

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

Dissertação de Mestrado

Novos complexos de Co(II) e Cu(II) com ligantes melofen: síntese, caracterização,
estudo eletroquímico e aplicação na detecção simultânea de dopamina e ácido ascórbico

Eryka Thamyris Damascena Nóbrega



João Pessoa, PB

Outubro, 2020

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

Dissertação de Mestrado

Novos complexos de Co(II) e Cu(II) com ligantes melofen: síntese, caracterização, estudo eletroquímico e aplicação na detecção simultânea de dopamina e ácido ascórbico

Eryka Thamyris Damascena Nóbrega*

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

1º Orientador: Professor Dr. Wallace Duarte Fragoso

2º Orientador: Professor Dr. Jailton de Souza Ferrari

Coorientador: Professor Dr. Sherlan Guimarães Lemos

*Bolsista da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior

SAPIENTIA AEDIFICAT

João Pessoa, PB

Outubro, 2020

Catálogo na publicação
Seção de Catalogação e Classificação

N754n Nóbrega, Eryka Thamyris Damascena.

Novos complexos de Co(II) e Cu(II) com ligantes melofen: síntese, caracterização, estudo eletroquímico e aplicação na detecção simultânea de dopamina e ácido ascórbico / Eryka Thamyris Damascena Nóbrega. - João Pessoa, 2020.

107 f. : il.

Orientação: Wallace Duarte Fragoso, Jailton de Souza Ferrari.

Coorientação: Sherlan Guimarães Lemos.

Dissertação (Mestrado) - UFPB/CCEN.

1. Química analítica. 2. Melofen. 3. Base de Schiff. 4. Eletrodo modificado. 5. Dopamina. 6. Ácido ascórbico. 7. Ácido de Meldrum. I. Fragoso, Wallace Duarte. II. Ferrari, Jailton de Souza. III. Lemos, Sherlan Guimarães. IV. Título.

UFPB/BC

CDU 543(043)

Novos complexos de Co(II) e Cu(II) com ligantes melofen: síntese, caracterização, estudo eletroquímico e aplicação na detecção simultânea de dopamina e ácido ascórbico.

Dissertação de Mestrado apresentada pela aluna Eryka Thamyris Damascena Nóbrega e aprovada pela banca examinadora em 02 de outubro de 2020.

Prof. Dr. Wallace Duarte Fragoso
Orientador/Presidente

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

Prof. Dr. Sherlan Guimarães Lemos
Co-Orientador

Prof. Dr. Jose Gonzalez-Rodriguez
Examinador

Prof. Dr. Wagner de Mendonça Faustino
Examinador

Assinaturas da Banca realizadas em modo Webconferência em 02/10/2020, digitalizadas e certificadas pelo Prof. Dr. Wallace Duarte Fragoso (SIAPE 352049) em 02/10/2020.

Este trabalho é dedicado a um homem, agricultor e a uma mulher, professora do antigo primário. À Luiz e Maria, papai e mamãe, dedico cada conquista de minha vida, cada título que a academia me permita dispor antes de meu nome. É por eles que este trabalho existe. É para eles que cada palavra foi escrita, na certeza de que toda sua luta não foi em vão.

AGRADECIMENTOS

Este não é o começo ou fim de uma história, apenas uma de suas fases. Agora novas linhas tomam relevo e com carinho recorro de todos os momentos/circunstâncias que me trouxeram até aqui. Para maior percepção desse sentido, esta não foi uma caminhada breve, por muitas vezes parecia uma travessia sem fim, sobretudo pelas intercorrências de toda ordem, que me atropelaram. Estes percalços, longe de obscurecerem o trajeto, aumentaram-lhe o brilho. Se o desafio era enorme, as motivações eram grandiosas e o apoio recebido de tantas pessoas, em diferentes encontros, permitiu que muitos dos sonhos daquela menina da zona rural se realizassem. Esta dissertação é um resultado visível desse processo de construção em meio a uma conjuração de afetos e amizades. Portanto, é para se fazer justiça, e não por praxe, que dedico algumas palavras de agradecimento as pessoas excepcionais que tive o privilégio de encontrar ao longo do caminho.

