

## Estudo de estabilização de radicais fenoxil a partir de um complexo de Cu(II) para aplicação em catálise de sistemas oxidativos.

## Stabilization study of phenoxyl radicals from a Cu(II) complex for application in catalysis of oxidative systems.

### RESUMO

Devido a sua grande relevância biológica, radicais fenoxil associados a metais de transição têm recebido muita atenção nas últimas décadas. Enzimas como a galactose oxidase e a glicol oxidases são de grande interesse por apresentarem radicais fenoxil altamente estáveis e por participar na catálise de reações de oxidação de álcoois e aldeídos. Radicais fenoxil são gerados a partir da oxidação de fenóis e possuem alta reatividade, sendo necessários a escolha de ligantes adequados para a estabilização da ligação metal-radical no complexo. O objetivo deste trabalho é a síntese e caracterização de um complexo mononuclear de cobre(II) com o ligante 3-[(aminoetil)(2-metilpiridin)]aminometil-4-hidroxi-5-metoxibenzaldeído para a catálise de reações redox. Os ligantes e seus intermediários foram sintetizados e caracterizados por RMN de hidrogênio e espectroscopia no infravermelho. O complexo foi sintetizado e será caracterizado por espectroscopia no infravermelho e UV-Vis, eletroquímica e espectroscopia de massa (ESI-MS).

**PALAVRAS-CHAVE:** Bioinorgânica. Radical Fenoxil. Coordenação. Oxirredução. Catálise

### ABSTRACT

Due to their great biological relevance, phenoxyl radicals associated with transition metals have received much attention in recent decades. Enzymes such as galactose oxidase and glycol oxidases are of great interest for having highly stable phenoxyl radicals and for participating in the catalysis of alcohol and aldehyde oxidation reactions. Phenoxyl radicals are generated from the oxidation of phenols and have high reactivity, requiring the choice of suitable ligands for the stabilization of the metal-radical bond in the complex. The aim of this work is the synthesis and characterization of a mononuclear Cu(II) complex with 3-[(aminoethyl)(2-methylpyridin)]-aminomethyl-4-hydroxy-5-methoxybenzaldehyde ligand for redox reaction catalysis. The ligands and their intermediates were synthesized and characterized by hydrogen NMR and infrared spectroscopy. The complex has been synthesized and will be characterized by infrared and UV-Vis spectroscopy, electrochemistry and mass spectroscopy (ESI-MS).

**KEYWORDS:** Bioinorganic. Phenoxyl Radical. Coordination. Oxireduction. Catalysis.

**Carlos Cordeiro Schneider**  
[carlosschneider@alunos.utfpr.edu.br](mailto:carlosschneider@alunos.utfpr.edu.br)  
Universidade Tecnológica Federal do Paraná, Curitiba, Paraná, Brasil.

**Tiago Pacheco de Camargo**  
[tiagocamargo@utfpr.edu.br](mailto:tiagocamargo@utfpr.edu.br)  
Universidade Tecnológica Federal do Paraná, Curitiba, Paraná, Brasil.

Recebido: 19 ago. 2019.

Aprovado: 01 out. 2019.

**Direito autoral:** Este trabalho está licenciado sob os termos da Licença Creative Commons-Atribuição 4.0 Internacional.



## 1. INTRODUÇÃO

### 1.1 A BIOINORGÂNICA

A Bioinorgânica tem como finalidade, de um modo geral, estudar o papel e o comportamento dos metais em sistemas biológicos. Desde os anos 50 e 60 já haviam artigos que discutiam a presença de metais nesses sistemas, porém não existia uma disciplina específica que estudasse a junção dessas duas áreas. Após a criação desta área interdisciplinar naquela época, houve um grande avanço da Bioinorgânica quanto as suas publicações, principalmente pela rápida determinação de estruturas de proteínas e outras biomoléculas em alta resolução, utilização de eficazes ferramentas de espectroscopia para estudos de estrutura e dinâmica, e no uso da engenharia macromolecular para criar estruturas biologicamente relevantes. [1,2]

