

4

Resultados e discussão: parte 1 – Ligante L-NFT e seu complexo binuclear de cobre(II)

4.1

Caracterização do ligante binucleante simétrico L-NFT

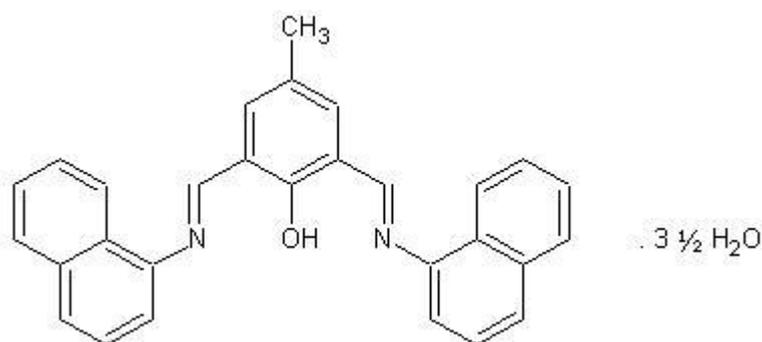


Figura 22. Estrutura proposta para o ligante L-NFT.

O ligante L-NFT (Figura 22) foi caracterizado por análise elementar de CHN, espectroscopia vibracional (IV), espectroscopia eletrônica (UV-Vis), análise termogravimétrica, análise comparativa e determinação da conformação mais estável por modelagem molecular computacional e análise farmacológica *in silico*. Os resultados dessas análises serão abordados nesse capítulo, somente os resultados da análise elementar de CHN não serão mostrados devido a terem sido apresentados no capítulo de Metodologia.

O ligante se decompõe (carbonização) a partir de 250 °C. É parcialmente solúvel em dimetilsulfóxido (DMSO) e dimetilformamida (DMF), menos solúvel em metanol e acetonitrila e insolúvel em água destilada.

4.1.1 Espectroscopia vibracional

A Figura 23 mostra o espectro de infravermelho do ligante binucleante L-NFT. Abaixo, é apresentada uma lista com todas as absorções referentes ao ligante (F, banda forte; m, banda média; f, banda fraca; o, ombro; m/F, banda média para forte):

L-NFT: 3411 (m), 3049 (f), 3012 (f), 2960 (o), 2919 (f), 1949 (o), 1923 (o), 1836 (o), 1803 (o), 1749 (o), 1614 (F), 1595 (m/F), 1568 (f), 1530 (F), 1456 (m), 1389 (f), 1348 (f), 1318 (f), 1288 (f), 1251 (o), 1229 (m/F), 1170 (o), 1154 (o), 1121 (o), 1091 (o), 1074 (f), 1014 (f), 989 (f), 932 (o), 909 (f), 874 (f), 851 (f), 794 (f), 766 (m/F), 686 (o), 664 (f), 633 (f), 605 (f), 584 (f), 572 (f), 559 (f), 550 (f), 519 (f), 494 (f), 459 (f) cm^{-1} .

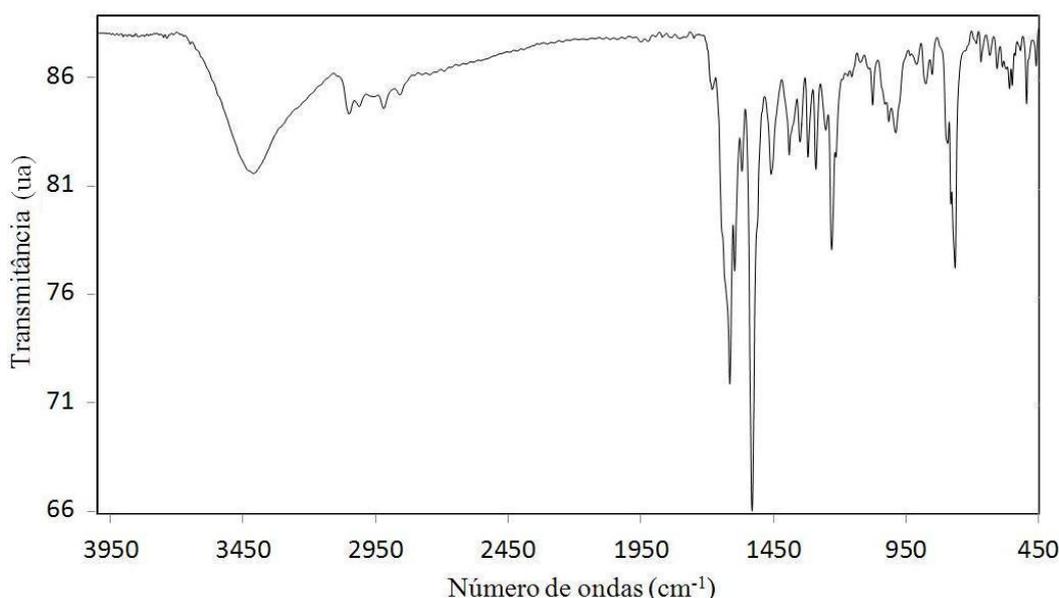


Figura 23. Espectro vibracional do ligante L-NFT (amostragem: pastilha de KBr).

Uma importante e característica vibração que pode ser vista no espectro desse ligante é referente ao modo de estiramento associado à ligação C=N do grupo imínico, a qual aparece em 1614 cm^{-1} como uma vibração simétrica fina e de forte intensidade. Essa banda é característica dessa molécula, não sendo observada nos espectros dos precursores; com isso, é uma banda que representa um forte indicativo de formação do ligante. Outro ponto indicativo é o

desaparecimento da frequência de estiramento do grupo carbonila $\nu(\text{C}=\text{O})$ pertencente ao dialdeído HDFMP, que aparece em 1682 cm^{-1} como uma banda fina e de forte intensidade; e o desaparecimento da frequência de estiramento associada à ligação N-H da amina primária do composto 1-naftilamina, que aparece em torno de 3340 cm^{-1} como uma banda fina e de média intensidade. Essas bandas não podem estar presentes no espectro desse ligante, uma vez que a ligação imínica é feita por um ataque da amina primária ao carbono carbonílico retirando a carbonila do aldeído e os hidrogênios da amina para formar a dupla ligação [52].

Outras importantes frequências a serem relatadas são as frequências de estiramento associadas à ligação O-H, as quais aparecem centradas em 3411 cm^{-1} (banda larga e média), e são referentes à hidroxila do anel aromático central e às águas de hidratação; o estiramento da ligação C-O, também do anel aromático central em 1288 cm^{-1} (banda fina e fraca); a vibração simétrica associada à ligação C-N dos braços coordenantes em 1229 cm^{-1} (banda fina, de média a forte intensidade), as vibrações simétricas associadas às ligações C-H dos anéis aromáticos e do grupo metila, que aparecem de 3049 a 2919 cm^{-1} como bandas finas e de fracas intensidades e o modo de estiramento das ligações C=C, que aparece em 1530 cm^{-1} como uma banda fina e de forte intensidade.

Entre as frequências de deformações angulares, destaca-se o dobramento angular assimétrico associado à ligação C-O-H do anel aromático central, que aparece em 1318 cm^{-1} como uma banda fina e de fraca intensidade.

4.1.2 Espectroscopia eletrônica

A Figura 24 apresenta o espectro eletrônico do ligante L-NFT em solução de dimetilsulfóxido, na concentração de $10^{-4}\text{ mol L}^{-1}$. O espectro apresentou uma banda de absorção larga na região do UV com um ombro a menores energias; isso se deve a sobreposição de bandas decorrentes de cromóforos que possivelmente absorvem energia luminosa de comprimentos de onda próximos. Esse ligante se mostrou estável após uma semana em solução de DMSO sendo obtido o mesmo espectro.

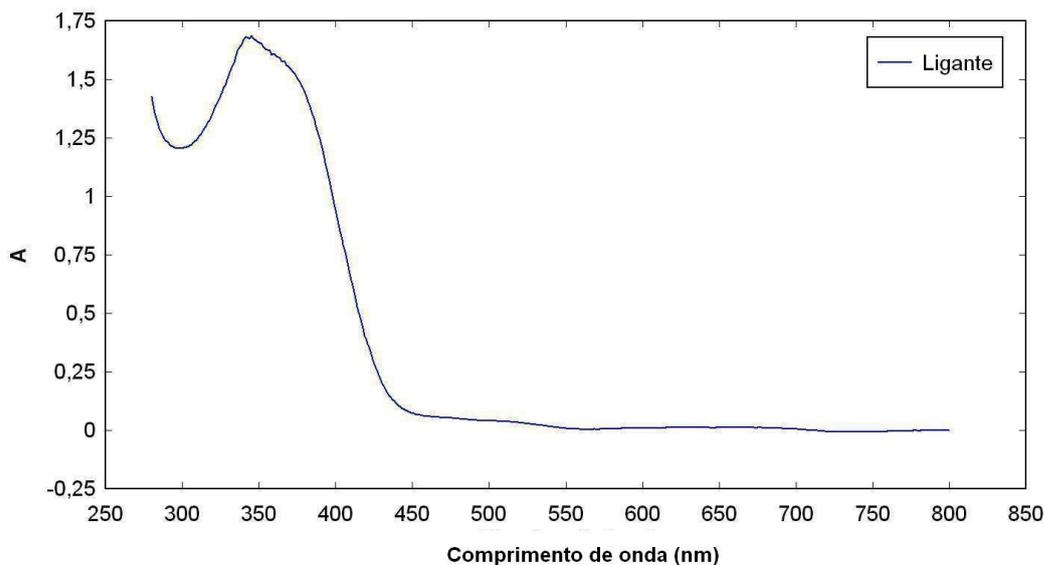


Figura 24. Espectro eletrônico do ligante L-NTA em solução de DMSO 10^{-4} mol L $^{-1}$, na região espectral de 280 a 800 nm.