Destaco aqui o **professor Dr. Sherlan Lemos**, com quem a minha dívida é demasiado longa para ser contabilizada. Agradeço especialmente pela generosidade e paciência com qual me orientou, mesmo quando à distância. Ao trato simples, correto e científico com que sempre abordou nossas reuniões, contribuindo sobremaneira para a materialização deste trabalho. Por não poupar esforços na construção do meu conhecimento e confiar sob minha responsabilidade este interessante projeto, cuja busca da solução me conduziu por caminhos tão diversos e que por fim resultaram na dissertação que agora apresento.

Agradeço igualmente ao **professor Dr. Wallace Fragoso**, que mesmo em regime de múltiplas tarefas acadêmicas aceitou assumir a direção deste trabalho, já em fase de relativo adiantamento. De resto, não é uma orientação tão recente como os trâmites burocráticos indicam, dado que suas sugestões contribuíram grandemente, e desde o início, para o aprofundamento de alguns aspectos e para o tratamento metodológico. Ao seu estímulo, à forma como acompanhou este texto e o enriqueceu de sugestões.

Com este espírito, agradeço ao **professor Dr. Jailton Ferrari** que mesmo frente as minhas tantas limitações quanto a química orgânica, não desacreditou do meu trabalho. Por toda dedicação em me fazer compreender e, mais que isso, em me fazer realizar. Agradeço, com afeto, a disposição e responsabilidade com que me acompanhou, dividindo sempre o peso das decisões. Pelas observações críticas e ricas sugestões dadas a este trabalho.

O agradecimento mais terno é dedicado a **Luiz e Maria**, papai e mamãe, que me deram a vida e, sobretudo, me ensinaram o valor do trabalho duro, da honestidade e do amor. Obrigada por sempre incentivarem meus sonhos e por todos os sacrifícios que precisaram realizar para que eu pudesse ingressar e, sobretudo, permanecer na academia. A vocês, frutos de um interior arisco de tão escassas oportunidades, eu agradeço ao que sou hoje e ao futuro que poderei vir a ter. Em vocês encontro sempre inspiração e abrigo. Obrigada por compreenderem minha ausência e por me concederem a oportunidade de crescer. Amo vocês demais!

À memória de **Maria Régis**, minha amada avó materna, que mesmo tendo vivido tantas dificuldades, enxergava sempre beleza na vida. Mulher forte, mãe amorosa.

À **Maria Heloísa**, minha sobrinha, cujo amor me ilumina e enche de esperança. Que em um futuro próximo você possa alçar voos maiores que os meus. Neste trabalho, que você ainda não consegue ler, deixo marcada sua contribuição e, sobretudo, o meu amor por você.

À **Leydiane e Meyriane**, minhas irmãs, com quem compartilho momentos difíceis e também, muitos momentos de alegria. Por entenderem e incentivarem meus sonhos, muito obrigada.

À **Damon Reeves**, meu namorado, que sempre me estimula a crescer científica e pessoalmente. Por segurar minha mão ao longo desses sete anos e acreditar em mim, mesmo quando eu mesma ameaçava vacilar. Obrigada por sonhar junto comigo e pelo apoio irrestrito. Por tudo que já vivemos juntos e por tudo que ainda vamos viver.

À **Damon Lima e Alzeni Lira**, por me acolherem amavelmente e por sempre, com carinho, se preocuparem e me apoiarem.

À **Anderson Viana e Marcella Montoril**, amigos e cientistas que me inspiram. Obrigada por todo o apoio e momentos vividos, conversas, noites de jogos e lanches.

À **Daniel Lucas**, um amigo que mais parece irmão, pelo apoio e estímulo genuíno desde a graduação. Sinto-me orgulhosa e privilegiada por sua amizade.

À **Hannah Agnes**, pela amizade e encorajamento sincero desde as aulas da graduação.

À **Jonas Oliveira**, cujas palavras de incentivo, desde o ensino médio, me ajudaram a acreditar que tudo daria certo.

À **Robéria Viana**, uma irmã que a vida me presenteou. Obrigada por enxergar em mim alguma virtude e estar sempre disposta a segurar minha mão para crescermos juntas.

Aos amigos que conquistei ao longo do mestrado pela instrução e paciência que dedicaram a mim: **Ana Carolina, Josiely Simões e Levi Oliveira**. Obrigada, sobretudo, pela amizade, ajuda com os experimentos, cafezinhos e aquele empurrão moral para que a caminhada se tornasse menos difícil.

