

UNIVERSIDADE BANDEIRANTE DE SÃO PAULO  
FRANCISCO CARLOS DE ALCÂNTARA

SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE COMPOSTOS DE  
COORDENAÇÃO CONTENDO METAIS DE TRANSIÇÃO DA  
PRIMEIRA SÉRIE

SÃO PAULO  
2011

UNIVERSIDADE BANDEIRANTE DE SÃO PAULO  
FRANCISCO CARLOS DE ALCÂNTARA

SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE COMPOSTOS DE  
COORDENAÇÃO CONTENDO METAIS DE TRANSIÇÃO DA  
PRIMEIRA SÉRIE

SÃO PAULO  
2011

UNIVERSIDADE BANDEIRANTE DE SÃO PAULO  
FRANCISCO CARLOS DE ALCÂNTARA

SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE COMPOSTOS DE  
COORDENAÇÃO CONTENDO METAIS DE TRANSIÇÃO DA  
PRIMEIRA SÉRIE

Dissertação apresentada à Universidade  
Bandeirante de São Paulo, como exigência  
do Curso de Mestrado Profissional em  
Farmácia na Área de Produtos Naturais e  
Sintéticos Bioativos.

Orientadora: Profa. Dra. Regina Mara Silva  
Pereira

SÃO PAULO  
2011

Alcântara, Francisco Carlos de.

Síntese e caracterização de composto de transição contendo metais da segunda série / Francisco Carlos de Alcântara. – São Paulo: [s.n.], 2011.

62 f; il. ; 30 cm.

Dissertação de Mestrado (Pós Graduação) – Universidade Bandeirante de São Paulo, Curso de Mestrado Profissional em Farmácia na Área de Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos  
Orientadora: Profa. Dra. Regina Mara Silva Pereira

1. Atividade Cumarina, Elemento de Transição da 1º Série, Caracterização I. Título

Dedico este trabalho aos meus amados pais Erasmo José de Alcântara e Maria Josenilda de Alcântara pais de pouco conhecimento formal, mas insuperável conhecimento de vida, pais de poucas letras, mas que foram capazes de educar filhos capazes de produzir tantas letras.

Dedico ainda este trabalho a minha amada esposa Marisa Zucolin Fronteira de Alcântara, Física, Matemática e Bióloga incansável na busca pelo conhecimento, esposa dedicada e amorosa que nunca deixou de acreditar mesmo quando eu não acreditava ser possível.

Dedico este trabalho ao meu filhote Lorenzo Zucolin de Alcântara que hoje com nove aninhos me brinda todos os dias com um beijo e um eu te amo pai e que já mostra sinais de querer compreender as coisas.

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço a Deus que por muitas vezes me mostrou o difícil caminho do certo mesmo quando o fácil caminho do torto se mostrou tão atrativo.

Um especialíssimo agradecimento a minha dedicada orientadora Profa. Dra. Regina Mara Silva Pereira que incansável, tantas vezes me resgatou aos trabalhos e tantas vezes me mostrou os caminhos que deveria seguir. Por tanta fé em acreditar que eu ia conseguir, às vezes eu achava que ela estava olhando além das curvas do tempo.

Agradeço à Profa. Dra. Márcia Regina Machado dos Santos coordenadora do Programa de Mestrado Profissional em Farmácia pelos testes biológicos realizados, pelas importantes aulas de Bioética e Biossegurança, aulas que nos mostram que a bio está para servir à ética e que não somos senhores da vida de ninguém.

Ao Prof. Dr. Paulo Celso Pardi, professor de oratória invejável e de conhecimento ímpar.

Agradeço ainda à Profa. Dra. Suzana Nogueira Diniz que com sapiência e simplicidade nos passou os firmes conceitos da difícil Bioestatística.

À Profa. Dra. Cristina Eunice Okuyama que nos brindou com breves, porém importantes aulas de Bioestatística.

Ao Prof. Dr. Sergio de Mendonça e à Profa. Dra. Alexandra Sawaya (hoje Unicamp) pelas fantásticas aulas de Controle de Qualidade e os estudos de caso que iam além do senso comum.

À Profa. Dra. Maria Cristina Marcucci Ribeiro por ceder o equipamento de Cromatografia Líquida de Alta Performance (HPLC), para os nossos testes exploratórios.

Ao Prof. Dr. José Agustín Pablo Quincoces Suárez pelas inesquecíveis aulas de espectroscopia e de vida.

Ao Prof. Dr. Daniel Rettori (hoje Unifesp) que com sua mente aguçada me fez tantas perguntas em minha entrevista de admissão que me fez perceber naquele momento que eu estava entrando em um time de primeira grandeza.

Ao Ailton Rebelo gerente de operações da qualidade dos laboratórios Pfizer, pelo incentivo, compreensão e por acreditar em meu trabalho.

À Elaine Rocha gerente do laboratório de serviços analíticos dos laboratórios Pfizer, pelo apoio e por me ouvir tantas vezes.

Ao Dr. Rodrigo Valarelli (médico veterinário de primeira grandeza) gerente de desenvolvimento para a Pfizer América Latina, por compartilhar seus conhecimentos sobre saúde animal.

À Telma Silva Moreira (cientista de formulações) dos laboratórios Pfizer, pelo companheirismo, paciência e por compartilhar minhas angústias.

Ao meu grande amigo Dr. Nigel Walshe co-diretor associado do Veterinary Medicine Research and Development VMRD (hoje consultor da Pfizer Animal Health's) por me mostrar quão brilhante é o universo do conhecimento.

Ao cientista Dr. Steve Secreast meu amigo do Veterinary Medicine Research and Development VMRD em Kalamazoo Michigan, por me brindar inúmeras vezes com seu raciocínio lógico, simples e de cirúrgica precisão.

À Natalia Biazzi de Almeida (Libbs) pela disposição e grande ajuda nos momentos em que mais precisei.

Agradeço ao Fernando Gaspardi ex-aluno de iniciação científica e hoje funcionário Pfizer uma pessoa de grande valor e de grande coragem, coragem esta que o fez largar um caminho estabelecido para trilhar um novo. Pessoas como estas nos dão a certeza que teremos futuro.

Enfim, agradeço a cada uma destas pessoas aqui mencionadas pela ajuda ainda que muitas vezes sem saber.

Muito obrigado.

É muito melhor arriscar coisas grandiosas, alcançar triunfo, glória, mesmo se expondo à derrota, do que formar fila com os pobres de espírito que nem gozam muito, nem sofrem muito, porque vivem numa penumbra cinzenta que não conhece vitória nem derrota.

Theodore Roosevelt  
(1858 – 1919)

## RESUMO

FRANCISCO, C. A. **Síntese e caracterização de compostos de coordenação contendo metais de transição da primeira série.**

2011 62 f. Trabalho de Dissertação de Mestrado do - Curso de Mestrado Profissional em Farmácia na Área de Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos, Universidade Bandeirante de São Paulo, São Paulo, 2011.

O presente trabalho apresenta uma proposta para a obtenção de compostos de coordenação usando metais de transição da primeira série coordenados ao composto orgânico conhecido como 4-hidroxi-3-nitrotrocumarina.

Através deste procedimento, quatro compostos de coordenação foram sintetizados com os seguintes metais: Cobre ( $\text{Cu}^{2+}$ ), Ferro, ( $\text{Fe}^{2+}$ ) Níquel ( $\text{Ni}^{2+}$ ) e Zinco ( $\text{Zn}^{2+}$ ).

Os compostos de coordenação foram obtidos por dois métodos de purificação: por precipitação e posterior filtração a vácuo ou por meio de liofilização da solução e posterior recristalização.

Os compostos foram caracterizados por análise elementar, espectroscopia de UV/VIS, Infravermelho e Ressonância Magnética Nuclear de  $\text{H}^1$  e  $\text{C}^{13}$ .

Palavras-chave: 4-hidroxi-3-nitrotrocumarina, compostos de coordenação, síntese, metais de transição.

## ABSTRACT

FRANCISCO, C. A. **Synthesis and characterization of coordination compounds containing transition metals of the first series.**

2011 62 f. Trabalho de Dissertação de Mestrado do - Curso de Mestrado Profissional em Farmácia na Área de Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos, Universidade Bandeirante de São Paulo, São Paulo, 2011.

This present work shows a proposal of the coordination of transition metal ions with an organic compound known as 4-hydroxy-3-nitrocoumarin. Through these procedures four compounds were synthesized with metal ions Cu (II), Fe (II), Ni(II), and Zn (II). These compounds could be obtained by two different way, by precipitation and subsequent vacuum filtration, or by liophylization of solution mixture reaction and recrystalisation.

The compounds were characterized by elementary analysis, spectroscopy UV / VIS, Infrared by Attenuated Total Reflectance (ATR) and Nuclear Magnetic Resonance of H<sup>1</sup> and C<sup>13</sup>.

Keywords: 4-hydroxy-3-nitrocoumarin, coordination compounds, Transition metals

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura -1	Imagem de Alfred Werner	18
Figura -2	Diagrama de uma balança de Gouy	20
Figura -3	Proposta de mecanismo de ação da cisplatina	21
Figura -4	Estrutura do ácido cinâmico ou <i>cis</i> -o-hidrocinâmico	22
Figura -5	Estrutura básica das cumarinas	23
Figura -6	Cumarinas com atividades farmacológicas	24
Figura -7	Desenho esquemático de um espectrofotômetro	28
Figura -8	Transições eletrônicas mais comuns.	29
Figura -9	Parte do espectro eletromagnético no infravermelho	30
Figura -10	Vibrações fundamentais para moléculas triatômicas	32
Figura -11	Vibrações de estiramento resumo das principais absorções	32
Figura -12	Blindagem diamagnética	34
Figura -13	Esquema simplificado para análise elementar de C e H .	35
Figura -14	Esquema para equipamento magnético	39
Figura -15	Equipamento magnético montado segundo o esquema	39
Figura -16	4H3NC-Fe capturado pelos imãs	47
Figura -17	4H3NC-Cu capturado pelos imãs	47
Figura -18	4H3NC-Ni capturado pelos imãs	48
Figura -19	4H3NC-Zn capturado pelos imãs.	48
Figura -20	Espectro Eletrônico de 4H3NC <b>1, 2, 3 e 4</b>	50
Figura -21	Estrutura Esquemática do equilíbrio de 4H3NC	51
Figura -22	Esquema de configuração eletrônica $d^6$ e $d^5$ .	53
Figura -23	Possíveis estruturas para os complexos	54
Figura -24	Espectro IV do reagente de partida 4H3NC.	Anexo 1.1
Figura -25	Espectro IV do composto coordenado com Fe (II) (1)	Anexo 1.2
Figura -26	Espectro IV do composto coordenado com Ni (II) (2)	Anexo 1.3
Figura -27	Espectro IV do composto coordenado com Zn (II) (3)	Anexo 1.4
Figura -28	Espectro IV do composto coordenado com Cu (II) (4)	Anexo 1.5
Figura -29	Espectro RMN $^1\text{H}$ Comp. (1) em DMSO deuterado	Anexo 2.1
Figura -30	Espectro RMN $^1\text{H}$ Comp. (2) em DMSO deuterado	Anexo 2.2
Figura -31	Espectro RMN $^1\text{H}$ Comp. (3) em DMSO deuterado	Anexo 2.3

Figura -32	Espectro RMN $^1\text{H}$ Comp. (4) em DMSO deuterado	Anexo 2.4
Figura -33	Espectro RMN $^{13}\text{C}$ $\{^1\text{H}\}$ Comp. (3) em DMSO deuterado	Anexo 2.5
Figura -34	Espectro RMN $^{13}\text{C}$ $\{^1\text{H}\}$ Comp. (4) em DMSO deuterado	Anexo 2.6

## LISTA DE TABELAS

Tabela-1	Equipamentos utilizados no experimento	38
Tabela-2	Reagentes utilizados no experimento	40
Tabela-3	Termos descritivos da solubilidade	43
Tabela-4	Solubilidade para o reagente 4 Hidróxi-3-nitrocumarina	43
Tabela-5	Solubilidade para o composto coordenado com ferro	44
Tabela-6	Solubilidade para o composto coordenado com cobre	44
Tabela-7	Solubilidade para o composto coordenado com níquel	44
Tabela-8	Solubilidade para o composto coordenado com zinco	45
Tabela-9	Ponto de fusão para o reagente de partida e os compostos	46
Tabela-10	Dados de análise elementar	49
Tabela-11	Bandas da espectroscopia no infravermelho	52

## LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

$\mu\text{m}$	Micrometro
$\mu\text{M}$	Micromolar
$^{\circ}\text{C}$	Grau Celsius
ATR	Espectroscopia de reflectância total atenuada
EDTA	Ácido Etilenodiamino tetra – acético
FDA	Food and Drug Administration
g	Gramma
IV	Espectroscopia de infravermelho
kg	kilograma
LD <sub>50</sub>	Dose letal para 50% da população em teste
LV	Leishmaniose visceral
mg	Miligramma
mL	Mililitro
mM	Milimolar
NC	Número de coordenação
NCS <sup>-</sup>	Íon tiocianato
nm	Nanômetro
pH	Potencial hidrogeniônico
ppm	Parte por milhão
RMN <sup>13</sup> C	Ressonância magnética nuclear de carbono 13
RMN <sup>1</sup> H	Ressonância magnética nuclear de hidrogênio
TMS	Tetrametilsilano
UV	Espectroscopia campo do ultravioleta
VIS	Espectroscopia no campo do visível
VMRD	Veterinary medicine research and development
$\mu\text{g}$	Microgramma

## LISTA DE SIMBOLOS

A	Absorbância
C	Concentração
c	Velocidade da luz
D	extensão do caminho ótico da célula de fluxo ou da cubeta
MHz	Megahertz
n	Constante de Planck
T	Transmitância
UV <sub>Cutoff</sub>	Região limítrofe de absorção de solventes
$\lambda$	Comprimento de onda em nm

## SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO .....	17
2. REVISÃO DA LITERATURA .....	22
3. TÉCNICAS ANALÍTICAS PARA CARACTERIZAÇÃO DOS COMPLEXOS ....	28
___3.1 ESPECTROSCOPIA UV/VIS .....	28
___3.2 Espectroscopia de Infravermelho.....	30
___3.4. Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN).....	33
___3.5 Análise Elementar .....	34
4 JUSTIFICATIVA .....	36
5 OBJETIVO.....	37
6. MATERIAIS E MÉTODOS.....	38
___6.1. EQUIPAMENTOS .....	38
___6.1. 1. EQUIPAMENTO PARA AVALIAÇÃO DE SUSCETIBILIDADE MAGNÉTICA .....	39
___6.2 REAGENTES .....	40
___6.3. SÍNTESE DOS COMPLEXOS DE 4-HIDROXI-3-NITROCUMARINA.....	41
___6.4. PREPARO DAS AMOSTRAS PARA ANÁLISE .....	42
___6.4.1 ESPECTROSCOPIA NO UV-VIS .....	42
___6.4.2 ESPECTROSCOPIA NO INFRAVERMELHO.....	42
___6.4.3. PREPARO DAS AMOSTRAS PARA AVALIAÇÃO DA SOLUBILIDADE	42
8. CONCLUSÕES .....	55
9. REFERÊNCIAS.....	56
12. ANEXOS .....	62

## 1. INTRODUÇÃO

Podemos definir um composto de coordenação como aquele contendo um átomo ou um íon central ao qual estão ligados moléculas neutras ou íons. Nesses compostos, o átomo central é usualmente, um metal de transição. (**FARIAS, 2009 p.11**).

Os compostos de coordenação podem ter se originado em tempos remotos, assim por estar tão longínqua sua origem, não há um consenso entre os historiadores da química em definir qual foi o primeiro composto de coordenação sintetizado.

Segundo **FARIAS, (2009)** se não levarmos em consideração o rigor científico e considerarmos os corantes a base de alizarina como compostos de coordenação, esta descoberta remontaria aos tempos bíblicos. Contudo, avaliando este aspecto do ponto de vista do rigor científico, considera-se o tetramin cobre (II),  $[\text{Cu}(\text{NH}_3)_4]^{2+}$ , como primeiro composto de coordenação totalmente inorgânico a ter sua descoberta reportada.

Os compostos de coordenação, também podem ser conhecidos como complexos. Esta denominação teve sua origem dada à natureza destes compostos em não obedecer às regras de valência estabelecidas na época.

Esta aparente desobediência se tornou um grande desafio para os químicos da época. Somente em 1893 com o revolucionário trabalho de Alfred Werner (1866 – 1919) foi que muitos problemas foram elucidados.

Werner teve como grande opositor à sua teoria o químico dinamarquês Sophus Mads Jorgensen (1837 – 1914). Jorgensen, mais velho que Werner, era um químico que punha sua força científica na experimentação a fim de comprovar as teorias estabelecidas. Werner, mais jovem, foi capaz de revolucionar conceitos de uma ciência que até então e em alguns pontos não era completamente entendida.

Porém é importante mencionar que esta grande disputa travada entre estes dois grandes ícones da química de coordenação, aconteceu dentro do campo da ciência e das paredes dos laboratórios, deixando para nós um exemplo de disputa científica que elavam o saber e o espírito.

Werner lançou suas revolucionárias idéias no artigo publicado em 1893. Apenas em 1914, ou seja, 21 anos depois, com a síntese de composto de coordenação com atividade óptica, nos quais a molécula ligante não apresentava

átomos de carbono, a saber, os sais de tris[tetraamino- $\mu$ -dihidroxo-cobalto(III)], conseguiu-se silenciar os últimos críticos de sua teoria, que se estabeleceu então definitivamente. Os sais de tris[tetraamino- $\mu$ -dihidroxo-cobalto(III)] foram preparados pela primeira vez por Jorgensen. (**FARIAS 2008 p. 37**)

Em 1893, quando foi lançada a teoria de coordenação de Werner, ainda não se tinha muito conhecimento a respeito do elétron, nem se postulou a teoria de valência. (**FARIAS, 2009**).

Podemos resumir as proposições da teoria de Werner nos seguintes postulados:

A maioria dos elementos possui uma valência primária, relacionada ao estado de oxidação e uma valência secundária, relacionada ao número de coordenação;

Todos os elementos tendem a satisfazer tanto às valências primárias quanto às valências secundárias;

As valências secundárias estão dirigidas para posições fixas no espaço.



Figura 1. Alfred Werner quando do recebimento do prêmio Nobel.

Fonte: <http://www.chemistryexplained.com/Va-Z/Werner-Alfred.html>, acessado 03/12/2010.

