



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA - UFSC  
CENTRO DE CIÊNCIAS FÍSICAS E MATEMÁTICAS - CFM  
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA**

**SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO E AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE  
ANTIMICROBIANA *IN VITRO* DE COMPLEXOS FORMADOS A  
PARTIR DE METAIS DA PRIMEIRA SÉRIE DE TRANSIÇÃO COM O  
LIGANTE 5,6-DIOXIMA-1,10-FENANTROLINA**

**JULIANO VICENTE**

**Florianópolis  
2008**



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA - UFSC  
CENTRO DE CIÊNCIAS FÍSICAS E MATEMÁTICAS - CFM  
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA

**SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO E AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE  
ANTIMICROBIANA *IN VITRO* DE COMPLEXOS FORMADOS A  
PARTIR DE METAIS DA PRIMEIRA SÉRIE DE TRANSIÇÃO COM O  
LIGANTE 5,6-DIOXIMA-1,10-FENANTROLINA**

Dissertação apresentada ao programa de  
Pós-Graduação em Química, como requisito  
parcial à obtenção do grau de Mestre em Química

**Orientador:** Prof. Dr. Norberto Sanches Gonçalves  
**Co-orientador:** Prof. Dr. Bruno Szpoganicz

**JULIANO VICENTE**

**Florianópolis  
2008**

JULIANO VICENTE

SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO E AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE  
ANTIMICROBIANA *IN VITRO* DE COMPLEXOS FORMADOS A  
PARTIR DE METAIS DA PRIMEIRA SÉRIE DE TRANSIÇÃO COM O  
LIGANTE 5,6-DIOXIMA-1,10-FENANTROLINA

Esta dissertação foi julgada e aprovada para a obtenção do título de **Mestre em Química no Programa de Pós-graduação em Química** da Universidade Federal de Santa Catarina, pela banca examinadora formada pelos professores:

Florianópolis, 18 de fevereiro de 2008.

---

Prof. Dr. Ademir Neves  
Coordenador do Programa

---

Prof. Dr. Norberto S. Gonçalves  
UNIFESP

---

Prof. Dr. Marlon S. Silva  
UFAM

---

Prof. Dr. Bruno Szpoganicz  
UFSC

---

Prof. Dr. Gustavo A. Micke  
UFSC

---

Prof. Dr. Adriano Martendal  
UNISUL

*“A vida é mais simples do que a gente pensa.  
Basta aceitar o impossível, dispensar o indispensável  
e suportar o intolerável.”*

***Kathleen Norris***

***Dedico este trabalho a minha família, onde  
encontrei amor e compreensão  
durante toda essa trajetória.***

## AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar a **Deus** meu Criador e a **Jesus** meu Salvador, sem ao qual não teria condições de começar e terminar este trabalho.

À minha querida esposa **Taty** pelo amor, compreensão e companheirismo demonstrados até a versão final deste trabalho.

Ao **Prof. Dr. Norberto** pela oportunidade concedida em seu laboratório.

Ao **Prof. Dr. Bruno** por suas contribuições e sua amizade em todas as horas.

Ao **Doutorando Fábio** por todas as ajudas concedidas, conhecimentos compartilhados e amizade. Você faz parte deste título.

Ao **Departamento de Química e funcionários do mesmo**, pelo apoio técnico e principalmente pela amizade demonstrada.

Ao **Laboratório de Espectroscopia Molecular do IQ-USP**, por ter facultado o uso do espectrômetro FT-Raman Bruker RF/100 e do microscópio Raman Renishaw System 3000.

A todos os **professores e colegas** do Departamento de Química.

Ao **CNPq** pelo apoio financeiro.

Ao jornalista **Sérgio Lino** pelas correções gramaticais e ortográficas.

À minha **Mãe (Catarina)**, meu pai (**Nério**), meus irmãos (**Janaína e Júnior**) e sobrinhas lindas. Vocês são uma família rara!

À minha **sogra (Joanete)** por estar sempre me incentivando.

Aos meus **amigos da Igreja Batista do Estreito**, obrigado pelos desabafos e orações.

A **todos os amigos estudantes do curso de Pós-graduação em química da UFSC** que direta ou indiretamente colaboraram para a execução deste trabalho.

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO.....</b>	<b>12</b>
1.1. A Química de Coordenação e os Complexos Metálicos.....	12
1.2. Fenantrolinas e Dioximas.....	17
<b>2. OBJETIVOS.....</b>	<b>22</b>
<b>3. PARTE EXPERIMENTAL.....</b>	<b>23</b>
<b>3.1. Materiais e Métodos.....</b>	<b>23</b>
3.1.1. Materiais.....	23
3.1.2. Análise Elementar.....	23
3.1.3. Espectroscopia no UV-Visível.....	24
3.1.3.1. Solução DMSO.....	24
3.1.3.2. Estado sólido (reflectância difusa).....	24
3.1.4. Espectroscopia no infravermelho.....	24
3.1.5. Espectroscopia Raman.....	24
3.1.5.1. Espectroscopia FT-Raman.....	25
3.1.6. Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN).....	25
3.1.7. Detalhes computacionais.....	25
3.1.8. Electrospray de massa (ESI-MS).....	25
3.1.9. Estudos <i>in vitro</i> da Atividade Antimicrobiana.....	26
3.1.9.1. Avaliação da Concentração Inibitória Mínima (CIM).....	26
<b>3.2. Sínteses.....</b>	<b>27</b>
3.2.1. Síntese da 5,6-diona-1,10-fenantrolina (QPHEN).....	27
3.2.2. Síntese da 5,6-dioxima-1,10-fenantrolina (DXM).....	28
3.2.3. Síntese do $[\text{Fe}(\text{DXM})_2(\text{H}_2\text{O})_2](\text{ClO}_4)_2(\text{H}_2\text{O})_4$ .....	28
3.2.4. Síntese do $[\text{Co}_2(\text{DXM})_4(\text{SO}_4)_2(\text{H}_2\text{O})](\text{CH}_3\text{OH})_{10}$ .....	29
3.2.5. Síntese do $[\text{Ni}(\text{DXM})_2(\text{CH}_3\text{OH})_2](\text{NO}_3)_2$ .....	29
3.2.6. Síntese do $[\text{Cu}(\text{DXM})_2(\text{H}_2\text{O})](\text{CH}_3\text{OH})(\text{Cl})_2$ .....	29
3.2.7. Síntese do $[\text{Zn}_2(\text{DXM})_3(\text{SO}_4)_2(\text{H}_2\text{O})(\text{CH}_3\text{OH})]$ .....	30



<b>4. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....</b>	<b>31</b>
4.1. Análise dos Compostos DXM.....	31
4.1.1. Análise Elementar.....	31
4.1.2. Espectroscopia no UV-Vis.....	32
4.1.3. Espectroscopia no IV.....	35
4.1.4. Espectroscopia de Raman.....	38
4.1.5. Espectroscopia de RMN.....	41
4.1.6. Cálculos Computacionais.....	47
4.1.7. Electrospray de Massa (ESI-MS).....	50
4.1.7.1. Espectro de Massas DXM.....	52
4.1.7.2. Espectro de Massas Fe(II).....	52
4.1.7.3. Espectro de Massas Co(II).....	53
4.1.7.4. Espectro de Massas Ni(II).....	54
4.1.7.5. Espectro de Massas Cu(II).....	55
4.1.7.6. Espectro de Massas Zn(II).....	56
4.1.8. Atividade Antimicrobiana.....	56
4.1.8.1. Avaliação da Concentração Inibitória Mínima (CIM).....	56
<b>5. CONCLUSÕES.....</b>	<b>58</b>
<b>6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>60</b>
<b>7. ANEXOS.....</b>	<b>65</b>

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1</b>	Estrutura da dupla hélice de DNA e fita simples RNA.....	14
<b>Figura 2</b>	Estrutura química da Cisplatina e Carboplatina.....	15
<b>Figura 3</b>	Estrutura química da 1,10-fenantrolina.....	17
<b>Figura 4</b>	Fenantrolinas e seus derivados.....	18
<b>Figura 5</b>	Espectros UV-Vis em solução de DMSO.....	33
<b>Figura 6</b>	Espectros UV-Vis sólido em pastilhas de KBr .....	34
<b>Figura 7</b>	Espectros de IV do ligante e complexos região de 2000-400 $\text{cm}^{-1}$ em KBr.....	36
<b>Figura 8</b>	Espectro parcial de IV complexos Co (II) e Zn(II) referente aos modos do ânion $\text{SO}_4^{2-}$ em KBr.....	37
<b>Figura 9</b>	Espectro parcial de IV do complexo Fe(II) referente ao ânion $\text{ClO}_4^-$ em KBr.....	37
<b>Figura 10</b>	Espectro parcial de IV do complexo Ni (II) referente ao ânion $\text{NO}_3^-$ em KBr.....	38
<b>Figura 11</b>	Espectros Raman dos complexos com espectro FT-Raman da DXM.....	40
<b>Figura 12</b>	Isômeros anti- e syn- da DXM.....	42
<b>Figura 13</b>	Produto da ciclização da DXM.....	43
<b>Figura 14</b>	Produto obtido por Bu e colaboradores.....	43
<b>Figura 15</b>	Atribuição dos hidrogênios da QPHEN.....	43
<b>Figura 16</b>	Espectro de RMN de $^1\text{H}$ em $\text{DMSO-d}_6$ da 5,6-diona-1,10-fenantrolina.....	44
<b>Figura 17</b>	Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ em $\text{DMSO-d}_6$ da 5,6-diona-1,10-fenantrolina.....	44
<b>Figura 18</b>	a) Espectro de RMN de $^1\text{H}$ em $\text{DMSO-d}_6$ da 5,6-dioxima-1,10-fenantrolina. b) Espectro de RMN de $^1\text{H}$ em $\text{DMSO-d}_6$ da 5,6-dioxima-1,10-fenantrolina expandido na região do anel fenantrolínico.....	45
<b>Figura 19</b>	Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ em $\text{DMSO-d}_6$ da 5,6-dioxima-1,10-fenantrolina.....	46
<b>Figura 20</b>	Possíveis arranjos para os grupos oxima na 1,10-fenantrolina-5,6-dioxima.....	48
<b>Figura 21</b>	Esquema de reação de ciclização.....	48
<b>Figura 22</b>	Espécies com espectro vibracional calculados.....	49
<b>Figura 23</b>	Comparação do espectro infravermelho experimental da 5,6-dioxima-1,10-fenantrolina com os calculados para as formas do esquema apresentado na Figura 22.....	49
<b>Figura 24</b>	ESI-MS no modo negativo de $1,0 \times 10^{-4}\text{M}$ do DXM em solução metanol, $m/z$ 239 ( $[\text{DXM-H}]^-$ ).....	52
<b>Figura 25</b>	ESI-MS no modo negativo de $1,0 \times 10^{-4}\text{M}$ do complexo de Fe(II) em solução de metanol.....	53
<b>Figura 26</b>	ESI-MS no modo negativo de $1,0 \times 10^{-4}\text{M}$ do complexo de Co(II) em solução de metanol.....	54
<b>Figura 27</b>	ESI-MS no modo negativo de $1,0 \times 10^{-4}\text{M}$ do complexo de Ni(II) em solução de metanol.....	55
<b>Figura 28</b>	ESI-MS no modo negativo de $1,0 \times 10^{-4}\text{M}$ do complexo de Zn(II) em solução de metanol.....	56

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b>	Valores de CHN-S teórico e experimental.....	31
<b>Tabela 2</b>	Valores (nm) dos máximos das bandas observadas no espectro UV-Vis e eptions ( $M.cm^{-1}$ ) calculados da DXM e seus complexos em DMSO.....	34
<b>Tabela 3</b>	Valores (nm) dos máximos das bandas observadas no espectro UV-Vis por reflectância difusa em KBr. Em negrito, estão os valores das transições novas ou que se deslocaram significativamente em relação aos espectros em solução de DMSO.....	35
<b>Tabela 4</b>	Números de onda das bandas dos espectros de infravermelho em pastilhas de KBr, com atribuição tentativa.....	38
<b>Tabela 5</b>	Números de onda dos modos vibracionais observados nos espectros Raman, com atribuição tentativa dos compostos com excitação em 1064 nm.....	41
<b>Tabela 6</b>	Deslocamento químico em ppm dos espectros de $^1H$ RMN em DMSO- $d_6$ .....	46
<b>Tabela 7</b>	Deslocamento químico em ppm dos espectros de $^{13}C$ RMN em DMSO- $d_6$ .....	47
<b>Tabela 8</b>	Valores de $^1H$ RMN calculados para as formas (1) e (2) demonstradas na figura 22.....	50
<b>Tabela 9</b>	Valores de concentração inibitória mínima (CIM).....	57

## LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

<b><math>^{13}\text{C}</math> RMN</b>	Ressonância magnética nuclear de carbono
<b><math>^1\text{H}</math> RMN</b>	Ressonância magnética nuclear de hidrogênio
<b>BHI</b>	Brain Heart Infusion
<b>CIM</b>	Concentração Inibitória Mínima
<b>DNA</b>	Ácido desoxirribonucléico
<b>FT-Raman</b>	Espectroscopia Raman por transformada de Fourier
<b>IV</b>	Espectroscopia vibracional na região do infravermelho
<b>PF</b>	Ponto de fusão
<b>phen</b>	Fenantrolina
<b>RNA</b>	Ácido ribonucléico
<b>TTC</b>	Cloreto de trifeniltetrazólio
<b>UV-Vis</b>	Ultravioleta visível
<b>QPHEN</b>	5,6-diona-1,10-fenantrolina
<b>DXM</b>	5,6-dioxima-1,10-fenantrolina

## RESUMO

A preparação de ligantes pode ser considerada um dos passos mais importantes no desenvolvimento de compostos de coordenação com propriedades únicas e de reatividade ainda desconhecida. Nos últimos anos, a química de compostos de coordenação tem sido rapidamente desenvolvida em diversas áreas devido à possibilidade de aplicação biológica dos novos compostos obtidos.

Neste trabalho, foi abordado o estudo de síntese, caracterização e atividade antibacteriana de complexos de coordenação com metais da primeira série de transição, Fe(II), Co(II), Ni(II), Cu(II) e Zn(II), com o ligante 5,6-dioxima-1,10-fenantrolina. Entre os complexos desta série já estudados, apenas o complexo do íon metálico Mn(II) apresenta-se descrito em trabalhos científicos da área. Tendo em vista a carência de estudos de compostos desta natureza, foi o que nos motivou a desenvolver este trabalho.

Com base na literatura, reproduzimos o ligante 5,6-dioxima-1,10-fenantrolina e o caracterizamos através de análises das técnicas de CHN-S, IV, RMN e PF. O ligante 5,6-dioxima-1,10-fenantrolina sintetizado apresentou-se na forma de uma mistura de espécies, o que foi evidenciado pela complexidade dos espectros de  $^1\text{H}$  RMN e  $^{13}\text{C}$  RMN. Entretanto, os resultados das demais análises como: IV, CHN e PF demonstraram-se similares à literatura. Os resultados de cálculos computacionais demonstram que para obter-se a dioxima em sua forma ciclizada há necessidade de vencer uma alta barreira de energia. Desta forma, foi proposto que a forma ciclizada do ligante estando presente, o estará em pequena porcentagem.

As diferentes análises empregadas para a caracterização dos complexos, demonstraram que a formação de complexos binucleares ou mononucleares foram dependentes dos contra-íons utilizados. Os complexos metálicos onde se utilizou os contra-íons sulfato, apresentaram-se na forma de complexos binucleares e os demais, mononucleares. As análises de UV-Vis dos complexos de Fe(II) e Cu(II) demonstraram que estas espécies apresentaram banda de transferência de carga do tipo metal-ligante (TCML), o que os torna excelentes candidatos a estudos espectroscópicos mais aprofundados.

Os complexos metálicos formados apresentaram-se insolúveis em água e na maioria dos solventes orgânicos empregados, exceto em DMSO, na qual foi pouco solúvel. Este fato impossibilitou a obtenção de cristais para a realização de estudos cristalográficos, dificultando assim, a elucidação dos ambientes de coordenação. O ligante 5,6-dioxima-1,10-fenantrolina e os complexos formados: Fe(II), Co(II), Ni(II), Cu(II) e Zn(II) não apresentaram atividade antimicrobiana para as espécies de bactérias utilizadas.

É importante ressaltar que embora os compostos sintetizados não tenham apresentado atividade antibacteriana nos testes empregados, pode ser interessante avaliar outras possíveis atividades biológicas *in vitro* tais como, atividade antitumoral e clivagem de DNA.



# 1. INTRODUÇÃO

## 1.1. A Química de Coordenação e os Complexos Metálicos

A área de estudo dos íons metálicos e suas interações com ligantes é usualmente chamada de *química de coordenação*. Os metais são preservados em suas posições através de ligações de coordenação com ligantes que são inicialmente orientados, polarizados e ativados através de interações específicas com certos íons metálicos. O reconhecimento da verdadeira natureza dos “complexos” iniciou-se com Alfred Werner, em um trabalho clássico que lhe rendeu o Prêmio Nobel, em 1913: *Neure Anschauungen auf dem Gebiete der anorganischen Chemie*. Werner demonstrou que moléculas neutras, como por exemplo a amônia, ligam-se diretamente a metais, formando complexos como  $[\text{Co}(\text{NH}_3)_6]\text{Cl}_3$ . Os estudos estereoquímicos deste pesquisador foram mais tarde seguidos pelas idéias de Lewis e Sidgwick, propondo que uma ligação química requer o compartilhamento de um par de elétrons. Isto trouxe a idéia de que uma molécula neutra com um par de elétrons (base de Lewis) pode doá-los a íons metálicos ou a outro acceptor de elétrons (ácido de Lewis). De uma forma geral, um ligante pode ser definido como uma molécula qualquer ou íon que tem um par de elétrons que pode ser doado. Ligantes também podem ser chamados de base de Lewis. Nos termos orgânicos, eles são denominados nucleófilos. Íons metálicos ou moléculas como  $\text{BF}_3$  que possuem orbitais vazios na camada de valência, são ácidos de Lewis ou eletrófilos.<sup>1</sup>

Segundo Shriver, o termo “complexo” abrange uma classe de estruturas que possuem um átomo central ou íon rodeado por ligantes.<sup>2</sup> O ligante deve possuir a capacidade de coordenar com um número variado de metais (1,2,3,...), bem como diferentes tipos de íons metálicos. E sua forma final pode conter substituintes sem finalidade de complexação, tornando o mesmo solúvel em diferentes solventes. A ligação do centro com a periferia do ligante pode ser feita por um heteroátomo (N, S, O, P, As, Si, Se), um grupo funcional coordenante, um heterocíclico ou mesmo por ligações simples, duplas ou triplas. As escolhas

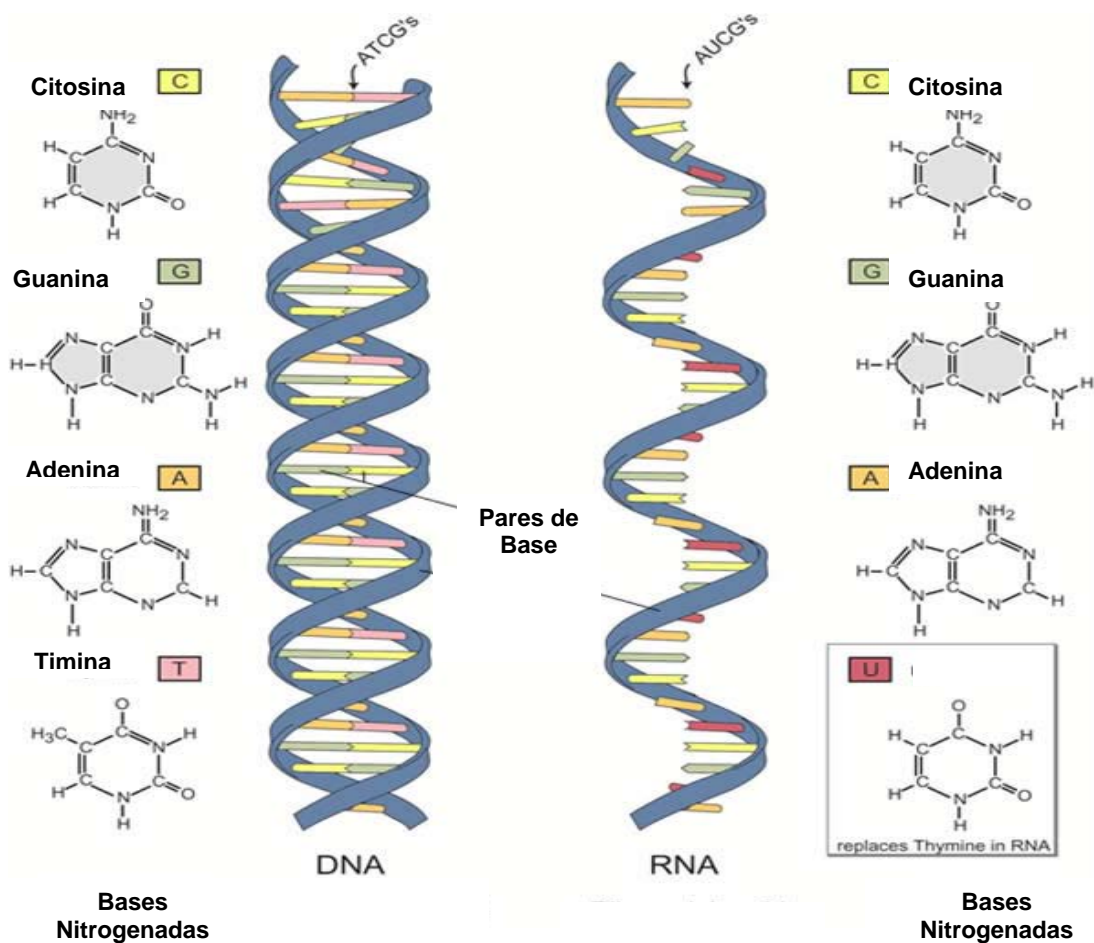


dependem da finalidade para a qual o ligante exercerá. O ligante final poderá ser aberto (monocomplexante, quelante...) ou macrocíclico.<sup>3</sup>

A preparação de novos ligantes pode ser considerada um dos passos mais importantes no desenvolvimento de complexos metálicos originais com propriedades únicas e de reatividade ainda desconhecida. Nos últimos anos, a química de compostos de coordenação tem sido rapidamente desenvolvida em diversas áreas devido à possibilidade de aplicação biológica dos novos compostos obtidos.<sup>4</sup>

