



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO

Universidade Federal de Alfenas . UNIFAL-MG

Rua Gabriel Monteiro da Silva, 700 . Alfenas/MG . CEP 37130-000



Iara Maria Landre Rosa

“Síntese, cristaloquímica e atividade biológica de complexos de Paládio (II), Cobre (II) e Níquel (II) com benzofenonas hidroxiladas”

Alfenas/MG

2012

Iara Maria Landre Rosa

“Síntese, cristalquímica e atividade biológica de complexos de Paládio (II), Cobre (II) e Níquel (II) com benzofenonas hidroxiladas”

Dissertação apresentada ao Instituto de Química da Universidade Federal de Alfenas como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Química.

Área de concentração: Físico-Química

Orientador: Prof. Dr. Antonio Carlos Doriguetto

Alfenas/MG

2012

Rosa, Iara Maria Landre.

Síntese, cristaloquímica e atividade biológica de complexos de paládio (II), cobre (II) e níquel (II) com benzofenonas hidroxiladas / Iara Maria Landre Rosa. - 2012.
118 f. -

Orientador: Antonio Carlos Doriguetto

Dissertação (Mestrado em Química) - Universidade Federal de Alfenas, Alfenas, MG, 2012.

Bibliografia.

1. Paládio. 2. Cobre. 3. Níquel. 4. Difração de Raios X. I. Doriguetto, Antonio Carlos. II. Título.

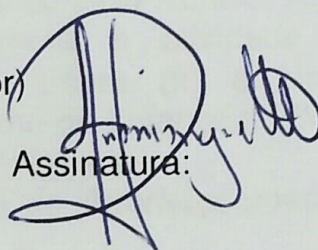
Iara Maria Landre Rosa

“Síntese, cristalquímica e atividade biológica de complexos de Paládio (II), Cobre (II) e Níquel (II) com benzofenonas hidroxiladas”

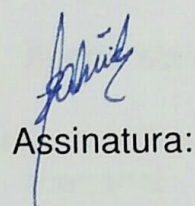
A banca-examinadora abaixo assinada aprova a presente dissertação apresentada como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Química pela Universidade Federal de Alfenas. Área de concentração: FísicoQuímica.

Aprovado em:

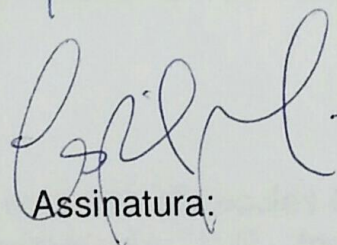
Prof. Dr. Antonio Carlos Doriguetto (Orientador)
Instituto de Ciências Exatas
UNIFAL – MG


Assinatura:

Prof. Dr. Eduardo Tonon Almeida
Instituto de Química
UNIFAL – MG


Assinatura:

Prof. Dr. Carlos Basílio Pinheiro
Instituto de Física
UFMG


Assinatura:

CURRICULUM VITAE

Dados Pessoais

Nome: Iara Maria Landre Rosa

Nome em citações bibliográficas: LANDRE, I. M. R.; ROSA, I. M. L.

Endereço profissional: Universidade Federal de Alfenas,
Conselho de Ensino, Pesquisa e
Extensão
Rua Gabriel Monteiro da Silva, 714,
Centro – Alfenas; 37130-000, MG.

Endereço eletrônico iara_landre@yahoo.com.br

Formação Acadêmica/Titulação

2010 - 2012 Mestrado em Química.
Universidade Federal de Alfenas, UNIFAL/MG, Alfenas, Brasil
Título: Síntese, cristalografia e atividade biológica de complexos de Paládio (II), Cobre (II) e Níquel (II) com benzofenonas hidroxiladas, Ano de obtenção: 2012
Orientador: Antonio Carlos Doriguetto
Bolsista do(a): Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior

2006 - 2010 Graduação em Química Bacharelado com Atribuições Tecnológicas.
Universidade Federal de Alfenas, UNIFAL/MG, Alfenas, Brasil
Bolsista do(a): Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico

Formação complementar

2011 - 2011 2011 ACA Summer Course on Small Molecules Crystal..
Indiana University of Pennsylvania, IUP, Indiana, Estados Unidos

2011 - 2011 Curso de Cristalografia Estrutural.
Universidade Federal de Minas Gerais, UFMG, Belo Horizonte, Brasil

Produção bibliográfica

Artigos completos publicados em periódicos

LANDRE, I. M. R., Souza, T. E., Corrêa, R. S., Martins, F. T., Doriguetto, A. C.
A monohydrate pseudopolymorph of 3,4-dihydroxybenzophenone and the role

of water in the crystal assembly of benzophenones. Acta Crystallographica. Section C, Crystal Structure Communications, v.66, p.o463 - o465, 2010.

Ávila, R. M. D., LANDRE, I. M. R., Souza, T. E., Veloso, M. P., Doriguetto, A. C. Methyl 4-(piperidin-1-ylcarbonyl)benzoate. Acta Crystallographica. Section E, v.66, p.o1630 - o1630, 2010.

Artigos aceitos para publicação

LANDRE, I. M. R., Martins, F. T., ELLENA, J., dos Santos, M. H., DORIGUETTO, A. C., Pseudopolymorphism in hydroxybenzophenones - The dihydrate of 2,2',4,4'-tetrahydroxybenzophenone. Acta Crystallographica. Section C, Crystal Structure Communications, 2012.

Legendre, Alexandre O., Silva, Laila R. R., Silva, Douglas M., Rosa, Iara M. L., Azarias, Lilian C., de Abreu, Polyana J., de Araújo, Magali B., Neves, Person P., Torres, Claudia, Martins, Felipe T., Doriguetto, Antonio C. Solid state chemistry of the antibiotic doxycycline: structure of the neutral monohydrate and insights into its poor water solubility. CrystEngComm (Cambridge. Online). , 2012.

Apresentação de Trabalho

1. Rosa, I. M. L., Boscari, C. N., SOUZA, T. E., DORIGUETTO, A. C. **Determinação da estrutura molecular e cristalina do complexo bis-2,2'-hidroxibenzofenonato de cobre (II)**, 2011. *Evento: 20ª Reunião da Associação Brasileira de Cristalografia.*
2. SILVA, D. M., LEGENDRE, A. O., Rosa, I. M. L., Neves, P. P., DORIGUETTO, A. C. **Obtenção e Caracterização de Pseudopolimorfos de Doxiciclina**, 2011. *Evento: 20ª Reunião da Associação Brasileira de Cristalografia.*
3. AZARIAS, L. C., LEGENDRE, A. O., SILVA, D. M., Rosa, I. M. L., DORIGUETTO, A. C. **Polimorfismo em Fármacos: Estrutura Cristalina do Cloridrato de Doxiciclina**, 2011. *Evento: 20ª Reunião da Associação Brasileira de Cristalografia.*
4. Rosa, I. M. L., LEGENDRE, A. O., PEREIRA, E. G., ALMEIDA, E. T., DORIGUETTO, A. C. **Síntese, cristalografia e estudo biológico do complexo trans-bis(2-benzofenonato-kO,O') paládio(II)**, 2011. *Evento: 34ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química.*
5. Rosa, I. M. L., DORIGUETTO, A. C. **Two New Hydroxybenzophenone Complexes of Copper (II)**, 2011. *Evento: XXII Congress and General Assembly of the International Union of crystallography.*

Dedico a minha família, base de tudo em minha vida, pelo apoio e carinho na realização deste trabalho.

Agradecimentos

Ao meu pai Jânes, minha avó Jandira, minha mãe Deíse e minha irmã Jeâni pelo apoio em todos os momentos, pelo amor incondicional, por me ensinar muito além do que está nos livros, ensinar valores humanos e pela contínua oportunidade de crescer.

Ao Prof. Dr. Antonio Carlos Doriguetto, por todos os anos de dedicação, excelente orientação e, principalmente, pela amizade.

Às minhas melhores amigas e companheiras, Camila e Gabriela, por acreditarem em mim sempre, por toda atenção, carinho, amizade, conselhos, paciência e momentos de diversão. Obrigada por existirem e serem parte da minha vida. Vocês são essenciais.

Aos amigos, Ariadne, Talita, Maria Cecília, Marcella, Lilian, Júlia, Mariana, Vanessa, Kelly, João Carlos, Caio, Luíz e José Roberto pela amizade e companheirismo.

Aos meus colegas de laboratório, por todos os momentos juntos, que durante este mestrado colaboraram para o sucesso deste trabalho.

Ao Prof. Dr. Carlos Basílio Pinheiro, Prof. Dr. Nivaldo Spezialli, Marcos Ribeiro e todos do LabCri, pela paciência, apoio e amizade.

Às professoras Marisa Ionta, Maria Elisa e Amanda Latércia, pela colaboração nos testes biológicos, ao professor Eduardo Tonon de Almeida e Elba Góis pelo auxílio nas sínteses dos complexos de paládio.

A todos os professores e funcionários do Instituto de Ciências Exatas e do Instituto de Química da Universidade Federal de Alfenas, pelo apoio e ajuda no desenvolvimento deste trabalho.

À CAPES, CNPq, FINEP e FAPEMIG pelo auxílio financeiro.

"O que sabemos é uma gota, o que ignoramos é um oceano"

Isaac Newton

RESUMO

O estudo de complexos metálicos para fins terapêuticos vem crescendo continuamente nos últimos anos, devido à elucidação de seus mecanismos de ação no organismo humano e interação com biomoléculas. O avanço nas técnicas de caracterização de compostos e modelagem molecular tem proporcionado de forma significativa o aumento de pesquisas relacionadas a este assunto. Esse trabalho teve como objetivo a síntese e a caracterização de novos complexos de cobre (II), níquel (II) e paládio (II), tendo como ligantes hidroxibenzofenonas e a avaliação de suas atividades anti-inflamatória, anti-tumoral e antimicrobiana. A primeira estratégia do projeto foi o planejamento de síntese dos complexos, partindo de duas hidroxibenzofenonas sintéticas (ligantes), a 2-hidroxibenzofenona e a 2,2'-di-hidroxibenzofenona, e três metais, cobre (II), níquel (II) e paládio (II). Os produtos das reações foram caracterizados por espectroscopia vibracional na região do infravermelho e análise elementar. As estruturas dos complexos foram inambiguamente determinadas por meio de difração de raios X de monocristal. Finalmente, a atividade anti-microbiana e anti-inflamatória dos complexos foram testadas mostrando resultados promissores para o complexo trans-bis-(2,2'-hidroxibenzofenonato- κ O,O')cobre(II), o qual possui elevado potencial anti-inflamatório anti-microbiano.

Palavras-chave: Paládio. Cobre. Níquel. Difração de raios X.

ABSTRACT

The study of metallic complexes for therapeutic purposes has been growing steadily in recent years due to the elucidation of their mechanisms of human body action and interaction with biomolecules. Several advances in compounds characterization techniques and molecular modeling have provided a significant increase of research related to this subject. This work aimed to the synthesis and characterization of new complexes of copper (II), nickel (II) and palladium (II) with the ligands hydroxybenzophenone, and the evaluation of their anti-inflammatory, antimicrobial and anti-tumor activities. The first step was the synthesis of complex planning, starting from two synthetic hydroxybenzophenone (ligands), the 2-hydroxybenzophenone and 2,2'-dihydroxybenzophenone, and three metals, copper (II), nickel (II) and palladium (II). The products of the reactions were characterized by vibrational spectroscopy in the infrared and elemental analysis. The structures of the complexes were determined unambiguously by single crystal X-ray diffraction. Finally, the antimicrobial and anti-inflammatory activities of the compounds were tested showing promising results for the complex trans-bis(2,2'- κ -hydroxybenzophenonate-O,O')copper (II), which has potential anti-inflammatory and anti-microbial.

Keywords: Palladium. Cooper. Nickel. X ray diffraction.

Lista de Ilustrações

- FIGURA 1 - Geometrias ao redor do cobre (II): a) tetraédrica; b) quadrado planar; c) pirâmide de base quadrada; d) bi-pirâmide trigonal; e) octaédrica. Fonte: Hathaway, B. J. (1981). 27
- FIGURA 2 - Frequência do número de coordenação de complexos de cobre (II) apontado pelo CSD. Fonte: Do autor. 28
- FIGURA 3 - Complexos de Cu(II) com (a) número de coordenação igual a 6 em uma geometria octaédrica, (b) número de coordenação igual a 5 em uma geometria pirâmide de base quadrada e (c) número de coordenação igual a 4 em uma geometria quadrado planar.22 28
- FIGURA 4 - Frequência do número de coordenação de complexos de Ni (II) apontado pelo CSD. Fonte: Do autor. 31
- FIGURA 5 - Frequência do número de coordenação de complexos de paládio (II) apontado pelo CSD. Fonte: Do autor. 32
- FIGURA 6 - Representação Química da cisplatina. 34
- FIGURA 7 - Rota sintética utilizada para obtenção dos complexos de cobre (II), sendo $R_n = OH$ ou H e $M = Cu(II)$ e $Ni(II)$ 36
- FIGURA 8 - Reação de formação do tetracloropaladato (II) de lítio. 37
- FIGURA 9 - (a) Rota sintética esperada e (b) rota sintética real utilizada para obtenção dos complexos de paládio (II), sendo $R_n = OH$ ou H ... 39
- FIGURA 10 - (a) Espectro de infravermelho obtido para o ligante 2-BZF, em que se pode atribuir as seguintes bandas: 1629,85 cm^{-1} (F) ν C = O cetona; 1598,99 1483,53 e 1442,75 cm^{-1} (F a f) ν C = C aromático; 1247,94 cm^{-1} (F) ν C – O; (b) Espectro de infravermelho obtido para o ligante 22-BZF, em que se pode atribuir as seguintes bandas: 1620,21 cm^{-1} (F) ν C = O cetona; 1577,77 1481,33 e 1338,60 cm^{-1} (F a f) ν C = C aromático; 1224,80 cm^{-1} (F) ν C – O. 41
- FIGURA 11 - Sobreposição dos espectros de (a) 2-BZF, Cu-2B, Ni-2B e Pd-2B e (b) 22-BZF, Cu-22B, Ni-22B e Pd-22B. A área destacada evidencia o deslocamento da banda referente ao estiramento da carbonila cetônica para menores números de onda, decorrente da complexação do ligante ao metal. 42
- FIGURA 12 - Representação esquemática de um (a) arranjo ordenado – sólido cristalino e um (b) arranjo desordenado – sólido amorfo. Fonte: Do autor. 45

FIGURA 13 - Representação da célula unitária e seus eixos. Fonte: Site http://saber.sapo.cv14	46
FIGURA 14 - Espectro eletromagnético. Fonte: Site http://www.scb.org.br	49
FIGURA 15 - Esquema de produção de raios X. Fonte: Site do Instituto de Física da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.	50
FIGURA 16 - Ilustração representando o fenômeno de difração por uma e duas fendas. Fonte: Site http://www.zean.com.ar	51
FIGURA 17 - Gráfico do fator de espalhamento atômico. Fonte: Notas de aula do Prof. José R. Sabino oferecida no Curso de Cristalografia Estrutural 2011	52
FIGURA 18 - Representação da difração para uma rede (a) unidimensional e (b) bidimensional. Fonte: Notas de aula do Prof. José Marcos Sasaki, UFC, 2008. Disponível em http://www.fisica.ufc.br/raiosx/download/Notas%20de%20aula%20raios-x.pdf	54
FIGURA 19 - Diagrama de reflexão dos raios X por planos imaginários. Fonte: Site do Instituto de Física da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.	55
FIGURA 20 - (a) Vista interna do goniômetro e detector do difratômetro Gemini utilizado nas medidas e (b) goniômetro de Geometria kappa. Fonte: http://www.xtal.iqfr.csic.es/Cristalografia/parte_06.html ...	57
FIGURA 21 - Curvas de distribuição centrada e acentrada para os valores médios de $ E $. Fonte: Fundamentals of Crystallography.....	61
FIGURA 22 - Representação da técnica de lenta evaporação do solvente. Fonte: Do autor.	67
FIGURA 23 - Representação da técnica de saturação de vapor. Fonte: Do autor.....	67
FIGURA 24 - Representação da técnica cristalização em gel. Fonte: Do autor.	68
FIGURA 25 - Cristais dos compostos (a) Cu-2B, (b) Cu-22B, (c) Ni-2B e (d) Pd-2B obtidos a partir da lenta evaporação de solvente.	70
FIGURA 26 - Representação Ortep do complexo Cu-2B, com elipsóides representando 50% de probabilidade, sendo os átomos de hidrogênio omitidos. Código de simetria: (i) $-x+1,-y,-z+1$	73
FIGURA 27 - Representação Ortep do complexo Ni-2B, com elipsóides representando 50% de probabilidade. Os rótulos e os	

- hidrogênios foram omitidos para melhor visualização da imagem. 73
- FIGURA 28 - Representação Ortep do complexo Pd-2B, com elipsóides representando 50% de probabilidade, sendo os hidrogênios omitidos. de simetria: (i) $-x+1,-y,-z+1$ 74
- FIGURA 29 - Representação Ortep do complexo Cu-22B, com elipsóides representando 50% de probabilidade, sendo os hidrogênios omitidos. Código de simetria: (i) $-x+1,-y,-z+1$ 74
- FIGURA 30 - Representação da unidade assimétrica do complexo Ni-2B: (a) evidenciando a geometria octaédrica em torno dos átomos de níquel e (b) evidenciando as moléculas de metanolato. Os átomos de oxigênio marcados são aqueles que realizam uma ligação em ponte com os átomos de níquel. 76
- FIGURA 31 - Detalhe da ligação intermetálica entre os átomos de níquel que constituem a estrutura do complexo NI-2B. 77
- FIGURA 32 - (a) Ligante 2BZF, (b) Complexo M-2B evidenciando o efeito estérico entre os hidrogênios dos átomos de carbono nas posições 6 e 6'. M = Cu, Ni ou Pd. 78
- FIGURA 33 - Representações ORTEP destacando (a) as ligações de hidrogênio bifurcadas envolvendo as hidroxilas nas posições 2 e 2' e a repulsão entre os grupos nas posições 2 e 2' do ligante 22-BZF não complexado e (b) do complexo Cu-22B. 79
- FIGURA 34 - Sobreposição entre átomos homólogos dos complexos Cu-2B, Pd-2B e Cu-22B 81
- FIGURA 35 - Representação ORTEP mostrando as interações $d \cdots \pi$ que estabilizam o empacotamento cristalino nos complexos ao longo da direção [010]. O empacotamento descrito é idêntico para os complexos Cu-2B e Pd-2B uma vez que são isomorfos. 82
- FIGURA 36 - Representação Mercury mostrando o empacotamento cristalino no plano ac com destaque para as cabeças aromáticas (destaque em preto) que interagem por meio de ligações de hidrogênio não-clássicas do tipo $C-H \cdots \pi$ -aril ligando as cadeias ao longo da direção [101] e assim formando redes 2D paralelas aos planos (10-1). O empacotamento descrito é idêntico para os complexos Cu-2B e Pd-2B uma vez que são isomorfos. As cores diferenciam as moléculas mostradas na célula unitária por operação de simetria. 83

- FIGURA 37 - Detalhe das interações não-clássica C-H... π -aril ao longo de eixo b que ligam as moléculas ao longo da direção [101] formando redes 2D paralelas ao plano (1 0 -1). O empacotamento descrito é idêntico para os complexos Cu-2B e Pd-2B uma vez que são isomorfos..... 83
- FIGURA 38 - Empacotamento cristalino do composto NI-2B evidenciando somente a unidade assimétrica com as benzofenonas ausentes. Os átomos de hidrogênio foram omitidos para melhor visualização do empacotamento..... 84
- FIGURA 39 - Representação ORPEP ao longo do plano (011) mostrando as interações π ... π (círculo cinza) que foram uma cadeia 1D ao longo do eixo b. É também mostrado que as cadeias estão interligadas por meio de ligações de hidrogênio que ocorrem ao longo da direção [101]..... 85
- FIGURA 40 - Rede 2D, estabilizado por ligações de hidrogênio clássicas, paralelo ao plano (1 0 -1). Os átomos de hidrogênio foram omitidos para melhor visualização. Códigos de simetria: i -x, -y, -z, ii -x, -y-1, -z; iii x-1/2, -y+1/2, z-1/2; iv -x+1/2, y+1/2, -z+1/2; v x-1/2, -y-1/2, z-1/2. 86
- FIGURA 41 - Cadeia de interações inter-molecular do tipo π ... π que ocorrem ao longo do eixo a. Os átomos de hidrogênio foram omitidos para melhor visualização. Códigos de simetria: i -x, -y, -z, vi -x-1, -y, -z; vii x-1, y, z. 86
- FIGURA 42 - Representação do empacotamento cristalino vista ao longo do plano ac ilustrando os dois planos cristalinos paralelos aos dois principais frameworks que estabilizam a rede. As cores diferenciam as moléculas mostradas na célula unitária por operação de simetria..... 87
- FIGURA 43 - Seleção de compostos metálicos utilizados na terapia e dignóstico de doenças humanas. Fonte: Thompson, K.H. & Orvig, C. (2003) *Science*, **300**, 936–939.6..... 88
- FIGURA 44 - Edema de pata induzido por 2% (0,04 mL) de carragenina. Grupo controle negativo tratado com 1 mL de CMC (10%) representados por (●); grupo controle positivo tratado com 1 mL contendo 10 mg.kg⁻¹ de Indometacina (●); grupo teste tratado com 1mg.kg⁻¹ de 2BZF (◆); teste tratado com 3mg.kg⁻¹ de 2BZF (▼); teste tratado com 5mg.kg⁻¹ de 2BZF (▲); teste tratado com 10mg.kg⁻¹ de 2BZF (■). Cada ponto representa média \pm EPM (erro padrão da média) de n = 6/grupo. *** p<0,001; teste de Newman-Keuls. 93
- FIGURA 45 - Edema de pata induzido por 2% (0,04 mL) de carragenina. Grupo controle negativo tratado com 1 mL de CMC (10%) representados por (●); grupo controle positivo tratado com 1 mL contendo 10

mg.kg-1 de Indometacina (●); grupo teste tratado com 1mg.kg-1 de CU-2B (◆); teste tratado com 3mg.kg-1 de CU-2B (▼); teste tratado com 5mg.kg-1 de CU-2B (▲); teste tratado com 10mg.kg-1 de CU-2B (■). Cada ponto representa média ± EPM (erro padrão da média) de n = 6/grupo. *** p<0,001; teste de Newman-Keuls. 93

FIGURA 46 - Edema de pata induzido por 2% (0,04 mL) de carragenina. Grupo controle negativo tratado com 1 mL de CMC (10%) representados por (●); grupo controle positivo tratado com 1 mL contendo 10 mg.kg-1 de Indometacina (●); grupo teste tratado com 1mg.kg-1 de 22BZF (◆); teste tratado com 3mg.kg-1 de 22BZF (▼); teste tratado com 5mg.kg-1 de 22BZF (▲); teste tratado com 10mg.kg-1 de 22BZF (■). Cada ponto representa média ± EPM (erro padrão da média) de n = 6/grupo. *** p<0,001; teste de Newman-Keuls. 94

FIGURA 47 - Edema de pata induzido por 2% (0,04 mL) de carragenina. Grupo controle negativo tratado com 1 mL de CMC (10%) representados por (●); grupo controle positivo tratado com 1 mL contendo 10 mg.kg-1 de Indometacina (●); grupo teste tratado com 1mg.kg-1 de CU-22B (◆); teste tratado com 3mg.kg-1 de CU-22B (▼); teste tratado com 5mg.kg-1 de CU-22B (▲); teste tratado com 10mg.kg-1 de CU-22B (■). Cada ponto representa média ± EPM (erro padrão da média) de n = 6/grupo. *** p<0,001; teste de Newman-Keuls. 95

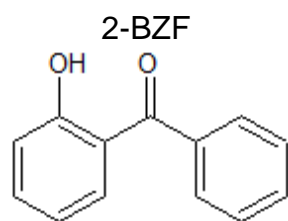
FIGURA 48 - Gráfico comparativo entre a inibição da inflamação obtida pela administração do ligante puro (22BZF) e do complexo (CU-22B). 96

FIGURA 49 - Comparação da atividade anti-inflamatória na terceira hora dos ligantes 2BZF e 22BZF. 96

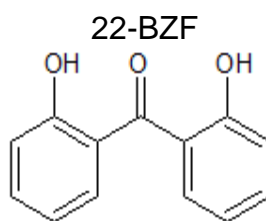
FIGURA 50 - Comparação da atividade anti-inflamatória na terceira hora dos ligantes CU-2B e CU-22B..... 97

Lista de Tabelas

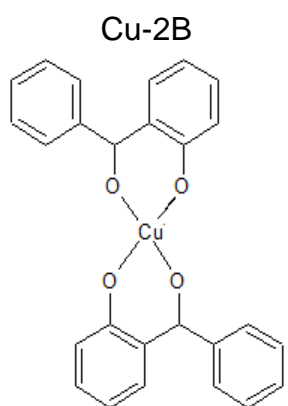
TABELA 1 - Principal solvente utilizado nas sínteses	35
TABELA 2 - Principais reagentes utilizados nas sínteses	35
TABELA 3 - Descrição das 14 Redes de Bravais e os sete sistemas cristalinos	46
TABELA 4 - Grupos de pontos permitidos na cristalografia. Os grupos de ponto em negrito também são grupos de Laue	47
TABELA 5 - Valores teóricos de algumas funções de $ E $	61
TABELA 6 - Principais dados cristalográfico dos complexos sintetizados.....	71
TABELA 7 - Ação fungistática do complexo Cu-2B, Ni-2B e Pd-2B comparada a grupos controle.....	101
TABELA 8 - Ação fungistática do complexo Cu-22B, Ni-22B e Pd-22B comparada a grupos controle	101



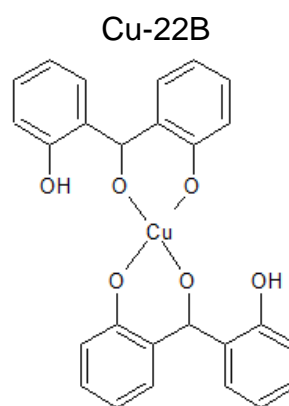
2-hidroxibenzofenona



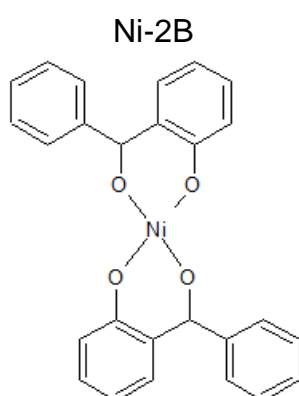
2,2'-di-hidroxibenzofenona



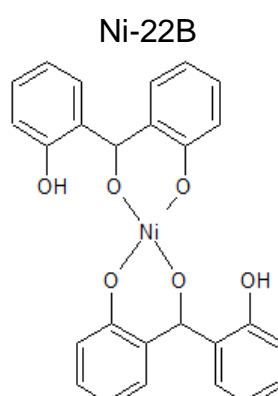
Trans-bis-(2-benzofenonato-κO,O')cobre(II)



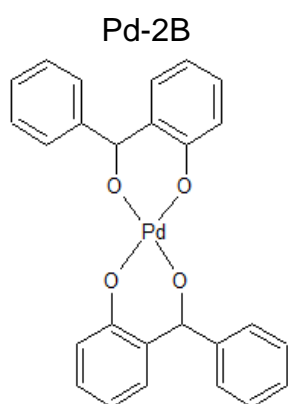
Trans-bis-(2,2'-hidroxibenzofenonato-κO,O')cobre(II)



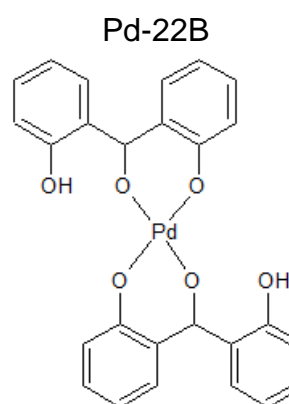
Trans-bis-(2-benzofenonato-κO,O')níquel(II)



Trans-bis-(2,2'-hidroxibenzofenonato-κO,O')níquel(II)



Trans-bis-(2-benzofenonato-κO,O')paládio(II)



Trans-bis-(2,2'-hidroxibenzofenonato-κO,O')paládio(II)

Sumário

1	Objetivos	23
1.1	Objetivos gerais	23
1.2	Objetivos específicos.....	23
2	Revisão Bibliográfica	24
2.1	Benzofenonas poli-hidroxiladas.....	24
2.2	Complexos de cobre (II)	26
2.3	Complexos de níquel (II)	30
2.4	Complexos de paládio (II)	31
3	SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE COMPLEXOS DE Cu(II), Ni(II) e Pd(II) 35	
3.1	Solventes e Reagentes	35
3.2	Síntese dos complexos de cobre (II) e níquel (II)	35
3.3	Síntese do complexo de paládio (II).....	37
3.3.1	<i>Síntese do Tetracloropaladato (II) de lítio</i>	37
3.3.2	<i>Síntese dos complexos de paládio</i>	38
3.4	Caracterização por espectroscopia vibracional dos produtos das sínteses.....	39
4	CRISTALOGRAFIA, DIFRAÇÃO DE RAIOS X E CRISTALOQUÍMICA	43
4.1	Introdução.....	43
4.2	Cristais	44
4.3	Cristalografia e Difração de Raios X	48
4.3.1	<i>Descoberta e produção de raios X</i>	48
4.3.2	<i>Difração de raios X</i>	50
4.3.3	<i>Equação de Laue e Bragg</i>	52
4.3.4	<i>Fator de estrutura</i>	55
4.4	Fundamentos teóricos do experimento de difração de raios X por monocristal	56
4.4.1	<i>Coleta de dados</i>	56
4.4.2	<i>Tratamento dos dados</i>	57
4.5	Experimental	66
4.5.1	<i>Cristalização e obtenção de monocristais</i>	66
4.6	Coleta e tratamento de dados	68
4.7	Caracterização estrutural dos complexos de Cu(II), Ni(II) e Pd(II).....	69

4.7.1	<i>Estrutura intra-molecular</i>	75
4.7.2	<i>Interações inter-moleculares</i>	81
5	ATIVIDADE BIOLÓGICA	87
5.1	Química inorgânica medicinal.....	87
5.2	Inflamação e anti-inflamatórios.....	90
5.3	Atividade anti-inflamatória dos complexos de cobre (II).....	91
5.4	Atividade anti-microbiana dos complexos de Cu(II), Ni(II) e Pd(II)	97
6	CONCLUSÃO.....	102
7	REFERÊNCIAS.....	103
	ANEXO A.....	110
	ANEXO B.....	111
	ANEXO C	114

Prefácio

Nos últimos tempos vê-se a crescente pesquisa relacionada ao desenvolvimento e modificação de fármacos, de forma a tratar moléstias que acometem o ser humano desde épocas mais remotas até enfermidades recém-descobertas. Estas doenças são provocadas por diversos fatores, tais como patógenos, contaminações provocadas pelo homem e genética.

No entanto, para melhor conhecer a atividade de uma molécula e sua real ação no sistema biológico, é necessária sua caracterização e determinação estrutural. No processo de caracterização estrutural dos compostos, a técnica, hoje, de longe mais eficiente, é a difração de raios X por monocristal, a qual nos fornece um retrato tridimensional não só da molécula no âmbito intra-molecular, bem como suas interações no estado sólido.

O grupo de cristalografia da Universidade Federal de Alfenas trabalha na área de difração de raios X de monocristal aplicado a pequenas moléculas, tendo como foco o estudo estrutural de moléculas, naturais e sintéticas, com potencial atividade biológica e o estudo de polimorfismo em fármacos. O grupo de cristalografia trabalha também com difração de raios X de policristal voltado à área de ciência dos materiais. A pesquisa estrutural de compostos de coordenação vem crescendo continuamente no grupo, sendo estudados hoje complexos de Cu(II), Ni(II), Co(II), Pd(II) e Pt(II) com diversos ligantes orgânicos.

Este trabalho teve como objetivo sintetizar novos complexos de Cu(II), Ni(II) e Pd(II) tendo como ligantes hidroxibenzofenonas sintéticas, caracterizar tais complexos estruturalmente, investigando suas interações inter e intra-moleculares e realizar testes biológicos a fim de avaliar sua ação nos sistemas biológicos.

Para a exposição do trabalho realizado, estruturou-se a dissertação em quatro capítulos:

No primeiro capítulo é apresentada uma breve revisão bibliográfica abordando uma visão sobre as benzofenonas poli-hidroxiladas, discutindo um pouco da estrutura e atividade desta classe de moléculas, bem como sobre os

complexos do Cu(II), Ni(II) e Pd(II), discutindo sobre as pesquisas realizadas a esses metais e suas principais atividades biológicas e tecnológicas.

O segundo capítulo é dedicado à discussão das sínteses dos complexos propostos e à explanação das técnicas de caracterização largamente utilizadas na Química de coordenação, como espectroscopia vibracional na região o infravermelho (IV) e análise elementar. Neste capítulo são discutidos os resultados obtidos para os complexos sintetizados.

No capítulo 3 apresenta-se a técnica de difração de raios X (DRX) bem como e alguns conceitos cristalográficos. São apresentadas as estruturas dos complexos obtidos, discutindo seus aspectos moleculares e supramoleculares.

Por fim, o quarto capítulo, dedica-se a apresentar o potencial biológico dos complexos sintetizados, descrevendo suas funções farmacológicas.

1 Objetivos

Os objetivos do trabalho serão divididos em objetivos gerais e objetivos específicos.

1.1 Objetivos gerais

O presente trabalho teve como principal objetivo sintetizar e caracterizar as estruturas molecular e supramolecular de complexos de Cu(II), Ni(II) e Pd(II), tendo como ligantes as benzofenonas poli-hidroxiladas 2-hidroxibenzofenona e 2,2'-di-hidroxibenzofenona, bem como realizar testes anti-microbiano e anti-inflamatório com os novos compostos sintetizados a fim de investigar suas propriedades sobre o sistema biológico.

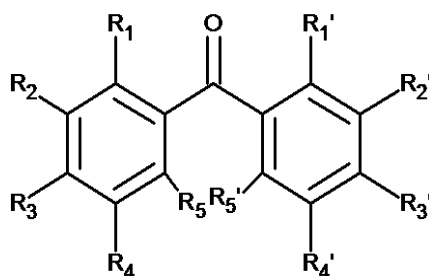
1.2 Objetivos específicos

- Sintetizar os complexos supracitados;
- Obter monocristais que preencham os requisitos para um experimento de difração de raios X por monocristal (SXRD);
- Determinar e refinar a estrutura cristalina dos compostos obtidos;
- Completar sua caracterização estrutural por meio de espectroscopia vibracional na região do infravermelho (IV);
- Comparar a geometria intra e inter-molecular, determinada com técnicas de difração de raios X, com as de moléculas similares, presentes nos bancos de dados da CCDC;
- Realizar testes anti-inflamatório, anti-microbiano e anti-tumoral.

