



Síntese, Caracterização e Avaliação do Perfil Bactericida de um Complexo de Fe^{III} e Ligante N,N',N,N'-bis[(2-hidroxi-3,5-di-terc-butilbenzil)(2-piridilmetil)]etilenodiamino

Michele Macedo da Cruz

Dourados – MS
Março/2017

Síntese, Caracterização e Avaliação do Perfil Bactericida de um Complexo de Fe^{III} e Ligante N,N',N,N'-bis[(2-hidroxi-3,5-di-terc-butilbenzil)(2-piridilmetil)]etilenodiamino

Michele Macedo da Cruz
Orientador: Prof. Dr. Ademir dos Anjos

“Dissertação apresentada ao programa de pós-graduação em Recursos Naturais, área de concentração em Recursos Naturais, da Universidade Estadual de Mato Grosso do Sul, como parte das exigências para obtenção do título de Mestre em Recursos Naturais”.

Dourados – MS
Março/2017

FICHA CATALOGRÁFICA

C963s Michele Macedo

Síntese, caracterização e avaliação do perfil bactericida de um Complexo de Fe^{III} e Ligante N,N',N,N' -bis[(2-hidroxi-3,5-di-terc-butilbenzil)(2-piridilmetil)]etilenodiamino/Michele Macedo da Cruz. Dourados, MS: UEMS, 2017.

88p. ; 30cm.

Dissertação (Mestrado) – Recursos Naturais – Universidade Estadual de Mato Grosso do Sul, Unidade Universitária de Dourados, 2017.

Orientador: Prof. Dr. Ademir dos Anjos.

1. Bioinorgânica. 2. Espécies radicalares. 3. Ferro(III). 4. Caracterização estrutural. 5. Atividade antimicrobiana. I. Título.

CDD 23.ed.

MICHELE MACEDO DA CRUZ

**SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO E AVALIAÇÃO DO
PERFIL BACTERICIDA DE UM COMPLEXO DE Fe^{III}
E LIGANTE N,N',N,N'-BIS[(2-HIDROXI-3,5-DI-
TERC-BUTILBENZIL)(2-
PIRIDILMETIL)]ETILENODIAMINO**

Este exemplar compreende a redação final da dissertação de mestrado defendida por Michele Macedo da Cruz.

Dourados/MS, 9 de março de 2017.

Banca Examinadora:



Prof. Dr. Ademir dos Anjos – Presidente



Prof. Dr. Euclésio Simionatto



Profa. Dra. Vânia Denise Schwade

Dourados/MS, março de 2017.



EPÍGRAFE

*“Nossa maior fraqueza está em desistir.
O caminho mais certo de vencer é
tentar mais uma vez.”*

(Thomas Edison)



DEDICATÓRIA

“A minha família, por todo apoio e carinho.”

AGRADECIMENTOS

Sou eternamente grata a Deus, pela vida, pelo amor incondicional, pela constante presença e por me proporcionar mais esta graça.

A minha família, por todo apoio. Em especial, agradeço meus pais, João Pedro da Cruz e Maria Elena Macedo da Cruz por incentivar meus sonhos, acreditar no meu potencial e me amar de forma tão grandiosa, este é mais um passo da minha vida que só foi possível porque tenho vocês ao meu lado. Aqui também cabe o agradecimento ao meu irmão, Jhon Lenon Macedo da Cruz, você me inspirou para que eu escolhesse este caminho, eu te agradeço por me apresentar a minha paixão profissional. Agradeço um grande homem que faz parte de mim o qual lembro com tanto amor, meu avô Olímpio da Rocha Macedo (*in memoriam*), o senhor é o meu anjo, me faltam palavras pra explicar o quão grande é o meu amor por ti.

Ao meu noivo, Leandro de Oliveira Biscoli, por estar ao meu lado nos momentos de alegria e de tristeza, pelo amor e por toda paciência, e haja paciência! Não foi fácil chegar até aqui, mas hoje isto se torna possível, pois tenho suporte de pessoas maravilhosas como você.

Ao meu orientador Prof. Dr. Ademir dos Anjos, por todo conhecimento repassado, por toda paciência, pela amizade, enfim, o senhor me incentivou durante toda caminhada acadêmica e eu sou muito grata por tudo.

A todas as pessoas que direta ou indiretamente me impulsionaram para frente. Agradeço a minha grande amiga, Alice Gonçalves, você é minha irmã de coração, apesar de todas as diferenças e algumas brigas, você permaneceu ao meu lado em todos os momentos, sou muito grata por sua amizade. Meus amigos do grupo de bioinorgânica e biotecnologia (GBBTEC), Natália Cabeza, Tamires Oliveira, Débora Brotto, Janaina Facco, Lis Regiane, Junior Cabral, Natali Faganello, Jaqueline Sotto, Vanessa Favero, Daniel Chagas, Estefane Isis e Amanda Caroline. Obrigada!

Aos professores que colaboraram com a disponibilização da aparelhagem para realização das análises, Prof. Dr. Ademir Neves da Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC/Florianópolis); Prof. Dr. Antonio Rogério Fiorucci da Universidade Estadual de Mato Grosso do Sul (UEMS/Dourados); Prof. Dr. Davi Fernando Back do



Departamento de Química da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM/Santa Maria).

Aos professores Dra. Vânia Denise Schwade (UFGD/Dourados), Dr. Euclésio Simionatto (UEMS/Naviraí), Dr. Eliandro Faoro (UFGD/Dourados) e Dr. Alberto Adriano Cavalheiro (UEMS/Naviraí) por aceitarem participar da banca examinadora.

A todos os professores e funcionários do programa de pós-graduação em Recursos Naturais (PGRN) da UEMS, unidade de Dourados e Naviraí que possibilitaram a conclusão deste período de estudos.

A CAPES (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Ensino Superior) pelo auxílio financeiro no desenvolvimento do projeto.

RESUMO

Complexos metálicos que possuem radical fenoxil em sua estrutura são relatados em muitas pesquisas recentes, devido ao seu envolvimento em uma série de sistemas bioinorgânicos e catalíticos. A coordenação de íons metálicos a ligantes sintéticos, que permitam a formação de radical fenoxil, tende a potencializar suas propriedades farmacológicas e/ou contribuir para um melhor entendimento das espécies metalo-radicalares e dos mecanismos nos quais elas participam em várias enzimas. Com o intuito de contribuir para esta importante área da química realizou-se a síntese do ligante *N,N',N,N'*-bis[(2-hidroxi-3,5-di-*tert*-butilbenzil)(2-piridilmetil)]etilenodiamino (H_2L) e, a partir do mesmo, sintetizou-se um complexo utilizando o íon metálico Fe^{III} , sendo o composto posteriormente avaliado via ponto de fusão, teste de solubilidade, análise elementar de CHN, espectroscopias (IV e UV-Vis), condutimetria, análise termogravimétrica (TG/DTG), eletroquímica, ensaios antimicrobianos e resolução de sua estrutura via análise de monocristal pelo método de difratometria de raios X. A partir dos resultados obtidos via análises espectroscópicas e térmicas, conclui-se que houve a formação do complexo metálico, sendo encontradas diferenças significativas entre o produto final e seu ligante “livre” (não coordenado). Com base na análise condutimétrica pode-se concluir que o complexo isolado apresenta-se como um cátion de carga +1, possuindo um contra-íon perclorato. Através de monocristais de coloração azul, pertencentes ao sistema Monoclínico e grupo espacial $P2_1/c$, elucidou-se a estrutura do complexo, verificando-se que o mesmo possui uma unidade assimétrica constituída de um cátion $[Fe^{III}(L)]^+$. Têm-se um ambiente de coordenação octaédrico distorcido, onde o íon Fe^{III} está coordenado via dois átomos de nitrogênio das aminas terciárias (N4 e N1 nas posições equatoriais e *cis* entre si), dois átomos de oxigênio fenolato (O2 e O1 no plano equatorial e *cis* entre si) e dois átomos de nitrogênio piridínico (N42 e N22 *trans* entre si, nas posições axiais). O complexo possui fórmula molecular $FeC_{44}H_{60}N_4O_6Cl$ e massa molecular de $832,26 \text{ g mol}^{-1}$. O perfil eletroquímico do complexo mostra três processos redox reversíveis, sendo que o primeiro par redox é atribuído ao centro metálico ($E = -1,080 \text{ V vs Fc/Fc}^+$), enquanto os dois próximos processos ($E = 0,650 \text{ V}$ e $0,930 \text{ V vs Fc/Fc}^+$) podem ser atribuídos ao ligante, confirmando a possibilidade de formação de duas diferentes espécies de radical fenoxil, que durante a realização da análise se mostraram estáveis. Os ensaios antimicrobianos revelaram que após a coordenação do ligante ao íon metálico Fe^{III} houve uma potencialização das atividades biocidas para bactérias do tipo Gram-positivas *Staphylococcus aureus* e *Enterococcus faecalis*, sendo que o ligante se mostra inativo para ambas as cepas bacterianas. O complexo apresenta uma razão CBM/CIM igual a 3,8 e 2,0 para as bactérias *S. aureus* e *E. faecalis*, respectivamente, o que pode ser considerado bactericida. Desta forma, afora a caracterização estrutural do complexo, o presente trabalho também mostrou que o mesmo permite a obtenção eletroquímica de espécies metalo-fenoxil estáveis, o que é de grande relevância para o entendimento das mesmas nos sistemas biológicos. Adicionalmente, o composto apresenta uma boa atividade antimicrobiana, o que o torna um potencial fármaco.

Palavras-chave: bioinorgânica, espécies radicalares, ferro(III), caracterização estrutural, atividade antimicrobiana.

ABSTRACT

Many recent researches report the use of metal complexes that form phenoxyl radicals involved in various bioinorganic and catalytic systems. The coordination of metal ions to synthetic ligands, which form phenoxyl radicals, enhances their pharmacological properties and contributes to a better understanding of these species and the mechanisms in which they participate in enzymes. In this work, the N,N',N',N'-bis[(2-hydroxy-3,5-di-tert-butylbenzyl)(2-pyridylmethyl)]ethylenediamine (H₂L) ligand and, subsequently, its complex containing the Fe^{III} ion, were synthesized. The compound was evaluated by melting point, solubility test, CHN elemental analysis, spectroscopies (IR and UV-Vis), conductimetry, thermogravimetric (TG) analysis, voltammetry, antimicrobial assays and single crystal X-ray diffractometry. From the obtained results (IR, UV-Vis and TG/DTG) the formation of the metal complex was verified, through significant differences between the final product and its "free" ligand (uncoordinated). Based on the conductimetry it is concluded that the isolated complex presents +1 charge cation containing ClO₄⁻ as counter-ion. The monocrystals were blue stained and crystallized in the Monoclinic system with a *P2₁/c* space group containing an asymmetric unit consisting of a cation [Fe^{III}(L)]⁺. The coordination environment is distorted octahedral, in which the Fe^{III} ion are coordinated via two tertiary amines nitrogen atoms (N4 and N1 in the equatorial and *cis* positions), two phenolate oxygen atoms (O2 and O1 in the equatorial plane and *cis* between them) and two pyridine nitrogen atoms (N42 and N22 *trans* in the axial positions). The complex has molecular formula FeC₄₄H₆₀N₄O₆Cl and molecular weight 832.26 g mol⁻¹. The voltammetry of the complex shows three reversible redox processes: first one (*E* = -1.080 V vs Fc⁺/Fc) which corresponds to metal center, while the next two processes (*E* = 0.650 V and 0.930 V vs Fc⁺/Fc) are attributed to the ligand, confirming two different species of phenoxyl radical formation, which are stable during the analysis. The antimicrobial assays revealed that the Fe^{III} complex show antimicrobial characteristics, for Gram-positive bacteria *Staphylococcus aureus* and *Enterococcus faecalis*, superior to their ligands which being inactive for both strains. The complex has a MBC/MIC ratio 3.8 and 2.0 for *S. aureus* and *E. faecalis*, respectively, which can be considered bactericidal. Thus, after the compound structural characterization, this work also showed the phenoxyl radical-metal stable species electrochemical formation, that has great relevance for their understanding in biological systems. In addition, the complex presented a good antimicrobial activity which makes it a potential drug.

Keywords: bioinorganic, radical species, iron(III), structural characterization, antimicrobial activity.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Representação estrutural de metalofármacos: (a) Dotarem [®] ; (b) Cardiolite [®] ; (c) Cisplatina; (d) Auranofina; (e) Carbonato de Lítio; (f) Fe-Bleomicina; (g) Sulfadiazina de Prata.	6
Figura 2. Representação estrutural de (Esq.) uma molécula de hemoglobina e (Dir.) um grupo heme.	7
Figura 3. Representação estrutural de (Esq.) um radical fenoxil (Dir.) e um radical tirosil.....	8
Figura 4. Representação estrutural base de uma sulfonamida (N-substituída).	13
Figura 5. Esquema reacional ilustrando a rota de síntese do precursor 2-clorometil-4,6-di-terc-butilfenol.....	16
Figura 6. Ilustração do esquema reacional utilizado para síntese do ligante N,N',N,N'-bis[(2-hidroxi-3,5-di-terc-butilbenzil)(2-piridilmetil)]etilenodiamino (H ₂ L).	17
Figura 7. Rota de síntese do complexo [Fe ^{III} (L)]ClO ₄	19
Figura 8. Voltamograma via onda quadrada do padrão interno ferroceno em metanol (grau espectroscópico).....	23
Figura 9. Gráfico de concentração <i>versus</i> condutividade específica mostrando a regressão linear (R ² : 0,99955; Desvio Padrão: ± 0,002) da avaliação condutimétrica do complexo em concentrações de 1,0x10 ⁻⁴ , 2,0x10 ⁻⁴ , 3,0x10 ⁻⁴ , 4,0x10 ⁻⁴ e 1,0x10 ⁻³ mol L ⁻¹	29
Figura 10. Espectro vibracional comparativo: ligante (preto) e complexo (vermelho). 30	
Figura 11. Ampliação da faixa de 1700-400 cm ⁻¹ : ligante (preto) e complexo (vermelho).	30
Figura 12. Curvas TG/DTG do ligante em atmosfera de ar sintético.....	32
Figura 13. Curvas TG/DTG do complexo em atmosfera de ar sintético.....	33
Figura 14. Projeção ORTEP da estrutura molecular do complexo [Fe ^{III} (L)]ClO ₄ . Átomos de hidrogênio foram omitidos para fim de clareza.	35
Figura 15. Desenho esquemático da estrutura do complexo [Fe ^{III} (L)]ClO ₄	35
Figura 16. Estrutura do cátion [Fe ^{III} (BBPEN)] ⁺	37
Figura 17. Espectro eletrônico comparativo ligante (preto) e complexo (vermelho) na concentração de 5,0x10 ⁻⁵ mol L ⁻¹ em álcool metílico (grau espectroscópico).	40

- Figura 18.** Espectro eletrônico do ligante em álcool metílico em concentrações seriadas de 1,0; 2,0; 3,0; 4,0; 5,0 e $6,0 \times 10^{-5}$ mol L⁻¹. Inserção: gráfico de concentração *versus* absorvância mostrando a regressão linear (R^2 : 0,9978 (Banda I)); Desvio Padrão: $\pm 0,04$ (Banda I); Equação da reta: $y = a + bx$ 41
- Figura 19.** Espectro eletrônico do complexo em álcool metílico em concentrações seriadas de 1,0; 2,0; 3,0; 4,0; 5,0 e $6,0 \times 10^{-5}$ mol L⁻¹. Inserção: gráfico de concentração *versus* absorvância mostrando a regressão linear (R^2 : 0,9991 (Banda I), 0,9994 (Banda II) e 0,9994 (Banda III)); Desvio Padrão: $\pm 0,001$ (Banda I), $\pm 0,001$ (Banda II) e $\pm 0,0008$ (Banda III); Equação da reta: $y = a + bx$ 42
- Figura 20.** Estrutura do cátion (Esq.) $[\text{Fe}^{\text{III}}(\text{bbpen-Me})]^+$; (Dir.) $[\text{Fe}^{\text{III}}(\text{bbpen-NO}_2)]^+$. 43
- Figura 21.** Voltamograma via onda quadrada do complexo de Fe^{III} 44

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Distribuição média de ferro em um ser humano.....	11
Tabela 2. Cepas bacterianas utilizadas na avaliação da atividade antimicrobiana.	24
Tabela 3. Perfil de solubilidade do ligante e complexo.....	27
Tabela 4. Valores de condutividade específica e molar do complexo.....	28
Tabela 5. Principais bandas e atribuições, em cm^{-1} , dos espectros no infravermelho para o ligante e complexo.....	31
Tabela 6. Percentuais de carbono, hidrogênio e nitrogênio teóricos e experimentais do complexo.	31
Tabela 7. Valores de temperatura onde ocorre a maior perda de massa, variação de temperatura (ΔT), eventos de perda e espécies eliminadas observadas nas curvas termogravimétricas.	34
Tabela 8. Parâmetros cristalográficos e de refinamento da estrutura do complexo $[\text{Fe}^{\text{III}}(\text{L})]\text{ClO}_4$	36
Tabela 9. Principais comprimentos (\AA) e ângulos ($^\circ$) de ligação para o complexo $[\text{Fe}^{\text{III}}(\text{L})]\text{ClO}_4$	37
Tabela 10. Valores de absorvidade molar para o ligante e complexo ($\epsilon = \text{L mol}^{-1} \text{cm}^{-1}$).....	41
Tabela 11. Valores da CIM e CBM em $\mu\text{g mL}^{-1}$ para o ligante e complexo.....	45
Tabela 12. Coordenadas atômicas ($\times 10^4$) e equivalente isotrópico ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) para o complexo (U_{eq} é definido como 1/3 do traço do tensor ortogonalizado U_{ij}).	57
Tabela 13. Comprimentos (\AA) e ângulos ($^\circ$) de ligação para o complexo.....	58
Tabela 14. Parâmetros de deslocamento anisotrópicos ($\text{\AA}^2 \times 10^3$).	62
Tabela 15. Coordenadas dos átomos de hidrogênio ($\times 10^4$) e seus respectivos parâmetros de deslocamento isotrópicos ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) no complexo.	63
Tabela 16. Rota sintética ilustrada para síntese do ATBHB.	66
Tabela 17. Ilustração da rota sintética para síntese do CMTBF.	66
Tabela 18. Sistema reacional ilustrado para síntese da amina.....	67
Tabela 19. Rota sintética ilustrada para última parte da síntese do ligante (H_2L).....	69
Tabela 20. Ilustração do sistema reacional utilizado para síntese do complexo $[\text{Fe}^{\text{III}}(\text{L})]\text{ClO}_4$	71

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

- %E. – Percentual experimental
%T. – Percentual teórico
Å – Ângstrons ($1 \text{ Å} = 10^{-8} \text{ cm}$)
Ag/Ag⁺ – Prata/Prata(I)
ATBHB – Álcool 3,5-di-terc-butil-2-hidroxibenzílico
ATCC – American Type Culture Collection
BBPEN – N,N',N,N'-bis(2-hidroxibenzil)(2-piridilmetil)etilenodiamino
bbpen-Br – N,N',N,N'-bis-(2-hidroxi-5-bromo-benzil)(2-piridilmetil)etilenodiamino
bbpen-Me – N,N',N,N'-bis-(2-hidroxi-5-metil-benzil)(2-piridilmetil)etilenodiamino
bbpen-NO₂ – N,N',N,N'-bis-(2-hidroxi-5-nitro-benzil)(2-piridilmetil)etilenodiamino
CBM – Concentração bactericida mínima
CHN – Análise Elementar de Carbono, Hidrogênio e Nitrogênio
CIM – Concentração inibitória mínima
CLSI – Clinical and Laboratory Standards Institute
CMTBF – 2-clorometil-4,6-di-terc-butilfenol
DMSO – Dimetilsulfóxido
DNA – Ácido Desoxirribonucléico
DTG – Termogravimetria Derivada
E. coli – *Escherichia coli*
E. faecalis – *Enterococcus faecalis*
E_{1/2} – Potencial Redox
Fc/Fc⁺ – Par Redox Ferroceno/Ferrocínio
H₂L – N,N',N,N'-bis[(2-hidroxi-3,5-di-terc-butilbenzil)(2-piridilmetil)]-etilenodiamino
IV – Espectroscopia na Região do Infravermelho
MM – Massa Molecular
MPBO – 2-(5-metilpiridina-2-il)benzoxazole)
P. aeruginosa – *Pseudomonas aeruginosa*
P.A. – Solvente de grau padrão analítico
PF – Ponto de Fusão

pH – Potencial Hidrogeniônico em água

PPN1 – N,N',N,N'-bis[(2-hidroxi-3,5-di-terc-butilbenzil)(2-piridilmetil)]-1,3-diaminopropano

ROS – Espécies reativas de oxigênio

S. aureus – *Staphylococcus aureus*

SMX – Sulfametoxazole

TCLM – Transferência de Carga Ligante → Metal

T_f – Temperatura final

TG – Termogravimetria

T_i – Temperatura inicial

T_m – Temperatura onde ocorre a maior perda de massa

TSA – Teste de sensibilidade a antimicrobiano

UFC – Unidades formadoras de colônia

UV-Vis – Espectroscopia Eletrônica na Região do Ultravioleta Visível

Δ – Aquecimento

δ – Deformação angular (IV)

ΔT – Variação de temperatura

ε – Coeficiente de Absortividade Molar (L mol⁻¹ cm⁻¹)

κ – Condutividade específica

λ – Comprimento de onda (nm)

ΛM – Condutividade Molar

λ_{máx} – Comprimento de onda, no máximo de absorção (nm)

ν – Estiramento (IV)

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	1
2. OBJETIVOS.....	3
2.1. Objetivos Gerais.....	3
2.2. Objetivos Específicos.....	3
3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	4
3.1. A Química Bioinorgânica.....	4
3.2. A Importância das Espécies Radicais e Metal-Radicalares.....	7
3.3. A Química Biológica de Íons Ferro.....	9
3.4. A Ação Antibiótica de Complexos Metálicos.....	12
4. MATERIAIS E MÉTODOS.....	15
4.1. Reagentes e Solventes.....	15
4.2. Métodos e Instrumentação.....	15
4.2.1. Síntese do Ligante.....	15
4.2.1.1. Síntese do precursor 2-clorometil-4,6-di-terc-butilfenol (CMTBF).....	15
4.2.1.2. Síntese do ligante N,N',N,N'-bis[(2-hidroxi-3,5-di-terc-butilbenzil)(2-piridilmetil)etilenodiamino (H ₂ L).....	17
4.2.2. Síntese do Complexo [Fe ^{III} (L)]ClO ₄	19
4.2.3. Ponto de Fusão.....	20
4.2.4. Teste de Solubilidade.....	20
4.2.5. Análise Condutimétrica.....	20
4.2.6. Espectroscopia no Infravermelho.....	21
4.2.7. Análise Elementar de CHN.....	21
4.2.8. Análise Térmica (TG/DTG).....	21
4.2.9. Difractometria de raios X.....	21
4.2.10. Espectroscopia no UV-Vis.....	22
4.2.10.1. Absortividade Molar (ε).....	22
4.2.11. Estudos Eletroquímicos.....	23
4.2.12. Ensaio Antimicrobianos.....	24
4.2.12.1. Determinação da Concentração Inibitória Mínima (CIM).....	24
4.2.12.2. Determinação da Concentração Bactericida Mínima (CBM).....	26

5. RESULTADOS E DISCUSSÕES	27
5.1. Ponto de Fusão e Teste de Solubilidade.....	27
5.2. Análise Condutimétrica.....	27
5.3. Espectroscopia no Infravermelho.....	29
5.4. Análise Elementar de CHN	31
5.5. Análise Térmica (TG/DTG).....	31
5.6. Difractometria de raios X.....	34
5.7. Espectroscopia no UV-Vis	39
5.7.1. Absortividade Molar (ϵ)	40
5.8. Estudos Eletroquímicos.....	43
5.9. Ensaio Antimicrobianos.....	44
6. CONCLUSÃO.....	47
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	49
8. APÊNDICES	56
APÊNDICE A	56
Parâmetros Cristalográficos e de Refinamento da Estrutura para o Complexo $[\text{Fe}^{\text{III}}(\text{L})]\text{ClO}_4$	56
APÊNDICE B	65
Rota de Síntese do Ligante (H_2L)	65
APÊNDICE C	70
Rota de Síntese do Complexo $[\text{Fe}^{\text{III}}(\text{L})]\text{ClO}_4$	70

1. INTRODUÇÃO

O desenvolvimento da química inorgânica medicinal moderna tem seu auge com a descoberta da cisplatina. Desde então, o uso farmacêutico de complexos metálicos tem aberto diversos caminhos para pesquisa e demonstrado que estes compostos possuem excelente potencial. Uma vasta gama de aplicações medicinais de complexos metálicos têm sido investigadas, e várias revisões descrevem avanços nestes campos (SAKURAI, et al., 2002; SADLER, LI & SUN, 1999; ALI & JE, 1999; LOUIE & MEADE, 1999; VOLKERT & HOFFMAN, 1999; ZHANG & LIPPARD, 2003).

