

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS
Programa de Pós-Graduação em Química



Dissertação

**COMPLEXOS DE COBRE (II) CONTENDO LIGANTES FENOLATO/
NAFTALATO-IMINA:**

SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO, ESTUDOS COMPUTACIONAIS
EMPREGANDO DFT E AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIOXIDANTE

Luiza Helena Silva da Rosa

Pelotas, 2019

Luiza Helena Silva da Rosa

**COMPLEXOS DE COBRE (II) CONTENDO LIGANTES FENOLATO/
NAFTALATO-IMINA:**

SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO, ESTUDOS COMPUTACIONAIS
EMPREGANDO DFT E AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIOXIDANTE

Dissertação apresentada ao Programa de
Pós-Graduação em Química da
Universidade Federal de Pelotas, como
requisito parcial à obtenção do título de
Mestre em Química.

Orientador: Prof.^a Dr.^a Adriana Castro Pinheiro

Coorientador: Prof. Dr. Robson da Silva Oliboni

Pelotas, 2019

Universidade Federal de Pelotas / Sistema de Bibliotecas
Catalogação na Publicação

R788c Rosa, Luiza Helena Silva da

Complexos de Cobre (II) contendo ligantes fenolato/naftalato-imina: Síntese, caracterização, estudos computacionais empregando DFT e avaliação da atividade antioxidante / Luiza Helena Silva da Rosa ; Adriana Castro Pinheiro, orientadora ; Robson da Silva Oliboni, coorientador. — Pelotas, 2019.

127 f.

Dissertação (Mestrado) — Programa de Pós-Graduação em Química, Centro de Ciências Químicas, Farmacêuticas e de Alimentos, Universidade Federal de Pelotas, 2019.

1. Química inorgânica medicinal. 2. Complexos de Cu(II). 3. Ligantes bases de Schiff. 4. Atividades antioxidantes. 5. Teoria de densidade funcional. I. Pinheiro, Adriana Castro, orient. II. Oliboni, Robson da Silva, coorient. III. Título.

CDD : 540

Luiza Helena Silva da Rosa

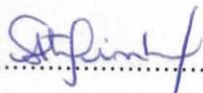
**COMPLEXOS DE COBRE (II) CONTENDO LIGANTES FENOLATO/
NAFTALATO-IMINA:**

**SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO, ESTUDOS COMPUTACIONAIS
EMPREGANDO DFT E AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIOXIDANTE**

Dissertação de Mestrado aprovado, como requisito parcial, para obtenção do grau de Mestre em Química, Programa de Pós-Graduação em Química, Universidade Federal de Pelotas.

Data da Defesa: 13/11/2019

Banca Examinadora:



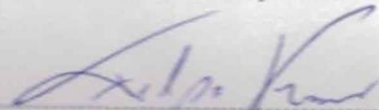
Prof.ª Dr.ª Adriana Castro Pinheiro

Doutora em Química pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul



Prof.ª Dr.ª Daniela Bianchini

Doutora em Química pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul



Prof. Dr. Felipe Kessler

Doutor em Química pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul

RESUMO

Uma nova série de complexos de Cu(II) suportados por ligantes de base Schiff ONO e ONS-doadores (fenoxi / naftoxi-imina) foi sintetizada e caracterizada utilizando diversas técnicas físico-químicas. Os complexos dinucleares de Cu(II), designados Cu1-Cu4, foram sintetizados através de reações entre os pré-ligantes com $[\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}]$. No estado sólido, Cu1: $[\text{bis} \{[(\mu_2\text{-cloro})\text{-2-MeO-Ph-CH}_2\text{-(N=CH)-2,4-terc-butil-2-OC}_6\text{H}_2)]\text{Cu(II)}]$ apresentou coordenação do tipo κ^2 do ligante fenoxi-imina monoaniônico no centro de cobre. Enquanto que o complexo Cu4 – $\text{bis} \{[(\mu_2\text{-cloro})\text{-2-MeS-Ph-CH}_2\text{-(N=CH)-2-(OC}_{10}\text{H}_6)]\text{Cu(II)}]$ –, contendo o ligante naftoxi-imina com átomos ONS-doadores, apresentou coordenação do tipo κ^3 do ligante naftoxi-imina monoaniônico ao centro de cobre. A reação de dois equivalentes do ligante $[\text{2-MeS-Ph-CH}_2\text{-(N=CH)-2,4-terc-butil-2-(HOC}_6\text{H}_2)]$ com $[\text{Cu(OAc)}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}]$ levou à síntese de um bis-complexo monomérico do ligante, com o ligante atuando com os átomos bidentados doadores e coordenadores ON no centro metálico e com geometria quadrática, como mostrou a caracterização de difração de raios X de monocristal e a espectrometria de massas de alta resolução com ionização por electrospray. Para investigar as propriedades antioxidantes de todos os complexos de Cu(II) obtidos, foram realizados métodos espectrofotométricos para a determinação de compostos eliminadores de radicais livres, como o ABTS $^{\cdot+}$ e o DPPH $^{\cdot}$. Os compostos dinucleares Cu2-Cu4, a partir da concentração de 5 μM , apresentaram boa atividade na captura do radical ABTS $^{\cdot+}$. Da mesma forma, a maioria dos complexos de Cu(II) mostrou atividade de captura de radicais DPPH $^{\cdot}$, exceto o composto bis $[\text{2-MeS-Ph-CH}_2\text{-(N=CH)-2,4-terc-butil-2-(OC}_6\text{H}_2)]\text{Cu(II)}$, Cu5. Os complexos de Cu (II) suportados por ligantes de base Schiff contendo átomos doadores NNO, ONO e ONS (fenoxi-imina), designados Cu6-Cu9, foram sintetizados e caracterizados utilizando técnicas físico-químicas e estudos teóricos.

Palavras-chave: Química inorgânica medicinal, Complexos de Cu(II), Ligantes bases de Schiff, atividades antioxidantes, Teoria de densidade funcional.

ABSTRACT

A new serie of Cu(II) complexes supported ONO- and ONS-donor Schiff base ligand (phenoxy/naphthoxy-imine) have been synthesized and characterized using various physico-chemical techniques. The dinucleares complexes of the Cu(II) designated Cu1-Cu4 were synthesized by reacting the pro-ligands with $[\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}]$. In the solid state, Cu1, $[\text{bis}\{(\mu\text{-chloro})\text{-2-MeO-Ph-CH}_2\text{-(N=CH)-2,4-tert-butyl-2-OC}_6\text{H}_2\})\text{Cu(II)}]$ features κ^2 coordination of the monoanionic phenoxy-imine ligant onto the copper center. While in the $\text{bis}\{(\mu\text{-chloro})\text{-2-MeS-Ph-CH}_2\text{-(N=CH)-2-(OC}_{10}\text{H}_6)\}\text{Cu(II)}$ complex, Cu4 containing naphthoxy-imine ligant, with donor atoms ONS features κ^3 coordination of the monoanionic naphthoxy-imine ligant onto the copper center. The reaction of two equivalents of the ligand $[\text{2-MeS-Ph-CH}_2\text{-(N=CH)-2,4-tert-butyl-2-(HOC}_6\text{H}_2)]$ with $[\text{Cu(OAc)}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}]$ led to the synthesis of a bis-ligand monomeric complex, with the ligand acting bidentate and coordinating donor atoms ON to the metallic center and quadratic geometry as show by X-ray diffraction characterization and high resolution electrospray ionization mass spectrometry. To investigate the antioxidant properties of all Cu(II) complexes obtained, it was performed spectrophotometric methods for the determination of the determination of free radical-scavenging compounds including the ABTS⁺, the DPPH and the SOD-like assays. The dinucleares compounds Cu2-Cu4, from the concentration of 5 μM , presented a good activity in scavenging ABTS⁺ radical. Similarly, most of the Cu(II) complexes showed DPPH radical-scavenging activity except the compound $\text{bis}\{[\text{2-MeS-Ph-CH}_2\text{-(N=CH)-2,4-tert-butyl-2-(OC}_6\text{H}_2)]\text{Cu(II)}\}$. Cu(II) complexes supported NNO, ONO- and ONS-donor Schiff base ligand (phenoxy-imine) (Cu6-Cu9) have been synthesized and characterized using physico-chemical techniques and theorical studies.

Key words: Medicinal Inorganic chemistry, Cu(II) complex, Schiff base ligand, antioxidant activity, Density Functional Theory.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente agradeço a Deus pela oportunidade de percorrer este caminho e hoje estar aqui, concluindo mais esta jornada de bastante trabalho e o mais importante, muito aprendizado.

Aos meus pais que sempre me incentivaram a estudar e trabalhar, e que nunca mediram esforços para me proporcionar o melhor que estivesse ao alcance deles. Meu irmão, meus cunhados, sogro e sogra por sempre me apoiar e por acreditar em mim. Em especial ao meu amor, meu namorado, meu amigo! Que desde o primeiro momento, foi o meu maior incentivo para encarar o mestrado, e mesmo em meio a correria do dia-a-dia, sempre teve paciência para me ouvir e me ajudar no que fosse preciso. Eu amo todos vocês!

Agradeço a minha orientadora Adriana Pinheiro, por todos os ensinamentos e auxílio em tudo que precisei durante esses últimos dois anos, foi um prazer poder desenvolver este trabalho junto com você, e uma honra ser a tua primeira aluna de mestrado.

Minhas queridas e amadas amigas Bruna Holz, Camila Ebersol, Carolina Gomes e Romina Moreira, agradeço muito por vocês terem cruzado o meu caminho, sei que nossa amizade seguirá firme e forte para o resto da vida. Todas vocês foram essenciais para eu ter chegado até aqui! Em especial a Bruna que mesmo com toda a demanda que tem da faculdade, laboratório e curso de inglês, sempre esteve em contato comigo até o último minuto, sempre disposta a fazer o que fosse preciso para me ajudar, atitudes assim não tem preço, muita gratidão minha amiga!

As meninas do meu grupo GCate, Daniele, Ianka e Karine, muito obrigada! Especialmente agradeço a Tamara por toda ajuda, todo tempo disponibilizado para discutirmos os assuntos do trabalho, obrigada por ter sido minhas mãos e meus olhos quando tive que mudar de cidade. Você foi essencial! Grata por teres aparecido no momento certo!

Queridos colegas do Lasir Adriane, Isadora e as Carol's que dividiram o espaço comigo e sempre foram muito parceiras, adorei ter conhecido vocês! Em especial agradeço ao Emanuel, que sempre esteve disposto a ajudar e a dividir todo o conhecimento que possui, sem medir esforços. Obrigada!

Aos professores que me passaram grandes ensinamentos ao longo dessa jornada, Diego Alves, Raquel Jacob, Daniela Hartwig e em especial a Daniela Bianchini, que sempre esteve disposta a ajudar e ensinar, sempre com muita dedicação e demonstrando amor pelo que faz, tenho grande admiração por você!

Agradeço ao meu Coorientador Robson, que juntamente com seu aluno Markus, desenvolveu um estudo importantíssimo que com toda a certeza acrescentou muito a minha dissertação, assim como o grupo da Profª Ethel (LaFarBio), que desenvolveu o estudo de atividade antioxidante, enriquecendo ainda mais este trabalho e por fim, agradeço ao Prof. Osvaldo Casagrande do LAMOCA, UFRGS. Vocês todos foram essenciais para a conclusão deste trabalho.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Complexo homodinuclear de Cu(II) sintetizado por Dede et al.	26
Figura 2. Esquema do sítio ativo da GOase caracterizado cristalograficamente.	28
Figura 3. Cu(II) Elesclomol (1) Casiopeínas IIIa e II-Gly (2 e 3)	31
Figura 4. Complexos de Cu(II) (C1 - C3) desenvolvidos por Gou et al.....	32
Figura 5. Estruturas geométricas otimizadas dos complexos heteroléticos de cobre (II) 3(a) e 4(b)	34
Figura 6. Otimização das estruturas geométricas no estado fundamental	34
Figura 7. Diagrama dos níveis de energia para os orbitais HOMO e LUMO para o complexo Cu[L2]2+.	35
Figura 8. Potencial molecular eletrostático do complexo Cu[L2]2+.	36
Figura 9. Projeção ORTEP da estrutura cristalina e molecular do complexo Cu1. As elipsóides térmicas são representadas com 50% de nível de probabilidade.	62
Figura 10. Projeção ORTEP da estrutura cristalina e molecular do complexo Cu4. As elipsóides térmicas são representadas com 50% de nível de probabilidade.....	63
Figura 11. Projeção ORTEP da estrutura cristalina e molecular do complexo Cu5. As elipsóides térmicas são representadas com 50% de nível de probabilidade.....	64
Figura 12. Sobreposição dos espectros eletrônicos na região do UV-Vis para o L3 e Cu1.....	68
Figura 13. Sobreposição dos espectros eletrônicos na região do UV-Vis para o L6 e Cu2.....	69
Figura 14. Sobreposição dos espectros eletrônicos na região do UV-Vis para o L7 e Cu3.....	69
Figura 15. Sobreposição dos espectros eletrônicos na região do UV-Vis para o L8 e Cu4.....	70
Figura 16. Sobreposição dos espectros eletrônicos na região do UV-Vis para o L6 e Cu5.....	70
Figura 17. Sobreposição dos espectros vibracionais do pré-ligante L3 e o complexo Cu1.	73
Figura 18. Sobreposição dos espectros vibracionais do pré-ligante L6 e o complexo Cu2.	73
Figura 19. Sobreposição dos espectros vibracionais do pré-ligante L7 e o complexo Cu3.	74
Figura 20. Sobreposição dos espectros vibracionais do pré-ligante L8 e o complexo Cu4.	74
Figura 21. Sobreposição dos espectros vibracionais do pré-ligante L6 e o complexo Cu5.	75
Figura 22. Espectro de HRMS-ESI para o complexo Cu1.....	77
Figura 23. Espectro de HRMS-ESI comparativo do padrão isotópico da região de interesse para o complexo Cu1; (a) espectro experimental, (b) espectro teórico.	78
Figura 24. Espectro de HRMS-ESI para o complexo Cu2.....	78

Figura 25. Espectro de HRMS-ESI comparativo do padrão isotópico da região de interesse para o complexo Cu2; (a) espectro experimental, (b) espectro teórico.	79
Figura 26. Espectro de HRMS-ESI para o complexo Cu3.....	79
Figura 27. Espectro de HRMS-ESI comparativo do padrão isotópico da região de interesse para o complexo Cu3; (a) espectro experimental, (b) espectro teórico.	80
Figura 28. Espectro de HRMS-ESI para o complexo Cu4.....	80
Figura 29. Espectro de HRMS-ESI para o complexo Cu5.....	81
Figura 30. Espectro de HRMS-ESI comparativo do padrão isotópico da região de interesse para o complexo Cu5; (a) espectro experimental, (b) espectro teórico.	82
Figura 31. Estrutura cristalina e molecular do complexo Cu6. As elipsóides térmicas são representadas com 50% de nível de probabilidade. Distâncias (Å) e ângulos de ligação (°) selecionados: Cu1- N1 = 2,0897(16); Cu1- N2 = 1,9219(16); Cu1- O1 = 1,9038(13); Cu1- Cl1 = 2,2497(5); Cu2 - N3 = 2,2438(5); Cu2- N4 = 1,9319(16); Cu2- O2 = 1,8764(13); Cu2- Cl2 = 2,2438(5); O1- Cu1- N2 = 92,97(6); O1- Cu1- N1 = 174,53(7); N2- Cu1- N1 = 84,59(6); O1-Cu1-Cl1 = 91,03(4); N2-Cu1-Cl1 = 174,79(5); N1-Cu1-Cl1 = 91,13(5); O2-Cu2-N4 = 92,45(6); O2-Cu2-N3 = 171,51(7); N4-Cu2-N3 = 84,68(7); O2-Cu2-Cl2 = 91,14(4); N4-Cu2-Cl2 = 172,94(5); N3-Cu2-Cl2 = 91,67(5).	87
Figura 32. Sobreposição dos espectros eletrônicos na região do UV-Vis para o L1 e Cu6.....	90
Figura 33. Sobreposição dos espectros eletrônicos na região do UV-Vis para o L2 e Cu7.....	91
Figura 34. Sobreposição dos espectros eletrônicos na região do UV-Vis para o L4 e Cu8.....	91
Figura 35. Sobreposição dos espectros eletrônicos na região do UV-Vis para o L5 e Cu9.....	92
Figura 36. Sobreposição dos espectros vibracionais do pré-ligante L1 e o complexo Cu6.	93
Figura 37. Sobreposição dos espectros vibracionais do pré-ligante L2 e o complexo Cu7.	94
Figura 38. Sobreposição dos espectros vibracionais do pré-ligante L4 e o complexo Cu8.	94
Figura 39. Sobreposição dos espectros vibracionais do pré-ligante L5 e o complexo Cu9.	95
Figura 40. Estruturas otimizadas para os complexos Cu6-Cu9 obtidas com o funcional BP86.	98
Figura 41. a) Orbital molecular ocupado de mais alta energia (HOMO) e b) orbital molecular desocupado de mais baixa energia (LUMO) para o complexo Cu6 obtidos com o funcional BP86. As cores vermelha e azul referem-se aos diferentes sinais do orbital molecular.	99

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1. Reação global catalisada pela SOD no sistema biológico.	26
Esquema 2. Reação de síntese dos Complexos de cobre(II) sintetizados por Pereira et al.	27
Esquema 3. Reação de oxidação com GOase como catalisador.....	27
Esquema 4. Esquema geral da oxidação de álcoois usando TEMPO ⁴⁰	29
Esquema 5. Síntese de complexos de Cu(II) estudados por Jehdaraman et al.	30
Esquema 6. Reação de síntese do pré-ligante L1.....	40
Esquema 7. Reação de síntese do pré-ligante L2.....	41
Esquema 8. Reação de síntese do pré-ligante L3.....	42
Esquema 9. Reação de síntese do pré-ligante L4.....	43
Esquema 10. Reação de síntese do pré-ligante L5.....	44
Esquema 11. Reação de síntese do pré-ligante L6.....	45
Esquema 12. Reação de síntese do pré-ligante L7	45
Esquema 13. Reação de síntese do pré-ligante L8.....	46
Esquema 14. Reação de síntese do complexo Cu1.....	47
Esquema 15. Reação de síntese do complexo Cu2.....	48
Esquema 16. Reação de síntese do complexo Cu3.....	48
Esquema 17. Reação de síntese do complexo Cu4.....	49
Esquema 18. Reação de síntese do complexo Cu5.....	50
Esquema 19. Reação de síntese do complexo Cu6.....	50
Esquema 20. Reação de síntese do complexo Cu7.....	51
Esquema 21. Reação de síntese do complexo Cu8.....	52
Esquema 22. Reação de síntese do complexo Cu9.....	52
Esquema 23. Síntese dos pré-ligantes imina-fenolato L1 – L8.....	56
Esquema 24. Reação de síntese dos complexos bimetálicos Cu1 e Cu2.....	58
Esquema 25. Reação de síntese dos complexos bimetálicos Cu3 e Cu4.....	59
Esquema 26. Reação de síntese do complexo bis(ligante) Cu5	59
Esquema 27. Reação de síntese dos complexos monometálicos Cu6 ao Cu985	

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Coloração, rendimento e ponto de fusão dos pré-ligantes imina-fenolato	57
Tabela 2. Valores calculados e experimentais para as análises elementares dos pré-ligantes.....	57
Tabela 3. Valores encontrados de CHN experimental e teórico dos complexos	60
Tabela 4. Principais comprimentos e ângulos de ligação da estrutura do complexo Cu1. Desvios padrão são apresentados entre parênteses.	62
Tabela 5. Principais comprimentos e ângulos de ligação da estrutura do complexo Cu4. Desvios padrão são apresentados entre parênteses.	63
Tabela 6. Principais comprimentos e ângulos de ligação da estrutura do complexo Cu5. Desvios padrão são apresentados entre parênteses.	64
Tabela 7. Dados cristalográficos e refinamento da estrutura para Cu1, Cu4 e Cu5.....	65
Tabela 8. Comprimento de onda das transições no espectro de UV-Vis dos pré-ligantes e os complexos em diclorometano.....	67
Tabela 9. Absortividade molar das transições eletrônicas	71
Tabela 10. Banda de estiramento C=N presentes nos pré-ligantes e complexos de cobre(II)	75
Tabela 11. Efeito dos complexos de Cu (II) na eliminação de radicais ABTS ⁺	83
Tabela 12. Efeito de complexos de Cu (II) na eliminação de radicais DPPH... ..	84
Tabela 13. Dados do cristal e refinamento da estrutura para o complexo Cu6	88
Tabela 14. Comprimento de onda das transições no espectro de UV-Vis dos pré-ligantes e os complexos em diclorometano.....	89
Tabela 15. Absortividade molar das transições eletrônicas	92
Tabela 16. Banda de estiramento C=N presentes nos pré-ligantes e complexos de cobre(II)	95
Tabela 17. Parâmetros geométricos selecionados para o Cu6 obtidos com os funcionais B3LYP, B3PW91, PBE e BP86. As distâncias de equilíbrio estão em angstroms e os ângulos em graus.	97
Tabela 18. Parâmetros geométricos selecionados para os Cu6-Cu9 obtidos com o funcional BP86. As distâncias de equilíbrio estão em angstroms e os ângulos em graus. X = N para o Cu6, Cu7, X = S para o Cu8 e X = O para o CAT9. ...	98

Lista de Abreviaturas e Siglas

CDCl_3	Clorofórmio Deuterado
GOase	Enzima galactose oxidase
IV	Espectroscopia na região do infravermelho
RMN ^1H	Ressonância magnética nuclear de hidrogênio
RMN $\{^1\text{H}\}^{13}\text{C}$	Ressonância magnética nuclear de carbono acoplado com hidrogênio
PF	Ponto de Fusão
TEMPO	N-oxil-2,2,6,6-tetrametilpiperidina
THF	Tetrahidrofurano
TMS	Tetrametilsilano
UV-Vis	Espectroscopia na região do ultravioleta visível
DPPH	2,2'-difenil-1-picril-hidrazil
ABTS+	2,2'-azino-bis

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	17
2. OBJETIVOS	21
2.1 Objetivo Geral	21
2.2 Objetivos Específicos	21
3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	23
3.1 Química de Coordenação	23
3.2 Química de Coordenação do Cobre	24
3.3 Aplicações da Química de Coordenação do Cobre	25
3.3.1 Bioinorgânica	25
3.3.2 Química Inorgânica Medicinal	30
3.4 Teoria do Funcional da Densidade (DFT)	32
4. PARTE EXPERIMENTAL	38
4.1 Materiais e Procedimentos Gerais	38
4.2 Métodos de Instrumentação	38
4.2.1 Espectroscopia na região do Infravermelho (IV)	38
4.2.2 Espectroscopia na região do ultravioleta-visível (Uv-Vis)	39
4.2.3 Ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN ^1H) e carbono (RMN ^{13}C)	39
4.2.4 Análise elementar de CHN	39
4.2.5 Difração de Raios X em Monocristal	39
4.2.6 Ponto de fusão	40
4.3 Síntese dos Pré-ligantes	40
4.3.1. [Ph(NH)-C ₂ H ₄ -(N=CH)-2,4-terc-butil-2-(HOC ₆ H ₂)] (L1)	40
4.3.2. [C ₉ H ₂ N-8-(N=CH)-2,4-terc-butil-2-(HOC ₆ H ₂)] (L2)	41
4.3.3. [2-MeO-PhCH ₂ -(N=CH)-2,4-terc-butil-2-(HOC ₆ H ₂)] (L3)	42
4.3.4 [2-PhS-Ph-(N=CH)-2,4-terc-butil-2-(HOC ₆ H ₂)] (L4)	43
4.3.5 [2-PhO-Ph-(N=CH)-2,4-terc-butil-2-(HOC ₆ H ₂)] (L5)	44
4.3.6. 2-MeS-Ph-(N=CH)-2,4-terc-butil-2-(HOC ₆ H ₂)](L6)	45
4.3.7. [2-MeO-C ₆ H ₄ -CH ₂ -(N=CH)-2-(HO)C ₁₀ H ₆]] (L7)	45
4.3.8. [2-MeS-Ph-(N=CH)-2-(HO)C ₁₀ H ₆]] (L8)	46
4.4 Síntese dos complexos de Cu(II)	47
4.4.1 Síntese de complexos bimetálicos de Cu(II) contendo ligantes fenoxi/naftol-imina	47

4.4.1.1. <i>Bis</i> [(μ2-cloro)-2-MeO-Ph-CH ₂ -(N=CH)-2,4-terc-butil-2-(OC ₆ H ₂)]Cu(II) (Cu1)	47
4.4.1.2 <i>Bis</i> [(μ2-cloro)-2-MeS-Ph-CH ₂ -(N=CH)-2,4-terc-butil-2-(OC ₆ H ₂)]Cu(II) (Cu2)	48
4.4.1.3 <i>Bis</i> [(μ2-cloro)-2-MeO-Ph-CH ₂ -(N=CH)-2-(OC ₁₀ H ₆)]Cu(II) (Cu3)	48
4.4.1.4 <i>Bis</i> [(μ2-cloro)-2-MeS-Ph-CH ₂ -(N=CH)-2-(OC ₁₀ H ₆)]Cu(II) (Cu4)	49
4.4.2 Síntese do complexo de Cu(II) bis(imina-fenoxi)	49
4.4.2.1 <i>Bis</i> [{2-MeS-Ph-CH ₂ -(N=CH)-2,4-tert-butyl-2-(OC ₆ H ₂)]Cu(II) (Cu5)	49
4.4.3 Síntese de complexos monometálicos de Cu(II) contendo ligantes fenoxi-imina	50
4.4.3.1 [Cu{Ph(NH)-C ₂ H ₄ -(N=CH)-2,4-terc-butil-2-(OC ₆ H ₂)}Cl] (Cu6)	50
4.4.3.2 [Cu{C ₉ H ₂ N-8-(N=CH)-2,4-terc-butil-2-(OC ₆ H ₂)}Cl] (Cu7)	51
4.4.3.3 [Cu{2-PhS-Ph-CH ₂ -(N=CH)-2,4-terc-butil-2-(OC ₆ H ₂)}Cl] (Cu8)	51
4.4.3.4 [Cu{2-PhO-Ph-(N=CH)-2,4-terc-butil-2-(OC ₆ H ₂)}Cl] (Cu9)	52
4.5 Métodos Computacionais	53
4.6 Avaliação das propriedades antioxidantes	53
4.6.1. Ensaio de atividade de eliminação do radical 2,2'-difenil-1-picril-hidrazil (DPPH)	53
4.6.2. Ensaio de atividade de eliminação do radical 2,2'-azino-bis (ácido 3-tilbenztiazolina-6-sulfônico) (ABTS)	53
4.6.3 Análise Estatística	54
5. RESULTADOS E DISCUSSÕES	56
5.1. Síntese e Caracterização dos pré-Ligantes Tridentados Imina-Fenolato Funcionalizados com Grupos Doadores Amina, Éter ou Tioéter	56
5.2. Síntese e Caracterização dos Complexos Bimetálicos e bis(ligante) de Cu(II) contendo Ligantes Imina-Fenolato/ Imina / Naftol Funcionalizados com Grupos Doadores Éter ou Tioéter.	58
5.2.1. Análise Elementar dos Complexos Bimetálicos de Cu(II)	60
5.2.2. Caracterização no estado sólido por difração de raios X em monocristal dos Complexos Bimetálicos e bis(ligante) de Cu(II)	60
5.2.3. Espectroscopia Eletrônica na Região do Ultravioleta-visível (UV-Vis) Aplicada a Caracterização dos Complexos Bimetálicos e bis(ligante) de Cu(II)	66
5.2.4. Espectroscopia Vibracional na Região do Infravermelho (IV) dos Complexos Bimetálicos e Bis(ligante) de Cu(II)	71
5.2.5 Espectrometria de Massas de Alta Resolução (HRMS) por ionização por electrospray	76
5.2.6 Estudo da Avaliação do Potencial Antioxidante dos complexos Cu1-Cu5	82

5.3. Síntese e Caracterização dos Complexos Monometálicos de Cu(II) contendo Ligantes Imina-Fenolato/Imina/Naftol Funcionalizados com Grupos Doadores Éter ou Tioéter.....	84
5.3.1. Caracterização no Estado Sólido por Difração de Raios X em Monocristal dos Complexos Monometálicos de Cu(II).....	85
5.3.2. Espectroscopia Eletrônica na Região do Ultravioleta-visível (UV-Vis) Aplicada a Caracterização dos Complexos Monometálicos de Cu(II)	89
5.3.3. Espectroscopia Vibracional na Região do Infravermelho (IV) dos Complexos Monometálicos de Cu(II)	93
5.4. Cálculos Baseados na Teoria do Funcional de Densidade	96
6. CONSIDERAÇÕES FINAIS	102
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	103
APÊNDICE A.....	111

Capítulo 1

Introdução

1. INTRODUÇÃO

A química se mantém em constante expansão no que envolve objetos de pesquisa, interagindo com diversas outras áreas da ciência, que desta forma, adquirem cada vez mais caráter interdisciplinar, levando a respostas mais amplas aos problemas a serem resolvidos.

Desta forma, a química inorgânica medicinal oferece oportunidades adicionais para o design de agentes terapêuticos não acessíveis aos compostos orgânicos.¹ A ampla variedade de números de coordenação e geometrias, estados redox disponíveis, termodinâmica e cinética, além de propriedades intrínsecas do íon metálico catiônico e o próprio ligante oferece ao químico inorgânico medicinal uma grande variedade de reatividades a serem exploradas.²

As iminas são uma classe de compostos orgânicos contendo o grupo funcional -HC=N- e são sintetizadas a partir da reação de uma amina primária com um aldeído ou cetona. São também chamadas de bases de Schiff, sendo importantes intermediários em síntese orgânica.³

Os ligantes bases de Schiff desempenham um papel fundamental no desenvolvimento da química de coordenação devido à sua facilidade de síntese e à sua capacidade de serem prontamente modificados. Além disso, formam facilmente complexos estáveis com a maioria dos íons de metais de transição. Porém, a presença do grupo C=N é insuficiente para, sozinho, formar complexos estáveis com um íon metálico através do par de elétrons livres. Assim, para estas bases atuarem como ligantes e formar compostos de coordenação estáveis, é necessário que este composto possua outro grupo funcional, preferencialmente uma hidroxila (OH), suficientemente próxima ao sítio de complexação (C=N), de tal maneira que um anel de cinco ou seis membros possa ser formado quando reage com um íon metálico.⁴

Complexos contendo ligantes bases de Schiff têm sido de grande interesse devido às suas funções multidisciplinares em catálise, química analítica e industrial, além de suas importantes posições em síntese orgânica e reações enzimáticas.⁵ As bases de Schiff também são conhecidas por suas atividades biológicas, as quais estão relacionadas à sua capacidade de se coordenar com centros metálicos em enzimas. Entre a ampla gama de atividades

biológicas estão, antibacteriana,⁶ antifúngica,⁷ antimalárico,⁸ antiproliferativo,⁹ antiinflamatório,¹⁰ antiviral,¹¹ antitumoral¹² e antioxidante¹³.

Em especial, complexos de cobre contendo ligantes bases de Schiff são importantes compostos devido as suas potenciais aplicações em catálise e atividades biológicas.¹⁴ Por apresentar número de coordenação versátil, o cobre pode facilmente coordenar-se com sítios doadores dos ligantes orgânicos e formar compostos de coordenação com diferentes geometrias.¹⁵ Os complexos contendo como centro metálico o cobre formam uma ampla variedade de compostos de coordenação com estados de oxidação Cu(II) e Cu(I). Devido aos complexos Cu(I/II) serem (i) redox ativos, (ii) frequentemente lábeis e (iii) apresentarem preferência atípica por distorções de geometria de coordenação, são muito menos previsíveis estruturalmente do que outros complexos de metais de transição da primeira linha. Em complexos de Cu(II) o número de coordenação varia de 4 a 6. A variedade de matrizes acessíveis permite uma grande variedade de escolha de ligantes (de quelatos mono a hexadentados, átomos doadores N, O, S e haletos).¹⁶

O potencial redox do par Cu(I)/Cu(II) fisiologicamente acessível varia drasticamente, dependendo do ambiente do ligante devido ao conjunto doador, geometria, efeitos de substituintes eletrônicos e estéricos e quelação. Além disso, nesses complexos a transferência de elétrons sempre envolve modificações da estereoquímica pertinente aos complexos oxidados/reduzidos. Esse recurso juntamente com a possibilidade de liberar grupos de coordenação em andamento, por exemplo Cu(II) com geometria octaédrica para espécies Cu(I) tetraédrica, são fatores químicos que ilustram a complexidade dos sistemas Cu(I)/Cu(II) em meios fisiológicos.¹⁷

Muitos esforços têm sido dedicados a síntese de novos complexos multinucleares de cobre visando uma melhor compreensão das várias propriedades destes complexos em química bioinorgânica¹⁸, na medicina¹⁹ e na catálise²⁰.

Adicionalmente, simulações computacionais são fortes ferramentas teóricas para o estudo de sistemas químicos, pois a utilização das mesmas, permite de maneira teórica prever características químicas de compostos. Dentre os métodos existentes, o DFT (*Density Functional Theory*) surge como uma abordagem computacionalmente menos custosa que outros métodos que se baseiam na função de onda para sistemas de mais de um elétron. Por sua

acessibilidade este método torna-se a escolha frequente no estudo de sistemas químicos como complemento a estudos experimentais.

Desta forma, tendo em vista as diversas características citadas e as amplas áreas que podem ser contempladas com o desenvolvimento de novos complexos de Cu(II), este trabalho consiste na síntese, caracterização estrutural e eletrônica, assim como estudos computacionais utilizando DFT, de novos complexos mononucleares, binucleares e bis(ligante) de Cu(II) contendo ligantes tridentados e bidentados imina-fenolato e imina-naftalato funcionalizados com grupos doadores amina, éter ou tio éter.

Capítulo 2

Objetivos

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Este trabalho tem por objetivo geral a síntese, caracterização das propriedades eletrônicas, estruturais e avaliação da atividade antioxidante de novos complexos de Cu(II) contendo ligantes imina-fenolato e imina-naftol funcionalizados com grupos doadores amina, éter ou tioéter.

2.2 Objetivos Específicos

- Sintetizar e caracterizar uma classe de pré-ligantes imina-fenolato e imina-naftol contendo átomos doadores N, O e S;
- Aplicar esses pré-ligantes na síntese de uma nova classe de complexos mono- e bimetálicos contendo como centro metálico Cu(II);
- Caracterizar as propriedades eletrônicas e estruturais da nova classe de compostos de coordenação de Cu(II) contendo ligantes imina-fenolato/imina-naftol;
- Obter estruturas otimizadas (correspondentes a mínimos na superfície de energia de energia potencial) dos complexos de Cu(II);
- Investigar as interações de doação e retrodoação empregando-se a análise de orbital natural da ligação (NBO);
- Investigar a capacidade antioxidante dos complexos Cu1-Cu5 por métodos espectrofotométricos, tais como DPPH, ABTS e *Sod-like*.

Capítulo 3

Revisão Bibliográfica

3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

3.1 Química de Coordenação

Os elementos metálicos englobam cerca de 75% da Tabela Periódica e tem um papel essencial em nossas vidas. Sua fonte principal está na crosta terrestre, compondo todas as formas do reino mineral, e sua presença é marcante inclusive nas águas e nos seres vivos.²¹

Os complexos metálicos são formados por um ou mais centros metálicos ligados a um ou mais ligantes que podem ser átomos, íons ou moléculas, sendo que cada ligante compartilha um par de seus elétrons com o metal. Para que um composto químico ou íon possa ser considerado um ligante, o mesmo tem que possuir ao menos um átomo com elétrons livres para que possa se coordenar, através de ligações coordenativas, ao átomo metálico central.

Um ligante é uma base de Lewis (espécie que possui átomos doadores de elétrons) e o metal é um ácido de Lewis (espécie receptora de elétrons).²² Os ligantes podem ser doadores com caráter σ , tais como o átomo de nitrogênio (N) e oxigênio (O) nas moléculas de NH_3 e H_2O , respectivamente, ou podem apresentar caráter π como os ligantes CO e NO. Ainda, pode haver a chamada retrodoação, na qual um doador σ de elétrons, ou base de Lewis, também pode receber elétrons através da interação com orbitais antiligantes sendo também um receptor π , ou ácido de Lewis.²³

Os ligantes podem ser monodentados ou polidentados. Ligantes monodentados possuem um único átomo doador de elétrons (H_2O , Cl^-), já os polidentados formam mais de uma ligação coordenada com o metal (PO_4^{3-} , NO_3^- , CH_3COO^-), doando mais do que um par de elétrons. O número de átomos de ligantes coordenados ao centro metálico é denominado número de coordenação e depende da natureza do metal.²⁴

Desta forma, compostos moleculares neutros ou ânions livres coordenam-se ao átomo metálico em um sistema denominado esfera de coordenação, no qual o átomo metálico ocupa o centro geométrico da esfera com os grupos ligantes ocupando a periferia em um posicionamento ordenado de modo a produzir o arranjo espacial mais estável. A conformação do arranjo espacial

depende do nox do íon metálico, do nível da camada de valência e da natureza do ligante.^{19,21}

O arranjo dos ligantes ao redor do íon central é influenciado também pelo tamanho do ligante, natureza do ânion e em alguns casos do procedimento de síntese utilizado. Os principais fatores que influem na distribuição dos ligantes ao redor do átomo central são a repulsão mútua entre os ligantes e o impedimento estérico dos ligantes polidentados. Estes fatores revestem-se de importância especial devido à natureza da ligação átomo central-ligante.

No século XX até os dias atuais os compostos de coordenação têm sido alvo da investigação de diversos campos de pesquisa. Com a melhor elucidação de suas propriedades tem-se descoberto a aplicabilidade destes em diversas áreas da ciência, como na catálise, bioinorgânica e química inorgânica medicinal.²⁵

3.2 Química de Coordenação do Cobre

O cobre é um metal de transição pertencente à família 11 do bloco d da tabela periódica. Sua massa molar é 63,55 g/mol, tendo uma configuração eletrônica com uma subcamada 3d completa e uma 4s com apenas um elétron ($[Ar]3d^{10}4s^1$). Existem três estados de oxidação possíveis para o cobre, que são os estados +1, +2 e +3 (respectivamente $[Ar]3d^{10}$, $[Ar]3d^9$ e $[Ar]3d^8$). Dentre estes, o estado de oxidação mais estável e mais comum é o +2.

O Cu^{2+} é um ácido de Pearson de dureza intermediária o qual apresenta excelente coordenação com ligantes que tenham em sua estrutura átomos de nitrogênio e/ou oxigênio. No $Cu(II)$, seis dos nove elétrons d estão distribuídos em orbitais de simetria t_{2g} (d_{xy} , d_{xz} e d_{yz}) enquanto que os três restantes pertencem aos orbitais de simetria eg (dx^2-y^2 e dz^2). A camada d não está, portanto, totalmente completa e isso possibilita transições do tipo d-d, sendo por esse motivo que complexos de cobre (II) apresentam cor. Complexos de $Cu(II)$ podem ser tetracoordenados, pentacoordenados e hexacoordenados, apresentando geometrias do tipo tetraédricas, quadrática, bipirâmide trigonal, pirâmide de base quadrada e octaédrica. Verifica-se, portanto, sua versatilidade em química de coordenação. Desvios nas geometrias apresentadas acima são geralmente observadas, e podem ser explicadas por dois motivos principais: a

distorção Jahn-Teller, causada pela distribuição eletrônica assimétrica nos orbitais *eg* e pela própria geometria de certos ligantes.

Um distúrbio nos mecanismos que controlam a variabilidade de íons metálicos essenciais tais como cobre e zinco, pode levar a severos efeitos na saúde humana.²⁶ A síndrome de Menkes é uma doença relacionada a deficiência de cobre no corpo,²⁷ e a baixa concentração de cobre no organismo gera a hipocupremia, resultando na incapacidade de aproveitamento de armazenamento de ferro no fígado, gerando um estado anêmico.²⁸ Já a doença de Wilson, relacionada ao excesso do metal, gera depósitos de cobre no fígado, no cérebro e nos rins,²⁵ além de originar cirrose, destruição das hemácias, danos ao cérebro, podendo levar ao coma, colapso vascular, ou até mesmo a morte.²⁹

3.3 Aplicações da Química de Coordenação do Cobre

3.3.1 Bioinorgânica

Química inorgânica biológica, ou simplesmente bioinorgânica, é uma área interdisciplinar e que desta forma contempla diversas disciplinas de química e biologia (Química Inorgânica, Bioquímica, Microbiologia, Física, Toxicologia, Farmacologia e Fisiologia). O objetivo da bioinorgânica é estudar os aspectos dos metais em sistemas biológicos, e os compostos de coordenação apresentam papel de destaque nesse campo. É uma área efervescente nos tempos atuais e teve grande avanço em razão do desenvolvimento de técnicas espectroscópicas, da cristalografia de proteínas e de métodos teóricos. Um dos temas de interesse tem sido o estudo de complexos bimetálicos que possam agir como modelos funcionais de metaloproteínas e metaloenzimas.

Metaloenzimas são enzimas que possuem um ou mais íons metálicos em sua estrutura, seja ligado diretamente à cadeia polipeptídica ou inseridos em uma molécula não proteica covalentemente ligada à cadeia polipeptídica. A grande complexidade estrutural das metaloenzimas, bem como a alta massa molar, tem sido um entrave na obtenção de monocristais adequados à resolução de sua estrutura cristalina e na elucidação da sua função e propriedades. Assim, complexos metálicos são extremamente úteis na obtenção de informações estruturais e dos mecanismos envolvidos nas reações que são inacessíveis para

estudos na metaloenzima diretamente, pois no sistema natural um número limitado de modificações pode ser efetuado sem romper sua estrutura e/ ou sua função. Por exemplo, complexos de cobre vem sendo estudados como miméticos de diversas metaloenzimas. Em 2018, Dede et al.³⁰ desenvolveram uma nova classe de ligantes diimina-dioxima e seus respectivos complexos homodinucleares de cobre(II) foram sintetizados, caracterizados e estudados como biomiméticos das metaloenzimas catecolase e catalase, conforme a Figura 1.