2 Revisão Bibliográfica

2.1 Benzofenonas poli-hidroxiadas

Benzofenonas poli-hidroxiadas são moléculas orgânicas que apresentam um núcleo benzofenônico (difenilmetanona) substituído por grupos hidroxila. Elas são usadas como intermediários sintéticos muito úteis na indústria Química, por exemplo, em plásticos. No ramo farmacêutico, há vários estudos aplicando tais compostos na produção de antioxidantes, anti-inflamatórios e anti-fúngicos (MIDDLETON JR.; KANDASWAM; THEOHARIDES, 2000). Elas tem grande importância na perfumaria e na fotoquímica.



Esquema químico de uma benzofenona, em que os substituintes R = H ou OH.

Muitas benzofenonas são utilizadas na indústria, cosméticos, medicina e agricultura devido a sua habilidade de absorver a radiação ultravioleta de uma forma inofensiva, protegendo produtos e humanos dos efeitos danosos da radiação UV (COX; KECHAGIAS; KELLY, 2008; SWEETMAN, 2007). Esta classe de compostos, muitas vezes combinados com um protetor solar de uma classe diferente, pode ser utilizada para evitar queimaduras solares e tem sido utilizados como agentes protetores solar desde 1965 (URBACH, 2001). Esta capacidade de absorção da radiação UV é devido a deslocalização causada por ressonância entre os anéis, e este efeito ressonante é maximizado com a presença de grupos doadores em posições *orto* e, ou, *para*. O fenômeno de ressonância ocorre com absorção de energia (radiação eletromagnética), e no caso das benzofenonas o comprimento de onda absorvido é acima de 320 nm (SKOOG; LEARY, 1997; SHAAT, 1997). Um grande número de derivados hidroxiados das benzofenonas é encontrado em tecidos sintéticos tais como filmes de poliéster com boa resistência à degradação, e

são usados como polímeros que absorvem a radiação UV, materiais ópticos, plásticos filmes, materiais de revestimento, e composições fotossensíveis, como descritos em várias patentes internacionais (FURUKAWA; KIMURA; TSUNASHIMA, 1995; JTO; SUZUKI; YOKOTA, 1994; CANDAU, 2001).

A maioria dos derivados de hidroxibenzofenonas orto-substituídas tem forte absorção no UV, a exemplo da 2,4-dihidroxibenzofenona (HHB). Esta molécula cristaliza no sistema cristalino monoclinico e tem grupo espacial $P2_1/c$ (BECKETT; PORTER, 1963). Ela é usada de modo similar à maioria das outras hidroxibenzofenonas orto-substituídas como “agentes protetores solar”. Estas substâncias, que combinam elevada absorção na faixa do UV com uma excelente fotoestabilidade, têm sido mostradas como preventivos na degradação fotoquímica indesejável (BECKETT; PORTER, 1963). BECKETT e PORTER verificaram a baixa reatividade fotoquímica da 2,4-di-hidroxibenzofenona e mostraram que esta característica depende da presença de grupos hidroxila nas posições *orto* e, ou, *para* na benzofenona.

Na molécula 2,3,4-tri-hidroxibenzofenona monoidratada (OKABE; HASUYO, 2002), todos os grupos hidroxila formam ligações de hidrogênio intra e inter-molecular envolvendo a molécula de água de cristalização. A presença da forte ligação de hidrogênio intra-molecular neste composto pode prover evidência direta para a hipótese na reação de oxidação da 2,3,4-tri-hidroxibenzofenona reportada por LARGERON *et al.* (LARGERON; DUPUY; FLEURY, 1995). Os grupos hidroxila nas posições 3 e 4 são ligados ao átomo de oxigênio da água por uma ligação de hidrogênio bifurcada. Os modelos de ligação de hidrogênio observados neste estudo podem ter uma função na atividade biológica ou reações de oxidação de muitos polifenóis antioxidativos (OKABE; KYOYAMA, 2002).

Ligações de hidrogênio bifurcadas também foram observadas quando se estudou o empacotamento cristalino da 2,2',4-trihidroxibenzofenona (DORIGUETTO *et al.*, 2007). Nesse trabalho, realizado pelo Grupo de Química do Estado Sólido da Unifal-MG, além da determinação estrutural da molécula foi feito ainda a correlação da sua estrutura com as atividades anti-inflamatórias e antioxidante observadas para essa substância. Em estudo sobre efeito anti-inflamatório mostrou-se que o tratamento com benzofenona (não substituída) não apresentou redução significativa da inflamação. Isto é devido ao fato de esta substancia não possuir substituintes

(benzofenonas meta-cloradas, por exemplo, apresentaram propriedades anti-inflamatórias) (KHANUM; SHASHIKANTH; DEEPAK, 2004). Em contraste, tratamento com a 2,2',4-trihidroxibenzofenona em uma dosagem de 20mg/kg inibiu a formação de edema inflamatório com uma extensão semelhante ao da indometacina (DORIGUETTO *et al.*, 2007).

As estruturas dos ligantes utilizados neste projeto também já possuem estruturas determinadas e devidamente discutidas. A estrutura da 2,2'-dihidroxibenzofenona foi determinada por SCHLEMPER em 1982 (SCHLEMPER, 1982). Essa substância cristaliza em um grupo espacial $P2_1/n$ (Grupo não padrão de $P2_1/c$), com parâmetros de célula de $a = 7,865(1) \text{ \AA}$, $b = 12,237(2) \text{ \AA}$, $c = 11,253(3) \text{ \AA}$ e $\beta = 109,73(2)^\circ$. Nesta estrutura SCHLEMPER verificou que o ângulo de torção era igual a $45,7^\circ$ e que o comprimento de ligação da carbonila era igual a $1,264(5) \text{ \AA}$, maior que o esperado quimicamente, já que esta participa de uma ligação de hidrogênio intra-molecular bifurcada forte. A estrutura cristalina da 2,2'-dihidroxibenzofenona consiste em moléculas arranjadas por meio de interações fracas do tipo Van der Waals e ligações de hidrogênio inter-moleculares fracas.

Polifenólicos exibem um amplo alvo de efeitos biológicos, exibem ação antibacteriana, anti-inflamatória, antitrombótica, antiviral, anticarcinogênica e vasodilatadora. Muitas destas funções têm sido atribuídas as propriedades antioxidantes (MIDDLETON JR.; KANDASWAMI; THEOHARIDES, 2000). Geralmente, a elevada atividade antioxidante de substâncias fenólicas é atribuída às suas funções OH, que são potentes doadoras de H \cdot , potencializada pela deslocalização (duplas ligações conjugadas) eletrônica neste tipo de molécula, o que confere maior estabilidade ao radical (DORIGUETTO *et al.*, 2007).

2.2 Complexos de cobre (II)

O cobre é um metal de transição localizado no grupo 11 da tabela periódica, tendo configuração eletrônica $[\text{Ar}]4s^23d^9$. No seu estado de oxidação II, este metal passa a ter configuração $[\text{Ar}]4s^03d^9$.

Estudos envolvendo compostos de coordenação de cobre suscitam grande interesse na comunidade científica, tanto pelos aspectos de natureza acadêmica, como pelos interesses tecnológicos. Diversos fatores são responsáveis pela atratividade destes complexos, tais como sua alta disponibilidade, baixo preço e grande plasticidade de coordenação (LEGENDRE, 2009). A camada d incompleta possibilita hibridização e, por isso, os complexos de cobre (II) apresentam geometrias bastante variadas (HATHAWAY, 1981), como mostra a FIGURA 1.

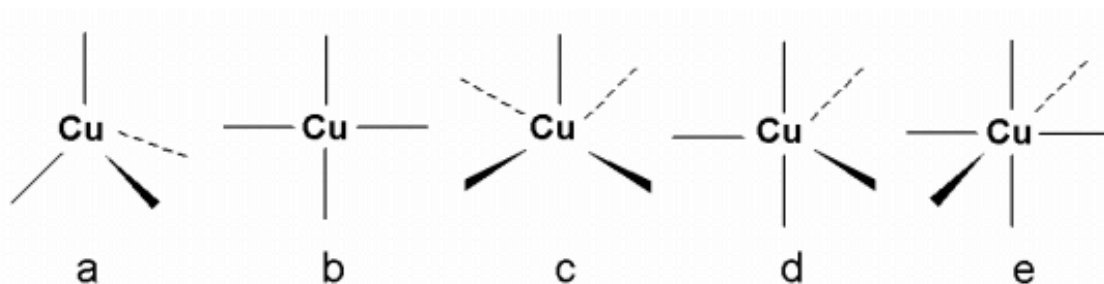


FIGURA 1. Geometrias ao redor do cobre (II): a) tetraédrica; b) quadrado planar; c) pirâmide de base quadrada; d) bi-pirâmide trigonal; e) octaédrica. Fonte: Hathaway, B. J. (1981).

Realizando uma pesquisa no banco de dados estruturais da Cambridge (CSD), a fim de comparar o número de coordenação de complexos de cobre (II) depositados até o momento, verificou-se uma ligeira preferência pelo número de coordenação 6 (37%), seguido de perto pelas coordenações 5 (34%) e 4 (26%), como mostrado na FIGURA 2. Na Figura 3 são mostrados alguns exemplos de complexos com os números de coordenação previamente citados.

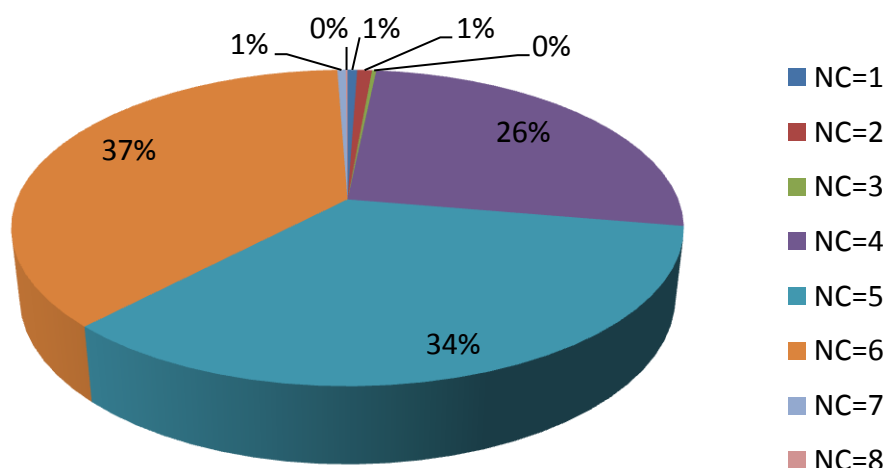


FIGURA 2. Frequência do número de coordenação de complexos de cobre (II) apontado pelo CSD.
 Fonte: Do autor.

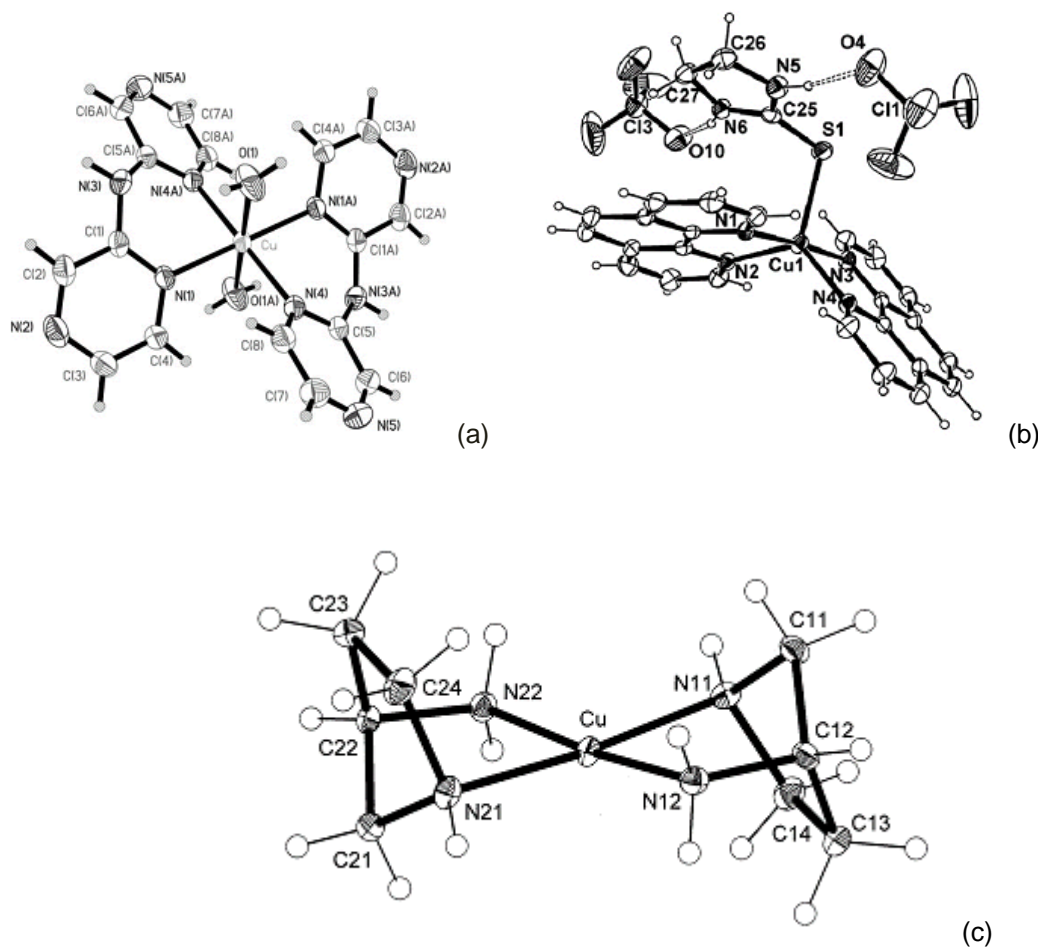


FIGURA 3. Complexos de Cu(II) com (a) número de coordenação igual a 6 em uma geometria octaédrica (ISMAYILOV, R. H. *et al.*, 2007), (b) número de coordenação igual a 5 em uma

geometria pirâmide de base quadrada (PIVETTA, T. *et al.*, 2011) e (c) número de coordenação igual a 4 em uma geometria quadrado planar (KUPPERT, D. *et al.*, 2001).

O cobre (II) é o sítio ativo de muitas metalo-proteínas e metaloenzimas, sendo estas controladoras de várias funções nos sistemas biológicos. Estas metalo-biomoléculas são compostos de coordenação cujos sítios ativos consistem de um ou mais átomos metálicos (KARLIN, 1997; SORENSON, 1976).

As propriedades farmacológicas do cobre são conhecidas desde a antiguidade, sendo que em 3000 a.C. os egípcios usavam cobre como antisséptico para esterilizar a água de consumo (EBBEL, 1937) e em 1500 a.C. já era descrito o uso medicinal deste metal em pomadas (TAN *et al.*, 2010).

Complexos de Cu(II) ($[Ar]4s^03d^9$) são importantes na área médica, pois diversos deles apresentam atividade citotóxica, podendo vir a se tornarem fármacos anti-tumorais (BALAKRISHNA *et al.*, 2010; MECKING, 2000), além de possuírem potencial atividade anti-inflamatória e antioxidante (SORENSON, 1976). Sorenson descobriu, em 1976, que a atividade anti-inflamatória de anti-inflamatórios não esteroidais (NSAIDS – sigla inglesa para *Non-steroidal anti-inflammatory drug*) complexados com cobre era maior que quando não complexados. O potencial reforçado de complexos Cu-NSAIDS, comparado com seus componentes individuais, foi corroborado em 1989, quando o complexo Cu-salicilato foi reportado por ter maior atividade que $Cu(NO_3)_2$ misturado com salicilato de sódio (REGTOP; BIFFIN, 2004) Grande número de complexos de Cu(II) com NSAIDS tem sido sintetizados e testados, como exemplo tem-se o CuAlgesic ($Cu_2(Indo)_4L_2$), um fármaco veterinário registrado, usado como anti-inflamatório em cães e cavalos na Austrália, Ásia e África do Sul (DILLON *et al.*, 2003)

O Cu(II) é reconhecido como tendo um papel na prevenção de danos gastrointestinais associado ao uso de todos os NSAIDS, e os quelatos de NSAIDS-Cu(II) apresentam atividade anti-inflamatória maximizada com adicional benefício da atividade antiulcerogênica (ROSU *et al.*, 2010).

Além das atividades descritas acima, complexos de Cu(II) também podem apresentar atividade anti-bacteriana e anti-proliferativa. Estudos realizados com complexos de Cu(II) coordenados a tiossemicarbazonas mostraram-se largamente atrativos devido ao elevado perfil de atividade farmacológica, principalmente em relação a efeitos bacteriostáticos (TAGUSHI *et al.*, 1970).

A Química de coordenação de complexo de Cu(II) tem sido o foco de extensivos estudos na ordem de investigar sítios ativos de muitas metalo-proteínas, bem como a magneto-química estrutural de complexos de cobre multi-metálicos. Com isso o estudo da estrutura dos complexos de cobre é um importante fator, tanto para Química quanto para a farmacologia.

2.3 Complexos de níquel (II)

No estado de oxidação (II), o átomo de níquel apresenta configuração eletrônica $[Ar]4s^03d^8$. Essa camada d incompleta possibilita a formação de complexos com números de coordenação quatro (complexos tetraédricos e quadráticos planos), cinco (complexos trigonal bipiramidal e piramidal quadrado) e seis (complexos octaédricos). Esta diversidade de geometrias é diretamente dependente do tamanho e da característica doadora ou receptora de elétrons do ligante. Para ligantes de campo forte (ligantes receptores π) haverá um favorecimento da geometria quadrado planar, no caso de não houver a prevalência de requisitos estéricos. Na presença de um campo ligante fraco (ligante doadores π), a maior energia de estabilização do campo ligante alcançada com o número de coordenação 6 favorecerá a geometria octaédrica, mais uma vez se não houver a prevalência de requisitos estéricos. Ligantes mais volumosos podem gerar complexos tetraédricos, independentemente de serem doadores ou receptores de elétrons de maneira a reduzir o efeito estérico aumentando o ângulo ligante-metal-ligante de 90° em quadrado planar ou octaédrico para $109,4^\circ$ no tetraédricos (HUHEEY; KEITER; KEITER, 1993; SHRIVER; ATKINS; LANGFORD, 1998; LEE *et al.*, 2003).

Realizou-se uma pesquisa no banco de dados estruturais da Cambridge (CSD) a fim de comparar o número de coordenação de complexos de Ni (II) depositados até o momento. Na FIGURA 4 apresenta-se um gráfico comparativo dos principais números de coordenação encontrados. Observa-se forte preferência pelo número de coordenação 6 (72%) seguido pelo número de coordenação 4 (24%).

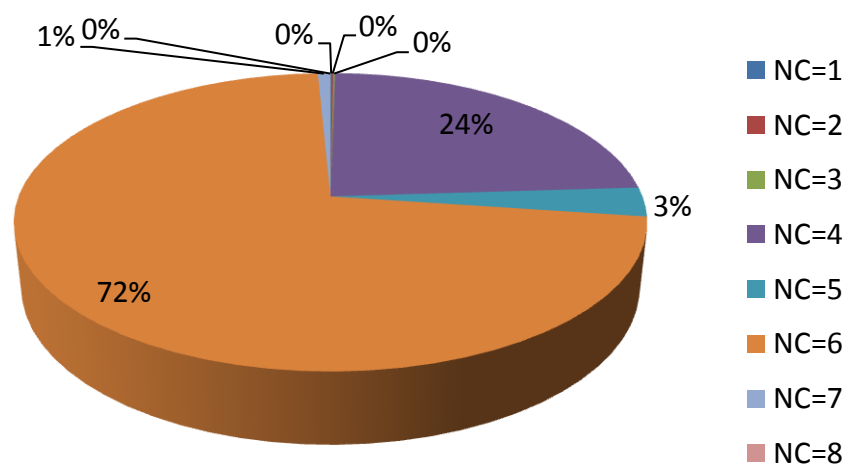


FIGURA 4. Frequência do número de coordenação de complexos de Ni (II) apontado pelo CSD.
Fonte: Do autor.

Complexos de Ni (II) para a formação de polímeros de coordenação são extensivamente estudados (SWIERGERS; MALEFETSE, 2002). Estes estudos são de grande importância, pois polímeros de coordenação com uma variedade de cavidades ou canais estão sob intenso estudo devido às suas propriedades usuais, tais como separações químicas, sorção e catálise (EDDAOUDI *et al.*, 2002; MOULTON; ZAWOROTKO, 2001).

No ramo da catálise, tais complexos possuem grande aplicabilidade. Os catalisadores à base de níquel despertaram grande interesse nos últimos anos com a descoberta, por Maurice Brookhart e outros pesquisadores, de complexos com ligantes di-imínicos. Esses complexos, na presença de metilaluminoxano, ou mesmo triálquilalumínio, são capazes de produzir polietileno ramificado, devido à presença de espécies catalíticas que polimerizam por um mecanismo de isomerização conhecido como "chain-running" que compete com a inserção de etileno. Outra característica desses catalisadores é a ocorrência de um mecanismo de reinserção que explica a formação de poliolefinas com teor de ramificações mais baixo que o esperado, quando propileno, hexeno e outras olefinas de cadeia longa são polimerizadas.

2.4 Complexos de paládio (II)

O paládio é um elemento químico pertencente à classe dos metais de transição de configuração eletrônica $[\text{Kr}]4d^8$, localizado na tabela periódica no grupo 10 juntamente com níquel e a platina.

Realizou-se uma pesquisa no banco de dados estruturais da Cambridge (CSD) a fim de comparar o número de coordenação de complexos de paládio (II) depositados até o momento. Na Figura 5 apresenta-se um gráfico comparativo dos principais números de coordenação encontrados.

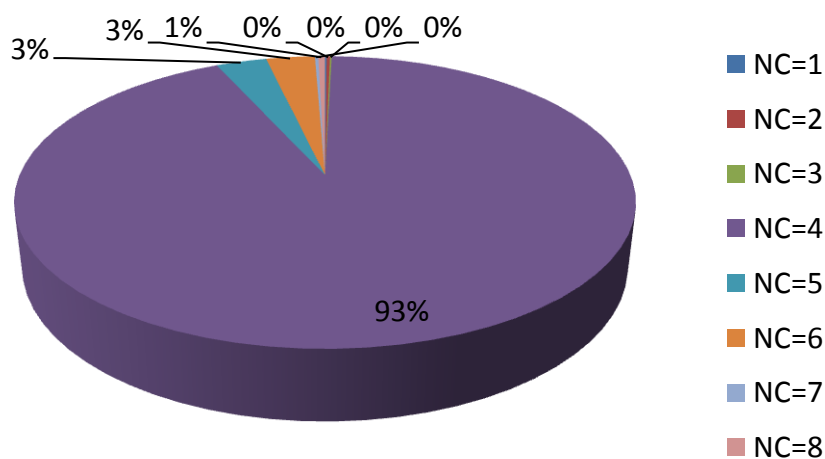


FIGURA 5. Frequência do número de coordenação de complexos de paládio (II) apontado pelo CSD.

Fonte: Do autor.

Pode-se perceber que o paládio no estado de oxidação (II) preferencialmente complexa-se com número de coordenação igual a 4 (93%). Essa prevalência se deve a preferência da configuração d^8 associado ao tamanho do átomo de paládio o que pela geometria quadrado planar. A geometria quadrada planar pode ser considerada um caso especial do que chamamos de efeito Jahn-Teller, onde os ligantes axiais são repelidos ao infinito, sendo removidos da coordenação do metal. Com esta remoção, os orbitais com componente z tem uma estabilização adicional. Quando temos este efeito, os ligantes que provocam um maior desdobramento do campo (ligantes de campo forte) são favorecidos (HUHEEY; KEITER; KEITER, 1997). Complexos quadrado planares são menos favorecidos estericamente que complexos tetraédricos e com isso não se formam na presença de ligantes grandes e metais de menor raio. No entanto, se os ligantes

forem pequenos o suficiente, é preferível a formação de um complexo octaédrico a um tetraédrico. Com isso, complexos quadrado planares são formados apenas por alguns metais, sendo bem conhecidos para metais com configuração do tipo d^8 , como Ni^{2+} , Pd^{2+} , Pt^{2+} e Au^{3+} . Alguns metais de configuração d^9 , como o Cu^{2+} também podem apresentar tal geometria, embora não seja muito comum. O pré-requisito para a formação desta geometria é ligantes de campo forte em que a ligação π é suficientemente efetiva para compensar a energia perdida com a coordenação de quatro ao invés de seis ligantes (HUHEEY; KEITER; KEITER, 1997).

No último século, pesquisas envolvendo paládio têm revelado uma extraordinária diversidade na reatividade deste metal. Com acesso às rotas sintéticas envolvendo adição oxidativa, transmetalização e β -eliminação, o átomo de paládio prova ser um dos mais versáteis metais de transição (TSUJI, 2004). Ele é, sem dúvida, um reagente muito útil na Química orgânica, como exemplificado por numerosos rearranjos moleculares, oxidação, substituição, eliminação, carbonilação (e descarbonilação), e acoplamento C–C, como as reações de Suzuki e Stille (MCQUILLIN; PARKER; STEPHENSON, 1991). A reação de acoplamento de haletos orgânicos com olefinas catalisadas por paládio permite uma etapa importante na síntese de olefinas aromáticas, que são de considerável importância na Química orgânica fina, especialmente monômeros, fármacos, absorvedores UV e precursores de compostos ativos (VRIES-JOHANNES, 2001).

Complexos de paládio são compostos muito importantes na medicina, agindo como substâncias anti-tumorais, na indústria química, agindo como catalisadores de reações orgânicas, na Química supramolecular (HERRMANN; BÖHM; REISINGER, 1999) e na área tecnológica, como materiais líquido-cristalinos (LOPEZ *et al.*, 2003). Isto ocorre por ser um elemento que apresenta variedade estrutural, com uma grande reatividade frente a ligantes orgânicos e inorgânicos (HERRMANN; BÖHM; REISINGER, 1999). Alguns complexos de paládio são conhecidos devido à sua absorção na região do infravermelho-próximo, sendo assim usados como filtros de infravermelho.

Recentemente, uma variedade de estudos tem sido voltados para a procura de novos agentes anti-tumorais no grupo de metais de transição (KALINOWSKA-LIS *et al.*, 2009). O primeiro metal de transição a ser usado com sucesso para esse fim

foi a platina. Ele foi usado no composto cisplatina (FIGURA 6) e a habilidade de inibir tumores foi descoberto por Rosenberg *et al.* em 1969 (ROSENBERG *et al.*, 1969; ROSENBERG; VAN CAMP, 1979).

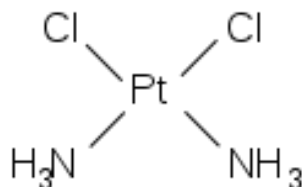


FIGURA 6. Representação química da cisplatina.

Não são somente os complexos de platina que apresentam efeitos antitumorais. Numerosos complexos de outros grupos metálicos tais como rutênio, ródio, titânio ou paládio são caracterizados por esta atividade (KOVALA-DEMERTZI *et al.*, 2002; KOVALA-DEMERTZI *et al.*, 2003). Muitos complexos de paládio (II) e paládio (III) têm sido investigados por apresentarem essas propriedades (QUIROGA; NAVARRO-RANNINGER, 2004; CAIRES *et al.*, 1999), destacando que os derivados de paládio (II) são os mais estudados, devido a sua analogia estrutural com os contendo platina(II) e por apresentar menor toxicidade (ABU-SURRAH; KETTUNEN, 2006). No entanto o desenho de derivados de paládio (II) com atividade anti-câncer constitui-se em um desafio científico, visto que compostos de paládio (II) mostram troca de ligantes com cinética 10^5 vezes maior que os análogos de platina (II) (ABU-SURRAH; KETTUNEN, 2006). Devido à rápida troca de ligantes, os derivados de paládio (II) não mantêm sua integridade estrutural nos fluidos biológicos por tempo suficiente para alcançar o alvo farmacológico. Para contornar essa labilidade, ligantes quelantes têm sido usados para produzir complexos de paládio (II) mais estáveis termodinamicamente e cineticamente inertes (CASAS *et al.*, 2006)

Estudos realizados em células MDA-MB-435, sendo estas células de adenocarcinoma humano (câncer de mama) mostraram um potencial anti-tumorigênico de complexos de paládio (II), inibindo o crescimento celular e alterações da morfologia das células (CAMPANELLA *et al.*, 2011).

Além da atividade anti-tumoral, complexos de paládio (II) também apresentam uma alternativa para doenças negligenciadas. Complexos de paládio (II) com ligantes iminicos apresentam larga atividade sobre *Leishmania (L.) amazonensis*, causador da moléstia tropical leishmaniose. Os complexos agem de

forma citotóxica sobre os macrófagos, inibindo a atividade das formas promastigotas e amastigotas (FRANCO *et al.*, 2011).

3 SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE COMPLEXOS DE Cu(II), Ni(II) e Pd(II)

3.1 Solventes e Reagentes

Os reagentes e solventes utilizados nas sínteses dos complexos de cobre (II), níquel (II) e paládio (II) são disponíveis comercialmente com elevado grau de pureza e estão listados nas Tabelas 1 e 2.

TABELA 1. Principal solvente utilizado nas sínteses

Solventes	Fórmulas	Procedências
Acetato de etila	CH ₃ COOCH ₂ CH ₃	Impex
Acetona	CH ₃ (CO)CH ₃	Impex
Clorofórmio	CHCl ₃	Impex
Metanol	CH ₃ OH	Impex

TABELA 2. Principais reagentes utilizados nas sínteses

Reagentes	Fórmula	Procedência
Cloreto de cobre (II) tri-hidratado	CuCl ₂ .3H ₂ O	Sigma Aldrich
Nitrato de níquel (II) penta-hidratado	Ni(NO ₃) ₂ .5H ₂ O	Sigma Aldrich
Cloreto de paládio	PdCl ₂	Vetec
Cloreto de lítio	LiCl	Sigma Aldrich
2-hidroxibenzofenona	C ₁₃ H ₁₀ O ₂	Aldrich
2,2'-di-hidroxibenzofenona	C ₁₃ H ₁₀ O ₃	Aldrich
2,2',4,4'-tetra-hidroxibenzofenona	C ₁₃ H ₁₀ O ₅	Aldrich
Hidróxido de sódio	NaOH	Aldrich
Trietilamina	C ₆ H ₁₅ N	Vetec

3.2 Síntese dos complexos de cobre (II) e níquel (II)

A síntese dos complexos de cobre (II) e níquel (II) foi conduzida na proporção estequiométrica 2:1 (ligante: metal), em atmosfera aberta sob temperatura ambiente, sendo utilizados 0,50 mmol de ligante e 0,25 mmol de metal. A rota esperada esta esquematizada na FIGURA 7.

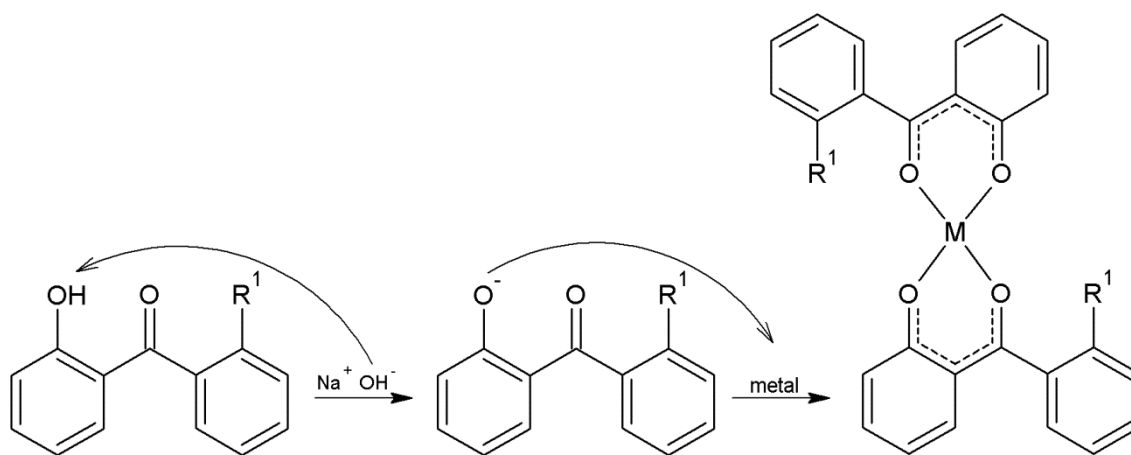


FIGURA 7. Rota sintética utilizada para obtenção dos complexos de cobre (II), sendo $\text{R}_n = \text{OH}$ ou H e $\text{M} = \text{Cu(II)}$ e Ni(II) .

Em um béquer de 50,0 mL, solubilizou-se o ligante em 10,0 mL de metanol. Em seguida adicionou 2,0 mL de NaOH ($0,1 \text{ mol L}^{-1}$) para a desprotonação da hidroxila, sob agitação constante. Separadamente, solubilizou o sal do metal em 10,0 mL de metanol, e posteriormente adicionou-se a solução contendo o metal, de forma lenta, à solução de ligante. Observou-se a formação instantânea de um precipitado. A manteve-se a reação sob agitação por duas horas para garantir maior rendimento. A mistura foi filtrada à vácuo e o precipitado lavado com metanol gelado e água para eliminar o NaCl formado durante a reação.

A síntese do complexo bis-2,2'-hidroxibenzofenonato de cobre (II) já havia sido descrita em 1970 por TAGUCHI *et al.* (1970) Em sua publicação, Taguchi descreve a obtenção deste produto através da adição de acetato de cobre aquoso (1 mol) a uma solução metanólica de ligante (2 mols) à 15°C , pois segundo o autor a reação realizada a baixa temperatura favorece a formação de um composto mononuclear, enquanto a alta temperatura, favorece o composto binuclear.

3.3 Síntese do complexo de paládio (II)

A síntese dos complexos de paládio seguiu uma rota de Parshal modificada (PARSHALL, 1970), já que foram utilizados ligantes oxigenados e não nitrogenados, como propõe a síntese original (PARSHALL, 1970). Este método consiste em reagir proporções estequiométricas de um precursor paladato ($[\text{PdCl}_4]^{2-}$) e o ligante nitrogenado (base de Schiff ou imina) em meio metanólico, sob agitação e sem aquecimento (PARSHALL, 1970). Para tanto, foi necessário a síntese de um precursor, o tetracloropaladato (II) de lítio, já que o cloreto de paládio é insolúvel em metanol.