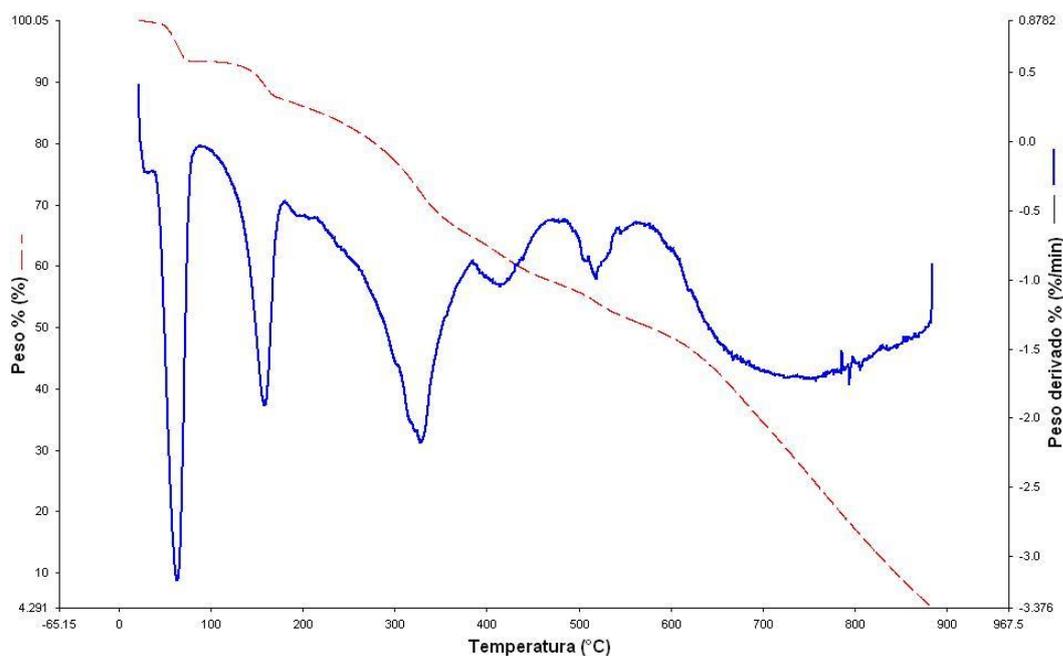
A primeira banda está localizada em 330 nm, apresenta uma absorvidade molar (ϵ) de 17000 L mol $^{-1}$ cm $^{-1}$; já o ombro está localizado em 350 nm e o valor do ϵ corresponde a 16500 L mol $^{-1}$ cm $^{-1}$. Ambos os coeficientes apresentam altos valores de ϵ , que são relacionados a transições permitidas. Essas bandas foram atribuídas a transições $\pi \rightarrow \pi^*$ dos anéis aromáticos.

4.1.3 Análise termogravimétrica

Por meio da análise termogravimétrica, foi possível confirmar a presença de moléculas de água de hidratação no composto. A Tabela 1 apresenta as etapas de decomposição, a massa molar perdida em cada etapa e algumas possíveis atribuições de perda, ressaltando que a massa molar inicial foi de $477,54$ g mol $^{-1}$. A Figura 25 apresenta a curva termogravimétrica do ligante e sua primeira derivada.

Tabela 1. Análise termogravimétrica do ligante L-NFT

Etapa	ΔT (°C)	Perda (%)	Massa exp. (calc.)	Atribuições (fragmentos)
1	20 – 90	6,58	31,42 (36,04)	2 H ₂ O
2	90 – 180	6,41	30,61 (27,03)	1½ H ₂ O
3	180 - 390	22,52	107,54	-
4	390 - 480	7,64	36,48	-
5	480 - 570	6,68	31,90	-
6	570 - 883	45,88	219,10	-

**Figura 25.** Curvas termogravimétricas (TG, vermelho) e primeira derivada (DTG, azul) do ligante L-NFT. Atmosfera: nitrogênio; taxa de aquecimento: 10,00 °C min⁻¹.

A decomposição térmica desse ligante ocorreu em, pelo menos, seis etapas, não apresentando outros platôs mensuráveis até a interrupção do aquecimento (~900 °C). As duas primeiras etapas somam 12,99% de perda até 180 °C e corresponde a uma perda de 62,03 g por mol do ligante. Esse valor foi

atribuído à perda de três e meia moléculas de água de hidratação (63,07 g). A temperatura elevada observada na segunda etapa, em relação ao ponto de ebulição da água, sugere a existência de interações de hidrogênio com átomos eletronegativos do ligante, que apresentam pares isolados disponíveis, possivelmente o nitrogênio imínico ou o oxigênio da hidroxila. Vale ressaltar que devido às interações de hidrogênio, as águas de hidratação se decompõem acima de 100 °C.

As perdas decorrentes correspondem à decomposição gradual do ligante. Entretanto, devido à grande complexidade do processo, não foi possível efetuar atribuições. Para isto, técnicas complementares tais como a DSC e EGA-FTIR ou EGA-MS seriam de grande valia.

Depois de 883 °C, o processo de decomposição térmica parece prosseguir com perdas contínuas. A massa restante a essa temperatura foi de 20,49 g mol⁻¹ (4,29%).

4.1.4 Cálculos de modelagem molecular

Os cálculos quânticos *ab initio* baseado na teoria do funcional de densidade (DFT) foram realizados com o objetivo de se obter parâmetros estruturais e espectroscópicos (frequências harmônicas). Por meio da otimização geométrica, obteve-se uma conformação molecular teórica estável e, a partir dessa estrutura, os cálculos das frequências vibracionais foram realizados, para que, de forma comparativa, pudéssemos atribuir modos vibracionais a todas as principais bandas do espectro. O cálculo baseia-se em apenas uma molécula no estado gasoso, simulando um ambiente a vácuo e eliminando assim interações intermoleculares. A Figura 26 apresenta a conformação mais estável encontrada; a Figura 27, a identificação dos átomos da região complexante e as principais distâncias interatômicas e ângulos de ligação; a Tabela 2 mostra a comparação experimental versus teórica das principais frequências vibracionais.

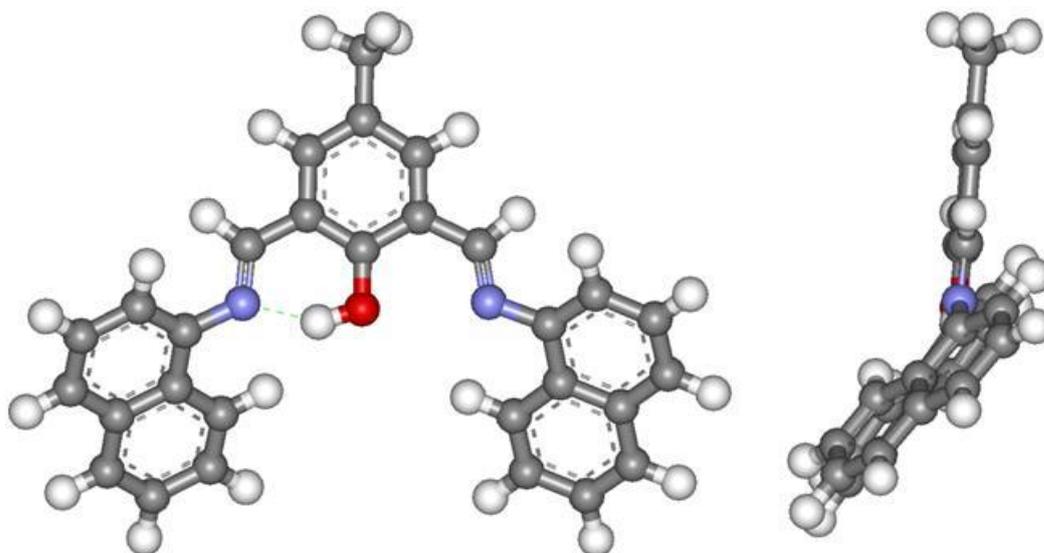


Figura 26. Estrutura em fase gás otimizada para o ligante L-NFT (nível de teoria usado: B3LYP/6-31G*). Visão frontal (acima, à esquerda), visão lateral (acima, à direita).

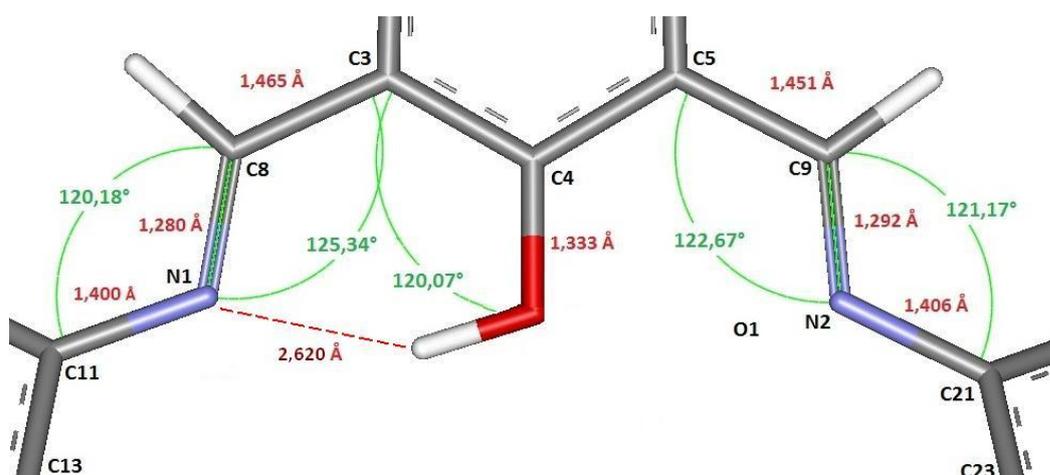


Figura 27. Átomos da região complexante de L-NFT (em preto), suas principais distâncias interatômicas (em vermelho) e seus principais ângulos de ligação (em verde).