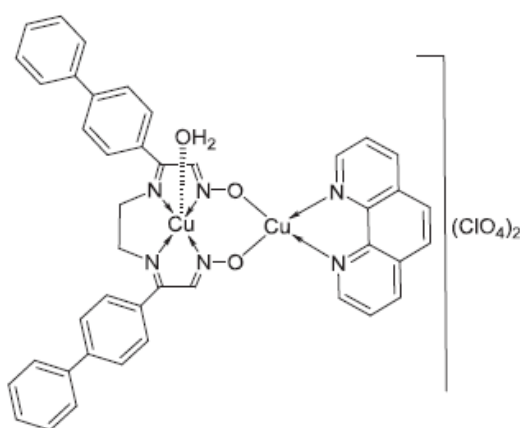
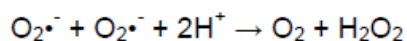


Figura 1. Complexo homodinuclear de Cu(II) sintetizado por Dede et al.

Complexos enzimáticos redox do grupo superóxido dismutase (SOD) possuem o cobre, assim como outros metais como cofator. O citosol das células eucarióticas contém a enzima CuZn-SOD como dismutador do radical ânion superóxido, produzido pela respiração, levando-o a peróxido. A reação global catalisada pela SOD (SOD-1) no sistema biológico está representada no Esquema 1.

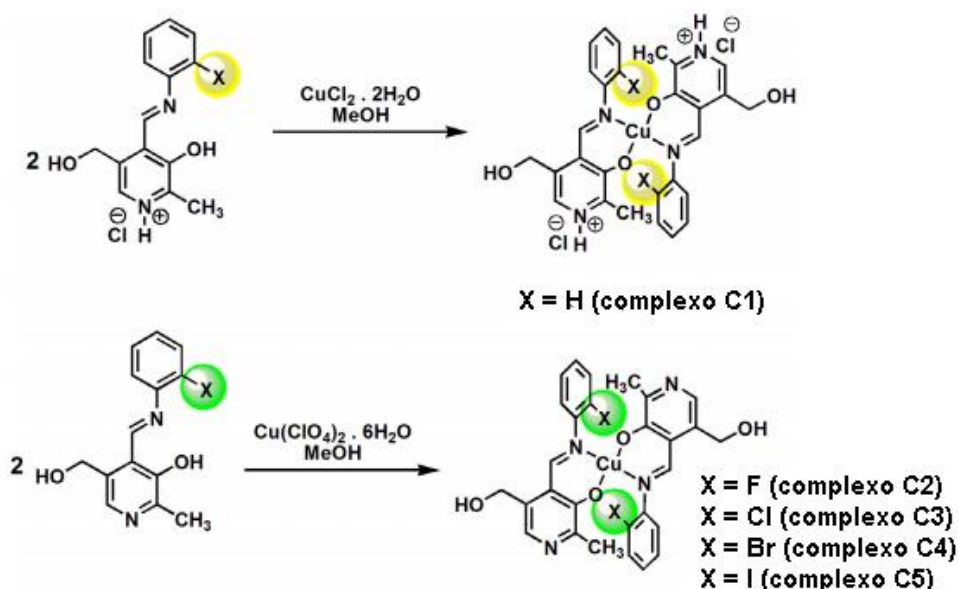


Esquema 1. Reação global catalisada pela SOD no sistema biológico.³¹

Os grupos de enzimas superóxido dismutase (SOD) e catalase (CAT) possuem caráter protetivo à célula ao depreciar espécies reativas de oxigênio (EROS) danosas ao DNA.

Pereira et al.,³² em 2018 descreveram a síntese, caracterização e análise estrutural de complexos de cobre com ligantes bidentados do tipo pirodoxal,

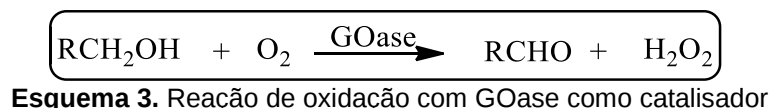
Esquema 2. Os complexos C1, C2 e C5 foram caracterizados por difração de raios X de monocristal e apresentaram número de coordenação 4, com geometria quadrática. Os autores investigaram as atividades antioxidantes, de catecolase e clivagem de DNA. Todos os compostos estudados foram miméticos a superóxido dismutase.



Esquema 2. Reação de síntese dos Complexos de cobre(II) sintetizados por Pereira et al.

Várias classes de complexos heterodinucleares CuZn e homodinucleares Cu₂ vêm sendo avaliados como miméticos a CuZn-SOD.³³ Para esses complexos os valores das k_{cat} são de uma a duas ordens de magnitude mais altas do que para o desproporcionamento do O₂^{•-} ($k_{disp} = 5 \times 10^5 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$, pH 7).³⁴

A galactose oxidase (GOase), que é uma metaloenzima de cobre, do tipo II, proporciona a oxidação de vários álcoois primários a seus respectivos aldeídos, com redução acoplada do oxigênio molecular a peróxido de hidrogênio^{35,36}, representado no Esquema 3.



GOase é uma metaloenzima extracelular secretada pelo fungo *Dactyium dendroides*, e apresenta um único centro metálico do íon cobre, sendo uma proteína monomérica com peso molecular de 68.000Da e essencial para

catalisar a transferência de dois elétrons na reação de oxidação^{36,37}. ITO *et al.*³⁸ determinou sua estrutura através da difração de raios X a partir da enzima nativa em três formas distintas: com acetato, água e sem o centro metálico, ou seja, em sua forma apo. A enzima consiste em três domínios apresentando predominantemente estrutura β e somente uma única α hélice, e o íon cobre se encontra na superfície do segundo domínio e é acessível por solvente.³⁹ GOase possui um sítio mononuclear de Cu(II) em um meio de coordenação piramidal quadrado, com dois átomos de nitrogênio histidínicos na posição equatorial, dois oxigênios tirosinatos, sendo um equatorial e outro axial, e um ânion acetato exógeno na posição equatorial, mostrado na Figura 2.

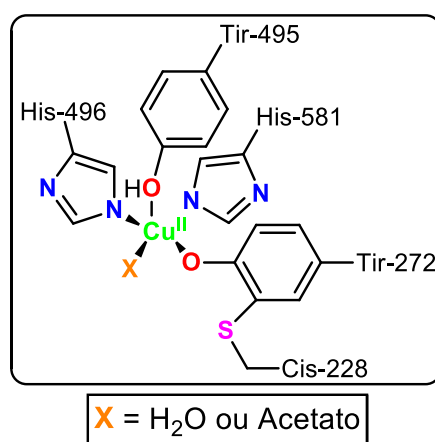
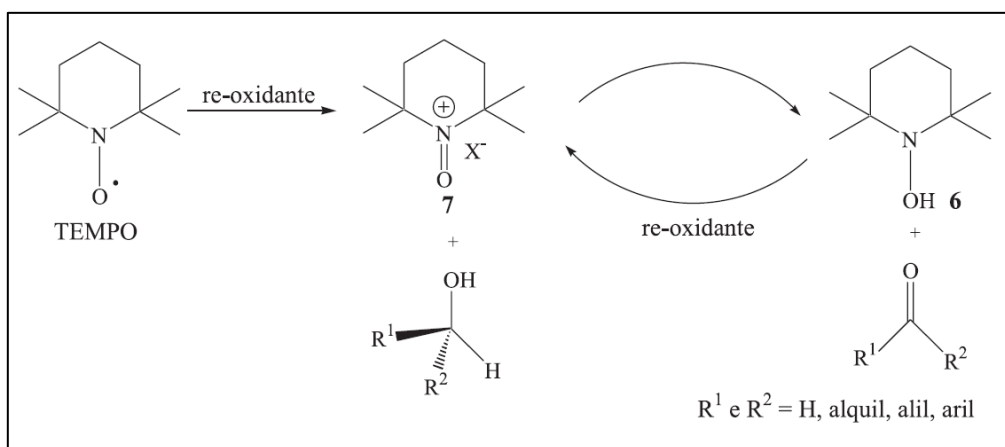


Figura 2. Esquema do sítio ativo da GOase caracterizado cristalograficamente.

A geometria do sítio ativo da GOase pode sofrer alteração dependendo do pH em que se encontra. Em pH 4,5 sua geometria é piramidal de base quadrada, porém em pH 7,0, o íon acetato é substituído por uma molécula de água. Por conta do comprimento de ligação entre o oxigênio da molécula de água e o íon Cu(II) ser de 2,8 Å, favorece a eliminação dessa molécula de H₂O, principalmente quando o sítio ativo da enzima sofre algum processo de transferência de elétrons. Desta forma, ocorre uma distorção na geometria de coordenação de piramidal quadrática para tetraédrica distorcida.³⁷

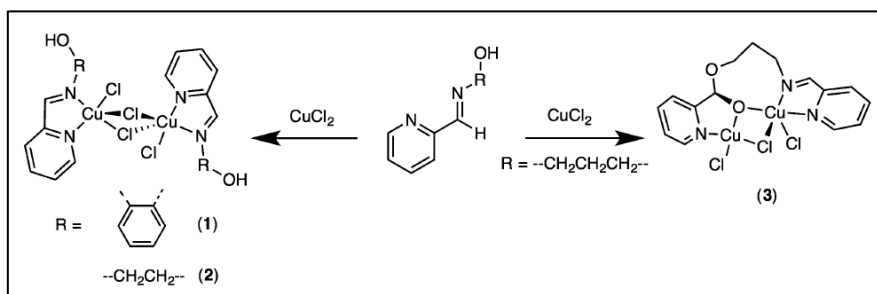
O sítio ativo da GOase é inusitado, já que a reatividade do ligante está envolvida na reação de catálise cooperando tanto nas propriedades ácido/base quanto nas propriedades redox dos grupos fenólicos dos resíduos tirosinatos (Tyr-272 e Tyr-495). Por isso, modelar esse sítio ativo exige um conjunto de diversos gêneros de grupos funcionais em um arranjo geométrico específico.³⁸

Como a galactose oxidase é uma metaloenzima que possibilita a oxidação de álcoois primários,⁴⁰ verificou-se diferentes metodologias usando o TEMPO (N-oxil-2,2,6,6-tetrametilpiperidina) na oxidação de álcoois primários e secundários. Muitos reagentes apresentam a capacidade de realizar a oxidação de álcool, porém estes não apresentam condições reacionais brandas. O TEMPO tem como vantagem a oxidação de álcool primário e secundário em condições brandas, seletivas e com tempo reacional reduzido, utilizando-o em quantidades catalíticas e ainda ser empregado na presença de grupos funcionais sensíveis. Outros benefícios que possui é a não reatividade na presença de ar, umidade ou luz, pode ser estocado e manipulado sem condições especiais, e com isso ele se sobressai sobre um grande número de reagentes oxidantes. A reação geral da oxidação de álcoois aplicando o TEMPO, é mostrada de acordo com o Esquema 4.



Esquema 4. Esquema geral da oxidação de álcoois usando TEMPO⁴⁰

Também utilizando o TEMPO, Jehdaraman *et. al.*⁴¹ estudaram a atividade de oxidação de catalisadores de Cu(II), com ligantes polidentados do tipo piridina, bases de Schiff e grupos hidroxila, com átomos doadores N, N, O, conforme Esquema 5. Os correspondentes complexos de Cu(II) foram utilizados como catalisadores para oxidação aeróbica de álcoois, pois essa oxidação geralmente possui alta eficiência e pode ser realizada sob condições ecologicamente corretas.



Esquema 5. Síntese de complexos de Cu(II) estudados por Jehdaraman et al.

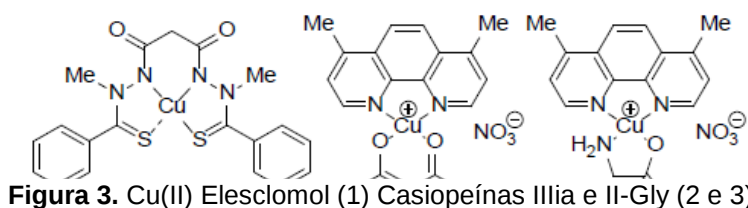
3.3.2 Química Inorgânica Medicinal

A preparação de novos complexos metálicos tem despertado interesse no estudo da interação destes complexos metálicos com o DNA para possíveis aplicações como novos agentes terapêuticos⁴² nas áreas de biotecnologia e medicina.⁴³ A clivagem do DNA mediada pelo complexo metálico é um assunto de interesse contínuo, particularmente para o desenvolvimento de novos metalofarmacos.⁴⁴ Pesquisas relatam^{45, 46, 47} que os compostos orgânicos que são biologicamente ativos tornam-se mais eficazes quando administrados na forma de complexos metálicos, em vez de somente compostos orgânicos livres.

Vale ressaltar a importância de alguns complexos metálicos em uso clínico, como os antitumorais de platina, antimoniais para o tratamento da leishmania, compostos de bismuto para o tratamento de distúrbios gástricos, nitroprussiato de sódio no tratamento das emergências hipertensivas, dentre outros.⁴⁸

O emprego de complexos de cobre na química medicinal parte do entendimento que metais endógenos podem ser menos tóxicos para as células normais em relação às cancerígenas. O metabolismo alterado das células cancerígenas e a resposta diferencial entre células normais e tumorais para o cobre são a base para o desenvolvimento de complexos dotados de características antineoplásicas. Ao contrário das drogas clássicas anticâncer que mostram uma alta seletividade para seu alvo molecular, os complexos de cobre afetam o DNA e proteínas para induzir um quadro de toxicidade geral que é letal para as células cancerígenas. Devido à sua capacidade de participar em reações redox, o cobre é capaz de produzir grandes quantidades de espécies

reativas de oxigênio através de uma reação Fenton-*like* para danificar o DNA e proteínas.⁴⁹ Além disso, o íon cobre pode interagir com o DNA via associação de superfície ou intercalação, especificamente ligando-se ao resíduo de guanina N7 do DNA. Desta forma, a síntese, o *design* e o desenvolvimento de complexos de cobre como agentes anticâncer vem sendo apresentados em diversos trabalhos de revisão. Estes vários agentes anticancerígenos à base de cobre apresentam mecanismos distintos dos fármacos atuais de platina e podem superar a resistência a esses medicamentos. Dos complexos de cobre examinados em ensaios clínicos, o Elesclomol (Figura 3), sintetizado como complexo de Cu(II), entrou em um ensaio clínico da fase I para tratar a leucemia mielóide aguda, onde apresentou um perfil de segurança favorável, mas nenhum resultado na dose máxima de 400 mg/m².⁵⁰ Também foi avaliado em um ensaio de fase II contra cânceres de ovário, fálpio e peritoneais e demonstrou exercer atividade anticâncer como Cu(I). Quanto ao seu mecanismo de ação, parece ser semelhante a outros compostos quelantes de cobre citotóxico. O Elesclomol liga-se ao Cu(II) no soro, que é reduzido a Cu(I) uma vez dentro das células cancerígenas, onde induz as rupturas da fita do DNA e catalisa a formação de espécies reativas de oxigênio (ERO) em uma quantidade maior que em células não cancerígenas, explicando por que essa droga é mais citotóxica a células malignas do que as normais.⁵¹



Outra droga, Casiopeína IIIa também está em fase I clínica contra a leucemia mielóide aguda. Este agente induz a fragmentação do DNA e oxidação de bases, indicando que o seu modo de ação envolve geração de espécies reativas de oxigênio (EROS) após a redução do cobre. Herández-Lemus et al.⁵² demonstraram um análogo Casiopeína II-Gly, o qual aumenta o metabolismo de íons metálicos e bloqueia a migração e proliferação de células HeLa.

Estruturalmente, complexos de Cu(II) exibindo atividade citotóxica incluem uma variedade de moléculas aromáticas como ligantes, as quais podem ser coordenadas ao centro metálico por átomos doadores N, S e O.⁵³ A

combinação de sais de cobre(II) e quelantes específicos mostraram suprimir a proliferação de diferentes tipos de células cancerígenas humanas.⁵⁴ Uma grande variedade de complexos de cobre, incluindo diferentes classes de ligantes, tais como derivados de tiosemicarbazonas, imidazol, purina, pirrolidina e piridina foram propostas como potenciais agentes anticancerígenos.⁵⁵

Gou et al.⁵⁶ utilizaram ligantes do tipo base de Schiff para sintetizar novos complexos mononucleares e binucleares de cobre(II), Figura 4. Para a síntese dos novos complexos foram empregados diferentes sais de cobre ($\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, CuBr_2 e $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$). Estudos da interação dos novos complexos com albumina sérica humana usando espectroscopia de fluorescência mostram que os compostos de Cu(II) apresentaram propensão a ligação com o subdomínio IIA da albumina sérica humana. Ainda esses complexos produzem espécies reativas de oxigênio (EROS) em células cancerígenas. O composto binuclear C3 mostrou atividade anticâncer mais forte do que os compostos mononucleares de cobre (C1 e C2).

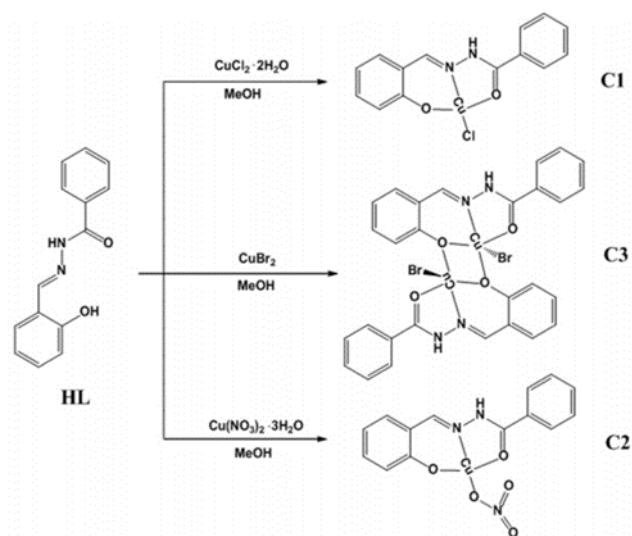


Figura 4. Complexos de Cu(II) (C1 - C3) desenvolvidos por Gou et al.

3.4 Teoria do Funcional da Densidade (DFT)

A teoria do funcional da densidade (DFT) é uma teoria de mecânica quântica utilizada para investigar sistemas de muitos corpos, em particular, átomos, moléculas e fase condensada. A DFT tem mostrado ser um dos métodos

mais eficientes para cálculos de propriedades eletrônicas e estruturais de atômicos e moléculas.⁵⁷

Dentre as aproximações existentes, a Teoria do Funcional de Densidade (DFT) se destaca, em relação aos métodos Hartree-Fock (HF) e pós Hartree-Fock, porque o uso da DFT proporciona economia de recursos computacionais, mantendo a qualidade dos resultados. Em relação aos métodos semi-empíricos, a vantagem é que o Hamiltoniano DFT é mais bem definido, não sendo necessárias aproximações empíricas nas integrais bieletrônicas.^{58,59} Desta forma, a ideia básica da DFT é que a energia de um sistema eletrônico pode ser escrita como uma função da densidade de probabilidade eletrônica, ρ . Esta densidade é entendida como uma grandeza que tem dependência somente com as três coordenadas de uma determinada região.⁶⁰

Para um sistema com n elétrons, $\rho(r)$ denota a densidade eletrônica total a uma distância r . A energia E é um funcional da densidade eletrônica, denotada por $E[\rho]$, onde para uma dada função $\rho(r)$ existe um único valor de energia $E[\rho]$ correspondente. Se $E[\rho]$ é conhecido, podemos trocar o problema de determinar a energia e a densidade eletrônica do estado fundamental em um dado potencial externo pela minimização do funcional $E[\rho]$ da função densidade tridimensional $\rho(r)$.⁶¹ A DFT tem ainda a vantagem de que a energia de correlação pode ser incluída de forma direta nos cálculos. Isto é, especifica-se o sistema escolhendo o potencial externo o qual é inserido na equação de Schrödinger (ES), resolve-se em seguida esta equação para a função de onda Ψ e então se calcula o valor esperado dos observáveis com esta função de onda. Um entre os observáveis que são calculados deste modo é a densidade de carga ou densidade de partículas.

Rafi et al.⁶² descreveram a otimização da estrutura molecular, avaliando a energia mínima de conformação de uma nova série heteroléptica de complexos de cobre(II) contendo ligantes do tipo piridazina. Os cálculos foram realizados usando DFT, pacote de *software* Gaussian 03 e funcionais B3LYP/LANL2DZ e B3LYP/GEN na fase gás.

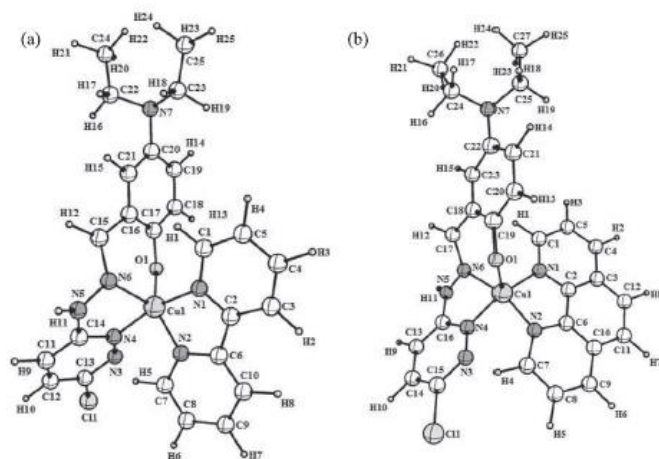


Figura 5. Estruturas geométricas otimizadas dos complexos heterolépticos de cobre (II) 3(a) e 4(b)

A otimização das estruturas geométricas no estado fundamental foi deduzida, assim como os parâmetros estruturais (comprimentos e ângulos de ligação). É possível observar, conforme a Figura 5 que nos complexos, coordenam-se ao átomo central os átomos doadores oxigênio, nitrogênio do grupo funcional imina, N da piridazina e dois átomos de nitrogênio do co-ligante. O *gap* de energia (ΔE) dos orbitais de fronteira, HOMO e LUMO, são essenciais para avaliar para os potenciais de redução e oxidação da molécula. Esses orbitais fornecem informações, as quais são importantes para o metabolismo de drogas.

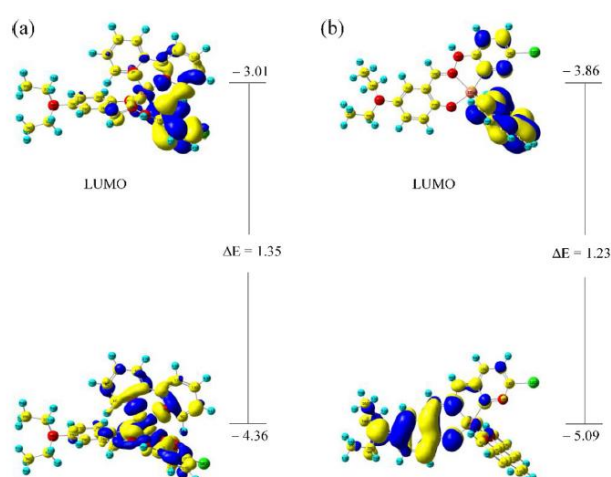


Figura 6. Otimização das estruturas geométricas no estado fundamental

Zare et al.⁶³, em 2018 estudaram a estabilidade da geometria de 4 novos complexos de cobre(II) contendo bases de Schiff. Os estudos foram realizados com base na DFT/B3LYP-6-31 + G(d) na fase gasosa com o programa Gaussian 03. O gap de energia entre o HOMO e LUMO e outros parâmetros estruturais foram obtidos empregando o mesmo conjunto de bases e nível de cálculo.

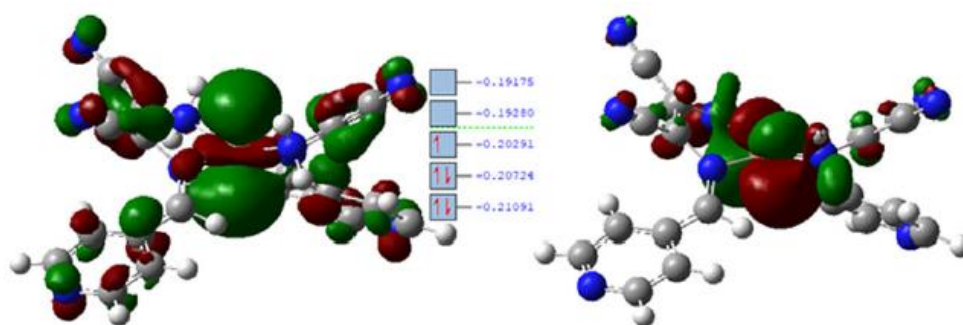


Figura 7. Diagrama dos níveis de energia para os orbitais HOMO e LUMO para o complexo Cu[L2]2+.

A Figura 7 mostra que a densidade dos orbitais HOMO foram concentradas sobre o complexo, enquanto os orbitais LUMO foram mais distribuídos na parte central dos complexos. O potencial molecular eletrostático é utilizado para descrever os locais de detecção e reconhecimento de eletrófilos e nucleófilos no composto. A análise de potencial eletrostático foi realizada. As regiões negativas, em vermelho, do potencial estão relacionadas à reatividade nucleofílica e a positiva, regiões em azul. Relacionadas à reatividade eletrofílica. De acordo com a Figura 8 todos os hidrogênios, particularmente átomos de hidrogênio amina, no ligante e também íons de cobre mostram o potencial máximo azul, enquanto a amina e imina, e particularmente os ligantes de cianeto mostram o potencial negativo máximo (vermelho).

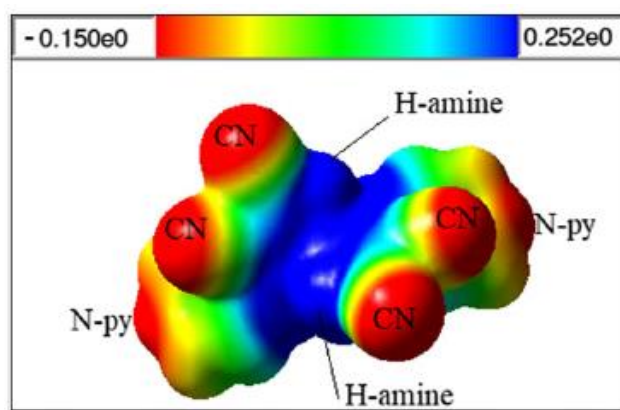


Figura 8. Potencial molecular eletrostático do complexo Cu[L₂]²⁺.

Capítulo 4

Parte Experimental

4. PARTE EXPERIMENTAL

4.1 Materiais e Procedimentos Gerais

As reações foram conduzidas em atmosfera normal e os procedimentos de cristalização foram realizados através da evaporação lenta do solvente. Os solventes etanol e metanol utilizados nas sínteses de pré-ligantes e complexos, respectivamente, foram adquiridos de forma comercial, com grau de pureza compatível com o uso, sem necessidade de purificação prévia. Reagentes comerciais $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ N-feniletilenodiamina, 8-aminoquinolina, 3,5-di-tert-butil-2-hidroxibenzaldeído, 2-hidroxinaftaldeído, 2-metoxibenzilamina, 2-fenoxianilina, 2-feniltioanilina, 2-metiltioanilina foram adquiridos da Sigma-Aldrich e usados sem purificação. Todos os solventes da marca Synth empregados nas sínteses e ensaios de cristalização são de grau P. A. e foram utilizados sem tratamento prévio. Os pré-ligantes $[\text{Ph}(\text{NH})-\text{C}_2\text{H}_4-(\text{N}=\text{CH})-2,4\text{-terc-butil-2}-(\text{HOC}_6\text{H}_2)]$ (**L1**), $[\text{C}_9\text{H}_2\text{N}-8-(\text{N}=\text{CH})-2,4\text{-terc-butil-2}-(\text{HOC}_6\text{H}_2)]$ (**L2**), $[2\text{-MeO}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-(\text{N}=\text{CH})-2,4\text{-terc-butil-2}-(\text{HOC}_6\text{H}_2)]$ (**L3**), $[2\text{-PhS-Ph}-(\text{N}=\text{CH})-2,4\text{-terc-butil-2}-(\text{HOC}_6\text{H}_2)]$ (**L4**), $[2\text{-PhO-Ph}-(\text{N}=\text{CH})-2,4\text{-terc-butil-2}-(\text{HOC}_6\text{H}_2)]$ (**L5**), $[2\text{-MeS-Ph}-(\text{N}=\text{CH})-2,4\text{-terc-butil-2}-(\text{HOC}_6\text{H}_2)]$ (**L6**), $[2\text{-MeO}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-(\text{N}=\text{CH})-2-(\text{HO})\text{C}_{10}\text{H}_6]$ (**L7**) e $[2\text{-MeS-Ph}-(\text{N}=\text{CH})-2-(\text{HO})\text{C}_{10}\text{H}_6]$ (**L8**) foram preparados seguindo procedimentos descritos na literatura.⁶⁴

4.2 Métodos de Instrumentação

4.2.1 Espectroscopia na região do Infravermelho (IV)

Os espectros na região do infravermelho foram obtidos em um espectrofotômetro IRAffinity-1, SHIMADZU, na região de 4000 a 700 cm^{-1} , com o acessório ATR-ZnSe, em modo: transmitância, número de scans: 60, resolução: 4 cm^{-1} , localizado no laboratório de Análise Instrumental do CCQFA/UFPel. As amostras foram dispostas sobre o cristal do equipamento para leitura do percentual de transmitância (%T).

4.2.2 Espectroscopia na região do ultravioleta-visível (Uv-Vis)

Os espectros na região do ultravioleta visível e infravermelho próximo, foram obtidos em um espectrofotômetro Lambda 25, PERKN ELMER, na região de 200 a 700 nm, localizado no laboratório de Análise Instrumental do CCQFA/UFPel. As leituras foram realizadas em diclorometano (CH_2Cl_2), as concentrações variaram de 1×10^{-5} a $1 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$ (de acordo com a necessidade de visualização do espectro), em cubetas de quartzo de caminho óptico de 1cm.

4.2.3 Ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN ^1H) e carbono (RMN ^{13}C)

Espectros RMN de ^1H e ^{13}C foram obtidos em um espectrômetro Varian Inova 400 operando a 25°C, a 400 MHz, localizado na Central Analítica do Instituto de Química – UFRGS. As amostras foram solubilizadas em clorofórmio deuterado (CDCl_3) contendo TMS (tetrametilsilano) como padrão interno e acondicionadas em tubo de 5 mm. Os deslocamentos químicos foram mostrados em ppm vs. SiMe_4 , e determinados por referência a partir dos picos de solvente residual.

4.2.4 Análise elementar de CHN

As análises elementares de carbono, hidrogênio e nitrogênio (CHN) foram realizadas na Central Analítica do Instituto de Química – UFRGS, em um analisador elementar de CHN Carlo Erba CHNS-O-E1110, e os resultados foram obtidos a partir da média de duas determinações independentes.

4.2.5. Difração de Raios X em Monocristal

A coleta de dados de difração de raios X dos compostos Cu1, Cu4, Cu5 e Cu6 foi realizada em um difratômetro Bruker D8 Venture Photon10, utilizando a radiação de Mo $\text{K}(\alpha)$ (0,71073 Å) e sistema óptico de monocromatização, pertencente ao Departamento de Química da Universidade Federal de Santa

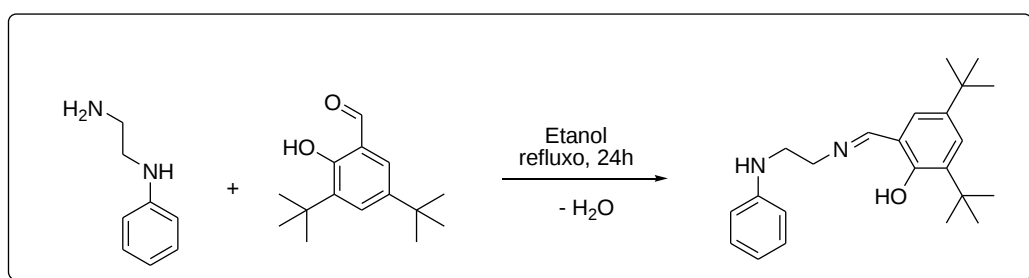
Maria. A estrutura foi solucionada empregando-se métodos diretos, através do programa SHELXS. Os refinamentos foram realizados com o pacote de programas SHELXL através do método de matriz completa/mínimos quadrados dos fatores estruturais F^2 , com os parâmetros de deslocamento térmicos anisotrópicos para todos os átomos não hidrogenóides. Exceto para os átomos de hidrogênio ligados ao nitrogênio, que foram introduzidos no modelo estrutural através de análises por mapas diferenciais de Fourier, os átomos de hidrogênios foram finalmente incluídos nas suas posições calculadas.⁶⁵

4.2.6 Ponto de fusão

Os pontos de fusão dos ligantes e dos complexos foram obtidos no Medidor Ponto de Fusão, modelo PMF-II, com termômetro de 0 a 250°C, localizado no Laboratório de Sólidos Inorgânicos (LASIR) – UFPEI. A análise foi realizada em triplicada para cada ponto de fusão.

4.3 Síntese dos Pré-ligantes

4.3.1. $[Ph(NH)-C_2H_4-(N=CH)-2,4\text{-}tert\text{-}butil-2\text{-(}HO-C_6H_2\text{)}]$ (L1)

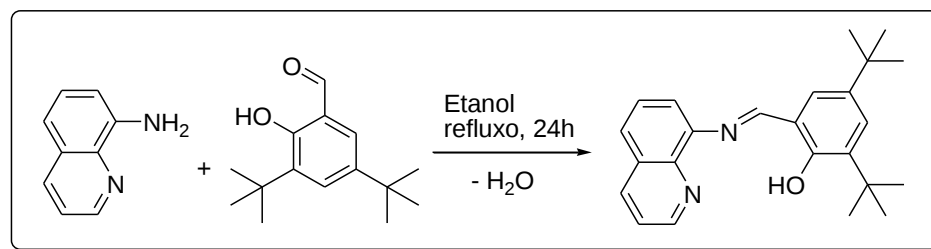


Esquema 6. Reação de síntese do pré-ligante L1

A uma solução de N-feniletilenodiamina (2,00g, 14,7mmol) em etanol (15 mL) foi adicionada uma solução de 3,5-di-tert-butil-2-hidroxibenzaldeído (3,44 g, 14,7 mmol) em etanol (15 mL). A solução permaneceu em temperatura de refluxo durante 24 h e, posteriormente a mesma foi resfriada à temperatura ambiente. A completa precipitação do pré-ligante ocorreu a -18°C, após um período de 24 h,

recristalizando o composto e levando a obtenção do produto puro. O sólido amarelo claro formado foi filtrado e seco sob vácuo. O rendimento foi de 61,4%. Análise de RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz, 25°C): δ (ppm) 1,23 (s, 9H, 3CH_3), 1,37 (s, 9H, 3CH_3), 3,43 (t, 2H, CH_2), 3,73 (t, 2H, CH_2), 6,56 – 6,59 (dd, $J = 9,6\text{Hz}$, 2H, Ar-H), 6,65 (t, 1H, NH), 6,99 – 7,00 (d, $J = 2,4\text{Hz}$, 1H, Ar-H), 7,11 – 7,11 (dd, $J = 8,6$, $7,4\text{Hz}$, 2H, Ar-H), 7,18 (s, 1H, 4-hidroxibenzaldeído), 7,32 (d, $J = 2,5\text{Hz}$, 6-hidroxibenzaldeído), 8,27 (s, 1H, $-\text{CH}=\text{N}-$). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 101MHz): δ (ppm) 29,57 (3CH_3), 31,63 (3CH_3), 34,26 (C, *t*-butil), 35,17 (C, *t*-butil), 44,30 (CH_2), 58,57 (CH_2), 113,22 (CH, Ar-C), 117,85 ($J = 7,3\text{ Hz}$, CH, Ar-C), 126,14 (2CH, 1,6-hidroxibenzaldeído), 127,24 (CH, 4-hidroxibenzaldeído), 129,45 (2CH, Ar-C), 136,88 (C, 3-hidroxibenzaldeído), 140,32 (C, 5-hidroxibenzaldeído), 147,70 (C, Ar-C), 158,14 (C, 2-hidroxibenzaldeído), 167,77 (CH, $\text{N}=\text{C}-\text{H}$). Análise elementar para $\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}$. Calculada (%): C: 78,36; H: 9,15; N: 7,95. Encontrada (%): C: 77,23; H: 8,26; N: 7,92. IV (ATR, cm^{-1}): ν 1600 ($\text{C}=\text{N}$). UV-Vis (CH_2Cl_2 , 200 – 700 nm, 25°C): 230 ($\pi \rightarrow \pi^*$ benzeno), 256 ($\pi \rightarrow \pi^*$ imina) e 333 ($n \rightarrow \pi$). PF ($^\circ\text{C}$): 104,3.

4.3.2. $[\text{C}_9\text{H}_2\text{N}-8-(\text{N}=\text{CH})-2,4\text{-terc-butil-2}-(\text{HOC}_6\text{H}_2)]$ (L2)

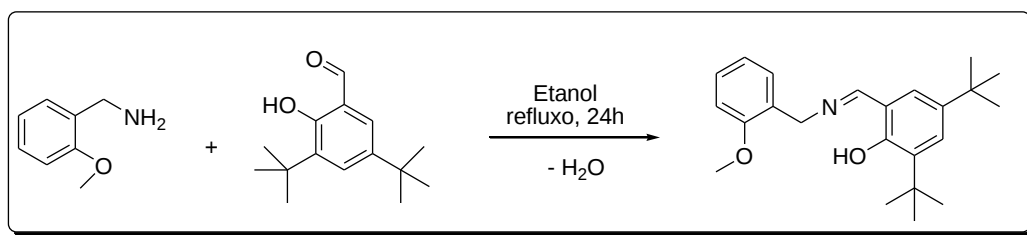


Esquema 7. Reação de síntese do pré-ligante L2

Esse pré-ligante foi preparado seguindo um procedimento similar ao descrito para **L1**, iniciando com 8-aminoquinolina (2,16 g, 15 mmol) em etanol (15 mL) e 3,5-di-terc-butil-2-hidroxibenzaldeído (3,52 g, 15 mmol) em etanol (15 mL). O sólido laranja formado foi filtrado e seco sob vácuo. O rendimento foi de 77,0 %. Análise de RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz, 25°C): δ (ppm)= 1,25 (s, 9H, 3CH_3), 1,41 (s, 9H, 3CH_3), 7,21 (d, 1H, 4-hidroxibenzaldeído), 7,37 – 7,42 (m, 3H, 6-hidroxibenzaldeído + 2 Ar-H), 7,50 (t, 1H, Ar-H), 7,64 (dd, 1H, Ar-H), 8,13 (dd, 1H, Ar-H), 8,79 (s, $-\text{CH}=\text{N}-$), 8,90 (dd, 1H, Ar-H), 14,13 (1H, $-\text{OH}$). RMN ^{13}C

(CDCl₃, 101MHz, 25°C): δ (ppm)= 29,66 (3CH₃), 31,64 (3CH₃), 34,26 (C, *t*-butil), 35,29 (C, *t*-butil), 118,73 (J = 7,2 Hz, C, 1-hidrobenzaldeído), 119,61 (CH, Ar-C), 121,72 (CH, 6-hidrobenzaldeído), 125,84 (CH, Ar-C), 126,75 (CH, Ar-C), 127,11 (CH, 4-hidrobenzaldeído), 128,29 (CH, Ar-C), 129,34 (C, Ar-C), 136,16 (CH, Ar-C), 137,22 (C, 3-hidrobenzaldeído), 140,42 (C, Ar-C), 142,44 (C, 5-hidrobenzaldeído), 146,37 (CH, Ar-C), 150,50 (C, Ar-C), 159,11 (C, 2-hidrobenzaldeído), 166,69 (CH, N=C-H). Análise elementar para C₂₄H₂₈N₂O. Calculada (%): C: 79,96; H: 7,83; N: 7,77. Encontrada (%): C: 78,85; H: 7,78; N: 7,71. IV (ATR, cm⁻¹): ν 1620 (C=N). UV-Vis (CH₂Cl₂, 200 – 700nm, 25°C): 234 ($\pi \rightarrow \pi^*$ benzeno), 274 ($\pi \rightarrow \pi^*$ imina), 345 ($n \rightarrow \pi^*$).

4.3.3. [2-MeO-PhCH₂-(N=CH)-2,4-terc-butil-2-(HOC₆H₂)] (L3)

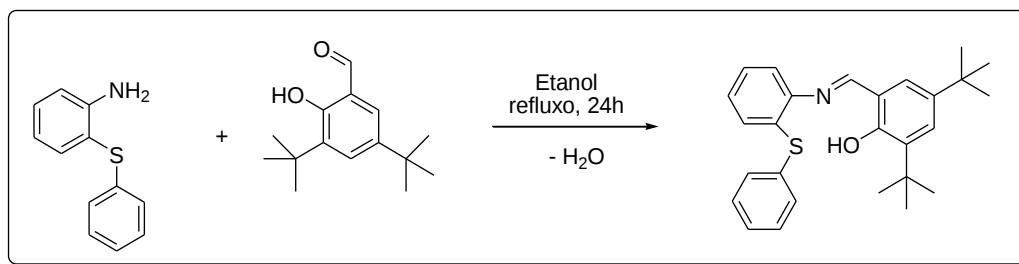


Esquema 8. Reação de síntese do pré-ligante L3

Esse pré-ligante foi preparado seguindo um procedimento similar ao descrito para **L1**, iniciando com 2-metoxibenzilamina (2,00 g, 14,6 mmol) e 3,5-di-terc-butil-2-hidroxibenzaldeído (3,42 g, 14,6 mmol) resultou em um sólido amarelo claro. O rendimento foi de 91,0%. Análise de RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz, 25°C): δ (ppm) = 1,3 (s, 9H, 3CH₃), 1,43 (s, 9H, 3CH₃), 3,84 (s, 3H, CH₃), 4,79 (s, 2H, CH₂), 6,88 – 6,96 (m, 2H, Ar-H), 7,08 (d, 1H, 6-hidroxibenzaldeído), 7,24 – 7,28 (m, 2H, Ar-H), 7,36 (d, 1H, 4-hidroxibenzaldeído), 8,40 (s, 1H, -CH=N-), 13,95 (1H, -OH). RMN ¹³C (CDCl₃, 101 MHz): δ (ppm)= 29,58 (3CH₃), 31,67 (3CH₃), 34,26 (C, *t*-butil), 35,17 (C, *t*-butil), 55,47 (CH₂), 57,65 (CH₃), 110,41 (CH, Ar-C), 118,20 (CH, Ar-C), 120,74 (C, Ar-C), 126,03 (CH, Ar-C), 126,75 (CH, 1-hidrobenzaldeído), 126,93 (CH, 4-hidrobenzaldeído), 128,66 (CH, Ar-C), 129,44 (CH, Ar-C), 136,82 (C, 3-hidrobenzaldeído), 139,97 (C, 5-hidrobenzaldeído), 157,31 (C, 2-hidrobenzaldeído), 158,41 (C, Ar-C), 166,81 (CH, N=C-H). Análise

elementar para $C_{23}H_{31}NO_2$. Calculada (%): C: 78,15; H: 8,84; N: 3,96. Encontrada (%): C: 78,01; H: 8,58; N: 3,97. IV (ATR, cm^{-1}): ν 1625 (C=N). UV-Vis (CH_2Cl_2 , 200 – 700 nm, 25°C): 230 ($\pi \rightarrow \pi^*$ benzeno), 260 ($\pi \rightarrow \pi^*$ imina) e 329 ($n \rightarrow \pi$). PF (°C): 92°C.