Os organismos vivos armazenam e transportam metais de transição, quer para proporcionar concentrações adequadas para utilização em metaloproteínas, quer para se protegerem contra os efeitos tóxicos dos excessos de metais. O intervalo de concentração normal para cada metal em sistemas biológicos é estreito, com deficiências e excessos causando alterações patológicas (BERTINI, et al., 1994).

Em organismos multicelulares, compostos por uma variedade de tipos de células especializadas, o armazenamento de metais de transição e a síntese das moléculas transportadoras não são realizados por todos os tipos de células, mas sim por células específicas que se especializam nessas tarefas. A forma dos metais é sempre iônica, mas o estado de oxidação pode variar, dependendo das necessidades biológicas. Os metais de transição para os quais o armazenamento e o transporte biológico são significativos, por ordem de diminuição da abundância nos organismos vivos são: ferro, zinco, cobre, molibdênio, cobalto, cromo, vanádio e níquel. O conhecimento do armazenamento e transporte de ferro é mais completo do que o de qualquer outro metal do grupo (BERTINI, et al., 1994).

A interação de íons metálicos de transição com radicais orgânicos tem recebido considerável atenção (JAZDZEWSKI & TOLMAN, 2000; KLINMAN, 1996; CHAUDHURI, 2001). Isto é decorrente da descoberta de que estes sistemas estão presentes e são essenciais no sítio ativo de algumas metaloenzimas, como por exemplo, a ribonucleotídeo redutase (STUBBE, 1998; SUN, et al., 1996), galactose oxidase (WHITTAKER, 2003; WHITTAKER, 2005), piruvato-formato liase (KNAPPE & WAGNER, 2001), lisina-2,3-aminomutase (FREY & BOOKER, 2001), citocromo c peroxidase (HUYETT, et al., 1995), DNA fotoliase (CHEEK & BRODERICK, 2002), entre outras. A coordenação de íons metálicos aos radicais



permite uma maior estabilização, bem como um controle mais efetivo da reatividade dos mesmos (ANJOS, 2005).

Atualmente, muitas pesquisas dentre os compostos de coordenação com propriedades biológicas estão voltadas ao uso de complexos que possuem íon ferro como centro metálico, em virtude da importância deste metal e sua presença natural no organismo (OLIVEIRA, 2013). Condigno a esta relevância, sua utilização é promissora, sendo que na literatura é relatada a existência de complexos metálicos de ferro com propriedades antitumorais (CLAUSSEN & LONG, 1999; SERDA, et al., 2012) e antibióticas (EZE, AJALI & UKOHA, 2014; OGUNNIRAN, et al., 2008) relevantes, entre outras.

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivos Gerais

Síntese do ligante N,N',N,N' -bis[(2-hidroxi-3,5-di-terc-butilbenzil)(2-piridilmetil)]etilenodiamino (H_2L) e a coordenação do mesmo ao íon metálico Fe^{III} , caracterização de ambos e análise de suas propriedades redox e biológicas, visando posteriormente sua aplicação como metalofármaco.

2.2. Objetivos Específicos

1. Realizar a síntese e caracterização do ligante N,N',N,N' -bis[(2-hidroxi-3,5-di-terc-butilbenzil)(2-piridilmetil)]etilenodiamino (H_2L).
2. Sintetizar um complexo de Fe^{III} a partir do ligante sintetizado anteriormente.
3. Pré-caracterizar o composto de coordenação por determinação do ponto de fusão e teste de solubilidade.
4. Caracterizar o complexo via técnicas espectroscópicas (infravermelho e UV-Vis), térmica (TG/DTG), análise elementar de CHN e análise condutimétrica.
5. Resolução da estrutura do complexo via análise de monocristal pelo método de difração de raios X.
6. Avaliar as atividades antimicrobianas (CIM/CBM) e eletrônicas (via absortividade molar e análise eletroquímica).

3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

3.1. A Química Bioinorgânica

A química inorgânica biológica (“química bioinorgânica”) corresponde ao estudo dos elementos “inorgânicos” presentes no sistema biológico. O foco principal está nos íons metálicos, sendo que o interesse está nas suas interações (estrutural e dinâmica) com os ligantes biológicos e nas propriedades químicas importantes que eles são capazes de exibir e conferir a um organismo vivo (SHRIVER & ATKINS, 2008).

Durante um curto espaço de tempo os químicos bioinorgânicos vêm evoluindo significativamente com esta ciência que atualmente está dividida em muitos subcampos. Pesquisadores de várias áreas têm contribuído com estudos voltados a presença e aplicação de íons metálicos em sistemas vivos. As áreas mais comuns de pesquisa são: ambiente de coordenação do metal em metaloproteínas, ácidos nucleicos, carboidratos e membranas; mecanismo de reações ocorridas no centro metálico de uma enzima; análogos sintéticos para o sítio ativo de metaloenzimas (planejamento, síntese, estrutura, espectroscopia e reações catalíticas); drogas contendo metais para a cura ou prevenção de doenças (síntese e mecanismos de ação); remoção e transporte de íons e compostos metálicos “para” e “de” sistemas vivos (desintoxicação); processos de biomineralização; entre outros. Em todos estes subcampos, tanto o metal como os ligantes são de suma importância para a estrutura, a estabilidade e os processos regulados e catalisados por espécies metálicas (LANZMASTER, 2003).

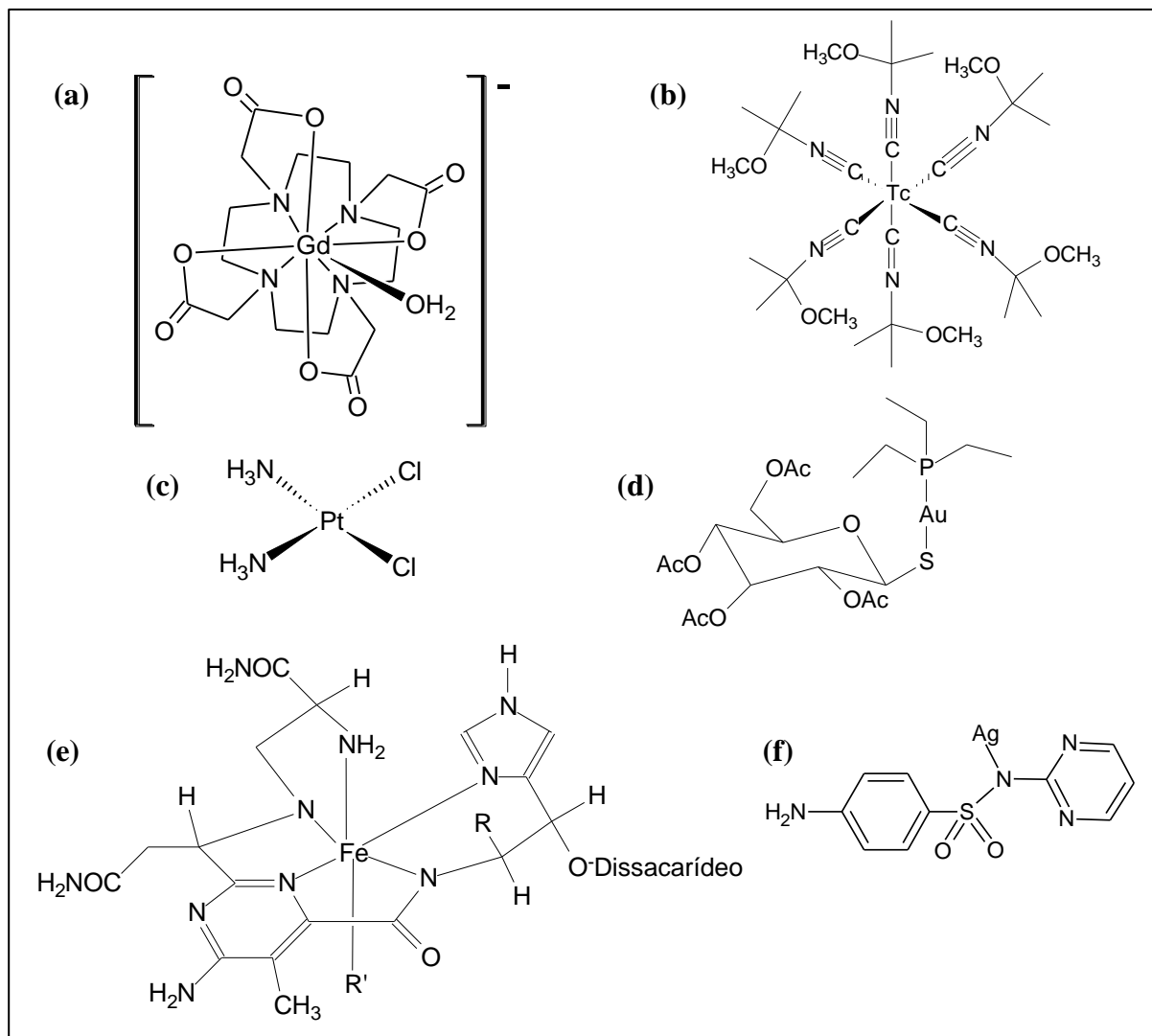
Com a descoberta de diversos sistemas que requerem íons metálicos para seu funcionamento, o número de artigos científicos em química bioinorgânica tem se multiplicado. Além disso, metais não essenciais também têm sido introduzidos na biologia humana tanto no diagnóstico exploratório de doenças quanto no tratamento das mesmas sob a forma de fármacos (XAVIER, 2006).

A química bioinorgânica têm feito importantes contribuições para a medicina. Essas contribuições predominantemente surgiram sob a forma de agentes de diagnóstico e tratamento de enfermidades utilizando compostos de coordenação contendo metal em sua estrutura (COHEN, 2007).

Algumas das contribuições mais importantes reportadas na literatura são as de compostos de coordenação baseados em íons metálicos como, por exemplo: Gadolínio(III) (Dotarem[®], Figura 1a) utilizado como agente de contraste em exames de ressonância magnética (CARAVAN, et al., 1999); o isótopo de ^{99m}Tecnécio (Cardiolite[®], Figura 1b) é utilizado como agente de perfusão do miocárdio indicado para a detecção de doença arterial coronária (JURISSON & LYDON, 1999); Platina (Cisplatina; cis-diaminodicloroplatina(II), Figura 1c), um dos fármacos anticancerígenos mais utilizados, seu sucesso é considerado particularmente notável, sendo o fármaco verdadeiramente inorgânico, não contendo átomos de carbono, tendo o mesmo curado eficazmente pelo menos um tipo de câncer (câncer de testículo) (JAMIESON & LIPPARD, 1999; HO, WOODWARD & COWARD, 2016); Ouro (Auranofina, Figura 1d) medicamento antirreumático e antiartrítico (SHAW, 1999); Lítio (Carbonato de Lítio, antidepressivo) utilizado no tratamento de episódios maníacos nos transtornos bipolares e na prevenção da fase depressiva (BIRCH, 1999; ROSA, et al., 2006); Ferro (Fe-Bleomicina, Figura 1e) empregado no tratamento de doenças neoplásicas (CLAUSSEN & LONG, 1999); Prata (Sulfadiazina de Prata, Figura 1f) antibiótico, utilizado em pacientes com queimaduras para evitar e tratar infecções (FOX & MODAK, 1974).

Além dos compostos de coordenação, clinicamente comprovados, várias outras investigações foram e estão sendo realizadas, algumas já em fase de teste. Por exemplo, isótopos de cobre, gálio, índio e itérbio foram avaliados quanto ao potencial para diagnóstico por imagem (EDWARD & SILBERSTEIN, 1976; ANDERSON & WELCH, 1999). Compostos de vanádio têm sido avaliados extensivamente como modelos miméticos da insulina no tratamento de diabetes (THOMPSON, McNEILL & ORVIG, 1999; PILLAI, SUBRAMANIAN & KANDASWAMY, 2013; HALEVAS, et al., 2015), complexos de titânio e ródio têm sido investigados como quimioterápicos (CLARKE, ZHU & FRASCA, 1999; MUHAMMAD & GUO, 2014; BASAVA, et al., 2016), entre outros.

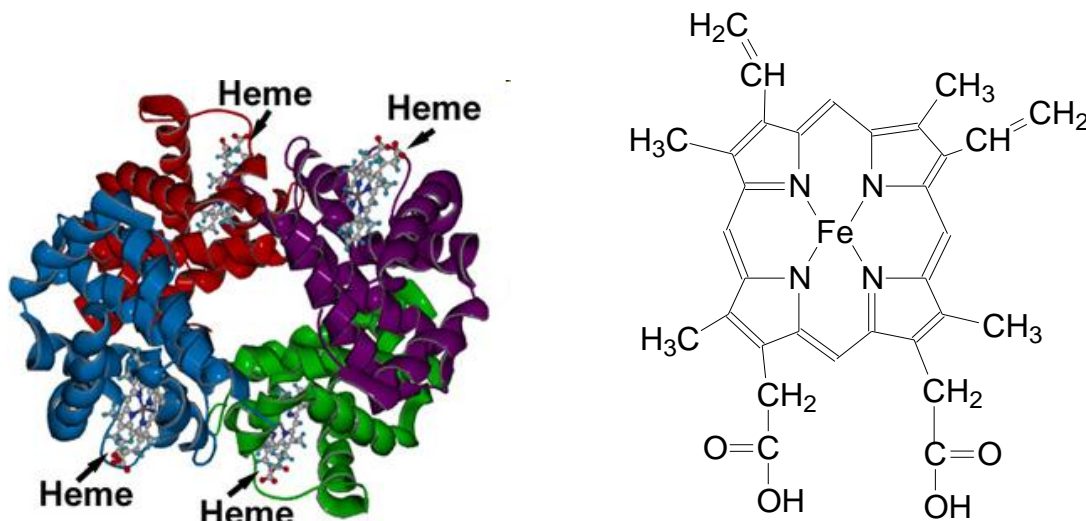
Figura 1. Representação estrutural de metalofármacos: (a) Dotarem[®]; (b) Cardiolite[®]; (c) Cisplatina; (d) Auranofina; (e) Carbonato de Lítio; (f) Fe-Bleomicina; (g) Sulfadiazina de Prata.



FONTE: CRUZ, 2017.

Contudo, pode-se notar a grande importância dos metais para química bioinorgânica, sendo esta reconhecida em sistemas biológicos na década de 1960, porém já havia relatos desde 1930, quando foi descoberto que os metais estavam presentes em enzimas e proteínas, como na hemoglobina (Figura 2), citocromos e na primeira enzima urease cristalizada (REEDIJK, 2013).

Figura 2. Representação estrutural de (Esq.) uma molécula de hemoglobina e (Dir.) um grupo heme.



FONTE: NELSON & COX, 2011; CRUZ, 2017.

3.2. A Importância das Espécies Radicais e Metalo-Radicales

O gás oxigênio (O_2) é uma das moléculas mais importantes do planeta Terra pelo fato de ser uma molécula simétrica, produzida em grande parte por seres fotossintetizantes, necessária na respiração aeróbica, sendo um dos responsáveis por manter a homeostase dentro da biosfera do nosso planeta (GUTOWSKI & KOWALCZYK, 2013).

Algumas moléculas com efeitos deletérios também possuem átomos de oxigênio como, por exemplo, as espécies reativas de oxigênio (ROS). As ROS desempenham um duplo papel nos sistemas biológicos, uma vez que podem ser prejudiciais ou benéficos para os sistemas vivos (GUTOWSKI & KOWALCZYK, 2013).

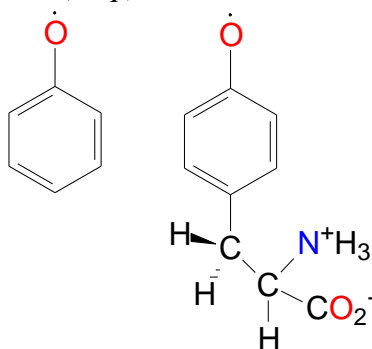
Os radicais livres podem ser definidos como moléculas ou fragmentos moleculares contendo um ou mais elétrons desemparelhados em seus orbitais externos. Isso permite a transferência de elétrons com moléculas vizinhas. Esta presença de elétrons desemparelhados geralmente confere um considerável grau de reatividade aos radicais livres (ANGELI, 2011; MARTELLI & NUNES, 2014).

As espécies químicas na forma de radicais livres centradas no oxigênio são de grande interesse na área biológica (RIBEIRO, et al., 2005). Estas espécies podem ser geradas endogenamente, como no processo de fosforilação oxidativa mitocondrial, ou podem surgir de interações com fontes exógenas tais como compostos xenobióticos (RAY, HUANG & TSUJI,

2012). Dentre as espécies radicalares pode-se citar o ânion radical superóxido ($O_2^{\cdot-}$), o radical perhidroxila (HOO^{\cdot}), o radical hidroxila (HO^{\cdot}), o radical alcóxila (RO^{\cdot}), o radical peróxila (ROO^{\cdot}) e o radical ânion carbonato ($CO_3^{\cdot-}$) (HALLIWELL & GUTTERIDGE, 2007).

A presença de radicais livres é uma característica essencial em vários processos biológicos e geralmente estão associados a enzimas que fazem uso de sua eficiente reatividade química (ativação de ligações, rearranjos moleculares e catálises). Todavia, inicialmente o estudo dos radicais livres estivesse relacionado aos seus efeitos nocivos, atualmente se reconhece que os mesmos desempenham importante papel em muitos processos essenciais à vida, como a replicação do DNA, respiração e fotossíntese (ANJOS, 2005). Na Figura 3 tem-se a representação estrutural de um radical fenoxil e seu correspondente radical biológico.

Figura 3. Representação estrutural de (Esq.) um radical fenoxil (Dir.) e um radical tirosil.



FONTE: CRUZ, 2017.

As interações de íons metálicos com radicais orgânicos são alvo de inúmeras pesquisas (JAZDZEWSKI & TOLMAN, 2000; KLINMAN, 1996), visto que estes sistemas estão presentes no sítio ativo de algumas metaloenzimas, como por exemplo, a ribonucleotídeo redutase (STUBBE & DONK, 1998; SUN, et al., 1996), galactose oxidase (WHITTAKER, 2003; WHITTAKER, 2005), piruvato-formato liase (KNAPPE & WAGNER, 2001), lisina-2,3-aminomutase (FREY & BOOKER, 2001), citocromo c peroxidase (HUYETT, et al., 1995), DNA fotoliase (CHEEK & BRODERICK, 2002), entre outras.

A utilização de ligantes polidentados contendo átomos N,O-doadores com um ou mais grupos piridínicos/fenólicos presentes, tem, em sua maioria, o intuito de mimetizar os aminoácidos histidina e tirosina existentes em um grande número de metaloproteínas (ANJOS, et al., 2005; ITOH, et al., 2001; WHITTAKER, DUNCAN & WHITTAKER, 1996). Entretanto, apesar de serem encontrados na literatura vários trabalhos sobre complexos

modelos de diversas enzimas, poucos relatam as propriedades farmacológicas dos análogos formados. Com isso, fica evidente a importância da ampliação de pesquisas nesta área, pois a coordenação de íons metálicos a ligantes sintéticos, que possuem radical fenoxil, tende a potencializar suas propriedades farmacológicas e/ou contribuir para um melhor entendimento das espécies metalo-radicalares e dos mecanismos nos quais elas participam em outras enzimas.

3.3. A Química Biológica de Íons Ferro

Atualmente, sabe-se que muitos metais possuem importante papel nos sistemas vivos, uma vez que se ligam e interagem com moléculas biológicas, como algumas proteínas e o DNA, e apresentam afinidade por moléculas cruciais para a vida, como a de oxigênio, O_2 , ou a de óxido nítrico, NO. Sendo assim, a evolução natural incorporou os metais às funções essenciais à vida (BERALDO, 2005).

Uma das características dos metais que os torna tão importantes como componentes (funcionais e estruturais) dos seres vivos é sua tendência em perder elétrons facilmente formando íons com cargas positivas, pois, é na forma catiônica que os metais desempenham suas principais funções biológicas (BENITE, MACHADO & BARREIRO, 2007).

O ferro (Fe), elemento de número atômico 26, com configuração eletrônica $4s^2 3d^6$, o mais usado entre os metais *d*, é o elemento mais abundante em nosso planeta e o segundo mais abundante na crosta terrestre (depois do alumínio). Seus principais minérios são os óxidos hematita (Fe_2O_3) e magnetita (Fe_3O_4) (ATKINS & JONES, 2006).

Elemento essencial para quase todas as formas de vida, uma vez que participa de uma ampla variedade de processos metabólicos, incluindo transporte de oxigênio, síntese do ácido desoxirribonucléico (DNA), transporte de elétrons, conversão de energia (fotossíntese), e redução de nitrogênio (SHRIVER & ATKINS, 2008; BERTINI, et al., 1994; SHARPE, 1993).

No entanto, como o ferro pode induzir a formação de radicais livres, a sua concentração nos tecidos do corpo deve ser rigorosamente regulada, pois, em quantidades excessivas, pode levar a danos nos tecidos. Os distúrbios do metabolismo do ferro estão entre as doenças mais comuns dos seres humanos e engloba um amplo espectro de doenças com

diversas manifestações clínicas, variando de anemia a sobrecarga de ferro e, possivelmente, a doenças neurodegenerativas (ABBASPOUR, HURRELL & KELISHADI, 2014).

Historicamente, o papel do ferro como um metal fundamental tem sido conhecido há séculos, enquanto o papel de outros elementos, tais como iodo, cobalto, cobre, manganês, magnésio, cálcio e zinco é conhecido desde as primeiras décadas do século passado (REEDIJK, 2013).

Durante o século XVII, o ferro foi usado para tratar a clorose (doença verde), uma condição que resulta da deficiência de ferro. O ferro era usado no início do tratamento medicinal por egípcios, hindus, gregos e romanos. No entanto, foi só em 1932 que a importância do ferro foi finalmente levada pela prova convincente de que o ferro inorgânico era necessário para a síntese da hemoglobina (ABBASPOUR, HURRELL & KELISHADI, 2014).

Por muitos anos, o interesse nutricional no ferro se concentrou em seu papel na formação de hemoglobina e transporte de oxigênio. Hoje em dia, embora a baixa ingestão de ferro e/ou a biodisponibilidade sejam responsáveis pela maior parte da anemia nos países industrializados, representam apenas metade da anemia nos países em desenvolvimento, onde as doenças infecciosas e inflamatórias (especialmente a malária), a perda de sangue por infecções parasitárias, e outras deficiências nutricionais (vitamina A, riboflavina, ácido fólico e vitamina B12) também são causas importantes (ABBASPOUR, HURRELL & KELISHADI, 2014).

Em contato com o oxigênio, o ferro forma óxidos, que são altamente insolúveis e, portanto, não está prontamente disponível para absorção por organismos. Em resposta, vários mecanismos celulares evoluíram para capturar o ferro do ambiente em formas biologicamente úteis. Exemplos disso são os sideróforos secretados por micróbios para capturar o ferro num complexo altamente específico ou mecanismos para reduzir o ferro do férrico insolúvel (Fe^{+3}) à forma ferrosa solúvel (Fe^{+2}) como nas leveduras. Muitos dos mecanismos encontrados em organismos inferiores têm análogos homólogos em organismos superiores, incluindo seres humanos (ABBASPOUR, HURRELL & KELISHADI, 2014).

No corpo humano, o ferro existe principalmente em formas complexas ligadas a proteína (hemoproteína), como compostos heme (hemoglobina ou mioglobina) ou compostos não heme (transferina e ferritina) (ABBASPOUR, HURRELL & KELISHADI, 2014) (Tabela 1). O corpo de um humano adulto saudável contém cerca de 3,0 g de Fe^{II} , principalmente na

forma de hemoglobina. Cerca de 1,0 mg é perdido diariamente (pelo suor, fezes e cabelo), e as mulheres perdem em torno de 20,0 mg durante a menstruação. Por isso, o ferro deve ser ingerido diariamente, para manter o equilíbrio (ATKINS & JONES, 2006).

Tabela 1. Distribuição média de ferro em um ser humano.

