

SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO E REATIVIDADE DE ANÁLOGOS SINTÉTICOS  
PARA O SÍTIO ATIVO DAS CATECÓIS DIOXIGENASES



01615490009834 - CCT  
Síntese, caracterização e reat  
541.39 P261s MON

GABRIELI LESSA PARRILHA

541.39  
P261s  
MON

UNIF-CCT-BIBLIOTECA	
Nº	Data
9834	13/09/07

UNIVERSIDADE ESTADUAL DO NORTE FLUMINENSE

CAMPOS DOS GOYTACAZES - RJ

MARÇO DE 2006

541.39  
P261s  
MON

**SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO E REATIVIDADE DE ANÁLOGOS SINTÉTICOS  
PARA O SÍTIO ATIVO DAS CATECÓIS DIOXIGENASES**

**GABRIELI LESSA PARRILHA**

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

**Orientador:** Prof. Dr. Adolfo Horn Júnior

CAMPOS DOS GOYTACAZES - RJ  
MARÇO DE 2006



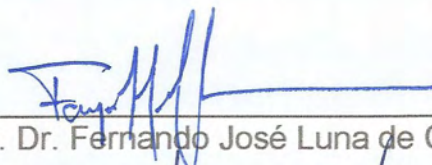
**SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO E REATIVIDADE DE ANÁLOGOS SINTÉTICOS  
PARA O SÍTIO ATIVO DAS CATECÓIS DIOXIGENASES.**

**GABRIELI LESSA PARRILHA**

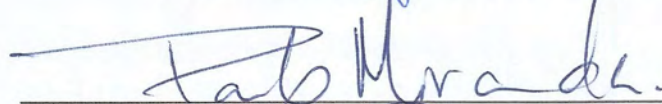
Monografia apresentada  
ao Centro de Ciências e  
Tecnologias da  
Universidade Estadual do  
Norte Fluminense, como  
parte das exigências para  
conclusão do curso de  
Licenciatura em Química.

Aprovada em 06 de março de 2006

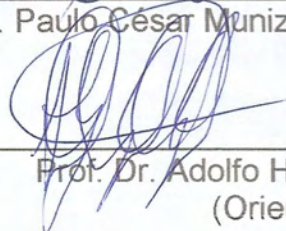
Comissão Examinadora:



Prof. Dr. Fernando José Luna de Oliveira – UENF



Prof. Dr. Paulo César Muniz de Lacerda Miranda – UENF



Prof. Dr. Adolfo Horn Junior – UENF  
(Orientador)

## AGRADECIMENTOS

- i. Em primeiro lugar a Deus por ter me dado vida e saúde.
- ii. Aos meus pais, irmãos e familiares pelo constante apoio e carinho.
- iii. Ao Bruno, pelo companheirismo, paciência e motivação.
- iv. Ao Prof. Adolfo Horn Junior pela orientação, constante auxílio e disponibilidade.
- v. À Prof.<sup>a</sup> Christiane Fernandes Horn por proveitosas sugestões e discussões.
- vi. Às colegas de trabalho e amigas Josane Alves Lessa e Luciana Fim e aos demais companheiros de laboratório que se fizeram presentes.
- vii. Aos pesquisadores cujas pesquisas subsidiaram o desenvolvimento desta monografia.
- viii. Aos professores do LCQUI por seus ensinamentos.
- ix. A todos os meus colegas de graduação.
- x. Aos professores Fernando Luna e Paulo Miranda que fizeram parte da banca.
- xi. À Universidade Estadual do Norte Fluminense, pela concessão da bolsa de Iniciação Científica.



## SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS.....	vii
LISTA DE TABELAS.....	x
LISTA DE ABREVIATURAS .....	xi
RESUMO .....	xii
<b>1. INTRODUÇÃO.....</b>	<b>1</b>
<b>2. OBJETIVOS .....</b>	<b>13</b>
<b>3. MATERIAIS E MÉTODOS.....</b>	<b>14</b>
3.1. TÉCNICAS EMPREGADAS.....	14
3.2. SÍNTESES ORGÂNICAS.....	15
3.2.1. Síntese do bis-(2-metilpiridil)amina (BMPA) .....	16
3.2.2. Síntese do 1-(bis-piridin-2-ilmetil-amino)-3-cloropropan-2-ol (HPCINOL) .....	17
3.2.3. Síntese do (2-hidroxibenzil)(2-piridilmetil)amina (HBPA) .....	18
3.2.3. Síntese do N-(2-hidroxibenzil)-N-(2-piridilmetil)[(3-cloro)(2-hidroxi)] propilamina (H <sub>2</sub> BPCINOL).....	19
3.3. SÍNTESES INORGÂNICAS .....	20
3.2.3. Síntese do Complexo [Fe <sup>III</sup> (HPCINOL)(Cl) <sub>2</sub> ].NO <sub>3</sub> ( <b>1</b> ) .....	20
3.2.3. Síntese do Complexo Fe <sup>II</sup> (HPCINOL)(Cl) <sub>2</sub> ( <b>2</b> ).....	21
3.2.3. Síntese do Complexo [Fe <sup>III</sup> (HBPCINOL)(Cl) <sub>2</sub> ].H <sub>2</sub> O ( <b>3</b> ).....	22
<b>4. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....</b>	<b>23</b>
4.1. SÍNTESES ORGÂNICAS.....	23

4.1.1. Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio e de Carbono.....	23
4.2. SÍNTESES INORGÂNICAS .....	34
4.2.1. Espectroscopia de Infravermelho.....	35
4.2.2. Análise de CHN .....	38
4.2.3. Condutivimetria .....	39
4.2.4. Caracterização eletroquímica .....	39
4.2.5. Espectroscopia Eletrônica.....	42
4.2.6. ESPECTROSCOPIA MÖSSBAUER .....	45
4.3. REATIVIDADE .....	48
<b>CONCLUSÃO .....</b>	<b>52</b>
<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>54</b>



## LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Reação de clivagem promovida pelas catecóis dioxigenases intradiol e extradiol. ....	3
Figura 2. Sítios ativos da 3,4-PCD livre (A) e do seu complexo enzima- substrato (B).....	4
Figura 3. Mecanismo de reação proposto para a catecol dioxigenase intradiol.....	4
Figura 4. Ligantes usados na síntese de modelos funcionais das catecol dioxigenase intradiol. ....	5
Figura 5. Compostos modelos para a catecol dioxigenase intradiol: $[\text{Fe}^{\text{III}}(\text{Me}_6\text{-SALEN})(\text{OH}_2)]^+$ (A), $[\text{Fe}^{\text{III}}(\text{TPA})(\text{DBC})]^+$ (B) e $[\text{Fe}^{\text{III}}(\text{L-N}_4\text{Me}_2)(\text{catecolato})]^+$ (C). ....	6
Figura 6. Estruturas do sítio ativo da 2,3-diidroxibifenil 1,2 dioxigenase (BphC) (A), seu complexo enzima-substrato (B) e seu produto ternário enzima-substrato-inibidor (C). ....	7
Figura 7. Compostos modelos para a catecol dioxigenase extradiol: modelo estrutural $[\text{Fe}^{\text{II}}(6\text{-Me}_3\text{-TPA})(\text{DBCH})]^+$ (A) e modelos funcionais $[\text{Fe}^{\text{III}}(\text{Me}_3\text{-TACN})(\text{DBC})(\text{Cl})]$ (B) e $[\text{Fe}^{\text{III}}(\text{TP}^{\text{Pr}_2})(\text{DBC})(\text{NCCH}_3)]$ (C). ....	8
Figura 8. Produtos de clivagem extradiol observados na oxidação do $\text{H}_2\text{DBC}$ . ....	9
Figura 9. Mecanismo de reação proposto para a catecol dioxigenase extradiol. ...	11
Figura 10. Esquema ilustrando a forma de avaliação da atividade de catecol dos complexos sintetizados. ....	12



Figura 11. Esquema de síntese do BMPA. ....	16
Figura 12. Esquema de síntese do HPCINOL.....	17
Figura 13. Esquema de síntese do HBPA.....	18
Figura 14. Esquema de síntese do H <sub>2</sub> BPCINOL.....	19
Figura 15. Esquema de síntese do complexo [Fe <sup>III</sup> (HPCINOL)(Cl) <sub>2</sub> ] <sub>2</sub> NO <sub>3</sub> .....	20
Figura 16. Esquema de síntese do complexo Fe <sup>II</sup> (HPCINOL)(Cl) <sub>2</sub> .....	21
Figura 17. Esquema de síntese do complexo [Fe <sup>III</sup> (HBPCINOL)(Cl) <sub>2</sub> ].H <sub>2</sub> O.....	22
Figura 18. Espectro de RMN <sup>1</sup> H do BMPA em CDCl <sub>3</sub> .....	25
Figura 19. Espectro de RMN <sup>13</sup> C (APT) do BMPA em CDCl <sub>3</sub> .....	26
Figura 20. Espectro de RMN <sup>1</sup> H do HPCINOL em CDCl <sub>3</sub> .....	27
Figura 21. Espectro de RMN <sup>13</sup> C (APT) do HPCINOL em CDCl <sub>3</sub> .....	28
Figura 22. Espectro de RMN <sup>1</sup> H do HBPA em CDCl <sub>3</sub> .....	30
Figura 23. Espectro de RMN <sup>13</sup> C (APT) do HBPA em CDCl <sub>3</sub> .....	31
Figura 24. Espectro de RMN <sup>1</sup> H do H <sub>2</sub> BPCINOL em CDCl <sub>3</sub> .....	32
Figura 25. Espectro de RMN <sup>13</sup> C (APT) do H <sub>2</sub> BPCINOL em CDCl <sub>3</sub> .....	34
Figura 26. Espectro de infravermelho do complexo [Fe <sup>III</sup> (HPCINOL)(Cl) <sub>2</sub> ].NO <sub>3</sub> .....	36
Figura 27. Espectro de infravermelho do complexo Fe <sup>II</sup> (HPCINOL)(Cl) <sub>2</sub> .....	37
Figura 28. Espectro de infravermelho do complexo [Fe <sup>III</sup> (HBPCINOL)(Cl) <sub>2</sub> ].H <sub>2</sub> O.....	38
Figura 29. Voltamograma cíclico nas velocidades de varredura 100, 75, 50 e 25 mV.s <sup>-1</sup> (A) e diferencial de pulso com e sem ferroceno(B) do complexo [Fe <sup>III</sup> (HPCINOL)(Cl) <sub>2</sub> ] <sub>2</sub> NO <sub>3</sub> .....	40
Figura 30. Voltamograma cíclico nas velocidades de varredura 100, 75, 50 e 25 mV.s <sup>-1</sup> (A) e diferencial de pulso com e sem (B) do complexo Fe <sup>II</sup> (HPCINOL)(Cl) <sub>2</sub> .....	41
Figura 31. Voltamograma cíclico do complexo [Fe <sup>III</sup> (HBPCINOL)(Cl) <sub>2</sub> ].H <sub>2</sub> O com ferroceno, obtido nas velocidades de varredura 100, 75, 50 e 25 mV.s <sup>-1</sup> .....	42
Figura 32. Espectro eletrônico do complexo [Fe <sup>III</sup> (HPCINOL)(Cl) <sub>2</sub> ].NO <sub>3</sub> .....	43
Figura 33. Espectro eletrônico do complexo Fe <sup>II</sup> (HPCINOL)(Cl) <sub>2</sub> .....	44
Figura 34. Espectro eletrônico do complexo [Fe <sup>III</sup> (HBPCINOL)(Cl) <sub>2</sub> ].H <sub>2</sub> O.....	45
Figura 35. Espectro Mössbauer do complexo [Fe <sup>III</sup> (HPCINOL)(Cl) <sub>2</sub> ].NO <sub>3</sub> .....	46
Figura 36. Espectro Mössbauer do complexo Fe <sup>II</sup> (HPCINOL)(Cl) <sub>2</sub> .....	47
Figura 37. Espectro Mössbauer do complexo [Fe <sup>III</sup> (HBPCINOL)(Cl) <sub>2</sub> ].H <sub>2</sub> O.....	48
Figura 38. Acompanhamento espectral da reação entre o complexo (1) e 3,5-di-terc-butilcatecol com adição de trietilamina.....	49



Figura 39. Acompanhamento espectral da reação entre o complexo (2) e 3,5-di-terc-butilcatecol com adição de trietilamina. ....	50
Figura 40. Acompanhamento espectral da reação entre o complexo (3) e 3,5-di-terc-butilcatecol com adição de trietilamina. ....	51

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Dados do espectro de RMN $^1\text{H}$ do BMPA.....	24
Tabela 2. Dados do espectro de RMN $^1\text{H}$ do HPCINOL.....	28
Tabela 3. Dados do espectro de RMN $^1\text{H}$ do HBPA.....	29
Tabela 4. Dados do espectro de RMN $^1\text{H}$ do $\text{H}_2\text{BPCINOL}$ .....	33
Tabela 5. Principais freqüências observadas no espectro de infravermelho do complexo $[\text{Fe}^{\text{III}}(\text{HPCINOL})(\text{Cl})_2]\cdot\text{NO}_3$ com suas respectivas atribuições.....	35
Tabela 6. Principais freqüências observadas no espectro de infravermelho do complexo $\text{Fe}^{\text{II}}(\text{HPCINOL})(\text{Cl})_2$ com suas respectivas atribuições.....	36
Tabela 7. Principais freqüências observadas no espectro de infravermelho do complexo $[\text{Fe}^{\text{III}}(\text{HBPCINOL})(\text{Cl})_2]\cdot\text{H}_2\text{O}$ com suas respectivas atribuições.....	37
Tabela 8. Resultados de CHN do complexo $[\text{Fe}^{\text{III}}(\text{HBPCINOL})(\text{Cl})_2]\cdot\text{H}_2\text{O}$ .....	38
Tabela 9. Resultados da análise condutivimétrica dos complexos sintetizados ...	39
Tabela 10. Resultados dos voltamogramas cíclicos dos complexos sintetizados.	40
Tabela 11. Resultados dos espectros eletrônicos para os complexos sintetizados.....	45
Tabela 12. Resultados obtidos pela espectroscopia Mössbauer.....	46



## LISTA DE ABREVIATURAS

- 3,4-PCD: Protocatecolato-3,4-dioxigenase  
BphC: 2,3-di-hidroxibifenil-1,2-dioxigenase  
H<sub>2</sub>DBC: 3,5-di-terc-butilcatecol  
THF: Tetraidrofurano  
TACN: 1,4,7-triazaciclononano  
L-N<sub>4</sub>H<sub>2</sub>: 2,11-diaza[3,3](2,6)-piridinofano  
TC: Transferência de carga  
TLC: Cromatografia em camada delgada  
TMS: tetrametilsilicano  
BMPA: Bis-(2-metilpiridil)amina  
HPCINOL: 1-(bis-piridin-2-ilmetil-amino)-3-cloropropan-2-ol  
HBPA: (2-hidroxibenzil)(2-piridilmetil)amina  
H<sub>2</sub>BPCINOL: N-(2-hidroxibenzil),N-(2-piridilmetil)[(3-cloro)(2-hidroxi)]propilamina  
RMN <sup>1</sup>H: Ressonância magnética nuclear de <sup>1</sup>H  
RMN <sup>13</sup>C: Ressonância magnética nuclear de <sup>13</sup>C

## RESUMO

Nesta monografia são apresentadas as sínteses de dois ligantes, sendo eles o N-(2-hidroxibenzil)-N-(2-piridilmetil)[(3-cloro)(2-hidroxi)]propilamina (H<sub>2</sub>BPCINOL) e o 1-(bis-piridin-2-ilmetil-amino)-3-cloropropan-2-ol (HPCINOL). Estes ligantes foram complexados com sais de ferro, dando origem a três novos complexos mononucleares de ferro. O complexo [Fe<sup>III</sup>(HPCINOL)(Cl)<sub>2</sub>NO<sub>3</sub>] (1) foi obtido pela reação do ligante HPCINOL com FeCl<sub>3</sub>.6H<sub>2</sub>O e NaNO<sub>3</sub>, enquanto que o complexo Fe<sup>II</sup>(HPCINOL)(Cl)<sub>2</sub> (2) foi obtido reagindo-se FeCl<sub>2</sub>(H<sub>2</sub>O)<sub>4</sub> com o mesmo ligante. Por sua vez, o complexo [Fe<sup>III</sup>(HBPCINOL)(Cl)<sub>2</sub>].H<sub>2</sub>O (3) foi obtido pela síntese do ligante H<sub>2</sub>BPCINOL com FeCl<sub>3</sub>.6H<sub>2</sub>O e LiClO<sub>4</sub>. Todos os complexos foram caracterizados por espectroscopia de infravermelho, eletrônica, técnicas eletroquímicas como voltametria cíclica e/ou voltametria diferencial de pulso, condutivimetria e espectroscopia Mössbauer. Análise de CHN foi obtida para o complexo (3). Estas caracterizações foram realizadas com o intuito de se obter dados que possibilitem entender como os diferentes ligantes afetam as propriedades do centro metálico. Após a caracterização dos complexos, realizaram-se estudos de reatividade frente ao composto 3,5-di-terc-butilcatecol, sendo este um substrato frente ao qual as catecóis dioxigenases são ativas. Assim, os complexos sintetizados e caracterizados mostraram atividade frente ao 3,5-di-terc-butilcatecol, promovendo a degradação do mesmo.



## 1. INTRODUÇÃO

A obtenção de informações sobre as propriedades e o modo de ação das enzimas naturais sempre foi de grande interesse (Raw et al., 1981). Isto se deve porque as enzimas exercem papéis de fundamental importância na manutenção da vida dos seres vivos. As enzimas têm a capacidade de acelerar reações químicas específicas em determinadas condições de pH e temperatura, além de promoverem reações sem a formação de produtos laterais e apresentarem um elevado grau de especificidade por seus substratos (Raw et al., 1981; Romanowski, 1999; Yang et al., 2005).

Existem na natureza muitas enzimas que possuem metais de transição em seu sítio ativo (Yang et al., 2005). Uma forma tradicionalmente empregada no estudo de tais enzimas é o desenvolvimento de compostos modelos. Sistemas modelos que imitam sítios ativos de metaloproteínas são ferramentas mecanísticas importantes, desde que suas propriedades possam ser ajustadas adequadamente, modificando as unidades ligantes (Rodriguez et al., 1997), pois a flexibilidade na forma dos ligantes permite uma investigação sistemática dos importantes fatores que afetam a reatividade. Desta forma é essencial caracterizar da forma mais ampla possível os complexos envolvidos nas reações biomiméticas (Cox e Que, 1988).

O estudo de coordenação de íons metálicos de transição com diferentes tipos de ligantes tem sido ampliado pelos recentes desenvolvimentos nos campos da química bioinorgânica e da medicina. Enquanto que o conhecimento da



química de coordenação é essencial ao entendimento das características estruturais e funcionais de metaloproteínas, a aplicação em medicina varia desde sua utilização como agentes contrastantes em imagem de ressonância magnética, radiofármacos, quimioterápicos ou no tratamento de intoxicação por metais (Musie et al., 2004; Davies et al., 2004; Carvalho et al., 2005).

O ferro está presente na estrutura de muitas enzimas. A importante e diversificada função do ferro na biologia tem sido há muito tempo reconhecida e intensivamente estudada. Proteínas de ferro não-heme têm atraído muita atenção nos últimos anos. Essa classe de proteínas de ferro contém centros de ferro mono ou binucleares ou ainda polinucleares (Seo et al., 1996; Wang et al., 2003; Iranzo et al., 2003).

Centros de ferro não-heme mono e binucleares estão freqüentemente presentes em uma variedade de sistemas protéicos que executam importantes funções biológicas envolvendo a molécula do dioxigênio (Velusamy et al., 2003). Enzimas que possuem sítio ativo mononuclear de ferro e que interagem com a molécula de  $O_2$  participam de muitas reações metabolicamente importantes (Que e Ho, 1996), como por exemplo, as proteínas de ferro não-heme que catalisam a clivagem oxidativa do catecol ou seus derivados a ácidos alifáticos. Tal processo ocorre com a incorporação de oxigênio molecular à molécula do substrato. Este processo é promovido, por exemplo, pelas catecóis dioxigenases (Cox e Que, 1988; Velusamy et al., 2003; Shongwe et al., 2005; Viswanathan et al., 1998). Estas enzimas são encontradas em uma grande variedade de bactérias do solo e são responsáveis pela última etapa na biodegradação de moléculas aromáticas no meio ambiente. Elas convertem diidroxibenzenos em compostos acíclicos, os quais são utilizados como fontes de carbono para o desenvolvimento celular (Costas et al., 2004).

As catecóis dioxigenases catalisam a clivagem oxidativa de uma ligação aromática inserindo em seu produto átomos de oxigênio provenientes da molécula de  $O_2$ . Esta clivagem oxidativa pode ocorrer de duas formas, dependendo da posição da clivagem (Figura 1). Para cada posição existe uma família específica de catecóis dioxigenases: a catecol dioxigenase intradiol e a catecol dioxigenase extradiol. A primeira família refere-se às enzimas responsáveis pela clivagem da ligação C=C localizada entre as duas hidroxilas, enquanto que a segunda família



corresponde às enzimas que clivam a ligação C=C adjacente aos grupos hidroxilas (Shongwe et al., 2005; Viswanathan et al., 1998).

Embora estas enzimas compartilhem de substratos similares, as enzimas que promovem a clivagem intradiol e extradiol apresentam certa exclusividade em seus produtos de clivagem oxidativa, sugerindo que há dois mecanismos diferentes para a clivagem (Cox e Que, 1988; Costas et al., 2004). Além disso, catecóis dioxigenases intradiol apresentam um sítio ativo  $[\text{Fe}^{\text{III}}(\text{His})_2(\text{Tyr})_2]$ , enquanto que a catecol dioxigenase extradiol contém um sítio ativo  $[\text{M}^{\text{II}}(\text{His})_2(\text{Asp}/\text{Glu})]$ , onde M é tipicamente Fe(II), mas pode ser Mn(II) em alguns casos (Shongwe et al., 2005; Viswanathan et al., 1998).

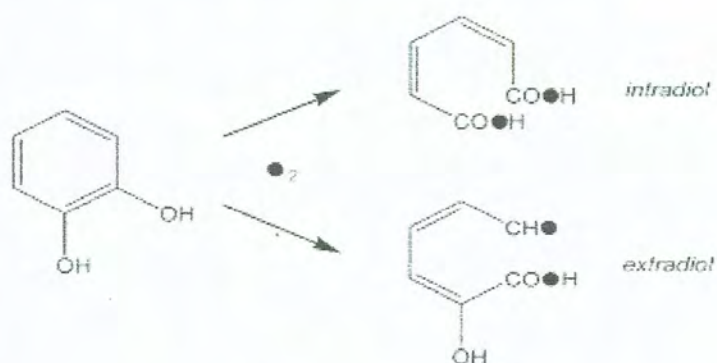


Figura 1: Reação de clivagem promovida pelas catecóis dioxigenases intradiol e extradiol.

As enzimas que promovem a clivagem intradiol representam a primeira e mais completa subclasse de oxigenases de ferro não-heme estudadas. Dentro dessa subclasse, a mais intensivamente estudada é a protocatecolato-3,4-dioxigenase (3,4-PCD), cujo sítio ativo da enzima livre e da enzima com o substrato ligado são apresentados na Figura 2 (Costas et al., 2004).