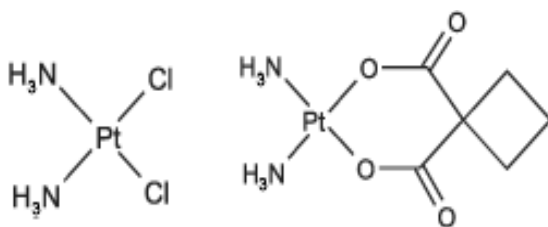
Sistemas heterocíclicos são facilmente encontrados na natureza, sendo, em muitos casos essenciais para a manutenção da vida. O material genético (DNA) é composto de heterocíclicos, que são as bases pirimidínicas e purínicas (Figura 1). Um grande número de compostos heterocíclicos, sintéticos ou naturais, são farmacologicamente ativos e possuem diversas utilidades clínicas. Vários deles também podem ser empregados na agricultura como inseticidas, fungicidas, herbicidas, pesticidas entre outros.<sup>3</sup>

Complexos metálicos que possuem ligantes quelantes exercem importantes funções na química de organismos vivos e de grande parte de proteínas metálicas com relevância biológica e farmacológica.<sup>4</sup> Tais interações metal-ligante nos sistemas biológicos desempenham um papel chave em quase todos os eventos que acontecem durante os processos biológicos, tanto naturais como induzidos pelo homem. Excessos de metais podem ser removidos pela coordenação com ligantes sintetizados especificamente para essa finalidade. Certos ligantes podem interagir com metais em tecidos vivos, bloqueando desta forma os sítios de coordenação e dificultando reações normais. Metais tóxicos podem substituir íons metálicos não-tóxicos em metaloproteínas, ou ligar-se a ligantes *in vivo*, alterando a reatividade ou fixando certas conformações. Compostos metálicos podem ser ministrados como drogas para o propósito específico de introduzir um metal ou um ligante, ou ambos, a certos locais nos sistemas biológicos, tendo como exemplo fármacos contendo metais e rádio-fármacos.<sup>5</sup>



**Figura 1.** Estrutura da dupla hélice de DNA e fita simples RNA.

A interação de complexos metálicos com DNA é um assunto de interesse tanto para químicos inorgânicos quanto para bioquímicos. Como exemplo, têm-se os complexos de Pt (II), cisplatina e carboplatina (Figura 2) amplamente identificados como agentes antitumorais.<sup>6</sup> Algumas substâncias podem ter mecanismo de ação direta. Outras, como a bleomicina, requerem cofatores metálicos para sua atividade biológica através da quebra do DNA e fornecem subsídios para intensas pesquisas e desenvolvimento de complexos metálicos, com o objetivo de obter novos agentes farmacológicos com ação nucleotídica.<sup>7</sup>



**Figura 2.** Estrutura química da Cisplatina e Carboplatina.

Quando se deseja atingir os processos vitais de uma célula através da alteração do DNA, o desenvolvimento racional de novos ligantes requer um entendimento detalhado das propriedades de ligação do DNA a compostos existentes. Em adição aos dados de alta resolução estrutural de complexos metálicos ligados a moléculas endógenas, se faz necessário o estudo da energia de associação DNA-complexo metálico, através do entendimento dos princípios que governam a ligação do complexo ao DNA.<sup>8</sup> Associações DNA-complexo metálico são induzidas por fracas ligações não-covalentes, por exemplo: intercalação ( $\pi$ - $\pi$ ) do ligante entre os pares de base do DNA, força de Van der Waals, ligações de hidrogênio, interações hidrofóbicas e interações eletrostáticas.<sup>9,10</sup> Estas forças não-covalentes dependem da temperatura, pH, pressão, concentração de sal e muitas outras variáveis do meio.<sup>11</sup>

Além de agirem na clivagem do DNA tornando-se ferramentas farmacológicas contra o câncer, complexos metálicos podem também agir como fármacos antimicrobianos. Em particular, estes compostos são extremamente valiosos no tratamento de infecções tópicas e como anti-helmínticos em humanos, mastite em bovinos e contra certos tipos de fungos em plantas. Estes complexos possuem ação contra uma ampla variedade de microorganismos gram-positivos e

gram-negativos, fungos patogênicos, *Saccharomyces cerevisiae* e vírus (*influenza*). Organismos como *Staphylococcus pyogenes* não desenvolveram qualquer resistência significativa a alguns tipos de complexos com derivados de fenantrolina, o que já não ocorre com agentes bactericidas clássicos. De forma geral, os complexos são estáveis (soluções não são destruídas por metabolismo bacteriano ou por processos de esterilização) e não são irritantes à pele, mucosas (olho, ouvido, vagina) em várias concentrações (soluções de 1 a 2%)<sup>12</sup>.

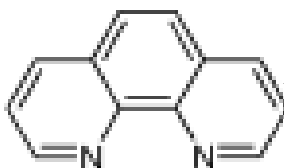
O “*design*” de ligantes para a química de coordenação requer um árduo planejamento, pois com o aumento do ligante, problemas como solubilidade, impedimento estérico, flexibilidade de ângulos de ligação podem surgir, sem contar na tarefa sintética que deve ser bem elaborada para evitar reações paralelas indesejadas, como no caso dos macrocíclicos, que podem conduzir a produtos poliméricos.

O primeiro passo é visualizar um centro principal para a molécula. O segundo, é criar artifícios que permitam realizar substituições ao redor deste centro, de maneira simétrica ou assimétrica. É fato que assimetria causa maior deslocamento de carga na molécula e em seu respectivo complexo. Neste último passo entra uma observação importante: a escolha dos grupos funcionais que serão os locais, para a entrada de blocos moleculares que constituirão o ligante final. Este passo compreende uma busca bibliográfica abrangente, que trará amplo conhecimento sobre síntese e as mais variadas propriedades e características do centro do ligante alvo, o que facilitará o desenvolvimento do trabalho no laboratório.<sup>3</sup>

Neste trabalho, será abordado o estudo de síntese, caracterização e atividade biológica de complexos de coordenação com metais da primeira série de transição, Fe(II), Co(II), Ni(II), Cu(II) e Zn(II), com o ligante 5,6-dioxima-1,10-fenantrolina. Entre os complexos desta série já estudados, apenas o complexo do íon metálico Mn(II) apresenta-se descrito em trabalhos científicos da área.<sup>13</sup> Tendo em vista a carência de estudos de compostos desta natureza, é que destacamos a originalidade do nosso trabalho.

## 1.2. Fenantrolinas e Dioximas

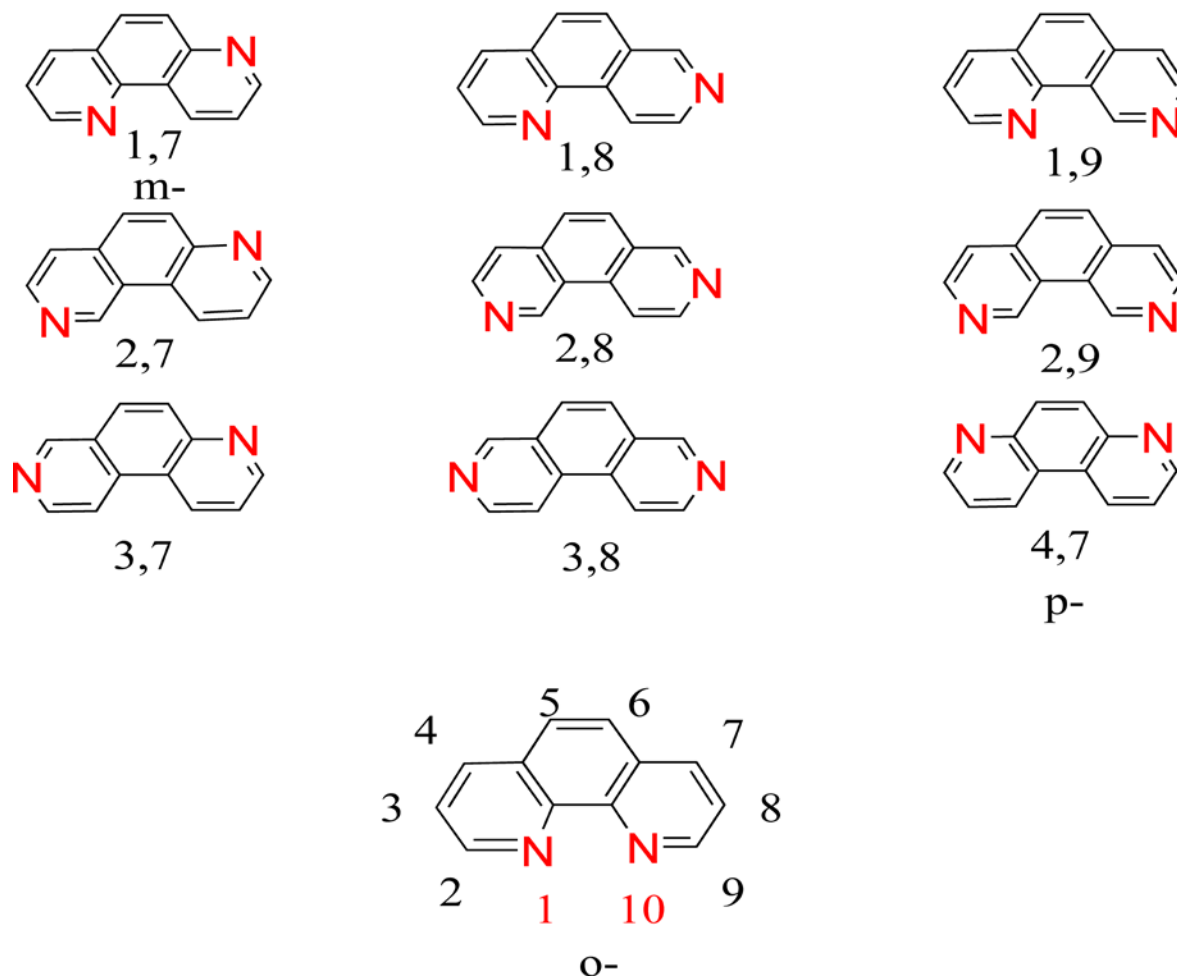
O grupo de compostos denominado fenantrolinas também conhecido como diazafenantrenos pela comparação com o hidrocarboneto fenantreno, é integrado por dez isômeros diferenciados pelas posições de dois heteroátomos de nitrogênio presentes em sua estrutura (Figura 3). Os primeiros isômeros a serem sintetizados foram o 1,4- e 1,7-fenantrolina por Skraup e Vortmann<sup>14</sup> em 1882 e a 2-metil-1,10-fenantrolina em 1898 por Blau.<sup>15</sup>



**Figura 3.** Estrutura química da 1,10-fenantrolina.

As fenantrolinas mais comuns são os isômeros 1,7-, 1,10- e 4,7-, frequentemente chamadas meta-, orto- e para-fenantrolinas, respectivamente (Figura 4). A nomenclatura está baseada nas sínteses originais que partem das correspondentes fenilendiaminas.<sup>16</sup> São poucos os exemplos de fenantrolinas de ocorrência natural. Alguns alcalóides contendo em sua estrutura a 1,10-fenantrolina, foram encontrados em vários organismos marinhos.<sup>17</sup> 1,10-fenantrolina (phen) e seus derivados possuem importante função como suporte para agrupamentos supramoleculares. Entre seus derivados, uma das classes que assumem grande e desejável importância, apresenta dupla simetria, e desta forma evita alguns problemas estereoquímicos associados com a formação de isômeros.<sup>18,19</sup> A 5,6-diamino-1,10-fenantrolina (fendiamina), preparada a partir da redução da 5,6-dioxima-1,10-fenantrolina por hidrogenação catalítica (Pd/C 10%),

é particularmente importante, pois se liga diretamente a dois centros metálicos ou se condensa com uma variedade de orto-quinonas para formar derivados adicionais.<sup>20</sup>



**Figura 4.** Fenantrolinas e seus isômeros.

Compostos polipiridínicos e seus complexos têm atraído amplo interesse biológico - como já comentado anteriormente - devido à capacidade de se ligar ao DNA e RNA por interação não-covalente e bloqueio da ligação de agrupamentos supramoleculares.<sup>21</sup> Entretanto, a maioria destes compostos tem sido coordenada com centros metálicos como o rutênio, platina, ródio e ósmio. Mas pouca atenção

tem sido dada aos metais da primeira série de transição. Entre os metais da primeira série de transição, o íon manganês ocupa uma importante posição devido ao seu envolvimento com vários sistemas biológicos.<sup>22</sup> Em estudo realizado por Bu e colaboradores (2002),<sup>13</sup> o complexo  $[\text{Mn}(L)(\text{NO}_3)_2(\text{H}_2\text{O})_2]$  ( $L=2\text{H-5-hidroxi-1,2,5-oxadiazol}[3,4-f]1,10\text{-fenantrolina}$ ) apresentou significativa atividade antitumoral *in vitro* em células do tipo HL-60, KB, Hela e BGC-823 proveniente da ligação via ligante  $L$  ao DNA destas células.

Um importante estudo relacionado à síntese e aplicações do isômero 1,10-fenantrolina e seus derivados foi feito avaliando-se a capacidade quelante do isômero na formação de complexos, visto sua histórica utilização pela química analítica na especiação de cátions metálicos. Além das atividades supracitadas, as fenantrolinas possuem pronunciada atividade antitumoral<sup>23</sup>, antimicrobiana, antifúngica<sup>24</sup> e de inibição enzimática de diversos tipos de enzimas.<sup>25</sup>

Em particular, complexos de cobre (II) são conhecidos por sua ocorrência em sistemas biológicos ou como agentes farmacológicos que podem ser encontrados descritos em diversos trabalhos científicos. O estudo da síntese e da atividade bactericida de diferentes complexos binários e ternários de íons metálicos e de dois tipos de ligantes foi realizado por Ortiz e colaboradores (2007).<sup>26</sup> Norfloxacino  $[\text{HNor}, 1\text{-etil-6-fluoro-1,4-dihidro-4-oxo-7-(1-piperazinil)-quinolina-3-ácido carboxílico}]$ , composto do tipo quinolona, foi utilizado como ligante na formação de complexos de cobre que agiram como bactericida, cuja ação envolve a clivagem da dupla-fita de DNA e morte celular. Entre cinco diferentes complexos formados, o  $[\text{Cu}(\text{Nor})(\text{phen})(\text{H}_2\text{O})](\text{NO}_3) \cdot 3\text{H}_2\text{O}$  e o  $[\text{Cu}(\text{HNor})(\text{phen})(\text{NO}_3)](\text{NO}_3) \cdot 3\text{H}_2\text{O}$  apresentaram atividade antibacteriana. Estudos mecanísticos com diferentes reagentes revelaram que radicais hidroxilas, oxigênio singlete e radicais superóxidos estão envolvidos no processo de cisão mediado por estes compostos.

Recentemente, em estudo semelhante, Jimenez-Garrido e colaboradores (2005),<sup>27</sup> publicaram estudo com o complexo  $\text{Cu}(\text{HCp})_2(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  na clivagem de DNA. Os resultados mostraram que o complexo não só possui atividade

nuclease química eficiente com ativação do peróxido/ascorbato de hidrogênio, mas estudos mecanísticos com diferentes reagentes inibitórios também revelaram que os radicais hidroxila estão envolvidos no processo de cisão do DNA.

A atividade DNAase do complexo phen-Cu foi amplamente documentada em décadas passadas.<sup>28</sup> Em estudo realizado, o composto  $[\text{Cu}(\text{phen})(\text{nal})]^+$  apresentou forte atividade nuclease capaz de degradar o plasmídeo bacteriano sob condições redutivas e de maior atividade do que  $[\text{Cu}(\text{phen})_2]^{2+}$ . Assim como os complexos supracitados, este apresentou atividade biológica dependente de radical hidroxila.<sup>29</sup>

Complexos metálicos do tipo  $[\text{M}(\text{LL})_3]^{n+}$  onde LL pode ser 1,10-fenantrolina (phen) ou um ligante fenantrolina modificado, são particularmente atrativas para desenvolvimento de novos agentes terapêuticos e de diagnóstico. Os ligantes ou metais destes complexos podem ser variados e conduzem a diversas aplicações individuais. Entre várias aplicações que podem ser dadas aos complexos metálicos, uma atenção especial tem sido dada à interação de DNA com complexos de Rutênio(II), contendo ligantes fenantrolina (ou bpy = 2,2'-bipiridil) e fenantrolina modificada (ou bpy modificada). Entre diversos complexos estudados,  $[\text{Ru}(\text{phen})_2\text{DPPZ}]^{2+}$  e  $[\text{Ru}(\text{bpy})_2\text{DPPZ}]^{2+}$  (DPPZ=dipirido[3,2-a:2',3'-c]fenazina, um ligante fenantrolina modificado) foi reportado como um interessante ligante para interação com o DNA, além de sua capacidade luminescente.<sup>30</sup> Barton e colaboradores (1992)<sup>31</sup>, demonstraram que a aplicação de complexos de Rutênio(II) do tipo  $[\text{Ru}(\text{phen})_2(\text{LL}')^{2+}$  (LL' = ligantes pertencentes à família DPPZ) permitem variações na geometria, tamanho, hidrofobicidade, capacidade de ligações de hidrogênio, favorecendo uma variação na força de ligação com o DNA.

Dioximas são moléculas que pertencem ao grupo das oximas. E seus complexos metálicos constituem um interessante material para estudos físico-químicos, no que diz respeito ao potencial de aplicação em importantes processos químicos e em áreas biológicas, sistemas bioinorgânicos, catálise, agentes de



imagem para perfusão cerebral e miocárdica. Além disso, possuem característica de estabilizar íons metálicos no estado redox de vital importância em muitos sistemas bioinorgânicos. Outra aplicação relevante para as dioximas se dá no campo da química de coordenação através do estudo da síntese de metalodendrímeros altamente estendidos e arquitetura molecular com repetições regulares. Além disso, esta classe de compostos apresenta aplicações como: catalisadores e carreadores moleculares na química ou em sistemas bioquímicos.<sup>32,33</sup>

## 2. OBJETIVOS

Sintetizar e caracterizar complexos metálicos a partir do ligante 5,6-dioxima-1,10-fenantrolina com determinados metais da primeira série de transição, tendo em vista o número reduzido de trabalhos presentes na literatura que utiliza este ligante para fins de química de coordenação.

Para isso foram usadas as seguintes estratégias:

- Sintetizar o ligante 5,6-dioxima-1,10-fenantrolina.
- Caracterizar o ligante 5,6-dioxima-1,10-fenantrolina a partir das técnicas de ponto de fusão (PF), ressonância magnética nuclear (RMN) de hidrogênio ( $^1\text{H}$ ) e carbono ( $^{13}\text{C}$ ), infravermelho (IV), UV-Vis, análise elementar e espectrometria de massas;
- Sintetizar complexos metálicos a partir do ligante 5,6-dioxima-1,10-fenantrolina com metais da primeira série de transição, Fe(II), Co(II), Ni(II), Cu(II) e Zn(II);
- Caracterizar os complexos metálicos obtidos a partir das técnicas: infravermelho (IV), UV-Vis, análise elementar e espectrometria de massas;
- Avaliar as propriedades espectroscópicas dos compostos obtidos pela técnica Raman;
- Avaliar a atividade antimicrobiana *in vitro* dos compostos sintetizados;

### **3. PARTE EXPERIMENTAL**

#### **3.1 Materiais e Métodos**

##### **3.1.1 Materiais**

Os reagentes, materiais, gases e solventes utilizados nas sínteses e análises foram adquiridos de fontes comerciais e utilizados sem purificação prévia: 1,10-fenantrolina (Aldrich), cloreto de hidroxilamina (Vetec), sulfato de sódio anidro (Nuclear), ácido sulfúrico (Nuclear), ácido nítrico (Nuclear), ácido clorídrico 37% (Nuclear), hidróxido de sódio (nuclear), brometo de potássio (Vetec), bicarbonato de sódio (Nuclear), argônio 5.0 (White Martins), nitrogênio (White Martins), dimetilsufóxido deuterado (Acros), nitrato de níquel(II) hexahidratado (Vetec), sulfato de zinco(II) heptahidratado, sulfato de cobalto(II) heptahidratado (Aldrich), perclorato de ferro(II) hidratado (Aldrich), metanol (Nuclear), dimetilsufóxido UV/HPLC (Vetec), microplaca de ELISA (96 poços), micropipetas (volume regulável), caldo BHI estéril, solução bacteriana na escala 0.5 de MacFarland, cloreto de 2,3,5 Cloreto de trifeniltetrazólio (TTC) e Gentamicina (Laboratório Chile, Santiago, Chile).

##### **3.1.2 Análise elementar**

Os percentuais de Carbono, Hidrogênio e Nitrogênio foram determinados através de um analisador elementar de CHN-S Carlo Erba Instruments EA 1110 CHN-S, na Central de Análises do Departamento de Química da UFSC.

### **3.1.3 Espectroscopia no UV-Visível**

#### **3.1.3.1. Solução DMSO**

Os espectros foram medidos em cubeta de quartzo no aparelho Perkin-Elmer Lambda 19, instalado no LABINC DQ/UFSC. A resolução espectral empregada foi de 1 nm.

#### **3.1.3.2. Estado sólido (reflectância difusa)**

Os espectros de reflectância difusa foram obtidos no aparelho Perkin-Elmer Lambda 19, instalado no LABINC DQ/UFSC. As amostras foram diluídas em KBr, que também foi usado como padrão. Os espectros foram calculados como de absorbância ( $-\log I/I_0$ ) para possibilitar a comparação com espectros eletrônicos normais obtidos por transmissão.

### **3.1.4 Espectroscopia no infravermelho**

Os espectros de infravermelho foram obtidos em um espectrofotômetro Perkin-Elmer FT-IR 1600 com sistema de registro computadorizado, na região de 4000 a 400  $\text{cm}^{-1}$ , na Central de Análises do Departamento de Química da UFSC. As amostras foram preparadas por dispersão em KBr, de grau espectroscópico, prensadas (8 toneladas), formando discos com cerca de 1 cm de diâmetro e 0,5 mm de espessura, sendo diretamente introduzidas no caminho óptico do equipamento para leitura do percentual de transmitância (%T).

### **3.1.5 Espectroscopia Raman**

Os espectros Raman foram obtidos no microscópio Renishaw Raman Imaging System 3000, cujas amostras encontraram-se na forma de pó, compactadas sobre uma lâmina de vidro, com irradiação de excitação de 632,8

nm (visível, vermelho) utilizando laser de He-Ne. Este instrumento está instalado no LEM, IQ-USP. A resolução espectral empregada foi de  $4\text{ cm}^{-1}$ .

### **3.1.5.1 Espectroscopia FT-Raman**

O espectro FT-Raman foi obtido no microscópio Bruker RFS/100 - FT - Raman, cuja amostra, na forma de pó, foi compactada sobre uma lâmina de vidro com irradiação de excitação de 1064 nm. Este instrumento está instalado no LEM, IQ-USP. A resolução espectral empregada foi de  $4\text{ cm}^{-1}$ .

### **3.1.6 Espectroscopia de ressonância magnética nuclear (RMN)**

Os espectros de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  foram obtidos em um espectrofotômetro Varian 400 MHz instalado na Central de Análises do Departamento de Química da UFSC. As amostras foram solubilizadas em 0,5 mL de solvente deuterado DMSO- $\text{d}_6$  e acondicionados em tubo de 5 mm.