Proteína	Função	Estado de oxidação do Fe	Quantidade de Fe (g)	Porcentagem total
Hemoglobina	Transporte de O ₂	2	2,6	65
Mioglobina	Armazenamento de O ₂ muscular	2	0,13	6
Transferrina	Transporte de Fe	3	0,007	0,2
Ferritina	Armazenamento de Fe celular	3	0,52	13
Hemosiderina	Armazenamento de Fe celular	3	0,48	12
Catalase	Metabolismo do H ₂ O ₂	2	0,004	0,1
Citocromo c	Transporte de elétrons	2/3	0,004	0,1
Outros	Oxidases, outras enzimas, etc.		0,14	3,6

FONTE: BERTINI, et al., 1994.

Atualmente existem no mercado alguns suplementos de ferro que são amplamente administrados para o tratamento de anemia por deficiência de ferro, doenças renais, insuficiência cardíaca e doenças inflamatórias no intestino. Sem um fornecimento suficiente de ferro, a hemoglobina não pode ser sintetizada e o número de eritrócitos no sangue não pode ser mantido em um nível adequado (GEISSER & BURCKHARDT, 2011).

De fato o grande número de enzimas essenciais contendo o ferro leva os microorganismos a possuírem alta afinidade por compostos contendo este metal (REEDIJK, 2013). Sabe-se também que o ferro é um dos metais mais estudados de todos os sistemas de absorção de íons metálicos em bactérias (OLIVEIRA, 2013).

Hoje em dia, muitas pesquisas dentre os compostos de coordenação com finalidade biológica estão voltadas ao uso de complexos contendo ferro como centro metálico, em virtude da importância deste metal e sua presença natural no organismo. Além disso, os complexos de ferro normalmente apresentam propriedades cinéticas favoráveis e são termodinamicamente estáveis.

Algumas importantes aplicações de complexos de ferro estão no uso tanto para o tratamento de câncer quanto para o tratamento da tuberculose, lembrando que, estes estudos

começaram depois de se verificar a capacidade do ferro de participar de processos redox reversíveis (OLIVEIRA, 2013). Na literatura também é reportada a avaliação de antibióticos quando complexados e, segundo Eze, Ajali & Ukoha (2014) e Ogunniran e colaboradores (2008), suas atividades são potencializadas a partir da coordenação com íon ferro(III).

3.4. A Ação Antibiótica de Complexos Metálicos

No decorrer das últimas décadas, uma das maiores preocupações da medicina é no sentido do desenvolvimento de novos compostos capazes de lidar com linhagens de microorganismos resistentes. A utilização de drogas tradicionais não tem tido o efeito suficientemente eficaz no combate a esses micróbios quando utilizadas nas doses convencionais, fazendo-se necessário a busca por drogas mais potentes (PILLAI & LATHA, 2012).

Além de serem importantes para o tratamento e controle de doenças infecciosas em humanos e animais domésticos, os antibióticos utilizados para tratamento e prevenção se mostraram fundamentais para o sucesso de variados campos da medicina como para cirurgias complexas, cuidados intensivos, transplantes de órgãos, sobrevivência de imunossuprimidos e idosos e ainda são essenciais na produção de alimentos à base de animais (ACAR & MOULIN, 2012).

O reconhecimento dos quelatos como terapia proporciona um vasto campo de pesquisa para novas drogas na química dos metais de transição (PILLAI & LATHA, 2012). Diversos estudos tem demonstrado a efetividade na utilização de íons de metais de transição para desenvolver fármacos antimicrobianos, seja na complexação de um antibiótico já reconhecido, criando, assim, outro mais potente, ou mesmo no advento de um fármaco completamente novo (GUERRA, et al., 2016).

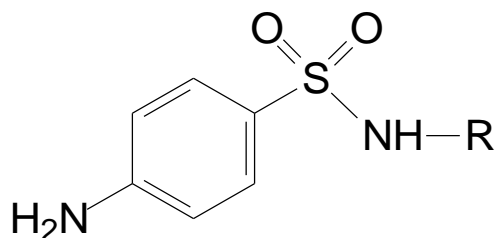
Os íons metálicos desempenham um papel fundamental para a funcionalização de diversos antibióticos, isso porque esses íons estão envolvidos em interações específicas dos antibióticos com proteínas, membranas, ácidos nucleicos, entre outras biomoléculas. O ambiente de ligação de metais, que estão presentes em pequenas quantidades no corpo humano, pode ser consideravelmente alterado após a administração de fármacos antimicrobianos. Esta alteração de equilíbrio entre o ligante e o íon metálico pode ter um efeito significativo na atividade do fármaco no combate a determinadas bactérias. Outra

vantagem na utilização de íons metálicos é que eles podem facilitar o transporte de ligantes orgânicos com atividades antibacterianas pelo corpo humano (SHAIKH, et al., 2009).

A utilização dos íons metálicos demonstra ter características essenciais no tratamento antimicrobiano devido a vários aspectos como: (i) aumentam a atividade através da utilização de compostos com atividade sinérgica ou aditiva; (ii) impedem a resistência aos fármacos; ou (iii) pode criar um mecanismo de ação desconhecido pelas bactérias; (iv) diminuem as doses necessárias, reduzindo o custo e as chances de efeitos colaterais tóxicos; (v) aumentam o espectro de atividade (SANTOS, et al., 2014; RIZZOTTO, 2012).

Um das classes mais importantes de antibióticos são as sulfonamidas (Figura 4). Isso se dá pelo fato de esses compostos apresentarem um baixo custo, baixa toxicidade e uma excelente atividade antibacteriana. Estudos mais recentes tem demonstrado que as atividades farmacológicas das sulfonamidas são consideravelmente potencializadas quando administradas na forma de complexos metálicos (RIZZOTTO, 2012).

Figura 4. Representação estrutural base de uma sulfonamida (N-substituída).



FONTE: CRUZ, 2017.

Vários estudos foram realizados utilizando diversos análogos da sulfonamida complexados com cobre, entre estes estudos quatro complexos se mostraram bastante promissores, os complexos $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{sulfisoxazolato})_2(\text{H}_2\text{O})_4] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{sulfametoxazolato})_2(\text{H}_2\text{O})_4] \cdot 3\text{H}_2\text{O}$, $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{sulfametoxazolato})_2] \cdot \text{H}_2\text{O}$ e $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{sulfametizolato})_2] \cdot \text{H}_2\text{O}$, isto porque eles tiveram resultados *in vitro* superiores quando comparados ao ligante livre frente as bactérias *Staphylococcus aureus* e *Escherichia coli* (CHOHAN, et al., 2010; RIZZOTTO, 2012).

Outros estudos baseados no ligante 2-tiofeno-carboxaldeído-sulfametrol utilizaram diversos íons metálicos (Co^{II} , Ni^{II} , Cu^{II} , Zn^{II} , Cd^{II} , Fe^{II} e Fe^{III}) para efeito de comparação. Para este estudo foram realizados testes com diversas cepas bacterianas (*Salmonella typhi*, *Staphylococcus aureus* e *Bacillus subtilis*) e fungos (*Aspergillus terreus* e *Aspergillus flavus*).



Os resultados expressados através do método de teste de sensibilidade a antimicrobiano (TSA) se mostraram muito satisfatórios, isto porque todos os resultados mostraram que os complexos tiveram atividade aumentada quando comparada com o ligante livre e ainda foram ligeiramente mais ativos que os padrões utilizados para a análise, o Cloranfenicol e o Griseofulvina (SHEBL, et al., 2010; RIZZOTTO, 2012).

4. MATERIAIS E MÉTODOS

4.1. Reagentes e Solventes

Os reagentes e solventes empregados nas sínteses (ligante e complexo) e nas análises são de fonte comercial e foram utilizados sem purificação prévia: 2,4-di-terc-butilfenol 99% (Aldrich), 2-piridilcarboxaldeído 99% (Aldrich), acetona (P.A. – Vetec), acetonitrila (grau espectroscópico e P.A. – Dinâmica), ácido clorídrico 37% (Synth), água destilada, álcool etílico (P.A. – Dinâmica), álcool isopropílico (P.A. – Cinética), álcool metílico (grau espectroscópico e P.A. – Vetec), bicarbonato de sódio (P.A. – Dinâmica), borohidreto de sódio 98% (Aldrich), brometo de potássio (grau espectroscópico – Aldrich), cepas bacterianas (*Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Staphylococcus aureus* – BAC-FAR), cloreto de sódio (P.A. – Dinâmica), cloreto de tionila (P.A. – Vetec), clorofórmio (P.A. – Dinâmica), diclorometano (P.A. – Vetec), dimetilformamida (P.A. – Vetec), dimetilsulfóxido (P.A. – Vetec), éter etílico (P.A. – Vetec), etilenodiamina 99% (Vetec), ferroceno (P.A. – Aldrich), hexafluorofosfato de tetrabutlamônio 98% (Fluka), hexano (P.A. – Vetec), hidróxido de lítio monohidratado 98% (Sigma-Aldrich), meio de cultura Luria-Bertani (Kasv), meio de cultura Mueller-Hinton Agar (Kasv), nitrato de prata (P.A. – Synth), paraformaldeído 95% (Sigma-Aldrich), perclorato de ferro(III) hidratado (Aldrich), solução padrão de KCl, sulfato de sódio anidro (P.A. – Cinética), trietilamina (P.A. – Dinâmica).

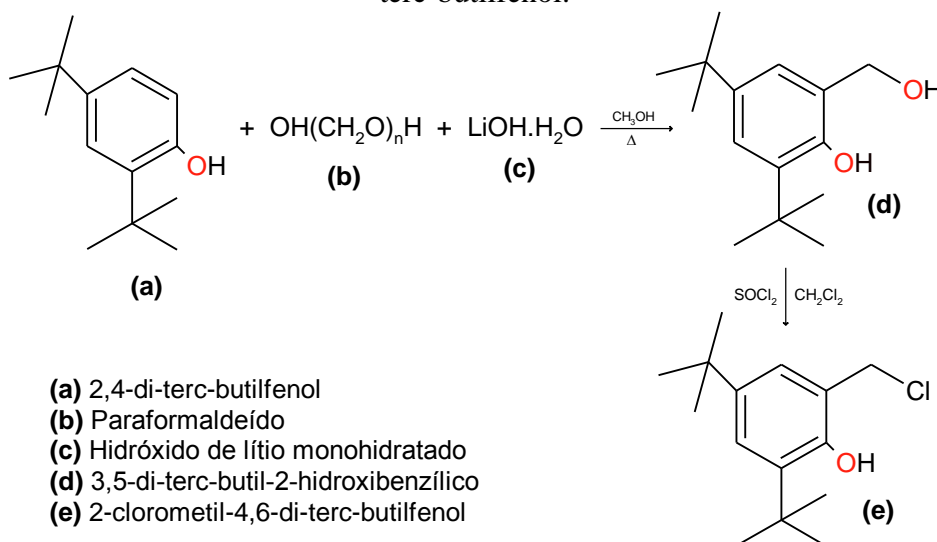
4.2. Métodos e Instrumentação

4.2.1. Síntese do Ligante

4.2.1.1. Síntese do precursor 2-clorometil-4,6-di-terc-butilfenol (CMTBF)

Sintetizou-se o precursor 2-clorometil-4,6-di-terc-butilfenol de acordo com o esquema reacional representado na Figura 5, seguindo a metodologia de Anjos (2005).

Figura 5. Esquema reacional ilustrando a rota de síntese do precursor 2-clorometil-4,6-di-terc-butilfenol.



FONTE: CRUZ, 2017.

O precursor 2-clorometil-4,6-di-terc-butilfenol (CMTBF) foi preparado em duas principais etapas. Primeiramente sintetizou-se o álcool 3,5-di-terc-butil-2-hidroxi-benzílico (ATBHB) da seguinte forma: a uma solução metanólica do 2,4-di-terc-butilfenol (37 g; 0,18 mol) adicionou-se gradativamente, sob agitação à temperatura ambiente, uma suspensão metanólica (20 mL) de paraformaldeído (5,84 g; 0,185 mol) e hidróxido de lítio monohidratado (0,63 g; 0,015 mol). A mistura foi aquecida (75 °C) e mantida sob refluxo por 20 horas, resultando em uma solução de coloração verde. O solvente foi removido por evaporação rotatória (40 °C) e o resíduo viscoso foi dissolvido em hexano (30 mL). Levou-se a mistura para o refrigerador a 0°C por 30 minutos; após este tempo observou-se a presença de um precipitado amarelo, o qual foi lavado várias vezes com hexano gelado até a obtenção de um sólido branco, sendo este seco sob vácuo e armazenado. Rendimento: 54,2 % (23 g) em relação ao fenol (2,4-di-terc-butilfenol).

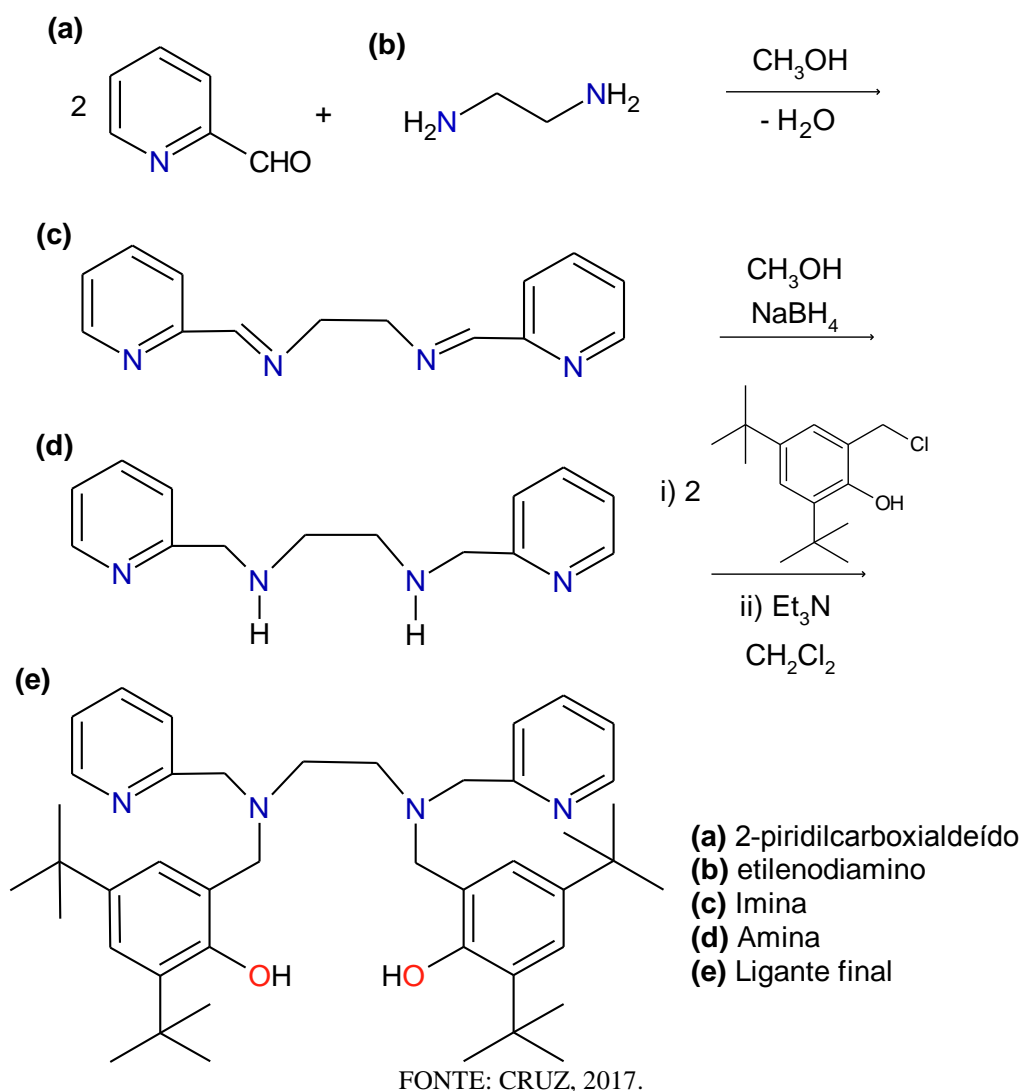
Solubilizou-se em 120 mL de diclorometano 23 g de ATBHB (0,097 mol) e sobre este foi adicionado gota-a-gota, a temperatura ambiente, sob agitação magnética, 10,6 mL de cloreto de tionila (0,097 mol; 50% de excesso) previamente dissolvido em 20 mL de diclorometano, resultando em uma solução amarela que foi mantida sob agitação a temperatura ambiente por 1 hora em sistema fechado. Em seguida, evaporou-se o solvente (40°C), o resíduo marrom resultante foi solubilizado em 50 mL de diclorometano, sendo novamente evaporado. Repetiu-se este procedimento por mais dez vezes. A princípio, forma-

se uma emulsão que, após alguns minutos a temperatura ambiente, origina um sólido amarelo pálido. Este sólido foi seco sob vácuo a aproximadamente 40 °C por 5 horas. Rendimento: 15,94 g (64,3%) em relação ao ATBHB.

4.2.1.2. Síntese do ligante N,N',N,N' -bis[(2-hidroxi-3,5-di-terc-butilbenzil)(2-piridilmetil)]etilenodiamino (H_2L)

A síntese do ligante foi realizada seguindo a metodologia de Anjos (2005) e está representada abaixo, conforme o esquema reacional (Figura 6).

Figura 6. Ilustração do esquema reacional utilizado para síntese do ligante N,N',N,N' -bis[(2-hidroxi-3,5-di-terc-butilbenzil)(2-piridilmetil)]etilenodiamino (H_2L).



Através do mecanismo de adição de amina em compostos carbonílicos, realizou-se a primeira etapa da síntese do ligante: em um balão contendo 3,0 mL (46,5 mmol) de etilenodiamina, previamente dissolvida em 50 mL de metanol, resfriado a 0°C em banho de gelo, adicionou-se 9,0 mL (94,0 mmol) de 2-piridilcarboxaldeído. Em seguida, a mistura reacional foi mantida sob agitação a temperatura ambiente por aproximadamente 2 horas. O solvente foi evaporado, sendo obtido um resíduo marrom (imina). Rendimento: 9,96 g (90%) em relação à etilenodiamina.

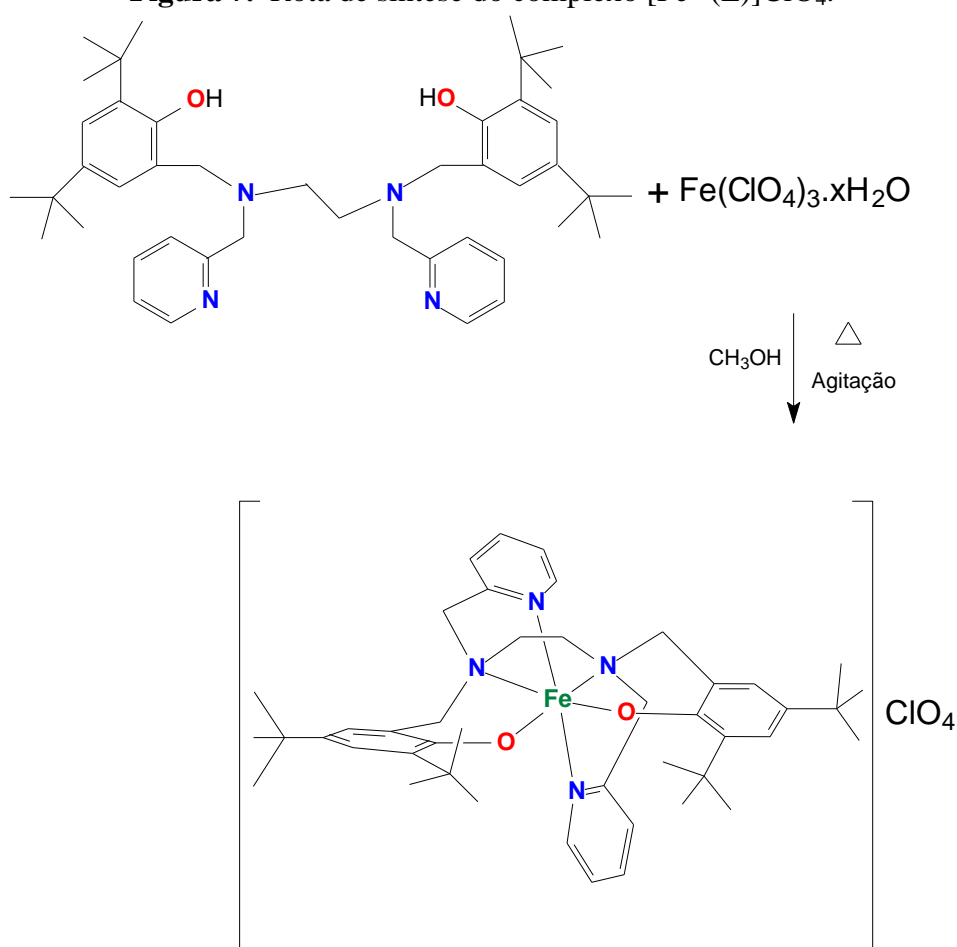
A seguir foi feita a redução da imina, dissolvendo-se a mesma (8,0 g; 34,0 mmol) em 50 mL de metanol (solução marrom), e gradativamente foi adicionado borohidreto de sódio (NaBH_4) (1,52 g; 4,0 mmol), sob agitação em banho de gelo. Após total adição do NaBH_4 , a solução passa para coloração amarela, mantêm-se agitando por mais 30 minutos, e, em seguida, ainda sob banho de gelo, adicionou-se ácido clorídrico concentrado (HCl) até pH 7. Retirou-se o banho de gelo, mantendo sob agitação por mais 2 horas a temperatura ambiente. Após o intervalo de 2 horas, o pH foi ajustado para 4 com HCl concentrado. Evaporou-se o solvente em rota evaporador a 40 °C, e, em seguida, adicionou-se 50 mL de água. Procedeu-se com cinco extrações com diclorometano (40 mL) sendo a fase aquosa a de interesse. Posteriormente, à fase aquosa foi adicionada trietilamina, ajustando o pH para 10. Realizaram-se novamente outras cinco extrações com diclorometano sendo a fase orgânica a de interesse. Após as extrações, secou-se a fase orgânica com sulfato de sódio anidro (Na_2SO_4), filtrou-se e concentrou-se o produto em rota evaporador (40°C) obtendo, ao final da síntese, um óleo de coloração marrom. Rendimento: 7,0 g (85%) em relação à imina.

Solubilizou-se a amina (5,0 g; 2,0 mmol) em 30 mL de diclorometano, adicionando-se em seguida 8,4 mL de trietilamina (6,0 mmol). Dissolveu-se 11,47 g (45,0 mmol) do CMTBF em 30 mL de diclorometano e sobre este adicionou-se gradativamente a amina previamente solubilizada, resultando em uma solução de coloração verde, a qual foi mantida sob agitação, aquecimento (55°C) e refluxo por 12 horas. Após este intervalo, deu-se continuidade realizando uma extração com solução saturada de bicarbonato de sódio. À fase orgânica adicionou-se Na_2SO_4 , filtrou-se e evaporou-se o solvente, restando ao final um óleo esverdeado. Este óleo foi solubilizado e recristalizado em isopropanol, até a precipitação de um pó branco. Rendimento: 10,46 g (77%) em relação à amina (P.F. = 134°C; MM = 679 g mol⁻¹).

4.2.2. Síntese do Complexo $[\text{Fe}^{\text{III}}(\text{L})]\text{ClO}_4$

O composto de coordenação foi obtido seguindo a metodologia de Anjos (2005) reagindo-se uma solução metanólica do ligante N,N',N,N'-bis[(2-hidroxi-3,5-di-terc-butilbenzil)(2-piridilmetil)]etilenodiamino (1,0 mmol; 0,679g) e o sal do metal $[\text{Fe}(\text{ClO}_4)_3 \cdot x\text{H}_2\text{O}]$ (1,0 mmol; 0,354 g) em estequiometria 1:1 (ligante/metá). A reação foi realizada sob agitação e leve aquecimento (40°C) por 30 minutos (Figura 7). Após o período de nove dias, na solução azul resultante observou-se a formação de um precipitado azul microcristalino, que foi recristalizado em metanol até obtenção de monocristais adequados para resolução da estrutura via difração de raios X, estes cristais foram filtrados e lavados com água destilada, secos e armazenados. Obteve-se um rendimento de 85% (0,707 g), baseado no ligante.

Figura 7. Rota de síntese do complexo $[\text{Fe}^{\text{III}}(\text{L})]\text{ClO}_4$.



FONTE: CRUZ, 2017.

4.2.3. Ponto de Fusão

Realizado no Centro de Desenvolvimento de Tecnologias Químicas (CDTEQ) da UEMS, unidade de Naviraí/MS, em um aparelho Tecnopon modelo PFM-II, com capacidade de três amostras simultâneas por aquecimento a seco, utilizando-se capilar de vidro fechado e termômetro com máximo de temperatura em 360°C.