Aos companheiros de projeto, **Edvaldo Júnior e Lucas Santana**. Que me acolheram com carinho e, com muita paciência, me ensinaram sobre síntese. Obrigada pelo compartilhamento de ideias e colaboração no desenvolvimento do trabalho.

À hoje amiga **professora Dra. Héli da Salles**, que me concedeu uma bolsa ainda no primeiro semestre da graduação, condição determinante para minha permanência na UFRN. Obrigada por acreditar em mim e pelos tantos incentivos. Aos demais amigos do Departamento de Informática e Matemática Aplicada, pelos momentos compartilhados durante esses anos: **Anthony Souza, Cácio Silva, Jéssica Medeiros, professora Dra. Márjory Abreu e Samantha Mahayane**.

Aos **professores Dr. Edgar Moraes e Dr. Luiz Gasparotto** por despertarem, em mim, a vontade de fazer ciência e pela oportunidade ofertada na graduação.

Ao **Grupo de Estudos Avançados em Química Analítica** pela boa convivência.

Ao **PPGQ-UFPB** pela oportunidade e infraestrutura.

À **CAPES** pela bolsa de estudos concedida, sem ela eu não estaria aqui.

À **CNPq** pela aprovação do projeto e apoio financeiro na compra de reagentes.

À **Finep** pelo financiamento na aquisição de equipamentos.

Ao **LACOM** pela realização de análises de espectroscopia de IV.

Por fim, na certeza de quem reconhece o seu amparo, agradeço à **Deus**, por seu amor eterno e divinal, por sua bondade, fidelidade e pela forma de conduzir seus planos em minha vida.

"I should like to say two things, one intellectual and one moral. The intellectual thing I should want to say is this: when you are studying any matter or considering any philosophy, ask yourself only what are the facts and what is the truth that the facts bear out. Never let yourself be diverted either by what you wish to believe or by what you think would have beneficent social effects if it were believed. But look only, and solely, at what are the facts. The moral thing I should wish to say to them is very simple. I should say love is wise, hatred is foolish. In this world, which is getting more and more interconnected, we have to learn to tolerate each other, we have to learn to put up with the fact that some people say things that we don't like. We can only live together in that way. And if we are to live together and not die together, we should learn the kind of tolerance which is absolutely vital to the continuation of human life on this planet."

Bertrand Russell

SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS.....	i
LISTA DE ESQUEMAS	iv
LISTA DE TABELAS	v
LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS	vi
RESUMO.....	viii
ABSTRACT	ix
1 INTRODUÇÃO	21
1.1 Objetivo geral.....	22
1.2 Objetivos específicos	22
2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA.....	23
2.1 Introdução à química das bases de Schiff e derivados	23
2.2 Introdução à química do ácido de Meldrum e derivados.....	25
2.2.1 Derivados diaminometilênicos do ácido de Meldrum.....	26
2.2.2 Compostos de coordenação com ligantes melofen e suas potencialidades	28
2.3 Eletrodos quimicamente modificados	29
2.3.1 Complexos de Co(II) e Cu(II) dos salen/salofen aplicados a eletroanálise de compostos orgânicos de interesse clínico e farmacotécnico	30
2.3.2 Detecção simultânea de dopamina e ácido ascórbico	32
3 METODOLOGIA.....	35
3.1 Reagentes e Solventes	35
3.2 Compostos Preparados.....	35
3.2.1 Síntese do ácido de Meldrum e seu análogo (1a-b)	35
3.2.2 Síntese dos ligantes melofen (3a-d)	36
3.2.3 Síntese dos compostos de coordenação (4a-d e 5a-d)	38
3.3 Técnicas Espectrométricas	40
3.3.1 Espectroscopia Eletrônica de Absorção Molecular na região UV-Visível	40