### **3.1.7 Detalhes computacionais**

Os cálculos computacionais foram realizados através do método híbrido-funcional-densidade Hartree-Fock, também conhecido como B3LYP. Para isto, utilizou-se o conjunto de bases 3-21+G(d) para os átomos de H, C e O, e o pseudopotencial LANL2DZ. Todos os cálculos foram realizados no programa Gaussian 98, no Laboratório de Informática do Departamento de Química da UFSC.

### **3.1.8 Electrospray de massas (ESI-MS)**

Os espectros de ESI-FT-MS foram obtidos com aparelho LTQ-Orbitrap Spectrometer (Thermo Scientific USA). Os espectros foram realizados através do modo positivo ou negativo (1 espectro por  $\text{s}^{-1}$ ), região de massa de 100-2000 com

massa nominal de força 60000 e m/z 400, com velocidade de varredura de 1 Hz com controle de ganho automático para proporcionar medidas das massas com alta precisão dentro de um desvio de 2 ppm. O padrão interno foi utilizado no modo positivo empregando o polidimetilsiloxano -  $[(CH_3)_2SiO]_6$  : m/z = 445.120025.

O espectrofotômetro é equipado com um sistema Dionex HPLC Ultimate 3000 consistindo de bomba, controlador de fluxo e auto-amostragem (volume de injeção 1  $\mu$ L). O nitrogênio foi utilizado como gás “*sheath*” (5 unidades arbitrárias) e Hélio como gás de colisão. A temperatura do capilar para LTC foi de 275°C. As amostras foram injetadas diretamente num fluxo de solvente (4  $\mu$ L.min<sup>-1</sup>) consistindo de 85% de acetonitrila, 0,1% de ácido fórmico, 15% de água, 0,1% de ácido fórmico e 2 mmol.L<sup>-1</sup> de acetato de amônio. Todas as amostras foram dissolvidas primeiramente em pequena quantidade de DMSO seguido pela diluição em metanol.

### **3.1.9 Estudos *in vitro* da Atividade Antimicrobiana**

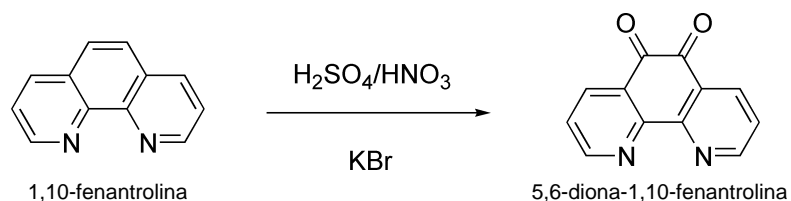
#### **3.1.9.1 Avaliação da Concentração Inibitória Mínima (CIM)**

Os compostos testes foram dissolvidos em dimetilsulfóxido (DMSO), com objetivo de se produzir soluções-mãe, contendo 100 mg/mL. Posteriormente, foram realizadas diluições seriadas destas soluções em caldo *Brain Heart Infusion* (BHI), produzindo concentrações que variaram de 50 mg/mL a 1,5  $\mu$ g/mL distribuídas em volumes de 100  $\mu$ L em cada orifício-teste da placa de microdiluição estéril. Em cada orifício-teste foi adicionado 5  $\mu$ L do inóculo bacteriano contendo  $5 \times 10^5$  UFC/mL de cada microorganismo testado. Os experimentos foram realizados em duplicata, e as placas incubadas em aerobiose a 36°C  $\pm$  1°C por 24 horas. Após esta incubação inicial, adicionou-se 10  $\mu$ L de cloreto de 2,3,5 trifenil-tetrazólio (5% v/v) em metanol à cada microcavidade da placa utilizada no experimento. Em seguida, realizou-se outra incubação em aerobiose por 30 minutos à temperatura de 36°C  $\pm$  1°C, sendo possível verificar a mudança de coloração para vermelho nos micropoços onde há presença de bactérias viáveis, ou seja, onde os compostos não foram capazes de inibir o

crescimento bacteriano. A concentração inibitória mínima (CIM) foi determinada como sendo a concentração correspondente ao primeiro micropoço imediatamente anterior ao micropoço onde foi possível verificar a presença da cor vermelha. Como controle da inibição bacteriana foi utilizado o antibiótico gentamicina. E como controle de crescimento e esterilidade, foram utilizadas apenas as misturas do caldo BHI e DMSO com e sem adição da bactéria teste, respectivamente.<sup>34, 35, 36</sup>

## 3.2. Sínteses

### 3.2.1. Síntese da 5,6-diona-1,10-fenantrolina (QPHEN)

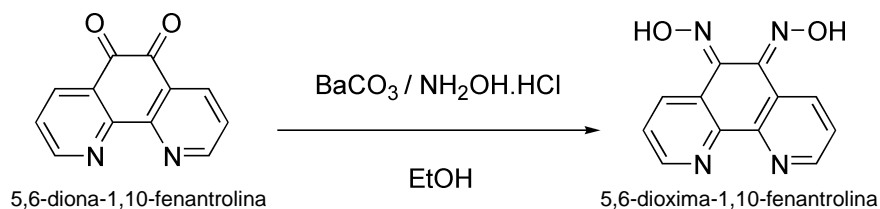


O produto foi preparado através da reação de oxidação da 1,10-fenantrolina baseada no procedimento descrito na literatura.<sup>37</sup> Em um balão de 3 bocas com capacidade de 1 L, equipado com condensador e agitador magnético, adicionou-se 100 mL de ácido sulfúrico concentrado e 50 mL de ácido nítrico. O balão foi colocado em um banho de gelo a aproximadamente 0°C, sob agitação, iniciou-se a adição de 10,0 g (0,05 mol) de 1,10-fenantrolina até completa dissolução, sendo então adicionados mais 10,0 g (0,084 mol) de KBr. A reação tornou-se intensamente vermelha, sendo mantida sob refluxo a 90°C em banho de óleo durante 3,5 h. Após a mistura reacional chegar à temperatura ambiente, foram adicionados 500 mL de água, deixando-se evaporar (em capela) o gás tóxico (HBr, Br<sub>2</sub>) proveniente da mesma, mudando sua coloração de vermelho intenso para amarelo. Quando então é transferida para um béquer de 1L, sob agitação, e neutralizada com bicarbonato de sódio até pH~6,5 precipitando um sólido amarelo

que foi lavado com água gelada. O precipitado foi recristalizado em H<sub>2</sub>O, obtendo-se um rendimento de 90%.

**P.F.:** 250 - 251 °C.

### 3.2.2 Síntese da 5,6-dioxima-1,10-fenantrolina (DXM)



Foram pesados 0,840 g (4,00 mmol) de 5,6-diona-1,10-fenantrolina (210 g.mol<sup>-1</sup>) cuja dissolução foi realizada em 60 mL de etanol. Após adicionou-se 1,184 g (6,00 mmol) de carbonato de bário e 0,972 g (14,00 mmol) de cloridrato de hidroxilamina. A mistura foi levada a refluxo sob agitação constante durante 12h. A reação foi coletada à temperatura ambiente, e o solvente rotaevaporado. O produto foi tratado com 80 mL de HCl 0,2 mol.L<sup>-1</sup>, sendo mantido sob forte agitação por 30 min com posterior filtração e finalmente lavado com água, etanol e seco a vácuo.<sup>38</sup> O Rendimento foi de 85%.

**P.F.:** 240 - 242°C.

### 3.2.3 Síntese do [Fe(DXM)<sub>2</sub>(H<sub>2</sub>O)<sub>2</sub>](ClO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>(H<sub>2</sub>O)<sub>4</sub>

Foram dissolvidos 0,11 g (0,46 mmol) de DXM (240,22 g.mol<sup>-1</sup>) em 50 mL de metanol levemente aquecido, sob agitação e protegido da luz. A reação foi mantida sob atmosfera inerte de N<sub>2</sub>, após 1h30min foram adicionados 20 mL de uma solução de metanol contendo 0,08 g (0,22 mmol) de Fe(ClO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>.H<sub>2</sub>O, mantendo-se sob refluxo por mais 4h. Houve a formação de um precipitado verde escuro que foi filtrado e lavado com metanol gelado e seco a vácuo. A solução



mãe foi rotaevaporada obtendo-se pequena quantidade de sólido com as mesmas características do precipitado inicial. A massa total foi 0,15 g de complexo obtendo-se um rendimento de 80 %.

### **3.2.4 Síntese do $[\text{Co}_2(\text{DXM})_4(\text{SO}_4)_2(\text{H}_2\text{O})](\text{CH}_3\text{OH})_{10}$**

Foram dissolvidos 0,11 g (0,46 mmol) de DXM ( $240,22 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ ) em 50 mL de metanol (MeOH) levemente aquecido sob agitação magnética. A reação foi mantida sob atmosfera de  $\text{N}_2$ , após 1h30min foram adicionados 20 mL de uma solução metanólica contendo 0,050 g (0,20 mmol) de  $\text{CoSO}_4\cdot 7\text{H}_2\text{O}$ , mantendo-se sob refluxo por mais 3h. Houve a formação de um precipitado vermelho escuro muito fino, não sendo possível filtrar. Rotaevaporou-se o solvente, obtendo-se 0,11 g de complexo. O rendimento foi de 34 %.

### **3.2.5 Síntese do $[\text{Ni}(\text{DXM})_2(\text{CH}_3\text{OH})_2](\text{NO}_3)_2$**

Foram dissolvidos 0,11 g (0,46 mmol) de DXM ( $240,22 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ ) em 50 mL de metanol (MeOH) levemente aquecido sob agitação magnética. A reação foi mantida sob atmosfera de  $\text{N}_2$ . E após 1h30min, foram adicionados 20 mL de uma solução metanólica contendo 0,06 g (0,21 mmol) de  $\text{Ni}(\text{NO}_3)_2\cdot 6\text{H}_2\text{O}$ , mantendo-se sob refluxo por mais 4h. Houve a formação de um precipitado vermelho escuro que foi filtrado e lavado com metanol gelado e seco. A solução mãe foi rotaevaporada obtendo-se pequena quantidade de sólido com mesmas características do precipitado inicial. A massa total foi 0,13 g de complexo, obtendo-se um rendimento de 87%.

### **3.2.6 Síntese do $[\text{Cu}(\text{DXM})_2(\text{H}_2\text{O})](\text{CH}_3\text{OH})(\text{Cl})_2$**

Foram dissolvidos 0,11 g (0,46 mmol) de DXM ( $240,22 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ ) em 50 mL de metanol levemente aquecido sob agitação magnética. A reação foi mantida sob atmosfera de  $\text{N}_2$ . E após 1h30min, foram adicionados 20 mL de uma solução

metanólica contendo 0,03 g de  $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  (0,21 mmol), mantendo-se sob refluxo por mais 3h. Houve a formação de um precipitado verde escuro que, não sendo possível filtrar, rotaevaporou-se o solvente, obtendo-se 0,11 g de complexo. O rendimento foi de 79 %.

### 3.2.7 Síntese do $[\text{Zn}_2(\text{DXM})_3(\text{SO}_4)_2(\text{H}_2\text{O})(\text{CH}_3\text{OH})]$

Foram dissolvidos 0,11 g (0,47 mmol) de 5,6-phendioxima ( $240,22 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$ ) em 50 mL de metanol levemente aquecido sob agitação magnética. A reação foi mantida sob atmosfera de  $\text{N}_2$  e após 1h30min, foram adicionados 20 mL de uma solução metanólica contendo 0,06 g (0,21 mmol) de  $\text{ZnSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$  mantendo-se sob refluxo por 6h. Houve a formação de um precipitado amarelo que foi filtrado e lavado com metanol gelado e seco. A solução mãe foi rotaevaporada, obtendo-se pequena quantidade de sólido com as mesmas características do precipitado inicial. A massa total foi 0,13 g de complexo, obtendo-se um rendimento de 56 %.

## 4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 4.1 Análise dos compostos [M(DXM)] (onde M= Fe(II), Co(II), Ni(II), Cu(II) e Zn(II)).

#### 4.1.1 Análise elementar

A análise elementar dos compostos é fundamentalmente útil para a determinação da fórmula mínima e compreensão do ambiente de coordenação dos mesmos e deve ser utilizada na discussão da estrutura dos compostos. Na Tabela 1 observamos os valores percentuais, teóricos e experimentais dos elementos C, H, N e S presentes nos compostos sintetizados.

Através dos dados obtidos, podem-se propor as seguintes fórmulas mínimas para os complexos sintetizados:  $\text{DXM} \cdot 0,25\text{H}_2\text{O}$ ,  $[\text{Fe}(\text{DXM})_2(\text{H}_2\text{O})_2](\text{ClO}_4)_2(\text{H}_2\text{O})_4$ ,  $[\text{Co}_2(\text{DXM})_4(\text{SO}_4)_2(\text{H}_2\text{O})](\text{CH}_3\text{OH})_{10}$ ,  $[\text{Ni}(\text{DXM})_2(\text{CH}_3\text{OH})_2](\text{NO}_3)_2$ ,  $[\text{Cu}(\text{DXM})_2(\text{H}_2\text{O})](\text{CH}_3\text{OH})(\text{Cl})_2$  e  $[\text{Zn}_2(\text{DXM})_3(\text{SO}_4)_2(\text{H}_2\text{O})(\text{CH}_3\text{OH})]$ .

Nestas propostas estão presentes moléculas que pertencem à esfera de coordenação e moléculas de solvatação.

**Tabela 1.** Valores de CHN-S teórico e experimental.

Análise	DXM	Fe(II)	Co(II)	Ni(II)	Cu(II)	Zn(II)
Elementar						
CHN-S <sub>Exp.</sub>	C=58,70 N=22,73 H=3,32	C=34,55 N=13,00 H=3,25	C=43,26 N=13,87 H=4,52 S=3,95	C=41,97 N=18,49 H=3,18	C=44,21 N=16,91 H=3,33	C=39,77 N=15,13 H=2,84 S=5,57
CHN-S <sub>Teo.</sub>	C=58,89; N=22,89 H=3,49	C=34,18 N=13,29 H=3,35	C=43,29 N=13,93 H=4,63 S=3,99	C=42,94 N=19,26 H=3,33	C=45,16 N=16,85 H=3,33	C=40,64 N=15,37 H=2,76 S=5,86

#### 4.1.2 Espectroscopia no UV-Visível

Os complexos com ligantes bidentados (1,10-fenantrolina) e metais de baixa valência são normalmente coloridos. Para aqueles que contêm metais de transição, as transições responsáveis podem ser devidas à transferência de carga do tipo metal-ligante M-L ( $d \rightarrow \pi^*$ ).<sup>1</sup>

Os espectros de absorção de todos os complexos em solução foram investigados na região entre 200 e 800 nm, utilizando-se DMSO como solvente. Já para os espectros feitos em fase sólida por reflectância difusa, foram investigados na região entre 300 e 800 nm, tendo em vista a limitação espectral do KBr. Os espectros foram plotados na forma  $-\log(I/I_0)$ , isto é, como se fossem espectros de absorbância, para facilitar a visualização. Com isto, as bandas estão orientadas para cima. A rigor, tal tipo de espectro deveria ser plotado em unidades de Kubelka-Munk, mas como os espectros aqui são de caráter apenas qualitativo, optou-se por dispensar a transformada de Kubelka-Munk para a representação dos espectros no UV-Vis dos sólidos.

Os resultados obtidos estão sumarizados na Tabela 2 para espectros em solução e Tabela 3 para reflectância difusa.

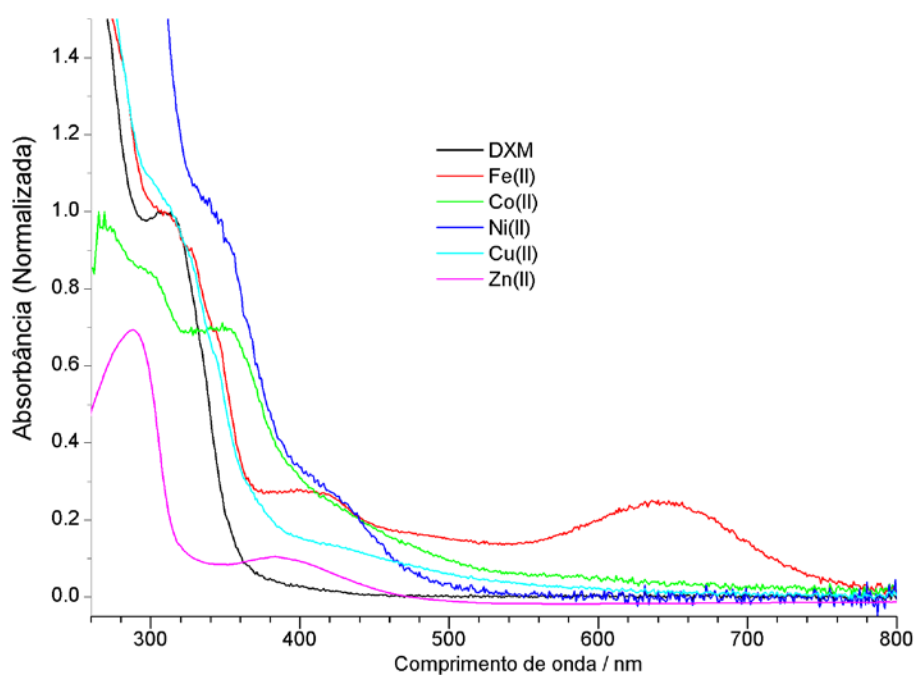
A Figura 5 mostra uma sobreposição dos espectros em solução de DMSO e a Figura 6 uma sobreposição dos espectros obtidos por reflectância difusa podendo desta forma, serem observadas as similaridades e diferenças entre os compostos.

Com base na literatura sabe-se que a 1,10-fenantrolina apresenta transição  $\pi \rightarrow \pi^*$  entre 220 e 280 nm de grande absorvidade molar<sup>43</sup>, sendo assim, atribuímos transições na região 270-350 nm da DXM e seus complexos pertencentes às transições do anel fenantrolínico do tipo  $\pi \rightarrow \pi^*$  e  $n \rightarrow \pi^*$ .

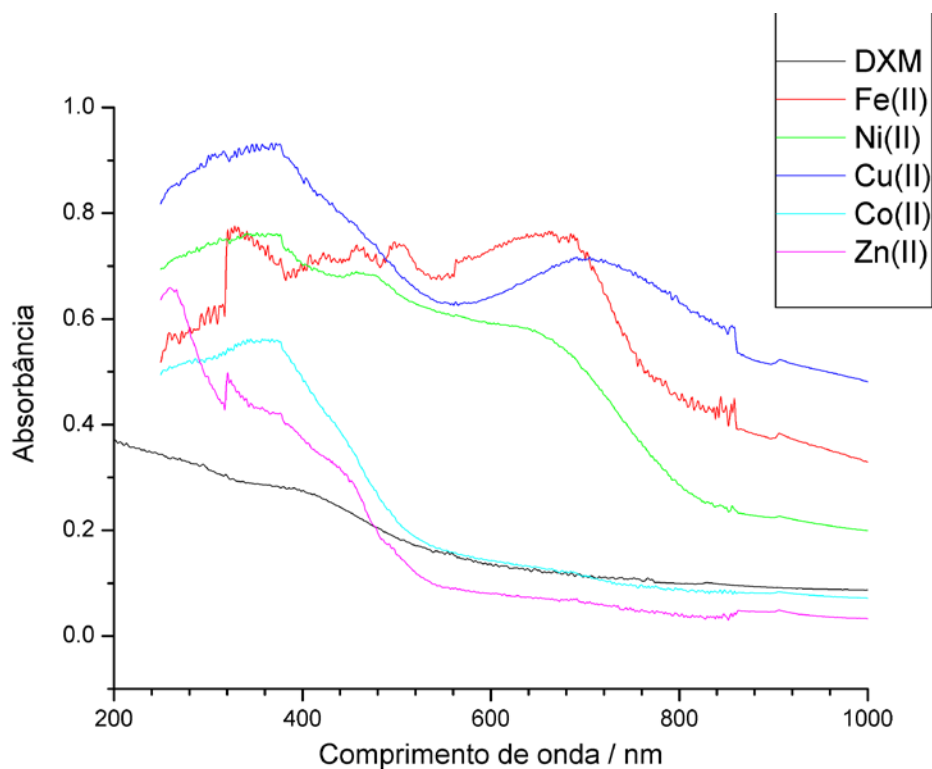
O complexo de Fe(II) apresentou transições do tipo transferência de carga metal-ligante (TCML) em 405 e 665 nm. Já o complexo de Cu (II) exibiu uma única TCML em 420 nm. Esta atribuição está baseada nos valores de absorvidade molar encontrados a partir dos espectros em solução de DMSO.

A disparidade observada entre os espectros de reflectância difusa de alguns dos compostos e suas contrapartidas em solução pode ser devida ao fato de que a estrutura planar do ligante venha favorecer interações no estado sólido, as quais podem deslocar as transições eletrônicas observadas nas moléculas isoladas, ou

mesmo propiciar o aparecimento de novas transições, sendo estas de caráter coletivo (excitônico). O caso do complexo de Cu(II) é bastante emblemático, cujo sólido apresenta um transição em cerca de 703 nm, região na qual nada se observa no espectro em solução de DMSO.



**Figura 5.** Espectros UV-Vis em solução de DMSO, com concentrações de todos os compostos entre  $1 \times 10^{-5}$  e  $1 \times 10^{-6}$  mol.L<sup>-1</sup>.



