\text{III}}$) localizado em E/F com ΔE_p ($E_{pa} - E_{pc}$) = 0,139 V como quasi-reversível. O processos localizados nos pontos (A) e (D) são irreversíveis.

O comportamento eletroquímico para o complexo CoFOHBPA pode ser observado na Figura 16. A voltametria cíclica nos mostra a oxidação $\text{Co}^{\text{II}}/\text{Co}^{\text{III}}$ localizada no potencial de pico anódico $E_{pa} = -0,813$ V vs Fc/Fc^+ , o que reafirma a estrutura mononuclear do composto, confirmada pela análise de diferencial de pulso. Este fato pode ser explicado pela mudança da geometria do centro metálico de pentacoordenado (Co(II)) para hexacoordenado (Co(III)). O processo redox referente ao padrão interno Fc/Fc^+ é observado em $E_{1/2} = 0,501$ V.

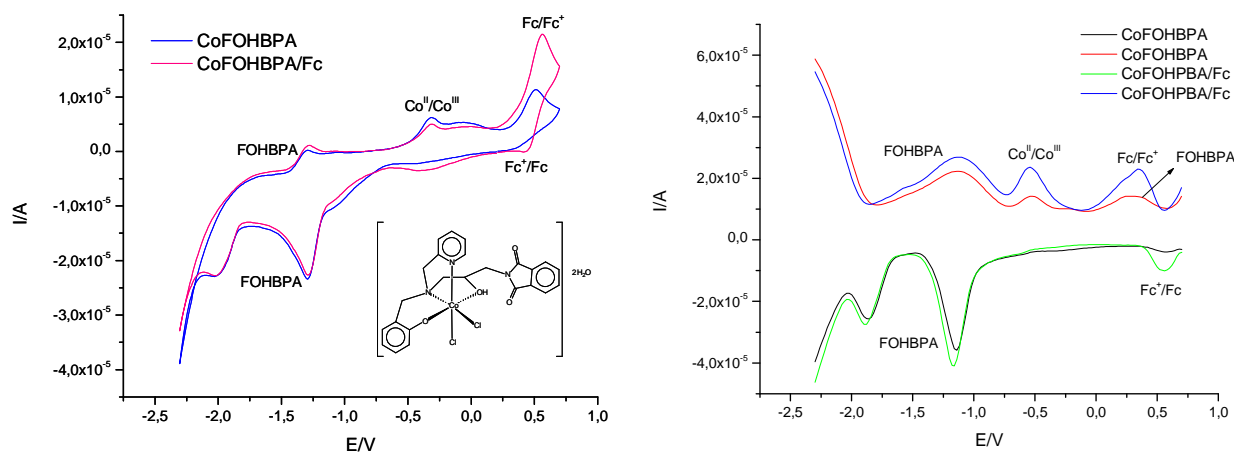


Figura 16. Voltamograma e análise de diferencial de pulso em dimetilsulfóxido do complexo CoFOHBPA utilizando como padrão interno ferroceno.

Há a possibilidade de o pico catódico estar sobreposto ao sinal referente ao ligante FOHBPA devido à mudança ocorrida na geometria do centro metálico e à proximidade entre estes.

5. CONCLUSÕES

Conclui-se que os objetivos deste trabalho foram alcançados, uma vez que foram realizadas as sínteses e caracterizações do ligante e dos posteriores complexos de ferro e cobalto.

A rota sintética utilizada para síntese do ligante 2-{2-hidroxi-3-[2-hidroxibenzil(2-piridilmetil)amino]propil}-1,3-isoindoldiona (FOHBPA) se mostrou adequada, não havendo formação de produtos intermediários indesejáveis, fato confirmado pela espectroscopia de infravermelho e ressonância magnética de carbono e hidrogênio.

Com o ligante FOHBPA foram sintetizado dois complexos inéditos, sendo eles: $\text{FeFOHBPA} \quad [\text{Fe}_2(\text{FOHBPA})_2(\text{Cl})_4]2\text{CH}_3\text{OH}$ e $\text{CoFOHBPA} \quad [\text{Co}(\text{FOHBPA})(\text{Cl})_2]2\text{H}_2\text{O}$.