3.3.1 Síntese do Tetracloropaladato (II) de lítio

Para a síntese deste precursor, solubilizou 0,500 g (2,8 mmol) de cloreto de paládio (Vetec[®]) em 50,0 mL de metanol (PA) sob agitação constante e aquecimento por aproximadamente 20 minutos. Ao chegar à temperatura de 50°C, sendo visível a ebulição do metanol, adicionou-se 0,250g de cloreto de lítio, ainda sob agitação. A adição do cloreto de lítio leva a formação de um complexo solúvel em metanol quente, sendo este o tetracloropaladato de lítio (FIGURA 8). Em seguida a solução ainda aquecida foi filtrada.

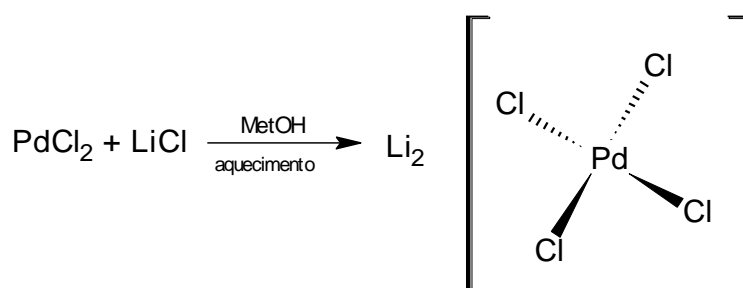
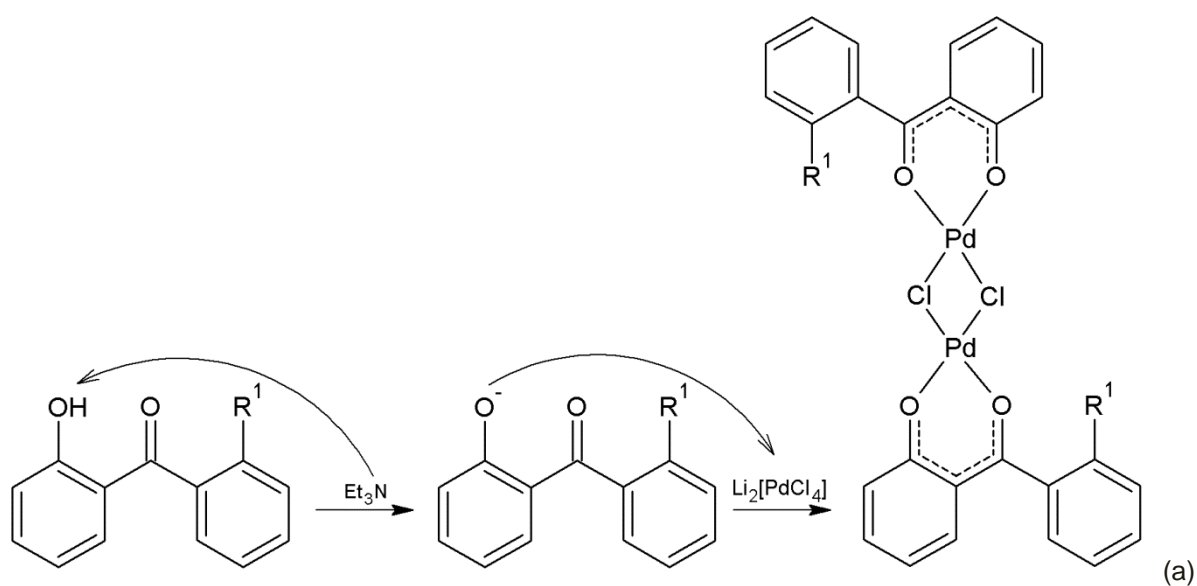


FIGURA 8. Reação de formação do tetracloropaladato (II) de lítio.

3.3.2 Síntese dos complexos de paládio

A síntese foi conduzida em atmosfera aberta e em temperatura ambiente. Em um balão de 250,0 mL contendo a solução metanólica de tetracloropaladato de lítio, previamente preparado, solubilizou 2,8 mmol do ligante, em uma estequiometria 1:1 (ligante:metal). Sob constante agitação, adicionou 0,5 mL de trietilamina 0,1 mol L⁻¹ diluída em 14,5 mL de metanol para desprotonação do ligante. Como a adição rápida da base poderia levar a uma decomposição dos compostos utilizados, optou-se por uma metodologia de gotejamento, sendo adicionadas 5 gotas a cada 15 minutos. A rota esperada esta esquematizada na FIGURA 9a. Contudo, o produto efetivamente formado foi o esquematizado na Figura 9b.



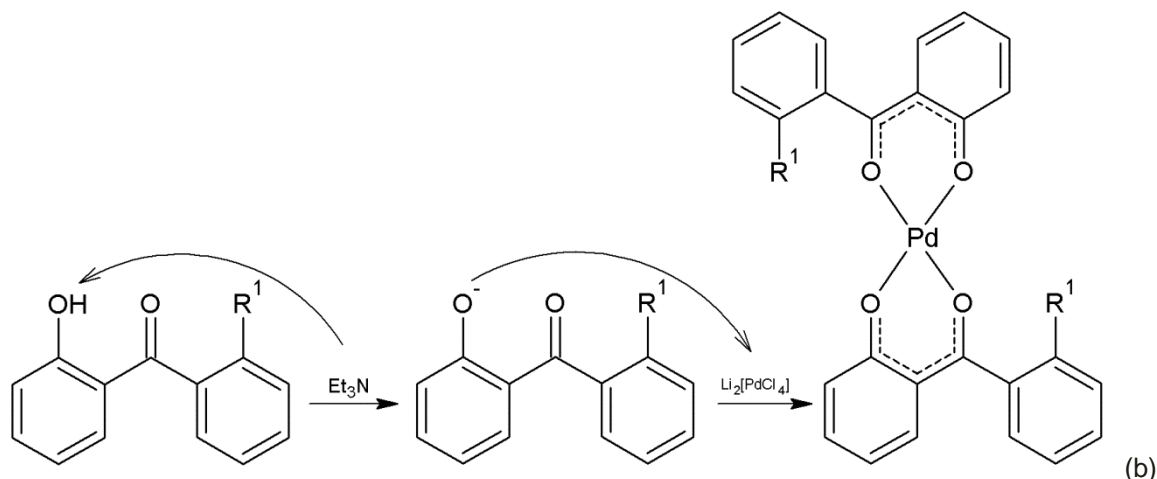


FIGURA 9. (a) Rota sintética esperada e (b) rota sintética real utilizada para obtenção dos complexos de paládio (II), sendo $R_n = OH$ ou H .

O motivo da diferença de rota seguida na reação pode ser atribuída a uma competição entre os átomos ligantes oxigênio e cloro. A síntese de Parshal é realizada com ligantes imínicos, enquanto a benzofenona é um ligante oxigenado. Com isso os átomos de cloro ficaram solução, não interferindo na síntese conduzida. A reação ficou em agitação por 6 horas, garantindo um maior rendimento do produto desejado. O produto formado foi filtrado à vácuo e lavado com metanol gelado.

3.4 Caracterização por espectroscopia vibracional dos produtos das sínteses

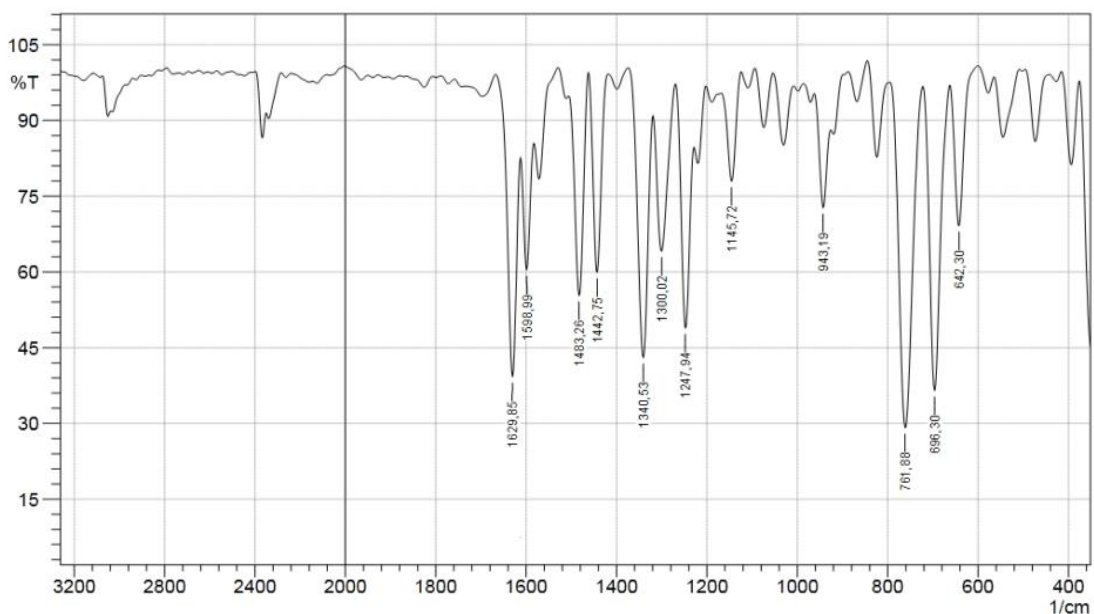
As medidas de infravermelho foram realizadas utilizando o equipamento da marca Shimadzu, modelo FT-IR-Prestige-21, Beam Splitter KBr (escala de varredura no IV de 7800 a 400 cm^{-1} , detector DLATGS, resolução 4 cm^{-1} , interferômetro selado de Michelson com alinhamento dinâmico. As amostras foram preparadas por trituração em almofariz de ágata com brometo de potássio e posterior pastilhamento em prensa hidráulica. Os resultados obtidos para os ligantes puros e produtos estão descritos a seguir.

A fim de caracterizar e verificar se houve complexação, ou não, do ligante ao metal, fez-se a espectroscopia vibracional na região do infravermelho (IV). A presença das bandas atribuídas às carbonilas cetônicas dos ligantes e dos complexos obtidos permitiu o estudo por espectroscopia vibracional na região do

infravermelho. O teste foi feito para o produto e ligante puro, para que posteriormente pudessem ser comparados verificando formação, desaparecimento ou deslocamento de bandas.

Nos espectros foram analisadas as regiões entre 3200 cm^{-1} e 400 cm^{-1} , que compreende a região dos grupos funcionais (regiões de maior número de onda) e impressão digital da molécula (regiões de menor número de onda). Regiões de frequências menores, ou seja, infravermelho distante, não foram exploradas, já que o equipamento é limitado somente ao infravermelho médio. As informações contidas nessa região do espectro são de extrema riqueza e importância na Química de coordenação, pois carrega informações sobre os estiramentos envolvendo o metal.

A banda referente ao estiramento da ligação da carbonila cetônica é verificada em um espectro de infravermelho na região de 1700 cm^{-1} . Quando conjugado a um grupo fenílico, este número de onda de absorção cai para $1685\text{--}1666\text{ cm}^{-1}$. No caso das hidroxibenzofenonas a banda referente ao estiramento dessa ligação é verificada em $1629,85\text{ cm}^{-1}$ (F) para 2-BZF e $1620,21\text{ cm}^{-1}$ (F) para 22-BZF (Figura 10), já que esta está conjugada a um fenil e a um anel, além de possuir ligações de hidrogênio intra-moleculares, que enfraquecem ainda mais a ligação C=O.



(a)

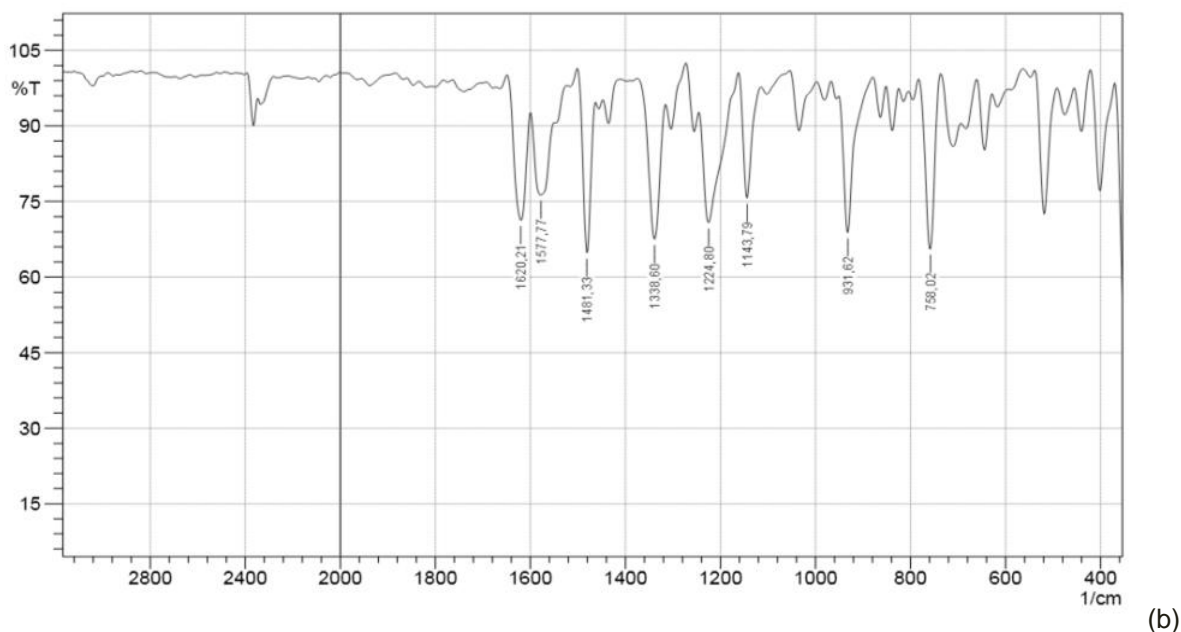


FIGURA 10. (a) Espectro de infravermelho obtido para o ligante 2-BZF, em que se pode atribuir as seguintes bandas: $1629,85\text{ cm}^{-1}$ (F) ν C = O cetona; $1598,99$ $1483,53$ e $1442,75\text{ cm}^{-1}$ (F a f) ν C = C aromático; $1247,94\text{ cm}^{-1}$ (F) ν C – O; (b) Espectro de infravermelho obtido para o ligante 22-BZF, em que se pode atribuir as seguintes bandas: $1620,21\text{ cm}^{-1}$ (F) ν C = O cetona; $1577,77$ $1481,33$ e $1338,60\text{ cm}^{-1}$ (F a f) ν C = C aromático; $1224,80\text{ cm}^{-1}$ (F) ν C – O.

Quando ocorre a coordenação ao metal, o número de onda referente ao estiramento da carbonila de cetona é deslocada para regiões mais baixas, devido ao alongamento desta ligação. Pode-se verificar que para os complexos esta banda se encontra em $1606,70\text{ cm}^{-1}$ (F) para Cu-2B, $1604,72\text{ cm}^{-1}$ (F) para Ni-2B, $1608,63\text{ cm}^{-1}$ (F) para Pd-2B, $1602,85\text{ cm}^{-1}$ (F) para Cu-22B, $1602,68\text{ cm}^{-1}$ (F) para Ni-22B e $1608,62\text{ cm}^{-1}$ (F) para Pd-22B (Figura 11). Logo, analisando o espectro vibracional na região do infravermelho dos complexos, que mostra a redução no número de onda de absorção relativo ao estiramento da carbonila cetônica, pode-se inferir que ocorreu a complexação.

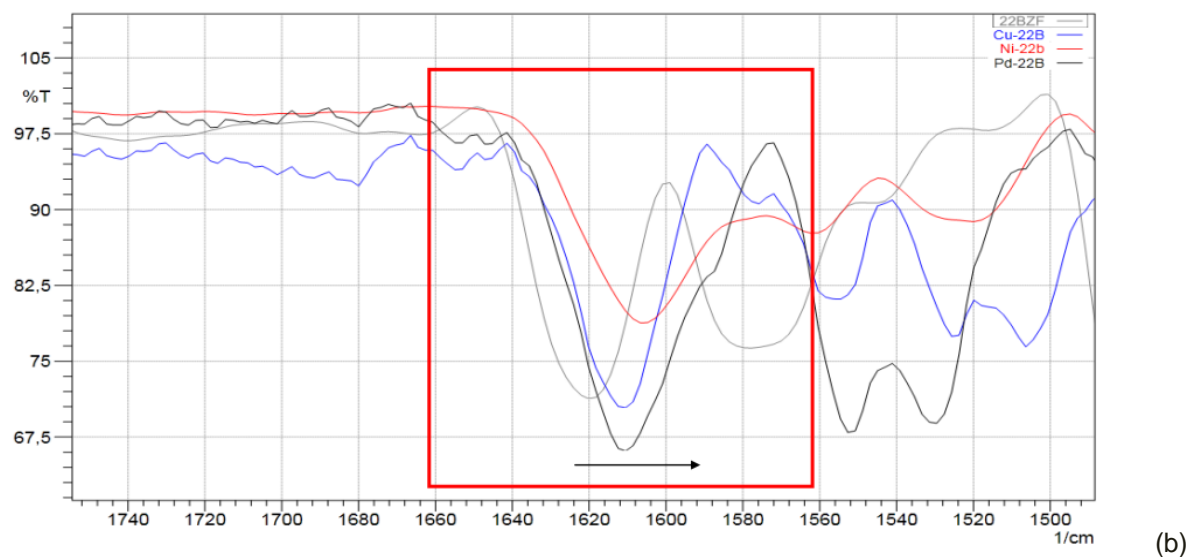
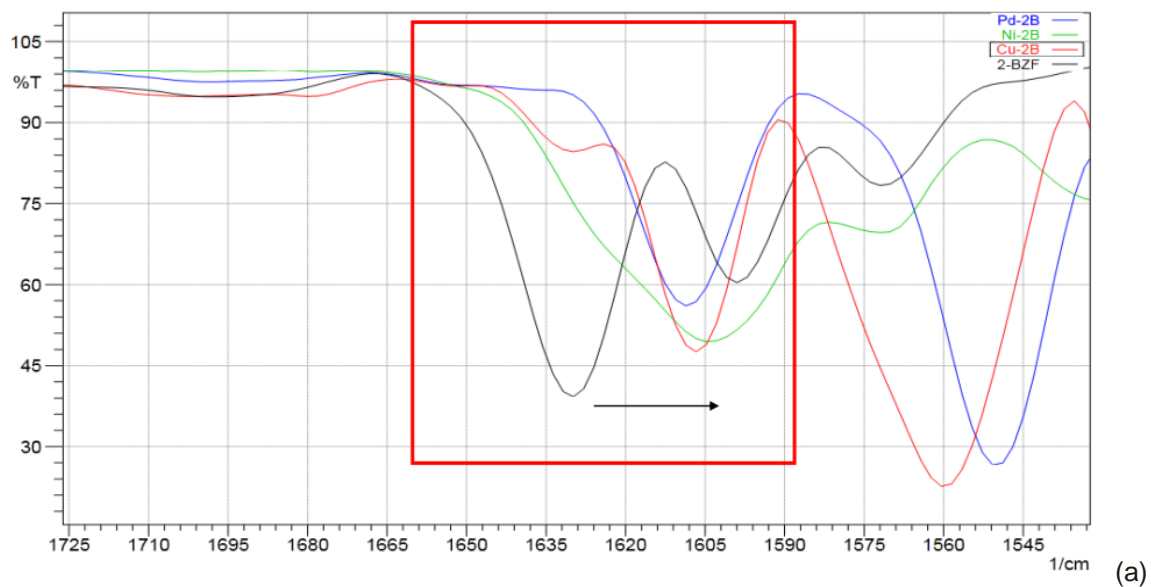


FIGURA 11. Sobreposição dos espectros de (a) 2-BZF, Cu-2B, Ni-2B e Pd-2B e (b) 22-BZF, Cu-22B, Ni-22B e Pd-22B. A área destacada evidencia o deslocamento da banda referente ao estiramento da carbonila cetônica para menores números de onda, decorrente da complexação do ligante ao metal.

4 CRISTALOGRAFIA, DIFRAÇÃO DE RAIOS X E CRISTALOQUÍMICA

4.1 Introdução

A matéria no estado sólido tem como característica básica o arranjo tridimensional aproximadamente fixo das partículas que a constitui: átomos e moléculas (CULLITY; STOCK, 2001). Embora as partículas em um sólido possam ser distribuídas aleatoriamente no espaço (sólido amorfo), uma disposição ordenada e repetitiva (sólido cristalino) é mais favorecida, uma vez que é a situação de menor energia livre quando comparado a uma distribuição aleatória de átomos e moléculas interagindo fortemente. Denomina-se cristalito o arranjo espacial característico dos átomos e moléculas que formam um determinado sólido (CULLITY; STOCK, 2001).

Desde 1913, quando Bragg resolveu a estrutura do NaCl, as estruturas de milhares de cristais, orgânicos e inorgânicos, foram determinadas. Em 2010 foi divulgado que o CSD (sigla inglesa para *Cambridge Structural Database* - <http://www.ccdc.cam.ac.uk/>), banco de dados mantido pelo CCDC (sigla inglesa para *Cambridge Crystallographic Data Centre*) onde são depositadas as estruturas de compostos orgânicos, de coordenação e organometálicos publicadas em revistas indexadas, ultrapassou a marca de 500 mil estruturas (CENTRE, T. C. C. D., 2011). Com a inclusão da atualização da base de dados de novembro de 2011 o número de estrutura depositadas no CSD passou a ser de 541.748 estruturas. Além do CSD existem ainda bancos de dados específicos para composto inorgânicos e minerais (ICSD - *Inorganic Crystal Structure Database* - <http://icsd-usergroup.net/>) que possui mais de 60 mil estruturas cristalinas depositadas e o banco de dados específico para proteínas (PDB – *Protein Data Bank* - <http://www.pdb.org/pdb/statistics/holdings.do>) com quase 70 mil estruturas de proteínas depositadas. É importante destacar que a maioria dessas estruturas foi determinada por técnicas de difração, principalmente a difração de raios X (XRD sigla inglesa para *X-ray Diffraction*) pelo método de monocristal (SXRD sigla inglesa para *Single Crystal X-ray Diffraction*). Este vasto corpo de conhecimento é de fundamental importância em campos, tais como, Química do estado sólido, física da matéria no estado condensado, mineralogia e, mais recentemente, ciências biológicas e ciências farmacêuticas, pois em uma grande extensão, as propriedades de uma substância dificilmente são

completamente conhecidas até sua estrutura ser determinada (CULLITY; STOCK, 2001).

A XRD, e em especial a SXRD, permite além da obtenção da estrutura tridimensional cristalina, a determinação das interações intra e inter-moleculares, tais como ligações de hidrogênio clássicas e não-clássicas, interações do tipo C–H ... π -aril, π -aril– π -aril, determinação de síntons supramoleculares, etc (MOULTON; ZAWOROTKO, 2001). A obtenção do cristal, ou mais precisamente, do monocristal, é importante por ser um pré-requisito experimental para se determinar uma estrutura por SXRD. No entanto, o arranjo cristalino presente em um cristal não é apenas uma condição necessária para se ter acesso à estrutura molecular, pois, em última análise, a forma como as moléculas empacotam-se na rede cristalina é que responde diretamente por algumas propriedades físicas de interesse a exemplo de magnetismo (DORIGUETTO, 2005), ótica não-linear (KANIS, RATNER, MARKS, 1994), condutividade (AAKERÖY, 1997), ferroeletricidade (MIR, 2007).

4.2 Cristais

Os materiais sólidos podem ser classificados como amorfos ou cristalinos de acordo com a regularidade segundo a qual os átomos ou íons estão arranjados em relação aos outros. Um material cristalino, também chamado de cristal, é aquele em que os átomos estão posicionados em um arranjo repetitivo e periódico ao longo de grandes distâncias atômicas, isto é, existe um alto grau de organização tridimensional e de longo alcance. Já os materiais amorfos possuem uma organização interna parcialmente ou inteiramente randômica, perdendo assim a organização tridimensional de longo alcance (FIGURA 12) (GLUSKER; TRUEBLOOD, 2010).

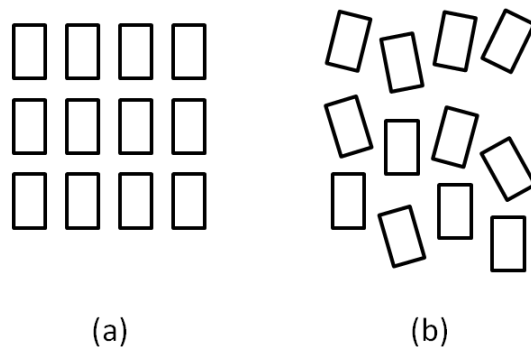


FIGURA 12. Representação esquemática de um (a) arranjo ordenado – sólido cristalino e um (b) arranjo desordenado – sólido amorfo. Fonte: Do autor.

O estudo do estado cristalino é realizado desde a antiguidade, sendo embasado na morfologia e características externas de minerais (GLUSKER; TRUEBLOOD, 2010) e, somente no século XVIII, o abade Renné Just Haüy definiu cristal não pela sua morfologia externa, mas em termos de sua estrutura interna, antes mesmo da descoberta da radiação X por Wilhelm Conrad Röntgen em 1895. Em sua publicação “Tratado de Mineralogia”, Haüy descreve como cristal o sólido constituído de blocos elementares, chamados células unitárias, repetidos nas três direções do espaço por distâncias maiores que milhares de dimensões moleculares (HAÜY, 1822). Essa definição perdurou até os anos de 1960, quando foram encontrados compostos que apresentavam fases denominadas moduladas, ou seja, cristais que possuem fases que não apresentam simetria translacional (BROUNS; VISSER; WOLF, 1964). Já nos anos de 1980, foram encontrados cristais com ordem de longo alcance, porém sem células unitárias, sendo estes materiais denominados quase-cristais (SHECHTMAN *et al.*, 1984).

Cristais podem ser construídos pela translação repetida nas três dimensões de algum padrão estrutural básico, sendo este padrão comumente chamado de célula unitária. Este bloco de construção estrutural é um paralelepípedo imaginário, definido por vetores não coplanares a , b e c que convenientemente seguem a regra da mão direita e os ângulos formados por estes vetores são denominados α , β e γ (Figura 13) (GLUSKER; TRUEBLOOD, 2010).

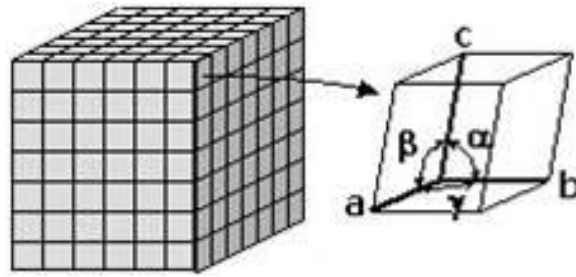


FIGURA 13. Representação da célula unitária e seus eixos. Fonte: Site <http://saber.sapo.cv>

Já a rede cristalina é o conjunto infinito de pontos no espaço periodicamente espaçados, todos com a mesma vizinhança, construída com base na propriedade de invariância translacional através do vetor (GLUSKER; TRUEBLOOD, 2010; PINHEIRO; SABINO, 2011):

$$T_n = n_1 a_1 + n_2 a_2 + n_3 a_3 \quad (1)$$

Ambos os termos, célula unitária e rede cristalina são representações puramente matemáticas para descrição do cristal. As diversas combinações dos vetores a , b e c , iguais ou diferentes entre si levam a sete sistemas cristalinos distintos. Estes sete sistemas cristalinos são redes primitivas, ou seja, possuem apenas um ponto de rede. Adicionando a cada uma destas redes primitivas pontos especiais de centragem obtemos, então, o que é denominado de “14 Redes de Bravais”. Na Tabela 3 estão explicitadas as 14 redes de Bravais e os sistemas cristalinos dos quais derivam.

TABELA 3. Descrição das 14 Redes de Bravais e os sete sistemas cristalinos

Sistema Cristalino	Redes de Bravais	Restrições nos parâmetros de célula
Triclínica	P	$a \neq b \neq c$ $\alpha \neq \beta \neq \gamma$
Monoclínica	P, C	$a \neq b \neq c$ $\alpha \neq \gamma; \beta = 90^\circ$
Ortorrômbica	P, C, F, I	$a \neq b \neq c$ $\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$
Tetragonal	P, I	$a = b \neq c$ $\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$
Hexagonal	P	$a = b \neq c$ $\alpha = \beta = 90^\circ, \gamma = 120^\circ$
Trigonal	R	$a = b = c$ $\alpha = \beta = \gamma \neq 90^\circ$
Cúbico	P, I, F	$a = b = c$ $\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$

O termo rede cristalina é algumas vezes utilizado erroneamente para se referir à estrutura cristalina, uma vez que essa última é um arranjo ordenado de objetos (átomos, moléculas, íons) que forma o cristal, enquanto a rede cristalina é um arranjo ordenado de pontos imaginários (GLUSKER; TRUEBLOOD, 2010).

Como as estruturas cristalinas são objetos periódicos, as operações de simetria aplicadas a elas são simetrias translacionais e rotacionais, gerando as operações de simetria cristalográficas. Uma operação de simetria cristalográfica é uma operação de simetria que gera uma estrutura periódica de cristal para si mesmo, com isso severas restrições e condições são impostas, como proibição da existência de eixos de ordem cinco ou maiores que seis. Estes eixos são proibidos cristalograficamente, visto que a repetição periódica dos mesmos não preenche um espaço tridimensional (GLUSKER; TRUEBLOOD, 2010; BLAKE *et al.*, 2009; CHAPUIS, 2011).

Simetria pode ser definida como uma propriedade pela qual o objeto mantém-se invariante sob algumas transformações no espaço de variáveis que o descrevem. Transformações que mantém inalteradas as propriedades métricas do espaço são chamadas isométricas, e estas podem ser reduzidas a combinações de translações, rotações e roto-inversões (PINHEIRO; SABINO, 2011)

As simetrias isométricas podem ser divididas em: identidade; translação; rotação; eixo helicoidal; inversão; roto-inversão; reflexão e plano de deslizamento – sendo todos estes eixos de simetria cristalográficos (WONDRATSCHEK, 2002).

Considerando os elementos de simetria cristalográficos rotacionais (os quais excluem o eixo de rotação de ordem 5 ou superior a 6), de inversão e reflexão chega-se aos 32 Grupos de Pontos permitidos na cristalografia, os quais estão apresentados na Tabela 4.

TABELA 4. Grupos de pontos permitidos na cristalografia. Os grupos de ponto em negrito também são grupos de Laue

Elementos de Simetria	Redes Cristalinas	Sistemas Cristalinos	Grupos de Ponto Possíveis
1 ou $\bar{1}$	Triclínica	Triclínico	1, $\bar{1}$
2 ou m	Monoclínica	Monoclínico	2, m, 2/m

2_i e 2_j ou m_i e m_j	Ortorrômbica	Ortorrômico	222, $mm2$, mmm
4 ou $\bar{4}$	Tetragonal	Tetragonal	4, 4/m , 422, 4mm, $\bar{4}$, $\bar{4}2m$, 4/mmm
3 ou $\bar{3}$	Hexagonal	Trigonal (Eixos hexagonais e romboédricos)	3, $\bar{3}$, 32, 3m, $\bar{3}m$
6 ou $\bar{6}$		Hexagonal	6, 6mm, 6/m , 622, $\bar{6}$, $\bar{6}2m$, 6/mmm
$3_{<111>}$	Cúbica	Cúbico	23, m3 , 432, $\bar{4}32$, m3m

Fonte: Livro Fundamentals of Crystallography.

Quando são considerados, além das simetrias de ponto fixo, as simetrias translacionais, são gerados os grupos de espaço (ou grupos espaciais). Estes se constituem do conjunto de operações de simetria que descrevem o objeto espacialmente. Logo, os 230 grupos de espaço são obtidos combinando-se as operações de simetria de ponto fixo com simetrias translacionais.

4.3 Cristalografia e Difração de Raios X

Muito do presente conhecimento da arquitetura de moléculas tem sido obtido a partir de estudos de difração de raios X ou nêutrons. A difração de raios X foi primeiramente usada, por William Henry Bragg em 1913, para estabelecer o arranjo tridimensional de átomos em um cristal e, até hoje é largamente utilizada por físicos, químicos, engenheiros e biólogos.

4.3.1 Descoberta e produção de raios X

Os raios X foram descobertos em 1895 pelo físico alemão Wilhelm Conrad Röntgen e assim foi chamado devido a sua natureza desconhecida naquela época (CULLITY; STOCK, 2001). Hoje está claro que o raios X é uma radiação eletromagnética, mesma natureza da luz visível, no entanto com comprimento de onda bem menor, na região do Angstrom (Å), que equivale a 10^{-10} m. Enquanto os raios X estão em uma faixa de 0,5-2,5 Å, a luz visível está na ordem de 6000 Å (FIGURA 14) (CULLITY; STOCK, 2001).