**Figura 6.** Espectros UV-Vis de reflectância difusa dos discos de KBr.

**Tabela 2.** Valores (nm) dos máximos das bandas observadas no espectro UV-Vis e eptions ( $M.cm^{-1}$ ) calculados da DXM e seus complexos em DMSO

UV-Vis(DMSO)	DXM( $\epsilon$ )	Fe(II)( $\epsilon$ )	Co(II)( $\epsilon$ )	Ni(II)( $\epsilon$ )	Cu(II)( $\epsilon$ )	Zn(II)( $\epsilon$ )	Atribuição
	270(10187)	275(15704)	270(29942)	287(22161)	275(17090)	275	$N \rightarrow \pi^*$
	310(5730)	320(10731)	300(26989)	---	320(11716)	----	$\pi \rightarrow \pi^*$
	----	----	353(21896)	345(6433)	----	380(9040)	$\pi \rightarrow \pi^*$
	----	405(3577)	----	----	420(3458)	----	TCML
	----	665(2930)	----	----	----	----	TCML

**Tabela 3.** Valores (nm) dos máximos das bandas observadas no espectro UV-Vis por reflectância difusa em KBr. Em negrito, estão os valores das transições novas ou que se deslocaram significativamente em relação aos espectros em solução de DMSO

UV-Vis(Sólido)	Fe(II)	Co(II)	Ni(II)	Cu(II)	Zn(II)	Atribuição
	----	275	----	----	260	$n \rightarrow \pi^*$
	330	303	----	----	324	$\pi \rightarrow \pi^*$
	----	354	354	<b>360</b>	----	$\pi \rightarrow \pi^*$
	407	----	----	----	----	TCML
	----	----	<b>467</b>	----	----	TCML
	660	----	<b>654</b>	----	----	TCML
	----	----	----	<b>703</b>	----	TCML

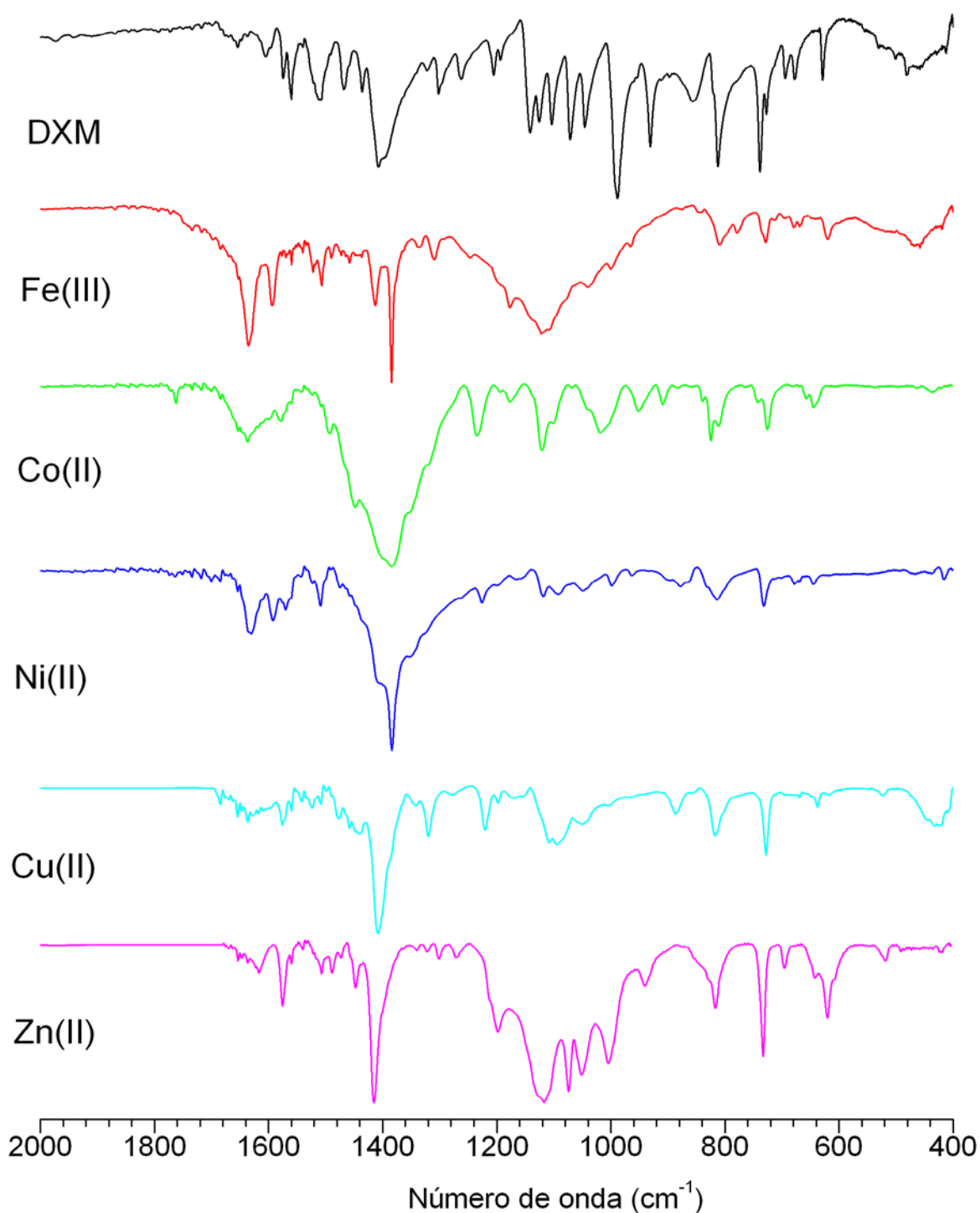
#### 4.1.3 Espectroscopia no infravermelho

Através da análise dos espectros de infravermelho obtidos para o ligante e seus complexos, podem-se observar grandes semelhanças entre as espécies, evidenciando a presença do ligante nos compostos isolados. Semelhantemente podem ser observadas bandas adicionais referentes aos contra-íons.

A Figura 7 mostra uma sobreposição dos espectros de IV. E a Tabela 4 lista os modos vibracionais do ligante DXM e seus complexos de Fe(II), Co(II), Ni(II), Cu(II) e Zn(II), podendo, desta forma, serem observadas as similaridades e diferenças entre os mesmos. O espectro da DXM apresenta duas bandas largas e intensas em  $3600-3200\text{ cm}^{-1}$  e  $3200-2600\text{ cm}^{-1}$  devido aos estiramentos das ligações O-H, bem como as bandas  $1564$  e  $980\text{ cm}^{-1}$  provenientes dos estiramentos das ligações C=N e N-O da dioxima.<sup>41</sup>

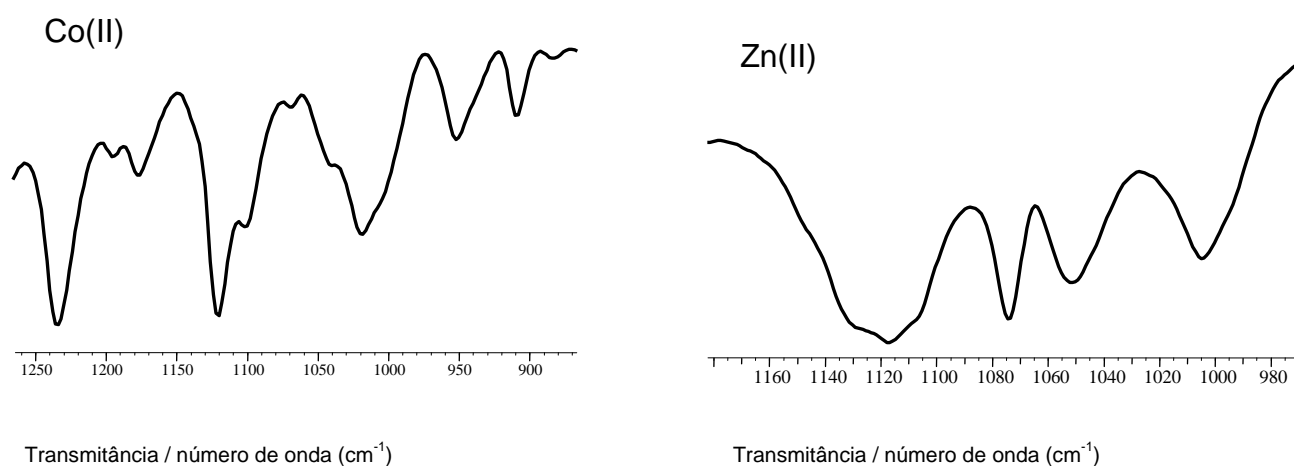
Os complexos de Co (II) e Zn (II) apresentam o contra-íon sulfato participando da esfera de coordenação como ponte entre dois centros metálicos, formando complexos binucleares. As pontes sulfatos são evidenciadas pelos estiramentos ( $1234, 1121, 1019$  e  $952\text{ cm}^{-1}$ ), ( $1118, 1074, 1052, 1005\text{ cm}^{-1}$ ), respectivamente (Figura 8). Já para o complexo de Fe (II), temos um estiramento em  $1106\text{ cm}^{-1}$

característico do contra-íon perclorato não-coordenado (Figura 9). Segundo Nakamoto (1978), o complexo de Ni(II) apresenta o contra-íon nitrato de forma unidentada, pois a separação entre as bandas de alta energia do contra-íon ( $1508\text{-}1384\text{ cm}^{-1}$ ) é de  $124\text{ cm}^{-1}$ (Figura 10).<sup>42</sup>

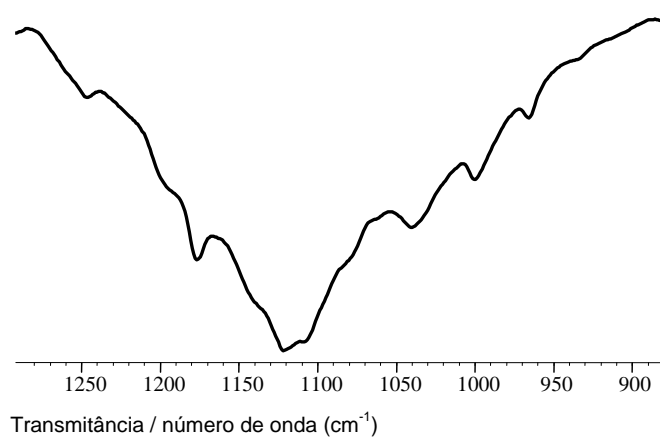


**Figura 7.** Espectros de IV do ligante e seus complexos na região de  $2000\text{-}400\text{ cm}^{-1}$  em KBr.

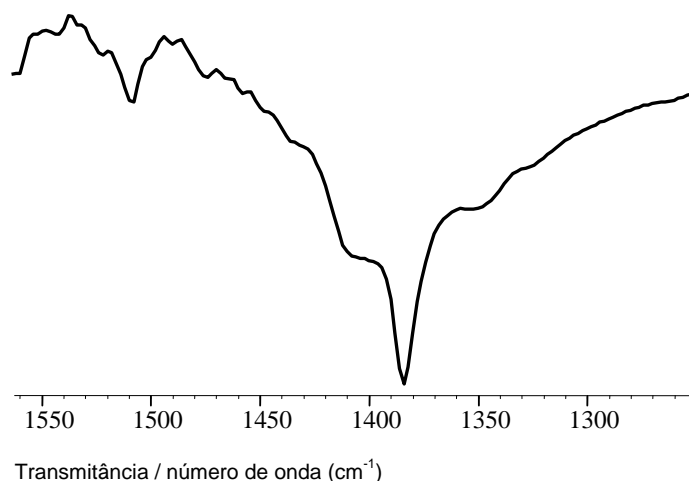




**Figura 8.** Espectro parcial de IV dos complexos de Co (II) e Zn(II) referente aos modos do ânion  $\text{SO}_4^{-2}$  em KBr.



**Figura 9.** Espectro parcial de IV do complexo Fe(II) referente ao ânion  $\text{ClO}_4^-$  em KBr.



**Figura 10.** Espectro parcial de IV do complexo Ni(II) referente ao ânion  $\text{NO}_3^-$  em KBr.

**Tabela 4.** Números de onda das bandas dos espectros de infravermelho em pastilhas de KBr, com atribuição tentativa

IV	DXM	Fe(II)	Co(II)	Ni(II)	Cu(II)	Zn(II)	Cu(II)	Atrib.
	1561(m)	1594(m)	1578(f)	1593(m)	1576(f)	1576(m)	1576(f)	C=N
	1468(f)	1507(m)	1497(f)	1508(m)	1458(f)	1453(m)	1458(f)	C=N, C=C
	1407(F)	1384(F)	1385(F)	1383(F)	1408(F)	1415(F)	1408(F)	C=N, C=C
	1301(f)	1310(m)	1235(m)	1225(f)	1320(m)	1199(m)	1320(m)	C=N, C=C
	1125(m)	1121(F)	1121(m)	1119(f)	1110(m)	1118(F)	1110(m)	C=N, C=C
	989(F)	1000(f)	1019(m)	1002(f)	1003(f)	1004(f)	1003(f)	N-O
	857(f)	845(f)	839(f)	879(f)	886(m)	942(f)	886(m)	-----
	813(F)	811(m)	812(m)	815(m)	818(m)	818(f)	818(m)	-----
	738(F)	729(m)	727(m)	733(m)	729(m)	733(m)	729(m)	C-H(Ar)

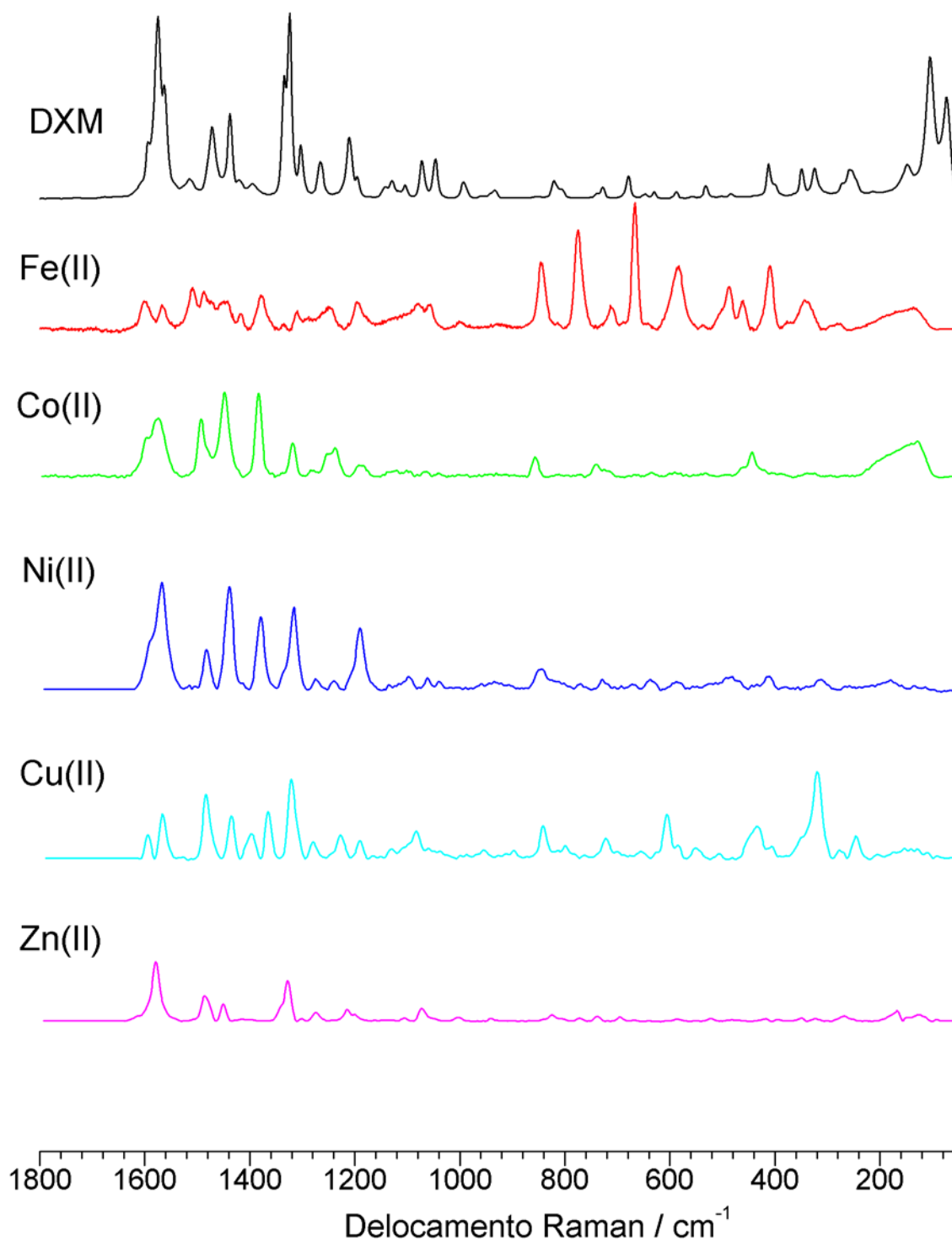
F = forte; m = médio; f = fraco.

#### 4.1.4 Espectroscopia Raman

Devido à complexidade do ligante, neste trabalho não será realizada uma atribuição vibracional detalhada, embora a obtenção dos subsídios para tal esteja em andamento (interpretação detalhada dos resultados dos cálculos ab initio). Porém, podem-se tirar algumas conclusões prévias a partir da simples comparação

dos espectros Raman dos complexos sólidos. Observou-se de modo geral que os espectros Raman dos complexos obtidos com excitação na região do visível (632,8 nm) principalmente no caso de Fe(II) e Cu(II), apresentaram um grande número de bandas de média intensidade na região de baixa frequência, quando comparados aos espectros do ligante livre e do complexo de Zn(II), vide a Figura 11. Isto é um indicativo da existência do efeito de intensificação Raman ressonante, devido ao fato de a excitação destes espectros ter sido efetuada com luz de comprimento de onda próximo a uma transição eletrônica permitida, do tipo transferência de carga. Esta proximidade é ainda maior, se considerarmos os casos dos complexos sólidos de Fe(II) e Cu(II), os quais exibem transições em 660 e 703 nm, respectivamente (vide Tabela 3). Em menor grau, o complexo sólido de Ni(II) também exhibe o mesmo efeito de intensificação das bandas do espectro Raman (Tabela 3, exibe transição em 654 nm no sólido). Estes modos intensificados na região de baixa frequência podem estar ligados aos modos de vibração metal-ligante, acoplados aos modos internos de baixa frequência do ligante. Tanto as diferenças observadas entre os espectros do ligante e dos complexos, como as diferentes posições dos números de onda, observáveis na Tabela 5, evidenciam a formação dos complexos. Estes fenômenos confirmam o caráter TCML das transições atribuídas como tal na Tabela 3. Uma atribuição vibracional completa também dependeria da obtenção dos perfis de excitação Raman (gráficos de intensidade Raman relativa a um padrão versus o comprimento de onda de excitação do espectro) para cada modo vibracional, de cada complexo. Os modos mais intensificados na região de baixa frequência geralmente são devidos aos modos de estiramento metal-ligante. Porém, não discutiremos aqui as prováveis estruturas dos complexos à luz dos espectros Raman, por estar fora do escopo deste trabalho.

O espectro Raman no visível da DXM não pode ser obtido devido à intensa fluorescência que esta amostra apresentou ao ser excitada pela linha 632,8 nm. Dela só foi possível obter o espectro FT-Raman com excitação em 1064 nm, o qual se representou junto aos espectros Raman no visível dos complexos para possibilitar a comparação.



**Figura 11.** Espectros Raman (excitação=632,8 nm) dos complexos com espectro FT-Raman (excitação= 1064 nm) da DXM.

Outra evidência da intensificação ressonante pode ser obtida da comparação dos espectros Raman dos complexos obtidos com excitação no visível com aqueles

obtidos por excitação com a linha em 1064 nm (FT-Raman), os quais estão representados nos anexos XVII até XXII. Facilmente se percebe que os modos de baixa frequência não se apresentam tão intensificados nos espectros FT-Raman.

**Tabela 5.** Números de onda dos modos vibracionais observados nos espectros Raman, com atribuição tentativa dos compostos com excitação em 1064 nm.

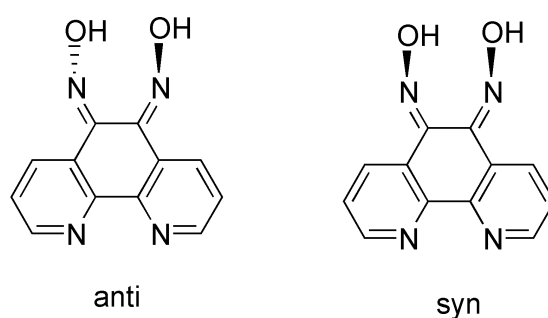
Raman	DXM	Fe(II)	Co(II)	Ni(II)	Cu(II)	Zn(II)	Atribuição
1563(m)	1568(f)	1576(F)	1567(F)	1566(m)	1579(F)		C=N
1473(m)	1487(f)	1494(F)	1481(m)	1483(F)	1451(m)		C=N, C=C
----	----	----	1438(F)	-----	-----		C=N,C=C
1395(f)	1379(f)	1383(F)	----	1366(m)	----		-----
1303(f)	1309(f)	----	1316(F)	1321(F)	1327(F)		C=N,C=C
----	----	1239(f)	----	1191(f)	1200(f)		-----
1129(f)	1148(f)	1122(f)	1135(F)	----	1106(f)		C=N, C=C
-----	----	1068(f)	1039(f)	1084(f)	----		N-O
992(f)	1001(f)	----	----	----	1004(f)		N-O
934(f)	----	----	934(f)	-----	941(f)		-----
821(f)	846(f)	857(f)	843(f)	842(m)	825(f)		-----
----	776(F)	813(f)	----	801(f)	----		-----
728(f)	713(f)	742(f)	728(f)	722(f)	739(f)		C-H(Ar)
630(f)	667(f)	635(f)	638(f)	605(m)	695(f)		-----
588(f)	584(m)	590(f)	595(f)	-----	586(f)		-----
531(f)	537(f)	532(f)	-----	550(f)	523(f)		-----
485(f)	487(m)	-----	493(f)	-----	417(f)		-----
412(m)	461(f)	444(f)	-----	433(m)	394(f)		-----
348(f)	410(m)	-----	410(f)	-----	349(f)		-----
325(f)	343(f)	342(f)	311(f)	319(F)	324(f)		-----
257(f)	280(f)	-----	-----	245(f)	267(f)		-----
147(f)	135(f)	126(f)	179(f)	-----	166(f)		-----
105(F)	-----	-----	-----	-----	126(f)		-----
72(F)	-----	-----	-----	-----	-----		-----

F = forte; m = médio; f = fraco.

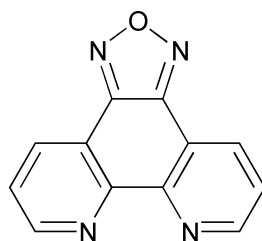
#### 4.1.5 Espectroscopia de RMN

Os espectros de  $^1\text{H}$  RMN e  $^{13}\text{C}$  RMN da 5,6-diona-1,10-fenantrolina apresentaram-se similares aos descritos na literatura em relação aos deslocamentos (Figura 16 e 17).<sup>39</sup>

Em se tratando do ligante proposto 5,6-dioxima-1,10-fenantrolina (DXM), os trabalhos descritos na literatura não trazem estudos de RMN. Bodige e colaboradores (1997)<sup>38</sup> relataram que este composto em solução exibe um equilíbrio isomérico do tipo anti- e syn- em relação à disposição dos grupos OH da dioxima (Figura 12). A literatura ainda mostra a possibilidade de uma terceira espécie que se apresenta na forma ciclizada da dioxima, 1,2,5-oxadiazol-[3,4-f]-1,10-fenantrolina, formada sob condições ácidas, básicas ou ainda pelo prolongado tempo de reação (Figura 13).<sup>40</sup> Bu e colaboradores (2002) descrevem a única estrutura publicada deste ligante na forma de um complexo de Mn(II), partindo do ligante DXM e obtendo o 2H-5-hidróxi-1,2,5-oxadiazol-[3,4-f]-1,10-fenantrolina como estrutura final (Figura 14).<sup>13</sup> Ao realizarmos análises de RMN de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C obtivemos como resultado, 8 e 24 picos respectivamente (Figura 18 e 19). Isto nos leva a propor uma possível mistura das três espécies em solução, dificultando desta forma a interpretação do mesmo. Recentemente, obtivemos monocristais deste composto e os mesmos foram enviados para análise de estrutura de raios-X, o que nos possibilitará futuramente descrever a estrutura em fase sólida da forma mais estável (dados não mostrados).