Tabela 2. Principais bandas no IV, experimentais e teóricas, para o ligante L-NFT

Banda	Valor experimental (cm⁻¹)	Valor teórico (cm⁻¹)
$\nu(\text{O-H})_{\text{fenol}}$	3410	2986
$\nu(\text{C=N})_{\text{imina}}$	1614	1613
$\nu(\text{C-N})_{\text{imina}}$	1229	1211
$\nu(\text{C-O})_{\text{fenol}}$	1288	1267
$\nu(\text{C=C})_{\text{anel aromático}}$	1530	1555
$\delta(\text{C-O-H})_{\text{fenol}}$	1318	1307

O valor teórico da vibração de estiramento associada à ligação O-H da hidroxila apresenta-se bem distante do valor experimental, a essa diferença pode ser atribuída à interação intramolecular de hidrogênio formada na molécula otimizada pelo cálculo, e dessa forma, o programa entende que a ligação tende a vibrar a uma frequência menor, calculando a banda em maiores comprimentos de onda. Não há como afirmar se essa ligação de hidrogênio ocorre ou não na molécula experimental, o que torna a comparação dessa banda não muito precisa.

Os valores vibracionais teóricos e experimentais estão bastante próximos, isso sugere que o ligante apresenta uma organização estrutural em conformidade com a geometria calculada e otimizada.

A Tabela 3, por sua vez, apresenta os ângulos diedros formados por quatro átomos consecutivos, que definem o grau de torção dos braços coordenantes em relação ao anel central.

Tabela 3. Ângulos de diedro dos braços coordenantes calculados para L-NFT

Ligações	Diedros (°)
C(8)=N(1)–C(11)–C(13)	–141,95
C(9)=N(2)–C(21)–C(23)	141,14

Os ângulos de diedros mostram que a estrutura otimizada apresenta uma conformação estrutural praticamente simétrica dos braços coordenantes imino-naftalênicos em relação ao anel aromático central.

A Tabela 4, por sua parte, apresenta algumas propriedades moleculares e estruturais adicionais. Esses valores foram obtidos automaticamente como propriedades adicionais do cálculo.

Tabela 4. Propriedades moleculares e estruturais do ligante L-IDA

Propriedades*			
Moleculares	Valor	Estruturais	Valor
Energia	-1303,09 au	Área	453,82 Å ²
Dipolo	3,96 Db	Volume	445,80 Å ³
Confômeros	32	Ovalização	1,61
Tautômeros	2		
Energia HOMO	-5,24 eV		
Energia LUMO	-1,96 eV		
Massa molar	414,51 g mol ⁻¹		
Grupo pontual	C ₁		

* Propriedades: ZPE – mínima energia possível no estado fundamental; H° - entalpia padrão; S° - entropia padrão; G° - energia livre padrão; Cv – capacidade calorífica a volume constante; ovalização – define o quanto a forma molecular se aproxima de uma esfera, cilindro ou plano (o valor 0 define uma esfera perfeita, valores maiores que 0 indicam o aumento da linearidade molecular) [84].

4.1.5 Análise farmacológica teórica

Regra dos cinco: solubilidade e permeabilidade

A Tabela 5 apresenta os valores referentes à regra dos cinco de Lipinski para o ligante L-NFT.

Tabela 5. Resultados da avaliação da regra dos cinco de Lipinski para L-NFT

Parâmetros*	L-NFT
HBD	1
HBA	3
PM sem água	414,51 uma
cLogP	5,98
PSA	24,128 Å ²
Ligações rotáveis	4

* Parâmetros: HBD - átomos doadores de hidrogênio, HBA - átomos aceptores de hidrogênio; PM - peso molecular (desconsiderando as águas de hidratação); cLogP - coeficiente de partição hidrófilo-lipófilo; PSA - área de superfície polar.

Os resultados obtidos para o ligante não satisfazem um dos parâmetros de Lipinski para uma absorção generalizada: o coeficiente de partição cLogP, que é maior do que 5; mas, no entanto, a extrapolação não é tão intensa. Para uma absorção na BHE, os resultados não satisfazem dois parâmetros, o cLogP e o peso molecular, que é maior que 400.

Analisando log P, a molécula apresenta-se muito solúvel em lipídeos e, conseqüentemente, deve difundir-se facilmente nesse meio, podendo apresentar alta absorção e permeabilidade celular, ou seja, atravessa favoravelmente a primeira barreira fisiológica, a membrana celular. No entanto, um log P elevado não descarta a probabilidade de que parte do ligante, ou todo ele, possa apresentar

relutância em deixar a membrana e permaneça no espaço intra-membranar, interagindo com os fosfolídeos; pode ser direcionado fisiologicamente para os tecidos adiposos, lá se armazenando, o que reduz a eficácia terapêutica que corresponde à ineficiência da quantidade do medicamento no sítio terapêutico [85], ou pode desenvolver efeitos de toxicidade cumulativa. A lipossolubilidade é importante e reflete também no volume de distribuição plasmático aparente, ou Vd, tanto a nível tissular quanto ligado a proteínas plasmáticas. Fármacos lipossolúveis exibem um amplo volume de distribuição pelos tecidos vivos e, com isso, podem ser captados pelos diversos tecidos corporais, aumentando assim sua concentração no sítio de ação [85].

No caso da absorção pela BHE, o peso elevado reflete na redução do tempo de difusão e, conseqüentemente, quantidades insuficientes do fármaco no local de ação necessárias para desencadear uma resposta terapêutica adequada. Moléculas com baixo peso molecular se difundem mais rapidamente através das membranas biológicas [85].

Diante desses dados, pode-se sugerir que a administração enteral e posterior absorção gastrintestinal são favorecidas para o ligante L-NFT e, possivelmente, deve apresentar uma boa biodisponibilidade oral, boa absorção e permeabilidade celular generalizada, assim como pela BHE, não descartando a possibilidade de redução na eficácia e potência, e também efeitos de toxicidade cumulativa decorrentes das extrapolações dos parâmetros de Lipinski.

É importante ressaltar que as análises apresentadas para esse ligante, e posteriormente para os demais ligantes e seus respectivos complexos de cobre(II) são puramente teóricas e aproximadas, sendo descartadas quaisquer interações com constituintes do trato gastrintestinal e obstáculos decorrentes de suas variações fisiológicas, assim como o metabolismo hepático de primeira passagem e características físico-químicas do meio e interações com proteínas plasmáticas. Dentro do sistema biológico, essas moléculas podem atuar de forma completamente diferente e desempenhar ações farmacocinéticas e farmacodinâmicas inesperadas e contrárias aos resultados teóricos. Para a confirmação dos valores teóricos são necessárias análises farmacológicas em modelos experimentais.

Os processos fisiológicos do metabolismo de xenobióticos e sua posterior via de eliminação não foram estudados e, portanto, não serão preditos nessa dissertação.

Parâmetros toxicológicos, *druglikeness* e *drug-score*

Entre os parâmetros toxicológicos analisados através do programa Osiris, o ligante apresentou-se mutagênico, tumorigênico e medianamente irritante em decorrência dos fragmentos N-naftaleno e *para*-cresol.

O valor do *druglikeness* foi de $-3,33$ (sendo o valor de igualdade próximo a 0), o que mostra que o ligante apresenta uma estrutura inovadora, pois é pouco equivalente estruturalmente aos demais fármacos comerciais. O valor do *drug-score* foi de 0,04 (em uma escala de 0 a 1), o que significa que o ligante apresenta 4% de probabilidade de vir a se tornar um fármaco comercial na visão teórica.

Interações moleculares

A Figura 28 mostra o mapa de potencial eletrostático do ligante L-NFT.

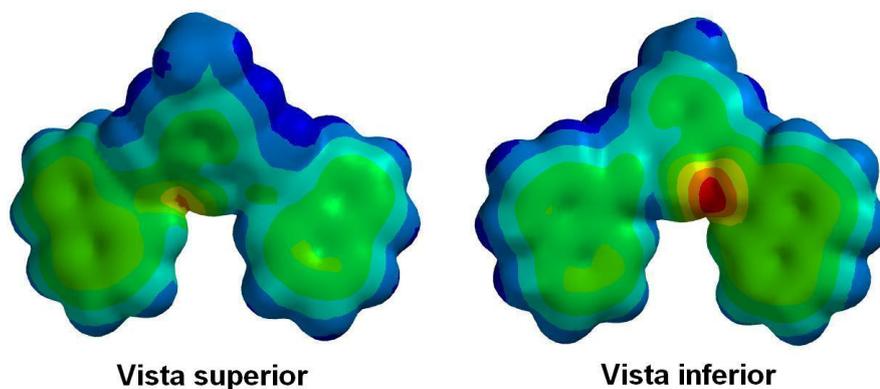


Figura 28. Mapa de potencial eletrostático para L-NFT. A visão superior corresponde à molécula com os braços coordenantes para frente do plano.

O potencial eletrostático em vermelho corresponde à região de alta densidade eletrônica; em azul, a região de baixa densidade eletrônica. As regiões de cores variáveis (verde, laranja e amarelo) são de médias densidades eletrônicas.

Pode-se observar que o ligante apresenta-se mais favorável de ser atraído eletrostaticamente por regiões de médias densidades eletrônicas do alvo terapêutico. A maior parte da molécula apresenta-se com médias densidades eletrônicas, seus elétrons são bem distribuídos por toda a superfície molecular, isso possivelmente em decorrência dos anéis aromáticos presentes promoverem o efeito de ressonância. Uma forma de verificar essa distribuição eletrônica é pelo valor do momento de dipolo do ligante (3,96 Db, Tabela 4), o pequeno valor mostra que não há uma diferença tão grande entre as cargas eletrônicas e estas estão uniformemente distribuídas.