Informações cristalográficas do sítio ativo da 3,4-PCD isolada da *Pseudomonas putida* são disponíveis atualmente, tanto para a enzima livre como para a ligada a moléculas de substrato e de inibidores. Tais informações, em conjunto com o grande número de dados espectroscópicos disponíveis sobre o íon  $\text{Fe}^{\text{III}}$  presente no seu sítio ativo, propiciam uma descrição clara sobre as mudanças do sítio ativo da enzima durante o processo de catálise, permitindo validar o mecanismo proposto (Figura 3) (Que et al., 1977). Este mecanismo foi

postulado com base em dados espectroscópicos que mostraram que o centro metálico mantinha seu caráter de ferro(III) durante todo o ciclo catalítico (Que et al., 1976).

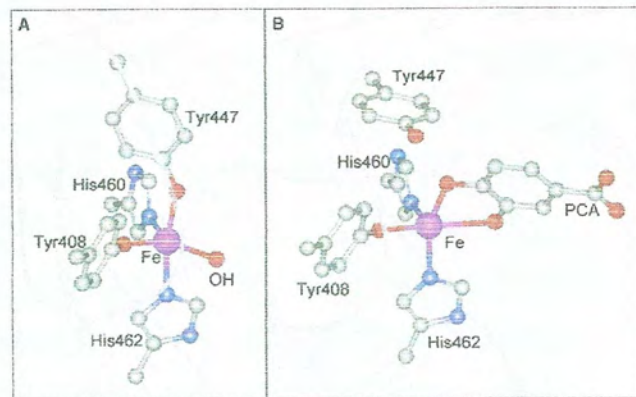


Figura 2. Sítios ativos da 3,4-PCD livre (A) e do seu complexo enzima- substrato (B).

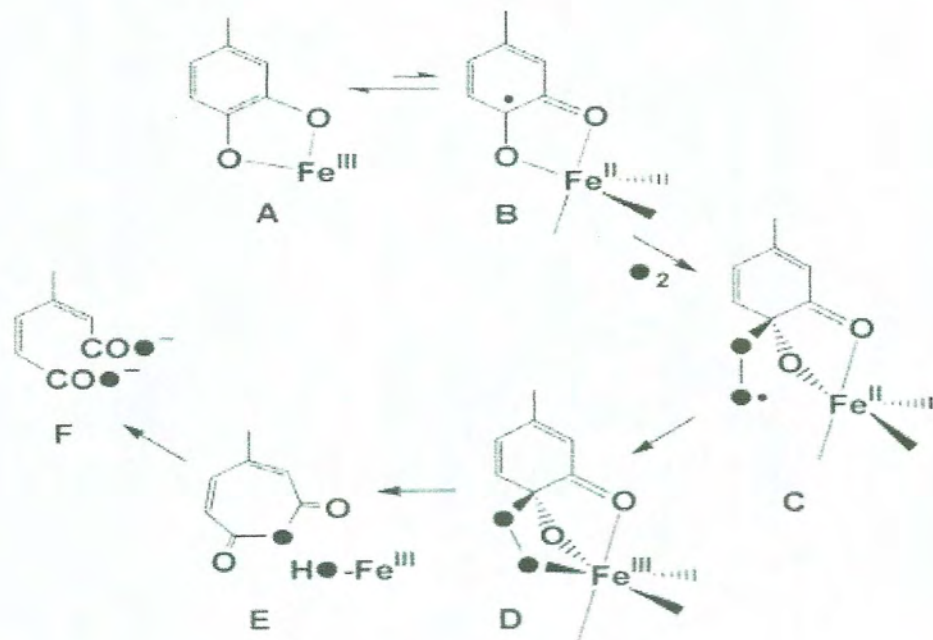


Figura 3. Mecanismo de reação proposto para a catecol dioxigenase intradiol.



A falta de evidência espectroscópica para a participação do estado de oxidação ferro(II) fortemente sugere que o  $O_2$  não se liga primeiro ao centro metálico, mas deve atacar um sítio diferente, provavelmente o próprio catecol. Esta observação leva a proposta que o papel do centro de ferro(III) é a ativação do substrato catecol para a interação direta com o  $O_2$  (Wasinger et al., 2003).

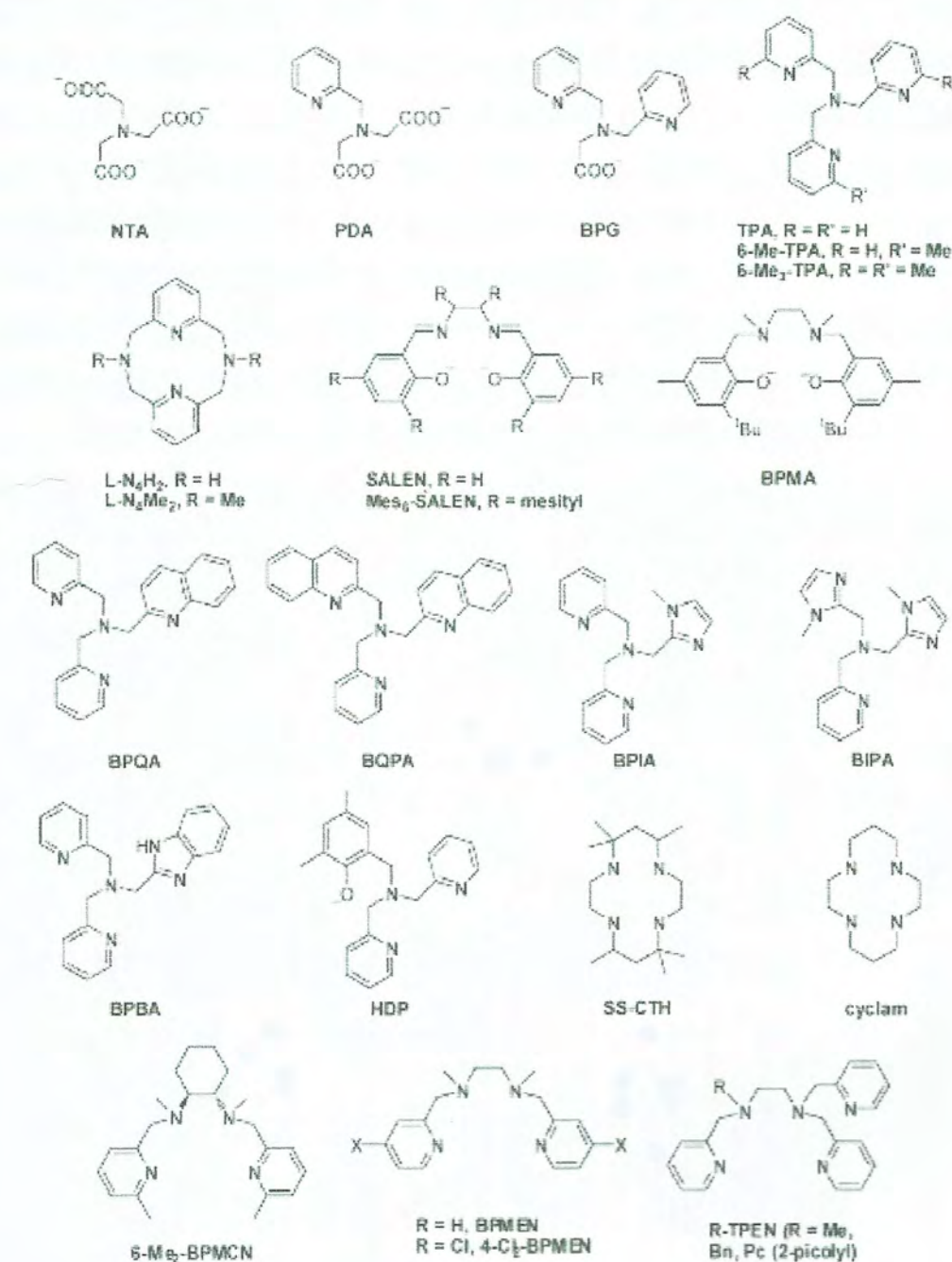


Figura 4. Ligantes usados na síntese de modelos funcionais das catecol dioxigenase intradiol.

Químicos bioinorgânicos estão sendo bem sucedidos no desenvolvimento de complexos modelos que mimetizam a estrutura, função e as características espectroscópicas destas enzimas. O primeiro modelo funcional para as catecóis dioxigenases que gerou significantes frações dos produtos de clivagem oxidativa foi relatado por Funabiki (Funabiki et al., 1979; Funabiki et al., 1986), que combinou  $\text{FeCl}_2$ , piridina e bipyridina para provocar a reatividade desejada. No entanto, devido ao uso de ligantes mono- e bidentados foi difícil estabelecer a composição química deste composto. Subseqüentemente, ligantes tetradentados (Figura 4) foram utilizados para sintetizar complexos  $[\text{Fe}^{\text{III}}(\text{L})\text{catecolato}]$  (L = Ligantes), onde muitos destes foram caracterizados estruturalmente (Figura 5).

Os complexos sintetizados a partir dos ligantes tetradentados reagem com  $\text{O}_2$  para gerar produtos de clivagem intradiol com alto rendimento, sendo proposto que o anidrido mucônico E (Figura 3) deve ser o intermediário formado, o qual é então facilmente rompido por nucleófilos disponíveis como, hidróxidos ou aminas, na mistura reacional para gerar os produtos observados (Costa et al., 2004).

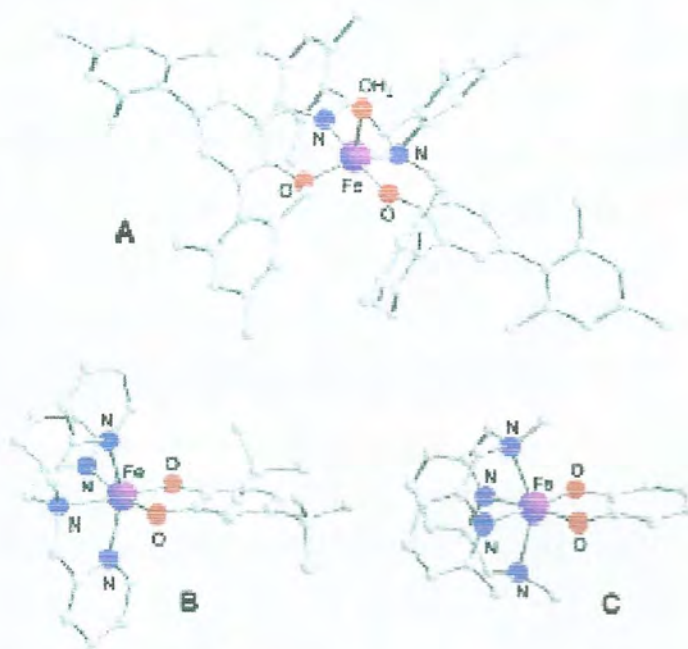


Figura 5. Compostos modelos para a catecol dioxigenase intradiol:  $[\text{Fe}^{\text{III}}(\text{Mes}_6\text{-SALEN})(\text{OH}_2)]^+$  (A),  $[\text{Fe}^{\text{III}}(\text{TPA})(\text{DBC})]^+$  (B) e  $[\text{Fe}^{\text{III}}(\text{L-N}_4\text{Me}_2)(\text{catecolato})]^+$  (C).



Por outro lado, a clivagem extradiol dos diidroxibenzenos representa o caminho mais comum para a biodegradação de moléculas aromáticas do solo. Porém, em comparação com os complexos miméticos da catecol dioxigenase intradiol, complexos modelos capazes de promover a atividade das dioxigenases extradióis são menos comuns (Chiou e Que, 1995; Jo et al., 2001).

Enzimas desta classe são divididas em três subclasses, mas dados cristalográficos para proteínas representativas para cada subclasse mostram que o centro metálico é um sítio ativo com geometria de pirâmide de base quadrada, contendo duas histidinas, um glutamato ou aspartato, e duas moléculas de água (Figura 6) (Velusamy et al., 2003; Eltis e Bolin, 1996).

Estudos cinéticos têm revelado que enzimas que promovem a clivagem extradiol utilizam um mecanismo onde o substrato se liga antes da ativação do  $O_2$ . Desta forma, a coordenação do substrato parece servir como um ativador, ocorrendo um significativo aumento da afinidade do centro metálico ao  $O_2$  (Arciero et al., 1985).

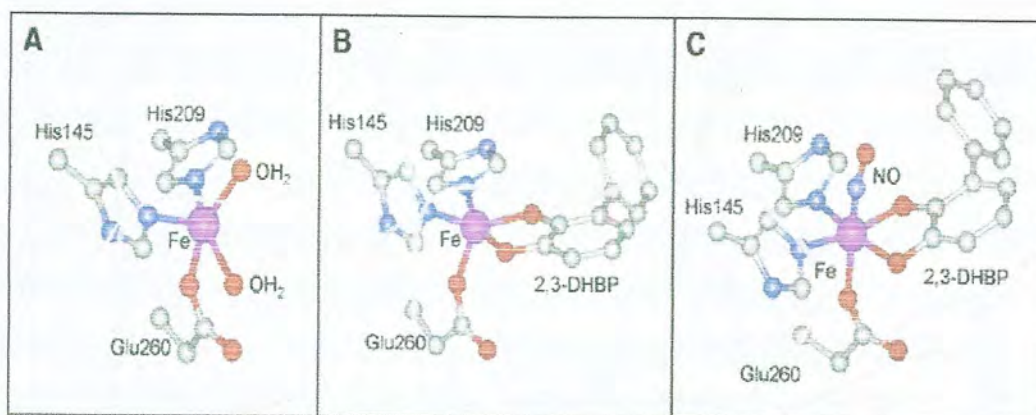


Figura 6. Estruturas do sítio ativo da 2,3-diidroxibifenil 1,2 dioxigenase (BphC) (A), seu complexo enzima-substrato (B) e seu produto ternário enzima-substrato-inibidor (C).

O desenvolvimento de compostos modelos que mimetizam a estrutura, função e espectroscopia destas enzimas tem despertado o interesse de pesquisadores e alguns compostos miméticos para as catecóis dioxigenases extradióis encontram-se na literatura (Figura 7) (Costas et al., 2004).



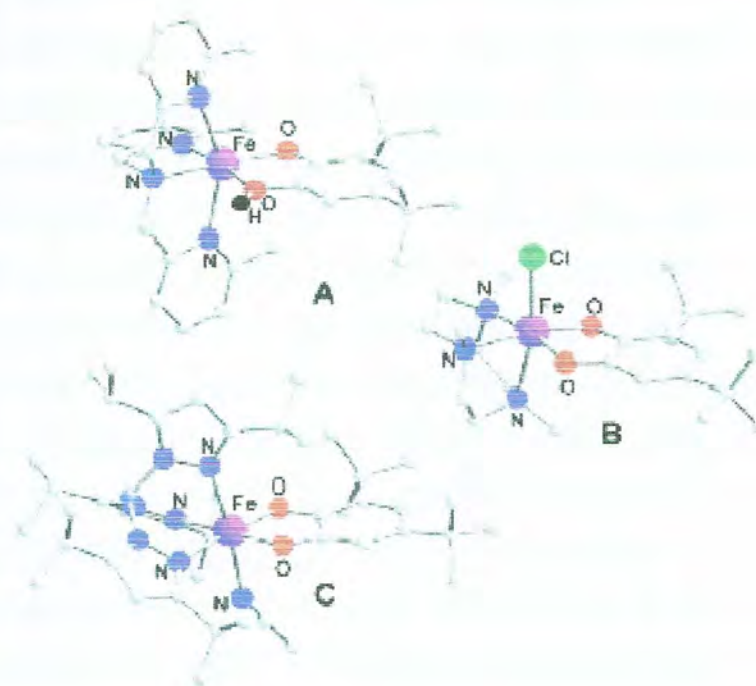


Figura 7. Compostos modelos para a catecol dioxigenase extradiol: modelo estrutural  $[\text{Fe}^{\text{II}}(6\text{-Me}_3\text{-TPA})(\text{DBCH})]^+$  (A) e modelos funcionais  $[\text{Fe}^{\text{III}}(\text{Me}_3\text{-TACN})(\text{DBC})(\text{Cl})]$  (B) e  $[\text{Fe}^{\text{III}}(\text{TP}^{\text{Pr}_2})(\text{DBC})(\text{NCCH}_3)]$  (C).

Parâmetros estruturais obtidos para complexos sintéticos ferro(II)-catecolato monoaniônico (Figura 7A) estão em excelente concordância com os dados obtidos dos estudos espectroscópicos e de cristalografia de alta resolução para a estrutura do BphC (Figura 6B). Desta forma, foi proposto que o catecolato liga-se ao centro de ferro(II) como um monoânion, diferentemente do catecolato dianiônico normalmente observado para complexos de ferro(III). Isto é compreendido com base na diferença da acidez de Lewis dos centros metálicos em seus estados de oxidação divalentes e trivalentes. Assim, é proposto que a ligação do  $\text{O}_2$  ocorra na posição trans ao Glu260 (Figura 6B), o que é sustentado pela terceira estrutura do BphC (Figura 6C) que mostra a ligação NO em uma forma quase linear neste local, em substituição da ligação com o  $\text{O}_2$  (Chiou e Que, 1995; Jo et al., 2001).

Funabiki e colaboradores descobriram os primeiros miméticos funcionais para as dioxigenases extradióis contendo ferro (Funabiki et al., 1979; Funabiki et al., 1986; Funabiki et al., 1994). A oxigenação de uma mistura de  $\text{FeCl}_2$  ou  $\text{FeCl}_3$ , 3,5-di-terc-butilcatecol ( $\text{H}_2\text{DBC}$ ) e derivados de piridina em solventes orgânicos geraram produtos de clivagem intradiol e extradiol, junto com 3,5-di-terc-



butilbenzoquinona. Os produtos de clivagem extradiol foram favorecidos pela utilização do  $\text{FeCl}_2$  com  $\text{H}_2\text{DBC}$  em THF aquoso. Porém, infelizmente, estes esforços pioneiros foram atrapalhados pela presença de uma complexa mistura de espécies de ferro em solução, tornando difícil uma interpretação mecanística.

Percorrendo um caminho similar, Lin e colaboradores exploraram a oxigenação de catecóis em metanol pela mistura de  $\text{FeCl}_2$  ou  $\text{FeCl}_3$ , 1,4,7-triazaciclononano (TACN) e piridina. Sob estas condições, o catecol foi convertido com rendimento de 50%. Uma seletividade extradiol:intradiol de 7:1 foi encontrada para  $\text{Fe}^{\text{II}}\text{Cl}_2/\text{TACN}$ , enquanto que para  $\text{Fe}^{\text{III}}\text{Cl}_2/\text{TACN}$  observou-se uma seletividade 2:1, enfatizando a importância do ferro(II) para promover a clivagem extradiol (Lin et al., 2000; Lin et al., 2001).

Clivagem extradiol também foi observada com complexos isolados e caracterizados do tipo  $[\text{Fe}^{\text{III}}(\text{L})(\text{DBC})]$ . O primeiro exemplo foi obtido por Dei que encontrou que  $[\text{Fe}^{\text{III}}(\text{TACN})(\text{DBC})(\text{Cl})]$  reage com  $\text{O}_2$  para gerar produtos derivados da clivagem extradiol do DBC em um rendimento global de 35%. Os dois produtos formados, 3,5-di-terc-butil-2-pirona e 4,6-di-terc-butil-2-pirona, mostrados na Figura 8, provavelmente derivam da perda de CO do anel intermediário de sete membros (Dei et al., 1993). Ito e Que descobriram que a adição de  $\text{AgBF}_4$  e piridina faz esta reação quase quantitativa. A adição do sal de prata remove o Cl ligante e gera uma posição de coordenação livre no complexo para posterior ligação do  $\text{O}_2$ . Na ausência de piridina, 3,5-di-terc-butil-1,2-benzoquinona é formada quantitativamente, mas a adição da piridina à mistura reacional parece inibir esta reação, levando à clivagem extradiol da catecol quase quantitativamente. A substituição do TACN por 1,4,7-trimetil-1,4,7-triazaciclononano ( $\text{Me}_3\text{TACN}$ ) torna desnecessária a adição de piridina e fornece produtos de clivagem extradiol com 97% de rendimento (Ito e Que, 1997).

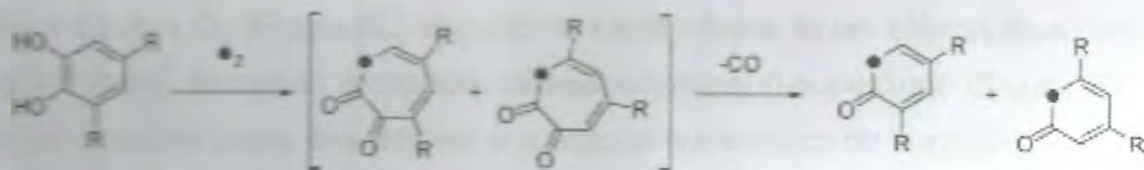


Figura 8. Produtos de clivagem extradiol observados na oxidação do  $\text{H}_2\text{DBC}$ .



O uso de outros ligantes tridentados enfatiza a importância da topologia facial para provocar a clivagem extradiol. O uso de hidridotris(3,5-diisopropil-1-pirazolil)borato gera o complexo  $[\text{Fe}^{\text{III}}(\text{L})(\text{DBC})]$  que reage com o  $\text{O}_2$  para fornecer produtos de clivagem extradiol com rendimento de 67%. Já o complexo com o ligante tridentado meridional 2,2':6,2''-terpiridina favorece principalmente quinonas (78%) e produtos de clivagem intradiol (20%). Assim foi proposto que ligantes tridentados coordenados facialmente levam ao caminho de clivagem extradiol, permitindo que o substrato e o  $\text{O}_2$  se liguem à face oposta da esfera de coordenação do metal (Costas et al., 2004).

Existem, no entanto, exemplos de complexos de ferro com ligantes tetradentados que promovem a clivagem extradiol.  $[\text{Fe}^{\text{III}}(6\text{-Me}_3\text{-TPA})(\text{DBC})]^+$  e  $[\text{Fe}^{\text{III}}(6\text{-Me}_2\text{-BPMCNCN})(\text{DBC})]^+$  reagem com  $\text{O}_2$ , levando à clivagem oxidativa (Chiou e Que, 1995; Jo et al., 2001). Embora a maior parte dos produtos das duas reações resulte da clivagem intradiol, há quantidades significantes de produtos provenientes da clivagem extradiol (3 e 12%, respectivamente). O complexo  $[\text{Fe}(\text{L-N}_4\text{H}_2)(\text{DBC})]^+$  ( $\text{L-N}_4\text{H}_2 = 2,11\text{-diaza}[3,3](2,6)\text{-piridinofano}$ ) reage com o  $\text{O}_2$  para gerar uma mistura de aproximadamente 1:1 de produtos de clivagem intradiol e extradiol. Estas diferenças nos caminhos de clivagem entre complexos similares sugerem que ainda existem fatores sutis a serem identificados que modulam o mecanismo de clivagem oxidativa.

O mecanismo de ação para as catecóis dioxigenases extradióis pôde ser proposto com base em dados estruturais e espectroscópicos existentes. Tal mecanismo é apresentado na Figura 9 (Que e Ho, 1996).

Neste mecanismo, o primeiro passo da reação envolve o deslocamento de duas moléculas de água da enzima pelo substrato para formar uma espécie  $\text{Fe}(\text{II})$  pentacoordenada com um catecolato monoaniônico ligado (Figura 9B). Isto pode resultar em um decréscimo no potencial redox do centro metálico que reagirá com o  $\text{O}_2$  (Figura 9C) seguido da transferência de um elétron do substrato para o metal, formando a espécie semiquinonaferro(II)-superóxido (Figura 9D). O próximo passo deste mecanismo é o ataque nucleofílico do superóxido ao anel aromático para gerar um intermediário alquilperóxido (Figura 9E), o qual sofre um rearranjo de Criegee para formar um anel de sete membros (Figura 9F). Este, por sua vez, é hidrolisado, levando à formação do produto.