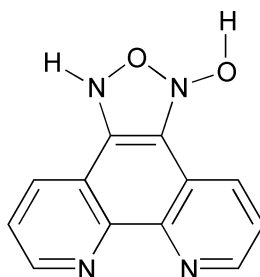


**Figura 12.** Isômeros anti- e syn- da DXM.



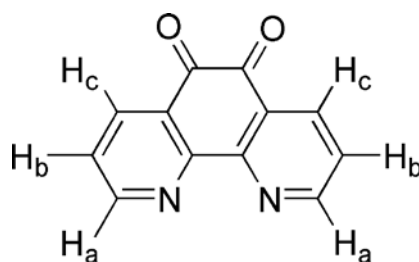
1,2,5-oxadiazol-[3,4f]-1,10-fenantrolina

**Figura 13.** Produto da ciclização da DXM.



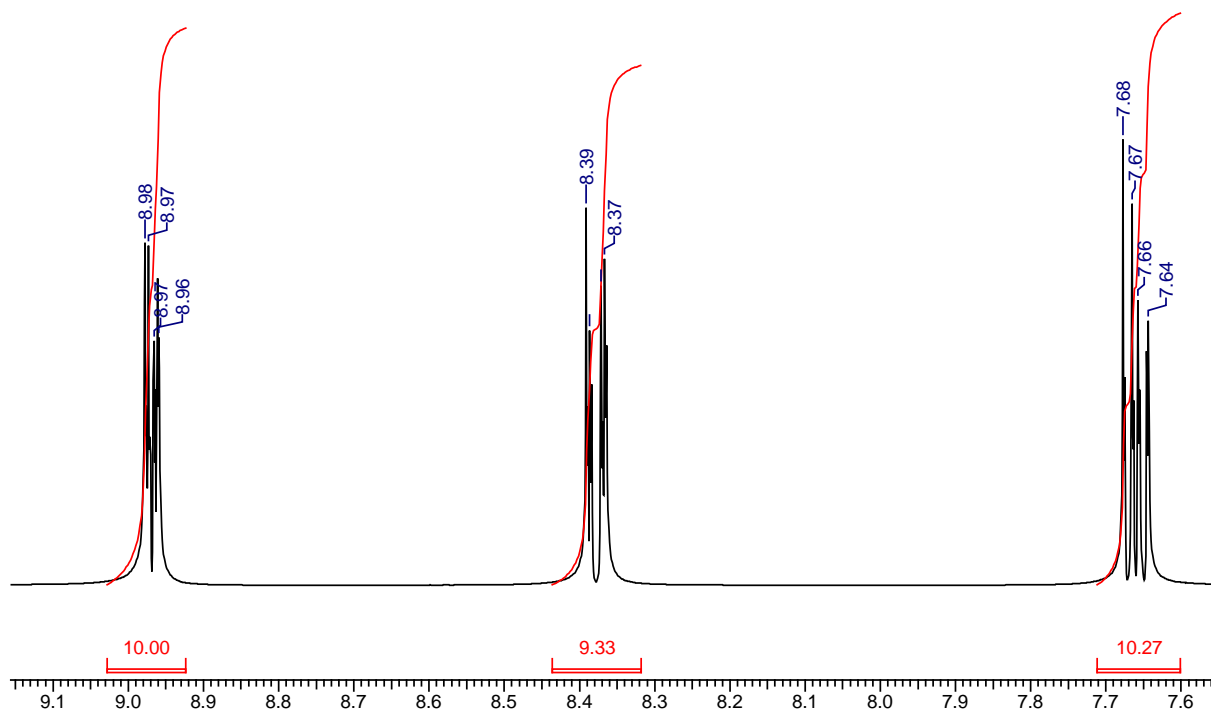
2-H-5-hidróxi-1,2,5-oxadiazol-[3,4f]-1,10-fenantrolina

**Figura 14.** Produto obtido por Bu e colaboradores.

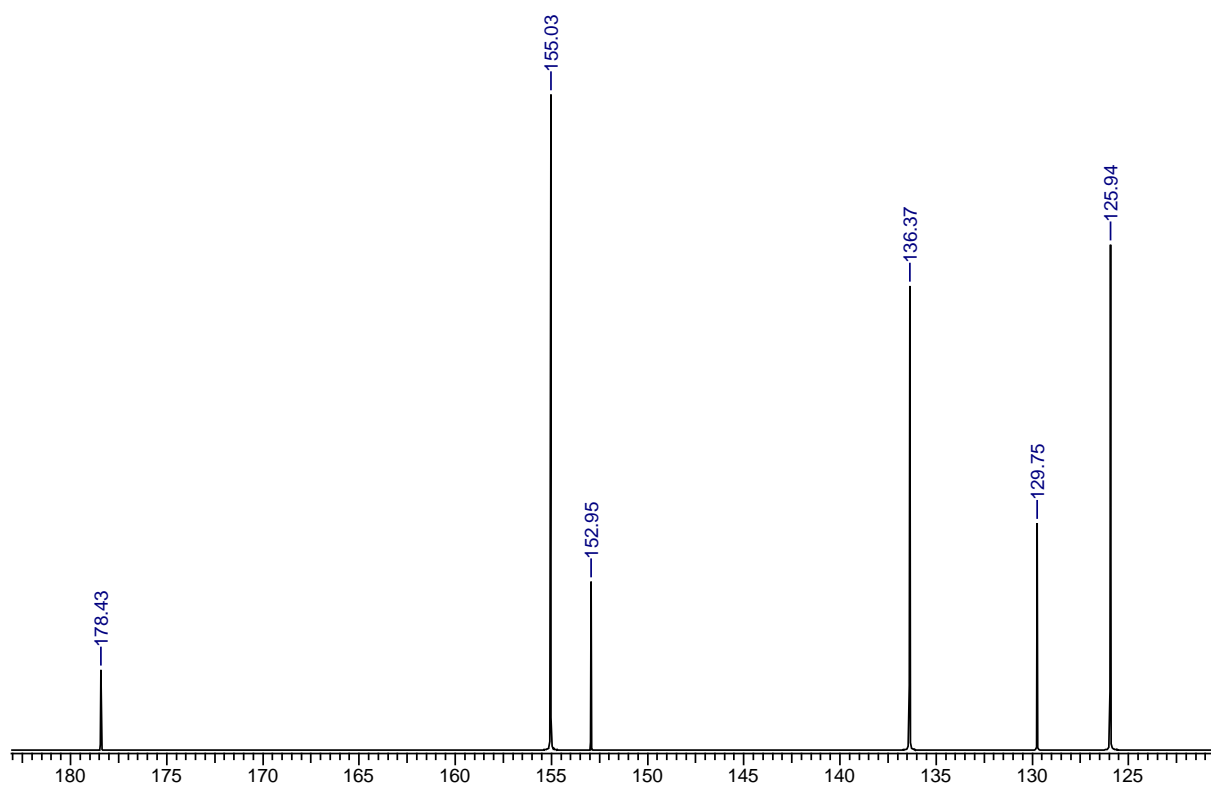


$H_c=8,98$ ,  $H_a=8,39$  e  $H_b=7,68$

**Figura 15.** Atribuição dos hidrogênios da QPHEN.



**Figura 16.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  em  $\text{DMSO-d}_6$  da 5,6-diona-1,10-fenantrolina.

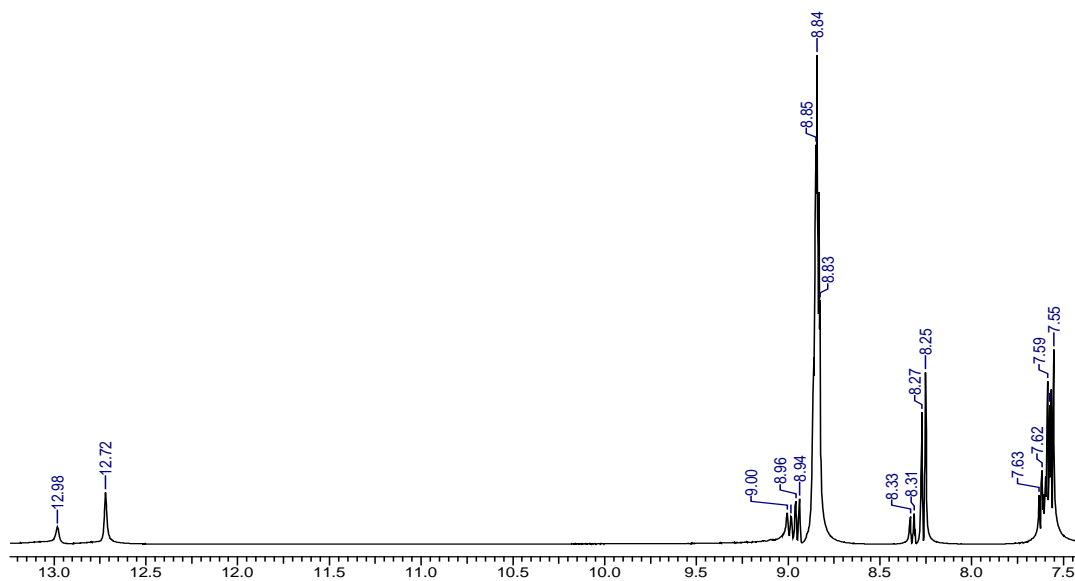


**Figura 17.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  em  $\text{DMSO-d}_6$  da 5,6-diona-1,10-fenantrolina.

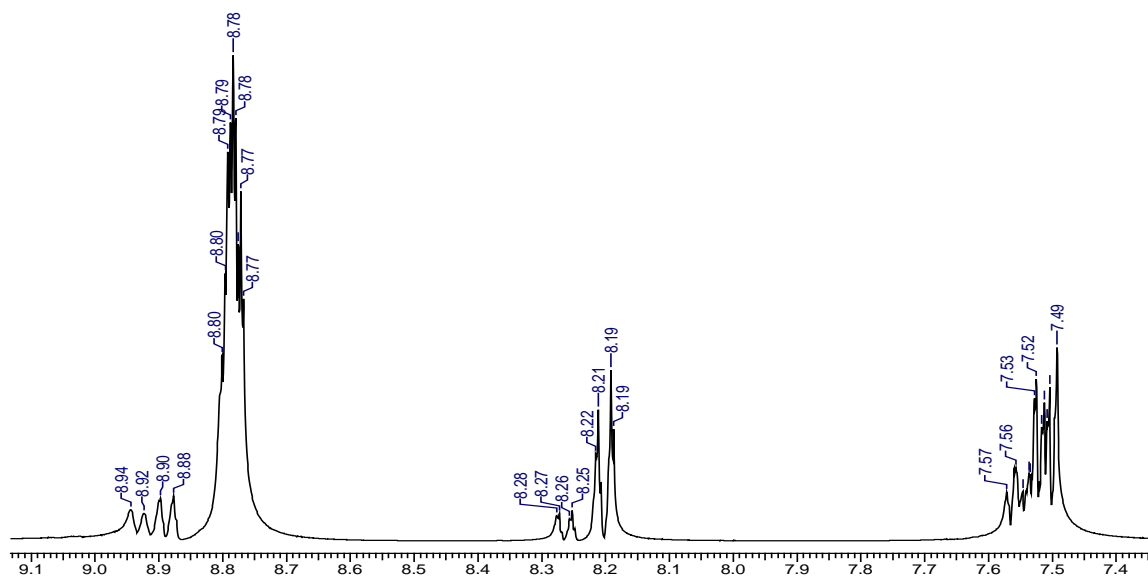


Não foi possível atribuir os picos de  $^1\text{H}$  RMN da DXM devido a possível mistura de compostos, sendo assim como comentado anteriormente, faz-se necessário obter-se a estrutura de raio-X para se atribuir um resultado mais fidedigno.

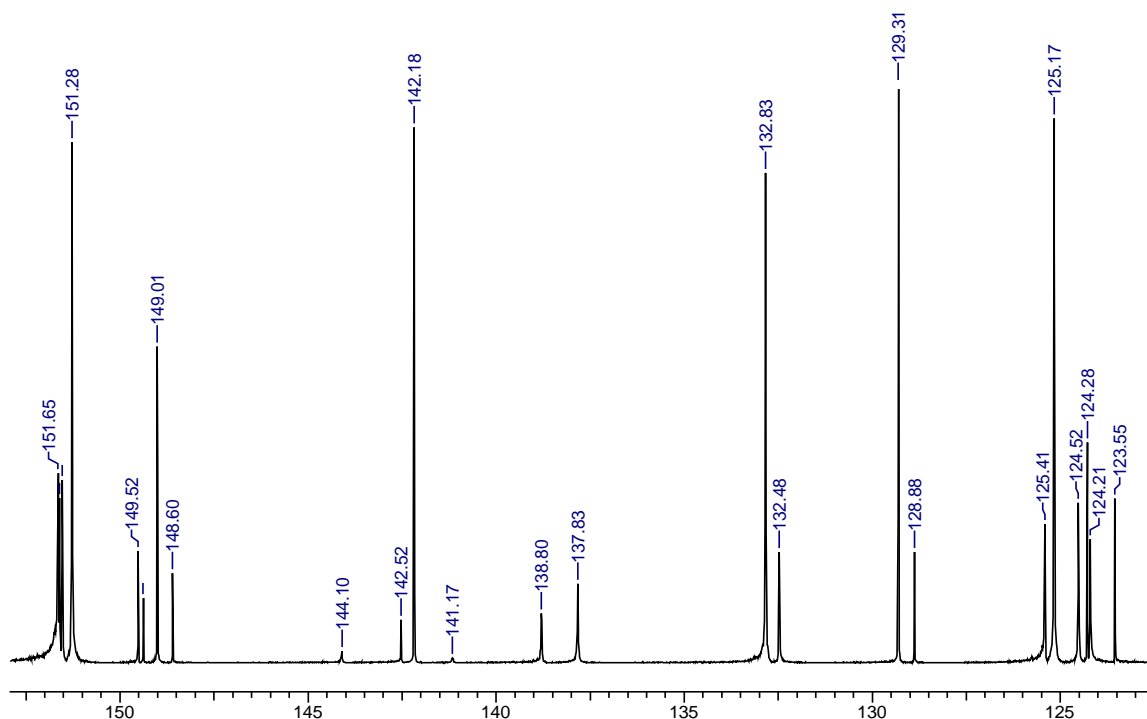
a)



b)



**Figura 18.** a) Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  em  $\text{DMSO-d}_6$  da 5,6-dioxima-1,10-fenantrolina. b) Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  em  $\text{DMSO-d}_6$  da 5,6-dioxima-1,10-fenantrolina expandido na região do anel fenantrolínico.



**Figura 19.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  em  $\text{DMSO-d}_6$  da 5,6-dioxima-1,10-fenantrolina.

Nas tabelas abaixo estão listados os deslocamentos químicos experimentais para 5,6-diona-1,10-fenantrolina (QPHEN) e 5,6-dioxina-1,10-fenantrolina (DXM).

**Tabela 6.** Deslocamento químico em ppm dos espectros de  $^1\text{H}$  RMN em  $\text{DMSO-d}_6$

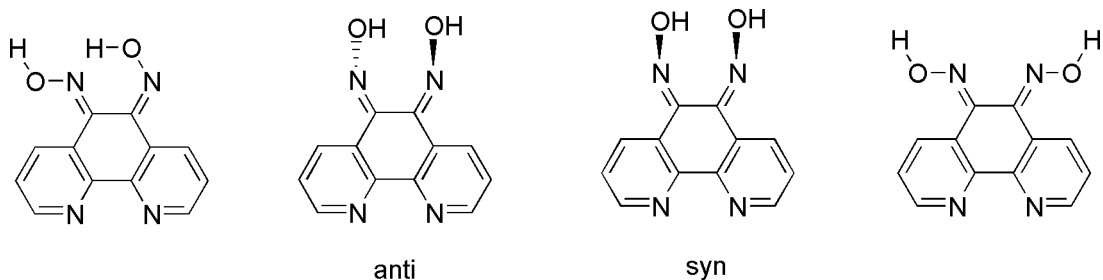
$^1\text{H}$ RMN ( $\delta$ , ppm)	QPHEN	DXM
		12,98
		12,72
	8,89	9,00
		8,86
	8,39	8,34
		8,28
	7,68	7,63
		7,59

**Tabela 7.** Deslocamento químico em ppm dos espectros de  $^{13}\text{C}$  RMN em DMSO-d<sub>6</sub>

$^{13}\text{C}$ RMN ( $\delta$ , ppm)	QPHEN	DXM
	178,43	151,65
	155,03	151,61
	152,95	151,28
	136,37	149,42
	129,75	149,38
	125,94	149,01
		148,60
		144,10
		142,52
		142,18
		142,17
		138,80
		137,83
		132,83
		132,48
		129,31
		128,88
		125,41
		125,17
		124,52
		124,28
		124,21
		123,25

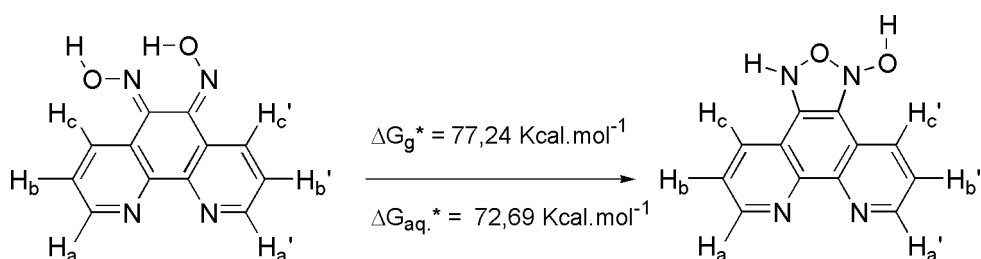
#### 4.1.6 Cálculos computacionais

Dentre as diferentes formas calculadas para a dioxima (Figura 20), a única forma estável encontrada foi a que continha a ligação de hidrogênio intramolecular. As formas syn, anti e sem ligação de hidrogênio intramolecular mostraram-se instáveis, resultando em grandes distorções do anel fenantrolínico.



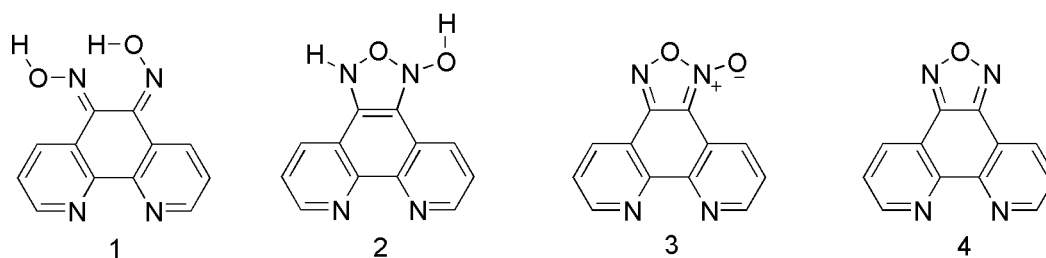
**Figura 20.** Possíveis arranjos para os grupos oxima na 1,10-fenantrolina-5,6-dioxima.

Como já mencionado, Bu e colaboradores (2002)<sup>13</sup> isolaram na reação de nitrato de manganês (II) com dioxima, um complexo onde a dioxima encontra-se em sua forma ciclizada (2H-5-hidroxi-1,2,5-oxadiazol[3,4-f]1,10-fenantrolina), Figura 14. Essa ciclização intramolecular foi atribuída à elevada acidez que centro metálico de Mn(II) proporcionou na formação do complexo. Neste trabalho foram calculadas as energias para as duas espécies, DXM e sua forma ciclizada (Figura 21). Foram encontrados como resultados de cálculos de energia ( $\Delta G^*$ ) para essa reação em fase gasosa e aquosa,  $77,24 \text{ Kcal.mol}^{-1}$  e  $72,69 \text{ Kcal.mol}^{-1}$ , respectivamente. Os cálculos foram feitos pelo método PCM. Esses valores mostram que existe uma barreira energética elevada para ocorrer a ciclização da DXM. Mostrando que a DXM provavelmente possui uma estabilidade razoável.



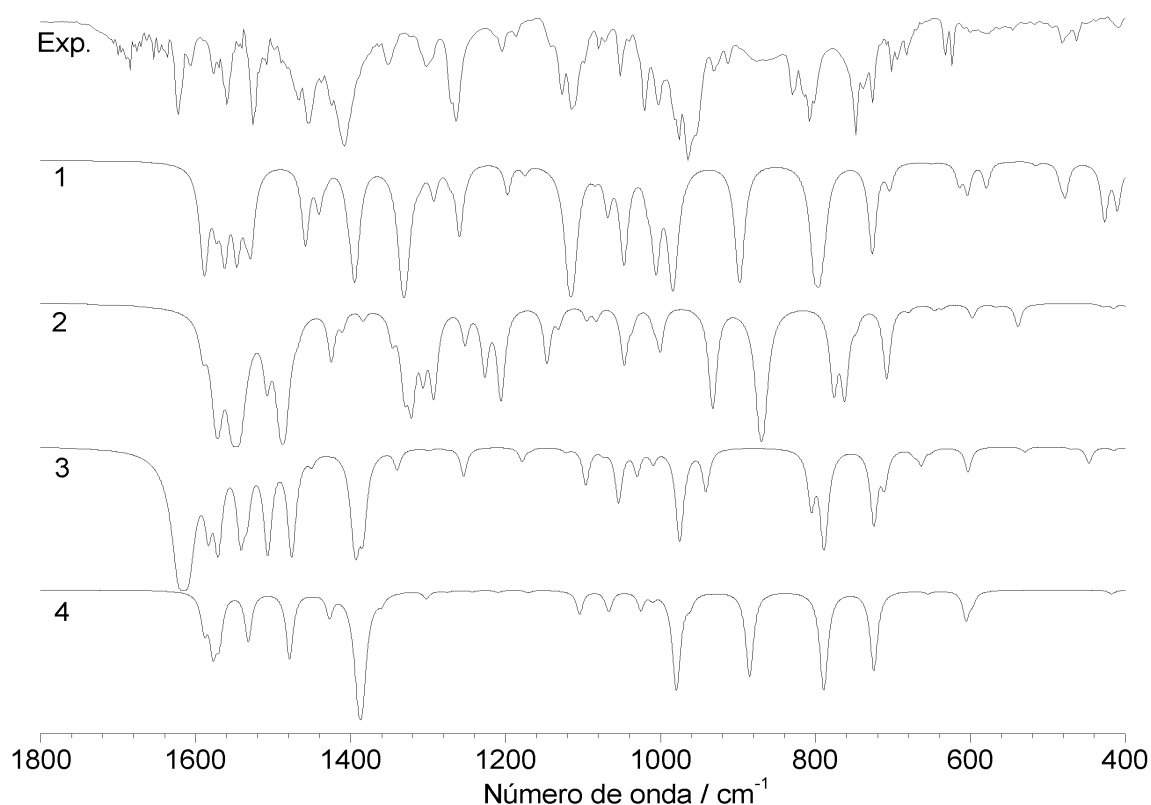
**Figura 21.** Esquema de reação de ciclização da DXM.