Apesar de possuir apenas quatro grupos quelantes o FOHBPA mostrou-se capaz de formar complexos mono e binucleares, onde os compostos binucleares apresentam o centro metálico unido por 2 pontes μ -fenóxido.

As técnicas utilizadas para caracterização dos complexos obtidos, espectroscopias de infravermelho, análise elementar (C, H, N), espectroscopias eletrônicas, medidas de condutividade e eletroquímica, nos possibilitaram propor uma estrutura para estes complexos.

A espectroscopia de infravermelho nos indica a presença do ligante em ambos os complexos. Através das medidas de condutividade concluímos que os cloretos presentes nos complexos não atuam como contra-íon, mas estão na esfera de coordenação do centro metálico. A análise do comportamento eletroquímico nos indicou a presença de dois centros metálicos no complexo FeFOHBPA e um centro metálico no complexo CoFOHBPA.

A análise elementar (C, H, N) para os complexos condiz com a estrutura proposta e as espectroscopias eletrônicas apresentaram as transições esperadas para os compostos.

6. PERSPECTIVAS FUTURAS

Estes compostos serão avaliados quanto a capacidade de atuarem sobre o DNA, tanto na forma hidrolítica como na forma intercalativa. Posteriormente os mesmos terão a capacidade de inibirem o crescimento de células tumorais avaliadas.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Assis, V. M., Rocha, M. R., Bull, E. S., Parrilha, G. L., Vieira-da-Motta, O., Bortoluzi, A. J., Benassi, M., Eberlin, M. N., Horn Jr. A., Fernandes, C. (2008). Synthesis, characterization and biological activity against *S. aureus* of iron(III), cobalt(II) and zinc complexes. XIV Brazilian Meeting on Inorganic Chemistry and I Latin American Meeting on Biological Inorganic Chemistry, 1. OL7.

Beraldo, H. (2005). Contribuições da Química Inorgânica para a Química Medicinal. *Cadernos Temáticos de Química Nova na Escola*, 6: 4-6.

Bradec, V., Nováková, O. (2006). DNA binding mode of ruthenium complexes and relationship to tumor cell toxicity. *Drug Resistance Updates*, 9:111-122.

Bull, E. S. (2008). Síntese, caracterização e avaliação das atividades de nuclease e antitumoral de compostos de coordenação de cobre. Dissertação (Mestrado em Ciências Naturais), Campos dos Goytacazes – RJ, Universidade Estadual do Norte Fluminense – UENF, 125p.

Carballo, M.; Vilaplan, R.; Marquez, G.; Conde, M.; Bedoya, F. J.; Gonzalez-Vilchez, F.; Sobrinho, F. (1997) *Biochem. J.* 328: 559-56.

Casas, J. S., Garcia-Tasende, M. S., Sordo, J. (2000). Main group metal complexes of semicarbazones and thiosemicarbazones. A structural review. *Coordination Chemistry Review*, 209:197-261.

Clarke, M. J., (2003). Ruthenium metallopharmaceuticals. *Coordination Chemistry Reviews*, 236: 209-233.

Cowan, J. A. (2001) Chemical nucleases, *Curr. Opinion in Chem. Biol.*, 5: 637-642.

da Silva, J. J. R. F.; Wilians, R. J. P. (2001) *The biological chemistry of the elements: the inorganic chemistry of life*. 2^a ed. Oxford: Oxford University Press.

Davies, C. J., Solan, G. A., Fawcett, J. (2004). Synthesis and structural characterization of cobalt(II) and iron(II) chloride complexes containing Bis(2-pyridylmethyl)amine and Tris(2-pyridylmethyl)amine Ligands. *Polyhedron*, 23: 3205-3114.

de Farias, R. F. (2005) *Química de Coordenação: Fundamentos e Atualidades*. São Paulo: Editora Átomo.

Dixon, M.; Webb, E.C. (1979) *Enzymes*, 3rd ed., *Academic Press*, New York, chs. 5, 7.

Fenton, D. E. (1995) *Biocoordination Chemistry*, Oxford Chemistry Primers, New York.

Fernandes, C., Horn Jr., A., Vieira-da-Motta, O., DE Assis, V. M., Rocha, M. R., Mathias, L. S., Bull, É. S., Bortoluzzi, A. J., Guimarães, E. V., Almeida, J. C. A. (2010) 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*, 104: 1214-1223.