A região em azul corresponde aos hidrogênios dos anéis aromáticos e da metila do anel aromático central. A região em vermelho corresponde à hidroxila do anel aromático central. Tal região apresenta a possibilidade de interação por doação de hidrogênio a elementos eletronegativos do alvo terapêutico, formando assim uma ou mais ligações de H.

A Figura 29 mostra a densidade dos orbitais de fronteira HOMO e LUMO.

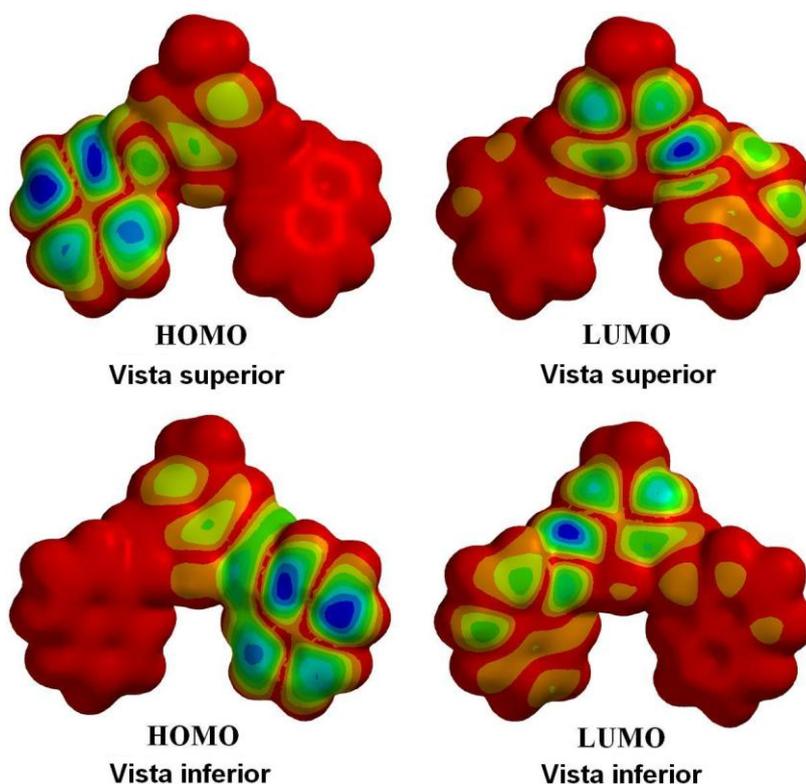


Figura 29. Densidade dos orbitais de fronteira HOMO e LUMO do ligante L-NFT.

O valor do GAP (diferença de energia entre HOMO e LUMO dada pela diferença de energias: $E_{\text{LUMO}} - E_{\text{HOMO}}$) é um parâmetro importante para definir a estabilidade molecular, um valor alto sugere alta estabilidade e baixa reatividade química; um valor baixo sugere o contrário [86]. Para esse ligante, o valor do GAP corresponde a 3,28 eV (diferença obtida pelos valores apresentados na Tabela 4), um valor relativamente baixo sugerindo que o ligante L-NFT apresenta-se pouco estável e ligeiramente reativo.

É possível visualizar que os orbitais HOMO de alta densidade (vermelho), assim como LUMO de alta densidade (vermelho), se estendem por grande parte da molécula. O HOMO está relacionado ao potencial de ionização enquanto o LUMO, à afinidade eletrônica [76]. Devido a essa complementaridade HOMO-LUMO, o ligante L-NFT não apresenta uma distinção precisa em relação aos tipos de grupamentos moleculares e sugere-se uma afinidade tanto por eletrófilos como por nucleófilos do alvo terapêutico.

4.2 Caracterização do complexo binuclear de cobre(II)

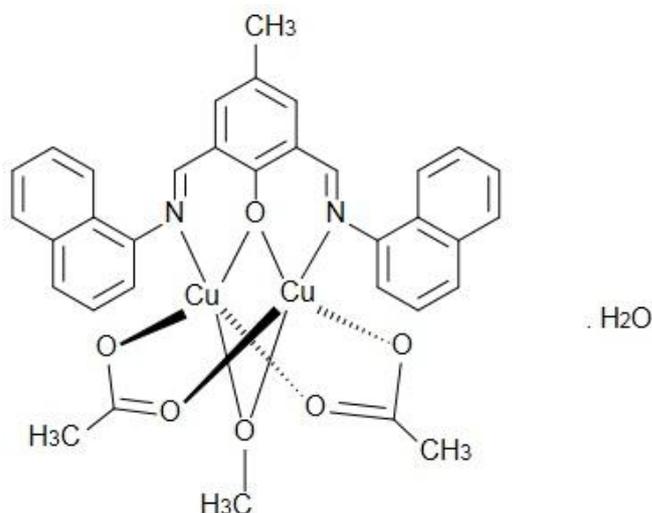


Figura 30. Estrutura proposta para o complexo **1**.

O complexo $[\text{Cu}_2(\mu\text{-CH}_3\text{O})(\mu\text{-CH}_3\text{-COO})_2(\text{L-NFT})]\cdot\text{H}_2\text{O}$, ou complexo **1** (Figura 30), foi caracterizado por análise elementar de CHN, análise de cobre pela técnica de ICP-OES, espectroscopia vibracional (IV), espectroscopia eletrônica (UV-Vis), espectroscopia de ressonância paramagnética eletrônica (EPR), termogravimetria, análise comparativa e determinação da conformação mais estável por modelagem molecular computacional, assim como uma análise teórica farmacológica *in silico*. Os resultados dessas análises serão abordados a seguir, exceto aqueles da análise elementar de CHN e teor de cobre, cujos resultados já foram apresentados no capítulo de Metodologia.

O ponto de fusão do complexo não foi determinado, uma vez que houve carbonização da amostra no estado sólido, antes de se atingir a fusão. O composto **1** é solúvel em DMF, parcialmente solúvel em DMSO, metanol e acetona e insolúvel em água destilada.

4.2.1 Espectroscopia vibracional

A Figura 31 apresenta o espectro de infravermelho do complexo **1**. Abaixo é apresentada uma lista com todas as absorções referentes ao complexo (F, banda forte; m, banda média; f, banda fraca; o, ombro; m/F, banda média para forte):

Complexo 1: 3412 (m), 3053 (f), 3010 (f), 2923 (f), 2862 (o), 2774 (o), 1946 (o), 1596 (F), 1571 (F), 1554 (F), 1513 (m), 1437 (m/F), 1395 (F), 1336 (m), 1263 (f), 1221 (f), 1162 (f), 1117 (f), 1078 (o), 1046 (f), 1016 (f), 983 (f), 929 (o), 865 (f), 833 (f), 790 (f), 770 (m), 674 (f), 619 (f), 564 (f), 499 (f) cm^{-1} .

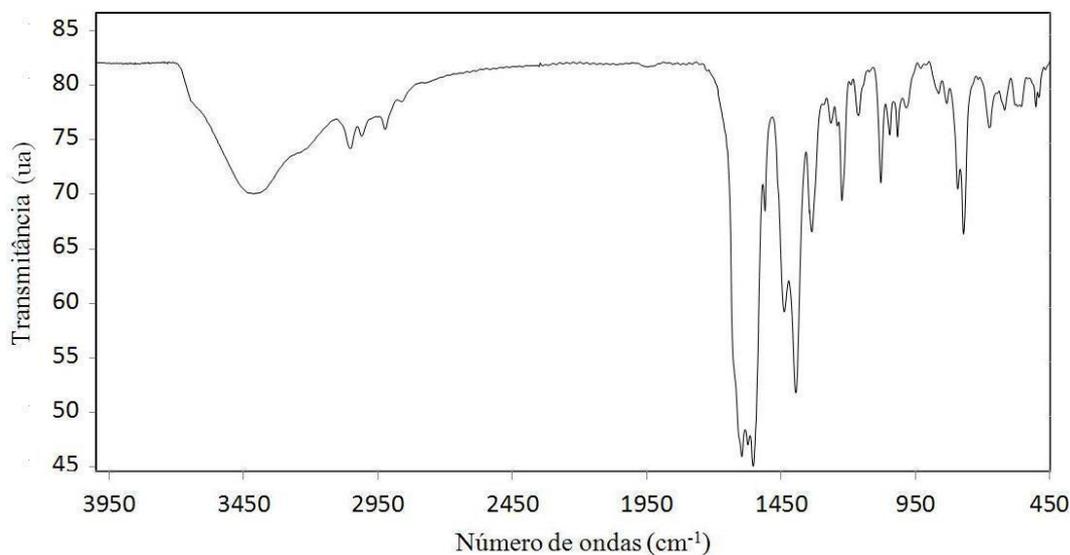


Figura 31. Espectro vibracional do complexo **1** (amostragem: pastilha de KBr).

É possível visualizar uma banda larga e média centrada em 3412 cm^{-1} , que corresponde a uma frequência de estiramento associada à ligação O-H (que vai de $3600 - 3200 \text{ cm}^{-1}$) [85]. Essa absorção foi atribuída à água de hidratação presente na estrutura, a qual possivelmente interage via ligação de hidrogênio com algum átomo eletronegativo contendo pares de elétrons disponíveis: uma possibilidade seria o oxigênio do acetato, que está mais estericamente desimpedido e apresenta um par de elétrons isolados.

A frequência associada ao estiramento simétrico da ligação C=N de imina apresenta-se como uma banda fina e de forte intensidade, a qual é observada em 1596 cm^{-1} , enquanto que no espectro do ligante de origem essa banda aparece em

1614 cm^{-1} , uma diferença de 18 cm^{-1} . Essa diferença observada foi utilizada como índice de formação de uma ligação coordenada do par isolado do nitrogênio imínico com o íon metálico; foi sugerido que a coordenação possivelmente reduz o movimento vibracional da ligação C=N e, com isso, a frequência de estiramento dessa ligação aparece em maiores comprimentos de onda.