Comparando-se o espectro infravermelho experimental com os teóricos calculados para a DXM e suas possíveis formas ciclizadas (Figura 22 e 23), verificou-se que o espectro calculado da forma aberta com ligação de hidrogênio intramolecular (espécie 1 na Figura 22) se assemelha ao espectro experimental da 5,6-dioxima-1,10-fenantrolina.



**Figura 22.** Espécies com espectros vibracionais calculados.

As diferenças no espectro para a forma aberta em relação ao teórico se devem às fortes interações intermoleculares que provavelmente existem no estado sólido.



**Figura 23.** Comparação do espectro infravermelho experimental da 5,6-dioxima-1,10-fenantrolina com os calculados para as formas do esquema apresentado na Figura 22.

Outra maneira encontrada para comparar a forma aberta com a forma ciclizada obtida por Bu e colaboradores (2002)<sup>13</sup>, foi o cálculo dos deslocamentos químicos teóricos, onde se fica evidente o quanto os prótons são afetados pela

assimetria da molécula. A ordem de blindagem encontrada para a forma aberta (1) foi  $H_b > H_a > H_c$  e para a forma 2 foi  $H_b > H_c > H_a$ . A forma 2 se comporta como a fenantrolina enquanto a forma 1 sofre um forte efeito eletrônico que torna os  $H_c$  mais desblindados.

**Tabela 8.** Valores de  $^1\text{H}$  RMN calculados para as formas (1) e (2) demonstradas na figura 22.

$H_x$	Forma 1	Forma 2
$H_a$	9,16	8,99
$H_a'$	8,96	9,07
$H_a$ (média)	9,06	9,03
$H_b$	7,42	7,23
$H_b'$	7,46	7,54
$H_b$ (média)	7,44	7,39
$H_c$	9,82	6,88
$H_c'$	9,03	8,21
$H_c$ (média)	9,42	8,99
$H_d$ (O-N)	14,70	3,47
$H_d'$ (O-N)	6,78	-
$H_d$ (média)	10,74	-
NH	-	8,24

#### 4.1.7 Electrospray de massas (ESI-MS)

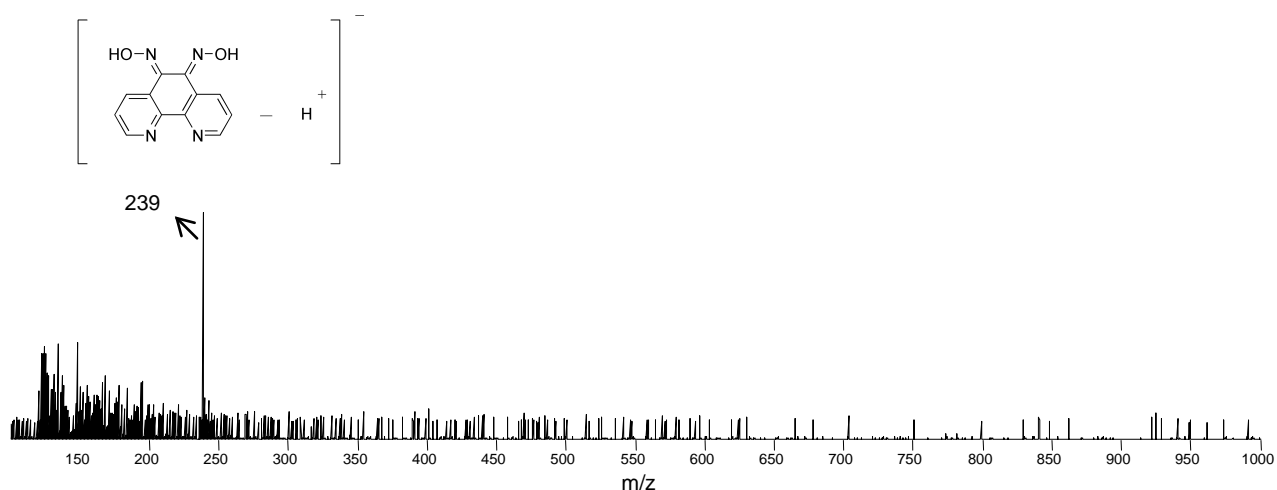
A técnica de espectrometria de massas por *electrospray* fornece informações importantes das espécies formadas em solução e, desta forma, é conveniente para o estudo de compostos não-voláteis. Em geral são observados nos espectros íons pré-existentes em fase líquida, no entanto, outros podem ser produzidos durante a

formação do *electrospray*. A fonte de *electrospray* pode gerar três tipos de íons: íons moleculares, moléculas protonadas/desprotonadas e moléculas cationizadas ou anionizadas. Estas espécies ocorrem no interior do capilar através de processos como: reações redox (oxidação /redução) formando íons moleculares ( $M^{+\bullet}$ ) ou ( $M^{-\bullet}$ ), reações ácido/base que produzem moléculas protonadas ( $[M+H]^+$ ) ou desprotonadas ( $[M-H]^-$ ) e coordenação com cátions ou ânions, que leva à formação de moléculas cationizadas ( $[M+Cátion]^+$ ) ou anionizadas ( $[M+Ânion]^-$ ).<sup>44</sup>

Para análise do ligante e os complexos de Co(II), Ni(II) e Zn(II) foram utilizados o modo negativo, sendo os demais analisados o modo positivo.

#### 4.1.7.1 Espectro de massas da DXM

O espectro do ligante no módulo negativo (Figura 24) foi feito em solução de metanol, no entanto, o mesmo foi previamente dissolvido em pequena quantidade de dimetilsulfóxido. O espectro apresentou um pico característico do DXM desprotonada com carga -1,  $m/z$  239 ( $[DXM-H]^-$ ). Podemos observar outros picos que podem ser prováveis fragmentações da molécula principal e formações de dímeros ou trímeros que não serão considerados em termos de interpretação para este trabalho.

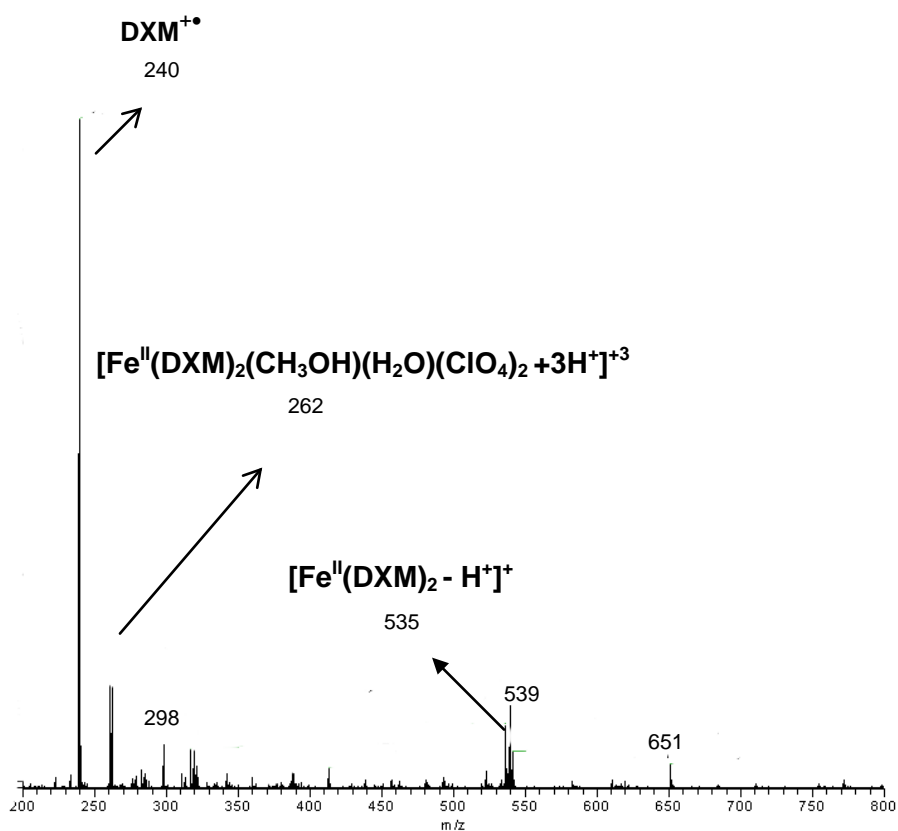


**Figura 24.** ESI-MS no modo negativo de  $1,0 \times 10^{-4}$  M do DXM em solução metanol,  $m/z$  239 ( $[DXM-H]^-$ ).

#### 4.1.7.2 Espectro de massas do complexo de Fe (II)

O espectro do complexo de Fe(II) no modo positivo (Figura 25) apresentou dois íons  $m/z$  262, 535 que correspondem a espécies protonadas,  $[Fe^{II}(DXM)_2(CH_3OH)(H_2O)(ClO_4)_2 + 2H^+]^{+3}$ ,  $[Fe^{II}(DXM)_2 - H^+]^+$ .

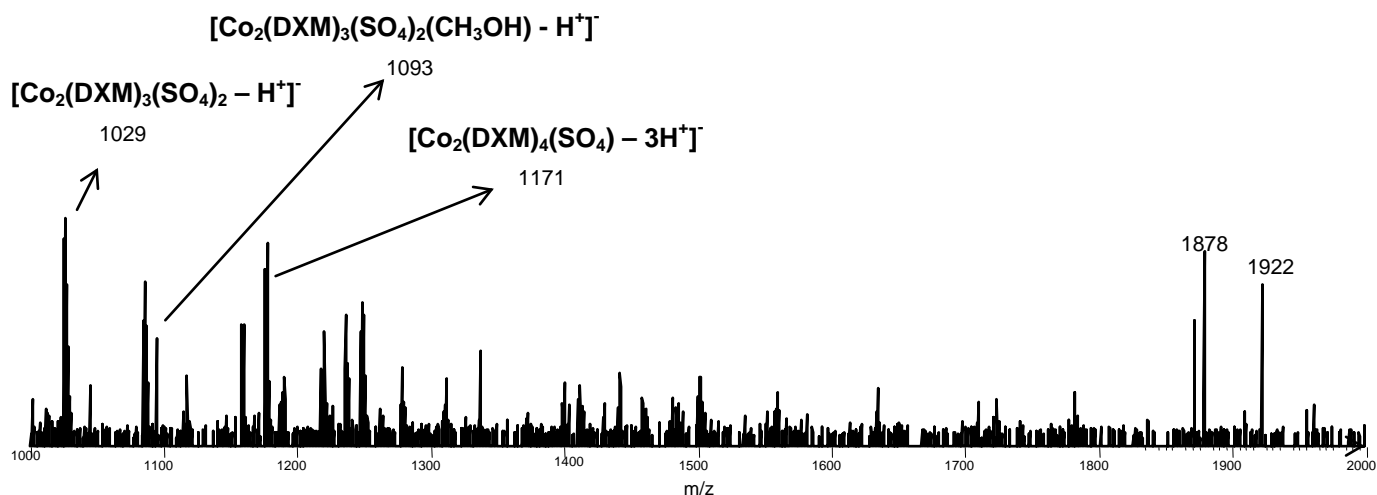




**Figura 25.** ESI-MS no modo positivo de  $1,0 \times 10^{-4}$  M do complexo de Fe(II) em solução de metanol.

#### 4.1.7.3 Espectro de massas do complexo de Co (II)

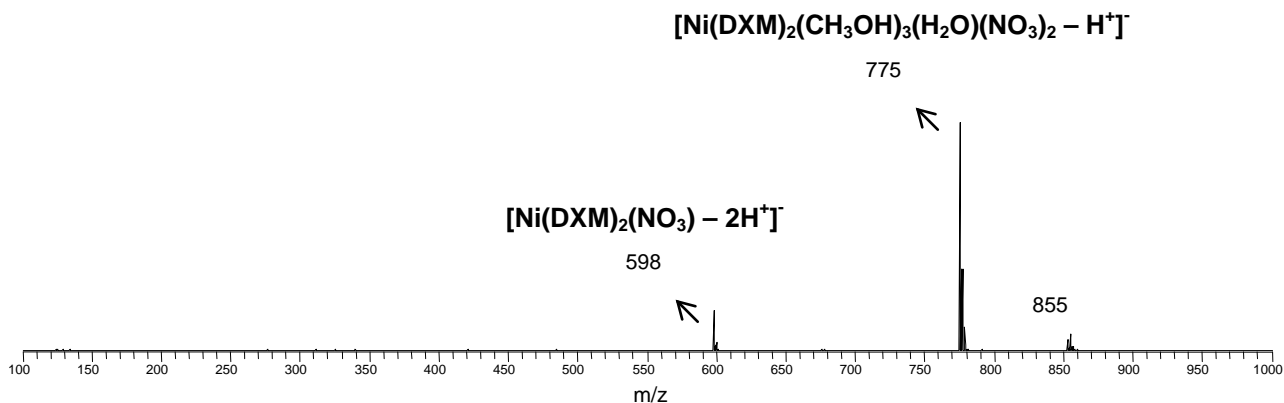
Na Figura 26 está apresentado o espectro de massas do complexo de Co (II) onde se destacam as formas desprotonadas detectadas. Os íons  $m/z$  1029, 1093, 1171 são referentes à formação do complexo binuclear de Co (II) tendo o contra-íon sulfato na forma de ponte.



**Figura 26.** ESI-MS no modo negativo de  $1,0 \times 10^{-4}$  M do complexo de Co(II) em solução de metanol.

#### 4.1.7.4 Espectro de massas do complexo de Ni(II)

O espectro do complexo de Ni(II) no modo negativo (Figura 26) apresentou dois íons  $m/z$  598, 775 que correspondem a espécies desprotonadas,  $[\text{Ni}(\text{DXM})_2(\text{NO}_3) - 2\text{H}^+]^-$ ,  $[\text{Ni}(\text{DXM})_2(\text{CH}_3\text{OH})_3(\text{H}_2\text{O})(\text{NO}_3)_2 - \text{H}^+]^-$ . Este complexo apresenta-se mononuclear com o contra-íon  $\text{NO}_3^-$  não coordenado ao átomo metálico central.



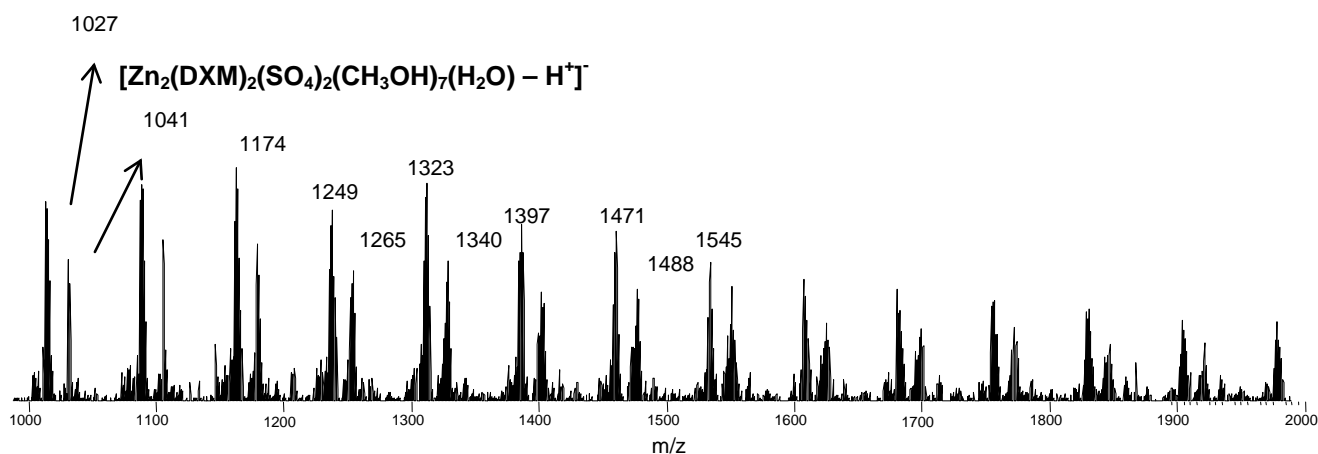
**Figura 27.** ESI-MS no modo negativo de  $1,0 \times 10^{-4}$  M do complexo de Ni(II) em solução de metanol.

#### 4.1.7.5 Espectro de massas do complexo de Cu(II)

Resultados não mostrados.

#### 4.1.7.6 Espectro de massas do complexo de Zn (II)

O espectro de massa do complexo de Zn (II) é apresentado na Figura 28 onde destacamos dois picos 1027, 1041. Para este sistema, propomos que os picos correspondem a  $[\text{Zn}_2(\text{DXM})_2(\text{SO}_4)_2(\text{CH}_3\text{OH})_6(\text{H}_2\text{O})_2 - \text{H}^+]$  e  $[\text{Zn}_2(\text{DXM})_2(\text{SO}_4)_2(\text{CH}_3\text{OH})_7(\text{H}_2\text{O}) - \text{H}^+]$  respectivamente. Estes complexos apresentam-se de forma binuclear com os ânions sulfato coordenados em ponte. As espécies citadas acima seriam as formas com uma desprotonação e a troca de um ligante por moléculas de água e metanol se comparado com estrutura proposta para o complexo inicial.



**Figura 28.** ESI-MS no modo negativo de  $1,0 \times 10^{-4}$  M do complexo de Zn(II) em solução de metanol.

#### 4.1.8 Atividade antimicrobiana

##### 4.1.8.1 Avaliação da Concentração Inibitória Mínima (CIM)

A literatura apresenta testes de atividade antimicrobiana *in vitro* para microorganismos Gram(+) (*Staphylococcus aureus*) e Gram(-) (*Escherichia coli*), (*Pseudomonas aeruginosa*) utilizando complexos mistos, contendo ligantes monodentados e bidentados como a 1,10-fenantrolina, e a bipyridina. O intuito de utilizar complexos com ligantes mistos foi visando o aumento na atividade dos compostos através de um possível efeito sinérgico.<sup>45</sup>

Existem alguns fatores que são importantes para que um complexo metálico possa apresentar atividade antimicrobiana, tais como: (i) Efeito quelato, complexos formados por ligantes que se coordenam aos centros metálicos de forma bidentada, como por exemplo: 1,10-fenantrolina que costumam apresentar maior eficiência antimicrobiana se comparados a complexos que possuem ligantes monodentados, como a piridina; (ii) Natureza do ligante; (iii) Carga total dos complexos, geralmente a atividade antimicrobiana decresce na seguinte ordem: catiônico>neutro>aniônico; (iv)

Natureza do contra-íon; (v) Número de centros metálicos, frequentemente complexos binucleares são mais ativos que mononucleares.<sup>46</sup>

A Tabela 9 apresenta os resultados de atividade antimicrobiana *in vitro* da DXM e seus complexos. Os valores descritos na literatura como sendo expressivos para atividade antimicrobiana estão em concentrações na ordem de micrograma/mL. A atividade antibacteriana para as bactérias do tipo *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus metilina resistente(MRSA)*.<sup>45,46</sup>

No entanto, não foram realizados estudos citotóxicos para averiguação de danos celulares.

**Tabela 9.** Valores de concentração inibitória mínima (CIM)

COMPOSTO	<i>S. aureus</i> µg/mL	<i>P. aeruginosa</i> µg/mL	<i>E. coli</i> µg/mL	MRSA µg/mL
Padrão –				
Gentamicina	1,09	2,0	17,5	0,14
DXM	12,5	12,5	3,0	-
DXM Fe (II)	25,0	6,25	25,0	-
DXM Co (II)	50,0	25,0	25,0	-
DXM Ni (II)	50,0	12,5	25,0	-
DXM Cu (II)	50,0	12,5	25,0	-
DXM Zn (II)	50,0	12,5	25,0	-

## 5. CONCLUSÕES

- A partir de rotas sintéticas descritas na literatura, foi sintetizado o ligante 5,6-dioxima-1,10-fenantrolina e seus respectivos complexos metálicos com metais pertencentes à primeira série de transição, Fe(II), Co(II), Ni(II), Cu(II) e Zn(II).
- O ligante 5,6-dioxima-1,10-fenantrolina sintetizado apresentou-se na forma de uma mistura de espécies, o que foi evidenciado pela complexidade dos espectros de  $^1\text{H}$  RMN e  $^{13}\text{C}$  RMN. Entretanto, os resultados das demais análises como: IV, CHN e PF demonstraram-se similares à literatura.
- Os resultados de cálculos computacionais demonstram que para obter-se a dioxima em sua forma ciclizada (oxadiazol) há necessidade de vencer uma alta barreira de energia. Desta forma, foi proposto que a forma ciclizada do ligante estando presente, o estará em pequena percentagem.
- As diferentes análises empregadas para a caracterização dos complexos, demonstraram que a formação de complexos binucleares ou mononucleares foram dependentes dos contra-íons utilizados.
- Os complexos metálicos onde se utilizou os contra-íons sulfato, sendo, com os metais  $\text{Co}^{2+}$  e  $\text{Zn}^{2+}$ , apresentaram-se na forma de complexos binucleares e os demais, mononucleares.
- As análises de UV-Vis do complexo de Fe(II) e Cu(II) demonstraram banda de transferência de carga do tipo metal-ligante (TCML), o que os torna excelentes candidatos a estudos espectroscópicos mais aprofundados.
- Os complexos metálicos formados apresentaram-se insolúveis em água e na maioria dos solventes orgânicos empregados, exceto em DMSO, sendo parcialmente solúvel. Este fato impossibilitou a obtenção de cristais para a realização de estudos cristalográficos, dificultando assim, a elucidação dos ambientes de coordenação.

- O ligante 5,6-dioxima-1,10-fenantrolina e os complexos formados: Fe(II), Co(II), Ni(II), Cu(II) e Zn(II) não apresentaram atividade antimicrobiana para as espécies de bactérias do tipo: *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus metilicina resistente(MRSA)*

## 6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. COTTON, F. A., WILKINSON, I. **Advanced Inorganic Chemistry. A Comprehensive Text**, USA: 4ª edição, 1980, 1396 pp.
2. SHRIVER, D.F., ATKINS, P., LANGFORD, C. H. **Inorganic Chemistry**. W.H. Freeman and Company: 2 edição, 1994, 819 pp.
3. MIRANDA, F.S. Síntese, Caracterização de Novos Compostos de Coordenação com Ligantes Heterocíclicos Policondensados, Qualificação de Doutorado, 2005.
4. KALIYAPPAN, T., KANAN P. **Prog Polym Sci**, 25:343, 2000.
5. LANZMASTER, M. Desenvolvimento de Novos Modelos Estruturais e Funcionais para as Fosfatases Ácidas Púrpuras, Tese 2003.
6. ORVIG, C., ABRAMS, M.J. Medicinal Inorganic Chemistry: Introduction, **Chemical Reviews**, v. 99, 2201, 1999.
7. TRAWICK, B.N., DANIHE, A.T., BASHKIN, J.K. Inorganic Mimics of Ribonucleases and Ribozymes: from Random Cleavage to Sequence-Specific Chemistry to Catalytic Antisense Drugs, **Chemical Reviews**, v. 98, 939-960, 1998.
8. CHAIRES, J.B., SATYANARAYANA, S., SUH, D., FOKT, I., PRZEWLOKA, T., PRIEBE, W. Parsing the Free Energy of Anthracycline Antibiotic Binding to DNA, **Biochemistry**, v. 35, 2042-2053, 1996.
9. CHOW, C.S., BOGDAN, F.M. A Structural Basis for RNA-Ligand Interactions, **Chemical Reviews**, v. 97, 1489-1514, 1997.
10. ERKKILA, K.E., ODOM, D.T., BARTON, J.K. Recognition and Reaction of Metallointercalators with DNA, **Chemical Reviews**, v. 99, 2777-2796, 1999.