As sínteses de compostos de coordenação normalmente são realizadas em temperaturas não muito altas e sem o uso de sofisticados equipamentos para tal. Segundo **FARIAS 2009**, os compostos de coordenação estão presentes na maioria dos processos químicos que envolvem espécies inorgânicas.

Muitos processos industriais importantes ao nosso dia a dia estão relacionados com a química de coordenação.

Também se deve observar que, devido à complexidade dos compostos de coordenação há uma variação muito grande entre as suas propriedades físicas e químicas. Pode-se verificar que alguns destes compostos quando dissolvidos, dissociam-se em suas espécies constituintes enquanto outros permanecem com os ligantes coordenados aos metais.

Sob o ponto de vista da estabilidade térmica alguns são estáveis apenas em baixas temperaturas enquanto outros mantêm suas identidades mesmo a altas temperaturas, podendo até serem volatilizados. Alguns dos complexos que têm metais de transição como átomo central são paramagnéticos, enquanto os que têm elementos representativos como átomo central são sempre diamagnéticos. Além disso, muitos dos que são formados pelos metais de transição são coloridos; já os formados pelos elementos representativos são brancos, a não ser que se apresentem cor devido aos seus ligantes. (**FARIAS, 2009 p.21**).

Quanto às propriedades magnéticas é importante observar que estas freqüentemente são usadas em estudos sobre compostos de coordenação, como indicadores das forças de interação entre os átomos centrais e os ligantes constituintes dessas substâncias **FARIAS, (2009)**.

Todas as substâncias apresentam propriedades magnéticas. As substâncias ditas diamagnéticas são aquelas que são ligeiramente repelidas na presença de um campo magnético forte. O diamagnetismo existe em todos os materiais, mas é tão fraco que normalmente não pode ser observado quando o material possui uma das outras duas propriedades, o ferromagnetismo e o paramagnetismo (**KOTZ, 1998**) As substâncias que tendem alinhar os dipolos magnéticos atômicos de seus átomos com um campo magnético externo é dita paramagnética, e sofrem atração atraídas por um campo magnético forte. Quando estes dipolos magnéticos estão fortemente unidos pode ocorrer o fenômeno do ferromagnetismo. (**KOTZ, 1998**)

Há dois métodos comuns para medir a suscetibilidade magnética: os métodos de Faraday e de Gouy. O método de Faraday é útil para medidas em um cristal único muito pequeno, mas ocorrem dificuldades de ordem prática, porque as forças envolvidas são muito pequenas.

O método de Gouy é o usado na maioria das vezes. Nesse método a amostra pode estar presente na forma de um longo bastão do material, na forma de solução ou de um tubo de vidro empacotado com o material pulverizado. (LEE, 1996).

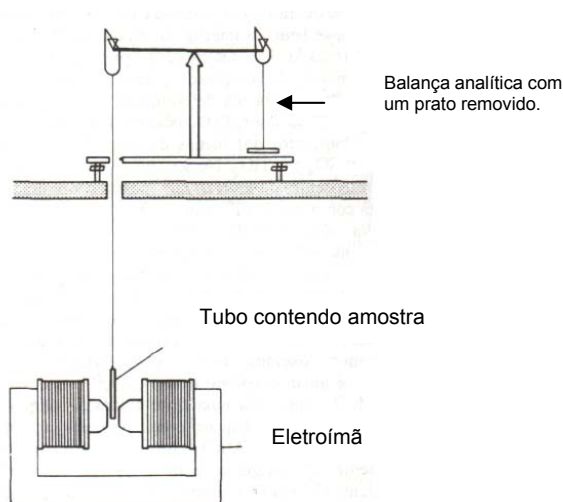


Figura 2. Diagrama de uma balança magnética de Gouy.  
Fonte: (LEE, 1996)

Sabe-se que muito compostos de coordenação são coloridos. A cor se deve a presença de orbitais *d* e *f* semi-preenchidos. A cor também pode variar em função do ligante usado e ainda depende do número de ligantes e da geometria do composto obtido. Já os compostos dos elementos dos blocos *s* e *p* são quase sempre brancos.

É importante observar que alguns dos compostos obtidos com metais de transição são brancos. Por exemplo, o sulfato de zinco,  $ZnSO_4$ , e o dióxido de titânio  $TiO_2$ . No composto de zinco não é possível promover elétrons dentro do nível *d*, pois o íon  $Zn(II)$  possui configuração  $d^{10}$ .

Embora pesquisas envolvendo fármacos vêm sido tradicionalmente desenvolvidas no campo da química orgânica, pesquisas científicas na busca de novas drogas a base de compostos de coordenação vem crescendo nas últimas décadas (FARREL et al, 1984; PEREIRA et al, 2007; CRAIG et al 2009).

Podemos destacar entre estas contribuições o tratamento de alguns tipos de câncer com a cisplatina, um complexo de coordenação planar, hidrossolúvel com um átomo central de platina circundado por dois átomos de cloro e dois grupos amônia, sua ação é análoga à dos agentes alquilantes. Quando penetra na célula, os íons de cloreto sofrem dissociação, deixando um complexo diamino-platina reativo para sofrer reação de adição de duas moléculas de água, o que permite uma interação mais efetiva com o DNA. Isso produz ligações cruzadas intrafilamentos provavelmente entre N7 e O6 de moléculas adjacentes de guanina e citosina e, portanto em desnaturação local da cadeia de DNA, Figura 3 (RANG, 2001).

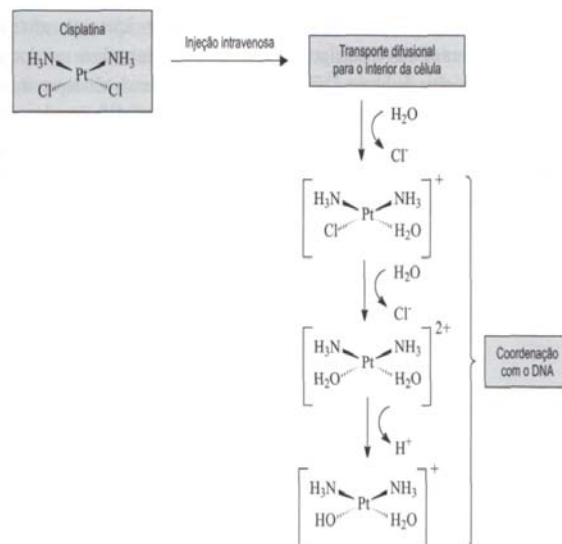


Figura 3. Proposta de mecanismo de ação da cisplatina.  
Fonte: (FARIAS, 2009)

## 2. REVISÃO DA LITERATURA

As cumarinas são lactonas ou ésteres internos de hidroxiácidos, que aparecem com relativa frequência nas essências, devido a seu poder aromatizante, mesmo quando em pequenas quantidades, porém outras são inodoro, como é o caso da metil-umbeliferona, bergaptol **(REZENDE et al, 2004)**.

A mais freqüente lactona é certamente a cumarina, lactona do ácido cumarínico ou *cis*-o-hidroxicinâmico (ver Figura 4). Em virtude da sua constituição espacial, este ácido não se encontra no estado livre, pois lactoniza-se com extrema facilidade; entretanto, isso não ocorre com o seu isômero *trans*, o ácido cumarínico, estável e frequente na natureza **(ROCHA et al, 2008)**

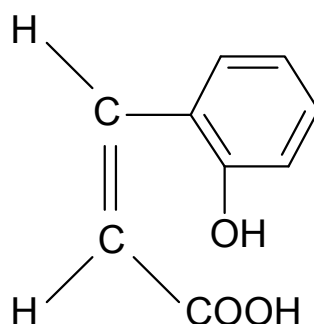


Figura 4. Estrutura do ácido cinâmico ou *cis*-o-hidrocinâmico.  
Fonte: (*Wikipedia/modificada 28/set/2010*)

A Cumarina tem como seu representante mais simples a 1,2-benzopirona, a palavra cumarina tem origem no *cumaru* palavra de origem caribenha que é o nome popular de *Dipteryx odorata* **(CANUTO et al, 2006)**.

O *cumaru* também é conhecido como fava-tonka, e é encontrado no norte do Brasil na casca do caule e nas sementes de *Amburana cearensis* A.C. Smithe **(CANUTO et al, 2006)**.

São conhecidas até o momento cerca de 1.300 cumarinas isoladas de fontes naturais **(EPIFANO et al, 2009)**. Abaixo está representado a estrutura básica da cumarina

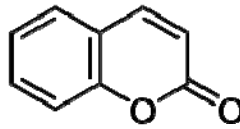


Figura 5. Estrutura básica da cumarina  
Fonte: Wikipedia/modificada em 28/05/2011

Entre as cumarinas destacam-se os derivados da 4-hidróxi-cumarina, descoberto durante a investigação de uma doença hemorrágica no gado, alimentado com trevo-de-cheiro-amarelo fermentado (*Melilotus officinalis*) (Sanderson et al, 1986) . Estes estudos entre outros levaram à descoberta da ação anticoagulante do dicumarol , o qual hoje é utilizado com medicamento em animais (ANVISA 2005). Esse foi o primeiro fármaco com essa ação por via oral e constituiu o modelo para o desenvolvimento de uma classe de anticoagulantes com o núcleo básico da 4-hidróxi-cumarina, do qual deriva fármacos importantes como a varfarina.

A procura por medicamentos de origem vegetal tem conduzido a um renovado interesse farmacêutico em cumarinas, cromonas e xantonas, pelo fato dessas substâncias mostrarem atividades farmacológicas de interesse e relevantes (**NAZARI et al, 2011; CHEN et al, 2004**).

A seguir na Figura 6 estão mostradas algumas cumarinas que se destacam por suas atividades farmacológicas cientificamente comprovadas.

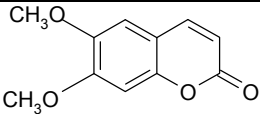
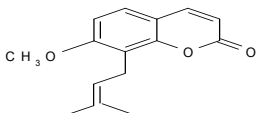
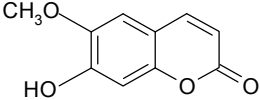
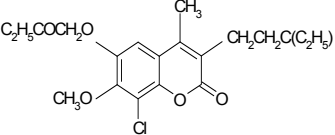
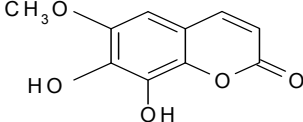
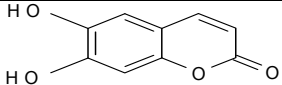
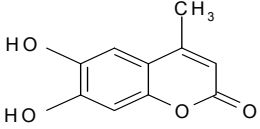
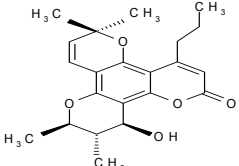
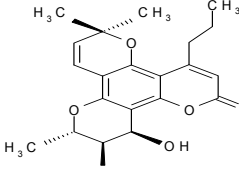
Estrutura	Nome	Ação farmacológica
	Escoparona	Atividades imunossupressora, relaxante vascular, hipolipidêmica e hipotensora.
	Ostol	Resposta hipotensora de curta duração em cães, inibidor de agregação plaquetária, atividade relaxante da musculatura lisa cardíaca
	Escopoletina	Atividade antiespasmódica
	Cloricromeno	Atividade vasodilatadora, espasmolítica e antitrombótica
	Fraxentina	Poderosos inibidores da peroxidação lipídica, além de eliminarem o ânion radical superóxido e quelarem o íon ferro.
	Esculetina	
	Metilesculetina	
	Calanolídeo A	Inibem a replicação <i>in vitro</i> HIV-1 por inibição da atividade enzimática da DNA-polimerase dependente e da DNA-polimerase dependente de RNA, presente no vírus.
	Calanolídeo B	

Figura 6. Cumarinas com atividades farmacológicas comprovadas cientificamente.  
 Fonte: Adaptado de (DE MORAIS et al, 2005)

Estudos com cumarinas ou extratos de plantas, que conhecidamente possuem cumarinas na sua composição, têm demonstrado efeitos animadores no tratamento de doenças parasitárias. A *Vernonia brachycalyx*, umas das espécies conhecidas das mais de 1000 no mundo de *Veromia*. Estas espécies de planta possuem na sua composição sesquiterpenos, lactonas, cumarinas, dentre outros compostos orgânico. São conhecidas por apresentarem atividades carcinogênicas e antiparasitárias (**CHRISTENSEN et al, 1997**).

O composto 7-geraniloxicoumarina também chamado de aurapten, pertencente a classe das cumarinas extraído a partir de uma espécie de Rutácea *Esenbeckia febifuga* (**NAPOLITANO et al, 2004**). O extrato orgânico desta planta foi obtido a partir de 404,7 g de folhas secas usando como solvente de extração o hexano. Após a purificação por meio de cromatografia líquida e o uso de vários solventes, obteve-se 47 mg de 7-geraniloxicoumarina. Este composto apresentou significativa inibição de crescimento do parasita tropical *Leishmania major*, com uma  $DL_{50}$  de  $30\mu\text{M}$ . A *Leishmania major* provoca manifestações clínicas graves em seres humanos e é endêmica nas regiões tropicais e subtropicais (**NAPOLITANO, et al 2004**).

Nos estudos de Creaven 2007, dois compostos cumarinicos cumarina-6,7-dioxiacéticoácido ( $\text{cdoaH}_2$ ) e 4-metilcumarina-6,7-dioxiacéticoácido (4-Mecdo $\text{aH}_2$ ), além dos respectivos complexos de cobre (II) e manganês (II),  $[\text{Cu}(\text{cdoa})(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot 1,5\text{H}_2\text{O}$ ,  $[\text{Cu}(4\text{-Mcdoa})(\text{H}_2\text{O})_2]$ ,  $[\text{Mn}(\text{cdoa})(\text{H}_2\text{O})_2]$ , e  $[\text{Mn}(4\text{-Mcdoa})(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot 0,5 \text{H}_2\text{O}$  foram sintetizados. Os complexos foram submetidos a testes para avaliar a capacidade antimicrobiana contra microorganismo, incluindo os resistentes a metilcilinas. Os microorganismos testados foram: *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* e *Candida albicans*. Os complexos obtidos apresentaram atividade anti *Staphylococcus aureus*, o qual é resistente a meticilina (MRSA) com uma concentração inibitória mínima de ( $\text{MIC}_{80} = 12,1 \mu\text{M}$ ) e contra *E. Coli* ( $\text{MIC}_{80} = 14,9 \mu\text{M}$ ) e *Patonea agglumerans* ( $\text{MIC}_{80} = 12,6 \mu\text{M}$ ) Observou-se ainda que alguns complexos apresentaram atividade contra a *Candida albicans* a uma concentração inibitória mínima de ( $\text{MIC}_{80} = 22 \mu\text{M}$ ), muito próxima da concentração inibitória mínima do cetoconazol agente antifúngico comercializado que apresenta uma concentração inibitória mínima de ( $\text{MIC}_{80} = 25\mu\text{M}$ ) (**CREAVEN, et al 2007**).

No trabalho de Thaiti 2007, os complexos de cumarina-3-carboxílico-ácido (C-3-COOH) foram testados em uma linhagem de célula carcinogênica humana

derivada (A-498 and Hep-G2) e os resultados obtidos sugerem que complexação com prata promove um aumento significativamente a citotoxicidade da cumarina-3-carboxílico-ácido (C-3-COOH).

As atividades antifúngica, citotóxica e hemolítica de 40 cumarinas foram avaliadas frente às espécies fúngicas: *Candida albicans*, *Aspergillus fumigatus* e *Fusarium solani*, três linhagens de células tumorais humanas do tipo Caco-2 (adenocarcinoma colo retal), HCT-8 (adenocarcinoma ileocecal) e HEP-2 (carcinoma epidermóide de laringe) e eritrócitos humanos do grupo sanguíneo “O” Rh positivo.

Neste trabalho foram testadas as cumarinas simples (monossubstituídas, dissusstituídas e trissusstituídas), as cumarinas preniladas, as furano e piranocumarinas. Para cada uma destas cumarinas foram determinadas as concentrações inibitórias mínimas. Entretanto a atividade antifúngica e atividade citotóxica para as cumarinas testadas não podem ser considerados significantes quando comparados com os fármacos antifúngicos e com os antineoplásicos utilizados como controles positivos (**BRENZAN, et al. 2007**). O que leva a crer que as cumarinas isoladas até o momento podem até promover inibição antifúngica ou antiparasitária em sua forma natural, porém não apresentam atividade superior aos fármacos encontrados no mercado.

As parasitoses, principalmente em países em desenvolvimento são doenças negligenciadas. As grandes companhias farmacêuticas não têm interesse em desenvolver medicamentos para tais doenças e esta falta de interesse pode estar ligada ao fato de tais doenças atingirem, na sua maioria, populações de baixa renda.

O gênero *Leishmania* agrupa espécies de protozoários unicelulares, digenéticos (heteroxenos), parasitos pertencentes à ordem *Kinetoplastida* e à família *Trypanosomatidae*, encontrada nas formas flageladas promastigotas, no trato digestivo dos hospedeiros invertebrados e amastigota, semiflagelo livre, parasito intracelular obrigatório do sistema fagocítico mononuclear dos hospedeiros vertebrados (**BRENZAN, et al. 2007**).

A leishmaniose tegumentar constitui um problema de saúde pública em 88 países, distribuídos em quatro continentes (Americas, Europa, África e Ásia), com registro anual de 1 a 1,5 milhões de casos. É considerada pela Organização Mundial da Saúde (OMS), como uma das seis mais importantes doenças infecciosas, pelo seu alto coeficiente de detecção e capacidade de produzir deformidades.

A organização mundial da saúde estima que existem 12 milhões de pessoas infectadas com cerca de 350 milhões pessoas em risco.

No Brasil, a Leishmaniose Tegumentar Americana (LTA) é uma das afecções dermatológicas que merece mais atenção devido a sua magnitude, assim como pelo risco de ocorrência de deformidades que pode produzir no ser humano. Além disso pode levar ao envolvimento psicológico com reflexos no campo social e econômico, uma vez que, na maioria dos casos, pode ser considerada uma doença ocupacional **(MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2007)**.

Apesar da falta de interesse das grandes companhias farmacêuticas, existe tratamento disponível para as afecções provocadas pela leishmaniose sendo o antimoniato de meglumina (um antimoniato pentavalente) a droga de primeira escolha **(MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2007)**. Porém esta droga tem graves efeitos secundários causados pela quimioterapia.

Assim a descoberta de novas classes de inibidores parasitários pode ser um passo importante para atuar como substituinte destas drogas ou atuando como coadjuvante no tratamento da leishmaniose.

