



UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA  
CENTRO DE CIÊNCIAS EXATAS E DA NATUREZA  
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

## Dissertação de Mestrado

**Síntese de derivados do ácido de Meldrum  
análogos aos salens/salofens e dos seus  
complexos de Mn para uso em catálise  
biomimética**

Rômulo Severo Sampaio

João Pessoa – PB - Brasil

Julho/2013



UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA  
CENTRO DE CIÊNCIAS EXATAS E DA NATUREZA  
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

## Dissertação de Mestrado

**Síntese de derivados do ácido de Meldrum  
análogos aos salens/salofens e dos seus  
complexos de Mn para uso em catálise  
biomimética**

**Rômulo Severo Sampaio\***

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química da Universidade Federal da Paraíba como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Química, área de concentração em Química Inorgânica.

**Orientador: Prof. Dr. Júlio Santos Rebouças**

**Co-orientador: Prof. Dr. Jailton de Souza Ferrari**

**\* Bolsista da Coordenação e Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior**

**João Pessoa – PB – Brasil**

**Julho/2013**

S192s Sampaio, Rômulo Severo.

*Síntese de derivados do ácido de Meldrum análogos aos salens/salofens e dos seus complexos de Mn para uso em catálise biomimética / Rômulo Severo Sampaio.-- João Pessoa, 2013.*

91f. : il.

*Orientador: Júlio Santos Rebouças*

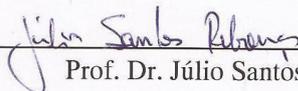
*Coorientador: Jailton de Souza Ferrari*

*Dissertação (Mestrado) - UFPB/CCEN*

*1. Química inorgânica. 2. Ácido de Meldrum. 3. Base de Schiff. 4. Modelos biomiméticos.*

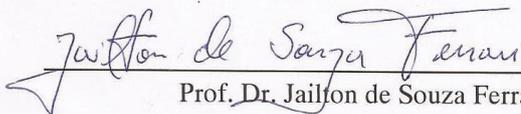
**“Síntese de derivados do ácido de Meldrum análogos aos Salens/Salophens e preparação dos seus complexos de Mn para uso em catálise biomimética”.**

Dissertação de Mestrado de Rômulo Severo Sampaio aprovada pela banca examinadora em 24 de julho de 2013:



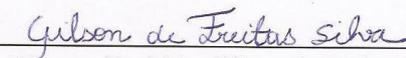
---

Prof. Dr. Júlio Santos Rebouças  
Orientador/Presidente



---

Prof. Dr. Jailton de Souza Ferrari  
2º. Orientador



---

Prof. Dr. Gilson de Freitas Silva  
Examinador



---

Prof. Dr. Ercules Epaminondas de Sousa Teotônio  
Examinador

# Epígrafe

**“Sob a direção de um forte general, não  
haverá jamais soldados fracos.”**

(Adaptado: Provérbio Chinês)

# **Dedicatória**

**À minha família que sempre me apoiou  
e esteve ao meu lado em todos os  
momentos, fossem eles felizes ou não.  
A eles,**

**DEDICO.**

# Agradecimentos

- ❖ A **Deus** pelo dom da vida e pela força concedida a mim para a realização de mais um projeto de vida.
- ❖ Aos professores **Dr. Júlio Santos Rebouças** (UFPB) e o **Dr. Jailton de Souza Ferrari** (UFPB), orientador e co-orientador, respectivamente. Muito obrigado por terem me ajudado a melhorar como pesquisador e pessoa através do compartilhamento de seus conhecimentos.
- ❖ Aos professores **Dr. Mário Luíz Araújo Almeida Vasconcelos** (UFPB) e o **Dr. Ércules Epaminondas de Sousa Teotônio** (UFPB), pelas valiosas contribuições na pré-banca de mestrado.
- ❖ Aos amigos de laboratório e grupo de pesquisa (LCCQS, LAQA, LASOM, LASOB), em especial ao mestrando **Dayvison Ribeiro** (UFPB) pelo companheirismo e pela ajuda na realização dos trabalhos de pesquisa.
- ❖ À “Rede de Cooperação Acadêmica em Porfirinas Aplicadas a Problemas Químicos, Biológicos, Medicinais e Ambientais (REPORFIRINA)”, pela porfirina utilizada neste trabalho (**Victor Hugo A. Pinto**, DQ-UFPB) e pelas análises térmicas dos complexos de Mn (**Dra. Maria Irene Yoshida**, DQ-UFMG).
- ❖ Ao LACOM pela análise térmica dos ligantes preparados neste trabalho.
- ❖ Ao LASOM pela disponibilização do espectrômetro de IV.
- ❖ Ao DQ-UFPB e NUCAL-UFPB pela disponibilização da infraestrutura multiusuária que permitiu as medidas de RMN, condutimetria e voltametria cíclica.
- ❖ Ao **Prof. Dr. Sherlan G. Lemos** e ao mestrando **Dayvison Ribeiro**, ambos do DQ-UFPB, pelo apoio nas medidas de voltametria cíclica.
- ❖ Aos professores **Dr. Ivan Spasojević** e **Dra. Ines Batinić-Haberle** e ao **Dr. Artak Tovmasyan** (Duke University Medical Center, EUA) pelos espectros de ESI-MS.
- ❖ Ao **CNPq** pelo auxílio financeiro.
- ❖ Ao **REUNI** e à **CAPES** pela bolsa concedida.

# Sumário

<b>A. Resumo</b> .....	<b>iii</b>
<b>B. Abstract</b> .....	<b>iv</b>
<b>C. Lista de Figuras</b> .....	<b>v</b>
<b>D. Lista de Esquemas</b> .....	<b>vii</b>
<b>E. Lista de Tabelas</b> .....	<b>viii</b>
<b>F. Lista de Abreviações e Siglas</b> .....	<b>ix</b>
<b>1 Introdução</b> .....	<b>1</b>
1.1 Introdução à química das bases de schiff baseadas no salen e seus derivados.....	1
1.1.1 Complexos de Mn dos salens e salofens em química biomimética . . .	1
1.1.2 Síntese e propriedades dos salens e salofens.....	4
1.2 Introdução à química do ácido de Meldrum e seus derivados .....	6
1.2.1 Breve histórico e características estruturais.....	6
1.2.2 Síntese e origem da acidez do ácido de Meldrum .....	7
1.2.3 Estabilidade térmica dos derivados do ácido de Meldrum .....	9
1.2.4 Derivados 5-metoximetilênicos do ácido de Meldrum .....	10
1.2.5 Derivados arilaminometilênicos do ácido de Meldrum (os melofens) e seus complexos .....	11
<b>2 Objetivos da Dissertação</b> .....	<b>14</b>
2.1 Objetivos gerais .....	14
2.2 Objetivos específicos .....	14
<b>3 Metodologia Experimental</b> .....	<b>15</b>
3.1 Reagentes .....	15
3.2 Equipamentos e análises .....	15
3.2.1 Espectroscopia eletrônica de absorção na região do UV-visível .....	15
3.2.2 Espectroscopia vibracional na região do infravermelho .....	15
3.2.3 Ressonância magnética nuclear de $^1\text{H}$ e $^{13}\text{C}$ .....	15
3.2.4 Espectrometria de massas com ionização por eletrospray .....	16
3.2.5 Temperatura de fusão.....	16
3.2.6 Análise térmica .....	16
3.2.7 Voltametria cíclica .....	16
3.2.8 Condutimetria.....	17

3.2.9	Análise elementar de Mn (%Mn) .....	17
3.3	Síntese dos melens e melofens .....	18
3.3.1	Síntese do 1,2-bis-[(2,2-dimetil-4,6-diona-1,3-dioxano-5-metilideno)amino]etano (H <sub>2</sub> melen).....	18
3.3.2	Síntese do 1,2-bis-[(2,2-hexametileno-4,6-diona-1,3-dioxano-5-metilideno)amino]etano (H <sub>2</sub> Cy <sub>2</sub> melen) .....	19
3.3.3	Síntese do 1,2-bis-[(2,2-dimetil-4,6-diona-1,3-dioxano-5-metilideno)amino]benzeno (H <sub>2</sub> melofen) .....	20
3.3.4	Síntese do 1,2-bis-[(2,2-hexametileno-4,6-diona-1,3-dioxano-5-metilideno)amino]benzeno (H <sub>2</sub> Cy <sub>2</sub> melofen) .....	21
3.4	Sínteses dos complexos de Mn.....	23
3.4.1	Síntese do Mn <sup>II</sup> (melofen)·1,7H <sub>2</sub> O.....	23
3.4.2	Síntese do Mn <sup>II</sup> (Cy <sub>2</sub> melofen)·1,7H <sub>2</sub> O .....	24
<b>4</b>	<b>Resultados e Discussão .....</b>	<b>26</b>
4.1	Síntese dos melens e melofens .....	26
4.1.1	Testes de solubilidade .....	27
4.1.2	Ressonância magnética nuclear de <sup>1</sup> H e <sup>13</sup> C .....	28
4.1.3	Espectroscopia vibracional na região do infravermelho .....	32
4.1.4	Espectrometria de massas com ionização por eletrospray .....	33
4.1.5	Espectroscopia eletrônica de absorção na região do UV-visível .....	34
4.1.6	Análise térmica .....	38
4.2	Estudo da coordenação de manganês aos melens e melofens .....	43
4.2.1	Análise elementar de Mn (%Mn) .....	46
4.2.2	Espectroscopia vibracional na região do infravermelho .....	48
4.2.3	Espectrometria de massas com ionização por eletrospray .....	48
4.2.4	Condutimetria.....	49
4.2.5	Espectroscopia eletrônica de absorção na região do UV-visível .....	49
4.2.6	Análise térmica .....	51
4.2.7	Voltametria cíclica .....	55
<b>5</b>	<b>Conclusões .....</b>	<b>58</b>
<b>6</b>	<b>Perspectivas .....</b>	<b>60</b>
<b>7</b>	<b>Referências .....</b>	<b>63</b>
<b>8</b>	<b>Anexos .....</b>	<b>69</b>

## A. Resumo

Descreve-se aqui a síntese e caracterização de seis compostos derivados de ácido de Meldrum inspirados nos clássicos salens/salofens, sendo quatro ligantes ( $H_2melen$ ,  $H_2Cy_2melen$ ,  $H_2melofen$  e  $H_2Cy_2melofen$ ) e dois complexos de Mn ( $Mn^{II}(melofen) \cdot 1,7H_2O$  e  $Mn^{II}(Cy_2melofen) \cdot 1,7H_2O$ ). Apenas o composto  $H_2melofen$  não é inédito. Os ligantes foram sintetizados através da reação entre os derivados 5-metoximetilênico do ácido de Meldrum e diaminas etilenodiamina ou *o*-fenilenodiamina, resultando nos ligantes melens ou melofens, respectivamente, com bons rendimentos, melens (77% e 83%) e melofens (71% e 46%). Os melens e melofens foram caracterizados por RMN de  $^1H$  e  $^{13}C$ , IV, e ESI-MS. Estudos de UV-vis e de análise térmica (TG/DTA) dessa classe de compostos foram reportados pela primeira vez. Absortividades molares ( $\epsilon$ ) dos máximos de absorção em EtOH e DMSO foram determinadas. Os estudos de TG/DTA são consistentes com um processo em duas etapas: a decomposição do anel de Meldrum (com liberação de cetona e  $CO_2$ ) resulta, possivelmente na formação de um bis-ceteno, que é, em seguida, oxidado em elevadas temperaturas. A síntese de novos compostos de coordenação do tipo base de Schiff, usando  $Mn(OAc)_2 \cdot 4H_2O$  como fonte de Mn, resultou nos complexos  $Mn^{II}(melofen) \cdot 1,7H_2O$  e  $Mn^{II}(Cy_2melofen) \cdot 1,7H_2O$  em rendimentos de 45% e 47%, respectivamente; todas as tentativas de metalação dos melens foram sem sucesso. Os Mn-melophens mostraram-se insolúveis em água e de baixa estabilidade frente à desmetalção ácida. Os dados de ESI-MS, TG/DTA, condutimetria, espectroscopia (UV-vis e IV), voltametria cíclica e análise elementar (%Mn), foram usados na caracterização dos  $Mn^{II}$ -melofens e são consistentes com o isolamento de complexos de Mn(II), em contraste com os de Mn(III) dos  $Mn^{III}$ -salofens. A metalção estabilizou termicamente o anel de Meldrum, mas, uma vez iniciada a decomposição daquele com a perda de  $CO_2$  e cetona, a presença do Mn facilitou a combustão da matéria orgânica restante. O efeito do aumento do potencial de redução Mn(III)/Mn(II) para o design de mímicos de SOD e de citocromos P450 à base dessa nova classe de ligantes é discutido.

Palavras Chave: Ácido de Meldrum, base de Schiff, salens, salofens,  $Mn^{II}$ -melofens, modelos biomiméticos.

## B. Abstract

We describe here the synthesis and characterization of six compounds derived from Meldrum's acid inspired in the classic salens/salophens systems: four ligands ( $H_2melen$ ,  $H_2Cy_2melen$ ,  $H_2melophen$ , and  $H_2Cy_2melophen$ ) and two Mn complexes [ $Mn^{II}(melophen) \cdot 1,7H_2O$  and  $Mn^{II}(Cy_2melophen) \cdot 1,7H_2O$ ]. Only  $H_2melofen$  has been previously described. The ligands were synthesized *via* the reaction between a 5-methoxymethylene derivative of Meldrum's acid and the diamines ethylenediamine or *o*-phenylenediamine, resulting in the ligands melens or melofens, respectively, in moderate-to-high yields. The melens and melophens were characterized by  $^1H$  and  $^{13}C$  NMR, IR, and ESI-MS. UV-vis studies and thermal analysis (TG/DTA) of this class of compounds were reported here for the first time. Molar absorptivity ( $\epsilon$ ) for the absorption maxima in EtOH and DMSO were determined. TG/DTA studies were consistent with a two-step process: decomposition of the Meldrum ring (with loss of  $CO_2$  and ketone) yields likely a bis-ketene, which is then fully oxidized at high temperatures. The synthesis of new Schiff-base-type coordination compounds, using  $Mn(OAc)_2 \cdot 4H_2O$  as a source of Mn led to the isolation of  $Mn^{II}(melofen) \cdot 1,7H_2O$  and  $Mn^{II}(Cy_2melofen) \cdot 1,7H_2O$  in 45% and 47% yield, respectively; all attempts to metallate the melens compounds were unsuccessful. The Mn-melophens proved insoluble in water and of low stability to acidic demetallation. Data of ESI-MS, TG/DTA, conductimetry, FT-IR and UV-vis spectroscopies, cyclic voltammetry and elemental analysis (%Mn) were used to characterize the  $Mn^{II}$ -melophens and are consistent with the isolation of Mn(II) complexes, in contrast with the Mn(III) complexes of  $Mn^{III}$ -salophens. The metallation stabilized Meldrum's ring thermally, but, once decompose began with loss of  $CO_2$  and ketone, the presence of manganese facilitated the combustion of the remaining organic matter. The effect of increasing the Mn(III)/Mn(II) reduction potential for the design of SOD mimics and cytochrome P450 models based on this new class of ligands is discussed.

Keywords: Meldrum's acid, Schiff base, salens, salophens,  $Mn^{II}$ (melohens) and biomimetics models.

## C. Lista de Figuras

<b>Figura 1.1</b> Diagrama com o potencial de redução e oxidação do $O_2^{\cdot-}$ (vs. NHE), das enzimas SOD e dos complexos de Mn-salen e Mn-salofen. ....	3
<b>Figura 1.2</b> Representação das estruturas químicas do $H_2$ salen e $H_2$ salofen. Observar a presença das funções imina-álcool(fenol) centrais. ....	5
<b>Figura 1.3</b> Representação das estruturas químicas do ácido de Meldrum (3), $\beta$ -lactona (4), dimedona (5) e ácido barbitúrico (6). A ligação de hidrogênio intramolecular no ácido de Meldrum está destacada em vermelho. ....	6
<b>Figura 1.4</b> Representação esquemática das estruturas de ressonância do ácido de Meldrum após a abstração de um hidrogênio no C-5. ....	9
<b>Figura 1.5</b> Representação das estruturas químicas do $H_2$ melofen e $H_2$ salofen. Observar a presença das funções enamina-carbonila(éster) e imina-álcool(fenol) centrais, respectivamente. ....	13
<b>Figura 4.1</b> Estruturas dos melens e melofens. As análises de RMN usaram a numeração indicada. ....	29
<b>Figura 4.2</b> Espectro de RMN de $^1H$ (200 MHz) do $H_2$ melen em $DMSO-d_6$ ( $\delta$ 2,50). O sinal em $\delta$ 3,39 se refere à água presente no solvente. ....	30
<b>Figura 4.3</b> Espectro de RMN de $^{13}C$ (50 MHz) do $H_2$ melen em $DMSO-d_6$ . ....	30
<b>Figura 4.4</b> Espectro de RMN de $^1H$ (200 MHz) do $H_2$ melofen em $CDCl_3$ ( $\delta$ 7,26). ....	31
<b>Figura 4.5</b> Espectro de absorção UV-vis do $H_2$ melen em EtOH. ....	35
<b>Figura 4.6</b> Espectro de absorção UV-vis do $H_2Cy_2$ melen em EtOH. ....	35
<b>Figura 4.7</b> Curva analítica para a determinação da absortividade molar do $H_2$ melen em 295 nm em EtOH. ....	36
<b>Figura 4.8</b> Espectro de absorção UV-vis do $H_2$ melofen em EtOH. ....	37
<b>Figura 4.9</b> Espectro de absorção UV-vis do $H_2Cy_2$ melofen em EtOH. ....	37
<b>Figura 4.10</b> Curvas TG (curva preta), DTG (curva azul), e DTA (curva vermelha) para o $H_2$ melen·0,5 $H_2O$ sob atmosfera dinâmica de ar e taxa de aquecimento de 10 °C/min. ....	39
<b>Figura 4.11</b> Curvas TG (curva preta), DTG (curva azul), e DTA (curva vermelha) para o $H_2Cy_2$ melen·1 $H_2O$ sob atmosfera dinâmica de ar e taxa de aquecimento de 10 °C/min. ....	39

<b>Figura 4.12</b> Curvas TG (curva preta), DTG (curva azul), e DTA (curva vermelha) para o H <sub>2</sub> melofen sob atmosfera dinâmica de ar e taxa de aquecimento de 10 °C/min.....	40
<b>Figura 4.13</b> Curvas TG (curva preta), DTG (curva azul), e DTA (curva vermelha) para o H <sub>2</sub> Cy <sub>2</sub> melofen·1H <sub>2</sub> O sob atmosfera dinâmica de ar e taxa de aquecimento de 10 °C/min. ....	40
<b>Figura 4.14</b> Espectros UV-vis de soluções de H <sub>2</sub> TCPP <sup>4-</sup> e Mn <sup>2+</sup> na ausência (curva azul) e presença de Cd <sup>2+</sup> ao longo de 5 min (curva vermelha). Inserido: Mudança temporal na absorvância em 468 nm referente à formação de MnTCPP <sup>3-</sup> .....	47
<b>Figura 4.15</b> Espectro do complexo Mn <sup>II</sup> (melofen)·1,7H <sub>2</sub> O.....	50
<b>Figura 4.16</b> Espectro do complexo Mn <sup>II</sup> (Cy <sub>2</sub> melofen)·1,7H <sub>2</sub> O. ....	50
<b>Figura 4.17</b> Espectros UV-vis (EtOH) evidenciando a transição de perfil espectral ocasionada pela coordenação com manganês ao H <sub>2</sub> melofen resultando no Mn <sup>II</sup> (melofen). ....	51
<b>Figura 4.18</b> Curvas TG (curva vermelha), DTG (curva azul), e DTA (curva preta) para o Mn <sup>II</sup> (melofen)·1,7H <sub>2</sub> O sob atmosfera dinâmica de ar e a uma taxa de aquecimento de 10 °C/min. ....	52
<b>Figura 4.19</b> Curvas TG (curva vermelha), DTG (curva azul), e DTA (curva preta) para o Mn <sup>II</sup> (Cy <sub>2</sub> melofen)·1,7H <sub>2</sub> O sob atmosfera dinâmica de ar e a uma taxa de aquecimento de 10 °C/min .....	52
<b>Figura 4.20</b> Curvas DTG para o H <sub>2</sub> Cy <sub>2</sub> melofen e Mn <sup>II</sup> (Cy <sub>2</sub> melofen)·1,7H <sub>2</sub> O evidenciando a estabilização térmica.....	55
<b>Figura 4.21</b> Voltamogramas cíclicos de soluções 1 mmol L <sup>-1</sup> dos complexos Mn <sup>II</sup> (Melofen)·1,7H <sub>2</sub> O e Mn <sup>II</sup> (Cy <sub>2</sub> Melofen)·1,7H <sub>2</sub> O e do Ferroceno em DMF contendo 0,1 mol L <sup>-1</sup> de TBAP como eletrólito e v.v. = 50 mV/s.....	56
<b>Figura 6.1</b> Hidroxilação do cicloexano catalisada pelo Mn <sup>II</sup> (melofen)·1,7H <sub>2</sub> O.	61
<b>Figura 6.2</b> Rendimento e seletividade para Cy-ol na hidroxilação do cicloexano catalisada por complexos de Mn derivados de melofens, salofen ou porfirinas. Condições: Catalisador adicionado a partir de uma solução estoque em CHCl <sub>3</sub> CH <sub>3</sub> CN (1:1, v/v); Concentração de catalisador na reação = 5 × 10 <sup>-4</sup> mol L <sup>-1</sup> ; relação molar catalisador:PhIO:Cy-H = 1:10:5000, CHCl <sub>3</sub> :CH <sub>3</sub> CN (1:1, v/v), 25 °C, agitação magnética, 90 min. *Catalisador adicionado na forma sólida. Reação controle: reação na ausência de catalisador.....	61

## D. Lista de Esquemas

<b>Esquema 1.1</b> Rota sintética de complexos de Mn clássicos (R = H) derivados de bases de Schiff: $[\text{Mn}^{\text{III}}(\text{salen})]^+$ e $[\text{Mn}^{\text{III}}(\text{salofen})]^+$ .....	2
<b>Esquema 1.2</b> Esquema simplificado da síntese do ácido de Meldrum.....	7
<b>Esquema 1.3</b> Prováveis rotas reacionais durante a síntese do ácido de Meldrum, sendo a Reação A uma rota competitiva típica do sistema. ....	8
<b>Esquema 1.4</b> Esquema simplificado da síntese do derivado cicloexil do ácido de Meldrum. (a) ácido malônico; (b) intermediário sintético; (7) derivado cicloexil do AM.....	8
<b>Esquema 1.5</b> Provável mecanismo de pirólise do anel do ácido de Meldrum.	9
<b>Esquema 1.6</b> Rota de formação dos derivados 5-metoximetilênicos do ácido de Meldrum. ....	10
<b>Esquema 1.7</b> Síntese e representação da estrutura base dos melofens. Observar a presença das funções amina-carbonila(éster) centrais. Os substituintes $R_1$ e $R_2$ são listados na Tabela 1.1.....	11
<b>Esquema 3.1</b> Representação da síntese do $\text{H}_2\text{melen}$ . ....	18
<b>Esquema 3.2</b> Representação da síntese do $\text{H}_2\text{Cy}_2\text{melen}$ . ....	19
<b>Esquema 3.3</b> Representação da síntese do $\text{H}_2\text{melofen}$ . ....	20
<b>Esquema 3.4</b> Representação da síntese do $\text{H}_2\text{Cy}_2\text{melofen}$ . ....	22
<b>Esquema 3.5</b> Representação da síntese do $\text{Mn}^{\text{II}}(\text{melofen}) \cdot 1,7\text{H}_2\text{O}$ .....	23
<b>Esquema 3.6</b> Representação da síntese do $\text{Mn}^{\text{II}}(\text{Cy}_2\text{melofen}) \cdot 1,7\text{H}_2\text{O}$ . ....	24
<b>Esquema 4.1</b> Panorama geral da síntese dos melens e melofens.....	27
<b>Esquema 4.2</b> Representação do padrão de quebra molecular sugerido teoricamente para as estruturas dos melens.....	41
<b>Esquema 4.3</b> Representação do padrão de quebra molecular sugerido teoricamente para as estruturas dos melofens.....	42
<b>Esquema 4.4</b> Rota sintética simplificada para a obtenção dos complexos de Mn. ....	44

## E. Lista de Tabelas

<b>Tabela 1.1</b> Derivados do ácido de Meldrum do tipo melofen, conforme ilustrado no esquema 1.7. ....	12
<b>Tabela 4.1</b> Solubilidade dos melens e melofens em alguns solventes comuns.....	28
<b>Tabela 4.2</b> Principais bandas das absorções na região do IV médio para os melens e melofens. Os valores de número de onda são dados em $\text{cm}^{-1}$ . ....	32
<b>Tabela 4.3</b> Picos referentes às espécies químicas íons moleculares dos melens e melofens. ....	34
<b>Tabela 4.4</b> Dados de análise térmica para os melens sob atmosfera dinâmica de ar 1 atm e taxa de aquecimento de $10\text{ }^{\circ}\text{C}/\text{min}$ . $\text{H}_2\text{melen}\cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$ (em preto) e $\text{H}_2\text{Cy}_2\text{melen}\cdot 1\text{H}_2\text{O}$ (em azul). ....	42
<b>Tabela 4.5</b> Dados de análise térmica para os melens sob atmosfera dinâmica de ar 1 atm e taxa de aquecimento de $10\text{ }^{\circ}\text{C}/\text{min}$ . $\text{H}_2\text{melofen}$ (em preto) e $\text{H}_2\text{Cy}_2\text{melofen}\cdot 1\text{H}_2\text{O}$ (em azul). ....	43
<b>Tabela 4.6</b> Formulações atribuídas aos complexos Mn-melofens. ....	47
<b>Tabela 4.7</b> Dados de ESI-MS para os Mn-melofens em MeOH.....	48
<b>Tabela 4.8</b> Dados de análise térmica para os melens sob atmosfera dinâmica de ar 1 atm e taxa de aquecimento de $10\text{ }^{\circ}\text{C}/\text{min}$ . $\text{Mn}^{\text{II}}(\text{melofen})\cdot 1,7\text{H}_2\text{O}$ (em preto) e $\text{Mn}^{\text{II}}(\text{Cy}_2\text{melofen})\cdot 1,7\text{H}_2\text{O}$ (em azul). ....	54
<b>Tabela 4.9</b> Dados eletroquímicos para os complexos $\text{Mn}^{\text{II}}$ -melofens e Ferroceno em DMF contendo 0,1 M de TBAP como eletrólito. ....	56
<b>Tabela 4.10</b> Dados eletroquímicos para os complexos Mn-melofens e $\text{Mn}(\text{salofen})\text{Cl}$ . ....	56

## F. Lista de Abreviações e Siglas

AM: Ácido de Meldrum

CG: Cromatografia Gasosa

DCM: Diclorometano

DMSO: Dimetilsulfóxido

ESI-MS: Do inglês, Electrospray Ionisation-Mass Spectrometry

FVP: Do inglês, Flash Vacuum Pyrolysis

H<sub>2</sub>Cy<sub>2</sub>melen: 1,2-bis-[(2,2-hexametileno-4,6-diona-1,3-dioxano-5-metilideno)amino]etano

H<sub>2</sub>Cy<sub>2</sub>melofen: 1,2-bis-[(2,2-hexametileno-4,6-diona-1,3-dioxano-5-metilideno)amino]benzeno

H<sub>2</sub>melen: 1,2-bis-[(2,2-dimetil-4,6-diona-1,3-dioxano-5-metilideno)amino]etano

H<sub>2</sub>melofen: 1,2-bis-[(2,2-dimetil-4,6-diona-1,3-dioxano-5-metilideno)amino]benzeno

H<sub>2</sub>salen: N,N'-*o*-etilenobis(salicilidenoimina)

H<sub>2</sub>salofen: N,N'-*o*-fenilenobis(salicilidenoimina)

HPLC: Do inglês, High Performance Liquid Chromatography

SOD: Superóxido Dismutase (enzima)

TMOF: Trimetilortoformato ou trimetoximetano

CCD: Cromatografia em Camada Delgada

UV-vis: Ultravioleta-visível

d: Dupleto

s: Singuleto

m: Multiplete

APT: Do inglês, Attached Proton Technique (RMN)

# 1 Introdução

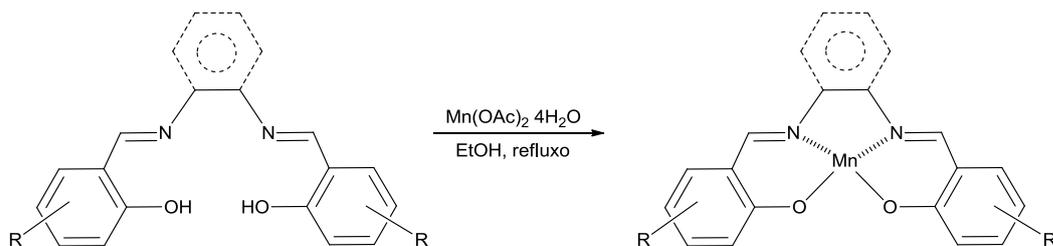
---

## 1.1 Introdução à química das bases de Schiff baseadas no salen e seus derivados

### 1.1.1 Complexos de Mn dos salens e salofens em química biomimética

Desde a sua descoberta em 1860 (YAMADA, 1999), os complexos do tipo base de Schiff têm desempenhado um importante papel em química de coordenação (MEDEROS *et al.*, 1999; BHATTACHARYA *et al.*, 1998), bem como em outras áreas da pesquisa, como a bioquímica (MIDUTURU; SILVERMAN, 2006), catálise, cinética de reações, química de compostos heterocíclicos (VAGIN *et al.*, 2010; BHATTACHARYA *et al.*, 1998; MEYER *et al.*, 1998). O termo base de Schiff usado para classificar tais compostos, denomina a presença da função química imina, a qual é caracterizada por uma ligação dupla entre um átomo de carbono e um átomo de nitrogênio, sendo a terceira ligação do nitrogênio realizada com um grupo alquil ou aril, mas não com um átomo de hidrogênio. A alta versatilidade desses compostos se deve em boa parte à sua fácil acessibilidade preparativa, variabilidade estrutural e, ainda, ao fato, em particular, que aqueles ligantes com sistema de coordenação  $[N_2O_2]^{2-}$ -tetradentados têm sido reconhecidos como úteis modelos para metalobiossítios (OLIVERI; VECCHIO, 2011; OLIVERI *et al.*, 2011; VAGIN *et al.*, 2010; LIU *et al.*, 1994; BATINIĆ-HABERLE *et al.*, 2010; DOCTROW *et al.*, 2012; MAC LEOD *et al.*, 2010, MONTALBAN *et al.*, 2010).

Os complexos de manganês do tipo base de Schiff podem ser preparados pela reação de acetato de manganês tetrahidratado com uma base de Schiff (salens ou salofens) em meio etanólico e sob refluxo (BOUCHER, 1974). (Esq. 1.1, pág. 2)



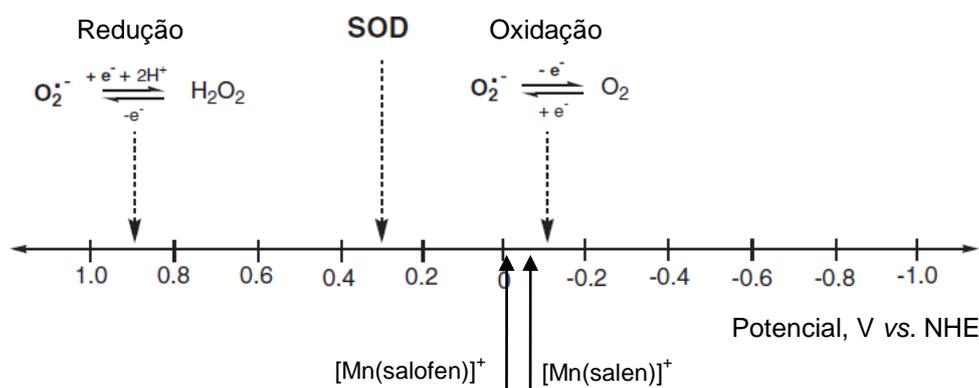
**Esquema 1.1** Rota sintética de complexos de Mn clássicos (R=H) derivados de bases de Schiff:  $[\text{Mn}^{\text{III}}(\text{salen})]^+$  e  $[\text{Mn}^{\text{III}}(\text{salofen})]^+$ .

Os complexos metálicos  $\text{Mn}^{\text{III}}$ -salens e  $\text{Mn}^{\text{III}}$ -salofens são exemplos de compostos de coordenação do tipo base de Schiff tetradentados e que, devido às suas propriedades físico-químicas, são usados como modelos biomiméticos das enzimas superóxido dismutases (SOD) e citocromos P450 (OLIVERI; VECCHIO, 2011; OLIVERI *et al.*, 2011; LIU *et al.*, 1994; BATINIĆ-HABERLE *et al.*, 2010; DOCTROW *et al.*, 2012; MAC LEOD *et al.*, 2010). Ambas metaloenzimas catalisam reações redox e, portanto, o potencial de redução  $\text{Mn}(\text{III})/\text{Mn}(\text{II})$  tem sido rotineiramente utilizado como um dos parâmetros chave na investigação e planejamento de complexos de Mn como modelos biomiméticos.