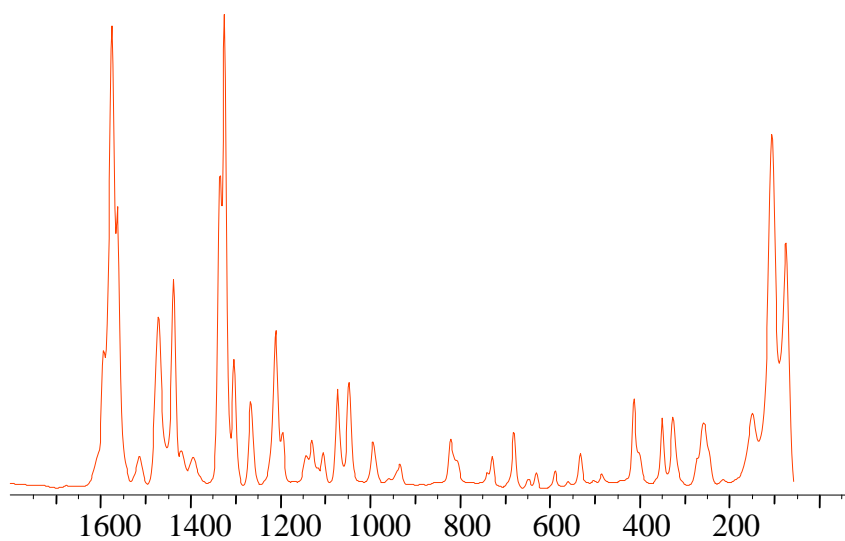
11. MILEV, S., BOSSHARD, H.R., YOLESAROV, L. Enthalpic and Entropic Effects of Salt and Polyol Osmolytes on Site-Specific Protein-DNA Association: the Integrase TM 916-DNA Complex, **Biochemistry**, v. 44, 285-293, 2005.
12. DEWYER, F.P. Iron Diol Complexes of Substituted Phenanthrolines,. **United States Patent Office**. n 331,913, 1963.
13. BU, X., YANG, M., XIAO.S.L., XU, Z.D., LIU, H. Synthesis, Crystal Structure, Antitumor Activity and DNA-Binding Study on the Mn (II) Complex of 2H-5 Hydroxy-1,2,5,-oxadiazolo[3,4-f]1,10-phenanthroline, **Journal of Inorganic Biochemistry**, v.90, 79-84, 2002.
14. SKRAUP, Z.H. and VORTMANN, G., **Monatshefte Fur Chemie**, 1882, 3, 572.
15. BLAU, F., **Monatshefte Fur Chemie**, 1898, 19, 666.
16. SUMMERS, L.,A. In: **Advances in Heterocyclic Chemistry**, v.22, Academic Press, 1978, 437 pp.
17. MOODY, C.J. The Synthesis of Ascididemin, **Tetrahedron**, v. 48, 3589,1992
18. LEHN, J.M. **Supramolecular Chemistry, Concepts and Perspectives** VCH: New York, 1995.
19. BALZANI, V.; JURIS, A.; VENTURI, M.; CAMPAGNA, S.; SERRONI, S. Luminescent and Redox-active Polynuclear Transition Metal Complexes, **Chemical Reviews**,v. 96, 759-833,1996.
20. BOLGER, J.; GOURDON, A.; ISHOW, E.; LAUNAY, J.P. Mononuclear and Binuclear Tetrapyrido[2, 3-a: 2', 3'-c: 2'', 3''-h: 2''', 3'''-f] phenazine (tpphz) Rutenium and Osmium Complexes, **Inorganic Chemistry**, v.35, 2937-2944, 1996.
21. M.R. ARKIN, E.D.A. STEMP, R.E. HOLMLIN, J.K. BARTON, A. HORMANN, E.J.C. OLSON, P.F. BARBARA, **Science**, v.273, 457, 1996

22. A. SIGEL, H. SIGEL (EDS.), **Metal Ions in Biological Systems**, Vol. 37, 2000.
23. LEITER, J., HARTWELL, J.L., KAHLER, J.S., KLINE, I., SHEAR, M.J., **Journal Natl. Cancer Inst.** v.14, 365, 1953.
24. TUSZKIEWICZ, M., PLESZCZYNSKA, E., MLOCHOWSKI, J., SKROWACEWSKA, Z. **Med. Dosw. Mikrobiol.** v. 27, 11, 1975
25. YIELDING, K.L., TOMKINS, G.M. **Biochim. Biophys. Acta.** v. 62, 327 ,1962.
26. P. RUI'Z A, R. ORTIZ A,\* , L. PERELLO' A, G. ALZUET A, M. GONZA'LEZ-A'LVAREZ A,M. LIU-GONZA'LEZ B, F. SANZ-RUI'Z B. Synthesis, Structure, and Nuclease Properties of Several Binary and Ternary Complexes of Copper(II) with Norfloxacin and 1,10 Phenanthroline, **Journal of Inorganic Biochemistry.** v. 101, 831–840, 2007.
27. N. JIME'NEZ-GARRIDO, L. PERELLO' , R. ORTIZ, G. ALZUET, M. GONZA'LEZ-A 'LVAREZ, E. CANTO'N, M. LIU-GONZA'LEZ, S. GARCI'A-GRANDA, M. PE'REZ-PRIEDE, **Journal of Inorganic Biochemistry.** v. 99, 677–689, 2005.
28. P. SCHAEFFER, J. MOLLET, J.P. AUBERT, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 54 (1965) 704–711.
29. SIGMAN, D.S., MAZUMDER, A., PERRIN M. D., **Chemical Reviews**, v. 93, 2295–2316, (1993).
30. FRIEDMAN, A. E.; CHAMBRON, J. C.; SAUVAGE, J. P.; TURRO, N. J.; BARTON, J. K. **Journal American Chemical Society**, v. 112, 4960, 1990.
31. HARTSHORN, R. M.; BARTON, J. K. **Journal American Chemical Society**, v. 114, 5919, 1992.

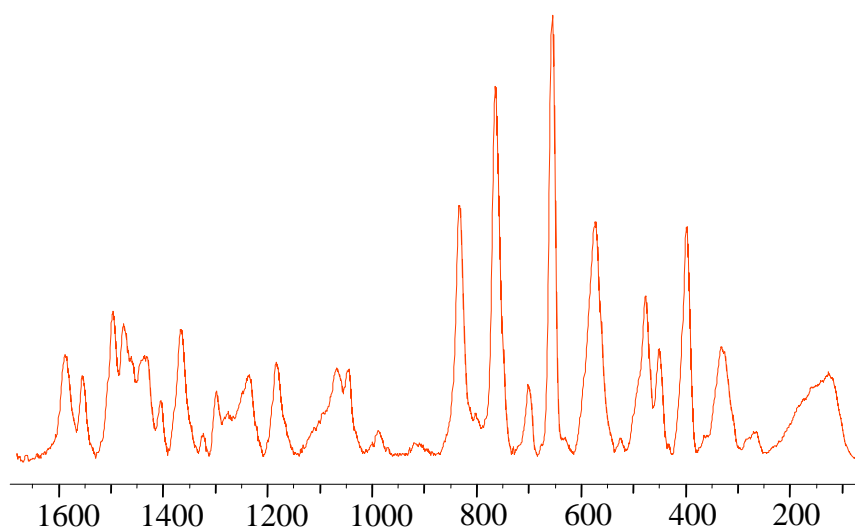
32. KANDAZ, M., YILMAZ, I., KESKIN, S., KOCA, A. Synthesis, Spectroscopy and Redox Properties of a Novel (E-E) vic-dioxime and its mono-, di- and trinuclear Complexes Bearing an 18-membered N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> Macrocyle, **Polyhedron**, v. 21, 825-834, 2002.
33. KANDAZ, M., ÇORUHLU, S.Z., A Novel (E-E)-Dioxime and its mono-, di- and trinuclear Complexes Bearing Tetradentate Octyl Sulfanyl Phenylamino Substituents. Synthesis, Characterization and Electrochemical Properties of its Transition Metal Complexes, **Transition Metal Chemistry**, v. 27, 877-883, 2002.
34. ELOFF, J.N. A Sensitive and Quick Microplate Method to Determine the Minimal Inhibitory Concentration of Plant Extract for Bacteria, **Planta Medica**, v.64, n 8, 711-713, 1998.
35. MURRAY, P. R., BARON J. E. *et al.* **Manual of clinical microbiology**, Washington, D.C. 8<sup>a</sup> edição, v 2, 2003.
36. CLSI / National Committee for Clinical Laboratory Standards. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. Fifteenth Informational Supplement M100-S15, Wayne, PA, 2005.
37. ISENBERG R., PAW, W., Synthesis, Characterization, and Spectroscopy of Dipiridocatecholate Complexes of Platinum, **Inorganic Chemistry**, v. 36, 2287-2293, 1997
38. BODIGE, S., MACDONNELL, F., Synthesis of Free and Ruthenium Coordinated 5,6-Diamino-1,10-phenanthroline. **Tetrahedron Letters**, v. 38, 8159-8160, 1997.
39. CONTE, G., BORTOLUZZI A. J., GALLARDO H., [1,2,5]Thiadiazolo[4-f][1,10]phenanthroline as a Building Block for Organic Materials. **SYNTHESIS**, v. 23, 3945-3947, 2006.

40. KLEINEWEISCHEDE, A., MATTAY, J., Synthesis of Amino- and Bis(bromomethyl)-Substituted Bi- and Tetradentate N-Heteroaromatic Ligands: Building Blocks for Pyrazino-Functionalized Fullerene Dyads. **European Journal Organic Chemistry**, 947-957, 2006.
41. OZER, M., KANDAZ M., OZKAYA, A. R., BULUT, M., GUNEY, O., Fluorescent *Vic*-dioxime-type Ligand and its Mono- and Dinuclear Complexes: The Preparation, Spectroscopy, and Electrochemistry of its Various Complexes, **Dyes and Pigments**. v. 76, 125-132, 2008.
42. NAKAMOTO, K. **INFRARED AND RAMAN SPECTRA OF INORGANIC AND COORDINATION COMPOUNDS**, WILEY-INTERSCIENCE: 3ª edição, 1978, 240 pp.
43. FARUS, O. A., BALASHEV K. P., IVANOV M. A., TKACHEVA T. A., PANOVA A. G., Preparation and Spectroscopic and Electrochemical Properties of Complexes of Dibenzo- and Dipyrrodo-Substituted 1,4-Diazines. **Russian Journal of General Chemistry**, v. 76, 311-316, 2006.
44. CROTTI, A. E. M., VESSECCHI, M., LOPES, J. L. C., LOPES, N. P., Espectrometria de Massas com Ionização por 'Electrospray': Processos Químicos Envolvidos na Formação de Íons de Substâncias Orgânicas de Baixo Peso Molecular. **Química Nova**, v. 29, n. 2, 287-292, 2006.
45. EFTHIMIADOU, K. E., SANAKIS Y., KATSAROU M., RAPTOPOULOU P. C., KARALIOTA A., KATSAROS N., PSOMAS G. Neutral and Cationic Mononuclear Copper(II) Complexes with Enrofloxacin: Structure and Biological Activity. **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 100, 1378–1388, 2006.
46. EFTHIMIADOU, E. K., KATSAROS, N., KARALIOTA, A., PSOMAS, G., Mononuclear Copper (II) Complexes with Quinolones and Nitrogen-donor Heterocyclic Ligands: Synthesis, Characterization, Biological Activity and Interaction with DNA. **Inorganica Chimica Acta**, v. 360, 4093-4102, 2007.

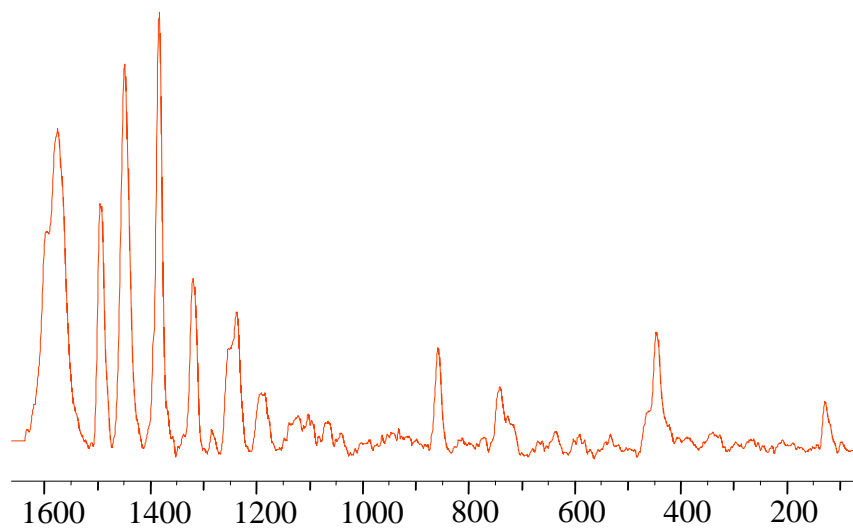
## ANEXOS



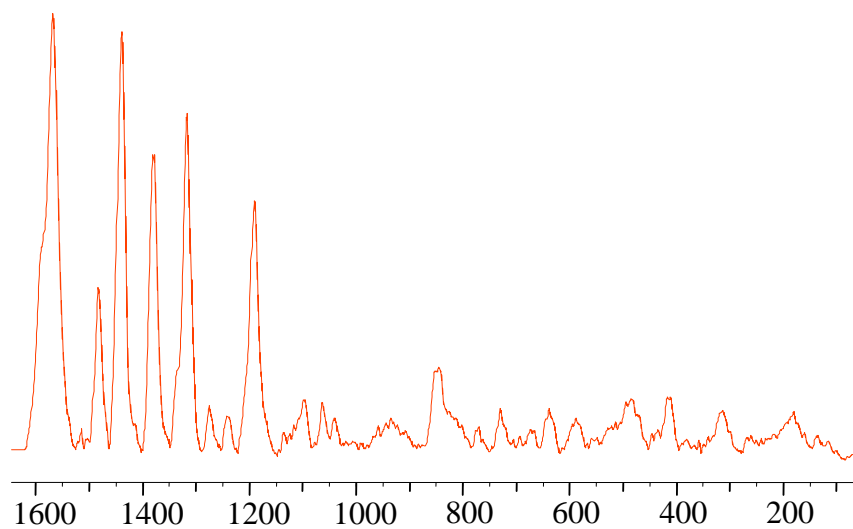
Anexo I. Espectro FT-Raman da DXM.



Anexo II. Espectro Raman do complexo Fe(II), com excitação em 632,8 nm (laser de He-Ne)

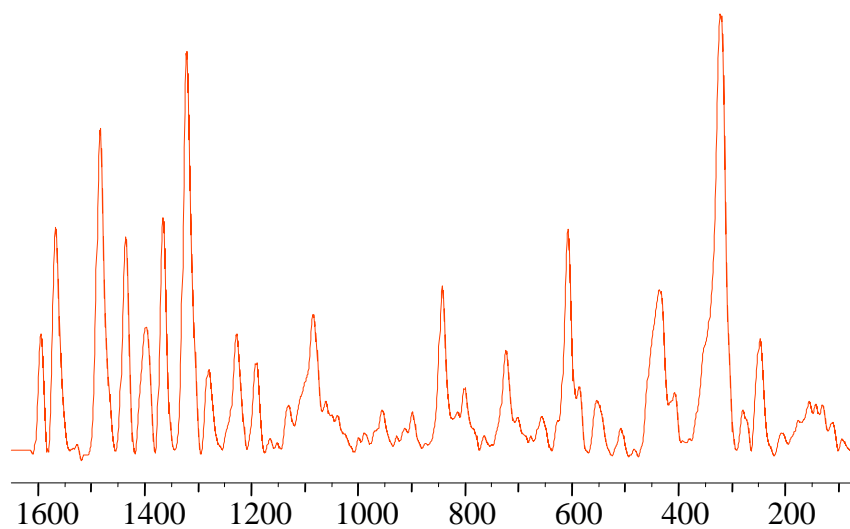


Anexo III. Espectro Raman do complexo de Co(II), com excitação em 632,8 nm (laser de He-Ne) .



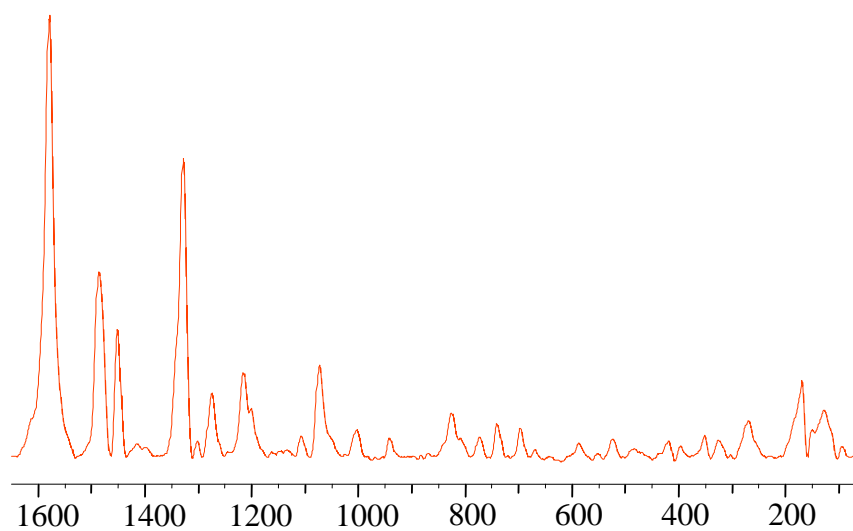
Anexo IV. Espectro Raman do complexo de Ni(II), com excitação em 632,8 nm (laser de He-Ne) .

.  
.



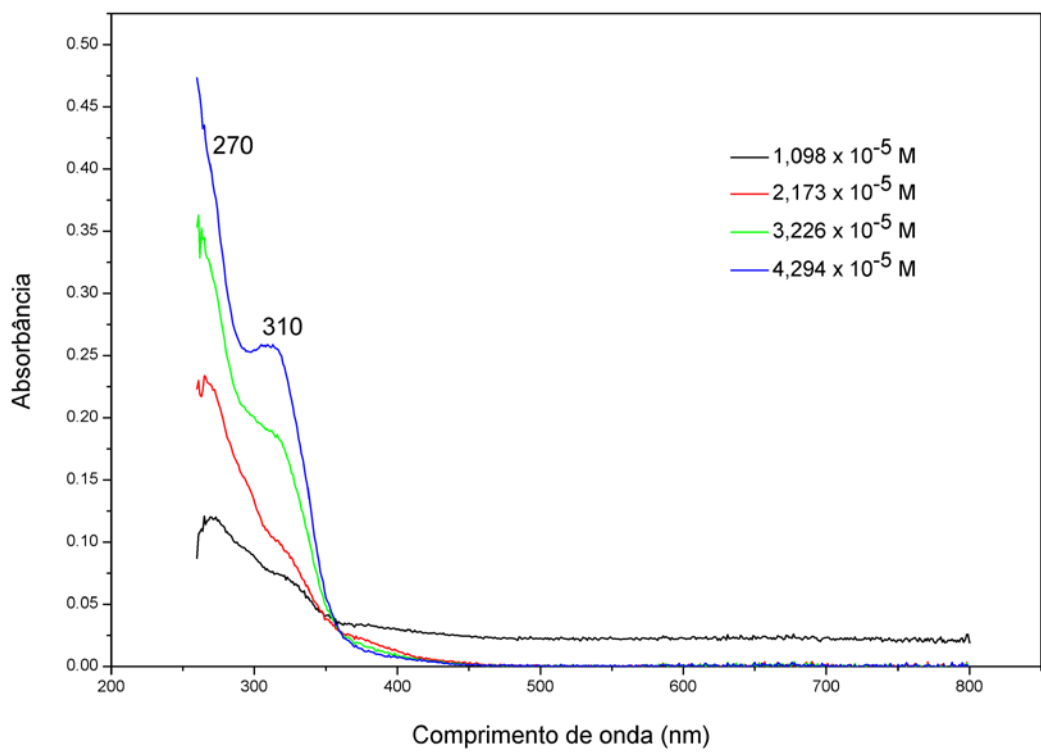
Anexo V. Espectro Raman do complexo de Cu(II), com excitação em 632,8 nm (laser de He-Ne) .

.

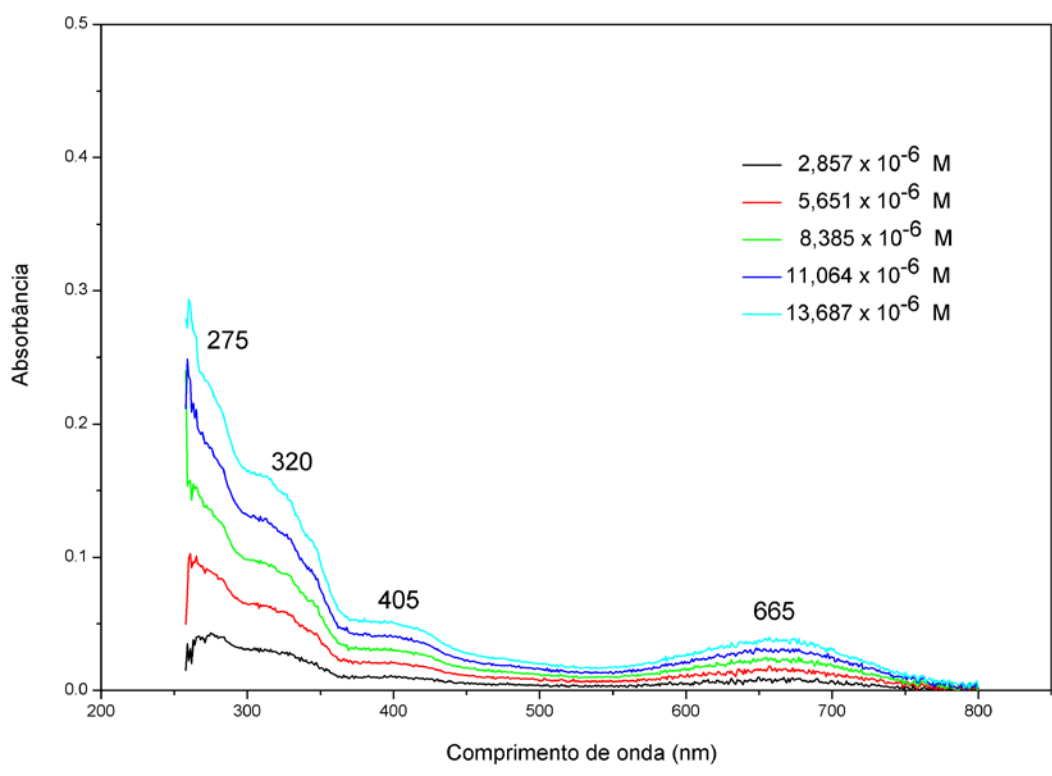


Anexo VI. Espectro Raman do complexo de Zn(II), com excitação em 632,8 nm (laser de He-Ne) .