Com base no conhecimento do potencial farmacológico das cumarinas objetivou-se neste trabalho sintetizar complexos de metais de transição da primeira série de transição, ferro, cobre, níquel e zinco contendo 4-hidroxi-3-nitrocumarina, com o intuito de potencializar suas propriedades farmacológicas.

### 3. TÉCNICAS ANALÍTICAS PARA CARACTERIZAÇÃO DOS COMPLEXOS

#### 3.1 ESPECTROSCOPIA UV/VIS

O espectrofotômetro ultravioleta visível simples é composto de uma fonte de luz, um monocromador e um detector. A fonte de luz consiste de uma lâmpada de deutério que emite radiação eletromagnética na região ultravioleta do espectro e uma lâmpada de tungstênio, que emite radiação na região do visível eletromagnético. O monocromador pode ser composto por uma rede de difração, cuja função é separar os feixes de luz nos comprimentos de onda componentes.

Um sistema de fendas focaliza o comprimento de onda desejado na cela da amostra então luz que atravessa a cela de amostra chega ao detector, que registra a intensidade da luz transmitida  $I$ . (Figura 7)

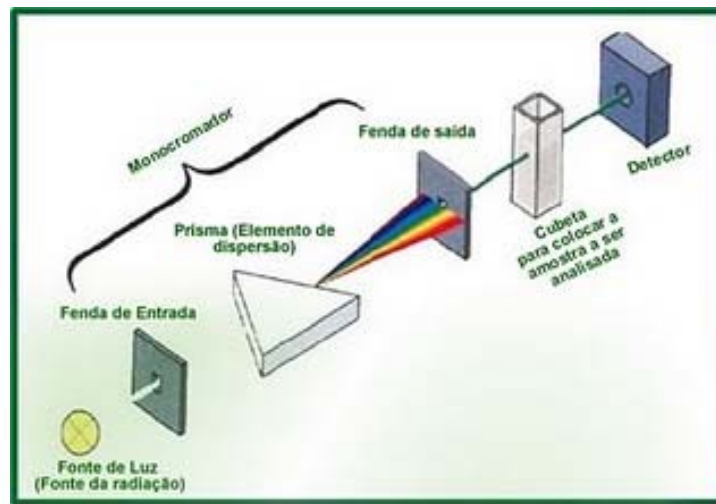


Figura 7: Desenho esquemático de um espectrofotômetro.

Fonte :[www.google.com.br/arrespiravel.blogspot.com](http://www.google.com.br/arrespiravel.blogspot.com)

Os detectores podem ser constituídos tubos fotomultiplicadores ou de fotodiodos.

Em um instrumento típico de feixe duplo, a luz que emana da fonte é dividida em dois feixes: de amostra e de referência. Quando não há cela de amostra no feixe de referência, conclui-se que a luz detectada é igual à intensidade da luz entrando na amostra,  $I_0$ .

As excitações eletrônicas acontecem quando uma radiação contínua atravessa um prisma, uma parte da radiação pode ser absorvida. Se isso ocorrer, a radiação residual, ao atravessar um prisma, produzirá um espectro com intervalos transparentes, denominado espectro de absorção. Como resultado da absorção de energia, átomos ou moléculas passam de um estado de energia mais baixa (inicial ou estado fundamental) para um estado de maior energia (estado excitado).

A radiação eletromagnética absorvida tem energia exatamente igual à diferença de energia entre os estados excitado e o fundamental (Figura 8). Quando uma molécula absorve energia, um elétron é promovido de um orbital ocupado para um orbital desocupado de maior energia potencial. Em geral, a transição mais provável é do orbital ocupado de maior energia (HOMO) para o orbital desocupado de menor energia (LUMO). As diferenças de energia entre níveis eletrônicos na maioria das moléculas variam de 125 a 650 kJ/mol (quilojoules por mol).

Na maioria das moléculas orgânicas, os orbitais ocupados de menor energia são os orbitais  $\sigma$ , que correspondem às ligações  $\sigma$ .

Os orbitais  $\pi$  ficam em níveis de energia um pouco mais altos, e os dos pares isolados, ou orbitais não ligantes ( $n$ ), ficam em energia ainda mais altas. Os orbitais desocupados, ou antiligantes ( $\pi^*$  e  $\sigma^*$ ), são aqueles de maior energia (**PAVIA, 2010**).

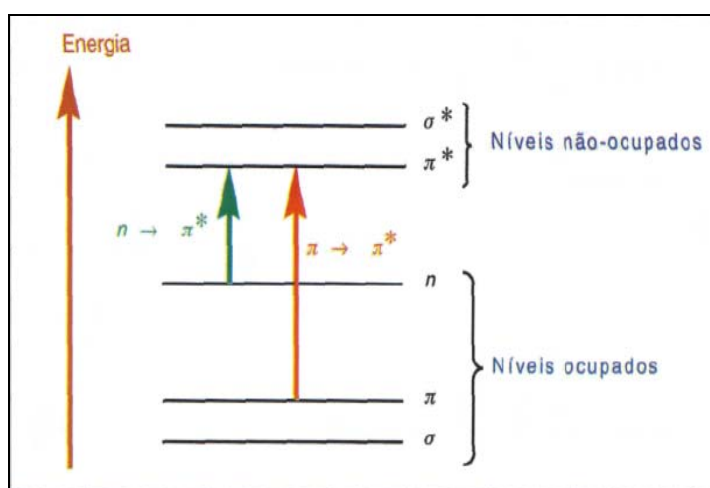


Figura 8. Transições eletrônicas mais comuns.  
Fonte: (CONSTANTINO, 2008)

### 3.2 Espectroscopia de Infravermelho

Quase todos os compostos que tem ligações covalentes, sejam orgânicos ou inorgânicos, absorvem várias freqüências de radiação na região do infravermelho do espectro eletromagnético. Essa região envolve comprimentos de onda maiores do que aqueles associados à luz visível, que vão de 400 a 800 nm aproximadamente ( $1 \text{ nm} = 10^{-9} \text{ m}$ ), mas menores do que aqueles associados a micro-ondas, que são maiores que 1 mm. A região vibracional do infravermelho, que inclui radiação com comprimentos de ondas ( $\lambda$ ) entre  $2,5 \mu\text{m}$  e  $25 \mu\text{m}$  ( $1 \mu\text{m} = 10^{-6} \text{ m}$ ), também conhecida como infravermelho médio é utilizada na caracterização de compostos orgânicos e inorgânicos.

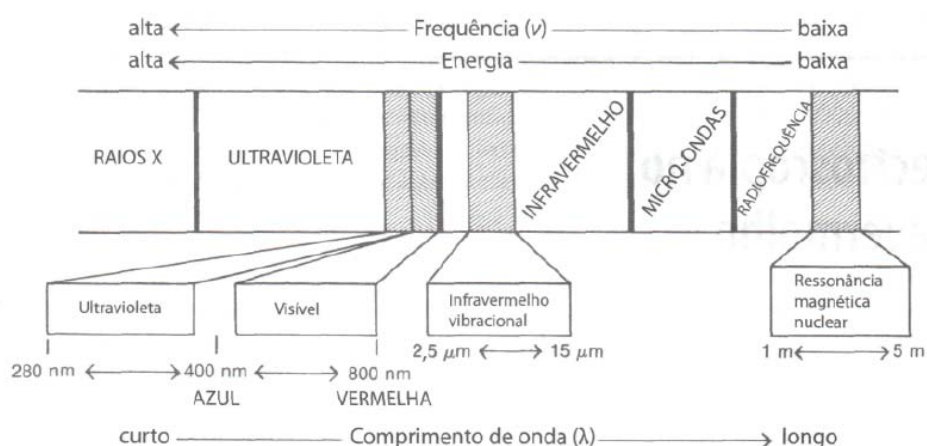


Figura 9. Parte do espectro eletromagnético mostrando a relação no infravermelho

Fonte: (PAVIA, 2010)

Na região do infravermelho médio a unidade mais utilizada é o número de onda ( $\bar{\nu}$ ) que é em  $\text{cm}^{-1}$ .

As moléculas, quando absorvem radiação no infravermelho, são excitadas para atingir um estado de maior energia vibracional. A absorção de radiação no infravermelho é, como outros processos de absorção, um processo quantizado.

Uma molécula absorve apenas freqüências (energias) selecionadas de radiação do infravermelho. A absorção de radiação no infravermelho corresponde a alterações de energia da ordem de 8 a 40 kJ/mol. A radiação nessa faixa de energia corresponde à faixa que engloba freqüências vibracionais de estiramento e dobramento das ligações na maioria das moléculas mais covalentes. No processo de

absorção são absorvidas as freqüências de radiação no infravermelho que equivalem às freqüências vibracionais naturais da molécula em questão, e a energia absorvida serve para aumentar a amplitude dos movimentos vibracionais das ligações na molécula.

Porém, nem todas as ligações em uma molécula são capazes de absorver energia no infravermelho, mesmo que a freqüência da radiação seja exatamente igual à do movimento vibracional, apenas as moléculas que têm um momento de dipolo que muda como uma função do tempo são capazes de absorver radiação no infravermelho.

Como cada tipo de ligação tem sua própria freqüência natural de vibração, e como dois tipos idênticos de ligações em dois diferentes compostos estão em dois ambientes levemente diferentes, os padrões de absorção no infravermelho em duas moléculas de estruturas diferentes nunca são exatamente idênticos. Apesar de as freqüências absorvidas nos dois casos poderem ser iguais, jamais os espectros infravermelhos (os padrões de absorção) de duas moléculas diferentes serão idênticos.

Assim, o espectro infravermelho pode servir para moléculas, da mesma forma que impressões digitais servem para seres humanos. Quando se comparam os espectros infravermelhos de duas substâncias que se acredita serem idênticas, pode-se descobrir se elas são, de fato, idênticas.

Se os espectros infravermelhos coincidirem pico a pico (absorção a absorção), na maioria das vezes as duas substâncias serão idênticas. Um segundo uso, ainda mais importante, do espectro infravermelho é fornecer a informação estrutural de uma molécula (**PAVIA, 2010**)

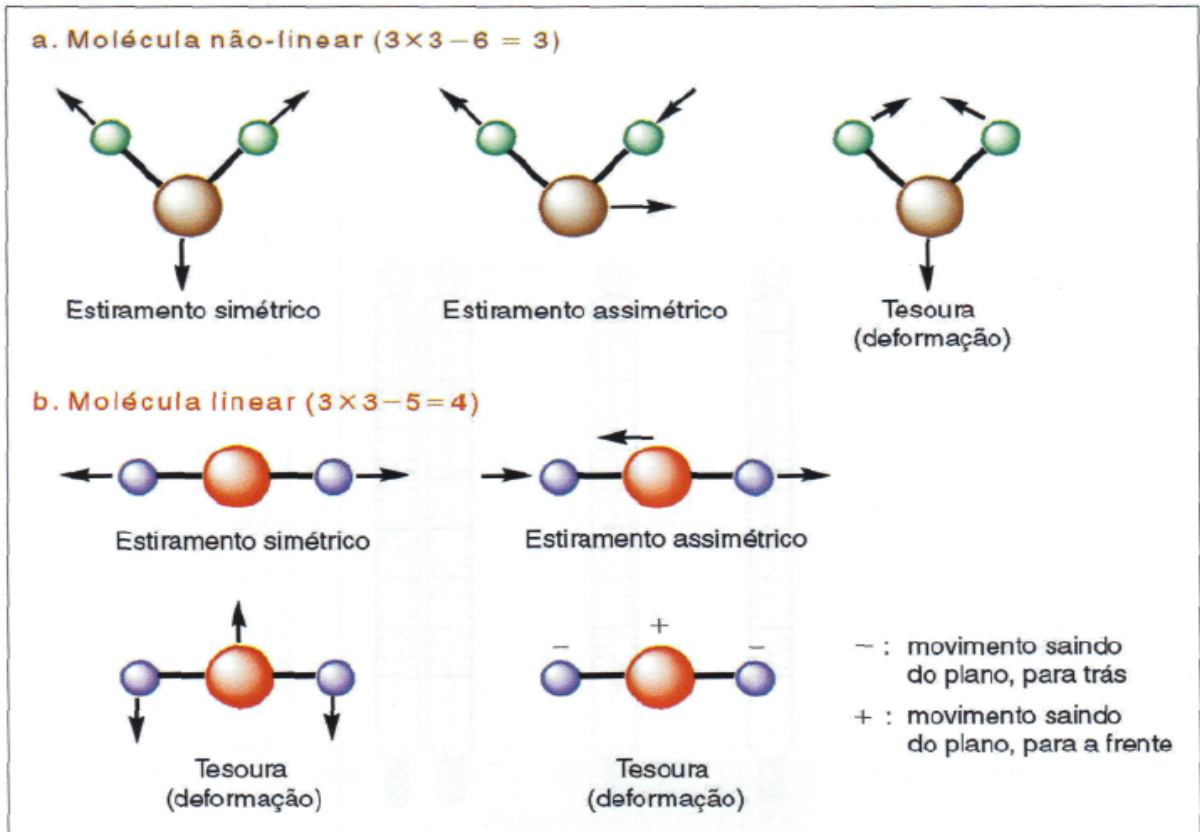


Figura 10. Vibrações fundamentais para moléculas triatômicas.  
Fonte: (CONSTANTINO, 2008)

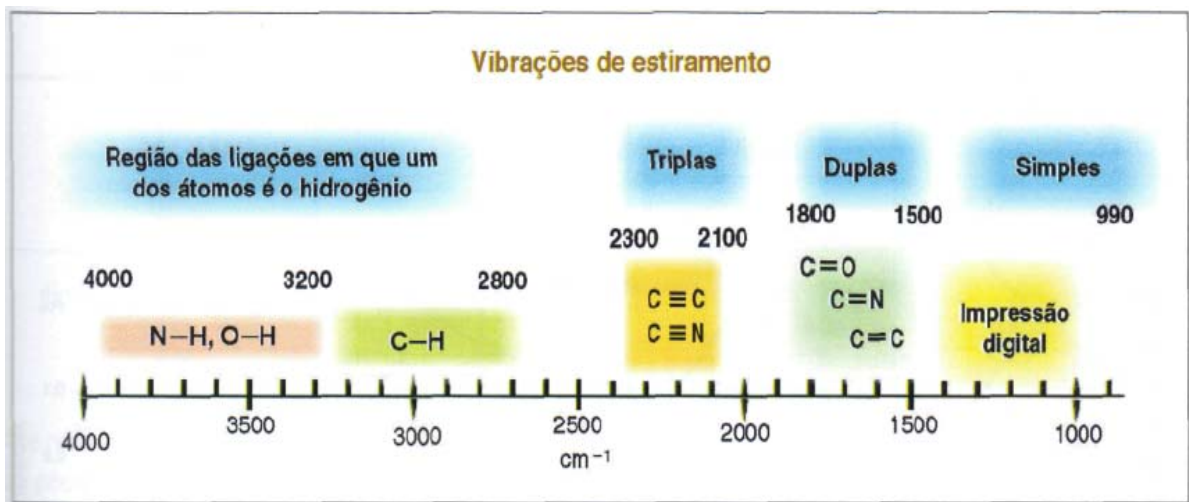


Figura 11. Vibrações de estiramento resumo das principais absorções  
Fonte: (CONSTANTINO, 2008)

### 3.4. Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN)

A ressonância magnética nuclear (RMN) é um método espectroscópico ainda mais importante para um químico do que a espectroscopia no infravermelho.

Vários núcleos podem ser estudados pelas técnicas de RMN, mas os mais comumente disponíveis são hidrogênio  $^1\text{H}$  e carbono  $^{13}\text{C}$ . Enquanto a espectroscopia no infravermelho (IV) revela os tipos de grupos funcionais presentes em uma molécula, a espectroscopia de RMN oferece informações sobre o número de átomos magneticamente distintos do isótopo estudado.

Por exemplo, quando se estudam núcleos de hidrogênio (prótons), é possível determinar o número de cada um dos diferentes tipos de prótons não equivalentes, assim como obter informações a respeito da natureza do ambiente imediato de cada tipo. Podem-se determinar informações semelhantes a respeito dos núcleos de carbono.

A combinação de dados de IV e RMN é, muitas vezes, suficiente para determinar completamente a estrutura de uma molécula desconhecida.

O Fenômeno de ressonância magnética nuclear ocorre quando núcleos alinhados com um campo aplicado são induzidos a absorver energia e a mudar a orientação de spin em relação ao campo aplicado. A absorção de energia é um processo quantizado, e a energia absorvida deve ser igual à diferença de energia entre os dois estados envolvidos.

A ressonância magnética nuclear é de grande utilidade porque nem todos os prótons de uma molécula têm ressonância exatamente na mesma frequência. Essa variabilidade se deve ao fato de que os prótons de uma molécula são rodeados por elétrons e estão em ambientes eletrônicos e, por conseqüência, magnético levemente diferentes em relação aos outros. As densidades eletrônicas de valência variam de um próton para outro. Os prótons são blindados pelos elétrons que os rodeiam. Em um campo magnético aplicado, os elétrons de valência dos prótons são forçados a circular. Essa circulação, chamada de corrente diamagnética, gera um campo magnético de direção oposta ao campo magnético aplicado (Figura 12).

Pode-se ver a circulação de elétrons ao redor de um núcleo como algo similar ao fluxo de uma corrente elétrica em um fio elétrico.

Pelas leis da física, sabemos que o fluxo de uma corrente através de um fio induz um campo magnético. Em um átomo, a corrente diamagnética local gera um campo magnético secundário, induzido, que tem direção oposta ao campo magnético aplicado.

Como resultado de anisotropia diamagnética, cada próton da molécula é blindado contra o campo magnético em uma amplitude que depende da densidade eletrônica ao seu redor.