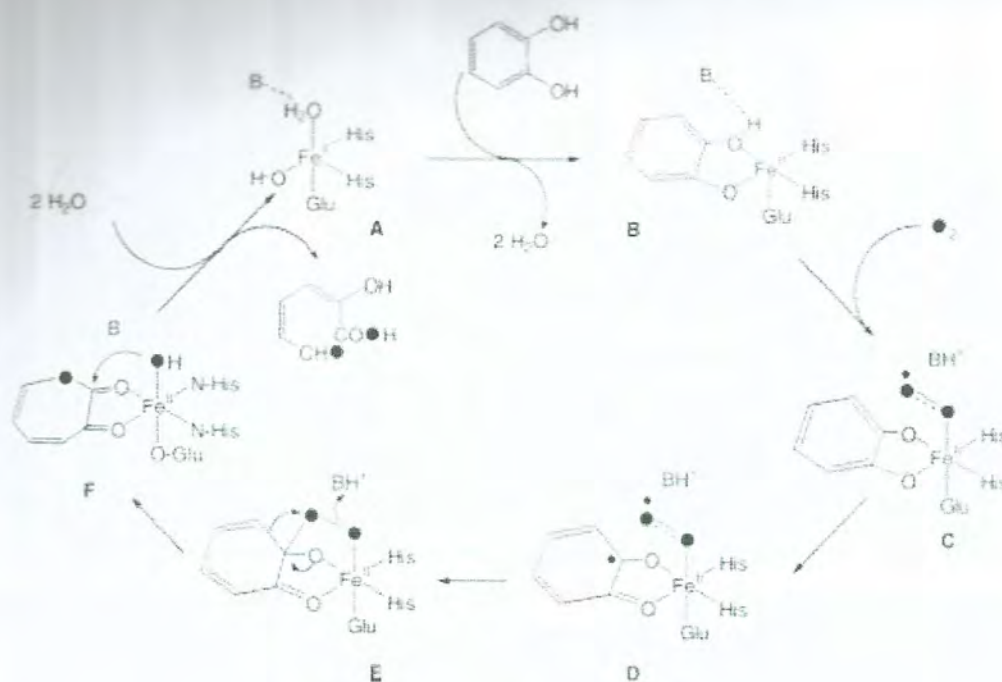


Figura 9. Mecanismo de reação proposto para a catecol dioxigenase extradiol.

Estudos de reatividade de diversos complexos de ferro estão sendo realizados com o intuito de obter compostos que sirvam como modelos funcionais para as catecol dioxigenases, bem como corroborar com os mecanismos propostos para tais enzimas (Velusamy et al., 2003; Velusamy et al., 2004; Merkel et al., 2005; Velusamy et al., 2005).

A forma mais utilizada para a investigação da reatividade de tais complexos é através do acompanhamento de mudanças no espectro eletrônico. Desta forma, a ocorrência da ligação ferro-catecol é observada pelo aparecimento de duas bandas intensas, as quais são decorrentes de transições de transferência de carga catecolato-Fe<sup>3+</sup> (Viswanathan et al., 1998; Velusamy et al., 2005). Conforme verificado na literatura após a formação da ligação ferro-catecol, duas possibilidades podem acontecer (Figura 10): o catecol pode ser oxidado à sua respectiva quinona a qual apresenta uma banda característica em 400 nm (Than et al., 1999; Fernandes et al., 2001) ou o mesmo pode sofrer uma clivagem oxidativa (Cox e Que, 1988; Jang et al., 1991; Merkel et al., 2005). Para ambos os casos, verifica-se o desaparecimento da banda de TC catecolato-Fe<sup>3+</sup> com o tempo e provavelmente um produto derivado de clivagem oxidativa é formado, caso não seja observada a banda característica da quinona.

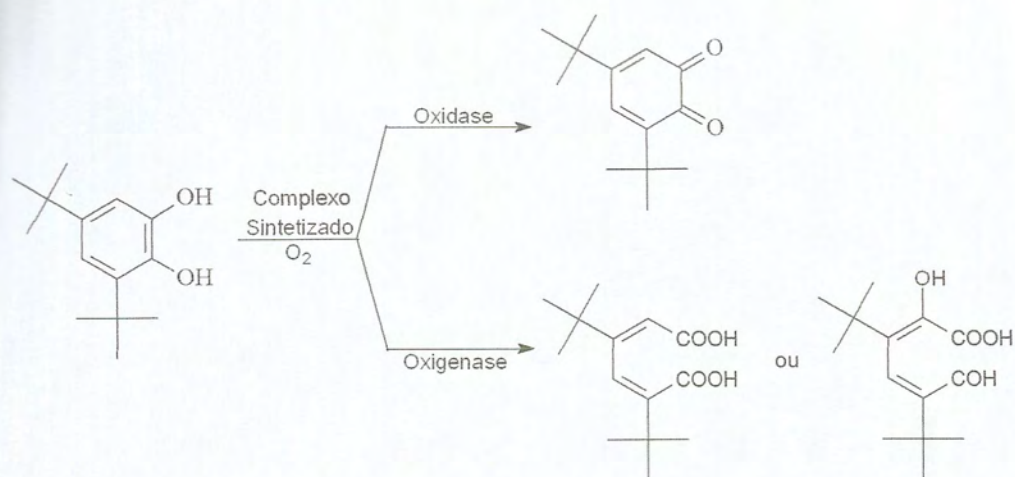


Figura 10. Esquema ilustrando a forma de avaliação da atividade de catecol dos complexos sintetizados.

Assim, buscando obter compostos miméticos para as catecóis dioxigenases, esta monografia apresenta a síntese, caracterização e reatividade de novos complexos de ferro, os quais tiveram sua atividade de clivagem do 3,5-di-terc-butilcatecol avaliadas.



## 2. OBJETIVOS

- ♦ Desenvolver ligantes polidentados e caracteriza-los por RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ ;
- ♦ Desenvolver complexos mononucleares de  $\text{Fe}^{\text{II}}$  e  $\text{Fe}^{\text{III}}$  através da complexação de sais de ferro com os ligantes obtidos;
- ♦ Caracterizar os complexos obtidos de forma a confirmar a estrutura proposta para estes;
- ♦ Estudar a atividade dos complexos desenvolvidos frente ao substrato 3,5-di-terc-butilcatecol para verificar se os mesmos funcionam como modelos funcionais para as catecóis dioxigenases.

### 3. MATERIAIS E MÉTODOS

#### 3.1. TÉCNICAS EMPREGADAS

Todas as técnicas empregadas foram conduzidas utilizando-se vidrarias de uso comum em laboratório. As reações foram realizadas utilizando-se de solventes grau PA e reagentes adquiridos de fontes comerciais (Aldrich, Acros, Vetec, Synth e Merck) sem prévia purificação, exceto o reagente 2-aminometilpiridina, o qual foi previamente destilado. As reações foram mantidas sob agitação magnética utilizando placas de agitação com aquecimento, marca Fisatom ou Fisher. Quando necessário, as reações foram concentradas no evaporador rotatório marca Fisatom.

As sínteses orgânicas foram acompanhadas por análise cromatográfica em camada delgada (TLC) (sílica gel 60 F<sub>254</sub> – Merck).

As análises de ressonância magnética nuclear de hidrogênio e de carbono foram realizadas em um espectrômetro Jeol modelo eclipse 400+, operando a 400MHz para <sup>1</sup>H e 100 MHz para <sup>13</sup>C, utilizando-se CDCl<sub>3</sub> como solvente. As soluções foram preparadas a partir de 10-15 mg de amostra, em 0,5 cm<sup>3</sup> de CDCl<sub>3</sub> em tubos de 2,5 mm com TMS (tetrametilsilano) como referência interna.



Os espectros eletrônicos, assim como a reatividade, foram realizados em um espectrofotômetro de UV-Vis 1601 Shimadzu acoplado a um computador e as leituras foram efetuadas em cubetas de quartzo com caminho óptico de 1 cm.

As medidas eletroquímicas foram realizadas em um potenciostato/galvanostato da Autolab, modelo PGSTAT 10. Os experimentos foram realizados sob atmosfera de argônio, utilizando-se perclorato de lítio (0,1 M) como eletrólito suporte. Para estes experimentos foi utilizada uma célula eletrolítica com sistema de três eletrodos, sendo: 1- eletrodo de trabalho de carbono vítreo; 2- eletrodo auxiliar (fio de platina); 3- eletrodo de referência (eletrodo de Ag/AgCl). Ferroceno foi utilizado como padrão interno, com o objetivo de monitorar o eletrodo de referência (Gagné et al., 1980).

Para análise de medida de condutividade dos complexos sintetizados foi utilizado o Condutivímetro de bancada microprocessado mod. PHM.

A espectroscopia de infravermelho foi realizada em um espectrofotômetro de infravermelho com transformada de Fourier FTIR – 8300, Shimadzu e as amostras foram analisadas na forma de pastilhas de KBr.

As análises de C, H e N foram efetuadas no Departamento de Química Inorgânica da UFRJ pelo emprego de um analisador elementar Perkin-Elmer 2400.

Os espectros Mössbauer foram obtidos no Departamento de Física da Universidade Federal de Santa Catarina, num equipamento Wissel empregando modo de aceleração constante com geometria de transmissão, utilizando uma fonte de  $^{57}\text{Co}$  em matriz de Ródio com atividade de 20 mCi mantida a temperatura ambiente. Utilizou-se ferro metálico na calibração da energia e como referência para os deslocamentos isoméricos.

### 3.2. SÍNTESES ORGÂNICAS

Neste item serão descritas as sínteses dos ligantes e respectivos intermediários apresentados na monografia, os quais foram utilizados para a obtenção dos complexos de Fe(II) e Fe(III).



### 3.2.1. Síntese do bis-(2-metilpiridil)amina (BMPA)

A síntese do BMPA (Figura 11) foi realizada através do aprimoramento da rota sintética já descrita na literatura (Neves et al., 1995).

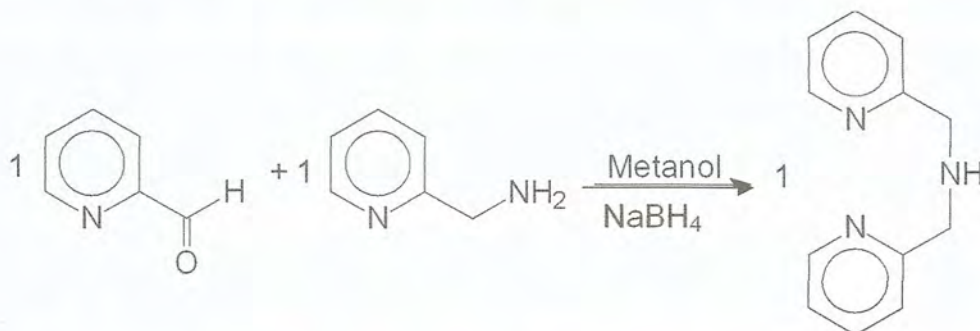


Figura 11. Esquema de síntese do BMPA.

Em um balão de fundo redondo foram adicionados 55 cm<sup>3</sup> de metanol. Este ficou sob agitação, em banho de gelo. Neste balão, adicionaram-se 5 cm<sup>3</sup> (0,0528 mol) de 2-carboxipiridilaldeído. Em seguida, acrescentaram-se vagarosamente 5,4 cm<sup>3</sup> (0,0528 mol) de 2-aminometilpiridina, originando uma coloração laranja. Ainda sob agitação, foram adicionadas pequenas quantidades de boroidreto de sódio, de cinco em cinco minutos, totalizando 2,000 g. A reação permaneceu em agitação durante uma noite, em temperatura ambiente. No dia seguinte, renovou-se o banho de gelo e promoveu-se a acidificação da solução até pH = 3, empregando-se HCl concentrado. A solução foi concentrada no evaporador rotatório a 50 °C. O óleo obtido foi solubilizado em 50 cm<sup>3</sup> de água destilada. Sucessivas extrações foram realizadas com diclorometano até que a fase orgânica se tornasse incolor. A fase orgânica foi descartada. A fase aquosa foi transferida para um béquer, a qual foi colocada sob agitação. Adicionou-se carbonato de sódio lentamente, até que a solução atingisse um pH = 10. Durante esta adição verificou-se borbulhamento de gás na solução, proveniente da eliminação de CO<sub>2</sub> gerado. Realizaram-se, novamente, várias extrações com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> até que a fase orgânica se apresentasse incolor. A fase orgânica foi transferida para um béquer ao qual foi adicionado MgSO<sub>4</sub> anidro, a fim de retirar todo resíduo de água presente nesta. Deixou-se a solução em repouso por 30



minutos. A solução foi filtrada e o produto foi submetido a uma análise prévia por TLC, a qual revelou a presença de apenas um produto. Utilizou-se como eluente uma mistura 1:1 de acetato de etila e metanol. Concentrou-se a solução no evaporador rotatório a 50 °C, obtendo-se um óleo fluido de coloração alaranjada. A massa obtida de BMPA foi de 7,292 g e o rendimento foi calculado em 69 %.

### 3.2.2. Síntese do 1-(bis-piridin-2-ilmetil-amino)-3-cloropropan-2-ol (HPCINOL)

A síntese do HPCINOL (Figura 12) foi realizada conforme descrito na literatura (Horn et al., 2005).

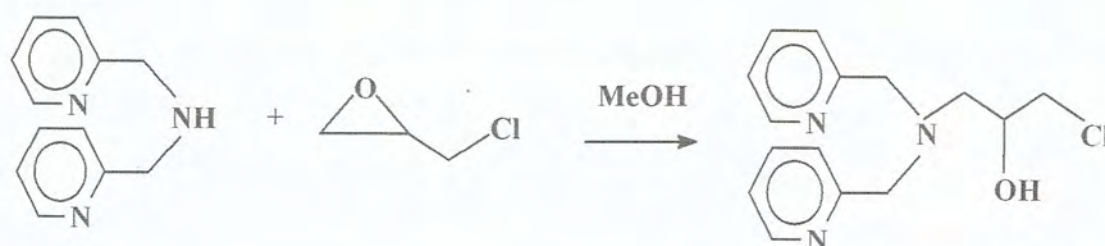


Figura 12. Esquema de síntese do HPCINOL.

Em um balão de fundo redondo pesaram-se 2,500 g de BMPA e adicionaram-se 30 cm<sup>3</sup> de metanol. A solução foi colocada sob constante agitação. Em seguida, adicionou-se 1,1 cm<sup>3</sup> de epicloridrina. O balão foi tampado e coberto com papel alumínio. A mistura reacional foi mantida sob agitação por 48 horas, apresentando coloração castanha. Após este tempo, através da análise por TLC, observou-se que não havia mais nenhum traço de BMPA na solução. Utilizou-se como eluente uma mistura 1:1 de acetato de etila e metanol. A solução foi concentrada no evaporador rotatório a 50 °C. Em seguida, diluiu-se o produto em 50 cm<sup>3</sup> de diclorometano. Sucessivas extrações com uma solução salina (solução aquosa saturada de NaCl com uma pequena quantidade de NaHCO<sub>3</sub>) foram realizadas, até que a fase aquosa ficasse incolor. Após cada extração, a fase aquosa foi descartada. Realizou-se uma nova análise por TLC comparando a



fase orgânica com a fase aquosa, utilizando como eluente uma mistura 1:1 de acetato de etila e metanol. Verificou-se que todo o produto estava na fase orgânica. Adicionou-se  $\text{MgSO}_4$  anidro à fase orgânica, a fim de retirar do produto toda água existente, e deixou-se a solução em repouso por 30 minutos. A solução foi filtrada e concentrada no evaporador rotatório a  $50\text{ }^\circ\text{C}$ . Obteve-se um óleo castanho avermelhado. Este foi pesado, obtendo-se 1,919 g e o rendimento calculado foi de 52 %.

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

O HBPA (Figura 13) foi sintetizado utilizando-se a metodologia previamente descrita na literatura (Neves et al., 1993).

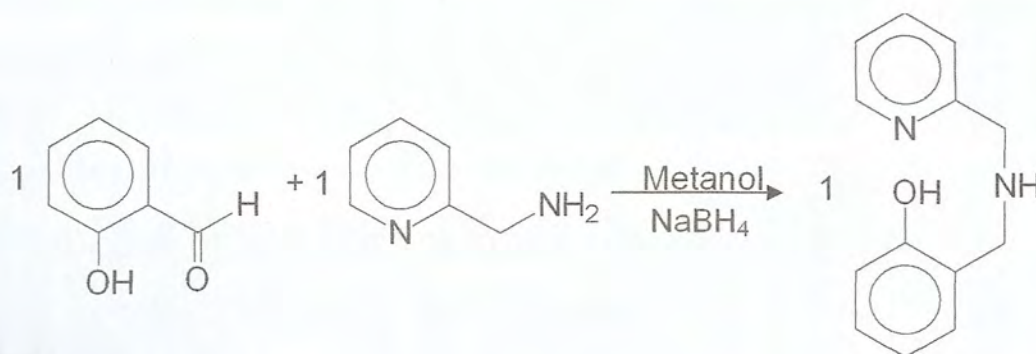


Figura 13. Esquema de síntese do HBPA.

A um balão de fundo redondo contendo uma solução metanólica ( $50\text{ cm}^3$ ) de salicilaldeído ( $5\text{ cm}^3$ , 0,047 mol), sob banho de gelo, adicionaram-se lentamente  $5\text{ cm}^3$  de 2-aminometilpiridina (0,048 mol). Após a adição da amina, a solução adquiriu uma coloração amarela bem intensa. A solução ficou sob agitação por 1 hora. Em seguida adicionou-se lentamente quantidade equimolar de boridreto de sódio (1,778 g). A solução foi deixada sob agitação, a temperatura ambiente, durante a noite. Concentrou-se a solução no evaporador



rotatório a 50 °C, obtendo-se um óleo de coloração laranja. Esse óleo foi dissolvido em diclorometano e sucessivas extrações foram realizadas empregando-se uma solução salina como a descrita anteriormente. As extrações foram realizadas até que a fase aquosa ficasse incolor. O produto foi submetido a uma análise prévia por TLC, a qual revelou a presença de apenas um composto. Utilizou-se metanol como eluente. À fase orgânica foi adicionado MgSO<sub>4</sub> anidro e após 30 minutos a mesma foi filtrada e concentrada no evaporador rotatório a 50 °C até a secura. Obteve-se deste modo um óleo amarelo que após 24 horas, começou a cristalizar, resultando em um sólido branco, o qual apresentou ponto de fusão igual a 63 °C, concordando com o observado na literatura (Neves et al., 1993). O rendimento obtido foi de 50 %, o que corresponde a 5,058 g de HBPA.

### 3.2.3. Síntese do N-(2-hidroxibenzil)-N-(2-piridilmetil)[(3-cloro)(2-hidroxi)]propilamina (H<sub>2</sub>BPCINOL)

O H<sub>2</sub>BPCINOL (Figura 14) foi sintetizado utilizando-se a metodologia previamente descrita na literatura (Horn et al., 2000).

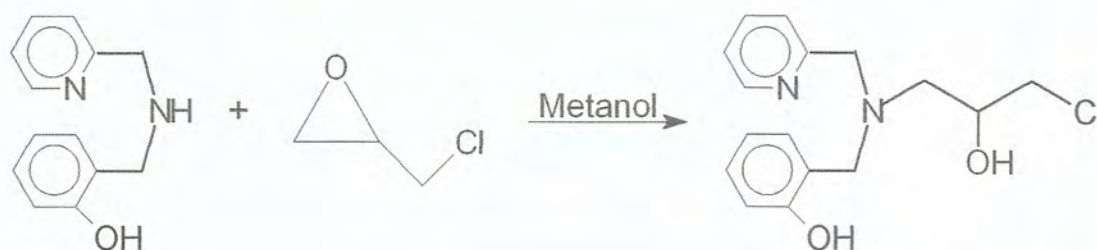


Figura 14. Esquema de síntese do H<sub>2</sub>BPCINOL.

Em um balão de fundo redondo, solubilizaram-se 2,400 g (11,2 mmol) de HBPA em 50 cm<sup>3</sup> de metanol. Em seguida, adicionou-se 1,2 cm<sup>3</sup> de epichloridrina (excesso de 20%) à solução. A solução foi mantida sob agitação por 24 horas em temperatura ambiente ao final das quais a solução apresentava uma coloração alaranjada. A solução foi concentrada no evaporador rotatório a 50 °C, obtendo-se

um óleo de coloração laranja avermelhado. Este óleo foi purificado por extração, sendo o mesmo dissolvido em diclorometano e esta solução foi extraída com solução salina até que a fase aquosa ficasse incolor. O produto foi submetido a uma análise prévia por TLC, a qual revelou a presença de apenas um produto. Utilizou-se metanol como eluente. A fase orgânica foi seca com  $\text{MgSO}_4$  anidro por 30 min, filtrada e concentrada no evaporador rotatório a  $50\text{ }^\circ\text{C}$  até a secura, obtendo-se um óleo laranja-claro límpido e denso. Obtiveram-se 3,312 g do composto e um rendimento de 97 %.

### 3.3. SÍNTESES INORGÂNICAS

Neste item serão descritas as sínteses dos complexos obtidos a partir da reação dos ligantes apresentados no item anterior com sais de ferro de Fe(II) e Fe(III).

#### 3.2.3. Síntese do Complexo $[\text{Fe}^{\text{III}}(\text{HPCINOL})(\text{Cl})_2]\cdot\text{NO}_3$ (1)

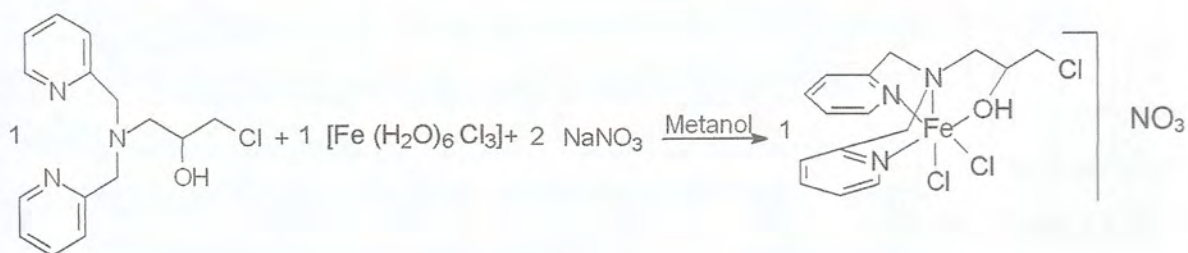


Figura 15. Esquema de síntese do complexo  $[\text{Fe}^{\text{III}}(\text{HPCINOL})(\text{Cl})_2]\cdot\text{NO}_3$ .

Em um balão de fundo redondo pesou-se 0,292 g do ligante HPCINOL, o qual foi dissolvido em  $5\text{ cm}^3$  de metanol. Em um béquer pesou-se 0,170 g de  $\text{NaNO}_3$ , o qual foi dissolvido em 10 gotas de água destilada. Em seguida, foram acrescentados 0,270 g de  $\text{FeCl}_3\cdot 6\text{H}_2\text{O}$  e  $5\text{ cm}^3$  de metanol a este béquer. Após



todo o cloreto férrico ter sido solubilizado, adicionou-se a mistura metanólica ao balão de fundo redondo. A reação foi colocada em refluxo por 4 horas e após este período a solução foi deixada em repouso para cristalizar. No dia seguinte a solução apresentava cristais amarelos, os quais foram isolados. Rendimento: 17 % ( $m = 0,0867$  g). Uma mistura de cristais vermelhos e amarelos intercrescidos cristalizou no dias seguintes, entretanto não foi possível separá-los.