.

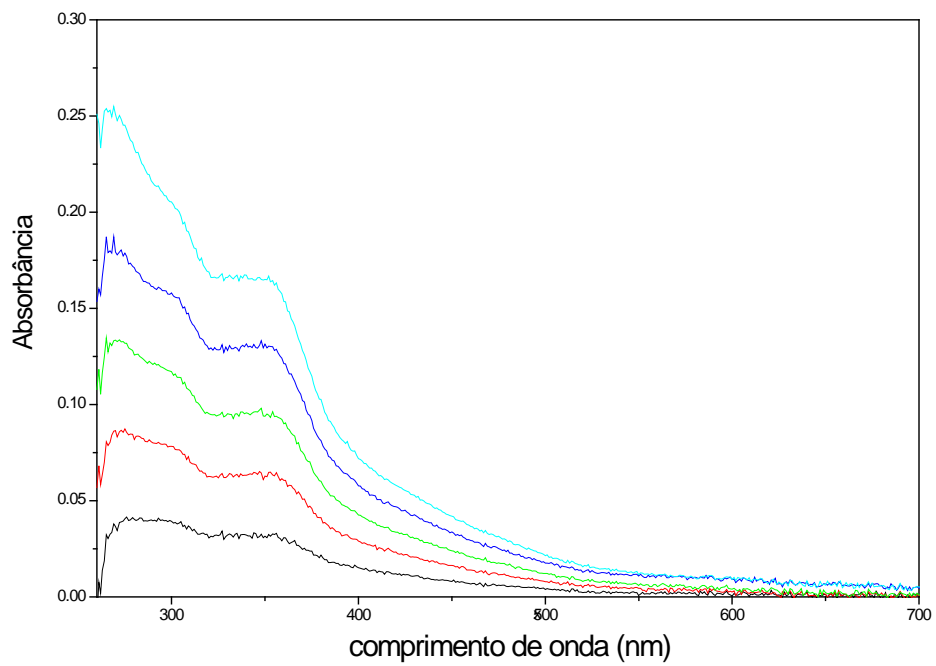


Anexo VII. Espectro UV-Vis da DXM em DMSO à 25°C.

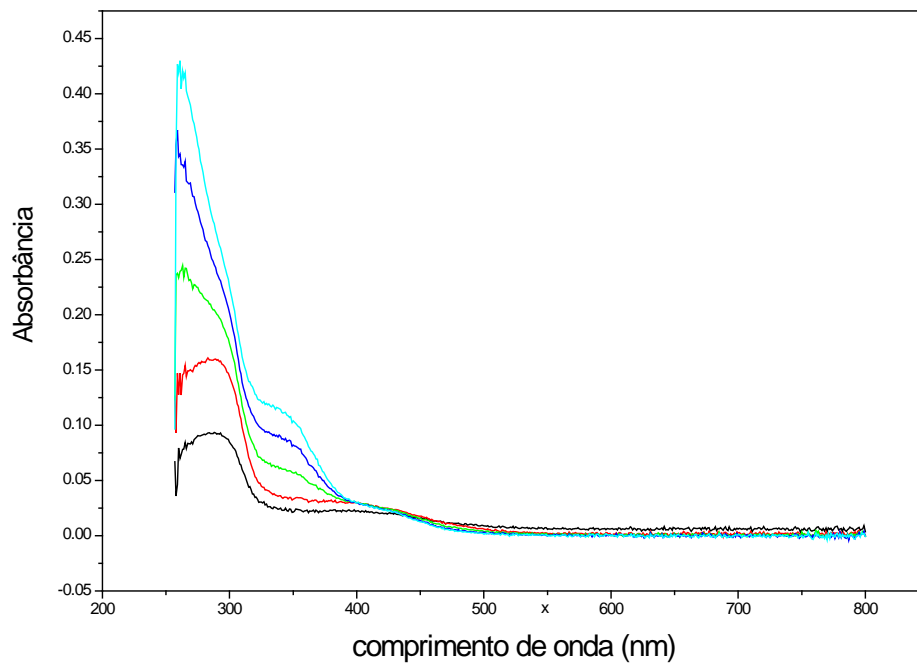


Anexo VIII. Espectro UV-Vis do complexo de Fe(II) em DMSO à 25°C.

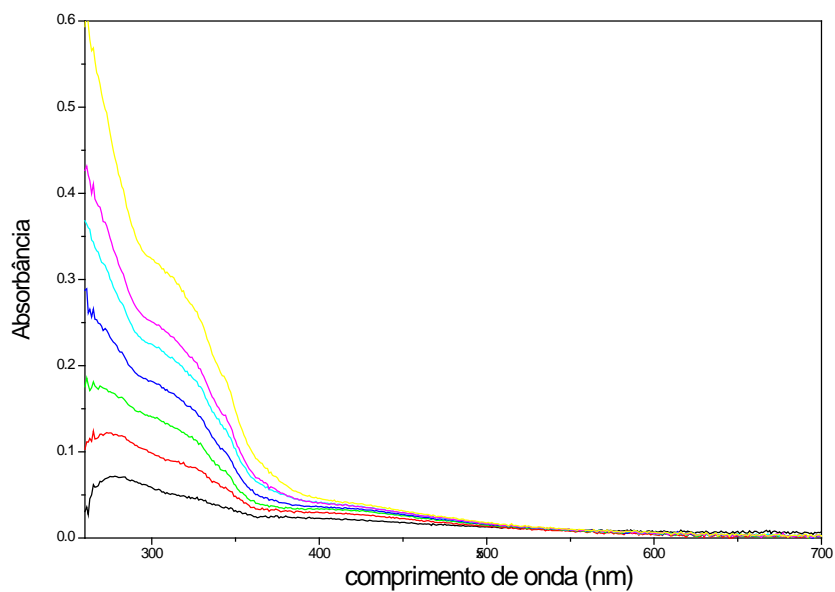




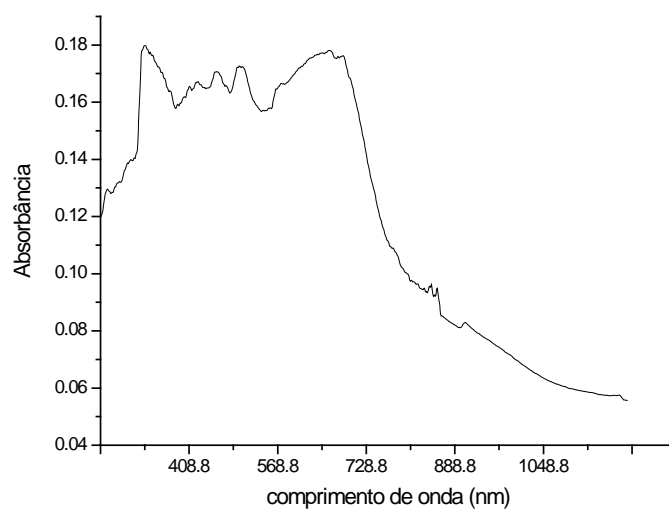
Anexo IX. Espectro UV-Vis do complexo de Co(II) em DMSO à 25°C.



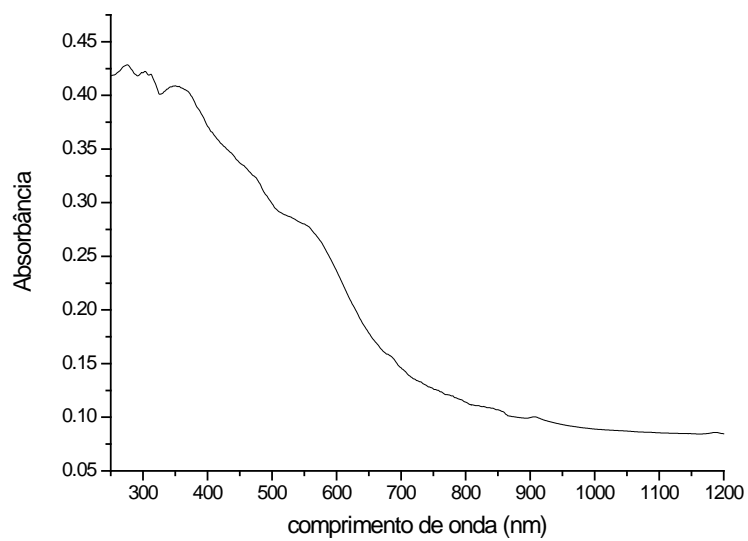
Anexo X. Espectro UV-Vis do complexo de Ni(II) em DMSO, M a 25°C.



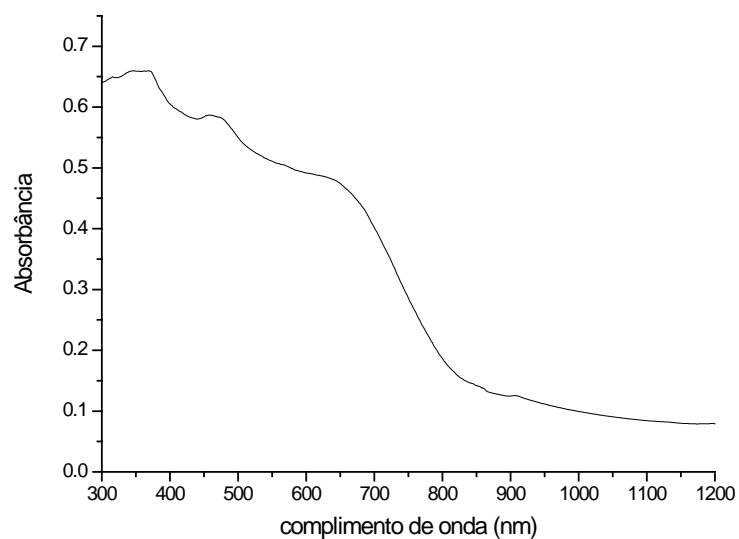
Anexo XI. Espectro UV-Vis do complexo de Cu(II) em DMSO, M a 25°C.



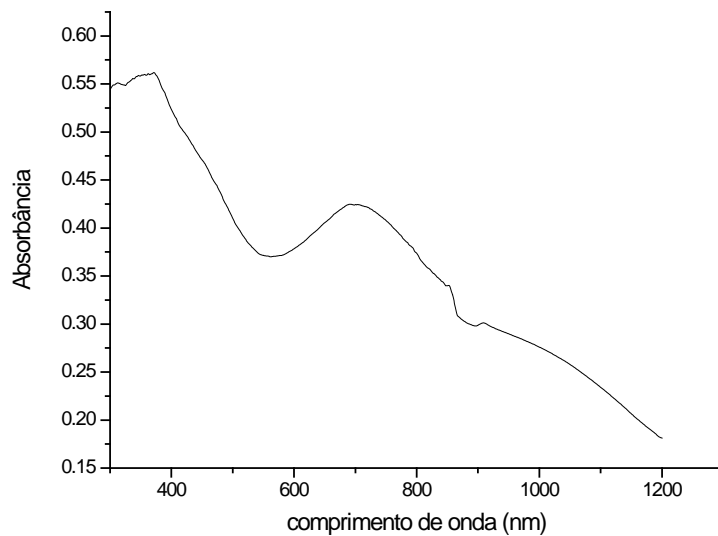
Anexo XII. Espectro UV-Vis por reflectância difusa do complexo de Fe(II).



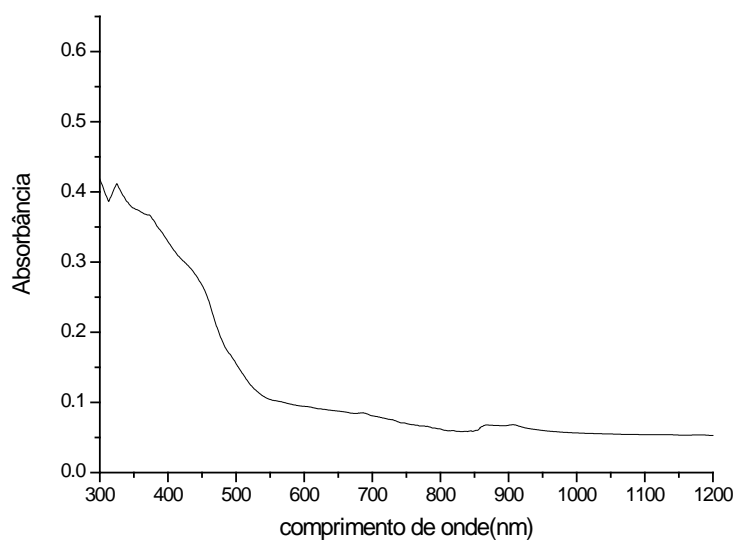
Anexo XIII. Espectro UV-Vis por reflectância difusa do complexo de Co(II).



Anexo XIV. Espectro UV-Vis por reflectância difusa do complexo de Ni(II).

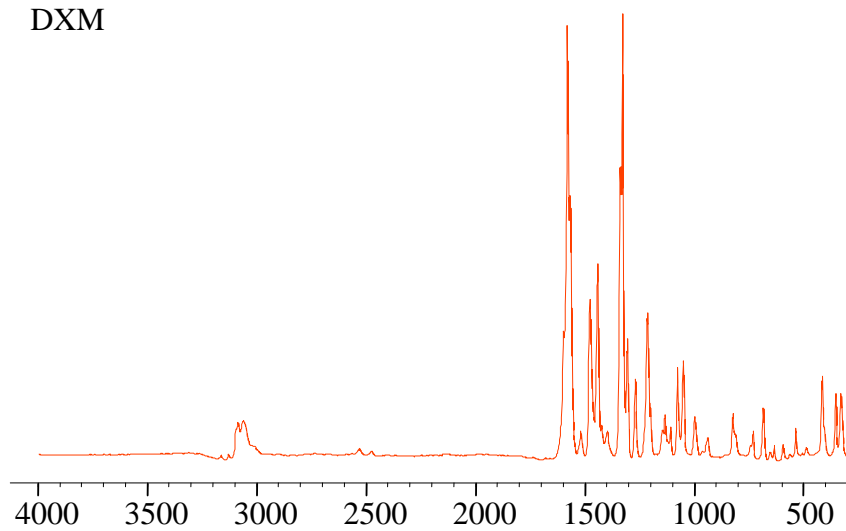


Anexo XV. Espectro UV-Vis por reflectância difusa do complexo de Cu(II).



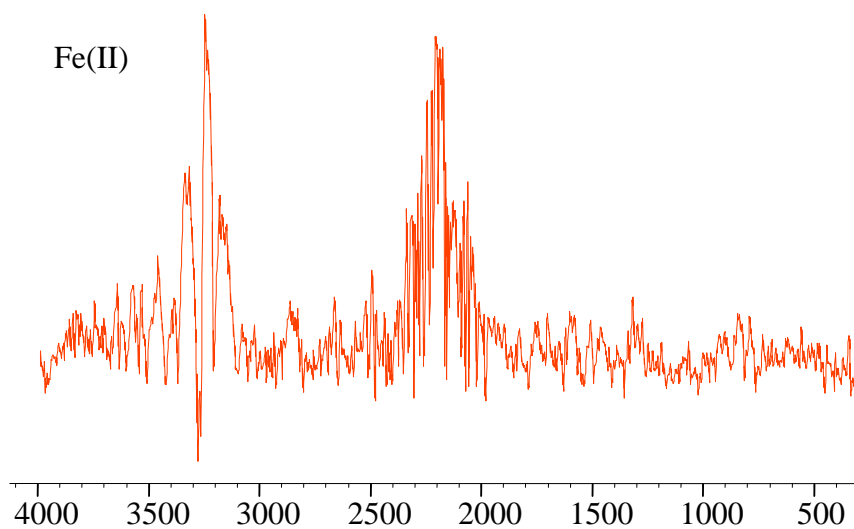
Anexo XVI. Espectro UV-Vis por reflectância difusa do complexo de Zn(II).

DXM



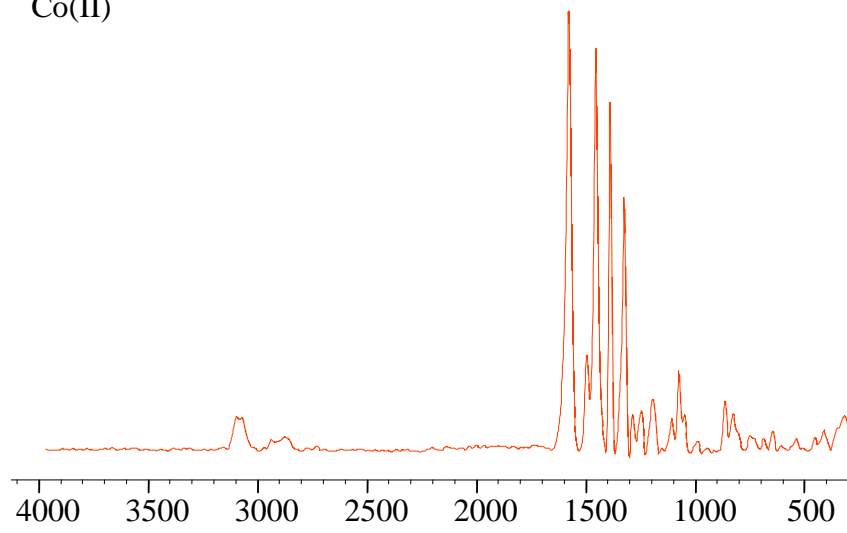
Anexo XVII. Espectro FT-Raman da DXM.

Fe(II)



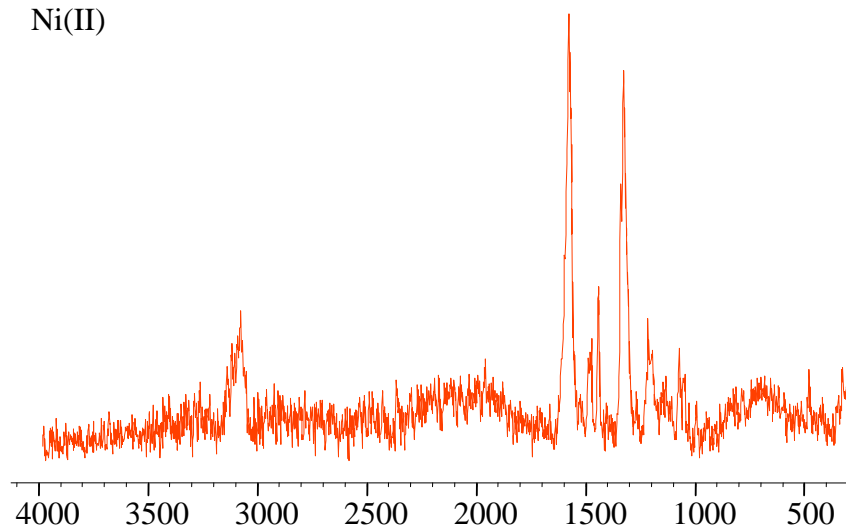
Anexo XVIII. Espectro FT-Raman do complexo de Fe(II).

Co(II)

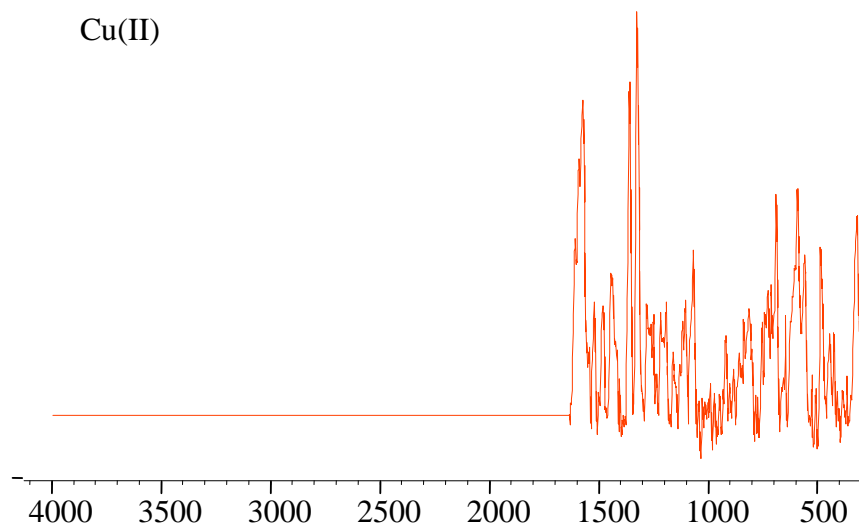


Anexo XIX. Espectro FT-Raman do complexo de Co(II).

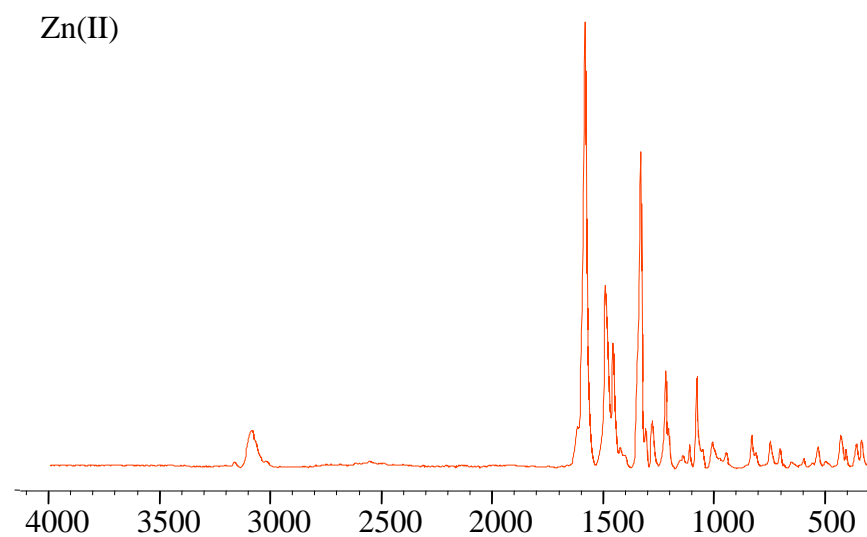
Ni(II)



Anexo XX. Espectro FT-Raman do complexo de Ni(II).



Anexo XXI. Espectro FT-Raman do complexo de Cu(II).



Anexo XXII. Espectro FT-Raman do complexo de Zn(II).