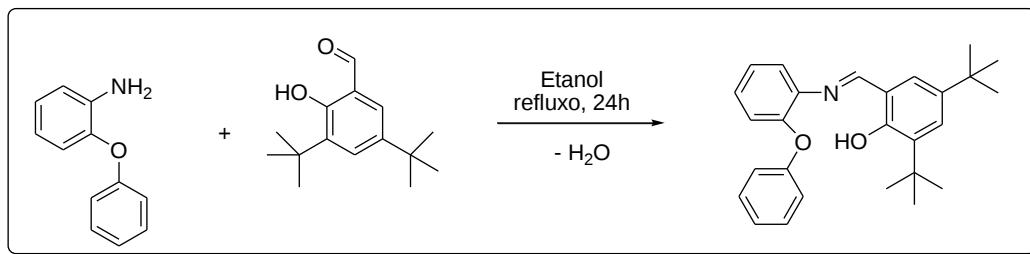
4.3.4 [2-PhS-Ph-(N=CH)-2,4-terc-butil-2-(HOC₆H₂) (L4)



Esquema 9. Reação de síntese do pré-ligante L4

Esse pré-ligante foi preparado seguindo um procedimento similar ao descrito para **L1**, iniciando com 2-feniltioanilina (2,00 g, 9,93 mmol) e 3,5-di-terc-butil-2-hidroxibenzaldeído (2,32 g, 9,93 mmol) resultando em um sólido amarelo escuro. O rendimento foi 61,0 %. Análise de RMN 1H ($CDCl_3$, 400 MHz, 25 °C): δ (ppm)= 1,30 (s, 9H, 3CH₃), 1,40 (s, 9H, 3CH₃), 7,08– 6,97 (m, 4H, Ar-H), 7,15 – 7,30 (m, 6H, Ar-H), 7,40 (m, 1H, Ar-H), 8,46 (s, 1H, -CH=N-), 13,34 (1H, -OH). RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz, 25°C): δ (ppm)= 29,89 (3CH₃), 31,70 (3CH₃), 34,87 (C, *t*-butil), 35,50 (C, *t*-butil), 118,90 (C, 1-hidrobenzaldeído + CH, Ar-C), 126,39 (2CH, Ar-C), 126,90 (CH, Ar-C), 127,19 (CH, Ar-C), 127,91 (CH, Ar-C), 128,79 (CH, 6-hidrobenzaldeído), 129,87 (CH, 4-hidrobenzaldeído), 132,50 (2CH, Ar-C), 133,17 (C, 3-hidrobenzaldeído), 134,75 (2C, Ar-C + 5-hidrobenzaldeído), 138,55 (C, Ar-C), 141,84 (C, 2-hidrobenzaldeído), 159,59 (C, Ar-C), 164,96 (CH, N=C-H). IV (ATR, cm^{-1}): ν 1615 (C=N). UV-Vis (CH_2Cl_2 , 200 – 700 nm, 25 °C): 229 ($\pi \rightarrow \pi^*$ benzeno), 280 ($\pi \rightarrow \pi^*$ imina) e 363 ($n \rightarrow \pi$). PF (°C): 155,7.

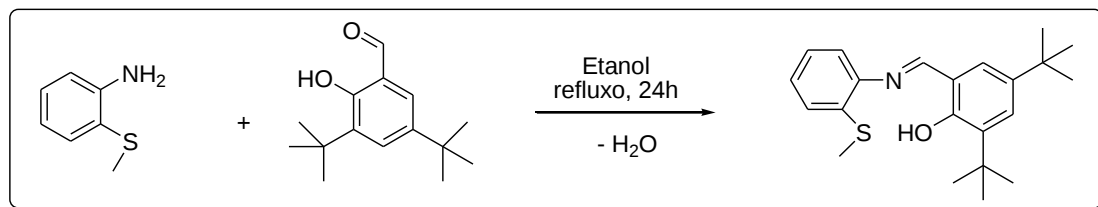
4.3.5 [2-PhO-Ph-(N=CH)-2,4-terc-butil-2-(HOC₆H₂)] (L5)



Esquema 10. Reação de síntese do pré-ligante L5

Esse pré-ligante foi preparado seguindo um procedimento similar ao descrito para **L1**, iniciando com 2-fenoxianilina (2,08 g, 11,2 mmol) e 3,5-di-terc-butil-2-hidroxibenzaldeído (2,63 g, 11,2 mmol) resultou em um sólido amarelo pálido. O rendimento foi 92,0%. Análise de RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz, 25 °C): δ (ppm)= 1,21 (s, 9H, 3CH₃), 1,30 (s, 9H, 3CH₃), 6,88 – 6,90 (d, J = 7,7 Hz, 2H, Ar-H), 6,94 – 7,00 (m, J = 7,7 Hz, 2H, Ar-H), 7,11 – 7,24 (m, J = 54,1 Hz, 6H, 5 Ar-H + 4-hidroxibenzaldeído), 7,32 - 7,33 (1H, J = 2,4Hz, 1H, 6-hidroxibenzaldeído), 8,59 (s, 1H, -CH=N-), 13,33 (1H, -OH). RMN ¹³C (CDCl₃, 75MHz, 25°C): δ (ppm)= 29,49 (3CH₃), 31,60 (3CH₃), 34,27 (C, *t*-butil), 35,20 (C, *t*-butil), 117,90 (C, 1-hidrobenzaldeído + CH, Ar-C), 118,39 (2CH, Ar-C), 120,90 (CH, Ar-C), 121,19 (CH, Ar-C), 122,91 (CH, Ar-C), 124,79 (CH, 6-hidrobenzaldeído), 126,87 (CH, 4-hidrobenzaldeído), 127,50 (2CH, Ar-C), 128,17 (C, 3-hidrobenzaldeído), 129,75 (2C, Ar-C + 5-hidrobenzaldeído), 149,55 (C, Ar-C), 157,84 (C, 2-hidrobenzaldeído), 158,59 (C, Ar-C), 164,66 (CH, N=C-H). Análise elementar para C₂₇H₃₁NO₂. Calculada (%): C: 80,76; H: 7,78; N: 3,49. Encontrada (%): C: 79,86; H: 7,42; N: 3,47. IV (ATR, cm⁻¹): ν 1619 (C=N). UV-Vis (CH₂Cl₂, 200 – 700 nm, 25 °C): 229 (π→π* benzeno), 277 (π→π* imina) e 360 (n→π). PF (°C): 102,7.

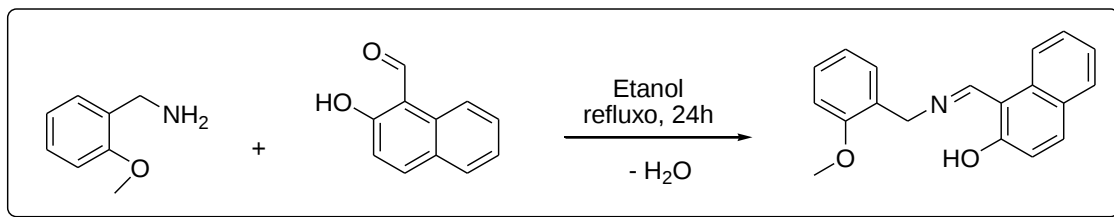
4.3.6. 2-MeS-Ph-(N=CH)-2,4-terc-butil-2-(HOC₆H₂)](L6)



Esquema 11. Reação de síntese do pré-ligante L6

Esse pré-ligante foi preparado seguindo um procedimento similar ao descrito para **L1**, iniciando com 2-metiltioanilina (2,00 g, 14,3 mmol) e 3,5-di-terc-butil-2-hidroxibenzaldeído (3,35 g, 14,3 mmol) resultando em um sólido amarelo queimado. O rendimento foi 64,0 %. Análise de RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz, 25 °C): δ (ppm)= 1,33 (s, 9H, 3CH₃), 1,49 (s, 9H, 3CH₃), 2,47 (s, 3H, 1 CH₃), 7,47 – 7,12 (m, 1H, Ar-H), 7,16 – 7,20 (m, 1H, Ar-H), 7,22 – 7,24 (m, 3H, Ar-H), 7,46 (d, 1H, Ar-H), 8,62 (s, 1H, -CH=N-), 13,41 (1H, -OH). RMN ¹³C (CDCl₃, 101 MHz): δ (ppm)= 29,93 (3CH₃), 32,30 (3CH₃), 35,05 (C, *t*-butil), 36,17 (C, *t*-butil), 118,41 (CH, Ar-C), 119,20 (CH, Ar-C), 124,74 (C, Ar-C), 125,03 (CH, Ar-C), 127,75 (CH, 1-hidrobenzaldeído), 128,93 (CH, 4-hidrobenzaldeído), 135,66 (CH, Ar-C), 137,44 (CH, Ar-C), 141,82 (C, 3-hidrobenzaldeído), 146,97 (C, 5-hidrobenzaldeído), 158,31 (C, 2-hidrobenzaldeído), 164,81 (CH, N=C-H). IV (ATR, cm⁻¹): ν 1612 (C=N). UV-Vis (CH₂Cl₂, 200 – 700 nm, 25°C): 230 (π→π* benzeno), 272 (π→π* imina) e 366 (n→π). PF (°C): 139.

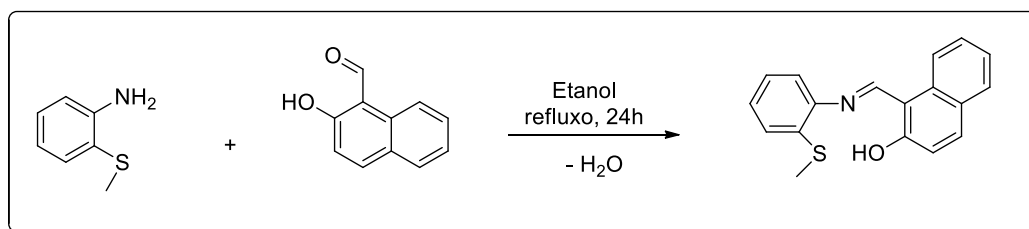
4.3.7. [2-MeO-C₆H₄-CH₂-(N=CH)-2-(HO)C₁₀H₆]] (L7)



Esquema 12. Reação de síntese do pré-ligante L7

Esse pré-ligante foi preparado seguindo um procedimento similar ao descrito para L1, iniciando com 2-metoxibezilamina (0,5 g, 3,64 mmol) e 2-hidroxinaftaldeído (0,63 g, 3,64 mmol) resultou em um sólido amarelo escuro. O rendimento foi de 78 %. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ (ppm) 14,45 (1H, OH), 8,77 (s, 1H, N=CH), 7,82 (d, $2J_{\text{HH}} = 8,4$ Hz, 1H, CH_{aro}), 7,67 (d, $2J_{\text{HH}} = 9,3$ Hz, 1H, CH_{aro}), 7,60 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H, CH_{aro}), 7,44 (t, $3J_{\text{HH}} = 9,0$ Hz, 3H, CH_{aro}), 7,37–7,30 (m, 2H, CH_{aro}), 7,23 (t, $3J_{\text{HH}} = 7,8$ Hz, 3H, CH_{aro}), 7,00–6,90 (m, 3H, CH_{aro}), 4,78 (s, 2H, CH_2), 3,93 (s, 3H, CH_3). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (125 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 177,76 (C=N), 157,70 (quat. C_{aro}), 157,38 (quat. C_{aro}), 137,48 (quat. C_{aro}), 134,10, 129,69, 129,27, 129,23, 127,90, 126,06, 125,56, 124,72, 122,52 (C_{aro}), 120,78 (quat. C_{aro}), 117,56, 110,60, 106,42 (C_{aro}), 55,48 (OCH_3), 52,08 (CH_2). IR (ATR, cm^{-1}): ν 3046 (br), 2935(m), 2831(m), 1627 (m), 1539(s), 1493(s), 1428(m), 1349(f), 1181(m), 1025(f), 832(m), 751(m). Análise elementar para $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{NO}_2$: C: 78,33; H: 5,88; N: 4,81. Encontrada: C: 78,02; H: 5,42; N: 4,66.

4.3.8. [2-MeS-Ph-(N=CH)-2-(HO) C_{10}H_6] (L8)



Esquema 13. Reação de síntese do pré-ligante L8

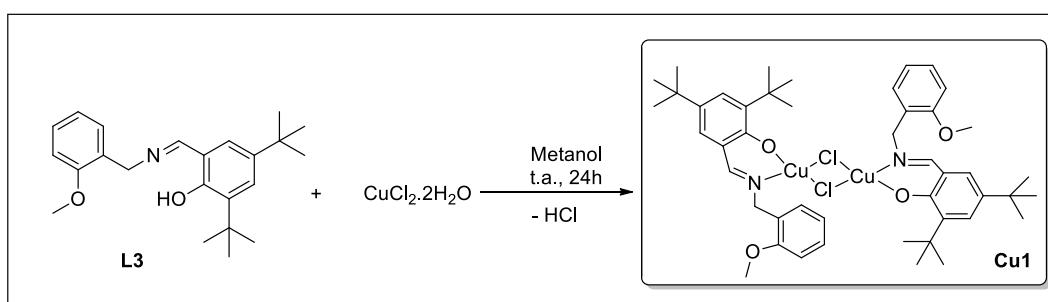
Esse pré-ligante foi preparado seguindo um procedimento similar ao descrito para L1, iniciando com N-feniletilenodiamina (0,78 g, 5,63 mmol) em etanol (30mL) e 2-hidroxinaftaldeído (0,97 g, 5,63mmol) resultou em um sólido amarelo escuro. O rendimento foi 92,1 %. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ (ppm) 2,48 (s, 3H, 1CH_3), 7,16 – 7,14 (d, $J=9,11$ Hz, 2H, Ar-H), 7,34 – 7,24 (m, 6H, Ar-H); 7,52 – 7,48 (t, $J= 7,31$ Hz, 3H, Ar-H); 7,72 – 7,70 (d, $J =8,20$ Hz, 2H, Ar-H), 7,81 – 7,79 (d, $J = 9,12$ Hz, 2H, Ar-H), 8,12 – 8,10 (d, $J = 8,46$ Hz, 2H, Ar-H), 9,38 (s, 1H, -CH=N-). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (125 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ (ppm) 15,58 (3CH_3), 109,41 (CH, Ar-C), 117,41 (CH, Ar-C), 119,19 (CH, Ar-C), 123,69 (CH, Ar-C), 126,12 (CH, Ar-C), 126,70 (CH, Ar-C), 127,17 (CH, 1-hidroxibenzaldeído),

128,13 (C, 2-benzeno), 129,47 (C, 1-benzeno), 136,38 (CH, Ar-C), 144,26 (C, 1-naftol), 155,41 (CH, Ar-C), 167,84 (CH, N=C-H).

4.4 Síntese dos complexos de Cu(II)

4.4.1 Síntese de complexos bimetálicos de Cu(II) contendo ligantes fenoxi/naftol-imina

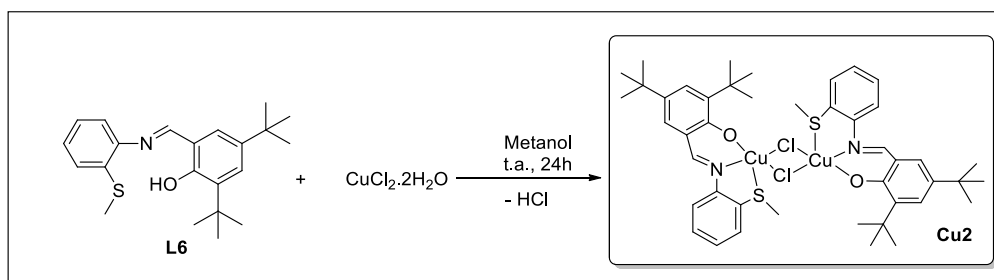
4.4.1.1. Bis[$\{(\mu\text{-cloro})\text{-}2\text{-MeO-Ph-CH}_2\text{-(N=CH)-}2,4\text{-terc-butil-2-(OC}_6\text{H}_2)\}\text{Cu(II)}$] (Cu1)



Esquema 14. Reação de síntese do complexo Cu1

A uma solução de $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (0,145 g, 0,85 mmol) em metanol (5 mL) foi adicionado uma solução de **L3** (0,300 g, 0,85 mmol) em metanol (10 mL). A mistura reacional foi deixada a temperatura ambiente por 24 h com agitação constante. Após, a solução foi concentrada até cerca de 2 mL e filtrada utilizando cânula filtro. Monocristais de coloração verde de **Cu1** foram obtidos dessa solução a temperatura ambiente e foram analisados por difração de raios X. O rendimento foi de 78 %. IV (ATR, cm^{-1}): ν 1612 (C=N). UV-Vis (CH_2Cl_2 , 200 – 700 nm, 25 °C): 231 ($\pi \rightarrow \pi^*$ benzeno), 265 ($\pi \rightarrow \pi^*$ imina), 330 ($n \rightarrow \pi$), 465 e 555 (L $\rightarrow$ M); 653 (d $\rightarrow$ d). Análise elementar calculada para $\text{C}_{46}\text{H}_{60}\text{Cl}_2\text{Cu}_2\text{N}_2\text{O}_4$: C: 61,19; H: 6,70; N: 3,10. Encontrada: C: 61,43; H: 6,45; N: 4,4.

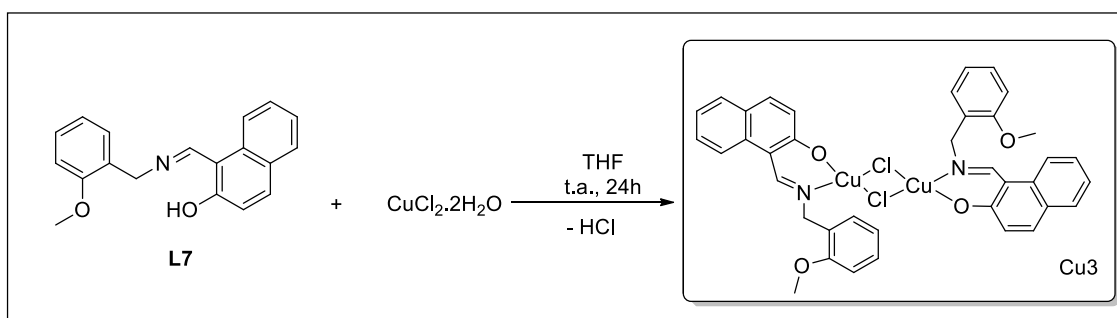
4.4.1.2 *Bis[$\{(\mu\text{-cloro})\text{-}2\text{-MeS-Ph-CH}_2\text{-(N=CH)-}2,4\text{-terc-butil-2-(OC}_6\text{H}_2\text{)}\}\text{Cu(II)}$]* (**Cu2**)



Esquema 15. Reação de síntese do complexo **Cu2**

A rota de síntese é similar a descrita para o complexo **Cu1**, utilizando o pré-ligante **L6** (0,0462 g, 0,27 mmol) e $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (0,0425 g, 0,25 mmol). A mistura reacional foi deixada em refluxo por 24 h. Decorrido o tempo, o solvente foi evaporado e o sólido lavado com metanol gelado (ca. 5 mL) e seco no vácuo. O complexo **Cu2** foi obtido como um sólido verde escuro. O rendimento foi de 65% (g). IV (ATR, cm^{-1}): ν 1584 (C=N). UV-Vis (CH_2Cl_2 , 200 – 700 nm, 25°C): 230 ($\pi \rightarrow \pi^*$ benzeno), 290 ($\pi \rightarrow \pi^*$ imina), 347 ($n \rightarrow \pi$), 414 e 550 (L→M); 560 (d→d). PF (°C): 101,5. Análise elementar calculada para $\text{C}_{44}\text{H}_{56}\text{Cl}_2\text{Cu}_2\text{N}_2\text{O}_2\text{S}_2$: C: 58,26; H: 6,22; N: 3,09. Encontrada: C: 58,94; H: 6,38; N: 4,21.

4.4.1.3 *Bis[$\{(\mu\text{-cloro})\text{-}2\text{-MeO-Ph-CH}_2\text{-(N=CH)-}2\text{-(OC}_{10}\text{H}_6\text{)}\}\text{Cu(II)}$]* (**Cu3**)

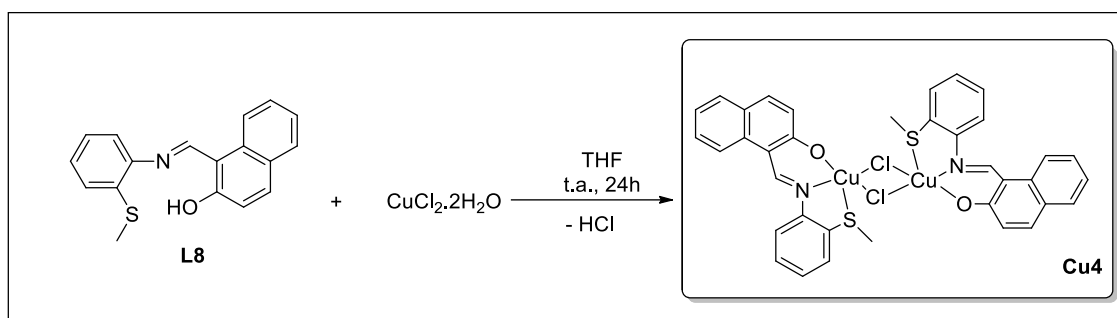


Esquema 16. Reação de síntese do complexo **Cu3**

A rota de síntese é similar a descrita para o complexo **Cu1**, iniciando com **L7** (0,30 g, 1,03 mmol) em THF e $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (0,17 g, 0,99 mmol) em THF. O

complexo **Cu3** foi obtido como um sólido de cor verde escuro com rendimento de 60%. IV (ATR, cm^{-1}): ν 1616 (C=N. UV-vis (CH_2Cl_2 , 200 – 700 nm, 25°C): 231 ($\pi \rightarrow \pi^*$ benzeno 1), 253 ($\pi \rightarrow \pi^*$ benzeno 2), 312 ($\pi \rightarrow \pi^*$ imina), 365 ($n \rightarrow \pi$), 402; 424 (L $\rightarrow$ M) e 645 (d $\rightarrow$ d). Análise elementar calculada para $\text{C}_{38}\text{H}_{32}\text{Cl}_2\text{Cu}_2\text{N}_2\text{O}_4$: C: 58,61; H: 4,14; N: 3,60. Encontrada: C: 51,29; H: 3,84; N: 2,77.

4.4.1.4 Bis[$\{(\mu\text{-cloro})\text{-}2\text{-MeS-Ph-CH}_2\text{-(N=CH)-}2\text{-(OC}_{10}\text{H}_6)\}\text{Cu(II)}\}$] (**Cu4**)

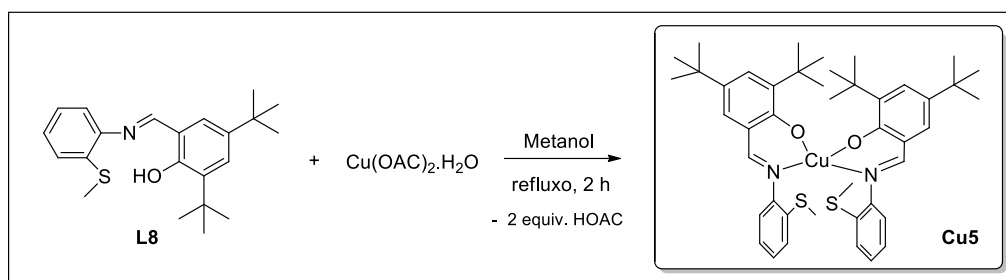


Esquema 17. Reação de síntese do complexo **Cu4**

A rota de síntese é similar a descrita para o complexo **Cu1**, iniciando com **L8** (0,300 g, 1,02 mmol) em THF e $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (0,17 g, 1,02 mmol) em THF. O complexo **Cu4** foi obtido como um sólido de cor verde escuro com rendimento de 35,5%. IV (ATR, cm^{-1}): ν 1614 (C=N. UV-vis (CH_2Cl_2 , 200 – 700 nm, 25°C): 238, 274 ($\pi \rightarrow \pi^*$ benzeno), 318 ($\pi \rightarrow \pi^*$ imina), 344 ($n \rightarrow \pi^*$), 440; 465 (L $\rightarrow$ M) e 663 (d $\rightarrow$ d). Análise elementar calculada para $\text{C}_{36}\text{H}_{28}\text{Cl}_2\text{Cu}_2\text{N}_2\text{O}_2\text{S}_2$: C: 55,24; H: 3,61; N: 3,58. Encontrada: C: 51,85; H: 3,32; N: 3,26.

4.4.2 Síntese do complexo de Cu(II) bis(imina-fenoxi)

4.4.2.1 Bis[$\{2\text{-MeS-Ph-CH}_2\text{-(N=CH)-}2,4\text{-tert-butyl-}2\text{-(OC}_6\text{H}_5)\}\text{Cu(II)}\}$] (**Cu5**)

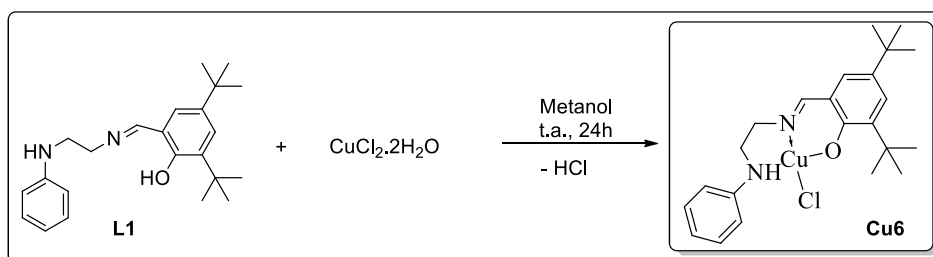


Esquema 18. Reação de síntese do complexo Cu5

A uma solução de $\text{Cu}(\text{COOCH}_3)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (0,056g, 0,56 mmol) em metanol (10 mL), mantida sob agitação constante foi adicionado gota a gota uma solução do pré-ligante **L8** (0,200 g, 0,56mmol). A solução do pré-ligante foi feita em metanol (10 mL) sob agitação em banho de óleo a 70 °C. Após a mistura reacional foi deixada sob refluxo por 2 horas. Attingido o tempo reacional, a solução foi filtrada com cânula filtro e o filtrado concentrado (2 mL). Monocristais foram obtidos dessa solução dessa solução e analisados por difração de raios X de monocristal. O complexo Cu5 foi obtido como um sólido de cor verde com rendimento de 46,0%. IV (ATR, cm^{-1}): ν 1577 (C=N. UV-vis (CH_2Cl_2 , 200 – 700 nm, 25°C): 233 ($\pi \rightarrow \pi^*$ benzeno), 347 ($\pi \rightarrow \pi^*$ imina), 316 ($n \rightarrow \pi^*$), 457 (L $\rightarrow$ M) e 676 (d $\rightarrow$ d).

4.4.3 Síntese de complexos monometálicos de Cu(II) contendo ligantes fenoxi-imina

4.4.3.1 $[\text{Cu}\{\text{Ph}(\text{NH})\text{-C}_2\text{H}_4\text{-(N=CH)-2,4-terc-butil-2-(OC}_6\text{H}_2)\}\text{Cl}]$ (Cu6)

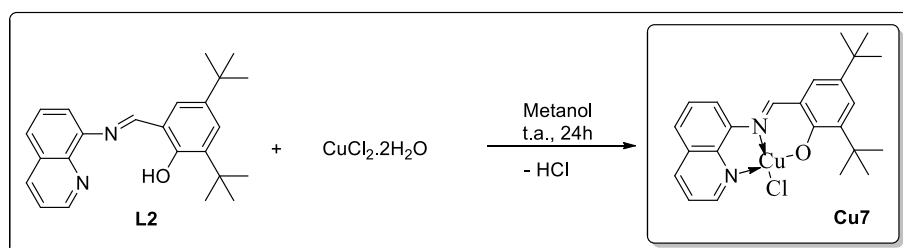


Esquema 19. Reação de síntese do complexo Cu6

A uma solução de $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (0,075 g, 0,44 mmol) em metanol (5 mL), mantida sob agitação constante e a 0 °C, foi adicionada gota a gota uma solução do pré-ligante L1 (0,200 g, 0,44 mmol) em metanol (10 mL). A mistura reacional

foi deixada a temperatura ambiente por 24 h com agitação constante. Após, a solução foi concentrada até cerca de 2 mL e filtrada utilizando cânula filtro. Monocristais de coloração verde de Cu6 foram obtidos dessa solução a temperatura ambiente e foram analisados por difração de raios X. O complexo Cu6 foi obtido como um sólido de cor verde escuro com rendimento de 79%. HRMS-ESI $[M+H]^+$, calculado para $C_{23}H_{32}CuN_2O$: 415,1811g e encontrada: 415,1337g. IV (ATR, cm^{-1}): ν 1616 (C=N). UV-Vis (CH_2Cl_2 , 200 – 700nm, 25°C): 230 ($\pi \rightarrow \pi^*$ benzeno), 267 ($\pi \rightarrow \pi^*$ imina), 345 ($n \rightarrow \pi$), 415; 462 (L $\rightarrow$ M) e 620 (d $\rightarrow$ d). PF (°C): 126. Análise elementar calculada para $C_{23}H_{31}ClCuN_2O$: C: 61,32; H: 6,94; N: 6,22. Encontrada: C: 54,52; H: 6,27; N: 4,72.

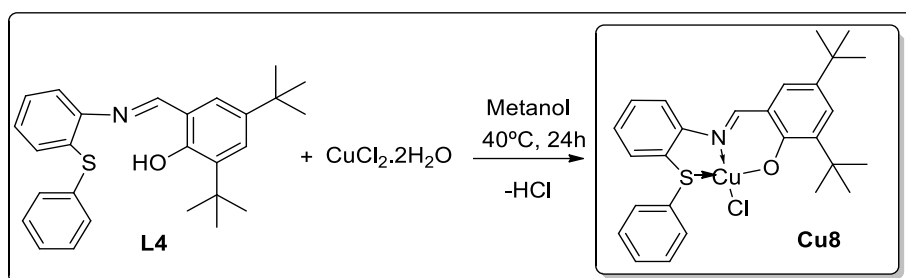
4.4.3.2 $[Cu\{C_9H_2N-8-(N=CH)-2,4-terc-butyl-2-(OC_6H_2)\}Cl]$ (Cu7)



Esquema 20. Reação de síntese do complexo Cu7

A rota de síntese é similar a descrita para o complexo **Cu6**, iniciando com **L2** (0,200g, 0,55mmol) e $CuCl_2 \cdot 2H_2O$ (0,094g, 0,55mmol). Ao término do tempo reacional, o solvente foi evaporado e o complexo **Cu7** foi lavado (3×5mL) com metanol gelado. O complexo Cu7 foi obtido como um sólido de cor marrom com rendimento de 87,0%. IV (ATR, cm^{-1}): ν 1600 (C=N). UV-vis (CH_2Cl_2 , 200 – 700nm, 25°C): 237 ($\pi \rightarrow \pi^*$ benzeno), 286 ($\pi \rightarrow \pi^*$ imina), 347 ($n \rightarrow \pi$) e 479 (L $\rightarrow$ M).

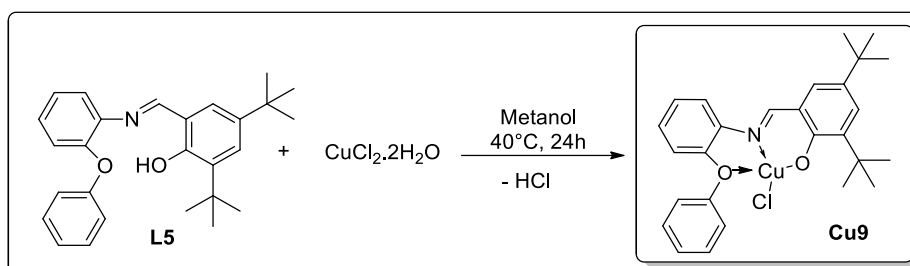
4.4.3.3 $[Cu\{2-PhS-Ph-CH_2-(N=CH)-2,4-terc-butyl-2-(OC_6H_2)\}Cl]$ (Cu8)



Esquema 21. Reação de síntese do complexo Cu8

A rota de síntese é similar a descrita para o complexo **Cu6** iniciando com **L4** (0,100 g, 0,2mmol) e $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (0,0425g, 0,25mmol). A mistura reacional foi deixada a 40°C por 24 h. Ao término do tempo reacional, o solvente foi evaporado e o complexo Cu4 foi lavado (3×5mL) com metanol gelado. O complexo **Cu8** foi obtido como um sólido de cor verde escuro, com rendimento de 67,0%. IV (ATR, cm^{-1}): ν 1623 (C=N). UV-Vis (CH_2Cl_2 , 200 – 700nm, 25°C): 234 ($\pi \rightarrow \pi^*$ benzeno), 276 ($\pi \rightarrow \pi^*$ imina), 365 ($n \rightarrow \pi$), 470 (L→M) e 547; 655 (d→d). PF (°C): 134,7. Análise elementar calculada para $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{ClCuNOS}$: C: 62,90; H: 5,86; N: 2,72. Encontrada: C: 52,16; H: 5,3; N: 2,25.

4.4.3.4 [$\text{Cu}\{2\text{-PhO-Ph-(N=CH)-2,4\text{-terc-butil-2-(OC}_6\text{H}_2)\}\text{Cl}\}$] (**Cu9**)



Esquema 22. Reação de síntese do complexo Cu9

A rota de síntese é similar a descrita para o complexo **Cu6**, iniciando com **L5** (0,100 g, 0,2 mmol) e $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (0,0425 g, 0,25 mmol). A mistura reacional foi deixada a 40 °C por 24 h. Ao término do tempo reacional, o solvente foi evaporado e o complexo Cu9 foi lavado (3×5mL) com metanol gelado. O complexo **Cu9** foi obtido como um sólido de cor verde escuro com rendimento de 72,0%. IV (ATR, cm^{-1}): ν 1623 (C=N). UV-vis (CH_2Cl_2 , 200 – 700nm, 25°C): 231 ($\pi \rightarrow \pi^*$ benzeno), 267 ($\pi \rightarrow \pi^*$ imina), 335 ($n \rightarrow \pi$), 455 (L→M) e 592 (d→d). PF (°C): 145.

4.5 Métodos Computacionais

Os complexos de cobre foram desenhados utilizando o software livre Avogadro⁶⁶ e suas estruturas pré-otimizadas utilizando o campo de forças UFF (*Universal Force Field*),⁶⁷ que estima parâmetros de potencial para cada átomo com base apenas no elemento, sua hibridização e conectividade. A partir das estruturas pré-otimizadas, cálculos de estrutura eletrônica foram realizados com o pacote ORCA,⁶⁸ com a teoria do funcional da densidade, utilizando os funcionais B3LYP,⁶⁹ B3PW91,⁷⁰ PBE,⁷¹ BP86⁷² e as funções de base def2-TZVP⁷³ para todos os átomos. Todas as estruturas otimizadas foram confirmadas como mínimos da superfície de energia potencial. A aproximação da resolução da identidade RIJCOSX⁷⁴ e a correção de dispersão D3BJ⁷⁵ foram utilizadas em todos os cálculos.

4.6 Avaliação das propriedades antioxidantes

4.6.1. Ensaio de atividade de eliminação do radical 2,2'-difenil-1-picril-hidrazil (DPPH)

O ensaio DPPH foi realizado para determinar a capacidade dos compostos em doar um elétron ou um átomo de hidrogênio. A mudança de coloração da solução etanólica do DPPH de roxo escuro para amarelo indica o efeito de eliminação de radicais livres dos compostos⁷⁶. Os complexos de Cu (II) foram testados em 1, 5, 10, 50, 100 e 200 µM. Resumidamente, uma alíquota de complexos de Cu (II) foi incubada com solução de DPPH por 30 min à temperatura ambiente (TA) no escuro. A reação de cor foi medida a 517 nm e os resultados foram expressos como porcentagem (%) do controle.

4.6.2. Ensaio de atividade de eliminação do radical 2,2'-azino-bis (ácido 3-tilbenztiazolina-6-sulfônico) (ABTS)

O ensaio ABTS foi realizado para determinar a capacidade dos compostos antioxidantes de doar um átomo de hidrogênio e eliminar o cátion radical ABTS de vida útil longa⁷⁷. Como o radical ABTS é reduzido pelos compostos

antioxidantes doadores de hidrogênio, a intensidade de seu tom esverdeado foi diminuída. Os complexos de Cu (II) foram testados em 1, 5, 10, 50, 100 e 200 μ M. Resumidamente, a solução ABTS diluída em solução salina tampão fosfato pH 7,4 foi misturada com uma alíquota de complexos de Cu (II) durante 30 minutos à temperatura ambiente no escuro. A reação de cor foi medida a 730 nm e os resultados foram expressos como porcentagem (%) do controle.

4.6.3 Análise Estatística

Os resultados experimentais foram expressos como a média $\pm$ erro padrão da média. Uma distribuição gaussiana foi testada pelo “*D’Agostino-Pearson omnibus normality test*”. Os dados dos ensaios *in vitro* foram analisados por análise de variância unidirecional (ANOVA) seguida pelo teste de múltiplas faixas de Newman-Keuls, quando apropriado. As diferenças entre os grupos foram consideradas estatisticamente significantes quando os valores de probabilidade foram menores que 0,05 ($P < 0,05$). Os valores de IC50 foram obtidos a partir do gráfico da concentração do composto versus a porcentagem do efeito de eliminação de radicais livres.

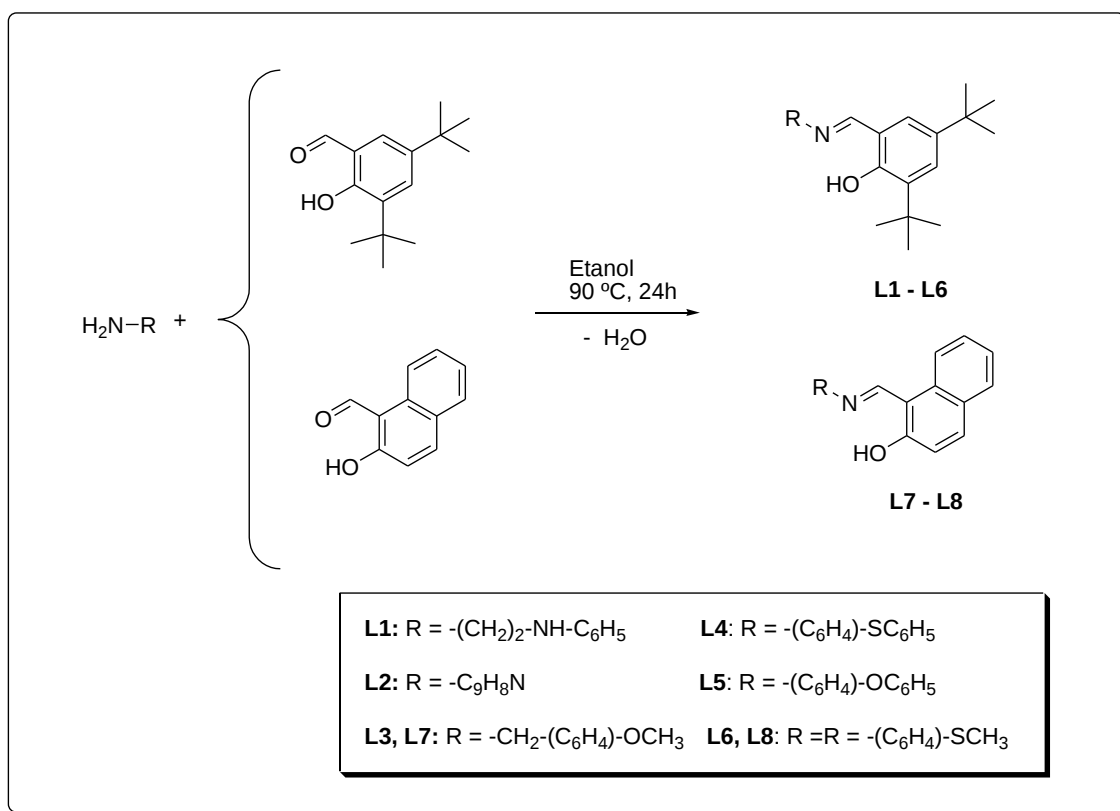
Capítulo 5

Resultados e Discussões

5. RESULTADOS E DISCUSSÕES

5.1. Síntese e Caracterização dos pré-Ligantes Tridentados Imina-Fenolato Funcionalizados com Grupos Doadores Amina, Éter ou Tioéter

A rota geral para a síntese dos pré-ligantes imina-fenolato está apresentada no Esquema 23. Estes compostos foram sintetizados via reação de condensação da base de Schiff envolvendo uma amina primária e o 3,5-di-tert-butil-2-hidroxibenzaldeído (L1 – L6) ou o 2-hidroxinaftaldeído (L7 – L8) em refluxo de etanol por 24 horas (Esquema 1). Estes pré- ligantes foram obtidos como sólidos de cor laranja e amarelos, com bons rendimentos (61,0 – 92,0%), conforme Tabela 1. Os pré-ligantes foram caracterizados por ponto de fusão, espectroscopia na região do UV-Vis, espectroscopia na região do infravermelho (IV), e ressonância magnética nuclear (RMN) de ^1H e $\{^1\text{H}\}^{13}\text{C}$ (apêndice A).