### 3.2.3. Síntese do Complexo $\text{Fe}^{\text{II}}(\text{HPCINOL})(\text{Cl})_2$ (**2**)

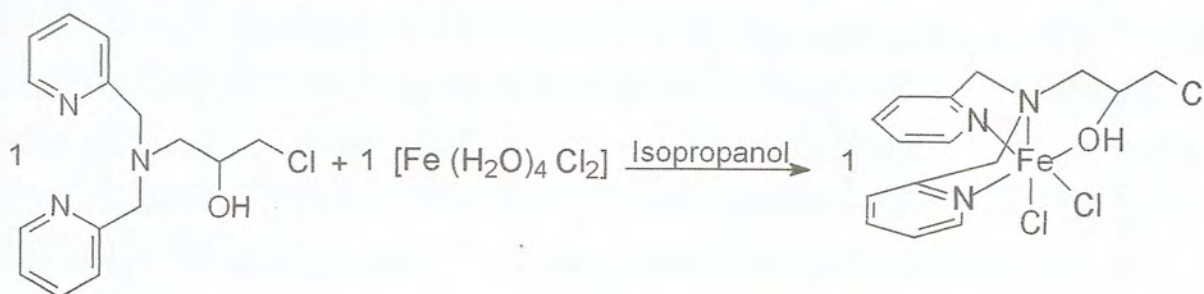


Figura 16. Esquema de síntese do complexo  $\text{Fe}^{\text{II}}(\text{HPCINOL})(\text{Cl})_2$ .

Esta reação foi realizada em atmosfera de argônio. Em um balão de fundo redondo pesou-se 0,584 g do ligante HPCINOL, o qual foi dissolvido em 20  $\text{cm}^3$  de isopropanol e colocou-se a solução em banho de gelo. Adicionou-se 0,398 g de sal de ferro à solução, havendo formação imediata de precipitado amarelo-esverdeado. A reação ficou sob agitação por 2 horas. O precipitado foi lavado com éter etílico e mantido em atmosfera de argônio. Rendimento: 77 % ( $m = 0,6477$  g).

### 3.2.3. Síntese do Complexo $[\text{Fe}^{\text{III}}(\text{HBPCINOL})(\text{Cl})_2]\cdot\text{H}_2\text{O}$ (3)

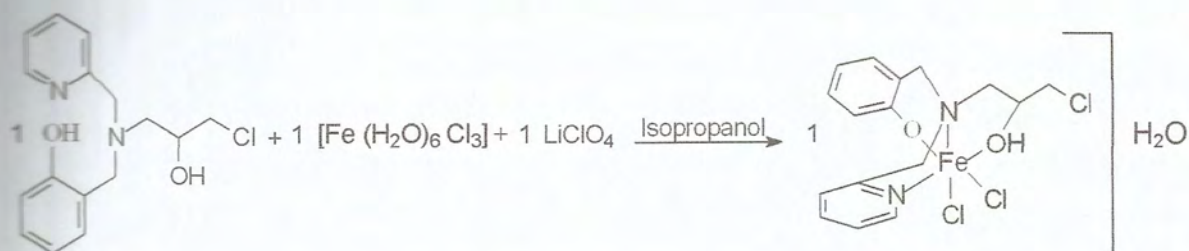


Figura 17. Esquema de síntese do complexo  $[\text{Fe}^{\text{III}}(\text{HBPCINOL})(\text{Cl})_2]\cdot\text{H}_2\text{O}$

A um balão de fundo redondo foi adicionado 0,306 g (1 mmol) do ligante  $\text{H}_2\text{BPCINOL}$ , o qual foi solubilizado em  $15 \text{ cm}^3$  de isopropanol. Em um béquer foram adicionados 0,270 g de  $\text{FeCl}_3\cdot 6\text{H}_2\text{O}$  e 0,106 g de  $\text{LiClO}_4$ . Estes foram solubilizados em  $15 \text{ cm}^3$  de isopropanol e transferidos para o balão de fundo redondo contendo a solução do ligante. A solução apresentou uma coloração azul e, após 10 minutos, havia a presença de precipitado azul escuro. A reação foi mantida sob agitação por 1 hora e 30 minutos, sendo filtrada após este período. O precipitado foi isolado, obtendo um rendimento de 83 % ( $m = 0,541 \text{ g}$ ).



## 4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 4.1. SÍNTESES ORGÂNICAS

As sínteses orgânicas são aqui discutidas do ponto de vista reacional e as caracterizações e discussões dos produtos obtidos são feitas através das RMN de  $^1\text{H}$  e de  $^{13}\text{C}$  dos mesmos.

#### 4.1.1. Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio e de Carbono

Na reação de síntese do BMPA ocorre inicialmente uma reação de condensação entre o aldeído e a amina, formando a base de Schiff. Em seguida, procede-se a redução deste produto através do  $\text{NaBH}_4$ . Desta forma, tal reação trata-se de uma aminação redutiva (Solomons e Fryhle, 2002).

No tocante à síntese do BMPA, a metodologia previamente descrita na literatura (Neves et al., 1995) purificava o composto através de uma coluna cromatográfica. Na síntese aqui descrita, optamos pela realização de um processo de acidificação, seguido de extração, o que fez com que a molécula de interesse fosse solúvel em meio aquoso. Esta etapa fez com que o produto se separasse de diversas impurezas que foram solúveis em meio orgânico. O isolamento da fase aquosa, que continha o sal do produto de interesse, seguida



de basificação e nova extração, fez com que o produto passasse a ser solúvel novamente em meio orgânico, podendo ser eficientemente isolado. Com esta metodologia, dispensou-se a etapa de purificação do composto por cromatografia em coluna uma vez que tal processo de purificação mostrou-se eficiente.

Uma vez que a síntese do BMPA foi realizada com base na literatura, as análises de ressonância magnética nuclear de hidrogênio e de carbono foram realizadas com o objetivo de se confirmar a obtenção deste ligante, bem como de verificar seu grau de pureza.

No espectro de RMN  $^1\text{H}$  para o BMPA (Figura 18) são observados seis sinais referentes ao composto. O simpleto localizado em 3,98 ppm é atribuído aos quatro hidrogênios alifáticos dos metilenos. Desta forma, o simpleto mostra que todos os hidrogênios possuem o mesmo ambiente químico e não acoplam com os hidrogênios do nitrogênio amínico. O sinal referente ao hidrogênio da amina secundária pode ser observado em 3,17 ppm, cujo pequeno alargamento evidencia uma alta velocidade de troca do hidrogênio N-H com o meio. Isto também vem a explicar o porquê dos hidrogênios dos metilenos não acoplarem com o hidrogênio N-H. Os sinais atribuídos aos hidrogênios aromáticos estão presentes na região dos hidrogênios menos protegidos (7,14 a 8,55 ppm), uma vez que a ressonância do anel torna estes átomos menos blindados (Silverstein e Webster, 2000).

Os resultados de RMN  $^1\text{H}$  para o composto BMPA e suas respectivas atribuições são apresentados na Tabela 1.

Tabela 1. Dados do espectro de RMN  $^1\text{H}$  do BMPA

$\delta$ observado (ppm)	Multiplicidade	J (Hz)	Número de hidrogênios	Atribuição
3,17	Simpleto	—	1,4	H (amina)
3,98	Simpleto	—	3,8	H alifático
7,14	Multiplete	—	1,9	Hc e Hc'
7,35	Dupleto	7,7	1,6	Ha e Ha'
7,64	Triplete	7,7	1,6	Hb e Hb'
8,55	Dupleto	4,4	2,0	Hd e Hd'



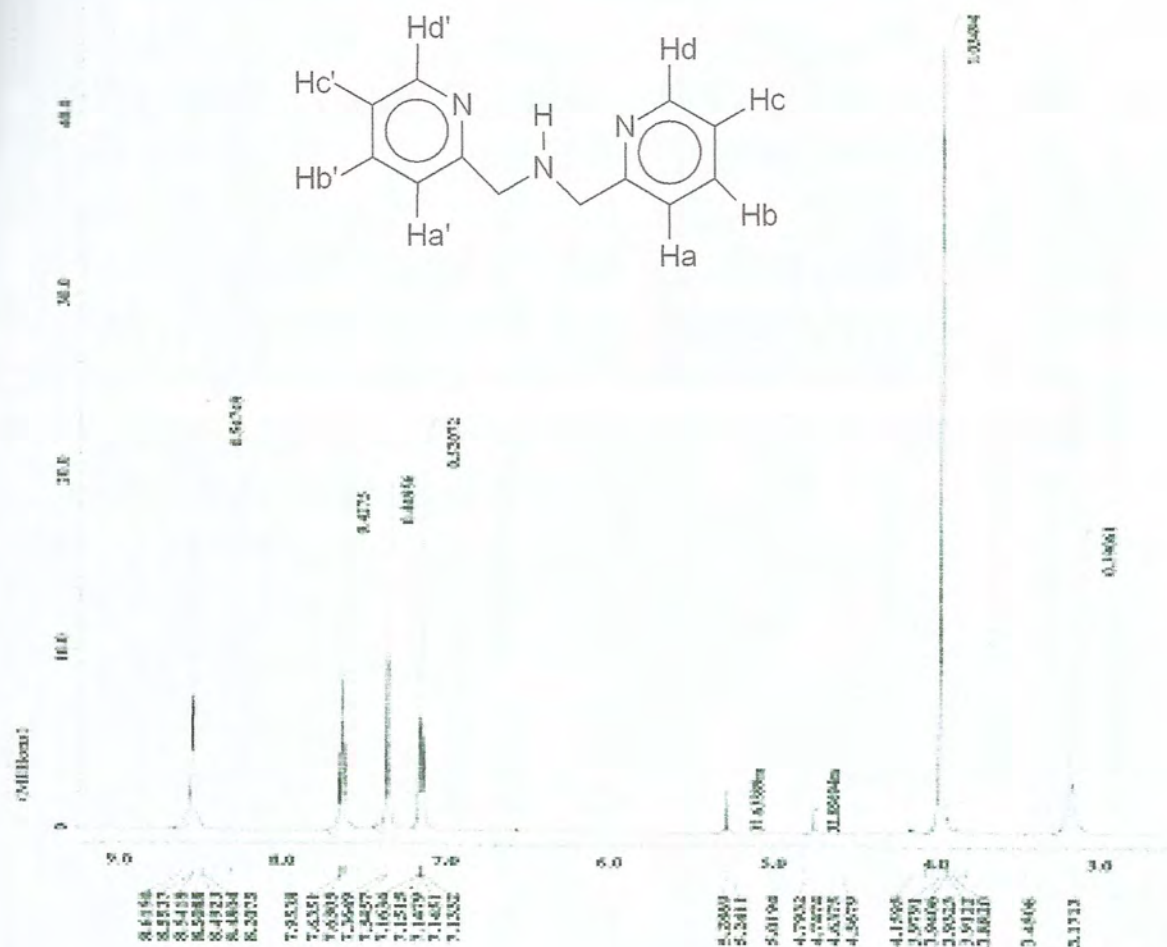


Figura 18. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do BIPA em  $\text{CDCl}_3$ .

O espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (APT) do BIPA mostrado na Figura 19 apresenta seis picos, os quais confirmam a presença de seis átomos de carbono em ambientes químicos diferentes. O pico localizado na região de campo alto (54,7 ppm) refere-se aos carbonos metilênicos, enquanto que os demais são atribuídos aos carbonos aromáticos. Por sua vez, o pico de menor intensidade com deslocamento de 159,6 ppm é correspondente ao carbono aromático substituído, pois intensidades de sinal relativamente baixas estão associadas a átomos de carbono não ligados a átomos de hidrogênio (Silverstein e Webster, 2000). O pico presente em 77 ppm é referente ao carbono do solvente.

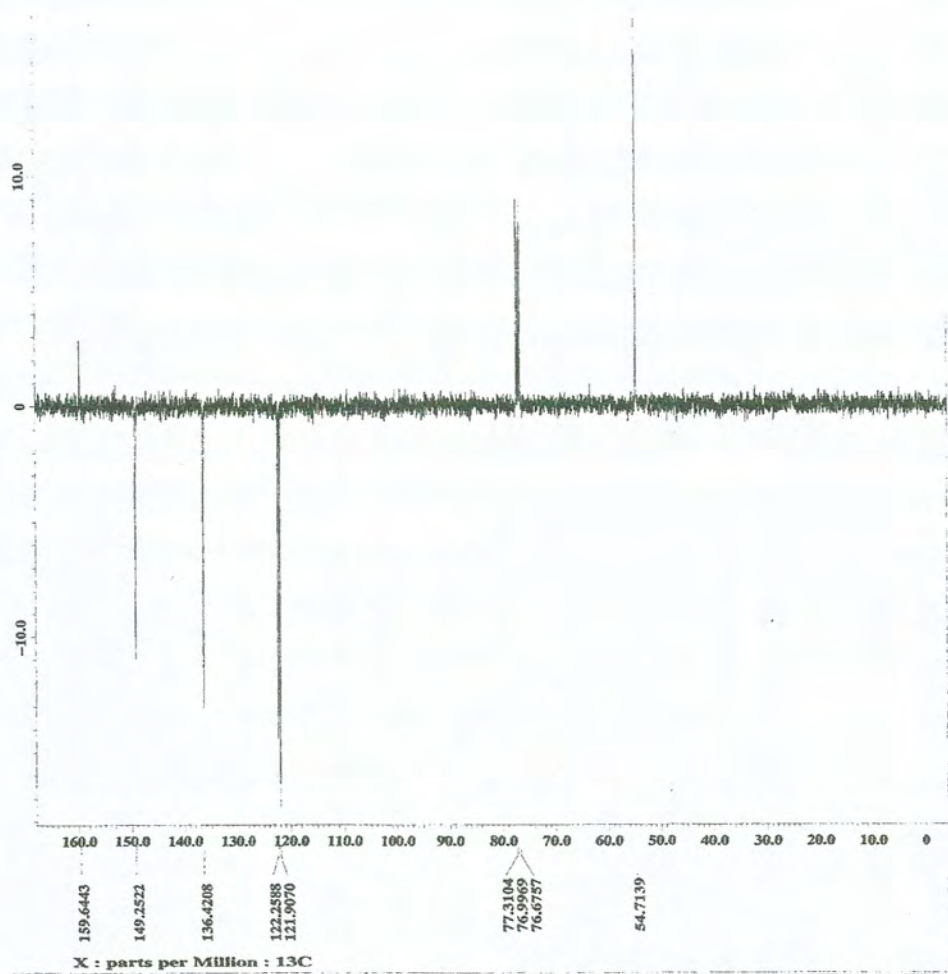


Figura 19. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (APT) do BMPA em  $\text{CDCl}_3$ .

O ligante HPCINOL foi sintetizado através de uma reação de ataque nucleofílico, onde o nitrogênio provoca a abertura do anel do epóxido (Solomons e Fryhle, 2000).

No tocante à síntese deste ligante, o qual foi uma adaptação de uma metodologia previamente descrita, a etapa de purificação também empregou um processo de extração que mostrou-se eficiente para a obtenção do mesmo. Na metodologia original, o produto era purificado por coluna cromatográfica.

O espectro de RMN  $^1\text{H}$  do ligante HPCINOL é apresentado na Figura 20.

Os hidrogênios aromáticos são representados pelos picos presentes entre 7,15 e 8,64 ppm, onde o pico em 8,64 ppm refere-se aos hidrogênios He e He' (Figura 20), os quais estão mais desblindados devido ao nitrogênio piridínico.



Na região de 3,91 a 4,02 ppm tem-se um multipeto atribuído a presença dos hidrogênios dos dois metilenos ligadas ao anel aromático, bem como do hidrogênio do carbono terciário e do álcool. Os hidrogênios Hc, Hc' correspondem aos picos presentes em 2,80 e 3,00 ppm, e os hidrogênios Ha, Ha' são observados em 3,53 ppm (Silverstein e Webster, 2000).

Nenhum pico é observado na região referente à amina secundária, o qual está presente no espectro do BMPA, o que vem mostrar que a amina terciária esperada na formação do ligante foi obtida.

Os resultados de RMN  $^1\text{H}$  para o composto HPCINOL e suas respectivas atribuições são apresentados na Tabela 2.

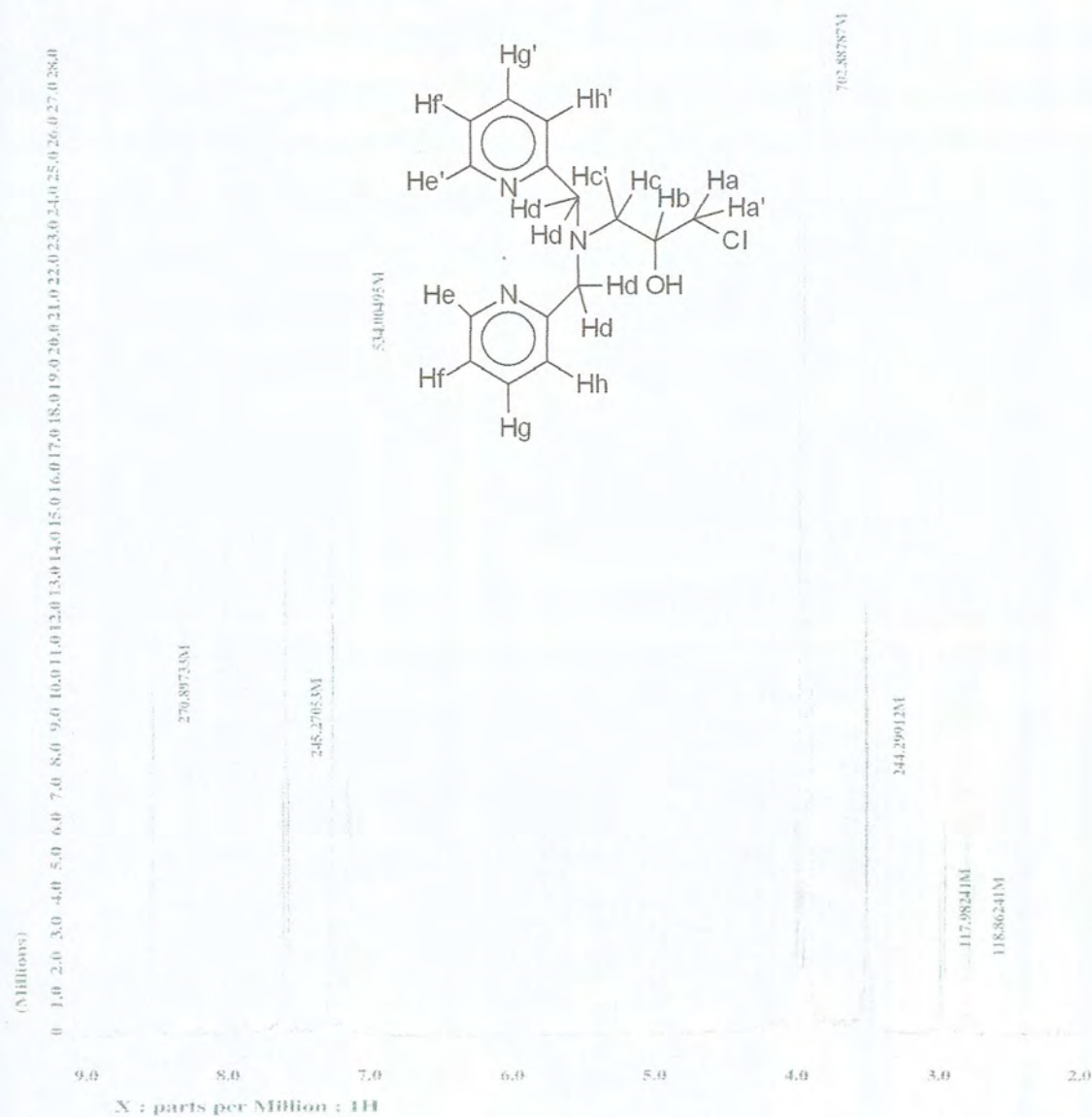
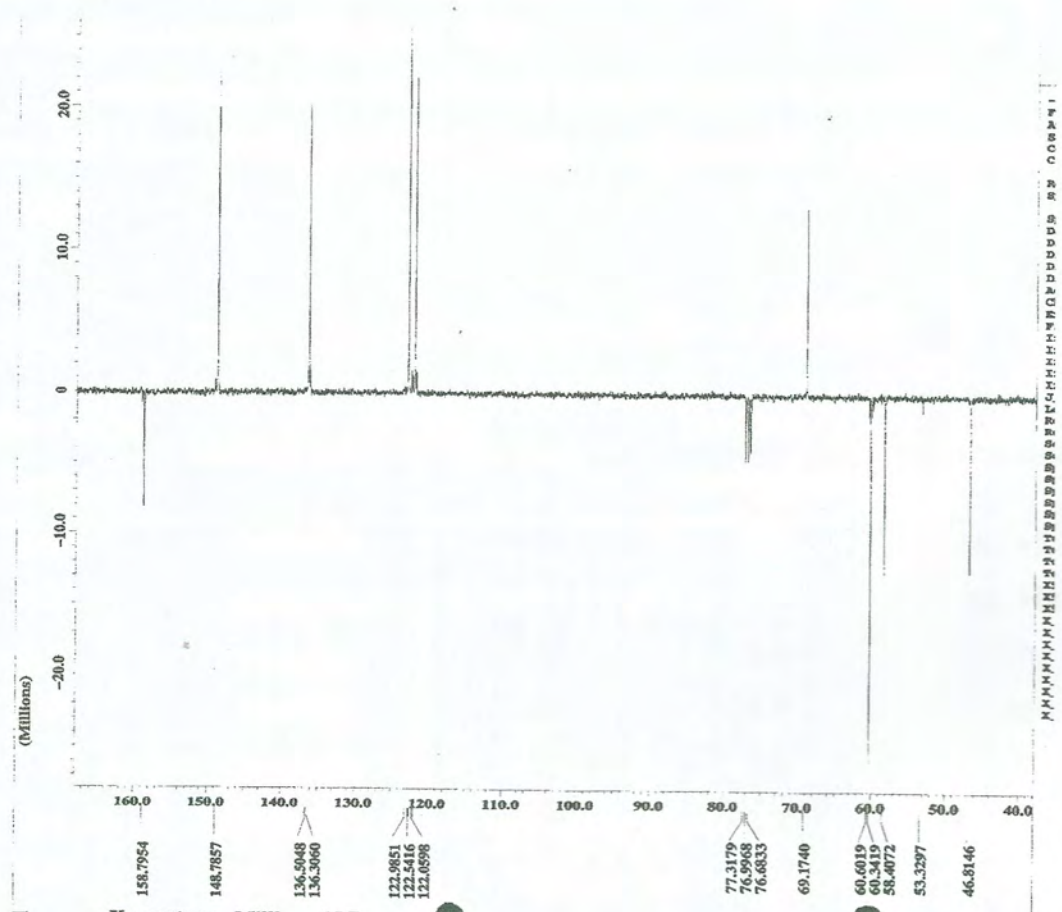


Figura 20. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do HPCINOL em  $\text{CDCl}_3$ .

Tabela 2. Dados do espectro de RMN  $^1\text{H}$  do HPCINOL

$\delta$ observado (ppm)	Multiplicidade	J (Hz)	Número de hidrogênios	Atribuição
2,80	Duplo duplete	13,4 / 8,8	1,0	Hc
3,00	Duplo duplete	13,6 / 2,9	1,0	Hc'
3,53	Multiplete	—	2,0	Ha e Ha'
3,91-4,02	Multiplete	—	6,0	Hb, 2 Hd, 2 Hd' e H (álcool)
7,15	Multiplete	—	2,0	Hg e Hg'
7,28	Duplo duplete	1,8	2,0	Hh e Hh'
7,60	Triplo Duplete	1,8	2,0	Hf e Hf'
8,54	Duplete	4,4	2,2	He e He'

Figura 21. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (APT) do HPCINOL em  $\text{CDCl}_3$ .



O espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (APT) do HPCINOL é apresentado na Figura 21. Tal espectro apresenta nove picos, os quais confirmam a presença dos nove átomos de carbono em ambientes químicos diferentes. Novamente, o pico de menor intensidade presente na região dos hidrogênios menos protegidos (aromático) é referente ao carbono aromático substituído. O pico localizado em 69,2 ppm corresponde ao carbono ligado ao grupo álcool, onde pode-se observar no espectro que carbonos ligados a apenas um hidrogênio estão posicionados para cima e aqueles carbonos ligados a dois ou nenhum hidrogênio estão posicionados para baixo. O pico em 77 ppm refere-se ao solvente.

Desta forma, os resultados de RMN  $^{13}\text{C}$  concordam com presença do ligante.

A reação de formação do HBPA é idêntica a do BMPA. Da mesma forma que para o BMPA, as análises de ressonância magnética nuclear de hidrogênio e de carbono foram realizadas com o objetivo de se confirmar a obtenção deste ligante, bem como de verificar seu grau de pureza uma vez que sua síntese já se encontra na literatura (Neves et al., 1993).

O espectro de RMN  $^1\text{H}$  do HBPA é apresentado na Figura 22 e a Tabela 3 apresenta os resultados de RMN  $^1\text{H}$  para o composto HBPA e suas respectivas atribuições.

Tabela 3. Dados do espectro de RMN  $^1\text{H}$  do HBPA

$\delta$ observado (ppm)	Multiplicidade	J (Hz)	Número de hidrogênios	Atribuição
3,93	Simpleto	—	2,0	Hb, Hb'
4,01	Simpleto	—	2,0	Ha, Ha'
6,79	Dupleto	7,32	0,8	Hh
6,86	Dupleto	8,04	0,9	Hg
6,96	Dupleto	7,32	0,8	Hj
7,16-7,26	Multipleto	—	3,3	Hc, He, Hi
7,66	Triplo Dupleto	1,84	1,0	Hd
8,58	Duplo dupleto	1,84	1,0	Hf



O espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (APT) do HPCINOL é apresentado na Figura 21. Tal espectro apresenta nove picos, os quais confirmam a presença dos nove átomos de carbono em ambientes químicos diferentes. Novamente, o pico de menor intensidade presente na região dos hidrogênios menos protegidos (aromático) é referente ao carbono aromático substituído. O pico localizado em 69,2 ppm corresponde ao carbono ligado ao grupo álcool, onde pode-se observar no espectro que carbonos ligados a apenas um hidrogênio estão posicionados para cima e aqueles carbonos ligados a dois ou nenhum hidrogênio estão posicionados para baixo. O pico em 77 ppm refere-se ao solvente.

Desta forma, os resultados de RMN  $^{13}\text{C}$  concordam com presença do ligante.

A reação de formação do HBPA é idêntica a do BMPA. Da mesma forma que para o BMPA, as análises de ressonância magnética nuclear de hidrogênio e de carbono foram realizadas com o objetivo de se confirmar a obtenção deste ligante, bem como de verificar seu grau de pureza uma vez que sua síntese já se encontra na literatura (Neves et al., 1993).

O espectro de RMN  $^1\text{H}$  do HBPA é apresentado na Figura 22 e a Tabela 3 apresenta os resultados de RMN  $^1\text{H}$  para o composto HBPA e suas respectivas atribuições.

Tabela 3. Dados do espectro de RMN  $^1\text{H}$  do HBPA

$\delta$ observado (ppm)	Multiplicidade	J (Hz)	Número de hidrogênios	Atribuição
3,93	Simpleto	—	2,0	Hb, Hb'
4,01	Simpleto	—	2,0	Ha, Ha'
6,79	Dupleto	7,32	0,8	Hh
6,86	Dupleto	8,04	0,9	Hg
6,96	Dupleto	7,32	0,8	Hj
7,16-7,26	Multipleto	—	3,3	Hc, He, Hi
7,66	Triplo Dupleto	1,84	1,0	Hd
8,58	Duplo dupleto	1,84	1,0	Hf



O espectro do HBPA apresenta dois simpletos na região de campo alto do espectro (3,93 e 4,01 ppm), os quais referem-se aos quatro hidrogênios metilênicos. Os demais picos são referentes aos hidrogênios aromáticos e encontram-se entre 6,78 e 8,59 ppm.

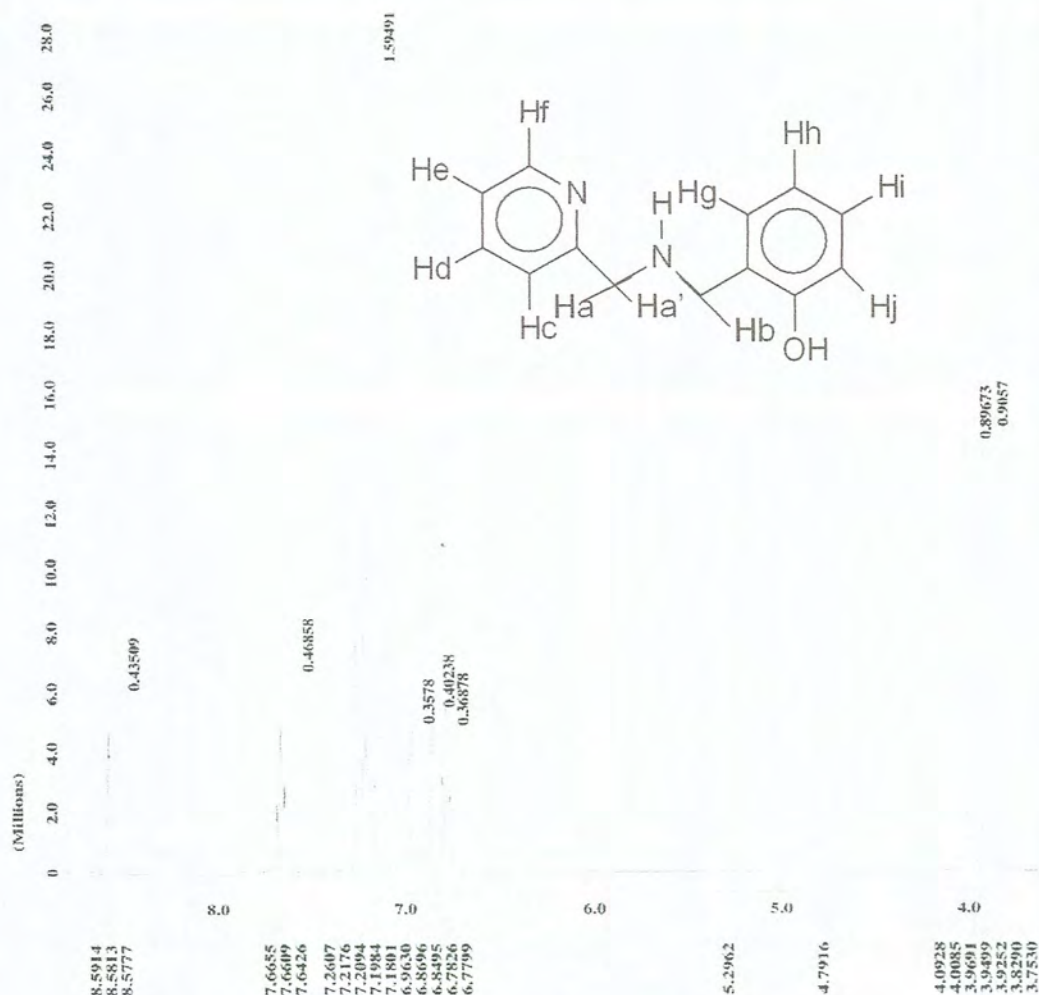


Figura 22. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do HBPA em  $\text{CDCl}_3$ .

O espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do HBPA (APT) é apresentado na Figura 23. Este apresenta doze picos, sendo que eram esperados treze picos para tal composto. Analisando-se o espectro verifica-se que o pico ausente refere-se a um dos carbonos aromáticos substituídos, uma vez que estes deveriam ser três e só são observados dois. Uma explicação plausível é a possível sobreposição de dois picos.

Da mesma forma observada para os espectros de RMN  $^{13}\text{C}$  (APT) anteriores, os picos localizados à esquerda no espectro correspondem aos carbonos aromáticos ( $\delta > 100$  ppm), enquanto que os outros referem-se aos carbonos alifáticos. Os picos voltados para baixo pertencem aos carbonos que não possuem nenhuma ou que possuem duas ligações com átomos de hidrogênio. O pico observado em 77 ppm é equivalente ao carbono do solvente.

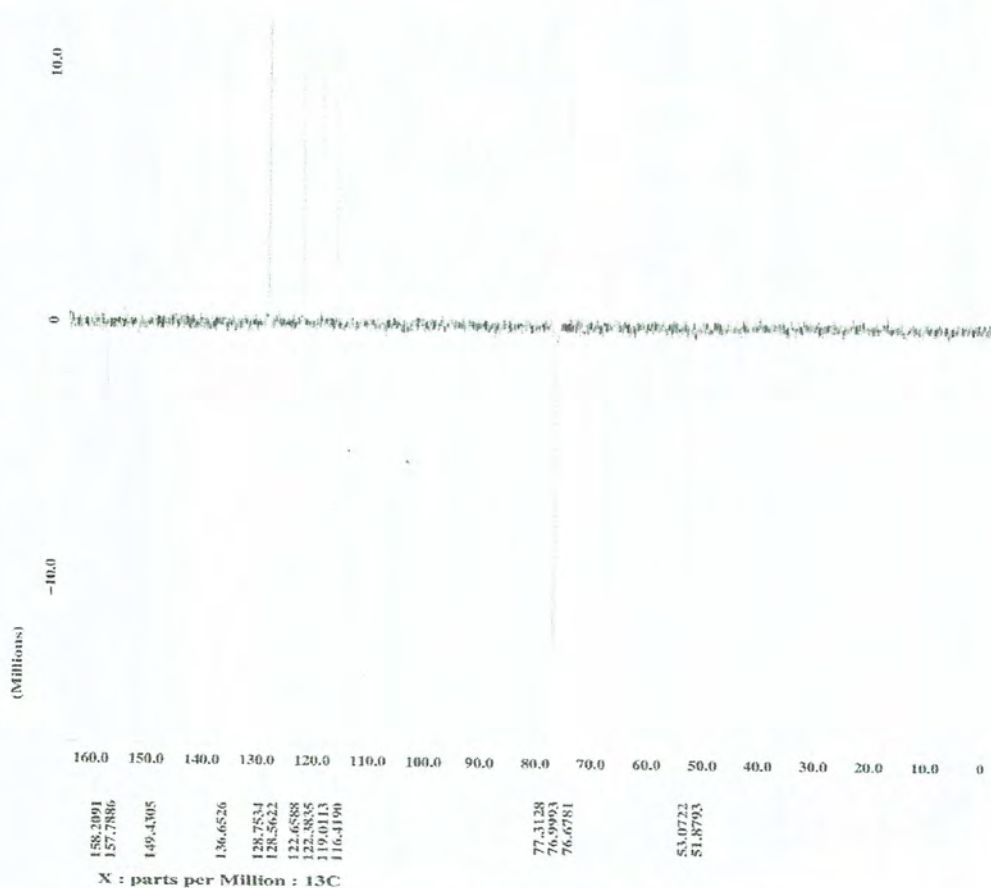


Figura 23. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (APT) do HBPA em  $\text{CDCl}_3$ .

A reação de síntese do ligante  $\text{H}_2\text{BPCINOL}$  também trata-se de uma reação de ataque nucleofílico, onde o nitrogênio provoca a abertura do anel do epóxido (Solomons e Fryhle, 2000).

O espectro de RMN  $^1\text{H}$  do ligante  $\text{H}_2\text{BPCINOL}$  é mostrado na Figura 24 e a partir dele foram obtidas as informações relatadas na Tabela 4.



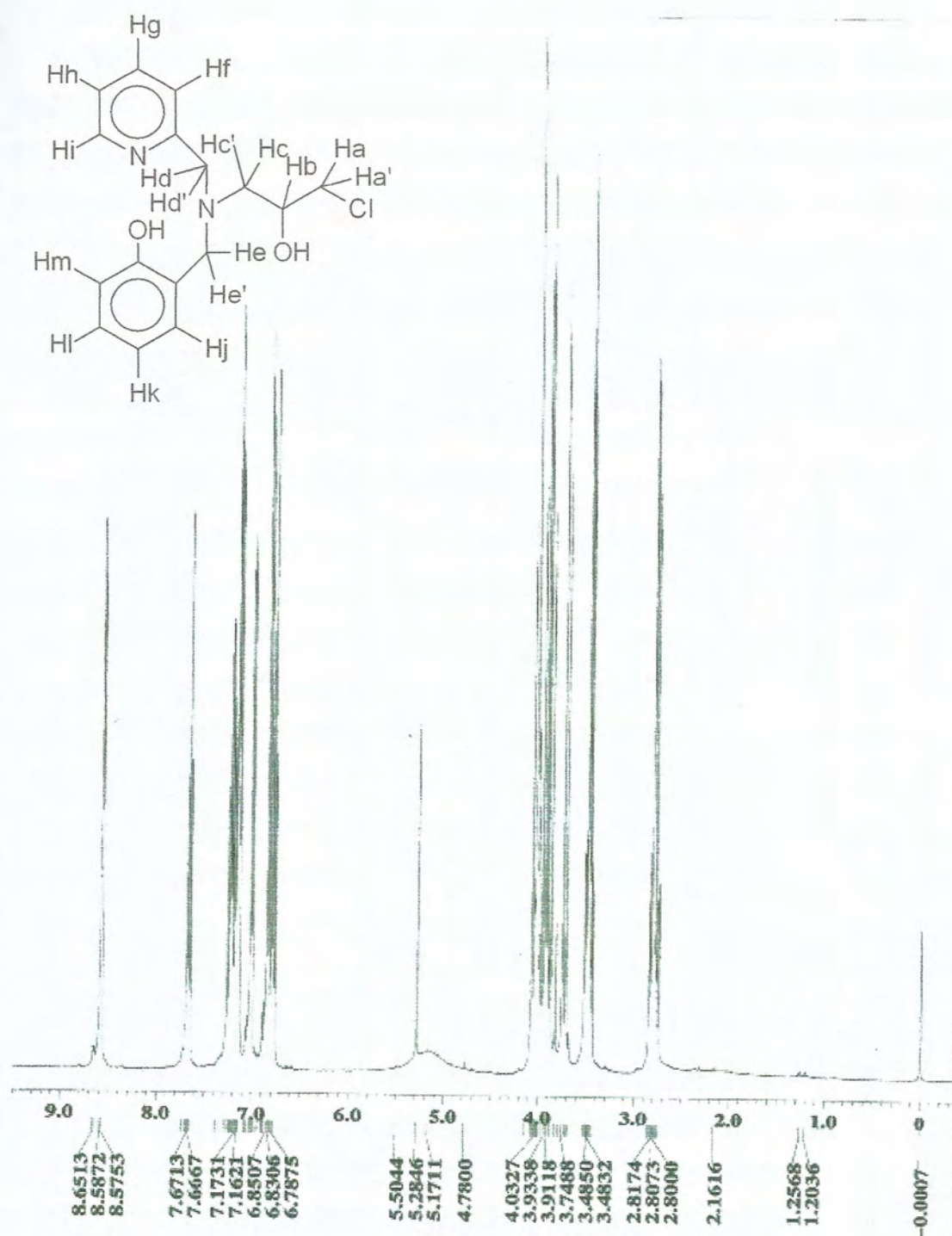


Figura 24. Espectro de RMN <sup>1</sup>H do H<sub>2</sub>BPCINOL em CDCl<sub>3</sub>.

A análise de RMN <sup>1</sup>H concorda com os dados da literatura (Horn et al., 2000). Analisando-se o espectro da Figura 24, observam-se 3 conjuntos de sinais na faixa de 2,80 a 4,1 ppm. Estes picos referem-se aos hidrogênios alifáticos, uma vez que tais hidrogênios geralmente encontram-se mais protegidos. Por

outro lado, os hidrogênios aromáticos normalmente encontram-se menos protegidos, sendo localizados do lado esquerdo do espectro (Silverstein e Webster, 2000). Assim, de acordo com espectro de RMN  $^1\text{H}$ , os picos referentes aos hidrogênios aromáticos encontram-se entre 6,83 e 8,58 ppm, gerando um total de 5 picos. Tais resultados confirmam a obtenção do ligante  $\text{H}_2\text{BPCINOL}$ .

Tabela 4. Dados do espectro de RMN  $^1\text{H}$  do  $\text{H}_2\text{BPCINOL}$

$\delta$ observado (ppm)	Multiplicidade	J (Hz)	Número de hidrogênios	Atribuição
2,72	Duplo duplete	13,4 / 8,1	1,0	Hc
2,82	Duplo duplete	13,5 / 4,0	1,0	Hc'
3,46	Duplo duplete	11,2 / 5,9	1,0	Ha
3,50	Duplo duplete	11,2 / 5,5	1,0	Ha'
4,07-3,72	Multiplete	—	5,0	Hb, Hd, Hd', He, He'
6,85-6,76	Multiplete	—	2,0	Hj, Hk
7,01	Duplete	7,32	1,0	Hm
7,26-7,14	Multiplete	—	3,2	Hh, Hf, Hl
7,67	Triplo duplete	1,8	1,0	Hg
8,58	Duplete	4,7	1,0	Hi

O espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (APT) do  $\text{H}_2\text{BPCINOL}$  é apresentado na Figura 25. Tal espectro apresenta 16 picos, os quais confirmam a presença dos 16 átomos de carbono em ambientes químicos diferentes. O pico localizado em 77 ppm é referente ao carbono do solvente. Similarmente aos demais espectros de RMN  $^{13}\text{C}$ , os carbonos aromáticos encontram-se à esquerda do espectro, enquanto os alifáticos apresentam-se à direita do mesmo. Neste espectro, os picos virados para cima são correspondentes àqueles carbonos que não possuem ligação com hidrogênio ou ainda àqueles carbonos que possuem duas ligações com hidrogênio. Desta forma, os resultados de RMN  $^{13}\text{C}$  confirmam a obtenção do ligante.



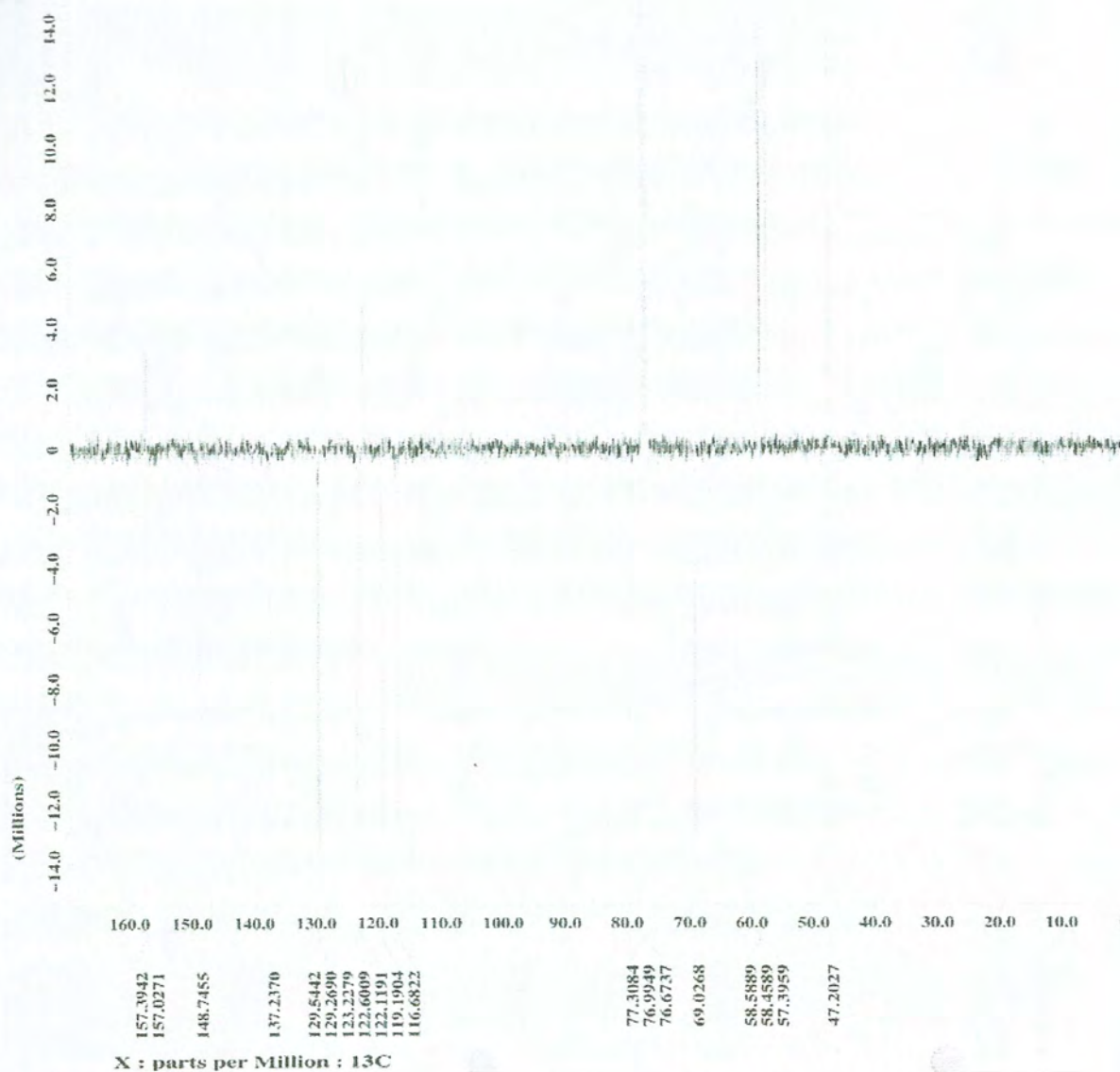


Figura 25. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (APT) do  $\text{H}_2\text{BPC}\ell\text{NOL}$  em  $\text{CDCl}_3$ .

#### 4.2. SÍNTESES INORGÂNICAS

Com os ligantes  $\text{HPC}\ell\text{NOL}$  e  $\text{H}_2\text{BPC}\ell\text{NOL}$  realizou-se um estudo de complexação com sais de ferro e caracterização dos produtos através de diversas técnicas físico-químicas, sendo apresentadas nos itens seguintes.

#### 4.2.1. Espectroscopia de Infravermelho

O espectro de infravermelho do complexo  $[\text{Fe}^{\text{III}}(\text{HPC}\ell\text{NOL})(\text{Cl})_2]\text{NO}_3$  (Figura 26) apresentou as bandas características do ligante HPCℓNOL, confirmado pela presença das bandas C=C e C=N do anel aromático, as quais estão presentes na região entre 1609 e 1443  $\text{cm}^{-1}$ . A presença do grupo piridínico pode ser avaliada também pelo aparecimento de apenas uma banda de elevada intensidade na região entre 600-800  $\text{cm}^{-1}$ . Uma única banda nesta região caracteriza a presença de anel benzênico 1,2-dissubstituído. A inserção de um heteroátomo no anel aromático lhe confere um caráter de anel substituído (Silverstein e Webster, 2000). Portanto, a presença do nitrogênio e de um metileno ligado em orto a este anel aromático, faz com que o mesmo comporte-se como um anel 1,2-dissubstituído. A presença de bandas em 3063 também indica a presença de anel aromático.