4.2.4. Teste de Solubilidade

Avaliou-se pesando 1,0 mg de amostra (ligante e complexo) e adicionando 2,0 mL de solvente. Utilizou-se água destilada e solventes (P.A.) de diferentes polaridades (acetona, acetonitrila, clorofórmio, diclorometano, dimetilformamida, dimetilsulfóxido, etanol, éter etílico, hexano, isopropanol e metanol). Realizado no Centro de Desenvolvimento de Tecnologias Químicas (CDTEQ) da UEMS, unidade de Naviraí/MS.

4.2.5. Análise Condutimétrica

A análise foi realizada em um Condutivímetro Metrohm 912 Conductometer acoplado a uma célula condutimétrica modelo pt 1000/b, atrelado a um banho termostatizado da Marq Labor, Dut-10, no Centro de Desenvolvimento de Tecnologias Químicas (CDTEQ) da UEMS, unidade de Naviraí/MS. A leitura foi realizada após a calibração do equipamento com solução padrão de KCl ($0,01 \text{ mol L}^{-1}$ $\Lambda_M = 147,0 \text{ } \mu\text{S cm}^{-1}$) a temperatura de $25,00 \pm 0,05^\circ\text{C}$. O complexo foi solubilizado em acetonitrila (grau espectroscópico) e, de acordo com os parâmetros de concentração estabelecidos por Geary (1971), preparou-se uma solução estoque de concentração $1,0 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$. Posteriormente foram feitas diluições em série de $1,0 \times 10^{-4}$, $2,0 \times 10^{-4}$, $3,0 \times 10^{-4}$ e $4,0 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$, a fim de estabelecer a confiabilidade das medidas através da análise de regressão linear.

4.2.6. Espectroscopia no Infravermelho

Os espectros na região do infravermelho foram obtidos em um espectrofotômetro FTIR-2000, Perkin Elmer, na região de 4000 a 400 cm^{-1} . As amostras foram preparadas por dispersão em KBr de grau espectroscópico e prensadas (aproximadamente 10 toneladas), formando pastilhas com cerca de 1 cm de diâmetro e 0,5 mm de espessura. Estas pastilhas foram introduzidas diretamente no caminho óptico do equipamento para leitura do percentual de transmitância (%T), resolução de 4 cm^{-1} . Foi utilizado como branco uma pastilha de KBr. As análises foram realizadas no Laboratório de Bioinorgânica e Cristalografia – LABINC do Departamento de Química da Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC), em colaboração com o Prof. Dr. Ademir Neves.

4.2.7. Análise Elementar de CHN

A determinação dos percentuais de carbono, hidrogênio e nitrogênio foram realizadas na Central de Análises do Departamento de Química, da Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC), em um analisador elementar de CHN Carlo Erba CHNS-O-E1110, em colaboração com o Prof. Dr. Ademir Neves.

4.2.8. Análise Térmica (TG/DTG)

A análise termogravimétrica (TG) foi realizada na Central Analítica do Instituto de Química da USP em uma termobalança modelo sTA i 1500 – isi (instrument specialists incorporated). Os parâmetros ajustados foram: faixa de aquecimento de 30 a 900°C com gradiente de aquecimento de 5°C min^{-1} , em atmosfera de ar sintético, fluxo de ar de 60 mL min^{-1} . Para determinação das curvas DTG utilizou-se o software TA Universal Analysis.

4.2.9. Difratometria de raios X

Coletaram-se os dados de raios X por meio de um aparelho Bruker D8 Venture Photon 100 equipado com uma microfonte de alto brilho $\text{K}\alpha$ Mo pertencente ao Departamento de

Química da Universidade Federal de Santa Maria. Para tanto, empregou-se a radiação monocromática de Mo, com $K\alpha$ de $0,71073 \text{ \AA}$, obtida por meio de um monocromador de grafite na temperatura de 296K.

A estrutura foi solucionada empregando-se métodos diretos utilizando o programa SHELXS-2014, e os refinamentos foram realizados com o pacote de programas SHELXL-2014 através do método de matriz completa/mínimos quadrados dos fatores estruturais F^2 , com os parâmetros de deslocamento térmico anisotrópico para todos os átomos não hidrogenóides. Os átomos não hidrogenóides foram localizados através de sucessivas diferenças de Fourier e refinamentos com parâmetros anisotrópicos. Já os átomos de hidrogênio foram refinados isotropicamente na forma de grupos vinculados geometricamente aos respectivos átomos não hidrogenóides. As projeções gráficas das estruturas cristalinas foram executadas através do programa ORTEP. A coleta de dados e a resolução das estruturas foram realizadas pelo Prof. Dr. Davi Fernando Back.

4.2.10. Espectroscopia no UV-Vis

Os espectros eletrônicos nas regiões do ultravioleta e visível (200 a 800 nm) foram obtidos em um espectrofotômetro Varian modelo Cary 50, no Centro de Desenvolvimento de Tecnologias Químicas (CDTEQ) da UEMS, unidade de Naviraí/MS. As análises foram realizadas em uma concentração de $5,0 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$ (ligante e complexo) utilizando-se como solvente metanol (grau espectroscópico) e celas de quartzo com capacidade para 4,0 mL com 1,0 cm de caminho óptico.

4.2.10.1. Absortividade Molar (ϵ)

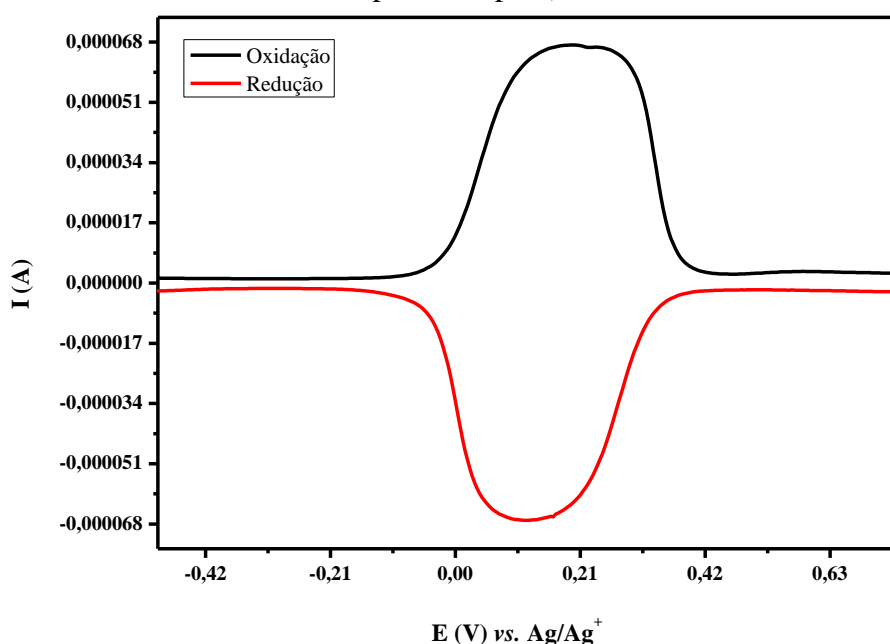
A análise foi realizada com o preparo das amostras, ligante e complexo, a $5,0 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$ e diluídas em série de 1,0; 2,0; 3,0; 4,0; 5,0 e $6,0 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$, em metanol (grau espectroscópico). Posteriormente, fez-se a leitura das amostras em cela de quartzo com capacidade para 4,0 mL e 1,0 cm de caminho óptico no espectrofotômetro Varian, modelo Cary 50, na região do UV-Vis (200 a 800 nm), no Centro de Desenvolvimento de Tecnologias Químicas (CDTEQ) da UEMS, unidade de Naviraí/MS.

4.2.11. Estudos Eletroquímicos

O comportamento redox do complexo foi investigado via voltametria de onda quadrada em um potenciostato/galvanostato Metrohm Autolab PGSTAT 302 interfaceado a um microcomputador e gerenciado pelo software GPES (Versão 4.9) para aquisição dos dados. O solvente empregado na análise foi metanol (grau espectroscópico), leituras feitas sob atmosfera ambiente. Realizado no Laboratório de Química Ambiental do CINAN da UEMS, unidade de Dourados/MS, em colaboração com o Prof. Dr. Antonio Rogério Fiorucci.

Usou-se um sistema convencional de três eletrodos: eletrodo de trabalho de carbono vítreo (diâmetro de 2,0 mm), eletrodo de Ag/Ag^+ como referência e um fio de platina usado como eletrodo auxiliar (contra-eletrodo). O eletrodo de trabalho foi cuidadosamente polido antes de cada medida com alumina, lavado com água destilada e posteriormente seco. Neste sistema, uma célula convencional com capacidade máxima de 20,0 mL foi usada nas medidas. Uma solução de hexafluorofosfato de tetrabutylamônio ($0,1 \text{ mol L}^{-1}$) foi utilizada como eletrólito suporte. Para calibrar o eletrodo de referência utilizou-se o par redox ferroceno/ferrocínio (Fc/Fc^+) (Figura 8) como padrão interno, com $E_{1/2} = 0,168 \text{ V}$ versus Ag/Ag^+ (GAGNÉ, KOVAL & LISENSKY, 1980).

Figura 8. Voltamograma via onda quadrada do padrão interno ferroceno em metanol (grau espectroscópico).



FONTE: CRUZ, 2017.

CRUZ, 2017

4.2.12. Ensaio Antimicrobianos

4.2.12.1. Determinação da Concentração Inibitória Mínima (CIM)

Para os bioensaios foram utilizados os seguintes aparelhos: Autoclave vertical (Phoenix Luterco); Banho-maria (Warmnest, modelo HH-S₁₀) para preparação e solubilização dos meios de cultura; Estufa para secagem e esterilização (MARCONI, modelo MA 033); Estufa para incubação (Deleo); Agitador de tubos (PHOENIX, modelo AP56); Refrigerador vertical (CONSUL, modelo bplex CRM45 frost free); Capela de fluxo laminar (BSTECC).

Averiguou-se o comportamento dos compostos em diferentes grupos bacterianos: a) Bactérias Gram-positivas: *Staphylococcus aureus* e *Enterococcus faecalis*; b) Bactérias Gram-negativas: *Escherichia coli* e *Pseudomonas aeruginosa* (Tabela 2). Para uso nos bioensaios as bactérias foram reconstituídas em água salina estéril, semeadas em meio de cultura Mueller-Hinton Agar e incubadas a 35°C por 24 horas.

Tabela 2. Cepas bacterianas utilizadas na avaliação da atividade antimicrobiana.

CEPA BACTERIANA	CÓDIGO	MARCA / LOTE
<i>Staphylococcus aureus</i>	ATCC SP 238.651	BAC-FAR (CCCD-S007) / BF-H 341 Ago/2020
<i>Enterococcus faecalis</i>	ATCC SP 224.150	BAC-FAR (CCCD-E006) / BF-G 934 Jul/2017
<i>Escherichia coli</i>	ATCC SP 224.360	BAC-FAR (CCCD-E009) / BF-A 275 Jan/2020
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	ATCC SP 235.451	BAC-FAR (CCCD-P003) / BF-I 146 Set/2018

As cepas bacterianas foram replicadas conforme o fabricante, sendo utilizadas nos bioensaios após a terceira incubação, de acordo com a norma M7-A7 da CLSI (2006).

FONTE: CRUZ, 2017.

Para a determinação da concentração inibitória mínima (CIM) utilizou-se a metodologia de macrodiluição em tubos de ensaio seguindo a metodologia de Santos e colaboradores (2014). Realizou-se diluições da amostra (ligante e complexo) em solução de DMSO 10%, sendo ajustadas concentrações derivadas de diluições em série 2:1 (1000, 500, 250, 125, 62,5 e 31,25 µg mL⁻¹) e com valores intermediários (120, 100, 60, 50, 30, 25, 15, 12,5, 7,5 e 6,25 µg mL⁻¹), sendo totalizadas dezesseis soluções testes.

Posteriormente, foram produzidos inóculos a partir das colônias bacterianas com tempo de incubação recente, não superior a 24 horas. Com o auxílio de um swab estéril retirou-se 4 colônias bacterianas com a mesma morfologia, e diluiu-se em tubo de ensaio contendo 4,0 mL de água salina (0,8% de NaCl diluído em água destilada estéril), utilizando-se um agitador de tubos para homogeneização.

O inóculo produzido foi ajustado à solução padrão de 0,5 McFarland, que corresponde ao padrão de turvação da bactéria *Escherichia coli* a uma concentração de $1,5 \times 10^8$ UFC mL⁻¹. Quando o inóculo não alcançava a turvação padrão eram acrescentadas colônias bacterianas, e quando superava a escala nefelométrica era adicionada água salina. Esta solução foi então diluída em caldo Luria-Bertani para obter um inóculo com concentração de 5×10^5 UFC mL⁻¹.

Para a determinação da CIM foi distribuído em cada tubo de ensaio, previamente esterilizado, a alíquota de 1,0 mL de cada solução teste (nas concentrações especificadas no terceiro parágrafo deste item) e 1,0 mL da suspensão bacteriana ajustada (5×10^5 UFC mL⁻¹), exceto o tubo de controle negativo.

Os tubos de ensaio com a solução teste foram incubados a $35 \pm 2^\circ\text{C}$ por 20 horas. Após este período foi avaliada a presença de turvação nos tubos, que indicam o crescimento bacteriano.

A partir desta aferição é possível encontrar o intervalo em que está o valor da concentração inibitória mínima, que é a menor concentração de composto capaz de inibir o crescimento microbiano.

Em cada ensaio foram incubados tubos de controle negativo (menor concentração do composto e caldo Luria-Bertani sem inóculo); controle positivo (caldo Luria-Bertani com suspensão bacteriana ajustada); e de controle de solvente (caldo Luria-Bertani com suspensão bacteriana ajustada e solvente utilizado na diluição da amostra).

Todos os procedimentos foram realizados em cabine de segurança biológica previamente esterilizada com radiação ultravioleta.

Os valores obtidos na CIM foram comparados com os dados reportados por Suffredini, Varella & Younes (2007) para o antibiótico tetraciclina.

4.2.12.2. Determinação da Concentração Bactericida Mínima (CBM)

Em conjunto aos procedimentos para determinação da CIM, foram iniciados os procedimentos para determinação da CBM pelo método de plaqueamento em meio de cultura (SANTOS, et al., 2014).

Após o período de incubação para determinação da CIM foi retirada uma alíquota de 0,1 mL de cada tubo de ensaio, inclusive do controle positivo, negativo (sem inóculo) e solvente. Os inóculos foram distribuídos sobre a superfície do meio de cultura em placas de petri, com o auxílio de uma alça de drigalski em cabine de segurança biológica.

As placas de petri inoculadas foram incubadas a temperatura de $35^{\circ}\pm 2^{\circ}\text{C}$ por 20 horas. Após este período observou-se se houve o crescimento de colônias bacterianas em cada placa.

A CBM foi determinada como sendo a menor concentração do composto capaz de impedir o crescimento microbiano em meio de cultura (formação de colônias bacterianas).

Os valores obtidos na CBM foram comparados com os dados reportados por Suffredini, Varella & Younes (2007) para o antibiótico tetraciclina.

5. RESULTADOS E DISCUSSÕES

5.1. Ponto de Fusão e Teste de Solubilidade

O ponto de fusão determinado para o ligante livre é de 134 °C, enquanto o ponto de fusão do complexo é de 230 °C, sendo que este significativo aumento da temperatura de fusão do complexo $[\text{Fe}^{\text{III}}(\text{L})]\text{ClO}_4$ está diretamente relacionado ao processo de coordenação do íon metálico Fe^{III} ao ligante (H_2L).

No teste de solubilidade não há muitas distinções entre o perfil do ligante e do complexo, onde ambos apresentaram-se solúveis na maioria dos solventes testados, como pode ser observado na Tabela 3.

Tabela 3. Perfil de solubilidade do ligante e complexo.

Solventes	Ligante	Complexo
Acetona	Solúvel	Solúvel
Acetonitrila	Solúvel	Solúvel
Água	Insolúvel	Insolúvel
Clorofórmio	Solúvel	Solúvel
Diclorometano	Solúvel	Solúvel
Dimetilformamida	Solúvel	Solúvel
Dimetilsulfóxido	Solúvel	Solúvel
Etanol	Solúvel	Solúvel
Éter etílico	Solúvel	Solúvel
Hexano	Solúvel	Insolúvel
Isopropanol	Solúvel	Parcialmente solúvel
Metanol	Solúvel	Solúvel

FONTES: CRUZ, 2017.

A partir dos resultados obtidos pelas análises de pré-caracterização pode-se constatar que o novo composto de coordenação possui propriedades que o diferencia de seu ligante “livre”, as quais possivelmente estão relacionadas ao processo de complexação.

5.2. Análise Condutimétrica

A condutividade elétrica de uma solução depende da concentração do soluto e da quantidade de cargas presentes em solução. A partir dos resultados obtidos é possível estimar o número de cargas existentes em um complexo metálico, podendo então deduzir o tipo de

relação estequiométrica que está envolvida por comparação com dados tabelados (VELHO, 2006; GEARY, 1971). Geralmente são utilizados valores de condutividade molar (Λ_m) para expressar a relação entre as medidas de condutividade elétrica (κ) com a concentração do analito (C).

$$\Lambda_m = \frac{1000 \cdot \kappa}{c} \quad (\text{Equação 1})$$

As medidas de condutividade foram efetuadas em soluções de $1,0 \times 10^{-4}$, $2,0 \times 10^{-4}$, $3,0 \times 10^{-4}$, $4,0 \times 10^{-4}$ e $1,0 \times 10^{-3}$ mol L⁻¹ a 25 °C, utilizando como solvente acetonitrila, o qual segundo Geary (1971) têm sido amplamente empregado em estudos de condutividade, nomeadamente devido à sua baixa viscosidade e elevada constante dielétrica quando comparado a outros solventes. A Tabela 4 apresenta os valores obtidos de condutividade específica e molar para diferentes concentrações.

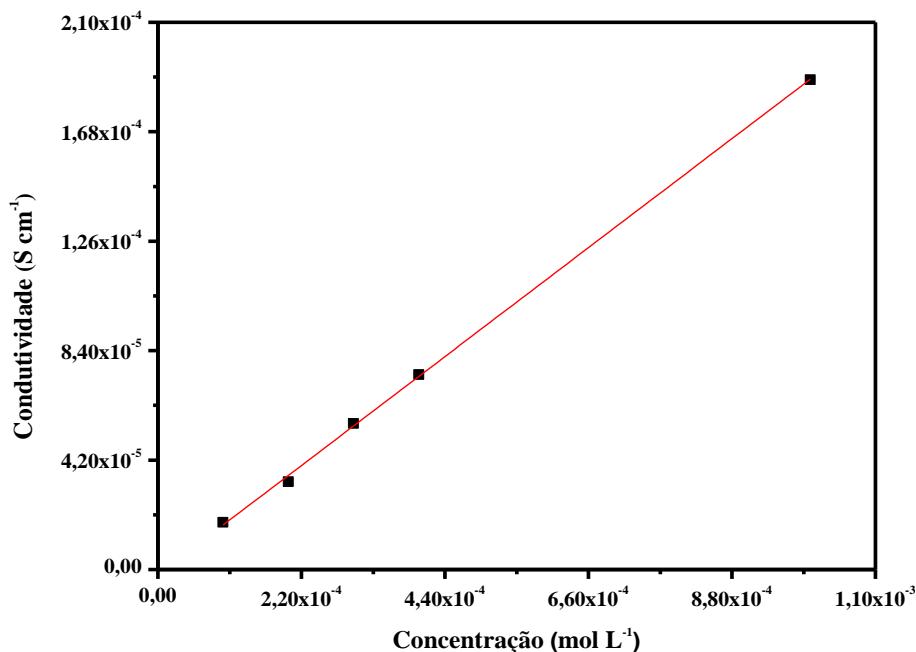
Tabela 4. Valores de condutividade específica e molar do complexo.

Concentração (mol L ⁻¹)	Condutividade específica (κ) S cm ⁻¹	Condutividade molar (Λ_m) S cm ² mol ⁻¹
$1,0 \times 10^{-4}$	$1,81 \times 10^{-5}$	181,00
$2,0 \times 10^{-4}$	$3,67 \times 10^{-5}$	183,00
$3,0 \times 10^{-4}$	$5,60 \times 10^{-5}$	186,66
$4,0 \times 10^{-4}$	$7,48 \times 10^{-5}$	187,00
$1,0 \times 10^{-3}$	$1,88 \times 10^{-4}$	188,00

FONTE: CRUZ, 2017.

Valores de Λ_m na faixa de 92-199 S cm² mol⁻¹ são típicos de soluções de eletrólitos 1:1, em acetonitrila, a 25 °C e concentração 1×10^{-3} mol L⁻¹ (GEARY, 1971). Portanto, pode-se afirmar que o complexo de Fe^{III} apresenta-se como cátion complexo de carga +1, onde o mesmo possui um contra íon perclorato (ClO₄⁻). Na Figura 9 é possível observar a linearidade das análises realizadas, demonstrando a confiabilidade dos resultados.

Figura 9. Gráfico de concentração *versus* condutividade específica mostrando a regressão linear (R^2 : 0,99955; Desvio Padrão: $\pm 0,002$) da avaliação condutimétrica do complexo em concentrações de $1,0 \times 10^{-4}$, $2,0 \times 10^{-4}$, $3,0 \times 10^{-4}$, $4,0 \times 10^{-4}$ e $1,0 \times 10^{-3}$ mol L⁻¹.



FONTE: CRUZ, 2017.

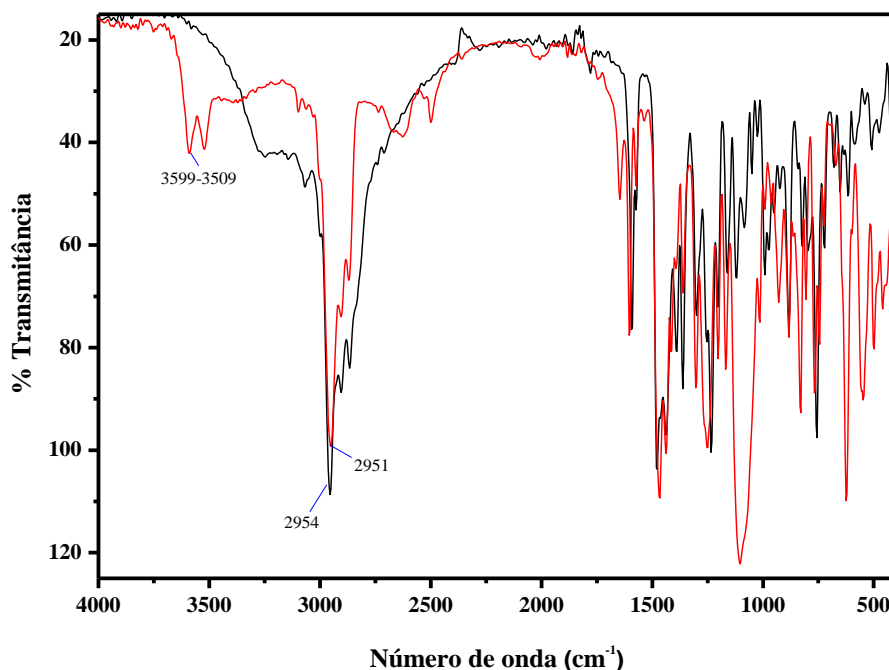
5.3. Espectroscopia no Infravermelho

O espectro vibracional do complexo quando comparado ao do ligante “livre” (Figuras 10 e 11) apresenta as mesmas bandas do ligante, porém com ligeiros deslocamentos (Tabela 5). A principal diferença entre eles é o surgimento de uma intensa banda em 1103 cm^{-1} , característica do estiramento da ligação Cl-O, evidenciando a existência de um contra íon perclorato (ClO_4^-), permitindo concluir que este composto de coordenação foi isolado na forma de um cátion complexo (ANJOS, 2005; ANJOS, et al., 2006; LANZMASTER, et al., 2006), estando de acordo com o que é estabelecido pela análise condutimétrica.