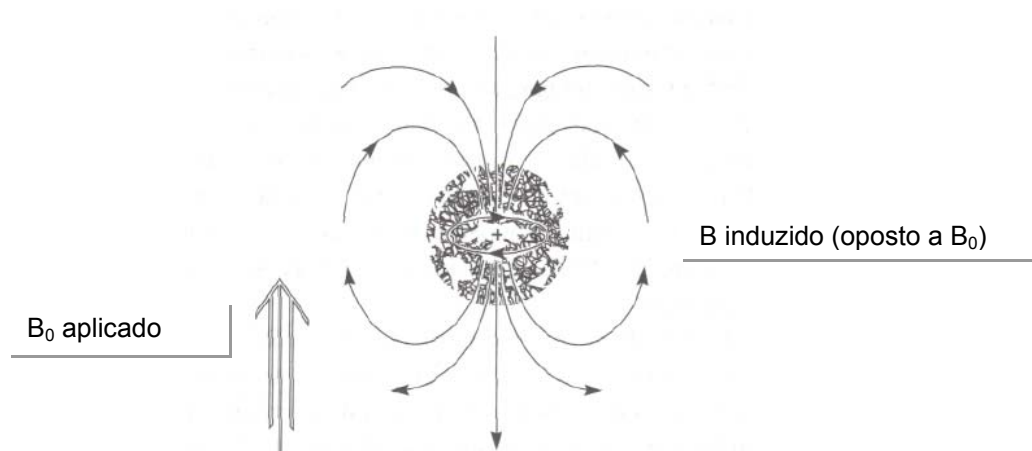


Figura 12. Blindagem diamagnética de um núcleo causada pela circulação de elétrons de valência.  
Fonte: (PAVIA, 2010)

### 3.5 Análise Elementar

Os elementos mais importantes dos compostos orgânicos são o carbono e o hidrogênio e sua análise quantitativa é feita por combustão. Fazendo-se o composto reagir com óxido de cobre fortemente aquecido. Então, para absorver a água esta passa através de um tubo contendo uma substância higroscópica que não absorva  $\text{CO}_2$  (perclorato de celulose é a mais comumente usado). Em seguida, os gases passam através de alguma substância básica que transforma o  $\text{CO}_2$  em carbonato sólido, como por exemplo cal sodada, que é uma mistura de óxido e cálcio e hidróxido de sódio ou hidróxido de sódio em amianto, um produto comercialmente denominado "ascarite".

As medidas das quantidades dos gases têm que ser feitas com muita precisão, por isso a análise requer vários cuidados para fornecer bons resultados. Precisa-se ter certeza de que todo o gás formado na reação foi transferido para os tubos que contêm a substância higroscópica e a base que captura  $\text{CO}_2$ . Para isso é

necessário provocar a combustão sob corrente de gás inerte, He por exemplo, e a corrente de gás deve ser ininterrupta para arrastar todos os gases da reação para os tubos contendo as substâncias que os absorvem. Os gases formados na combustão são passados através de óxido de cobre aquecido para garantir a combustão completa. Em seguida os gases passam através de cobre metálico aquecido, cuja principal função é reduzir óxidos de nitrogênio a nitrogênio elementar,  $N_2$ , caso a amostra contenha este elemento.

Os tubos contendo  $MgClO_4$  e cal sodada devem ser cuidadosamente pesados, antes e depois do processo. A diferença dará a massa de  $H_2O$  e de  $CO_2$  formados na combustão.

Atualmente existem aparelhos bem mais sofisticados para fazer estas análises e com quantidade de substâncias tão pequenas quanto 1 mg, mas basicamente, o processo usado por esses aparelhos é o mesmo.

A principal diferença é que os gases que saem da injeção, são injetados em cromatógrafo gasoso e sua quantidade é medida pela área sob os picos do cromatograma. Conhecendo-se a massa de  $CO_2$  e de  $H_2O$  produzidas na reação de combustão, é possível calcular a porcentagem em cada um dos elementos C e H que está presente na amostra **(CONSTANTINO, 2008)**.

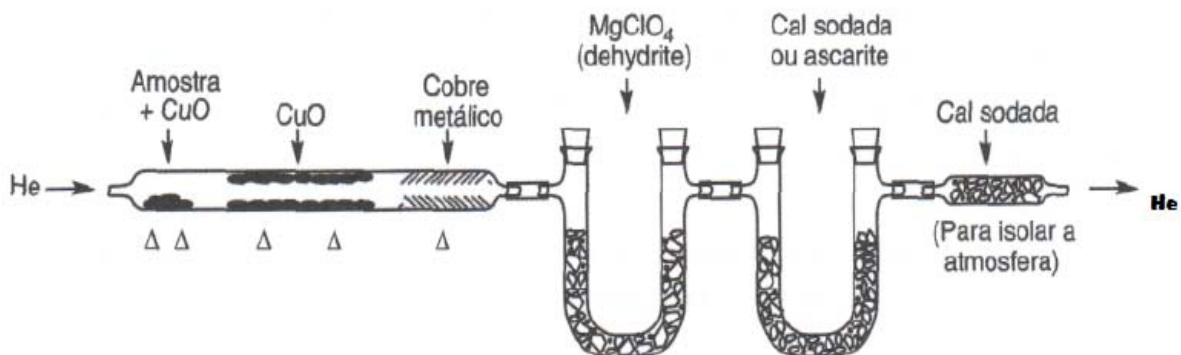


Figura 13. Esquema simplificado para análise elementar quantitativa de C e H .

Fonte: **(CONSTANTINO, 2008)**

#### 4 JUSTIFICATIVA

Os fármacos mais empregados ainda hoje para o tratamento da leishmaniose são os compostos de antimônio (Sb). No Brasil o medicamento à base de antimônio, utilizado como primeira escolha na terapêutica da leishmaniose é o antimoniato de metilglucamina.

Um grande problema causado por estes fármacos derivados de antimônio é que após a administração endovenosa ou intramuscular, o antimoniato de metilglucamina é rapidamente absorvido e, praticamente 90% do antimônio são excretados nas primeiras 48 horas pelos rins. Logo, se faz necessário à administração de doses elevadas do fármaco, em regime contínuo para garantir um elevado teor de antimônio nos tecidos e assim obter a eficácia do tratamento.

A elevada dosagem provoca, entretanto, efeitos colaterais como nefrites, distúrbios gastrintestinais, cardiovasculares e respiratórios. Porém apesar dos efeitos colaterais, o antimoniato de metilglucamina é empregado a mais de 50 anos.

Atualmente, além dos compostos de antimônio são usados no tratamento da leishmaniose outros agentes quimioterápicos entre os quais podemos citar a pentamidina, anfotericina B, paromomicina e miltefosina. Entretanto, estes causam graves efeitos tóxicos. Além destes, agentes antifúngicos triazóis e derivados imidazólicos também são utilizados, mas são eficazes apenas contra algumas espécies de *Leishmania* (**MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2007**).

Em vista desta problemática, síntese de novos compostos com potencial atividade antileishmaniose se faz necessário para a busca de medicamentos mais eficazes e menos tóxicos.

Neste trabalho foram sintetizados novos compostos de coordenação com possível aplicação no tratamento da leishmaniose, bem como outras doenças parasitárias. Esta doença silenciosamente avança não mais atinge países em desenvolvimento, mas também países desenvolvidos, mostrando que não existem fronteiras sociais para as doenças.

## 5 OBJETIVO

Sintetizar compostos de coordenação a partir da 4-hidroxi-3-nitrocumarina com os sais de cobre Cu (II), níquel Ni (II), zinco Zn (II) e ferro Fe (II) e caracterizar os compostos obtidos por análise elementar e espectroscopia eletrônica (UV/VIS), infravermelho (FT-IR), RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ .

## 6. MATERIAIS E MÉTODOS

### 6.1. EQUIPAMENTOS

Os pontos de fusão foram determinados utilizando-se o equipamento da Quimis, modelo 340S.13. O liofilizador utilizado foi o modelo E-C Micro Modulyo, Edwards. Os dados espectroscópicos foram obtidos a partir do espectrofotômetro da Femto, modelo 800 XI. Os espectros no infravermelho foram obtidos no espectrofotômetro da Nicolet (Modelo NEXUS) no estado sólido, utilizando-se o acessório de refletância difusa (ATR). Os Espectros de Ressonância Magnética Nuclear foram realizados no equipamento Bruker 300 MHz utilizando-se o solvente DMSO-d<sub>6</sub> (o deslocamento em 3, 38 ppm como referência), na temperatura de 300 K, no instituto de Química da UNICAMP e os dados de análise elementar foram obtidos por prestação de serviço na USP num equipamento da Perkim Elmer CHN 2400.

Tabela-1 – equipamentos utilizados no desenvolvimento deste projeto

Equipamento	Modelo	Fabricante
Agitador magnético	753 A	Fisaton
Agitador vórtex	Q-220	Quimis
Centrífuga refrigerada	PK 120 R	ALC International
Espectrofotômetro UV/VIS	800 XI	Femto
Freezer	Freezer 32	Bosch
Infravermelho (FT IR) ATR	FT IR Nexus	Nicolet
Liofilizador	E-C Micro Modulyo	Edwards
pHmetro	DM 20	Digimed
Placa multiponto	Multipontos	Ika
Ponto de Fusão	340.S.13	Quimis
Sistema de filtração	Elix-10	Millipore
Sistema experimental com imãs de neodímio	Não aplicável	Não aplicável

### 6.1. 1. EQUIPAMENTO PARA AVALIAÇÃO DE SUSCETIBILIDADE MAGNÉTICA

Para criar um campo magnético potente fez-se uso de ímãs de neodímio que produzem forte campo magnético.

A força do campo magnético destes ímãs é tamanha que um ímã do tamanho de uma moeda de 25 centavos é capaz de sustentar mais de 10 kg.

Os ímãs usados na confecção do aparato apresentam um produto energético de aproximadamente 45 megaGauss-Oerstedts o que equivale a um campo magnético de 1,3 Tesla.

Foi fixada em uma bancada resistente uma morsa pequena com possibilidade de ajuste entre as partes. Foi fixado em cada uma das partes da morsa ímãs de neodímio de aproximadamente 2cm cada. Com muito cuidado, ajustou-se a distância entre os ímãs deixando um espaço de aproximadamente 2cm e travou-se a morsa. O resultado final está esquematizado na figura 13.



Figura 14. Esquema para equipamento magnético

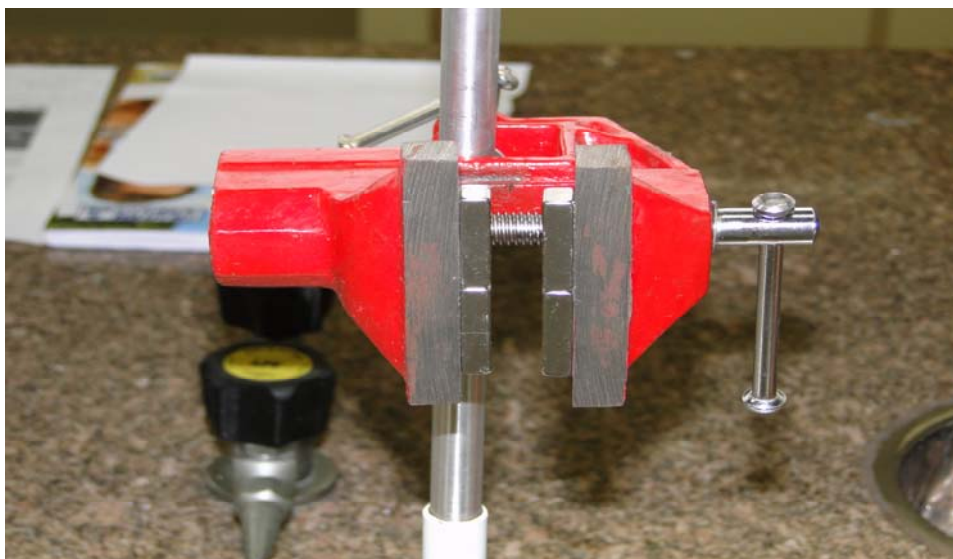


Figura 15. Equipamento magnético montado segundo o esquema.

Antes de passar as amostras através do campo magnético, foi vertido cuidadosamente sobre os ímãs uma pequena quantidade de nitrogênio líquido para diminuir a temperatura e possivelmente aumentando a força magnética dos ímãs. Após a aspersão de nitrogênio líquido, fazendo uso de uma espátula de plástico, foram dispensadas pequenas quantidades de cada um dos compostos.

## 6.2 REAGENTES

Todos reagentes e solventes utilizados neste trabalho tinham grau de pureza analítica (Tédia ou Synth) ou Grau HPLC (MERCK).

A 4-hidroxi-3-nitrocumarina e os sais sulfato de ferro, acetato de cobre, acetato de zinco e acetato de níquel foram adquiridos da Sigma-Aldrich.

Tabela-2 – reagentes utilizados no experimento

Reagente	CAS	Pureza	Fabricante
4 hidroxi 3 nitro cumarina	20261-31-8	98%	Sigma Aldrich
Acetato de níquel (II) tetraidratado	6018-89-9	99,998%	Sigma Aldrich
Acetato de cobre (II) monoidratado	6046-93-1	99%	Sigma Aldrich
Sulfato de ferro (II)	7782-63-0	99,6%	Merck
Acetato de zinco diidratado	5970-45-6	99,5%	Sigma Aldrich
Hidróxido de sódio	1310-73-2	98%	Synth
Clorofórmio grau HPLC	67-66-3	99,9%	Tedia
Álcool etílico absoluto	64-17-5	99,5%	Synth
Ácido acético glacial	64-19-7	100%	J.T. Baker
Dimetilsulfóxido	67-68-5	99,9	Synth
Ácido clorídrico fumegante	7647-01-0	37%	Merck
Hexano grau HPLC	123-66-0	95,0%	Tedia
Metanol grau HPLC	67-56-1	99,9%	Tedia
Acetonitrila grau HPLC	75-05-8	99,9	Tedia

### 6.3. SÍNTESE DOS COMPLEXOS DE 4-HIDROXI-3-NITROCUMARINA

Em um béquer foi dissolvido 0,2g (0,97 mmol) de 4-hidroxi-3-nitrocumarina em 10 mL de água destilada e deixada a solução sob agitação. À solução de 4-hidroxi-3-nitrocumarina foi adicionado aproximadamente 1 mL de uma solução de NaOH 0,1 M (0,48 mol) com o auxílio de uma pipeta graduada. A solução foi deixada sob agitação até que adquirisse uma coloração amarelo translúcido.

Em um segundo béquer de 100 mL foi adicionado 1/2eq (0,48 mmol) do sal desejado (Cobre, Ferro, Níquel ou Zinco) em 10 mL de água destilada. A solução foi deixada sob agitação até completa dissolução.

Após uma hora adicionou-se lentamente a solução do sal sobre a solução de 4-hidroxi-3-nitrocumarina desprotonada. A solução foi mantida sob agitação por duas horas à temperatura ambiente. Após este período foi medido o pH da solução o qual encontrava-se em torno de 5,5. A solução foi coberta com “parafilm” e deixada por dois dias sob repouso.

A mistura reacional foi filtrada a vácuo utilizando-se papel Watmann nº 42 e o precipitado deixado secar ao ar, à temperatura ambiente. O precipitado foi coletado e levado para análise. A solução aquosa obtida na filtração foi congelada (aproximadamente -18 °C) e liofilizada. O pó obtido também foi coletado para análise.

Todos os procedimentos de síntese foram semelhantes, porém utilizando-se sais diferentes, para o complexo de Fe (II),  $\text{FeSO}_4$ , composto 1, para o complexo de Ni(II),  $\text{Ni}(\text{CH}_3\text{COO})_2$ , Composto 2, Complexo de Zn (II),  $\text{Zn}(\text{CH}_3\text{COO})_2$  composto 3 e composto de Cu (II),  $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{COO})_2$  composto 4.

De acordo com os espectros de infravermelho os compostos precipitados e liofilizados são os mesmos. Entre os dois procedimentos realizados, a liofilização seguida da recristalização foi a que levou a um maior rendimento e pureza dos produtos.

Rendimento das reações: Composto 1 0,2394g (59%); Composto 2 0,2535g (64%); Compostos 3 0,2087 (54%) e Composto 4 0,1634g (42%).

## 6.4. PREPARO DAS AMOSTRAS PARA ANÁLISE

### 6.4.1 ESPECTROSCOPIA NO UV-VIS

Pesar 10,0 mg ( $\pm 0,1$  mg) de cada uma das amostras, reagente de partida, 4H3NC, composto coordenado com ferro, **1**, composto coordenado com níquel, **2**, composto coordenado com zinco, **3**, e cobre, **4**, para um balão volumétrico de 100 mL, homogeneizar e diluir com metanol de alta pureza. As soluções de teste foram utilizadas a uma concentração de 100  $\mu\text{g/mL}$  cada. O espectrofotômetro foi zerado usando metanol como branco. E os espectros foram lidos utilizando uma janela de 200 a 500 nm (2nm de largura).

### 6.4.2 ESPECTROSCOPIA NO INFRAVERMELHO

Cada uma das amostras, 4H3NC, **1**, **2**, **3** e **4**, foi homogeneizada em um gral de ágata e com uma ponta de espátula foi colocado uma pequena quantidade da amostra sobre o amostrador de ATR, após a leitura de “background” (o ar atmosférico). Obteve-se os espectros de cada um dos compostos no estado sólido.

### 6.4.3. PREPARO DAS AMOSTRAS PARA AVALIAÇÃO DA SOLUBILIDADE

Em frasco de 10 mL colocou-se aproximadamente 1 mL dos seguintes solventes: hexano, diclorometano, clorofórmio, metanol, acetonitrila, água ultra pura em temperatura ambiente e água ultra pura a 80°C.

A cada um dos frascos foi adicionado uma quantidade conhecida de cada um dos compostos e deixados sob agitação por aproximadamente 24 horas. Decorrido o tempo, verificou-se se houve completa dissolução do composto. Havendo dissolução do composto, adicionou-se uma nova quantidade do composto aos frascos e repetiu-se o procedimento.

O resultado de solubilidade foi avaliado até o ponto de saturação dos compostos em cada um dos solventes, sendo que foi considerado para efeito de avaliação o último ponto antes do ponto de saturação de cada um dos compostos nos solventes testados.

As indicações sobre a solubilidade referem-se às determinações feitas à temperatura de 25°C. A expressão “partes” refere-se à dissolução de 1 g de um sólido ou 1 mL de um líquido no número de mililitros do solvente estabelecido no número de partes, conforme tabela 3 (**FARMACOPÉIA BRASILEIRA, 1988**).

Tabela 3 – Termo descritivo de solubilidade

Termo descritivo	Solvente
Muito solúvel	Menos de 1 parte
Facilmente solúvel	De 1 a 10 partes
Solúvel	De 10 a 30 partes
Ligeiramente solúvel	De 30 a 100 partes
Pouco solúvel	De 100 a 1000 partes
Muito pouco solúvel	De 1000 a 10 000 partes
Praticamente insolúvel ou insolúvel	Mais de 10 000 partes

Fonte: (**FARMACOPÉIA BRASILEIRA, 1988**)

## 7. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A solubilidade da 4-hidroxi-3-nitrocumarina, bem como dos seus complexos com Fe, Cu, Ni e Zn está descrita nas tabelas 4 – 8.

Tabela 4 – Solubilidade para o reagente de partida 4-hidroxi-3-nitrocumarina.