Uma banda larga centrada em 3434  $\text{cm}^{-1}$  pode ser atribuída à função fenol do ligante. A presença dos grupos metilênicos é confirmada pelo aparecimento da banda em 2976  $\text{cm}^{-1}$ . Assim o espectro de IV confirma a presença do ligante HPCℓNOL no complexo. O espectro também confirma a presença do contraíon nitrato, como indicado pela banda em 1385  $\text{cm}^{-1}$ .

Tabela 5. Principais frequências observadas no espectro de infravermelho do complexo  $[\text{Fe}^{\text{III}}(\text{HPC}\ell\text{NOL})(\text{Cl})_2]\text{NO}_3$  com suas respectivas atribuições

Frequência ( $\text{cm}^{-1}$ )	Atribuição	Frequência ( $\text{cm}^{-1}$ )	Atribuição
3434	$\nu$ O-H	1385	$\nu$ $\text{NO}_3$
3063	$\nu$ C-H aromático	1292	$\nu$ C-O
2976	$\nu$ C-H alifático	783	$\delta$ C-H aromático
1609; 1570; 1481; 1443	$\nu$ C=C e C=N		



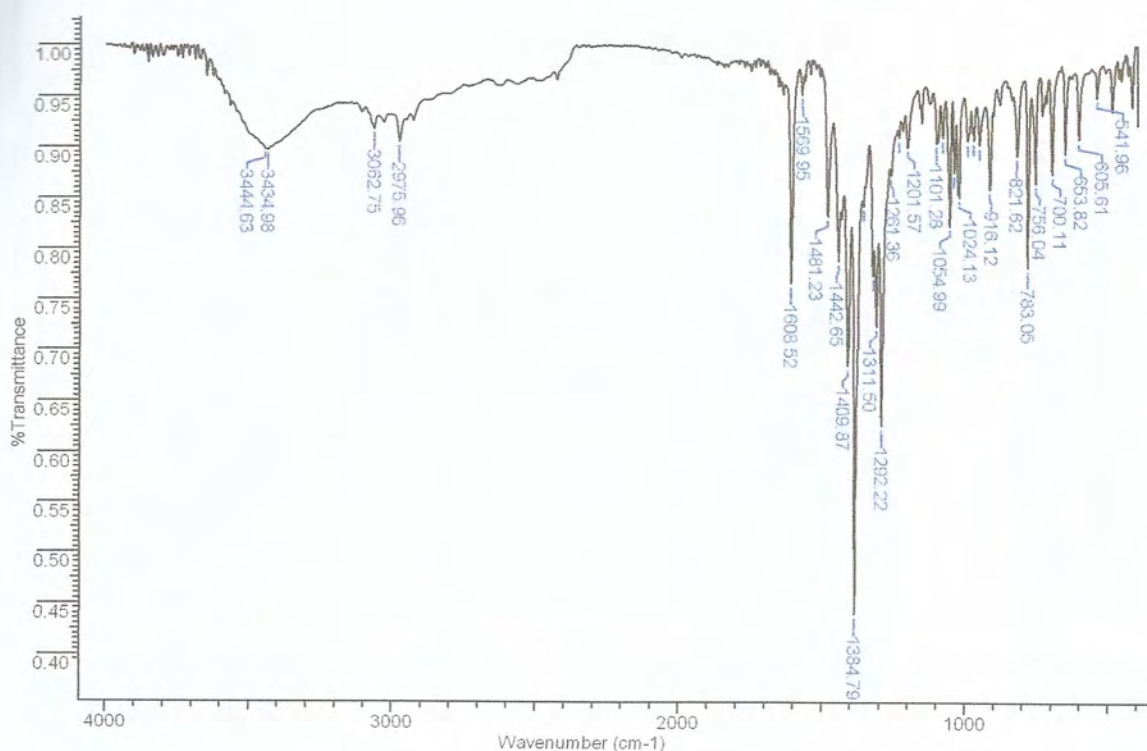


Figura 26. Espectro de infravermelho do complexo  $[\text{Fe}^{\text{III}}(\text{HPCINOL})(\text{Cl})_2] \cdot \text{NO}_3$ .

O espectro de infravermelho do  $\text{Fe}^{\text{II}}(\text{HPCINOL})(\text{Cl})_2$  é apresentado na Figura 27 e suas principais frequências, bem como suas respectivas atribuições, são apresentadas na Tabela 6. Este espectro exibe duas bandas alargadas na região de 3223 e 3437  $\text{cm}^{-1}$  as quais podem ser atribuídas à função fenol do ligante e a moléculas de água. Bandas relativas ao ligante (C=C e C=N do anel) também estão presentes neste espectro.

Tabela 6. Principais frequências observadas no espectro de infravermelho do complexo  $\text{Fe}^{\text{II}}(\text{HPCINOL})(\text{Cl})_2$  com suas respectivas atribuições

Frequência ( $\text{cm}^{-1}$ )	Atribuição	Frequência ( $\text{cm}^{-1}$ )	Atribuição
3223, 3437	$\nu$ O-H	1603; 1572; 1485; 1429	$\nu$ C=C e C=N
3058; 3018	$\nu$ C-H aromático	1290	$\nu$ C-O
2960; 2918	$\nu$ C-H alifático	770	$\delta$ C-H aromático

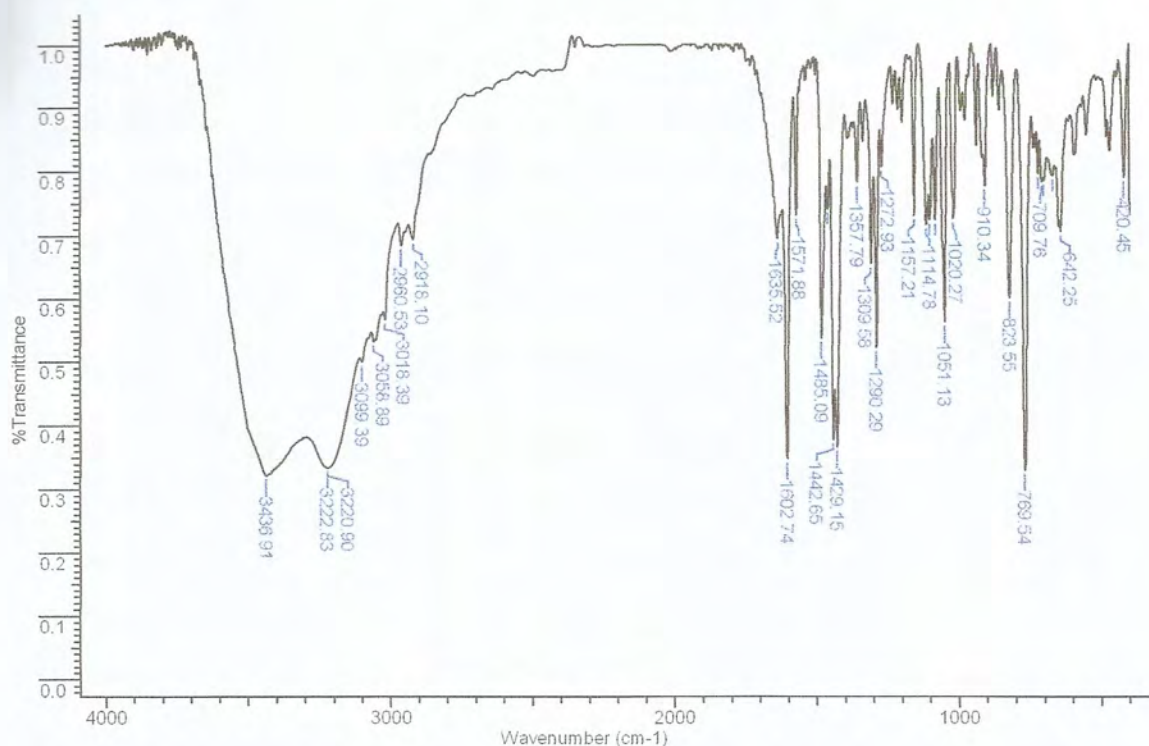


Figura 27. Espectro de infravermelho do complexo  $\text{Fe}^{\text{II}}(\text{HPCINOL})(\text{Cl})_2$ .

O espectro de infravermelho do  $[\text{Fe}^{\text{III}}(\text{HBPCINOL})(\text{Cl})_2] \cdot \text{H}_2\text{O}$  (Figura 28) apresenta um perfil similar ao do complexo  $\text{Fe}^{\text{II}}(\text{HPCINOL})(\text{Cl})_2$ , apresentando as bandas características do ligante  $\text{H}_2\text{BPCINOL}$ , bem como uma banda alargada centrada em  $3329 \text{ cm}^{-1}$  referente à função álcool do ligante. Observa-se também que o espectro não apresentou nenhum pico referente ao íon perclorato, revelando que este não está presente no complexo. Este resultado indica que a carga positiva do  $\text{Fe}^{\text{III}}$  é neutralizada pelos íons cloretos (dois) e pelo íon fenolato.

Tabela 7. Principais freqüências observadas no espectro de infravermelho do complexo  $[\text{Fe}^{\text{III}}(\text{HBPCINOL})(\text{Cl})_2] \cdot \text{H}_2\text{O}$  com suas respectivas atribuições

Freqüência ( $\text{cm}^{-1}$ )	Atribuição	Freqüência ( $\text{cm}^{-1}$ )	Atribuição
3329	$\nu$ O-H	1609; 1591; 1569; 1444	$\nu$ C=C e C=N
3057	$\nu$ C-H aromático	1278	$\nu$ C-O
2926	$\nu$ C-H alifático	768	$\delta$ C-H aromático



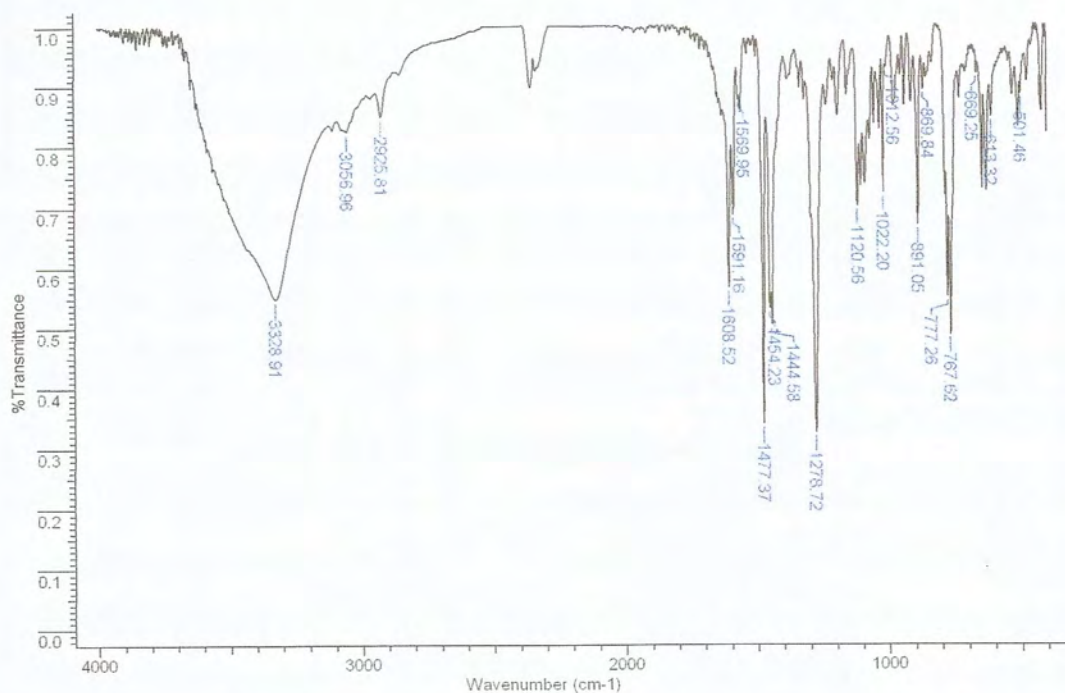


Figura 28. Espectro de infravermelho do complexo  $[\text{Fe}^{\text{III}}(\text{HBPCINOL})(\text{Cl})_2] \cdot \text{H}_2\text{O}$ .

#### 4.2.2. Análise de CHN

Análise de CHN foi obtida apenas para o complexo  $[\text{Fe}^{\text{III}}(\text{HBPCINOL})(\text{Cl})_2] \cdot \text{H}_2\text{O}$ . Os dados para a análise elementar deste complexo (Tabela 8) concordam com a presença de 1 átomo de ferro, 1 molécula do ligante  $\text{H}_2\text{BPCINOL}$  e dois íons cloreto, revelando que o complexo é uma espécie mononuclear. Os dados ainda concordam com uma molécula de água como solvente de cristalização, apresentando um peso molecular de  $450,55 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$ .

Tabela 8. Resultados de CHN do complexo  $[\text{Fe}^{\text{III}}(\text{HBPCINOL})(\text{Cl})_2] \cdot \text{H}_2\text{O}$

$\text{FeC}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3\text{Cl}_3$	%C	%H	%N
Valor encontrado	43,01	4,03	5,98
Valor calculado	42,84	4,04	6,24

#### 4.2.3. Condutivimetria

As medidas de condutividade dos complexos foram realizadas em DMF e os resultados obtidos são apresentados na Tabela 9.

Tabela 9. Resultados da análise condutivimétrica dos complexos sintetizados

Complexo	Condutividade ( $\Omega^{-1} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{cm}^2$ )	Espécie de eletrólito <sup>a</sup>
$[\text{Fe}^{\text{III}}(\text{HPC}\ell\text{NOL})(\text{Cl})_2] \cdot \text{NO}_3$	73,2	1:1
$\text{Fe}^{\text{II}}(\text{HPC}\ell\text{NOL})(\text{Cl})_2$	36,7	Não eletrólito
$[\text{Fe}^{\text{III}}(\text{HBPC}\ell\text{NOL})(\text{Cl})_2] \cdot \text{H}_2\text{O}$	22,7	Não eletrólito

<sup>a</sup> Atribuição conforme a referênica (Geary, 1971).

Com base nos dados da Tabela 9 conclui-se que o complexo  $[\text{Fe}^{\text{III}}(\text{HPC}\ell\text{NOL})(\text{Cl})_2]\text{NO}_3$  refere-se a uma espécie monocatiônica, enquanto que os complexos  $\text{Fe}^{\text{II}}(\text{HPC}\ell\text{NOL})(\text{Cl})_2$  e  $[\text{Fe}^{\text{III}}(\text{HBPC}\ell\text{NOL})(\text{Cl})_2] \cdot \text{H}_2\text{O}$  são compostos neutros.

O resultado obtido para **(3)**, concorda com a espectroscopia de infravermelho e a análise de CHN, as quais revelam que tal complexo não possui perclorato em sua estrutura.

#### 4.2.4. Caracterização eletroquímica

Os estudos eletroquímicos dos complexos sintetizados foram realizados utilizando-se as técnicas de voltametria cíclica e diferencial de pulso e o solvente utilizado foi acetonitrila. Para todos os complexos foram obtidos voltamogramas cíclicos nas velocidades 100, 75, 50 e 25  $\text{mV} \cdot \text{s}^{-1}$  e os voltamogramas de diferencial de pulso foram obtidos na velocidade 50  $\text{mV} \cdot \text{s}^{-1}$ . Os dados para os voltamogramas são apresentados na Tabela 10 e os potenciais são dados vs ENH. Para os complexos **(1)** e **(2)** foi necessário utilizar a voltametria diferencial



de pulso para obter os valores de  $E_{1/2}$  dos mesmos, tendo em vista que nos experimentos de voltametria cíclica os processos redox destas espécies eram sobrepostos ao do padrão interno ferroceno.

Tabela 10. Resultados dos voltamogramas cíclicos dos complexos sintetizados

Complexo	$E_{1/2}$ ( $\text{Fe}^{\text{III}} \rightarrow \text{Fe}^{\text{II}}$ (V))
$[\text{Fe}^{\text{III}}(\text{HPC}\ell\text{NOL})(\text{Cl})_2]\cdot\text{NO}_3$	0,317
$\text{Fe}^{\text{II}}(\text{HPC}\ell\text{NOL})(\text{Cl})_2$	0,292
$[\text{Fe}^{\text{III}}(\text{HBPC}\ell\text{NOL})(\text{Cl})_2]\cdot\text{H}_2\text{O}$	$7,25 \times 10^{-3}$

O complexo **(1)** apresentou um processo redox quase reversível ( $\Delta E_p = 100$  mV) (Kissinger e Heineman, 1984) (Figura 29). O voltamograma foi obtido em diferentes velocidades de varredura, onde foi possível observar a reprodutibilidade do processo redox.

O processo redox observado para **(1)** apresentou valores de potenciais anódicos e catódicos muito próximos dos valores característicos do ferroceno. Assim, para obter o valor de  $E_{1/2}$  do complexo **(1)** vs ENH utilizou-se análise de diferencial de pulso, a qual revelou  $E_{1/2} = 0,317$  V.

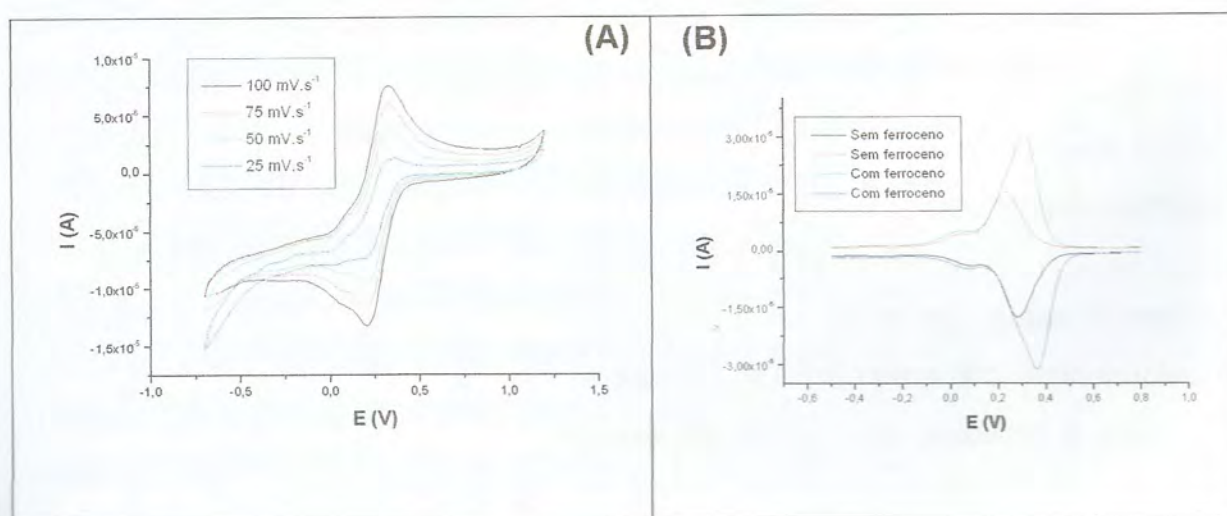


Figura 29. Voltamograma cíclico nas velocidades de varredura 100, 75, 50 e  $25 \text{ mV}\cdot\text{s}^{-1}$  **(A)** e diferencial de pulso com e sem ferroceno **(B)** do complexo  $[\text{Fe}^{\text{III}}(\text{HPC}\ell\text{NOL})(\text{Cl})_2]\text{NO}_3$



O voltamograma cíclico obtido para o complexo **(2)** (Figura 30) é bastante similar ao voltamograma do **(1)**, sendo também caracterizado como um processo quase reversível.

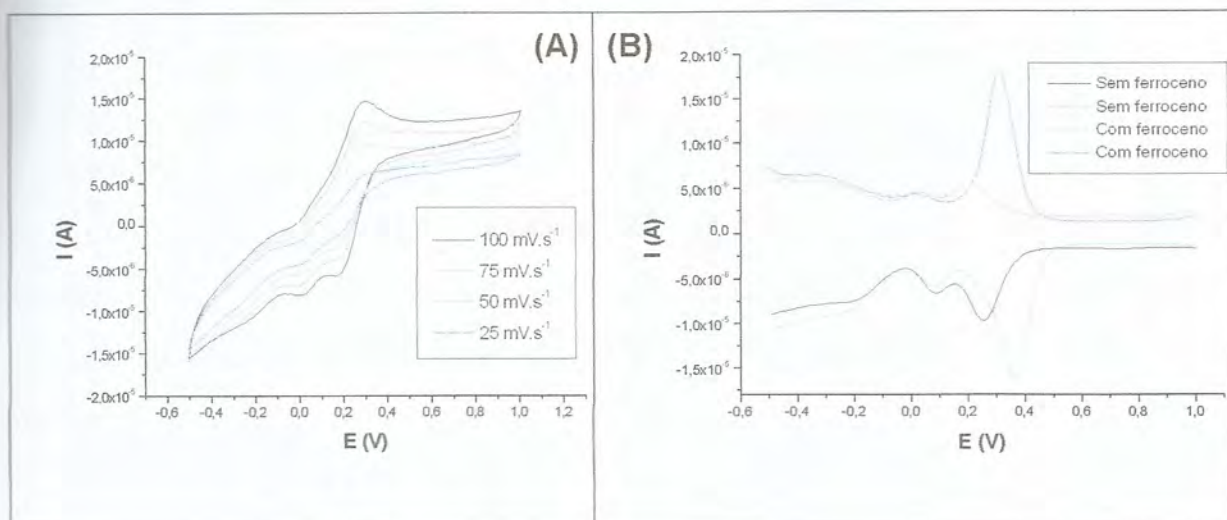


Figura 30. Voltamograma cíclico nas velocidades de varredura 100, 75, 50 e 25  $\text{mV}\cdot\text{s}^{-1}$  (A) e diferencial de pulso com e sem (B) do complexo  $\text{Fe}^{\text{II}}(\text{HPC}\ell\text{NOL})(\text{Cl})_2$ .

A análise de diferencial de pulso revelou um valor de  $E_{1/2} = 0,292$  V. Entretanto, o voltamograma de **(2)** também apresentou um segundo processo redox, o qual não era esperado para este complexo, considerando-se a estrutura proposta. Tal processo pode ser decorrente de impurezas presentes em **(2)**, as quais foram confirmadas pelo espectro Mössbauer do composto (ver abaixo).

O voltamograma cíclico do complexo **(3)** é apresentado na Figura 31, na qual pode-se observar a reprodutibilidade dos processos redox empregando-se diferentes velocidades de varredura.

O voltamograma apresenta apenas um processo redox, quase reversível ( $\Delta E_p = 100$  mV), o que indica tratar-se de um composto mononuclear, concordando com os resultados da análise elementar. Este processo é referente ao par redox  $\text{Fe}^{\text{III}}/\text{Fe}^{\text{II}}$ .

O valor de  $E_{1/2}$  ( $7,25 \times 10^{-3}$  V) revela que o ligante  $\text{H}_2\text{BPC}\ell\text{NOL}$  estabiliza a forma  $\text{Fe}^{\text{III}}$  melhor que o ligante  $\text{HPC}\ell\text{NOL}$ . No caso deste último, os valores dos potenciais redox indicam que a espécie  $\text{Fe}^{\text{II}}$  pode ser facilmente estabilizada.