O estresse oxidativo é caracterizado como um desequilíbrio redox entre espécies reativas e antioxidantes endógenos, que resulta em perigo oxidativo para as moléculas biológicas e vias de sinalização celular. De acordo com a “teoria do radical livre” proposta em 1956 por Denham Harman, as espécies reativas de oxigênio (por exemplo,  $\text{O}_2^{\cdot-}$  e  $\text{H}_2\text{O}_2$ ) e espécies reativas de nitrogênio (por exemplo,  $\text{ONOO}^-$  e  $\cdot\text{NO}$ ) são gerados constantemente nas células, resultando em um acúmulo que pode causar danos ao DNA nuclear, a proteínas, lipídeos e outros componentes celulares. As consequências de tais danos às estruturas celulares são alterações fisiopatológicas levando surgimento de cânceres, hipertensão, diabetes mellitus, lesões pulmonares, osteoartrites, danos cardíacos, lesões ao sistema nervoso central, doença de Parkinson, dentre outras patologias (SAGAMURA; KEANEY, 2011).

Para as enzimas SOD, responsável pela dismutação do íon radical superóxido ( $\text{O}_2^{\cdot-}$ ) e consequente modulação do estresse oxidativo celular, a janela de potencial redox (vs. NHE) para a catálise das reações de (1) oxidação e de (2) redução do  $\text{O}_2^{\cdot-}$  localiza-se entre -160 mV e +890 mV, sendo o potencial ótimo em torno de +300 mV vs. NHE (BATINIĆ-HABERLE *et al.*, 2010) (Fig. 1.1, pág. 3). É

recomendável, portanto, que um mímico SOD ideal tenha potencial redox em torno de 300 mV, aproximando-se daquele encontrado nos sistemas enzimáticos. O complexo  $[\text{Mn}^{\text{III}}(\text{salen})]^+$  (também conhecido como EUK-8), tem um potencial de redução,  $E_{1/2}$ , Mn(III)/Mn(II) de -130 mV, que é insuficiente para promover a dismutação catalítica do superóxido com eficiência e, de fato, a atividade catalítica do complexo é ~3 ordens de magnitude inferior àquela das enzimas SOD (BATINIĆ-HABERLE *et al.*, 2010). Apesar da baixa atividade, o complexo  $[\text{Mn}(\text{salen})]^+$  tem sido amplamente utilizado como mímico SOD em estudos pré-clínicos em modelos animais de fisiopatologias que envolvem estresse oxidativo. O complexo análogo  $[\text{Mn}(\text{salofen})]^+$ , um exemplo de Mn-salofen clássico, apresenta um potencial de redução de -1 mV (vs. NHE) (BISWAS *et al.*, 2011).



**Figura 1.1** Diagrama com o potencial de redução e oxidação do  $\text{O}_2^{\cdot -}$  (vs. NHE), das enzimas SOD e dos complexos de Mn-salen e Mn-salofen.

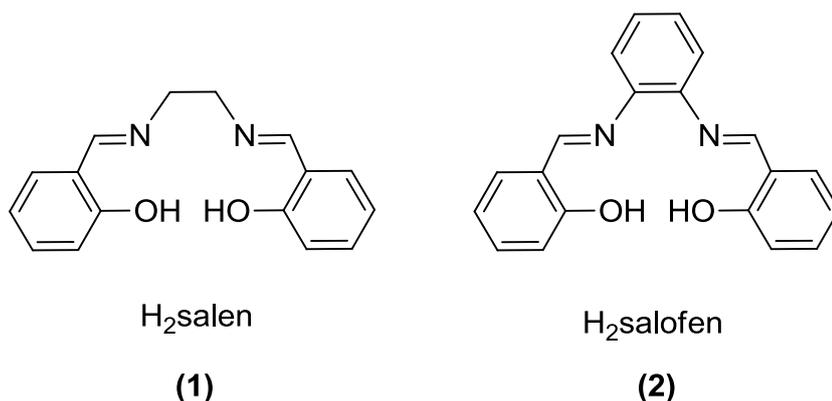
Os complexos de Mn-salens e Mn-salofens vêm sendo também bastante utilizados como versões simplificadas dos sistemas porfirínicos para uso em catálise oxidativa como modelos dos citocromos P450 (MAC LEOD *et al.*, 2010). Os cit. P450 são monooxigenases responsáveis por uma grande variedade de reações de oxidação (hidroxilações, epoxidações, N-desmetilações, etc) de compostos endógenos (tais como hormônios) e xenobióticos (por exemplo, fármacos e pesticidas). O mecanismo aceito para essas oxidações envolve a formação de uma espécie metal-oxo de alta valência. Nos sistemas modelo, o ligante deve modular o potencial redox do centro metálico de modo a possibilitar a formação do intermediário ativo de alta valência, formalmente uma espécie Mn(V)-oxo, a partir de oxidantes simples e, simultaneamente, desestabilizar esta espécie para que a

transferência do oxigênio para o substrato seja eficiente e o ciclo catalítico seja estabelecido (DA SILVA *et al.*, 2008).

### 1.1.2 Síntese e propriedades dos salens e salofens

Os salens e salofens são compostos pertencentes à classe de substâncias do tipo base de Schiff, os quais têm aplicações diversas, principalmente em química orgânica e bioinorgânica, atuando como ligantes em química de coordenação, catálise homogênea, modelos biomiméticos das enzimas superóxido dismutases (SOD) e citocromos P450 (BOUCHER, 1974; OLIVERI; VECCHIO, 2011; OLIVERI *et al.*, 2011; VAGIN *et al.*, 2010; LIU *et al.*, 1994; BATINIĆ-HABERLE *et al.*, 2010; DOCTROW *et al.*, 2012; MAC LEOD *et al.*, 2010).

Tais compostos são produzidos a partir da reação de condensação entre o salicilaldeído e uma diamina, como a etilenodiamina (para formar o H<sub>2</sub>salen), ou a *o*-fenilenodiamina (para formar o H<sub>2</sub>salofen). As reações são usualmente realizadas em meio alcoólico e os produtos são de simples purificação, uma vez que precipitam do meio de reação e podem ser recristalizados em álcool (ALEXANDER; SLEET, 1970). Os derivados de H<sub>2</sub>salen (**1**) e H<sub>2</sub>salofen (**2**) são formados por mudanças estruturais em qualquer um dos seus reagentes precursores, generalizadamente chamados de salens e salofens (Fig. 1.2, pág. 5). A origem do nome salen advém de uma contração dos nomes dos compostos que o origina, a saber, salicilaldeído (“sal”) e etilenodiamina (“en”). O mesmo raciocínio origina o nome salofen, sendo a combinação de “sal” (salicilaldeído) e “ofen” (*o*-fenilenodiamina) (MEDEROS *et al.*, 1999).



**Figura 1.2** Representação das estruturas químicas do  $\text{H}_2\text{salen}$  e  $\text{H}_2\text{salofen}$ . Observar a presença das funções imina-álcool(fenol) centrais.

Estudos de efeito do solvente usando técnica de absorção na região do ultravioleta revelaram uma característica isomérica dos salens, e que pode ser estendida para os salofens, de modo que, dependendo da polaridade do solvente, forma-se um equilíbrio tautomérico entre duas formas da base de Schiff. Em solventes muito polares existe uma prevalência de deslocamento do equilíbrio na direção do tautômero ceto-enamina, e em solventes de mais baixa polaridade uma prevalência da forma tautomérica enol-imina (ALEXANDER; SLEET, 1970).

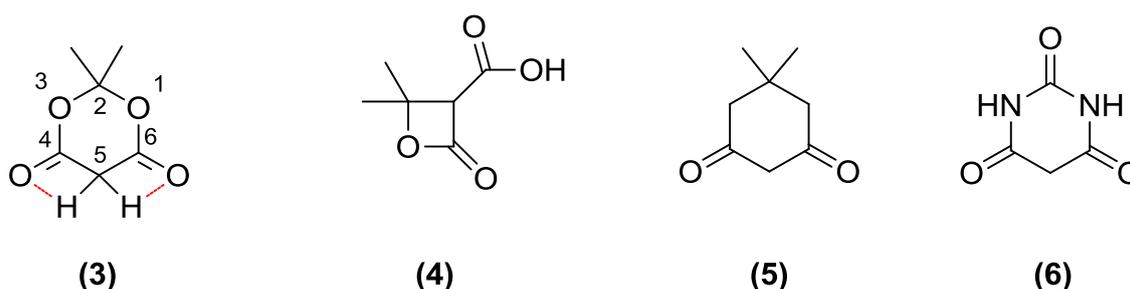
Devido à estabilização por ressonância eletrônica do ânion enolato, formado pela remoção do hidrogênio ácido do grupamento fenol na estrutura dos salens e salofens, tais compostos são bons ligantes de metais (que atuam como ácidos de Lewis) e formam um sistema de coordenação  $[\text{N}_2\text{O}_2]^{2-}$ -tetradentado. Nesse sentido, surgem os complexos metálicos de salens e salofens, sendo os compostos de manganês de particular interesse em bioinorgânica e para este trabalho.

Diante do exposto, a procura por novos complexos de Mn do tipo base de Schiff tem despertado o interesse de novas linhas de pesquisa através da exploração do uso de análogos aos clássicos Mn-salens e Mn-salofens, os quais possam vir a desempenhar atividade catalítica redox biomimética das enzimas SOD e/ou cit. P450 com maior eficiência. Então, neste trabalho foi empreendida a síntese de novos complexos de Mn análogos aos Mn-salens e Mn-salofens utilizando o ácido de Meldrum como unidade de construção sintética, em substituição ao grupamento salicil dos salens/salofens.

## 1.2 Introdução à química do ácido de Meldrum e seus derivados

### 1.2.1 Breve histórico e características estruturais

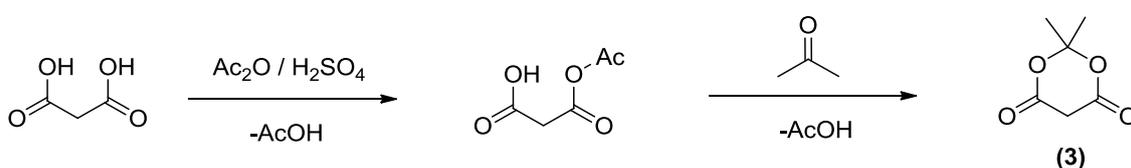
O ácido de Meldrum (AM; 2,2-dimetil-4,6-diona-1,3-dioxano; malonato de isopropilideno) (**3**, Fig. 1.3) é um diéster cíclico de fórmula molecular  $C_6H_8O_4$  que foi preparado pela primeira vez em 1908 pelo químico escocês Andrew N. Meldrum (MELDRUM, 1908). As ferramentas de determinação estrutural limitadas naquela época fizeram com que Meldrum caracterizasse equivocadamente a estrutura do ácido, atribuindo-o a fórmula estrutural (**4**), a qual corresponde a uma  $\beta$ -lactona, contendo um grupo carboxílico substituinte. Entretanto, quarenta anos mais tarde a estrutura fora revisada (DAVIDSON; BERNHARD, 1948), sendo a sua fórmula estrutural atribuída como (**3**), a qual era relacionada com outras 1,3-dionas cíclicas tal como a dimedona (**5**) e o ácido barbitúrico (**6**) (Fig. 1.3). Em 1985, os primeiros estudos cristalográficos do ácido de Meldrum confirmaram a estrutura (**3**) (PFLUGER; BOYLE, 1985) e identificaram a conformação barco do anel de seis membros como preferencial, o que estava de acordo com os dados de momento dipolar obtidos anteriormente (KLIMOVITSKII *et al.*, 1973). A presença de ligação de hidrogênio intramolecular não clássica, porém comum, do tipo C–H...O presente no C-5 do ácido de Meldrum, foi também detectada na ocasião daqueles estudos cristalográficos. (Fig. 1.3)



**Figura 1.3** Representação das estruturas químicas do ácido de Meldrum (**3**),  $\beta$ -lactona (**4**), dimedona (**5**) e ácido barbitúrico (**6**). A ligação de hidrogênio intramolecular no ácido de Meldrum está destacada em vermelho.

### 1.2.2 Síntese e origem da acidez do ácido de Meldrum

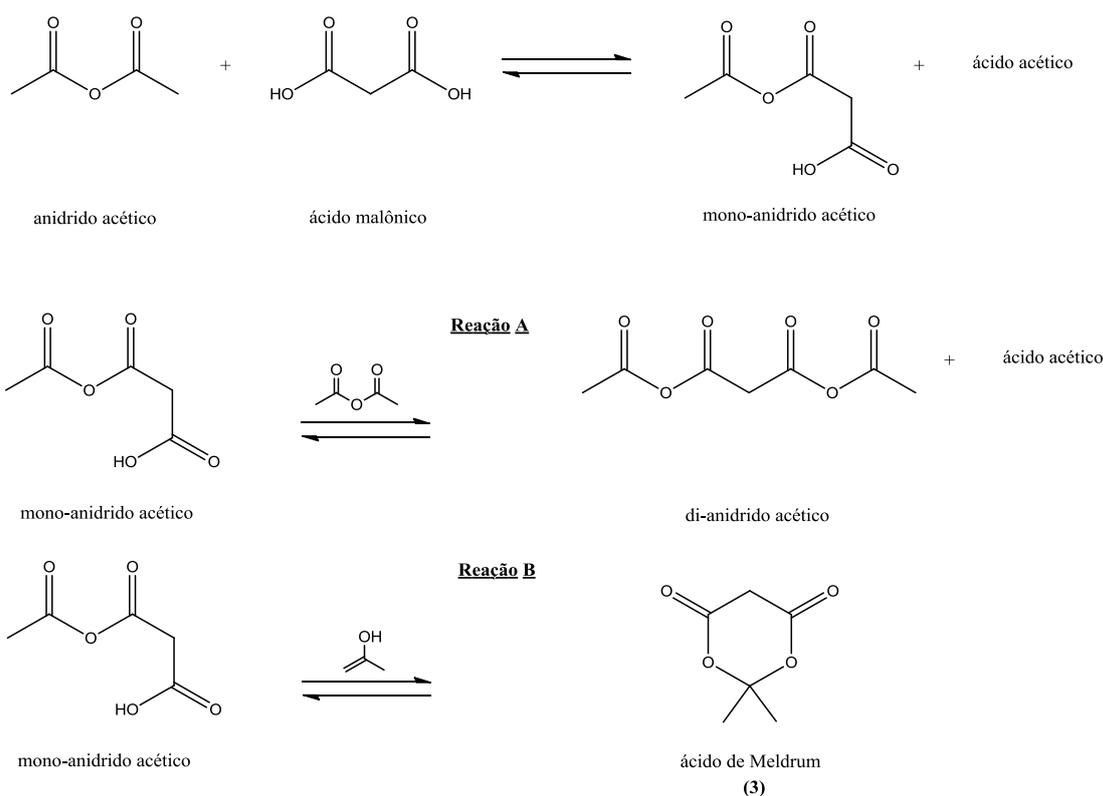
O ácido de Meldrum (AM) é um sólido branco cristalino que é comumente preparado a partir da condensação de ácido malônico com acetona em anidrido acético na presença de quantidade catalítica de um ácido (tipicamente, sulfúrico) (DAVIDSON; BERNHARD, 1948) (Esq. 1.2). A adição lenta de anidrido acético à mistura de ácido malônico, acetona e catalisador e o controle da concentração do anidrido acético no meio de reação são de extrema importância a fim de minimizar reações paralelas competitivas e, assim, maximizar os rendimentos do composto de interesse (RELENYI *et al.*, 1986).



**Esquema 1.2** Esquema simplificado da síntese do ácido de Meldrum.

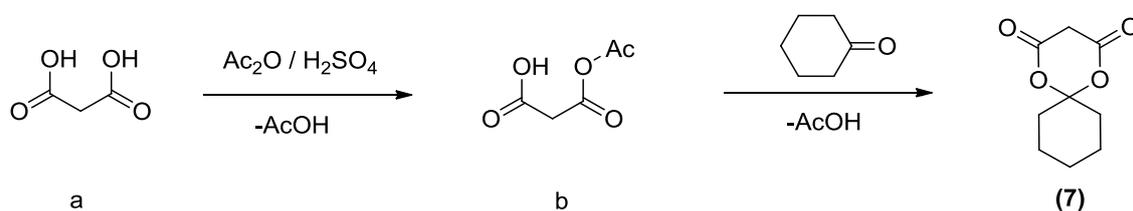
Rendimentos da ordem de 54% podem ser obtidos controlando a concentração do anidrido acético não reagido para que esta não exceda ~14 mol% da concentração em quantidade de matéria do ácido malônico simultaneamente presente na solução. Um método analítico baseado em Ressonância Magnética Nuclear (RMN), Cromatografia Gasosa (CG), ou Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (HPLC) pode ser usado para monitorar as concentrações em solução das espécies químicas, ácido malônico, anidrido acético e acetona, e deste modo estabelecer a exata taxa de adição do anidrido acético para otimizar rendimentos (RELENYI *et al.*, 1986).

Para a síntese do AM, postula-se que um equivalente de anidrido acético reaja com um equivalente de ácido malônico para formar um intermediário, que é um mono-anidrido acético do ácido malônico (Esq. 1.3). O intermediário, uma vez formado, pode seguir duas rotas independentes: (a) reagir com outro equivalente de anidrido acético para formar um di-anidrido acético (Esq. 1.3, Reação A) ou (b) reagir com a forma enólica da acetona (tautômero) para formar o ácido de Meldrum (Esq. 1.3, Reação B). Está claro que a otimização do rendimento da síntese ocorre pelo favorecimento da **Reação B** em detrimento à rota competitiva de formação do di-anidrido acético na **Reação A** (Esq. 1.3, pág. 8) (RELENYI *et al.*, 1986).



**Esquema 1.3** Prováveis rotas reacionais durante a síntese do ácido de Meldrum, sendo a Reação A uma rota competitiva típica do sistema.

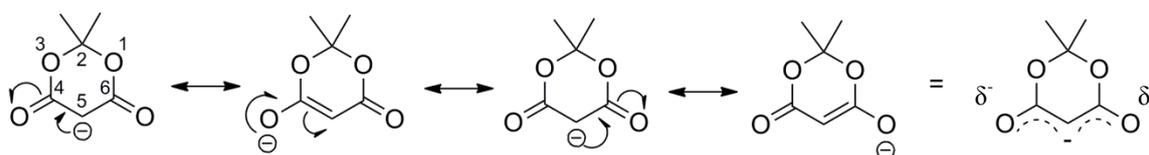
A síntese de análogos do AM pela substituição da acetona por outras cetonas tem sido bem sucedida. O derivado cicloexil do AM (**7**), por exemplo, é produzido a partir da reação de condensação da cicloexanona com o ácido malônico (Esq. 1.4) (JIANG *et al.*, 2007).



**Esquema 1.4** Esquema simplificado da síntese do derivado cicloexil do ácido de Meldrum. (a) ácido malônico; (b) intermediário sintético; (7) derivado cicloexil do AM.

Uma propriedade relevante tanto do AM quanto do seu derivado cicloexil é a acidez das estruturas, que os tornam agentes nucleofílicos quando em solução. Essa importante propriedade advém do próprio ácido de Meldrum cuja acidez é conferida pelos hidrogênios alfa carbonílicos, com um valor de  $pK_a$  na faixa de 4,83 -

4,97 em meio aquoso (PIHLAJA; SEILO, 1969), comparável com o do ácido acético ( $pK_a$  4,76), que é um ácido carboxílico. Além disso, a medida do valor de seu  $pK_a$  7,3 em DMSO a 25 °C permitiu perceber sua destacada acidez mesmo quando comparado a outros compostos 1,3-dicarbonílicos com grupo metileno ativo como a dimedona ( $pK_a$  11,2 em DMSO a 25 °C) e mesmo ainda com análogos de cadeia alifática como o malonato de dimetila ( $pK_a$  15,9 em DMSO a 25 °C) (ARNETT; HARRELSON, 1987). Uma das explicações para a fácil perda do próton, assim como em outras 1,3-dionas, reside na estabilidade do ânion resultante que é estabilizado por ressonância cruzada, originando assim um híbrido de ressonância onde os orbitais pi ( $\pi$ ) estão mantidos num arranjo de sobreposição ideal (Fig. 1.4)

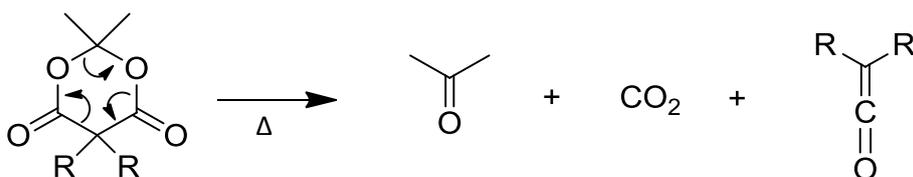


**Figura 1.4** Representação esquemática das estruturas de ressonância do ácido de Meldrum após a abstração de um hidrogênio no C-5.

Investigações teóricas detalhadas sobre a estrutura e origem da acidez no ácido de Meldrum foram empreendidas (WANG; HOUK, 1988; BYUN *et al.*, 2001). Ainda em 2001, buscou-se pontuar a grande estabilização do ânion enolato do ácido de Meldrum via efeitos anoméricos como fator de maior contribuição para sua destacada acidez (BYUN *et al.*, 2001).

### 1.2.3 Estabilidade térmica dos derivados do ácido de Meldrum

A pirólise de derivados do ácido de Meldrum há muito é conhecida por levar a geração de cetenos. O provável mecanismo envolve uma hetero-retro-Diels-Alder (retro-[4+2]) liberando o ceteno e co-formando acetona e dióxido de carbono. (BROWN *et al.*, 1974; GABER; MCNAB, 2001). (Esq. 1.5)



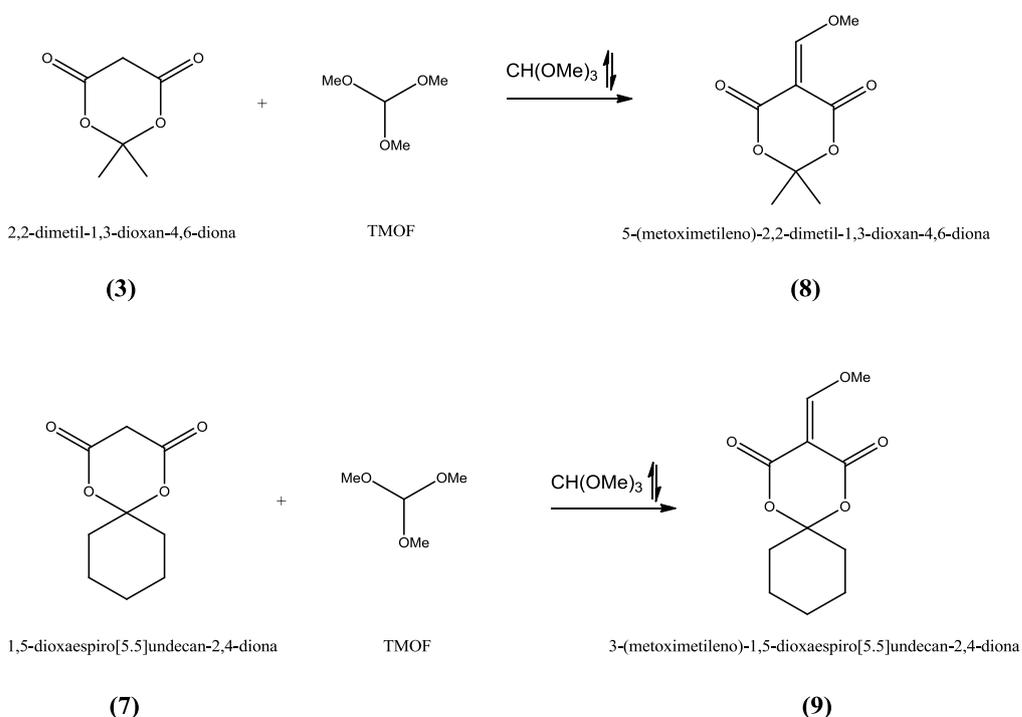
**Esquema 1.5** Provável mecanismo de pirólise do anel do ácido de Meldrum.

A pirólise dos derivados do ácido de Meldrum em fase condensada requer temperaturas superiores a 200 °C, sendo a maioria dos estudos de pirólise realizados em fase gasosa sob condições conhecidas como “flash vacuum pyrolysis” (FVP), a qual transcorre em temperaturas superiores a 400 °C e em pequenos fornos Kugelrohr adaptados. (BROWN, 1980; VALLÉE, 1997; MCNAB, 1996).

#### 1.2.4 Derivados 5-metoximetilênicos do ácido de Meldrum

Dentre as possibilidades de derivatização do AM e seus análogos, encontra-se a preparação de derivados 5-metoximetilênicos que podem ser explorados como aceptores de Michael (MONTALBAN *et al.*, 2010; MCNAB; GABER, 2001).

No presente estudo, tem-se interesse em dois derivados 5-metoximetilênicos do AM em particular, os quais foram obtidos a partir da reação do AM **(3)** ou do derivado cicloexil **(7)** com o trimetilortoformato (TMOF): o 5-(metoximetileno)-2,2-dimetil-1,3-dioxan-4,6-diona **(8)** e o 3-(metoximetileno)-1,5-dioxaspiro[5.5]undecan-2,4-diona **(9)** (Esq. 1.6). Como aceptores de Michael, estes compostos carbonílicos  $\alpha,\beta$ -insaturado são espécies eletrofílicas, desse modo o carbono conectado ao grupo MeO é passível de sofrer o ataque de um agente nucleofílico como, por exemplo, uma amina ou diamina (Esq. 1.6).

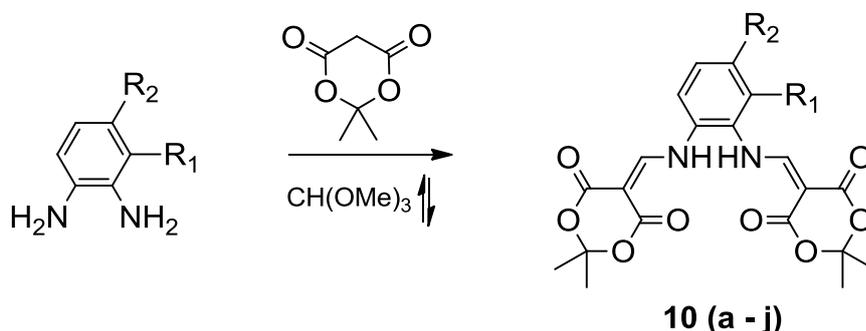


**Esquema 1.6** Rota de formação dos derivados 5-metoximetilênicos do ácido de Meldrum. O conjunto de setas indica refluxo (LAKSHMINARAYANAM, 2010).

### 1.2.5 Derivados arilaminometilênicos do ácido de Meldrum (os melofens) e seus complexos

Os compostos 5-metoximetilênicos indicados no Esq. 1.6 podem ser utilizados como intermediários na síntese dos derivados diaminometilênicos de interesse para este trabalho, em analogia ao sistema reportado em 2002 (GRAF *et al.*, 2002). Os melofens (Esq. 1.7) podem ser produzidos pela reação do ácido de Meldrum com o trimetilortoformato (reagente/solvente) sob refluxo durante duas horas e em atmosfera de N<sub>2</sub>, seguida da adição da diamina precursora (derivadas da *o*-fenilenodiamina) e manutenção do sistema sob refluxo por mais uma hora (Esq. 1.7). O solvente é eliminado por evaporação rotatória e o material resultante é então purificado por recristalização (GRAF *et al.*, 2002).

Até o presente momento, apenas 10 exemplos de derivados diaminometilênicos são conhecidos (GRAF *et al.*, 2002; MONTALBAN *et al.*, 2010), dentre eles o 1,2-bis-[(2,2-dimetil-4,6-diona-1,3-dioxano-5-metilideno)amino]benzeno (H<sub>2</sub>melofen) (Esq. 1.7, Tabela 1.1, pág.12).

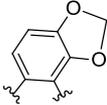


**Esquema 1.7** Síntese e representação da estrutura base dos melofens. Observar a presença das funções amina-carbonila(éster) centrais. Os substituintes R<sub>1</sub> e R<sub>2</sub> são listados na Tabela 1.1.

No primeiro estudo ainda em 2002, reportou-se pela primeira vez o uso do H<sub>2</sub>melofen quando testaram uma estratégia de dupla ciclização com os análogos 5-arilaminometilênicos do ácido de Meldrum (melofens), a fim de sintetizar diazatricíclicos aromáticos baseado na descarboxilação/ciclização térmica dos melofens, e obtiveram êxito no desenvolvimento de uma rota curta e eficiente para sintetizar os diazatricíclicos aromáticos (GRAF *et al.*, 2002).

**Tabela 1.1** Derivados do ácido de Meldrum do tipo melofen, conforme ilustrado no esquema 1.7.

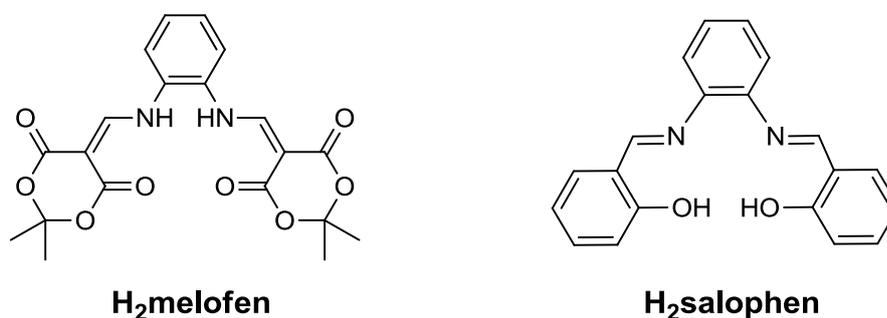
R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Produto
H	H	H <sub>2</sub> melofen (10a)
H	Me	10b
H	NO <sub>2</sub>	10c
H	Cl	10d
H	OMe	10e
Me	H	10f
NO <sub>2</sub>	H	10g
Me	Me	10h
OMe	OMe	10i
		10j



Em 2010, o H<sub>2</sub>melofen foi utilizado, bem como outros derivados do ácido de Meldrum, para preparação de complexos de Ni e Zn, enfatizando a obtenção de uma nova família de complexos do tipo base de Schiff [N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>]<sup>2-</sup>-tetradentadas (MONTALBAN *et al.*, 2010). Os complexos foram preparados através da formação de uma suspensão do ligante e o respectivo sal do metal (1:1) em meio etanólico sob refluxo, e decorridas 3 horas de reação o solvente era eliminado em evaporador rotatório, sendo o complexo seco sob vácuo. Nesse trabalho, o grupo de pesquisa conseguiu obter e caracterizar complexos de ambos os metais. Diferenças de comportamento quanto à solubilidade foram evidenciadas para os complexos, o que veio a prejudicar algumas caracterizações. No entanto, o enfoque principal do trabalho que era explorar as propriedades coordenantes do sítio [N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>]<sup>2-</sup>-tetradentado dos ligantes não foi comprometido. Adicionalmente, os dados de cristalografia de raios-X revelaram a geometria de coordenação de um complexo de Zn baseado nessa nova família de ligantes como sendo do tipo pirâmide de base quadrada com DMSO coordenado axialmente, o qual foi usado como solvente de recristalização.

Do ponto de vista da química de coordenação, é evidente a similaridade estrutural que o H<sub>2</sub>melofen (Fig. 1.5, pág. 13) e os derivados diaminometilênicos do ácido de Meldrum guardam com alguns ligantes clássicos, como as bases de Schiff tetradentadas salofens (Fig. 1.5). Eletronicamente, no entanto, deve-se destacar que

apesar de todos estes compostos possuírem um sítio de coordenação (formal) do tipo  $[N_2O_2]^{2-}$ , o  $H_2$ melofen livre (Fig. 1.5) é caracterizado por um sistema coordenante enamina-carbonila(éster), enquanto os salens e salofens apresentam um sistema imina-álcool(fenol) como sítio de coordenação. Em todos esses compostos, a reação de desprotonação que acompanha a coordenação, possibilita a redistribuição eletrônica do sistema enamina-carbonila(éster) da base livre,  $H_2$ melofen, para uma forma imina-enol no ligante coordenado,  $[melofen]^{2-}$ . Esta mudança funcional (formal) possibilita classificar o ligante coordenado como uma base de Schiff.



**Figura 1.5** Representação das estruturas químicas do  $H_2$ melofen e  $H_2$ salofen. Observar a presença das funções enamina-carbonila(éster) e imina-álcool(fenol) centrais, respectivamente.