### 1.2 ENZIMAS

As enzimas atuam como catalisadores biológicos em organismos vivos, possuindo uma eficiência catalítica extraordinária e uma especificidade extremamente elevada, fazendo com que a velocidade de reação nos sistemas seja muito mais alta em comparação com catalisadores sintéticos. Seu poder catalítico é obtido através da diminuição da energia de ativação, através da diminuição da energia livre de formação do estado de transição. [2]

A presença de metais nessas enzimas é muito comum em sistemas biológicos, ajudando em diversas formas no sítio ativo. Estes sítios ativos presentes nas enzimas atuam de maneiras diferentes em seus mecanismos. Os metais são cofatores essenciais para a estabilização de biomoléculas, sendo reações redox provenientes de metaloenzimas muito abordadas, oferecendo múltiplas opções para que químicos possam empregar estudos catalíticos.[3,4]

### 1.3 COBRE-RADICAL OXIDASES

Enzimas como a galactose oxidase (GalOX), glioxal oxidase (GlyOX) e álcool oxidases (AIOX), apresentam um sítio ativo composto de um centro mononuclear de cobre coordenado a cinco ligantes em uma geometria piramidal com base quadrada, sendo que a espécie ativa, responsável pela oxidação do substrato é o intermediário cobre-radical tirosil. O centro ativo redox dessas enzimas é de grande interesse para o desenvolvimento de novos complexos que possam gerar radicais fenoxil, provenientes de um composto fenólico, já que catalisam reações de oxidação de álcoois e aldeídos, que estão presentes em diversas aplicações biotecnológicas. [5,6]

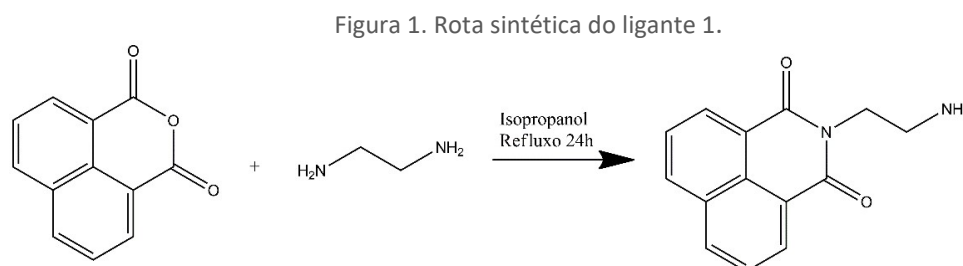
Radicais fenoxil são eletronicamente deficientes e tem uma alta reatividade, sendo muito instáveis e de difícil caracterização. Para que se possa estabilizá-los, mais especificamente para desenvolver complexos com estes radicais, as posições orto e para devem estar substituídas de tal forma que a deficiência eletrônica seja compensada com efeitos indutivos ou de ressonância. [7]

O objetivo deste trabalho é a síntese e caracterização de um complexo mononuclear de cobre(II) com um ligante tetradentado com um radical fenoxil para o estudo da catálise de sistemas oxidativos.

## 2. METODOLOGIA

### 2.1 SÍNTESE (2-AMINOETIL)NAFTALIMIDA (1)

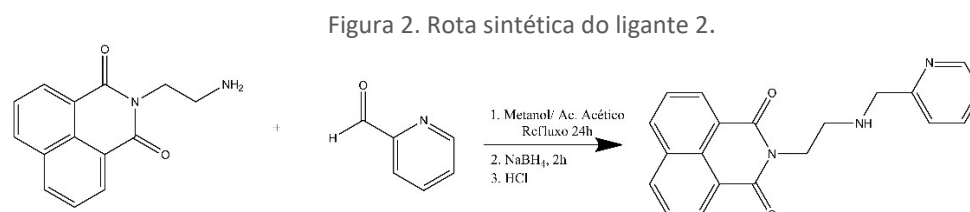
Foi feita uma substituição nucleofílica entre a etilenodiamina e o anidrido naftálico, nas condições demonstradas na Figura 1, obtendo-se rendimento de 98%.



Fonte: Fonte própria.