#	Solvente	Polaridade	Termo descritivo
1	Hexano	0,1	Pouco solúvel
2	Diclorometano	3,10	Pouco solúvel
3	Clorofórmio	4,10	Pouco solúvel
4	Metanol	5,10	Solúvel
5	Acetonitrila	5,80	Ligeiramente solúvel
6	Água	10,20	Praticamente insolúvel ou insolúvel
7	Água aquecida a 80°C	10,20	Praticamente insolúvel ou insolúvel

Tabela 5 – Solubilidade para o composto 4H3NC coordenado com ferro.

#	Solvente	Polaridade	Termo descritivo
1	Hexano	0,1	Pouco solúvel
2	Diclorometano	3,10	Pouco solúvel
3	Clorofórmio	4,10	Pouco solúvel
4	Metanol	5,10	Solúvel
5	Acetonitrila	5,80	Ligeiramente solúvel
6	Água	10,20	Ligeiramente solúvel
7	Água aquecida a 80°C	10,20	Ligeiramente solúvel

Tabela 6 - Solubilidade para o composto 4H3NC coordenado com cobre.

#	Solvente	Polaridade	Termo descritivo
1	Hexano	0,1	Pouco solúvel
2	Diclorometano	3,10	Pouco solúvel
3	Clorofórmio	4,10	Pouco solúvel
4	Metanol	5,10	Solúvel
5	Acetonitrila	5,80	Ligeiramente solúvel
6	Água	10,20	Ligeiramente solúvel
7	Água aquecida a 80°C	10,20	Ligeiramente solúvel

Tabela 7 – Solubilidade para o composto 4H3NC coordenado com níquel.

#	Solvente	Polaridade	Termo descritivo
1	Hexano	0,1	Pouco solúvel
2	Diclorometano	3,10	Pouco solúvel
3	Clorofórmio	4,10	Pouco solúvel
4	Metanol	5,10	Solúvel
5	Acetonitrila	5,80	Ligeiramente solúvel
6	Água	10,20	Ligeiramente solúvel
7	Água aquecida a 80°C	10,20	Ligeiramente solúvel

Tabela 8 – Solubilidade para o composto 4H3NC coordenado com zinco.

#	Solvente	Polaridade	Termo descritivo
1	Hexano	0,1	Pouco solúvel
2	Diclorometano	3,10	Pouco solúvel
3	Clorofórmio	4,10	Pouco solúvel
4	Metanol	5,10	Solúvel
5	Acetonitrila	5,80	Ligeiramente solúvel
6	Água	10,20	Ligeiramente solúvel
7	Água aquecida a 80°C	10,20	Ligeiramente solúvel

Avaliando os testes de solubilidade foi possível observar que após a síntese com os metais houve uma ligeira melhora na solubilidade dos compostos. O composto 4-hidroxi-3-nitrocumarina apresentou-se menos solúvel do que os compostos Fe (1), Ni (2), Zn (3) e Cu (4). Observou-se ainda que há um aumento da solubilidade quando há um aumento polaridade do solvente.

4-hidroxi-3-nitrocumarina é praticamente insolúvel em água (solvente fundamental para os testes em célula), entretanto depois da coordenação os compostos **1**, **2**, **3** e **4** mostraram-se ligeiramente mais solúveis em água. Ou seja, hipoteticamente o 4-hidroxi-3-nitrocumarina necessita de mais de dez mil partes de solvente para solubilizar 1g, enquanto que **1**, **2**, **3** e **4** necessitam apenas de 30 a 100 partes para solubilizar a mesma quantidade.

A solubilidade de compostos orgânicos é um ponto importante no desenvolvimento de novas moléculas. Pois quanto maior a faixa de solventes em que determinado composto é solúvel, maior a liberdade para formulações e desenvolvimento de novos fármacos.

O ponto de fusão da 4-hidroxi-3-nitrocumarina apresentou resultados de acordo com o especificado em literatura  $171 \pm 2$  °C. Para os compostos coordenados com Fe, Cu, Ni e Zn não foi possível determinar o ponto de fusão pois todos decompuseram-se abaixo de 350°C.

Tabela – 9 Ponto de fusão para 4H3NC e seus respectivos complexos de Fe, Cu, Ni e Zn.

#	Material	Resultados em °C
1	4-hidroxi-3-nitrocumarina	Fusão aproximada 171°C
2	4-hidroxi-3-nitrocumarina Ferro	Inconclusivo
3	4-hidroxi-3-nitrocumarina Cobre	Decomposição a 260°C
4	4-hidroxi-3-nitrocumarina Níquel	Decomposição a 230°C
5	4-hidroxi-3-nitrocumarina Zinco	Decomposição a 240°C

Estudos das propriedades magnéticas dos compostos **1**, **2**, **3** e **4** foram realizados utilizando o equipamento descrito na figura 14. As propriedades magnéticas freqüentemente são usadas em estudos sobre compostos de coordenação, especialmente como indicadores das forças de interação entre os átomos centrais e os ligantes constituintes dessas substâncias. (**FARIAS, 2009**).

As figuras 15 – 18 mostram que todos os complexos de 4-hidroxi-3-nitrocumarina (4H3NC) apresentam suscetibilidade magnética.

Um teste apenas com reagente de partida foi realizado com a intenção de verificar se o composto 4H3NC poderia apresentar suscetibilidade magnética. O resultado foi negativo para este teste. Então, de maneira bastante simplificada, pode-se demonstrar que a coordenação dos íons metálicos promove o aparecimento de propriedades paramagnéticas, pois estes sofreram atração pelo campo magnético estabelecido.

Porem um fato importante deve ser mencionado, era de se esperar que o zinco não fosse atraído pelo campo magnético dos ímãs, pois este possui configuração  $d^{10}$  e seus orbitais d estão completos.



Figura 16. 4H3NC-Fe capturado pelos imãs.



Figura 17. 4H3NC-Cu capturado pelos imãs.

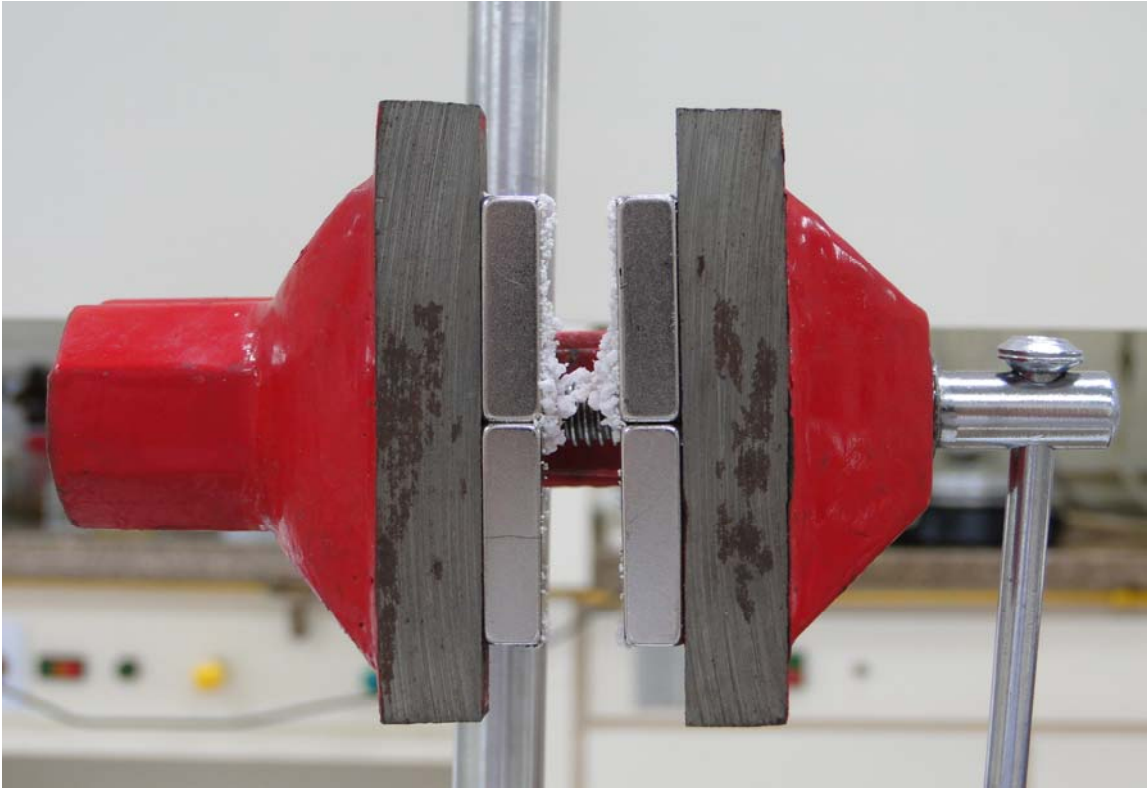


Figura 18. 4H3NC-Ni capturado pelos imãs.

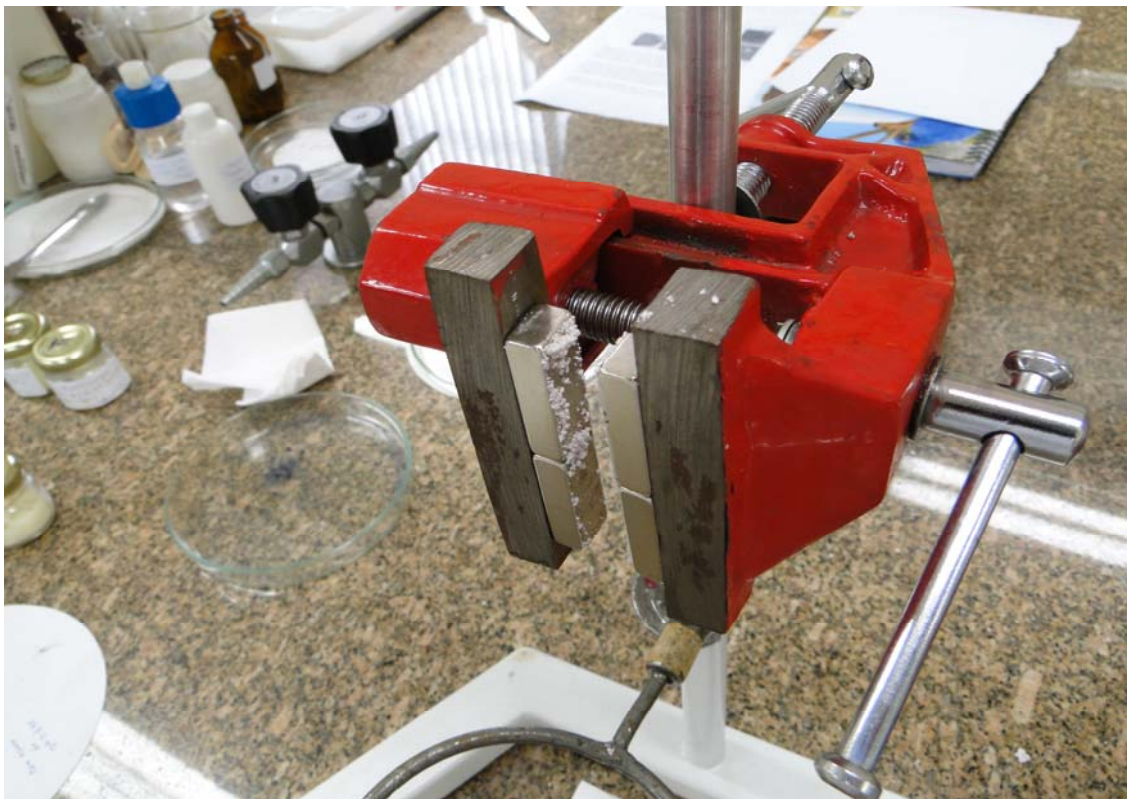


Figura 19. 4H3NC-Zn capturado pelos imãs.

As propriedades magnéticas frequentemente são usadas em estudos sobre compostos de coordenação, especialmente como indicadores das forças de interação entre os átomos centrais e os ligantes constituintes dessas substâncias.

**(FARIAS, 2009).**

Os compostos **1**, **2**, **3** e **4** foram caracterizados por análise elementar e os dados obtidos experimentalmente e calculados estão mostrados na tabela 3.

De acordo com os dados de análise elementar em todos os compostos existe uma proporção de 1:1 de 4H3NC e íon metálico, veja correlação entre valor calculado e experimental da porcentagem de H, C e N, Tabela 3. e a fórmula química proposta.

Tabela 10: Dados de análise elementar dos compostos **1**, **2**, **3** e **4**.

Composto	%H (calc)	%C (calc)	%N (calc)	Formula	Massa molar
1	2,40 (2,79)	27,51(27,22)	3,68 (3,53)	$[(C_9H_4O_5N)Fe(SO_4^{2-})_3H_2O]$	412,08
2	3,04 (3,76)	32,68(32,82)	3,44(3,48)	$(C_9H_4O_5N)Zn(CH_3COO^-)_4H_2O$	402,62
3	3,71 (3,82)	32,90(33,37)	3,50(3,54)	$[(C_9H_4O_5N)N(CH_3COO^-)_4H_2O]$	396,93
4	2,80(3,77)	33,48(32,88)	3,19(3,49)	$(C_9H_5O_5N)Cu(CH_3COO^-)_4H_2O$	400,79

O espectro no UV-VIS dos complexos **1**, **2**, **3** e **4** foi obtido em solução de metanol a temperatura ambiente, numa concentração de 0,5  $\mu\text{M}$ . O complexo de Ni(II), **2**, é o único composto que apresenta uma banda intensa em 240 nm, banda característica de transferência de carga (Figura 19). O ombro que aparece em 382 nm no espectro do ligante, 4H3NC, sofreu um deslocamento batocrômico em todos os espectros dos complexos. Porém a banda em 235 nm sofreu apenas um pequeno deslocamento nos espectros de **3** e **4**.

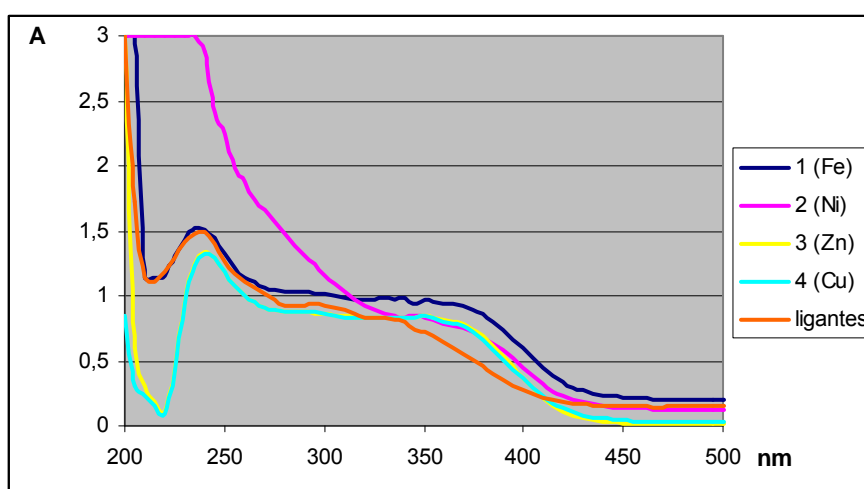


Figura 20- Espectro Eletrônico de 4H3NC **1**, **2**, **3** e **4** em solução de metanol 0,5 $\mu\text{M}$ .

Os espectros no infravermelho dos compostos estão mostrados no **anexo 1**. O espectro no infravermelho de 4-hidroxi-3-nitro (4H3NC) apresenta uma banda em 1736,04  $\text{cm}^{-1}$ , característica de  $\nu_{\text{C=O}}$  da carbonila na posição 2 (Figura 23) do **anexo 1**, duas bandas em 1527,32 e 1338,63  $\text{cm}^{-1}$ , característico de  $\nu_{\text{N=O}}$ , referente ao grupo  $\text{NO}_2$ , na posição 3 (Figura 20), além das  $\nu_{\text{C=C}}$ ,  $\nu_{\text{C-C}}$ ,  $\nu_{\text{C-H}}$ , referentes ao anel aromático.

As bandas características de  $\nu_{\text{N=O}}$  e de  $\nu_{\text{C=O}}$ , bem como das duplas ligações  $\nu_{\text{C=C}}$ , dos novos compostos apresentam deslocamentos significativos para frequências mais baixas. Os compostos **1** e **2** apresentaram um deslocamento da  $\nu_{\text{C=O}}$  de 10  $\text{cm}^{-1}$ , enquanto os compostos **3** e **4** de 12  $\text{cm}^{-1}$  (Tabela 11).

Para  $\nu_{\text{N=O}}$  também foi observado deslocamento de 61,4  $\text{cm}^{-1}$ , para  $\nu_{\text{N=O}}$  simétrico e aproximadamente 25  $\text{cm}^{-1}$   $\nu_{\text{N=O}}$  assimétrico. Também são observados deslocamentos de outras bandas no espectro no infravermelho de 4-Hidroxi-3-

Nitrocumarina, o que sugere que ocorreu a complexação dos íons metálicos (Figura 24- 27), **Anexo 1**.

Porém, com os dados de infravermelho e de espectroscopia eletrônica não foi possível estabelecer qual é o sítio de interação entre os íons metálicos e a 4H3NC, se é através das posições 3 e 4 ou 2 e 3, uma vez que em meio básico duas possíveis conformações podem existir em solução (Figura 20). Como as duas espécies apresentam carbonilas na sua estrutura, carbonila de éster (espécie A) e de cetona (espécie B), por infravermelho é difícil estabelecer com segurança qual das espécies sofreu interação com os íons metálicos. Sendo assim, decidiu-se também analisar as amostras por RMN de  $^{13}\text{C}$  e  $^1\text{H}$ .

Para o composto coordenado com ferro, observa-se ainda uma banda em  $1105,47\text{ cm}^{-1}$ , característica de  $\nu_{\text{S=O}}$ , o que sugere acoplamento do íon  $\text{SO}_4^{2-}$  ao composto 1 (Tabela 11).

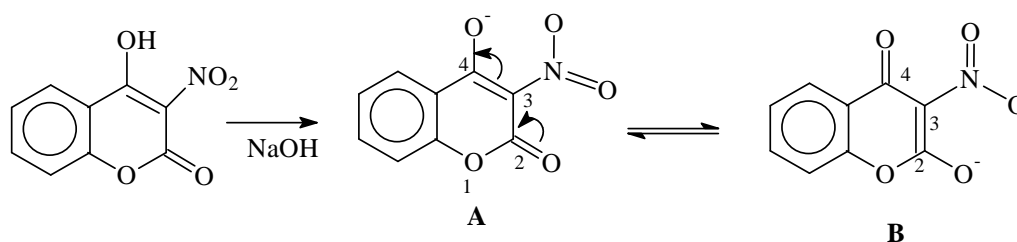


Figura 21: Estrutura Esquemática do equilíbrio de 4-Hidroxi-3-Nitrocumarina em meio básico.