Outros indicativos da complexação são o deslocamento das bandas observadas na região de $1591\text{-}1437 \text{ cm}^{-1}$ (ligante) para $1602\text{-}1438 \text{ cm}^{-1}$ (complexo) típicas de estiramento das ligações C=N, C=C e C-H de aromáticos; desaparecimento das bandas em 1390 cm^{-1} referente à deformação angular da ligação O-H de fenol e 1232 cm^{-1} relacionada ao estiramento da ligação C-O de fenol, confirmando a coordenação do íon metálico aos oxigênios fenólicos; deslocamento da banda em 756 cm^{-1} (ligante) para 763 cm^{-1} (complexo) concernente à deformação angular da ligação C-H dos grupos piridínicos, e, por fim, o

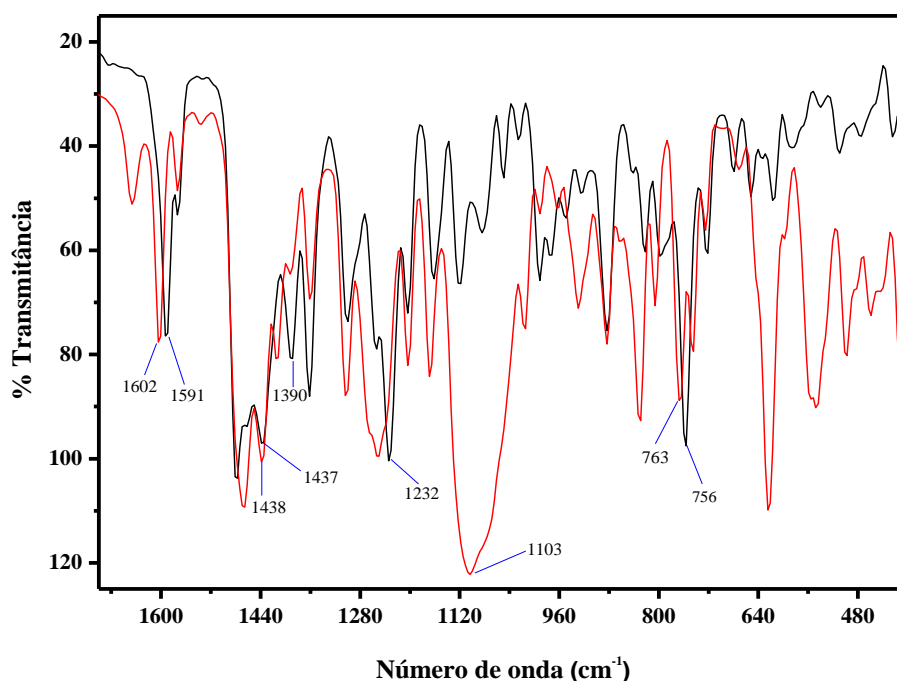
aparecimento de novas bandas na região de $3599\text{-}3509\text{ cm}^{-1}$ (complexo) possivelmente referente ao estiramento da ligação O-H, indicando a probabilidade da presença de moléculas de água de solvatação (ANJOS, 2005).

Figura 10. Espectro vibracional comparativo: ligante (preto) e complexo (vermelho).



FONTE: CRUZ, 2017.

Figura 11. Ampliação da faixa de $1700\text{-}400\text{ cm}^{-1}$: ligante (preto) e complexo (vermelho).



FONTE: CRUZ, 2017.

CRUZ, 2017

Tabela 5. Principais bandas e atribuições, em cm^{-1} , dos espectros no infravermelho para o ligante e complexo.

Ligante	Complexo	Atribuições
---	3599-3509	$\nu(\text{O-H}_{\text{água}})$
1591-1437	1602-1438	$\nu(\text{C=N} / \text{C=C} / \text{C-H}_{\text{aromático}})$
1390	---	$\delta(\text{O-H}_{\text{fenol}})$
1232	---	$\nu(\text{C-O}_{\text{fenol}})$
---	1103	$\nu(\text{Cl-O}_{\text{perclorato}})$
756	763	$\delta(\text{C-H}_{\text{piridínico}})$

--- Não atribuído.

FONTE: CRUZ, 2017.

5.4. Análise Elementar de CHN

A análise elementar de CHN difere da fórmula molecular obtida através do método de difração de raios X, sugerindo a presença uma molécula de água de solvatação, visto que esta molécula não é encontrada nos estudos cristalográficos, porém está em concordância com a análise de espectroscopia na região do infravermelho. Pode-se sugerir que houve a perda da molécula de solvente durante o processo de recristalização para obtenção do monocristal e posteriormente resolução de sua estrutura.

Os percentuais de carbono, hidrogênio e nitrogênio encontram-se na Tabela 6. A partir dos quais pode-se propor uma fórmula molecular para o complexo como $\text{FeC}_{44}\text{H}_{60}\text{N}_4\text{O}_2.\text{ClO}_4.\text{H}_2\text{O}$, com $\text{MM} = 850,30 \text{ g mol}^{-1}$. Os resultados sugerem um elevado grau de pureza do composto isolado.

Tabela 6. Percentuais de carbono, hidrogênio e nitrogênio teóricos e experimentais do complexo.

	%Carbono	%Hidrogênio	%Nitrogênio
Teórico	62,15	7,35	6,59
Experimental	61,85	7,19	6,51

FONTE: CRUZ, 2017.

5.5. Análise Térmica (TG/DTG)

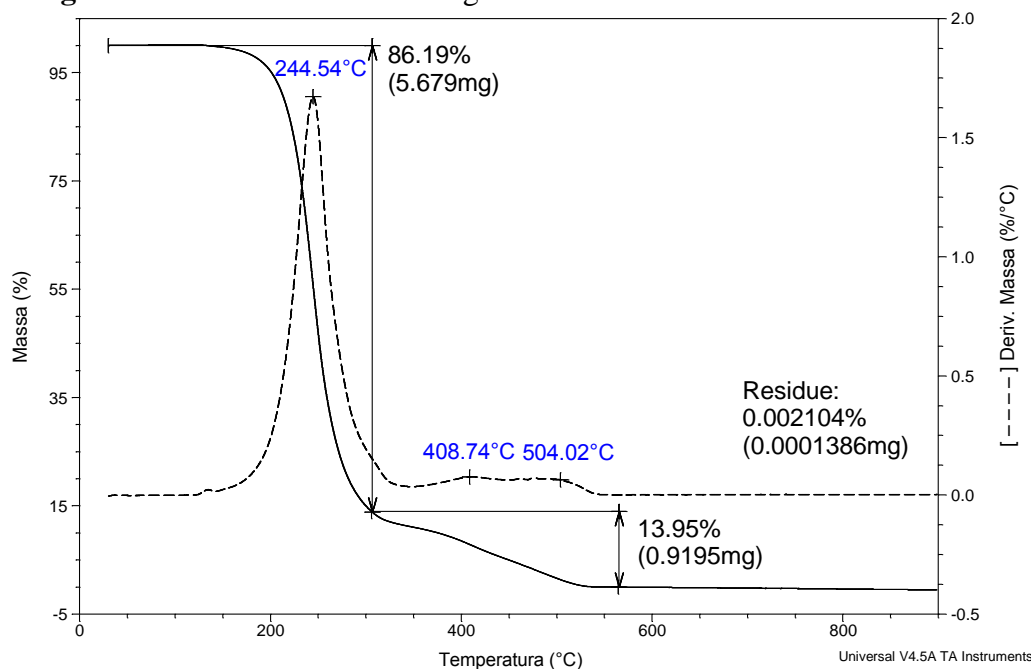
Analisou-se o perfil de termo decomposição do ligante (H_2L) e do complexo metálico $[\text{Fe}^{\text{III}}(\text{L})]\text{ClO}_4$ pelo método de termogravimetria (TG). As curvas TG/DTG obtidas a partir da análise são apresentadas nas Figuras 12 e 13, onde pode-se observar que ambas apresentaram um perfil similar. As curvas DTG revelam a quantidade real de eventos e perdas de massa. Na

Tabela 7 são relatados os valores de temperatura onde ocorre a maior perda de massa (T_m), variação de temperatura (ΔT), eventos de perda e espécies eliminadas.

Os resultados obtidos corroboram a estequiometria do complexo 1:1 ligante/metal e reafirmam a presença da molécula de água de solvatação, estando de acordo com o que é relatado anteriormente (IV e CHN).

A decomposição térmica do ligante (H_2L) ocorre em duas principais etapas (Figura 12). A primeira perda referente a 86,19% de massa da molécula têm término em $306,65^\circ C$ com perda da maior parte da molécula em $244,54^\circ C$, possivelmente relacionada às duas piridinas e ao grupamento contendo os dois fenóis (2-metil-4,6-di-terc-butilfenol). O segundo evento de perda que se refere a 13,95% de massa da molécula tem fim em $565,28^\circ C$ com dois principais ápices de fragmentação da molécula ($408,74^\circ C$ e $504,02^\circ C$), esta, provavelmente relativa à N,N' -dimetil-etilenodiamina.

Figura 12. Curvas TG/DTG do ligante em atmosfera de ar sintético.

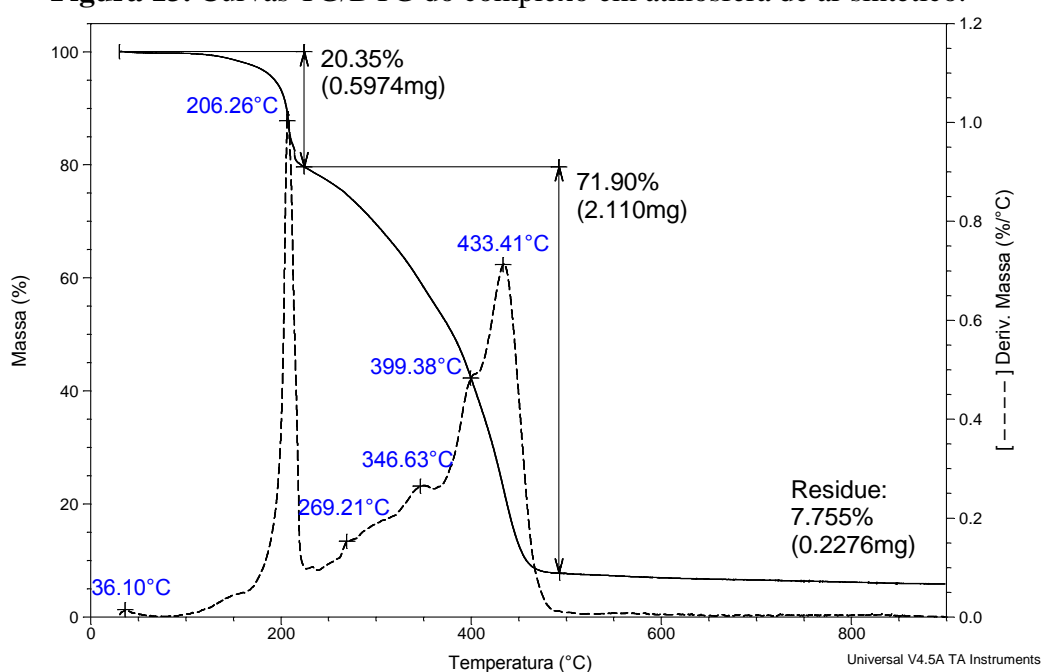


FONTE: CRUZ, 2017.

Assim como no ligante o complexo metálico apresenta dois principais eventos de perda (Figura 13). O primeiro processo de decomposição da molécula refere-se a 20,35% de massa e pode ser observado na curva termogravimétrica com término em $223,27^\circ C$, tendo dois principais picos onde ocorre a maior degradação da molécula, sendo eles $36,10^\circ C$ e

206,26°C, possivelmente relacionado à perda da molécula de água de solvatação e as duas piridinas. O segundo evento envolve uma perda de massa de 71,90% da molécula, a qual pode ser associada à decomposição do grupamento contendo os dois fenóis (2-metil-4,6-di-terc-butilfenol), da N,N'-dimetil-etilenodiamina e do contra íon perclorato, ocorrendo entre a faixa de 223,27°C a 492,11°C, com máximos de fragmentação em 269,21°C, 346,63°C, 399,38°C e 433,41°C. O resíduo de 7,755% indica a possível formação de um sesquióxido de ferro(III).

Figura 13. Curvas TG/DTG do complexo em atmosfera de ar sintético.



FONTE: CRUZ, 2017.

Tabela 7. Valores de temperatura onde ocorre a maior perda de massa, variação de temperatura (ΔT), eventos de perda e espécies eliminadas observadas nas curvas termogravimétricas.

Composto	T_m (°C)	ΔT $T_i - T_f$	Eventos de Perca		Espécie Eliminada
			%T.	%E.	
Ligante	244,54	146,70 – 306,65	87,6	86,19	$2C_5H_5N + 2C_{15}H_{24}O$
	408,74	306,65 – 565,28	12,4	13,95	$C_4H_{10}N_2$
	504,02	---	---	0,002104	---
Complexo	36,10	101,61 – 223,27	20,5	20,35	$H_2O + 2C_5H_5N_1$
	206,26	---	---	---	---
	269,21	---	---	---	---
	346,63	223,27 – 492,11	72,9	71,9	$2C_{15}H_{24}O + C_4H_{10}N_2 + ClO_4^-$
	399,38	---	---	---	---
433,41	---	---	9,4	7,755	$FeO_{1,5}$

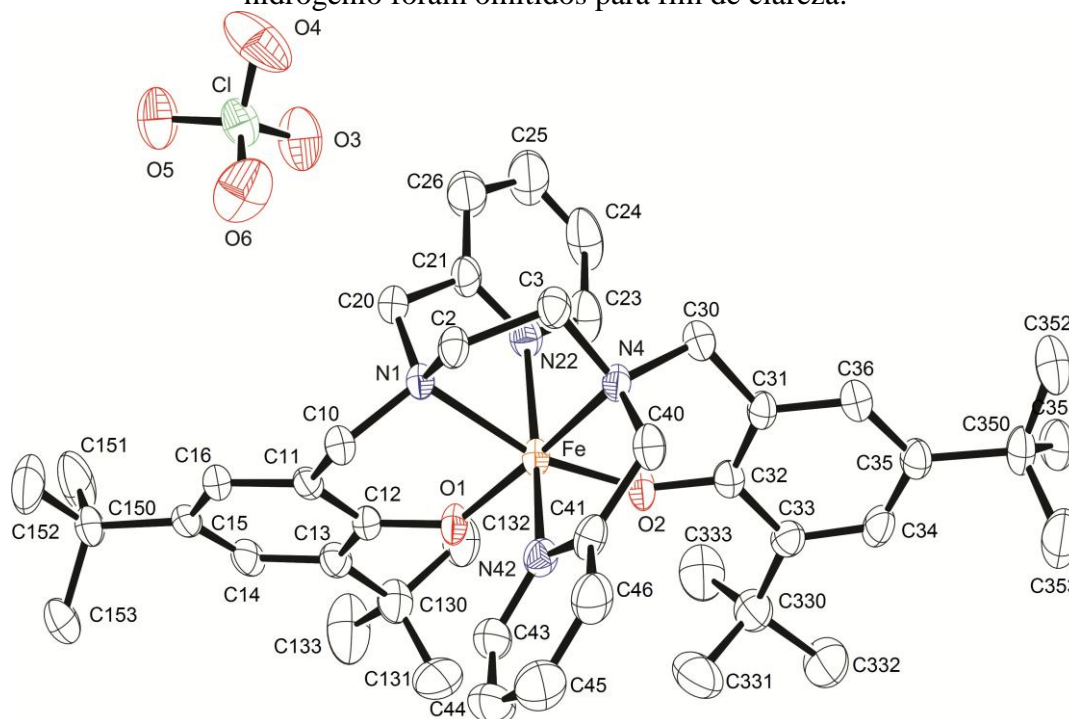
--- Não atribuído.

FONTE: CRUZ, 2017.

5.6. Difractometria de raios X

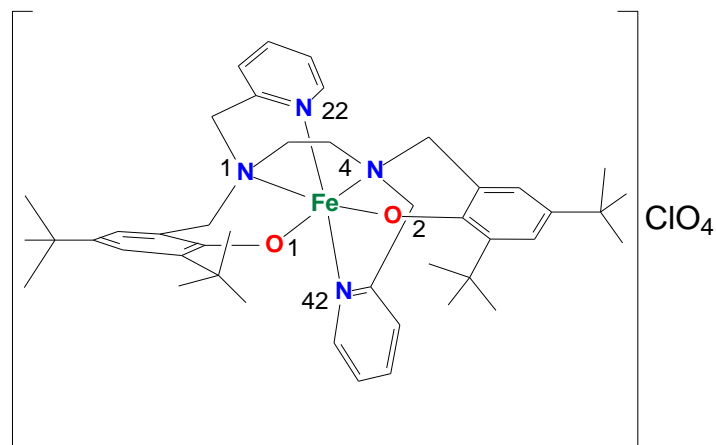
Obteve-se a estrutura de raios-X do complexo a partir de monocristais de coloração azul, pertencentes ao sistema cristalino Monoclínico e grupo espacial $P2_1/c$. Os dados revelam uma unidade assimétrica constituída de um cátion $[Fe^{III}(L)]^+$ e um ânion perclorato como contra-íon. Uma projeção e um desenho esquemático da estrutura molecular são apresentados nas Figuras 14 e 15, respectivamente, enquanto os dados cristalográficos e principais comprimentos e ângulos de ligação são listados nas Tabelas 8 e 9, respectivamente. Os demais dados cristalográficos (coordenadas atômicas e equivalentes isotrópicos, todos os comprimentos e ângulos de ligação, parâmetros de deslocamento térmicos anisotrópicos, coordenadas dos átomos de hidrogênio e seus respectivos parâmetros de deslocamento isotrópicos) estão nos anexos deste trabalho.

Figura 14. Projeção ORTEP da estrutura molecular do complexo $[\text{Fe}^{\text{III}}(\text{L})]\text{ClO}_4$. Átomos de hidrogênio foram omitidos para fim de clareza.



FONTE: CRUZ, 2017.

Figura 15. Desenho esquemático da estrutura do complexo $[\text{Fe}^{\text{III}}(\text{L})]\text{ClO}_4$.



FONTE: CRUZ, 2017.

Tabela 8. Parâmetros cristalográficos e de refinamento da estrutura do complexo $[\text{Fe}^{\text{III}}(\text{L})]\text{ClO}_4$.

Fórmula molecular	$\text{FeC}_{44}\text{H}_{60}\text{N}_4\text{O}_6\text{Cl}$
Massa molar (g mol^{-1})	832,26
λ (Å)	0,71073
Sistema cristalino	Monoclínico
Grupo espacial	$P2_1/c$
Dimensões da cela unitária	$a = 18,254(10)$ Å
	$b = 13,073(7)$ Å
	$c = 19,892(10)$ Å
	$\alpha = 90^\circ$ $\beta = 107,702(8)^\circ$ $\gamma = 90^\circ$
Volume (Å ³)	4522(4)
$Z / \rho_{\text{calc.}}$ (Mg m^3)	4 / 1,222
μ (mm^{-1})	0,441
$F(000)$	1772
Dimensão do cristal (mm)	0,41 x 0,32 x 0,23
Intervalo de θ (°)	2,39-25,29
Intervalo dos índices h, k, l	$-20 \leq h \leq 20$
	$-14 \leq k \leq 14$
	$-21 \leq l \leq 22$
Reflexões coletadas / únicas	47812 / 6499
	$[\text{R}_{\text{int}} = 0,1003]$
Transm. (Máx./Min.)	0,9054 e 0,8399
Método de refinamento	Quadrados mínimos de matriz completa em F^2
Restrições / Parâmetros	0 / 505
$GOOF (F^2)$	1,116
Índice final de $R[I > 2\sigma(I)]$	$R = 0,0685, R_w = 0,1282$
Índice de R (todos os dados)	$R = 0,1103, R_w = 0,1405$
Densidade eletrônica residual ($\text{e} \cdot \text{Å}^{-3}$)	0,450 e -0,422

FONTE: CRUZ, 2017.

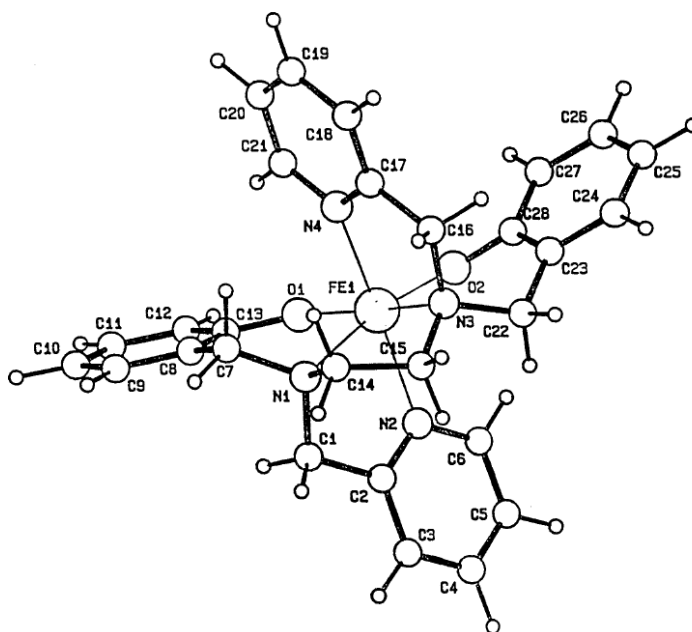
Tabela 9. Principais comprimentos (Å) e ângulos (°) de ligação para o complexo $[\text{Fe}^{\text{III}}(\text{L})]\text{ClO}_4$.

Fe-O1	1,861(3)	Fe-N42	2,171(4)
Fe-O2	1,857(3)	Fe-N4	2,225(4)
Fe-N22	2,195(4)	Fe-N1	2,237(4)
O2-Fe-O1	103,22(14)	N42-Fe-N4	76,90(15)
O1-Fe-N22	98,64(15)	O1-Fe-N1	88,71(13)
O2-Fe-N22	92,55(16)	O2-Fe-N1	164,79(14)
O1-Fe-N42	91,65(15)	N22-Fe-N1	76,14(15)
O2-Fe-N42	97,31(15)	N42-Fe-N1	91,66(14)
N42-Fe-N22	163,76(15)	N4-Fe-N1	81,54(13)
O1-Fe-N4	164,65(14)	C12-O1-Fe	136,3(3)
O2-Fe-N4	88,54(14)	C32-O2-Fe	135,7(3)
N22-Fe-N4	90,53(15)		

FONTE: CRUZ, 2017.

O complexo $[\text{Fe}^{\text{III}}(\text{L})]^+$ exibe uma geometria octaédrica distorcida ao redor do íon Fe^{III} sendo similar a geometria de coordenação do complexo $[\text{Fe}^{\text{III}}(\text{BBPEN})]^+$ (Figura 16) (ERTHAL, 1994). Diferentemente do que é encontrado no complexo $[\text{Fe}^{\text{III}}(\text{L})]^+$, o complexo $[\text{Fe}^{\text{III}}(\text{BBPEN})]^+$ não apresenta nenhum grupo substituinte nas posições orto- e para- relativas aos grupamentos fenólicos.

Figura 16. Estrutura do cátion $[\text{Fe}^{\text{III}}(\text{BBPEN})]^+$.



FONTE: ERTHAL, 1994.

O íon Fe^{III} está coordenado ao ligante L via dois átomos de nitrogênio amínicos (N4 e N1 nas posições equatoriais e *cis* entre si), dois átomos de oxigênio fenolato (O2 e O1 também no plano equatorial e *cis* entre si), e dois átomos de nitrogênio piridínicos (N42 e N22 *trans* entre si, nas posições axiais). No complexo, uma das faces do octaedro é ocupada pelos átomos N1, N22 e O1, enquanto a outra face pelos átomos N4, N42 e O2.

As distâncias das ligações $\text{Fe-N}_{\text{piridínicos}}$ (2,195(4) e 2,171(4) Å) no complexo são maiores do que as encontradas no complexo $[\text{Fe}^{\text{III}}(\text{BBPEN})]^+$ (2,148(3) e 2,158(3) Å) (ERTHAL, 1994), enquanto as distâncias das ligações $\text{Fe-O}_{\text{fenolatos}}$ no complexo (1,861(3) e 1,857(3) Å) são mais curtas do que aquelas observadas para o complexo $[\text{Fe}^{\text{III}}(\text{BBPEN})]^+$ (1,863(2) e 1,878(2) Å) (ERTHAL, 1994), ficando clara a influência dos grupos *terc-butil*, com seu efeito elétron-doador, bem como seu efeito espacial, nas coordenações dos átomos de oxigênio ao centro metálico. Estas menores distâncias de ligação podem contribuir para a formação de espécies radicalares estáveis baseados nos oxigênios fenolatos.

As distâncias das ligações $\text{Fe-N}_{\text{amínicos}}$ são menores no complexo $[\text{Fe}^{\text{III}}(\text{L})]^+$ (2,237(4) e 2,225(4) Å) quando comparadas ao complexo $[\text{Fe}^{\text{III}}(\text{BBPEN})]^+$ (2,242(3) e 2,232(2) Å) (ERTHAL, 1994).

Os comprimentos e ângulos de ligação entre os átomos no complexo apresentado neste trabalho são relativamente similares aos valores reportados para outros complexos de ferro(III) caracterizados estruturalmente (LANZNASTER, et al., 2006).