Esquema 23. Síntese dos pré-ligantes imina-fenolato L1 – L8

Os pré-ligantes imina-fenolato L1-L8 mostraram ser estáveis quando armazenados por longo tempo na presença de luz e à temperatura ambiente,

sendo solúveis em solventes orgânicos polares. O ponto de fusão desses pré-ligantes foi avaliado experimentalmente. O pré-ligante L2 apresentou um ponto de fusão maior que a temperatura máxima do termômetro utilizado para a análise (250 °C). Para os pré-ligantes avaliados, conforme Tabela 1, a temperatura de fusão variou de 92 – 155,7 °C.

Tabela 1. Coloração, rendimento e ponto de fusão dos pré-ligantes imina-fenolato

Compostos	Coloração	Rendimento (%)	Ponto de fusão (°C)
L1	Amarelo claro	61,4	104,3
L2	Laranja	77,0	-
L3	Amarelo claro	91,0	92,00
L4	Amarelo escuro	61,0	155,7
L5	Amarelo pálido	92,0	102,7
L6	Amarelo escuro	64,0	139,0
L7	Amarelo escuro	78,0	-
L8	Amarelo escuro	92,1	-

Os resultados de análise elementar média estão de acordo com as fórmulas propostas para estes pré-ligantes (L1 – L5), conforme apresentado na Tabela 2.

Tabela 2. Valores calculados e experimentais para as análises elementares dos pré-ligantes

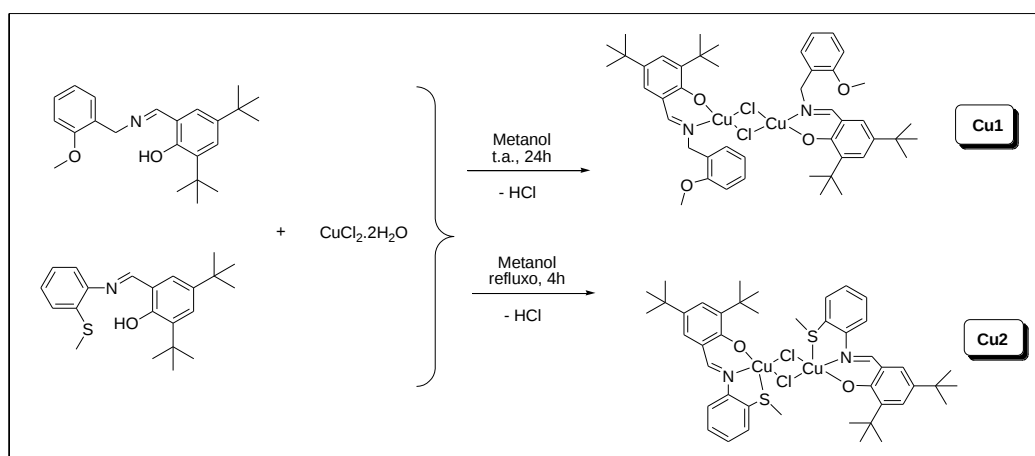
Compostos	Calculado (%)			Experimental (%)		
	C	H	N	C	H	N
L1	78,36	9,15	7,95	77,23	8,26	7,92
L2	79,96	7,83	7,77	78,85	7,78	7,71
L3	78,15	8,84	3,96	78,01	8,58	3,97
L5	80,76	7,78	3,49	79,86	7,42	3,47
L7	78,33	5,88	4,81	78,02	5,42	4,66

Os espectros de ^1H e $\{^1\text{H}\}^{13}\text{C}$ dos pré-ligantes são apresentados no apêndice A. Nos espectros de ^1H é possível observar o aparecimento de um singlete na região de 8,27 - 8,80 ppm atribuído ao H do grupo $\text{R}^1\text{HC}=\text{NR}^2$, o

singleto na região de 14 ppm referente ao H do grupo OH, multipletos na região de 5,5 - 6,5 ppm referentes aos H aromáticos e na região de 1,0 - 1,5 ppm aos H dos carbonos sp^3 . Nos espectros de $\{^1H\}^{13}C$ é observado um pico próximo a 160 ppm relativo ao carbono imínico, e o número de picos corresponde ao número de carbonos nas estruturas.

5.2. Síntese e Caracterização dos Complexos Bimetálicos e bis(ligante) de Cu(II) contendo Ligantes Imina-Fenolato/ Imina / Naftol Funcionalizados com Grupos Doadores Éter ou Tioéter.

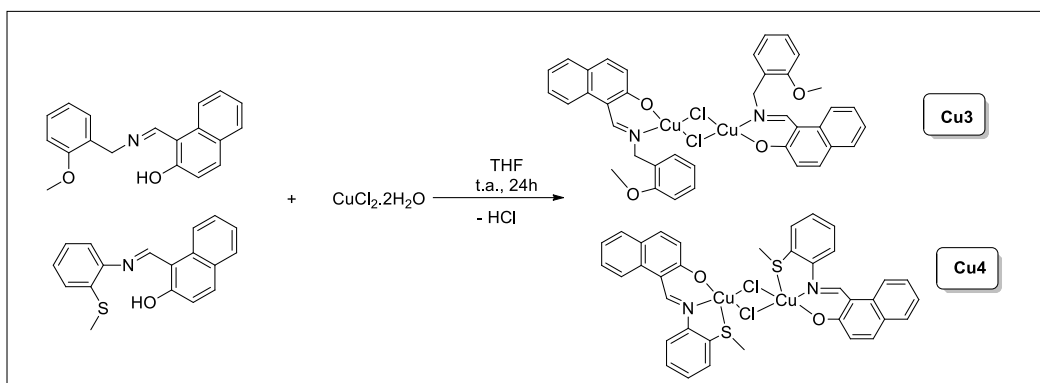
A rota geral de síntese para os novos complexos de Cu(II) contendo os pré-ligantes imina-fenolato funcionalizados com grupos doadores éter ou tioéter é apresentada no Esquema 24.



Esquema 24. Reação de síntese dos complexos bimetálicos Cu1 e Cu2

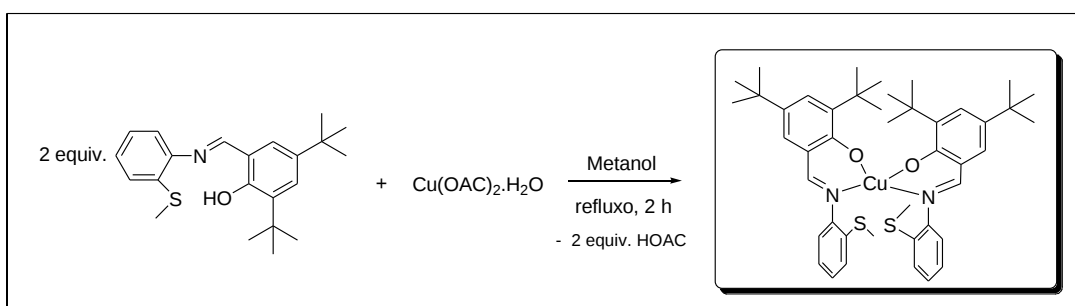
A reação de $CuCl_2 \cdot 2H_2O$ com quantidade equimolar de L3 em metanol à temperatura ambiente por 24 horas, ou L6 em metanol na temperatura de refluxo por 4 horas promoveu a formação dos complexos Cu1 e Cu2, respectivamente.

Os complexos Cu3 e Cu4, contendo os pré-ligantes imina-naftalato, L7 e L8, foram obtidos em THF, à temperatura ambiente por 24 horas. A mudança do solvente foi devido a baixa solubilidade dos dois pré-ligantes em metanol. A rota geral de síntese desses dois complexos é apresentada no Esquema 25.



Esquema 25. Reação de síntese dos complexos bimetálicos Cu3 e Cu4

O complexo Cu5 foi preparado pela reação de $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ com dois 2.0 equiv. de L6 e foi isolado como um sólido de coloração verde escuro. A rota geral de síntese é apresentada no Esquema 26. O complexo Cu5 foi inicialmente sintetizado empregando relação equimolar entre L6 e $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$. Porém, o monocrystal isolado revelou a formação do complexo com estrutura bis-ligante. Todos dos complexos sintetizados foram estáveis ao ar e a umidade. Ainda mostraram boa solubilidade em diclorometano, acetonitrila ou THF a temperatura ambiente.



Esquema 26. Reação de síntese do complexo bis(ligante) Cu5

Os complexos Cu1- Cu5 foram isolados como sólidos de coloração verde escuro (Cu1, Cu2 e Cu4 e Cu5) e marrom (Cu3) com valores de rendimentos de moderados a bons.

As estruturas dos complexos Cu1 – Cu5 foram deduzidas com base em análise elementar (C, H, N), difração de raios X de monocrystal (Cu1, Cu4 e Cu5), espectroscopia na região do infravermelho (IV) e espectroscopia na região do ultravioleta-visível (UV-Vis). Por se tratar de espécies de cobre(II)

paramagnéticas, não foi possível realizar análises de ressonância magnética nuclear de ^1H e $\{^1\text{H}\}^{13}\text{C}$.

5.2.1. Análise Elementar dos Complexos Bimetálicos de Cu(II)

Os resultados da análise elementar de C, H e N (%) para os complexos **Cu1** – **Cu4** demonstram a eficiência do método de síntese e corroboram com os valores teóricos calculados, conforme observado na Tabela 3.

Tabela 3. Valores encontrados de CHN experimental e teórico dos complexos

Compostos	Calculado (%)			Experimental (%)		
	C	H	N	C	H	N
Cu1	61,19	6,70	3,10	61,43	6,45	4,40
Cu2	58,26	6,22	3,09	58,94	6,38	4,21
Cu3	58,61	4,14	3,60	51,29	3,84	2,77
Cu4	55,24	3,61	3,58	51,85	3,32	3,26

5.2.2. Caracterização no estado sólido por difração de raios X em monocristal dos Complexos Bimetálicos e bis(ligante) de Cu(II)

A geometria de coordenação refere-se ao arranjo espacial dos átomos doadores ao redor do centro metálico em um complexo. As estruturas geométricas dos complexos de metais de transição podem ser determinadas de diversas maneiras. A mais usada é a difração de raios X em monocristais que fornece estrutura precisa, as distâncias (em Å) e ângulos (em °) das ligações, tornando-se uma análise muito eficiente para se determinar a estrutura precisa da molécula de interesse.

Monocristais adequados dos complexos **Cu1**, **Cu4** e **Cu5** para determinação por difração de raios X foram obtidos por evaporação lenta do solvente na solução concentrada resultante da reação, à temperatura ambiente. As estruturas cristalinas e moleculares destes, juntamente com os principais ângulos e distâncias de ligação são apresentadas nas Figuras 9-11 e Tabelas 4-6. Dados cristalográficos e de refinamento são resumidos na Tabela 7. Para os

demais complexos, sucessivas tentativas de cristalização não foram bem-sucedidas.

O complexo Cu1 cristaliza no sistema triclínico, grupo espacial P_{-1} e apresenta-se de forma dimérica no estado sólido. A cela unitária triclínica é composta por uma unidade dimérica assimétrica. Pode-se observar que o ligante atua de forma bidentada, com coordenação de um átomo de oxigênio fenolato e um átomo de nitrogênio da função imínica frente a cada átomo de Cu(II). Dois átomos de Cl em ponte entre os centros metálicos determinam o número de coordenação quatro e geometria quadrática. Conforma a Tabela 4 evidencia-se ângulos de ligação N1-Cu1-Cl1 de 150,07(7) Å e O1-Cu1-Cl2 de 145,75(7) Å, determinam a formação de uma geometria quadrática distorcida ao redor do centro metálico. Esta geometria sofre desvio da planaridade conforme os ângulos: N1-Cu1-O1, N1-Cu1-Cl2, O1-Cu1-Cl1, O1-Cu1-Cl2, isto é: 95,38(9), 100,33(7), 93,02(7), 88,33(3), respectivamente. O comprimento da ligação Cu1-O1 é de 1,847(2) Å é levemente mais curta do que Cu1-N1(imina) de 1,9213(2) Å. Esses comprimentos de ligações estão próximos aos descritos na literatura.⁷⁸ No que tange aos comprimentos de ligações Cu-Cl os valores foram de 2,2807(8) Å para Cu1-Cl1, a qual é levemente mais curta que Cu1-Cl2 de 2,3247(6) Å. Complexos monoméricos e diméricos apresentam comprimento de ligação Cu – Cl similares.⁷⁹

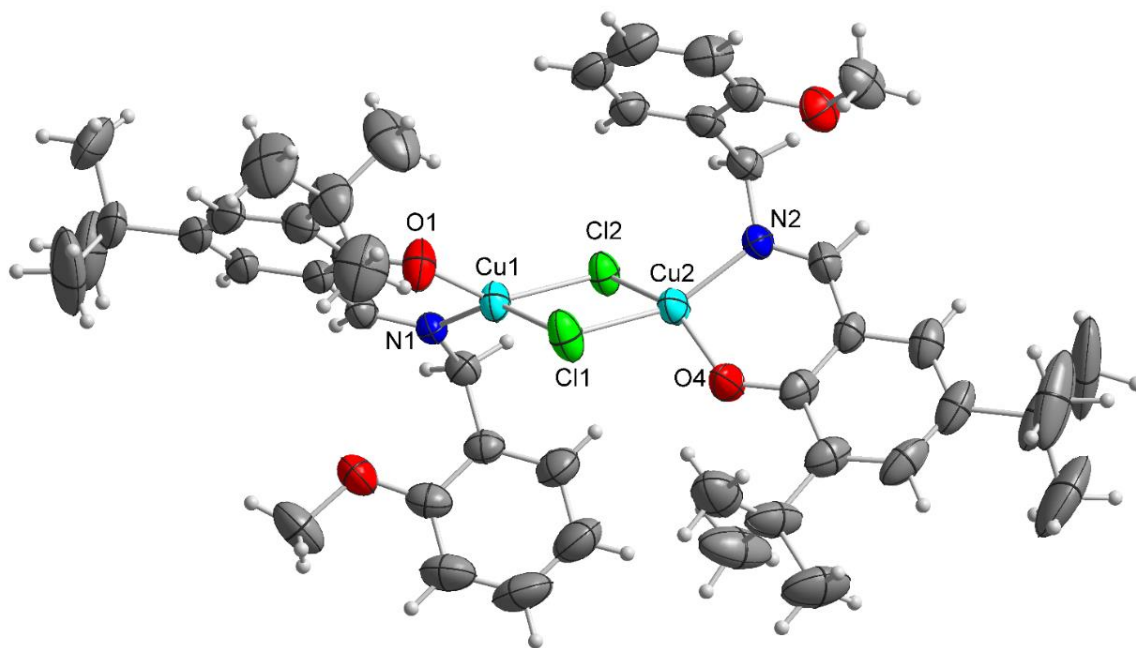


Figura 9. Projeção ORTEP da estrutura cristalina e molecular do complexo Cu1. As elipsóides térmicas são representadas com 50% de nível de probabilidade.

Tabela 4. Principais comprimentos e ângulos de ligação da estrutura do complexo Cu1. Desvios padrão são apresentados entre parênteses.

Comprimentos de ligação (Å)		Ângulos de ligação (°)	
Cu1-O1	1,847(2)	N1-Cu1-O1	95,38(9)
Cu1-N1	1,913(2)	N1-Cu1-Cl1	150,07(7)
Cu1-Cl1	2,2807(8)	O1-Cu1-Cl1	93,02(7)
Cu1-Cl2	2,3247(6)	O1-Cu1-Cl2	145,75(7)
		Cl1-Cu1-Cl2	88,33(3)

O complexo Cu4 cristaliza no sistema monoclinico, grupo espacial P21/n e apresenta-se de forma dimérica no estado sólido com coordenação k^3 -NOS do ligante imina-fenolato frente ao átomo de cobre(II) e dois átomos de Cl em ponte entre os centros metálicos determinam o número de coordenação cinco e geometria piramidal de base quadrado, conforme ângulos apresentados na Tabela 5. A cela unitária do cristal apresentou uma única molécula. A distância das ligações Cu1-O(1) e Cu-N(1) foram de 1,891(2) e 1,962(2) Å similares ao valores apresentados pelo complexo Cu1. A distância da ligação Cu1-S(1) foi de 2,3109(9) Å.

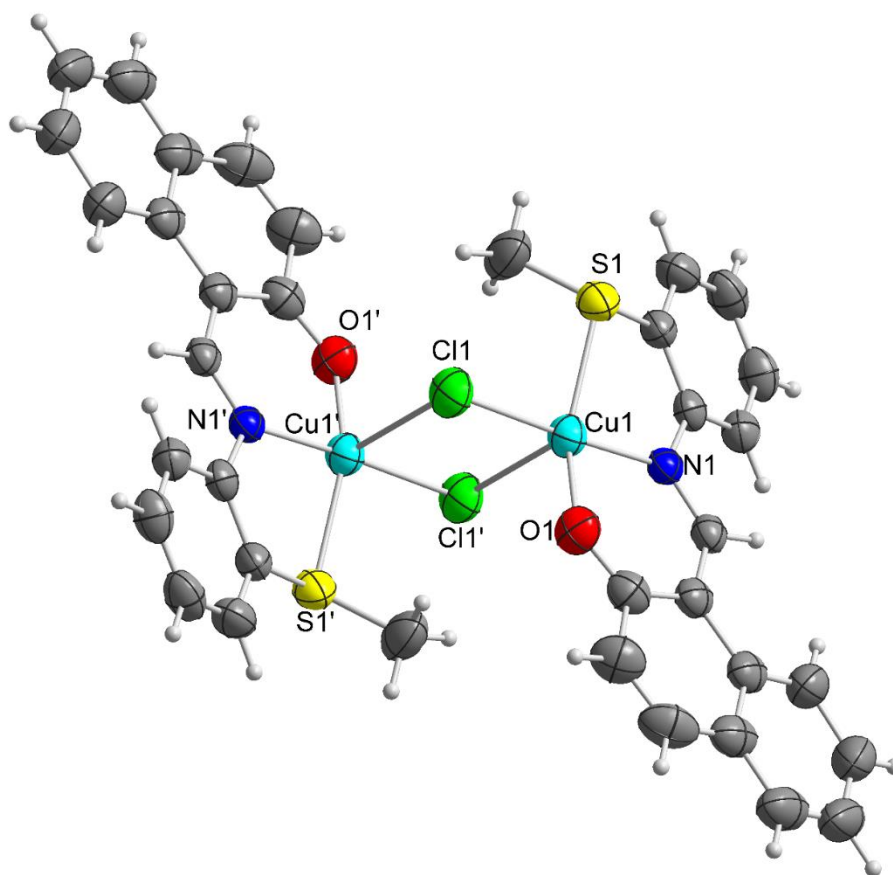


Figura 10. Projeção ORTEP da estrutura cristalina e molecular do complexo Cu4. As elipsóides térmicas são representadas com 50% de nível de probabilidade.

Tabela 5. Principais comprimentos e ângulos de ligação da estrutura do complexo Cu4.
Desvios padrão são apresentados entre parênteses.

Comprimentos de ligação (Å)		Ângulos de ligação (°)	
Cu1-O(1)	1,891(2)	O(1)-Cu1-N(1)	93,05(10)
Cu1-N(1)	1,962(2)	O(1)-Cu1-Cl1	91,61(7)
Cu1-Cl1	2,2766(9)	N(1)-Cu1-Cl1	175,27(7)
Cu1-Cl1	2,789(1)	O1-Cu1-S(1)	153,75(7)
Cu1- S(1)	2,3109(9)	N1-Cu1-S(1)	84,65(7)
		Cl1-Cu1-S(1)	91,50(3)
		Cl1-Cu1- Cl1	87,45(3)

O complexo Cu5 cristaliza no sistema monoclinico e grupo espacial C2/c. A cela unitária é composta por um centro metálico de Cu(II) e dois ligantes coordenados de forma bidentada ao centro metálico k^2 -N,O, determinando geometria quadrática, conforme os ângulos de ligação apresentados na Tabela 6. Nesse caso ocorreu a desprotonação do ligante fenolato, e a saída de duas

moléculas de ácido acético. O átomo doador enxofre não coordenou-se frente ao centro metálico. As distâncias de ligações Cu-O(1) e Cu-O(2) são de 1,8979(16) e 1,9059(17) Å, respectivamente e são similares aos complexos Cu1 e Cu4. A ligação Cu1-N(1) (2,002(2) Å) apresentou maior distância comparada a ligação Cu1-N(2) de 1,979(2) Å.

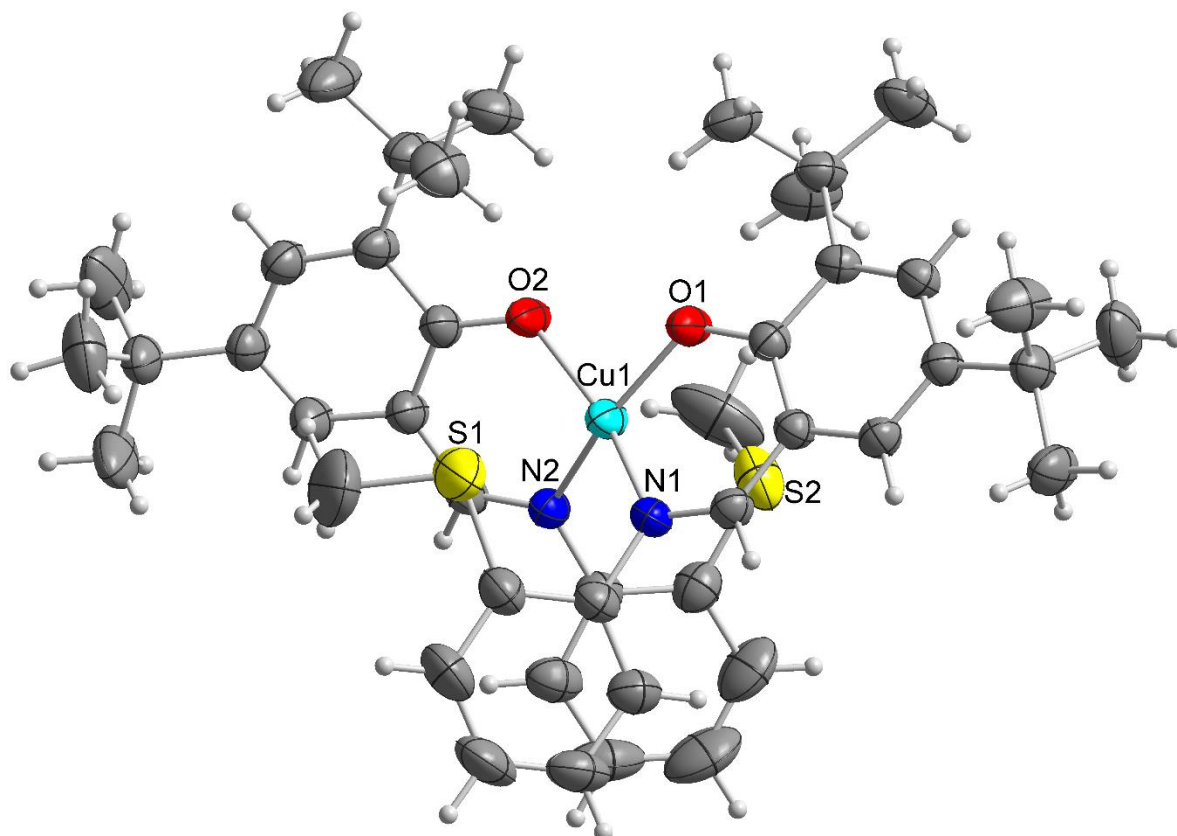


Figura 11. Projeção ORTEP da estrutura cristalina e molecular do complexo Cu5. As elipsóides térmicas são representadas com 50% de nível de probabilidade.

Tabela 6. Principais comprimentos e ângulos de ligação da estrutura do complexo Cu5. Desvios padrão são apresentados entre parênteses.

Comprimentos de ligação (Å)		Ângulos de ligação (°)	
Cu1-O(1)	1,8979(16)	O(1)-Cu1-N(2)	88,10(7)
Cu1-O(2)	1,9059(17)	O(1)-Cu1-N(2)	160,37(9)
Cu1-N(2)	1,979(2)	O(2)-Cu1-N(2)	91,45(8)
Cu1-N(1)	2,002(2)	O(1)-Cu1-N(1)	91,47(7)
		O(2)-Cu1-N(1)	155,86(9)
		N(2)-Cu1-N(1)	96,81(8)

Tabela 7. Dados cristalográficos e refinamento da estrutura para Cu1, Cu4 e Cu5.

	Cu1	Cu4	Cu5
	$C_{46}H_{60}Cl_2Cu_2N_2O_4$	$C_{36}H_{28}Cl_2Cu_2N_2O_2S_2$	$C_{44}H_{56}CuN_2O_2S_2$
Massa molar (g mol ⁻¹)	902.96	782.70	772.56
Temperatura (K)	298		295(2)
Sistema do Cristal	Triclínico	Fórmula molecular	Monoclínico
Grupo Espacial	$P\bar{1}$	P 21/n	C 2/c
<i>a</i> (Å)	11.9971(5)	8.0863(9)	35.345(4)
<i>b</i> (Å)	14.2532(7)	21.127(2)	13.2173(15)
<i>c</i> (Å)	15.0901(7)	9.4227(10)	18.543(2)
α (°)	69.549(2)	90 °	90 °
β (°)	85.370(2)	97.608(4)°	104.876(4) °
γ (°)	85.769(2)	90 °	90 °
Volume (Å ³)	2406.97(17)	1595.6(3)	8372.5(16)
Z	2	2	8
Densidade calculada (g cm ⁻³)	1.246	1.629	1.226
Coeficiente de absorção linear - μ (mm ⁻¹)	1.035	1.669	0.658
F (000)	948	796	3288
Tamanho do cristal (mm ³)	0.164 x 0.089 x 0.037	0.123 x 0.092 x 0.050	-
Região de varredura angular θ (°)	2.168 - 30.595°.	2.384 - 30.599°	2.273 - 30.633°
Região de varredura dos índices (h, k, l)	-17 ≤ <i>h</i> ≤ 17 -20 ≤ <i>k</i> ≤ 20 -21 ≤ <i>l</i> ≤ 21	-11 ≤ <i>h</i> ≤ 11 -29 ≤ <i>k</i> ≤ 30 -11 ≤ <i>l</i> ≤ 13	-50 ≤ <i>h</i> ≤ 50 -18 ≤ <i>k</i> ≤ 18 -26 ≤ <i>l</i> ≤ 25
Reflexões coletadas	43555	24757	103013
Reflexões independentes	14712 [R(int) = 0.0654]	4918 [R(int) = 0.0761]	12880 [R(int) = 0.1171]
Integridade da medida	99.9 %	100 %	99.9 %

Dados / restrições / parâmetros	14712 / 0 / 519	4918 / 0 / 209	12880 / 447 / 505
Correção da absorção	Full-matrix	Full-matrix	Full-matrix
Transmissão mínima e máxima	0.7461 e 0.6833	0.7461 e 0.6834	-
R1 [$I > 2s(I)$] ^a	0.0547	0.0516	0.0577
wR2 [$I > 2s(I)$] ^a	0.1006	0.0931	0.1112
R1 (all data) ^a	0.1706	0.1528	0.1627
wR2 (all data) ^a	0.1283	0.1151	0.1414
S on F^2 ^a	1.002	1.008	1.001
Maior diferença de pico e vale (e $\text{\AA}^{-3}$)	0.301 e -0.280	0.401 e -0.359	0.355 e -0.397

5.2.3. Espectroscopia Eletrônica na Região do Ultravioleta-visível (UV-Vis) Aplicada a Caracterização dos Complexos Bimetálicos e bis(ligante) de Cu(II)

O comportamento eletrônico dos complexos Cu1-Cu5 e dos seus respectivos ligantes foi estudado por meio da espectroscopia eletrônica de absorção na região do ultravioleta visível, utilizando-se como solvente diclorometano. Sendo n o orbital não ligante, π orbital ligante e π^* orbital antiligante, as transições internas dos ligantes ($\pi \rightarrow \pi^*$, $n \rightarrow \pi^*$) e a transição de transferência de carga $L \rightarrow M$ (ligante-metal),³⁰ aparecem de acordo com a Tabela 8.

Tabela 8. Comprimento de onda das transições no espectro de UV-Vis dos pré-ligantes e os complexos em diclorometano.

Compostos	$\lambda_{\text{máx}} / \text{nm}$				
	$\pi \rightarrow \pi^*$ (b)	$\pi \rightarrow \pi^*$ (i)	$n \rightarrow \pi^*$	$L \rightarrow M$	$d \rightarrow d$
Cu1	231	265	330	465	555; 653
L3	230	263	328	-	-
Cu2	230	290	347	414	550; 660
L6	230	272	366	-	-
Cu3	231; 253	314	359	402; 424	645
L7	234; 254	308	360	-	-
Cu4	238; 274	318	344	440; 465	663
L8	238; 262	319	394	-	-
Cu5	233	247	316	457	676
L6	230	272	366	-	-

Nota: (b): benzeno; (i): imina

Ligantes pertencentes a classe de compostos orgânicos bases de Schiff, apresentam transições atribuídas aos cromóforos $C=N$ e $C=C$. O anel benzênico quando isolado apresenta três bandas características em 184, 204 e 256 nm atribuídas às transições $\pi \rightarrow \pi^*$ referentes ao cromóforo $C=C$.^{80, 81}

As transições $n \rightarrow \pi^*$ são observadas nos espectros eletrônicos que contem elétrons não ligantes em átomos de oxigênio, nitrogênio, enxofre ou halogênio. As transições para orbitais antiligantes estão associadas somente a centros insaturados nas moléculas, e por isso, requerem energias menores e aparecem em comprimentos de onda maiores.⁷⁴

Para os complexos, as bandas observadas entre 200 e 300 nm (região UV do espectro) estão centradas nas transições dos ligantes. As iminas não apresentam absorção no ultravioleta próximo, a menos que o grupo $C=N$ esteja em conjugação. Quando isso ocorre nas bases de Schiff é atribuída a transição à banda que aparece entre 317 e 417 nm⁸². Nos complexos, estas bandas podem sofrer deslocamentos devido à presença do íon metálico, indicando o grupo coordenante. Pode-se observar que, para a maioria das bandas dos complexos houve um deslocamento para um maior comprimento de onda (menor energia), caracterizando assim um deslocamento batocrômico em relação ao espectro dos pré-ligantes isolados.⁷⁴

Os espectros eletrônicos obtidos em diclorometano dos pré-ligantes e seus respectivos complexos são mostrados nas Figuras 15-19.

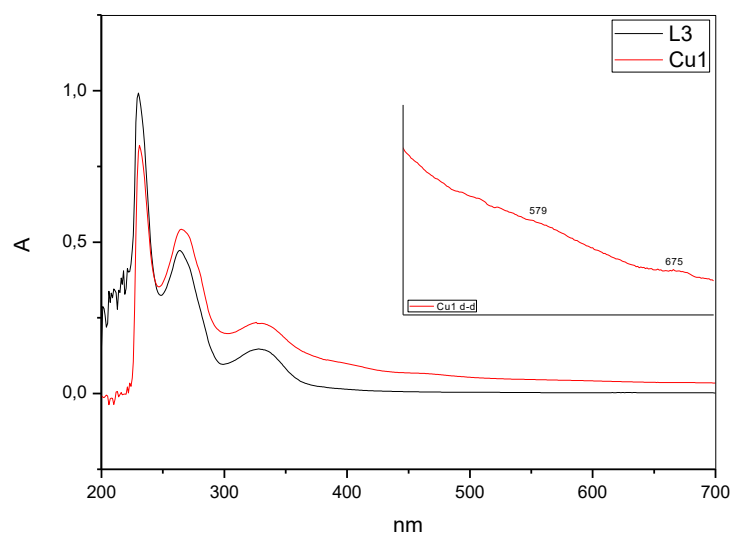


Figura 12. Sobreposição dos espectros eletrônicos na região do UV-Vis para o L3 e Cu1

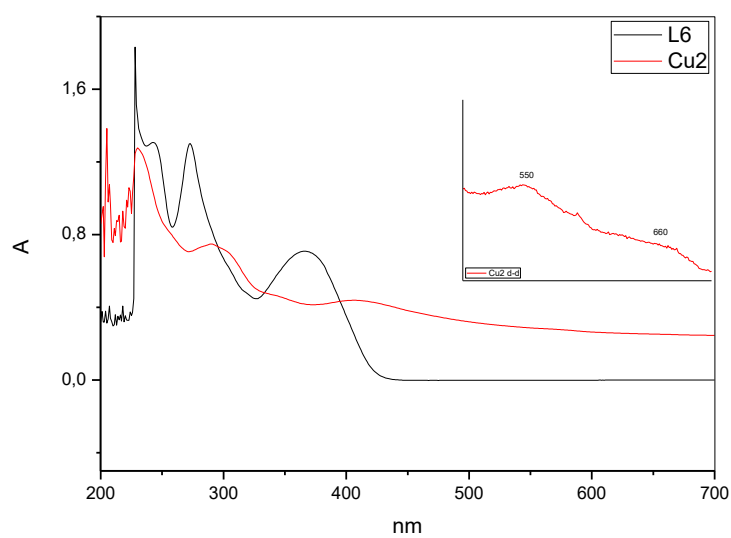


Figura 13. Sobreposição dos espectros eletrônicos na região do UV-Vis para o L6 e Cu2

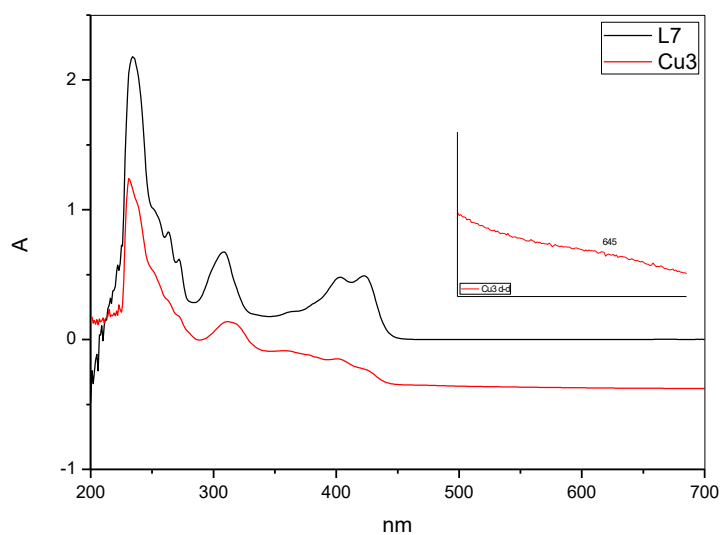


Figura 14. Sobreposição dos espectros eletrônicos na região do UV-Vis para o L7 e Cu3

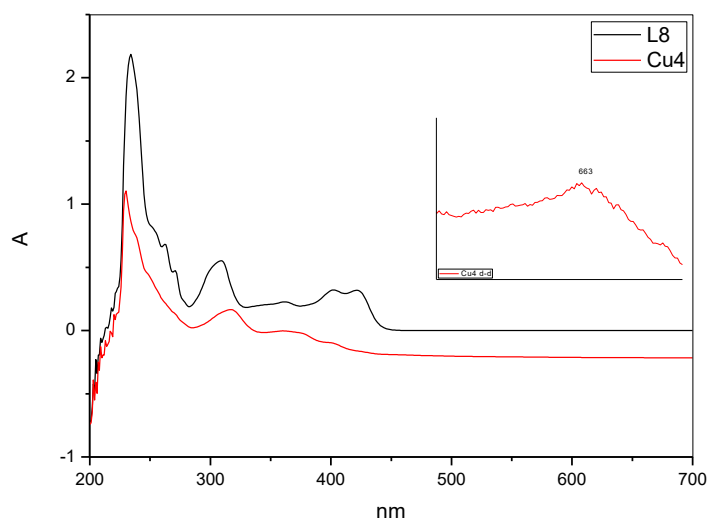


Figura 15. Sobreposição dos espectros eletrônicos na região do UV-Vis para o L8 e Cu4

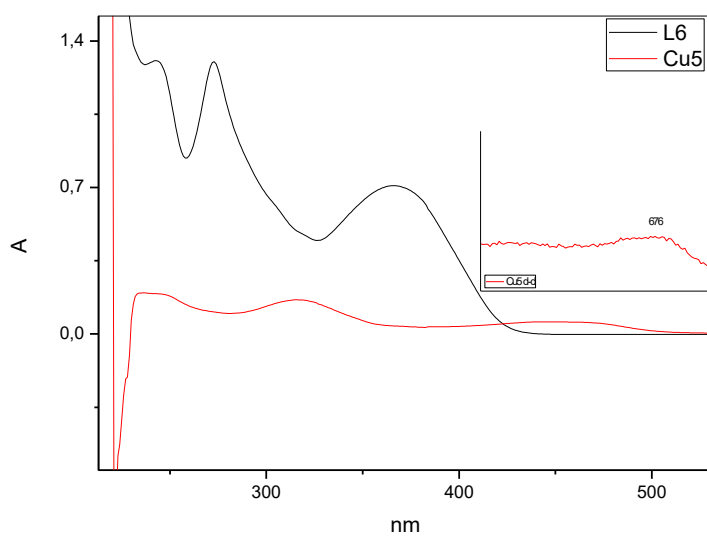


Figura 16. Sobreposição dos espectros eletrônicos na região do UV-Vis para o L6 e Cu5

As absorvidades molares (ϵ) foram calculadas de acordo com a equação de Lambert-Beer ($\epsilon = A/c \times l$), e os valores encontrados são mostrados na Tabela 9 referente às transições eletrônicas dos compostos. As transições d-d apresentaram coeficiente de absorvidade molar característico para cada complexo, maior que $10^4 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$, sendo atribuídas as transições eletrônicas permitidas pelas regras de seleção (Laporte e Spin).

Tabela 9. Absortividade molar das transições eletrônicas

Compostos	ϵ (L mol ⁻¹ cm ⁻¹)				
	$\pi \rightarrow \pi^*$ (b)	$\pi \rightarrow \pi^*$ (i)	$n \rightarrow \pi^*$	L $\rightarrow$ M	d $\rightarrow$ d
Cu1	38.157	2.315	2.302	896	675/549
L3	98.378	14.710	14.596	-	-
Cu2	12.696	4.558	4.546	4377	923/534
L6	129.374	7.078	70.823	-	-
Cu3	16.268/8.735	5.234	3.032	2.398/1.555	672
L7	21.789/9.597	6.744	2.118	-	-
Cu4	25.155/12.728	8.213	8.367	7.709/5.118	278
L8	32.815/17.680	9.528	11.703	-	-
Cu5	1.955	1.885	1.633	572	39
L6	129.374	7.078	70.823	-	-

Nota: (b): benzeno; (i): imina

A partir das bandas observadas nos espectros eletrônicos referentes à transição d-d para os complexos de Cu(II), obtém-se uma grande quantidade de informações que dizem respeito à esfera de coordenação e ao centro de simetria. As transições d-d são possíveis devido a perda da degenerescência dos orbitais d do metal. Sem a presença de um ligante, estes orbitais apresentam a mesma energia (degenerados). Esses níveis de energia distintos proporcionam diferentes tipos de transições d-d. Para os complexos de cobre essas transições estão geralmente entre 500 e 700 nm.

5.2.4. Espectroscopia Vibracional na Região do Infravermelho (IV) dos Complexos Bimetálicos e Bis(ligante) de Cu(II)

A espectroscopia na região do IV é geralmente utilizada como uma análise preliminar. A análise dos espectros vibracionais na região do infravermelho indica a modificação ou não do ambiente químico do pré-ligante antes e após a coordenação (ligante) deste ao centro metálico. Esta análise deve ser cautelosa, pois muitos modos são de difícil atribuição e estão em regiões bastante complexas, onde há muitos estiramentos com forma e intensidades semelhantes.

Uma maior força de ligação é esperada para os grupos funcionais das moléculas do pré-ligante, tendo em vista que, quando coordenados a um centro metálico os heteroátomos dos ligantes doam uma densidade eletrônica para o metal diminuindo a força da ligação.⁸³ Uma ligação C=N terá um número de onda maior do que uma ligação C=N---M já que esta última apresenta um caráter entre uma ligação simples e dupla. Entretanto é importante salientar que existem alguns relatos na literatura onde se observa um aumento no número de onda referente ao estiramento C=N após a coordenação frente ao centro metálico.⁸⁴ Neste caso, o ligante, por efeito dos substituintes doadores de elétrons, apresenta capacidade suficiente para doar densidade eletrônica necessária para que a ligação enfraquecida (por ter doado elétrons ao metal) não se torne mais fraca, mas de alguma forma compense a densidade eletrônica doada ao metal. Isso deve influenciar a absorção de outros grupos, não coordenados.

A atribuição de bandas para os compostos (L3, L6-L8, Cu1-C5) é bastante complexa, tendo em vista a qualidade obtida na análise. Nas Figuras 17-21, podemos observar os espectros na região do infravermelho por ATR-ZnSe dos pré-ligantes e seus respectivos complexos de Cu(II).

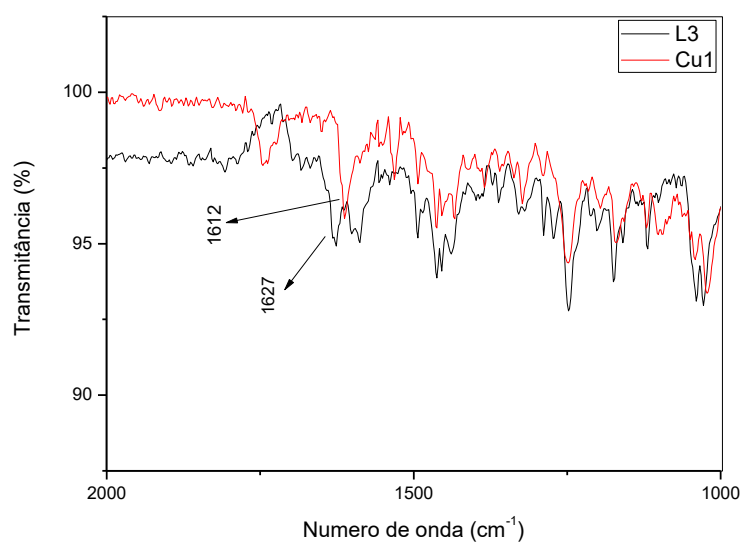


Figura 17. Sobreposição dos espectros vibracionais do pré-ligante L3 e o complexo Cu1.