Tabela – 11: Dados de Espectroscopia no Infravermelho de 4H3NC, (1), (2), (3) e (4).

Composto	$\nu_{C=O} \text{ cm}^{-1}$	$\nu_{N=O} \text{ cm}^{-1}$	$\nu_{C-C} \text{ cm}^{-1}$	$\nu_{S=O} \text{ cm}^{-1}$
4H3NC	1736,04	1527,32 e 1338,63	1606,68 ;10527,32	-----
Fe (1)	1725,98	1466,06 e 1313,83	1612,79 ;1578,07	1105,47
Ni (2)	1725,98	1466,04 e 1313,08	1683,04;1612;1575	-----
Zn (3)	1724,63	1465,69 e 1312,10	1684,12 ;1612;1575	-----
Cu (4)	1724,9	1465,00 e 1312,65	1686,45;1612;1576,3	-----

Os compostos **1**, **2**, **3** e **4** foram caracterizados por RMN  $^1\text{H}$  utilizando-se DMSO deuterado como solvente à temperatura de 25°C. O espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto 1 (Anexo 2.1, Fig. 28) apresentou três singletes alargados na região de aromáticos, 7,87, 7,50 e 7,19 ppm. O alargamento dos sinais de RMN é característico de compostos que apresentam paramagnético, o que sugere que 1 encontra-se numa configuração eletrônica  $d^6$  de spin alto ou se o íon ferro sofreu oxidação passando de Fe (II) para Fe (III) está numa configuração  $d^5$ , preferencialmente de spin alto (Figura 21)

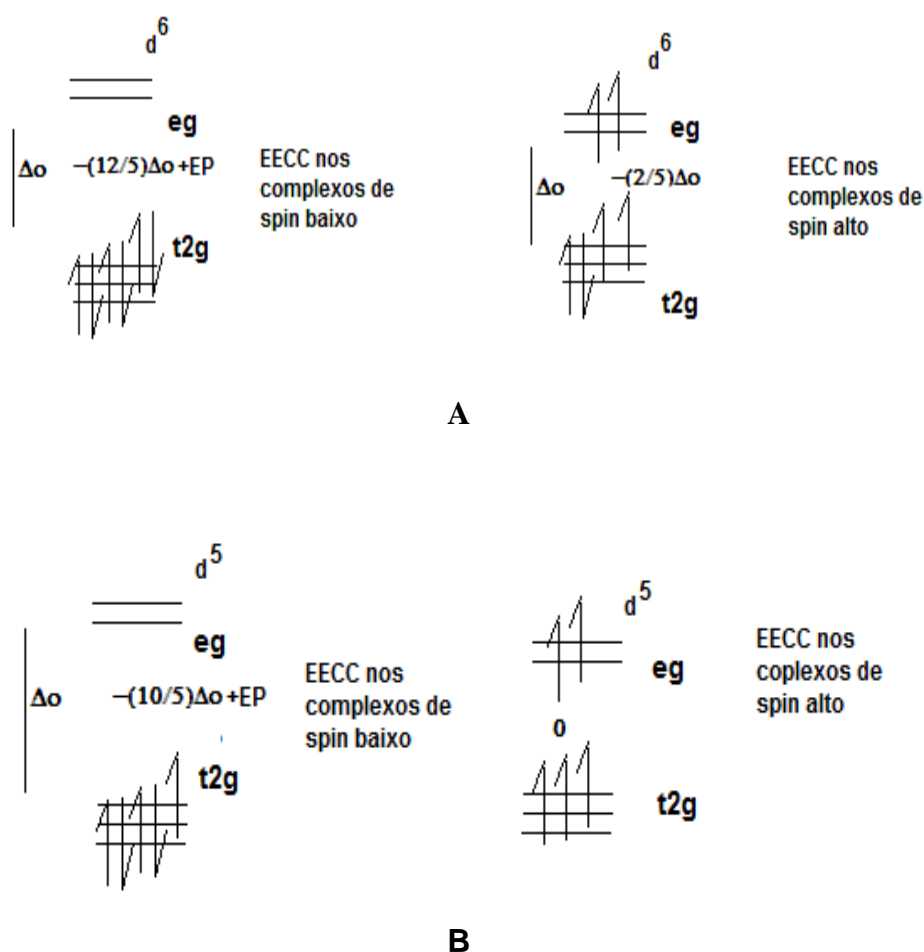


Figura 22: Esquema de configuração eletrônica para um complexo octaédrico de spin baixo e alto respectivamente. A  $d^6$  e B  $d^5$ , respectivamente.

Os espectros de RMN  $^1\text{H}$  para os compostos 2, 3 e 4 estão mostrados no anexo 2 (Figuras 29-31). Para o composto 3 na região aromática aparecem três sinais bem definidos, um duplo dublete, (Anexo 2.3, Figura 30) em 7,87 ppm referente ao  $\text{H}_8$  (Figura 30) cujas constantes de acoplamento são 8,0 Hz ( $J_{\text{H8H7}}$ ) e 1,7 Hz ( $J_{\text{H8H6}}$ ), um tripleto em 7,51 ppm referente ao  $\text{H}_6$ , com constantes de acoplamento de 7,3 Hz ( $J_{\text{H6H7}}$  e  $J_{\text{H6H5}}$ ) e um multiplete em 7,18 ppm resultante da sobreposição de dois sinais, um dubleto dublete referente ao  $\text{H}_5$  do anel aromático e um tripleto de dubletes mal resolvidos referente ao  $\text{H}_7$ , com uma razão de Hidrogênio de 2:3:2 (Anexo 2.3, Fig. 30). Espectro semelhante é observado para os compostos 2 e 4. No composto 4 ainda se observa um singleto alargado de baixa intensidade (Anexo 2.4, Figura 31) referente a um OH, sugerindo que o oxigênio ligado ao  $\text{C}_4$  da cumarina sofre protonação durante a reação.

Para os compostos 3 e 4 foram também obtidos os espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$ . Para o composto 3 foram observados 9 sinais de carbono, um em 168,33 ppm característico de carbonila destes referentes ao  $\text{C}_2$ , o que confirma a complexação da espécie A e não da B (Figura 20), os singletos em 158 e 152 ppm relativos aos carbonos  $\text{C}_4$  e  $\text{C}_3$ , respectivamente, e os seis sinais entre 116 e 132 ppm referentes aos carbonos do anel aromático. Para o composto 4 também se observa um sinal em região de carbonila de éster, 168,03 ppm, dois singletos em 158,06 e 152,89 ppm referentes aos carbonos  $\text{C}_4$  e  $\text{C}_3$ , respectivamente, os singletos entre 132,58-116,49 ppm relativo aos carbonos do anel aromático (Anexos, 2.4-2.5)

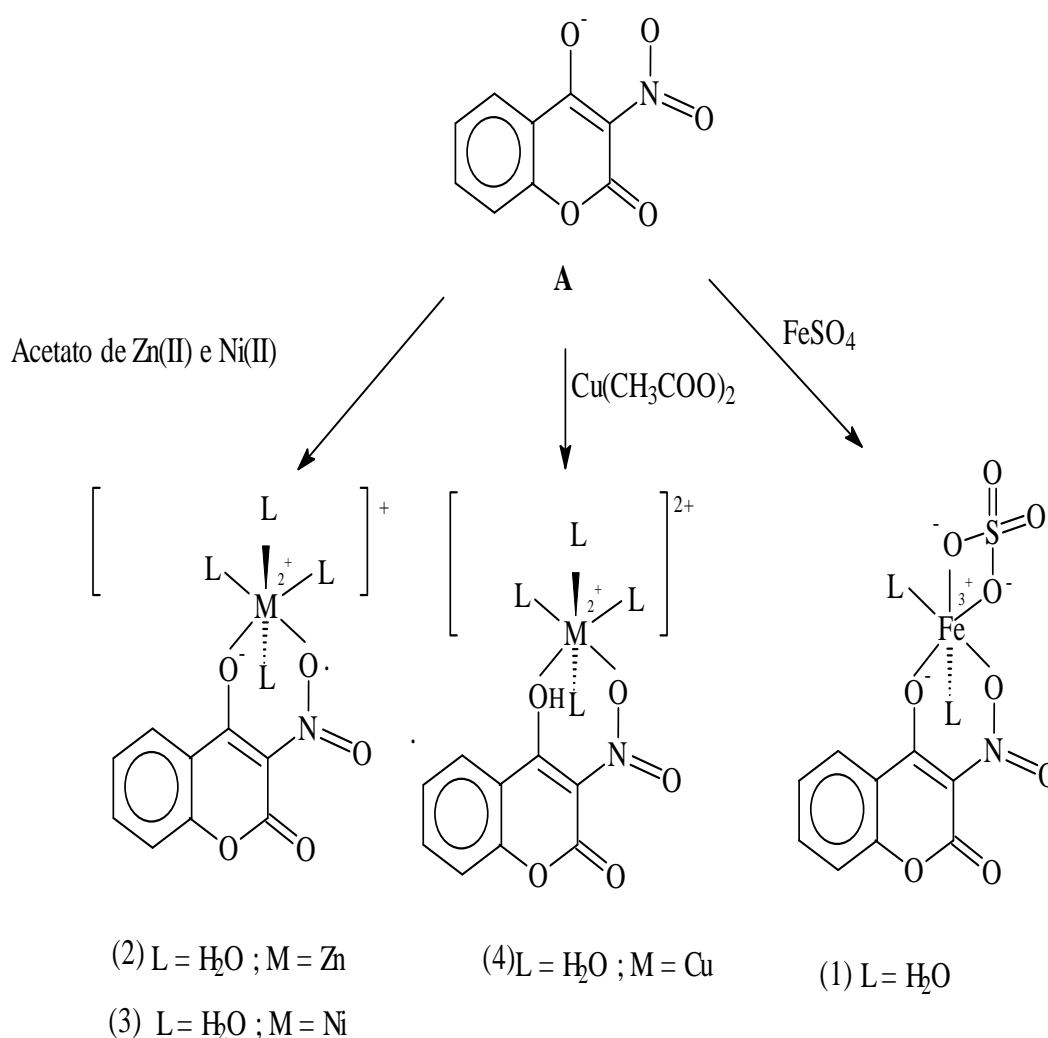


Figura 23 Possíveis estruturas para os complexos 4H3NC com ferro, cobre, níquel e zinco.

## 8. CONCLUSÕES

Foram obtidos 4 novos complexos a partir da coordenação dos íons metálicos da primeira série de transição,  $\text{Fe}^{2+}$ ,  $\text{Cu}^{2+}$ ,  $\text{Zn}^{2+}$  e  $\text{Ni}^{2+}$  com a 4-hidroxi-3-nitrocumarina. Estes compostos foram sintetizados, isolados e caracterizados por técnicas espectroscópicas como: espectroscopia No UV-VIS, infravermelho, ressonância magnética nuclear de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  e análise elementar, que permitiram propor uma estrutura química para cada um dos compostos (Figura 22) e garantir um grau de pureza para os compostos. Isto permite que os mesmos possam ser utilizados em testes biológicos ou em futuras reações.

O composto **1** apresentou um espectro de RMN  $^1\text{H}$  bem diferente dos demais compostos. Isto sugere um estado de oxidação mais elevado, ou seja, o íon  $\text{Fe(II)}$  sofre oxidação durante a reação passando para  $\text{Fe(III)}$  (Figura 21 B), o que justificaria um maior número de elétrons desemparelhados e uma maior interação com o campo magnético do aparelho de RMN.

Através de rota sintética relativamente simples e barata foi possível obter novos compostos com potencial atividade antiparasitária.

Os compostos **1**, **2**, **3** e **4** foram utilizados numa segunda dissertação de mestrado como matéria prima para estudos *in vitro* da ação citotóxica contra parasitos da *leishmaniose* e Chagas.

## 9. REFERÊNCIAS

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária –

<http://dtr2001.saude.gov.br/svs/pub/GVE/GVE0601.htm> (27/jan/2005).

AQUINO Neto, R.F; Silva, Denise; Nunes, Sousa. Cromatografia: Princípios básicos e técnicas afins. Rio de Janeiro: Editora Interciência, **2003**. 5-25p.

ATKINS, P. W.; SHRIVER, D. F.. Inorganic Chemistry. 3th Oxford: editor University Press, **1999**. 763 p.

AYALA, J. D.. Química de Coordenação 1. Disponível em: [1]. Acesso em: 20 set. **2008**.

BARANOWSKI J. D.;NAGEL C. W. Am. J. Enol. Vitic. **1981**, 32,1, 5-13..

BARBOSA, LUIS CLÁUDIO DE ALMEIDA Espectroscopia no infravermelho na caracterização de compostos orgânicos Minas Gerais: editora UFV **2007**

BARROS, HAROLDO L.C..Química inorgânica; uma introdução. Belo Horizonte: GAM; Editora distribuidora, **2001**

BERNADETTE S. Creaven, Denise A. Egan, Dariusz Karcz, Et. al. J. of Inorganic Biochemistry, **2007**, 101, 1108-1119.

BRENZAN M. A, et al Parasitol Res, **2007**, 101, 715–722.

BRUNNER & SUDDARTH, Tratado de Enfermagem Médico-Cirúrgico. 9ª edição, ed Guanabara Koogan: Rio de Janeiro, **2002**.

CANUTO, K.M.; SILVEIRA, E. R. Química Nova. 2006,29, 6, 1241-43.

CHEN S. ‡, CHO M., KARLSBERG K., ZHOU D., YATE-CHING YUAN. The Journal of Biological Chemistry. **2004**, 79, 46, 12, 48071-78.

COSNTANTINO, Mauricio Gomes Química orgânica, Vol. 3: curso básico universitário Rio de Janeiro: editora LTC **2008**.

COSTA, Aloísio Fernandes. Farmacognosia. 5.ed. Lisboa: editora Função Galauste Culbenkian, **2002**. 195p.

CRAIG P. MONTGOMERY, BENJAMIN S. MURRAY, ELIZABETH J. NEW, ROBERT PAL AND DAVID PARKER J. Med. Chem and metal complex. **2009**, 42,7,925–937.

CREAVEN B.S., EGAN D.A , KARCZ D., KAVANAGH K., MCCANN M., MAHON M., NOBLE A., THATI B., WALSH M. Journal of Inorganic Biochemistry **2007**, 101, 1108–1119.

DE MORAIS S. M et al. Brazilian Journal of Pharmacognosy. **2005**,15, 2,169-177.

EPIFANO F, CURINI M, MENGHINI L, GENOVESE S. Mini Rev Med Chem. **2009**, 9-11.

FARIAS, ROBSON F. de Química de coordenação fundamentos e atualidades 2º edição, Campinas São Paulo: editora Átomo, **2009**

FARMACOPÉIA Brasileira. 4.ed. São Paulo: Ateneu, 1988, p XII.

FARREL, N.P.; WILLIAMSON, L, J.; MCLAREN J. M. Biochemical Pharmacology **1984**, 33,7, 961-971.

FENTON, David E. Oxford chemistry primers: Biocoordination chemistry. New York: Zeneca, 1995. 1-19p.

GIL, E. S. Controle físico-químico de qualidade de medicamentos. 2.ed. São Paulo: editora Pharmabooks, 2007. 225-244p.

HEINZ, G. O. et al. Organikum: química orgânica experimental. 2 ed. Lisboa: editora Fundação Calouste Gulbenkian, 1997, 98-99p.

HESLOP, R B; ROBINSON, P.I.. Inorganic Chemistry: A Guide to Advanced Study. Amsterdam: Elsevier Publishing Company, 1976. 830.

HUHEEY, J.E., Keiter, E.A., Keiter, R.L., Inorganic Chemistry – Principles of Structure and Reactivity, 4<sup>a</sup> ed. editora Harper Collins, **1993**.

IAN S. Butler, John F. Harrod, Inorganic Chemistry, principles and applications, edição. Editora Benjamin Cummings Pub Co

JONES, C. J. A Química dos Elementos dos Blocos d e f, Porto Alegre, Editora Bookman, 2002

KOTZ, J. C. Treichel, Paul M. Jr. Química Geral 2 e reações Químicas. 5 ed. São Paulo: editora Thomson, 2005, 308-315p.

LEE, J. D.. Química inorgânica não tão concisa – tradução da 4<sup>a</sup> edição inglesa. São Paulo, editora Edgard Blücher, 1996.

MASHELKAR, U.C., Audi, A. A. J. Novel method for synthesis of some biologically active maminocoumarins. Indian Chem. Soc., 2005, vol.82, 256-261

MICHIGAN State university: Infrared spectroscopy. 2006. Disponível em: <http://www.cem.msu.edu/~reusch/VirtualText/Spectrpy/InfraRed/infrared.htm>. Acesso em: 08 ago. 2009.

Ministério da Saúde Secretaria de Vigilância em Saúde Departamento de Vigilância Epidemiológica Coordenação Geral de Vigilância Epidemiológica. Disponível em:

[http://portal.saude.gov.br/saude/visualizar\\_texto.cfm?idtxt=22136](http://portal.saude.gov.br/saude/visualizar_texto.cfm?idtxt=22136). Acesso em dez.2010

MULLER, Ulrich. Inorganic Structural Chemistry. 2 nd Germany: John Wiley & Sons, 1996. (Inorganic Chemistry: A Textbook Séries).

NAPOLITANO H.B., Silva M., Ellena J., B.D.G. Rodrigues Et.al. Aurapten, a coumarin with growth inhibition against Leishmania major promastigotes.

NAZARI ZE, IRANSHAHI M. Phytother Res. **2011** 25, 3, 315-23.

NEVES, D. P. Parasitologia humana 10º edição São Paulo: editora Atheneu **2002**

OHWEILER, Otto Alcides. Fundamentos de análise instrumental. Rio de Janeiro: editora LTC, 1981. cap.3, p. 62; cap.4 p. 111.

OTERO L. et al., J. Med. Chem. **2006**, 49, 3322-3331.

PAVIA D. L. et al. Introdução à espectroscopia tradução da 4º edição norte-americana São Paulo: editora Cengage Learning **2010**

R.M.S. Pereira, N.E.D. Andrade, N. Paulino, A.C.H.F. Sawaya, M.N. Eberlin, M.C. Marcucci, G.M. Favero, E.M. Novak, S.P. Bydlowski. Molecules **2007**, 12, 1352–1366.

RANG H. P. et al Farmacologia 4º edição Rio de Janeiro: editora Guanabara Koogan 2001.