3.3.2 Espectroscopia de Absorção na região do Infravermelho	40
3.3.3 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear	40
3.4 Análise Elementar	41
3.5 Medidas Condutimétricas	41
3.6 Medidas Voltamétricas	41
3.6.1 Aplicação Eletroanalítica	42
3.6.2 Técnicas Voltamétricas	43
4 RESULTADOS E DISCUSSÃO	45
4.1 Síntese dos ligantes melofen	45
4.2 Estudo da coordenação de Co(II) e Cu(II) aos ligantes melofen	52
4.3 Estudo eletroquímico dos melofen e seus complexos com Co(II) e Cu(II)	59
4.3.1 Comportamento eletroquímico dos ligantes do tipo melofen 3a-d	65
4.3.2 Comportamento eletroquímico dos complexos Co(II)-melofen 4a-d	74
4.4 Detecção voltamétrica simultânea de DA e AA: uma abordagem usando Co(II)-melofen como mediador de elétrons	80
4.4.1 Comportamento voltamétrico de DA e AA no EPC/EPCM	80
4.4.2 Otimização experimental usando planejamento fatorial fracionário.....	82
4.4.3 Curva analítica e parâmetros de desempenho	86
5 CONCLUSÕES.....	89
PERSPECTIVAS.....	90
REFERÊNCIAS	91
APÊNDICE A – Espectros de RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) e ¹³C (CDCl₃, 100 MHz)	99
APÊNDICE B – Espectros de IV (KBr)	102
APÊNDICE C – Espectros de absorção UV-Vis.....	107

LISTA DE FIGURAS

Figura 2.1 – Representação das estruturas químicas do (a) H ₂ salen e (b) H ₂ salofen....	23
Figura 2.2 – Representação das estruturas de ligantes e complexos do tipo salofen e melofen. Observar as funções imina-álcool(fenol) e enamina-carbonila(éster) centrais quando na forme de base livre e a função imina-enol no ligante coordenado.....	28
Figura 2.3 – Representação das estruturas químicas de (a) DA e (b) AA.....	33
Figura 3.1 – Ilustração do eletrodo de pasta de carbono (modificado ou não modificado).	42
Figura 3.2 – Ilustração dos parâmetros usados para calcular a resolução entre dois picos vizinhos.....	43
Figura 4.1 – Espectro RMN ¹ H (CDCl ₃ , 400 MHz) do ligante 3a	49
Figura 4.2 – Espectro RMN ¹³ C (CDCl ₃ , 100 MHz) do ligante 3a	50
Figura 4.3 – Espectro IV (KBr) do ligante 3a	51
Figura 4.4 – Espectro IV (KBr) do ligante 3b e complexos 4b e 5b	55
Figura 4.5 – Espectro de absorção UV-Vis do ligante 3b e (a) complexo 4b (25 µmol L ⁻¹ em EtOH e (b) complexo 5b (25 µmol L ⁻¹) em CHCl ₃	58
Figura 4.6 – Voltamogramas cíclicos das soluções do eletrólito suporte (cinza) e 1,0 mmol L ⁻¹ do ligante (magenta) (a) 3a , (b) 3b , (c) 3c e (d) 3d . v = 100 mV s ⁻¹	59
Figura 4.7 – Voltamogramas cíclicos das soluções do eletrólito suporte (cinza) e 1,0 mmol L ⁻¹ do complexo com Co(II) (vermelho) (a) 4a , (b) 4b , (c) 4c e (d) 4d . v = 100 mV s ⁻¹	61
Figura 4.8 – Voltamogramas cíclicos das soluções do eletrólito suporte (cinza) e 1,0 mmol L ⁻¹ do complexo (azul) com Cu(II) (a) 5a , (b) 5b , (c) 5c e (d) 5d . v = 100 mV s ⁻¹	63
Figura 4.9 – Voltamogramas cíclicos de uma solução 1,0 mmol L ⁻¹ do ligante melofen (a) 3a , (b) 3b , (c) 3c e (d) 3d em LiClO ₄ 0,1 mmol L ⁻¹ (DMSO) com v = 0,005 – 1,15 V s ⁻¹	66
Figura 4.10 – (a) Voltamogramas cíclicos em diferentes velocidades de varredura para o processo anódico O' do ligante melofen 3b , solução 1,0 mmol L ⁻¹ em LiClO ₄ 0,1 mmol L ⁻¹ (DMSO). (b) Gráfico de I _p vs. v ^{1/2} . (c) Gráfico do ln(I _p) vs. ln(v).....	67
Figura 4.11 – (a) Voltamogramas cíclicos em diferentes velocidades de varredura para os picos Ra' e Ra'' do ligante 3b de uma solução 1,0 mmol L ⁻¹ em LiClO ₄ 0,1 mmol L ⁻¹ (DMSO). (b) Gráfico de I _p vs. v ^{1/2}	70