### 2.2 SÍNTESE 2-[2-[(2-PIRIDINILMETIL)AMINO]ETIL]-NAFTALIMIDA (2)

Foi feita uma alquilação reductiva do intermediário 1 com o 2-piridincarboxaldeído, nas condições demonstradas na Figura 2, obtendo-se um rendimento de 77%.

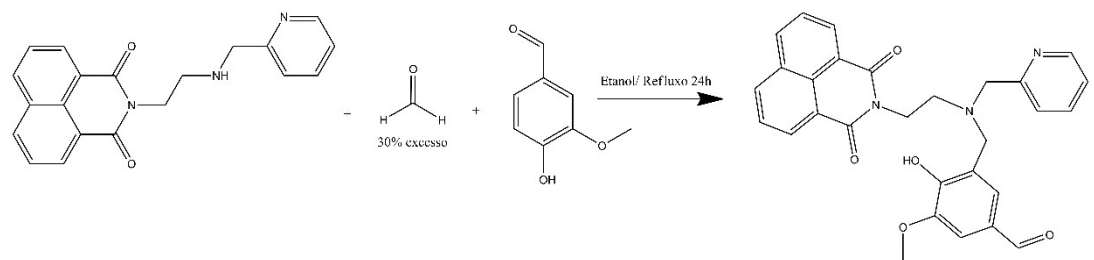


Fonte: Fonte própria.

### 2.3 SÍNTESE 3-[(NAFTALIMIDAETIL)(2-METILPIRIDIN)]AMINOMETIL-4-HIDROXI-5-METOXIBENZALDEÍDO (3)

Foi feita uma reação de Mannich entre o intermediário 2, com a vanilina, utilizando formaldeído, nas condições descritas na Figura 3. Obtendo-se um rendimento de 70%.

Figura 3. Rota sintética do ligante 3.

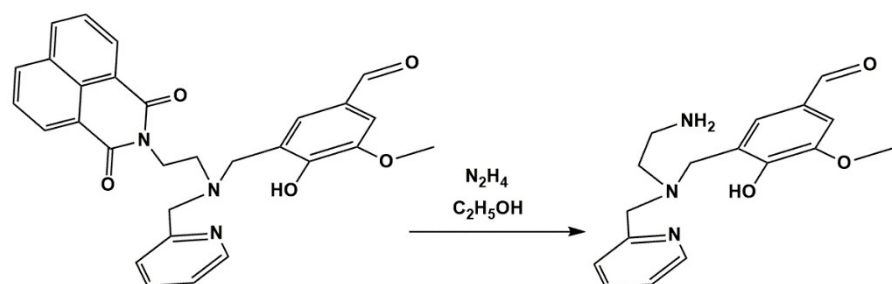


Fonte: Fonte própria.

### 2.4 SÍNTESE 3-[(AMINOETIL)(2-METILPIRIDIN)]AMINOMETIL-4-HIDROXI-5-METOXIBENZALDEÍDO (4)

Foi feita uma reação de desproteção da naftalimida para sintetizar o ligante final (4), nas condições descritas na Figura 4. Obteve-se um rendimento de 80%.

Figura 4. Rota sintética do ligante 4.

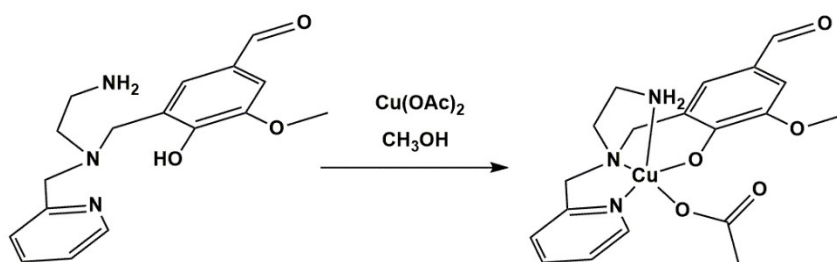


Fonte: Fonte própria.

## 2.5 SÍNTESE COMPLEXO [Cu(4)(OAc)]

Foi feita a coordenação do ligante 4 com  $\text{Cu(OAc)}_2$ , nas condições descritas na Figura 5. Obteve-se um rendimento de 85%.