# 2 *Objetivos da Dissertação*

---

## 2.1 **Objetivos gerais**

Este trabalho visa apresentar a síntese e caracterização de uma nova família de compostos diaminometilênicos derivados do ácido de Meldrum, bem como dos complexos Mn correspondentes.

Adicionalmente, pretende-se fazer uma avaliação da perspectiva de aplicações dos compostos de Mn preparados neste trabalho como possíveis modelos biomiméticos das enzimas SOD e cit. P450, tendo em vista algumas propriedades dos complexos, tais como a solubilidade, a estabilidade química e térmica e o potencial redox Mn(III)/Mn(II).

De um modo geral, busca-se ainda contribuir para a expansão da química dos derivados diaminometilênicos do ácido de Meldrum.

## 2.2 **Objetivos específicos**

- Inaugurar uma nova classe de compostos derivados do ácido de Meldrum, aqui denominados melens;
- Contribuir com a síntese de um composto inédito do tipo melofen, bem como sintetizar um dos seus análogos já descrito na literatura;
- Sintetizar os complexos de Mn dos compostos melens e melofens;
- Avaliar a possibilidade de mudança do potencial redox centrada no metal (Mn) dos complexos advindos dos ligantes melens e melofens;
- Avaliar a possibilidade de aplicabilidade dos complexos de Mn em modelos biomiméticos SOD e cit. P450.

## 3 Metodologia Experimental

---

### 3.1 Reagentes

Os reagentes e solventes utilizados foram de grau P.A., das marcas Sigma-Aldrich, Vetec, Dinâmica ou Merck, e usados sem purificação prévia. O ácido de Meldrum e seu derivado cicloexil, usados como reagentes de partida para as sínteses apresentadas a seguir, foram preparados conforme a literatura (RELENYI, 1986), e o grau de pureza verificado através do TF 88-94° C (JIANG *et al.*, 2007). A porfirina *meso*-tetraquis(4-carboxifenil)porfirina ( $H_2TCPP^{4-}$ ) foi preparada no âmbito da Rede de Cooperação Acadêmica em Porfirinas Aplicadas a Problemas Químicos, Biológicos, Medicinais e Ambientais (REPORFIRINA) pelo doutorando Victor Hugo A. Pinto (REBOUÇAS *et al.*, 2008a).

### 3.2 Equipamentos e análises

#### 3.2.1 Espectroscopia eletrônica de absorção na região do UV-visível (UV-vis)

Os espectros eletrônicos de absorção na região do UV-visível foram registrados em espectrofotômetros UV-vis Shimadzu (modelo UV-1800) ou Hewlett-Packard (modelo HP 8453 diode-array) ou UV-vis-NIR Shimadzu (modelo UV-3600), todos operando com resolução de 1 nm, utilizando cubetas de quartzo com 10 mm de caminho óptico.

#### 3.2.2 Espectroscopia vibracional na região do infravermelho (IV)

Os espectros de IV foram registrados em um aparelho IR Prestige-21 FTIR, Shimadzu, na região compreendida entre 4000 a 400  $cm^{-1}$ , resolução de 4  $cm^{-1}$  e utilizando 45 varreduras por espectro. Todas as amostras analisadas foram preparadas usando pastilhas de KBr (1 mg de amostra /100 mg de KBr).

#### 3.2.3 Ressonância magnética nuclear (RMN) de $^1H$ e $^{13}C$

Os espectros de RMN de  $^1H$  e  $^{13}C$  foram registrados num aparelho Varian-NMR System utilizando uma frequência de 200 MHz para  $^1H$  e 50 MHz para  $^{13}C$ , onde esse último foi registrado através da técnica “Attached Proton Technique” (APT). Apenas o espectro de RMN de  $^{13}C$  do  $H_2Cy_2melen$  foi obtido pela técnica

broad band. Os espectros de RMN de  $^1\text{H}$  foram referenciados pelo sinal do resíduo de solvente não deuterado na solução, como indicado a seguir: para  $\text{CDCl}_3 - \text{CHCl}_3$  ( $\delta_{\text{H}}$  7,26) e para o  $\text{DMSO}-d_6 - \text{DMSO}$  ( $\delta_{\text{H}}$  2,50). Os espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$ , por sua vez, foram referenciados pelo sinal de carbono dos solventes deuterados onde foram registrados.

### **3.2.4 Espectrometria de massas com ionização por eletrospray (ESI-MS)**

Os espectros de ESI-MS foram registrados em um espectrômetro Applied Biosystems MDS Sciex 3200 QTrap LC/MS/MS. As amostras foram solubilizadas em MeOH ou MeCN em concentrações da ordem de  $10^{-6}$  mol/L e a aquisição dos espectros foi efetuada em modo positivo e em modo negativos. As condições de ionização e aquisição foram idênticas àquelas reportadas para a análise de Mn-porfirinas (REBOUÇAS *et al.*, 2008b)

### **3.2.5 Temperatura de fusão**

As temperaturas de fusão (TF) foram medidas em um aparelho Unimelt-Capilar da Ávila Científica. Os valores não foram corrigidos.

### **3.2.6 Análise térmica**

As análises termogravimétricas (TG e DTG) e a análise térmica diferencial (DTA) foram realizadas em analisadores térmicos TA Instruments SDT 2960 ou Shimadzu DTG-60. As análises foram realizadas no intervalo de temperatura de 25 a 900/950 °C, em cadinhos de alumina, sob atmosfera dinâmica de ar sintético com um fluxo de  $110 \text{ cm}^3/\text{min}$  e taxa de aquecimento de  $10 \text{ }^\circ\text{C}/\text{min}$ , conforme reportado para amostras de Mn-porfirinas (PINTO *et al.*, 2013).

### **3.2.7 Voltametria cíclica**

As medidas eletroquímicas foram realizadas usando um potenciostato/galvanostato Autolab PGSTAT 101 (Eco Chemie) controlado pelo software Nova 1.7. Foi usado um sistema de três eletrodos em uma cela de pequeno volume (5 mL), sendo um eletrodo de carbono vítreo (3 mm), um eletrodo de referência Ag/AgCl, e um eletrodo auxiliar de Pt. Soluções contendo  $0,1 \text{ mol L}^{-1}$  de TBAP (tetrabutilamônio perclorato) e  $1 \text{ mmol L}^{-1}$  dos complexos em *N,N*-dimetilformamida (DMF) foram usadas. Os valores de  $E_{1/2}$  foram determinados a

uma velocidade de varredura de 50 mV/s. Conforme sugerido pela IUPAC para medidas em solventes orgânicos (GRITZNER e KÛTA, 1984), os potenciais foram referenciados também usando o par Ferrocênio/Ferroceno ( $\text{Fc}^+/\text{Fc}$ ) a  $1 \text{ mmol L}^{-1}$  em DMF como padrão externo.

### 3.2.8 Condutimetria

As medidas condutimétricas foram realizadas usando um condutivímetro da marca Bel modelo BE510 (temperatura:  $29 \text{ }^\circ\text{C}$ , constante de cela: 1,057) com um volume de amostra de 5 mL em DMF. Uma solução  $1 \text{ mmol L}^{-1}$  de brometo de hexadeciltrimetilamônio em DMF foi usada como referência de eletrólito 1:1. As condutividades molares das amostras foram determinadas a partir de uma solução  $1 \text{ mmol L}^{-1}$  em DMF, sem correção da contribuição individual do solvente.

### 3.2.9 Análise elementar de Mn (%Mn)

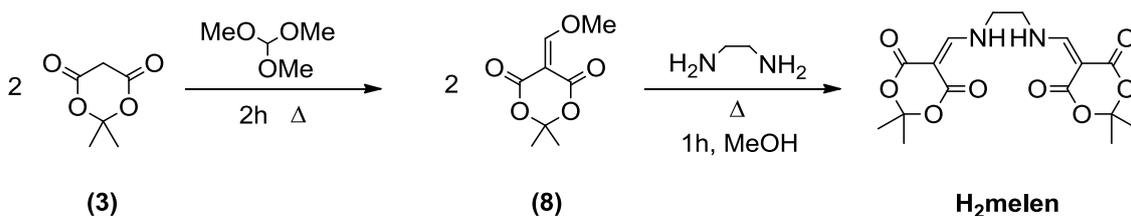
A composição em Mn das amostras de interesse foram determinadas espectrofotometricamente, utilizando um procedimento adaptado da literatura (REBOUÇAS *et al.*, 2009). Massas de aproximadamente 5 mg das amostras foram pesadas em duplicatas ou triplicatas em uma balança analítica com precisão de 0,01 mg. As amostras foram digeridas em 2 mL de ácido nítrico 65% com aquecimento até completa *secura*. Posteriormente, ao material foi adicionada água deionizada e efetuada a transferência quantitativa para um balão volumétrico de 10 mL. Então, em uma cubeta de quartzo de 3 mL (caminho ótico 10 mm) foram adicionados, nesta ordem, 80  $\mu\text{L}$  de tampão Tris ( $1 \text{ mol L}^{-1}$ ), 160  $\mu\text{L}$  de uma solução de *meso*-tetraquis(4-carboxifenil)porfirina ( $\text{H}_2\text{T CPP}^{4-}$ ,  $3,05 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$ ), uma alíquota de  $\sim 20 \mu\text{L}$  ( $1,3 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$  em Mn) da amostra em análise e 1660  $\mu\text{L}$  de água deionizada. As medidas UV-vis foram feitas como se segue: (1) a absorvância em 468 nm ( $\lambda_{\text{máx}}$  de  $\text{MnT CPP}^{3-}$ ) inicial ( $A_0$ ) foi medida; (2) à cubeta, adicionou-se 80  $\mu\text{L}$  de uma solução de  $\text{CdCl}_2$  ( $1,20 \text{ mmol L}^{-1}$ ), sendo a mistura rapidamente agitada e iniciada a contagem de tempo (imediatamente após a adição do Cd, a  $\text{H}_2\text{T CPP}^{4-}$  é metalada a  $\text{CdT CPP}^{4-}$  e a banda Soret desloca-se de 413 nm para 433 nm); (3) a formação de  $\text{MnT CPP}^{3-}$  foi acompanhada pelo monitoramento do surgimento de uma banda em 468 nm durante 5 minutos; (4) a absorvância em 468 nm ao fim dos 5 min foi registrada como  $A_5$ . A concentração de  $\text{Mn}^{2+}$  presente nas soluções das amostras

foi determinada usando uma curva de calibração e a composição em quantidade de matéria em Mn nos sólidos iniciais foi calculada e expressa em mol%.

A curva de calibração foi obtida usando o procedimento descrito acima com diferentes concentrações de  $\text{Mn}(\text{OAc})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$  (4,0; 8,0; 16,1; 24,1 e 32,1  $\mu\text{mol L}^{-1}$ ). O conteúdo de  $\text{Mn}^{2+}$  nestas amostras foi calculado a partir dos valores de absorvância  $A_0$  e  $A_5$  em 468 nm usando as seguintes relações: (a)  $A'_0 = 0,96 \times A_0$  (onde 0,96 corresponde ao fator de diluição advindo da adição da solução de  $\text{CdCl}_2$  à cubeta); (b)  $\Delta A = A_5 - A'_0$ ; (c) a curva de calibração foi construída a partir dos valores de  $\Delta A$  versus a concentração conhecida de  $\text{Mn}^{2+}$ .

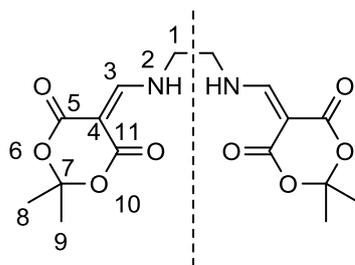
### 3.3 Síntese dos melens e melofens

#### 3.3.1 Síntese do 1,2-bis-[(2,2-dimetil-4,6-diona-1,3-dioxano-5-metilideno)amino]etano ( $\text{H}_2\text{melen}$ )



**Esquema 3.1** Representação da síntese do  $\text{H}_2\text{melen}$ .

A síntese do  $\text{H}_2\text{melen}$  (Esq. 3.1) foi realizada em duas etapas e num mesmo balão de reação, utilizando uma adaptação do método proposto por Graf *et al.* (2002) para o  $\text{H}_2\text{melofen}$ . Em um balão de fundo redondo de 10 mL, misturaram-se 1,5 mL (13 mmol) de trimetoximetano (TMOF) com 288 mg (2 mmol) do ácido de Meldrum (AM). A solução resultante foi mantida sob agitação magnética e refluxo por 2 horas para formação do derivado metoximetilênico do AM. Então, adicionaram-se 66,8  $\mu\text{L}$  (1 mmol) de etilendiamina e 4 mL de MeOH (solvente). O sistema foi mantido sob refluxo e agitação magnética por mais 1 hora e foi, em seguida, resfriado para temperatura ambiente, quando éter dietílico gelado (10 mL) foi, então, adicionado ao balão de reação. O sólido resultante foi isolado por filtração simples em papel e lavado com éter dietílico. O material foi coberto com um papel de filtro, deixado secar ao ar por 24 horas, resultando em 284 mg (77%) de um sólido amorfo amarelo e caracterizado como  $\text{H}_2\text{melen}$ .



Fórmula Química:  $C_{16}H_{20}N_2O_8$

Massa Molar: 368,34 g/mol

UV-vis (EtOH):  $\lambda_{\text{máx}}$  225 nm ( $\log \epsilon / L \text{ mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ , 4,34), 276 (4,47), 295 (4,42);

UV-vis (DMSO):  $\lambda_{\text{máx}}$  278 nm ( $\log \epsilon / L \text{ mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ , 4,49), 296 (4,42);

IV (KBr): 3205  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu$ N-H, médio), 2985 ( $\nu$ C-H, fraco), 1726 ( $\nu$ C=O, forte), 1680 ( $\nu$ C=O, forte), 1618 ( $\nu$ C=C, forte), 1452 ( $\delta_s$ CH<sub>2</sub> sp<sup>3</sup>, médio-forte), 1375 ( $\delta_s$ CH<sub>3</sub> sp<sup>3</sup>, médio-forte), 1197 ( $\nu$ C-O, forte);

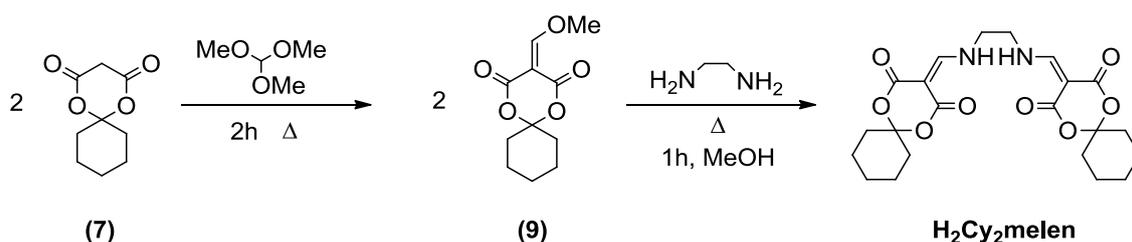
RMN de <sup>1</sup>H (200 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  9,71 (s largo, 2H, *H*<sup>2</sup>), 8,06 (d, 2H, *J* = 0.7 Hz, *H*<sup>3</sup>), 3,69 (s largo, 4H, *H*<sup>1</sup>), 1,57 (s, 12H, *H*<sup>8,9</sup>);

RMN de <sup>13</sup>C-APT (50 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  163,83 (C<sup>5</sup>), 163,23 (C<sup>11</sup>), 160,53 (C<sup>3</sup>), 103,53 (C<sup>7</sup>), 83,75 (C<sup>1</sup>), 49,59 (C<sup>4</sup>), 26,35 (C<sup>8,9</sup>);

ESI-MS (MeCN-DMSO, modo positivo): *m/z* 370,9 [M + 2H]<sup>+</sup>;

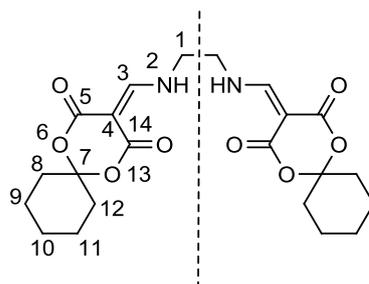
TF: 260° C (decomposição);

### 3.3.2 Síntese do 1,2-bis-[(2,2-hexametileno-4,6-diona-1,3-dioxano-5-metilideno)amino]etano (H<sub>2</sub>Cy<sub>2</sub>melen)



**Esquema 3.2** Representação da síntese do H<sub>2</sub>Cy<sub>2</sub>melen.

A síntese do H<sub>2</sub>Cy<sub>2</sub>melen (Esq. 3.2) foi realizada de modo similar ao que foi descrito para o H<sub>2</sub>melen, exceto pela substituição do ácido de Meldrum pelo seu derivado cicloexil (**7**) na quantidade de 368 mg (2 mmol). A purificação do H<sub>2</sub>Cy<sub>2</sub>melen formado também foi idêntica à do H<sub>2</sub>melen, fornecendo uma massa de 372 mg (83%) de um sólido amorfo amarelo-pálido.



Fórmula Química:  $C_{22}H_{28}N_2O_8$   
 Massa Molar: 448,47 g/mol

UV-vis (EtOH):  $\lambda_{\text{máx}}$  225 nm ( $\log \epsilon / L \text{ mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ , 4,30), 276 (4,46), 295(4,40);

UV-vis (DMSO):  $\lambda_{\text{máx}}$  278 nm ( $\log \epsilon / L \text{ mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ , 4,44), 297 (4,37);

IV (KBr):  $3250 \text{ cm}^{-1}$  ( $\nu$ N-H, médio),  $2943 \text{ cm}^{-1}$  ( $\nu$ C-H, forte),  $1724 \text{ cm}^{-1}$  ( $\nu$ C=O, forte),  $1678 \text{ cm}^{-1}$  ( $\nu$ C=O, forte),  $1618 \text{ cm}^{-1}$  ( $\nu$ C=C, forte),  $1446 \text{ cm}^{-1}$  ( $\delta_s$ CH<sub>2</sub> sp<sup>3</sup>, médio-forte),  $1197 \text{ cm}^{-1}$  ( $\nu$ C-O, forte);

RMN de <sup>1</sup>H (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  9,65 (s largo, 2H, H<sup>2</sup>), 8,04 (s, 2H, H<sup>3</sup>), 3,64 (s largo, 4H, H<sup>1</sup>), 1,82 – 1,05 (m, 20H, H<sup>8-12</sup>);

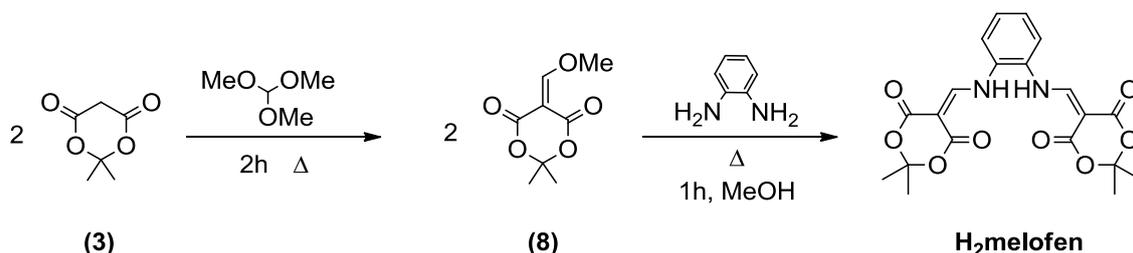
RMN de <sup>13</sup>C-APT (50 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  163,37 (s, C<sup>5</sup>), 162,72 (s, C<sup>14</sup>), 160,07 (s, C<sup>3</sup>), 103,76 (s, C<sup>7</sup>), 84,03 (s, C<sup>1</sup>), 49,32 (s, C<sup>4</sup>), 34,94 (s, C<sup>8,12</sup>), 23,96 (s, C<sup>9,11</sup>), 22,05 (s, C<sup>10</sup>);

ESI-MS (MeCN-DMSO, modo positivo): m/z 449,0 [M + H]<sup>+</sup>;

ESI-MS (MeCN-DMSO, modo negativo): m/z 446,5 [M - 2H]<sup>-</sup>;

TF: 235° C (decomposição)

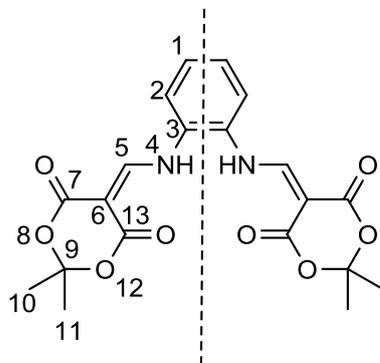
### 3.3.3 Síntese do 1,2-bis-[(2,2-dimetil-4,6-diona-1,3-dioxano-5-metilideno)amino]benzeno (H<sub>2</sub>melofen)



**Esquema 3.3** Representação da síntese do H<sub>2</sub>melofen.

A síntese e a purificação do H<sub>2</sub>melofen (Esq. 3.3) foram realizadas de forma idêntica ao descrito para o H<sub>2</sub>melen, exceto pela adição de 108,1 mg (1 mmol) de *o*-fenilenodiamina em substituição à etilenodiamina. Desta reação isolou-se 295 mg de um sólido amorfo incolor (71%). Na literatura (GRAF *et al.*, 2002), a produção do

H<sub>2</sub>melofen segue esse mesmo procedimento utilizando atmosfera de N<sub>2</sub> e a purificação do produto é feita por evaporação rotatória seguida de recristalização (solvente não especificado).



Fórmula Química: C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub>

Massa Molar: 416,38 g/mol

UV-vis (EtOH):  $\lambda_{\text{máx}}$  223 nm (log  $\epsilon$  /L mol<sup>-1</sup> cm<sup>-1</sup>, 4,31), 294 (4,57), 334 (4,43);

UV-vis (DMSO):  $\lambda_{\text{máx}}$  298 nm (log  $\epsilon$  /L mol<sup>-1</sup> cm<sup>-1</sup>, 4,52), 339 (4,42);

IV (KBr): 3255 cm<sup>-1</sup> ( $\nu$ N-H, médio), 2991 ( $\nu$ C-H, fraco), 1730 ( $\nu$ C=O, forte), 1676 ( $\nu$ C=O, forte), 1612 ( $\nu$ C=C, forte), 1431 ( $\delta_s$ CH<sub>2</sub> sp<sup>3</sup>, médio-forte), 1365 ( $\delta_s$ CH<sub>3</sub> sp<sup>3</sup>, médio), 1219 ( $\nu$ C-O, médio);

RMN de <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  11,32 (d, 2H,  $J$  = 13.6 Hz,  $H^4$ ), 8,50 (d, 2H,  $J$  = 17.5 Hz,  $H^5$ ), 7,40 (s, 4H,  $H^{1,2}$ ), 1,73 (s, 12H,  $H^{10,11}$ );

RMN de <sup>13</sup>C-APT (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  165,40 (C<sup>7</sup>), 163,05 (C<sup>13</sup>), 154,87 (C<sup>5</sup>), 130,95 (C<sup>3</sup>), 128,54 (C<sup>2</sup>), 121,20 (C<sup>1</sup>), 105,54 (C<sup>6</sup>), 89,44 (C<sup>9</sup>), 27,12 (C<sup>10,11</sup>);

ESI-MS (MeCN, modo positivo): m/z 416,9 [M + H]<sup>+</sup>;

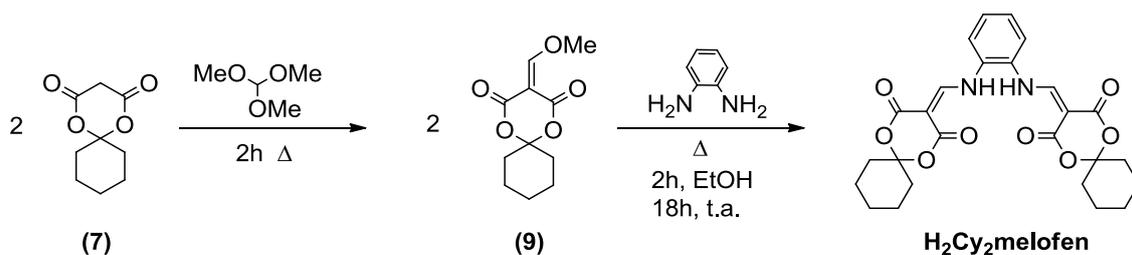
ESI-MS (MeOH, modo positivo): m/z 417,0 [M + H]<sup>+</sup>;

ESI-MS (MeCN, modo negativo): m/z 414,3 [M - 2H]<sup>-</sup>;

ESI-MS (MeOH, modo negativo): m/z 414,4 [M - 2H]<sup>-</sup>;

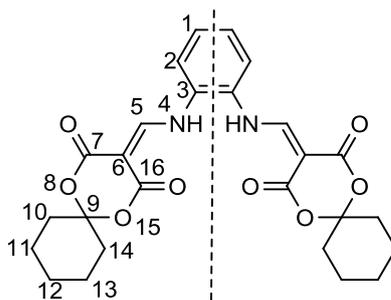
TF: 245° C (decomposição)

### 3.3.4 Síntese do 1,2-bis-[(2,2-hexametileno-4,6-diona-1,3-dioxano-5-metilideno)amino]benzeno (H<sub>2</sub>Cy<sub>2</sub>melofen)



**Esquema 3.4** representação da síntese do H<sub>2</sub>Cy<sub>2</sub>melofen.

A síntese do H<sub>2</sub>Cy<sub>2</sub>melofen (Esq. 3.4) foi realizada em duas etapas e num mesmo balão de reação. Deste modo, em um balão de fundo redondo de 10 mL, misturaram-se 2 mL (12 mmol) de trimetoximetano (TMOF) com 184 mg (1 mmol) do derivado cicloexil do ácido de Meldrum (AM). A solução resultante foi mantida sob agitação magnética e refluxo por 2 horas para formação do derivado metoximetilênico do AM. Após esse período adicionaram-se 54,5 mg (0,5 mmol) de *o*-fenilenodiamina e 3 mL de EtOH (solvente). Manteve-se o sistema sob agitação e refluxo do solvente por mais 2 horas. Ao final dessa segunda etapa a reação é deixada em repouso até alcançar a temperatura ambiente e subsequentemente mantida apenas sob agitação magnética durante mais 18 horas. Ao final deste tempo obteve-se um precipitado alaranjado. A purificação do H<sub>2</sub>Cy<sub>2</sub>melofen formado é feita pela lavagem do material sólido com hexano e éter etílico numa proporção de 8:1 (v/v), fornecendo 114 mg (46%) do produto amorfo.



Fórmula Química: C<sub>26</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub>  
 Massa Molar: 496,51 g/mol

UV-vis (EtOH): λ<sub>máx</sub> 225 nm (log ε /L mol<sup>-1</sup> cm<sup>-1</sup>, 4,39), 295 (4,33), 334 (4,24);

UV-vis (DMSO): λ<sub>máx</sub> 299 nm (log ε /L mol<sup>-1</sup> cm<sup>-1</sup>, 4,28), 339 (4,24);

IV (KBr): 3217 cm<sup>-1</sup> (νN-H, médio), 2939 (νC-H, forte), 1732 (νC=O, forte), 1685 (νC=O, forte), 1627 (νC=C, forte), 1435 (δ<sub>s</sub>CH<sub>2</sub> sp<sup>3</sup>, médio-forte), 1207 (νC-O, médio);

RMN de  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  11,32 (d, 2H,  $J = 13.6$  Hz,  $H^4$ ), 8,47 (d, 2H,  $J = 13.6$  Hz,  $H^5$ ), 7,39 (s, 4H,  $H^{1,2}$ ), 2,05 - 1,28 (m, 20H,  $H^{10-14}$ );

RMN de  $^{13}\text{C}$ -APT (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  165,18 ( $C^7$ ), 163,07 ( $C^{16}$ ), 154,73 ( $C^5$ ), 131,25 ( $C^3$ ), 128,38 ( $C^2$ ), 121,28 ( $C^1$ ), 106,05 ( $C^6$ ), 89,74 ( $C^9$ ), 35,85 ( $C^{10,14}$ ), 24,19 ( $C^{11,13}$ ), 22,06 ( $C^{12}$ );

ESI-MS (MeOH, modo positivo): m/z 499,0 [ $\text{M} + 3\text{H}$ ] $^+$ ;

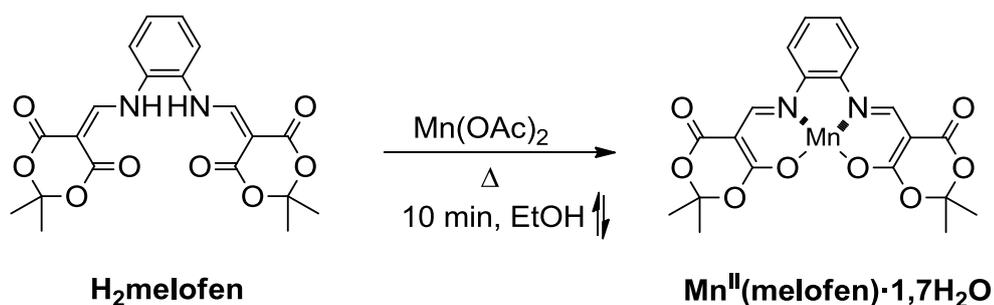
ESI-MS (MeOH, modo negativo): m/z 495,0 [ $\text{M} - \text{H}$ ] $^-$ ;

ESI-MS (MeCN, modo negativo): m/z 493,7 [ $\text{M} - 3\text{H}$ ] $^-$ ;

TF: 225 $^\circ$  C (decomposição)

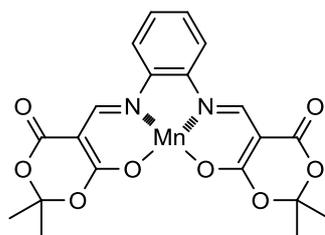
### 3.4 Sínteses dos complexos de Mn

#### 3.4.1 Síntese do $\text{Mn}^{\text{II}}$ (melofen) $\cdot 1,7\text{H}_2\text{O}$



**Esquema 3.5** Representação da síntese do  $\text{Mn}^{\text{II}}$ (melofen) $\cdot 1,7\text{H}_2\text{O}$ .

A síntese do  $\text{Mn}^{\text{II}}$ (melofen) $\cdot 1,7\text{H}_2\text{O}$  (Esq. 3.5) foi realizada em uma etapa: em um balão de fundo redondo de 10 mL, misturou-se 2 mL de etanol (solvente), com 20,8 mg (0,05 mmol) de  $\text{H}_2\text{melofen}$  e 24,5 mg (0,1 mmol) de  $\text{Mn(OAc)}_2\cdot 4\text{H}_2\text{O}$ . Em seguida, o sistema foi aquecido a temperatura de refluxo sob agitação magnética por 10 min, sendo a reação monitorada por espectroscopia UV-vis e cromatografia em camada delgada (CCD- $\text{SiO}_2$ ). O isolamento do complexo formado foi efetuado por cristalização, a partir da adição de 20 mL de uma solução tampão de borato de sódio (0,1 mol  $\text{L}^{-1}$ , pH = 9,4); a solução hidroalcolica resultante foi deixada sob repouso por 24h. Após esse período, o precipitado formado foi submetido à filtração simples em papel e lavado exaustivamente com água destilada. O sólido amarelo-ouro obtido geralmente na forma de cristais, foi caracterizado como  $\text{Mn}^{\text{II}}$ (melofen) $\cdot 1,7\text{H}_2\text{O}$  em rendimento de 10 mg (45%).



Fórmula Química:  $C_{20}H_{18}MnN_2O_8$

Massa Molar: 469,30 g/mol

Anal. Elem. Mn para  $Mn^{II}(\text{melofen}) \cdot 1,7H_2O$ ,  $C_{20}H_{22}N_2O_{10}Mn$ : 11,69% (calc.), 11,03% (exp.)