A frequência associada às vibrações de estiramento simétricas da ligação C-N (1221 cm^{-1} , banda fina e fraca) foi observada a maiores comprimentos de onda no espectro de **1**, o que significa que a ligação vibra menos energeticamente. O efeito foi atribuído à repulsão eletrônica do naftaleno dos braços coordenantes pelos substituintes ligados ao íon metálico central que proporciona uma liberdade conformacional de menor energia. E a vibração de estiramento da ligação C-O do anel aromático central (1336 cm^{-1} , banda fina e média) apresenta-se deslocada para menores comprimentos de onda em relação ao espectro do ligante; essa diferença foi atribuída ao efeito promovido pela coordenação ao íon metálico.

Foi proposta para essa estrutura uma coordenação a dois ânions acetato provenientes do precursor acetato de cobre. Em termos espectroscópicos, essas vibrações de estiramento podem ser vistas no espectro do complexo aparecendo como duas bandas, uma em 1554 cm^{-1} (banda fina e forte), e outra em 1437 cm^{-1} (banda fina, de média a forte intensidade), associadas às ligações O=C-O. Essas bandas não aparecem no espectro do ligante e, de acordo com DEACON G. B.; PHILLIPS, R. J., são bandas características para complexos coordenados a acetatos. O modo de coordenação pode ser inferido calculando-se a diferença entre esses dois sinais; para este espectro, essa diferença tem um valor igual a 117 cm^{-1} , o que sugere que o íon acetato esta coordenado de forma bidentada em ponte, pelos dois oxigênios, aos íons metálicos [88].

Outro tipo de ponte exógena foi proposta para essa estrutura, a ponte de metóxido entre ambos os íons metálicos. Uma forma de definir a presença desse íon é verificando o aparecimento da vibração de estiramento da ligação C-O do CH_3O^- . Segundo CHANDRAN, K. *et al.*, na qual são estudados alcóxidos de sódio, a banda referente ao metóxido de sódio apareceu na região de 1070 a 1088 cm^{-1} [89]. No espectro de **1**, essa região é composta por três bandas: a 1078, 1046 e 1016 cm^{-1} . Dessas três, bandas em 1074 e 1014 cm^{-1} estão presentes no espectro do ligante, com isso, foi atribuída, através do cálculo teórico, a banda a 1046 cm^{-1} como a banda proveniente da vibração de estiramento da ligação C-O do ânion

CH_3O^- . Outra evidência é a vibração de deformação angular simétrica fora do plano O-C-H, a qual, atribuída com base no espectro teórico, pode ser observada em 1117 cm^{-1} como uma banda fina e de fraca intensidade.

4.2.2 Espectroscopia eletrônica

A Figura 32 apresenta o espectro eletrônico do complexo **1** (linha vermelha) em comparação com o espectro eletrônico do seu ligante de origem, o L-NFT (em azul). A análise do complexo foi feita em solução de dimetilsulfóxido na concentração de $5 \times 10^{-5}\text{ mol L}^{-1}$. Tal diluição foi necessária para que pudesse ser observada uma banda de absorção bem definida. Esse complexo se mostrou estável após uma semana na solução de DMSO, sendo obtido o mesmo espectro.

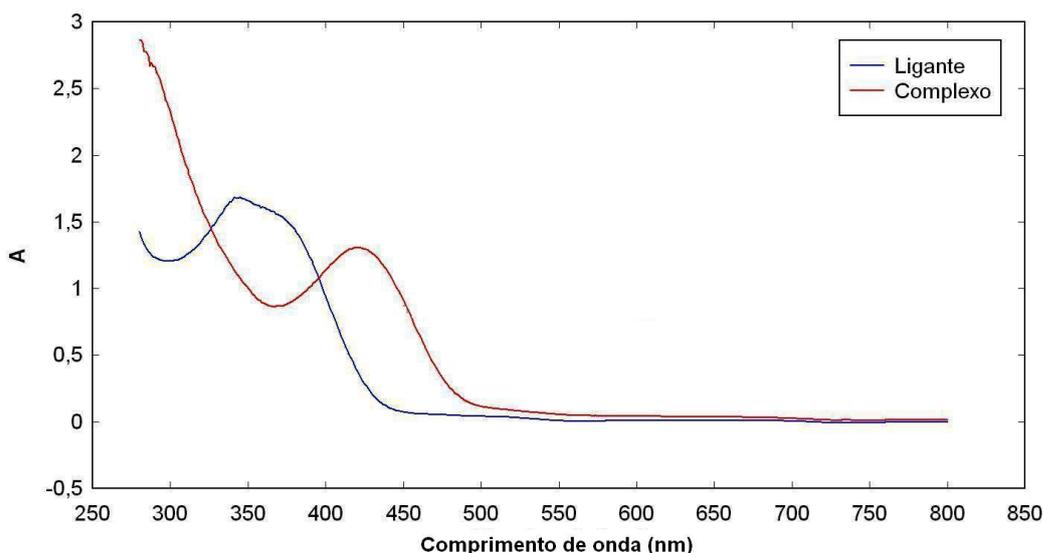


Figura 32. Espectros eletrônicos do complexo **1** (vermelho, $5 \times 10^{-5}\text{ mol L}^{-1}$) e do ligante de origem L-NFT (azul, $10^{-4}\text{ mol L}^{-1}$) em solução de DMSO na região de 280 a 800 nm.

O espectro apresentou uma banda de absorção bem definida em 430 nm, um deslocamento batocrômico em relação ao ligante. A absorptividade molar (ϵ) desta banda é de $26000\text{ L mol}^{-1}\text{ cm}^{-1}$, o valor elevado refere-se a uma transição permitida. Essa banda foi atribuída à transição de transferência de carga do ligante para os orbitais vazios dos íons metálicos (TCLM). As bandas provenientes das transições d-d do metal não puderam ser observadas, uma vez que apresentam

baixa absorvidade molar, sendo necessário um grande aumento de concentração da solução, para além dos limites impostos pela solubilidade de **1**.

4.2.3 Análise termogravimétrica

A presença de uma molécula de água de hidratação predita na análise elementar de CHN foi confirmada pela análise termogravimétrica. A Tabela 6 mostra as etapas de decomposição, a massa molar perdida em cada etapa e algumas das possíveis atribuições de perda, ressaltando que a massa molar inicial considerada foi de 707,71 g mol⁻¹. A Figura 33 apresenta a curva termogravimétrica de **1** e sua primeira derivada.

Tabela 6. Análise termogravimétrica do complexo **1**

Etapas	ΔT (°C)	Perda (%)	Massa exp. (calc.)	Atribuições (fragmentos)
1	20 - 110	2,49	17,62 (18,02)	1 H ₂ O
2	110 - 340	12,98	91,86 (84,07)	2 H ₂ C=C=O
3	340 - 510	12,34	87,33	-
4	510 - 740	18,56	131,35	-
5	740 - 917	11,93	84,43	-

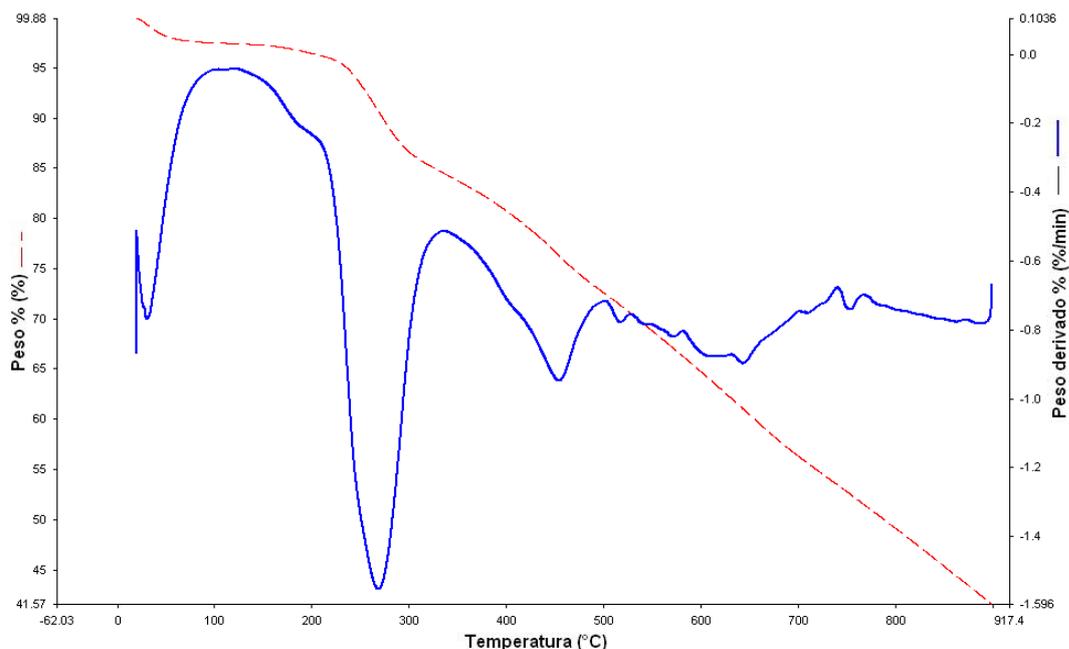


Figura 33. Curva termogravimétrica (TG, vermelho) e primeira derivada (DTG, azul) do complexo 1. Atmosfera: nitrogênio; taxa de aquecimento: $10,00 \text{ } ^\circ\text{C min}^{-1}$.

A decomposição térmica desse complexo ocorreu em cinco etapas, não apresentando outros platôs mensuráveis até a interrupção do aquecimento ($\sim 900 \text{ } ^\circ\text{C}$). Em decorrência desse fato, o teor de cobre apresentado no capítulo de Metodologia foi obtido por ICP-OES.