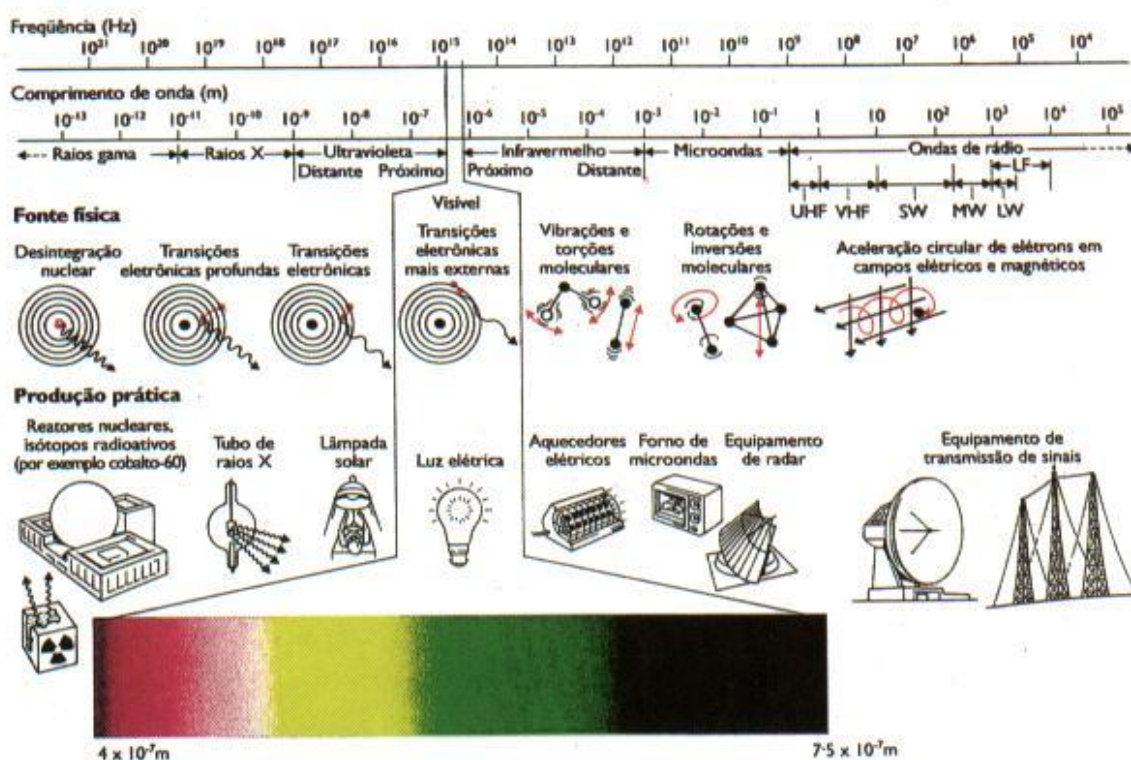


FIGURA 14. Espectro eletromagnético. Fonte: Site <http://www.scb.org.br>

Os raios X são produzidos quando qualquer partícula eletricamente carregada, provida de energia cinética suficientemente alta, é rapidamente desacelerada. Os elétrons são comumente utilizados para este propósito, sendo assim, um tubo de raios X contém um fonte de elétrons (geralmente um filamento de tungstênio) e dois eletrodos de metal (CULLITY; STOCK, 2001; BLAKE *et al.*, 2009).

A alta voltagem mantida entre os dois eletrodos metálicos rapidamente atrai os elétrons para o anodo, ou alvo, no qual estes colidem a altíssimas velocidades (CULLITY; STOCK, 2001; BLAKE *et al.*, 2009). Nesta colisão, um elétron do caroço é retirado, e como consequência disto, um elétron da camada superior ocupa o

orbital do elétron removido, liberando radiação, sendo esta os raios X (FIGURA 15) (GLUSKER; TRUEBLOOD, 2010).

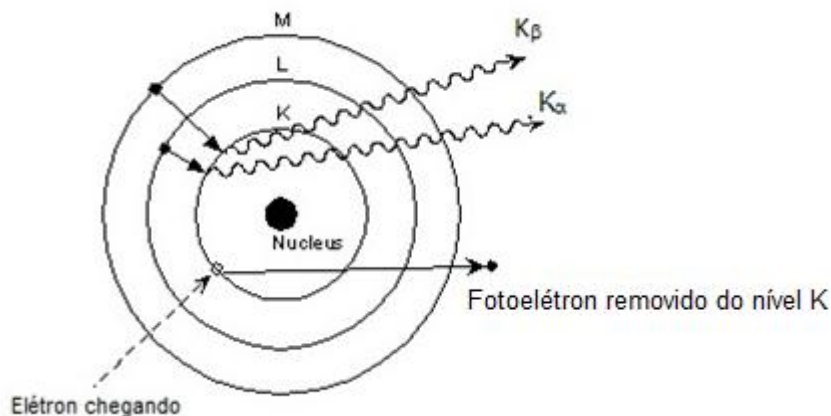


FIGURA 15. Esquema de produção de raios X. Fonte: Site do Instituto de Física da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

O espectro de raios X é constituído de uma curva contínua e linhas características. A curva contínua é relativa à radiação branca, pois assim como a luz branca ela é constituída de vários comprimentos de onda. Esta radiação também é chamada de *bremstrahlung*, do alemão “radiação de frenagem”, que é a radiação emitida na desaceleração do elétron na colisão. Já as linhas características são oriundas da radiação emitida no decaimento do elétron, quando o elétron do caroço é removido. São assim chamadas, pois são linhas estreitas e de comprimento de onda característico do metal usado como alvo (anodo). Estas linhas pertencem a vários grupos, conhecidos com K, L, M, etc., em ordem crescente de comprimento de onda, todas as linhas juntas formando o "espectro característico" do metal usado como alvo. Há várias linhas no grupo K, mas somente as três mais fortes ($K\alpha_1$, $K\alpha_2$ e $K\beta_1$) são observadas normalmente (CULLITY; STOCK, 2001; BLAKE *et al.*, 2009; GLUSKER; TRUEBLOOD, 2010).

4.3.2 Difração de raios X

O padrão de radiação espalhado por qualquer objeto é chamado de padrão de difração deste objeto. O fenômeno de difração ocorre quando a frente de uma onda é obstruída de alguma maneira. Quando a luz de uma fonte

pontual passa por duas fendas estreitas, ou mais, a luz se espalha e se espera obter um padrão de manchas claras e escuras. Explicando este fenômeno, cada ponto na frente da onda dentro da fenda atua como uma fonte secundária, radiando em todas as direções. Essas ondas secundárias geradas interferem umas com as outras de modo construtivo e, ou, destrutivo, o que fornece o padrão citado (CULLITY; STOCK, 2001; BLAKE *et al.*, 2009). O fenômeno de difração para um padrão regular bidimensional pode ser ilustrado pela FIGURA 16.

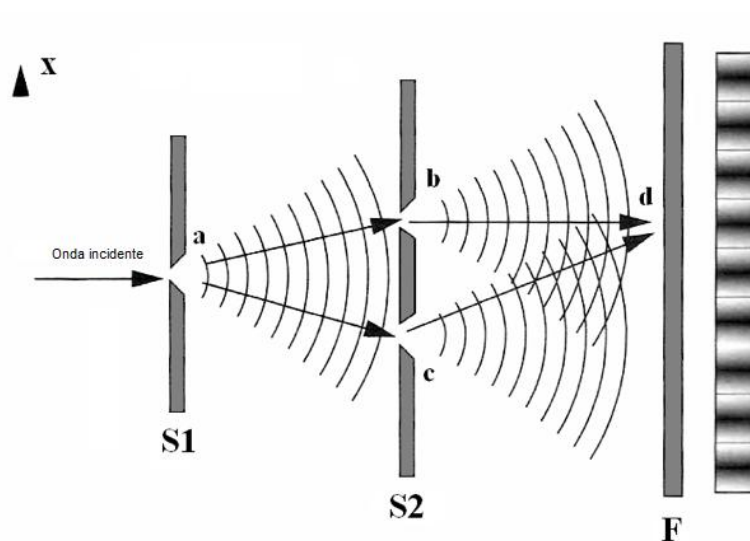


FIGURA 16. Ilustração representando o fenômeno de difração por uma e duas fendas. Fonte: Site <http://www.zean.com.ar>

Há uma analogia entre os átomos em um cristal, arranjados em uma rede regular, e as fendas em uma grade, também arranjadas de forma regular. Na difração de raios X por cristais, assim como da luz visível por fendas, as intensidades do máximo de difração apresentam uma variação em diferentes direções e também varia significativamente com o ângulo de espalhamento (HAÜY, 1822). Considerando os átomos como objetos espalhadores de raios X, há uma diferença de caminho entre os raios X espalhados por diferentes partes do mesmo átomo, resultando em interferência destrutiva que depende do ângulo de espalhamento. Esta redução no espalhamento dos raios X por um átomo com o aumento do ângulo é descrito por um fator de espalhamento atômico, este valor a

um ângulo igual a zero é igual ao número de elétrons no átomo (FIGURA 17) (BLAKE *et al.*, 2009).

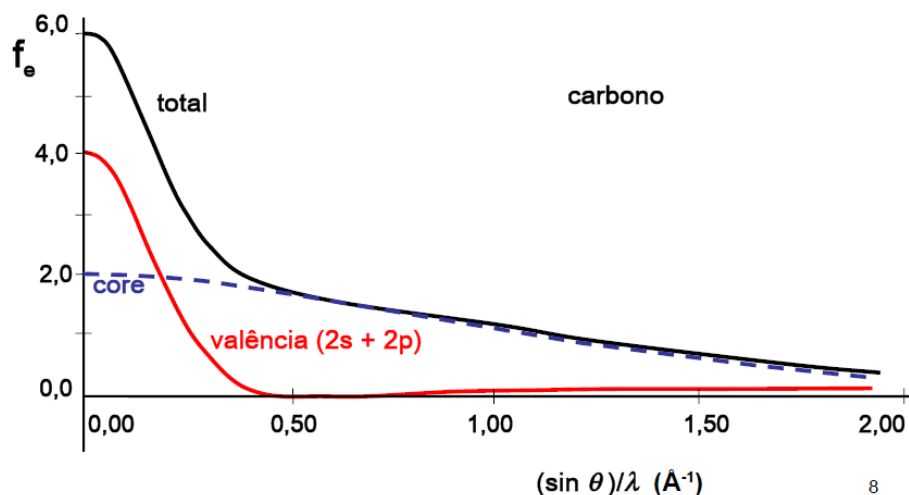


FIGURA 17. Gráfico do fator de espalhamento atômico. Fonte: Notas de aula do Prof. José R. Sabino oferecida no Curso de Cristalografia Estrutural 2011.

Uma célula unitária representa uma montagem complexa de átomos, e cada espaçamento entre os átomos é comparável em dimensões lineares ao comprimento de onda dos raios X. Os raios X espalhados por cada átomo na célula unitária contribuem para o padrão de espalhamento. Desde que cada átomo atue como uma fonte de espalhamento de raios X, as ondas irão adicionar-se construtiva ou destrutivamente dependendo da direção do feixe difratado e da posição atômica (BLAKE *et al.*, 2009).

A combinação de uma célula unitária com uma rede cristalina nos fornece dados do cristal completo. Sendo assim, o padrão de difração dos raios X é dado como o produto do espalhamento da célula unitária observado a apenas alguns pontos da rede recíproca (BLAKE *et al.*, 2009).

4.3.3 Equação de Laue e Bragg

A radiação X incidente sobre uma rede de difração é espalhada em uma determinada direção. O princípio físico do fenômeno de difração pode ser

compreendido por meio do tratamento de Laue que em 1912, juntamente com Friedrich e Knipping, descobriram a difração de raios X por um cristal de sulfato de cobre pentahidratado com isso confirmando a natureza ondulatória dos raios X e a natureza periódica e regular dos cristais.

Neste tratamento, Laue considera uma linha de centros espalhadores regularmente espaçados (Figura 18), onde ψ_2 é o ângulo de incidência e φ_2 é o ângulo de espalhamento dos raios X. As ondas espalhadas apresentarão um máximo de interferência construtiva quando as diferenças de percurso entre elas forem um número inteiro de comprimento de onda de acordo com a equação (GLUSKER; TRUEBLOOD, 2010; BLAKE *et al.*, 2010; LADD; PALMER, 1994):

$$b(\cos \psi_2 - \cos \varphi_2) = k\lambda. \quad (2)$$

A equação acima é satisfeita por um cone coaxial. Em um espaço bidimensional, o fenômeno de difração irá ocorrer na direção do espaço onde dois cones de Laue, gerados para cada dimensão, se interceptarem mutuamente, já para o espaço tridimensional, a difração resulta da intercepção de três cones, o que fornece as três equações de Laue (GLUSKER; TRUEBLOOD, 2010; BLAKE *et al.*, 2010; LADD; PALMER, 1994):

$$a(\cos \psi_1 - \cos \varphi_1) = h\lambda \quad (2.1)$$

$$b(\cos \psi_2 - \cos \varphi_2) = k\lambda \quad (2.2)$$

$$c(\cos \psi_3 - \cos \varphi_3) = l\lambda \quad (2.3)$$

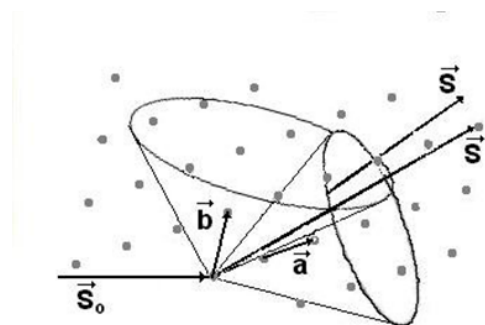
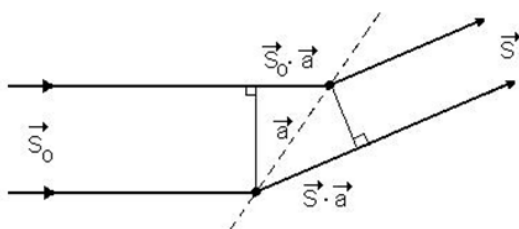


FIGURA 18. Representação da difração para uma rede (a) unidimensional e (b) bidimensional. Fonte: Notas de aula do Prof. José Marcos Sasaki, UFC, 2008. Disponível em <http://www.fisica.ufc.br/raiosx/download/Notas%20de%20aula%20raios-x.pdf>

Outra descrição comumente aceita é a interpretação de Bragg. Em 1913, William Lawrence Bragg e seu pai, mostraram que a distribuição angular da radiação espalhada podia ser compreendida considerando que os feixes de raios X difratados comportavam-se como se eles fossem refletidos por planos que passassem através dos pontos da rede cristalina. Ondas espalhadas por planos de redes cristalinas adjacentes estarão em fase em apenas alguns ângulos de espalhamento. A partir destas considerações, Bragg derivou a famosa equação que recebeu seu nome (GLUSKER; TRUEBLOOD, 2010):

$$n\lambda = 2d \sin \theta \quad (3)$$

Nesta equação λ é o comprimento de onda da radiação utilizada, n é um número inteiro, d é o espaço entre os planos e θ é o ângulo do feixe incidente. Na FIGURA 19 está apresentado o esquema que deu origem a esta equação. A radiação x incidente atinge os planos cristalográficos (hkl), cujo espaçamento é igual a d , com um ângulo θ . Assumamos que os raios X são refletidos como por um espelho, logo a radiação refletida também estará a um ângulo θ dos planos cristalográficos. O requisito para interferências construtivas é muito simples, uma vez que a diferença do caminho entre a radiação incidente e difratada deva ser igual ao número de comprimento de ondas. O valor máximo de $\sin \theta$ é igual a 1, ou seja, quando θ igual a 90° e os raios X incidem perpendicularmente à face do cristal

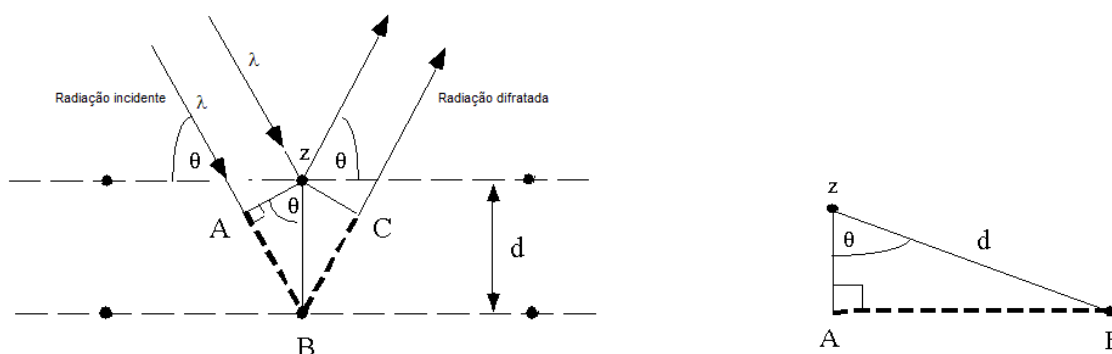


FIGURA 19. Diagrama de reflexão dos raios X por planos imaginários. Fonte: Site do Instituto de Física da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

A equação de Bragg pode ser derivada considerando as diferenças de caminhos entre as ondas espalhada dos planos adjacentes. A equação é satisfeita e o máximo de difração ocorre apenas quando a relação de comprimento de onda, espaço interplanar e ângulo incidente é apropriada. Ou seja, se esta condição for satisfeita, as ondas refletidas oriundas de planos de rede sucessivos estarão todas em fase e resultarão em feixes difratados fortes devido à periodicidade da rede cristalina (LADD; PALMER, 1994).

4.3.4 Fator de estrutura

Há vários fatores que afetam a intensidade do padrão de difração dos raios X, e um deles, que depende da estrutura do cristal, é chamado fator de estrutura, que é dado pela equação:

$$F(hkl) = \sum_{j=1}^N f_j \exp [2\pi i(hx_j + ky_j + lz_j)] \quad (4)$$

O fator de estrutura é a transformada de Fourier da densidade de carga de uma célula unitária. Na equação, a posição o jésimo átomo é dado em termos de coordenadas fracionárias (x_j , y_j , z_j) da célula unitária e este possui um fator de espalhamento f_j . A equação do fator de estrutura é dada em termos de números reais e imaginários, sendo os números reais referentes à intensidade da reflexão e a parte imaginária referente à fase da onda.

Durante um experimento de difração de raios X, são obtidas somente as intensidades da radiação difratada, sendo esta proporcional ao quadrado do fator de estrutura:

$$I \propto F(h)^2 \quad (5)$$

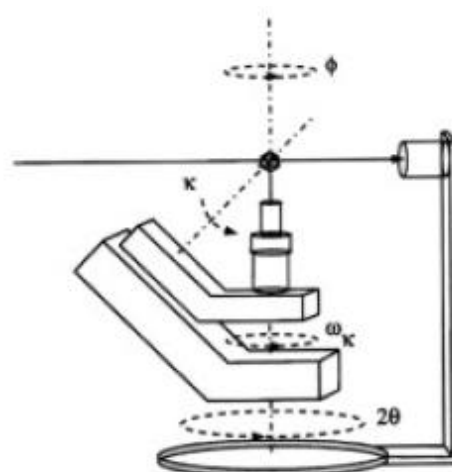
No entanto a informação sobre as fases é perdida, tornando-se um problema, já que o fator de estrutura depende diretamente desta informação e com isso o cálculo da densidade eletrônica não pode ser realizado diretamente somente com as informações experimentais. Para resolver o problema das fases, alguns métodos matemáticos foram desenvolvidos, como (WONDRATSCHEK, 2002):

- Método de Patterson;
- Métodos Diretos;
- Dispersão anômala;
- Substituição Molecular.

4.4 Fundamentos teóricos do experimento de difração de raios X por monocristal

4.4.1 Coleta de dados

O experimento de difração de raios X de monocristal é realizado em um difratômetro, o qual pode ser equipado com um goniômetro do tipo kappa, para os modelos mais recentes. Esta geometria possui um sistema de quatro graus de liberdade (2θ , ω , κ e ϕ) (Figura 20). Em um experimento de difração de raios X por monocristal, a radiação difratada é coletada por um detector CCD, que converte o sinal luminoso em sinal elétrico (<http://www.fisica.ufc.br>).



(a)

(b)

FIGURA 20. (a) Vista interna do goniômetro e detector do difratômetro Gemini utilizado nas medidas e (b) goniômetro de Geometria kappa. Fonte: http://www.xtal.iqfr.csic.es/Cristalografia/parte_06.html

4.4.2 Tratamento dos dados

O tratamento dos dados obtidos pela difração de raios X consiste nos seguintes passos:



(a) Redução dos dados:

É a conversão das intensidades medidas $I(hkl)$ para amplitudes de estrutura $|F(hkl)|$ ou para $|F^2(hkl)|$, pela aplicação de vários fatores, incluindo Lorentz, polarização e correção de absorção (GLUSKER; TRUEBLOOD, 2010). Estes fatores são correções necessárias, visto que os valores do módulo do fator de estrutura ao quadrado calculado não correspondem exatamente aos valores determinados das intensidades integradas das reflexões de Bragg medidas no difratômetro, surgindo discrepâncias entre as medidas.

Uma vez que as imagens são adquiridas pelo detector, as intensidades integradas são extraídas, sendo este processo computacionalmente intensivo e impossível de ser realizado sem a matriz de orientação do cristal. O software de integração utiliza esta matriz de orientação para determinar a posição das reflexões

e necessita dos fatores citados acima para realizar este processo (BLAKE *et al.*, 2010).

- Fator de Lorentz:

Leva em consideração o tempo que uma reflexão de Bragg leva para cruzar a superfície da esfera de Ewald, já que os pontos da rede recíproca atravessam a esfera com diferentes velocidades, sendo quanto maior o tempo, maior a intensidade desta reflexão. O fator de Lorentz equaliza o tempo de todas as reflexões de Bragg tomadas (GLUSKER; TRUEBLOOD, 2010). Se o eixo de rotação do cristal é normal ao feixe de raios X, o fator de Lorentz pode ser escrito como (GIACOVAZZO *et al.*, 2011) :

$$L = (\sin 2\theta)^{-1} \quad (6)$$

Onde θ é o ângulo de Bragg

- Fator de Polarização:

Depende do estado de polarização do feixe de raios X incidente. Os feixes de raios X são polarizados quando espalhados, e esta polarização leva a uma redução na intensidade da reflexão de Bragg (GLUSKER; TRUEBLOOD, 2010). A expressão geral para correção por polarização é (GIACOVAZZO *et al.*, 2011):

$$p = \frac{(\cos^2 2\theta \cos^2 \rho + \sin^2 \rho | \cos^n 2\theta_M | + \cos^2 2\theta \sin^2 \rho + \cos^2 \rho)}{1 + | \cos^n 2\theta_M |} \quad (7)$$

Onde θ é o ângulo de Bragg da reflexão produzida pela amostra; θ_M é o ângulo de Bragg da reflexão produzida pelo cristal monocromador, ρ é o ângulo entre o plano de incidência e a projeção normal do plano de reflexão sobre o plano perpendicular ao feixe de raios X monocromática incidente e n depende das características do cristal monocromador.

- Correção de absorção:

Está relacionado com a absorção dos feixes de raios X incidentes pela amostra, sendo estritamente dependente da composição química da amostra, tamanho da amostra e comprimento de onda da radiação incidente. Quando a correção de absorção é realizada, idealmente o caminho percorrido pela radiação no cristal é computado (GLUSKER; TRUEBLOOD, 2010). A absorção da radiação pode ser explicada pela Lei de Beer, que enuncia que a absorção da radiação é proporcional ao passo óptico, e a intensidade dessa radiação será reduzida de acordo com a equação:

$$\frac{I}{I_0} = e^{-\mu x} \quad (8)$$

Onde μ é o coeficiente de absorção linear e x é o passo óptico percorrido.

Existem vários tipos de correção de absorção e negligenciar esta correção pode levar a erros significativos nas distâncias interatômicas, ângulos entre os átomos, posicionamento e dimensionamento dos elipsóides térmicos. As correções de absorção existentes são:

- Analítica e numérica;
- Semi-empírica;
- Psi-scan;
- Multiscan;
- Empírica;
- DIFABS;
- XABS2.

Sendo assim é possível determinar o valor absoluto (sem fase) do fator de estrutura $F(hkl)$ através das reflexões medidas, como se segue (GLUSKER; TRUEBLOOD, 2010):

$$I(hkl) = k_1 \{ \lambda^3 V_c L_p Abs / \omega V^2 \} |F(hkl)|^2 = K \{ L_p Abs \} |F(hkl)|^2 = k_2 |F(hkl)|^2 \quad (9)$$

Onde k_1 , k_2 e k são constantes, V_c é o volume do cristal, V é o volume da célula unitária, L_p são os fatores de Lorentz e polarização, Abs é a correção de absorção e ω é a velocidade angular do cristal.

(b) Análise estatística dos módulos dos fatores de estrutura

A análise estatística das amplitudes é uma ferramenta utilizada para definir a existência ou não de elementos de simetria que não podem ser identificados pela simples análise das ausências sistemáticas. Estas fornecem informações acerca de condições de centragem (A, B, C, F, I, P) e elementos de simetria como eixos helicoidais e planos de deslizamento (GIACOVAZZO *et al.*, 2011).

Além de informar sobre elementos de simetria, essa análise é o ponto básico no cálculo dos fatores de estrutura normalizados, sendo estes de extrema importância para os métodos diretos (GLUSKER; TRUEBLOOD, 2010). Em 1949, Wilson *et. al.* percebeu que a distribuição de intensidades individuais pode fornecer informações adicionais sobre a simetria. Ele notou que esta distribuição era independente do tamanho da célula unitária, sendo dependente somente da presença ou não de centro de simetria. Uma aproximação mais moderna é avaliar a distribuição dos fatores de estrutura normalizados (BLAKE *et al.*, 2010).

Os fatores de estrutura normalizados são uma forma de contornar o problema do decaimento do fator de espalhamento atômico com o aumento de $\sin\theta/\lambda$, sendo definido de maneira que $\langle |E_{hkl}| \rangle^2 = 1$. Os fatores de estrutura normalizados E_{hkl} podem ser descritos da seguinte forma (GIACOVAZZO *et al.*, 2011):

$$|E_{hkl}| = \frac{|F_{hkl}|}{\sqrt{\langle |F|^2 \rangle}} \quad (10)$$

A distribuição de probabilidade de $|E_{hkl}|$ é dependente da simetria do cristal, ou seja, varia com a presença ou não de centro de simetria, gerando uma distribuição cêntrica e outra acêntrica, como pode ser verificado na Figura 21.

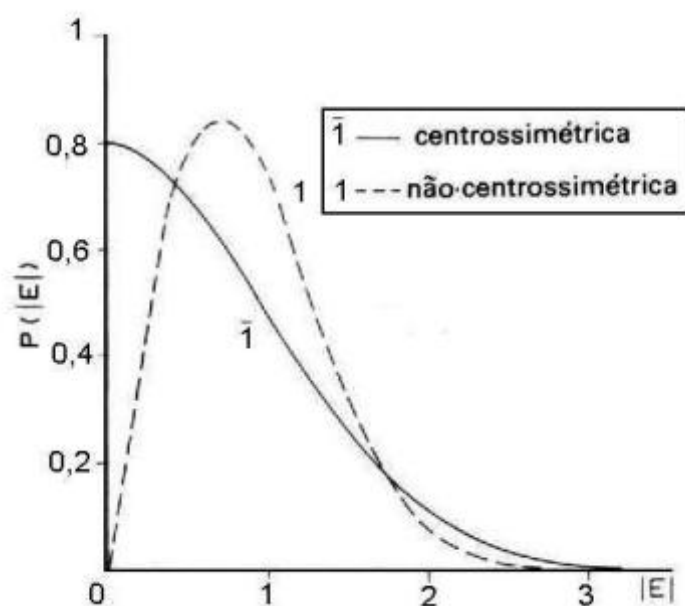


FIGURA 21. Curvas de distribuição centrica e acentrica para os valores médios de $|E|$. Fonte: Fundamentals of Crystallography.

Na Tabela 5 são dados alguns valores reportados que são comparados aos valores obtidos experimentalmente para verificar a presença ou não de centro de inversão na estrutura (GIACOVAZZO *et al.*, 2011).

TABELA 5. Valores teóricos de algumas funções de $|E|$

	Teórico	
	Centrossimétrico	Não centrossimétrico
$\langle E ^2 \rangle$	1,000	1,000
$\langle E^2 - 1 \rangle$	0,968	0,736
$\langle E \rangle$	0,798	0,886

Fonte: Fundamentals of Crystallography.

(c) Resolução de estrutura

O fator de estrutura, como já foi descrito no item 1.2.4, é a transformada de Fourier do padrão de difração, que é constituído por reflexões discretas, sendo cada reflexão constituída de uma amplitude.

A equação do fator de estrutura significa que cada reflexão no padrão de difração é uma onda com amplitude e fases relativas. Fisicamente, a equação 4 descreve o processo quando os raios X são difratados por um cristal. Experimentalmente, obtemos somente as amplitudes das reflexões coletadas, no

entanto informações sobre as fases relativas são perdidas e com isso o fator de estrutura torna-se incompleto, sendo este problema denominado problema das fases (GLUSKER; TRUEBLOOD, 2010).

A partir do fator de estrutura pode-se chegar à equação da densidade eletrônica, através de relações de transformadas de Fourier, da seguinte forma:

$$F(hkl) \xrightleftharpoons[-FT]{FT} \rho(xyz)$$

A equação da densidade eletrônica é expressa, matematicamente, da seguinte forma (GLUSKER; TRUEBLOOD, 2010):

$$\rho(hkl) = \frac{1}{V} \sum_{hkl} F(hkl) \exp[-2\pi i(hx + ky + lz)] \quad (10)$$

Esta equação é a base de toda a síntese de Fourier e para chegar nesta fase, é necessário a priori resolver o problema das fases. Para resolver este problema vários artifícios matemáticos foram desenvolvidos, sendo chamados métodos de resolução estrutural. Neste trabalho foi utilizada basicamente o método direto que será descrito a seguir.

- *Métodos diretos*

O termo método direto é utilizado para todos os métodos que operam no espaço recíproco, derivando as fases dos fatores de estrutura diretamente a partir das amplitudes observadas. Os métodos diretos foram criados na década de 20 e progrediu com o trabalho das desigualdades por David Harker e John Kasper em 1948 (GLUSKER; TRUEBLOOD, 2010).

Sabe-se que amplitude e fase são propriedades independentes entre si e para compreender como ambas se relacionam, é necessário compreender as duas premissas da densidade eletrônica (GIACOVAZZO *et al.*, 2011):

- Positividade: a densidade é sempre positiva, ou seja, $\rho \geq 0$;
- Atomicidade: a densidade eletrônica é composta de átomos discretos.

Além das desigualdades de Harker e Kasper, outra relação capaz de dar informação de fase foi criado por Sayre em 1953. Esta relação foi baseada no princípio da atomicidade (o princípio de que as moléculas são compostas de átomos pontuais), sendo assim ele considerou que a estrutura era composto por átomos

bem resolvidos e iguais, portanto as funções $\rho(r)$ e $\rho^2(r)$ são similares e apresentam máximos nas mesmas posições. A análise de Sayre dos fatores de estrutura e sua forma quadrática resultou na seguinte equação (GIACOVAZZO *et al.*, 2011):

$$F_h = (f_h/g_h)G_h = \theta_h G_h \quad (11)$$

Onde f_h é o fator de espalhamento atômico, g_h é o fator de espalhamento considerando a mudança na forma do fator de estrutura (forma quadrática da densidade eletrônica). A partir da equação 11 é possível, então, chegar à relação de Sayre, que é dada por (GIACOVAZZO *et al.*, 2011):

$$F_h = \frac{\theta_h}{V} \sum F_k F_{h-k} \quad (12)$$

Sendo esta equação válida para estrutura centrossimétricas ou não. Dessa equação são derivadas duas relações fundamentais (GIACOVAZZO *et al.*, 2011):

- Para estruturas não centrossimétricas:

$$\varphi(-h) + \varphi(k) + \varphi(-h + k) \cong 0 \quad (13)$$

- Para estruturas centrossimétricas:

$$S(-h).S(k).S(h - k) \sim + \quad (14)$$

Como as duas relações descritas acima são desigualdades, é necessária a realização de uma análise estatística para sua validação.

A determinação das fases é utilizada a partir da combinação de $\varphi(-h)$, $\varphi(k)$ e $\varphi(h-k)$. As intensidades vinculadas a estes tripletos não dependem da origem elegida, no entanto, as fases são completamente dependentes da escolha desta origem. Se a estrutura é centrossimétrica, sumariamente é definida a origem no centro de simetria, no entanto, no caso de estruturas não centrossimétricas, a simetria de maior ordem alocará a origem. Esta dependência gera um problema, que é contornado com o uso das invariantes estruturais (GIACOVAZZO *et al.*, 2011).

As mais simples invariantes estruturais são (GIACOVAZZO *et al.*, 2011):

- $F(000) = \sum_{j=1}^N Z_j$ que fornece o número total de elétrons na célula unitária e possui fase sempre zero;

- $F(h)F(-h) = |F(h)|^2$ que não possui nenhuma informação de fase, sendo assim as amplitudes independentes da origem;
- $F(h)F(-h)F(-h - k)$ conhecido como tripleto invariante;
- $F(-h)F(k)F(l)F(-h - k - l)$ conhecido como quarteto invariante.

Desde que os módulos sejam independentes da origem, os termos tripleto, quarteto, etc, normalmente referem a soma das fases em vez de produtos de fatores de estrutura (GIACOVAZZO *et al.*, 2011).

Além das invariantes, são presentes também os termos denominados semi-invariantes estruturais, que são fases singulares ou combinações lineares de fases que são invariantes com relação ao deslocamento de origem, ou seja, são independentes da origem. As invariantes e semi-invariantes estruturais tem sido tabeladas para todos os grupos espaciais (BLAKE *et al.*, 2009).

O cálculo do conjunto de fases é realizado através de métodos probabilísticos, em que para cada fase é encontrado um conjunto numérico de fases, com isso gera-se um conjunto de fases que provém de várias indicações. Para cada reflexão h todos os pares h e $h - k$ são encontrados. Para relação de tripleto são dadas duas fases. Geralmente vários tripletos envolvendo a mesma reflexão h são encontradas e a combinação das mesmas leva a fórmula da tangente, que é dada por (GIACOVAZZO *et al.*, 2011):

$$tg\beta(h) = \frac{\sum_k K(h, k)sen[\varphi(k) + \varphi(h - k)]}{\sum_k K(h, k)cos[\varphi(k) + \varphi(h - k)]} \quad (15)$$

Onde $K(h, k) = 2N^{-1/2}|E(h)E(k)E(h-k)|$.

A escolha das reflexões é feito pelo método de convergência, que calcula os valores de vetores resultantes para todas as reflexões elegidas. As reflexões que possuem o mesmo vetor resultante são excluídas, e a cada exclusão uma nova análise estatística é realizada, até a fixação de uma origem (GIACOVAZZO *et al.*, 2011).

(d) Refinamento da estrutura

Quando uma estrutura é obtida, seja por qualquer método de resolução estrutural, os parâmetros atômicos devem ser refinados. O problema de

determinação do melhor conjunto de parâmetros atômicos pode ser obtido a partir de um conjunto de fatores estruturais experimental que é resolvido com o método matemático largamente conhecido como mínimos quadrados não lineares. Neste método a função a ser minimizada é dada por (BLAKE *et al.*, 2009):

$$\phi = \sum_{i=1}^m w_i (F_{oi}^2 - F_{ci}^2)^2 \quad \text{onde } w = \text{fator de ponderação} \quad (16)$$

No fator de estrutura calculado, F_{ci} , leva-se em consideração um fator de escala, fator de ocupação para cada átomo, fator de espalhamento atômico e um fator de temperatura (<http://www.xtal.iqfr.csic.es>).