- Figura 4.12** – (a) Voltamogramas cíclicos em diferentes velocidades de varredura para o pico **R_a'** do ligante **3d** de uma solução 1,0 mmol L⁻¹ em LiClO₄ 0,1 mmol L⁻¹ (DMSO). (b) Gráfico de I_p vs. $v^{1/2}$ 70
- Figura 4.13** – Voltamogramas de onda quadrada de uma solução 1,0 mmol L⁻¹ do ligante melofen (a) **3b** e (b) **3d** em LiClO₄ 0,1 mol L⁻¹ (DMSO). $a = 70$ mV, $f = 28$ Hz, $\Delta E_s = 5$ mV. Onde: I_t é a corrente total, I_d é a corrente direta e I_r é a corrente reversa. 71
- Figura 4.14** – (a) voltamogramas de onda quadrada de uma solução 1,0 mmol L⁻¹ do ligante **3b** com $a = 70$ mV, $\Delta E_s = 5$ mV e $f = 6 - 117$ Hz, (b) Relação entre I_p vs. f relativa ao processo anódico (**O₁**) de **3b**. 72
- Figura 4.15** – Voltamogramas (a) cíclicos e de (b) onda quadrada antes (preto) e após a adição de um (azul) e dois (vermelho) equivalentes de ácido acético à mesma solução contendo 1 mmol L⁻¹ do composto investigado **3b**. $v = 0,140$ V s⁻¹. $a = 70$ mV, $f = 28$ Hz, $\Delta E_s = 5$ mV. 73
- Figura 4.16** – Voltamogramas cíclicos de uma solução 1,0 mmol L⁻¹ do complexo Co(II)-melofen (a) **4a**, (b) **4b**, (c) **4c** e (d) **4d** em LiClO₄ 0,1 mmol L⁻¹ (DMSO) com $v = 0,005 - 1,15$ V s⁻¹. 74
- Figura 4.17** – Processo anódico **O₁**: relação I_p vs. $v^{1/2}$ (a) **4b** e (b) **4d** e $\ln(I_p)$ vs. $\ln(v)$ (c) **4b** e (d) **4d**. 76
- Figura 4.18** – Voltamogramas cíclicos em diferentes velocidades de varredura para o pico **R₁** do complexo (a) **4b** e (c) **4d** de uma solução 1,0 mmol L⁻¹ em LiClO₄ 0,1 mmol L⁻¹ (DMSO). Gráfico de I_p vs. $v^{1/2}$ para (b) **4b** e (d) **4d**. 77
- Figura 4.19** – Voltamogramas de onda quadrada de uma solução 1,0 mmol L⁻¹ do complexo Co(II)-melofen (a) **4b**, (b) **4d** em LiClO₄ 0,1 mmol L⁻¹ (DMSO). $a = 70$ mV, $f = 28$ Hz, $\Delta E_s = 5$ mV. Onde: I_t é a corrente total, I_d é a corrente direta e I_r é a corrente reversa. 78
- Figura 4.20** – (a) voltamogramas de onda quadrada de solução 1,0 mmol L⁻¹ do complexo **4b** com $a = 70$ mV, $\Delta E_s = 5$ mV e $f = 6 - 228$ Hz, (b) Relação entre I_p vs. f relativa ao processo anódico de **4b**. 79
- Figura 4.21** – Voltamogramas (a) cíclicos e de (b) onda quadrada antes (preto) e após a adição de um (azul) e dois (vermelho) equivalentes de ácido acético à mesma solução contendo 1 mmol L⁻¹ de **4b**. $v = 0,140$ V s⁻¹. $a = 70$ mV, $f = 28$ Hz, $\Delta E_s = 5$ mV. 79
- Figura 4.22** – Voltamogramas de Onda Quadrada para (a) EPC: 100 μ mol L⁻¹ de AA (vermelho), 100 μ mol L⁻¹ de DA (azul), 100 μ mol L⁻¹ de DA e AA (verde); (b) EPCM (4%): 100 μ mol L⁻¹ de AA (vermelho), 100 μ mol L⁻¹ de DA (azul), 100 μ mol L⁻¹ de DA

e AA (verde). Medidas realizadas em TBR (pH 5,0), $a = 25 \text{ mV}$, $f = 75 \text{ Hz}$, $\Delta E = 5 \text{ mV}$.