A primeira etapa de decomposição corresponde a 2,49% da massa inicial até $110 \text{ } ^\circ\text{C}$, esse valor refere-se a uma perda de 17,62 g por mol do complexo, valor bem próximo a uma molécula de água de hidratação ($\sim 18 \text{ g}$). A temperatura acima de $100 \text{ } ^\circ\text{C}$ sugere que a molécula de água estava estabilizada por interação de hidrogênio com algum átomo eletronegativo com pares de elétrons livres.

A segunda etapa representa uma perda de massa de 12,98% e ocorre de 110 a $340 \text{ } ^\circ\text{C}$. Foi atribuída à decomposição das duas pontes de acetato em duas moléculas de etilenona e dois íons hidróxido, que podem formar novas pontes entre os íons metálicos [90].

A partir da segunda etapa, as quedas de massa formam um decaimento linear com um mínimo platô para a separação dos processos térmicos individuais. Portanto, não foi possível efetuar atribuições. Depois de $917 \text{ } ^\circ\text{C}$ o processo de decomposição prossegue em um decaimento contínuo. A massa restante a essa temperatura foi de $295,12 \text{ g mol}^{-1}$ (41,70%).

4.2.4 Espectroscopia de ressonância paramagnética eletrônica

A Figura 34 apresenta o espectro de EPR do complexo **1**, o qual mostra interação hiperfina, característica de uma amostra magneticamente diluída. O sinal observado não é tão intenso quanto seria de se esperar para um sistema contendo dois elétrons desemparelhados. Isto sugeriria a existência de certo acoplamento antiferromagnético entre os centros de cobre(II). A simulação foi realizada com o auxílio do programa Easyspin.

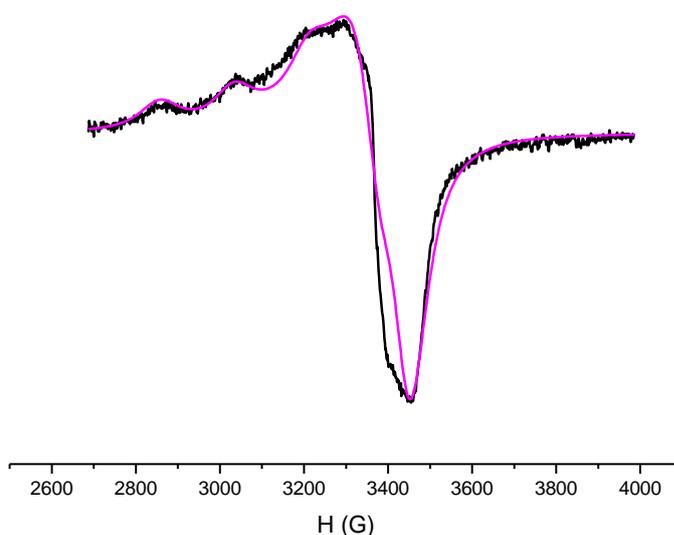


Figura 34. Espectro de EPR experimental (em preto) e simulado (rosa) do complexo **1**. Amostra no estado sólido (material policristalino), temperatura ambiente.

A melhor simulação foi obtida com a proposição de uma simetria axial e os parâmetros $A_{//} = 560 \times 10^{-4} \text{ cm}^{-1}$; $A_{\perp} = 40 \times 10^{-4} \text{ cm}^{-1}$; $g_{//} = 2,23$ e $g_{\perp} = 2,07$.

4.2.5 Cálculos de modelagem molecular

Foram realizados para esse complexo os cálculos quânticos *ab initio* com base na teoria do funcional de densidade (DFT), em fase gás, simulando um ambiente a vácuo. Nesse complexo, foi utilizada a mesma abordagem do ligante, ou seja, a obtenção de parâmetros estruturais e espectroscópicos (frequências harmônicas) obtendo-se a conformação molecular teórica mais estável pela

otimização geométrica e, a partir dessa estrutura, o cálculo das frequências vibracionais para posterior comparação com o espectro vibracional experimental.

A Figura 35 apresenta a conformação mais estável encontrada; a Tabela 7 apresenta a comparação experimental versus teórica das principais frequências vibracionais; e a Tabela 8 e 9, as principais distâncias interatômicas e os principais ângulos de ligação dos átomos não metálicos respectivamente; a Figura 36 apresenta as principais distâncias interatômicas e ângulos de ligação da esfera de coordenação primário do complexo **1**.

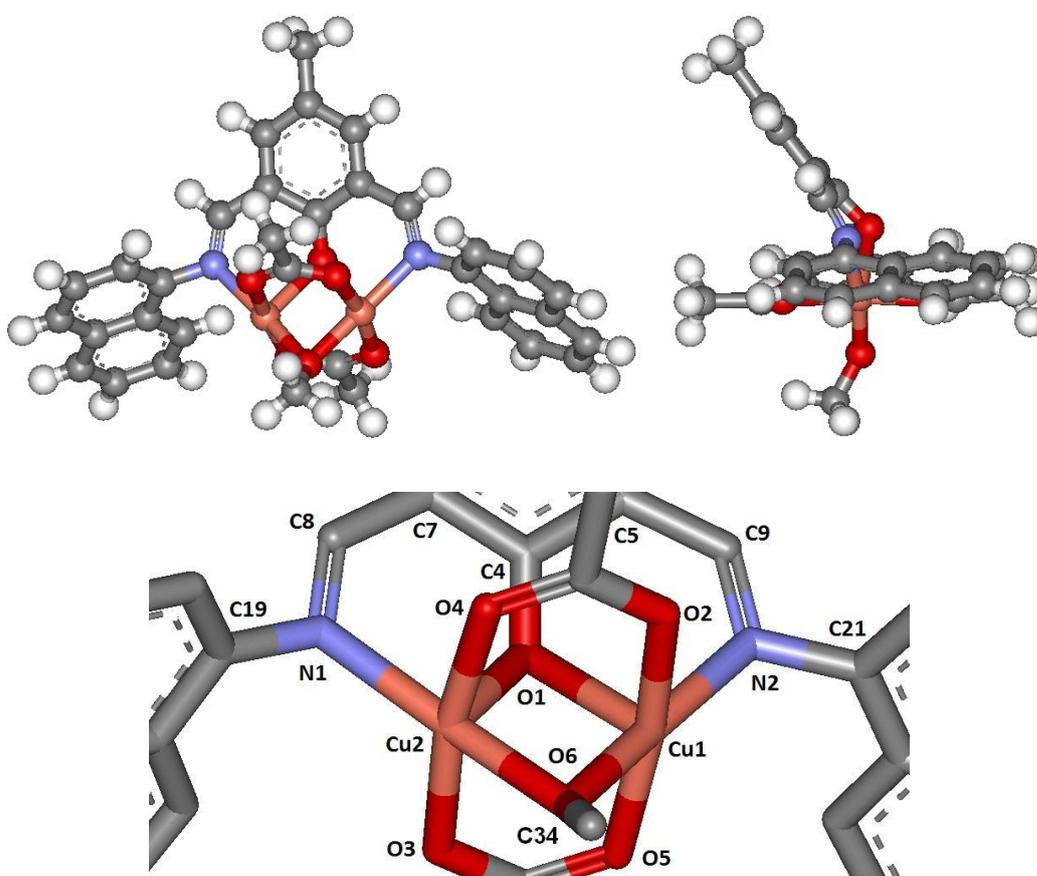


Figura 35. Estrutura em fase gasosa otimizada para o complexo **1** (nível de teoria usado: B3LYP/6-31G^{*}). Visão frontal (acima, à esquerda), visão lateral (acima, à direita), átomos pertencentes à esfera de coordenação primária sem os hidrogênios (abaixo, ao centro).

Tabela 7. Principais bandas no IV, experimentais e teóricas, para o complexo 1

Banda	Experimental (cm⁻¹)	Teórico (cm⁻¹)
$\nu(\text{C-O})_{\text{fenol}}$	1336	1340
$\nu(\text{O=C-O})_{\text{acetato}}$	1554 e 1437	1507 e 1475
$\nu(\text{C=N})_{\text{imina}}$	1596	1620
$\nu(\text{C-N})_{\text{imina}}$	1221	1209
$\nu(\text{C-O})_{\text{metóxido}}$	1046	1030
$\omega(\text{O-C-H})_{\text{metóxido}}$	1117	1116
$\nu(\text{C=C})_{\text{anel aromático}}$	Sobreposta à vibração do íon acetato	1501

Os valores vibracionais teóricos e experimentais estão bastante próximos, sugerindo que o complexo apresenta uma organização estrutural de acordo com a geometria calculada e otimizada.

Tabela 8. Distâncias interatômicas dos principais átomos não-metálicos do complexo 1

Ligação	Distância interatômica (Å)
C(7)–C(8)	1,445
C(8)=N(1)	1,301
N(1)–C(19)	1,421
C(5)–C(9)	1,446
C(9)=N(2)	1,300
N(2)–C(21)	1,421
C(4)–O(1)	1,273

Tabela 9. Ângulos de ligação envolvendo principais átomos não-metálicos de **1**

Ligações	Ângulos (°)
C(7)–C(8)=N(1)	128,26
C(8)=N(1)–C(19)	117,04
C(5)–C(9)=N(2)	128,29
C(9)=N(2)–C(21)	119,96
C(5)–C(4)–O(1)	121,09
C(7)–C(4)–O(1)	121,18
C(4)-O(1)...O(6)	130,63