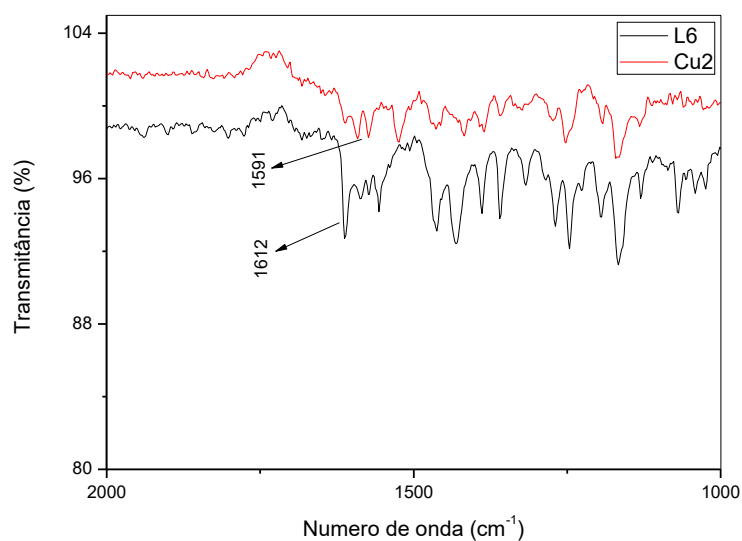


Figura 18. Sobreposição dos espectros vibracionais do pré-ligante L6 e o complexo Cu2.

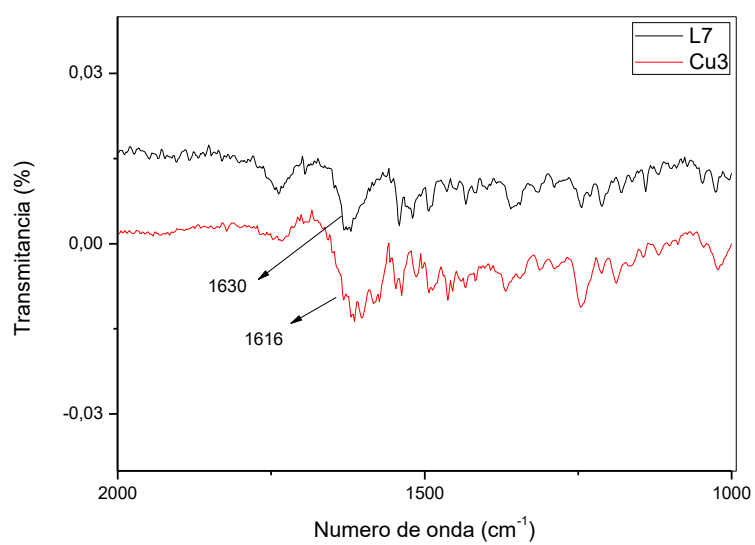


Figura 19. Sobreposição dos espectros vibracionais do pré-ligante L7 e o complexo Cu3.

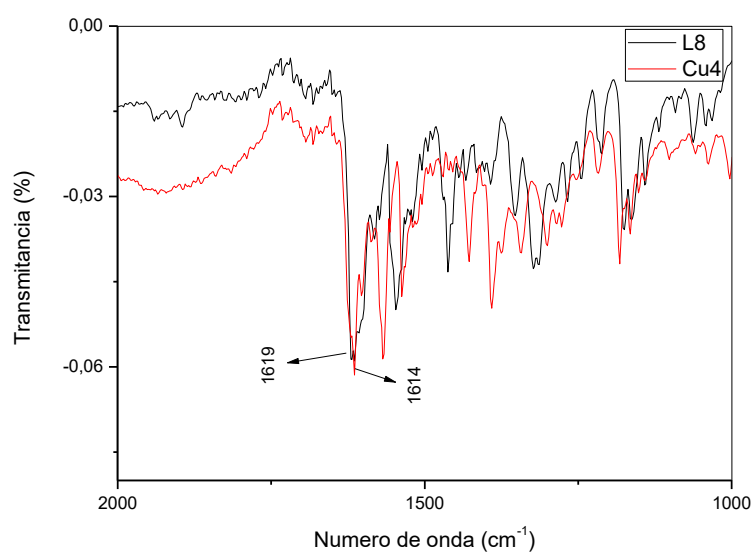


Figura 20. Sobreposição dos espectros vibracionais do pré-ligante L8 e o complexo Cu4.

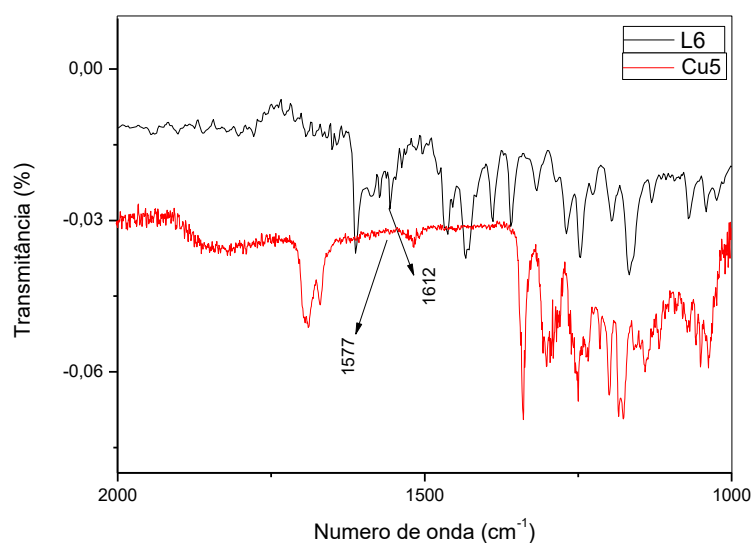


Figura 21. Sobreposição dos espectros vibracionais do pré-ligante L6 e o complexo Cu5.

Os espectros de IV dos ligantes livres exibem várias bandas na região de 2500-4000 cm^{-1} . As bandas de absorção (cm^{-1}) do grupo imínico dos pré-ligantes e complexos são apresentados na Tabela 10.

Tabela 10. Banda de estiramento C=N presentes nos pré-ligantes e complexos de cobre(II)

Compostos	ν C=N (cm^{-1})	$\Delta\nu$ (cm^{-1})
Cu1	1612	-15
L3	1627	
Cu2	1591	-21
L6	1612	
Cu3	1616	-14
L7	1630	
Cu4	1614	-5
L8	1619	
Cu5	1577	-35
L6	1612	

Nota: ν - deformação axial

As frequências de estiramento $\nu_{\text{(C=N)}}$ referente ao grupo imínico para todos os pré-ligantes sofrem um deslocamento para uma menor frequência no complexo. Esse deslocamento sugere uma modificação no ambiente

eletrônico/químico, que se deve a coordenação do grupo imina ao centro metálico do Cu(II). Comumente é esperada uma maior força de ligação para os grupos funcionais das moléculas do ligante na forma livre, já que os heteroátomos dos mesmos quando coordenados ao centro metálico doam uma densidade eletrônica para o metal diminuindo a força da ligação intensa⁸⁵. Com isso, o complexo absorve em número de onda menor em comparação ao pré-ligante na forma livre.

5.2.5 Espectrometria de Massas de Alta Resolução (HRMS) por ionização por electrospray

Para a comprovação da formação da estrutura dos complexos Cu1 - Cu5, os mesmos também foram analisados por espectrometria de massas de alta resolução com ionização por electrospray. A análise dos espectros de massas de alta resolução permite-nos racionalizar aspectos sobre a estrutura dos complexos sintetizados.

A análise dos espectros de massas dos complexos Cu1 - Cu5 partiu da simulação teórica executada pelo software do equipamento de análise empregando as estruturas previstas com base nas estruturas obtidas pela técnica de difração de raios X de monocristal. Os espectros de massas de alta resolução obtido para os complexos são apresentados nas Figuras 22, 24, 26 e 28. Análise dos espectros permite a indicação da estrutura dimetálica para os complexos Cu1-Cu4, com a perda de um átomo de Cl da molécula. O complexo foi dissolvido em metanol comum e apresentou o sinal representativo da massa exata do íon molecular na relação massa/carga (m/z) no modo positivo $[M-Cl]^+$.

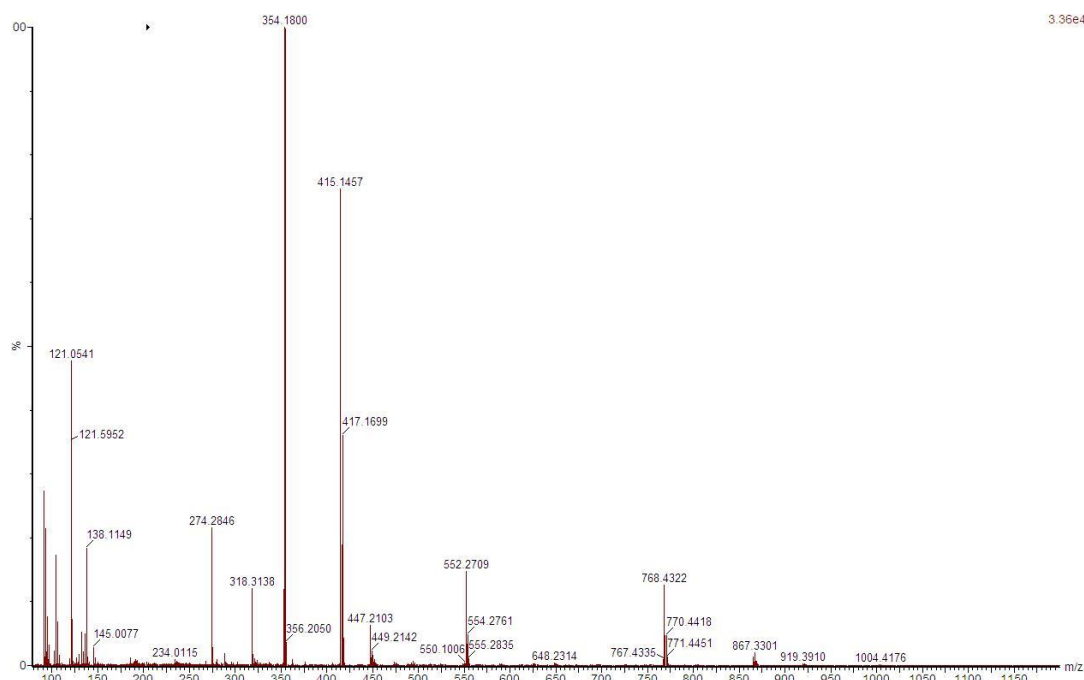


Figura 22. Espectro de HRMS-ESI para o complexo Cu1.

Nas Figuras 23, 25 e 27 é destacada a região do sinal de interesse da formação da espécie dimetálica, comparando o gráfico obtido diretamente na análise experimental com o gráfico previsto teoricamente pelo software do equipamento. É possível observar a correspondência entre a previsão teórica e o resultado experimental. Além da obtenção da massa exata do íon molecular, conforme esperado, também é possível corroborar a informação de formação proposta do complexo comparando o padrão isotópico entre a simulação teórica e o resultado experimental da análise. Esta correspondência, tanto com relação ao intervalo entre os picos, como com relação à intensidade relativa dos mesmos, aponta na direção da conclusão da formação dos complexos com a estrutura proposta. Outros picos correspondem as espécies catiônicas $[L+Cu]^+$ e $[L]^+$ respectivamente.

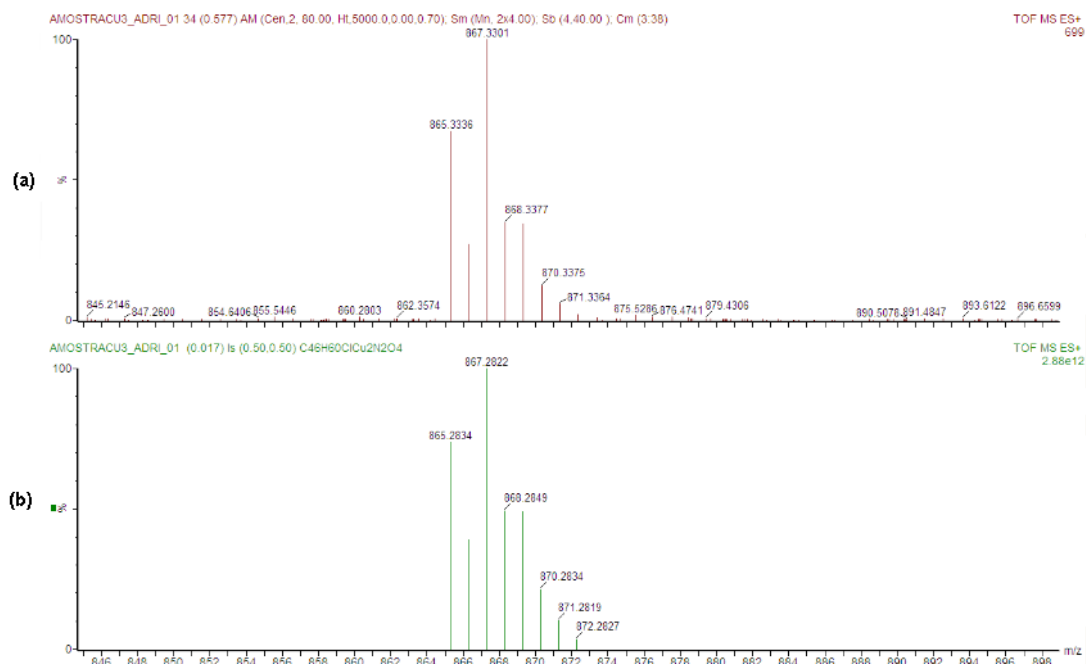


Figura 23. Espectro de HRMS-ESI comparativo do padrão isotópico da região de interesse para o complexo Cu1; (a) espectro experimental, (b) espectro teórico.

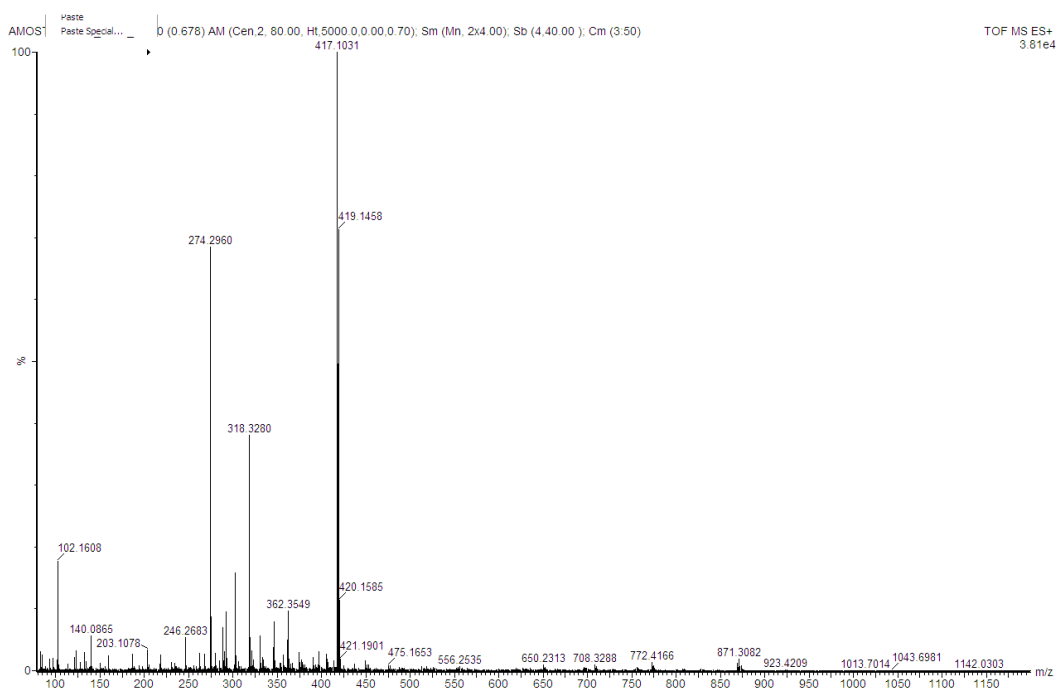


Figura 24. Espectro de HRMS-ESI para o complexo Cu2.

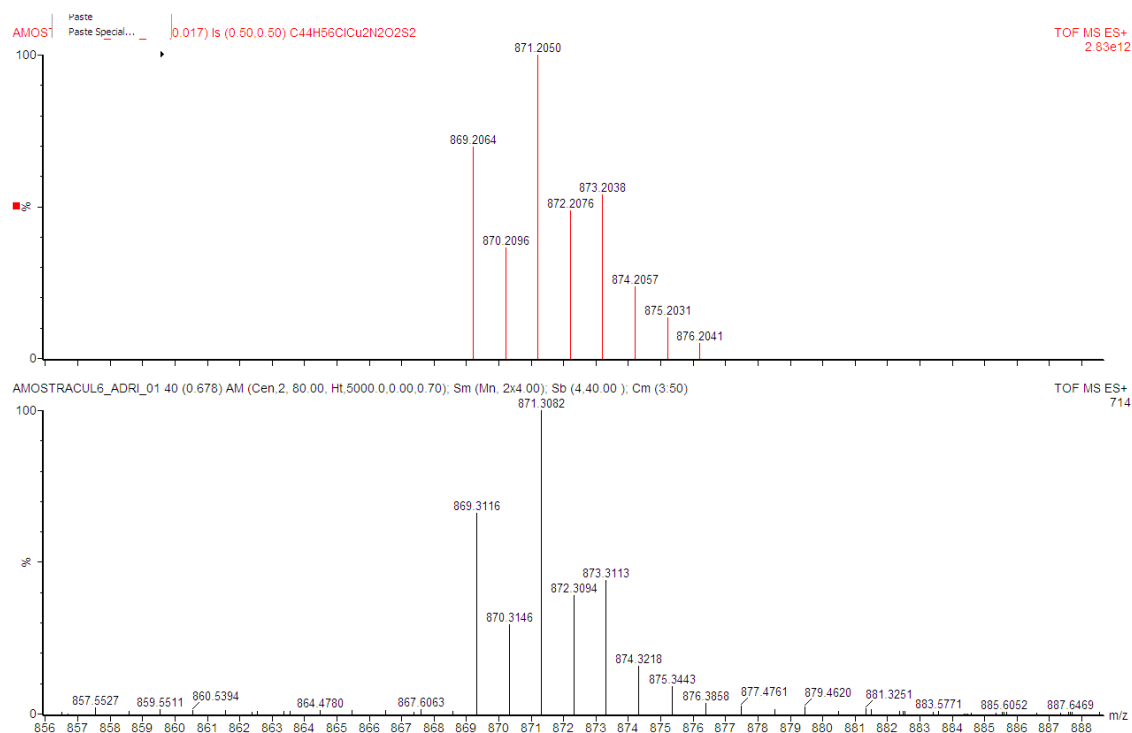


Figura 25. Espectro de HRMS-ESI comparativo do padrão isotópico da região de interesse para o complexo Cu_2 ; (a) espectro experimental, (b) espectro teórico.

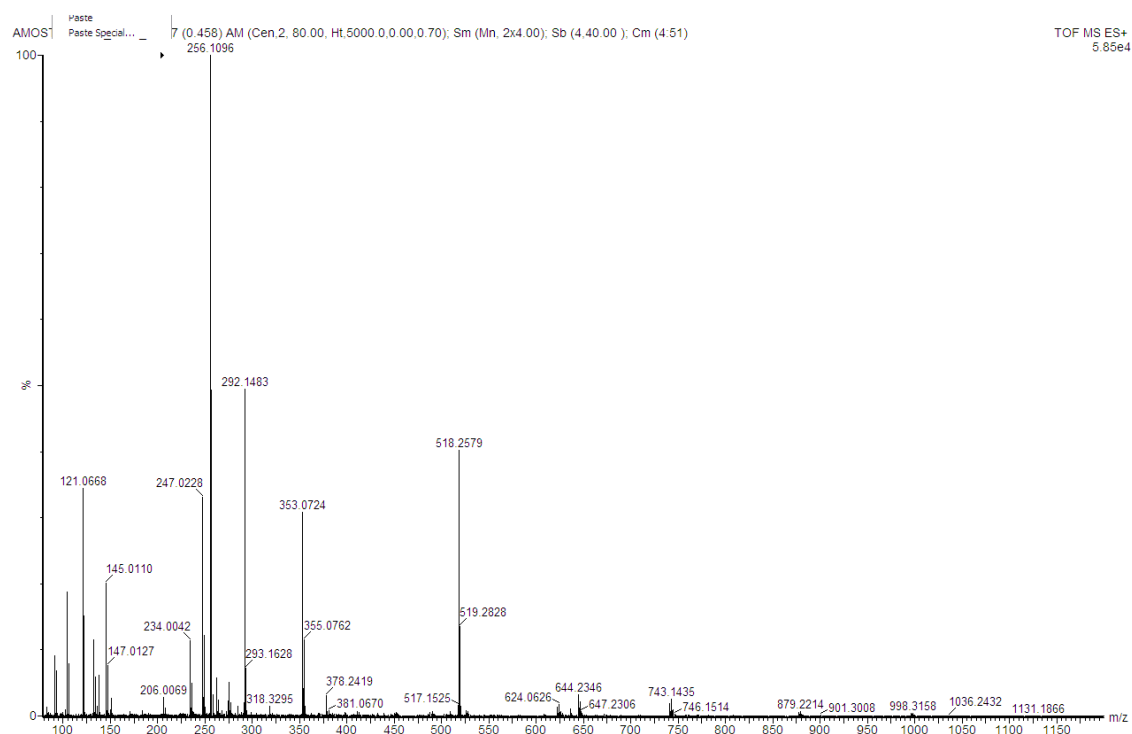


Figura 26. Espectro de HRMS-ESI para o complexo Cu_3 .

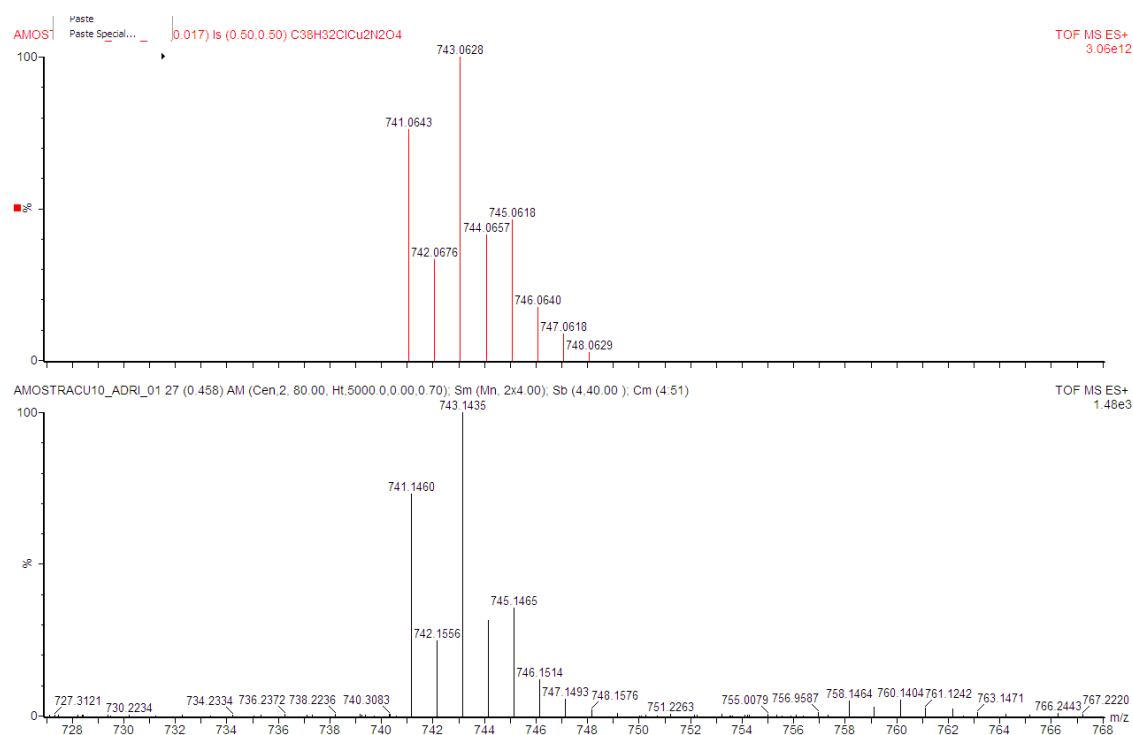


Figura 27. Espectro de HRMS-ESI comparativo do padrão isotópico da região de interesse para o complexo Cu₃; (a) espectro experimental, (b) espectro teórico.

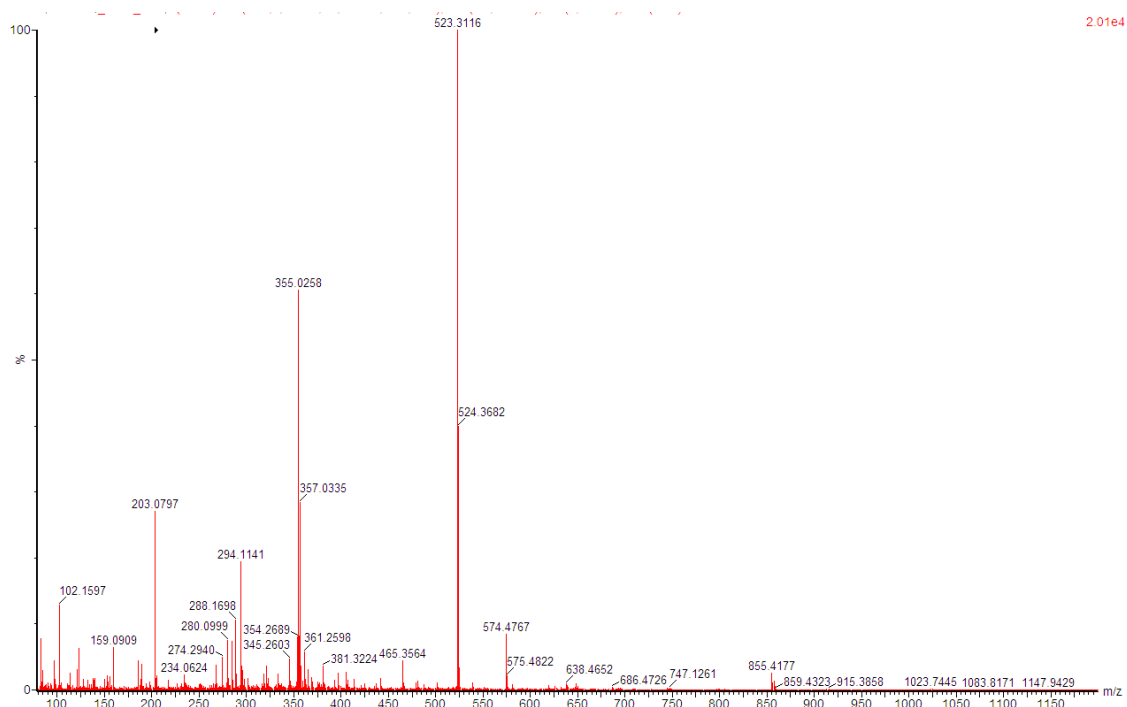


Figura 28. Espectro de HRMS-ESI para o complexo Cu₄.

O complexo Cu5, bis-ligante foi dissolvido em metanol comum e apresentou o sinal representativo da massa exata do íon molecular na relação massa/carga (m/z) no modo positivo $[M+H]^+$, ou seja, com a inserção de um próton na molécula. Na Figura é destacada a região do sinal de interesse da formação da espécie bis-ligante, comparando o gráfico obtido diretamente na análise experimental com o gráfico previsto teoricamente pelo *software* do equipamento. É possível observar a correspondência entre a previsão teórica e o resultado experimental. Além da obtenção da massa exata do íon molecular, conforme esperado, também é possível corroborar a informação de formação proposta do complexo comparando o padrão isotópico entre a simulação teórica e o resultado experimental da análise. Esta correspondência, tanto com relação ao intervalo entre os picos, como com relação à intensidade relativa dos mesmos, aponta na direção da conclusão da formação do complexo com a estrutura proposta. Outros picos correspondem as espécies catiônicas $[L+Cu]^+$ $m/z = 417,1287$ e $m/z = 356,2280$ da espécie catiônica, o ligante protonado.

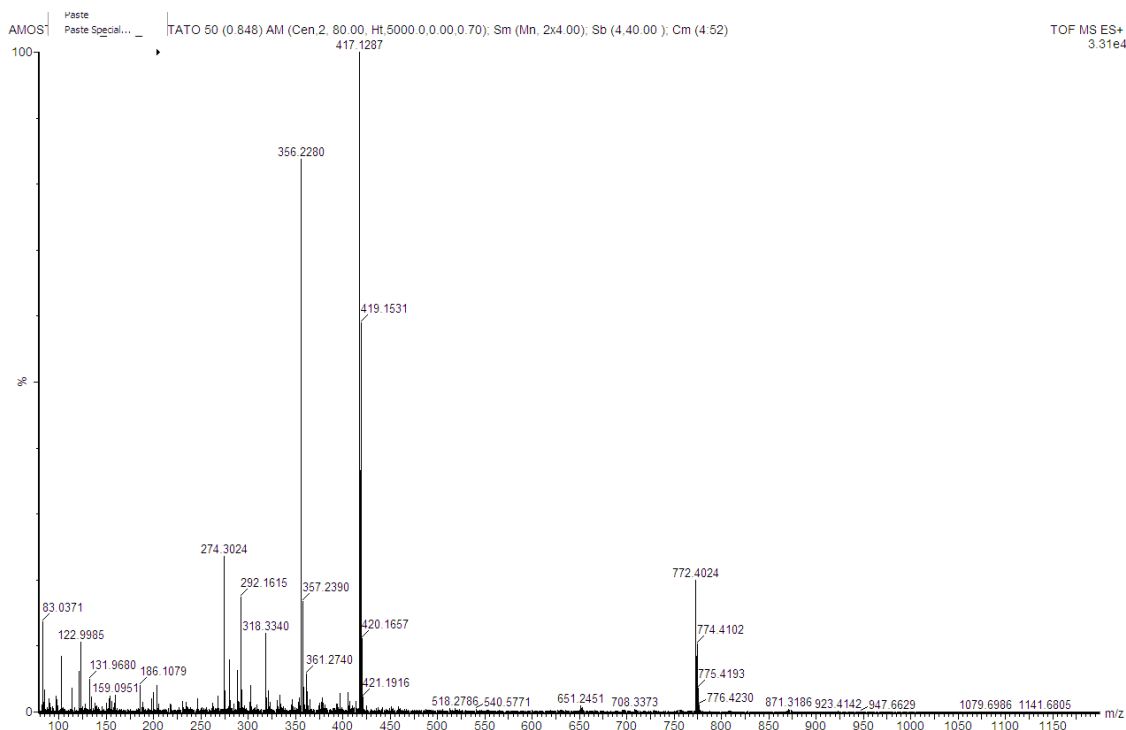


Figura 29. Espectro de HRMS-ESI para o complexo Cu5.

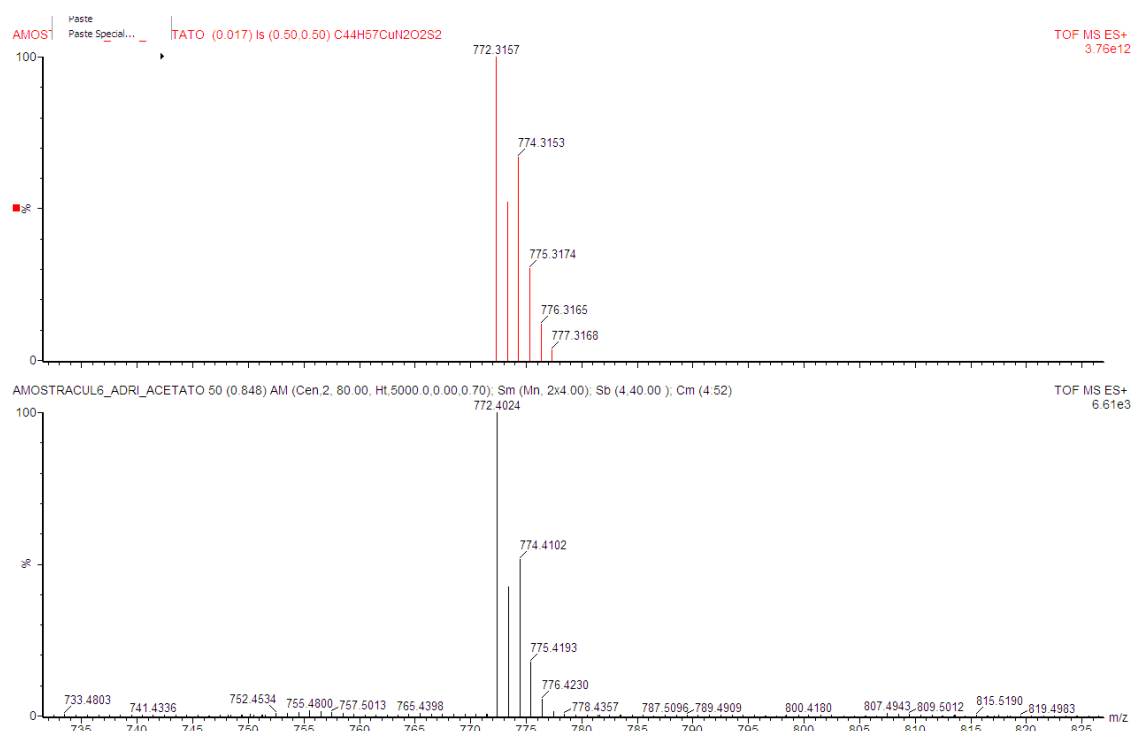


Figura 30. Espectro de HRMS-ESI comparativo do padrão isotópico da região de interesse para o complexo Cu5; (a) espectro experimental, (b) espectro teórico.

5.2.6 Estudo da Avaliação do Potencial Antioxidante dos complexos Cu1-Cu5

Para investigar as propriedades antioxidantes de todos os complexos de Cu(II) obtidos, foram realizados métodos espectrofotométricos para a determinação de compostos eliminadores de radicais livres, incluindo os testes ABTS⁺ e DPPH.

Como mostrado na Tabela 11, os compostos Cu2, Cu3 e Cu4, de concentração igual a 5 μ M, apresentaram boa atividade na eliminação do radical ABTS⁺. Por outro lado, os complexos Cu1-Cu5, em todas as concentrações testadas, não apresentaram diferença significativa quando comparados ao controle.

No ensaio ABTS⁺, os agentes antioxidantes doam um hidrogênio para estabilizar o radical ABTS⁺ protonado⁸⁶. Entre eles, o composto Cu3 apresentou o menor IC₅₀ ($12,7 \pm 0,08$) e o segundo maior Imáx ($70,6 \pm 6,83$), sendo o mais eficaz nesse teste. Os resultados deste estudo indicaram claramente que o efeito antioxidante dos complexos Cu3, bem como Cu2 e Cu4, está relacionado à sua atividade eliminadora de radicais hidrogênio.

Tabela 11. Efeito dos complexos de Cu (II) na eliminação de radicais ABTS⁺.

Concentração (μM)	Composto				
	(Cu1)	(Cu2)	(Cu3)	(Cu4)	(Cu5)
Controle	100,0 $\pm$ 0,58	100,0 $\pm$ 0,58	100,0 $\pm$ 0,58	100,0 $\pm$ 0,58	100,0 $\pm$ 0,58
1	101,0 $\pm$ 1,81	98,9 $\pm$ 1,16	93,1 $\pm$ 4,95	95,4 $\pm$ 2,78	101,9 $\pm$ 7,19
5	101,0 $\pm$ 1,55	87,0 $\pm$ 0,76*	77,7 $\pm$ 5,07*	83,9 $\pm$ 1,67***	107,9 $\pm$ 1,69
10	99,9 $\pm$ 1,95	72,7 $\pm$ 3,30***	66,1 $\pm$ 7,54**	68,7 $\pm$ 2,36****	107,3 $\pm$ 1,25
50	99,6 $\pm$ 1,33	31,4 $\pm$ 3,11****	41,6 $\pm$ 6,51****	16,7 $\pm$ 2,14****	106,0 $\pm$ 2,46
100	103,0 $\pm$ 3,39	47,3 $\pm$ 2,68****	29,7 $\pm$ 6,83****	10,6 $\pm$ 2,67****	100,4 $\pm$ 6,34
200	103,4 $\pm$ 1,35	84,1 $\pm$ 7,09*	29,4 $\pm$ 2,30****	23,9 $\pm$ 2,50****	105,0 $\pm$ 5,37
Imáx (%)	-	68,6 $\pm$ 3,11	70,6 $\pm$ 6,83	10,6 $\pm$ 2,69	-
IC50 (μM)	-	31,2 $\pm$ 0,31	12,7 $\pm$ 0,08	14,7 $\pm$ 0,05	-

Nota: Os dados são expressos como a média $\pm$ o erro padrão da média para três experiências independentes, realizadas em dias diferentes. Os resultados são calculados como % do controle da absorbância a 734 nm. O asterisco indica níveis de significância quando comparado ao grupo controle: (*) P < 0,05, (**) P < 0,01, (***) P < 0,001 e (****) P < 0,0001 (ANOVA unidirecional seguida por teste de Newman-Keul). IC50 = concentração (μM) para diminuir 50% da formação do radical ABTS⁺; Imáx = % de inibição máxima.

Da mesma forma, a maioria dos complexos de Cu(II) mostrou atividade de eliminação de radicais DPPH, exceto o composto Cu5 (Tabela 2). O Cu3 e o Cu4 tiveram efeito neste ensaio a partir de uma concentração de 10 μM , enquanto o Cu1 e o Cu2 foram capazes de eliminar radicais DPPH em concentrações de 5 a 200 μM . O DPPH, um radical livre estável, pode aceitar um elétron ou um hidrogênio de agentes antioxidantes para se tornar uma molécula estável, representada pela alteração de sua cor de roxo escuro para amarelo⁸⁷. Deste modo, o composto Cu1, em baixa concentração (5 μM), apresentou a Imáx mais alta (94,8 $\pm$ 0,19) e a IC50 mais baixa (2,28 $\pm$ 325,3). Como a maioria dos complexos de Cu(II) sintetizados neste estudo teve uma atividade de eliminação de radicais DPPH, sugere-se que seu principal mecanismo antioxidante possa envolver a doação de um átomo de hidrogênio para emparelhar o elétron desemparelhado presente nos radicais livres.

Tabela 12. Efeito de complexos de Cu (II) na eliminação de radicais DPPH.

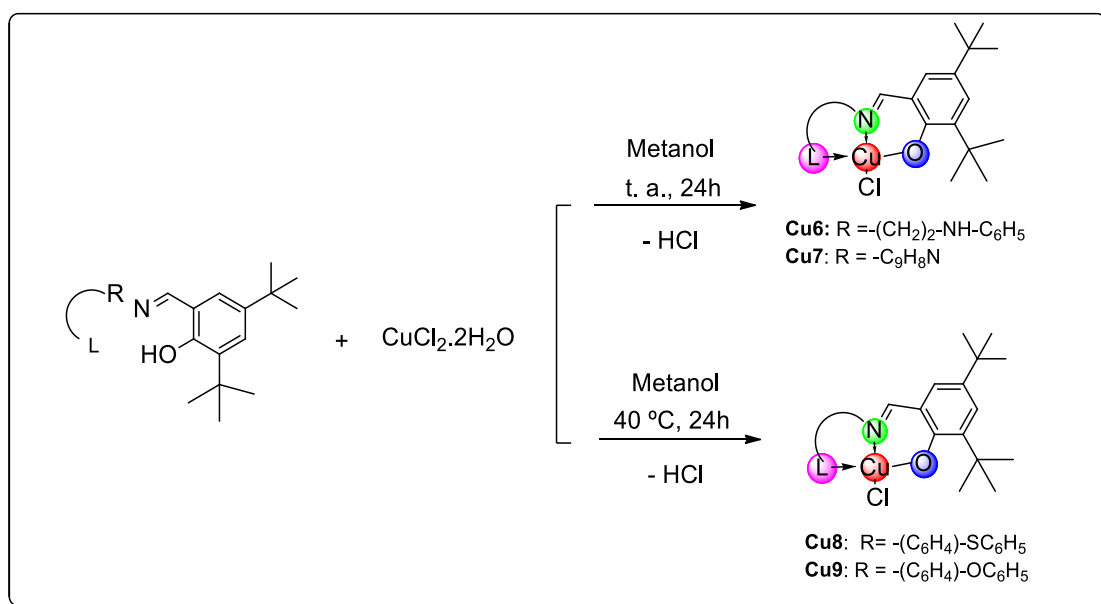
Concentração (μM)	Composto				
	(Cu1)	(Cu2)	(Cu3)	(Cu4)	(Cu5)
Controle	100,0 $\pm$ 0,58	100,0 $\pm$ 0,58	100,0 $\pm$ 0,58	100,0 $\pm$ 0,58	100,0 $\pm$ 0,58
1	86,8 $\pm$ 4,68	93,0 $\pm$ 1,67	100,0 $\pm$ 1,26	99,3 $\pm$ 2,46	97,9 $\pm$ 2,89
5	5,2 $\pm$ 0,19****	58,3 $\pm$ 1,03****	91,4 $\pm$ 5,23	89,3 $\pm$ 5,39	101,2 $\pm$ 2,35
10	10,9 $\pm$ 4,49****	9,4 $\pm$ 0,62****	15,4 $\pm$ 1,04****	9,2 $\pm$ 0,04****	101,0 $\pm$ 1,79
50	11,0 $\pm$ 1,87****	19,7 $\pm$ 2,06****	21,3 $\pm$ 7,78****	45,5 $\pm$ 3,79****	100,9 $\pm$ 0,81
100	9,9 $\pm$ 0,65****	30,7 $\pm$ 1,48****	16,2 $\pm$ 2,19****	47,0 $\pm$ 4,55****	102,6 $\pm$ 1,82
200	15,1 $\pm$ 1,54****	54,4 $\pm$ 1,85****	18,2 $\pm$ 2,07****	50,3 $\pm$ 2,450****	110,8 $\pm$ 2,53
Imax (%)	94,8 $\pm$ 0,19	90,6 $\pm$ 0,62	84,6 $\pm$ 1,80	90,8 $\pm$ 0,04	-
IC ₅₀ (μM)	2,28 $\pm$ 325,3	5,06 $\pm$ 4265,0	5,37 $\pm$ 10556,0	21,93 $\pm$ 0,35	-

Nota: Os dados são expressos como a média $\pm$ o erro padrão da média para três experiências independentes, realizadas em dias diferentes. Os resultados são calculados como % do controle da absorbância a 517 nm. O asterisco indica níveis de significância quando comparado ao grupo controle: (****) $P < 0,0001$ (ANOVA unidirecional seguida pelo teste de Newman-Keul). IC₅₀ = concentração (μM) para diminuir 50% da formação do radical DPPH; Imáx = % de inibição máxima.