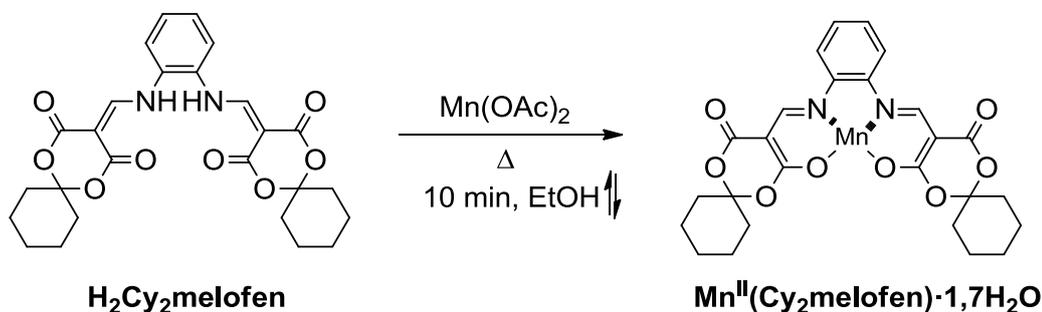
UV-vis (EtOH):  $\lambda_{\text{máx}}$  262 nm ( $\log \epsilon / L \text{ mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ , 4,77), 306 (4,91), 350 (4,94);

IV (KBr): 2995  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu\text{C-H}$ , fraco), 1685 ( $\nu\text{C=N}$ , médio), 1610 ( $\nu\text{C=O}$ , forte), 1550 ( $\nu\text{C=C}$ , forte), 1431 ( $\delta_s\text{CH}_2 \text{ sp}^3$ , médio-forte), 1377 ( $\delta_s\text{CN}$ , médio), 1313 ( $\delta_s\text{CH}_3 \text{ sp}^3$ , médio), 1207 ( $\nu\text{C-O}$ , médio);

ESI-MS (MeCN, modo positivo):  $m/z$  470,0 [ $M + H - 1,7H_2O$ ] $^+$ ;

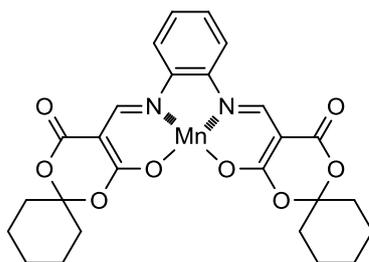
$\Delta_M = 1,83 \text{ ohm}^{-1} \text{ cm}^2 \text{ mol}^{-1}$

### 3.4.2 Síntese do $Mn^{II}(\text{Cy}_2\text{melofen}) \cdot 1,7H_2O$



**Esquema 3.6** Representação da síntese do  $Mn^{II}(\text{Cy}_2\text{melofen}) \cdot 1,7H_2O$ .

A síntese do  $Mn^{II}(\text{Cy}_2\text{melofen}) \cdot 1,7H_2O$  (Esq. 3.6) foi realizada seguindo o mesmo procedimento experimental descrito para o  $Mn^{II}(\text{melofen}) \cdot 1,7H_2O$ , exceto pelo uso do ligante  $H_2\text{Cy}_2\text{melofen}$  em substituição ao  $H_2\text{melofen}$ . Após os 10 min de reação, o isolamento do complexo de interesse foi realizado por precipitação em baixa temperatura (freezer) por 24 h. O material precipitado foi recolhido por filtração simples em papel e lavado sucessivas vezes com água destilada para então fornecer o composto correspondente ao  $Mn^{II}(\text{Cy}_2\text{melofen}) \cdot 1,7H_2O$  sob a forma de um sólido (geralmente, cristais) de cor amarela em rendimento de 13 mg (47%).



Fórmula Química:  $C_{26}H_{26}MnN_2O_8$

Massa Molar: 549,43 g/mol

Anal. Elem. Mn para  $Mn^{II}(Cy_2melofen) \cdot 1,7H_2O$ ,  $C_{26}H_{30}N_2O_{10}Mn$ : 9,99% (calc.), 9,49% (exp.)

UV-vis (EtOH):  $\lambda_{m\acute{a}x}$  264 nm (log  $\epsilon$  /L mol<sup>-1</sup> cm<sup>-1</sup>, 4,24), 305 (4,40), 352 (4,45);

IV (KBr): 2943 cm<sup>-1</sup> ( $\nu$ C-H, médio), 1683 ( $\nu$ C=N, médio), 1616 ( $\nu$ C=O, forte), 1550 ( $\nu$ C=C, forte), 1427 ( $\delta_s$ CH<sub>2</sub> sp<sup>3</sup>, médio-forte), 1375 ( $\delta_s$ CN, médio), 1222 ( $\nu$ C-O, médio);

ESI-MS (MeOH, modo positivo): m/z 549,9 [M - 1,7H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup>;

ESI-MS (MeOH, modo positivo): m/z 550,9 [M + H - 1,7H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup>;

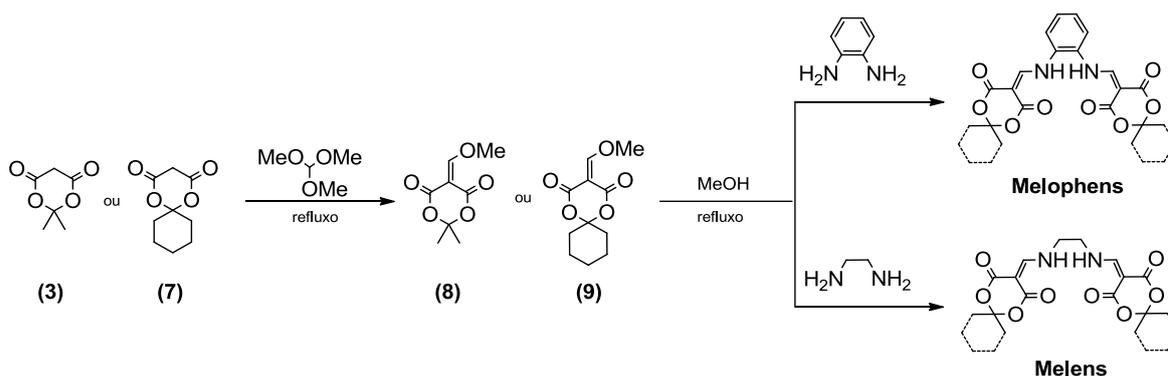
$\Delta_M = 4,13$  ohm<sup>-1</sup> cm<sup>2</sup> mol<sup>-1</sup>

# 4 Resultados e Discussão

---

## 4.1 Síntese dos melens e melofens

A síntese dos dois melens, H<sub>2</sub>melen e H<sub>2</sub>Cy<sub>2</sub>melen, e dos dois melofens, H<sub>2</sub>melofen e H<sub>2</sub>Cy<sub>2</sub>melofen, foi adaptada daquela proposta na literatura para o H<sub>2</sub>melofen (GRAF *et al.* 2002; MONTALBAN *et al.*, 2010). Nesta rota (Esq. 4.1, pág. 27), trimetoximetano (TMOF), que é utilizado como reagente e solvente, reage com o ácido de Meldrum (**3**), ou seu derivado cicloexil (**7**), para formar um derivado 5-metoximetilênico do AM (**8** ou **9**) de coloração amarela, após 1 h de refluxo. Este derivado 5-metoximetilênico do AM não é isolado, mas utilizado *in situ* como um aceptor de Michael para formação dos melens e melofens a partir da adição de uma solução metanólica da diamina de interesse (etilenodiamina ou *o*-fenilenodiamina, respectivamente) e um refluxo curto de 1 h. Todas as reações podem ser monitoradas por cromatografia em camada delgada (CCD-SiO<sub>2</sub>), usando hexano:acetato de etila (2:1, v/v) ou clorofórmio:metanol (95:5) como eluente. No caso do H<sub>2</sub>melen, H<sub>2</sub>Cy<sub>2</sub>melen e H<sub>2</sub>melofen, observa-se a precipitação do produto diretamente do meio de reação, após resfriamento do sistema para temperatura ambiente; a massa de precipitado é aumentada com a adição de éter dietílico. O material é recuperado por filtração simples e lavagem com éter. No caso do H<sub>2</sub>Cy<sub>2</sub>melofen, observou-se a necessidade de manter, ao término do período de refluxo, o sistema em repouso por 18 h para uma precipitação mais eficiente do produto. O H<sub>2</sub>Cy<sub>2</sub>melofen também foi isolado do meio de reação por filtração simples, mas para lavagem do material sólido foi utilizada uma solução de hexano:éter etílico, 8:1 v/v. Enquanto para o H<sub>2</sub>melen, H<sub>2</sub>Cy<sub>2</sub>melen e H<sub>2</sub>melofen o procedimento de síntese e purificação resulta em rendimentos da ordem de 70-80%, com base no ácido de Meldrum de partida, a dificuldade de isolar o H<sub>2</sub>Cy<sub>2</sub>melofen do meio de reação reduz o rendimento para ~40%.



**Esquema 4.1** Panorama geral da síntese dos melens e melofens.

Em algumas ocasiões, explorou-se a utilização de trietoximetano (TEOF) como substituto do reagente/solvente trimetoximetano (TMOF). De um modo geral, observou-se que a formação do derivado 5-etoximetilênico do AM era mais lenta e, aparentemente, as reações deste aceptor de Michael com as diaminas eram menos eficientes, de forma que a presença do TEOF no meio de reação dificultava o isolamento dos produtos.

Adicionalmente, verificou-se que o uso de reagentes de baixa pureza na síntese de  $\text{H}_2\text{Cy}_2$ melofen pode levar ao isolamento de um precipitado de baixa pureza, mas que pode ser purificado por cromatografia flash de adsorção em coluna, usando sílica como fase estacionária e uma mistura clorofórmio/metanol como eluente, com gradiente de eluição de 98:2, para 95:5 e finalmente 9:1 (v/v).

#### 4.1.1 Testes de solubilidade

A solubilidade dos melens e melofens em diversos solventes de uso rotineiro foi avaliada qualitativamente (~1 mg de amostra para ~1 mL do solvente) em temperatura ambiente e os resultados são resumidos na Tabela 4.1 (pág. 28).

Como se poderia antecipar, todos os compostos são insolúveis em água. Os compostos do tipo melen apresentam-se geralmente insolúveis na grande maioria dos solventes orgânicos, o que acaba dificultando as análises dos mesmos. Já os compostos do tipo melofen são de forma geral mais solúveis nos solventes testados, principalmente, em solventes de média polaridade.

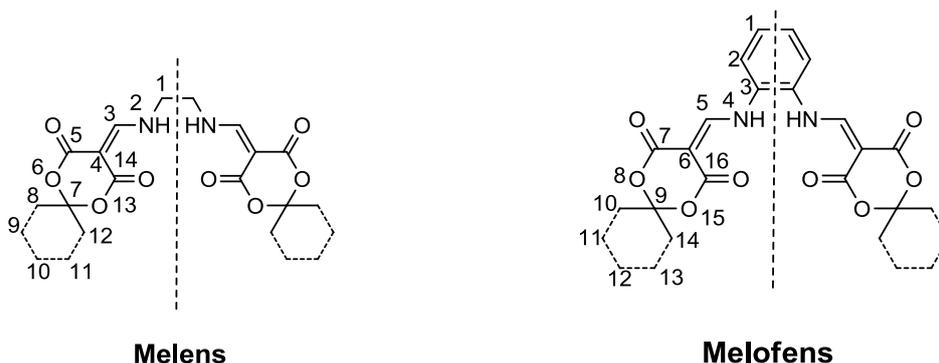
**Tabela 4.1** Solubilidade dos melens e melofens em alguns solventes comuns.

Solvente	H <sub>2</sub> melen	H <sub>2</sub> Cy <sub>2</sub> melen	H <sub>2</sub> melofen	H <sub>2</sub> Cy <sub>2</sub> melofen
Água	Insolúvel	Insolúvel	Insolúvel	Insolúvel
MeOH	Insolúvel	Insolúvel	Parcialmente Solúvel	Parcialmente Solúvel
EtOH	Insolúvel	Insolúvel	Parcialmente Solúvel	Parcialmente Solúvel
MeCN	Parcialmente Solúvel	Parcialmente Solúvel	Solúvel	Solúvel
DMSO	Parcialmente Solúvel	Parcialmente Solúvel	Solúvel	Solúvel
CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	Insolúvel	Insolúvel	Solúvel	Solúvel
CHCl <sub>3</sub>	Insolúvel	Insolúvel	Solúvel	Solúvel
Dietil éter	Insolúvel	Insolúvel	Parcialmente Solúvel	Parcialmente Solúvel
n-Hexano	Insolúvel	Insolúvel	Insolúvel	Insolúvel

#### 4.1.2 Ressonância magnética nuclear de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C

A análise dos espectros de ressonância mostrou a presença dos sinais de hidrogênio e carbono esperados para as quatro estruturas estudadas (Anexo I, pág. 69). De forma geral existe uma semelhança nos valores dos deslocamentos químicos quando se comparam as moléculas dos dois melens, bem como quando se faz uma análise comparativa entre as duas moléculas dos melofens. Cabe salientar que os dados de RMN de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C obtidos para o H<sub>2</sub>melofen são consistentes com aqueles já reportados na literatura (GRAF *et al.*, 2002); os outros três compostos aqui discutidos são inéditos.

Devido à baixa solubilidade apresentada pelos melens (H<sub>2</sub>melen e H<sub>2</sub>Cy<sub>2</sub>melen) em CDCl<sub>3</sub>, os espectros de RMN de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C deles foram obtidos utilizando DMSO-d<sub>6</sub>, no qual a solubilidade dos mesmos é ligeiramente melhor. A essa característica atribui-se a baixa relação sinal/ruído observada nos espectros e uma conseqüente baixa resolução dos sinais para os melens. Esse problema não foi evidenciado para os melofens, uma vez que os mesmos têm boa solubilidade em CDCl<sub>3</sub>, usado para as análises. Para interpretação dos espectros de RMN, fez-se uso da numeração dos hidrogênios e carbonos segundo indicado na Figura 4.1 (pág. 29).

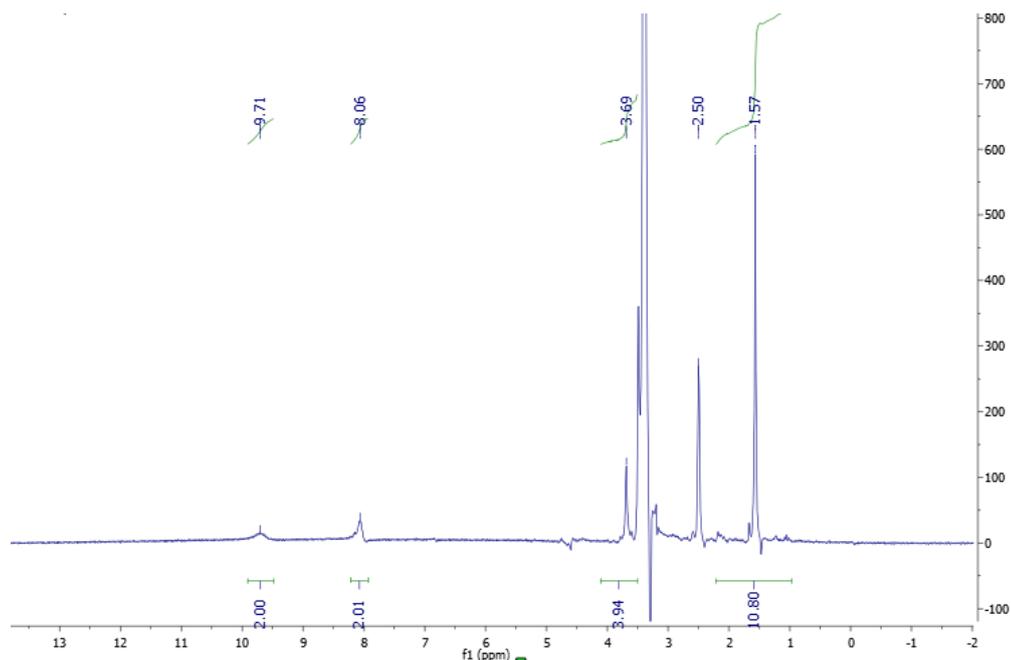


**Figura 4.1** Estruturas dos melens e melofens. As análises de RMN usaram a numeração indicada.

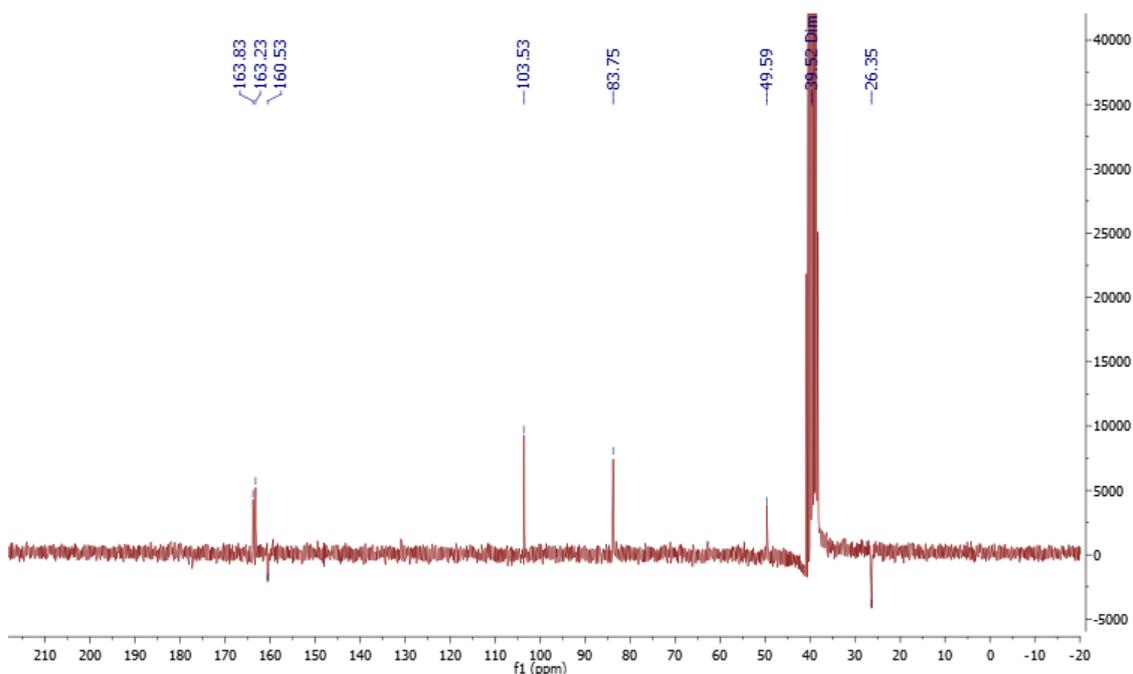
Os melens apresentaram espectros de RMN de  $^1\text{H}$  com quatro grupos de sinais (Fig. 4.2, pág. 30 e Anexo I, pág.69). O sinal característico que determina a presença da função amina nos compostos foi observado em  $\delta$  9,71 ( $\text{H}_2\text{melen}$ ) e  $\delta$  9,61 ( $\text{H}_2\text{Cy}_2\text{melen}$ ), sendo esse um singlete largo, cujo alargamento pode ser atribuído ao efeito quadrupolar do átomo de nitrogênio ao qual o hidrogênio está diretamente ligado (SILVERSTEIN *et al.*, 2005). Teoricamente, deveríamos observar um duplo tripleto gerado pelo acoplamento químico dos hidrogênios vizinhos em  $\text{C}^3$  e  $\text{C}^1$  para as moléculas dos melens, no entanto, isso não foi observado e acredita-se que possa ter sido devido à baixa solubilidade dos compostos que prejudica a resolução do sinal. Os demais sinais são bem semelhantes para ambos os compostos, ocorrendo apenas uma diferença clara no perfil dos espectros quando se analisa a região de  $\delta$  1,04 - 2,21 onde aparecem multipletos decorrente dos 20 hidrogênios  $\text{CH}_2$  presentes nos grupos cicloexil na molécula do  $\text{H}_2\text{Cy}_2\text{melen}$ . (Anexo I, pág. 69)

Os espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$ , que foram obtidos através da técnica de APT, também corroboraram as estruturas, sendo observados os sete sinais para o  $\text{H}_2\text{melen}$  e os nove sinais para o  $\text{H}_2\text{Cy}_2\text{melen}$ , com deslocamentos químicos na região de  $\delta$  22,05 a 163,83 (Fig. 4.3, pág. 30). Um ponto importante no perfil dos espectros para ambos os compostos foi a observação de dois sinais na região de  $\delta$  162,72 - 163,83, os quais determinam a presença dos átomos de carbono quaternários formadores dos grupos carbonilas no anel de Meldrum. Tais sinais têm valores distintos devido à possibilidade de formação de uma ligação de hidrogênio intramolecular em uma das carbonilas, o que determina uma diminuição no valor do deslocamento químico observado para o átomo de carbono diretamente ligado ao átomo de oxigênio envolvido nesta interação, quando comparado à outra carbonila.

Assim, para o H<sub>2</sub>melen temos os sinais em  $\delta$  163,83 e  $\delta$  163,23, onde o menor valor remete ao átomo de carbono C<sup>14</sup> diretamente ligado ao átomo de oxigênio formador da ligação de hidrogênio. Os sinais correspondentes para o H<sub>2</sub>Cy<sub>2</sub>melen aparecem em  $\delta$  163,78 (C<sup>5</sup>) e  $\delta$  162,36 (C<sup>14</sup>) (Anexo I, pág. 69). Os demais sinais observados são consistentes com as estruturas propostas e as atribuições são dadas na seção experimental. Na Figura 4.3 pode-se observar o espectro de RMN de <sup>13</sup>C para o H<sub>2</sub>melen, cujo perfil se assemelha ao do seu análogo H<sub>2</sub>Cy<sub>2</sub>melen.



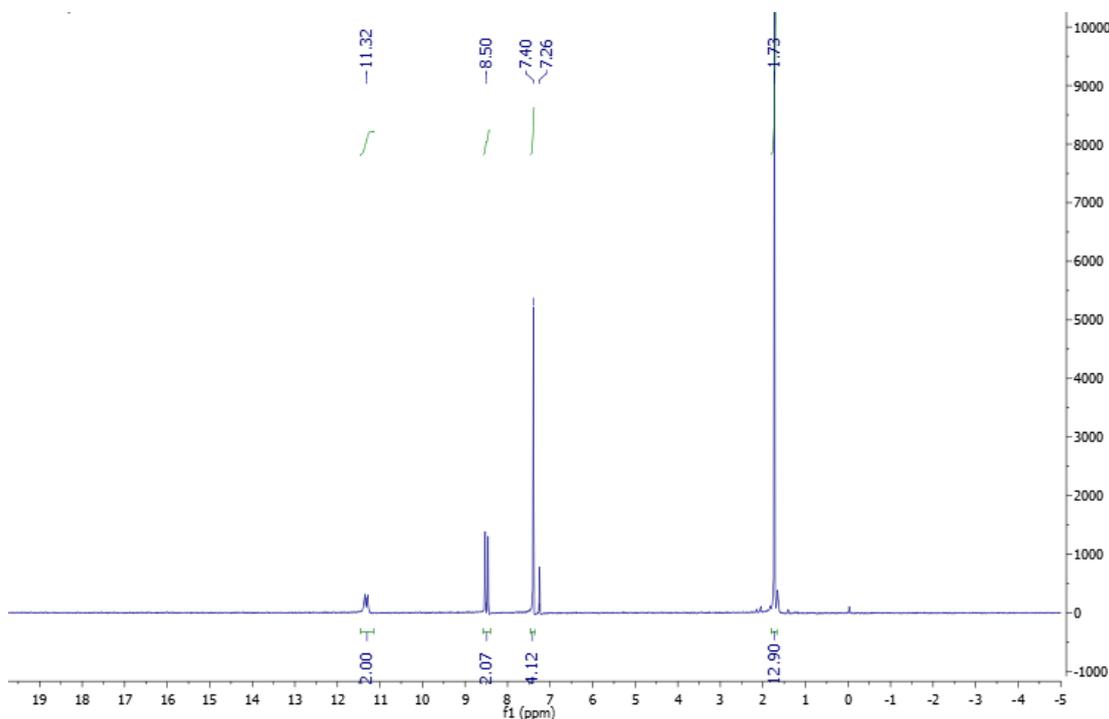
**Figura 4.2** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (200 MHz) do H<sub>2</sub>melen em DMSO-d<sub>6</sub> ( $\delta$  2,50). O sinal em  $\delta$  3,39 se refere à água presente no solvente.



**Figura 4.3** Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (50 MHz) do H<sub>2</sub>melen em DMSO-d<sub>6</sub>.

Os espectros de RMN de  $^1\text{H}$  dos melofens ( $\text{H}_2\text{melofen}$  e  $\text{H}_2\text{Cy}_2\text{melofen}$ ) foram obtidos em  $\text{CDCl}_3$ , e apresentaram quatro grupo de sinais variando numa faixa de  $\delta$  1,28 - 11,32 (Fig. 4.4). Tal como observado para os melens, destaca-se a presença do sinal característico da função amina em  $\delta$  11,32 ( $\text{H}_2\text{melofen}$  e  $\text{H}_2\text{Cy}_2\text{melofen}$ ), sendo esse um dubleto. Uma distinção percebida entre os espectros de melens e melofens foi a observação de um singleto largo integrando para quatro hidrogênios ( $\text{H}^1$ ) na região de  $\delta$  3,69 e  $\delta$  3,64 no espectro dos melens, ao passo que para os melofens observa-se um singleto integrando para quatro hidrogênios ( $\text{H}^{1,2}$ ) na região de  $\delta$  7,40 e  $\delta$  7,39. Esta distinção, evidentemente, decorre da natureza da amina precursora usada para a preparação desses compostos, uma vez que os melens advêm da etilenodiamina, e os melofens da *o*-fenilenodiamina (Figs. 4.3 e 4.4).

A presença dos grupos cicloexil em  $\text{H}_2\text{Cy}_2\text{melen}$  e  $\text{H}_2\text{Cy}_2\text{melofen}$  foi observada como um multiplete na mesma região do espectro em torno de  $\delta$  1 - 2. (Anexo I, pág. 69)



**Figura 4.4** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (200 MHz) do  $\text{H}_2\text{melofen}$  em  $\text{CDCl}_3$  ( $\delta$  7,26).

Os espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$  para os melofens (Anexo I, pág. 69) também foram obtidos através da técnica de APT utilizando  $\text{CDCl}_3$  como solvente. O perfil

espectral foi bastante semelhante àquele encontrado para os melens, sendo consistente com as estruturas propostas. Todas as atribuições encontram-se na seção experimental.

#### 4.1.3 Espectroscopia vibracional na região do infravermelho

Assim como para os dados de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ , os dados de IV para o  $\text{H}_2\text{melofen}$  também foram consistentes com o reportado na literatura (GRAF *et al.*, 2002) para este composto, muito embora o artigo limite-se a reportar apenas os estiramentos referentes a ligações N-H e C=O.

A análise dos espectros vibracionais dos compostos aqui estudados está limitada principalmente às frequências associadas aos grupos funcionais dos derivados diaminometilênicos do ácido de Meldrum (Tabela 4.2). Portanto, a espectroscopia vibracional IV foi utilizada como uma técnica complementar na caracterização de tais compostos, facilitando assim, a identificação de grupos funcionais pertencentes às estruturas dos melens e melofens (Anexo II, pág. 72). As atribuições foram efetuadas por analogia àquela indicada anteriormente para o  $\text{H}_2\text{melofen}$  (GRAF *et al.*, 2002) para os estiramentos N-H e C=O e compilações clássicas de bandas de IV (SILVERSTEIN *et al.*, 2005).

**Tabela 4.2** Principais bandas das absorções na região do IV médio para os melens e melofens. Os valores de número de onda são dados em  $\text{cm}^{-1}$ .

Bandas	$\text{H}_2\text{melen}$	$\text{H}_2\text{Cy}_2\text{melen}$	$\text{H}_2\text{melofen}$	$\text{H}_2\text{Cy}_2\text{melofen}$
$\nu\text{N-H}$	3205	3250	3255	3217
$\nu\text{C-H}$	2985	2943	2991	2939
$\nu\text{C=O (C}^5 \text{ ou C}^7\text{)*}$	1726	1724	1730	1732
$\nu\text{C=O (C}^{11,14} \text{ ou C}^{13,16}\text{)*}$	1680	1678	1676	1685
$\nu\text{C=C}$	1618	1618	1612	1627
$\delta_s\text{CH}_2 \text{ sp}^3$	1452	1446	1431	1435
$\delta_s\text{CH}_3 \text{ sp}^3$	1375	-	1365	-
$\nu\text{C-N}$	1271	1246	1274	1253
$\nu\text{C-O}$	1197	1197	1219	1207
$\delta_{\text{oop}}\text{CH}_{(\text{aromático})}$	-	-	806	796

\*págs. 19, 20, 21 e 22.

Os dados do espectro de IV dos compostos mostram poucas mudanças na posição e perfil de algumas bandas quando comparadas entre si, tanto para os melens quanto para os melofens. Isso evidencia a similaridade estrutural entre os compostos estudados.

A banda atribuída ao estiramento da ligação N-H ( $\nu$ N-H) encontra-se deslocado para valores menores que aquele normalmente descrito para aminas secundárias, o que pode ser atribuído à formação da ligação de hidrogênio intramolecular entre a porção amina e a carbonila do ácido de Meldrum. Destaca-se ainda nos espectros de IV a presença de duas bandas referentes ao estiramento das ligações carbono-oxigênio ( $\nu$ C=O). Esse fato também decorre do envolvimento de uma das carbonilas no anel de Meldrum com a ligação de hidrogênio, dando origem a uma banda de estiramento C=O em menor frequência do que de uma carbonila clássica de éster.

As bandas na região de 1274 a 1246  $\text{cm}^{-1}$  são referentes às bandas de estiramento da ligação carbono-nitrogênio ( $\nu$ C-N) acopladas com estiramentos de ligações adjacentes na molécula. Comparando as moléculas dos melens com os melofens, pode-se notar uma mudança de intensidade relativa e de posição nessas bandas. Como as moléculas dos melens são aminas secundárias alifáticas, esse tipo de estiramento surge como uma banda de fraca para média intensidade, já nas moléculas dos melofens que são aminas secundárias aromáticas, a banda aparece com absorção de forte intensidade. (Anexo II, pág. 72)

#### **4.1.4 Espectrometria de massas com ionização por eletrospray**

A ESI-MS é outra técnica muito importante para a determinação estrutural de compostos, e, assim sendo, optou-se pelo seu uso como forma complementar de confirmação dos compostos estudados. Como indicado anteriormente, os melens são compostos de difícil solubilização na maioria dos solventes utilizados. Assim, para a obtenção dos espectros de massas fez-se uso de misturas de solventes, como a mistura MeCN-DMSO 1:1 (v/v). Como os melofens têm maior solubilidade em solventes compatíveis com a técnicas ESI-MS, a aquisição dos espectros foi efetuada também em MeOH e MeCN separadamente.

Os espectros de massas do  $\text{H}_2\text{Cy}_2\text{melen}$ ,  $\text{H}_2\text{melofen}$  e  $\text{H}_2\text{Cy}_2\text{melofen}$ , preparados neste trabalho apresentaram picos característicos que podem ser

associados aos compostos de interesse consistentes com os valores esperados (Tabela 4.3). No entanto, deve-se ressaltar que a maioria dos picos foram de baixa intensidade, o que pode ser decorrente da baixa solubilidade dos compostos e da possível decomposição dos mesmos durante a ionização a 300 °C, uma vez que os dados de termogravimetria indicam que eles possuem baixa estabilidade térmica acima de 200 °C (ver seção 4.1.6). Não foi possível caracterizar o H<sub>2</sub>melen por ESI-MS, pois os picos que poderiam ser associados à espécie foram de muito baixas intensidades.

**Tabela 4.3** Picos referentes às espécies químicas íons moleculares dos melens e melofens.

Composto	Massa molar (g.mol <sup>-1</sup> )	m/z (Modo Positivo)	m/z (Modo Negativo)
H <sub>2</sub> melen	368,3	-	-
H <sub>2</sub> Cy <sub>2</sub> melen	448,4	-	<sup>c</sup> 446,5 [M - 2H] <sup>-</sup>
H <sub>2</sub> melofen	416,3	<sup>a</sup> 439,0 [M + Na] <sup>+</sup> <sup>b</sup> 417,0 [M + H] <sup>+</sup> <sup>b</sup> 433,9 [M + H <sub>2</sub> O] <sup>+</sup> <sup>b</sup> 438,9 [M + Na] <sup>+</sup>	<sup>a</sup> 414,3 [M - 2H] <sup>-</sup> <sup>b</sup> 414,4 [M - 2H] <sup>-</sup>
H <sub>2</sub> Cy <sub>2</sub> melofen	496,5	<sup>a</sup> 513,0 [M + H <sub>2</sub> O - H] <sup>+</sup> <sup>a</sup> 519,0 [M + Na] <sup>+</sup> <sup>b</sup> 513,0 [M + H <sub>2</sub> O - H] <sup>+</sup>	<sup>b</sup> 495,0 [M - H] <sup>-</sup>

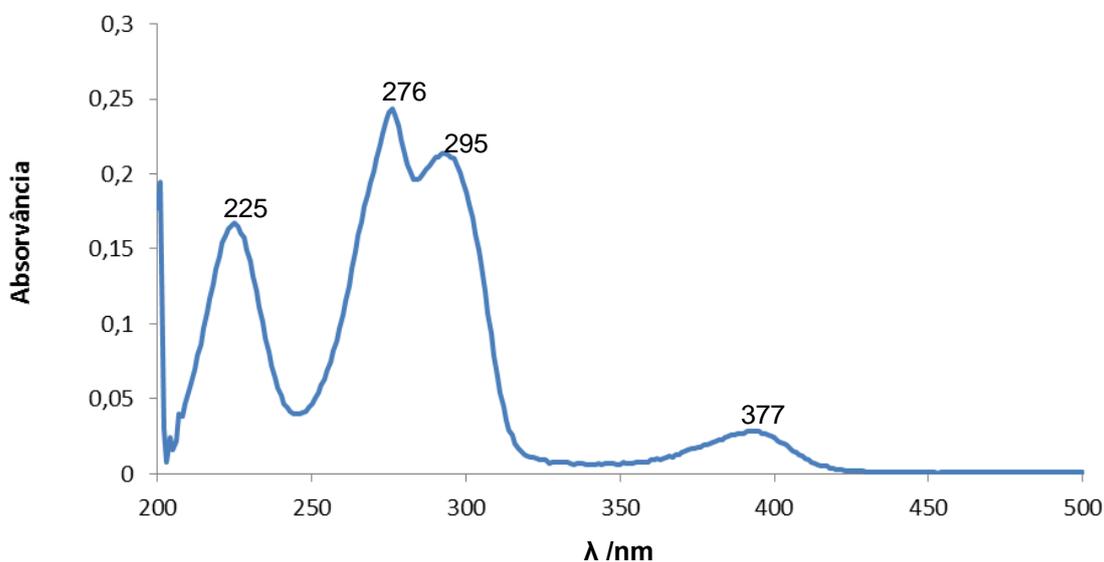
<sup>a</sup>Solubilizado em MeCN; <sup>b</sup>Solubilizado em MeOH; <sup>c</sup>Solubilizado em MeCN-DMSO.