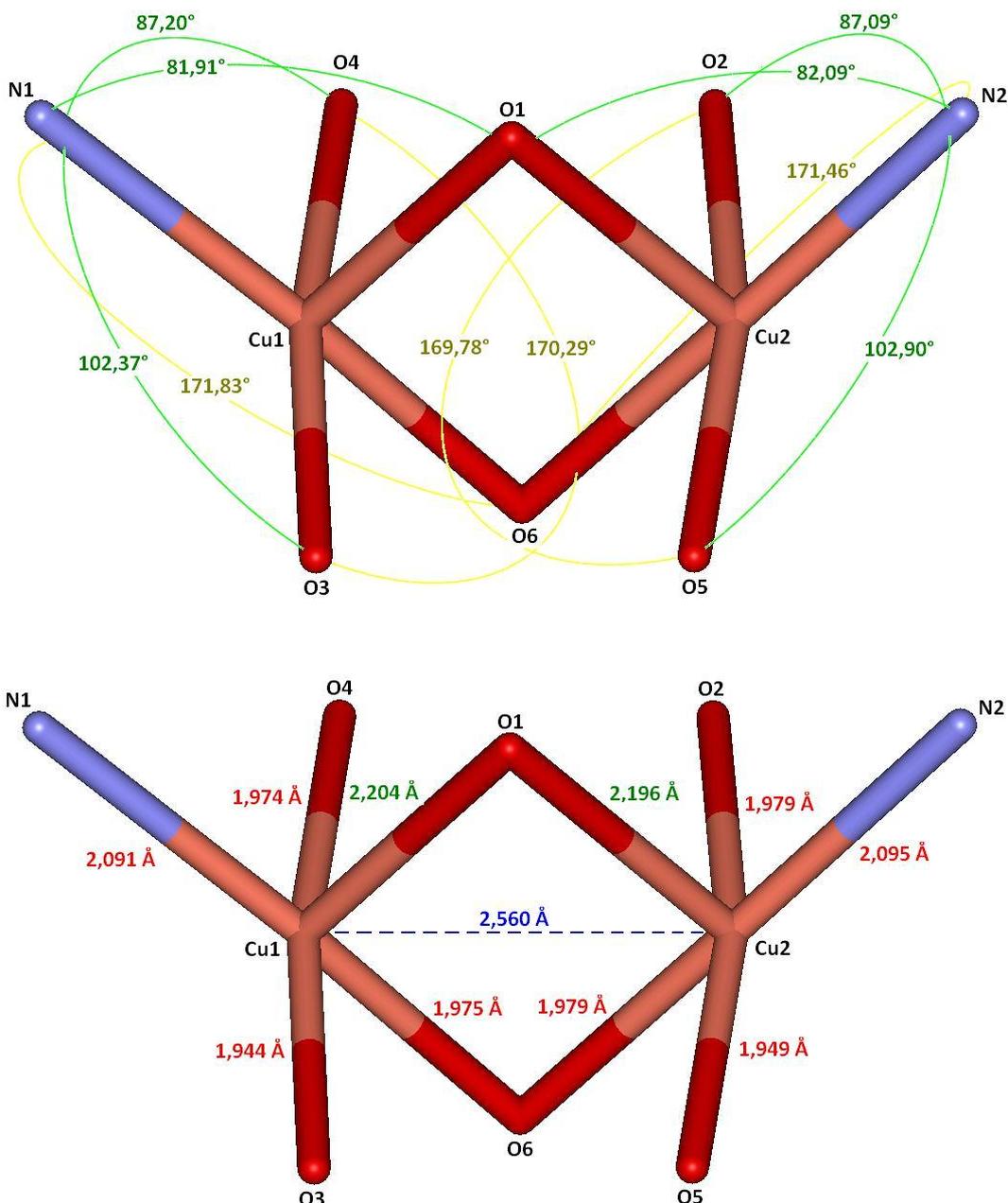


Figura 36. Esfera de coordenação primária de **1**. Acima, principais ângulos de ligação (em verde, ângulos formados por ligações ortogonais; em amarelo, ângulos formados por ligações diametralmente opostas). Abaixo, principais distâncias interatômicas (em vermelho, distâncias interatômicas dos ligantes equatoriais; em verde, dos ligantes axiais; em azul, distância intermetálica). Em preto, os átomos que compõem a esfera de coordenação primária.

O complexo neutro **1** apresenta dois centros metálicos de cobre(II), ambos pentacoordenados e ligados por três pontes exógenas (duas pontes provenientes de íons acetato e uma ponte metoxo derivada do solvente). Uma forma de mensurar matematicamente a distorção de compostos pentacoordenados é baseando-se no parâmetro de Addison τ [91], o qual é um índice angular que descreve o grau de

trigonalidade da geometria, sendo muito útil na diferenciação entre as duas formas possíveis para a pentacoordenação. O valor numérico de τ está compreendido em uma escala de 0 a 1; se seu valor for 0, tem-se uma estrutura piramidal quadrática perfeita, no entanto, valores próximos a 0 mostram uma certa distorção estrutural dessa geometria; por outro lado, se o valor do parâmetro for igual a 1, a estrutura é perfeitamente bipiramidal trigonal (valores próximos ligeiramente menores do que 1 indicam uma distorção dessa geometria). O parâmetro de Addison é calculado utilizando-se a fórmula: $\tau = (\beta - \alpha)/60$; em que β representa o primeiro maior ângulo e α , o segundo maior ângulo da geometria de coordenação [91]. No caso de **1**, ambos os centros de cobre exibem geometria de pirâmide de base quadrada ligeiramente distorcida. Para Cu(1), o valor de τ é de 0,028; e para Cu(2), τ é igual a 0,026. Para melhor visualização, a Figura 37 mostra uma visão poliédrica dos dois centros metálicos, sendo possível observar as distorções estruturais.

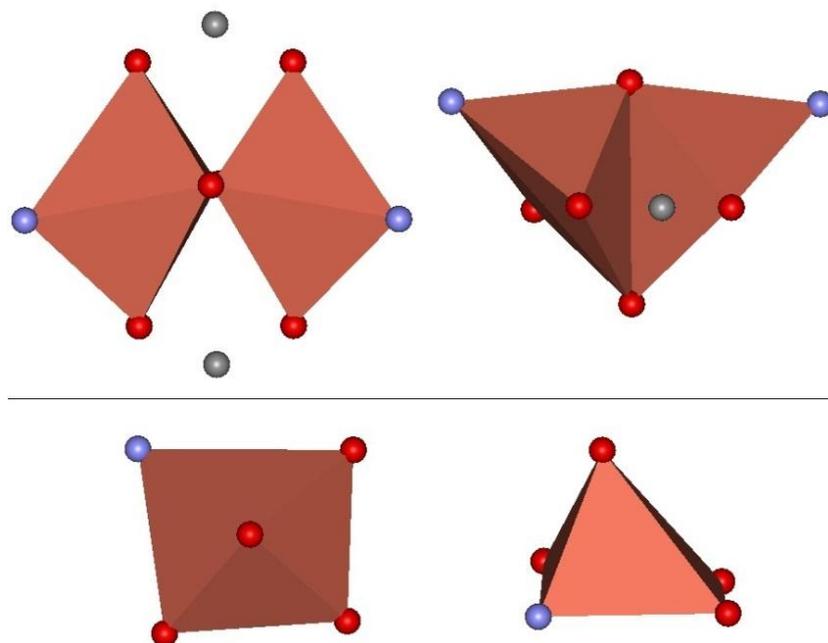


Figura 37. Visão poliédrica mostrando a geometria piramidal quadrática distorcida do complexo **1**. Acima, dois centros metálicos na visão superior e lateral, respectivamente; abaixo, apenas um centro metálico na visão superior e lateral, respectivamente. Átomos em vermelho correspondem ao oxigênio; em azul, ao nitrogênio; em cinza, ao carbono, e o centro poliédrico em salmão corresponde ao íon metálico.

A esfera de coordenação primária de cada centro cúprico tem como base da pirâmide os três átomos de oxigênio provenientes de cada uma das pontes exógenas e o átomo de nitrogênio dos grupamentos imínicos. A distância média das ligações Cu(1)–ligante equatorial, com seu respectivo desvio padrão, equivale a $2,000 \pm 0,065$ Å. No caso das ligações Cu(2)–ligante equatorial, este valor é de $1,996 \pm 0,065$ Å. O ápice das pirâmides é comum para ambos os centros cúpricos: o oxigênio fenólico desprotonado O(1) de L-NFT. A distância entre Cu(1)–O(1) é de $2,196$ Å, ao passo que a distância Cu(2)–O(1) é igual a $2,204$ Å, isto é, os ligantes apicais encontram-se aproximadamente $0,2$ Å mais afastados dos centros metálicos que os ligantes equatoriais. Essas diferenças calculadas refletem as distorções decorrentes do efeito Jahn Teller, ou de distorção tetragonal, o qual é muito comum em complexos com íons de configuração d^9 ; nessa distorção, um dos eixos cartesianos (por convenção, o eixo z) se estende longitudinalmente, enquanto que os outros eixos se comprimem a fim de remover a degenerescência orbital e reduzir a energia do sistema [24].

A distância intermetálica é de $2,560$ Å, uma distância pequena e quase equivalente às das interações Cu(1)–O(1) e Cu(2)–O(1). Essa proximidade ocorre em decorrência do compartilhamento por ambos os centros metálicos da ponte exógena metoxo. O ângulo referente a essa ligação, Cu(1)–O(6)–Cu(2), é igual a $80,69^\circ$, um ângulo menor que 90° , o que confirma tal proximidade. Essa pequena distância pode ser sustentada pelos resultados de EPR, que mostram a ocorrência de um acoplamento antiferromagnético entre os centros de cobre, o que reflete o emparelhamento parcial dos seus elétrons situados nos orbitais magnéticos $d_{x^2-y^2}$. Cabe ressaltar que, como os orbitais magnéticos são perpendiculares às ligações Cu(1)–ponte fenoxo e Cu(2)–ponte fenoxo, o acoplamento ocorre via pontes acetato (ambas) e ponte metoxo.