Nota: Os dados são expressos como a média $\pm$ o erro padrão da média para três experimentos independentes, realizados em dias diferentes. Os resultados são calculados como % do controle da absorbância a 412 nm. (ANOVA unidirecional seguida pelo teste de Newman-Keul).

5.3. Síntese e Caracterização dos Complexos Monometálicos de Cu(II) contendo Ligantes Imina-Fenolato/Imina/Naftol Funcionalizados com Grupos Doadores Éter ou Tioéter.

A rota geral de síntese para os novos complexos de Cu(II) contendo os pré-ligantes imina-fenolato funcionalizados com grupos doadores éter ou tioéter é apresentada no Esquema 27.



Esquema 27. Reação de síntese dos complexos monometálicos Cu6 ao Cu9

A reação de $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ com quantidade equimolar de L1 e L2 em metanol à temperatura ambiente por 24 horas, ou L4 e L5 em metanol na temperatura de refluxo por 4 horas promoveu a formação dos complexos Cu6, Cu7, Cu8 e Cu9, respectivamente. Todos dos complexos sintetizados foram estáveis ao ar e a umidade. Ainda mostraram boa solubilidade em diclorometano, acetonitrila ou THF a temperatura ambiente.

As estruturas dos complexos Cu6 – Cu9 foram deduzidas com base em difração de raios X de monocristal (Cu6), espectroscopia na região do infravermelho (IV), espectroscopia na região do ultravioleta-visível (UV-Vis) e foram calculados baseados na teoria do funcional de densidade (DFT). Por se tratar de espécies de cobre(II) paramagnéticas, não foi possível realizar análises de ressonância magnética nuclear de ^1H e $\{^1\text{H}\}^{13}\text{C}$.

5.3.1. Caracterização no Estado Sólido por Difração de Raios X em Monocristal dos Complexos Monometálicos de Cu(II)

Monocristais adequados do complexo Cu6 para determinação por difração de raios X foram obtidos por evaporação lenta do solvente na solução concentrada resultante da reação, à temperatura ambiente. A estrutura cristalina

e molecular do Cu6, juntamente com os principais ângulos e distâncias de ligação é apresentado na Figura 31. Dados cristalográficos e de refinamento é resumido na Tabela 13. Para os demais complexos, sucessivas tentativas de cristalização não foram bem-sucedidas.

O complexo **Cu6** cristaliza no sistema triclinico, grupo espacial P_{-1} e apresenta-se de forma monomérica no estado sólido com coordenação k^3 -NNO do ligante imina-fenolato frente ao átomo de Cu(II). A cela unitária do cristal apresentou duas moléculas com pequenas diferenças de ângulos e comprimentos de ligações. Os ângulos de ligação O1-Cu1-N1 de 174,53(7) Å e N2-Cu1-Cl1 de 174,79(5) Å, determinam a formação de uma geometria quadrática levemente distorcida ao redor do centro metálico. Esta geometria sofre desvio da planaridade conforme os ângulos: O1-Cu1-N2, N2-Cu1-N1, O1-Cu1-Cl1, N1-Cu1-Cl1, isto é: 92,97(6), 84,59(6), 91,03(4), 91,13(5), respectivamente. O comprimento da ligação Cu1-O1 é de 1,9038(13) Å é levemente mais curta do que Cu1-N2(imina) de 1,9219(16) Å e Cu1-N1(amina) de 2,0897(16) Å. Observa-se que a ligação Cu1-N2 é mais curta do que a ligação Cu1-N1.

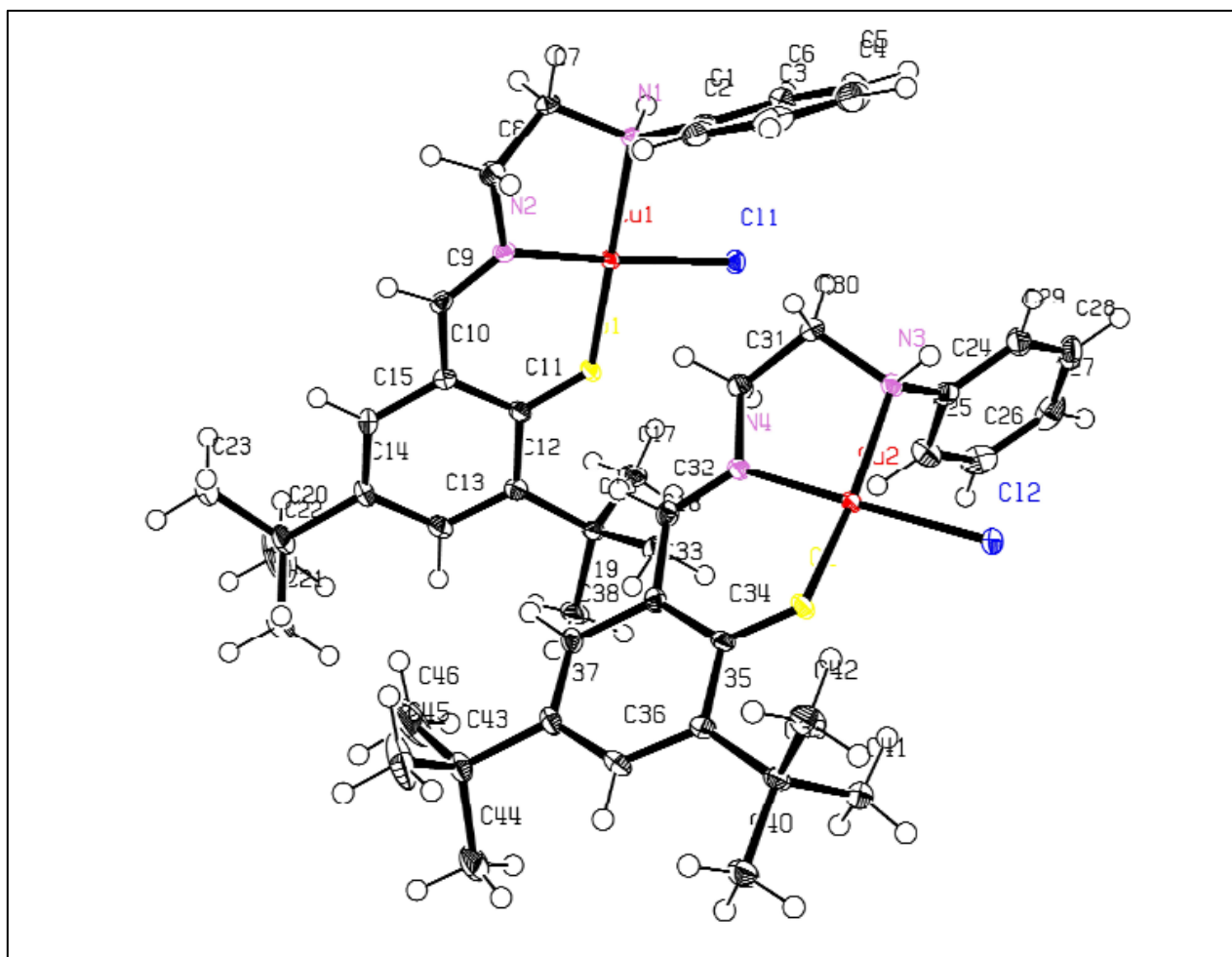


Figura 31. Estrutura cristalina e molecular do complexo Cu6. As elipsóides térmicas são representadas com 50% de nível de probabilidade. Distâncias (Å) e ângulos de ligação (°) selecionados: Cu1- N1 = 2,0897(16); Cu1- N2 = 1,9219(16); Cu1- O1 = 1,9038(13); Cu1- Cl1 = 2,2497(5); Cu2 - N3 = 2,2438(5); Cu2- N4 = 1,9319(16); Cu2- O2 = 1,8764(13); Cu2- Cl2 = 2,2438(5); O1- Cu1- N2 = 92,97(6); O1- Cu1- N1 = 174,53(7); N2- Cu1- N1 = 84,59(6); O1-Cu1-Cl1 = 91,03(4); N2-Cu1-Cl1 = 174,79(5); N1-Cu1-Cl1 = 91,13(5); O2-Cu2- N4 = 92,45(6); O2-Cu2-N3 = 171,51(7); N4-Cu2-N3 = 84,68(7); O2-Cu2-Cl2 = 91,14(4); N4-Cu2-Cl2 = 172,94(5); N3-Cu2-Cl2 = 91,67(5).

Tabela 13. Dados do cristal e refinamento da estrutura para o complexo Cu6

Complexo	Cu6
Fórmula empírica	C ₂₃ H ₃₁ ClCuN ₂ O
Massa molar (g/mol)	450,49
Temperatura (K)	111(2)
Comprimento (Å)	0,71073
Sistema do cristal	Triclínico
Grupo espacial	P $\bar{1}$
Dimensões da unidade da célula	
a (Å)	11,4946(5)
b (Å)	12,1360(5)
c (Å)	16,7973(7)
α (°)	77,584(2)
β (°)	87,932(10)
γ (°)	87,077(2)
Volume (Å ³)	2284,66(17)
Z	4
Densidade calculada (mg.m ³)	1,310
Coeficiente de absorção linear (mm ⁻¹)	1,088
F (000)	948
Tamanho do cristal (mm)	0,141x0,087 x 0,060
Região de varredura angular θ (°)	2,327 – 30,686
Região de varredura dos índices	-16 $\leq h \leq$ 16 -17 $\leq h \leq$ 17 -24 $\leq h \leq$ 24
Reflexões coletadas/independ. [R(int)]	77504/14148 [R(int) = 0,0787]
Integralidade da medida	99,9
Correção de absorção	Multi-scan
Transmissão mínima e máxima	0,7461; 0,7080
Método de Refinamento	Full-matrix least-squares on F ²

Dados/ restrições /parâmetros	14148 / 0 / 517
Goodness-of-fit (GOF) em F2	1,012
Índice R final [$I > 2\sigma(I)$]	R1 = 0,0440, wR2 = 0,0805
Índices R (todos os dados)	R1 = 0,0843, wR2 = 0,0902
Maior diferença de pico e vale (e Å-3)	0,614 e -0,558

5.3.2. Espectroscopia Eletrônica na Região do Ultravioleta-visível (UV-Vis) Aplicada a Caracterização dos Complexos Monometálicos de Cu(II)

O comportamento eletrônico dos complexos Cu6-Cu9 e dos seus respectivos ligantes foi estudado por meio da espectroscopia eletrônica de absorção ultravioleta visível, utilizando-se como solvente diclorometano, sendo observado tais transições de acordo com a Tabela 14.

Tabela 14. Comprimento de onda das transições no espectro de UV-Vis dos pré-ligantes e os complexos em diclorometano

Compostos	$\lambda_{\text{máx}} / \text{nm}$				
	$\pi \rightarrow \pi^*$ (b)	$\pi \rightarrow \pi^*$ (i)	$n \rightarrow \pi^*$	$L \rightarrow M$	$d \rightarrow d$
Cu6	230	267	345	415 ; 462	620
L1	230	250	331	-	-
Cu7	237	286	347	479	-
L2	233	274	342	-	-
Cu8	234	276	365	470	547; 655
L4	230	281	362	-	-
Cu9	231	267	335	455	592
L5	230	277	330	-	-

Nota: (b) – benzeno; (i) – imina.

Através da Tabela 14, podemos observar o deslocamento das bandas para um comprimento de onda maior, portanto, deslocamento batocrômico das transições do ligante para o complexo. Tais transições são vistas das Figuras 32-35.

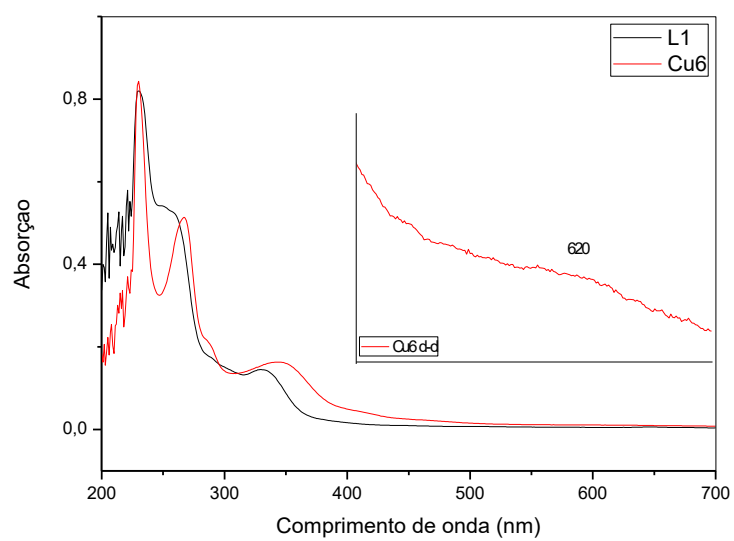


Figura 32. Sobreposição dos espectros eletrônicos na região do UV-Vis para o L1 e Cu6

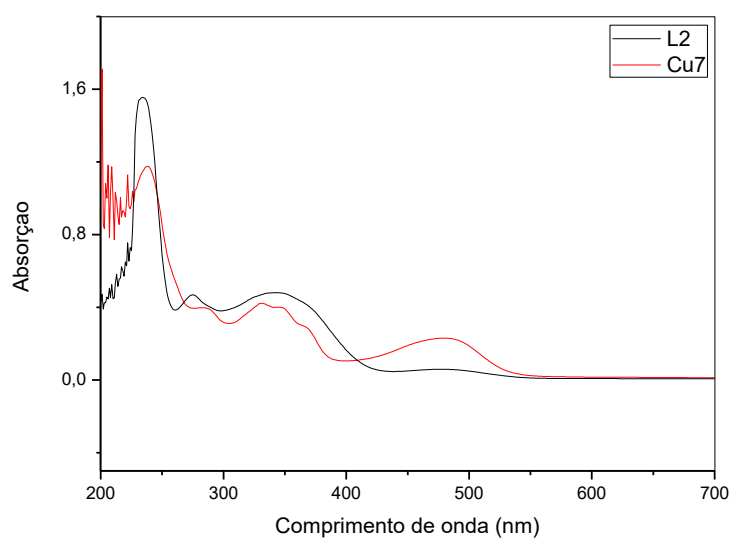


Figura 33. Sobreposição dos espectros eletrônicos na região do UV-Vis para o L2 e Cu7

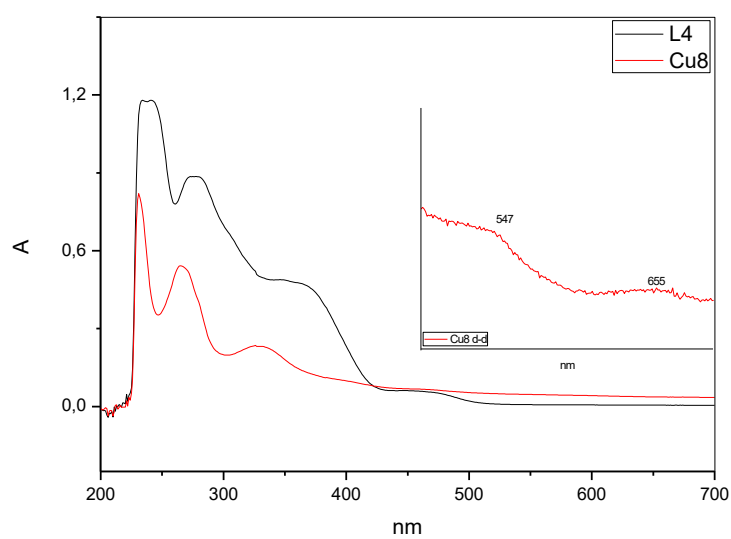


Figura 34. Sobreposição dos espectros eletrônicos na região do UV-Vis para o L4 e Cu8

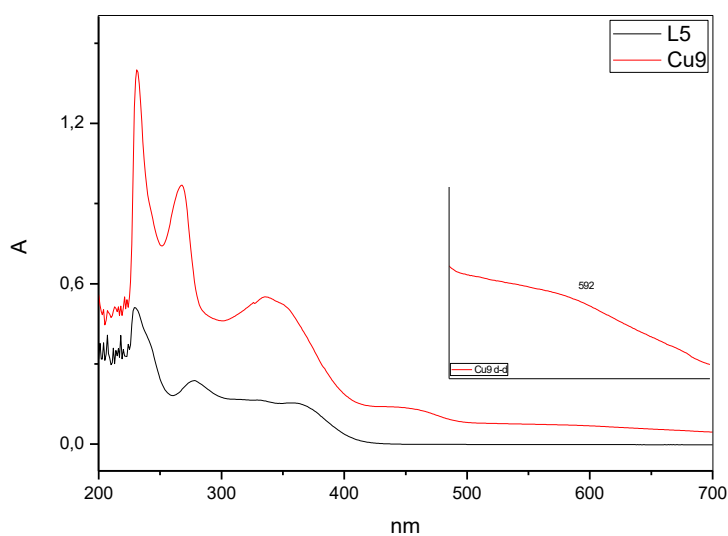


Figura 35. Sobreposição dos espectros eletrônicos na região do UV-Vis para o L5 e Cu9

A partir dos espectros obtidos, podemos calcular as absorptividades molares respectivas de cada transição, conforme Tabela 15.

Tabela 15. Absorptividade molar das transições eletrônicas

Compostos	ϵ (L mol ⁻¹ cm ⁻¹)				
	$\pi \rightarrow \pi^*$ (b)	$\pi \rightarrow \pi^*$ (i)	$n \rightarrow \pi^*$	L $\rightarrow$ M	d $\rightarrow$ d
Cu6	83.432	16.268	20.914	16.245	1.066
L1	81.547	14.460	14.010	-	-
Cu7	116.596	40.086	39.301	23.505	-
L2	155.118	48.052	47620	-	-
Cu8	11.769	4.724	4.758	542	337; 121
L4	66.984	27.119	27.001	-	-
Cu9	13.804	5.510	5.425	1342	696
L5	50.747	16.529	16.644	-	-

Nota: (b): benzeno; (i): imina

5.3.3. Espectroscopia Vibracional na Região do Infravermelho (IV) dos Complexos Monometálicos de Cu(II)

A espectroscopia na região do IV é geralmente utilizada como uma análise preliminar, possibilitando observar a presença dos principais grupos funcionais da molécula. Através da comparação dos espectros do pré-ligante com seu respectivo complexo podemos determinar a diferença quando há a coordenação. Nas Figuras 36-39, podemos observar os espectros na região do infravermelho por ATR-ZnSe dos pré-ligantes e seus respectivos complexos de Cu(II).

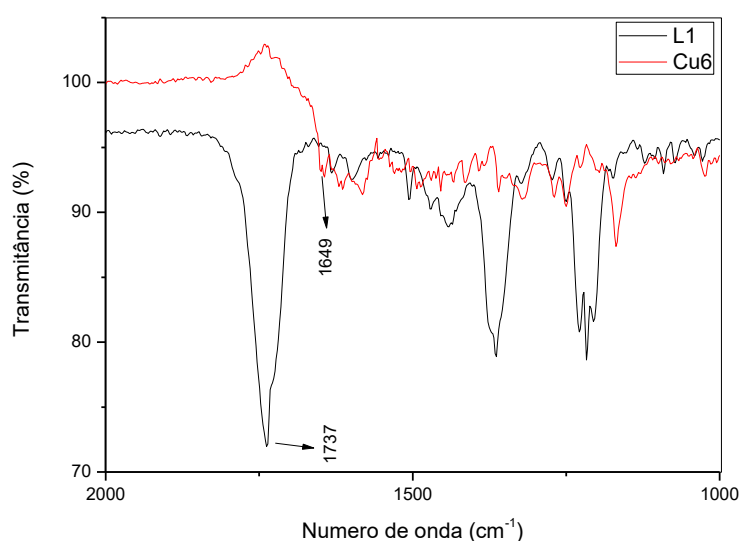


Figura 36. Sobreposição dos espectros vibracionais do pré-ligante L1 e o complexo Cu6.

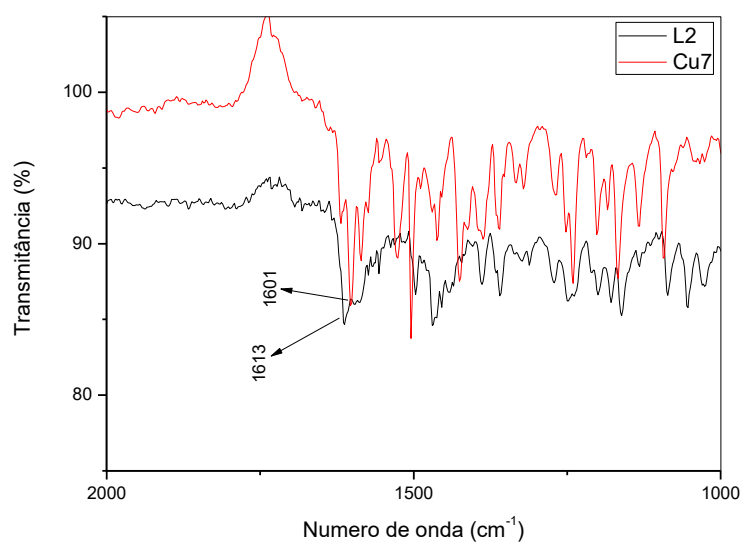


Figura 37. Sobreposição dos espectros vibracionais do pré-ligante L2 e o complexo Cu7.

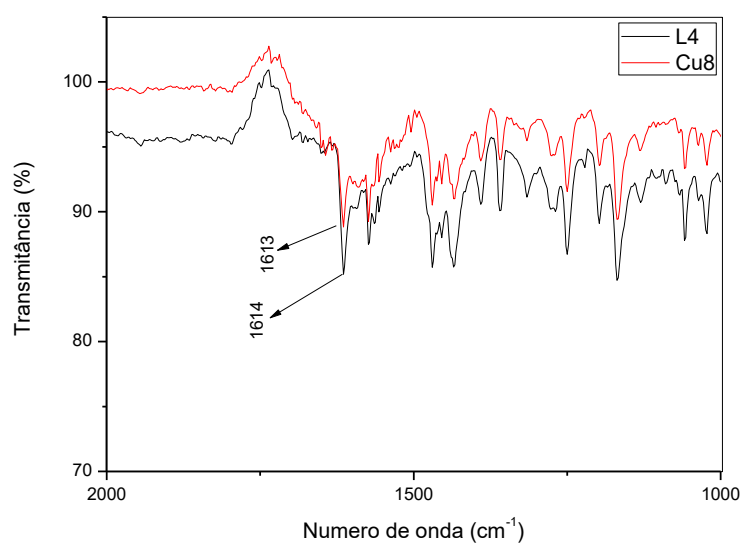


Figura 38. Sobreposição dos espectros vibracionais do pré-ligante L4 e o complexo Cu8.

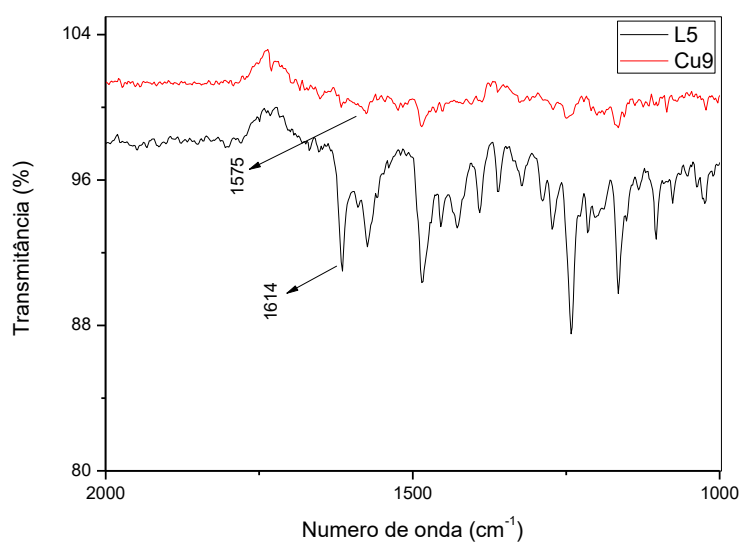


Figura 39. Sobreposição dos espectros vibracionais do pré-ligante L5 e o complexo Cu9.

Para uma melhor visualização as bandas imínicas são apresentadas na Tabela 16, afim de comparar os deslocamentos.

Tabela 16. Banda de estiramento C=N presentes nos pré-ligantes e complexos de cobre(II)

Compostos	ν C=N (cm ⁻¹)	$\Delta\nu$ (cm ⁻¹)
Cu6	1649	-88
L1	1737	
Cu7	1601	-12
L2	1613	
Cu8	1613	-1
L4	1614	
Cu9	1575	-39
L5	1614	

Nota: ν - deformação axial

Os espectros vibracionais da ligação C=N do ligante foram maiores quando comparado aos complexos, diminuindo o caráter s.

5.4. Cálculos Baseados na Teoria do Funcional de Densidade

Para auxiliar na caracterização dos complexos sintetizados, foi realizada a otimização das estruturas empregando a teoria do funcional da densidade.

A teoria do funcional de densidade parte da premissa de que a energia total de um sistema molecular pode ser estimada através da densidade eletrônica do mesmo, que por sua vez é uma função da geometria do sistema em si⁸⁸. Em outras palavras, se $\rho(r)$ for a densidade eletrônica do sistema, então a energia total do sistema é uma função de ρ , que por sua vez é uma função de r ,⁸⁹ que representa a geometria do sistema. A energia total do sistema é descrita pela equação.

$$E(\rho) = -\frac{1}{2} \sum_{i=1}^n \int \Psi_i(r_1) - \frac{1}{2} \sum_{x=1}^N \int \frac{Z_x}{r_{ix}} \rho(r_i) dr_1 + \frac{1}{2} \iint \frac{\rho(r_1)\rho(r_2)}{r_{12}} dr_1 dr_2 + E^{xc}[\rho]$$

Os três primeiros termos correspondem à energia cinética dos elétrons, à atração elétrons-núcleos e à repulsão entre os elétrons. O último termo $E^{xc}[\rho]$ é o funcional de troca e correlação,⁹⁰ e este funcional diferencia os diferentes níveis de teoria existentes dentro da DFT. Dentre as possibilidades de escolhas de funcionais de troca e correlação, existe funcionais que são amplamente utilizados para inferir energias de sistemas moleculares obtidos experimentalmente^{91,92}, e pode-se classificar os funcionais de acordo com o nível de aproximação envolvido no cálculo de $E^{xc}[\rho]$. Foram escolhidos quatro funcionais para estudar os complexos de cobre(II), dois funcionais da classe GGA (PBE e BP86) e dois funcionais híbridos (B3LYP e B3PW91).

Os cálculos das estruturas eletrônicas dos complexos foram realizados com o pacote ORCA. Foram utilizados os parâmetros TightOPT e TightSCF para convergência e as estruturas de mínimo de energia, energias e formas dos orbitais moleculares foram obtidas a partir dos cálculos de estrutura eletrônica.

As estruturas otimizadas possibilitam a comparação com os dados obtidos experimentalmente, fornecendo as distâncias de equilíbrio de ligação, ângulos de ligação e torções (diedros) de ligação. De acordo com a Tabela 17, pode-se observar que a estrutura com valores mais próximos dos valores experimentais correspondem ao funcional BP86 para o **Cu6**. Resultados semelhantes foram

obtidos para os demais complexos. Portanto, pode-se inferir que este funcional descreve melhor esta classe de complexos.

Tabela 17. Parâmetros geométricos selecionados para o Cu6 obtidos com os funcionais B3LYP, B3PW91, PBE e BP86. As distâncias de equilíbrio estão em angstroms e os ângulos em graus.

Parâmetros	B3LYP	B3PW91	PBE	BP86	Experimental
Cu19-O21	1,931	1,903	1,905	1,893	1,876
Cu19-Cl20	2,241	2,221	2,219	2,236	2,244
Cu19-N11	2,165	2,100	2,109	2,131	2,023
Cu19-N16	1,958	1,938	1,937	1,919	1,932
N16-C24	1,294	1,291	1,289	1,312	1,294
N16-C13	1,462	1,453	1,451	1,461	1,466
N11-C12	1,484	1,474	1,472	1,469	1,494
O21-C22	1,294	1,288	1,287	1,298	1,307
N16-Cu19-Cl20	150,7	150,6	149,5	157,0	172,9
N16-Cu19-N11	82,25	82,80	82,50	84,20	84,68
N11-Cu19-O21	156,7	159,9	159,8	166,1	171,5
O21-Cu19-Cl20	104,9	103,9	104,90	98,50	91,99
N11-Cu19-Cl20	88,69	88,90	88,50	87,40	91,67
N16-Cu19-O12	92,10	92,80	92,60	94,60	92,45

Na Figura 40 é demonstrada a estrutura de mínimo de energia para o Cu6-Cu8, e na Tabela 18 os valores de parâmetros geométricos selecionados com o funcional BP86. Observa-se que todas as estruturas obtidas são tetracoordenadas, com geometria quadrática e distâncias de ligação entre os ligantes e o átomo de Cu(II) com valores próximos a obtidos para sistemas similares^{93,94}. Um maior desvio da geometria quadrática é observado para o Cu8.

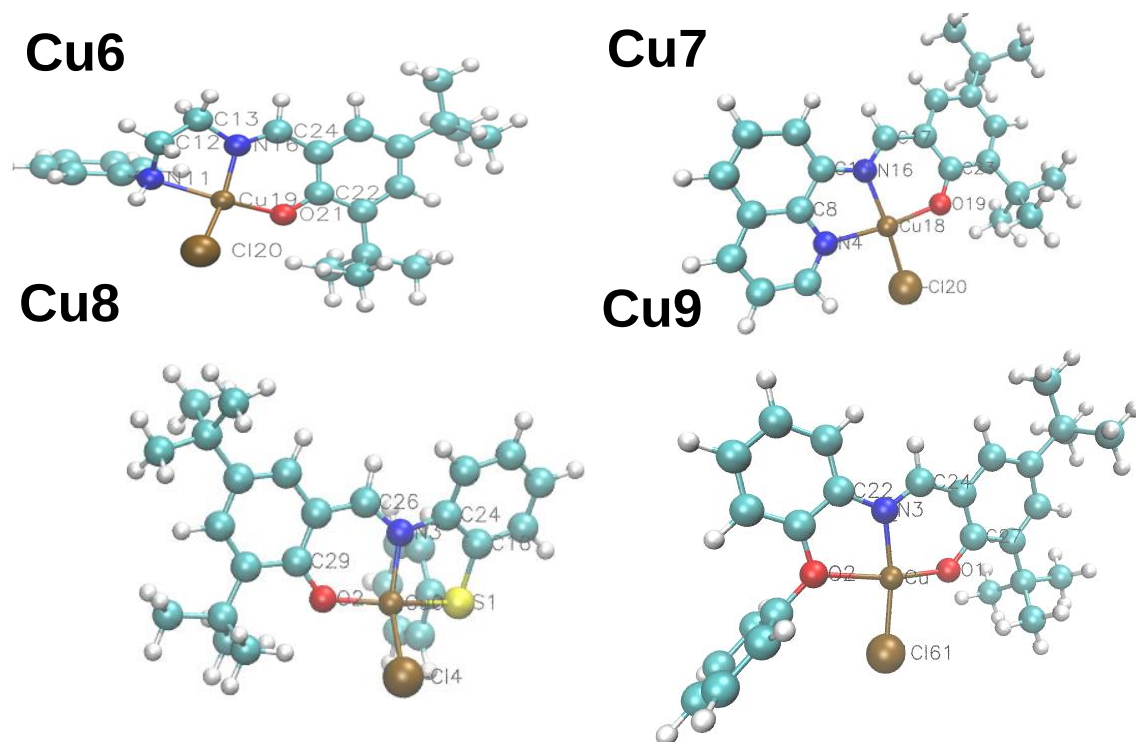


Figura 40. Estruturas otimizadas para os complexos Cu6-Cu9 obtidas com o funcional BP86.

Tabela 18. Parâmetros geométricos selecionados para os Cu6-Cu9 obtidos com o funcional BP86. As distâncias de equilíbrio estão em angstroms e os ângulos em graus. X = N para o Cu6, Cu7, X = S para o Cu8 e X = O para o CAT9.

Parâmetros	Cu6	Cu7	Cu8	Cu9
Cu19-O21	1,893	1,923	1,928	1,911
Cu19-Cl20	2,236	2,231	2,220	2,156
Cu19-X	2,131	2,018	2,364	2,328
Cu19-N16	1,919	1,983	1,965	1,938
N16-C24	1,312	1,319	1,320	1,314
N16-C13	1,461	1,397	1,405	1,411
X-C12	1,469	1,365	1,775	1,384
O21-C22	1,298	1,292	1,294	1,297
N16-Cu19-Cl20	157,0	170,8	173,8	158,3

N16-Cu19-X	84,20	82,20	84,94	76,11
X-Cu19-O21	166,1	169,2	170,9	148,4
O21-Cu19-Cl20	98,50	92,37	93,0	102,7
X-Cu19-Cl20	87,40	95,11	89,50	94,23
N16-Cu19-O12	94,60	91,56	92,88	95,09

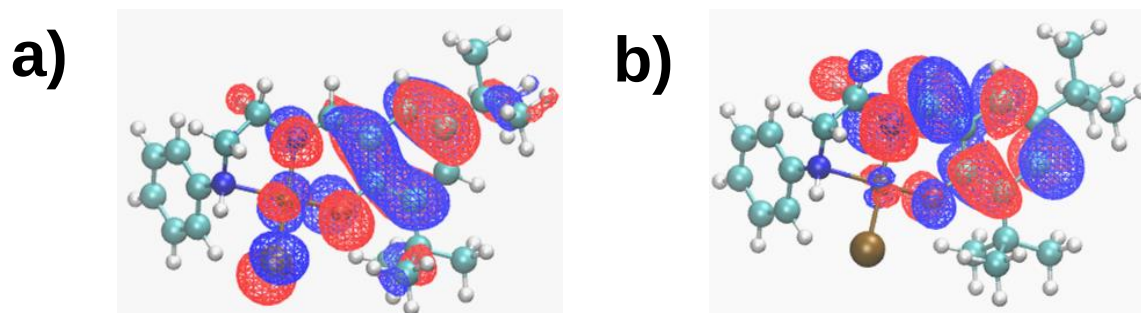


Figura 41. a) Orbital molecular ocupado de mais alta energia (HOMO) e b) orbital molecular desocupado de mais baixa energia (LUMO) para o complexo Cu6 obtidos com o funcional BP86. As cores vermelha e azul referem-se aos diferentes sinais do orbital molecular.

Na Figura 41 estão demonstrados os orbitais moleculares de fronteira HOMO e LUMO para o complexo Cu6, obtidos com o funcional BP86. Observa-se que no orbital HOMO há uma contribuição do metal Cu(II), com o orbital principalmente deslocalizado no ligante. No LUMO, há pouca contribuição do metal e o orbital encontra-se principalmente localizado no grupo fenóxi do ligante. Observa-se um padrão semelhante para os orbitais de fronteira para os demais complexos, com orbitais moleculares com formas semelhantes. Assim, os orbitais de fronteira dos complexos são bastante semelhantes, apesar das modificações nos ligantes coordenados ao centro metálico.

Apesar da DFT ser uma teoria exata, ela é utilizada de maneira aproximada pois não se conhece a forma exata do funcional de troca e correlação. Assim, propõe-se diferentes funcionais de troca e correlação, cada um desenvolvido para um tipo de sistema molecular. Em geral, é difícil generalizar o comportamento dos funcionais devido a vários fatores que atuam em conjunto. Nos sistemas estudados, o funcional do tipo GGA mostrou-se melhor que os funcionais híbridos, que incluem uma contribuição do termo de troca calculado pelo método de Hartree-Fock. Os resultados obtidos com o

funcional BP86 mostram-se em excelente acordo com os valores experimentais, com as distâncias de ligação variando em menos de 0,05 Å, com a única exceção a ligação Cu19-N11, e os ângulos de ligação variando em menos de 5 graus, com exceção do ângulo N16-Cu19-Cl20. Este ângulo foi o que apresentou os maiores desvios em relação aos valores experimentais, com o átomo de cloro desviando-se do plano da estrutura quadrática. Provavelmente este efeito deve-se à função de base utilizada, def2-TZVP, ser a mesma para todos os átomos. Como o átomo de cloro na molécula tem uma maior densidade de carga em relação aos demais átomos, possivelmente a inclusão de funções de base difusas melhoraria a descrição deste ângulo de ligação. Ainda assim, as distâncias de ligação envolvendo o átomo de cloro mostraram-se dentro do excelente desvio de 0,05 angstroms.

Com o ótimo acordo dos parâmetros geométricos calculados com os valores experimentais, pode-se inferir que o funcional BP86 é válido para caracterizar os demais complexos, cujas estruturas cristalográficas não puderam ser obtidas experimentalmente. Assim, a DFT pode ser utilizada como um método de caracterização para esta classe de complexos.

Capítulo 6

Considerações Finais

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Pré-ligantes fenolato / naftalato-imina foram sintetizados e caracterizados por análise elementar de C, H e N, RMN ^1H e $\{^1\text{H}\}^{13}\text{C}$, espectroscopia na região do infravermelho, espectroscopia eletrônica na região do ultravioleta visível e ponto de fusão.

Novos complexos de Cu(II) binucleares, bis-ligante e mononucleares foram sintetizados empregando os pré-ligantes Bases de Schiff sintetizados. A nova classe de complexos de Cu(II) binucleares contendo grupos pendentés éter e tio éter (átomos doadores ONO e NOS) Cu1-Cu4 levou a bons rendimentos de 78, 65, 60 e 35,5%, respectivamente. As análises de difração de raios X de monocristal para Cu1 e Cu4, revelou que o átomo doador do grupo éter não coordena ao centro metálico. Os átomos N do grupamento imina e O do fenolato, mais dois cloros em ponte constituem número de coordenação 4 frente ao centro metálico de cobre(II) e geometria quadrática distorcida. Já para Cu4 o quinto átomo doador S do tioéter está coordenado frente ao centro metálico. Distâncias e ângulos de ligações sugerem geometria piramidal quadrática distorcida.

Estudos de difração de raios X de monocristal revelam que o mesmo ligante empregado na síntese do complexo Cu4, coordenou-se de forma bidentada com geometria quadrática.

Estudos da avaliação do potencial antioxidante dos complexos Cu1 – Cu5 através de testes de DPPH, ABTS e SOD-like foram realizados. Os testes mostram que em baixas concentrações [a partir de 5 μM] os complexos Cu2-Cu4 mostraram atividade de eliminação de radicais ABTS⁺ e DPPH. Cu1 também apresentou atividade de eliminação do radical DPPH a partir de baixas concentrações. Porém, Cu5 não apresentou em nenhum dos testes atividade antioxidante. Ainda, nenhum dos compostos estudados apresentou atividade de eliminação de superóxido, sugerindo que esse mecanismo não está envolvido em sua ação antioxidante.

A partir dos estudos realizados de DFT foi possível constatar que o funcional BP86 é válido para caracterizar os demais complexos de Cu, cujas estruturas cristalográficas não puderam ser obtidas experimentalmente. Portanto, a DFT pode ser utilizada como um método de caracterização para esta classe de complexos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [¹] (a) Hambley, T. W. *Dalton Trans.* **2007**, 4929; (b) Orvig, C.; Abrams, M. *J. Chem. Rev.* **1999**, 99, 2201; (c) Thompson, K. H.; Orvig, C. *Dalton Trans.* **2006**, 761.
- [²] Santini, C.; Pellei, M.; Gandin, V.; Porchia, M.; Tisto, F.; Marzano, C. *Chem. Rev.*, **2014**, 114, 815-862.
- [³] C.M. da Silva, T.N. da Silva, L.V. Modolo, R.B. Alves, M.A. de Resende. *J. Adv. Research*, **2011**, 2, 1.
- [⁴] Lee, J. D. *Química Inorgânica não tão concisa*. 5^a ed. São Paulo: Edgard Blücher, **1999**, 544.
- [⁵] (a) Gupta, K.C., Sutar, A.K. *Coord.Chem.Rev.*, **2008**, 252, 1420. (b) Haak, R.M.; Decortes, A.; Escudero-Adan, E.C.; Belmonte, M.M.; Martin, E.; Benet-Buchholz, J.; Kleij, A.W. *Inorg. Chem.* 50, **2011**, 7934-7936.
- [⁶] Wang, X.; Yin, J.; Shi, L.; Zhang, G.; Song, B.; *Eur. J. Med. Chem.*, **2014**, 77, 65.
- [⁷] Ramesh, R.; Maheswaran, S.; *J. Inorg. Biochem.*, **2003**, 96, 457.
- [⁸] Khanye, S.D.; Gutb, J.; Rosenthal, P. J.; Chibale, K.; Smith, G. S. *J. Organomet. Chem.*, **2011**, 696, 3296.
- [⁹] Kraicheva, I.; Tsacheva, I.; Vodenicharova, E.; Tashev, E.; Tosheva, T.; Kril, A.; Topashka-Ancheva, M.; Iliev, I.; Gerasimova, T.; Troev, K. *Bioorg. Med. Chem.*, **2012**, 20, 117.
- [¹⁰] Alafeefy, A. M.; Bakht, M. A.; Ganaie, M. A.; Ansarie, M. N.; El-Sayed, N. N.; Awaad, A. S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2015**, 25, 179.
- [¹¹] Kumar, K. S.; Ganguly, S.; Veerasamy, R.; De Clercq, E. *Eur. J. Med. Chem.*, **2010**, 45, 5474.
- [¹²] Shakir, M.; Hanif, S.; Sherwani, M. A.; Mohammad, O.; Al-Resayes, S. I. *J. Mol. Struct.*, **2015**, 1092, 143.
- [¹³] Vivekanand, B.; Raj, K. M.; Mruthyunjayaswamy, B. H. M. *J. Mol. Struct.*, **2015**, 1079, 214.
- [¹⁴] (a) Kumar, P.; Gorai, S.; Santra, M. K.; Mondal, B.; Manna, D. *Dalton Trans.*, **2012**, 41, 7573. (b) Zampakou, M.; Balala, S.; Perdih, F.; Kalogiannis, S.; Turelc, I.; Psomas, G. *RSC Adv.*, **2015**, 5, 11861. (c) Mistri, S.; Paul, A.; Bhunia, A.; Manne, R. K.; Santra, M. K.; Puschmann, H.; Manna, S. C. *Polyhedron*, **2016**, 104, 63. (d) Mistri, S.; Bertolasi, V.; Manna, S. C. *Polyhedron*, **2015**, 88, 101.