Em geral há três parâmetros de posição e seis parâmetros de deslocamento anisotrópico a serem refinados para cada átomo independente. Os fatores de ocupação são refinados apenas para átomos que contenham desordem. Se a estrutura é conhecida, pode-se incluir algumas restrições ao refinamento. As restrições geralmente usadas são comprimentos de ligação, ângulos de ligação, planaridade de grupos de átomos e grupos rígidos (GIACOVAZZO *et al.*, 2011).

Após realizado o refinamento, são dadas algumas figuras de mérito, que avaliam a qualidade do modelo refinado com relação a estrutura real, ou seja, as figuras de mérito revelam o quão próximo está o modelo do real. São elas (GIACOVAZZO *et al.*, 2011):

$$R = \frac{\sum ||F_{obs}| - |F_{calc}||}{\sum |F_{obs}|} \quad (17)$$

$$R_w = \left\{ \frac{\sum [w(F_{obs}^2 - F_{calc}^2)]^2}{\sum w(F_{obs}^2)^2} \right\}^{1/2} \quad (18)$$

$$Goof = S = \left\{ \frac{\sum [w(F_{obs}^2 - F_{calc}^2)]^2}{(n-p)} \right\} \quad (19)$$

Onde p é o número total de parâmetros refinados e n o número de reflexões observadas.

4.5 Experimental

4.5.1 *Cristalização e obtenção de monocristais*

Técnicas de engenharia de cristais, tais como lenta evaporação do solvente, saturação de vapor e recristalização em gel, foram empregadas de maneira a obter monocristais dos complexos sintetizados. Durante as recristalizações variou-se a temperatura do sistema para análise de sua interferência nos resultados obtidos. As amostras foram armazenadas a temperatura ambiente (aproximadamente 25°C), a temperatura reduzida (aproximadamente 5°C) e baixas temperaturas (aproximadamente -10°C). Esses métodos foram utilizados devido a vantagem de serem relativamente rápidos, de fácil realização e fornecerem bons resultados.

A formação de cristais foi acompanhada periodicamente por inspeção visual com auxílio de um microscópio estereográfico binocular com luz polarizada. Verificou-se a morfologia dos cristais avaliando se esta era apropriada para um experimento de difração de raios X por monocristal, ou seja, arestas bem definidas, ausência de geminações e tamanho adequado (cerca de 0,02 de diâmetro mínimo e 0,2 mm de diâmetro máximo, já que o tamanho do monocristal não deve ser maior que o diâmetro do feixe de raios X). Uma morfologia perfeita do monocristal não assegura que o mesmo forneça dados de boa qualidade, no entanto, cristais de morfologia não satisfatória, como imperfeições, rachaduras e geminações fatalmente levam à obtenção de dados de pior qualidade.

A técnica de lenta evaporação do solvente (FIGURA 22) refere-se ao método de solubilizar a substância de interesse em um solvente, ou mistura de solventes, vedando o cristalizador com um septo e perfurando este septo com uma agulha, a fim de que o vapor de solvente em equilíbrio com a solução contendo o soluto escape mais lentamente uma vez que a única saída se dá através da cavidade interna na agulha. Após montagem do aparato, deixa-se o cristalizador em repouso e com isso o solvente evapora lentamente até atingir o ponto de saturação do sólido. Deste momento em diante ocorre a nucleação e o crescimento do cristal.

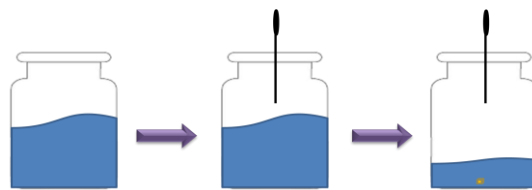


FIGURA 22. Representação da técnica de lenta evaporação do solvente. Fonte: Do autor.

Já a técnica de saturação de vapor (FIGURA 23) consiste em solubilizar a substância de interesse em um solvente ou mistura de solventes com uma determinada polaridade e inserir o cristalizador em uma cuba contendo solvente de menor polaridade. O vapor deste irá saturar o solvente mais polar, diminuindo sua polaridade e, portanto, fazendo com que o ponto de saturação do sólido seja alcançada.

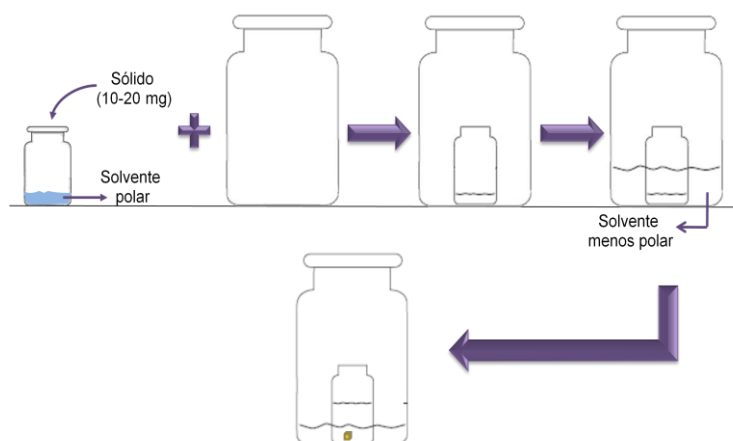


FIGURA 23. Representação da técnica de saturação de vapor. Fonte: Do autor.

A técnica de cristalização em gel (FIGURA 24) é largamente utilizada para produtos de baixa solubilidade. Nesta técnica o sal do metal solubilizado em água é adicionado ao metassilicato de sódio que é acidificado até a obtenção do gel. Quando este se forma, adiciona o ligante solubilizado em um solvente ou mistura de solventes sobre o mesmo, a fim de se formar duas fases. A reação entre metal e ligante ocorre na interface solvente-gel, e devido à velocidade de tal reação, a cristalização também ocorre. A metodologia de obtenção do gel de metassilicato de sódio está apresentada no ANEXO A.

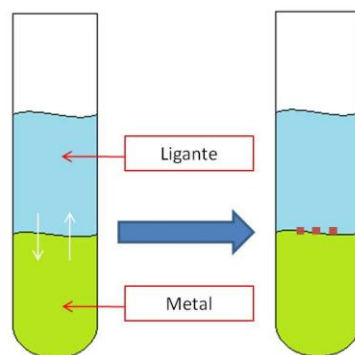


FIGURA 24. Representação da técnica cristalização em gel. Fonte: Do autor.

4.6 Coleta e tratamento de dados

A etapa de coleta de dados de difração de raios X de monocristal foi realizada no Laboratório de Cristalografia da Universidade Federal de Minas Gerais (LabCri). Os cristais foram submetidos ao experimento de difração de raios X usando um difratômetro Gemini-Oxford. Os dados foram obtidos a 120 K (exceto para o complexo Cu-2B, o qual a medida foi realizada a 290 K) e com radiação $\text{MoK}\alpha$ ($\lambda = 0,71073 \text{ \AA}$) monocromada com grafite, sendo toda a integração realizada com o auxílio do software CrysAlisPro (CrysAlisPro, Oxford Diffraction Ltd). Informações acerca do intervalo θ medido e número de reflexões coletadas para cada composto estão devidamente explicitadas na Tabela 6. Devido à presença de átomos metálicos na estrutura, foi necessária a correção de absorção dos compostos estudados. Para tanto foi utilizada a correção analítica, sendo esta etapa também realizada com o auxílio do software CrysAlisPro (CrysAlisPro, Oxford Diffraction Ltd).

As estruturas foram resolvidas usando o software Sir92 (ALTOMARE *et al.*, 1999) e refinadas com o software SHELXL-97 (SHELDRICK, 1997). Os átomos metálicos, de carbono e oxigênio foram claramente identificados e refinados por mínimos quadrados de matriz completa em F^2 com os parâmetros térmicos anisotrópicos considerados. Os átomos de hidrogênio C-H foram devidamente posicionados e refinados com parâmetros individuais [$U_{\text{iso}}(\text{H}) = 1,2U_{\text{eq}}(\text{Csp}^2)$ e $U_{\text{iso}}(\text{H}) = 1,5U_{\text{eq}}(\text{Csp}^3)$]. Os átomos de hidrogênio de grupos hidroxila foram localizados por análise de Fourier diferença e foram tomados como isotrópicos

[$U_{\text{iso}}(\text{H}) = 1,5U_{\text{eq}}(\text{OH})$]. Os parâmetros posicionais dos átomos de hidrogênio não foram restringidos durante os refinamentos.

As tabelas foram geradas pelo WinGX (FARRUGIA, 1999), e os softwares ORTEP-3 (FARRUGIA, 1997) e Mercury (BRUNO *et al.*, 2002) foi usado para gerar as representações gráficas dos dados cristalinos. As conformações e geometrias moleculares foram estudadas com o auxílio do software MOGUL (BRUNO *et al.*, 2004), sendo este pertencente a base de dados estruturais da Cambridge (CSD) que permite a comparação de fragmentos da molécula de interesse com fragmentos semelhantes de moléculas depositadas no banco de dados, podendo ser analisados comprimentos e ângulos de ligação, bem como ângulos de torção.

4.7 Caracterização estrutural dos complexos de Cu(II), Ni(II) e Pd(II)

Foram obtidos monocristais de tamanho e morfologia apropriados para o experimento de difração de raios X para os seguintes produtos de síntese: Cu-2B, Cu-22B, Ni-2B e Pd-2B, sendo todos eles obtidos a partir da técnica de lenta evaporação do solvente. Para o complexo Cu-2B, cristais amarelo-esverdeados com hábito paralelepipedico foram obtidos utilizando uma mistura de solventes - acetato de etila/acetona/clorofórmio (1:1:1) à aproximadamente 30°C após duas semanas. Para o complexo Cu-22B, cristais marrons de hábito prismático foram obtidos a partir da própria solução da reação (solução metanólica) à aproximadamente 30°C após uma semana. Para o complexo Ni-2B, obteve-se cristais verdes de hábito cúbico utilizando metanol como solvente à aproximadamente 15°C depois de oito semanas. E, por fim, para o complexo Pd-2B, cristais amarelos de hábito paralelepipedico foram obtidos utilizando uma mistura de solventes - diclorometano/clorofórmio (1:1) à aproximadamente 30°C após duas semanas. As fotos dos monocristais estão apresentadas na Figura 25.

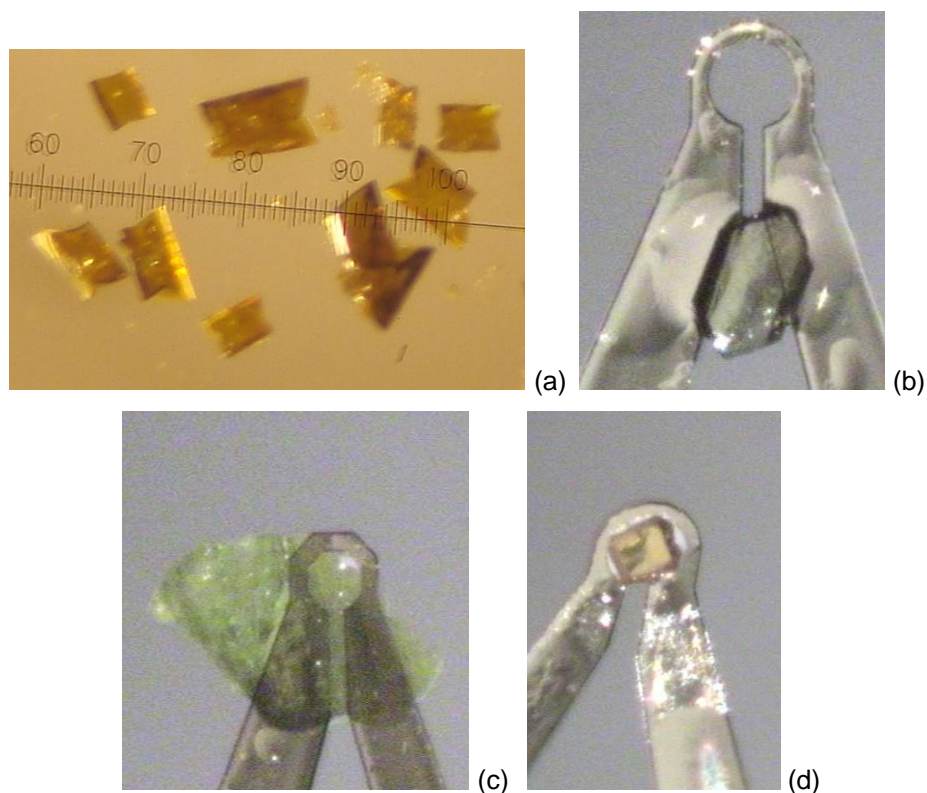


FIGURA 25. Cristais dos compostos (a) Cu-2B, (b) Cu-22B, (c) Ni-2B e (d) Pd-2B obtidos a partir da lenta evaporação de solvente.

Os dados cristalinos, de coleta e refinamento estrutural estão sumarizados na Tabela 6. As representações ORTEP das estruturas moleculares dos complexos Cu-2B, Cu-22B, Ni-2B e Pd-2B são dadas nas Figuras 26-29.

Inicialmente destaca-se a proximidade dos parâmetros de célula de Cu-2B e Pd-2B atrelado ao fato de as estruturas terem o mesmo grupo espacial e, principalmente, a inspeção detalhada das geometrias intra e inter-molecular mostram que as duas estruturas possuem grandes semelhanças cristalográficas. Portanto, esses resultados preliminares sugerem que no caso de complexos metálicos com a 2-BZF há uma preferência de síntons supramoleculares persistido os mesmos motivos de ligações inter-moleculares.

TABELA 6. Principais dados cristalográfico dos complexos sintetizados.

	<i>Cu-2B</i>	<i>Cu-22B</i>	<i>Ni-2B</i>	<i>Pd-2B</i>
<i>Dados do cristal</i>				
Formula empírica	C ₂₆ H ₁₈ O ₄ Cu	C ₂₆ H ₂₀ O ₆ Cu	C ₆₁ H ₆₄ O ₁₆ Ni ₄	C ₂₆ H ₁₈ O ₄ Pd
Peso molecular	457,95	489,95	1319,95	261,75
Temperatura / K	290	120	120	120
Comprimento de onda / Å	0,71073	0,71073	0,71073	0,71073
Sistema cristalino	Monoclínico	Monoclínico	Triclínico	Monoclínico
Grupo espacial	C2/c	P2 ₁ /n	P-1	C2/c
Parâmetros de célula Å °	a = 18,695(1)	a = 7,077(5)	a = 13,456(5)	a = 19,5552(7)
	b = 5,7548(3)	b = 11,037(5)	b = 15,791(5)	b = 5,6436(1)
	c = 19,9198(12)	c = 13,138(5)	c = 16,121(5)	c = 20,9020(8)
	β = 114,209(7)	β = 100,643(5)	α = 60,701(5)	β = 120,117(5)
			β = 75,113(5)	γ = 79,824(5)
Volume / Å ³	1954,6(2)	1008,5(9)	2882(2)	1954,6(2)
Z/Z'	8 / 0,5	4 / 0,5	2 / 1	4/1
Densidade calc. / Mg.m ⁻³	1,779	1,127	1,457	1,70
Coef. de absorção / mm ⁻¹	1,150	1,106	1,355	2,210
Tamanho do cristal / mm	0,87 x 0,53 x 0,09	0,91 x 0,69 x 0,07	0,46 x 0,29 x 0,06	0,12 x 0,12 x 0,01
F(000)	940	502	1304	1008

<i>Dados da Coleta</i>				
Intervalo θ da coleta de dados	3,76 a 29,42°	3,06 a 29,51°	2,09 a 29,47°	2,44 a 66,34°
	<i>Cu-2B</i>	<i>Cu-22B</i>	<i>NI-2B</i>	<i>Pd-2B</i>
Limite de índices	-22 ≤ h ≤ 21, -6 ≤ k ≤ 6, -23 ≤ l ≤ 22	-9 ≤ h ≤ 9, -10 ≤ k ≤ 14, -17 ≤ l ≤ 16	-18 ≤ h ≤ 13, -19 ≤ k ≤ 21, -22 ≤ l ≤ 20	-22 ≤ h ≤ 22, -6 ≤ k ≤ 6, -23 ≤ l ≤ 23
Reflexões coletadas / reflexões independentes	5647 / 2377 [R(int) = 0,0566]	5285 / 2383 [R(int) = 0,0376]	25211 / 13527 [R(int) = 0,0512]	4691 / 1721 [R(int) = 0,0510]
Completeza de $\theta = 25,00$	99,7 %	99,8%	99,8%	99,8 %
<i>Dados do Refinamento</i>				
Dados / restrições / parâmetros	2377 / 0 / 142	2383 / 0 / 152	13527 / 0 / 729	1721 / 0 / 142
GooF	1,014	1,066	0,916	1,113
Final R índices [$l > 2\sigma(l)$]	R1 = 0,0797, wR2 = 0,2242	R1 = 0,0468, wR2 = 0,1410	R1 = 0,0560, wR2 = 0,1329	R1 = 0,0770, wR2 = 0,2257
Índice R (todos os dados)	R1 = 0,1605, wR2 = 0,2517	R1 = 0,0629, wR2 = 0,1478	R1 = 0,0886, wR2 = 0,1414	R1 = 0,1165, wR2 = 0,2418

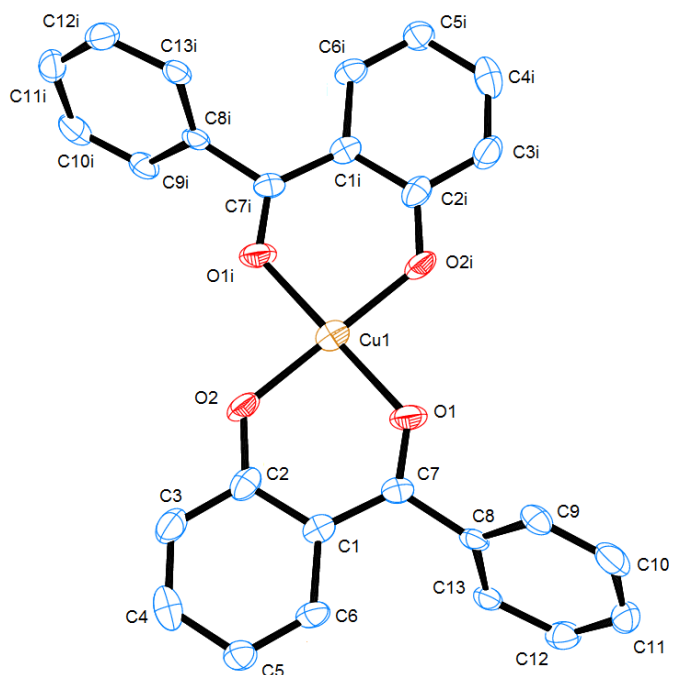


FIGURA 26. Representação Ortep do complexo Cu-2B, com elipsóides representando 50% de probabilidade, sendo os átomos de hidrogênio omitidos. Código de simetria: (i) $-x+1, -y, -z+1$.

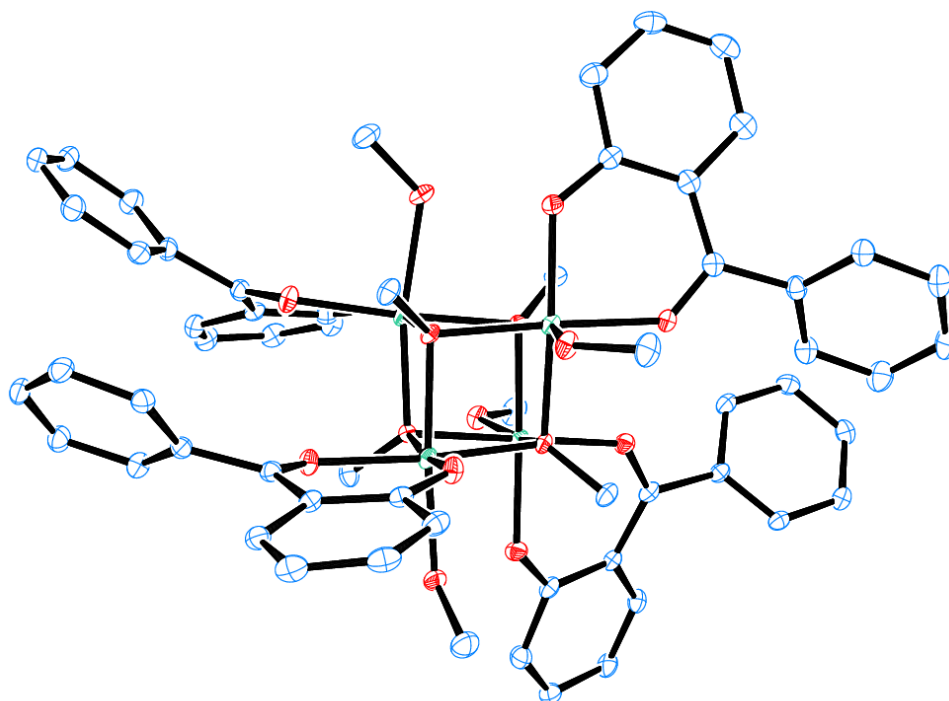


FIGURA 27. Representação Ortep do complexo Ni-2B, com elipsóides representando 50% de probabilidade. Os rótulos e os hidrogênios foram omitidos para melhor visualização da imagem.

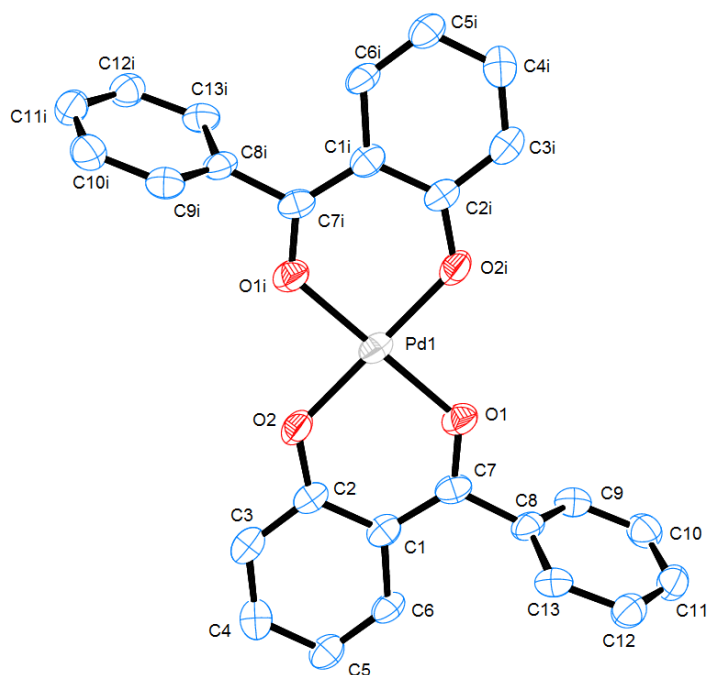


FIGURA 28. Representação Ortep do complexo Pd-2B, com elipsóides representando 50% de probabilidade, sendo os hidrogênios omitidos. de simetria: (i) $-x+1,-y,-z+1$.

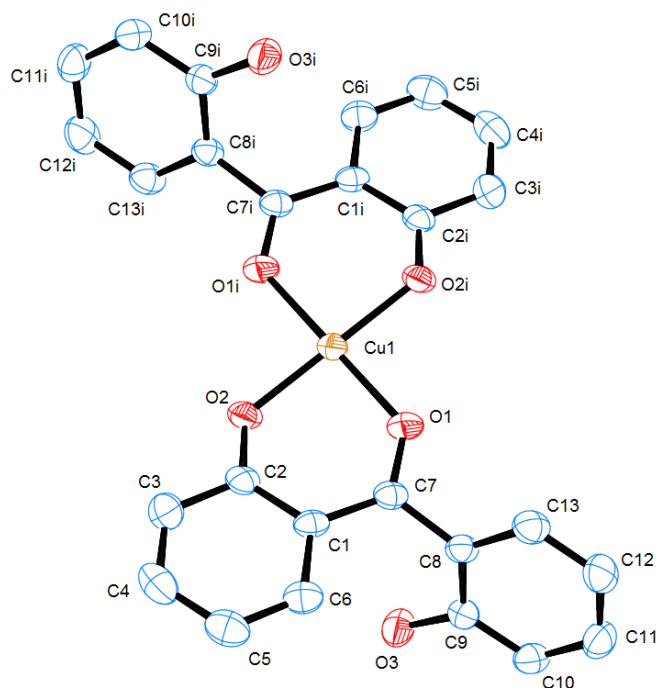


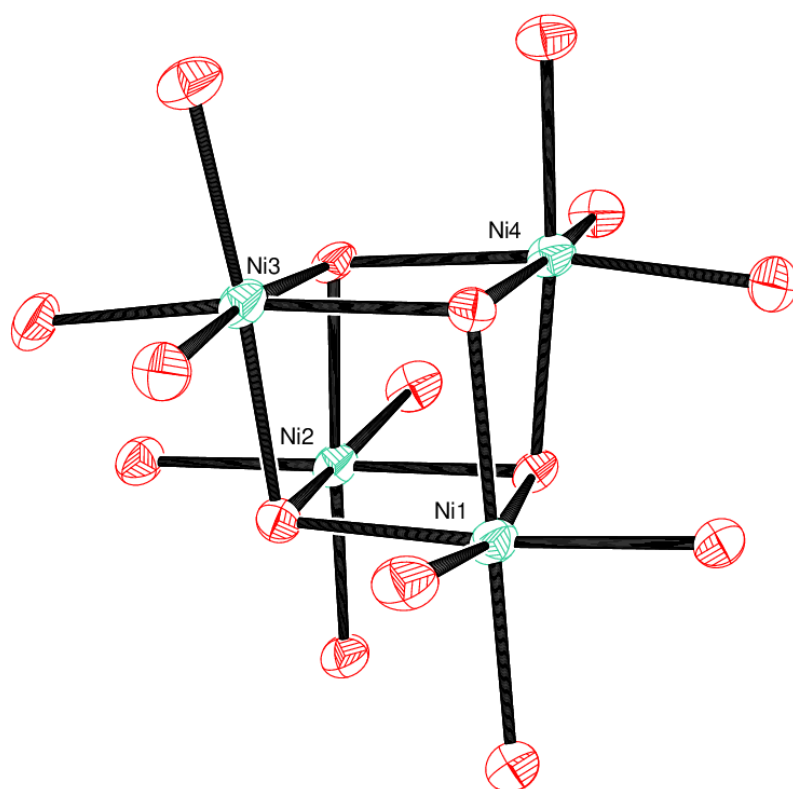
FIGURA 29. Representação Ortep do complexo Cu-22B, com elipsóides representando 50% de probabilidade, sendo os hidrogênios omitidos. Código de simetria: (i) $-x+1,-y,-z+1$.

4.7.1 Estrutura intra-molecular

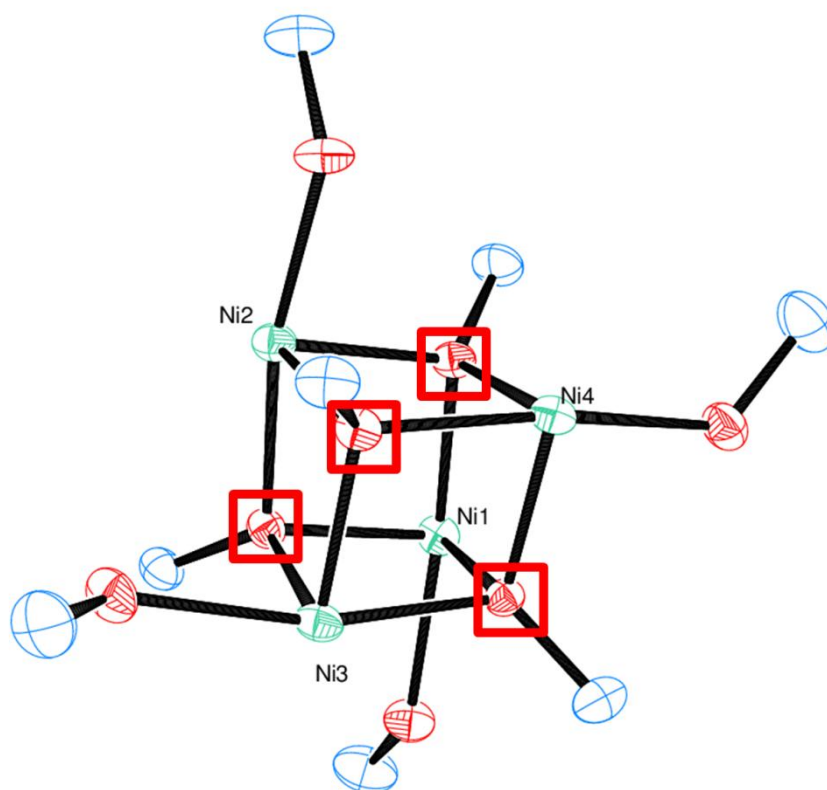
A análise das estruturas moleculares dos complexos Cu-2B, Cu-22B e Pd-2B mostra que se formam complexos na proporção 1:2 metal:ligante, todos apresentando geometria quadrado planar com os átomos metálicos ocupando o centro de inversão cristalográfico dos respectivos grupos de espaço. Portanto, a unidade assimétrica dos complexos apresenta apenas um ligante e, os átomos metálicos estão, como esperado, exatamente no plano formado pelos átomos de oxigênio que forma a esfera de coordenação.

A geometria quadrada planar é comum para complexos de Pd(II) devido à configuração d^8 apresentada por este metal no estado de oxidação (II) e seu tamanho relativamente grande quando comparado ao Ni (II) que está na primeira série de transição. Para os complexos Cu-2B e Cu-22B é provável que a natureza bidentada do ligante associada à ausência de ligantes menos volumétricos na solução de cristalização (água, DMSO, halogenetos) para coordenar axialmente o átomo de cobre tenha favorecido a geometria quadrado planar se considerarmos que os números de coordenação mais esperados para o cobre sejam o 5 e 6 conforme mostrado na Figura 3.

O complexo de Ni-2B apresenta quatro átomos de níquel na unidade assimétrica. Cada átomo de níquel está coordenado a uma benzofenona de forma bidentada sendo o número de coordenação 6 atingido com moléculas de metanol desprotonadas (Figura 30-a). Quatro dos metanولات presentes na unidade assimétrica coordena-se em ponte a três átomos de níquel, enquanto os quatro metanولات remanescentes coordenam-se individualmente aos quatro átomos de níquel, como pode ser observado mais claramente na Figura 30-b.



(a)



(b)

FIGURA 30. Representação da unidade assimétrica do complexo Ni-2B: (a) evidenciando a geometria octaédrica em torno dos átomos de níquel e (b) evidenciando as moléculas de metanolato. Os átomos de oxigênio marcados são aqueles que realizam uma ligação em ponte com os átomos de níquel.

Em resumo, a unidade assimétrica é constituída por quatro octaedros não distorcidos constituídos por quatro átomos de níquel, quatro moléculas de benzofenonas e oito metanolatos coordenados a estes átomos metálicos. As distâncias e os ângulos da geometria em torno do átomo de níquel são apresentados no anexo B. Embora o átomo de níquel no estado de oxidação +2 também tenha configuração d^8 ele preferencialmente se coordena a seis ligantes, devido seu menor tamanho, sobressaindo assim efeitos estéricos e força dos ligantes. Para este complexo ainda se pode verificar uma característica peculiar, em que os átomos de níquel participam de ligações intermetálicas formando-se um cluster pirâmidal, como mostrado na Figura 31.

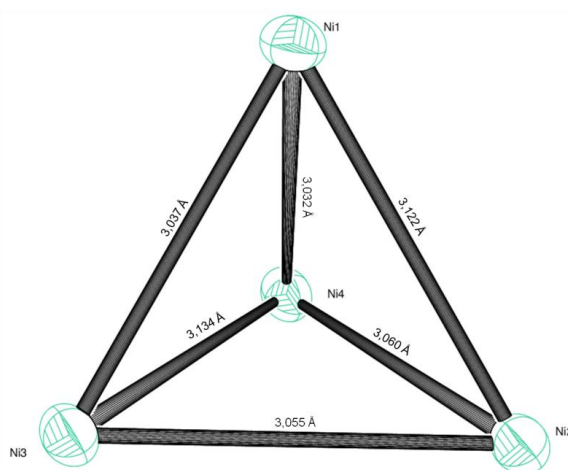


FIGURA 31. Detalhe da ligação intermetálica entre os átomos de níquel que constituem a estrutura do complexo NI-2B.

Ainda no âmbito intra-molecular, outro aspecto de grande interesse é o ângulo de torção entre os anéis. Polifenólicos exibem um amplo alvo de efeitos biológicos, como ação antibacteriana, anti-inflamatória, antitrombótica, antiviral, anticarcinogênica e vasodilatadora. Muitas destas funções têm sido atribuídas as propriedades anti-oxidantes (DORIGUETTO *et al.*, 2004) Geralmente, a elevada atividade antioxidante de substâncias fenólicas é atribuída às suas funções OH, que são potentes doadoras de H·, potencializada pela deslocalização (duplas ligações conjugadas) eletrônica neste tipo de molécula, o que confere maior estabilidade ao radical (KHANUM; SHASHIKANTH; DEEPAK, 2004). O ângulo de torção entre os anéis irá afetar diretamente nesta deslocalização eletrônica, visto que quanto maior

o ângulo, menor será a conjugação e, com isso, as atividades biológicas também podem ser afetadas.

Nos complexos quadrados planares que contêm dois ligantes 2B (nas três estruturas aqui determinadas apenas um independente por simetria) os planos que passam pelos átomos dos anéis estão inclinados um em relação ao outro com um ângulo igual a $62,62(5)^\circ$ e $67,04(3)^\circ$ para o Cu-2B e o Pd-2B, respectivamente. No complexo de Ni-2B, que possui quatro ligantes 2B, todos independentes por simetria, os ângulos observados são de $52,95(7)^\circ$, $51,08(7)^\circ$, $55,77(6)^\circ$ e $50,07(6)^\circ$. Destaca-se que para o ligante não coordenado, cuja estrutura é conhecida, este mesmo ângulo diedral é de $52,84(3)^\circ$. Portanto, para os dois complexos quadrados planos, observa-se um aumento significativo do ângulo de torção entre os dois anéis do ligante complexado em comparação ao ligante não complexado. Por outro lado, não observou-se aumento significativo desses ângulos para os quatro ligantes coordenados ao níquel em Ni-2B. Esse resultado nos leva a concluir, a princípio, que o tipo de coordenação influencia no ângulo de torção podendo potencializar os efeitos estéricos entre os hidrogênios das posições 6 e 6' (Figura 32). Como alguns autores correlacionam a maior atividade de benzofenonas à maior conjugação, evidenciada pelo menor ângulo de torção entre os anéis aromáticos, esse fato pode, em princípio, ser considerado como desvantajoso do ponto de vista antioxidante, caso a geometria do estado sólido cristalino se mantenha em meio aquoso no qual a potencial droga iria atuar.