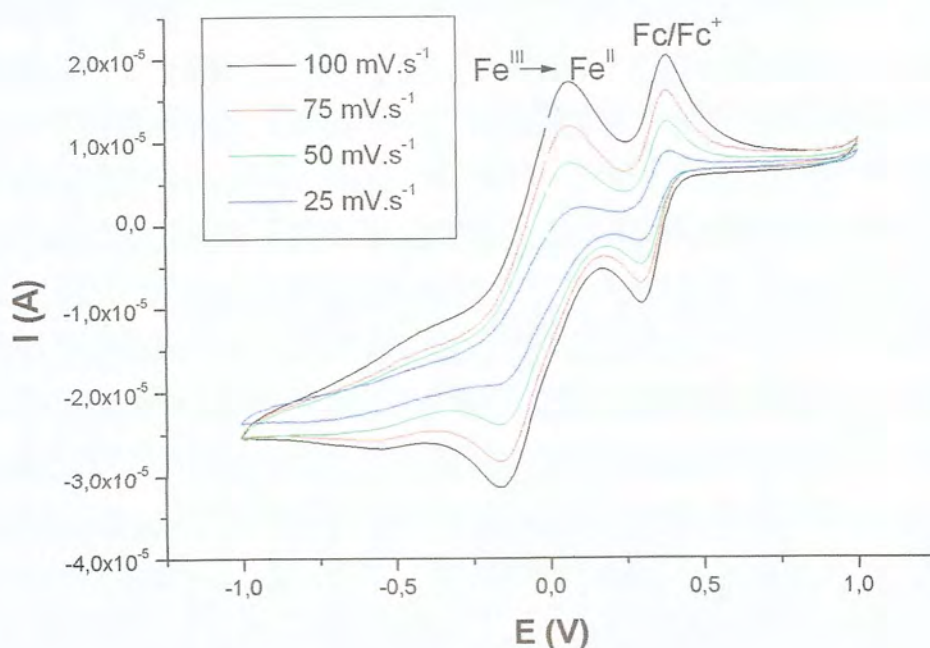


Figura 31. Voltamograma cíclico do complexo  $[\text{Fe}^{\text{III}}(\text{HBPC})(\text{NOL})(\text{Cl})_2] \cdot \text{H}_2\text{O}$  com ferroceno, obtido nas velocidades de varredura 100, 75, 50 e 25  $\text{mV} \cdot \text{s}^{-1}$ .

#### 4.2.5. Espectroscopia Eletrônica

As soluções para a espectroscopia eletrônica foram feitas em acetonitrila nas concentrações  $1,0 \times 10^{-4}$ ;  $7,5 \times 10^{-5}$ ;  $5,0 \times 10^{-5}$  e  $2,5 \times 10^{-5} \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$ . Os resultados obtidos da espectroscopia eletrônica de cada complexo sintetizado estão apresentados na Tabela 11.

Para os complexos de  $\text{Fe}(\text{III})$  spin alto (configuração  $d^5$ ) as transições eletrônicas são proibidas por Spin (transições que implicam na mudança do número de elétrons desemparelhados) e também proibidas por Laporte (transições que envolvem a redistribuição dos elétrons numa mesma camada eletrônica) (Huheey et al., 1993). Considerando-se apenas estas observações espera-se que os complexos de ferro(III) não apresentem bandas no espectro eletrônico referentes a transições d-d.

Observando-se o espectro eletrônico de **(1)** (Figura 32) verifica-se uma banda intensa em 255 nm e um ombro em 351 nm. A absorção verificada no

comprimento de onda menor é atribuída a transições de transferência de carga intraligante  $\pi \rightarrow \pi^*$ , a qual é característica de compostos derivados de piridina (Silverstein e Webster, 2000). Por outro lado, bandas próximas de 300 e 360 nm também são atribuídas a transições de transferência de carga, atribuídas a transições de transferência de carga  $Cl \rightarrow Fe^{III}$  (Carvalho et al., 2005). Assim, o espectro eletrônico de **(1)** confirma a presença do ligante, bem como dos íons cloreto no complexo.

Um gráfico das concentrações vs as absorvâncias foi obtido para as duas transições e o valor de  $\epsilon$  foi encontrado, sendo apresentado na Tabela 11. Os valores observados de  $\epsilon$  são compatíveis com processos de transferência de carga (Huheey et al., 1993).

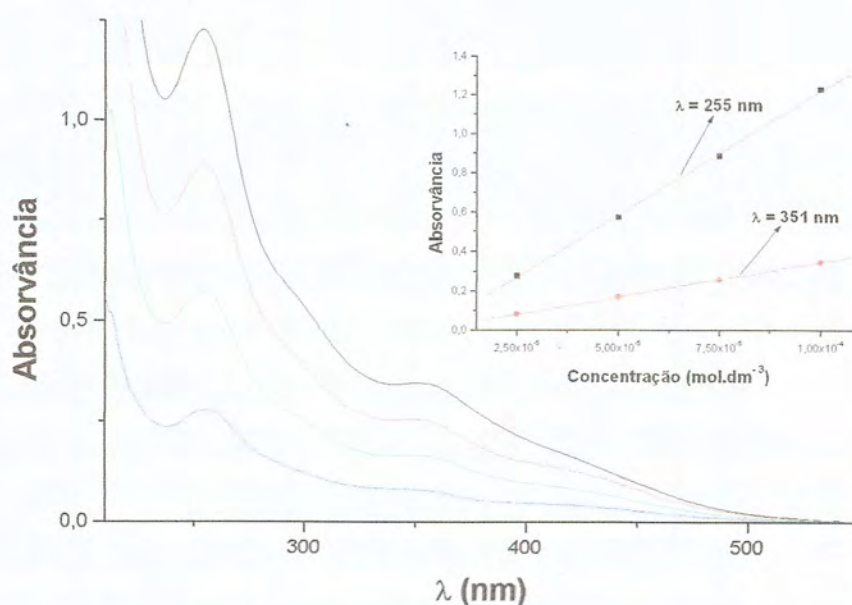


Figura 32. Espectro eletrônico do complexo  $[Fe^{III}(HPC(NOL)(Cl)_2].NO_3$ .

O espectro eletrônico de **(2)** apresentado na Figura 33 é bastante similar ao de **(1)**, onde também observa-se a transição referente aos compostos derivados de piridina em 256 nm.



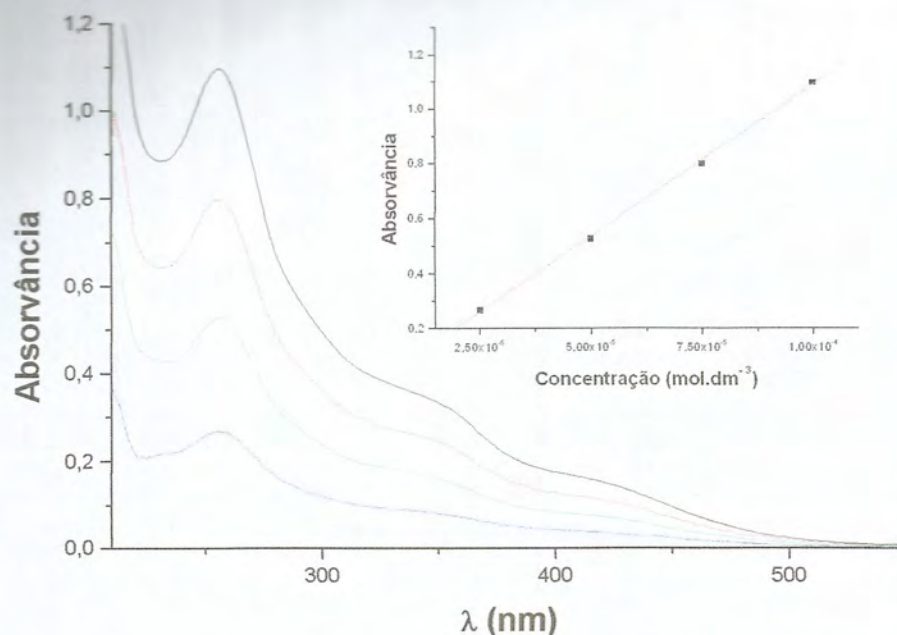


Figura 33. Espectro eletrônico do complexo  $\text{Fe}^{\text{II}}(\text{HPC})(\text{NOL})(\text{Cl})_2$ .

O espectro eletrônico de **(3)** (Figura 34) é ligeiramente diferente dos demais espectros. Este, além de apresentar as bandas de transições referentes aos compostos de piridina (275 nm) e às transições  $\text{Cl} \rightarrow \text{Fe}^{\text{III}}$  (356 nm), ainda apresenta uma terceira transição em 578 nm. Isto era esperado para tal composto, pois este apresenta um grupo fenolato do ligante coordenado ao ferro. Compostos de  $\text{Fe}^{\text{III}}$  que apresentam grupos fenolatos coordenados ao centro metálico apresentam bandas características de transições de transferência de carga localizadas na região do visível (Gaber et al., 1974). Desta forma é possível explicar o aparecimento de três bandas no espectro de **(3)**.

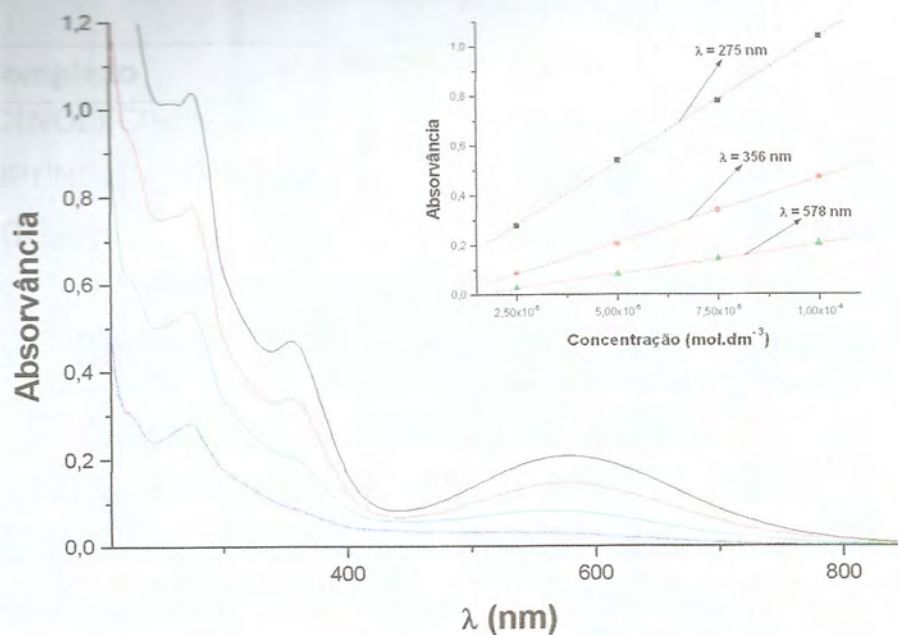


Figura 34. Espectro eletrônico do complexo  $[\text{Fe}^{\text{III}}(\text{HBPC}\ell\text{NOL})(\text{Cl})_2]\cdot\text{H}_2\text{O}$ .

Tabela 11. Resultados dos espectros eletrônicos para os complexos sintetizados

Complexo	$\lambda_{\text{máx}}$ (nm)	$\epsilon$ ( $\text{dm}^3\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$ )	Atribuição
$[\text{Fe}^{\text{III}}(\text{HPC}\ell\text{NOL})(\text{Cl})_2]\cdot\text{NO}_3$	255	$1,3 \times 10^4$	Intraligante $\pi \rightarrow \pi^*$
	351	$3,6 \times 10^3$	TC Cl $\rightarrow \text{Fe}^{\text{III}}$
$\text{Fe}^{\text{II}}(\text{HPC}\ell\text{NOL})(\text{Cl})_2$	256	$1,1 \times 10^4$	Intraligante $\pi \rightarrow \pi^*$
	275	$1,0 \times 10^4$	Intraligante $\pi \rightarrow \pi^*$
$[\text{Fe}^{\text{III}}(\text{HBPC}\ell\text{NOL})(\text{Cl})_2]\cdot\text{H}_2\text{O}$	356	$5,1 \times 10^3$	TC Cl $\rightarrow \text{Fe}^{\text{III}}$
	578	$2,4 \times 10^3$	TC fenolato $\rightarrow \text{Fe}^{\text{III}}$

#### 4.2.6. Espectroscopia Mössbauer

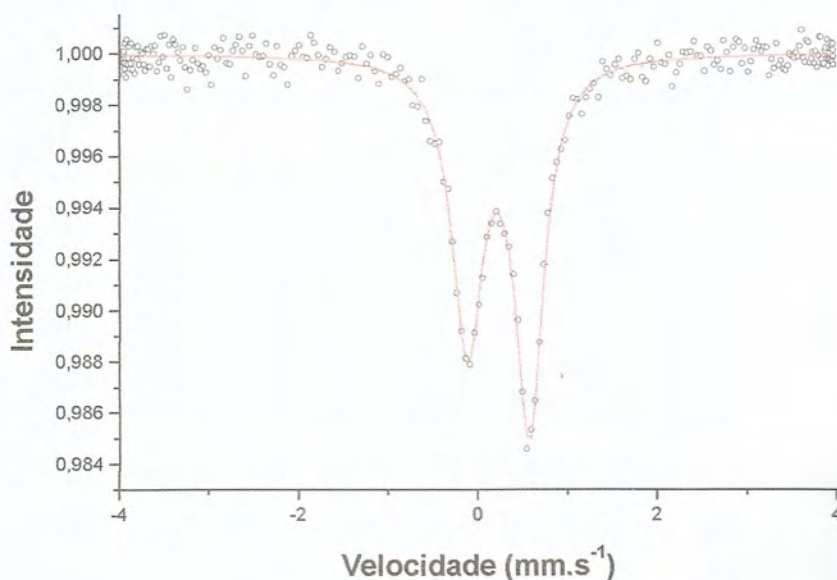
A espectroscopia Mössbauer dos complexos estudados foi realizada a 298 K e os resultados obtidos são apresentados na Tabela 12.



Tabela 12. Resultados obtidos pela espectroscopia Mössbauer

Complexo	Atribuição	IS ( $\text{mm}\cdot\text{s}^{-1}$ )	QS ( $\text{mm}\cdot\text{s}^{-1}$ )
$[\text{Fe}^{\text{III}}(\text{HPC}\ell\text{NOL})(\text{Cl})_2]\cdot\text{NO}_3$	$\text{Fe}^{\text{III}} (\text{N}_3\text{O}_1\text{Cl}_2)$	0,28	0,69
$\text{Fe}^{\text{II}}(\text{HP}\ell\text{INOL})(\text{Cl})_2$	$\text{Fe}^{\text{II}} (\text{N}_3\text{O}_1\text{Cl}_2)$	0,99	2,37
$[\text{Fe}^{\text{III}}(\text{HBPC}\ell\text{NOL})(\text{Cl})_2]\cdot\text{H}_2\text{O}$	$\text{Fe}^{\text{III}} (\text{N}_2\text{O}_2\text{Cl}_2)$	0,38	0,98

Na espectroscopia Mössbauer o deslocamento isomérico (IS) está relacionado com a influência da densidade eletrônica do orbital de valência sobre o núcleo atômico, sendo diretamente influenciado pelo estado de oxidação e pelos grupos ligantes coordenados. Por sua vez, o desdobramento quadrupolar (QS) relaciona-se com a distribuição das cargas sobre o núcleo. Assim, baixos valores de QS indicam compostos mais simétricos ou com a distribuição eletrônica equivalente em todos os orbitais de valência, enquanto que valores maiores revelam compostos com geometria mais distorcida ou com distribuição eletrônica desigual nos orbitais de valência (Bancroft e Platt, 1972).

Figura 35. Espectro Mössbauer do complexo  $[\text{Fe}^{\text{III}}(\text{HPC}\ell\text{NOL})(\text{Cl})_2]\cdot\text{NO}_3$ .

No caso do complexo  $[\text{Fe}^{\text{III}}(\text{HPC}\ell\text{NOL})(\text{Cl})_2]\cdot\text{NO}_3$  (Figura 35), o espectro Mössbauer apresenta um duplete e os seus parâmetros concordam com a presença de  $\text{Fe}^{\text{III}}$  spin alto ( $\text{IS} = 0,28 \text{ mm}\cdot\text{s}^{-1}$  e  $\text{QS} = 0,69 \text{ mm}\cdot\text{s}^{-1}$ ). O valor de QS observado para **(1)** está na faixa observada para outros compostos mononucleares de ferro (Carvalho et al., 2005).

Comparando-se os espectros Mössbauer de **(1)** e **(2)** pode-se verificar que estes apresentam valores de IS e QS bastante diferentes, onde ambos os valores são maiores para o **(2)**. Tais valores são referentes a compostos de  $\text{Fe}^{\text{II}}$  spin alto, o que está de acordo com a proposta de estrutura do **(2)**. No entanto no espectro Mössbauer do **(2)** (Figura 36) também é observado um outro duplete de intensidade bem menor que o primeiro, o qual é atribuído a presença de impurezas, também observadas na voltametria cíclica. Tentativas de purificar o complexo não foram bem sucedidas e uma explicação plausível para a presença de tal impureza é considerar que processos de oxidação do centro de  $\text{Fe}^{\text{II}}$  estejam ocorrendo com o passar do tempo. Esta justificativa está de acordo com os parâmetros observados para o duplete, o qual apresenta  $\text{IS} = 0,44 \text{ mm}\cdot\text{s}^{-1}$  e  $\text{QS} = 0,70 \text{ mm}\cdot\text{s}^{-1}$ , sendo estes valores característicos de compostos contendo  $\text{Fe}^{\text{III}}$  spin alto.

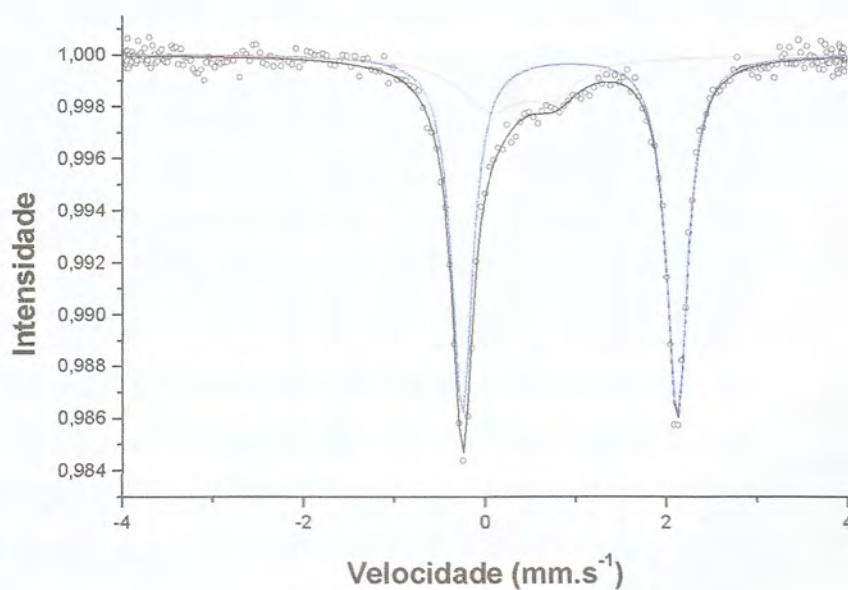


Figura 36. Espectro Mössbauer do complexo  $\text{Fe}^{\text{II}}(\text{HPC}\ell\text{NOL})(\text{Cl})_2$ .



O espectro Mössbauer de **(3)** apresentado na Figura 37 também apresenta um duplete e os seus parâmetros estão de acordo com a presença de  $\text{Fe}^{\text{III}}$  spin alto ( $\text{IS} = 0,38 \text{ mm.s}^{-1}$  e  $\text{QS} = 0,98 \text{ mm.s}^{-1}$ ). Ambos os valores IS e QS observados para este complexo são maiores que os valores referentes ao **(1)**. No entanto, estes valores ainda estão de acordo com um composto mononuclear e, desta forma, caracterizam a influência do ligante sobre esta técnica.

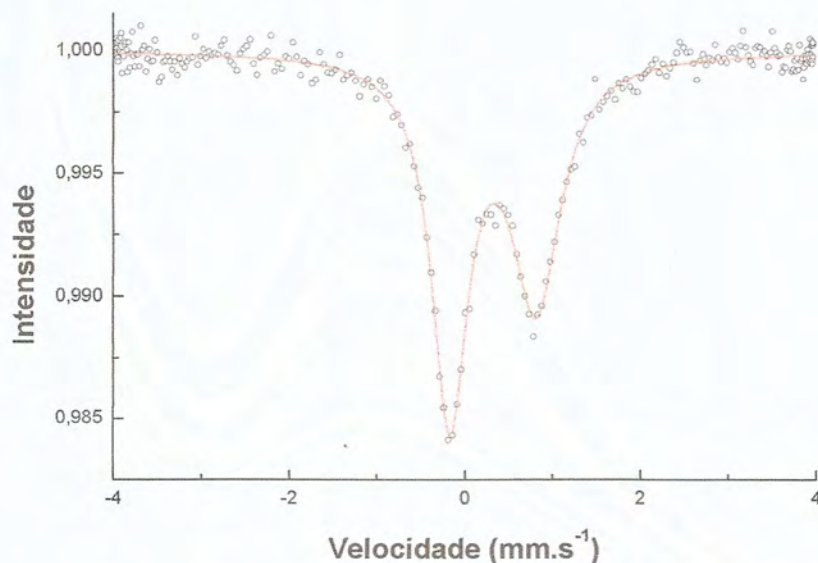


Figura 37. Espectro Mössbauer do complexo  $[\text{Fe}^{\text{III}}(\text{HBPC}(\text{NOL})(\text{Cl})_2)\cdot\text{H}_2\text{O}]$ .

#### 4.3. REATIVIDADE

Após a caracterização dos complexos sintetizados realizou-se um teste de reatividade destes complexos frente ao substrato 3,5-di-terc-butilcatecol. As soluções dos complexos e do substrato foram preparadas em DMSO nas seguintes concentrações:

- Soluções dos complexos:  $5,0 \times 10^{-4} \text{ mol.dm}^{-3}$ ;
- Solução do substrato 3,5-di-terc-butilcatecol:  $3,0 \times 10^{-3} \text{ mol.dm}^{-3}$ .

Assim, as reatividades dos complexos puderam ser observadas pelo acompanhamento do surgimento e/ou desaparecimento de bandas através da

espectroscopia eletrônica, onde foram adicionados na cubeta 2,0 cm<sup>3</sup> de solução do complexo, 0,333 cm<sup>3</sup> de solução de substrato e duas gotas de trietilamina. Para cada complexo foram obtidos 100 espectros, com intervalos de 6 minutos entre cada uma deles. Desta forma, foi possível observar o comportamento dos complexos frente ao substrato durante um período de 10 horas.

O acompanhamento espectral para **(1)** pode ser observado na Figura 38.

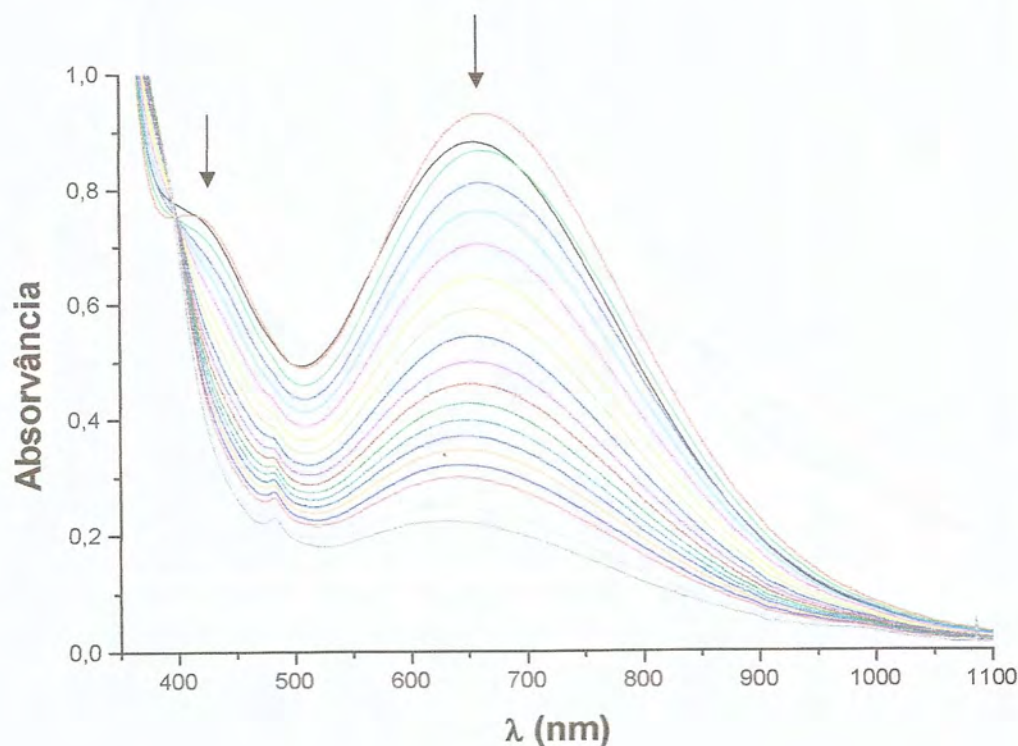


Figura 38. Acompanhamento espectral da reação entre o complexo **(1)** e 3,5-di-terc-butilcatecol com adição de trietilamina.