[15] (a) Paul, A.; Bertolasi, V.; Figuerola, A.; Manna, S. C. *J. Solid State Chem.*, **2017**, 249, 29. (b) Fujisawa, K.; Noguchi, Y.; Miyashita, Y.; Okamoto, K. I.; Lehnert, N. *Inorg. Chem.*, **2007**, 46, 10607. (c) Kathiresan, S.; Mugesh, S.; Murugan, M.; Ahamed, F.; Annaraj, J. *RSC Adv.*, **2016**, 6, 1810. (d) Biswas, N.; Khanra, S.; Sarkar, A.; Bhattacharjee, S.; Mandal, D. P.; Chaudhuri, A.; Chakraborty, S.; Choudhury, C. R. *New J. Chem.*, **2017**, 41 12996. (e) Manna, S. C.; Manna, S.; Paul, A.; Zangrando, E.; Figuerola, A.; Dolai, S.; Das, K. *ChemistrySelect*. **2017**, 2, 3317.

[16] MEYER, TOMAS; MCCLEVERTY, JON. In **Comprehensive Coordination Chemistry II-From Biology to Nanotechnology**; Eds.; Elsevier Ltd.: Oxford, U.K., **2004**; Vol. 6.

[17] Karlin, K. D.; Itoh, S.; Rokita, S. *Copper-Oxygen Chemistry*; Wiley: New York, **2011**.

[18] Kretzer, R. M.; Ghiladi, R. A.; Lebeau, E. L.; Liang, H. C.; Karlin, K. D. *Inorg. Chem.*, **2003**, 42, 3016.

[19] Marzano, C.; Pellei, M.; Colavito, D.; Alidori, S.; Lobbia, G. G.; Gandin, V.; Tisato, F.; Santini, C. *J. Med. Chem.*, **2006**, 49, 7317.

[20] Siluvai, G. S.; Vargheese, B.; Murthy, N. N. *Inorg. Chim. Acta*, **2011**, 375, 93.

[21] TOMA, H. R.; **Química de coordenação, organometálica e catálise – Col de Química Conceitual** – 2ª ed. Pag 13, São Paulo, 2016.

[22] RODGERS, G. E. **Química inorgânica descritiva, de coordenação e de estado sólido**. São Paulo: Cengage Learning, 2018. 9 p.

[23] SHRIVER, D. F.; ATKINS, P. W. **Química Inorgânica**. 3. ed. Porto Alegre: Bookman, 2003.

[24] ATKINS, Peter et al. **Physical Chemistry**. Oxford: LTC, 2010. 959p.

[25] Farias, R. F. **Química de coordenação, fundamentos e atualidades**. 2ª Ed. Campinas-SP: Editora Átomo, 2009.

[26] PAULO, L. B. **Complexos de cobre(II) com bases de Schiff tridentadas tipo ONN e tetradentadas simétricas e assimétricas, tipo ONNO: síntese e caracterização e estudos como catalisadores na oxidação de catecóis da cidade de São Carlos/SP**. 2011. 109 f. Dissertação (Mestrado em Química Inorgânica) – Departamento de Química, Universidade Federal de São Carlos, São Carlos, 2011.

[27] BENITE, A. M. C.; MACHADO, S. P.; BARREIRO, E. J. Uma visão da química bioinorgânica medicinal. **Química Nova**, v. 30, n. 8, p. 2062-2067, 2007.

[28] ASPIN, N.; SASS-KORTSAK, A. Copper, disorders of mineral metabolism. **New York, Academic Press**, v. 1, 1981. p. 59-63.

[29] WINGER, D. R.; MEHRA, R. K. Host defenses against copper toxicity. **International Review of Experimental Pathology**, v. 31. 1990. p. 47-83.

[30] Dede, B.; Özen, N.; Görgülü, G. *J. Mol. Struct.*, **2018**, 1163, 357.

[31] (a) Pisoschi, A. M.; Pop, A. *Eur. J. Med. Chem.*, **2015**, 97, 55. (b) Kresge, N.; Simoni, R. D.; Hill, R. L. *J. Biol. Chem.*, **2006**, 281, e17.

[32] Pereira, M. B.; Fontana, L. A.; Siqueira, J. D.; Auras, B. L.; da Dilva, M. P.; Neves, A.; Gabriel, P.; Terenzi, H.; Iglesias, B. A.; Back, D. F. *Inorganica Chim. Acta.*, **2018**, 469, 561.

[33] (a) Daier, V. A.; Rivière, E.; Mallet-Ladeira, S.; Moreno, D.; Hureau, C.; Signorella, S. R. *J. Inorg. Biochem.*, **2016**, 163, 162. (b) Wang, C.; Li, S.; Shang, D. -J.; Wang, X.-L.; You, Z.-L.; Li, H.-B. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2011**, 21, 4320. (c) Qi, Z.-P.; Cai, K.; Yuan, Q.; Okamura, T.-A.; Bai, Z.-S.; Sun, W.-Y.; Ueyama, N. *Inorg. Chem. Commun.*, **2010**, 13, 847. (d) Han, J.; Xing, Y.; Wang, C.; Hou, P.; Bai, F.; Zeng, X.; Zhang, X.; Ge, M.; *J. Coord. Chem.*, **2009**, 62, 745. (e) Yuan, Q.; Cai, K.; Qi, Z.-P.; Bai, Z.-S.; Su, Z.; Sun, W.-Y. *J. Inorg. Biochem.*, **2009**, 103, 1156. (f) Patel, R. N.; Gundla, V. L. N.; Patel, D. K. *Polyhedron*, **2008**, 27, 1054. (g) Fu, H.; Zhou, Y.-H.; Chen, W.-L.; Degin, Z.-G.; Tong, M.-L.; Ji, L.-N.; Mao, Z.-W. *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, 128, 4924. (h) Li, D.; Li, S.; Yang, D.; Yu, J.; Huang, J.; Li, Y.; Tang, W. *Inorg. Chem.*, **2003**, 42.

[34] Bielski, B. H.; Cabelli, D. E.; Arudi, R. L.; Ross, A. B. *J. Phys. Chem.*, **1985**, 14, 1041.

[35] CAMARGO, Tiago Pacheco. **Síntese e caracterização de um novo complexo modelo para sítio ativo de metaloenzimas de cobre**. 2006. Trabalho de Conclusão de Curso – Programa de Graduação em Química, Centro de Ciências Físicas e Matemáticas, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2006.

[36] ROMANOWSKI, S. M. M.; MANGRICH, A. S. Síntese e caracterização de novos compostos de coordenação de cobre(II) com ligantes não-simétricos N,O-doadores: contribuições para o sítio ativo da galactose oxidase. **Química Nova**, v. 24, n. 5, p. 592-598, 2001.

[37] SILVA, Marcos Paulo. **Síntese, caracterização e estudos cinéticos de complexos de cobre(II) com ligantes triazínicos como modelos biomiméticos da metaloenzima catecol oxidase**. 2014. 109 p. Dissertação

(Mestrado em Química) – Programa de Pós-Graduação, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2014.

[38] ITO, N.; PHILLIPS, S. E. V.; YADAV, K. D. S.; KNOWLES, P. F. Crystal structure of a free radical enzyme, galactose oxidase. **Journal of Molecular Biology**, v. 5, n 238, p. 704-781, 1994.

[39] ROMANOWSKI, S. M. M.; MANGRICH, A. S. Síntese e caracterização de novos compostos de coordenação de cobre(II) com ligantes não-simétricos N,O-doadores: contribuições para o sítio ativo da galactose oxidase. **Química Nova**, v. 24, n. 5, p. 592-598, 2001.

[40] SOUZA, M. V. N. Utilização do TEMPO (N-oxil-2,2,6,6-tetrametilpiperidina) na oxidação de álcoois primários e secundários. **Química Nova**, v. 27, n. 2, p. 287-292, 2004

[41] JEHDARAMARN, A.; PORNSUWAN, S.; CHUMSAENG, P.; PHOMPHRAI, K.; SANGTRIRUTNUGUL, P. Effects of appended hydroxyl groups and ligand chain length on cooper coordination and oxidation activity. **New Journal of Chemistry**, v. 42, p. 654-661, 2018.

[42] NAIR, M. S.; ARISH, D.; JOSEYPHUS, R. S. **Journal of Saudi Chemical Society**, 16: 83-88, 2012.

[43] JAYASEELAN, P.; PRASAD, S.; VEDANAYAKI, S.; RAJAVEL, R. *Arabian Journal of Chemistry*, Article In press, **2011**.

[44] JOSEPH, J.; NAGASHRI, K.; RANI, G. A. B. *Journal of Saudi Chemical Society*, Article In press, **2011**.

[45] ABDEL-SALAM, F. T. **Journal of Surfactants and Detergents**, 13: 423-431, 2010.

[46] GOLCU, A.; TUMER, M.; DEMIRELLI, H.; WHEATLEY, R. A. **Inorganic Chimica Acta**, 358: 1785-1797, 2005.

[47] RAMAN, N.; RAJA, Y. P.; KULANDAISAMY, A. Proceedings of the Indian National Science Academy - Part A: **Physical Sciences**, 113: 183–189, 2001.

[48] KAIM, W.; SCHWEDERSKI, B.; **Bioinorganic Chemistry: Inorganic Elements in the Chemistry of Life na Introduction na Guide**. 2th ed. New York: John Wiley & Sons, 1996, 178 p.

[49] Santini, C.; Pellei, M.; Gandin, V.; Porchia, M.; Tisato, F. *Chem Rev* ., **2014**, 114, 815.

[50] Hedley, D.; Shamas-Din, A.; Chow, S.; Sanfelice, D.; Schuh, A.C. *Leuk Lymphoma*, **2016**, 57, 2437.

[51] Tabti, R.; Tounsi, N.; Gaidon, C.; Bentouhami, E.; Désaubry, L. *Med Chem*. **2017**, 7,5.

[52] Espinal-Enríquez, J.; Hernández-Lemus, E.; Mejía, C, Ruiz-Azuara, L. *Front Physiol*, **2015**, 6, 406.

[53] Santini, S.; Pellei, M.; Gandin, V.; Porchia, M.; Tisato, F.; Marzano, C. *Chem. Rev.*, **2013**, 114, 815.

[54] Tisato, F.; Marzano, C.; Porchia, M.; Pellei, M.; Santini, C. *Med. Res. Rev.*, **2010**, 30,708.

[55] (a) Gielen, M.; Tiekink, E.R.; *Metallotherapeutic drugs and metal-based diagnostic agents: the use of metals in medicine*, Wiley, Chichester, **2005**, p. 219. (b) Trávníček, Z.; Maloň, M.; Šindelář, Z.; Doležal, K.; Rolčí, J.; Kryštof, V.; Marek, J. *J. Inorg. Biochem.*, **2001**, 84,23. (c) Milacic, V.; Chen, D.; Giovagnini, L.; Diez, A.; Fregona, D.; Dou, Q.P. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **2008**, 231, 24. (d) Nikolić, M.V.; Mijajlović, M. Ž.; Jevtić, V.V.; Ratković, Z.R.; Novaković, S.B.; Bogdanović, G.A.; Milovanović, J.; Arsenijević, A.; Stojanović, B.; Trifunović, S.R.; Radić, G.P. *J. Mol. Struct.*, **2016**, 1116, 264.

[56] Gou, Y.; Zhang, Y.; Qi, J.; Zhou, Z.; Yang, F.; Lian, H. *J. Inorg. Biochem*. **2015**, 144, 47.

[57] DE SOUZA, JOEL PADILHA. **Estudo estrutural de complexos de cobre(II) como modelos de sítios metálicos de enzimas com atividade oxidativa**. 2009. 59f. Dissertação (Mestrado em Física) – Instituto de Física, Universidade Federal de Goiás, Goiás, 2009.

[58] EISBERG, R., RESNICK, R. **Física Quântica – Átomos, Moléculas, Sólidos, Núcleos e Partículas**. Rio de Janeiro, 1979. 461p

[59] Levine, I. N., *Quantum Chemistry*, 4th ed., Prentice-Hall International, **1991**, 629.

[60] a) Koch, W., Holthausen, M.C. *A Chemist's Guide to Density Functional Theory*, New York, **2001**. b) Marques, M. A. L.; Gross, E. K. U., *Annual Review of Physical Chemistry* **2004**, 55, 427

[61] Fernanda de Souza Tiago. Descrição teórica de complexos de metais de transição com ligantes hidrazona com potencial aplicação farmacológica. Tese de doutorado. Universidade de Brasília 2015.

[62] Rafi, U. M.; Mahendiran, D.; Devi, V. G.; Doble, M.; Rahiman, A. K. *Inorganica Chimica Acta*. **2018**. 482. 160–169

[63] Zare, N.; Zabardasti, A. *Appl Organometal Chem*. **2019**. 33. e4687.

[64] (a) Kuroda-Sowa, T.; Kimura, K.; Kawasaki, J.; Okubo, T.; Maekawa, M.; *Polyhedron*, **2011**, 30, 3189. (b) Liu, X.; Lin, Q.; Wei, T.-B.; Zhang, Y.-M. *New J. Chem.* **2014**, 38, 1418. (c) Gomes, F. S.; Bergamo, A. L.; Casagrande Jr., O. L. *Macromol.Chem. and Phys.* **2014**, 215, 1735. (d) do Prado, N. T.; Ribeiro, R. R.; Casagrande Jr., O. L.; *Appl. Organometal. Chem* **2017**, 31, e3678. (e) Bergamo, A. L.; Da Cas, H. K.; Rambo, R. S.; Schwalm, C. S.; Casagrande, A. C. A.; Stieler, R.; Casagrande, O. L. *Catal. Commun.* **2016**, 86, 77. (f) Boltina, S.; Yankey, M.; Guzei, I. A.; Spencer, L. C.; Ojwacha, S. O.; Darkwa, J.; *S. Afr. J. Chem.* **2012**, 65, 75. (g) de Oliveira, L.L.; da Silva, S.M.; Casagrande, A.C.A.; Stieler, R.; Casagrande Jr., O.L. *Appl. Organomet. Chem.*, **2018**, e4414.

[65] Sheldrick, G. M.; *Acta Cryst.* **2008**, A64, 112.

[66] Hanwell, M. D.; Curtis, D. E.; Lonie, D. C.; Vandermeersch, T.; Zurek, E.; Hutchison, G. R. *Journal of Cheminformatics.* **2012**, 4, 17.

[67] Rappe, A.K.; Casewit, C. J.; Colwell, K. S.; Goddard, W. A.; Skiff, W. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**. 114. 10024–10035

[68] Neese, F. "The ORCA program system". *Computational Molecular Science*, **2012**. 2. 1. Pages 73–78

[69] a) Becke, A. D. Density-Functional Exchange-Energy Approximation with Correct Asymptotic-Behavior. *Phys. Rev.* **1988**. A38, 3098–3100; b) Lee, C., Yang, W.; Parr, R. G. Development of the Colle-Salvetti Correlation-Energy Formula Into a Functional of the Electron-Density. *Phys. Rev.* **1988**. B37, 785–789; c) Stephens, P., Devlin, F., Chabalowski, C.; Frisch, M. J. Ab-Initio Calculation of Vibrational Absorption and Circular-Dichroism Spectra Using Density-Functional Force-Fields. *J. Phys. Chem.* **1993**. 98, 11623–11627

[70] a) Becke, A. D. Density-Functional Thermochemistry. 3. The Role of Exact Exchange. *J. Chem. Phys.* **1993**. 98, 5648–5652; b) Becke, A. D. Density-Functional Exchange-Energy Approximation with Correct Asymptotic-Behavior. *Phys. Rev.* **1988**. A38, 3098–3100

[71] a) Perdew, J. P.; Burke, K.; Ernzerhof, M. "Generalized gradient approximation made simple," *Phys. Rev. Lett.* **1996**. 77. 3865-68; b) Perdew, J. P.; Burke, K.; Ernzerhof, M.; "Errata: Generalized gradient approximation made simple," *Phys. Rev. Lett.* **1997**. 78. 1396

[72] a) Becke, A. D. "Density-functional exchange-energy approximation with correct asymptotic-behavior," *Phys. Rev. A*, **1988**. 38. 3098-100; b) Perdew, J. P. "Density-functional approximation for the correlation energy of the inhomogeneous electron gas," *Phys. Rev. B*, **1986**. 33. 8822-24.

[73] Weigend, F.; Ahlrichs, R. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2005**. 7, 3297.

[74] a) Neese, F.; Wennmohs, F.; Hansen, A.; Becker. *U. Chem. Phys.* **2009**. 356. 98– 109; b) Weigend, F. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2006**. 8. 1057.

[75] a) Grimme, S.; Ehrlich, S.; Goerigk, L.; *J Comput Chem.* **2011**. 32, 1456–1465; b) S.Grimme, J.Antony, S.Ehrlich and H.Krieg, *J.Chem.Phys.*, 132, (2010), 154104

[76] Kedare, S.B., Singh, R.P. Genesis and development of DPPH method of antioxidant assay. *J. Food. Sci. Tech.* **2011**. 48 (4), 412-422.

[77] Karadag, A., Ozcelik, B., Saner, S. Review of methods to determine antioxidant capacities. *Food. Anal. Method.* **2009**. 2 (1), 41-60.

[78] a) Marinovich, A. F.; O'Mahony, R. S.; Waters, J. M.; Waters, T.N.M. *CroaticaChemicaActa*, **1999**, 72, 685. b) Mandal, M.; Oppelt, K.; List, M.; Teasdale, I.; Chakraborty, D.; Monkowius, U. *Monatsh Chem*, **2016**, 147, 1883. (c) Pereira, M.B.; Fontana, L.A.; Siqueira, J.D.; Auras, B.L.; Da Dilva, M.P.; Neves, A.; Gabriel, P.; Terenzi, H.; Iglesias, B.A.; Back, D.F. *Inorganica Chim. Acta*, **2018**, 469, 561.

[79] (a) Cho, J.; Nayab, S.; Jeong, J. H. *Polyhedron*, **2016**, 119, 81. (b) Ahn, S. H.; Chun, M. K.; Kin, E.; Jeong, J. H.; Nayab, S.; Lee, H. *Polyhedron*, **2017**, 127, 51.

[80] SILVERSTEIN, R. M.; BASSLER, G; C.; MORRIL, T. C. **Identificação Espectrométrica de Compostos Orgânicos**. 3ª ed. Guanabara Dois, 1979.

[81] DYER, J. R. **Aplicações da Espectroscopia de Absorção aos Compostos Orgânicos**. 1ª ed. São Paulo: Edgard Bluncher Ltda, 1969, 155 p.

[82] ARANHA, P. E.; SANTOS, M. P.; ROMERA, S.; DOCKAL, E. R.; Synthesis characterization and spectroscopic studies of tetradentate Schiff base chromium(III) complexes. *Polyhedron*, v. 26, p. 1373, 2007.

[83] Ortizdela, L. T.; Matas, I.; Palma, P.; Ivarez, E.; Cámpora, J. *Organometallics* **2012**, 1006

[84] (a) Ulbrich, A. H. D. P. S.; Campedelli, R. R.; Milani, J. L. S.; dos Santos, J. H. Z.; Casagrande Jr., O. L. *App. Cat. A: Gen.* **2013**. (b) Bergamo, A. L.; Chagas, R. P.; Casagrande, O. L. *Cat. Commun.* **2013**, 42, 113. (c) Klitzke, J. S.; Roisnel, T.; Carpentier, J-F.; Casagrande, O. L. *Inorg.. Chim. Act.* **2009**, 362, 4585. (d) Matos, K.; Oliveira, L. L.; Favero, C.; Monteiro, A. L.; Hörner, M.; Carpentier, J-F.; Gil, M. P.; Casagrande, O. L. *Inorg. Chim. Acta* **2009**, 362, 4396.

[85] DE LA TABLA, O.; MATAS, I.; PALMA, P.; ÁLVAREZ, E.; CÁMPORA, J. Nickel and Palladium Complexes with New Phosphinito-Imine Ligands and Their

Application as Ethylene Oligomerization Catalysts. **Organometallics**, v. 31, n. 3, p. 1006-1016, 2012.

[⁸⁶] Re, R.; Pellegrini, N.; Proteggente, A.; Pannala, A.; Yang, M.; Rice-Evans, C. Antioxidant activity applying an improved ABTS radical cation decolorization assay. *Free. Radic. Biol. Med.* **1991**. 26 (9-10), 1231-1237.

[⁸⁷] Thaipong, K.; Boonprakob, U.; Crosb, K.; Cisneros-Zevallos, L.; Byrne, D.H. Comparison of ABTS, DPPH, FRAP and ORAC assays for estimating antioxidant activity from guava fruit extracts. *J. Food. Compost. Anal.* **2006**. 19 (6-7), 669-675.

[⁸⁸] Kohn, W.; Becke, A. D.; Parr, R. G. Density functional theory of electronic structure, *Journal of Physical Chemistry*, **1996**. Volume 100, Issue 31, P.12974-12980.

[⁸⁹] Cramer, C. J.; Truhlar, D. G.. Density functional theory for transition metals and transition metal chemistry. *Physical Chemistry Chemical Physics*. **2009**. 10757,11.

[⁹⁰] Sousa, S. F.; Ramos, P. M. General performance of density functionals *Journal of Physical Chemistry*. **2008**. 10439, 111.

[⁹¹] Comba P. et al. Copper(II)-mediated aromatic orth-hydroxylation: A hybrid DFT and Ab initio exploration, 2008.

[⁹²] Atanasov, M. et al. DFT models for copper(II) bispidine complexes: Structures, stabilities, isomerism, spin distribution, and spectroscopy, P.7 ,2006.

[⁹³] Comba, P; Knoppe, S.; Martin, B.; Rajaraman, G.; Rolli, C.; Shapiro, B.; Stork, T. *Chemistry-A European Journal*. **2007**, 14, 344-357.

[⁹⁴] Atanasov, M.; Comba, P.; Martin, B.; Müller, V.; Rajaraman, G.; Rohwer, H.; Wunderlich, S. *Journal of Computational Chemistry*. **2006**, 27, 1263-1277.

APÊNDICE A

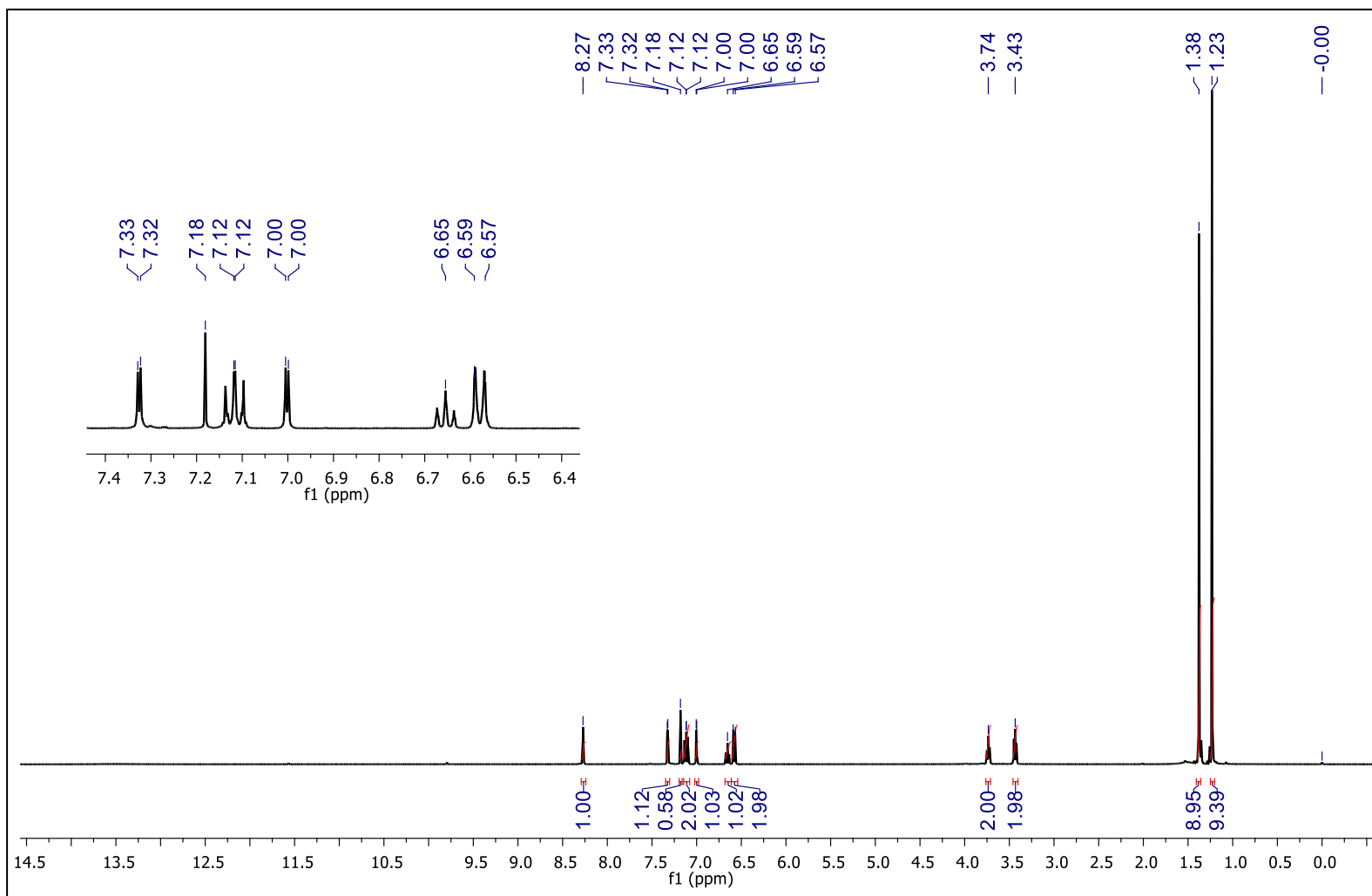


Figura A1. Espectro de RMN de ^1H do pré-ligante **L1**.

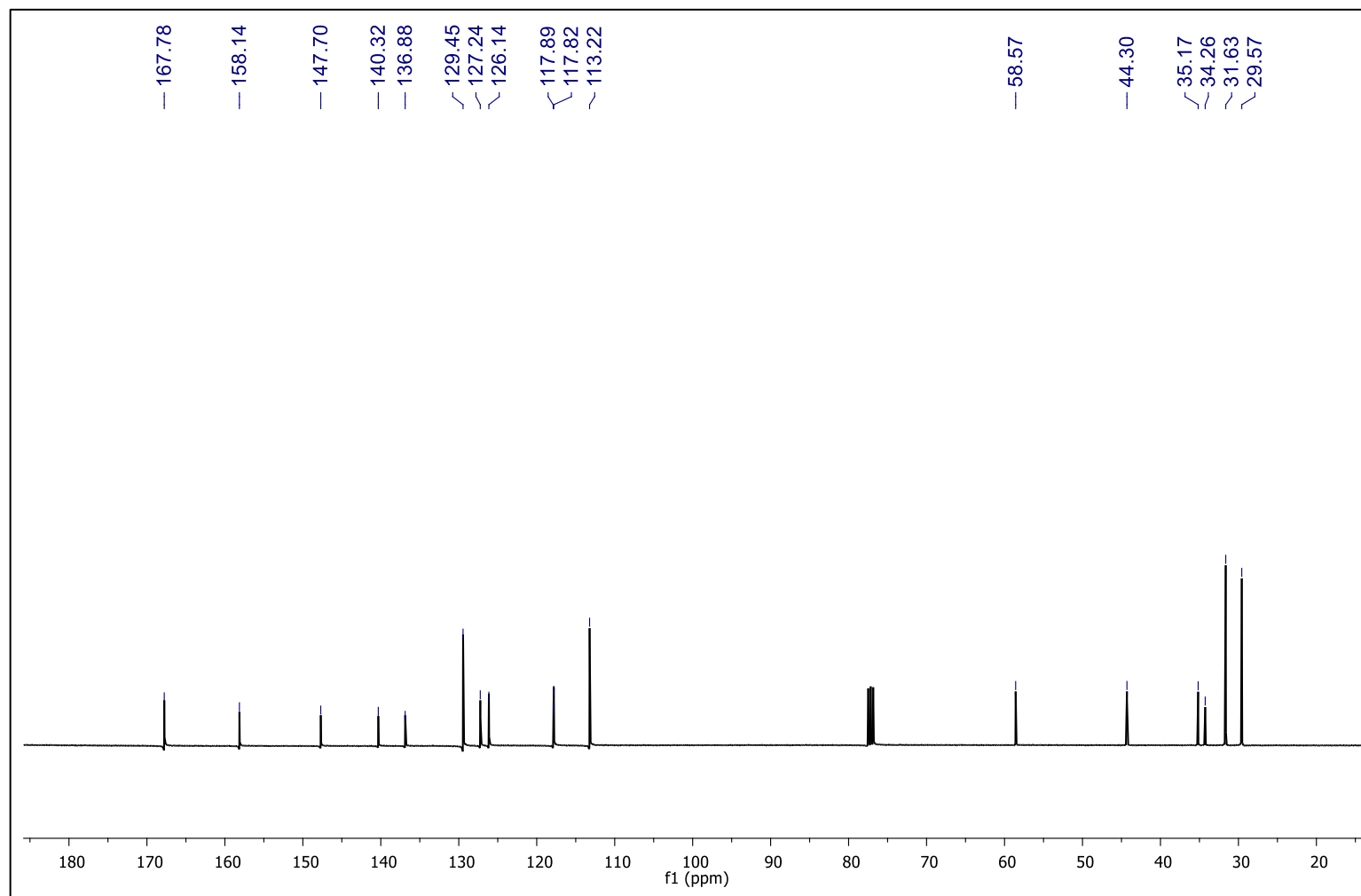


Figura A2. Espectro de $\{^1\text{H}\}^{13}\text{C}$ do pré-ligante **L1**.

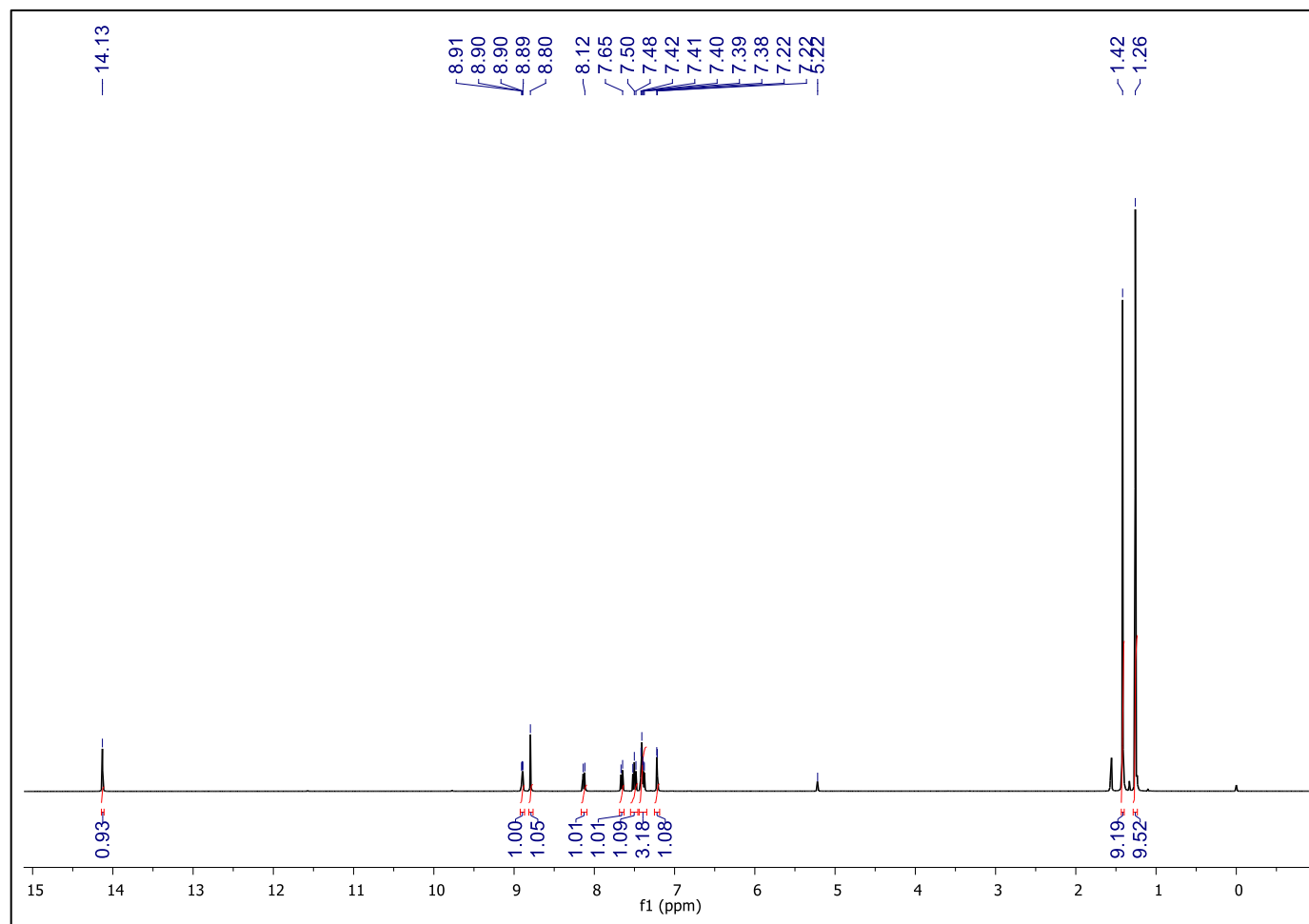


Figura A3. Espectro de RMN de ^1H do pré-ligante **L2**.

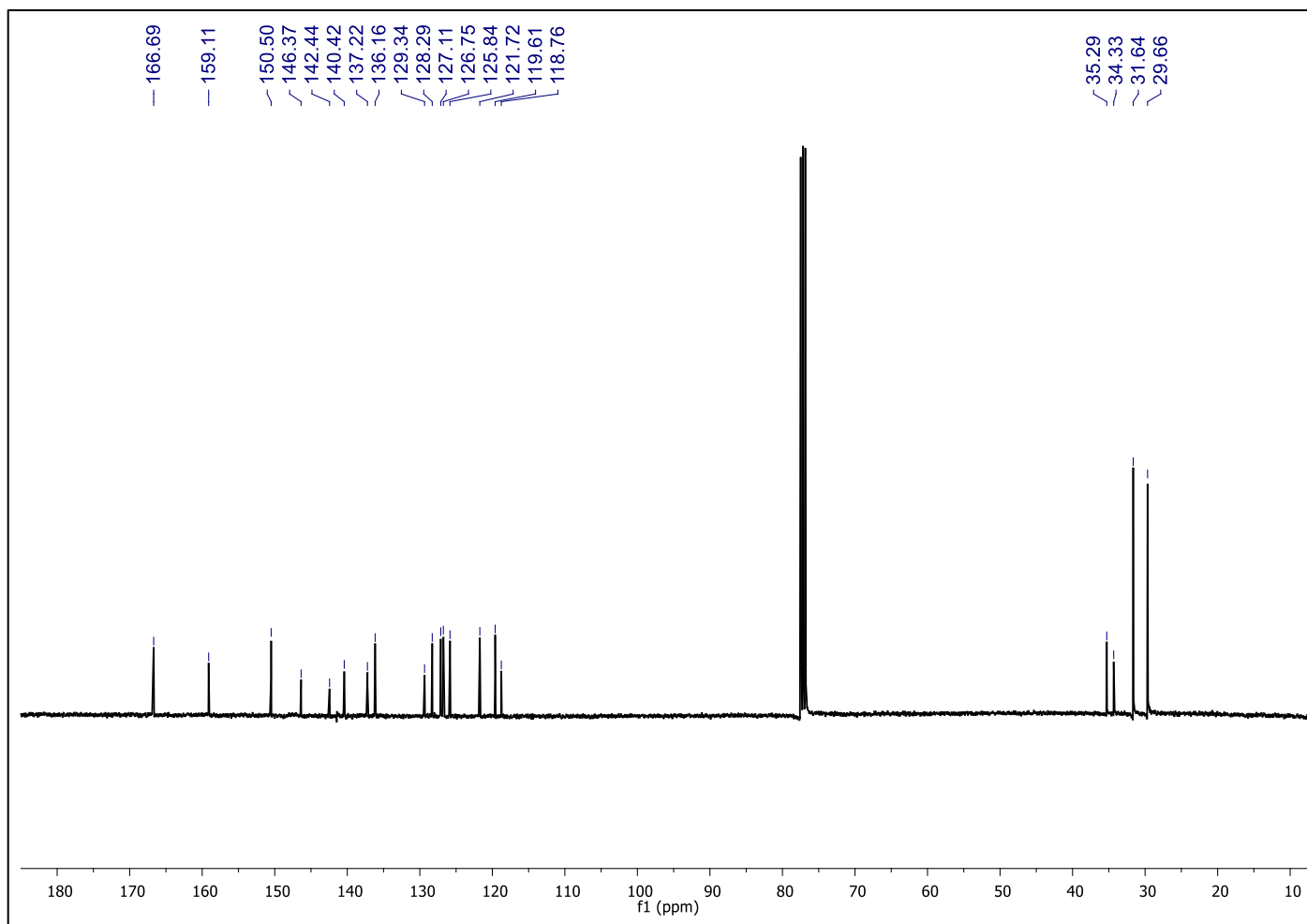


Figura A4. Espectro de $\{^1\text{H}\}^{13}\text{C}$ do pré-ligante **L2**.

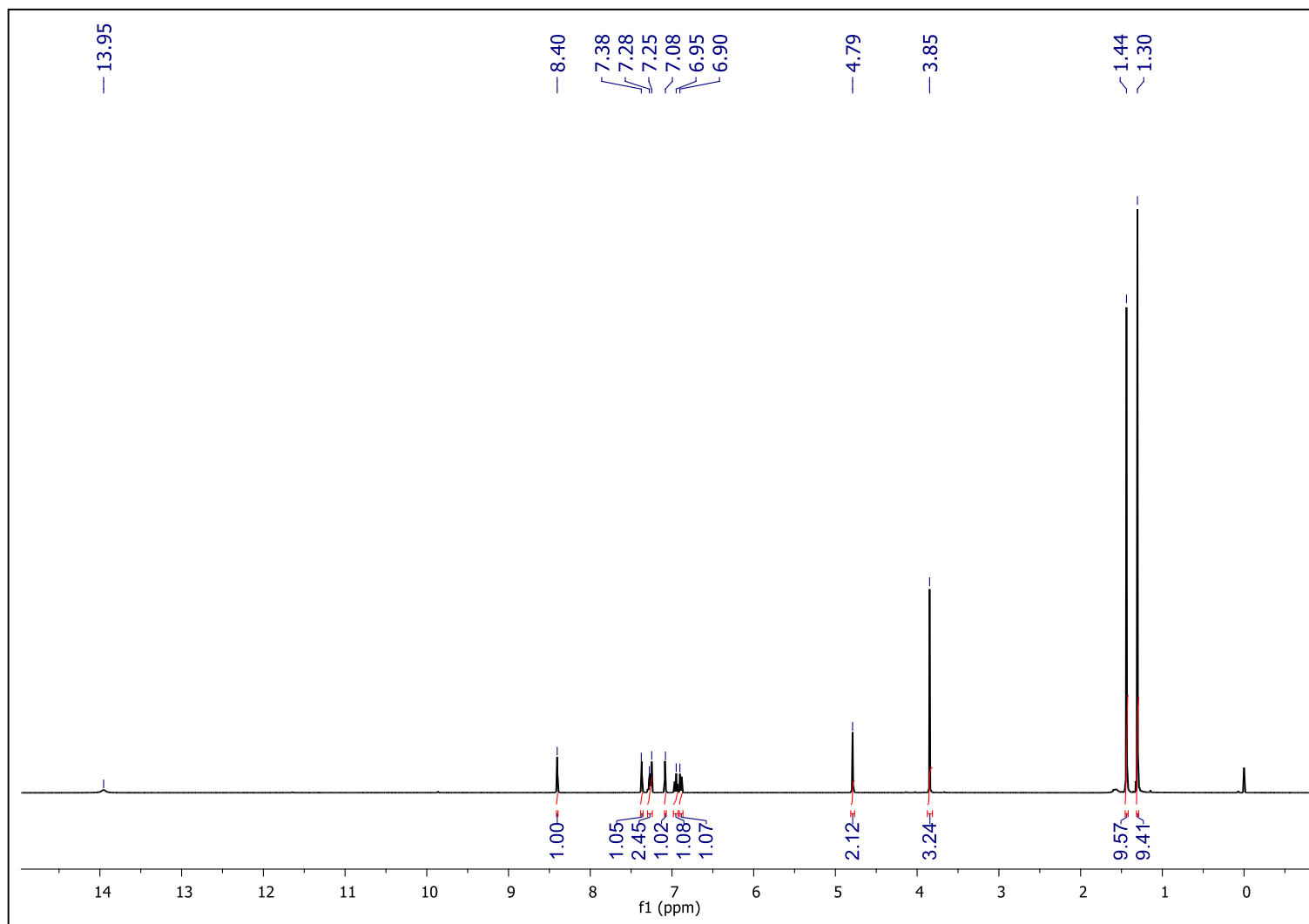


Figura A5. Espectro de RMN ^1H do pré-ligante L3.