RATH S., Trivelin L. A., Imbrunito T. R, Tomazela D. M., Jesús M. N. , Marzal P. C. Química Nova, **2003**, Vol. 26, 4, 550-555.

REZENDE C. M. et al. Quím. Nova **2004**, 27, 3 , 414-416.

ROCHA , L.; Lucio E. M. A; França H.S.; Sharapin N (in memoriam)<sup>†</sup> Revista Brasileira de Farmacognosia **2008**, 18, 744-747

SETTLE, Frank. Handbook of instrumental techniques for analytical chemistry. New Jersey: A Simon & Schuster Company, 1997. 247-260p.

SHRIVER, D.F.; Atkins, P.W.; Langford,C.H. Inorganic Chemistry, 3a ed., Oxford: editor Oxford University Press, **1999**.

SHRIVER, DUWARD; ATKINS, PETER. Química inorgânica - 4<sup>a</sup> edição. Porto Alegre, editora Bookman, **2008**.

SIMÕES, C. M. O. et al. Farmacognosia: Da planta ao medicamento. 6<sup>a</sup> Ed. Florianópolis: editora UFSC, **2010**.

SUBRAMANJAN, N.; FILHO, A. V. M; SALDANHA, T. C. B. Química Nova **1989**, 12, 3, 290.

THATI B., NOBLE A., CREAVEN B.S., WALSH M. MCCANN M., KAVANAGH K., DEVEREUX M., EGAN D. A.. Cancer Letters **2007**, 248, 321-331.

THE MERCK index. Encyclopédia of chemicals, drugs, and biologicals. 13. Editora. New Jersey: Merck & CO, **2002**. 1401.

VANNIER-SANTOS M. A, URBINA J. A, MARTINY A, NEVES A, SOUZA W. J Eukaryot Microb. **1995**, 42, 337–346.

VIEITES, M. et al. Journal of Inorganic Biochemistry. **2006**, 100 1358–1367.

VON ZELEWSKY, A. Stereochemistry of Coordination Compounds. United Kingdom: John Wiley & Sons, **1995**. 3 v. (Inorganic Chemistry: A Textbook Séries).

WATERS. HPLC – High Performance Liquid Chromatography. 2009. Disponível em: [http://www.waters.com/waters/nav.htm?locale=en\\_US&cid=10048919](http://www.waters.com/waters/nav.htm?locale=en_US&cid=10048919). Acesso em: Jul. **2010**.

WINTER M.; HERRMANN K. Journal of Chromatography A, **1984**, 315, 243-251.

WORLD Health Organization (2003a) Leishmaniosis: geographical distribution. In: WHO communicable diseases surveillance and response. WHO, Geneva. Disponível em: <http://www.who.int/emc/diseases/leish/leisgeo1.html>. Acesso em dez. de **2010**

WORLD Health Organization (2003b) Leishmaniasis: the disease and its impact. In: WHO communicable diseases surveillance and response. WHO, Geneva. Disponível em: <http://www.who.int/emc/diseases/leish/leisdis1.html>. Acesso em dez. de **2010**.

## 12. ANEXOS

ANEXO - 1.1

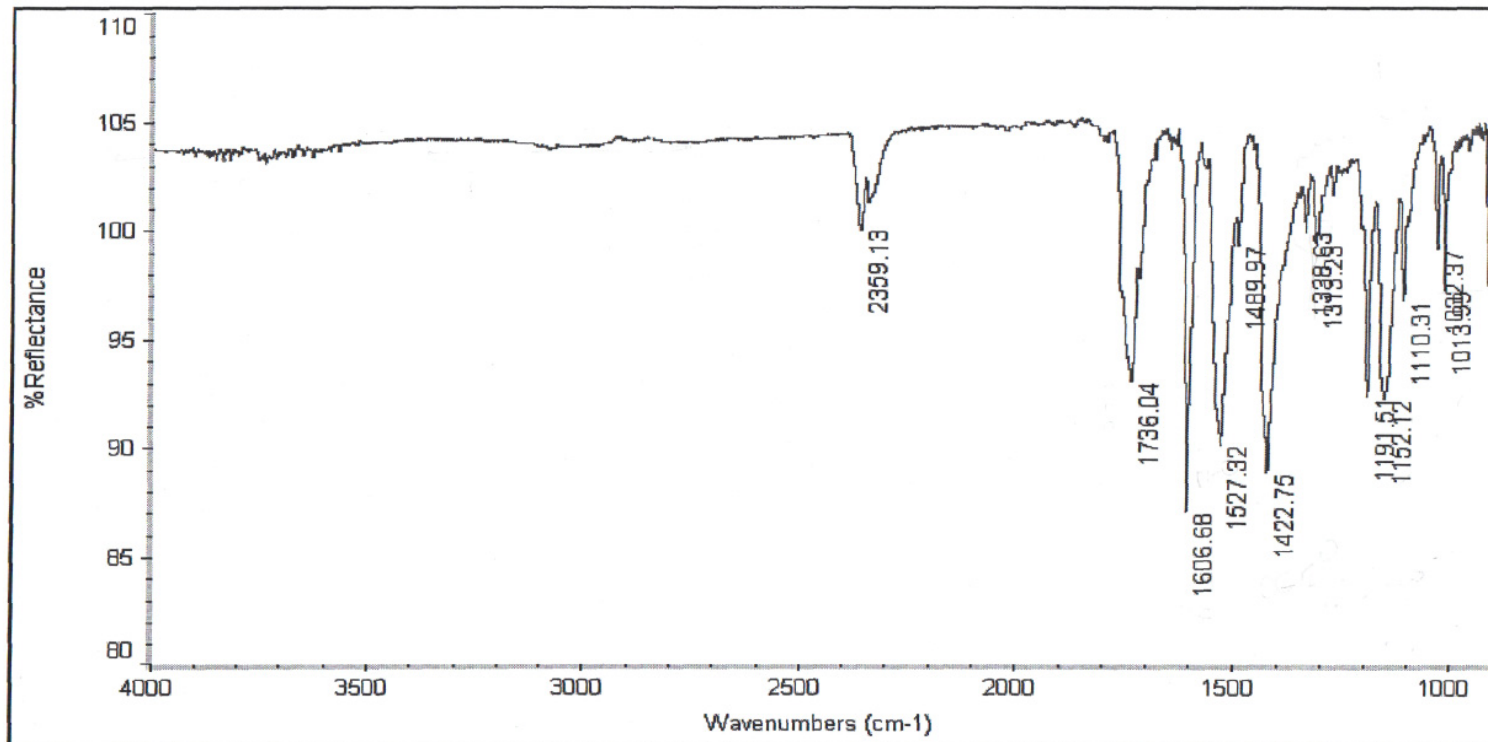


Figura-24 Espectro de infravermelho do reagente de partida 4H3NC

## ANEXO - 1. 2

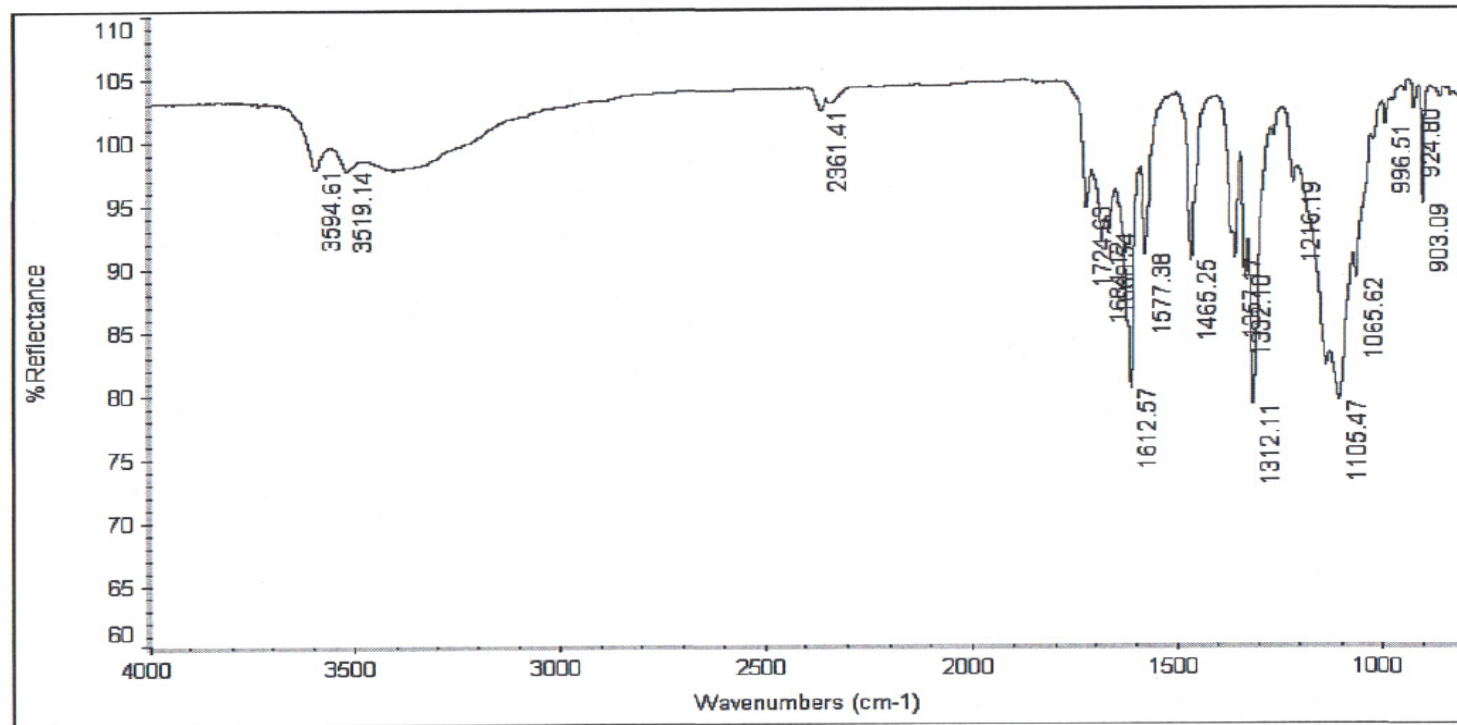


Figura-25 Espectro de infravermelho de 4H3NC coordenado com Fe (II) (1)

### ANEXO – 1.3

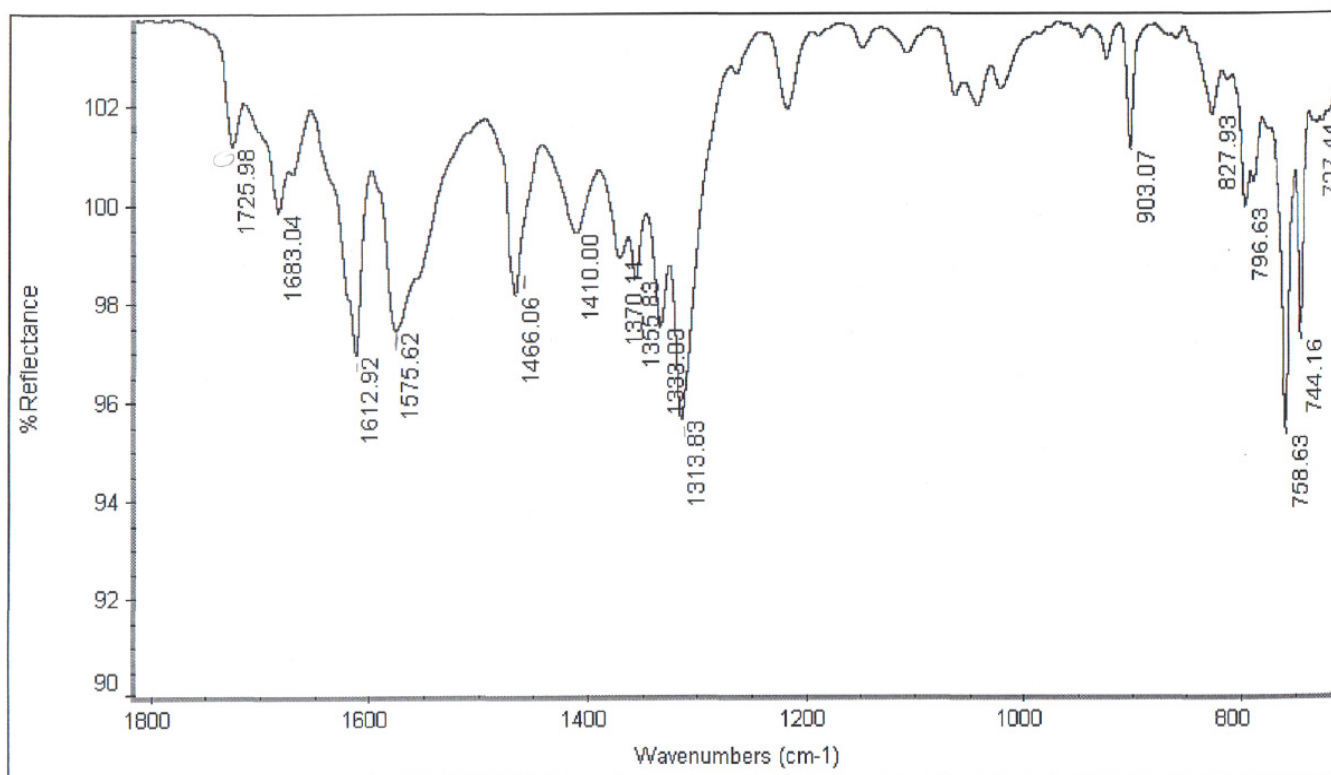


Figura 26: Espectro de infravermelho de 4H3NC coordenado Ni(II) (2)

### ANEXO – 1.4

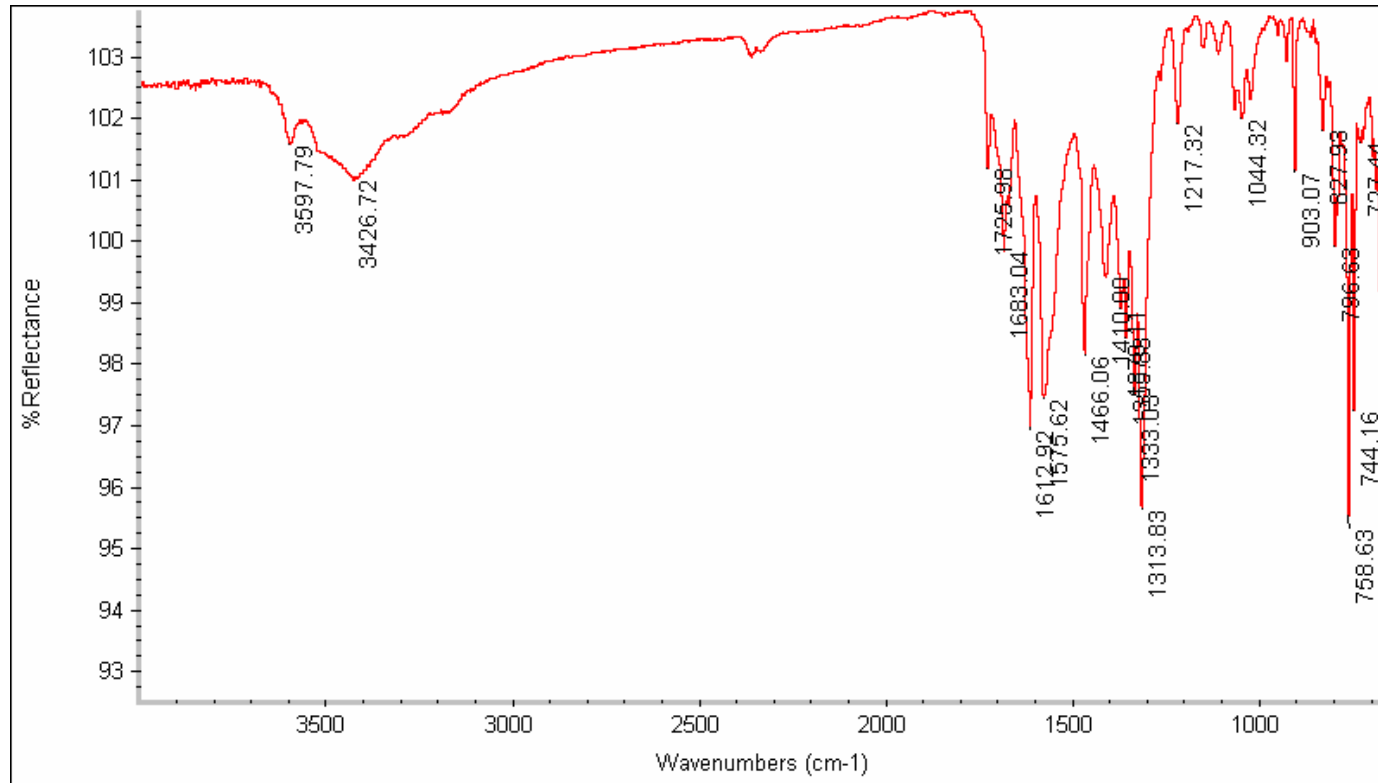


Figura-27 Espectro de infravermelho de 4H3NC coordenado Zn(II) (3)