..... 80

Figura 4.23 – Voltamogramas de Onda Quadrada para EPCM em TBR (pH 5,0) contendo (a) $100 \mu\text{mol L}^{-1}$ de AA (constante) e três concentrações de DA: (vermelho) $10 \mu\text{mol L}^{-1}$, (azul) $50 \mu\text{mol L}^{-1}$, (verde) $100 \mu\text{mol L}^{-1}$ (b) $100 \mu\text{mol L}^{-1}$ de DA (constante) e três concentrações de AA: (vermelho) $10 \mu\text{mol L}^{-1}$, (azul) $50 \mu\text{mol L}^{-1}$, (verde) $100 \mu\text{mol L}^{-1}$. $a = 25 \text{ mV}$, $f = 75 \text{ Hz}$, $\Delta E_s = 5 \text{ mV}$ 81

Figura 4.24 – Voltamogramas de Onda Quadrada para ensaios do planejamento fracionário 2^{4-1} 83

Figura 4.25 – Gráficos de Pareto: efeitos principais e interações no planejamento fracionário 2^{4-1} . Resposta (R_s). Onde: (1) complexo, (2) amplitude, (3) frequência e (4) pH. 85

Figura 4.26 – (a) Voltamogramas de onda quadrada e (b) Curva analítica obtida através média das correntes de pico dos voltamogramas de onda quadrada com AA $100 \mu\text{mol L}^{-1}$ constante e sucessivas adições de DA na faixa linear de $10 \mu\text{mol L}^{-1}$ a $100 \mu\text{mol L}^{-1}$ empregando EPCM em TBR $0,1 \text{ mol L}^{-1}$ (pH 5). $a = 25 \text{ mV}$, $f = 75 \text{ Hz}$, $\Delta E_s = 5 \text{ mV}$. .. 86

Figura 4.27 – (a) Voltamogramas de onda quadrada e (b) Curva analítica obtida através média das correntes de pico dos voltamogramas de onda quadrada com DA $100 \mu\text{mol L}^{-1}$ constante e sucessivas adições de AA na faixa linear de $50 \mu\text{mol L}^{-1}$ a $400 \mu\text{mol L}^{-1}$ empregando EPCM em TBR $0,1 \text{ mol L}^{-1}$ (pH 5). $a = 25 \text{ mV}$, $f = 75 \text{ Hz}$, $\Delta E_s = 5 \text{ mV}$. 87

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 2.1 – Reação geral de formação de uma base Schiff.	23
Esquema 2.2 – Rota sintética de complexos com Co(II) e Cu(II) derivados de H ₂ salen e H ₂ salofen.	24
Esquema 2.3 – Síntese do ácido de Meldrum (1a).	25
Esquema 2.4 – Estruturas de ressonância do 1a após abstração de um hidrogênio na posição C-5.	26
Esquema 2.5 – Síntese do derivado 5-aminometilênico do 1a	26
Esquema 3.1 – Rota simplificada da síntese do ácido de Meldrum e seu análogo.	35
Esquema 3.2 – Rota de formação dos ligantes melofen 3a-d	37
Esquema 3.3 – Rota simplificada da síntese dos complexos 4a-d e 5a-d	38
Esquema 4.1 – Prováveis rotas reacionais que ocorrem na síntese do ácido de Meldrum. Reação A: rota competitiva típica do sistema. Rota B: rota de interesse.	45
Esquema 4.2 – Esquema simplificado da síntese do derivado ciclohexil do 1a	46
Esquema 4.3 – Rota de formação de derivados 5-metoximetilênicos do ácido de Meldrum.	46
Esquema 4.4 – Mecanismo provável para a formação dos ligantes melofen 3a-d	48
Esquema 4.5 – Rota de síntética simplificada de formação dos complexos 4a , 4b , 5a e 5b	53
Esquema 4.6 – Rota de síntética simplificada de formação dos complexos 4c , 4d , 5c e 5d	54
Esquema 4.7 – Racionalização mecanística dos processos redox observados nos ligantes melofen 3a-b	68
Esquema 4.8 – Racionalização mecanística do processo redutivo R_a' observado nos ligantes 3c-d	69
Esquema 4.9 – Equilíbrio tautomérico proposto para os sistemas enamino-éster dos ligantes 3a-b sob condições ácidas.	73