#### 4.1.5 Espectroscopia eletrônica de absorção na região do UV-visível

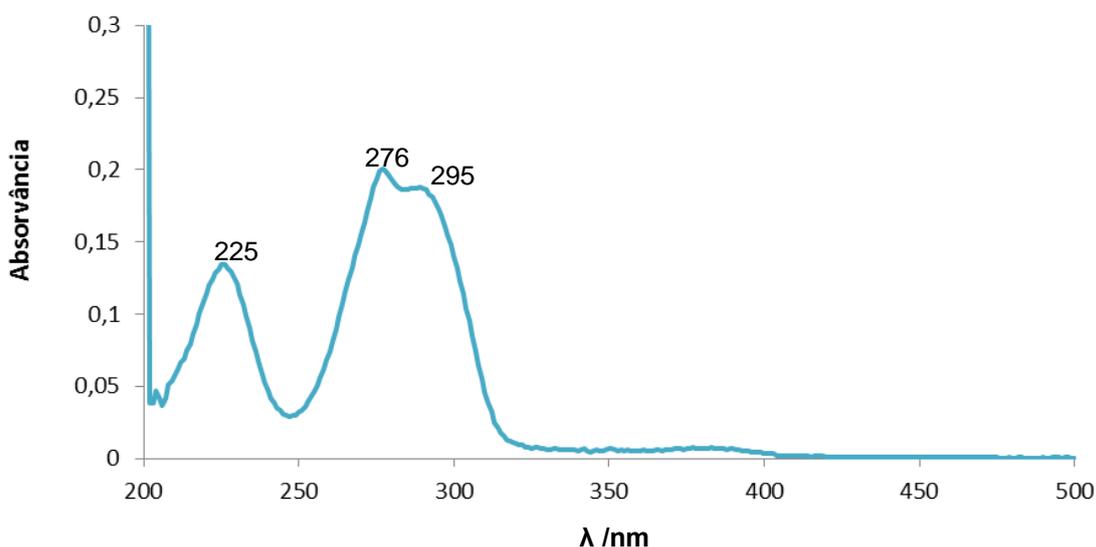
Os primeiros exemplos de melens são descritos no presente trabalho e não há na literatura qualquer dado de espectroscopia UV-vis para melofens. Então, descrevem-se a seguir os primeiros estudos espectroscópicos de absorção na região do UV-vis para essas classes de compostos.

Os espectros UV-vis dos melens, H<sub>2</sub>melen e H<sub>2</sub>Cymelen, são caracterizados por bandas de alta energia na região do UV (Figs. 4.5 e 4.6, pág. 35). Estas bandas podem ser atribuídas a transições provenientes de transições  $n \rightarrow \pi^*$  e  $\pi \rightarrow \pi^*$ . As absorvâncias mais intensas em 225, 276 e 295 nm são provavelmente referentes às transições  $\pi \rightarrow \pi^*$ , e a absorvância em 377 nm para o H<sub>2</sub>melen, a qual está praticamente ausente no H<sub>2</sub>Cy<sub>2</sub>melen (Fig. 4.6), provavelmente está correlacionada com transições  $n \rightarrow \pi^*$ . Assim, para as moléculas do tipo melen, tal perfil espectral está diretamente correlacionado com as transições eletrônicas ocorridas no anel de Meldrum das estruturas, bem como com as transições relacionadas com a porção metilênica conjugada ao nitrogênio derivado da amina precursora. Os espectros dos

melens são bastante similares, uma vez que a diferença estrutural entre eles está nos grupos metilas/cicloexila periféricos do ácido de Meldrum, os quais não interferem nos principais grupos cromóforos responsáveis pelas transições eletrônicas.



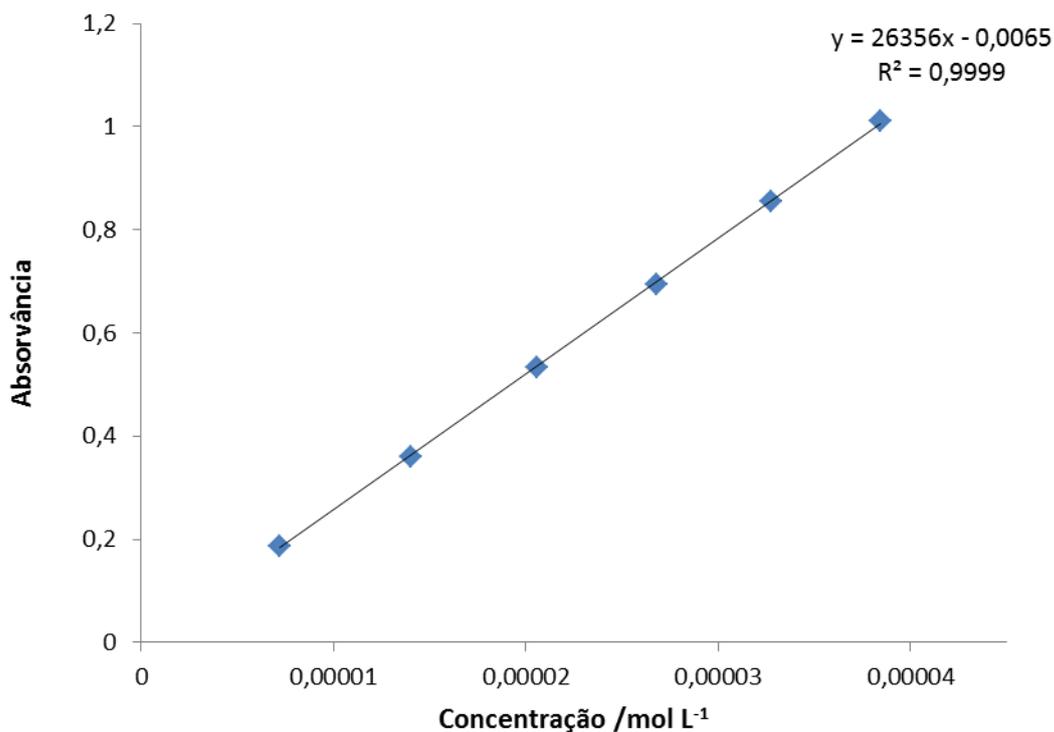
**Figura 4.5** Espectro de absorção UV-vis do H<sub>2</sub>melen em EtOH ( $2,6 \times 10^{-6}$  mol L<sup>-1</sup>).



**Figura 4.6** Espectro de absorção UV-vis do H<sub>2</sub>Cy<sub>2</sub>melen em EtOH ( $7,1 \times 10^{-6}$  mol L<sup>-1</sup>).

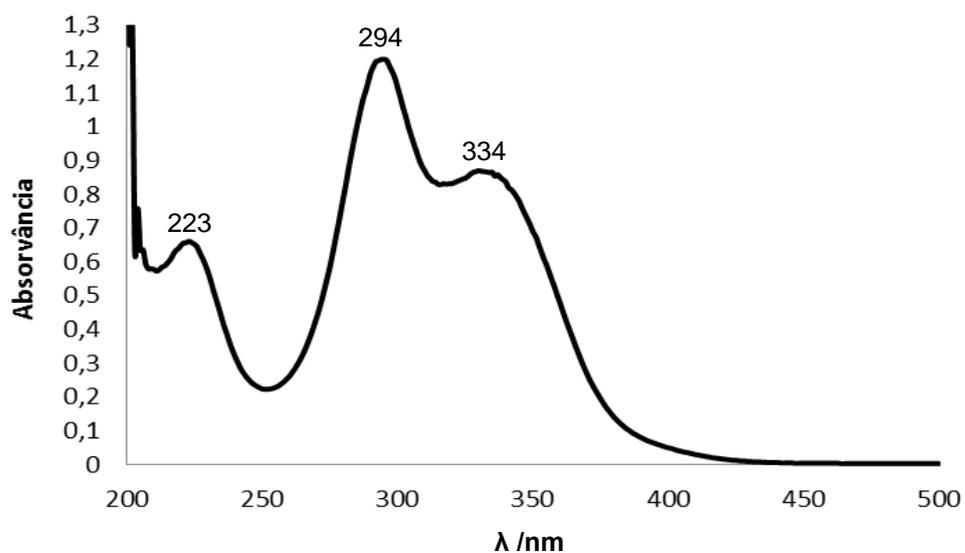
As absorvidades molares ( $\epsilon$ ) foram calculadas a partir das medidas espectrofotométricas de soluções das amostras em várias concentrações. Na Figura 4.7 (pág. 36), é possível observar uma das curvas analíticas para o comprimento de onda em 295 nm para o H<sub>2</sub>melen. Os valores de absorvidade molar para as

principais bandas dos melens são da ordem de  $10^4 \text{ L mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$  e indicam transições permitidas por spin, o que é consistente com transições  $n \rightarrow \pi^*$  e  $\pi \rightarrow \pi^*$ .

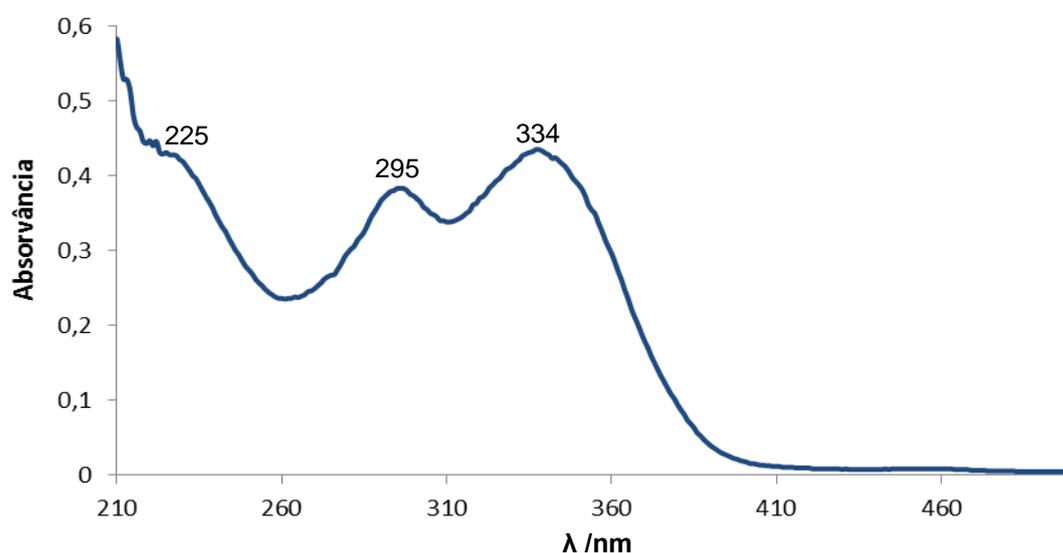


**Figura 4.7** Curva analítica para a determinação da absorvância molar do H<sub>2</sub>melen em 295 nm em EtOH.

Nas Figuras 4.8 e 4.9 são apresentados os espectros UV-vis dos melofens. Tal como para os compostos do tipo melen, os espectros do H<sub>2</sub>melofen e do H<sub>2</sub>Cy<sub>2</sub>melofen guardam bastante similaridade entre si, tendo em vista que a variação estrutural na porção alquílica do ácido de Meldrum afeta pouco os grupos cromóforos responsáveis pelas transições  $n \rightarrow \pi^*$  e  $\pi \rightarrow \pi^*$ .



**Figura 4.8** Espectro de absorção UV-vis do H<sub>2</sub>melofen em EtOH ( $5,3 \times 10^{-5}$  mol L<sup>-1</sup>).



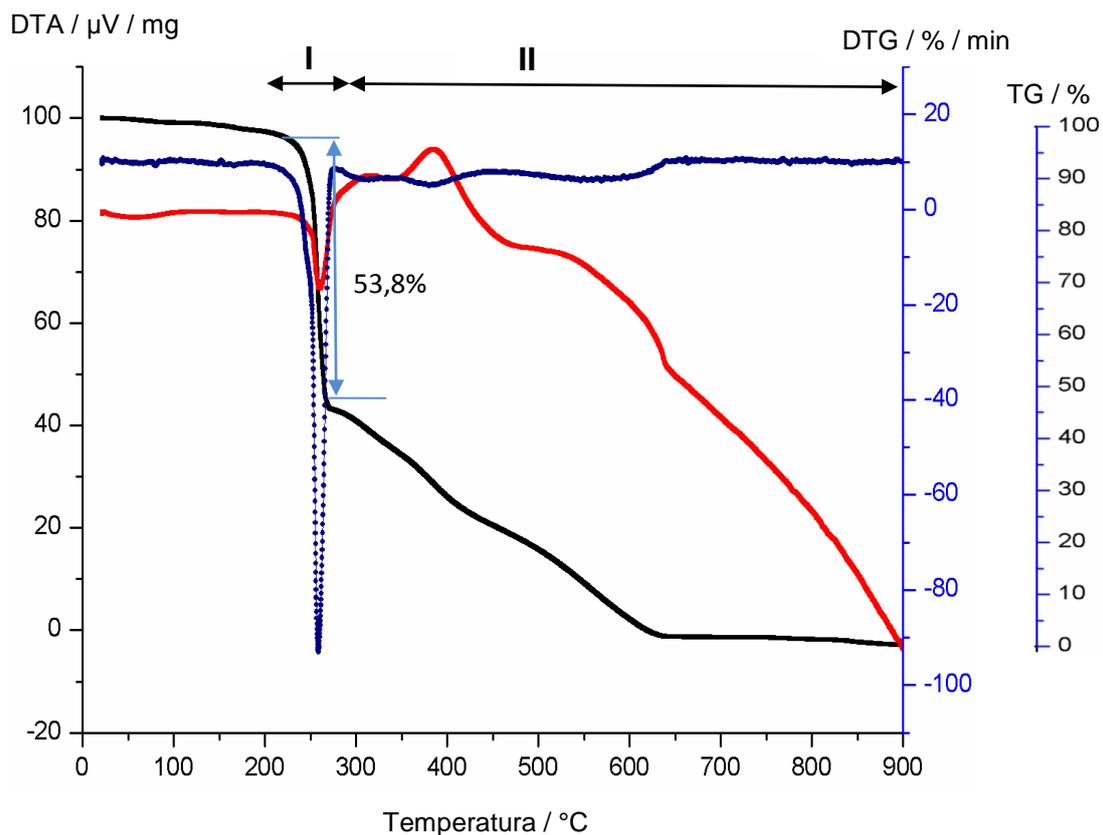
**Figura 4.9** Espectro de absorção UV-vis do H<sub>2</sub>Cy<sub>2</sub>melofen em EtOH ( $1,7 \times 10^{-5}$  mol L<sup>-1</sup>).

A análise comparativa dos espectros UV-vis dos melens e melofens revela um deslocamento das bandas na região de 276 a 334 nm. Embora uma atribuição inequívoca da natureza das transições envolvidas nessas classes de compostos ainda não possa ser efetuada, sugere-se que tal deslocamento para o vermelho nos espectros dos melofens, quando comparados aos melens, pode estar associado ao aumento da conjugação que acompanha a substituição da porção alifática etilenodiamina nos melens pelo grupo aromático *o*-fenilenodiamina nos melofens.

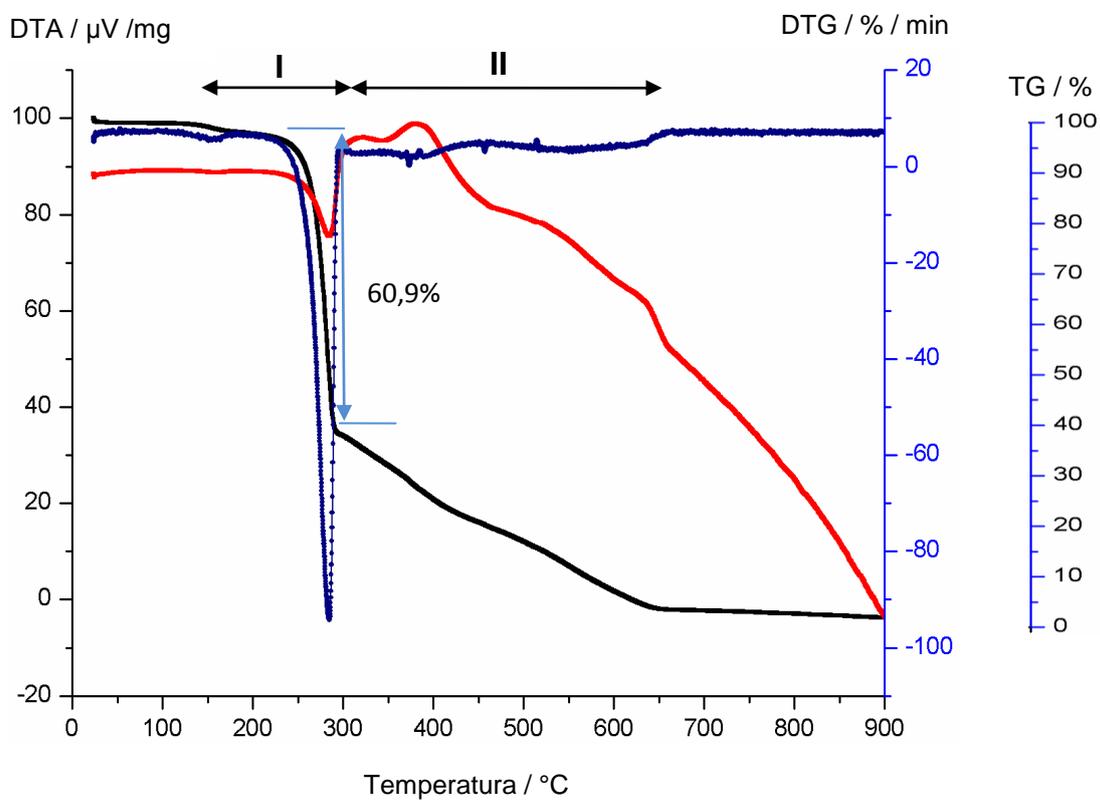
#### 4.1.6 Análise térmica

Os primeiros estudos de análise térmica para os compostos derivados do ácido de Meldrum do tipo melen e melofen são reportados neste trabalho. Os compostos foram investigados por termogravimetria (TG, DTG) e análise térmica diferencial (DTA). Até o presente momento, estudos de análise térmica/pirólise foram reportados para derivados mais simples do ácido de Meldrum, conforme indicado na introdução (BROWN *et al.*, 1974). No entanto, vale ressaltar que embora estudos de análise térmicas não tenham sido conduzidos para melens e melofens, a instabilidade térmica de alguns derivados dos melofens foi reconhecida e explorada para o desenvolvimento de uma rota de síntese de fenantrolinas (GRAF *et al.*, 2002).

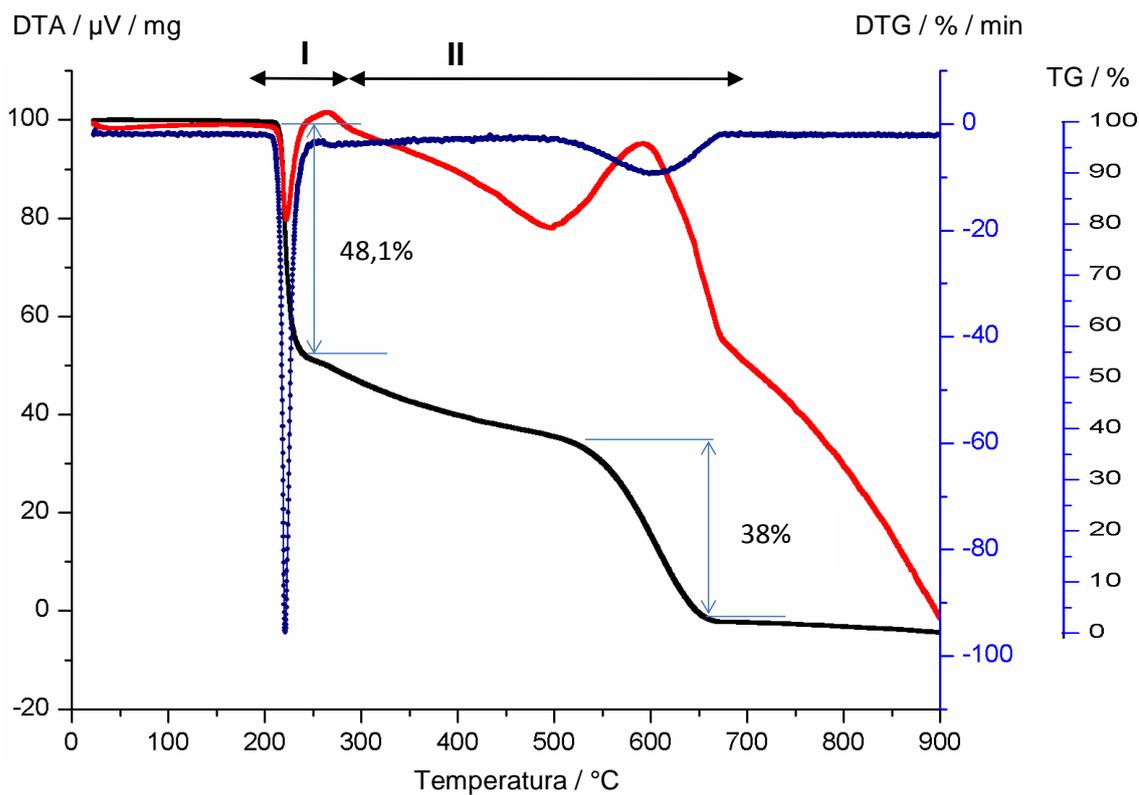
As curvas TG/DTG/DTA (Figs. 4.10 a 4.13, pág. 39-40) para os melens e melofens são caracterizadas por dois eventos principais: **(I)** perda de massa brusca na faixa de 200-300 °C, seguida de **(II)** uma perda gradual de massa que se estende até ~650 °C, resultando na degradação completa da matéria orgânica, sem formação de resíduo. Em alguns casos, observa-se um pequena perda de massa abaixo de 200 °C num evento endotérmico que pode ser atribuída à presença de água de hidratação, denominado aqui evento **(0)**. Dessa forma, os sólidos foram formulados como  $H_2\text{melen}\cdot 0,5H_2O$ ,  $H_2\text{Cy}_2\text{melen}\cdot 1H_2O$ ,  $H_2\text{melofen}$ ,  $H_2\text{Cy}_2\text{melofen}\cdot 1H_2O$  (Tabelas 4.4 e 4.5, pág. 42-43).



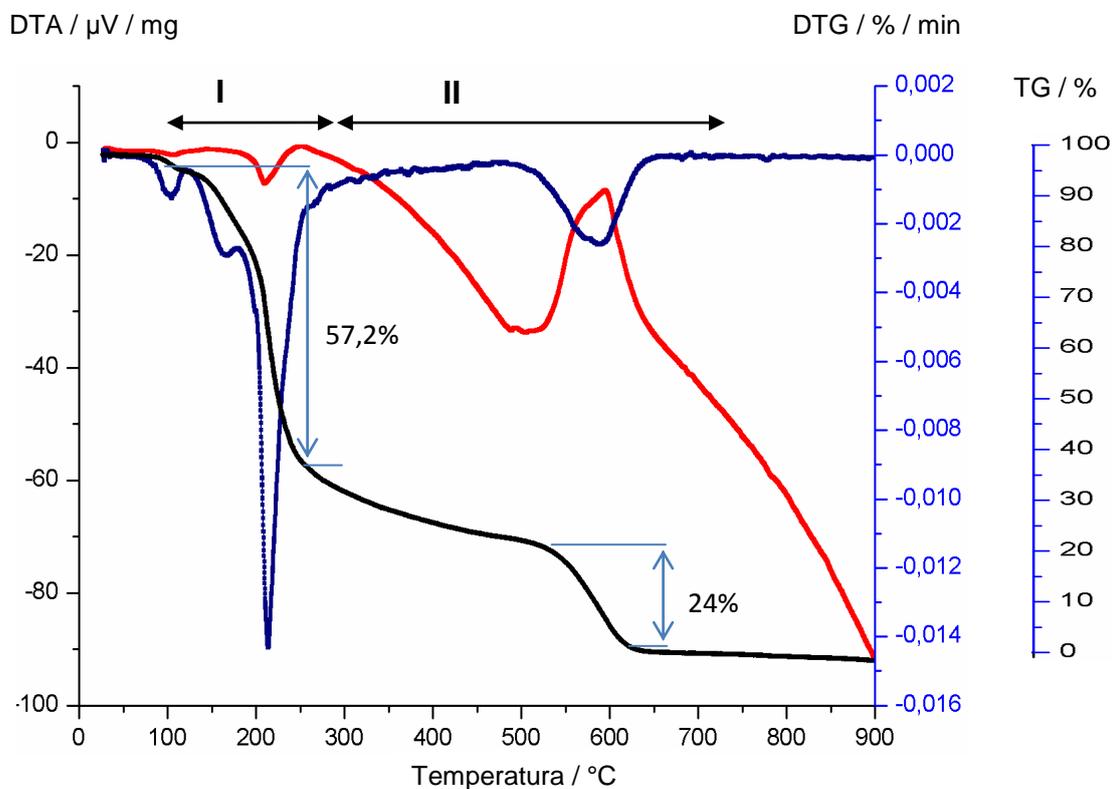
**Figura 4.10** Curvas TG (curva preta), DTG (curva azul), e DTA (curva vermelha) para o  $\text{H}_2\text{melen}\cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$  sob atmosfera dinâmica de ar e taxa de aquecimento de  $10\text{ }^{\circ}\text{C}/\text{min}$ .



**Figura 4.11** Curvas TG (curva preta), DTG (curva azul), e DTA (curva vermelha) para o  $\text{H}_2\text{Cy}_2\text{melen}\cdot 1\text{H}_2\text{O}$  sob atmosfera dinâmica de ar e taxa de aquecimento de  $10\text{ }^{\circ}\text{C}/\text{min}$ .

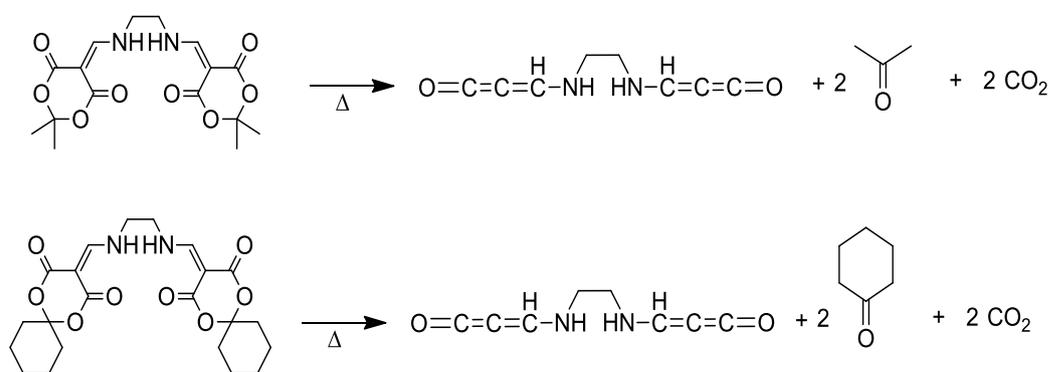


**Figura 4.12** Curvas TG (curva preta), DTG (curva azul), e DTA (curva vermelha) para o  $\text{H}_2\text{melofen}$  sob atmosfera dinâmica de ar e taxa de aquecimento de  $10\text{ }^{\circ}\text{C}/\text{min}$ .

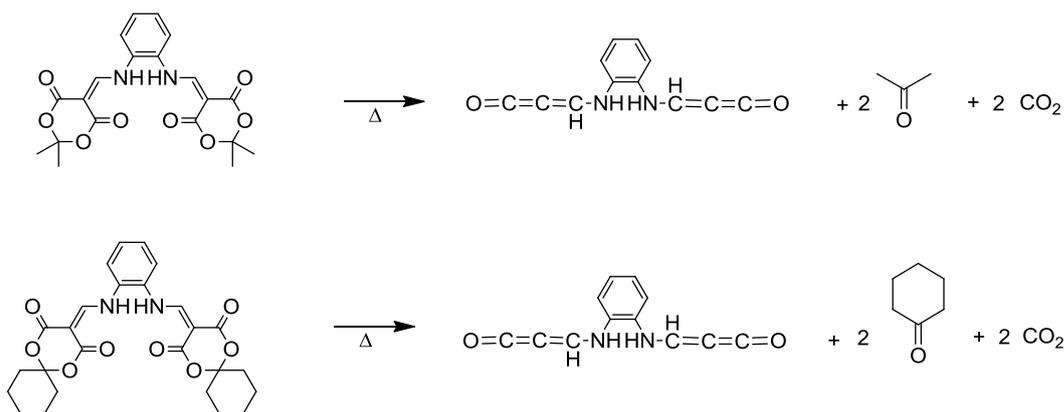


**Figura 4.13** Curvas TG (curva preta), DTG (curva azul), e DTA (curva vermelha) para o  $\text{H}_2\text{Cy}_2\text{melofen}\cdot\text{1H}_2\text{O}$  sob atmosfera dinâmica de ar e taxa de aquecimento de  $10\text{ }^{\circ}\text{C}/\text{min}$ .

A análise simultânea das curvas de DTA indicam que o evento **I** é um processo endotérmico, enquanto o evento **II** é exotérmico. No evento térmico **I** observou-se uma perda de massa abrupta e significativa que foi interpretado como resultante da decomposição térmica do anel de Meldrum nesses compostos, sendo consistente com a perda de duas moléculas de dióxido de carbono e de duas cetonas (acetona, no caso dos melens, ou ciclohexanona, no caso dos melofens). Os valores teóricos associados a tais perdas são consistentes com os resultados experimentais (Tabelas 4.4. e 4.5, pág. 42-43). A semelhança do evento **(I)** em todos os compostos é um indicativo de que a degradação térmica está diretamente correlacionada com o anel de Meldrum presente nas estruturas. Tal decomposição leva à formação de uma estrutura idêntica (supostamente um bis-cumuleno) para ambos os melens e outra para ambos os melofens. Nota-se que a perda de massa do H<sub>2</sub>Cy<sub>2</sub>melen/H<sub>2</sub>Cy<sub>2</sub>melofen ocorre em temperaturas mais altas que aquelas dos análogos H<sub>2</sub>melen/H<sub>2</sub>melofen, o que é consistente com a perda de ciclohexanona versus a perda de acetona.



**Esquema 4.2** Representação do padrão de degradação térmica sugerido teoricamente para as estruturas dos melens.



**Esquema 4.3** Representação do padrão de degradação molecular sugerido teoricamente para as estruturas dos melofens.

O evento térmico (II) pode ser atribuído a uma combinação de processos que incluem oxidação/combustão (consistente com o caráter exotérmico do evento) e/ou por evaporação/sublimação da matéria orgânica (supostamente um bis-cumuleno). A associação de um processo de combustão com um de mudança de fase de matéria condensada para a fase gasosa (e consequente eliminação) é sugerida pelo decaimento quase linear observado nas curvas de TG e pela baixa “exotermicidade” do processo como um todo, o que pode ser resultante de uma combinação de efeitos antagônicos: o caráter exotérmico da combustão poderia estar sendo compensado pelo caráter endotérmico da mudança de fase.

**Tabela 4.4** Dados de análise térmica para os melens sob atmosfera dinâmica de ar 1 atm e taxa de aquecimento de 10 °C/min. H<sub>2</sub>melen·0,5H<sub>2</sub>O (em preto) e H<sub>2</sub>Cy<sub>2</sub>melen·1H<sub>2</sub>O (em azul).