### ANEXO – 1.5

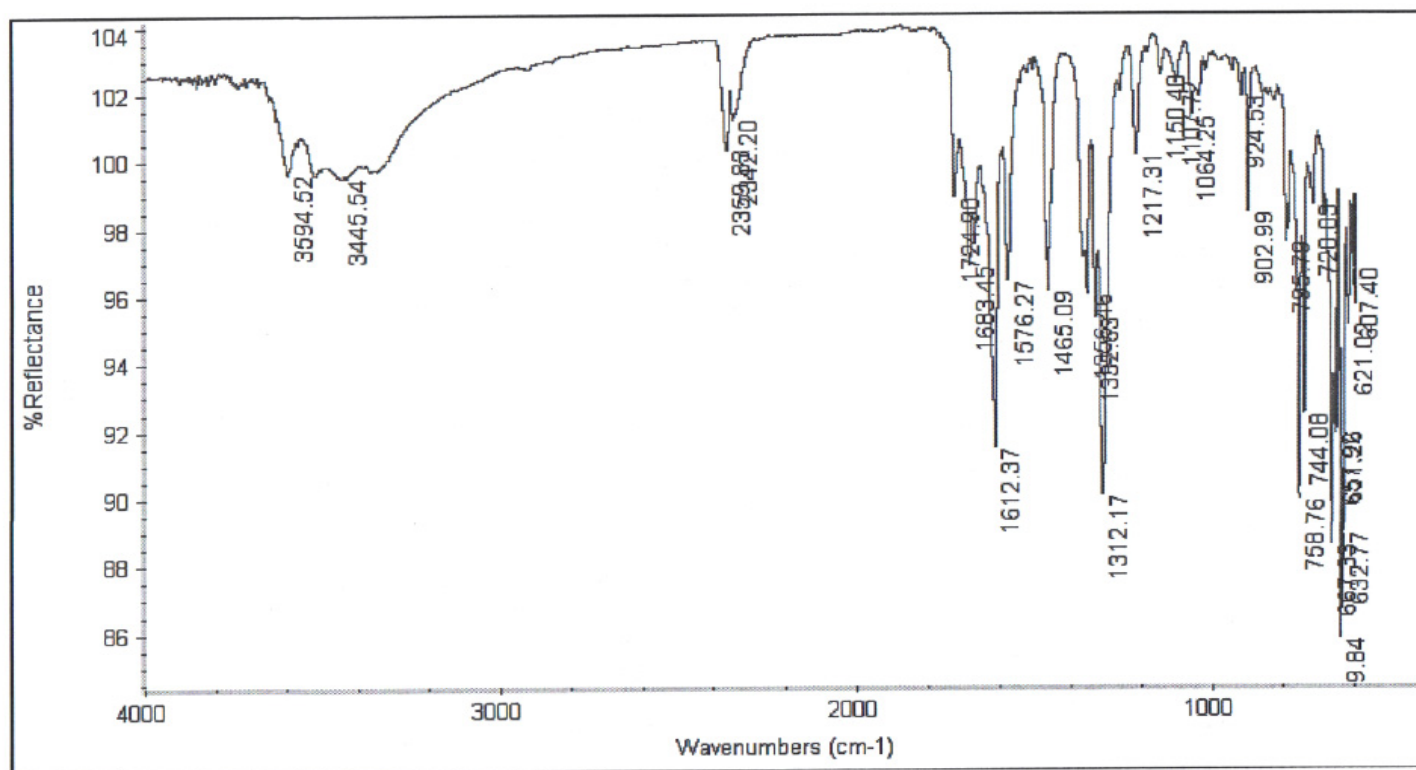


Figura-28 Espectro de infravermelho de 4H3NC coordenado Cu(II) (4)

ANEXO – 2.1

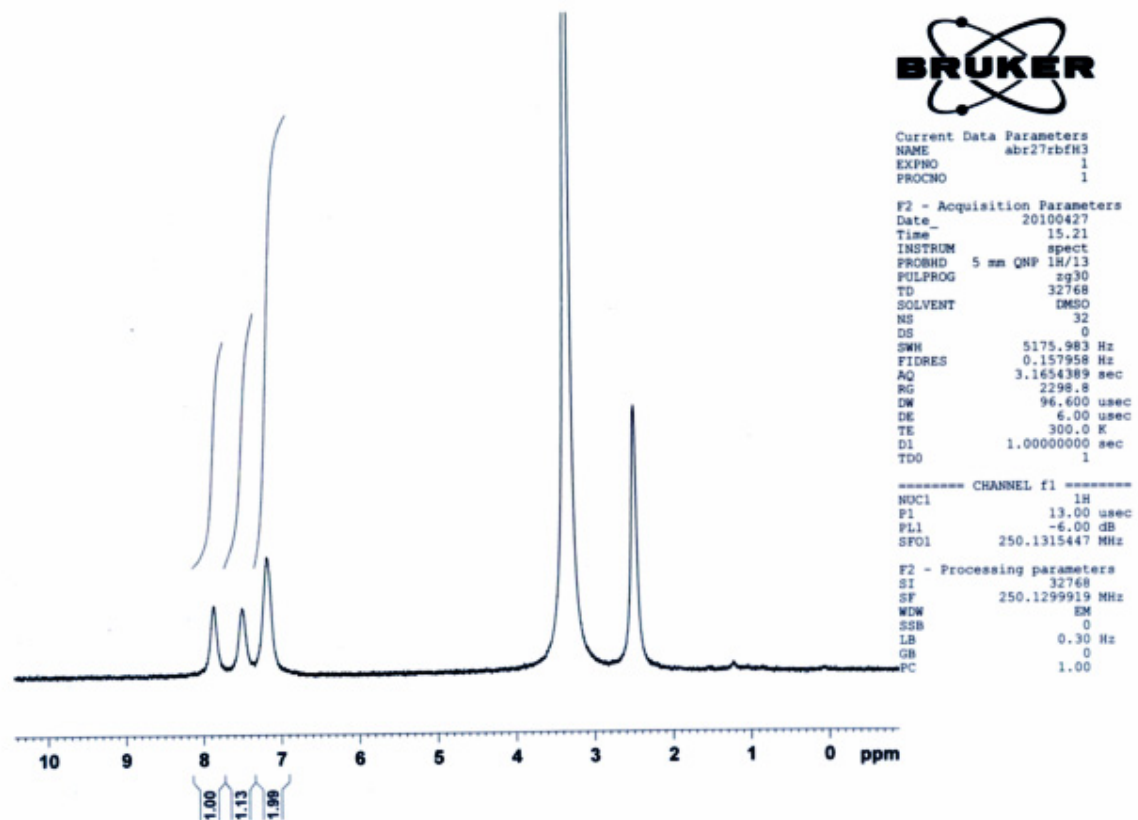


Figura 29: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto (1) em DMSO deuterado.

## ANEXO – 2.2

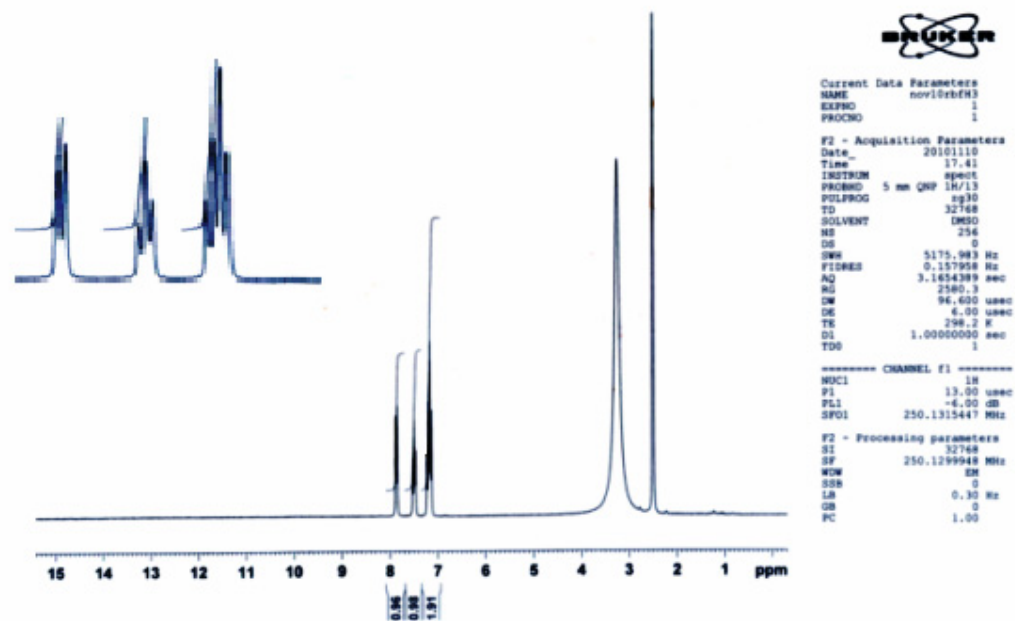


Figura 30: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto (2) em DMSO deuterado.

### ANEXO – 2.3

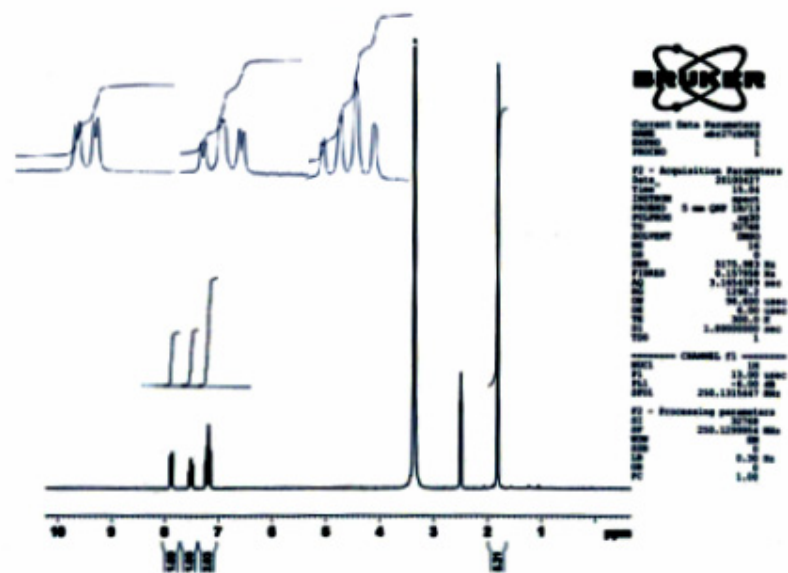


Figura 31: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto (3) em DMSO deuterado.

## ANEXO – 2.4

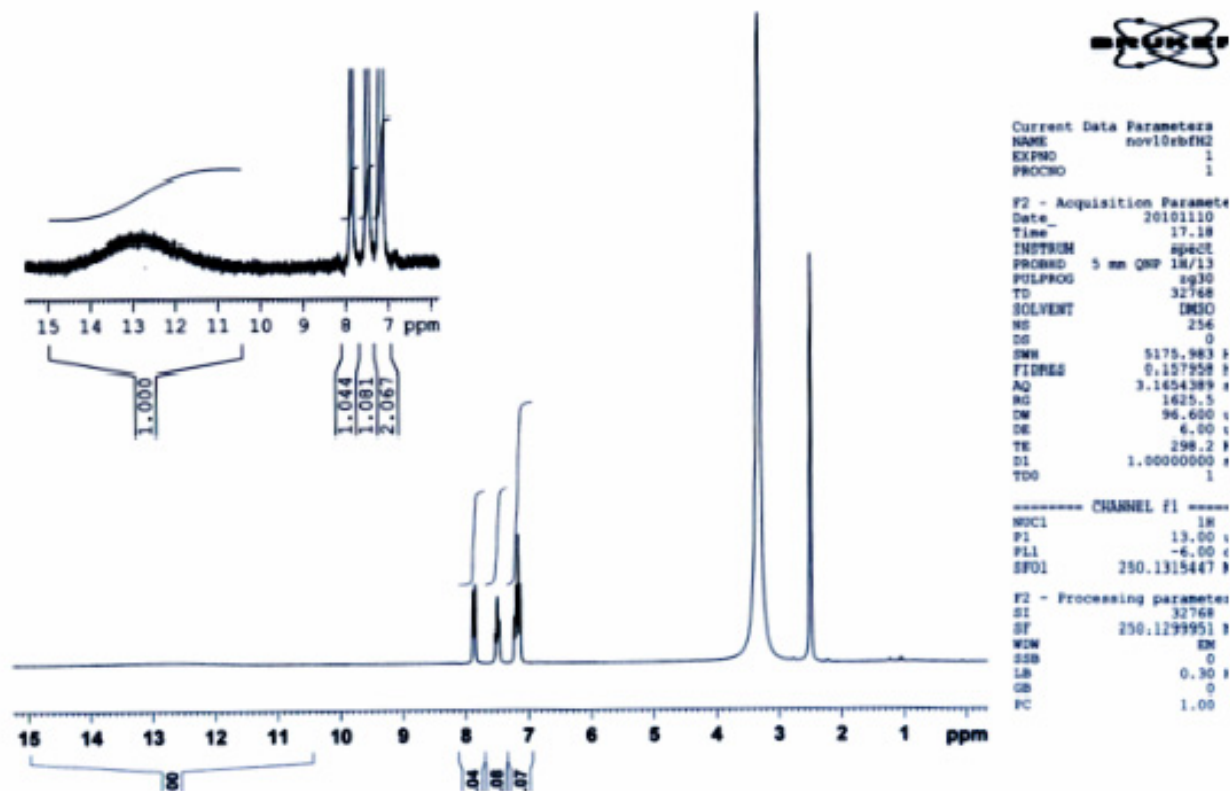


Figura 32: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto (4) em DMSO deuterado.

ANEXO – 2.5

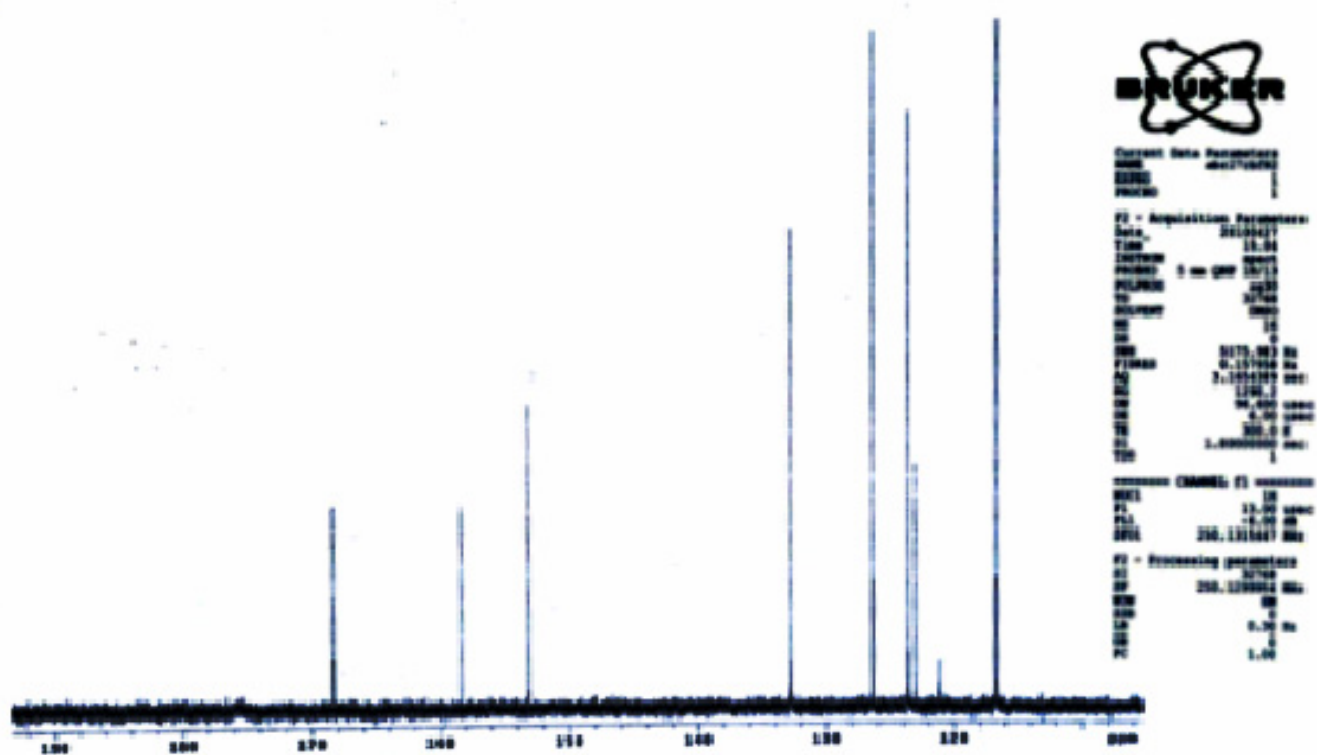


Figura 33: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  do composto (3) em DMSO deuterado.

## ANEXO – 2.6

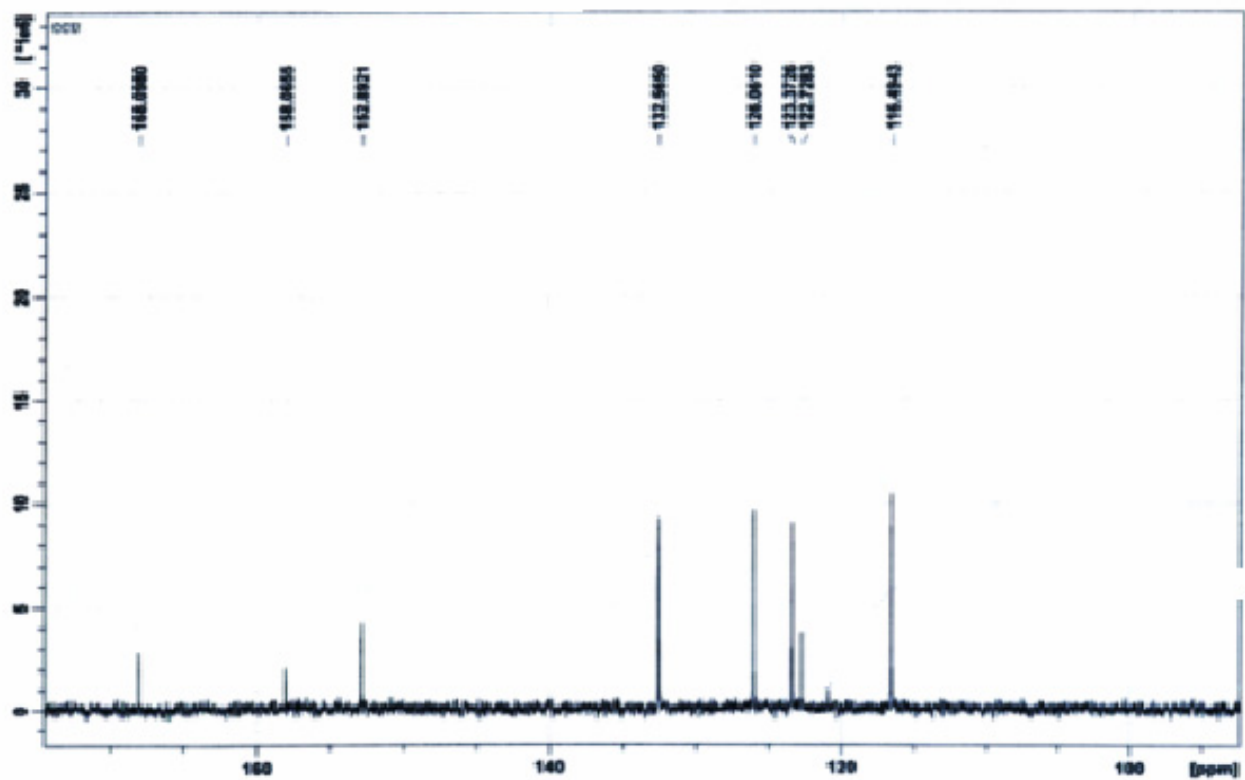


Figura 34: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  do composto (4) em DMSO deuterado.