Figura 5. Rota sintética do Complexo [Cu(4)(OAc)]



Fonte: Fonte própria.

## 3. RESULTADOS E DISCUSSÕES

Foram feitos estudos de ressonância magnética nuclear de hidrogênio para os intermediários e do ligante final, sendo observado os seguintes sinais característicos:

### 3.1 CARACTERIZAÇÃO DO INTERMEDIÁRIO 1

RMN-H ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  ppm = 3.11(t, 2H), 4.32(t, 2H), 7.79(t, 2H), 8.30(td, 2H).

### 3.2 CARACTERIZAÇÃO DO INTERMEDIÁRIO 2

RMN-H ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  ppm = 3.08(t, 2H), 4.01(s, 2H), 4.42(t, 2H), 7.12(td, 1H), 7.34(d, 1H), 7.61(td, 1H), 7.78(t, 3H), 8.24(dd, 2H), 8.53(d, 1H), 8.62(dd, 2H).

### 3.3 CARACTERIZAÇÃO DO INTERMEDIÁRIO 3

RMN-H ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  ppm = 2.57(t, 2H), 3.29(t, 2H), 3.66(s, 2H), 3.83(s, 3H), 3.94(s, 2H), 7.05(dd, 2H), 7.31(td, 2H), 7.75(m, 3H), 8.41(m, 5H), 9.88(s, 1H).

### 3.4 CARACTERIZAÇÃO DO LIGANTE FINAL (4)

RMN-H ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  ppm = 2.55(m, 4H), 3.66(s, 2H), 3.83(s, 3H), 3.94(s, 2H), 7.05(dd, 2H), 7.31(td, 2H), 7.73(t, 1H), 8.46(d, 1H), 9.88(s, 1H).

## 4. CONCLUSÃO

Em função do andamento deste trabalho, caracterização e desenvolvimento da interação do complexo como catalisador, e análises espectroscópicas e eletroquímicas ainda são passos a serem cumpridos. Em contrapartida, a síntese e caracterização do ligante final demonstram resultados promissores para a continuação deste trabalho.

## AGRADECIMENTOS

Agradeço ao Prof. Dr. Tiago Pacheco de Camargo, pela paciência e disposição, aos colegas do LabSintO/LM<sub>2</sub>C<sub>2</sub> pelas descontrações do dia-a-dia, a UTFPR e a UFPR

pela permissão de uso dos equipamentos utilizados neste trabalho, e a Fundação Araucária pela concessão da bolsa de iniciação científica.

## REFERÊNCIAS

- [1] GRAY, Donald M.; HUNG, Su-hwi; JOHNSON, Kenneth H.. [3] Absorption and circular dichroism spectroscopy of nucleic acid duplexes and triplexes. **Methods In Enzymology**, [s.l.], p.19-34, 1995..
- [2] ROAT-MALONE, R. M. **Bioinorganic Chemistry: A Short Course**. New Jersey, Jon Wiley & Sons, Inc. 2002
- [3] NELSON, D. L., M. M. COX. **Lehninger Principles of Biochemistry**. New York, W. H. Freeman. 2004
- [4] PRIER, Christopher K; KOSJEK, Birgit. Recent preparative applications of redox enzymes. **Current Opinion In Chemical Biology**, [s.l.], v. 49, p.105-112, abr. 2019.
- [5] CUZAN, Olesea et al. Oxidative DNA Cleavage Promoted by a Phenoxy-Radical Copper(II) Complex. **European Journal Of Inorganic Chemistry**, [s.l.], v. 2016, n. 36, p.5575-5584, 23 nov. 2016. Wiley
- [6] LYONS, Christopher T.; STACK, T. Daniel P.. Recent advances in phenoxy radical complexes of salen-type ligands as mixed-valent galactose oxidase models. **Coord Chem Rev**, Stanford, v. 2, n. 257, p.528-540, 15 jan. 2013.
- [7] HICKS, Robin G. (Ed.). **Stable Radicals: Fundamentals and Applied Aspects of Odd-Electron Compounds**. New Jersey: John Wiley & Sons Ltd, p. 281-215, 2010.