Na estrutura do complexo $[\text{Fe}^{\text{III}}(\text{L})]^+$ formam-se três anéis quelatos de cinco membros e dois anéis quelatos de seis membros: Fe-N22-C21-C20-N1, Fe-N42-C41-C40-N4 e Fe-N4-C3-C2-N1 (anéis de cinco membros); Fe-N1-C10-C11-C12-O1, Fe-N4-C30-C31-C32-O2 (anéis de seis membros).

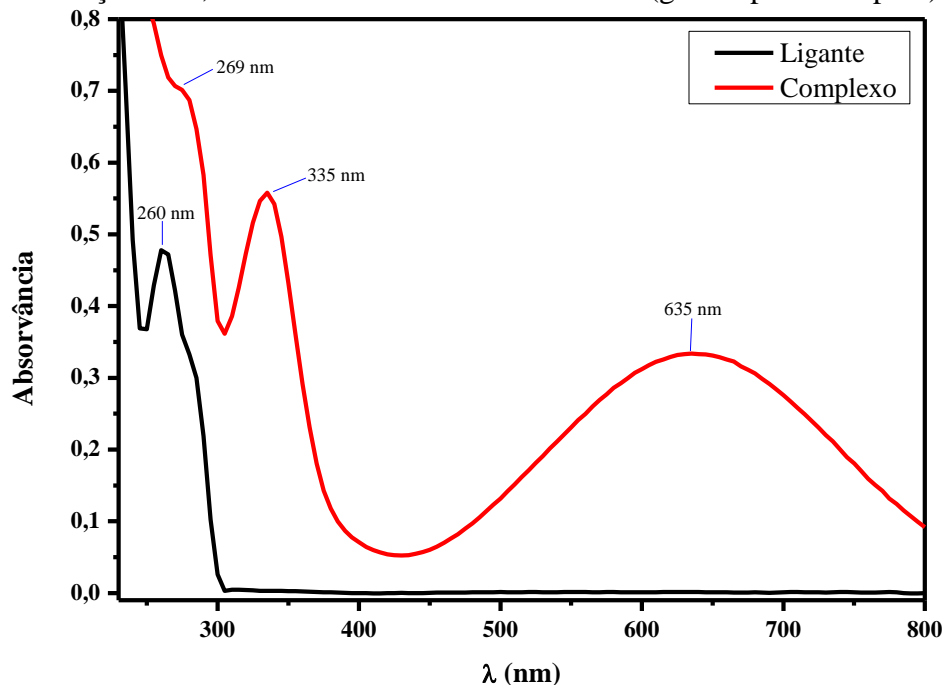
Os ângulos *trans* envolvendo os átomos N42-Fe-N22, O1-Fe-N4 e O2-Fe-N1 apresentam um valor médio de 164,40(14)°, com um maior desvio da linearidade ocorrendo com o ângulo formado entre N42-Fe-N22 (163,76(15)°), que envolvem dois anéis quelatos de cinco membros. Os ângulos *cis* envolvendo os átomos $\text{N}_{\text{piridínico}}\text{-Fe-N}_{\text{amínico}}$ que envolvem os dois anéis quelatos de cinco membros, N22-Fe-N1 e N42-Fe-N4, foram 76,14(15)° e 76,90(15)°, respectivamente. O ângulo *cis* formado pelos átomos de nitrogênio amínicos (N4-Fe-N1) apresentou um valor de 81,54(13)°. Já os ângulos *cis* $\text{N}_{\text{piridínico}}\text{-Fe-O}_{\text{fenolato}}$ mostram um valor médio de 97,98(15)°. Por fim, os ângulos $\text{N}_{\text{piridínico}}\text{-Fe-N}_{\text{amínico}}$ formados entre os

diferentes anéis quelatos (N22-Fe-N4 e N42-Fe-N1) apresentam um valor médio de $91,10(15)^\circ$. Estes resultados indicam uma distorção na geometria octaédrica do íon ferro(III).

5.7. Espectroscopia no UV-Vis

No comparativo dos espectros eletrônicos do ligante “livre” e complexo metálico na região do ultravioleta visível (Figura 17) é possível notar uma grande distinção no perfil espectral. O espectro do ligante “livre” não apresenta transições eletrônicas acima de 300 nm, manifestando-se apenas processos intraligantes em $\lambda_{\text{máx}}$ 260 nm referentes às transições eletrônicas do tipo $\pi \rightarrow \pi^*$ dos anéis aromáticos, onde a mesma pode ser observada no espectro do complexo na forma de “ombro” em $\lambda_{\text{máx}}$ 269 nm, sendo que pode-se observar que ocorreu um deslocamento do tipo batocrômico. No espectro do complexo também é possível constatar intensas bandas de absorção com seus máximos em 635 nm e 335 nm, que podem ser atribuídas a transições de transferência de carga do tipo ligante-metal (TCLM), no caso $O_{\text{fenolato}} \rightarrow Fe^{III}$ dos orbitais $p\pi_{(\text{fenolato})}$ para os orbitais $d\pi^*$ e $d\sigma^*$ (Fe^{III}), respectivamente. Estas transições podem ser consideradas de baixa energia, enfatizando o efeito significativo dos grupos terc-butil, substituintes doadores de elétrons, quando comparadas com os resultados apresentados por Lanznaster e colaboradores (2006) para complexos de ferro(III) e ligantes também derivados da unidade etilenodiamino compostos por grupos piridínicos e fenólicos, porém que se diferem do ligante deste trabalho por possuir, ou não, outros grupos substituintes nas posições orto- e para- dos anéis aromáticos.

Figura 17. Espectro eletrônico comparativo ligante (preto) e complexo (vermelho) na concentração de $5,0 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$ em álcool metílico (grau espectroscópico).



FONTE: CRUZ, 2017.

5.7.1. Absortividade Molar (ϵ)

A absortividade molar (ϵ) é uma grandeza característica da espécie absorvente, cuja magnitude depende do comprimento de onda da radiação incidente e do tipo de transição eletrônica envolvida (ROCHA & TEIXEIRA, 2004), sendo ela calculada a partir da equação de Lambert Beer:

$$\epsilon = \frac{A}{b \cdot c} \quad (\text{Equação 2})$$

Onde ϵ é a absortividade molar ($\text{L mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$), A absorvância, b concentração molar da amostra (mol L^{-1}) e c caminho óptico (cm^{-1}).

Portanto, foram realizados experimentos para calcular o valor desta grandeza para o ligante (Figura 18) e complexo (Figura 19), com o intuito de confirmar as diferenças na intensidade de absorção. Os resultados estão descritos na Tabela 10. Utilizou-se como solvente álcool metílico (grau espectroscópico).

Tabela 10. Valores de absorvidade molar para o ligante e complexo ($\epsilon = L \text{ mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$).

	Banda I	Banda II	Banda III
Ligante	9.517	---	---
Complexo	11.357	8.986	5.395

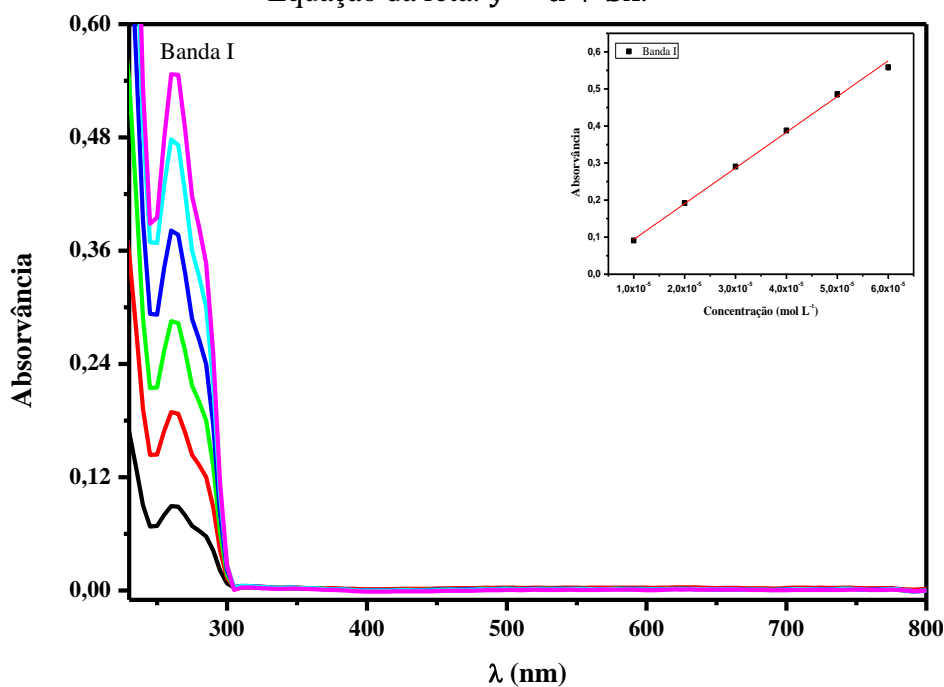
--- Não atribuído.

FONTE: CRUZ, 2017.

A banda I presente no espectro do ligante aparece no espectro do complexo metálico na forma de “ombro” apresentando um valor superior de absorvidade molar (efeito hiperacrômico). Esta observação pode ser justificada pela superposição das bandas com transições $\pi \rightarrow \pi^*$ de energias mais baixas dos anéis aromáticos (ERTHAL, 1994).

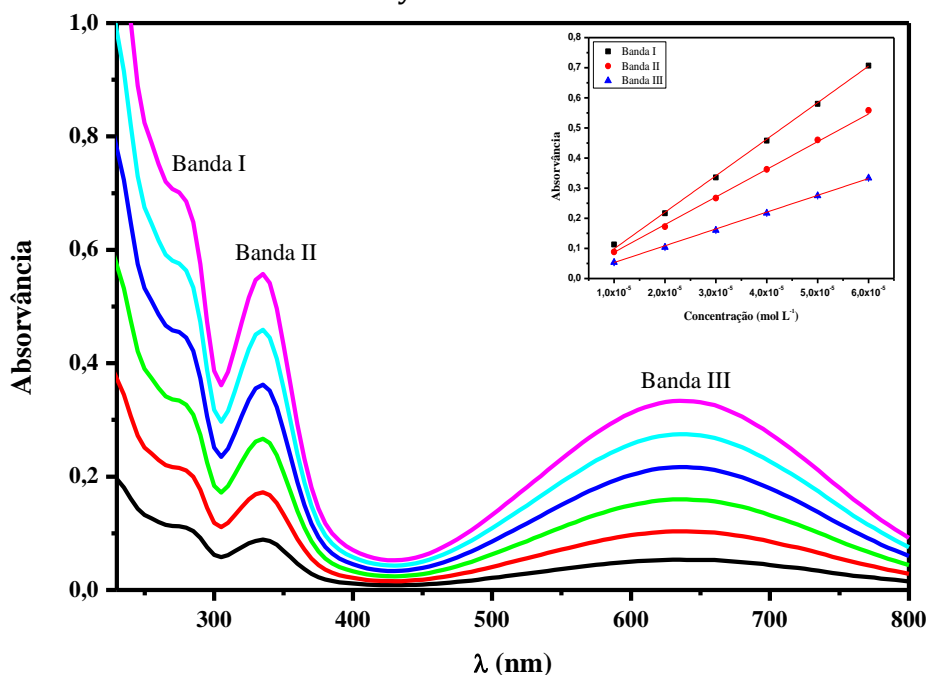
No espectro do complexo, pode-se observar a presença de duas novas bandas, confirmando o já observado no espectro eletrônico comparativo ligante/complexo (Item 5.7; Figura 16), onde apresentam valores de absorvidade molar características da transferência de carga ligante-metal (TCLM) (SKOOG, et al., 2006).

Figura 18. Espectro eletrônico do ligante em álcool metílico em concentrações seriadas de $1,0; 2,0; 3,0; 4,0; 5,0$ e $6,0 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$. Inserção: gráfico de concentração *versus* absorvância mostrando a regressão linear ($R^2: 0,9978$ (Banda I)); Desvio Padrão: $\pm 0,04$ (Banda I); Equação da reta: $y = a + bx$.



FONTE: CRUZ, 2017.

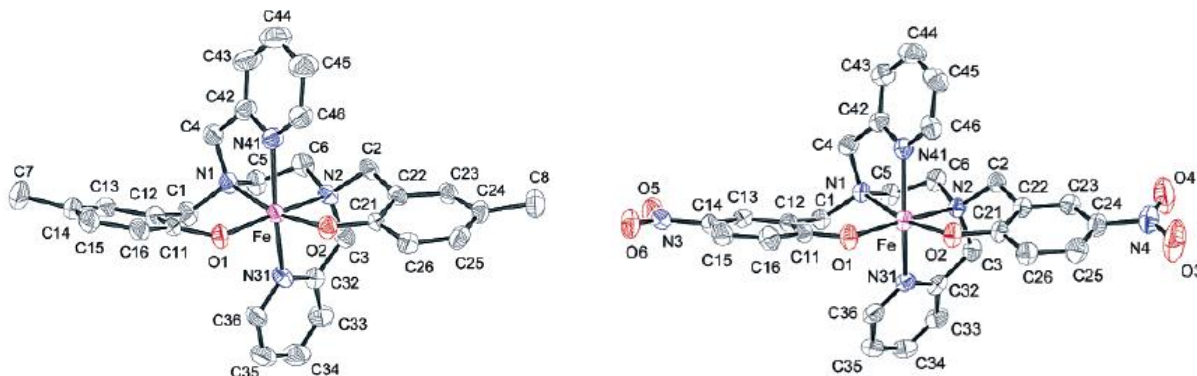
Figura 19. Espectro eletrônico do complexo em álcool metílico em concentrações seriadas de $1,0; 2,0; 3,0; 4,0; 5,0$ e $6,0 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$. Inserção: gráfico de concentração *versus* absorvância mostrando a regressão linear (R^2 : 0,9991 (Banda I), 0,9994 (Banda II) e 0,9994 (Banda III)); Desvio Padrão: $\pm 0,001$ (Banda I), $\pm 0,001$ (Banda II) e $\pm 0,0008$ (Banda III); Equação da reta: $y = a + bx$.



FONTE: CRUZ, 2017.

O complexo $[\text{Fe}^{\text{III}}(\text{BBPEN})]^+$ (ERTHAL, 1994) apresenta para banda I um valor superior de absorvidade molar ($\epsilon = 13.000 \text{ L mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$) quando comparado ao do complexo $[\text{Fe}^{\text{III}}(\text{L})]^+$. Já para banda II e III, respectivamente, os valores de absorvidade molar são menores para $[\text{Fe}^{\text{III}}(\text{BBPEN})]^+$ ($\epsilon = 7.100 \text{ L mol}^{-1} \text{ cm}^{-1} / \epsilon = 4.700 \text{ L mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$) (ERTHAL, 1994), quando comparados aos dados de $[\text{Fe}^{\text{III}}(\text{L})]^+$. Valores similares são reportados por Lanznaster e colaboradores (2006) para os complexos $[\text{Fe}(\text{bbpen-Me})]\text{ClO}_4$ ($\epsilon = 11.400 / 8.600 / 5.700 \text{ L mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$) (Figura 20, Esq.) e $[\text{Fe}(\text{bbpen-Br})]\text{ClO}_4$ ($\epsilon = 11.300 / 9.000 / 5.700 \text{ L mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$), enquanto para o complexo $[\text{Fe}(\text{bbpen-NO}_2)]\text{ClO}_4$ ($\epsilon = 22.800 / 29.000 / 7.400 \text{ L mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$) (Figura 20, Dir.) os valores de absorvidade são maiores do que o que é relatado para o complexo $[\text{Fe}^{\text{III}}(\text{L})]^+$. Os ligantes citados anteriormente são derivados da unidade etilenodiamino compostos por grupos piridínicos e fenólicos, porém que se diferenciam do ligante deste trabalho por possuir, ou não, outros grupos substituintes nas posições orto- e para- dos anéis aromáticos.

Figura 20. Estrutura do cátion (Esq.) $[\text{Fe}^{\text{III}}(\text{bbpen-Me})]^+$; (Dir.) $[\text{Fe}^{\text{III}}(\text{bbpen-NO}_2)]^+$.



FONTE: LANZMASTER, 2006.

5.8. Estudos Eletroquímicos

No intervalo de potencial de -1,2 a 1,1 V vs. Fc/Fc^+ , o voltamograma de onda quadrada do complexo (Figura 21) mostra três processos redox reversíveis. O processo catódico em -1,080 V vs. Fc/Fc^+ ($E_{1/2 \text{ I}} = E_{\text{pa1}} + E_{\text{pc1}} / 2$) é atribuído ao par redox centrado no metal $\text{Fe}^{\text{II}}/\text{Fe}^{\text{III}}$, enquanto os dois processos anódicos (0,650 e 0,930 V vs. Fc/Fc^+) ($E_{1/2 \text{ II}} = E_{\text{pa2}} + E_{\text{pc2}} / 2$; $E_{1/2 \text{ III}} = E_{\text{pa3}} + E_{\text{pc3}} / 2$) são baseados no ligante, com formação sucessiva de radicais fenoxil (vide equação 3). É possível observar a partir dos resultados obtidos que não ocorre a formação de uma espécie contendo íon Fe^{IV} .

O processo redox $\text{Fe}^{\text{II}}/\text{Fe}^{\text{III}}$ no complexo é significativamente maior do que o observado no complexo $[\text{Fe}^{\text{III}}(\text{BBPEN})]^+$ (-0,820 V vs. Fc/Fc^+) (ERTHAL, 1994), que também é derivado da unidade etilenodiamina contendo grupos piridínicos e fenólicos. Como este complexo não apresenta grupos substituintes nas posições orto- e para- aos grupos fenólicos demonstra-se a forte influência dos grupos terc-butil na basicidade dos átomos de oxigênio fenólicos do ligante deste trabalho.

A capacidade doadora de elétrons dos grupos terc-butil, provoca um aumento na basicidade e na capacidade doadora dos grupos fenólicos, dificultando os processos de redução e, obviamente, facilitando a formação de espécies fenoxil. Estas espécies também são estabilizadas pelo efeito elétron-doador dos grupamentos terc-butil.

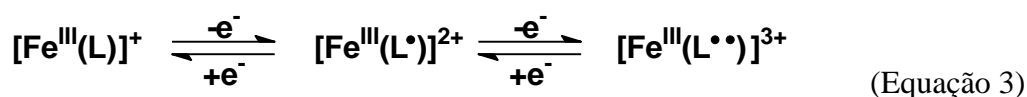
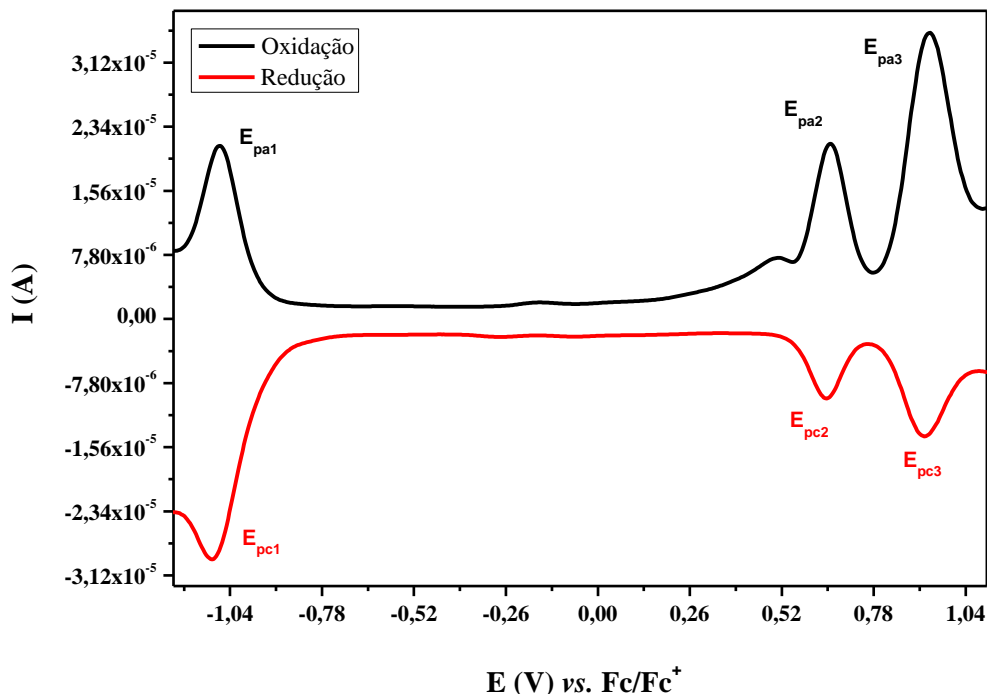


Figura 21. Voltamograma via onda quadrada do complexo de Fe^{III} .



FONTE: CRUZ, 2017.

5.9. Ensaio Antimicrobianos

A avaliação das atividades antimicrobianas do ligante “livre” e do complexo metálico foi realizada frente quatro cepas bacterianas, duas do tipo Gram-positivas (*Staphylococcus aureus* e *Enterococcus faecalis*) e duas do tipo Gram-negativas (*Escherichia coli* e *Pseudomonas aeruginosa*), em soluções de DMSO 10%, concentração esta que não se mostra ativa na inibição do desenvolvimento microbiano das cepas avaliadas.

Na Tabela 11 são descritos os resultados da concentração inibitória mínima (CIM) e concentração bactericida mínima (CBM) do ligante e complexo.

Tabela 11. Valores da CIM e CBM em $\mu\text{g mL}^{-1}$ para o ligante e complexo.

Composto	Gram-positivas				Gram-negativas			
	<i>S. aureus</i>		<i>E. faecalis</i>		<i>E. coli</i>		<i>P. aeruginosa</i>	
	CIM	CBM	CIM	CBM	CIM	CBM	CIM	CBM
H₂L	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000
[Fe(L)]ClO₄	31,25	120	15	30	>1000	>1000	>1000	>1000
[Cu(PPN1)]ClO₄^[1]	125	250	125	250	125	250	125	250
[Fe(SMX)₂Cl₂]2H₂O^[2]	6,25	---	---	---	25	---	100	---
[Fe(MPBO)₂(OH)₂]H₂O^[2]	>200	---	---	---	>200	---	>200	---
Tetraciclina^[3]	0,50	0,50	32	32	8	16	2	2

--- Não atribuído.

^[1] SANTOS, et al., 2014. ^[2] BOUCHOUCHA, et al., 2013. ^[3] SUFFREDINI, VARELLA & YOUNES, 2007.

FONTE: CRUZ, 2017.

É possível observar que o complexo metálico se mostrou expressivamente mais ativo que o ligante “livre” na inibição das cepas do tipo Gram-positivas, visto que para bactéria *Staphylococcus aureus* o complexo apresentou uma CIM = 31,25 $\mu\text{g mL}^{-1}$ e CBM = 120 $\mu\text{g mL}^{-1}$, já para bactéria *Enterococcus faecalis* o complexo revelou-se ainda mais ativo, possuindo uma CIM = 15 $\mu\text{g mL}^{-1}$ e CBM = 30 $\mu\text{g mL}^{-1}$.

Todavia, em relação às bactérias do tipo Gram-negativas, *Escherichia coli* e *Pseudomonas aeruginosa*, o complexo manteve as propriedades do ligante se mostrando inativo, com valores de CIM e CBM maiores que 1000 $\mu\text{g mL}^{-1}$.

Quando comparada, as atividades antimicrobianas do complexo de Fe^{III} com um complexo de Cu^{II} e ligante semelhante (SANTOS, et al., 2014), nota-se uma ação antimicrobiana mais efetiva em relação as bactérias do tipo Gram-positivas *Staphylococcus aureus* e *Enterococcus faecalis*, ressaltando que o complexo de Fe^{III} é seletivo, particularidade de grande importância quando se pensa na produção de um novo fármaco.

O complexo apresentado neste trabalho tem grande potencial, pois mesmo quando comparado a um antibiótico reconhecido de amplo uso clínico, a tetraciclina (SUFFREDINI, VARELLA & YOUNES, 2007) apresenta um considerável aumento da ação antimicrobiana, principalmente frente à bactéria *Enterococcus faecalis*, na qual a tetraciclina apresenta um valor de CIM e CBM igual a 32 $\mu\text{g mL}^{-1}$ enquanto o complexo [Fe^{III}(L)]ClO₄ possui um valor de CIM = 15 $\mu\text{g mL}^{-1}$ e CBM = 30 $\mu\text{g mL}^{-1}$.