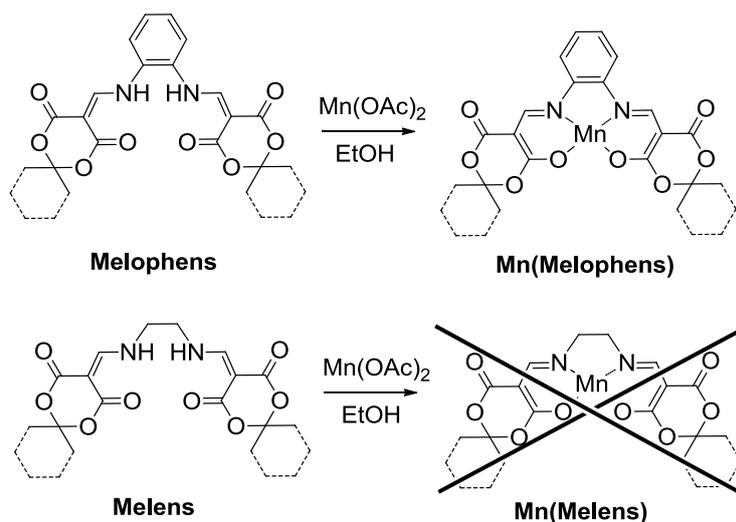
Processo	TG/DTG						DTA	Atribuição
	Temperatura, °C				% Massa			
	Faixa	T <sub>inicial</sub>	T <sub>final</sub>	Pico DTG	Exp	Calc		
0	22-202	42,2	200,8	158	2,7	2,4	endo	Perda de H <sub>2</sub> O de hidratação
	24-230	23,7	229,5	158	4,3	3,9	endo	
I	202-271	200,3	270,2	258	53,8	54,1	endo	Perda de 2 CO <sub>2</sub> e das 2 cetonas
	230-295	230,1	293,3	285	60,9	60,9	endo	
II	271-650	272,4	637,1	384	43,5	43,5	exo	Combustão do bis-cumuleno
	295-655	295,6	653,3	374	34,8	35,2	exo	

**Tabela 4.5** Dados de análise térmica para os melofens sob atmosfera dinâmica de ar 1 atm e taxa de aquecimento de 10 °C/min. H<sub>2</sub>melofen (em preto) e H<sub>2</sub>Cy<sub>2</sub>melofen·1H<sub>2</sub>O (em azul).

Processo	TG/DTG						DTA	Atribuição
	Temperatura, °C			% Massa				
	Faixa	T <sub>inicial</sub>	T <sub>final</sub>	Pico DTG	Exp	Calc		
0	23-190	-	-	-	0	0	endo	Perda de H <sub>2</sub> O de hidratação
	27-115	85,6	111,5	103,5	3,4	3,5	endo	
I	190-248	200,2	245,2	221	48,1	49,1	endo	Perda de 2 CO <sub>2</sub> e das 2 cetonas
	115-295	123,1	290,8	214	57,2	55,3	endo	
II	248-650	250,3	647,3	604	51,0	50,9	exo	Combustão do bis-cumuleno
	295-720	291,2	647,2	589	39,1	41,2	exo	

## 4.2 Estudo da coordenação de manganês aos melens e melofens

A rota de síntese escolhida para preparação dos complexos de Mn(II) derivados dos melens e melofens foi baseada no refluxo do ligante com um sal de Mn(II) em meio alcoólico (Esq. 4.4, pág. 44), conforme a síntese dos complexos correlatos de salens e salofens (DOCTROW *et al.*, 2002). Enquanto a metalização dos melofens foi bem sucedida resultando no Mn<sup>II</sup>(melofen) e Mn<sup>II</sup>(Cy<sub>2</sub>melofen) (ver seção 3.3.4), repetidas tentativas de metalização dos melens mostraram-se sempre mal sucedidas. Foram empreendidas mudanças nas condições reacionais, tais como aumento de temperatura da reação, aumento do excesso molar de Mn frente ao ligante, variação da natureza do contra-íon do sal de manganês utilizado (acetato ou cloreto), mas em nenhuma das condições observou-se indícios da formação, mesmo que *in situ*, dos respectivos complexos dos melens. Análises por CCD-SiO<sub>2</sub> e espectroscopia UV-vis indicavam que o ligante permanecia inalterado. A dificuldade de metalização dos melens, comparada à dos melofens, advém possivelmente da combinação de dois fatores: a liberdade conformacional presente nas ligações C-C sp<sup>3</sup> da etilenodiamina dos compostos do tipo melen e a baixa estabilidade metal-ligante para essa classe de complexos frente à desmetalização. O uso de ligantes conformacionalmente restringidos derivados da *o*-fenilenodiamina favorece a formação de complexos metálicos conforme revisado por Mederos *et al.* (1999) em sistemas correlatos.



**Esquema 4.4** Rota sintética simplificada para a obtenção dos complexos de Mn.

A síntese dos Mn-melofens foi realizada em meio etanólico (solvente), a partir dos ligantes melofens e acetato de manganês. Inicialmente observou-se uma suspensão de cor amarelo-pálido, a qual passa a uma solução de coloração amarelo-ouro rapidamente, cujos espectros UV-vis e comportamento cromatográfico (CCD-SiO<sub>2</sub>) permanecem essencialmente inalterados, mesmo quando submetidos a longos períodos de refluxo. Ao contrário dos Mn-salofens (DOCTROW *et al.*, 2002), os complexos de Mn dos melofens não precipitam nem durante a reação nem imediatamente após o resfriamento do sistema para a temperatura ambiente. As tentativas de evaporação do solvente para posterior purificação do material sólido resultaram na completa desmetalação do complexo inicialmente presente em solução (conforme indicado pelos espectros UV-vis) e isolamento do ligante de partida.

Uma hipótese para esta desmetalação associada à evaporação do solvente é que, uma vez que para cada mol de complexo formado, formam-se também 2 mols de ácido (acético, no caso de se usar acetato de Mn como composto de partida) (Eq. 1), a evaporação do etanol (solvente de menor temperatura de ebulição) levaria à concomitante concentração de ácido que favoreceria o deslocamento do equilíbrio da Eq. 1 para a esquerda e, conseqüentemente, a reação de desmetalação. Testes qualitativos de UV-vis e CCD com alíquotas da mistura reacional expostas a solventes ácidos e/ou acidificados levaram à desmetalação; tais testes foram repetidos e confirmados com amostras autênticas dos complexos isolados posteriormente por uma outra rota de purificação. As espécies presentes no meio de

reação se mostraram estáveis em solventes neutros ou básicos (por exemplo,  $\text{CHCl}_3$ , EtOH, MeCN, Py, DMF).



Uma vez verificada a instabilidade dos complexos frente a desmetalção por ácidos (mesmo que fracos), procedeu-se a busca de sistema de solventes para isolamento dos Mn-melofens diretamente do meio de reação por precipitação (sem pré-concentração) em meio neutro ou alcalino, de modo a preservar a integridade dos complexos presentes em solução.

Para a precipitação do  $\text{Mn}^{\text{II}}(\text{melofen})$  diluiu-se o meio de reação com uma solução tampão de borato de sódio ( $0,1 \text{ mol L}^{-1}$  e  $\text{pH} = 9,4$ ) na proporção de 2:1 (tampão:meio de reação, v/v). A adição do tampão é acompanhada da precipitação de uma grande quantidade de hidróxido de Mn, resultante da hidrólise do manganês usado em excesso. Este material é removido por filtração simples e o filtrado é então deixado em repouso por 24 h, período ao longo do qual se verifica a precipitação do complexo de interesse. O sólido cristalino amarelo-ouro resultante foi lavado exaustivamente com água e caracterizado como  $\text{Mn}^{\text{II}}(\text{melofen})$  (ver seção 3.4.1).

A purificação do  $\text{Mn}^{\text{II}}(\text{Cy}_2\text{melofen})$  foi mais simples, uma vez que o isolamento deste complexo do meio de reação foi conseguida via precipitação forçada pelo abaixamento da temperatura, sem a necessidade de adição de solução tampão. Devido ao aumento considerável da cadeia carbônica no  $\text{Mn}^{\text{II}}(\text{Cy}_2\text{melofen})$  e, conseqüentemente, ao aumento do caráter lipofílico do composto quando comparado ao  $\text{Mn}^{\text{II}}(\text{melofen})$ , verificou-se a precipitação do composto de interesse ao se resfriar e manter o meio de reação em um freezer por 24 h. Após esse período o material precipitado foi recolhido, lavado sucessivas vezes com água destilada e submetido a uma filtração simples, o que resultou no composto correspondente ao  $\text{Mn}^{\text{II}}(\text{Cy}_2\text{melofen})$  sob a forma de um sólido cristalino de cor amarela (ver seção 3.4.2).

Os complexos de Mn derivados dos melofens foram caracterizados por condutimetria, espectrometria de massas, análise elementar de Mn, espectroscopias IV e UV-vis e voltametria cíclica, conforme detalhado a seguir. Os resultados indicam que os íons Mn nestes complexos estão da forma +2, o que está em direto contraste

com os complexos de  $Mn^{3+}$  dos salofens, cujo potencial de redução Mn(III)/Mn(II) é consideravelmente inferior àqueles dos Mn-melofens, favorecendo a oxidação dos salofens a  $[Mn^{III}(\text{salofen})]^+$  durante os procedimentos de síntese e isolamento (DOCTROW *et al.*, 2002).

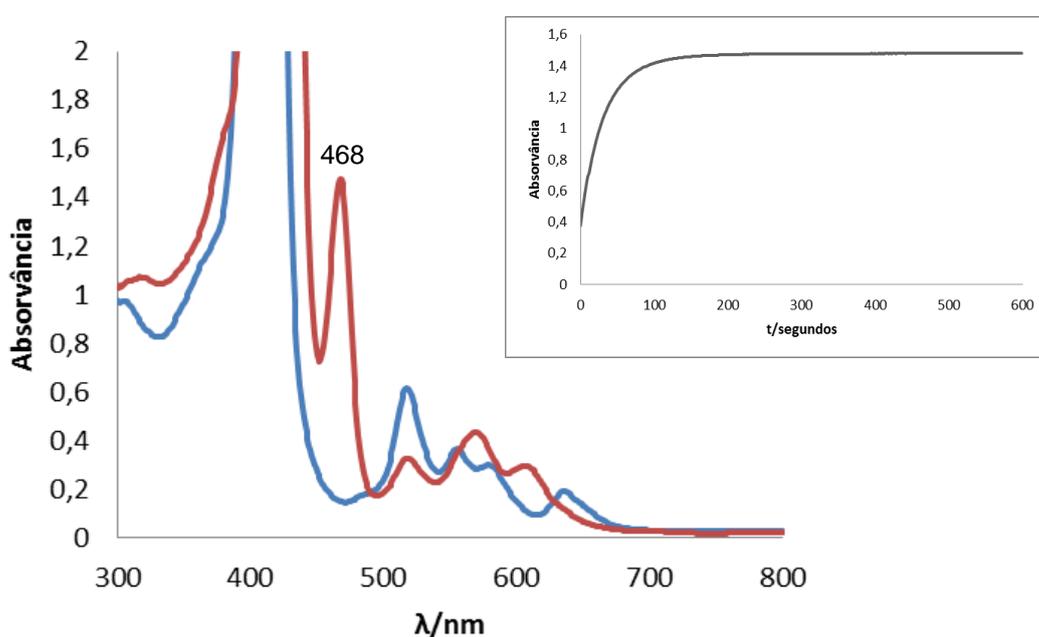
#### 4.2.1 Análise Elementar de Mn (%Mn)

A determinação da composição em Mn dos complexos foi efetuada espectrofotometricamente utilizando um procedimento adaptado daquele sugerido para medir resíduos de Mn em amostras de Mn-porfirinas (REBOUÇAS *et al.*, 2009). O método baseia-se na formação de um complexo porfirínico de Mn, a partir de solução aquosa de *meso*-tetraquis(4-carboxifenil)porfirina ( $H_2T CPP^{4-}$ ) como indicador,  $Cd^{2+}$  como catalisador e  $Mn^{2+}$  livre como analíto. Uma curva de calibração analítica foi construída utilizando soluções de concentrações conhecidas de acetato de manganês tetrahidratado (Anexo III, pág. 75).

A inserção de  $Mn^{2+}$  na porfirina  $H_2T CPP^{4-}$  não ocorre à temperatura ambiente na ausência de um catalisador. No entanto, esse fato pôde ser contornado pela adição de  $Cd^{2+}$  à cubeta, o qual se coordena prontamente com a  $H_2T CPP^{4-}$  ( $\lambda_{\text{máx}} = 415 \text{ nm}$ ) para produzir uma porfirina deformada  $CdT CPP^{4-}$  ( $\lambda_{\text{máx}} = 433 \text{ nm}$ ) (Eq. 2). Na presença de  $Mn^{2+}$ , a Cd-porfirina é rapidamente convertida à respectiva Mn-porfirina, em uma reação de metátese (Eq. 3). O baixo potencial de redução da espécie  $Mn^{II}T CPP^{4-}$  (REBOUÇAS *et al.*, 2008b) favorece a imediata oxidação aeróbica para  $Mn^{III}T CPP^{3-}$  (Eq. 4), a qual tem uma banda de absorção característica em 468 nm. As reações são então monitoradas por 5 min nesse comprimento de onda, tendo em vista que é específico para o produto de Mn e encontra-se em uma região espectral que permanece pouco afetada pelas altas absorções devidas ao excesso das espécies  $H_2T CPP^{4-}$  e  $CdT CPP^{4-}$ .



As amostras de  $Mn^{II}(\text{melofen})$  e  $Mn^{II}(\text{Cy}_2\text{melofen})$  foram destruídas com  $HNO_3(\text{conc.})$ , aquecidas até completa secura e o sólido resultante foi solubilizado em água para determinação da concentração analítica de  $Mn^{2+}$ . A adição de alíquotas desta solução aquosa ao sistema  $H_2TCPP^{4-}/Cd^{2+}$  resultou na pronta formação de  $MnTCPP^{3-}$ , consistente com a presença de Mn nos Mn-melofens (Fig. 4.14). A partir das curvas de calibração construídas, a concentração analítica de  $Mn^{2+}$  na solução aquosa foi determinada e, conseqüentemente, o percentual de Mn nas amostras originais foi estabelecido (Tabela 4.6).



**Figura 4.14** Espectros UV-vis de soluções de  $H_2TCPP^{4-}$  e  $Mn^{2+}$  na ausência (curva azul) e presença de  $Cd^{2+}$  ao longo de 5 min (curva vermelha). Inserido: Mudança temporal na absorvância em 468 nm referente à formação de  $MnTCPP^{3-}$ .

**Tabela 4.6** Formulações atribuídas aos complexos Mn-melofens.

Formulação	%Mn (Teórica)	%Mn (Experimental)
$Mn^{II}(\text{melofen}) \cdot 1,7H_2O$	10,95	11,03
$Mn^{II}(\text{Cy}_2\text{melofen}) \cdot 1,7H_2O$	9,47	9,49

Os resultados experimentais para as percentagens em massa de Mn presente nos complexos são consistentes com uma formulação contendo 1,7 moléculas de

água no sistema, o que foi corroborado pelos estudos de análise térmica para ambos os complexos (ver seção 4.2.6).

#### 4.2.2 Espectroscopia vibracional na região do infravermelho

Os ligantes melofens são compostos caracterizados pela presença de ligações N-H, C=O e C-O, formando um sistema enamino-éster. A coordenação do ligante ao Mn é associada à desprotonação da amina secundária, o que favorece a reorganização eletrônica para formação de uma imina, cujo estiramento  $\nu\text{C}=\text{N}$  é característico da presença de uma base de Schiff. De fato, os espectros dos complexos são caracterizados pelo desaparecimento da banda de  $\nu\text{N-H}$  ( $3217\text{ cm}^{-1}$  e  $3255\text{ cm}^{-1}$ ) dos ligantes e pelo surgimento da banda  $\nu\text{C}=\text{N}$  ( $1683\text{ cm}^{-1}$  e  $1685\text{ cm}^{-1}$ ) consistente com a formação dos complexos (Anexo II, pág. 72). Outro ponto relevante é a ausência de uma segunda banda referente ao  $\nu\text{C}=\text{O}$ , pois o processo de coordenação do Mn ao sítio  $[\text{N}_2\text{O}_2]^{2-}$ -tetradentado do ligante favorece um rearranjo eletrônico com consequente mudança de grupo funcional de sistema carbonílico(éster) para um sistema enólico (ver Esq. 4.2, pág. 41).

#### 4.2.3 Espectrometria de Massas com Ionização por Eletrospray

Os espectros de ESI-MS (em modo positivo) dos complexos dissolvidos em MeOH mostraram picos consistentes com aqueles esperados para o íon molecular protonado de cada um dos compostos, ou seus adutos com sódio ou metanol. As medidas em modo negativo não apresentaram picos relevantes (Tabela 4.7).

**Tabela 4.7** Dados de ESI-MS para os Mn-melofens em MeOH.

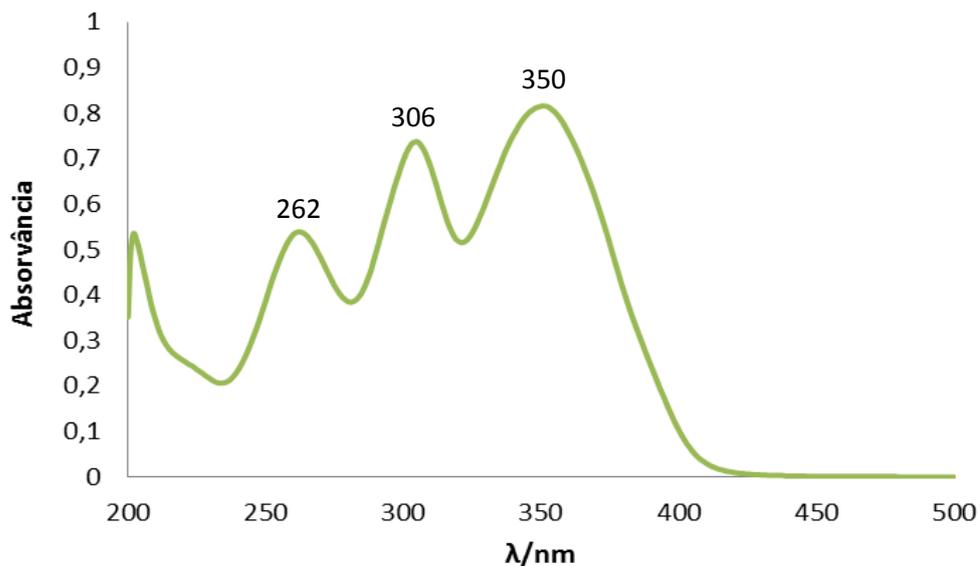
Composto	Massa Molar ( $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$ )	m/z (Modo Positivo)
<b>Mn<sup>II</sup>(melofen)·1,7H<sub>2</sub>O</b>	469,3	470,0 [M + H - 1,7H <sub>2</sub> O] <sup>+</sup>
		491,9 [M + Na - 1,7H <sub>2</sub> O] <sup>+</sup>
		532,7 [M + 2MeOH - 1,7H <sub>2</sub> O] <sup>+</sup>
<b>Mn<sup>II</sup>(Cy<sub>2</sub>melofen)·1,7H<sub>2</sub>O</b>	549,4	550,9 [M + H - 1,7H <sub>2</sub> O] <sup>+</sup>

#### 4.2.4 Condutimetria

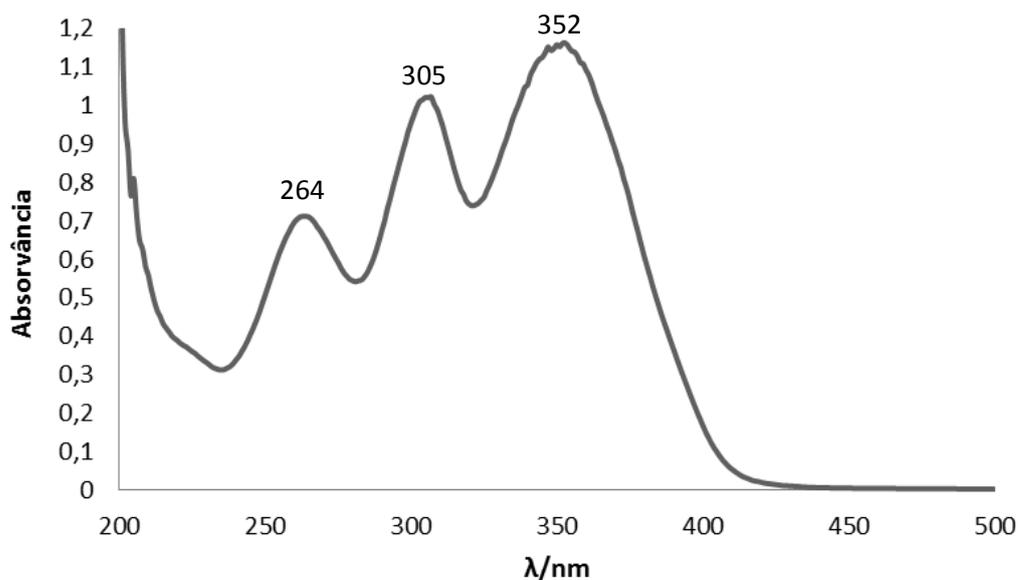
Análises condutimétricas dos complexos foram efetuadas em DMF e indicaram que os complexos são não eletrólitos. Para o  $\text{Mn}^{\text{II}}(\text{melofen}) \cdot 1,7\text{H}_2\text{O}$  mediu-se uma condutividade molar de  $1,83 \text{ ohm}^{-1} \text{ cm}^2 \text{ mol}^{-1}$ , enquanto para o  $\text{Mn}^{\text{II}}(\text{Cy}_2\text{melofen}) \cdot 1,7\text{H}_2\text{O}$  obteve-se uma condutividade molar de  $4,13 \text{ ohm}^{-1} \text{ cm}^2 \text{ mol}^{-1}$ . Estes valores são consideravelmente inferiores àqueles esperados para um eletrólito 1:1, como o brometo de hexadeciltrimetilamônio, para o qual se obteve uma condutividade molar de  $66,8 \text{ ohm}^{-1} \text{ cm}^2 \text{ mol}^{-1}$  em DMF, nas mesmas condições de análises empregadas para os complexos. Nota-se que os valores de condutividade molar tipicamente obtidas para eletrólitos 1:1 em DMF variam de 65 a  $90 \text{ ohm}^{-1} \text{ cm}^2 \text{ mol}^{-1}$  (GEARY, 1970). Assim, a análise dos dados de condutimetria sugere que em ambos os complexos os íons Mn estejam no estado de oxidação +2. Se estes estivessem no estado de oxidação +3, haveria a necessidade da presença de um contra-íon (acetato, por exemplo) para completar o balanço de carga do complexo, uma vez que os ligantes melofens desprotonados são dianiônicos. Assume-se, obviamente, que a DMF seja um solvente coordenante forte o suficiente para evitar que o contra-íon permaneça coordenado em solução, o que levaria a um comportamento de não-eletrólito. A ausência de bandas características de acetato no espectro de IV (Anexo II, pág. 72) e os dados de voltametria cíclica (ver seção 4.2.7), corroboram a sugestão de que o estado de oxidação do Mn em ambos os complexos melofens seja +2.

#### 4.2.5 Espectroscopia eletrônica de absorção na região do UV-visível

Através da análise preliminar dos espectros dos complexos depreende-se que esses têm perfis bem similares, uma vez que as diferenças estruturais entre duas estruturas influenciam pouco nas transições eletrônicas no anel de Meldrum, e a porção aromática está presente em ambos os complexos. Os espectros UV-vis dos  $\text{Mn}^{\text{II}}$ -melofens são caracterizados por bandas de alta energia na região do UV, as quais podem ser atribuídas a transições permitidas  $\pi \rightarrow \pi^*$  (Figs. 4.17 e 4.18).



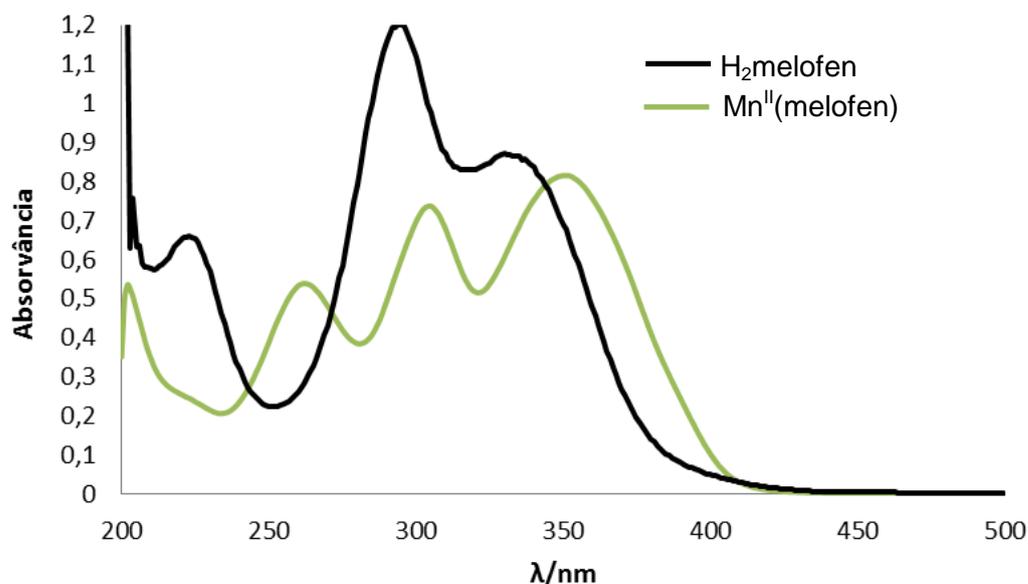
**Figura 4.15** Espectro do complexo  $Mn^{II}(\text{melofen}) \cdot 1,7H_2O$  em EtOH ( $0,9 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$ ).



**Figura 4.16** Espectro do complexo  $Mn^{II}(\text{Cy}_2\text{melofen}) \cdot 1,7H_2O$  em EtOH ( $4,0 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$ ).

As absorvidades molares dos comprimentos de onda máximos para os dois complexos estão descritas na seção experimental.

A constatação de formação dos complexos pôde ser confirmada através das mudanças ocorridas nos perfis espectrais durante o acompanhamento de uma reação de metalação dos ligantes com o sal de manganês. Na Figura 4.17 ilustrem-se as modificações UV-vis associadas com a formação do  $Mn^{II}(\text{melofen})$ .



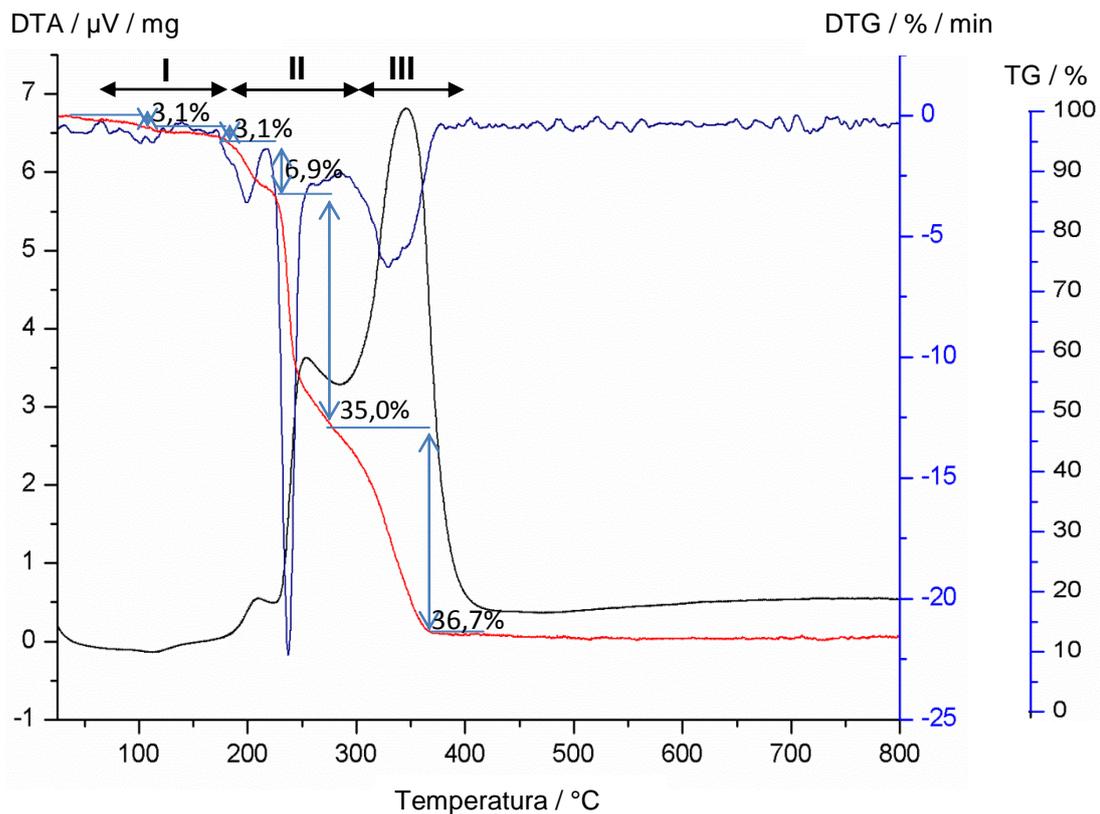
**Figura 4.17** Espectros UV-vis (EtOH) evidenciando a transição de perfil espectral ocasionada pela coordenação com manganês ao H<sub>2</sub>melofen resultando no Mn<sup>II</sup>(melofen).

A análise comparativa dos espectros mostra que as principais distinções podem ser evidenciadas pelo deslocamento das bandas de transições eletrônicas na região de 200 a 400 nm, o que provavelmente se deve à diminuição do gap energético entre os orbitais ligante e antiligante envolvidos nas transições eletrônicas responsáveis por tais absorvâncias. Outra notável percepção é uma diminuição na intensidade da banda central em torno de 300 nm, a qual é bem intensa no ligante H<sub>2</sub>melofen, e passa a possuir praticamente a mesma intensidade que a banda vizinha em 350 nm no complexo Mn<sup>II</sup>(melofen)·1,7H<sub>2</sub>O. Esse perfil claramente evidenciado nos espectros serve como dado de constatação de formação do complexo de Mn.

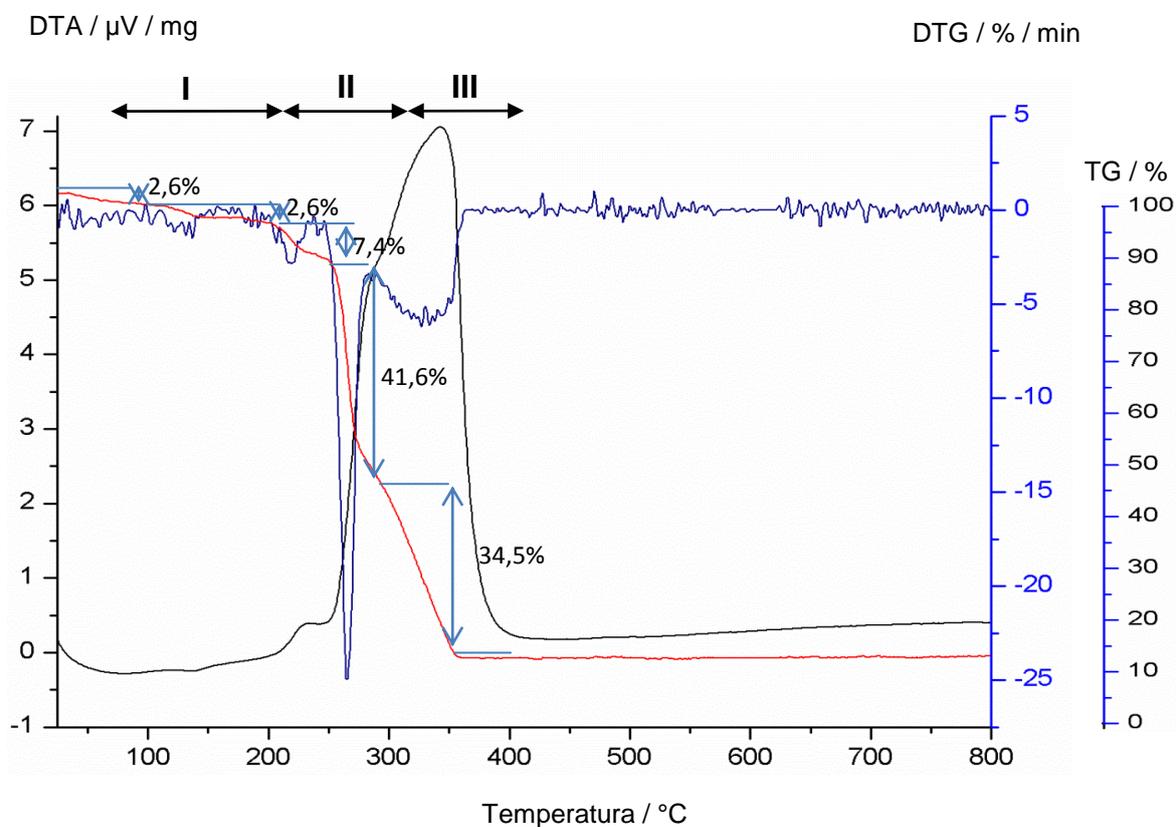
#### 4.2.6 Análise térmica

Assim como para os ligantes, a discussão dos dados de TG e DTA para os complexos Mn<sup>II</sup>-melofens também está de acordo com as características de decomposição térmica do anel do ácido de Meldrum (BROWN *et al.*, 1974). A presença de moléculas de água de hidratação nos complexos é consistente com os dados de análise elementar de Mn e com os dados de infravermelho (Anexo II, pág. 72).