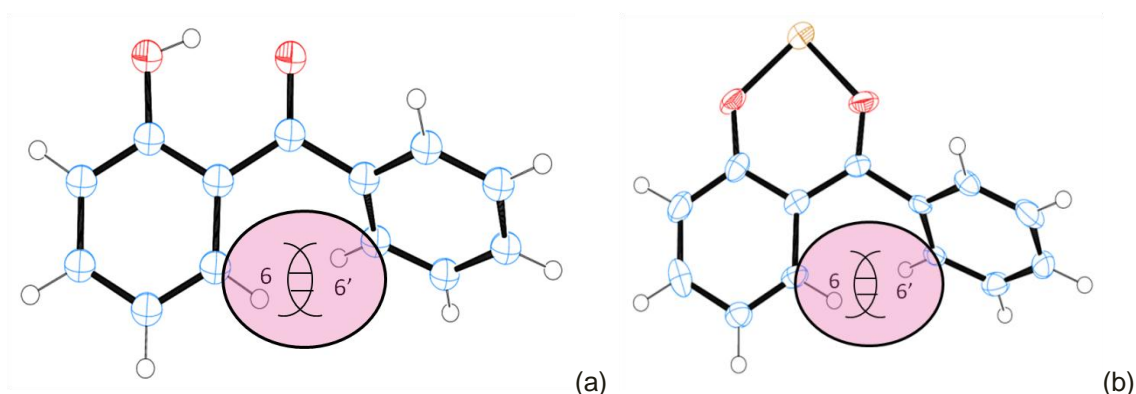


FIGURA 32. (a) Ligante 2BZF, (b) Complexo M-2B evidenciando o efeito estérico entre os hidrogênios dos átomos de carbono nas posições 6 e 6'. M = Cu, Ni ou Pd.

Analisando este aspecto geométrico no complexo quadrado planar Cu-22B, cujo ligante é bi-hidroxilado, observa-se que os anéis estão inclinados um em

relação ao outro em $70,07(5)^\circ$, valor significativamente maior que observado para a estrutura do ligante não coordenado (SHCLEMPER, 1982) que é de $45,7(4)^\circ$. Este aumento da torção dos anéis ocorre principalmente devido à perda da ligação de hidrogênio intra-molecular bifurcada que tem a carbonila como átomo aceitador das ligações de hidrogênio das duas hidroxilas presentes nas posições 2 e 2' na estrutura do ligante não coordenado. Com a coordenação do metal, uma das hidroxilas desprotona-se para se ligar ao metal e a segunda ligação de hidrogênio também não se forma com o giro do segundo anel. Isso, conseqüentemente, faz com que ocorra a perda da conjugação entre os anéis e a carbonila, prevalecendo forças repulsivas que afastam os dois anéis. Como mostrado mais adiante, a segunda hidroxila participa da estabilização do empacotamento cristalino formando ligação de hidrogênio inter-molecular. Em resumo, pode-se inferir que o aumento do ângulo de torção do complexo Cu-22B se deve 1) à perda da ligação de hidrogênio intra-molecular bifurcada envolvendo as hidroxilas na posição *orto*, 2) ao efeito estérico entre os grupos na posição 6 e 6' e, principalmente, 3) a formação de ligações de hidrogênio inter-moleculares envolvendo a hidroxila livre. As diferenças na geometria intra-molecular do ligante não complexado e do completo com Cu (II) com destaque para as ligações de hidrogênio e as repulsões nas posições 6 e 6' são mostradas na FIGURA 33.

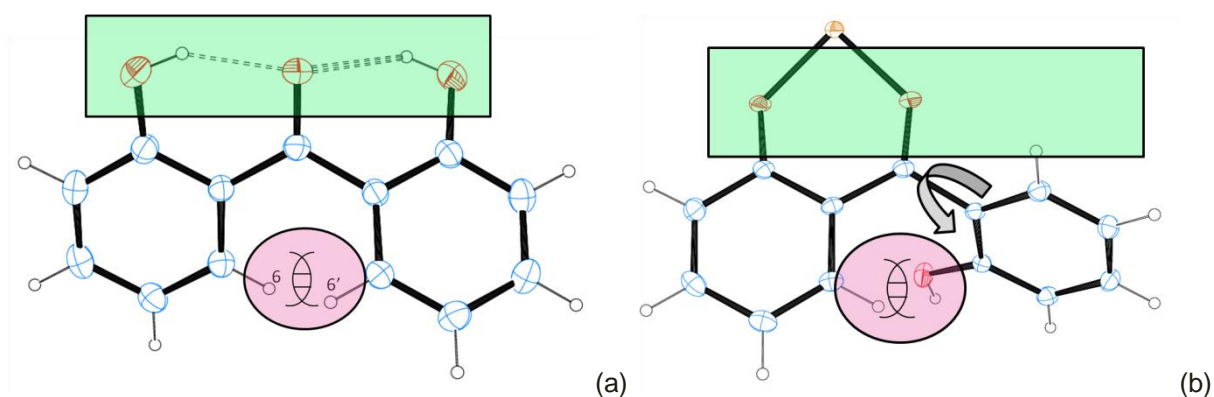


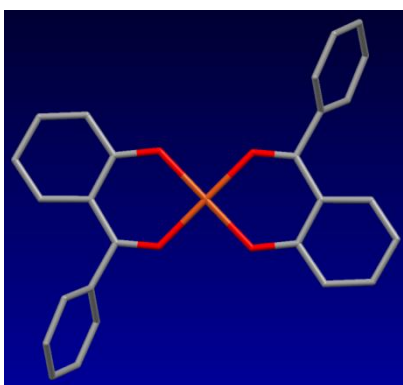
FIGURA 33. Representações ORTEP destacando (a) as ligações de hidrogênio bifurcadas envolvendo as hidroxilas nas posições 2 e 2' e a repulsão entre os grupos nas posições 2 e 2' do ligante 22-BZF não complexado e (b) do complexo Cu-22B.

As distâncias interatômicas e os ângulos de ligação dos complexos foram analisados usando o software MOGUL, uma base de dados de geometria molecular derivada do banco de dados estrutural da Cambridge (CSD). A análise da estrutura

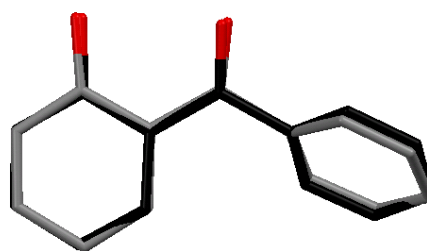
molecular dos complexos Cu-2B, Cu-22B e Pd-2B mostra que todos os comprimentos e ângulos de ligação concordam com o esperado quando comparados com fragmentos semelhantes de moléculas depositadas no CSD. Quando comparados os valores esperados e os obtidos, considerando o erro proposto, verifica-se grande semelhança entre os valores.

Para o complexo Ni-2B, o qual possui o mesmo ligante do complexo anterior, modificando somente o metal, a análise evidencia que os comprimentos e ângulos de ligação, assim como os demais complexos, não sofrem desvios, concordando com o encontrado para fragmentos semelhantes de moléculas depositadas no banco de dados.

Sobrepondo as estruturas análogas Cu-2B, Pd-2B e Cu-22B (Figura 34), pode-se verificar que os diferentes centros metálicos não provocam diferenças estruturais nos diferentes compostos, bem como a coordenação não altera significativamente a estrutura intra-molecular da 2-hidroxiacetofenona quando se compara os complexos Cu-2B e Pd-2B. Já o complexo Cu-22B difere significativamente dos complexos Cu-2B e Pd-2B. As diferenças se manifestam principalmente nos ângulos de torção entre os dois anéis dos ligantes que para o Cu-2B, Pd-2B e Cu-22B são de $62,62(5)^\circ$, $67,04(3)^\circ$ e $70,07(5)^\circ$, respectivamente. Os demais parâmetros geométricos, comprimento e ângulo de ligações, são semelhantes, como podem ser constatados no Anexo C.

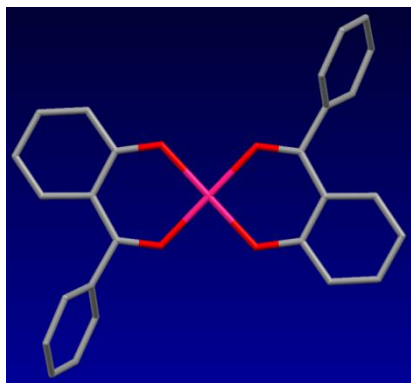


Cu-2B

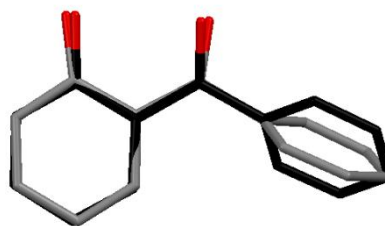


Cu-2B – estrutura em preto / 2-BZF – estrutura em cinza

Sobreposição 2BZF com Cu-2B

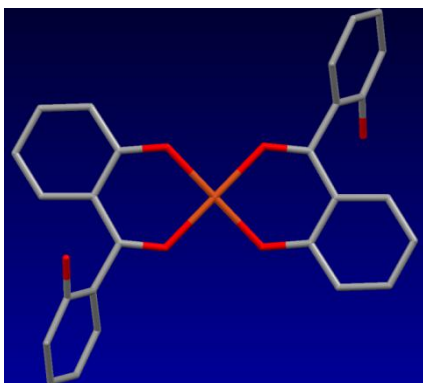


Pd-2B

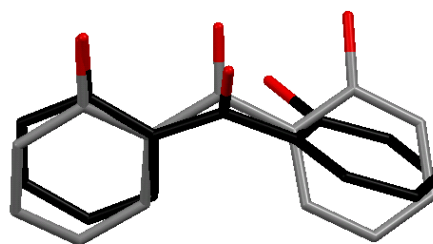


Pd-2B – estrutura em preto / 2-BZF – estrutura em cinza

Sobreposição 2BZF com Pd-2B

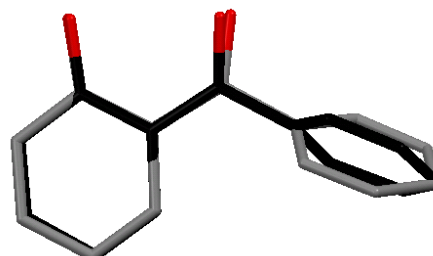


Cu-22B



Cu-22B – estrutura em preto / 22-BZF – estrutura em cinza

Sobreposição 2BZF com Pd-2B



Cu-2B – estrutura em preto / Pd-2B – estrutura em cinza

Sobreposição Cu-2B com Pd-2B

FIGURA 34. Sobreposição entre átomos homólogos dos complexos Cu-2B, Pd-2B e Cu-22B

4.7.2 Interações inter-moleculares

Analisando a estrutura cristalina dos complexos Cu-2B, Ni-2B e Pd-2B, verificou-se a ausência de ligações de hidrogênio clássicas inter e intra-moleculares, visto que a única hidroxila presente no ligante puro está desprotonada e coordenada ao átomo metálico, fazendo com que o complexo não possua nenhum doador de

ligação de hidrogênio efetivo. Portanto, o empacotamento cristalino é estabilizado por outras interações químicas. Para os complexos Cu-2B e Pd-2B, a principal força química de estabilização do empacotamento cristalino é a interação do tipo $d \cdots \pi$, que forma uma cadeia infinita ao longo do eixo b (direção [010]) da célula unitária (Figura 34-a). As distâncias entre o metal e os centróides Ct1ⁱⁱ e Ct1ⁱⁱⁱ (simetria ⁱⁱ $x, y-1, z$; ⁱⁱⁱ $-x+1, -y+1, -z+1$) são equivalentes entre si e iguais a 3,341(6) Å e 3,364(4) Å para os complexos Cu-2B e Pd-2B, respectivamente. As cadeias formadas ao longo do eixo b (Figura 35) ligam-se ao longo da direção [101] por meio de ligações de hidrogênio não-clássicas C12-H12 \cdots π -aril (Figura 36), que também se estendem ao longo do eixo b, formando uma rede 2D paralela ao plano (1 0 -1). As distâncias D-D...D e H...A para a interação C-H \cdots π são de 3,496(5) Å e 2,794(5) Å para o complexo Cu-2B e 3,501(6) Å e 2,832(5) Å para o complexo Pd-2B. As redes supramoleculares 2D paralelas a (1 0 -1) se ligam por meio de interações de Van der Waals (Figura 35).

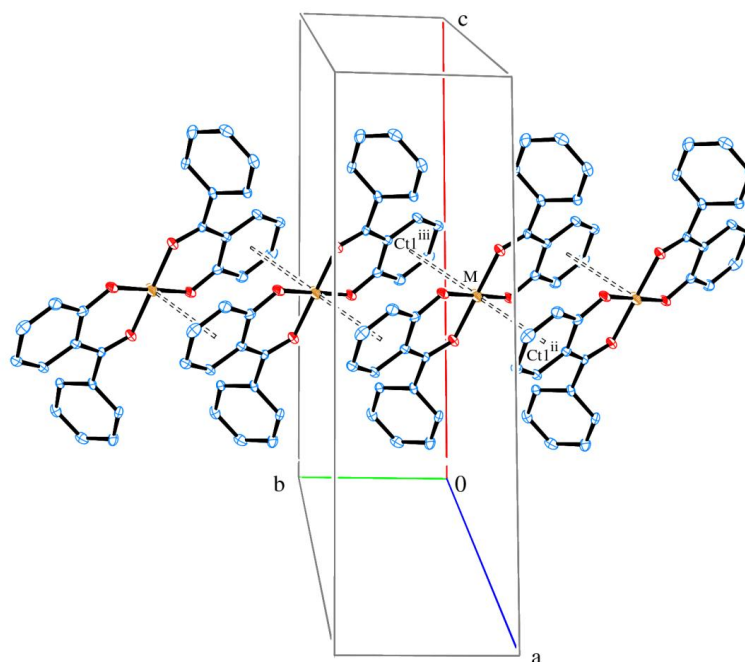


FIGURA 35. Representação ORTEP mostrando as interações $d \cdots \pi$ que estabilizam o empacotamento cristalino nos complexos ao longo da direção [010]. O empacotamento descrito é idêntico para os complexos Cu-2B e Pd-2B uma vez que são isomorfos.

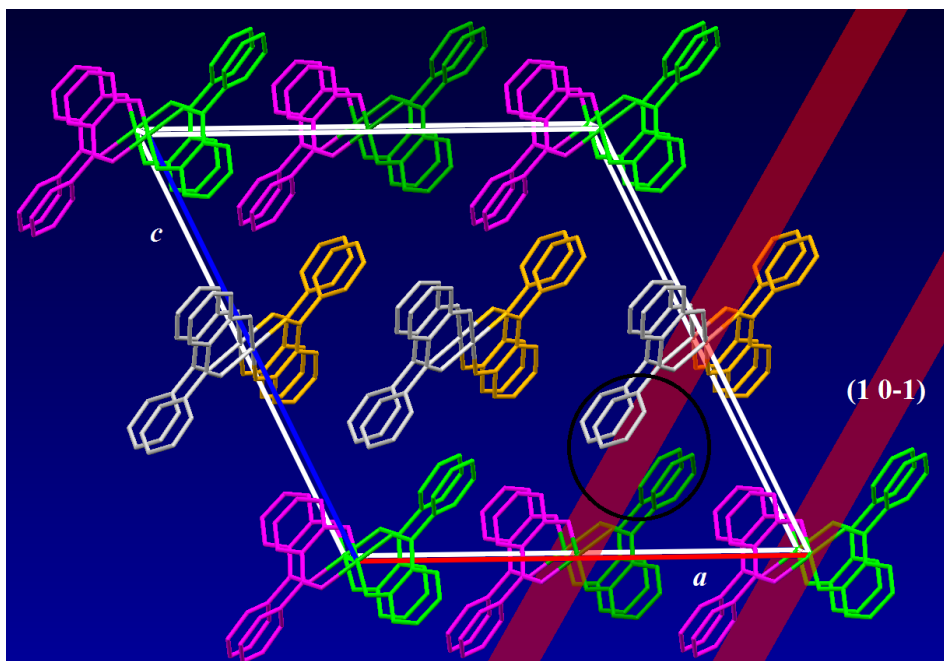


FIGURA 36. Representação Mercury mostrando o empacotamento cristalino no plano ac com destaque para as cabeças aromáticas (destaque em preto) que interagem por meio de ligações de hidrogênio não-clássicas do tipo C-H... π -aril ligando as cadeias ao longo da direção [101] e assim formando redes 2D paralelas aos planos (10-1). O empacotamento descrito é idêntico para os complexos Cu-2B e Pd-2B uma vez que são isomorfos. As cores diferenciam as moléculas mostradas na célula unitária por operação de simetria.

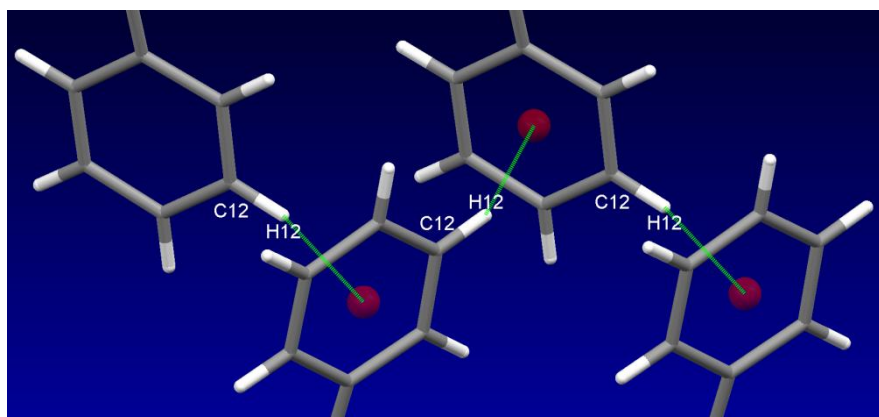


FIGURA 37. Detalhe das interações não-clássica C-H... π -aril ao longo de eixo b que ligam as moléculas ao longo da direção [101] formando redes 2D paralelas ao plano (1 0 -1). O empacotamento descrito é idêntico para os complexos Cu-2B e Pd-2B uma vez que são isomorfos.

Para o complexo Ni-2B, ao contrário do que ocorre para os demais dessa classe de ligante, não apresenta outras interações inter-moleculares senão as

típicas interações fracas de Van der Waals, estando o empacotamento cristalino representado na Figura 38.

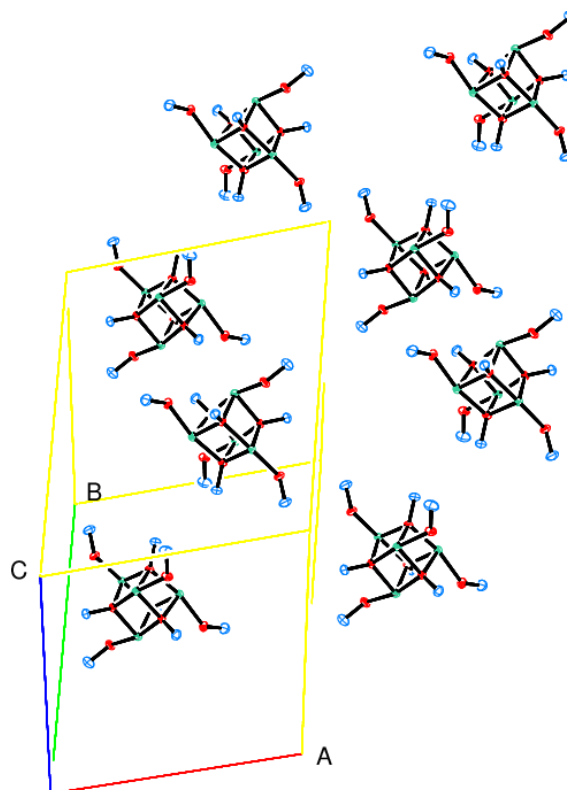


FIGURA 38. Empacotamento cristalino do composto NI-2B evidenciando somente a unidade assimétrica com as benzofenonas ausentes. Os átomos de hidrogênio foram omitidos para melhor visualização do empacotamento.

Analisando a estrutura inter-molecular do complexo Cu-22B, observa-se que o empacotamento cristalino é estabilizado por meio de interações do tipo $\pi\cdots\pi$ (Figura 39), envolvendo o anel que possui a hidroxila não-complexada, ao longo do eixo b. As cadeias formadas, por sua vez, ligam-se ao longo da direção [101] por meio de ligações de hidrogênio clássicas, envolvendo a hidroxila (O3-H3a) não complexada (grupo doador) e o oxigênio (grupo aceptor) que se desprotonou (O1) para se coordenar ao metal (Figura 40). Portanto, formam-se redes 2D, estabilizada por ligação de hidrogênio e interações $\pi\cdots\pi$, paralelas ao plano (1 0 -1). Esses frameworks 2D por sua vez estão ligados por meio de outra interação $\pi\cdots\pi$, envolvendo o segundo anel aromático, ao longo da direção [100] (Figura 39). A Figura 40 mostra o empacotamento cristalino visto ao longo do plano ac destacando os dois planos onde ocorrem as principais forças químicas que estabilizam o

empacotamento cristalino do complexo Cu-22B. A geometria da ligação de hidrogênio inter-molecular clássica, do tipo $R_4^4(48)$, formada por O3 – H3...O2, tem comprimento D ... A igual a 2,673(3) Å (onde D = doador e A = acceptor) e ângulo igual a 173,3°. A distância dos centroides dos anéis envolvidos na interação do tipo $\pi\cdots\pi$, são de 3,813(2) Å para Ct1...Ct1 (Figura 39) e de 3,873(3) Å para Ct2...Ct2 (Figura 40).

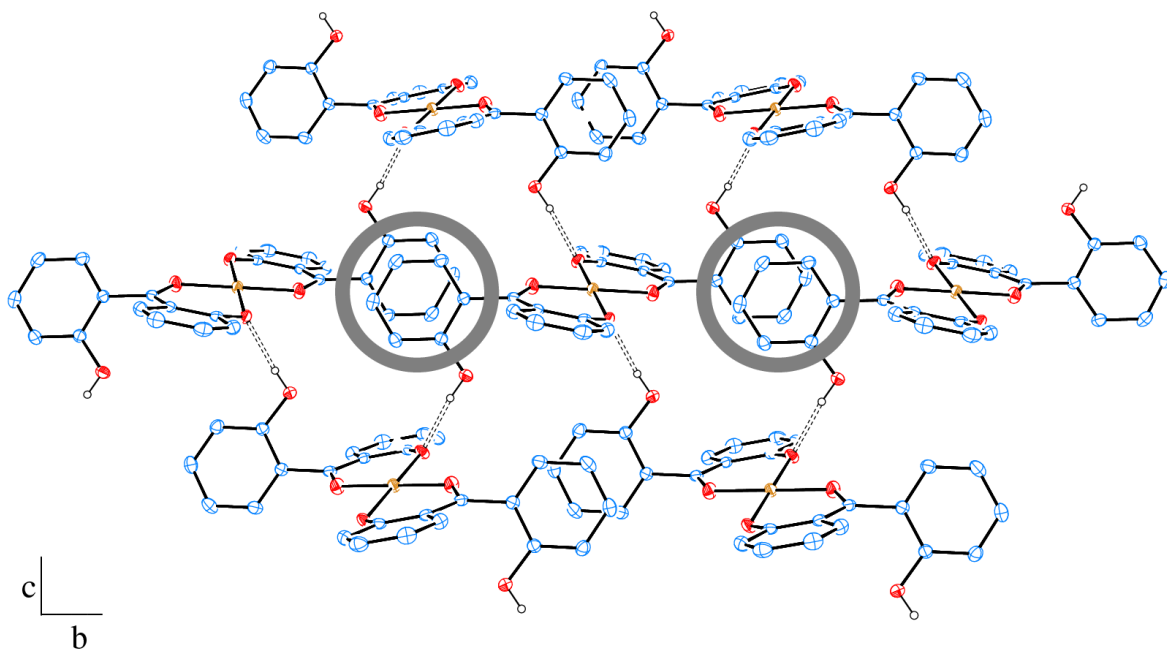


FIGURA 39. Representação ORPEP ao longo do plano (011) mostrando as interações $\pi\cdots\pi$ (círculo cinza) que foram uma cadeia 1D ao longo do eixo b. É também mostrado que as cadeias estão interligadas por meio de ligações de hidrogênio que ocorrem ao longo da direção [101].

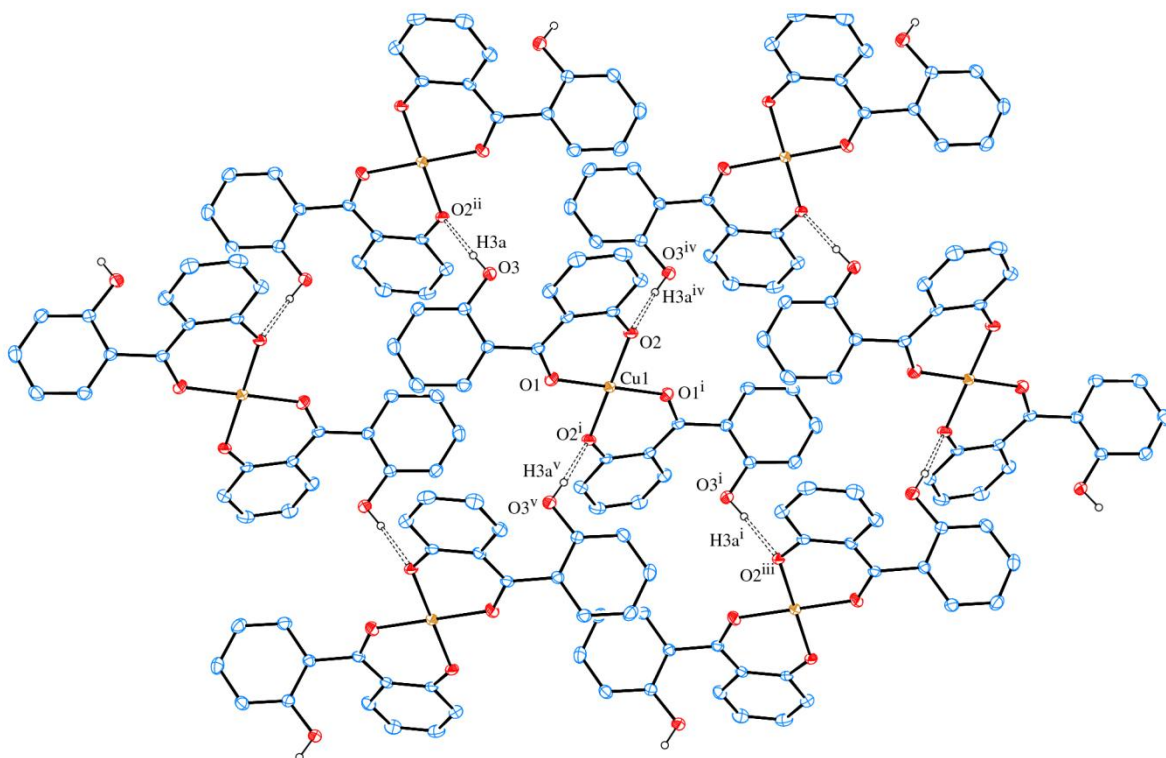


FIGURA 40. Rede 2D, estabilizado por ligações de hidrogênio clássicas, paralelo ao plano (1 0 -1). Os átomos de hidrogênio foram omitidos para melhor visualização. Códigos de simetria: ⁱ -x, -y, -z; ⁱⁱ -x, -y-1, -z; ⁱⁱⁱ x-1/2, -y+1/2, z-1/2; ^{iv} -x+1/2, y+1/2, -z+1/2; ^v x-1/2, -y-1/2, z-1/2.

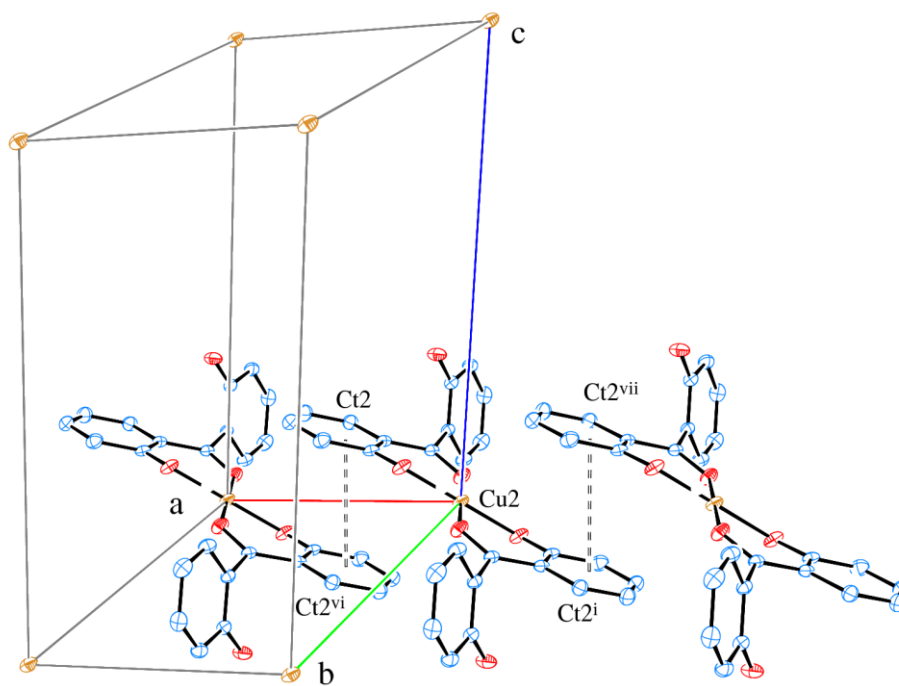


FIGURA 41. Cadeia de interações inter-molecular do tipo $\pi \cdots \pi$ que ocorrem ao longo do eixo a. Os átomos de hidrogênio foram omitidos para melhor visualização. Códigos de simetria: ⁱ -x, -y, -z; ^{vi} -x-1, -y, -z; ^{vii} x-1, y, z.

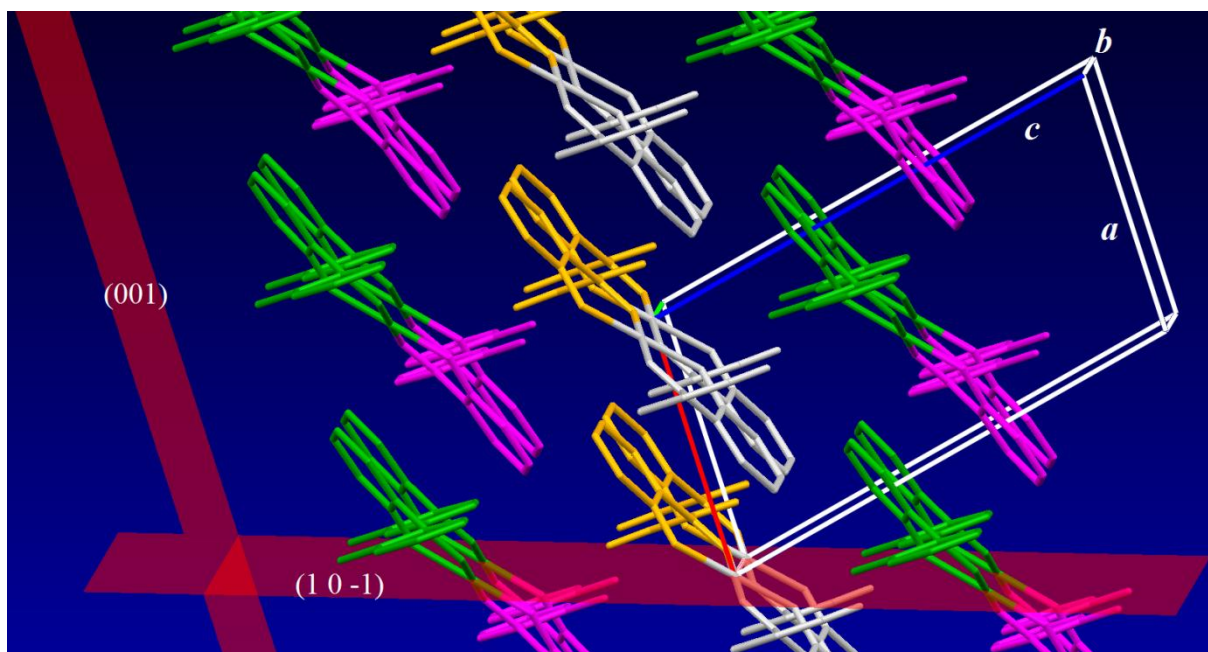


FIGURA 42. Representação do empacotamento cristalino vista ao longo do plano ac ilustrando os dois planos cristalinos paralelos aos dois principais frameworks que estabilizam a rede. As cores diferenciam as moléculas mostradas na célula unitária por operação de simetria.

5 ATIVIDADE BIOLÓGICA

5.1 Química inorgânica medicinal

Embora a Química bioinorgânica tenha suas raízes em estudos de muitos séculos, o atual fluxo de investigações é resultado de estudos realizados em meados do século XX de metaloproteínas e metaloenzimas com metais de transição em seus sítios ativos (LIPPARD, BERG, 1994). A Química Inorgânica Medicinal, também chamada Bioinorgânica Medicinal, em sua forma atual teve suas origens nos trabalhos de Paul Ehrlich, prêmio Nobel em Medicina e Fisiologia em 1908. Ehrlich foi o fundador da quimioterapia, introduziu as primeiras ideias sobre as relações estrutura-atividade e o conceito de índice terapêutico, que utilizou em complexos metálicos e fez os primeiros estudos relacionando a estrutura à atividade para compostos inorgânicos de arsênio (BERALDO, 2005).

A Química bioinorgânica envolve o estudo de espécies metálicas em sistemas biológicos (ROAT-MALONE, 2007), sendo que estes íons metálicos desempenham um papel vital em vastos e diferentes processos biológicos.