Outros estudos de complexos de ferro mostram atividades antimicrobianas interessantes (BOUCHOUCHA, et al., 2013), onde, por exemplo, o complexo [Fe(SMX)₂Cl₂]2H₂O apresenta valores de CIM iguais a 6,25 $\mu\text{g mL}^{-1}$ para bactéria

Staphylococcus aureus, $25 \mu\text{g mL}^{-1}$ para bactéria *Escherichia coli* e $100 \mu\text{g mL}^{-1}$ para bactéria *Pseudomonas aeruginosa*, sendo que, seu ligante “livre” (SMX) apresenta valores de CIM maiores que o complexo ($12,5 \mu\text{g mL}^{-1}$, $50 \mu\text{g mL}^{-1}$ e $>200 \mu\text{g mL}^{-1}$, respectivamente). Isto reforça a relevância desse estudo, demonstrando a importância do íon metálico e a potencialização que a coordenação oferece.

A concentração inibitória mínima (CIM) do complexo para bactérias do tipo Gram-positivas pode ser considerada como boa visto que o mesmo apresenta uma atividade abaixo de $100 \mu\text{g mL}^{-1}$, sendo que resultados entre $100 \mu\text{g mL}^{-1}$ e $1000 \mu\text{g mL}^{-1}$ são considerados como moderados e superiores a $1000 \mu\text{g mL}^{-1}$ como inativos (HOLETZ, et al., 2002; DALMARCO, 2010).

O composto estudado pode ser caracterizado como bactericida (ABOU, et al., 2013; SANTOS, et al., 2014), dado que apresenta uma razão CBM/CIM = 2 para bactéria *Enterococcus faecalis* e <4 para a bactéria *Staphylococcus aureus*, sendo que esta categorização se dá pois quando a mesma é ≤ 4 o efeito de inibição é considerado bactericida e, quando >4 , é considerado bacteriostático.

6. CONCLUSÃO

A partir dos resultados relatados neste trabalho pode-se concluir que a síntese do ligante N,N',N,N'-bis[(2-hidroxi-3,5-di-terc-butilbenzil)(2-piridilmetil)etilenodiamino (H₂L) e do complexo metálico [Fe^{III}(L)]ClO₄ foram executadas com êxito. Analisando os resultados expostos, é possível encontrar diferenças significativas entre o complexo e seu ligante “livre” (não coordenado).

Os dados das análises de pré-caracterização (ponto de fusão e teste de solubilidade), análises espectroscópicas (IV e UV-Vis), térmicas (TG/DTG), elemental de CHN e análises condutimétricas confirmaram a coordenação do íon metálico Fe^{III} ao ligante e reafirmaram a existência de um contra-íon perclorato (ClO₄⁻).

Através da técnica de difratometria de raios-X em monocristal obteve-se a elucidação da estrutura do complexo [Fe^{III}(L)]ClO₄, que pertence ao sistema cristalino Monoclínico e grupo espacial *P*₂₁/*c*, possuindo uma unidade assimétrica constituída de um cátion [Fe^{III}(L)]⁺ e um ânion perclorato (ClO₄⁻) como contra-íon. O complexo possui fórmula molecular FeC₄₄H₆₀N₄O₆Cl e massa molecular de 832,26 g mol⁻¹, com um ambiente de coordenação octaédrico distorcido, onde o íon Fe^{III} está coordenado via dois átomos de nitrogênio das aminas terciárias (N4 e N1 nas posições equatoriais), dois átomos de oxigênio fenolato (O2 e O1 no plano equatorial) e dois átomos de nitrogênio piridínico (N42 e N22 nas posições axiais), completando, assim, a esfera de coordenação.

O perfil eletroquímico do complexo apresenta três processos redox reversíveis, sendo que o primeiro par redox é atribuído ao centro metálico (Fe^{II}/Fe^{III}; E = -1,080 V vs Fc/Fc⁺), enquanto os dois próximos processos (E = 0,650 V e 0,930 V vs Fc/Fc⁺) podem ser atribuídos ao ligante, admitindo a possibilidade de formação de duas diferentes espécies de radical fenoxil, que durante a realização da análise se mostraram estáveis.

Os estudos das propriedades ópticas (UV-Vis e absorvidade molar) demonstram o rearranjo eletrônico por influência do centro metálico após o processo de coordenação.

Os ensaios antimicrobianos revelaram que após a coordenação do ligante ao íon metálico Fe^{III} houve uma excelente potencialização das atividades antibióticas para bactérias do tipo Gram-positivas *Staphylococcus aureus* e *Enterococcus faecalis*, sendo que o ligante se mostra inativo para ambas as cepas bacterianas avaliadas. O complexo apresenta uma CIM = 31,25 µg mL⁻¹ e CBM = 120,00 µg mL⁻¹ para bactéria *Staphylococcus aureus*,

enquanto para bactéria *Enterococcus faecalis* a CIM = 15,00 $\mu\text{g mL}^{-1}$ e CBM = 30,00 $\mu\text{g mL}^{-1}$.

É reconhecível o potencial deste trabalho, visto que o número de pesquisas com o intuito de encontrar novos agentes antimicrobianos tem aumentado. Esta é uma linha essencial, já que o número de mortes por infecção também cresce, uma vez que estamos expostos a uma grande variedade de bactérias que se adaptam com facilidade aos efeitos dos antibióticos disponíveis no mercado, adquirindo resistência aos mesmos, reafirmando a necessidade no advento de fármacos inéditos.

Adicionalmente, destaca-se a caracterização estrutural efetiva do composto de coordenação, bem como o sucesso na obtenção eletroquímica de espécies metalo-fenoxil estáveis, o que é de grande relevância para o entendimento das mesmas nos sistemas biológicos.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABBASPOUR, N.; HURRELL, R.; KELISHADI, R. Review on iron and its importance for human health. **Journal of research in medical sciences**, v. 19, p.164-74, 2014.

ABOU, O.; KARAMOKO, O.; ADAMA, C.; AUGUSTIN, A. A. Phytochemical Screening and Evaluation of the Antibacterial Activity of Bark Extracts of *Pericopsis* (*Afromosia*) *laxiflora* (Benth.) of *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* ESBL. **Journal of Chemical and Pharmaceutical Research**, v. 5, p. 86-90, 2013.

ACAR, J. F.; MOULIN, G. Antimicrobial resistance: a complex issue. **Revue Scientifique et Technique**, v. 31, p. 23-31, 2012.

ALI, H.; JE, V. L. Metal complexes as photo- and radiosensitizers. **Chemical Reviews**, v. 99, p. 2379-2450, 1999.

ANDERSON, C. J.; WELCH, M. J. Radiometal-labeled agents (non-technetium) for diagnostic imaging. **Chemical Reviews**, v. 99, p. 2219-2234, 1999.

ANGELI, J. P. F. **Hidroperóxidos de lipídios como fontes de oxigênio molecular singlete (O_2 [$^1\Delta_g$]), detecção e danos em biomoléculas**. 2011. 234 p. Tese (Doutorado em Ciências Biológicas) – Instituto de Química, Universidade de São Paulo, São Paulo – SP.

ANJOS, A. **Novos Complexos Metalo-Radicalares de Relevância Bioinorgânica: 1) Modelos Biomiméticos para a Enzima Galactose Oxidase, 2) Modelos Complexos Metalo-Fenoxil**. 2005. 241 p. Tese (Doutorado em Química) – Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis – SC.

ANJOS, A.; BORTOLUZZI, A. J.; CARO, M. S. B.; PERALTA, R. A.; FRIEDERMANN, G. R.; MANGRICH, A. S.; NEVES, A. New phenoxyl radical complexes of manganese, gallium, indium and iron based on an H2bbpen ligand derivative. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v.17, p.1540-1550, 2006.

ANJOS, A.; BORTOLUZZI, A. J.; OSÓRIO, R. E. H. M. B.; PERALTA, R. A.; FRIEDERMANN, G. R.; MANGRICH, A. S.; NEVES, A. New mononuclear Cu^{II} and Zn^{II} complexes capable of stabilizing phenoxyl radicals as models for the active form of galactose oxidase. **Inorganic Chemistry Communications**, v. 8, p. 249-253, 2005.

ATKINS, P.; JONES, L. **Princípios de Química: Questionando a vida moderna e o meio ambiente**. 3ª. Edição. Porto Alegre: Bookman, 2006. 965 p.

BASAVA, P. R. A.; UMA, A.; CHIRANJEEVI, T.; BETHU, M. S.; VENKATESWARA, R. J.; DEBOJIT, K. D.; BIPLAB, S.; WERNER, K.; MOHAN, R. K. The in vitro antitumor activity of oligonuclear polypyridyl rhodium and iridium complexes against cancer cells and human pathogens. **Journal of Organometallic Chemistry**, v. 824, p. 131–139, 2016.

BENITE, A. M. C.; MACHADO, S. de P.; BARREIRO, E. J. Uma visão da química inorgânica medicinal. **Química nova**, v. 30, p. 2062-2067, 2007.

BERALDO, H. Contribuições da química inorgânica para a química medicinal. **Cadernos temáticos de química nova na escola**, v. 6, p. 4-6, 2005.

BERTINI, I.; GRAY, H. B.; LIPPARD, S. J.; VALENTINE, J. S. **Bioinorganic Chemistry**. Mill Valley: University Science Books, 1994. 628 p.

BIRCH, N. J. Inorganic pharmacology of lithium. **Chemical Reviews**, v. 99, p. 2659-2682, 1999.

BOUCHOUCHA, A.; TERBOUCHE, A.; ZAOUANI, M.; DERRIDJ, F.; DJEBBAR, S. Iron and nickel complexes with heterocyclic ligands: Stability, synthesis, spectral characterization, antimicrobial activity, acute and subacute toxicity. **Journal of Trace Elements in Medicine and Biology**, v. 27, p. 191-202, 2013.

CARAVAN, P.; ELLISON J. J.; McMURRY, T. J.; LAUFFER, R. B. Gadolinium(III) chelates as MRI contrast agents: structure, dynamics, and applications. **Chemical Reviews**, v. 99, p. 2293-2352, 1999.

CHEEK, J.; BRODERICK, J. B. Direct H Atom Abstraction from Spore Photoproduct C-6 Initiates DNA Repair in the Reaction Catalyzed by Spore Photoproduct Lyase: Evidence for a Reversibly Generated Adenosyl Radical Intermediate. **Journal of the American Chemical Society**, v. 124, p. 2860-2861, 2002.

CHOHAN, Z. H.; SHAD, H. A.; YOUSOUFI, M. H.; HADDA, T. B. Some new biologically active metal-based sulfonamide. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 45, p. 2893-2901, 2010.

CLARKE, M. J.; ZHU, F.; FRASCA, D. R. Non-platinum chemotherapeutic metallopharmaceuticals. **Chemical Reviews**, v. 99, p. 2511-2533, 1999.

CLAUSSEN, C. A.; LONG, E. C. Nucleic acid recognition by metal complexes of bleomycin. **Chemical Reviews**, v. 99, p. 2797-2816, 1999.

CLSI. **Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically**. 7^a Edição. M7-A7. v. 26. n^o. 2, 2006.

COHEN, S. M. New approaches for medicinal applications of bioinorganic chemistry. **Current Opinion in Chemical Biology**, v. 11, p. 115-120, 2007.

DALMARCO, J. B.; DALMARCO, E. M.; KOELZER, J.; PIZZOLATTI, FRODE, M. G.; T. S. Isolation and Identification of Bioactive Compounds Responsible for the Antibacterial Efficacy of *Lotus comiculatus*: var. São Gabriel. **International Journal Green Pharmacy**, v. 4, p. 108-114, 2010.

EDWARD B.; SILBERSTEIN, M. D. Cancer diagnosis: The role of tumor-imaging radiopharmaceuticals. **The American Journal of Medicine**, v. 60, p. 226-237, 1976.

ERTHAL, S. M. D. **Síntese e Caracterização de Compostos de Coordenação de Ferro e Manganês como Modelos Bioinorgânicos**. 1994. 190 p. Tese (Doutorado em Química) –

Programa de Pós-Graduação em Química, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis – SC.

EZE, F. I.; AJALI, U.; UKOHA, P. O. Synthesis, Physicochemical Properties, and Antimicrobial Studies of Iron (III) Complexes of Ciprofloxacin, Cloxacillin, and Amoxicillin. **International Journal of Medicinal Chemistry**, p. 1-6, 2014.

FOX, C. L. J.; MODAK S. M. Mechanism of Silver Sulfadiazine Action on Burn Wound Infections. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 5, p. 582-588, 1974.

FREY, P. A.; BOOKER, S. J. Radical mechanisms of S-Denosylmethionine dependent enzymes. **Advances in Protein Chemistry**, v. 58, p. 1-45, 2001.

GAGNÉ, R. R.; KOVAL, C. A.; LISENSKY, G. C. Ferrocene as an internal standard for electrochemical measurements. **Inorganic Chemistry**, v. 19, p. 2854-2855, 1980.

GEARY, W. J. The use of conductivity measurements in organic solvents for the characterisation of coordination compounds. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 7, p. 81-122, 1971.

GEISSER, P.; BURCKHARDT, S. The Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Iron Preparations. **Pharmaceutics**, v. 3, p. 12-33, 2011.

GUERRA, W.; CALDEIRA, P. P. S.; TERENCEZI, H.; MAIA, E. C. P. Impact of metal coordination on the antibiotic and non-antibiotic activities of tetracycline-based drugs. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 327-328, p. 188-199, 2016

GUTOWSKI, M.; KOWALCZYK, S. A study of free radical chemistry: their role and pathophysiological significance. **ACTA Biochimica Polonica**, v. 60, p. 1-16, 2013.

HALEVAS, E.; TSAVE, O.; YAVROPOULOU, M. P.; HATZIDIMITRIOU, A.; YOVOS, J. G.; PSYCHARIS, V.; GABRIEL, C.; SALIFOGLOU, A. Design, synthesis and characterization of novel binary V(V)-Schiff base materials linked with insulin-mimetic vanadium-induced differentiation of 3T3-L1 fibroblasts to adipocytes. Structure–function correlations at the molecular level. **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 147, p. 99–115, 2015.

HALLIWELL, B., GUTTERIDGE, J. **Free Radicals in Biology and Medicine**. 4ª. Edição. New York: Oxford University Press, 2007.

HO, G. Y.; WOODWARD, N.; COWARD, J. I. G. Cisplatin versus carboplatin: comparative review of therapeutic management in solid malignancies. **Critical Reviews in Oncology/Hematology**, v. 102, p. 37–46, 2016.

HOLETZ, F. B.; PESSINI, G. L.; SANCHES, N. R.; CORTEZ, D. A. G.; NAKAMURA, C. V.; FILHO, B. P. D. Screening of Some Plants Used in the Brazilian Folk Medicine for the Treatment of Infectious Diseases. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 97, p. 1027-1031, 2002.

HUYETT, J. E.; DEAN, P. E.; GURBIEL, R.; HOUSEMAN, A. L. P.; SIVARAJA, M.; GOODIN, D. B.; HOFFMAN, B. M. Compound ES of cytochrome c peroxydase contains a Trp π -cation radical: characterization by continuous wave and pulsed Q-band external nuclear double resonance spectroscopy. **Journal of the American Chemical Society**, v. 117, p. 9033-9041, 1995.

ITOH, S.; KUMEI, H.; NAGATOMO, S.; KITAGAWA, T.; FUKUZUMI, S. Effects of Metal Ions on Physicochemical Properties and Redox Reactivity of Phenolates and Phenoxy Radicals: Mechanistic Insight into Hydrogen Atom Abstraction by Phenoxy Radical–Metal Complexes. **Journal American Chemical Society**, v. 8, p. 2165-2175, 2001.

JAMIESON, E. R.; LIPPARD, S. J. Structure, recognition, and processing of cisplatin–DNA adducts. **Chemical Reviews**, v. 99, p. 2467-2498, 1999.

JAZDZEWSKI, B. A.; TOLMAN, W. B. Understanding the copper-phenoxy radical array in galactose oxidase: contributions from synthetic modeling studies. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 200-202, p. 633-685, 2000.

JURISSON, S. S.; LYDON, J. D. Potential technetium small molecule radiopharmaceuticals. **Chemical Reviews**, v. 99, p. 2205-2218, 1999.

KLINMAN, J. P. Mechanisms whereby mononuclear copper proteins functionalize organic substrates. **Chemical Reviews**, v. 96, p. 2563-2605, 1996.

KNAPPE, J.; WAGNER, A. F. Stable glycy radical from pyruvate formate lyase and ribonucleotide reductase. **Advances in Protein Chemistry**, v. 58, p. 277-315, 2001.

LANZMASTER, M. **Desenvolvimento de novos modelos estruturais e funcionais para as fosfatases ácidas púrpuras**. 2003. 170 p. Tese (Doutorado em Química) – Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis – SC.

LANZMASTER, M.; NEVES, A.; BORTOLUZZI, A. J.; ASSUMPTÃO, A. M. C.; VENCATO, I.; MACHADO, S. P.; DRECHSEL, S. M. Electronic Effects of Electron-Donating and -Withdrawing Groups in Model Complexes for Iron-Tyrosine-Containing Metalloenzymes. **Inorganic Chemistry**, v. 45, p. 1005-1011, 2006.

LOUIE, A. Y.; MEADE, T. J. Metal complexes as enzyme inhibitors. **Chemical Reviews**, v. 99, p. 2711-2734, 1999.

MARTELLI, F.; NUNES, F. M. F. Radicais livres: em busca do equilíbrio. **Ciência e Cultura**, v. 66, p. 54-57, 2014.

MUHAMMAD, N.; GUO, Z. Metal-based anticancer chemotherapeutic agents. **Current Opinion in Chemical Biology**, v. 19, p. 144–153, 2014.

NELSON, D. L.; COX, M. M. **Princípios de Bioquímica de Lehninger**. 5ª. Edição. Porto Alegre: ARTMED, 2011. 1304 p.

OGUNNIRAN, K. O.; AJANAKU, K. O.; JAMES, O. O.; AJANI, O.O.; NWINYI, C. O.; ALLENSELA, M. A. Fe(III) and Co(II) complexes of mixed antibiotics: synthesis, characterization, antimicrobial potential and their effect on alkaline phosphatase activities of selected rat tissues. **International journal of physical sciences**, v. 3, p. 177-182, 2008.

OLIVEIRA, C. G. **Síntese e Caracterização de Complexos de Metais da Primeira Série do Bloco d com Tiossemicarbazonas para Investigar seu Potencial contra *Mycobacterium Tuberculosis***. 2013. 133 p. Dissertação (Mestrado em Ciências) – Universidade de São Paulo, São Carlos – SP.

PILLAI, M. A.; LATHA, S. P. Designing of some novel metallo antibiotics tuning biochemical behavior towards therapeutics: Synthesis, characterization and pharmacological studies of metal complexes of cefixime. **Journal of Saudi Chemical Society**, v. 20, p. 60-66, 2012

PILLAI, S. I.; SUBRAMANIAN, S. P.; KANDASWAMY, M. A novel insulin mimetic vanadium–flavonol complex: Synthesis, characterization and in vivo evaluation in STZ-induced rats. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 63, p. 109–117, 2013.

RAY, P. D.; HUANG, B. W.; TSUJI, Y. Reactive oxygen species (ROS) homeostasis and redox regulation in cellular signaling. **Cellular Signalling**, v. 24, p 981–990, 2012.

REEDIJK, J. Bioinorganic chemistry. **Reference Module in Chemistry, Molecular Sciences and Chemical Engineering**, p. 1-3, 2013.

RIBEIRO, S. M. R.; QUEIROZ, J. H.; PELÚZO, M. C. G.; COSTA, N. M. B.; MATTA, S. L. P.; QUEIROZ, M. E. L. R. The formation and the effects of the reactive oxygen species in biological media. **Bioscience Journal**, v. 21, p. 133-149, 2005.

RIZZOTTO, M. **A Search For Antibacterial Agents**. 1^a. Edição. Croatia: Intech, 2012. 355 p.

ROCHA, F. R. P.; TEIXEIRA, L. S. G. Strategies to increase sensitivity in UV-VIS spectrophotometry. **Química Nova**, v. 27, p. 807-812, 2004.

ROSA, A. R.; KAPCZINSKI, F.; OLIVA, R.; STEIN, A.; BARROS, H. M. T. Monitoring the compliance to lithium treatment. **Archives of Clinical Psychiatry**, v. 33, p. 249-261, 2006.

SADLER, P. J.; LI, H.; SUN, H. Coordination chemistry of metals in medicine: target sites for bismuth. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 185-186, p. 689-709 1999.

SAKURAI, H.; KOJIMA, Y.; YOSHIKAWA, Y.; KAWABE, K.; YASUI, H. Antidiabetic vanadium(IV) and zinc(II) complexes. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 226, p. 187-198, 2002.

SANTOS, A. F.; BROTO, D. F.; FAVARIN, L. R.V.; CABEZA, N. A.; ANDRADE, G. R.; BATISTOTE, M.; CAVALHEIRO, A. A.; NEVES, A.; RODRIGUES, D. C. M.; ANJOS, A. Study of the Antimicrobial Activity of Metal Complexes and Their Ligands Through

Bioassays Applied to Plant Extracts. **Revista Brasileira Farmacognosia**, v. 24, p. 309-315, 2014.

SERDA, M.; KALINOWSKI, D. S.; MROZEK, W. A.; MUSIOL, R.; SZURKOC, A.; RATUSZNA, A.; PANTARAT, N.; KOVACEVIC, Z.; MERLOT, A. M.; RICHARDSON, D. R.; POLANSKI, J. Synthesis and characterization of quinolone-based thiosemicarbazones and correlation of cellular iron-binding efficacy to anti-tumor efficacy. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 22, p. 5527-5531, 2012.

SHAIKH, A. R.; GIRIDHAR, R.; MEGRAUD, F.; YADAV, M. R. Metalloantibiotics: Synthesis, characterization and antimicrobial evaluation of bismuth-fluoroquinolone complexes against *Helicobacter pylori*. **Acta Pharmaceutica**, v. 59, p. 259-271, 2009.

SHARPE, A. G. **Química Inorgânica**. 1ª. Edición. Barcelona: Reverté, S. A., 1993. 784 p.

SHAW, C. F. Gold-based therapeutic agents. **Chemical Reviews**, v. 99, p. 2589-2600, 1999.

SHEBL, M.; KHALIL, S. M. E.; AHMED, S. A.; MEDIEN, H. A. A. Synthesis, spectroscopic characterization and antimicrobial activity of mono-, bi- and tri-nuclear metal complexes of a new Schiff base ligand. **Journal of Molecular Structure**, v. 980, p. 39-50, 2010.

SHRIVER, D.; ATKINS, P. **Química Inorgânica**. 4ª. Edição. Porto Alegre: ARTMED, 2008. 847 P.

SKOOG, D. A.; WEST, D. M.; HOLLER, F. J.; CROUCH, S. R. **Fundamentos de Química Analítica**. 8ª. Edição. São Paulo: Cengage Learning, 2006. 1026 p.

STUBBE, J.; DONK, W. A. V. D. Protein Radicals in Enzyme Catalysis. **Chemical Reviews**, v. 98, p. 705-762, 1998.

SUFFREDINI, I. B.; VARELLA, A. D.; YOUNES, R. N. Minimal inhibitory concentration and minimal bactericidal concentration results from three selected antibacterial plant extracts from the Amazon and Atlantic Brazilian rain forests. **Revista do Instituto de Ciências da Saúde**, v. 25, p. 127-129, 2007.

SUN, X.; OLLAGNIER, S.; SCHMIDT, P. P.; ATTA, M.; MULLIEZ, E.; LEPAPE, L.; ELIASSON, R.; GRÄSLUND, A.; FONTECAVE, M.; REICHARD, P.; SJÖBERG, B. M. The Free Radical of the Anaerobic Ribonucleotide Reductase from *Escherichia coli* Is at Glycine 681. **The Journal of Biological Chemistry**, v. 271, p. 6827-6831, 1996.

THOMPSON, K. H. McNEILL, J. H.; ORVIG, C. Vanadium compounds as insulin mimics. **Chemical Reviews**, v. 99, p. 2561-2571, 1999.

VELHO, R. G. **Medidas de condutividade na caracterização de complexos inorgânicos: um levantamento bibliográfico**. 2006. 203 p. Dissertação (Mestrado em Química) – Universidade Federal de São Carlos, São Carlos – SP.

VOLKERT, W. A.; HOFFMAN, T. J. Therapeutic radiopharmaceuticals. **Chemical Reviews**, v. 99, p. 2269-2292, 1999.

WHITTAKER, J. W. Free radical catalysis by galactose oxidase. **Chemical Reviews**, v. 103, p. 2347-2363, 2003.

WHITTAKER, J. W. The radical chemistry of galactose oxidase. **Archives of Biochemistry and Biophysics**, v. 433, p. 227-239, 2005.

WHITTAKER, M. M.; DUNCAN, W. R.; WHITTAKER, J. W. Synthesis, Structure, and Properties of a Model for Galactose Oxidase, **Inorganic Chemistry**, v. 35, p. 382-386, 1996.