Observando-se o espectro eletrônico para a reatividade de **(1)** verifica-se o aparecimento de duas bandas intensas em 663 e 411 nm, que são características de transferência de carga catecolato  $\rightarrow$  Fe<sup>III</sup>, indicando que o substrato se ligou ao centro de Fe (Viswanathan et al., 1998; Velusamy et al., 2005).

Posteriormente, observou-se a diminuição da intensidade das duas bandas com o passar do tempo, o que sugere a promoção da degradação do



catecol. Tal comportamento é observado em compostos que promovem a clivagem oxidativa do catecol, sem a formação de sua respectiva quinona (Cox e Que, 1988; Jang et al., 1991; Merkel et al., 2005).

O acompanhamento espectral da reatividade de **(2)** pode ser verificado na Figura 39.

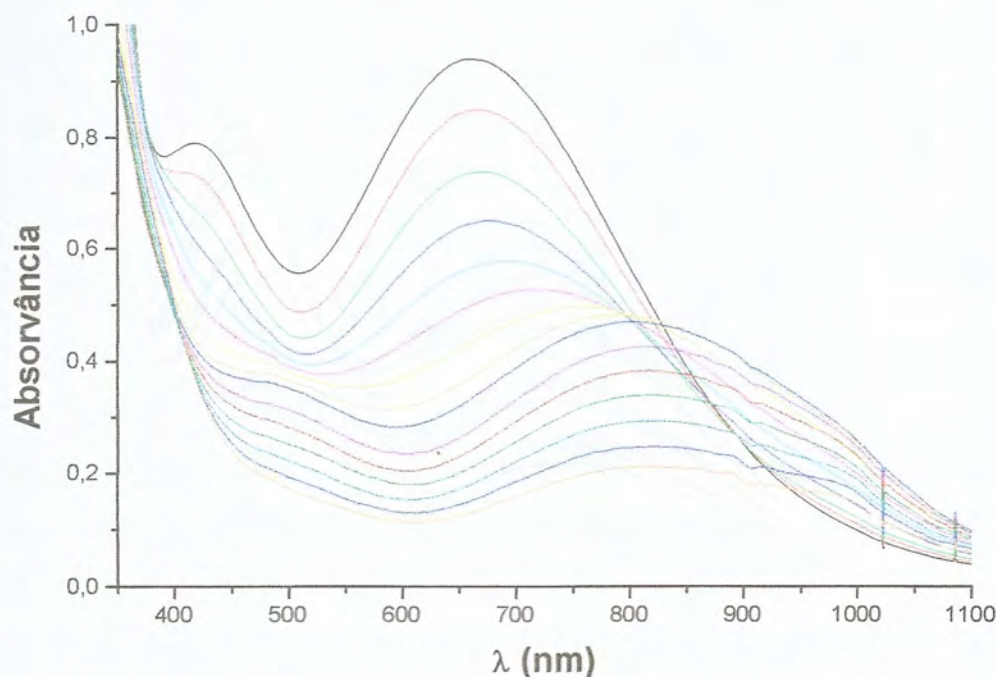


Figura 39. Acompanhamento espectral da reação entre o complexo **(2)** e 3,5-di-terc-butilcatecol com adição de trietilamina.

O composto **(2)** apresenta um comportamento distinto do composto **(1)** no que refere-se à sua reatividade. No acompanhamento espectral da reação de **(2)** com o 3,5-di-terc-butilcatecol verifica-se inicialmente uma diminuição nas bandas características de transferência de carga catecolato-ferro da mesma forma que em **(1)**. No entanto, após um período, começa a ocorrer um deslocamento destas bandas, sugerindo que uma terceira espécie esteja sendo formada na solução, a qual também leva a degradação do catecol.

O espectro eletrônico realizado para avaliação da reatividade de **(3)** (Figura 40) apresenta duas bandas: uma em 453 nm e outra em 704 nm, ambas

referentes à transferência de carga catecolato  $\rightarrow \text{Fe}^{\text{III}}$  (Viswanathan et al., 1998), o que indica a ocorrência da ligação ferro-catecolato. Para este complexo também não se observou a formação da banda característica da quinona e as bandas observadas tiveram suas intensidades diminuídas com o tempo, sugerindo que o composto realiza a clivagem oxidativa do catecol, conforme observado para **(1)**.

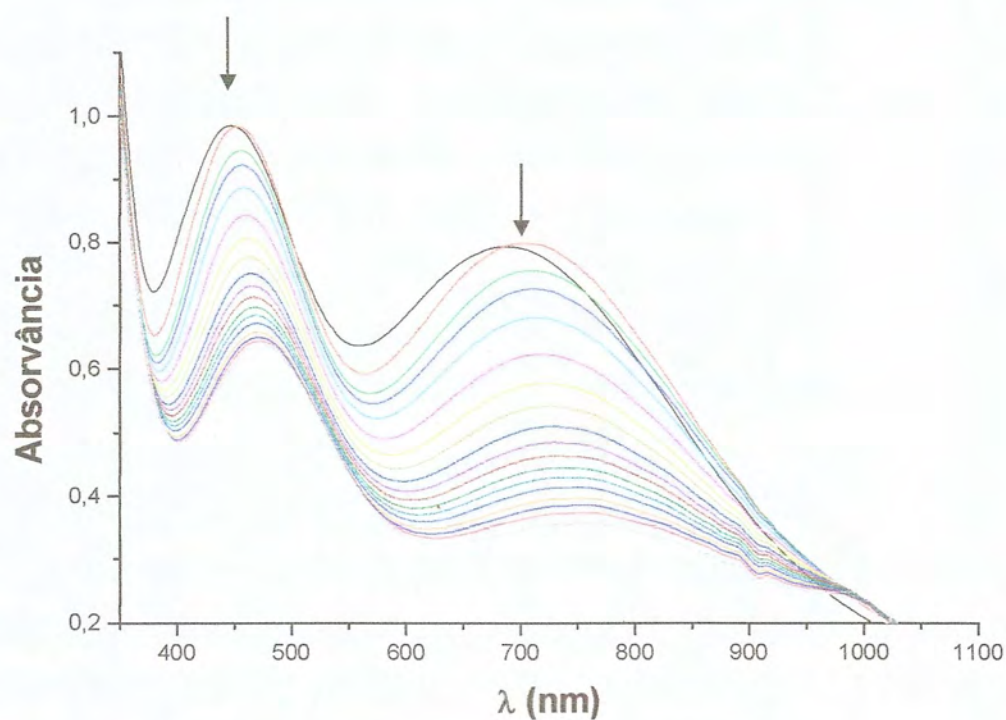


Figura 40. Acompanhamento espectral da reação entre o complexo **(3)** e 3,5-di-terc-butilcatecol com adição de trietilamina.



## CONCLUSÃO

Com base no que foi apresentado nesta monografia pode-se concluir que:

Os ligantes desenvolvidos mostraram-se hábeis para formarem complexos de ferro mononucleares. Além disso, as modificações nas metodologias previamente descritas para os ligantes mostraram-se eficientes na purificação dos mesmos, proporcionando um método mais simples para a obtenção destes.

A condutivimetria concordou com uma espécie neutra para o complexo **(3)**, indicando que o perclorato não está presente na estrutura deste. Isto é confirmado pela espectroscopia de infravermelho, a qual não revela a banda característica deste contra-íon. Por outro lado, a condutivimetria do complexo **(1)** mostra que este é um eletrólito 1:1, o que também é comprovado pela espectroscopia de infravermelho que apresenta a banda típica do nitrato. O complexo **(2)** é uma espécie neutra.

Os dados da voltametria cíclica e diferencial de pulso mostraram que o ligante HPCℓNOL estabiliza melhor a forma  $Fe^{II}$  que o ligante  $H_2BPCℓNOL$ .

A espectroscopia Mössbauer para todos os complexos apresentou um duplete. No entanto os valores de IS e de QS foram bastante distintos para estes complexos, demonstrando a influência do tipo de ligante, bem como do estado de oxidação do ferro nestes valores. O espectro Mössbauer de **(2)** também

apresentou um duplete de menor intensidade (menor quantidade) referente a uma espécie  $\text{Fe}^{\text{III}}$ . Esta pode ser decorrente da oxidação do  $\text{Fe}^{\text{II}}$  por exposição ao ar durante o período de análise. Infelizmente uma purificação do complexo não foi bem sucedida.

O estudo de reatividade dos complexos frente ao substrato 3,5-di-terc-butilcatecol mostrou que todos eles apresentam a capacidade de degradar a molécula do substrato, após a formação da ligação ferro-catecolato. Porém, o complexo **(2)** apresentou um comportamento distinto dos demais complexos, indicando que possivelmente esta havendo a formação de uma terceira espécie no meio reacional após um determinado período. Assim, maiores estudos precisam ser realizados com o intuito de compreender melhor o comportamento do mesmo.

Os três complexos sintetizados podem ser considerado modelos funcionais para as catecóis dioxigenases de ferro.



## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Arciero, D. M., Orville, A. M., Lipscomb, J. D. (1985) [ $^{17}\text{O}$ ]Water and Nitric Oxide Binding by Protocatechuate 4,5-Dioxygenase and Catechol 2,3-Dioxygenase – Evidence for Binding of Exogenous Ligands to the Active Site  $\text{Fe}^{2+}$  of Extradial Dioxygenases. *Journal of Biological Chemistry* 260: 14035-14044.
- Bancroft, G., Platt R. (1972). Mossbauer Spectra of Inorganic Compounds: Bonding and Structure. *Advances in Inorganic Chemistry and Radiochemistry* 15: 59-241.
- Carvalho, N. M. F., Horn, A., Bortoluzzi, A. J., Drago, V., Antunes, O. A. C. (2005) Synthesis and Characterization of Three Mononuclear Fe(III) Complexes Containing Bipodal and Tripodal Ligands: X-ray Molecular Structure of the Dichloro[N-propanamide-N,N-bis-(2-pyridylmethyl)amine]iron(III) Perchlorate. *Inorganica Chimica Acta*.
- Chiou, Y. M., Que, L. (1995) Structure of a Mononuclear Iron(II)-Catecholate Complex and Its Relevance to the Extradial-Cleaving Catechol Dioxygenases. *Inorganic Chemistry* 34: 3577-3578.

- Costas, M., Mehn, M. P., Jensen, M. P., Que, L. (2004) Dioxigen Activation at Mononuclear Nonheme Iron Active Sites: Enzymes, Models, and Intermediates. *Chemical Reviews* 104: 939-986.
- Cox, D. D., Que, L. (1988) Functional Models for Catechol 1,2-Dioxygenase. The Role of the Iron(III) Center. *Journal of the American Chemical Society* 110: 8085-8092.
- Davies, C. J., Solan, G. A., Fawcett, J. (2004) Synthesis and Structural Characterisation of Cobalt(II) and Iron(II) Chloride Complexes Containing Bis(2-pyridylmethyl)amine and Tris(2-pyridylmethyl)amine Ligands. *Polyhedron* 23: 3105-3114.
- Dei, A., Gatteschi, D., Pardi, L. (1993) Synthesis, Characterization, and Reactivity of Catecholato Adducts of Iron(III) Triaza- and Tetraazamacrocyclic Complexes: Chemical Evidence of the Role of the Metal Ion in the Oxidative Cleavage. *Inorganic Chemistry* 32: 1389-1395.
- Eltis L. D., Bolin, J. T. (1996) Evolutionary Relationships Among Extradiol Dioxygenases. *Journal of Bacteriology* 178: 5930-5937.
- Fernandes, C., Neves, A., Bostoluzzi, A. J., Mangrich, A. S., Rentschler, E., Szpoganicz, B., Schwingel, E. (2001) A New Dinuclear Unsymmetric Copper (II) Complex as Model for the Active Site of Catechol Oxidase. *Inorganica Chimica Acta* 320: 12-21.
- Funabiki, T., Mizoguchi, A., Sugimoto, T., Tada, S., Tsuji, M., Sakamoto, H., Yoshida, S. (1986) Oxygenase Model Reactions. 1. Intra- and Extradiol Oxygenations of 3,5-Di-tert-butylcatechol Catalyzed by (Bipyridine)(pyridine)iron(III) Complex. *Journal of the American Chemical Society* 108: 2921-2932.
- Funabiki, T., Sakamoto, H., Yoshida, S., Tarama, K. (1979) Oxidative Aromatic Ring Cleavage of 3,5-Di-tert-butylcatechol, with Total Insertion of Molecular-



- Oxygen, Catalyzed by 2,2'-Bipyridine-Iron(II) Complex. *Journal of the Chemical Society-Chemical Communications* 754-755.
- Funabiki, T., Yoneda, I., Ishikawa, M., Ujiie, M., Nagai, Y., Yoshida, S. (1994) Extradiol Oxygenation of 3,5-Di-tert-butylcatechol with O<sub>2</sub> by Iron Chlorides in Tetrahydrofuran-Water as a Model Reaction for Catechol-2,3-Dioxygenases. *Journal of the Chemical Society-Chemical Communications* 1453-1454.
- Gaber, B., Miskowski, V., Spiro, T. (1974) Resonance Raman Scattering from Iron(III)-and Copper(II)- Transferrin and an Iron(III) Model Compound. A Spectroscopic Interpretation of Transferrin Binding Site. *Journal of the American Chemical Society* 96: 6868-6873.
- Gagné, R., R., Koval, C. A., Lisenski, G. C. (1980) Ferrocene as an Internal Standard for Electrochemical Measurements. *Inorganic Chemistry* 19: 2854-2855.
- Geary, W. (1971) The Use of Conductivity Measurements in Organic Solvents for the Characterisation of Coordination Compounds. *Coordination Chemistry Reviews* 7: 81-122.
- Horn, A., Fernandes C., Bortoluzzi, A. J., Vugman, N. V., Herbst, M. H. (2005) Coordination Chemistry of the New Ligand 1-(bis-pyridin-2-ylmethyl-amino)-3-chloropropan-2-ol (HPCℓNOL) with Copper(II). X-ray Crystal Structure, Spectroscopic and Electrochemical Properties of the Complex [Cu(HPCℓNOL)(CH<sub>3</sub>CN)](ClO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>. *Journal of Molecular Structure* 749: 96-102.
- Horn, A., Neves, A., Vencato, I., Drago, V., Zucco, C., Werner, R., Haase, W. (2000) A New Dinucleating N,O Donor Ligand (H<sub>2</sub>BPCℓNOL) and the Structural and Magnetic Properties of Two Diiron Complexes with the di-μ-Alkoxo Motif. *Journal of the Brazilian Chemical Society* 11: 7-10.
- Huheey, J., Keiter, E., Keiter, R. (1993) *Inorganic Chemistry: Principles of Structure and Reactivity*. 4. ed. New York: HarperCollins College Publishers.



- Iranzo, O., Elmer, T., Richard, J. P., Morrow, J. R. (2003) Cooperativity Between Metal Ions in the Cleavage of Phosphate Diester and RNA by Dinuclear Zn(II) Catalysts. *Inorganic Chemistry* 42: 7737-7746.
- Ito, M., Que, L. (1997) Biomimetic Extradiol Cleavage of Catechols: Insights into the Enzyme Mechanism. *Angewandte Chemie-International Edition in English* 36: 1342-1344
- Jang, H. G., Cox, D. D., Que, L. (1991) A Highly Reactive Functional Model for the Catechol Dioxygenases. Structure and Properties of [Fe(TPA)DBC]BPh<sub>4</sub>. *Journal of the American Chemical Society* 113:9200-9204.
- Jo, D., Chiou, Y. M., Que, L. (2001) Models for Extradiol Cleaving Catechol Dioxygenases: Syntheses, Structure, and Reactivities of Iron(II)-Monoanionic Catecholate Complexes. *Inorganic Chemistry* 40: 3181-3190.
- Kissinger, P., Heineman, W. (1984); *Laboratory Techniques in Electroanalytical Chemistry*. New York: Marcel Dekker Inc.
- Lin, G., Reid, G., Bugg, T. D. H. (2000) A Biomimetic Model Reaction for the Extradiol Catechol Dioxygenases. *Journal of the Chemical Society-Chemical Communications* 1119-1120.
- Lin, G., Reid, G., Bugg, T. D. H. (2001) Extradiol Oxidative Cleavage of Catechols by Ferrous and Ferric Complexes of 1,4,7-Triazacyclononane: Insight Into the Mechanism of the Extradiol Catechol Dioxygenases. *Journal of the American Chemical Society* 123: 5030-5039.
- Merkel, M., Pascaly, M., Krebs, B., Astner, J., Foxon, S. P., Schindler, S. (2005) Chelate Ring Size Variations and Their Effects on Coordination Chemistry and Catechol Dioxygenase Reactivity of Iron(III) Complexes. *Inorganic Chemistry* 44: 7582-7589.



- Musie, G. T., Li, X. B., Powel, D. R. (2004) Synthesis, 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., Drago, V., Griesar, K., Haase, W. (1995) A New Asymmetric N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>-donor Binucleating Ligand and Its First Fe<sup>II</sup>Fe<sup>III</sup> Complex as a Model for Redox Properties of Uteroferrin. *Inorganica Chimica Acta* 237: 131-135.
- Neves, A., Brito, M. A., Vencato, I., Griesar, K., Haase, W., Mascarenhas, Y. P. (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.
- Que, L., Lipscomb, J., Münck, E. (1977) Protocatechuate 3,4-Dioxygenase-Inhibitor Studies and Mechanistic Implications. *Biochimica et Biophysica Acta* 485: 60-74.
- Que, L., Lipscomb, J. D., Zimmermann, R., Münck, E., Omerjohnson, N. R., Omerjohnson, W. H. (1976) Mossbauer and EPR Spectroscopy on Protocatechuate 3,4-Dioxygenase from *Pseudomonas-aeruginosa*. *Biochimica et Biophysica Acta* 452: 320-334.
- Que, L., Ho, R. Y. N. (1996) Dioxygen Activation by Enzymes with Mononuclear Non-heme Iron Active Sites. *Chemical Reviews* 96: 2607-2624.
- Raw, I., Freedman, A., Mennucci, L. (1981) *Bioquímica: Fundamentos para as Ciências Biomédicas*. São Paulo: McGraw-Hill.
- Rodriguez, M. C., Lambert, F., Morgenstern-Badarau, I., Cesario, M., Guilhem, J., Keita, B., Nadjo, L. (1997) Seletive Metal-Assisted Oxidative Cleavage of a C-N Bond: Synthesis and Characterization of the Mononuclear Iron(III)



- [Fe(BPG)Cl<sub>2</sub>] Complex and Its Two [Fe(BPA)Cl<sub>3</sub>] and [Fe(BPE)Cl<sub>3</sub>] Derivatives. *Inorganic Chemistry* 36: 3525-3531.
- Romanowski, S. (1999) *Novos Complexos Biomiméticos para Metaloproteínas de Cobre e Vanádio*. Tese (Doutorado em Química) - Florianópolis - SC, Universidade Federal de Santa Catarina.
- Seo, J. S., Sung, N. D., Hynes, R. C., Chin, J. (1996) Structure and Reactivity of a Dinuclear Cobalt(III) Complex with a Bridging Phosphate Monoester. *Inorganic Chemistry* 35: 7472-7473.
- Shongwe, M. S., Kaschula, C. H., Adsetts, M. S., Ainscough, E. W., Brodie, A. M., Morris, M. J. (2005) A Phenolate-Induced Trans Influence: Crystallographic Evidence for Unusual Asymmetric Coordination of an  $\alpha$ -Diimine in Ternary Complexes of Iron(III) Possessing Biologically Relevant Hetero-Donor N-Centered Tripodal Ligands. *Inorganic Chemistry* 44: 3070-3079.
- Silverstein, R., Webster, F. (2000) *Identificação Espectrométrica de Compostos Orgânicos*. 6. ed. Rio de Janeiro: Livros Técnicos e Científicos Editora S.A..
- Solomons, G., Fryhle, C. (2000) *Química Orgânica*. 7. ed. Rio de Janeiro: Livros Técnicos e Científicos Editora S.A., v. 2.
- Than, R., Feldmann, A. A., Krebs, B. (1999) Structural and Functional Studies on Model Compounds of Purple Acid Phosphatases and Cathecol Oxidases. *Coordination Chemistry Reviews* 182: 211-241.
- Velusamy, M., Mayilmurugan, R., Palaniandavar, M. (2004) Iron(III) Complexes of Sterically Hindered Tetradentate Monophenolate Ligands as Functional Models for Catechol 1,2-Dioxygenases: The Role of Ligand Stereoelectronic Properties. *Inorganic Chemistry* 43: 6284-6293.
- Velusamy, M., Mayilmurugan, R., Palaniandavar, M. (2005) Functional Models for Catechol Dioxygenases: Iron(III) Complexes of Cis-facially Coordinating Linear 3N Ligands. *Journal of Inorganic Biochemistry* 99: 1032-1042.



- Velusamy, M., Palaniandavar, M., Gopalan, R. S., Kulkarni, G. U. (2003) Novel Iron(III) Complexes of Tripodal and Linear Tetradentate Bis(phenolate) Ligands: Close Relevance to Intradiol-Cleaving Catechol Dioxygenases. *Inorganic Chemistry* 42: 8283-8293.
- Viswanathan, R., Palaniandavar, M., Balasubramanian, T., Muthiah, T. P. (1998) Functional Models for Catechol 1,2-Dioxygenase. Synthesis, Structure, Spectra, and Catalytic Activity of Certain Tripodal Iron(III) Complexes. *Inorganic Chemistry* 37: 2943-2951.
- Wang, X., Wang, S., Li, L., Sundberg, E. B., Gacho, G. P. (2003) Synthesis, Structure, and Catalytic Activity of Mononuclear Iron and ( $\mu$ -oxo)diiron Complexes with the Ligand 2,6-bis(N-methylbenzimidazol-2-yl)pyridine. *Inorganic Chemistry* 42: 7799-7808.
- Wasinger, E. C., Davis, M. I., Pau, M. Y. M., Orville, A. M., Zaleski, J. M., Hedman, B., Lipscomb, J. D., Hodgson, K. O., Solomon, E. I. (2003) Spectroscopic Studies of the Effect of Ligand Donor Strength on the Fe-NO Bond in Intradiol Dioxygenases. *Inorganic Chemistry* 42: 365-376.
- Yang, Q., Qian, X. H., Xu, J. Q., Sun, Y. S., Li, Y. G. (2005) Thio-heterocyclic Naphthalimides with Aminoalkyl Side Chains: Novel Alternative Tools for Photodegradation of Genomic DNA without Impairment on Bioactivities of Proteins. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 13: 1615-1622.