Nas Figuras 4.20 e 4.21 estão representadas as curvas TG/DTG/DTA resultantes dos estudos de análise térmica para os complexos Mn<sup>II</sup>-melofens.



**Figura 4.18** Curvas TG (curva vermelha), DTG (curva azul), e DTA (curva preta) para o  $\text{Mn}^{\text{II}}$ (melofen)·1,7 $\text{H}_2\text{O}$  sob atmosfera dinâmica de ar e a uma taxa de aquecimento de 10 °C/min.



**Figura 4.19** Curvas TG (curva vermelha), DTG (curva azul), e DTA (curva preta) para o  $\text{Mn}^{\text{II}}$ ( $\text{Cy}_2$ melofen)·1,7 $\text{H}_2\text{O}$  sob atmosfera dinâmica de ar e a uma taxa de aquecimento de 10 °C/min.

Os eventos termogravimétricos das Figuras 4.20 e 4.21 sob atmosfera dinâmica de ar foram associados com três processos: **(I)** desidratação, **(II)** degradação do anel de Meldrum (liberação de CO<sub>2</sub> e cetonas), e **(III)** degradação da matéria orgânica para produzir um óxido de Mn como resíduo em ~950 °C (Tabela 4.8, pág. 54).

O primeiro processo térmico acontece na faixa de 50 – 200 °C correspondendo à perda de 6,3% em massa Mn<sup>II</sup>(melofen)·1,7H<sub>2</sub>O e 5,2% para Mn<sup>II</sup>(Cy<sub>2</sub>melofen)·1,7H<sub>2</sub>O, a qual foi um indicativo da desidratação do composto. Posteriormente à desidratação, observou-se um evento exotérmico na faixa de 200 - 290 °C com uma perda de 6,9% em massa para Mn<sup>II</sup>(melofen)·1,7H<sub>2</sub>O 7,4% para Mn<sup>II</sup>(Cy<sub>2</sub>melofen)·1,7H<sub>2</sub>O, que é consistente com a eliminação de uma molécula de CO<sub>2</sub> por complexo, resultante da degradação de um dos anéis de Meldrum. A perda deste primeiro CO<sub>2</sub> é seguida por outro evento exotérmico com perda abrupta de 35,0% em massa para o Mn<sup>II</sup>(melofen)·1,7H<sub>2</sub>O e 41,6% para o Mn<sup>II</sup>(Cy<sub>2</sub>melofen)·1,7H<sub>2</sub>O, atribuída a mais uma molécula de CO<sub>2</sub> e às cetonas correspondentes de cada complexo, no caso, a acetona para o Mn<sup>II</sup>(melofen)·1,7H<sub>2</sub>O e a ciclohexanona para o Mn<sup>II</sup>(Cy<sub>2</sub>melofen)·1,7H<sub>2</sub>O. Essa última atribuição é consistente com as características de degradação do anel de Meldrum (BROWN *et al.*, 1974). Em um terceiro evento, na faixa de 280 - 370 °C, imediatamente subsequente à degradação dos anéis de Meldrum (com a formação de, supostamente, bis-cumulentos complexos), observa-se a combustão total da matéria orgânica residual, a qual é representada pelo evento exotérmico final. Os valores teóricos associados a tais perdas são consistentes com os resultados experimentais, de modo que os dados correlacionados encontram-se compilados na Tabela 4.8.

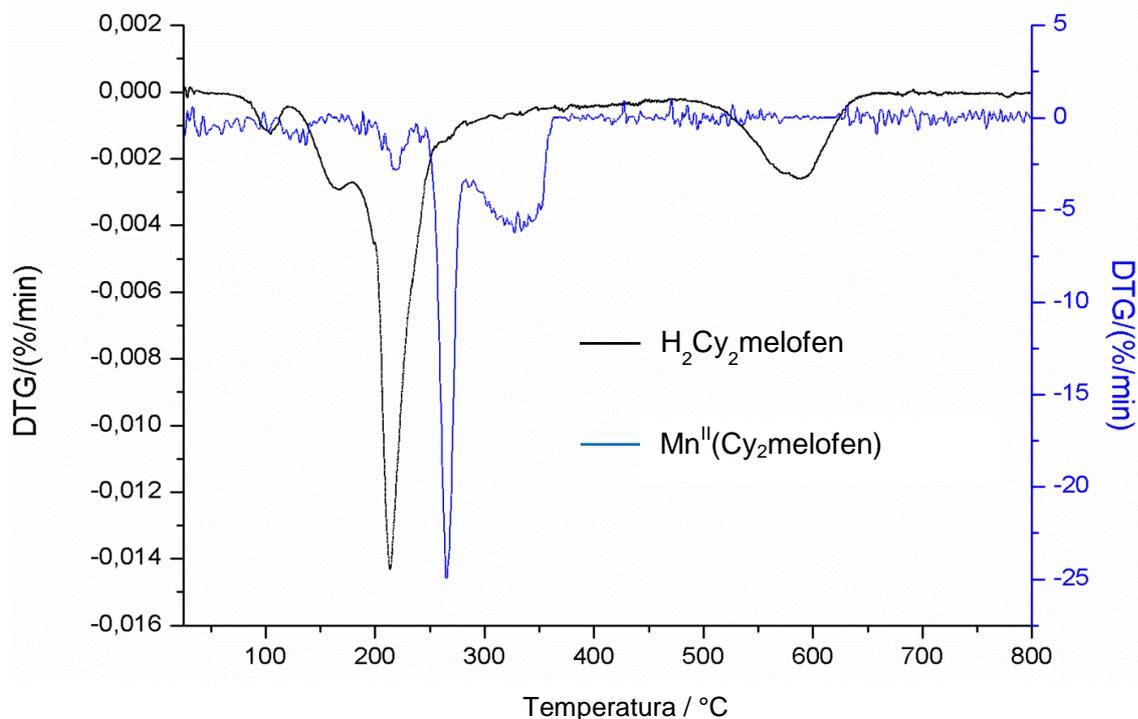
A análise das curvas TG mostra um resíduo de 13,8% para o Mn<sup>II</sup>(melofen)·1,7H<sub>2</sub>O e 11,3% para o Mn<sup>II</sup>(Cy<sub>2</sub>melofen)·1,7H<sub>2</sub>O a 946 °C, que pode ser associado à formação de óxidos de manganês durante a combustão dos complexos em atmosfera oxidante. A identificação da natureza desses óxidos de Mn não foi investigada, mas os cálculos de balanço de massa são consistentes com a formação de MnO, o que também está de acordo com a porcentagem de massa teórica da curva TG levando em consideração a incorporação de oxigênio ao

sistema. No entanto, vale ressaltar que neste momento uma formulação considerando uma mistura de óxidos não pode ser descartada.

**Tabela 4.8** Dados de análise térmica para os melens sob atmosfera dinâmica de ar 1 atm e taxa de aquecimento de 10 °C/min. Mn<sup>II</sup>(melofen)·1,7H<sub>2</sub>O (em preto) e Mn<sup>II</sup>(Cy<sub>2</sub>melofen)·1,7H<sub>2</sub>O (em azul).

Processo	TG/DTG						DTA	Atribuição
	Temperatura, °C				% Massa			
	Faixa	T <sub>inicial</sub>	T <sub>final</sub>	Pico DTG	Exp	Calc		
I	80-200	83,9	195,9	-	6,3	6,1	endo	Perda de H <sub>2</sub> O de hidratação
	50-155	51,5	155,5	-	5,2	5,3	endo	
II	200-290	196,9	270,9	237	41,9	40,8	endo	Perda de 2 CO <sub>2</sub> e das 2 cetonas
	155-290	155,5	290,5	265	49,0	49,0	endo	
III	290-370	267,9	402,9	329	36,7	38,9	exo	Combustão do bis-cumuleno
	290-365	290,5	360,5	333	34,5	33,5	exo	
Resíduo	400-950	-	-	-	13,8	14,2	-	MnO como resíduo final
	400-950	-	-	-	11,3	12,2	-	

A Figura 4.22 mostra uma comparação das curvas de DTG do ligante H<sub>2</sub>Cy<sub>2</sub>melofen·1H<sub>2</sub>O e seu complexo de manganês, o Mn<sup>II</sup>(Cy<sub>2</sub>melofen)·1,7H<sub>2</sub>O. A análise comparativa das curvas mostrou que o ligante livre tem o anel de Meldrum decompostos a CO<sub>2</sub> e cetona a ~220 °C, enquanto o complexo apresenta a mesma perda acima de 260 °C. Por outro lado, uma vez iniciada a decomposição, nota-se que a combustão do bis-cumuleno resultante ocorre prontamente no complexo, enquanto no ligante livre, a combustão só vem a ocorrer em torno de 600 °C. Esse fato pode estar ligado à presença do metal manganês no sistema, de modo que este vem a atuar como catalisador da combustão do bis-cumuleno. Portanto, a análise comparativa das curvas dos ligantes melofens e seus respectivos complexos de Mn, mostrou que a metalação estabilizou termicamente o anel de Meldrum, mas, uma vez iniciada a decomposição com a perda de CO<sub>2</sub> e cetona, a presença do Mn facilitou a combustão da matéria orgânica restante.

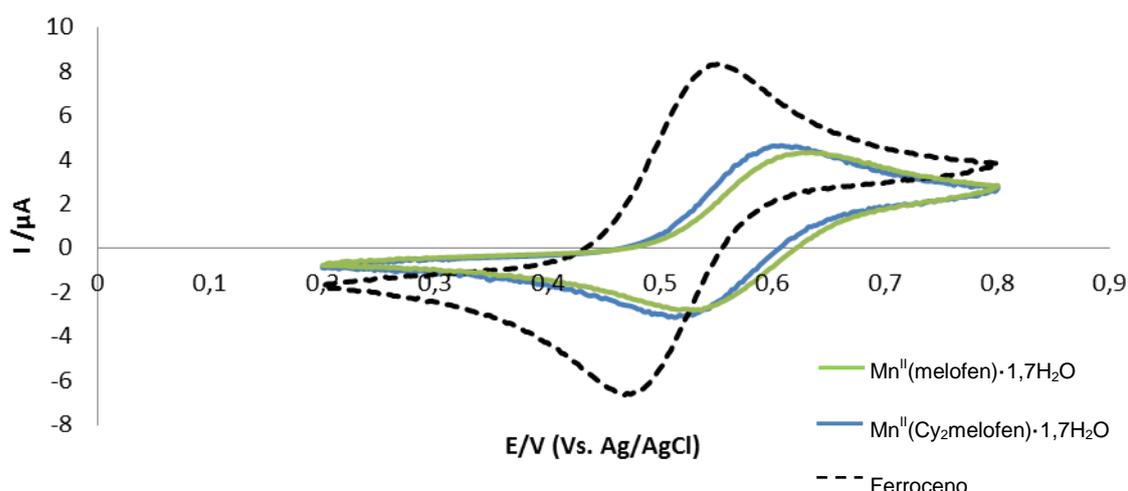


**Figura 4.20** Curvas DTG para o  $\text{H}_2\text{Cy}_2\text{melofen}\cdot 1\text{H}_2\text{O}$  e  $\text{Mn}^{\text{II}}(\text{Cy}_2\text{melofen})\cdot 1,7\text{H}_2\text{O}$  evidenciando a estabilização térmica do complexo quanto à degradação do anel de Meldrum e efeito do Mn frente à combustão total do intermediário de decomposição.

#### 4.2.7 Voltametria cíclica (VC)

A VC é considerada uma ferramenta poderosa e versátil para estudar reações de oxido-redução. Nesse contexto, é a técnica mais comumente utilizada para adquirir informações qualitativas sobre estes processos, e a sua eficiência resulta na habilidade de rapidamente fornecer informações sobre reações químicas acopladas a processos adsortivos sobre a superfície de eletrodos. Além disso, possibilita investigar a reatividade química das mais diferentes espécies, assim como avaliar a reversibilidade dos processos eletroquímicos, favorecendo a realização de estudos exploratórios quando não se possui informações sobre a eletroatividade do analito em estudo (BRETT; BRETT, 1996; BARD; FAULKNER, 2001; SKOOG *et al.*, 2002; WANG, 2000).

O comportamento eletroquímico dos dois complexos de Mn dos melofens preparados foi investigado conforme descrito na seção experimental, usando Ag/AgCl como eletrodo de referência. Os valores são reportados também versus o par  $\text{Fc}^+/\text{Fc}$  (padrão externo), conforme sugerido pela IUPAC para medidas em solventes não-aquosos (GRITZNER; KÚTA, 1984). Os voltamogramas cíclicos dos dois complexos exibiram características similares entre si e apresentaram processos quase-reversíveis  $\text{Mn}^{\text{III}}/\text{Mn}^{\text{II}}$  (Fig. 4.21, Tabela 4.9).



**Figura 4.21** Voltamogramas cíclicos de soluções  $1 \text{ mmol L}^{-1}$  dos complexos  $\text{Mn}^{\text{II}}(\text{melofen}) \cdot 1,7\text{H}_2\text{O}$  e  $\text{Mn}^{\text{II}}(\text{Cy}_2\text{melofen}) \cdot 1,7\text{H}_2\text{O}$  e do Ferroceno em DMF contendo  $0,1 \text{ mol L}^{-1}$  de TBAP como eletrólito e velocidade de varredura =  $50 \text{ mV/s}$ .

**Tabela 4.9** Dados eletroquímicos para os complexos  $\text{Mn}^{\text{II}}$ -melofens e Ferroceno em DMF contendo  $0,1 \text{ M}$  de TBAP como eletrólito.

Composto	$E_{\text{pa}}$ (V)	$I_{\text{pa}}$ ( $\mu\text{A}$ )	$E_{\text{pc}}$ (V)	$I_{\text{pc}}$ ( $\mu\text{A}$ )
Ferroceno	0,551605	8,33	0,468597	-6,66
$\text{Mn}^{\text{II}}(\text{Cy}_2\text{melofen}) \cdot 1,7\text{H}_2\text{O}$	0,607758	4,64	0,512543	-3,14
$\text{Mn}^{\text{II}}(\text{melofen}) \cdot 1,7\text{H}_2\text{O}$	0,627289	4,33	0,536957	-2,82

Outros dados eletroquímicos relevantes estão presentes na Tabela 4.10; a qual lista o potencial de meia onda ( $E_{1/2}$ ) e da diferença de potencial pico-a-pico ( $\Delta E_p = E_{\text{pa}} - E_{\text{pc}}$ ) para os complexos melofens. Os dados para o  $\text{Mn}^{\text{III}}(\text{salofen})\text{Cl}$  foram incluídos a título de comparação (BISWAS *et al.*, 2011).

**Tabela 4.10** Dados eletroquímicos para os complexos Mn-melofens e Mn(salofen)Cl.

Complexo	$E_{1/2}$ vs Ag/AgCl [ $\Delta E_p$ ]	$E_{1/2}$ vs $\text{Fc}^+/\text{Fc}$	$E_{1/2}$ vs NHE
$\text{Mn}^{\text{II}}(\text{melofen}) \cdot 1,7\text{H}_2\text{O}$	582 mV [90 mV]	72 mV	787 mV
$\text{Mn}^{\text{II}}(\text{Cy}_2\text{melofen}) \cdot 1,7\text{H}_2\text{O}$	560 mV [95 mV]	50 mV	765 mV
<sup>a</sup> $\text{Mn}^{\text{III}}(\text{salofen})\text{Cl}$	-20 mV [70 mV]	-715 mV	-1 mV

<sup>a</sup>BISWAS *et al.*, 2011.

O critério de reversibilidade foi avaliado pela observação da diferença de potencial pico-a-pico ( $\Delta E_p$ ). Os resultados para o  $Mn^{II}(\text{melofen}) \cdot 1,7H_2O$  e para o  $Mn^{II}(\text{Cy}_2\text{melofen}) \cdot 1,7H_2O$  são sugestivos de um processo redox quase-reversível  $Mn^{III}/Mn^{II}$  (Tabela 4.10), contudo, seria necessária a utilização de outras ferramentas eletroanalíticas de diagnóstico para a comprovação da reversibilidade ou não dos sistemas em estudo.

Uma observação importante acerca das características eletroquímicas dos  $Mn^{II}$ -melofens, é que existe um incremento de mais de 700 mV no potencial de meia onda para os dois complexos derivados dos melofens em comparação com o  $[Mn^{III}(\text{salofen})]^+$ . Esse fato também direciona a conclusão do estado de oxidação do Mn nos complexos derivados dos melofens como sendo  $Mn^{2+}$ , dado o elevado potencial de redução  $Mn^{III}/Mn^{II}$  nestes sistemas. Consequentemente, esse resultado indica que embora ambas as classes de ligantes melofens e salofens apresentem um sistema de coordenação tetradentado  $[N_2O_2]^{2-}$ , a estrutura eletrônica dos ligantes na esfera de coordenação modula o potencial de redução do Mn de modo a estabilizar os melofens no estado +2 e os salofens no estado +3.

Tendo em vista a intenção inicial do estudo desses sistemas como possíveis modelos biomiméticos das enzimas SOD e/ou cit. P450, e sabendo-se da aplicabilidade dos  $Mn^{III}(\text{salofens})$  nesses sistemas, outra conclusão relevante foi que o aumento do potencial de meia onda nos complexos  $Mn^{II}$ -melofens é um indicativo de que, possivelmente, esses venham a se mostrar catalisadores biomiméticos promissores. Neste contexto, devido à baixa estabilidade do Mn-melofens com relação à desmetalção por ácidos e a baixa solubilidade desses compostos em água (uma vez que, ao contrário dos Mn-salofens catiônicos, os Mn-melofens são compostos neutros de  $Mn^{II}$ ), o desenvolvimento dessa classe de compostos como mímicos SOD é grandemente comprometida. As propriedades desses novos complexos podem provavelmente ser mais bem exploradas em sistemas biomiméticos de catálise oxidativa como modelos dos citocromos P450, que podem ser estudados em solventes orgânicos apróticos.

## 5 Conclusões

---

Algumas considerações importantes podem ser feitas acerca dos resultados obtidos:

- Esta dissertação contribuiu para o estudo de uma nova classe de ligantes derivada do ácido de Meldrum, a saber, os melens, bem como contribuiu para a expansão dos estudos de outra classe correlata de derivados do ácido de Meldrum e pouco explorada na literatura, a saber, os melofens;
- Cinco novos compostos derivados diaminometilênicos do ácido de Meldrum foram preparados com êxito, sendo três ligantes ( $H_2\text{melen}$ ,  $H_2\text{Cy}_2\text{melen}$  e  $H_2\text{Cy}_2\text{melofen}$ ) e dois complexos ( $\text{Mn}^{\text{II}}(\text{melofen}) \cdot 1,7\text{H}_2\text{O}$  e  $\text{Mn}^{\text{II}}(\text{Cy}_2\text{melofen}) \cdot 1,7\text{H}_2\text{O}$ ), juntamente com um composto já descrito na literatura (o  $H_2\text{melofen}$ ), o qual teve suas propriedades reinvestigadas. Todos os compostos foram caracterizados e analisados através do uso de técnicas espectroscópicas, espectrométrica, voltamétrica, dentre outras, que resultaram na elucidação de várias propriedades importantes desses sistemas;
- Foram descritos os primeiros estudos de análise térmica dessas classes de compostos;
- Os dados de condutimetria, espectroscopia (UV-vis e IV), ESI-MS, eletroquímica e análise elementar (%Mn) foram consistentes com o isolamento dos complexos de  $\text{Mn}^{\text{II}}$  dos melofens, o que contrasta com o isolamento de complexos de  $\text{Mn}^{\text{III}}$  dos salofens; todas as tentativas de obtenção dos complexos de melen correspondentes não foram bem sucedidas;
- Tendo em vista a intenção inicial do estudo desses sistemas como possíveis modelos biomiméticos das enzimas SOD e/ou cit. P450, e sabendo-se da aplicabilidade dos  $\text{Mn}^{\text{III}}(\text{salofens})$  nesses sistemas, outra conclusão relevante foi que o aumento do potencial de redução  $\text{Mn}(\text{III})/\text{Mn}(\text{II})$  para os  $\text{Mn}^{\text{II}}$ -melofens é um indicativo de que, possivelmente, esses venham a se mostrar catalisadores biomiméticos promissores.

- Aplicações futuras dos complexos de Mn destas classes de ligantes deverão ser feitas com cautela, em vista da instabilidade frente à desmetalção, pois variações sutis no pH das soluções (resultando em ligeira acidificação do meio) são suficientes para ocasionarem a desmetalção dos complexos.
- Haverá a necessidade de mudanças estruturais no esqueleto carbônico dos complexos para promover um melhoramento na estabilidade dos complexos frente à desmetalção, a fim de possibilitar aplicações em sistemas biológicos;

## 6 Perspectivas

---

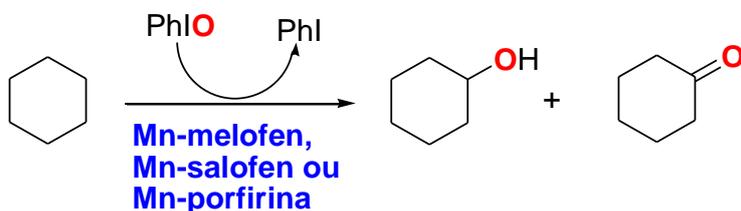
Pelas características dos complexos Mn-melofens, a aplicação desses como modelos biomiméticos de cit. P450 poderá vir a ser uma realidade.

Reações de hidroxilação catalisadas pelo  $\text{Mn}^{\text{II}}(\text{melofen}) \cdot 1,7\text{H}_2\text{O}$  usando PhIO como oxidante foram iniciadas a poucos meses pelo doutorando Victor Hugo e Araújo Pinto em colaboração com o Grupo de Porfirinas e Catálise da UFMG, a fim de verificar o efeito da influência do ligante frente à atividade catalítica daquele complexo em comparação com outros sistemas  $[\text{N}_2\text{O}_2]^{2-}$  (Mn-salofen) e com Mn-porfirinas.

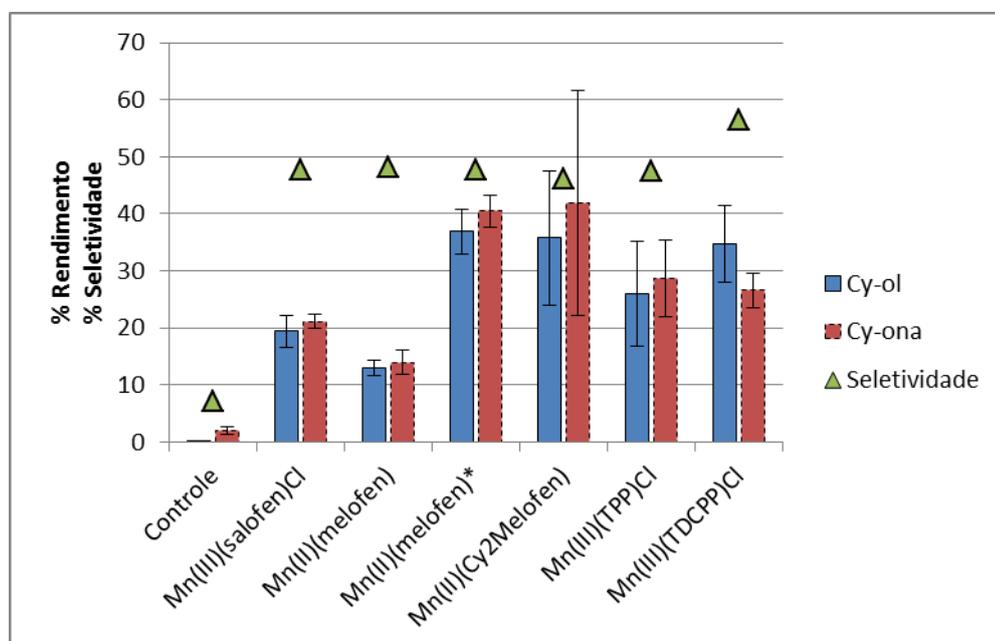
Na oxidação biomimética do cicloexano tipicamente se produz cicloexanol (Cy-ol) e cicloexanona (Cy-ona) (Fig. 6.1, pág. 61). Os dados preliminares de hidroxilação do cicloexano, catalisada pelos Mn-melofens, mostram que o sistema é promissor como modelo biomimético do cit. P450 ao catalisar a ativação das ligações inertes C-H do cicloexano (Fig. 6.2, pág. 61). Os sistemas foram estudados em comparação ao Mn(salofen)Cl e a duas Mn-porfirinas, a saber, a porfirina de primeira geração cloreto de *meso*-tetrafenilporfirinatomanganês(III),  $\text{Mn}^{\text{III}}(\text{TPP})\text{Cl}$ , e a de segunda geração cloreto de *meso*-tetraquis(2,6-diclorofenil)porfirinatomanganês(III),  $\text{Mn}^{\text{III}}(\text{TDCPP})\text{Cl}$ .

Os ensaios catalíticos foram efetuados com a adição dos catalisadores previamente solubilizados no solvente de reação ( $\text{CHCl}_3:\text{CH}_3\text{CN}$ , 1:1 v/v). Para o  $\text{Mn}^{\text{II}}(\text{melofen}) \cdot 1,7\text{H}_2\text{O}$ , experimentou-se também a adição do catalisador na forma sólida, diretamente ao meio de reação. Observou-se uma diferença significativa no rendimento da hidroxilação ligada a forma de adição do  $\text{Mn}^{\text{II}}(\text{melofen}) \cdot 1,7\text{H}_2\text{O}$  (Fig. 6.2). Quando a adição é feita a partir de uma solução estoque, o rendimento é relativamente baixo, no entanto, quando o complexo é adicionado ao reator na forma sólida, o rendimento é tão alto quanto o do complexo análogo  $\text{Mn}^{\text{II}}(\text{Cy}_2\text{melofen}) \cdot 1,7\text{H}_2\text{O}$ . A natureza dessa variação ainda não foi investigada. Observa-se, portanto, que o complexo  $\text{Mn}^{\text{II}}(\text{Cy}_2\text{melofen}) \cdot 1,7\text{H}_2\text{O}$  apresenta uma destacada eficiência catalítica, maior que o complexo Mn-salofen e que ambas as Mn-porfirinas, seja a de primeira ou de segunda geração. Em qualquer dos sistemas,

a seletividade para Cy-ol [definida como  $\text{Cy-ol}/(\text{Cy-ol} + \text{Cy-ona})$ ] é aproximadamente igual a 48%, sendo ligeiramente maior (56%) apenas para a  $\text{Mn}^{\text{III}}(\text{TDCPP})\text{Cl}$ .



**Figura 6.1** Hidroxilação do cicloexano catalisada por complexos de Mn derivados de melofens, salofen ou porfirinas.



**Figura 6.2** Rendimento e seletividade para Cy-ol na hidroxilação do cicloexano catalisada por complexos de Mn derivados de melofens, salofen ou porfirinas. Condições: Catalisador adicionado a partir de uma solução estoque em  $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{CN}$  (1:1, v/v); Concentração de catalisador na reação =  $5 \times 10^{-4}$  mol  $\text{L}^{-1}$ ; relação molar catalisador:PhIO:Cy-H = 1:10:5000,  $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{CN}$  (1:1, v/v), 25 °C, agitação magnética, 90 min. \*Catalisador adicionado na forma sólida. Reação controle: reação na ausência de catalisador.

Análises preliminares de alguns cristais dos complexos preparados têm mostrado que esses podem ter qualidade adequada para estudos por Difração de raios-X de monocristal (em andamento, em colaboração com o Grupo de Cristalografia Estrutural da UFMG). Estes estudos poderão levar à confirmação do

sistema de coordenação presente nas estruturas dos complexos Mn-melofens, e assim corroborar com os dados apresentados nesta dissertação.

Novas tentativas de sintetizar os complexos do tipo Mn-melens poderão ser empreendidas considerando mudanças na rota de síntese, como, por exemplo, o uso de sais de manganês(III).

## 7 Referências

---

ALEXANDER, P. W.; SLEET, R. J. Solvent effects on the ultraviolet absorption spectra of *o*-, *m*-, and *p*-Hydroxybenzylideneimines. *Aust. J. Chem.*, v. 23, p. 1183-1190, 1970.

ARNETT, E. M.; HARRELSON, J. A. Ion pairing and reactivity of enolate anions. 7. A spectacular example of the importance of rotational barriers: the ionization of Meldrum's acid. *J. Am. Chem. Soc.*, v. 109, p. 809-812, 1987.

BARD, A. J.; FAULKNER, L. R., *Electrochemical Methods: Fundamentals and Applications*. 2ª ed. New York: John Wiley & Sons, INC, 2001.

BATINIĆ-HABERLE, I.; REBOUÇAS, J. S.; SPASOJEVIĆ, I. Superoxide Dismutase Mimics: Chemistry, Pharmacology, and Therapeutic Potential. *Antioxid. Redox Signal.*, v. 13, p. 877-918, 2010.

BHATTACHARYA, S.; SNEHALATHA, K.; GEORGE, S. K. Synthesis of Some Copper(II)-Chelating (Dialkylamino)pyridine Amphiphiles and Evaluation of Their Esterolytic Capacities in Cationic Micellar Media. *J. Org. Chem.*, v. 63, p. 27-35, 1998.

BRETT, A. M. O.; BRETT, C. M. A. *Eletroquímica princípios, métodos, e aplicações*. Coimbra: Livraria Almedina, 1996.

BISWAS, S.; DUTTA, A. K.; MITRA, K.; DUL, M-C.; DUTTA, S.; LUCAS, C. R.; ADHIKARY, B. Synthesis, characterization, electrochemical and magnetic studies on manganese(III) complexes involving bridging carboxylates. *Inorg. Chim. Acta*, v. 377, p. 56-61, 2011.

BOUCHER, L. J. Manganese Schiff's base complexes-II: Synthesis and spectroscopy of chloro-complexes of some derivatives of

(salicylaldehydeethylenediimato) manganese(III). *J. Inorg. Nucl. Chem.*, v. 36, p. 531-536, 1974.

BROWN, R. F. C. Pyrolytic methods in organic chemistry: application of flow and flash vacuum pyrolytic techniques. New York : Academic Press, 1980. v. 41, ISBN 0-121-38050-5.

BROWN, R. F. C.; EASTWOOD, F. W.; HARRINGT, K. J. Methyleneketenes and Methylenecarbenes .I. Formation of arylmethyleneketenes and alkylideneketenes by pyrolysis of substituted 2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4,6-diones. *Austral. J. Chem*, v. 27, p. 2373-2384, 1974.

BYUN, K.; MO, Y.; GAO, J. New Insight on the Origin of the Unusual Acidity of Meldrum's Acid from ab Initio and Combined QM/MM Simulation Study. *J. Am. Chem. Soc.*, v. 123, p. 3974-3979, 2001.

DA SILVA, D. C.; DEFREITAS-SILVA, G.; DO NASCIMENTO, E.; REBOUÇAS, J. S.; BARBEIRA, P. J. S.; DE CARVALHO, M. E. M. D.; IDEMORI, Y. M. Spectral, electrochemical, and catalytic properties of a homologous series of manganese porphyrins as cytochrome P450 model: The effect of the degree of beta-bromination. *J. Inorg. Biochem.*, v. 102, p. 1932-1941, 2008.

DAVIDSON, D.; BERNHARD, S. A. The Structure of Meldrum's Supposed  $\beta$ -Lactonic Acid. *J. Am. Chem. Soc.*, v. 70, p. 3426-3428, 1948.

DOCTROW, S. R.; HUFFMAN, K; MARCUS, C. B.; TOCCO, G.; MALFROY, E.; ADINOLFI, C. A.; KRUK, H.; BAKER, K.; LAZAROWYCH, N.; MASCARENHAS, J.; MALFROY, B. Salen-Manganese Complexes as Catalytic Scavengers of Hydrogen Peroxide and Cytoprotective Agents: Structure-Activity Relationship Studies. *J. Med. Chem.*, v. 45, p. 4549-4558, 2002.

DOCTROW, S. R.; LIESA, M.; MELOV, S.; SHIRIHAI, O. S.; TOFILON, P. Salen Mn Complexes are Superoxide Dismutase/Catalase Mimetics that Protect the Mitochondria. *Curr. Inor. Chem.*, v. 2, p. 325-334, 2012.

DUMAS, A. M.; FILLION, E. Meldrum's Acids and 5-Alkylidene Meldrum's Acids in Catalytic Carbon–Carbon Bond-Forming Processes. *Acc. Chem. Res.*, v. 43, p. 440-454, 2010.

GABER, A. E. M.; MCNAB, H. Synthetic Applications of the pyrolysis of Meldrum's acid derivatives. *Synthesis*, p. 2059-2074, 2001.

GEARY, W. J. The Use of Conductivity Measurements in Organic Solvents for the Characterisation of Coordination Compounds. *Coord. Chem. Rev.*, 1970.