XAVIER, F. R. **Novos complexos binucleares não-simétricos de ferro(III)cobalto(II) e de gálio(III)cobalto(II) como modelos miméticos para as fosfatases ácidas púrpuras metalo-substituídas**. 2006. 159 p. Dissertação (Mestrado em Química) – Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis – SC.

ZHANG, C. X.; LIPPARD, S. J. New metal complexes as potential therapeutics. **Current Opinion in Chemical Biology**, v. 7, p. 481-489, 2003.

8. APÊNDICES

APÊNDICE A

Parâmetros Cristalográficos e de Refinamento da Estrutura para o Complexo $[\text{Fe}^{\text{III}}(\text{L})]\text{ClO}_4$

Tabela 12. Coordenadas atômicas ($\times 10^4$) e equivalente isotrópico ($\text{Å}^2 \times 10^3$) para o complexo (Ueq é definido como 1/3 do traço do tensor ortogonalizado U_{ij}).

Átomo	x	y	z	U(eq)
Fe	7166(1)	6027(1)	2728(1)	33(1)
Cl	4850(1)	7840(1)	4855(1)	54(1)
O(1)	7790(2)	7092(2)	3198(2)	39(1)
O(2)	7833(2)	4919(2)	2888(2)	42(1)
N(4)	6298(2)	5076(3)	1952(2)	32(1)
N(1)	6146(2)	7049(3)	2578(2)	31(1)
N(22)	6688(2)	5560(3)	3570(2)	41(1)
N(42)	7297(2)	6495(3)	1724(2)	37(1)
O(5)	4780(3)	8738(3)	5236(2)	83(1)
O(3)	5388(3)	7163(3)	5326(2)	87(1)
C(11)	6989(3)	8558(3)	3128(2)	31(1)
C(13)	8271(3)	8479(4)	3994(3)	38(1)
C(12)	7682(3)	8033(4)	3436(2)	34(1)
C(41)	6870(3)	6024(4)	1137(2)	37(1)
C(32)	7821(3)	3973(4)	2609(2)	37(1)
C(36)	7131(3)	2504(4)	1992(2)	39(1)
C(2)	5573(3)	6687(3)	1920(3)	36(1)
C(21)	6045(3)	6017(4)	3601(3)	41(1)
C(14)	8125(3)	9458(4)	4203(3)	42(1)
C(31)	7128(3)	3487(3)	2273(2)	34(1)
C(3)	5531(3)	5508(3)	1913(3)	40(1)
C(10)	6375(3)	8134(3)	2493(2)	35(1)
C(30)	6358(2)	3982(3)	2208(2)	37(1)
O(6)	5117(3)	8115(4)	4285(2)	102(2)
C(35)	7808(3)	1991(4)	2045(3)	40(1)
C(20)	5827(3)	6991(4)	3180(3)	41(1)
C(16)	6885(3)	9533(3)	3381(3)	37(1)
C(40)	6417(3)	5105(4)	1246(3)	39(1)
O(4)	4121(3)	7374(4)	4595(3)	117(2)
C(33)	8534(3)	3480(4)	2665(3)	39(1)
C(23)	6944(4)	4728(4)	3984(3)	57(2)
C(15)	7447(3)	10007(4)	3912(3)	38(1)
C(34)	8489(3)	2499(4)	2375(3)	47(1)
C(43)	7755(3)	7284(4)	1654(3)	52(2)
C(130)	9034(3)	7924(4)	4319(3)	52(2)
C(46)	6869(3)	6328(4)	476(3)	53(2)
C(350)	7833(3)	905(4)	1746(3)	48(1)
C(150)	7370(3)	11107(4)	4169(3)	47(1)
C(330)	9297(3)	4013(4)	3019(3)	58(2)
C(45)	7336(4)	7130(5)	413(3)	66(2)
C(353)	8319(3)	201(4)	2336(3)	60(2)
C(44)	7787(4)	7594(5)	1011(3)	63(2)
C(133)	8911(3)	6877(4)	4620(3)	66(2)

C(352)	7035(3)	444(4)	1457(3)	66(2)
C(151)	8004(3)	11782(4)	4045(4)	70(2)
C(26)	5617(4)	5648(5)	4015(3)	70(2)
C(152)	6596(3)	11584(4)	3752(4)	83(2)
C(24)	6545(5)	4348(5)	4413(3)	80(2)
C(332)	9369(3)	4284(5)	3783(4)	80(2)
C(132)	9442(3)	7780(5)	3757(4)	81(2)
C(333)	9995(3)	3328(5)	3038(4)	87(2)
C(153)	7440(5)	11108(5)	4951(3)	96(3)
C(351)	8219(4)	980(5)	1151(3)	80(2)
C(25)	5878(5)	4790(5)	4426(4)	88(2)
C(331)	9364(3)	4981(5)	2604(4)	90(2)
C(131)	9562(4)	8534(5)	4941(4)	109(3)

FONTE: CRUZ 2017.

Tabela 13. Comprimentos (Å) e ângulos (°) de ligação para o complexo.

Fe-O(2)	1,857(3)
Fe-O(1)	1,861(3)
Fe-N(42)	2,171(4)
Fe-N(22)	2,195(4)
Fe-N(4)	2,225(4)
Fe-N(1)	2,237(4)
Cl-O(4)	1,411(5)
Cl-O(6)	1,411(4)
Cl-O(5)	1,425(4)
Cl-O(3)	1,438(4)
O(1)-C(12)	1,353(5)
O(2)-C(32)	1,352(6)
N(4)-C(40)	1,486(6)
N(4)-C(3)	1,490(5)
N(4)-C(30)	1,511(6)
N(1)-C(2)	1,484(5)
N(1)-C(20)	1,484(6)
N(1)-C(10)	1,502(6)
N(22)-C(21)	1,336(6)
N(22)-C(23)	1,359(6)
N(42)-C(41)	1,341(6)
N(42)-C(43)	1,362(6)
C(11)-C(16)	1,403(6)
C(11)-C(12)	1,405(6)
C(11)-C(10)	1,517(6)
C(13)-C(14)	1,397(7)
C(13)-C(12)	1,416(6)
C(13)-C(130)	1,528(7)
C(41)-C(46)	1,372(7)
C(41)-C(40)	1,511(7)



C(32)-C(31)	1,392(6)
C(32)-C(33)	1,426(6)
C(36)-C(35)	1,381(6)
C(36)-C(31)	1,402(6)
C(2)-C(3)	1,543(6)
C(21)-C(26)	1,384(7)
C(21)-C(20)	1,510(7)
C(14)-C(15)	1,395(7)
C(31)-C(30)	1,517(6)
C(35)-C(34)	1,387(7)
C(35)-C(350)	1,545(7)
C(16)-C(15)	1,376(6)
C(33)-C(34)	1,399(7)
C(33)-C(330)	1,525(7)
C(23)-C(24)	1,372(8)
C(15)-C(150)	1,548(7)
C(43)-C(44)	1,360(7)
C(130)-C(132)	1,532(8)
C(130)-C(133)	1,538(8)
C(130)-C(131)	1,540(8)
C(46)-C(45)	1,381(8)
C(350)-C(352)	1,518(7)
C(350)-C(353)	1,542(7)
C(350)-C(351)	1,553(7)
C(150)-C(153)	1,522(8)
C(150)-C(151)	1,534(7)
C(150)-C(152)	1,537(7)
C(330)-C(332)	1,528(8)
C(330)-C(331)	1,537(8)
C(330)-C(333)	1,547(7)
C(45)-C(44)	1,365(8)
C(26)-C(25)	1,384(9)
C(24)-C(25)	1,354(9)
<hr/>	
O(2)-Fe-O(1)	103,22(14)
O(2)-Fe-N(42)	97,31(15)
O(1)-Fe-N(42)	91,65(15)
O(2)-Fe-N(22)	92,55(16)
O(1)-Fe-N(22)	98,64(15)
N(42)-Fe-N(22)	163,76(15)
O(2)-Fe-N(4)	88,54(14)
O(1)-Fe-N(4)	164,65(14)
N(42)-Fe-N(4)	76,90(15)
N(22)-Fe-N(4)	90,53(15)
O(2)-Fe-N(1)	164,79(14)
O(1)-Fe-N(1)	88,71(13)

N(42)-Fe-N(1)	91,66(14)
N(22)-Fe-N(1)	76,14(15)
N(4)-Fe-N(1)	81,54(13)
O(4)-Cl-O(6)	109,5(3)
O(4)-Cl-O(5)	108,9(3)
O(6)-Cl-O(5)	109,1(3)
O(4)-Cl-O(3)	110,7(3)
O(6)-Cl-O(3)	110,2(3)
O(5)-Cl-O(3)	108,3(3)
C(12)-O(1)-Fe	136,3(3)
C(32)-O(2)-Fe	135,7(3)
C(40)-N(4)-C(3)	110,3(4)
C(40)-N(4)-C(30)	109,0(3)
C(3)-N(4)-C(30)	110,3(3)
C(40)-N(4)-Fe	111,3(3)
C(3)-N(4)-Fe	106,5(3)
C(30)-N(4)-Fe	109,4(3)
C(2)-N(1)-C(20)	110,6(4)
C(2)-N(1)-C(10)	110,3(3)
C(20)-N(1)-C(10)	109,3(3)
C(2)-N(1)-Fe	105,2(2)
C(20)-N(1)-Fe	112,1(3)
C(10)-N(1)-Fe	109,3(3)
C(21)-N(22)-C(23)	118,3(5)
C(21)-N(22)-Fe	118,0(3)
C(23)-N(22)-Fe	122,9(4)
C(41)-N(42)-C(43)	118,1(4)
C(41)-N(42)-Fe	118,4(3)
C(43)-N(42)-Fe	123,4(3)
C(16)-C(11)-C(12)	119,3(4)
C(16)-C(11)-C(10)	119,0(4)
C(12)-C(11)-C(10)	121,5(4)
C(14)-C(13)-C(12)	116,3(4)
C(14)-C(13)-C(130)	122,7(4)
C(12)-C(13)-C(130)	120,9(4)
O(1)-C(12)-C(11)	120,0(4)
O(1)-C(12)-C(13)	119,4(4)
C(11)-C(12)-C(13)	120,6(4)
N(42)-C(41)-C(46)	122,2(5)
N(42)-C(41)-C(40)	116,0(4)
C(46)-C(41)-C(40)	121,8(5)
O(2)-C(32)-C(31)	120,9(4)
O(2)-C(32)-C(33)	118,8(4)
C(31)-C(32)-C(33)	120,4(4)
C(35)-C(36)-C(31)	121,8(5)
N(1)-C(2)-C(3)	110,3(4)

N(22)-C(21)-C(26)	122,4(5)
N(22)-C(21)-C(20)	116,0(4)
C(26)-C(21)-C(20)	121,6(5)
C(15)-C(14)-C(13)	124,9(5)
C(32)-C(31)-C(36)	119,8(4)
C(32)-C(31)-C(30)	122,0(4)
C(36)-C(31)-C(30)	118,2(4)
N(4)-C(3)-C(2)	109,5(4)
N(1)-C(10)-C(11)	114,3(4)
N(4)-C(30)-C(31)	113,7(4)
C(36)-C(35)-C(34)	117,2(4)
C(36)-C(35)-C(350)	123,2(5)
C(34)-C(35)-C(350)	119,6(5)
N(1)-C(20)-C(21)	112,9(4)
C(15)-C(16)-C(11)	122,2(5)
N(4)-C(40)-C(41)	113,6(4)
C(34)-C(33)-C(32)	116,5(5)
C(34)-C(33)-C(330)	122,7(5)
C(32)-C(33)-C(330)	120,9(4)
N(22)-C(23)-C(24)	121,2(6)
C(16)-C(15)-C(14)	116,6(4)
C(16)-C(15)-C(150)	123,4(5)
C(14)-C(15)-C(150)	119,9(4)
C(35)-C(34)-C(33)	124,4(5)
C(44)-C(43)-N(42)	121,7(5)
C(13)-C(130)-C(132)	109,4(5)
C(13)-C(130)-C(133)	111,4(4)
C(132)-C(130)-C(133)	109,6(5)
C(13)-C(130)-C(131)	111,2(5)
C(132)-C(130)-C(131)	109,0(5)
C(133)-C(130)-C(131)	106,2(5)
C(41)-C(46)-C(45)	119,0(5)
C(352)-C(350)-C(353)	108,4(5)
C(352)-C(350)-C(35)	111,9(4)
C(353)-C(350)-C(35)	109,4(4)
C(352)-C(350)-C(351)	110,0(5)
C(353)-C(350)-C(351)	109,2(5)
C(35)-C(350)-C(351)	108,0(4)
C(153)-C(150)-C(151)	109,4(5)
C(153)-C(150)-C(152)	109,2(5)
C(151)-C(150)-C(152)	107,1(5)
C(153)-C(150)-C(15)	110,6(4)
C(151)-C(150)-C(15)	109,4(4)
C(152)-C(150)-C(15)	111,1(4)
C(33)-C(330)-C(332)	110,8(5)
C(33)-C(330)-C(331)	109,8(5)

C(332)-C(330)-C(331)	110,3(5)
C(33)-C(330)-C(333)	112,1(5)
C(332)-C(330)-C(333)	106,9(5)
C(331)-C(330)-C(333)	106,9(5)
C(44)-C(45)-C(46)	119,0(5)
C(43)-C(44)-C(45)	119,9(6)
C(25)-C(26)-C(21)	118,6(6)

FONTE: CRUZ 2017.

Tabela 14. Parâmetros de deslocamento anisotrópicos ($\text{Å}^2 \times 10^3$).

Átomo	U11	U22	U33	U23	U13	U12
Fe	37(1)	25(1)	35(1)	-5(1)	6(1)	4(1)
Cl	74(1)	43(1)	40(1)	-3(1)	10(1)	-4(1)
O(1)	40(2)	28(2)	45(2)	-10(2)	7(2)	6(2)
O(2)	39(2)	26(2)	53(2)	-10(2)	0(2)	6(2)
N(4)	34(2)	25(2)	37(2)	-4(2)	10(2)	4(2)
N(1)	34(2)	24(2)	33(2)	-3(2)	8(2)	2(2)
N(22)	55(3)	34(3)	33(2)	-1(2)	12(2)	3(2)
N(42)	49(3)	35(2)	31(2)	-3(2)	17(2)	2(2)
O(5)	117(4)	59(3)	66(3)	-21(2)	20(3)	9(3)
O(3)	116(4)	65(3)	65(3)	15(2)	5(3)	23(3)
C(11)	38(3)	25(3)	32(3)	-2(2)	13(2)	-4(2)
C(13)	40(3)	4(3)	40(3)	-6(2)	9(3)	-4(2)
C(12)	37(3)	27(3)	38(3)	-5(2)	13(3)	0(2)
C(41)	45(3)	39(3)	26(3)	-3(3)	8(2)	13(3)
C(32)	43(3)	29(3)	39(3)	0(3)	12(3)	3(3)
C(36)	48(3)	29(3)	36(3)	-2(2)	8(3)	0(2)
C(2)	32(3)	29(3)	41(3)	-4(2)	2(2)	7(2)
C(21)	57(3)	31(3)	38(3)	-8(3)	18(3)	0(3)
C(14)	51(3)	34(3)	41(3)	-15(3)	13(3)	-14(3)
C(31)	41(3)	25(3)	37(3)	2(2)	11(3)	7(2)
C(3)	36(3)	34(3)	43(3)	-11(2)	5(3)	0(2)
C(10)	40(3)	26(3)	37(3)	1(2)	9(2)	3(2)
C(30)	40(3)	29(3)	37(3)	-2(2)	5(2)	0(2)
O(6)	135(4)	125(4)	60(3)	24(3)	50(3)	37(4)
C(35)	53(3)	27(3)	40(3)	4(2)	16(3)	7(3)
C(20)	45(3)	29(3)	51(3)	-5(3)	20(3)	3(2)
C(16)	40(3)	25(3)	48(3)	0(3)	16(3)	2(2)
C(40)	49(3)	30(3)	33(3)	-5(2)	5(3)	4(2)
O(4)	108(4)	100(4)	108(4)	1(3)	-20(3)	-58(3)
C(33)	41(3)	36(3)	42(3)	6(3)	14(3)	7(2)
C(23)	92(5)	41(4)	35(3)	7(3)	12(3)	17(3)
C(15)	45(3)	27(3)	46(3)	-6(3)	21(3)	-7(3)
C(34)	55(4)	35(3)	56(4)	5(3)	25(3)	17(3)
C(43)	64(4)	42(4)	59(4)	-11(3)	31(3)	-7(3)
C(130)	42(3)	45(3)	57(4)	-11(3)	-2(3)	0(3)

C(46)	69(4)	50(4)	42(4)	-9(3)	19(3)	4(3)
C(350)	69(4)	26(3)	48(3)	-3(3)	17(3)	12(3)
C(150)	60(3)	25(3)	60(4)	-12(3)	23(3)	-5(3)
C(330)	39(3)	47(4)	84(5)	2(4)	12(3)	9(3)
C(45)	91(5)	69(5)	50(4)	2(3)	38(4)	2(4)
C(353)	78(4)	30(3)	71(4)	6(3)	21(4)	16(3)
C(44)	84(5)	54(4)	68(5)	-5(4)	46(4)	-17(3)
C(133)	75(4)	52(4)	61(4)	3(3)	5(3)	17(3)
C(352)	85(5)	32(3)	72(4)	-10(3)	10(4)	8(3)
C(151)	75(4)	32(3)	107(5)	-14(3)	33(4)	-14(3)
C(26)	102(5)	48(4)	80(5)	1(4)	57(4)	1(4)
C(152)	69(4)	44(4)	126(6)	-30(4)	13(4)	12(3)
C(24)	164(7)	40(4)	45(4)	10(3)	48(5)	8(4)
C(332)	53(4)	76(5)	87(5)	-16(4)	-15(4)	6(3)
C(132)	45(4)	85(5)	116(6)	9(4)	30(4)	6(3)
C(333)	45(4)	68(5)	143(7)	-5(5)	23(4)	15(3)
C(153)	192(8)	37(4)	80(5)	-16(4)	73(6)	-7(4)
C(351)	127(6)	49(4)	79(5)	-6(4)	52(5)	14(4)
C(25)	152(7)	53(5)	89(6)	6(4)	83(6)	6(5)
C(331)	56(4)	61(4)	151(7)	10(5)	29(5)	-8(3)
C(131)	71(5)	80(5)	128(7)	-40(5)	-41(5)	11(4)

FONTE: CRUZ 2017.

Tabela 15. Coordenadas dos átomos de hidrogênio ($\times 10^4$) e seus respectivos parâmetros de deslocamento isotrópicos ($\text{Å}^2 \times 10^3$) no complexo.

Átomo	x	y	z	U(eq)
H(36)	6664	2188	1765	47
H(2A)	5718	6922	1515	43
H(2B)	5072	6970	1886	43
H(14)	8509	9768	4565	51
H(3A)	5377	5271	2312	47
H(3B)	5150	5278	1484	47
H(10A)	5922	8564	2397	42
H(10B)	6561	8170	2086	42
H(30A)	5955	3583	1884	44
H(30B)	6270	3964	2665	44
H(20A)	5271	7038	3002	49
H(20B)	6012	7572	3489	49
H(16)	6421	9870	3182	44
H(40A)	5920	5107	887	47
H(40B)	6686	4489	1184	47
H(23)	7397	4411	3977	69
H(34)	8948	2165	2405	56
H(43)	8053	7621	2056	63
H(46)	6558	5998	76	64
H(45)	7343	7350	-29	79



H(35A)	8827	481	2524	90
H(35B)	8351	-467	2146	90
H(35C)	8082	152	2705	90
H(44)	8116	8122	978	76
H(13A)	9399	6547	4819	99
H(13B)	8591	6459	4249	99
H(13C)	8666	6970	4980	99
H(35D)	7074	-228	1277	99
H(35E)	6726	869	1085	99
H(35F)	6801	400	1828	99
H(15A)	7959	11784	3551	105
H(15B)	8498	11518	4309	105
H(15C)	7950	12468	4196	105
H(26)	5163	5969	4018	84
H(15D)	6551	11589	3258	124
H(15E)	6569	12273	3910	124
H(15F)	6184	11189	3825	124
H(24)	6733	3783	4697	95
H(33A)	9852	4618	3996	120
H(33B)	9343	3670	4040	120
H(33C)	8956	4733	3794	120
H(13D)	9921	7430	3960	122
H(13E)	9540	8437	3586	122
H(13F)	9122	7384	3373	122
H(33D)	10462	3689	3266	130
H(33E)	9981	3159	2564	130
H(33F)	9974	2712	3294	130
H(15G)	7388	11795	5101	144
H(15H)	7933	10842	5216	144
H(15I)	7042	10688	5030	144
H(35G)	8723	1273	1338	120
H(35H)	7912	1405	778	120
H(35I)	8261	309	971	120
H(25)	5600	4521	4706	105
H(33G)	9843	5316	2831	135
H(33H)	8947	5436	2591	135
H(33I)	9343	4797	2131	135
H(13G)	10036	8169	5135	163
H(13H)	9312	8622	5298	163
H(13I)	9668	9192	4777	163

FONTE: CRUZ 2017.

APÊNDICE B

Rota de Síntese do Ligante (L)

Tabela 16. Rota sintética ilustrada para síntese do ATBHB.



2,4-di-terc-butilfenol + paraformaldeído +
hidróxido de lítio monohidratado (metanol);
refluxo, agitação e aquecimento (~75°C) por
20 horas; rotaevaporou-se;



Recristalizou-se em hexano;



ATBHB.

FONTE: CRUZ, 2017.

Tabela 17. Ilustração da rota sintética para síntese do CMTBF.



ATBHB + cloreto de tionila (diclorometano);
agitação em temperatura ambiente por 1
hora; lavou-se com diclorometano por 11
vezes; secou-se a 40°C por 5 horas;



CMTBF.

FONTE: CRUZ, 2017.

Tabela 18. Sistema reacional ilustrado para síntese da amina.



Etilenodiamina + 2-piridilcarboxialdeído
(metanol); agitação em temperatura ambiente
por 2 horas; rotaevaporou-se;



Imina.



Imina + borohidreto de sódio (metanol);
agitação por 30 minutos (em banho de gelo);



pH ajustado para 7 (HCl); retirou-se do
banho de gelo e manteve-se sob agitação por
mais 2 horas;



pH ajustado para 4 (HCl); rotaevaporou-se;



Solubilizou-se em água destilada e procedeu-se com extrações com diclorometano; fase aquosa a de interesse;



Ajustou-se o pH para 10 (trietilamina); procedeu-se com extrações com diclorometano; fase orgânica a de interesse; secou-se e concentrou-se em rotaevaporador;



Amina.

FONTE: CRUZ, 2017.

Tabela 19. Rota sintética ilustrada para última parte da síntese do ligante (L).



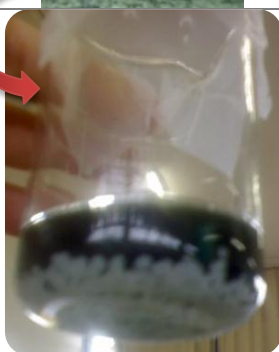
Amina + trietilamina + CMTBF
(diclorometano); agitação e refluxo (55°C)
por 12 horas;



Extração com solução saturada de
bicarbonato de sódio; secou-se e
rotaevaporou-se;



Recristalizou-se em isopropanol;



Ligante final.

FONTE: CRUZ, 2017.

APÊNDICE C

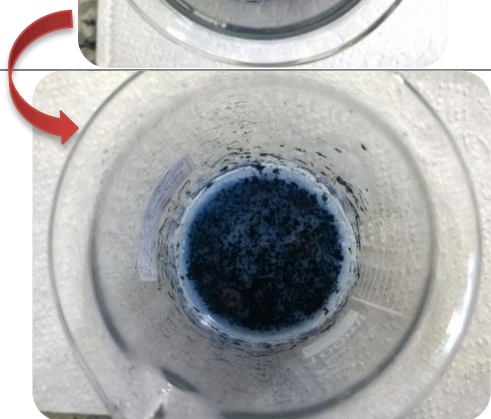
Rota de Síntese do Complexo

$[\text{Fe}^{\text{III}}(\text{L})]\text{ClO}_4$

Tabela 20. Ilustração do sistema reacional utilizado para síntese do complexo $[\text{Fe}^{\text{III}}(\text{L})]\text{ClO}_4$.



Ligante + perclorato de ferro(III) hidratado;
agitação e aquecimento (40°C) por 30
minutos; 9 dias após, observou-se a formação
de um precipitado;



Complexo.

FONTE: CRUZ, 2017.