LISTA DE TABELAS

Tabela 2.1 – Derivados diaminometilênicos do ácido de Meldrum reportados por Montalban.....	27
Tabela 3.1 – Experimentos voltamétricos realizados e respectivos parâmetros aplicados.	44
Tabela 4.1 – Frequências observadas (matriz KBr) para as principais bandas de absorção nos espectros de IV dos ligantes sintetizados 3a-d . Os valores de número de onda são dados em cm^{-1}	52
Tabela 4.2 – Frequências observadas (matriz KBr) para as principais bandas de absorção nos espectros de IV dos ligantes sintetizados 3a-d . Os valores de número de onda são dados em cm^{-1}	56
Tabela 4.3 – Teores de C, N, H estimados para os complexos 4a-d e 5a-d . Entre parêntese os valores experimentais médios obtidos via análise elementar para cada elemento.....	57
Tabela 4.4 – Resumo dos processos redox para os ligantes 3a-d	60
Tabela 4.5 – Resumo dos processos redox para os complexos 4a-d	61
Tabela 4.6 – Resumo dos processos redox para os complexos 5a-d	64
Tabela 4.7 – Experimentos do planejamento fatorial fracionário 2^{4-1} : fatores, níveis e respostas.	84
Tabela 4.8 – Limites de detecção para DA e AA obtidos por vários eletrodos modificados.	88

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

a	Amplitude de pulso
AA	Ácido ascórbico
AU	Ácido úrico
AuNPs	Nanopartículas de ouro
CCD	Cromatografia em camada delgada
CCE	Eletrodo de carbono cerâmico
CH ₂ Cl ₂	Diclorometano
CIS	Cisteína
DA	Dopamina
DMF	N,N-dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
E _f	Potencial final
E _i	Potencial inicial
EPC	Eletrodo de pasta de carbono
EPCM	Eletrodo de pasta de carbono modificado
E _v	Potencial de inversão
H ₂ SO ₄	Ácido sulfúrico
I _d	Corrente direta
I _p	Corrente de pico
I _r	Corrente reversa
I _t	Corrente resultante
IV	Espectroscopia de Absorção na região do Infravermelho
KMnO ₄	Permanganato de potássio

LD	Limite de detecção
LiClO ₄	Perclorato de lítio
LQ	Limite de quantificação
MIP	Polímero com impressão molecular
NTCPM	Nanotubos de carbono de paredes múltiplas
RMN	Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear
R _s	Resolução
TBAPF ₆	Tetrabutylamônio hexafluorofosfato
TBR	Tampão Britton-Robinson
TMOA	Trimetilortoacetato
TMOF	Trimetilortoformato
TOAB	Brometo de tetrabutylamônio
UV-Vis	Espectroscopia Eletrônica de Absorção Molecular na região UV-Visível
VC	Voltametria Cíclica
VOQ	Voltametria de Onda Quadrada
VPD	Voltametria de Pulso Diferencial

RESUMO

NÓBREGA, E. T. D. **Novos complexos de Co(II) e Cu(II) com ligantes melofen: síntese, caracterização, estudo eletroquímico e aplicação na detecção simultânea de dopamina e ácido ascórbico.** 2020. Dissertação (Mestrado em Química) – Programa de Pós-Graduação em Química, Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, Brasil, 2020.