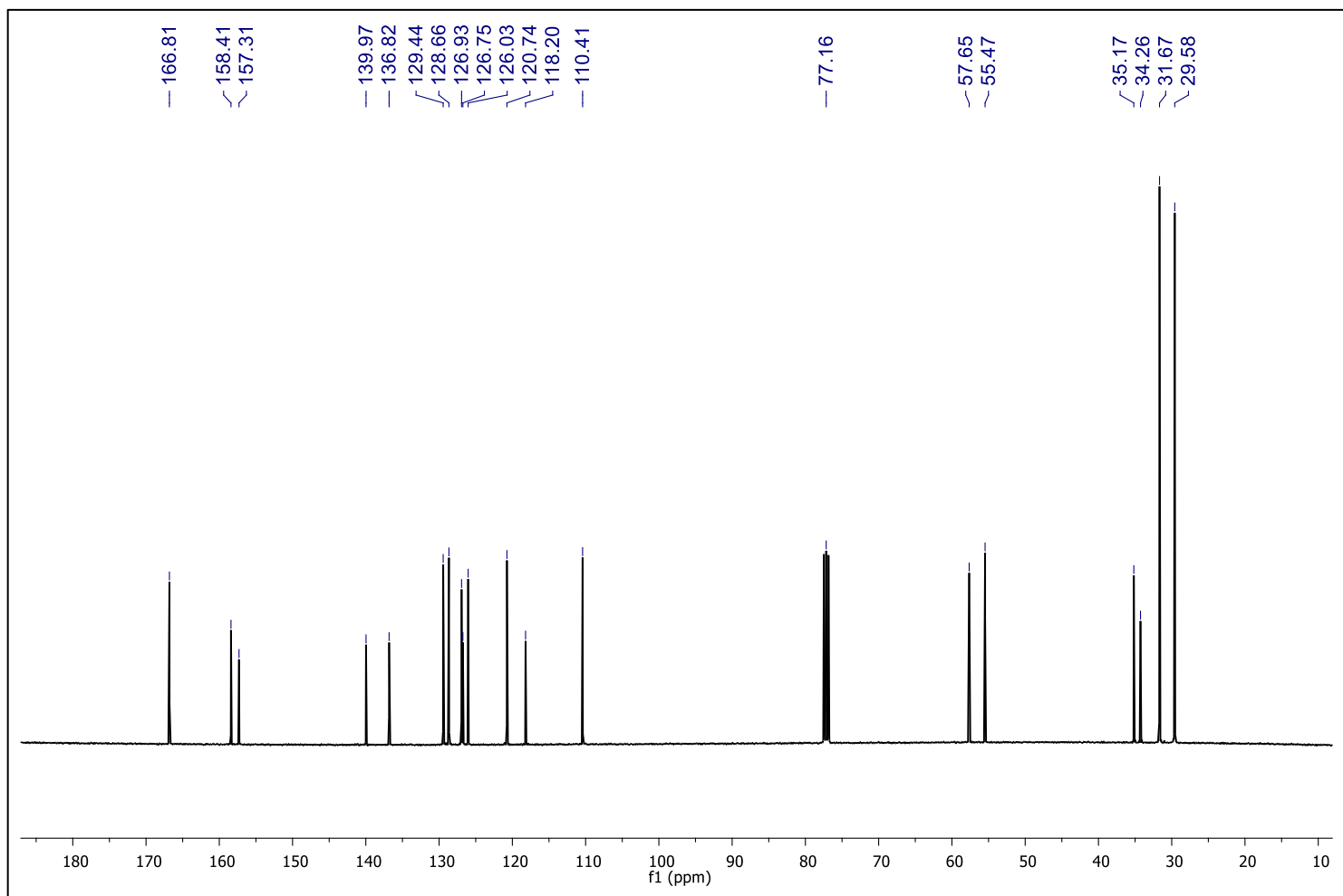


Figura A6. Espectro de $\{^1\text{H}\}^{13}\text{C}$ do pré-ligante **L3**.

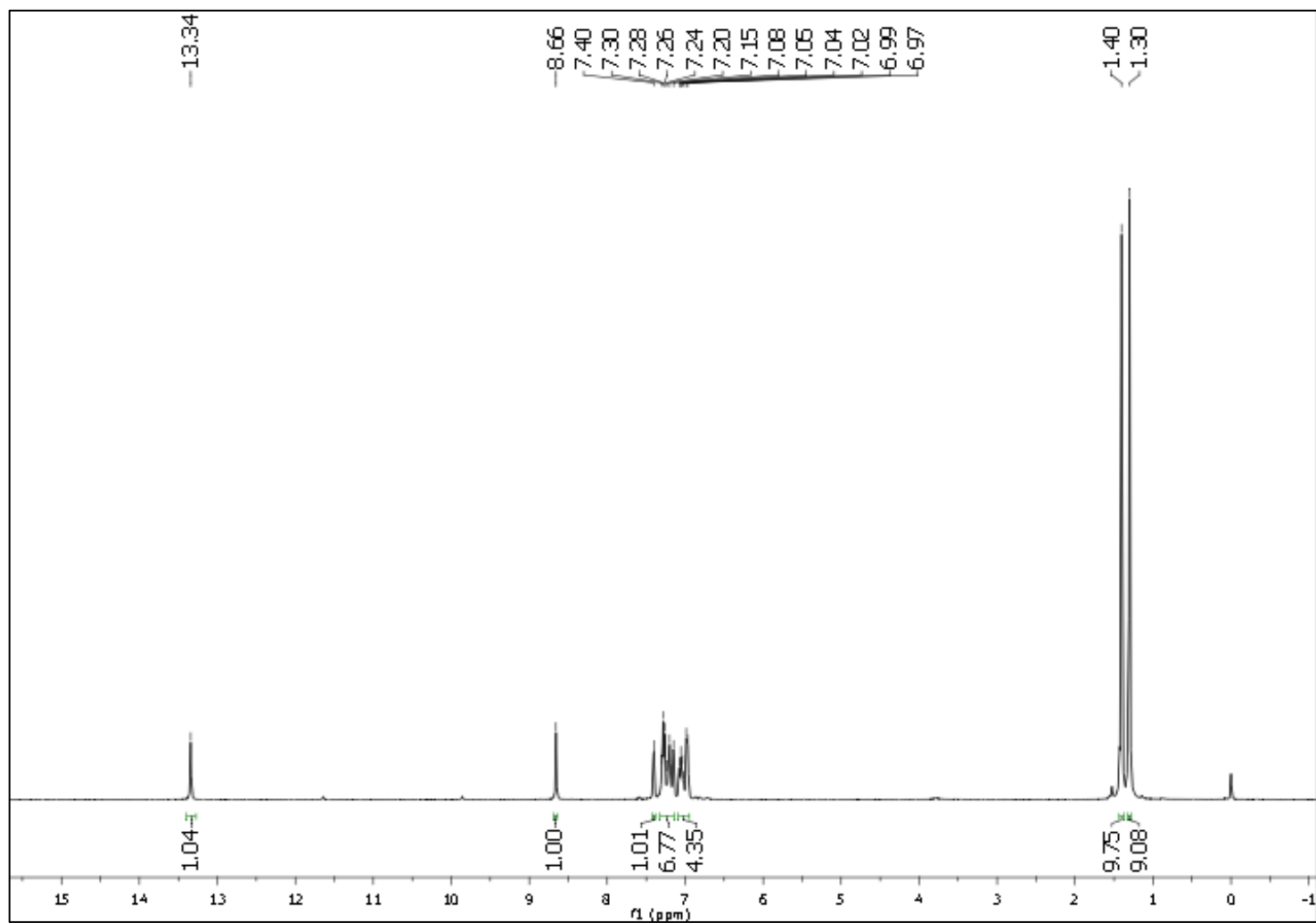


Figura A7. Espectro de RMN ^1H do pré-ligante **L4**.

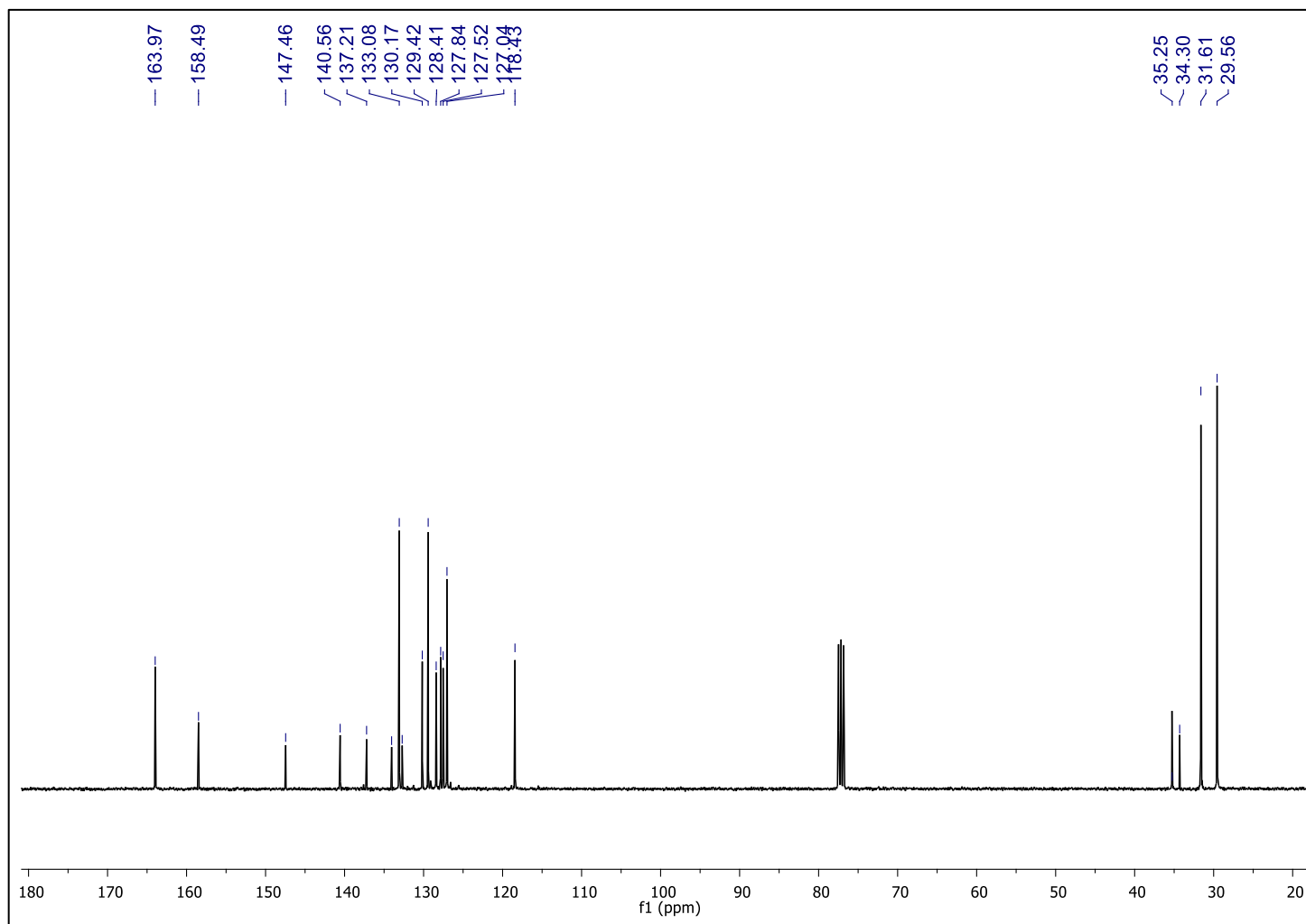


Figura A8. Espectro de $\{^1\text{H}\}^{13}\text{C}$ do pré-ligante **L4**.

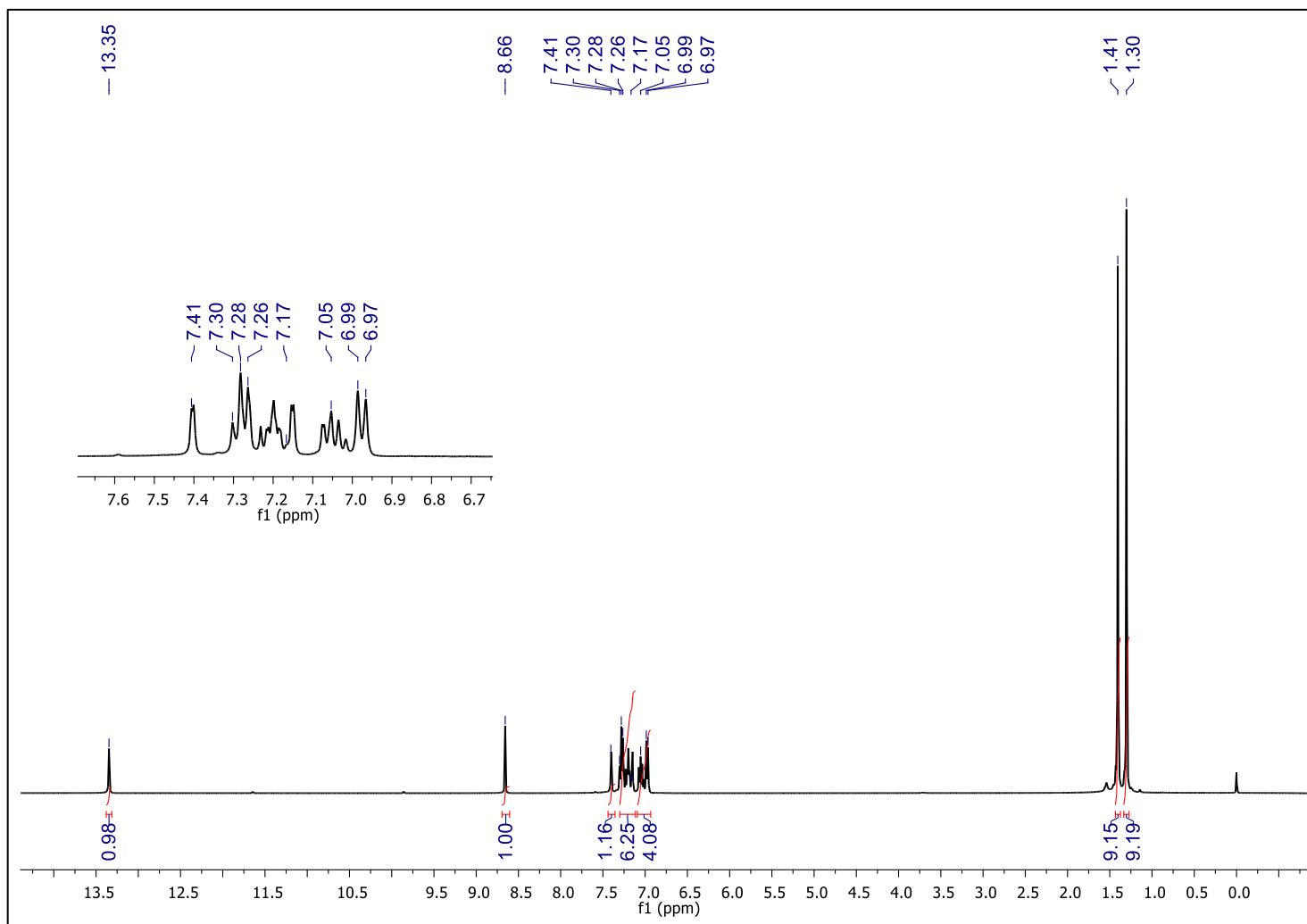


Figura A9. Espectro de ^1H do pré-ligante L5.

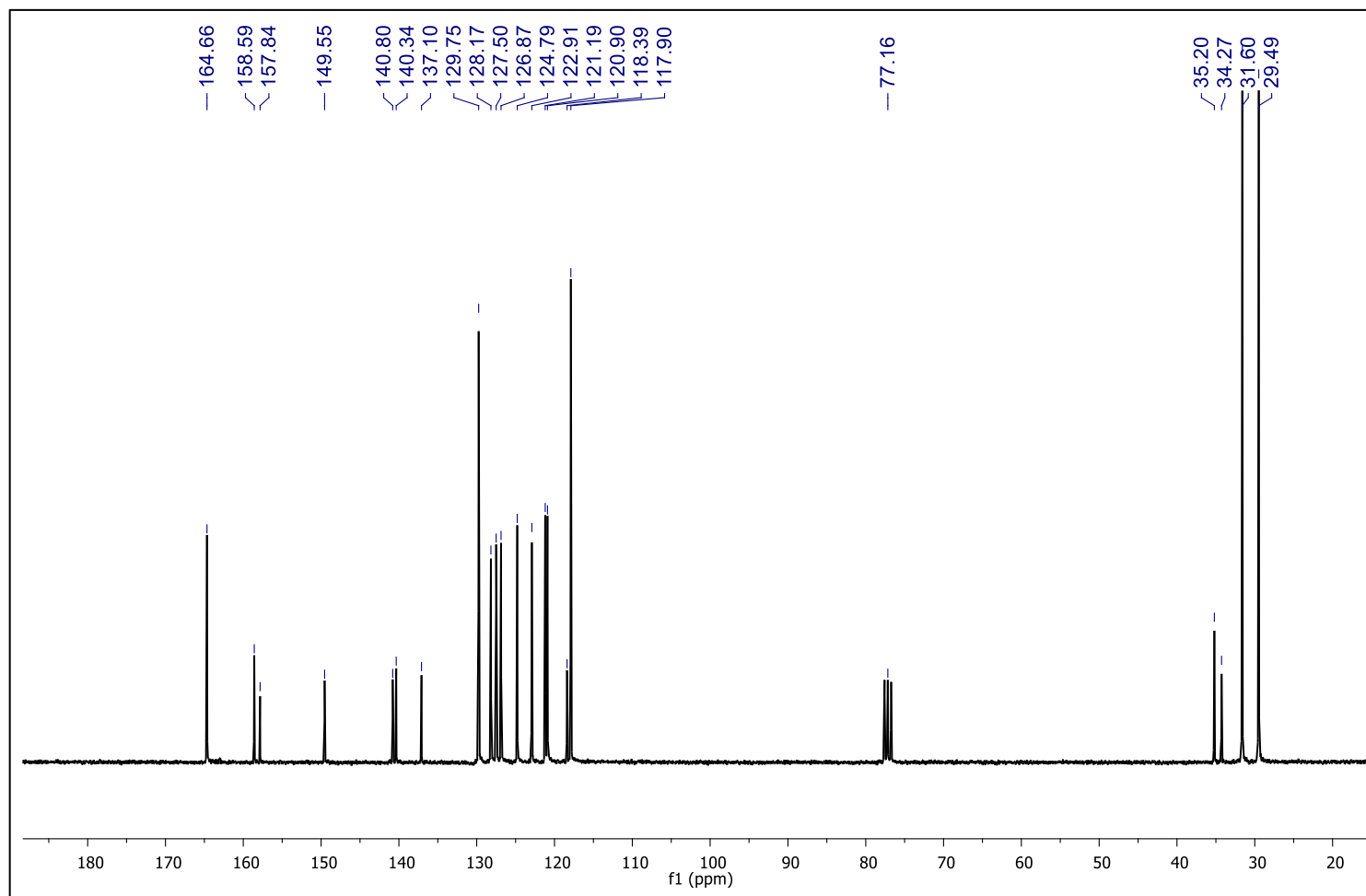


Figura A10. Espectro de $\{^1\text{H}\}^{13}\text{C}$ do pré-ligante L5.

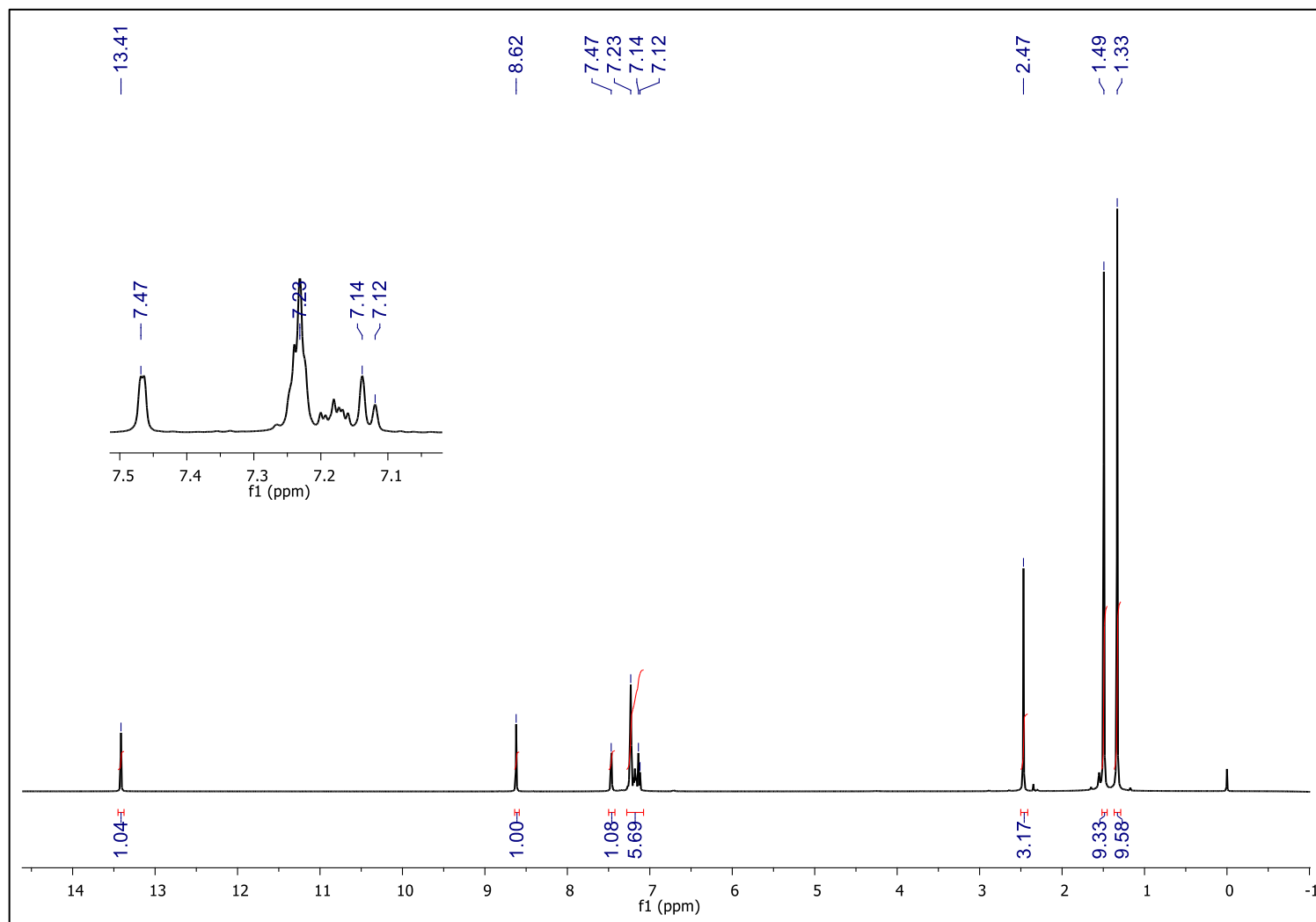


Figura A11. Espectro de ^1H do pré-ligante L6.

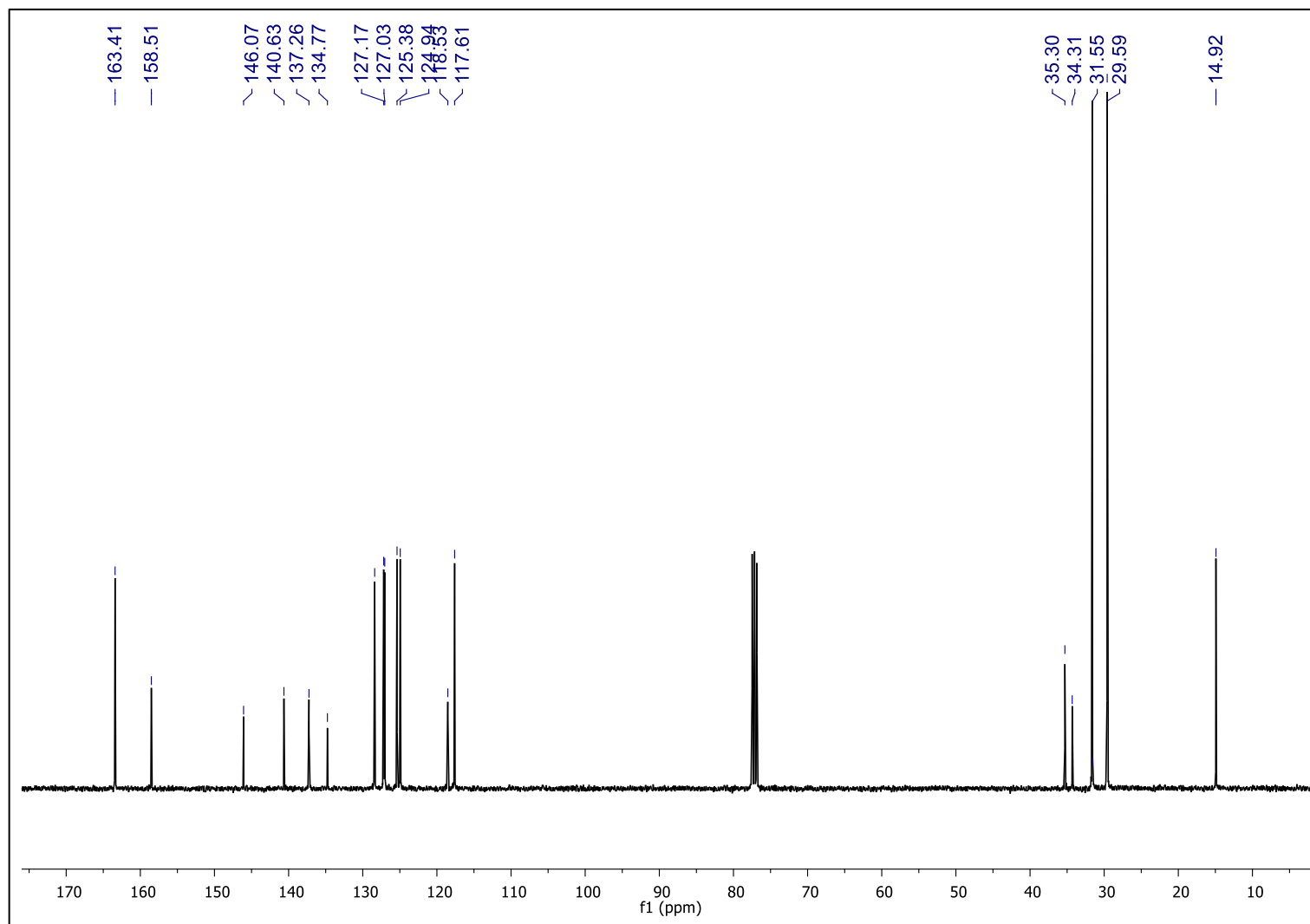


Figura A12. Espectro de $\{^1\text{H}\}^{13}\text{C}$ do pré-ligante **L6**.

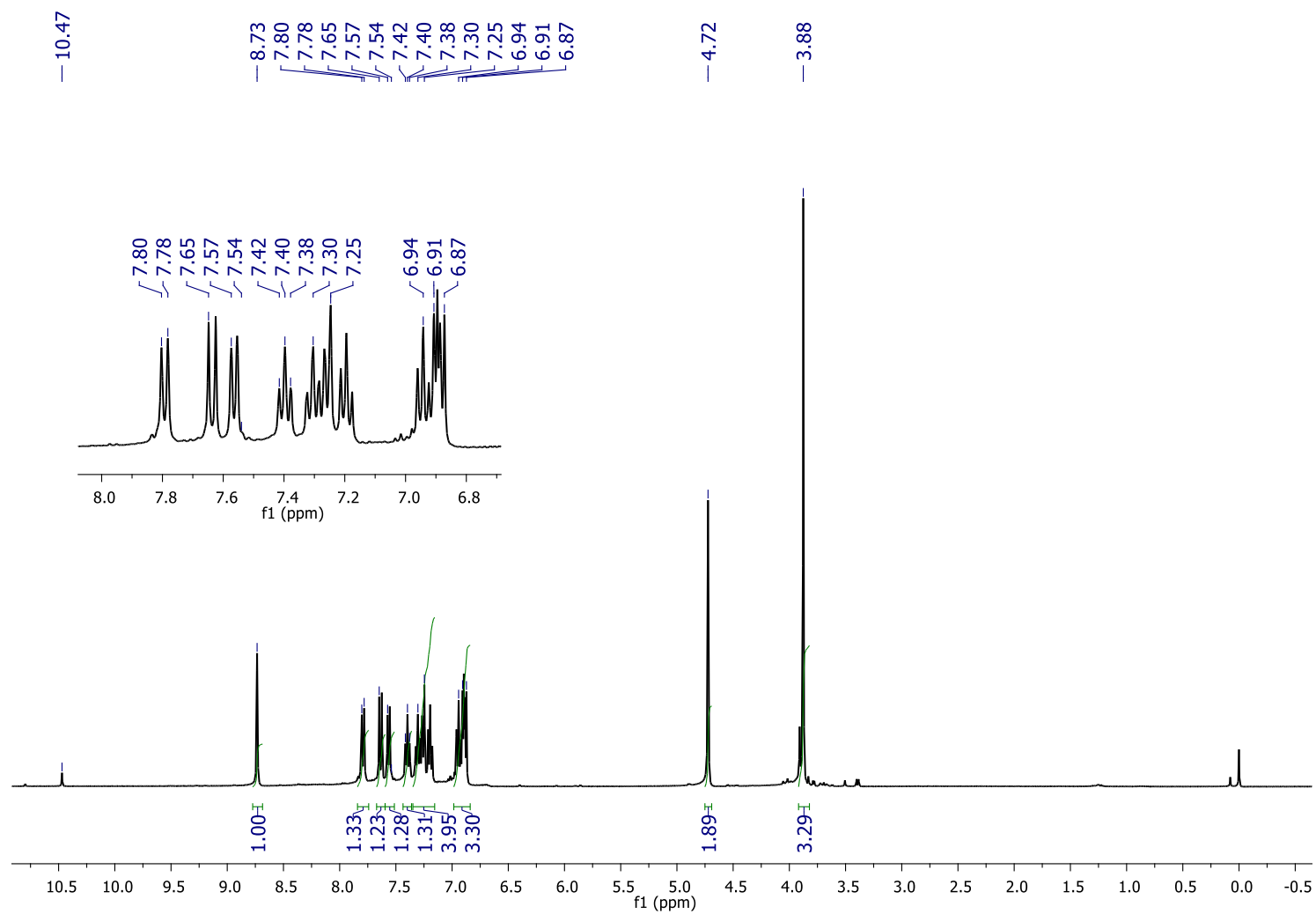


Figura A13. Espectro de ^1H do pré-ligante L7.

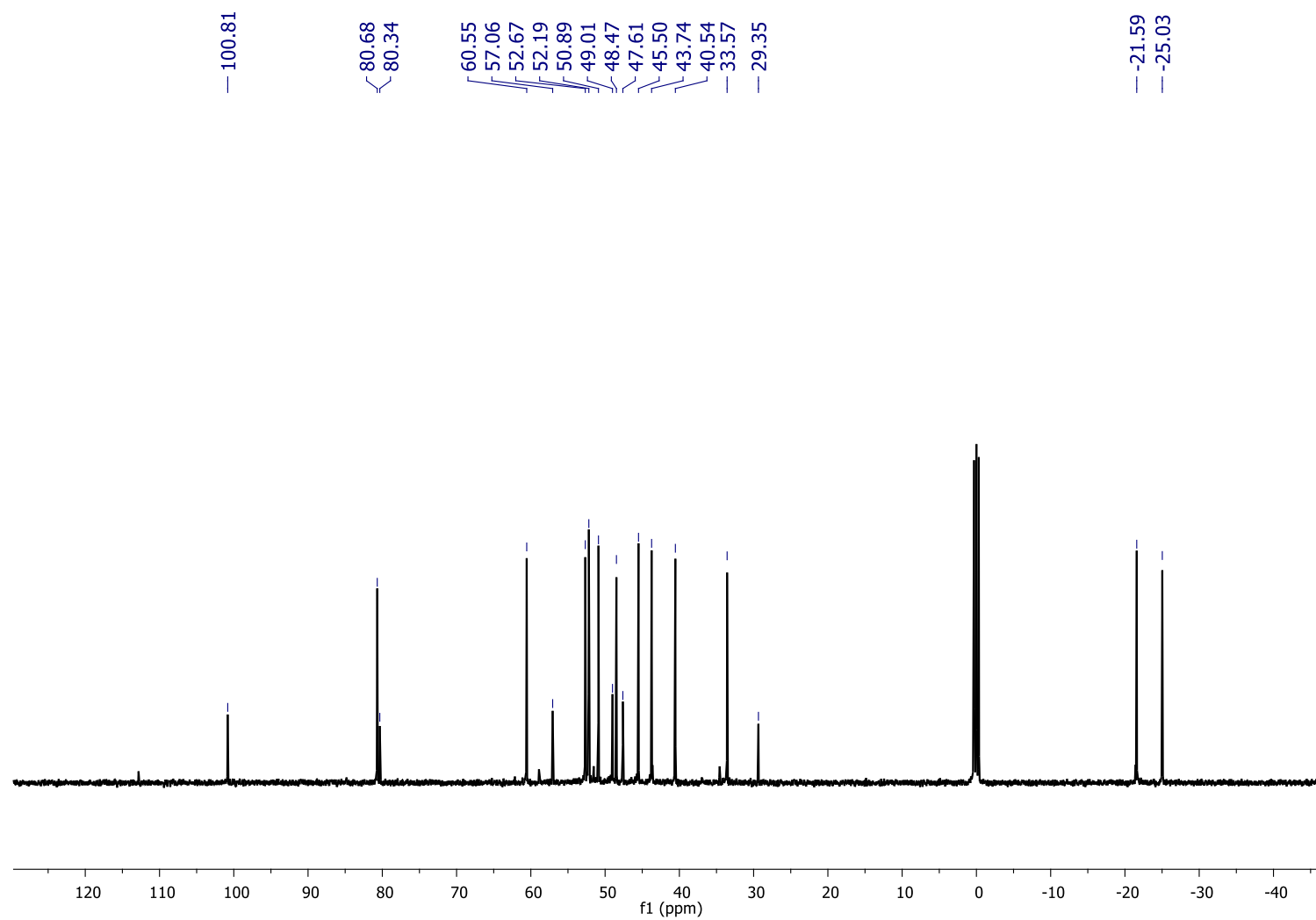


Figura A14. Espectro de $\{^1\text{H}\}^{13}\text{C}$ do pré-ligante **L7**.

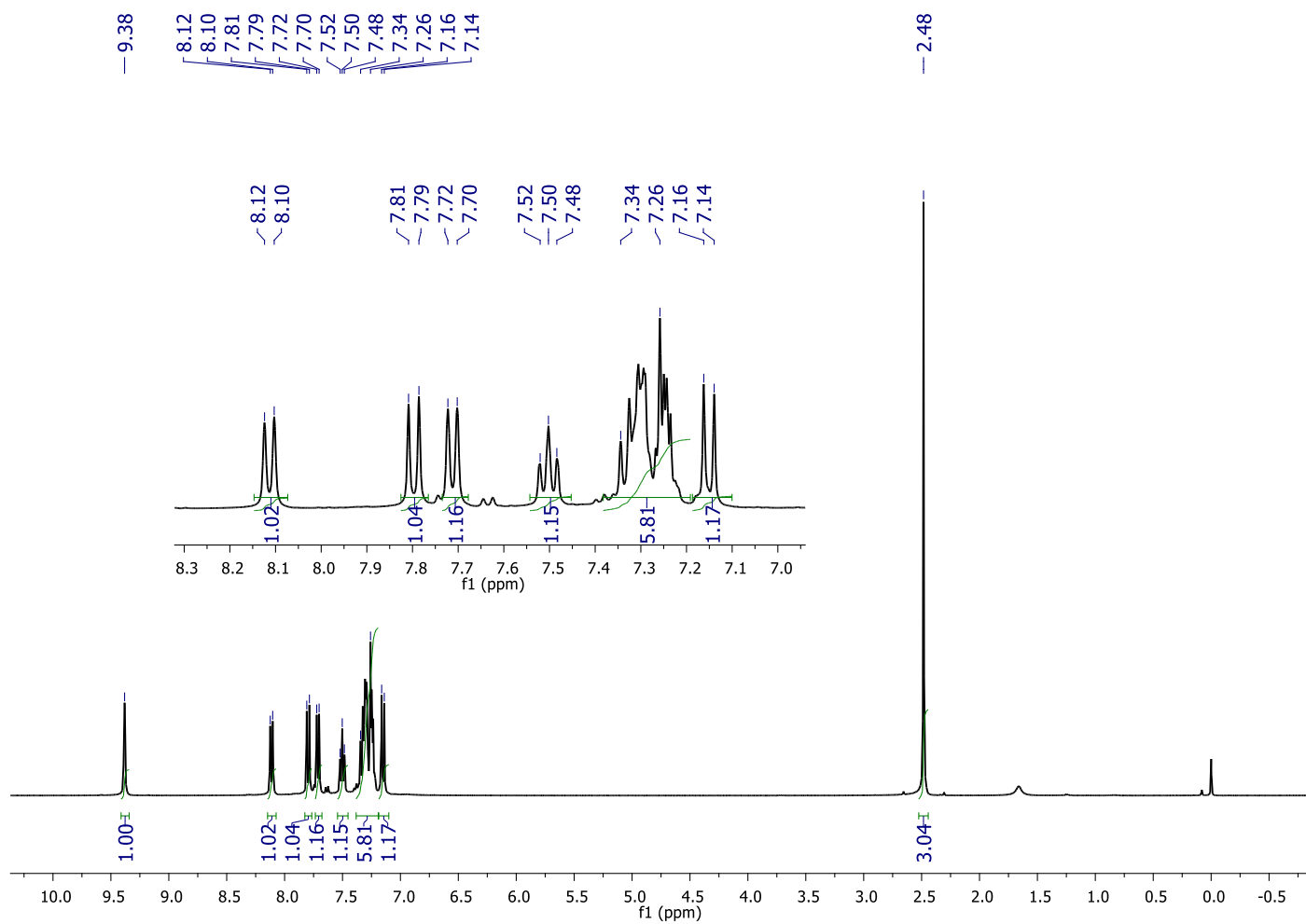


Figura A13. Espectro de ^1H do pré-ligante L8.

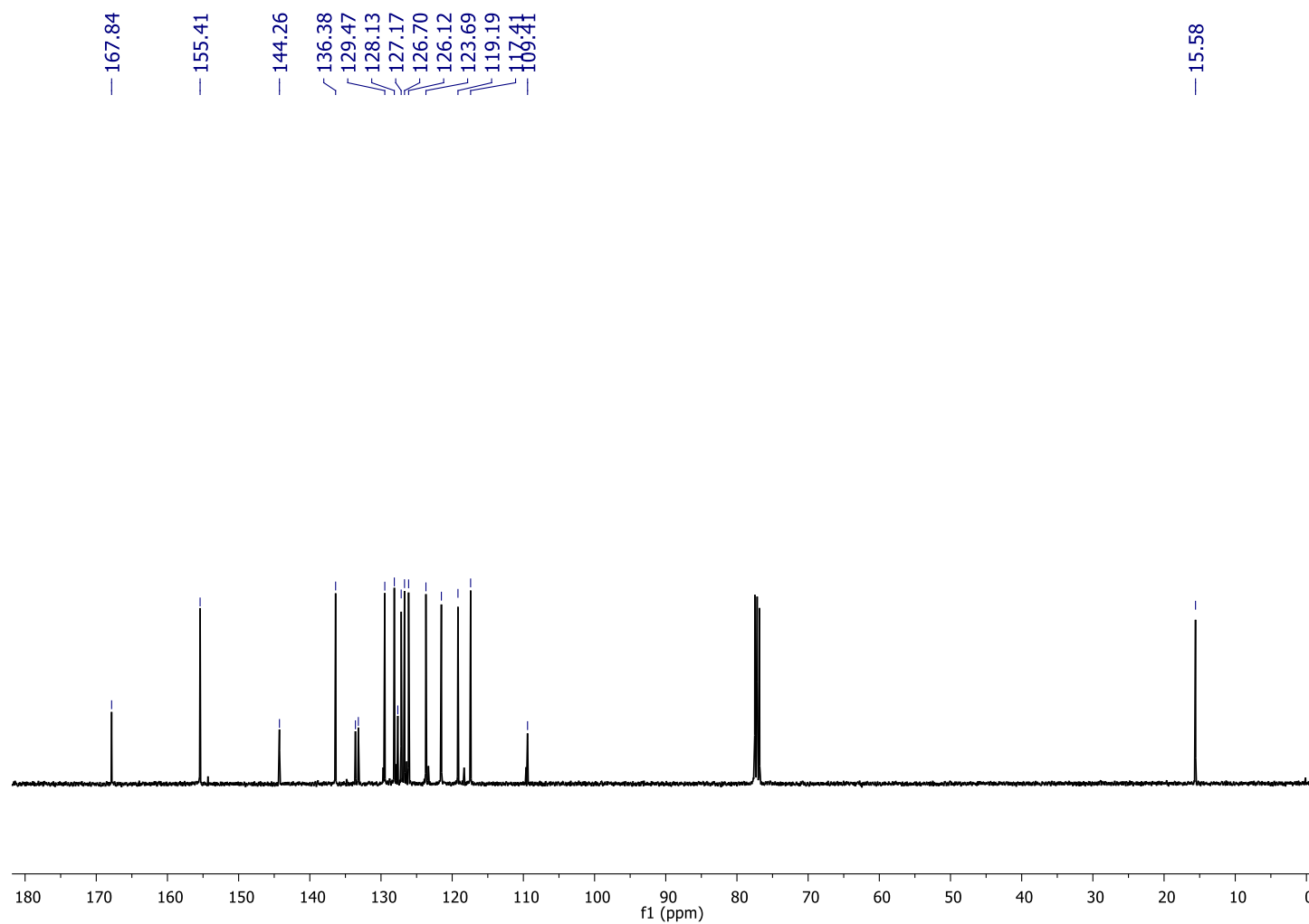


Figura A14. Espectro de $\{^1\text{H}\}^{13}\text{C}$ do pré-ligante **L8**.