Pode-se perceber uma pequena diferença entre as ligações C(8)=N(1) e C(9)=N(2) do complexo em relação ao seu ligante de origem, o L-NFT; para o complexo, os valores são $1,301$ e $1,300$ Å, respectivamente, valores praticamente iguais. Já para o ligante, os valores são $1,280$ e $1,292$ Å, respectivamente. Parece que a complexação promoveu um pequeno aumento das ligações imínicas e as tornou relativamente simétricas, possivelmente em decorrência da proximidade entre os centros metálicos proporcionada pela ponte de metoxo, que tencionam as ligações dos nitrogênios imínicos coordenados alongando a dupla ligação. Outra

diferença perceptível e em relação à ligação C(4)–O(1) envolvendo o oxigênio fenólico do complexo: esta apresenta um valor de 1,273 Å, diferente da mesma ligação para o ligante livre, que é de 1,333 Å; nesse caso, a complexação promoveu uma redução da distância interatômica.

A Tabela 10 apresenta algumas propriedades moleculares e estruturais adicionais. Esses valores foram obtidos automaticamente como propriedades adicionais do cálculo.

Tabela 10. Propriedades moleculares e estruturais do complexo 1

Propriedades*			
Moleculares	Valor	Estruturais	Valor
Energia	–5155,27 au	Área	603,01 Å ²
Dipolo	3,03 Db	Volume	605,52 Å ³
Confômeros	8	Ovalização	1,74
Tautômeros	0		
Energia HOMO	–4,40 eV		
Energia LUMO	–3,53 eV		
Massa molar	689,71 g mol ^{–1}		
Grupo pontual	C ₁		

* Propriedades: ZPE – mínima energia possível no estado fundamental; H° - entalpia padrão; S° - entropia padrão; G° - energia livre padrão; Cv – capacidade calorífica a volume constante; ovalização – define o quanto a forma molecular se aproxima de uma esfera, cilindro ou plano (o valor 0 define uma esfera perfeita, valores maiores que 0 indicam o aumento da linearidade molecular) [84].

4.2.6 Análise farmacológica teórica

Regra dos cinco: solubilidade e permeabilidade

A Tabela 11 apresenta os valores referentes à regra dos cinco de Lipinski para o complexo **1**.

Tabela 11. Resultados da avaliação da regra dos cinco de Lipinski para **1**

Parâmetros*	Complexo 1
HBD	0
HBA	8
PM sem água	689,71 uma
cLogP	-9,01
PSA	47,382 Å ²
Ligações rotáveis	2

* Parâmetros: HBD - átomos doadores de hidrogênio, HBA - átomos aceptores de hidrogênio; PM - peso molecular (desconsiderando as águas de hidratação); cLogP - coeficiente de partição hidrófilo-lipófilo; PSA - área de superfície polar.

Os resultados obtidos para o ligante não satisfazem dois parâmetros de Lipinski para uma absorção generalizada: o coeficiente de partição cLogP, que é menor do que -1, e o peso molecular, que é maior que 500. Para uma absorção na BHE, os resultados não satisfazem três parâmetros: o cLogP, a massa molecular e o número de átomos aceptores de ligação hidrogênio, que é maior que 7.

O valor do cLogP para o complexo apresenta-se extremamente negativo, possivelmente devido ao efeito proporcionado pelos íons metálicos. Um log P tão negativo torna a molécula muito hidrossolúvel. No entanto, esse resultado teórico entra em contradição com o teste de solubilidade experimental, no qual **1** se mostrou insolúvel em água e solúvel em solventes apróticos.

Baseando-se exclusivamente no resultado teórico, o complexo deve ser administrado por via parenteral, ou seja, uma via injetável que libera a molécula diretamente na circulação sistêmica [85], uma vez que sua solubilidade em lipídeos é mínima, senão nula; logo, sua absorção e permeabilidade celular não acontecem. O peso molecular é outro fator limitante: um valor alto indica uma grande redução no tempo de difusão celular e, com isso, insuficiência quantitativa do fármaco para desencadear uma resposta terapêutica no sítio biológico, o que reflete na redução da potência. Esse tipo de molécula só conseguiria atingir o sítio terapêutico por um processo de difusão facilitada, por meio de canais protéicos intramembranares, ou por transporte ativo. Por ser muito hidrossolúvel, seu volume de distribuição é pequeno e, conseqüentemente, a captação tecidual pelo alvo biológico torna-se limitada, o que reduziria a eficácia terapêutica, podendo apresentar intensa depuração renal (possibilidade de nefrotoxicidade). Contudo, não devemos ignorar o fato de que, uma vez dentro do sistema biológico, **1** pode sofrer alterações químicas e estruturais por interação com biomoléculas, metabolismo enzimático, eventual liberação de ligantes (hidrólise dos grupos acetato, por exemplo), o que pode levar a formação de novas moléculas com melhores perfis farmacocinéticos e farmacodinâmicos.

No caso da absorção pela BHE, **1** seria completamente desfavorecido, devido ao fato de ser, teoricamente, hidrossolúvel e de elevada massa molecular.

Parâmetros toxicológicos, *druglikeness* e *drug-score*

Os dados toxicológicos não foram obtidos, uma vez que o programa utilizado não reconhece complexos. Por analogia, pode-se sugerir que, devido ao complexo apresentar os mesmos fragmentos do ligante, deve fornecer uma análise toxicológica similar em relação aos seus constituintes orgânicos.

A análise *druglikeness* e *drug-score* não foi obtida pelo mesmo motivo descrito no parágrafo acima.

Interações moleculares

A Figura 38 mostra o mapa do potencial eletrostático do complexo **1**.

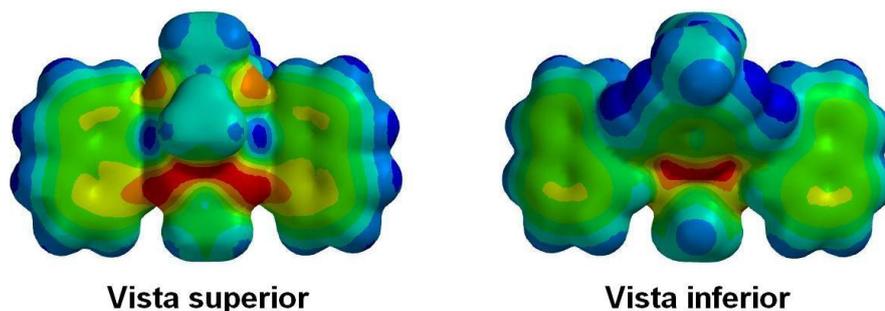


Figura 38. Mapa de potencial eletrostático do complexo 1. A visão superior corresponde ao dobramento angular do anel central e da ponte metóxido.

O complexo apresenta uma região maior de alta densidade eletrônica, correspondendo aos oxigênios ligados ao íon metálico central, no entanto, praticamente toda a molécula apresenta regiões de médias densidades eletrônicas bem variantes, localizadas nos anéis aromáticos e nas metilas. Isso pode ser visto no valor do momento de dipolo desse complexo (3,03 Db, Tabela 10), o baixo valor mostra que a diferença entre as cargas eletrônicas é pequena e conseqüentemente, bem distribuída. As regiões em azul são de baixa densidade e correspondem aos hidrogênios dos anéis aromáticos e das metilas. Com isso, pode-se sugerir que o complexo, assim como o ligante, apresenta-se mais promissor de ser atraído eletrostaticamente por regiões de média densidade eletrônica do alvo terapêutico. A região em vermelho é uma região possível de interações por acepção de H com elementos eletronegativos do alvo biológico que tenham hidrogênios ligados.

A Figura 39 mostra a densidade dos orbitais de fronteira HOMO e LUMO.

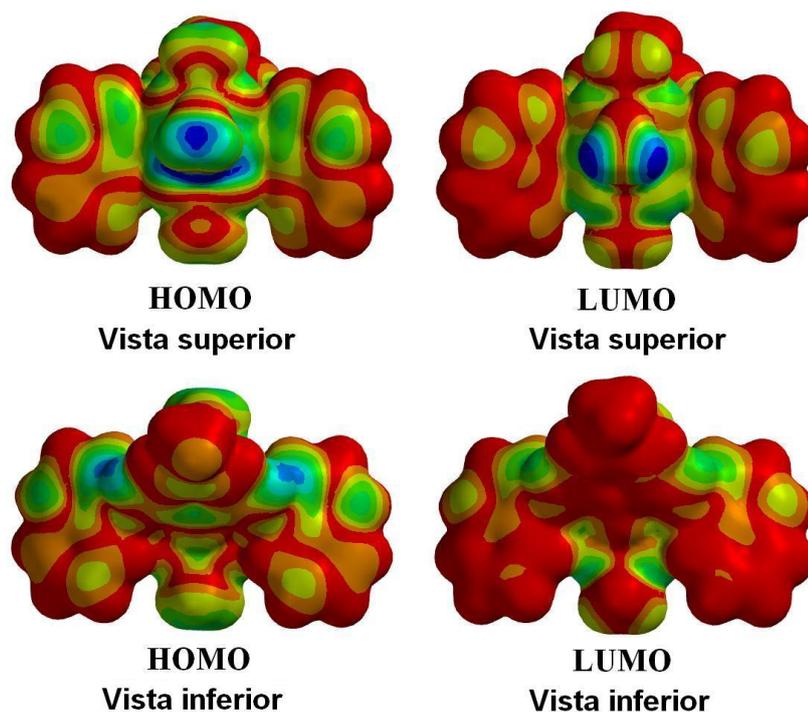


Figura 39. Densidade dos orbitais de fronteira HOMO e LUMO do complexo **1**.

Para esse complexo, o valor do GAP foi de 0,87 eV (diferença obtida pelos valores descritos na Tabela 10); um valor pequeno que indica que o complexo é pouco estável e muito reativo.

A densidade dos orbitais HOMO apresenta-se bem distribuída por toda a molécula e alterna entre regiões de baixa a alta densidade. Apenas o grupamento metila do anel aromático central apresenta alta densidade HOMO. No entanto, a densidade dos orbitais LUMO é intensa em praticamente todo o complexo: são regiões de alta afinidade eletrônica.

Pode-se sugerir, nesse contexto, que **1** apresenta-se mais favorável para interagir com regiões nucleofílicas do alvo terapêutico.