Os metais de transição podem ser considerados elementos químicos essenciais pertencentes aos grupos de elementos traços ($\text{Fe}/\text{Fe}^{\text{II}}/\text{Fe}^{\text{III}}/\text{Fe}^{\text{IV}}$, $\text{Zn}/\text{Zn}^{\text{II}}$, $\text{Cu}/\text{Cu}^{\text{I}}/\text{Cu}^{\text{II}}/\text{Cu}^{\text{III}}$) e ultra-traços ($\text{Mn}/\text{Mn}^{\text{II}}/\text{Mn}^{\text{III}}/\text{Mn}^{\text{IV}}$, $\text{Mo}/\text{Mo}^{\text{IV}}/\text{Mo}^{\text{V}}/\text{Mo}^{\text{VI}}$, $\text{Co}/\text{Co}^{\text{II}}/\text{Co}^{\text{III}}$, $\text{Cr}/\text{Cr}^{\text{III}}/\text{Cr}^{\text{VI}}$, $\text{V}/\text{V}^{\text{III}}/\text{V}^{\text{IV}}/\text{V}^{\text{V}}$, $\text{Ni}^{\text{I}}/\text{Ni}^{\text{II}}/\text{Ni}^{\text{III}}$, Cd/Cd^{2+} , $\text{Sn}/\text{Sn}^{\text{II}}/\text{Sn}^{\text{IV}}$, Pb/Pb^{2+} , Li/Li^+). Os elementos essenciais foram definidos seguindo os critérios: (1) Uma deficiência fisiológica aparece quando o elemento é removido da dieta; (2) A deficiência é aliviada com a adição do elemento na dieta; (3) Uma função biológica específica é associada ao elemento (ROAT-MALONE, 2007).

A introdução de íons metálicos como agentes terapêuticos constitui um importante ramo na Química Bioinorgânica. Seus princípios são de difícil interpretação, porque em grande parte a célula é muito complexa. Por exemplo, embora as estruturas de DNA modificados pela cisplatina (droga anti-câncer) tenham sido determinadas por difração de raios X, o conhecimento do mecanismo pelo qual os adutos DNA-platina se formam no tratamento ainda é incompleta (WANG; LIPPARD, 2005). Na Figura 43 estão apresentadas uma seleção de metais utilizados na terapia e diagnóstico humanos.

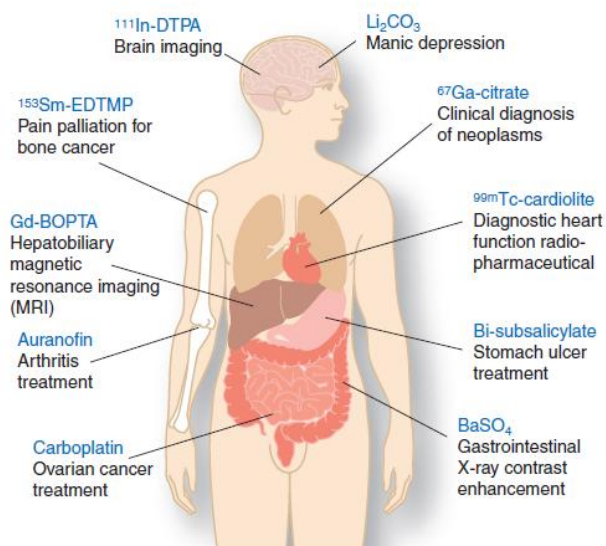


FIGURA 43. Seleção de compostos metálicos utilizados na terapia e diagnóstico de doenças humanas.

Fonte: Thompson, K.H. & Orvig, C. (2003) *Science*, **300**, 936–939.

As investigações sobre a cisplatina constituem talvez o maior sucesso da Química Inorgânica Medicinal, uma vez que a partir do uso clínico do composto, em 1978, o número de mortes de homens por tumor de testículo diminuiu cerca de 80%. Essa droga se mostrou eficiente em tumores de testículos, ovário, endométrio, pescoço, cabeça, bexiga, pulmões, linfomas, mama, esôfago, estômago e leucemia (FARREL, 1989).

Medicamentos contendo metais de transição são utilizados, há muitos anos, na profilaxia de muitas doenças. O nitrato de prata foi introduzido, em 1884, como colírio neonatal no combate a cegueira infantil sendo utilizado até os dias atuais. Em 1919, Koch fez uso de vários compostos contendo mercúrio na desinfecção de ferimentos externos (HUANG, 2005). Além destes, pode-se citar o Azul da Prússia $[\text{Fe}(\text{CN})_5\text{NO}]^{4-}$ como vasodilatador, compostos de zinco, níquel e cobre como antivirais, compostos de vanádio como mimetizadores de insulina, dentre outros.

Uma característica dos metais que os tornam tão importantes como componentes (funcionais e estruturais) dos seres vivos é sua propensão em perder elétrons facilmente formando íons com cargas positivas, que tendem a ser solúveis em fluidos biológicos. É na forma catiônica que os metais desempenham suas principais funções biológicas. Enquanto íons metálicos apresentam-se deficientes de elétrons, biomoléculas tais como proteínas e DNA são ricas em elétrons. A atração entre estas oposições de cargas conduz a uma tendência geral de "íons metálicos interagirem com moléculas biológicas". A coordenação entre biomoléculas com íons metálicos inclui a deformação do centro metálico pela biomolécula e vice-versa. Associada a esta deformação está a perda de energia estérica que é compensada pela energia da ligação que resulta da formação da ligação átomo doador de par de elétrons da biomolécula com o íon metálico (ROAT-MALONE, 2007).

Um processo celular dinâmico reside na extração de íons metálicos minerais e inserção nas biomoléculas. Para muitos íons, tais como Na^+ , Mg^{2+} , ou Zn^{2+} , a solubilidade não representa um problema e apenas concentrações na escala de milimolares são necessárias. Alguns elementos tais como ferro, entretanto, são tão insolúveis em pH fisiológico que estão indisponíveis.

Íons positivos, tais como sódio, têm acesso ao meio intracelular, através de canais e bombas especiais na membrana celular (FRAÚSTO DA SILVA, 2001). Para outros íons, existem biomoléculas que facilitam seu transporte através da membrana

celular, onde estes encontram proteínas transportadoras específicas. Existem ainda vários outros mecanismos pelos quais a célula pode captar e concentrar um íon metálico específico em seu ambiente.

5.2 Inflamação e anti-inflamatórios

A inflamação é uma resposta imune não específica para estímulos destrutivos (MACLEOD, 1977), e embora faça parte dos mecanismos defensivos contra inúmeras agressões, em muitos casos também pode causar danos ao organismo (BOGLIOLO, 2009). É caracterizada por reação de diversos vasos sanguíneos, acumulando fluidos e apresentando leucócitos hábeis na diluição e isolamento de agentes lesivos (RANG, 2004). Os agentes inflamatórios são constituídos por diferentes agressões físicas, químicas e biológicas, agindo nos tecidos e promovendo uma resposta imediata de alarme as quais induzem a liberação de moléculas mediadoras da inflamação. O reconhecimento inicial da infecção é mediada por macrófagos residentes no tecido, levando à produção de uma variedade de mediadores inflamatórios, incluindo quimiocinas, citocinas e produtos de cascatas proteolíticas. O efeito principal e mais imediato destes mediadores é a formação de um exsudado inflamatório local (POBER; SESSA, 2007).

A etiologia da inflamação tem sido objeto de muita pesquisa e debate há vários anos (ARRIGONI-MARTELLI, 1985; RAINSFORD; BRUNE; WHITEHOUSE, 1981; VANE; FERREIRA, 1978). Os modelos experimentais de inflamações contribuíram de forma significativa para aumentar o conhecimento de tal processo. Nestes, a inflamação é produzida por agentes simples, que agem em órgãos nos quais é fácil a avaliação qualitativa e quantitativa dos diferentes fenômenos ou momentos da inflamação (HENRIQUEZ, 1987). Um dos modelos experimentais de estudo de inflamação e fármacos potencialmente anti-inflamatórios muito utilizado é o de inflamação induzida na pata do rato pelo calor ou irritante químico, sendo a carragenina a substância química mais usada nesse tipo de experimento (DI ROSA; GIROUD; WILLOUGHBY, 1971). A carragenina é um polissacarídeo extraído de

algas, que induz resposta inflamatória local mensurável. Apresenta duas fases inflamatórias e uma terceira não característica. Na primeira hora, logo após injeção da carragenina, há aumento da permeabilidade vascular mediada por histamina e serotonina. Na segunda, o aumento da permeabilidade é resultado da liberação de cininas e na terceira hora, o mesmo ocorre devido à ação das prostaglandinas (SILVA, 1985).

Os agentes utilizados na terapêutica anti-inflamatória constituem um grupo variado de drogas que diferem pela estrutura química, utilização clínica e toxicológica (SHI, 1999). As drogas anti-inflamatórias e analgésicas são uma classe de drogas contra febre e dor, inflamação e reumatismo. Eles podem ser divididos em três classes: anti-inflamatórios não esteroidais (não hormonais) - NSAIDS, em que as propriedades anti-inflamatórias estão associadas a efeitos antiálgicos e antitérmicos; anti-inflamatórios esteroidais (hormonais), que são utilizados em casos de processos inflamatórios que respondem mal aos agentes do grupo anterior, podendo levar a um comprometimento sistêmico amplo; e outros anti-inflamatórios, sendo as drogas utilizadas no tratamento da gota (SHI, 1999). A aspirina foi o primeiro anti-inflamatório não esteroidal de uso clínico e depois dela a série de NSAIDS expandiu para mais de mil espécies.

5.3 Atividade anti-inflamatória dos complexos de cobre (II)

Os testes anti-inflamatórios foram realizados em colaboração com a Profa. Maria Elisa C. Moreira no Laboratório de Fisiologia da Universidade Federal de Alfenas, utilizando o modelo experimental edema de pata induzido em camundongos por carragenina. Os testes foram realizados somente para os complexos de cobre (II) visto que esta atividade vem sendo largamente relatada na literatura para complexos deste metal.

O teste de edema de pata foi induzido pela injeção de 0,04 mL de carragenina (2% p/v) em salina estéril e administrada na região subplantar da pata direita de camundongos swiss machos com peso médio 30 g (n = 6). A inflamação induzida por carragenina em patas de camundongos representa um modelo clássico de formação de edema e hiperalgesia, quem é extensivamente utilizado no desenvolvimento de drogas anti-inflamatórias não esteroidais. Uma hora antes da

injeção de carragenina, os compostos isolados, 2BZF, 22BZF, CU-2B e CU-22B foram administrados (v.o.) nas doses de 1, 3, 5 e 10 mg/kg. O grupo controle recebeu 10 mL/kg de salina (v.o.) e como controle positivo do teste foi utilizado a indometacina (10 mg/kg, v.o.). Antes da administração da carragenina, após uma, duas, três e quatro horas da administração da carragenina, cada pata do animal foi imersa até a região tíbio-társica com o uso de um pletismômetro.

As soluções dos complexos de cobre (II) tendo como ligantes benzofenonas poliidroxiadas foram preparadas, solubilizando-se 6 mg de cada substância em 6 mL em carboximetilcelulose (10%), comumente denominado CMC, para as dosagens de 10 mg/kg. As demais dosagens foram feitas a partir da diluição desta. Nas dosagens de 5 mg/kg, pegou-se 1,25 mL da solução inicial e diluiu em CMC até volume final de 2,5 mL. Nas dosagens de 3 mg/kg, a alíquota utilizada foi de 0,75 mL para um volume final de 2,5 mL e, por fim, nas dosagens de 1 mg/kg a alíquota retirada foi de 0,25 mL para um mesmo volume final.

Os resultados foram demonstrados através do erro médio padrão. Sendo a análise de variância (ANOVA) seguida do teste de Student Newman-Keuls utilizada para medir o grau de significância ($p < 0,05$).

O teste do edema de pata de rato induzido por carragenina para o ligante puro 2BZF apresentou resultados significativos ($p < 0,001$) pela comparação entre grupo controle (solução salina a 0,9%) e os grupos tratados com o ligante (1, 3, 5 e 10mg/kg). Este composto produziu inibição no pico máximo do edema (3h) de 51, 50, 63 e 45% (Newnan-Keuls; $F_{5,35} = 42,85$), todos relacionados ao grupo controle. Entretanto, a indometacina (10 mg/kg) produziu uma inibição do edema de 77% na terceira hora ($p < 0,001$; Newnan-Keuls), como pode ser verificado na Figura 44.

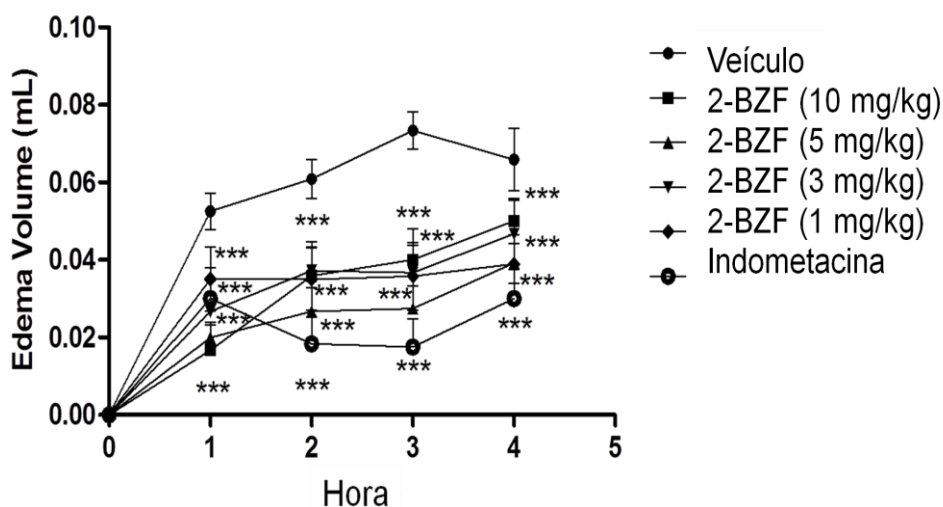


FIGURA 44. Edema de pata induzido por 2% (0,04 mL) de carragenina. Grupo controle negativo tratado com 1 mL de CMC (10%) representados por (●); grupo controle positivo tratado com 1 mL contendo 10 mg.kg⁻¹ de Indometacina (●); grupo teste tratado com 1mg.kg⁻¹ de 2BZF (◆); teste tratado com 3mg.kg⁻¹ de 2BZF (▼); teste tratado com 5mg.kg⁻¹ de 2BZF (▲); teste tratado com 10mg.kg⁻¹ de 2BZF (■). Cada ponto representa média ± EPM (erro padrão da média) de n = 6/grupo. *** p<0,001; teste de Newman-Keuls.

Já a análise do complexo CU-2B, pelo mesmo teste mostrou que esta substância nas doses de 1, 3, 5 e 10 mg/kg, foram capazes de inibir o processo inflamatório em 61, 47, 61, 52 % na terceira hora (p<0,001, Newman-Keuls). A indometacina (controle positivo) foi capaz de inibir o processo inflamatório em 76 % na terceira fase (p<0,001, Newman-Keuls; F_{5,35}=34,50), como mostra a Figura 45.

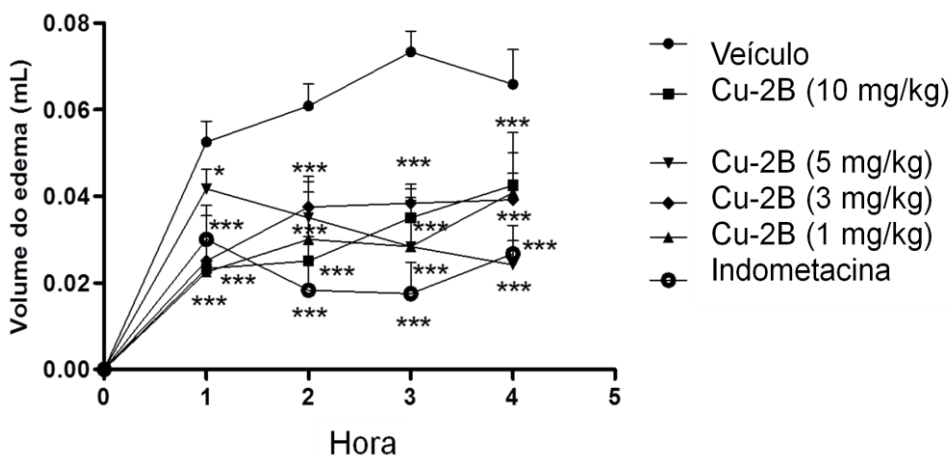


FIGURA 45. Edema de pata induzido por 2% (0,04 mL) de carragenina. Grupo controle negativo tratado com 1 mL de CMC (10%) representados por (●); grupo controle positivo tratado com 1 mL contendo 10 mg.kg⁻¹ de Indometacina (●); grupo teste tratado com 1mg.kg⁻¹ de Cu-2B (▲); teste tratado com 3mg.kg⁻¹ de Cu-2B (◆); teste tratado com 5mg.kg⁻¹ de Cu-2B (▼); teste tratado com 10mg.kg⁻¹ de Cu-2B (■). Cada ponto representa média ± EPM (erro padrão da média) de n = 6/grupo. *** p<0,001; teste de Newman-Keuls.

com 1 mL contendo 10 mg.kg^{-1} de Indometacina (●); grupo teste tratado com 1 mg.kg^{-1} de CU-2B (◆); teste tratado com 3 mg.kg^{-1} de CU-2B (▼); teste tratado com 5 mg.kg^{-1} de CU-2B (▲); teste tratado com 10 mg.kg^{-1} de CU-2B (■). Cada ponto representa média \pm EPM (erro padrão da média) de $n = 6/\text{grupo}$. *** $p < 0,001$; teste de Newman-Keuls.

Fazendo uma análise comparativa entre as duas substâncias, na terceira hora, pode-se perceber que a atividade biológica de ligante puro e complexo não se diferencia estatisticamente, no entanto, apresentam atividade anti-inflamatória significativa, ainda que menor que a indometacina.

O estudo da atividade anti-inflamatória do ligante puro 22BZF revelou que, nas doses de 1, 3, 5 e 10 mg/kg, o ligante foi capaz de inibir o processo inflamatório em 58, 57, 66, 39 %, respectivamente, na terceira hora ($p < 0,001$, Newman-Keuls), sendo que a indometacina (controle positivo) foi capaz de inibir o processo inflamatório em 77 % neste mesmo período ($p < 0,001$, Newman-Keuls; $F_{5,35}=31,12$) (Figura 46).

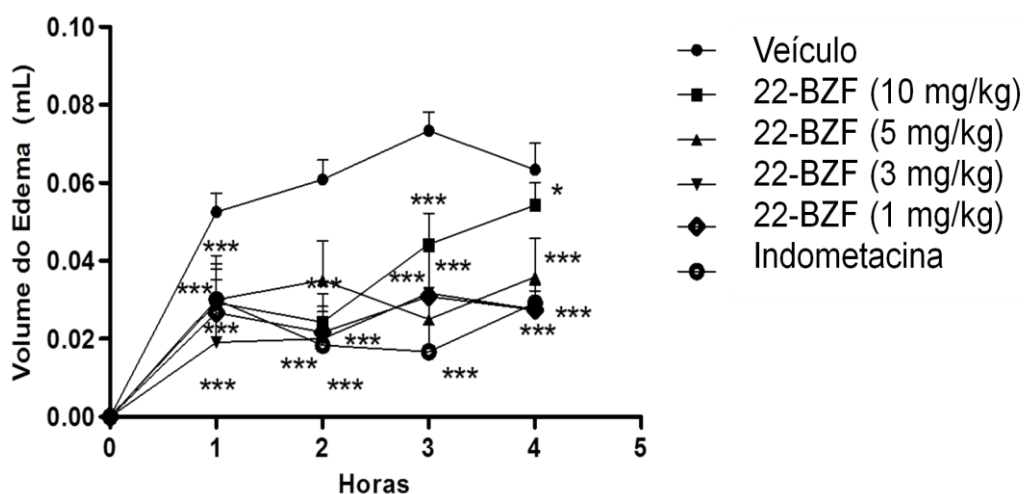


FIGURA 46. Edema de pata induzido por 2% (0,04 mL) de carragenina. Grupo controle negativo tratado com 1 mL de CMC (10%) representados por (○); grupo controle positivo tratado com 1 mL contendo 10 mg.kg^{-1} de Indometacina (●); grupo teste tratado com 1 mg.kg^{-1} de 22BZF (◆); teste tratado com 3 mg.kg^{-1} de 22BZF (▼); teste tratado com 5 mg.kg^{-1} de 22BZF (▲); teste tratado com 10 mg.kg^{-1} de 22BZF (■). Cada ponto representa média \pm EPM (erro padrão da média) de $n = 6/\text{grupo}$. *** $p < 0,001$; teste de Newman-Keuls.

O efeito anti-inflamatório do complexo CU-22B foi avaliado nas doses de 1, 3, 5 e 10 mg/kg e a inibição do edema foi observada em todas as doses, sendo que

a dose de 1 mg/kg inibiu 15 % ($p < 0,05$), e doses de 3, 5 e 10 mg/kg inibiram 42, 66 e 70 % ($p < 0,001$; $F_{5,35} = 51,70$) em relação ao controle. A indometacina reduziu o edema de pata em 77% (FIGURA 47).

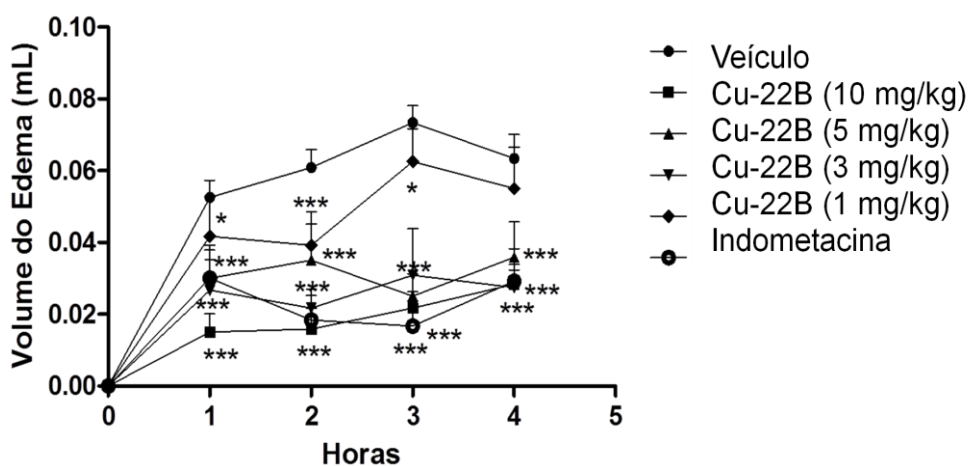


FIGURA 47. Edema de pata induzido por 2% (0,04 mL) de carragenina. Grupo controle negativo tratado com 1 mL de CMC (10%) representados por (●); grupo controle positivo tratado com 1 mL contendo 10 mg.kg⁻¹ de Indometacina (●); grupo teste tratado com 1mg.kg⁻¹ de CU-22B (◆); teste tratado com 3mg.kg⁻¹ de CU-22B (▼); teste tratado com 5mg.kg⁻¹ de CU-22B (▲); teste tratado com 10mg.kg⁻¹ de CU-22B (■). Cada ponto representa média ± EPM (erro padrão da média) de n = 6/grupo. *** $p < 0,001$; teste de Newman-Keuls.

Fazendo uma análise comparativa entre o ligante puro 22 BZF e o seu complexo CU-22B, verifica-se que ambos obtiveram uma diferença entre a inibição da atividade anti-inflamatória na terceira hora. O tratamento com a dose de 10 mg/kg do complexo demonstrou uma inibição 50% maior que ao tratamento com o ligante puro, conforme Figura 48.

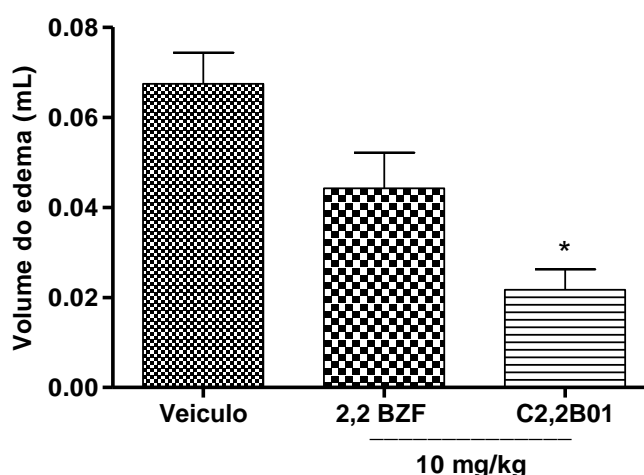


FIGURA 48. Gráfico comparativo entre a inibição da inflamação obtida pela administração do ligante puro (22BZF) e do complexo (CU-22B).

Fazendo uma análise comparativa somente entre os ligantes puros 2BZF e 22BZF, nas doses 1, 3, 5 e 10 mg/kg, pode-se observar uma atividade semelhante entre ambos, no entanto 22BZF apresentando uma atividade superior a 2BZF em todas as dosagens, exceto em 10 mg/kg. Essa pequena acentuação de potencial anti-inflamatório de 22BZF com relação a 2BZF pode ser atribuída a presença de duas ligações de hidrogênio intra-moleculares no primeiro, o que leva a um reduzido ângulo de torção e, conseqüentemente, uma maior deslocalização eletrônica entre os anéis acentuando também a atividade anti-oxidante do mesmo, como discutido no capítulo 3. Na Figura 49 está apresentado um gráfico comparando a atividade dos ligantes em suas diferentes dosagens.

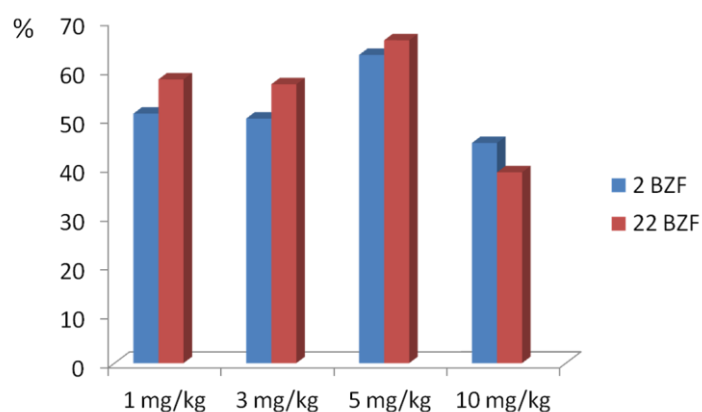


FIGURA 49. Comparação da atividade anti-inflamatória na terceira hora dos ligantes 2BZF e 22BZF.

Da mesma forma, comparando os complexos CU-2B e CU-22B, nas doses 1, 3, 5 e 10 mg/kg, pode-se observar uma atividade anti-inflamatória extremamente acentuada do complexo CU-2B quando comparado ao CU-22B na dose de 1 mg/kg. Nas demais dosagens as respostas frente às drogas podem ser consideradas semelhantes em 3 e 5 mg/kg e melhor para CU-22B em 10 mg/kg, sendo nesta dosagem a resposta equivalente a da indometacina. Pode-se atribuir a maior atividade de CU-2B ao ângulo de torção do ligante complexado, este sendo menor que o apresentado para o ligante complexado em CU-22B, devido a efeitos estéricos, como discutido no capítulo 3. Na Figura 50 está apresentado um gráfico comparando a atividade dos complexos em suas diferentes dosagens.

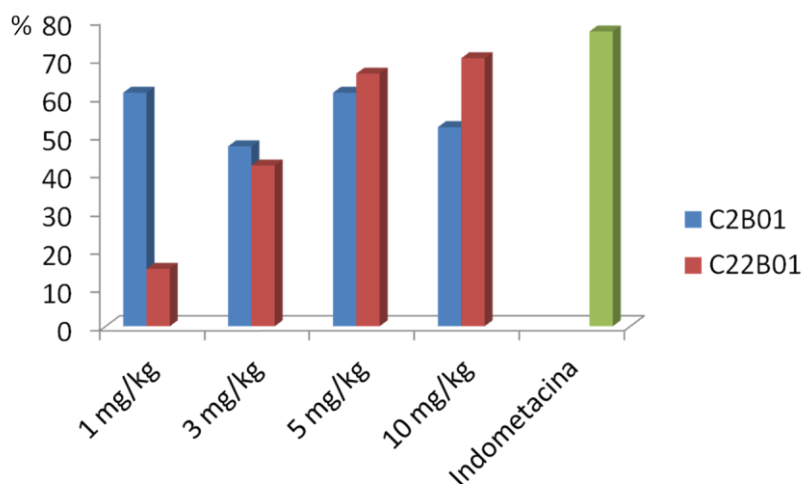


FIGURA 50. Comparação da atividade anti-inflamatória na terceira hora dos ligantes CU-2B e CU-22B.

5.4 Atividade anti-microbiana dos complexos de Cu(II), Ni(II) e Pd(II)

Os testes microbiológicos foram realizados no Laboratório de Microbiologia da Universidade Federal de Alfenas em colaboração com a Prof. Amanda Latércia Tranches Dias.

As determinações do perfil de sensibilidade da concentração inibitória mínima, concentração bactericida mínima e concentração fungicida mínima foram realizadas de acordo com a metodologia de microdiluição em caldo RPMI 1640 para

fungos conforme documento M27A3 (CLSI, 2008) e microdiluição em caldo Mueller Hinton para bactérias conforme documento M7A6 (CLSI, 2003).

Todos os complexos de Cu (II), Ni (II) e Pd (II), bem como seus ligantes puros foram analisados. Os derivados foram solubilizados em DMSO, sendo estas soluções diluídas 100x no meio de cultura utilizado no ensaio, reduzindo a concentração final do solvente para 1%. O DMSO nesta concentração e sem os derivados foi utilizado no ensaio como controle da diluição. Os derivados foram testados em 10 concentrações ($\mu\text{g/mL}$): 100; 62,5; 31,2; 15,6; 7,8; 3,9; 1,95; 0,48; 0,24; 0,06.

Os ensaios foram realizados sobre fungos e bactérias padrões da **American Type Culture Collection (ATCC)**.

Os microrganismos escolhidos são oportunistas e patogênicos e muitos estão associados a infecções superficiais, infecções profundas, sendo que os fungos do gênero *Candida* e as bactérias *Staphylococcus aureus* e *Pseudomonas aeruginosa* estão entre os principais agentes associados a infecções hospitalares. Ressalta-se que o fungo *Candida krusei* apresenta resistência intrínseca ao fluconazol e o fungo *Candida glabrata* apresenta sensibilidade diminuída ao anti-fúngico fluconazol, um dos mais utilizados em esquemas terapêuticos em ambientes hospitalares. Quanto ao fungo *Cryptococcus neoformans*, destaca-se o fato de ser considerado um dos principais fungos agentes de micoses oportunistas, tais como meningites, em pacientes imunodeprimidos, principalmente, transplantados e portadores de HIV.

Os fungos utilizados foram: *Candida albicans* (ATCC09548); *Candida glabrata* (ATCC90030); *Candida krusei* (ATCC6258); *Candida parapsilosis* (ATCC69548); *Candida tropicalis* (ATCC750); *Cryptococcus neoformans* (HNR 41).

As bactérias Gram positivas utilizadas foram: *Staphylococcus aureus* (ATCC 6538); *Streptococcus pyogenes* (ATCC 19615); *Salmonella typhimurium* (ATCC 14028); *Salmonella epidermidis* (ATCC 12228).

As bactérias Gram negativas utilizadas foram: *Escherichia coli* (ATCC 25922); *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 9027); *Proteus mirabilis* (ATC 25933).

Os meios de cultura RPMI 1640 e Mueller Hinton acrescidos de DMSO nas mesmas concentrações finais propostas para os derivados foram utilizados como controle negativo. As drogas padrões utilizadas como controle positivo no foram o

anti-fúngico fungicida Anfotericina B (nas concentrações em $\mu\text{g/mL}$: 8; 4; 2; 1; 0,5; 0,25; 0,12; 0,06; 0,03; 0,015), o anti-fúngico fungistático Fluconazol (nas concentrações em $\mu\text{g/mL}$: 64; 32; 16; 8; 4; 2; 1; 0,5; 0,25; 0,125; 0,0625; 0,03125) e o antibiótico bacteriostático cloranfenicol (nas concentrações em $\mu\text{g/mL}$: 250; 125; 62,5; 31,2; 15,6; 7,8; 3,9; 1,95; 0,975; 0,487). Os ensaios foram realizados em duplicata.

Os pontos de corte para as drogas padrões são:

Anti-fúngico	Sensibilidade	Sensibilidade intermediária	Resistência
Fluconazol	$\text{CIM} \leq 8 \mu\text{g/mL}$	CIM entre (16-32) $\mu\text{g/mL}$	$\text{CIM} \geq 64 \mu\text{g/mL}$
Anfotericina B	$\text{CIM} \leq 2 \mu\text{g/mL}$	Não há	$\text{CIM} > 2 \mu\text{g/mL}$

Nenhum dos compostos testados apresentaram ação bacteriostática ou bactericida.

Para o ligante 2BZF, bem como seus complexos de Cu(II) – CU-2B e de Pd(II) – Pd-2B, os testes microbiológicos não mostraram atividade anti-microbiana sobre os fungos e bactérias estudadas. No entanto o complexo de Ni(II) – NI-2B apresentou uma atividade fungistática sobre os fungos *A. C. tropicalis*, *B. C. glabrata* e *F. C. neoformans*, como mostrado na Tabela 8.

Os complexos CU-2B e Pd-2B mostraram iguais resultados frente aos testes. Essa semelhança pode estar associada à analogia de suas estruturas quadrado planares que possui características geométricas muito semelhantes. Já o complexo NI-2B, como foi visto no capítulo 3, possui uma estrutura muito peculiar para a Química inorgânica, já que possui vários núcleos metálicos estando estes realizando ligações intermetálicas. Esta diferença estrutural marcante, pode ter influenciado na atividade diferenciada deste complexo. Sabe-se que os principais alvos de ação de agentes anti-fúngicos são a biossíntese de ergosterol ou a modificação deste esteróide. A estrutura octaédrico do complexo NI-2B, bem como a presença de moléculas de metanol inclusas na esfera de coordenação pode ter favorecido para a maior atividade deste composto quando comparado aos complexos de geometria quadrado planar. Estudos teóricos de relação atividade

estrutura serão realizados a fim de ter melhor compreensão do mecanismo de ação das substâncias estudadas.

Para o ligante 22BZF o teste microbiológico revelou uma ação fungistática sobre os fungos *A. C. tropicalis* e *F. C. neoformans*, enquanto o complexo CU-22B revelou uma ação maximizada sobre estes fungos quando comparado ao ligante puro, bem como apresentou uma atividade fungicida sobre o fungo *C. krusei*, o qual apresenta resistência intrínseca aos anti-fúngicos Fluconazol e Anfotericina. O complexo NI-22B apresentou uma atividade fungistática sobre os microorganismos *A. C. tropicalis*, *B. C. glabrata* e *F. C. neoformans*, enquanto que o complexo Pd-22B atuou de forma fungistática somente sobre o fungo *A. C. tropicalis*, como mostrado na Tabela 9.