Fernandes, C., Parrilha, G. L., Lessa, J. A., Santiago, L. J. M., Kanashiro, M. M., Boniolo, F. S., Bortoluzzi, A. J., Vugman, N. V., Herbst, M. V., Horn Jr., A. (2006). Synthesis, crystal structure, nuclease and in vitro antitumor activities of a new mononuclear copper(II) complex containing a tripodal N₃O ligand. *Inorganic Chimica Acta*. 359: 3167-3176

Franklin, S. J. (2001) *Curr. Opin. Chem. Biol.* 5: 201-208.

Frasca, D.; Ciampa, J.; Emerson, J.; Umans, R. S.; Clarke, M. J. (1997) *Met-Based Drugs*. 3: 197-209.

Gani, D.; Wilkie, J. (1997) Metal ions in the mechanism of enzyme-catalysed phosphate monoester hydrolyses. *Structure and bonding*. Berlin : Springer-Verlag, 89: 133 –175.

Geary, W. J. (1971) The use of conductivity measurements in organic solvents for the characterization of coordination compounds. *Coordination Chemistry Reviews*, 7: 81-122.

Greenwood, N. N., Earnshaw, A. (1997) *Chemistry of the Elements*. School of Chemistry University of Leeds, U.K., 2^a Edição, 1070-1143.

Grosse, M., Reisner, E., Hartinger, C. G., Eichinger, R., Semenova, O., Timerbaev, A. R., Jakupec, M. A., Arion, V. B., Keppler, B. K. (2007). Structure-Activity Relationships for NAMI-A-Type Complexes (HL)[trans-RuCl₄L(S-dmso)ruthenate (III)] (L= imidazole, indazole 1, 2, 4-triazole: 4-amino-1, 2, 4-triazole, and 1-methyl-1, 2, 4-triazole): Aquation, Redox Properties, Protein Binding, and Antiproliferative Activity. *Journal Medical Chemistry*, 50: 2185-2193.

Hartinger, C. G., Zorbas-Seifried, S., Jakupec, M. A., Kynast, B., Zorbas, H., Keppler, B. K. (2006). From bench to bedside – preclinical and early clinical development of the anticancer agent indazolium *trans*-[tetrachlorobis(1H-indazole) ruthenate(III)](KP1019 or FFC14A). *Inorganic Biochemistry*, 100: 891-904.

Hecht, S. M. (1996) *Bioorganic Chemistry: Nucleic Acids*. New York: Oxford University Press.

Hegg, E. L.; Burstyn, J. N. (1998) *Coord. Chem. Rev.* 173: 133-165.

Horn Jr., A.; Vencanto, I.; Bortoluzzi, A. J.; Horner, R.; Silva, R. A. N.; Szpoganicz, B.; Drago, V.; Terenzi, H.; Oliveira, M. C. B.; Werner, R.; Haase, W.; Neves, A. (2005) Synthesis, crystal structure and properties of dinuclear iron(III) complexes containing terminally coordinated phenolate/H₂O/OH⁻ groups as models for purple

acid phosphatases: efficient hydrolytic DNA cleavage, *Inorg. Chim. Acta.*, 358: 339-351.

Horn, A. Jr. (2000) *Síntese e Caracterização de Novos Complexos de Ferro com Ligantes não Simétricos N,O-Doadores como Modelos para o Sítio Ativo das Fosfatases Ácidas Púrpuras*. Tese (Doutor em Química) – Programa de Pós-Graduação em Química, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis.

Horn, A. Jr., Parrilha, G. L., Melo, K. V., Fernandes, C., Horner, M., Visentin, L. C., Santos, J. A. S., Santos, M. S., Eleutherio, E. C. A., Pereira, M. D. (2010) An iron-based cytosolic catalase and superoxide dismutase mimic complex. *Inorg. Chem.* 49, 4: 1274-1276.

Huheey, J. A., Keiter, E. A., Keiter, R. L., *Inorganic Chemistry: Principles of Structure and Reactivity*. Ed. Harper Collins College Publishers, 4^a Ed. pA-38.

Lauffer, R. B. (1987). Paramagnetic metal complexes as water proton relaxation agents for NMR imaging: theory and design. *Chemical Review*, 87: 901-927.