GRAF, G. I.; HASTREITER, D.; SILVA, L. E.; REBELO, R. A.; MONTALBAN, A. G.; MCKILLOP, A. The synthesis of aromatic diazatricycles from phenylenediamine-bis(methylene Meldrum's acid) derivatives. *Tetrahedron*, v. 58, p. 9095-9100, 2002.

GRITZNER, G.; KÛTA, J. Recommendations on reporting electrode potentials in nonaqueous solvents. *Pure Appl. Chem.* v. 56, p. 461-466, 1984.

JIANG, H.; ZHANG, J-M.; DU, W-Q.; ZHU, S-Z. A Convenient Synthesis of Novel Meldrum's Acid C<sub>60</sub> Fullerene Derivatives. *Chin. J. Chem.*, v. 25, p. 86-89, 2007.

KLIMOVITSKII, E. N.; YULDASHEVA, L. K.; ARBUZOV, B. A. Spatial structure of Meldrum's acid and some of its derivatives. *Izv. Arkad. Nauk SSSR*, v. 22, p. 1527-1529, 1973.

LAKSHMINARAYANAM, A; Arrows in Chemistry, *Resonance*, p. 51-63, 2010.

LIU, Z. X.; ROBINSON, G. B.; GREGORY, E. M. Preparation and Characterization of Mn-Salophen Complex with Superoxide Scavenging Activity. *Arch. Biochem. Biophys.*, v. 315, p. 74-81, 1994.

MAC LEOD, T. C. O.; KIRILLOVA, M. V.; POMBEIRO, A. J. L.; SCHIAVON, M. A.; ASSIS, M. D. Mild oxidation of alkanes and toluene by tert-butylhydroperoxide catalyzed by an homogeneous and immobilized Mn(salen) complex. *App. Cat. A: Gen.*, v. 372, p.191-198, 2010.

MCNAB, H. Synthetic applications of flash vacuum pyrolysis. *Contemp. Org. Synth.*, v. 3, p. 373-396, 1996.

MCNAB, H.; GABER, A. EL-A. M. Synthetic Applications of the Pyrolysis of Meldrum's Acid Derivatives. *J. Synth. Org. Chem.*, v. 14, p. 2059-2074, 2001.

MEDEROS, A.; DOMÍNGUEZ, S.; MOLINA, R. H.; SANCHIZA, J.; BRITO, F. Coordinating ability of ligands derived from phenylenediamines. *Coord. Chem. Rev.*, v. 193-195, p. 857-911, 1999.

MELDRUM, A. N. A  $\beta$ -lactonic acid from acetone and malonic acid. *J. Chem. Soc.*, v. 93, p. 598-601, 1908.

MEYER, S.; ANDRIOLETTI, B.; SESSLER, J. L.; LYNCH, V. Synthesis and Structural Characterization of the First Schiff-Base Macrocycles Containing Terpyrrole Subunits. *J. Org. Chem.*, v. 63, p. 6752-6756, 1998.

MIDUTURU, C. V.; SILVERMAN, S. K. Synthesis and Application of a 5'-Aldehyde Phosphoramidite for Covalent Attachment of DNA to Biomolecules. *J. Org. Chem.*, v. 71, p. 5774-5777, 2006.

MONTALBAN, A. G.; ALONSO, J.; WHITE, A. J. P.; WILLIAMS, D. J. 'Melen complexes': a new family of Schiff base metal chelates derived from di-Meldrum's acid derivatives. *Tetrahedron Lett.*, v. 51, p. 5543-5545, 2010.

OLIVERI, V.; PUGLISI, A.; VECCHIO, G. New conjugates of  $\beta$ -cyclodextrin with manganese(III) salophen and porphyrin complexes as antioxidant systems. *Dalton Trans.*, v. 40, p. 2913-2919, 2011.

OLIVERI, V.; VECCHIO, G. A novel artificial superoxide dismutase: Non-covalent conjugation of albumin with a Mn(III) salen type complex. *Eur. J. Med. Chem.*, v.46, p. 961-965, 2011.

PFLUGER, C. E.; BOYLE, P. D. Conformation and intermolecular interactions of Meldrum's acid: an X-ray structural investigation of 2,2-dimethyl-1,3-dioxane-4,6-dione. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, p. 1547-1549, 1985.

PIHLAJA, K.; SEILO, M. The Acidity and General Base-Catalyzed Hydrolysis of Meldrum's Acid and Its Methyl Derivatives. *Acta Chem. Scand.*, v. 23, p. 3003-3010, 1969.

PINTO, V. H. A.; DA-SILVA, D. C.; SANTOS, J. L. M. S.; WEITNER, T.; FONSECA, M. G.; YOSHIDA, M. I.; IDEMORI, Y. M.; BATINIĆ-HABERLE, I.; REBOUÇAS, J. S. Thermal stability of the prototypical Mn porphyrin-based superoxide dismutase mimic and potent oxidative-stress redox modulator Mn(III) meso-tetrakis(N-ethylpyridinium-2-yl)porphyrin chloride, MnTE-2-PyP5. *J. Pharm. Biom. Anal.*, v. 73, p. 29-34, 2013.

REBOUÇAS, J. S.; BATINIĆ-HABERLE, I.; SPASOJEVIĆ, I. Pure manganese(III) 5,10,15,20-tetrakis(4-benzoic acid)porphyrin (MnTBAP) is not a superoxide dismutase mimic in aqueous systems: a case of structure – activity relationship as a watch-dog mechanism in experimental therapeutics and biology. *J. Biol. Inorg. Chem.*, v. 13, p. 289-302, 2008a.

REBOUÇAS, J. S.; SPASOJEVIĆ, I.; BATINIĆ-HABERLE, I. Quality of potent Mn porphyrin-based SOD mimics and peroxynitrite scavengers for pre-clinical mechanistic/therapeutic purposes. *J. Pharm. Biom. Anal.*, v. 48(3), p. 1046-1049, 2008b.

REBOUÇAS, J. S.; KOS, I.; VUJASKOVIĆ, Z.; BATINIĆ-HABERLE, I. Determination of residual manganese in Mn porphyrin-based superoxide dismutase (SOD) and peroxynitrite reductase mimics. *J. Pharm. Biom. Anal.*, v. 50, p. 1088-1091, 2009.

RELENYI, A. G.; WALLICK, D. E.; STREIT, J. D. United States Patent, Patent Number 4 613 671, sep. 23, 1986.

SAGAMURA, K.; KEANEY, JR. J. F. Reactive Oxygen Species in Cardiovascular Disease. *Free Radic. Biol. Med.*, v. 51, p. 978-992, 2011.

SILVERSTEIN, R.; WEBSTER, F.; KIEMLE, D. *Spectrometric Identification of Organic Compounds*. USA : John Wiley & Sons, 2005, 7<sup>a</sup>, ISBN 0-471-39362-2.

SKOOG, D. A.; HOLLER, F. J.; NIEMAN T. A. *Princípios de Análise Instrumental*. 5<sup>a</sup> Ed. Porto Alegre: Bookman, 2002.

VAGIN, S. I.; REICHARDT, R.; KLAUS, S.; RIEGER, B. Conformationally Flexible Dimeric Salphen Complexes for Bifunctional Catalysis. *J. Am. Chem. Soc.*, v.132, p.14367-14369, 2010.

VALLÉE, Y. *Gas Phase Reactions in Organic Chemistry*. Amsterdam : Gordon and Breach, 1997. ISBN 10: 9-056-99081-0.

WANG, J. *Analytical Electrochemistry*. 2<sup>a</sup> ed. New York: John Wiley, 2000.

WANG, X.; HOUK, K. N. Theoretical elucidation of the origin of the anomalously high acidity of Meldrum's acid. *J. Am. Chem. Soc.*, v. 110, p. 1870-1872, 1988.

YAMADA, S. Advancement in stereochemical aspects of Schiff base metal complexes. *Coord. Chem. Rev.*, v. 190-192, p. 537-555, 1999.

# Anexos

## Anexo I - Espectros de RMN de $^1\text{H}$ e $^{13}\text{C}$

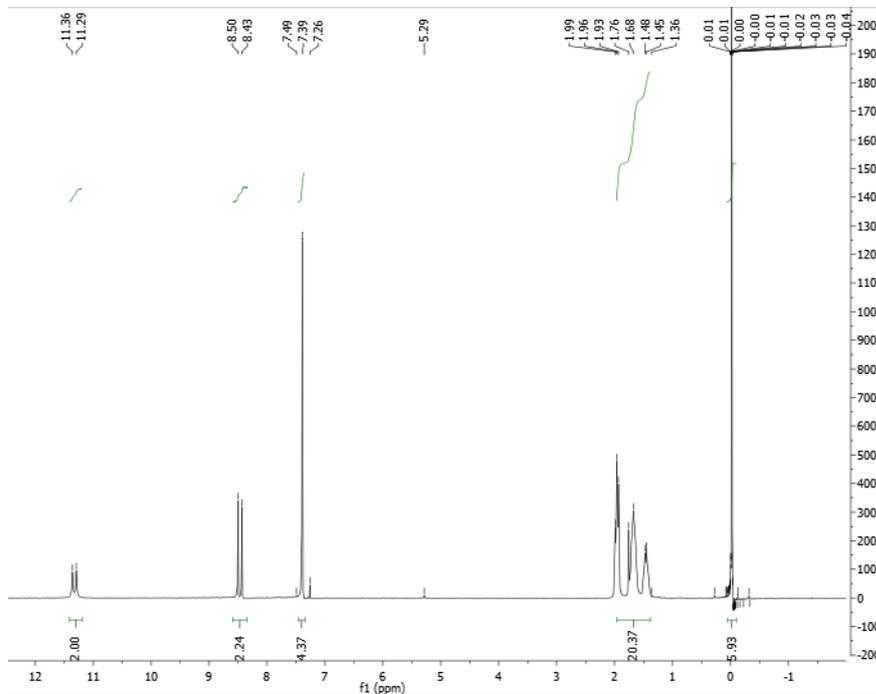


Figura I.1 Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (200 MHz) do  $\text{H}_2\text{Cy}_2\text{melofen}$  em  $\text{CDCl}_3$ .

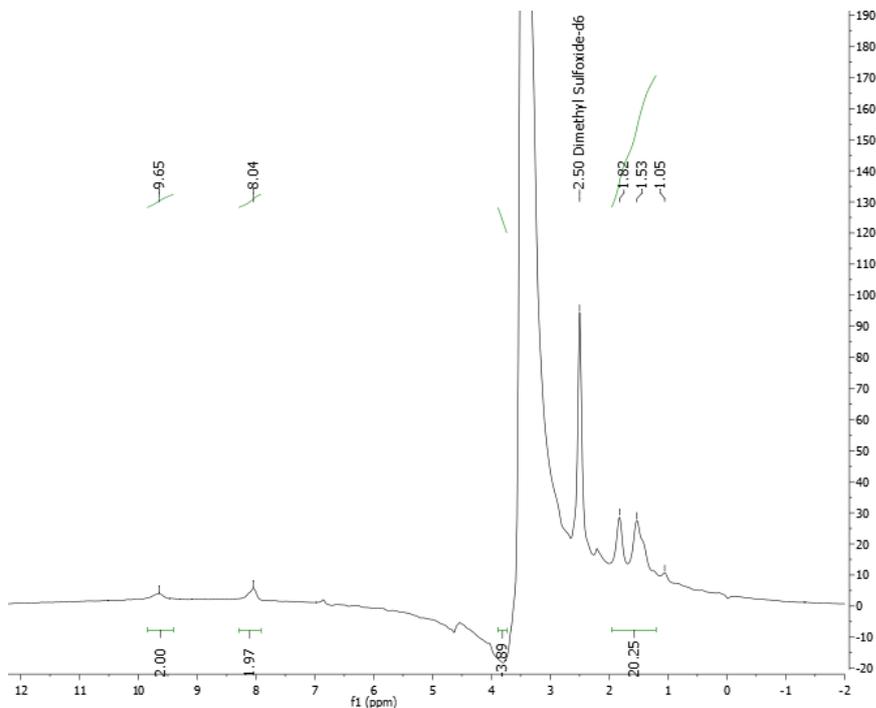


Figura I.2 Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (200 MHz) do  $\text{H}_2\text{Cy}_2\text{melen}$  em  $\text{DMSO-d}_6$ .

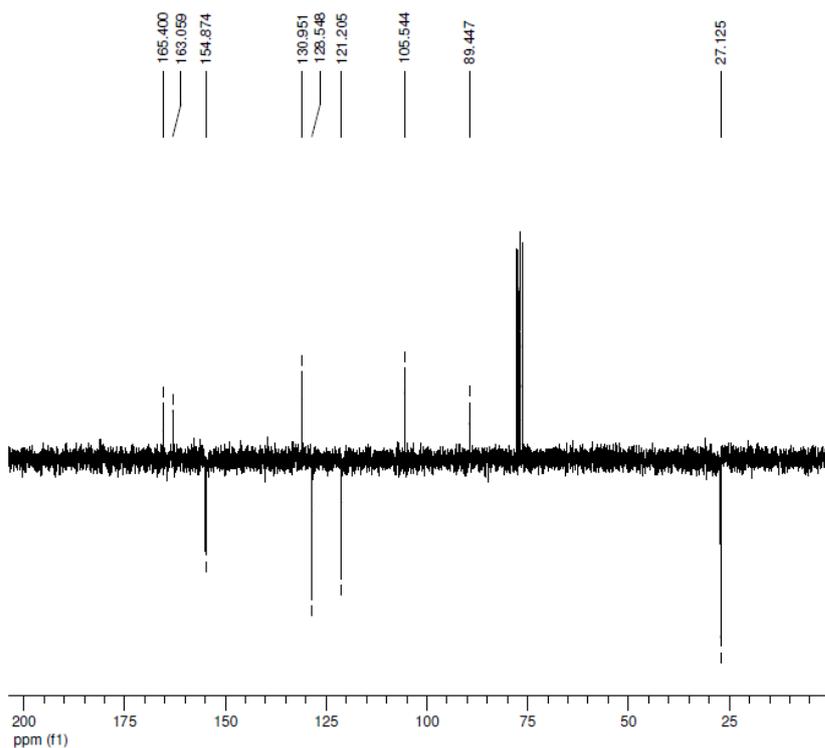


Figura I.3 Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (50 MHz) do  $\text{H}_2\text{melofen}$  em  $\text{CDCl}_3$ .

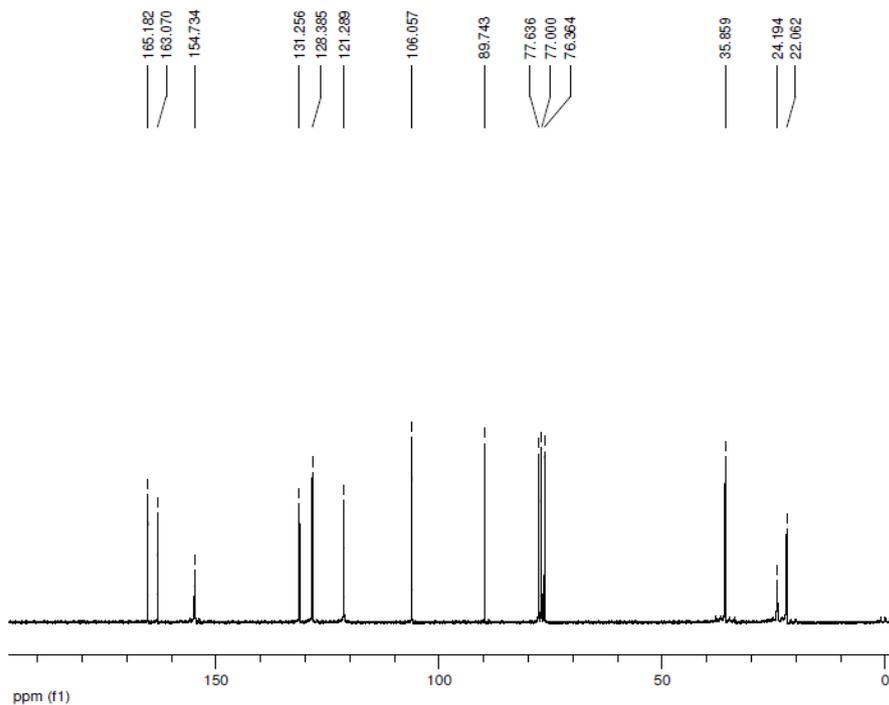
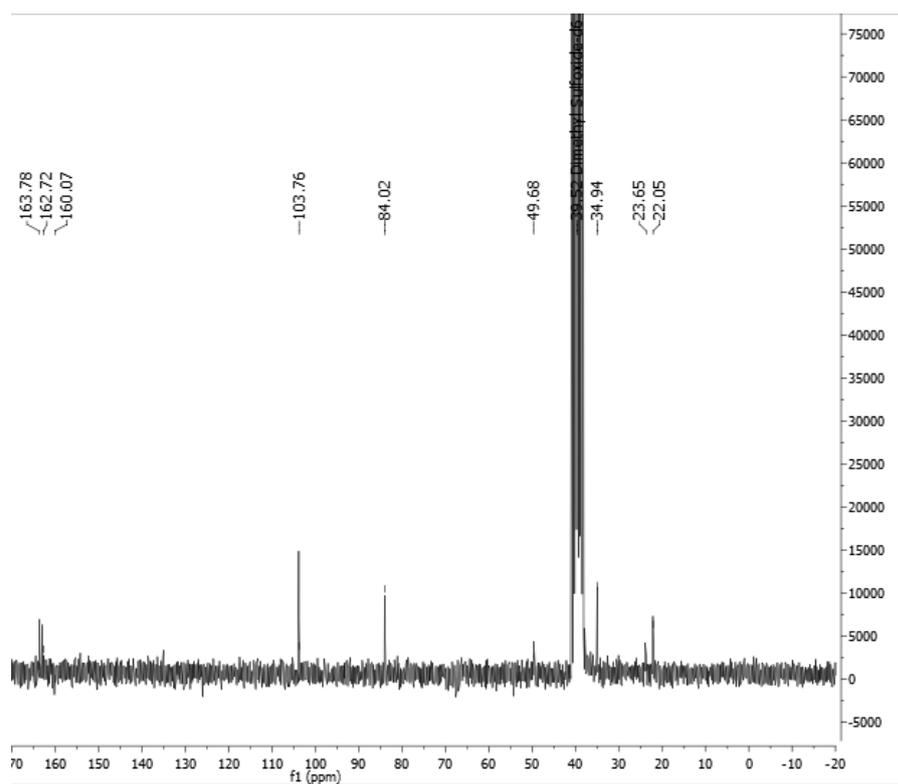


Figura I.4 Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (50 MHz) do  $\text{H}_2\text{Cy}_2\text{melofen}$  em  $\text{CDCl}_3$ .



**Figura I.5** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (50 MHz) do  $\text{H}_2\text{C}_2\text{melen}$  em  $\text{DMSO-d}_6$ .

## Anexo II - Espectros de infravermelho

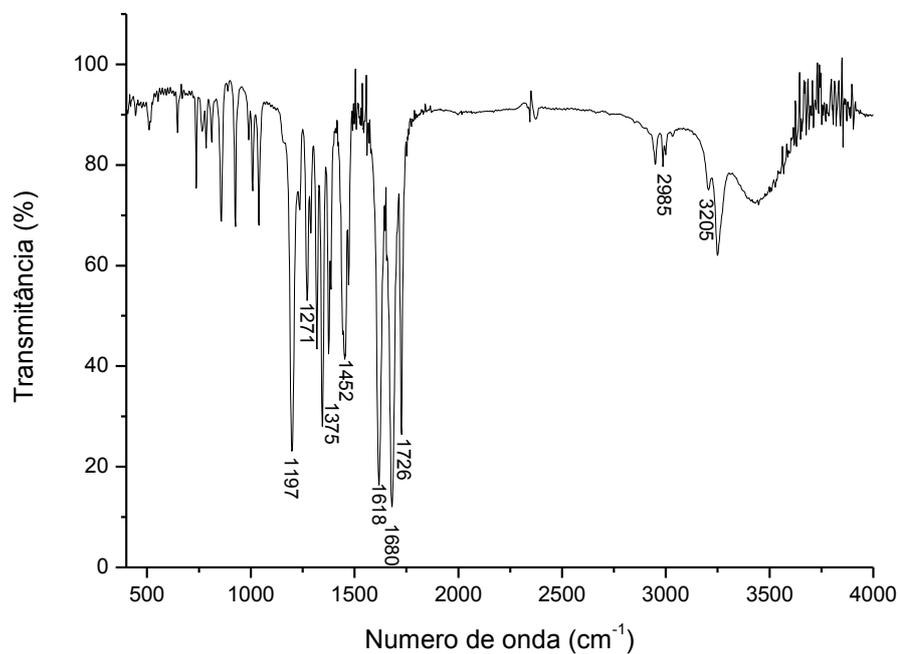


Figura II.1 Espectro de IV do H<sub>2</sub>melen.

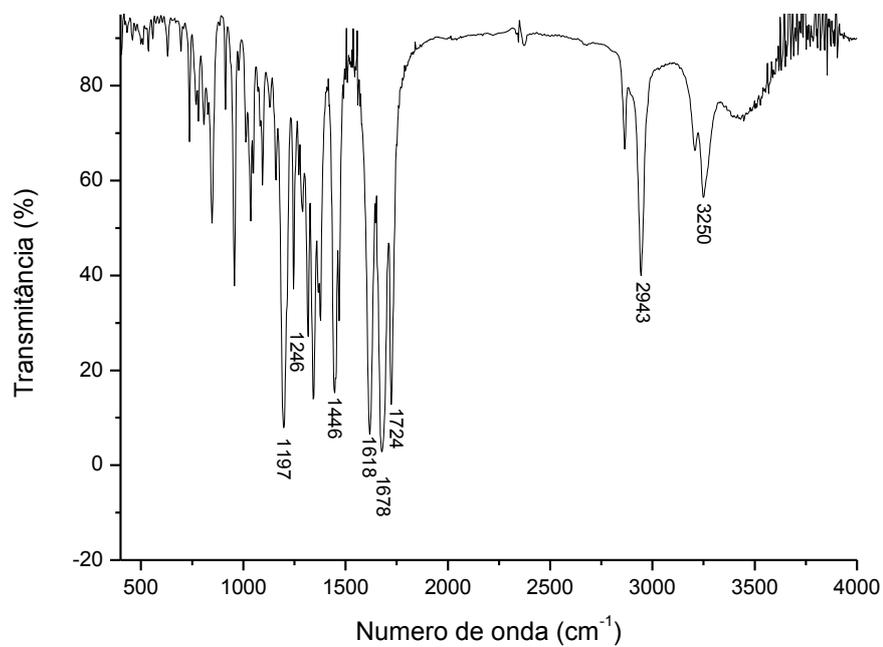


Figura II.2 Espectro de IV do H<sub>2</sub>C<sub>2</sub>melen.

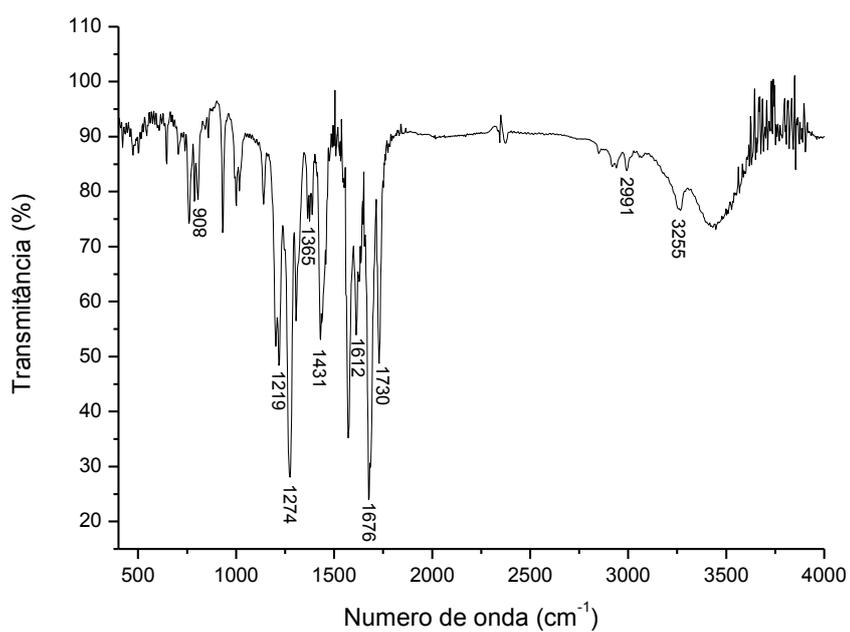


Figura II.3 Espectro de IV do H<sub>2</sub>melofen.

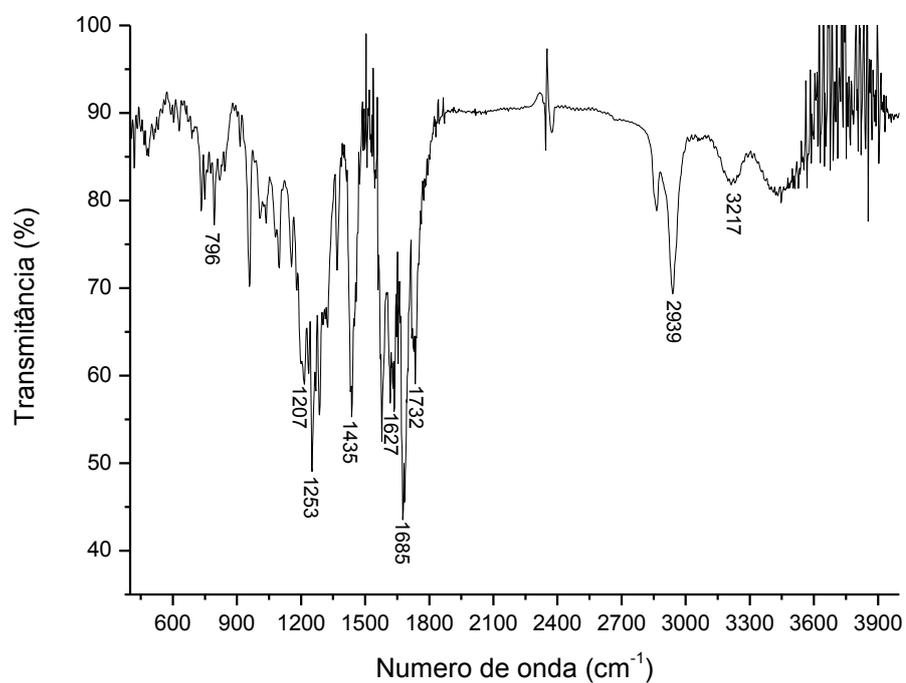


Figura II.4 Espectro de IV do H<sub>2</sub>Cy<sub>2</sub>melofen.

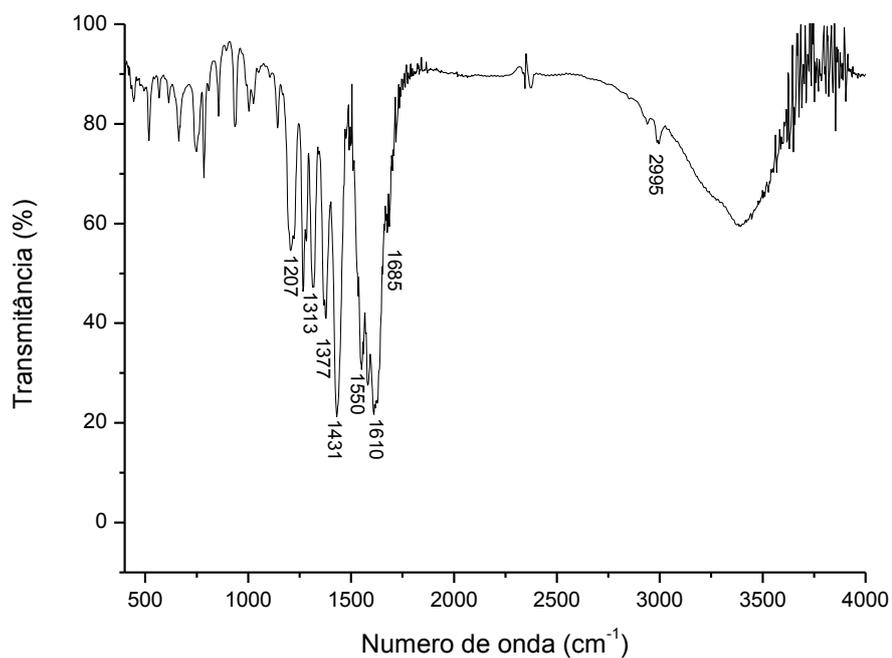


Figura II.5 Espectro de IV do Mn<sup>II</sup>(melofen)·1,7H<sub>2</sub>O.

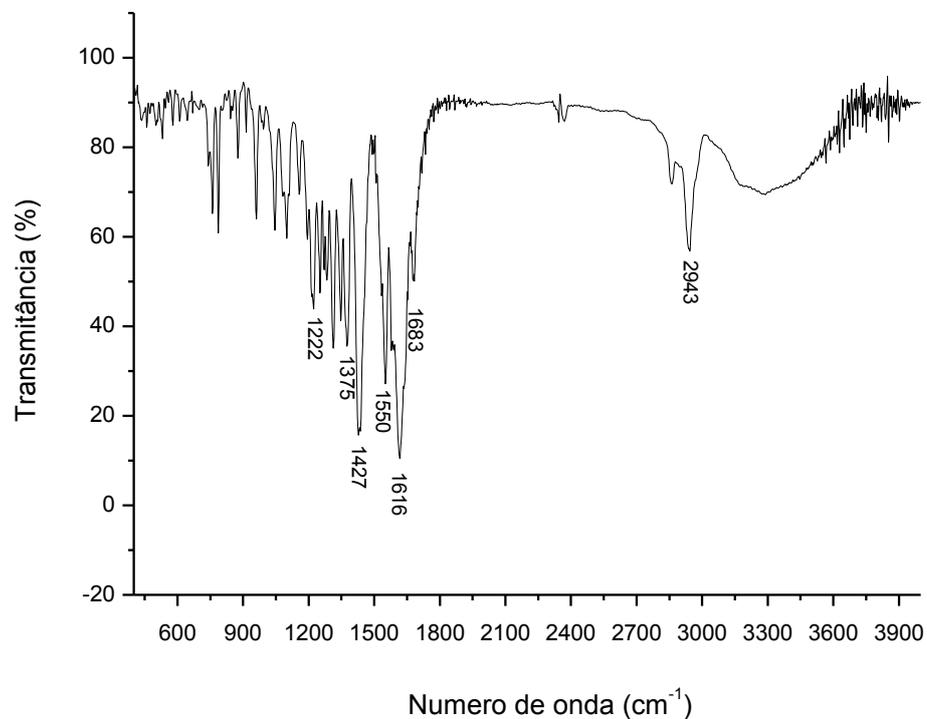
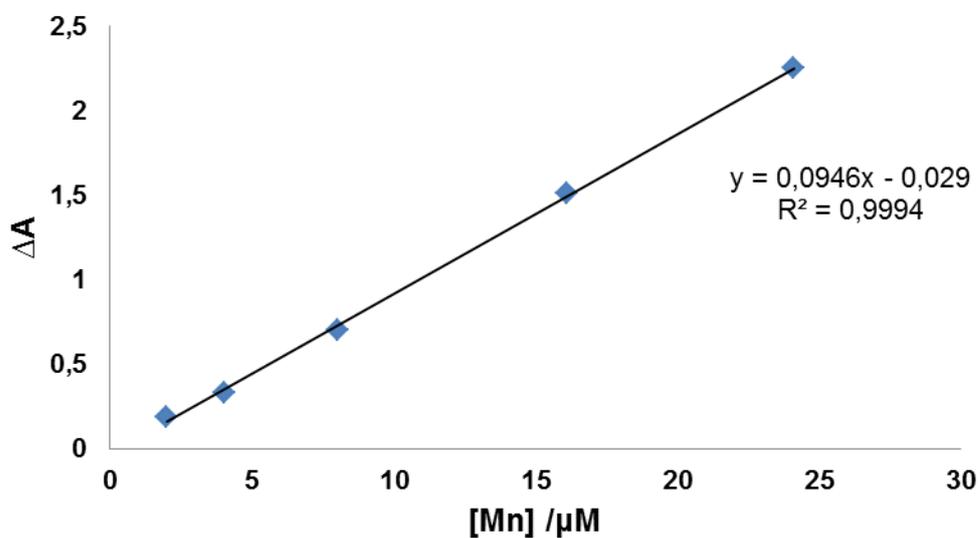


Figura II.6 Espectro de IV do Mn<sup>II</sup>(Cy<sub>2</sub>melofen)·1,7H<sub>2</sub>O.

### Anexo III – Curva de calibração para determinação espectrofotométrica da composição em Mn dos complexos.



**Figura III.1** Curva de calibração para o procedimento de determinação de  $\text{Mn}^{2+}$  nas amostras dos complexos. Variação da absorvância a 468 nm,  $\Delta A (= A_5 - A_0')$ , em função da concentração de  $\text{Mn}(\text{OAc})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$  na cubeta.