Observa-se ainda que o fungo *C. C. krusei* é bioresistente aos fungicidas utilizados no grupo controle, Fluconazol e Anfotericina, sendo estes amplamente difundidos no mercado farmacêutico para tratamento de doenças causadas pelo fungo *Cândida albicans*. Sabe-se que o Fluconazol e a Anfotericina B agem inibindo a biossíntese do ergosterol ou modificando este esteróide, sendo assim, pode-se inferir que o composto CU-22B tem uma via de ação diferente da utilizada por tais fungicidas. Além disto, verifica-se que este complexo tem uma maior ação sobre o fungo, fato provado pela menor concentração de droga utilizada para se alcançar IC50 e/ou IC100.

TABELA 7. Ação fungistática do complexo Cu-2B, Ni-2B e Pd-2B comparada a grupos controle

FUNGOS	Fluconazol IC50(µg/mL)	Anfotericina B IC100(µg/mL)	2BZF		CU-2B		NI-2B		Pd-2B	
			IC50	IC100	IC50	IC100	IC50	IC100	IC50	IC100
<i>A.C.tropicalis</i>	4	1	*	*	*	*	100	-	*	*
<i>B.C.glabrata</i>	1	2	*	*	*	*	-	100	*	*
<i>F.C.neoformans</i>	4	1	*	*	*	*	100	-	*	*

* Não apresentou atividade - Não foi realizado

TABELA 8. Ação fungistática do complexo Cu-22B, Ni-22B e Pd-22B comparada a grupos controle

FUNGOS	Fluconazol IC50(µg/mL)	Anfotericina B IC100(µg/mL)	22BZF		CU-22B		NI-22B		Pd-22B	
			IC50	IC100	IC50	IC100	IC50	IC100	IC50	IC100
<i>D.C. albicans</i>	1	2	31,2	100	-	100	*	*	*	*
<i>C. krusei</i>	Resistente	4	*	*	-	62,5	*	*	*	*
<i>C. parapsilosis</i>	2	2	*	*	-	100	*	*	*	*
<i>A.C.tropicalis</i>	4	1	*	*	15,6	100	62,5	100	62,5	-
<i>B.C.glabrata</i>	1	2	*	*	*	*	62,5	-	*	*
<i>F.C.neoformans</i>	4	1	31,2	62,5	62,5	100	31,2	62,5	*	*

* Não apresentou atividade - Não foi realizado IC50

6 CONCLUSÃO

Foram sintetizados seis complexos, Cu-2B, Cu-22B, Ni-2B, Ni-22B, Pd-2B e Pd-22B, sendo eles complexos de Cu(II), Ni(II) e Pd(II) tendo como ligantes as moléculas orgânicas 2-hidroxibenzofenona e 2,2'-di-hidroxibenzofenona. Os produtos de síntese foram confirmados por meio de técnicas espectroscópicas de caracterização.

As estruturas cristalinas dos complexos Cu-2B, Cu-22B, Ni-2B, Ni-22B e Pd-2B foram determinadas por difração de raios X por monocristal. Verificou-se que os complexos Cu-2B e Pd-2B apresentam o fenômeno de isomorfismo, apresentando estrutura cristalina e geometrias intra e intermoleculares muito semelhantes. Com exceção do complexo Ni-2B, que apresentou o níquel em coordenação octaédrica, todos os demais complexos apresentaram o metal coordenado na geometria quadrado planar com uma relação metal:ligante de 1:2. Verificou-se também que a complexação do ligante 2,2'-di-hidroxibenzofenona aos metais modifica o ângulo de torção entre os dois anéis aromáticos presentes no ligante.

Foram realizados testes anti-inflamatório, anti-microbiano e anti-tumoral nos complexos sintetizados, sendo observadas atividades promissoras. Dentre os complexos descritos, pode-se destacar a atividade do CU-22B, que possui uma atividade anti-inflamatória 50% mais acentuada quando comparada ao ligante puro e uma ação fungicida, agindo em microorganismos resistentes ao controle positivo (Fluconazol e Anfotericina B) nos quais o ligante não possui nenhuma atividade.

Este trabalho contribuirá com informações estruturais e de potencial atividade biológica, para futuros estudos de correlação estrutura atividade (RAS), o que pode levar a produção de novos produtos farmacêuticos.

7 REFERÊNCIAS

AAKERÖY, C. B. Crystal engineering: strategies and architectures. **Acta Crystallographica B**, v. 53, p. 569, 1997.

ABU-SURRAH, A. S.; KETTUNEN, M. Platinum Group Antitumor Chemistry: Design and development of New Anticancer Drugs Complementary to Cisplatin. **Current Medicinal Chemistry**, v. 13, p. 1337, 2006.

ALTOMARE, M. C. *et al.* SIR97: a new tool for crystal structure determination and refinement. **Journal of Applied Crystallography**, v. 32, p. 115, 1999.

ARRIGONI-MARTELLI, E. Pharmacology of free radical scavenging in inflammation. **International Journal of Tissue Reactions**, v. 7, p. 513, 1985.

BALAKRISHNA, M. S. *et al.* Dinuclear Copper(I) Complexes Containing Cyclodiphosphazane Derivatives and Pyridyl Ligands: Synthesis, Structural Studies, and Antiproliferative Activity toward Human Cervical and Breast Cancer Cells. **Inorganic Chemistry**, v. 49, p. 8790, 2010.

BECKETT, A.; PORTER, G. **Transactions of the Faraday Society**, v. 59, p. 2051, 1963.

BERALDO, H. A química inorgânica na terapia do câncer. **Cadernos Temáticos de Química Nova na Escola**, v. 6, 2005.

BLAKE, A. J. *et al.* **Crystal Structure Analysis - Principles and Practice**. 2nd. ed. Oxford University Press, 2009.

BOGLIOLO, L; BRASILEIRO FILHO, G. **Bogliolo patologia geral**. 3. ed. Rio de Janeiro (RJ): Guanabara Koogan, 2004.

BRUNO, I. J. *et al.* New softwares for researching the Cambridge Structural Database and visualizing crystal structures. **Acta Crystallographica B**, v. 58, p. 389, 2002.

BRUNO, I. J. *et al.* Retrieval of crystallographically-derived molecular geometry information. **Journal of Chemical Information**, v. 44, p. 2133, 2004.

BROUNS, E.; VISSER, J. W.; WOLF, P. M. An anomaly in the crystal structure of Na₂CO₃. **Acta Crystallographica**, v. 17, p. 614, 1964.

CAIRES, A. C. F. *et al.* Síntese e atividade citotóxica de alguns azido-ciclopaladatos estabilizados com ligantes bifosfínicos. **Química Nova**, v. 22(3), p. 329, 1999.

CANDAU, D. UV-photostabilized sunscreen compositions comprising dibenzoylmethane/benzophenone compounds. 1,323,412, 2001.

CASAS, J. S. *et al.* New Pd(II) and Pt(II) complexes with N,S-chelated pyrazolonate ligands: Molecular and supramolecular structure and preliminary study of their *in vitro* antitumoral activity. **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 102, p. 33, 2008.

CENTRE, T. C. C. D. **Cambridge Crystallographic Data Centre**. Disponível em: <<http://www.ccdc.cam.ac.uk/>>. Acesso em: 29 dezembro 2011.

CHAPUIS, G. École Polytechnique Fédérale de Lousanne. Disponível em: <<http://escher.epfl.ch/eCrystallography/>>. Acesso em: 23 fevereiro 2011.

CrysAlisPro, Oxford Diffraction Ltd., Version 1.171.33.55 (release 05-01-2010 CrysAlis171 .NET).

COX, J. P.; KECHAGIAS, D. & KELLY, O. Conformation of substituted benzophenones. **Acta Crystallographica B**, v. 64, p. 206, 2008.

CULLITY, B. D. **Elements of X-ray diffraction**. 3rd. ed. Upper Saddle River (NJ): Prentice Hall, 2001.

DILLON, C. T. *et al.* Gastrointestinal Toxicity, Antiinflammatory Activity, and Superoxide Dismutase Activity of Copper and Zinc Complexes of the Antiinflammatory Drug Indomethacin. **Chemical Research in Toxicology**, v. 16, p. 28, 2003.

Disponível em: <http://saber.sapo.cv/wiki/Estrutura_cristalina>. Acesso em: 14 Fevereiro 2011.

Disponível em: <http://www.scb.org.br/fc/FC58_19.htm>. Acesso em: 25 Abril 2011.

Disponível em: <<http://www.fisica.ufc.br/raiosx/download/Notas%20de%20aula%20raios-x.pdf>>. Acesso em: 14 Fevereiro 2011.

Disponível em http://www.xtal.iqfr.csic.es/Cristalografia/parte_06.html. Acesso em: 29 Dezembro 2011.

DI ROSA, M.; GIROUD, J. P.; WILLOUGHBY, D. A. Studies of mediators of the acute inflammatory response induced in rats in different sites by carrageenan and turpentine. **Journal of Pathology**, v. 104, p. 15-29, 1971.

DORIGUETTO, A. C. *et al.* A new monoclinic polymorph of methyl p-aminobenzoate. **Acta Crystallographica C**, v. 60, p. 069, 2005.

DORIGUETTO, A. C. *et al.* 2,2',4-trihydroxybenzophenone: crystal structure and anti-inflammatory and antioxidant activities. **Chemistry & Biodiversity**, v. 4, p. 488, 2007.

EBBEL, B. **THE PAPYRUS EBERS**. LONDON: OXFORD UNIVERSITY PRESS, 1937.

EDDAOUDI, M. *et al.* Systematic design of pore size and functionality in isorecticular MOFs and their application in methane storage. **SCIENCE**, v. 295, p. 469, 2002.

FARRELL, N. **Transition Metals Complexes as Drugs and Chemotherapeutic Agents**. Kluwer Academic Press, 1989.

FARRUGIA, L. J. WinGX suite for small molecule single-crystal crystallography. **Journal of Applied Crystallography**, v. 32, p. 837, 1999.

FARRUGIA, L. J. Ortep-3 for Windows – a version of Ortep-III with a graphical user interface (GUI). **Journal of Applied Crystallography**, v. 30, p. 565, 1997.

FÍSICA Moderna. **Capítulo 5 - Raios X**. Disponível em: <http://www.if.ufrgs.br/tex/fis142/fismod/mod05/m_s01.html>. Acesso em: 14 Fevereiro 2011.

FURUKAWA, K.; KIMURA, M.; TSUNASHIMA, K. to Toray Industries, Japanese Pat. 7,166,037, 1995.

FRAÚSTO DA SILVA, J. R. R. **The biological chemistry of the elements: the inorganic chemistry of life**. 2nd ed. Oxford: Oxford University Press, 2001.

FRIEDEN, E. J. Bioinorganic Chemistry. **Journal of Chemical Education**, v. 11, p. 917, 1985.

GIACOVAZZO, C. *et al.* **Fundamentals of Crystallography**. Third. ed. Oxford Science Publications, 2011.

GLUSKER, J. P.; TRUEBLOOD, K. N. **Crystal Structure Analysis, a Primer**. Oxford Science Publications, v. 3^a, 2010. 9 p.

HATHAWAY, B. J. Copper. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 35, p. 211, 1981.

HAÜY, R. J. **Trait de minralogie**. 2^a. ed. Paris: [s.n.], 1822.

HENRIQUEZ, M. G. M. O. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 20, p. 243, 1987.

HERRMANN, W. A.; BÖHM, V. P. W.; REISINGER, C. P. **JOURNAL OF ORGANOMETALLIC CHEMISTRY**, v. 576, p. 23, 1999.

HUANG, R. Anticancer metal compounds in NCI's tumor-screening database: putative mode of action. **Biochemical Pharmacology**, v. 69, p. 1009, 2005.

HUHEEY, James E. **Inorganic chemistry : principles of structure and reactivity**. 4th ed. New York: Harper Collins College, 1993.

ISMAYILOV, R. H.; WANG, W.-Z.; LEE, G.-H.; WANG, R.-R.; LIU, I.P.-C.; YEH, C.-Y.; PENG, S.-M. New Versatile ligand family, pyrazine-modulated oligo- α -pyridylamino ligands, from coordination polymer to extend metal atoms chains. **Dalton Transition**, p. 2898, 2007.

JTO, S.; SUZUKI, K.; YOKOTA, M. to Toray industries, Japanese Pat. 6,088,066, 1994.

KALINOWSKA-LIS, U. *et al.* Cytotoxic activity and chemical reactivity of cis-platinun(II) and trans-palladium(II) complexes with diethyl (pyridinylmethyl)phosphates. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 44, p. 660, 2009.

KARLIN, K. D. **Science**, v. 261, p. 701, 1997.

KANIS, D. R.; RATNER, M. A.; MARKS, T. J. Design and construction of molecular assemblies with large second-order optical nonlinearities. Quantum chemical aspects. **Chemical Review**, v. 94, p. 195, 1994.

KHANUM, S. A.; SHASHIKANTH, S.; DEEPAK, A. V. Synthesis and antiinflammatory activity of benzophenone analogues. **Bioorganic Chemistry**, v. 32, p. 211, 2004.

KOVALA-DEMERTZI, D. *et al.* Structure of bis(2-acetylpyridine 3-hexamethyleneiminylthiosemicarbazonato) palladium(II), a potential anti-tumor complex. **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 92, p. 137, 2002.

KOVALA-DEMERTZI, D. *et al.* Platinun(II) and palladium(II) complexes with 2-acetylpyridine 4N-ethyl thiosemicarbazono able to overcome the cis-Platin resistance. Structure, antibacterial activity and DNA strand breakage. **Biometals**, v. 16, p. 411, 2003.

KUPPERT, D. *et al.* The coordination chemistry of cis-3,4-diaminopyrrolidine and related polyamines. **European Journal of Inorganic Chemistry**, p. 2525.2001.

LADD, M. F. C. **Structure determination by X-ray crystallography**. 3. ed. New York: Plenum Press, 1994.

LARGERON, M.; DUPUY, H.; FLEURY, M. -B. Novel of 1,4-benzoxazine of pharmacological interest. Electrochemical and chemical synthesis. **Tetrahedron**, v. 51, p. 4953, 1995.

LEE, S. W. *et al.* Triply interpenetrating coordination polymers based on paddle-wheel type secondary-building units of $M_2(CO_2R)_4$: $[Ni_3(2,6-NDC)_3(bipy)_{1.5}]$, $[Co_3(2,6-NDC)_3(bipy)_{1.5}]$, and $[Co(1,3-BDC)(bipyen)]$ (2,6-NDC=2,6-naphthalenedicarboxylate; 1,3-BDC=1,3-benzenedicarboxylate; bipy=4,4'-bipyridine; bipyen=*trans*-1,2-bis(4-pyridyl)ethylene). **Inorganic Chimica Acta**, v. 353, p. 151, 2003.

LEGENDRE, A. O. **Novas espécies moleculares e supramoleculares de cobre (ii) contendo amins bidentadas: síntese, caracterização estrutural e**

investigação do comportamento vapocrômico. 16 de fevereiro de 2009. 135f. Tese de doutorado. UNESP. ARARAQUARA, 2009.

LIPPARD, S. J.; BERG, J. M. **Principles of Bioinorganic Chemistry.** Mill Valley, 1994.

LOPEZ, C. *et al.* Assembly of cyclopalladated units: synthesis, characterisation, X-ray crystal structure and study of the reactivity of the tetrametallic cyclopalladated complex $[Pd\{C_6H_4-CH=N-(C_6H_4-2-O)\}]_4 \cdot 2CHCl_3$. **Journal of Organometallic Chemistry**, v. 681, p. 82, 2003.

MACLEOD, J. **Davidson's Principles and Practice of Medicine:** a textbook for students and doctors. 12th. ed. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1977.

MCQUILLIN, F. J.; PARKER, D. G.; STEPHENSON, G. R. **Transition metal organometallics for organic synthesis.** CAMBRIDGE UNIVERSITY PRESS: NEW YORK, 1991.

MECKING, S. Cationic nickel palladium complexes with bidentate ligands for C=C linkage olefins. **Coordination Chemistry Review**, v. 203, p. 325, 2000.

MIDDLETON JR., E.; KANDASWAMI, C.; THEOHARIDES, T. C. The Effects of Plant Flavonoids on Mammalian Cells: Implications for Inflammation, Heart Disease, and Cancer. **Pharmacological Reviews**, v. 52, p. 673, 2000.

MIR, M. *et al.* X-ray powder diffraction structural characterization of $Pb_{1-x}Ba_xZr_{0.65}Ti_{0.35}O_3$ **Acta Crystallographica B**, v. 63, p. 713, 2003.

MOULTON, B.; ZAWOROTKO, M. J. From Molecules to Crystal Engineering: Supramolecular Isomerism and Polymorphism in Network Solids. **Chemical Reviews**, v. 101, p. 1629, 2001.

OKABE, N.; HASUYO, K. 2,3,4-Trihydroxybenzophenone monohydrate. **Acta Crystallographica E**, v. 58, p. o565, 2002.

PARSHALL, G. W. Intramolecular aromatic substitution in transition metal complexes. **Accounts of Chemical Research**, v. 3, p. 139, 1970.

PINHEIRO, C. B.; SABINO, J. R. **Notas de Aula do II Curso de Cristalografia Estrutural.** Universidade Federal de Minas Gerais. [S.I.]. 2011.

PIVETA, T.; CANNAS, M. D.; DEMARTIN, F.; CASTELLANO, C.; VASCÉLULARI, S.; VERANI, G.; ISAIA, F. Synthesis, structural characterization, formation constants and in vitro cytotoxicity of phenantroline and imidazolidine-2-thione copper (II) complexes. **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 105, p. 329, 2011.

POBER, J. S.; SESSA, W. C. Evolving functions of endothelial cells in inflammation. **Nature Reviews Immunology**, v. 7, p. 803–815, 2007.

QUIPAD. **TCC APLICADA A COMPLEXOS QUADRÁTICOS PLANOS.** DISPONÍVEL EM: <[HTTP://ZEUS.QUI.UFMG.BR/~QUIPAD/INO/TCCQ.HTM](http://ZEUS.QUI.UFMG.BR/~QUIPAD/INO/TCCQ.HTM)>. ACESSO EM: 26 ABRIL 2011.

QUIROGA, A. G.; NAVARRO-RANNINGER, C. Contribution to the SAR field of metallated and coordination complexes: Studies of the palladium and platinum derivatives with selected thiosemicarbazones as antitumoral drugs. **Coordination Chemistry Review**, v. 248, p. 119, 2004.

RAINSFORD, K. D.; BRUNE, K.; WHITEHOUSE, M. W. **Trace Elements in the Pathogenesis and Treatment of Inflammation.** [S.l.]: Berkhauser Verlag, 1981.

RANG, H. P. **Farmacologia.** 4. ed. -. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2001.

REGTOP, H. L.; BIFFIN, J. R. **Preparation of divalent metal salt of indomethacin.** 5310936, 1994.

ROAT-MALONE, R. M. **Bioinorganic Chemistry - A Short Course.** 2nd. ed. Wiley, 2007.

ROSENBERG, B. *et al.* Platinum compounds: a new class of potential antitumor agents. **Nature**, v. 222, p. 385, 1969.

ROSENBERG, B.; VAN CAMP, L. **Cancer Research**, v. 304, p. 1799, 1979.

ROSU, T. *et al.* Synthesis, characterization antibacterial and antiproliferative activity of novel Cu(II) and Pd(II) complexes with 2-hydroxy-8-R-tricyclo[7.3.1.0.^{2,7}]tridecane-13-one thiosemicarbazone. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 45, p. 1627, 2010.

SCHLEMPER, E. O. 2,2'-Dihydroxibenzophenone. **Acta Crystallographica B**, v. 38, p. 1619, 1982.

SHAAT, N. A. **The chemistry of sunscreens**, 2^a ed., 1997.

SHI, G. Y. **Chinese Journal of New Drugs and Clinical Remedies**, v. 8, p. 699–601, 1999.

SHECHTMAN, D. *et al.* Metallic Phase with Long-Range Orientational Order and No Translational Symmetry. **Physics Review Letter**, v. 53, p. 1951, 1984.

SHELDRIK, G. M. **SHELXL97 - Program for crystal structure refinement.** University of Göttingen, Germany, 1997.

SHRIVER, D. F.; ATKINS, P. W.; LANGFORD, C. H. **Química inorgânica.** 3.ed. Porto Alegre: Bookman, 2003

SILVA, Penildon. **Farmacologia.** 7. ed. São Paulo: Guanabara Koogan, c2006.

SKOOG, Douglas A. **Principles of instrumental analysis**. 5th. ed. Philadelphia: Sunders College : Harcourt Brace College, c1998.

SORENSEN, J. R. J. Copper chelates as possible active forms of the antiarthritic agents. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 19, p. 135, 1976.

SWEETMAN, S. C. **Martindale: The Complete Drug Reference**, London: Pharmaceutical Press. Electronic version, 2007.

SWIERGERS, G. F.; MALEFETSE, T. J. Classification of coordination polygons and polyhedra according to their mode of self-assembly. 2. Review of the literature. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 225, p. 91, 2002.

TAGUSHI, Y. *et al.* **Bulletin of the chemical society of japan**, v. 43, p. 2470, 1970.

TAN, S. J. *et al.* Copper, gold and silver compounds as potential new anti-tumor metallodrugs. **Future Medicinal Chemistry**, v. 2, p. 1591, 2010.

THOMPSON, K. H.; ORVIG, C. **Science**, 300, 2003. 936-939.

TSUJI, J. **Palladium reagents and catalysts**. JOHN WILEY & SONS: CHICHESTER, 2004.

WANG, D.; LIPPARD, S. J. **Nature Reviews Drug Discovery**, v. 4, p. 307–320, 2005.

WONDRATSCHEK, H. **Matrices, Mappings and Crystallographic Symmetry**. [S.I.]. 2002.

URBACH, F., **J. Photochemistry and Photobiobiology B**, v. 64, p. 99, 2001.

VANE, J. R.; FERREIRA, S. H. **Inflammation**. Springer-Verlag, v. 1 e 2, 1978.

VRIES-JOHANNES, G. **Canadian Journal of Chemistry**, v. 79, p. 1086, 2001.

ZEAN. **El experimento de la doble ranura**. Disponível em: <<http://www.zean.com.ar/?tag=experimento-de-la-doble-ranura>>. Acesso em: 26 Abril 2011.

ANEXO A

Preparação do gel de metassilicato de sódio

Preparou-se uma solução de metassilicato de sódio 0,2 M, por meio da solubilização de 12 g de metassilicato de sódio em 200 mL de água sob vigorosa agitação e posterior filtragem.

Para alcançar o estado de gel, foi necessário acidificar a solução, visto que a solução de metassilicato de sódio é básica ($\text{pH} \cong 12$). A acidificação foi feita com HCl 0,1M até atingir $\text{pH} \cong 4,5$. Outros pHs em uma faixa entre 3 e 5 foram testados, no entanto não forneceram géis favoráveis para a técnica.

Antes da formação do gel, adicionou à solução de metassilicato de sódio 2 mL de uma solução do metal. Após 24 horas o gel já estava formado e pronto para uso.

ANEXO B

TABELA 9. Distâncias em torno dos átomos de níquel no complexo Ni-2B

Ligação	Distância / Å
Ni(1)-O(1)	2.017(2)
Ni(1)-O(2)	1.992(2)
Ni(1)-O(11)	2.056(2)
Ni(1)-O(13)	2.052(2)
Ni(1)-O(14)	2.115(2)
Ni(1)-O(15)	2.052(2)
Ni(2)-O(3)	2.011(3)
Ni(2)-O(4)	1.992(2)
Ni(2)-O(11)	2.043(2)
Ni(2)-O(12)	2.112(2)
Ni(2)-O(13)	2.066(2)
Ni(2)-O(16)	2.048(2)
Ni(3)-O(7)	2.014(3)
Ni(3)-O(9)	2.145(3)
Ni(3)-O(13)	2.043(2)
Ni(3)-O(15)	2.056(2)
Ni(3)-O(16)	2.054(2)
Ni(4)-O(6)	1.990(2)
Ni(4)-O(5)	2.017(2)
Ni(4)-O(11)	2.049(2)
Ni(4)-O(10)	2.126(3)
Ni(4)-O(15)	2.031(2)
Ni(4)-O(16)	2.079(2)

TABELA 10. Ângulos em torno dos átomos de níquel no complexo Ni-2B.

Ligação	Ângulo / °
O(2)-Ni(1)-O(1)	87.33(10)
O(2)-Ni(1)-O(15)	92.72(10)
O(1)-Ni(1)-O(15)	178.31(10)
O(2)-Ni(1)-O(13)	172.39(9)
O(1)-Ni(1)-O(13)	96.56(10)
O(15)-Ni(1)-O(13)	83.59(9)

O(2)-Ni(1)-O(11)	91.98(10)
O(1)-Ni(1)-O(11)	98.43(10)
O(15)-Ni(1)-O(11)	83.25(9)
O(13)-Ni(1)-O(11)	81.00(10)
O(2)-Ni(1)-O(14)	96.38(10)
O(1)-Ni(1)-O(14)	91.36(10)
O(15)-Ni(1)-O(14)	86.96(9)
O(13)-Ni(1)-O(14)	90.09(10)
O(11)-Ni(1)-O(14)	167.42(9)
O(4)-Ni(2)-O(3)	87.88(10)
O(4)-Ni(2)-O(11)	93.76(10)
O(3)-Ni(2)-O(11)	174.19(10)
O(4)-Ni(2)-O(16)	177.17(10)
O(3)-Ni(2)-O(16)	94.81(10)
O(11)-Ni(2)-O(16)	83.48(9)
O(4)-Ni(2)-O(13)	96.04(10)
O(3)-Ni(2)-O(13)	93.32(10)
O(11)-Ni(2)-O(13)	80.98(9)
O(16)-Ni(2)-O(13)	82.93(9)
O(4)-Ni(2)-O(12)	93.14(10)
O(3)-Ni(2)-O(12)	95.52(11)
O(11)-Ni(2)-O(12)	89.96(10)
O(16)-Ni(2)-O(12)	87.49(9)
O(13)-Ni(2)-O(12)	167.48(10)
O(8)-Ni(3)-O(7)	88.19(10)
O(8)-Ni(3)-O(13)	91.23(10)
O(7)-Ni(3)-O(13)	176.10(10)
O(8)-Ni(3)-O(16)	172.91(10)
O(7)-Ni(3)-O(16)	97.52(10)
O(13)-Ni(3)-O(16)	83.36(9)
O(8)-Ni(3)-O(15)	94.36(10)
O(7)-Ni(3)-O(15)	100.16(10)
O(13)-Ni(3)-O(15)	83.73(9)
O(16)-Ni(3)-O(15)	80.54(9)

O(8)-Ni(3)-O(9)	96.68(10)
O(7)-Ni(3)-O(9)	89.52(10)
O(13)-Ni(3)-O(9)	86.72(9)
O(16)-Ni(3)-O(9)	87.60(10)
O(15)-Ni(3)-O(9)	165.54(9)
O(6)-Ni(4)-O(5)	89.11(10)
O(6)-Ni(4)-O(15)	173.06(10)
O(5)-Ni(4)-O(15)	92.34(9)
O(6)-Ni(4)-O(11)	94.07(10)
O(5)-Ni(4)-O(11)	174.21(10)
O(15)-Ni(4)-O(11)	83.93(9)
O(6)-Ni(4)-O(16)	92.64(10)
O(5)-Ni(4)-O(16)	92.45(10)
O(15)-Ni(4)-O(16)	80.52(9)
O(11)-Ni(4)-O(16)	82.58(9)
O(6)-Ni(4)-O(10)	97.34(10)
O(5)-Ni(4)-O(10)	94.31(10)
O(15)-Ni(4)-O(10)	89.32(10)
O(11)-Ni(4)-O(10)	90.08(9)
O(16)-Ni(4)-O(10)	168.02(9)

ANEXO C

TABELA 11. Comprimentos de ligação (Å) para o complexo Cu-2B.

Fragmento	Média	Desvio Padrão	Valor encontrado
C1 C2	1.402	0.018	1.445
C2 C3	1.391	0.022	1.383
C3 C4	1.386	0.024	1.370
C4 C5	1.374	0.030	1.403
C5 C6	1.386	0.024	1.355
C6 C1	1.394	0.018	1.432
C1 C7	1.469	0.029	1.434
C7 C8	1.497	0.023	1.504
C8 C9	1.379	0.017	1.399
C9 C10	1.386	0.024	1.365
C10 C11	1.374	0.030	1.373
C11 C12	1.378	0.027	1.379
C12 C13	1.391	0.032	1.422
C13 C8	1.389	0.010	1.389
O1 C7	1.268	0.017	1.230
O2 C2	1.313	0.022	1.311
Cu1 O1	1.919	0.022	1.901
Cu1 O2	1.894	0.016	1.924

TABELA 12. Ângulo de ligação (°) para o complexo Cu-2B.

Fragmento	Média	Desvio padrão	Valor encontrado
C1 C2 C3	119.772	1.946	117.782
C2 C3 C4	119.736	1.931	122.086
C3 C4 C5	120.163	1.717	121.886
C4 C5 C6	120.163	1.717	117.492
C5 C6 C1	119.812	2.031	123.147
C6 C1 C2	118.201	1.380	117.595
C6 C1 C7	119.715	2.046	121.039
C2 C1 C7	118.883	2.178	121.364
C1 C7 C8	121.614	1.797	119.836

C7 C8 C9	117.509	1.511	118.521
C8 C9 C10	120.997	1.147	120.314
C9 C10 C11	120.163	1.717	120.322
C10 C11 C12	121.327	2.531	120.337
C11 C12 C13	120.404	6.021	120.842
C12 C13 C8	122.514	0.924	117.236
C9 C8 C13	117.231	0.748	120.916
O2 C2 C1	124.637	1.652	123.179
O1 C7 C1	123.049	2.385	125.763
O2 C2 C3	118.216	1.707	119.034
O1 C7 C8	116.137	2.640	114.390

TABELA 13. Comprimentos de ligação (Å) para o complexo Cu-22B.

Fragmento	Média	Desvio padrão	Valor encontrado
C1 C2	1.402	0.018	1.411
C2 C3	1.391	0.022	1.411
C3 C4	1.386	0.024	1.374
C4 C5	1.374	0.030	1.401
C5 C6	1.386	0.024	1.374
C6 C1	1.394	0.018	1.407
C1 C7	1.469	0.029	1.458
C7 C8	1.488	0.027	1.484
C8 C9	1.405	0.017	1.399
C9 C10	1.391	0.020	1.390
C10 C11	1.386	0.024	1.387
C11 C12	1.374	0.030	1.391
C12 C13	1.386	0.024	1.381
C13 C8	1.394	0.018	1.398
O1 C7	1.268	0.017	1.249
O2 C2	1.313	0.022	1.320
O3 C9	1.361	0.021	1.366
CU1 O1	1.919	0.022	1.908
CU1 O2	1.894	0.016	1.905

TABELA 14. Ângulo de ligação (°) para o complexo Cu-22B.

Fragmento	Média	Desvio padrão	Valor encontrado
C1 C2 C3	119.772	1.946	117.905
C2 C3 C4	119.736	1.931	121.067
C3 C4 C5	120.163	1.717	121.155
C4 C5 C6	120.163	1.717	118.564
C5 C6 C1	119.812	2.031	121.562
C6 C1 C2	118.201	1.380	119.745
C6 C1 C7	119.715	2.046	118.982
C2 C1 C7	118.883	2.178	121.273
C1 C7 C8	121.614	1.797	121.109
C7 C8 C9	120.970	1.634	120.137
C8 C9 C10	119.883	1.293	119.627
C9 C10 C11	120.046	1.394	120.311
C10 C11 C12	120.163	1.717	120.402
C11 C12 C13	120.163	1.717	119.445
C12 C13 C8	119.812	2.031	120.774
C13 C8 C9	118.146	1.540	119.411
C13 C8 C7	118.093	0.000	120.082
O1 C7 C1	123.049	2.385	124.209
O1 C7 C8	116.137	2.640	114.672
O2 C2 C1	124.637	1.652	123.684
O2 C2 C3	118.216	1.707	118.379
O3 C9 C8	121.698	1.952	116.434
O3 C9 C10	119.398	2.804	123.902

TABELA 15. Comprimentos de ligação (Å) para o complexo Pd-2B.

Fragmento	Média	Desvio padrão	Valor encontrado
C1 C2	1.402	0.018	1.429
C2 C3	1.391	0.022	1.415
C3 C4	1.386	0.024	1.372
C4 C5	1.374	0.030	1.406
C5 C6	1.386	0.024	1.371

C6 C1	1.394	0.018	1.427
C1 C7	1.469	0.029	1.450
C7 C8	1.478	0.017	1.486
C8 C9	1.388	0.018	1.371
C9 C10	1.386	0.024	1.398
C10 C11	1.374	0.030	1.374
C11 C12	1.374	0.030	1.392
C12 C13	1.386	0.024	1.398
C13 C8	1.388	0.018	1.409
O1 C7	1.276	0.022	1.258
O2 C2	1.314	0.031	1.308
O1 PD1	1.969	0.033	1.968
O2 PD1	1.974	0.012	1.985

TABELA 16. Ângulo de ligação (°) para o complexo Pd-2B.

Fragment	Mean	Std. dev.	Query value
C3 C2 C1	119.772	1.946	117.411
C4 C3 C2	119.736	1.931	121.858
C5 C4 C3	120.163	1.717	121.840
C4 C5 C6	120.163	1.717	117.291
C5 C6 C1	119.812	2.031	123.223
C6 C1 C2	118.201	1.380	118.363
C9 C8 C7	120.328	2.159	119.528
C13 C8 C7	120.328	2.159	119.726
C13 C8 C9	118.649	1.476	120.517
C12 C13 C8	120.319	1.348	118.617
C11 C12 C13	120.163	1.717	119.690
C11 C10 C9	120.163	1.717	118.758
C10 C9 C8	120.319	1.348	120.817
C10 C11 C12	119.988	2.161	121.523
C6 C1 C7	119.715	2.046	118.387
C1 C7 C8	121.614	1.797	121.563
C2 C1 C7	118.883	2.178	123.248

O2 C2 C3	117.300	2.187	116.820
O2 C2 C1	125.189	1.548	125.746
O1 C7 C1	123.971	2.409	126.328
O1 C7 C8	114.215	3.568	112.085