Lehninger, A. L., Nelson, D. L., Cox, M. M., *Princípios de Bioquímica*. Ed Sarvier 4^a Ed, 2006.

Lewis, E. A.; Tolman, W. B. (2004) Reactivity of Dioxygen–Copper Systems, *Chem. Rev.*, 104: 1047.

Liang, F., Wu, C., Lin, H., Li, T., Gao, D., Li, Z., Wei, J., Zheng, C., Sun, M., (2003). Copper complex of hydroxyl-Substituted triazamacrocyclic ligand and its antitumor activity. *Bioorg. Med. Chem. Lett*, 13: 2469-2472.

Liu, C.; Wang, M.; Zhang, T.; Sun, H. (2004) *Coord. Chem. Rev.* 248: 147-168.

Musie, G. T., Powel, D. R. (2004). Syntheses, structural characterization and redox properties of copper(II) and manganese(II) complexes containing tridentate (N-(2-methylpyridine)-2-aminomethyl benzoate) ligand. *Inorganica Chimica Acta*, 357: 1134-1140.

Neves, A.; Brito, M. A.; Vencanto, I.; Drago, V.; Griesar, L. R.; Schenk, G. (1993) Synthesis, Crystal Structure and Properties of a New Binuclear Iron (III) Complex as a Model for the Purple Acid Phosphatases, *Inorganica Chimica Acta*, 214: 5-8.

Parrilha, G. L., Fernandes, C., Bortoluzzi, B., Silva, M. S., Pich, C., Terenzi, H., Horn Jr., A. (2008) A new μ -oxo di-iron complex with suitable features to mimic metallohydrolase activity: X-ray molecular structure, aqua solution behavior and nuclease activity of the complex $[\text{Fe}(\text{HPCINOL})(\text{SO}_4)]_2$ - μ -oxo, *Inorganic Chemistry Communication*, 11: 643-647.

Raw, I; Freedman, A.; Mennucci, L. (1981) *Bioquímica: fundamentos para as ciências biomédicas*. São Paulo: McGraw-Hill, v. 1.

- Rojas, E.; Lopez, M.; Valverde, M. (1999) *J. Chromatogr. B* 722: 225-254.
- Rosenberg, B., VanCamp, L., Trosko, J. E., mansour, V. H. (1969). Platinum compounds: a new class of potent antitumor agents. *Nature*. 222: 385.
- Schwietert, C., McCue, J., Bortoluzzi, A. (1999). Coordination compounds in medicinal chemistry. *Coordination Chemistry Reviews*, 184: 67-89.
- Silva, G. C., Parrilha, G. L., Carvalho, N. M. F., Drago, V., Fernandes, C., Horn Jr., A., Antunes, O. A. C. (2008) A bio-inspired Fe(III) complex and its use in the cyclohexane oxidation. *Catalysis Today*, 133-135: 684-688.
- Silverstein, R. M.; Webster, F. X. (2000) *Identificação espectrométrica de compostos orgânicos*. 6ª Ed., Rio de Janeiro: Livros Técnicos e Científicos.
- Storr, T., Thompson, K. H., Orvig, C. (2006). Design of targeting ligands in medicinal inorganic chemistry. *Chemical Society Reviews*, 51: 534-544.
- Sun, R. W., Ma, D., Wong, E. L., Che, C. (2007). The use of transition metal complexes as anti-cancer and anti-HIV agents. *Dalton Transactions*, 43: 4884.
- Thomadaki, H., Karaliota, A., Litos, C., Scorilas, A. (2008). Enhanced Concentration-Dependent Cytotoxic Effect of the Dinuclear Copper(II) Complex of L-carnitine $[\text{Cu}_2(\text{L-carnitine})_2\text{Cl}_2(\text{H}_2\text{O})_2]\text{Cl}_2$, compared to L-carnitine or Copper Chloride Dihydrate, in Human Leukemic Cell Lines. *Journal of Medical Chemistry*, 51:3713-3719.
- Thompson, C., Orvig, C. (2003). Boon and Bane of Metal Ions in Medicine. *Science*, 300: 936-939.
- Westerheide, L.; Pascal, M.; Krebs, B. (2000) Methane monooxygenase and its related biomimetic models. *Bio-inorganic Chemistry* 4: 235-241.