Neste trabalho, investigou-se o emprego do ácido de Meldrum como unidade de construção sintética para obtenção de quatro ligantes do tipo melofen (**3a-d**) e oito novos complexos com Co(II) (**4a-d**) e Cu(II) (**5a-d**) análogos a compostos clássicos do tipo base de Schiff, como os salen/salofen. Os ligantes foram caracterizados por espectroscopia de ressonância magnética nuclear de ^1H e ^{13}C e espectroscopia de absorção na região do infravermelho, cujos resultados estão de acordo com o reportado na literatura. Os complexos inéditos **4a-d** e **5a-d** foram caracterizados por espectroscopia vibracional molecular na região do infravermelho e análise elementar de carbono, hidrogênio e nitrogênio, apresentando resultados consistentes com as estruturas propostas e confirmando a exequibilidade da rota sintética. Um estudo eletroquímico para obter informações acerca dos processos redox dos ligantes e complexos foi realizado em meio aprótico (DMSO), empregando carbono vítreo como eletrodo de trabalho e aplicação de técnicas voltamétricas. O comportamento eletroquímico dos complexos inéditos do tipo melofen relatados neste trabalho apresenta, em certo grau, semelhança ao observado para complexos do tipo salofen. Considerando-se o uso de complexos do tipo salofen como mediadores de elétrons na resolução da sobreposição de picos anódicos, foi avaliado o uso de um exemplar dos complexos inéditos do tipo melofen como modificador na preparação de eletrodo de pasta de carbono (EPCM) para resolver este tipo de problema na detecção voltamétrica simultânea de dopamina (DA) e ácido ascórbico (AA). Os efeitos da quantidade de modificador, parâmetros da técnica voltamétrica e pH do eletrólito na resposta do eletrodo quanto à resolução entre os picos anódicos de AA e DA foram estudados por um planejamento fatorial fracionário 2^{4-1} . Uma vez estabelecidas as condições de análise para o eletrodo modificado, uma separação efetiva entre os picos (270 mV) para esses compostos foi obtida. Os resultados revelaram que o método voltamétrico usando o EPCM foi útil para determinação de DA/AA, apresentando limites de detecção e quantificação, respectivamente, de $1,23 \mu\text{mol L}^{-1}$ e $4,10 \mu\text{mol L}^{-1}$ para DA e de $2,57 \mu\text{mol L}^{-1}$ e $8,59 \mu\text{mol L}^{-1}$ para AA.

Palavras-chave: Ácido de Meldrum. Melofen. Base de Schiff. Eletrodo modificado. Dopamina. Ácido ascórbico.

ABSTRACT

NÓBREGA, E. T. D. **News melophen complexes with Co(II) and Cu(II): synthesis, characterization, electrochemical study and application in simultaneous sensing of dopamine and ascorbic acid.** 2020. Dissertação (Mestrado em Química) – Programa de Pós-Graduação em Química, Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, Brasil, 2020.

In this work, the use of Meldrum's acid as synthetic building block has investigated to obtain four melophen-type ligands (**3a-d**) and eight new complexes with Co(II) (**4a-d**) and Cu(II) (**5a-d**). The ligands were characterized by ^1H and ^{13}C nuclear magnetic resonance spectroscopy and infrared spectroscopy, and all data were consistent with the previously reported. The newly synthesized complexes **4a-d** and **5a-d** were characterized by infrared spectroscopy and elemental analysis, and all data are consistent with the suggested structures. Voltammetric behavior of the melophen-type complexes was investigated on aprotic medium (DMSO) using a glassy carbon electrode. The electrochemical behavior of these complexes has been shown to be similar to that of salophen-type complexes. Considering the use of salophen-type complexes as electron mediators in the resolution of overlapped anodic peaks, the use of an example of the melophen-type complexes as a modifier in the preparation of modified carbon paste electrode (MCPE) was evaluated to solve this type of problem in the simultaneous voltammetric detection of dopamine (DA) and ascorbic acid (AA). The effects of the modifier quantity, voltammetric technique parameters, and electrolyte pH on the AA and DA peak resolution were studied by a fractional factorial design 2^{4-1} . Once the conditions of analysis for the modified electrode were established, an effective separation between the peaks (270 mV) for these compounds was obtained. The results revealed that the voltammetric method using MCPE was useful for determining DA/AA, with detection and quantification limits are, respectively, $1.23\ \mu\text{mol L}^{-1}$ and $4.10\ \mu\text{mol L}^{-1}$ for DA and $2.57\ \mu\text{mol L}^{-1}$ and $8.59\ \mu\text{mol L}^{-1}$ for AA.

Keywords: Meldrum's acid. Melophen. Schiff base. Modified electrode. Dopamine. Ascorbic acid.

1 INTRODUÇÃO

Ligantes do tipo base de Schiff têm desempenhado um papel importante no desenvolvimento da química de coordenação desde meados do século XIX (FREIRE *et al.*, 2019; KARMAKAR; CHATTOPADHYAY, 2019). Os complexos de Co(II) e Cu(II) que possuem esses ligantes, em especial, têm ganhado significativa atenção em função das suas amplas aplicações, sobretudo em eletroanálise (FATIBELLO-FILHO *et al.*, 2007; SHEHATA *et al.*, 2014). A maioria dos trabalhos da literatura neste segmento relata complexos de bases de Schiff combinados com pasta de carbono para fornecer um eletrodo quimicamente modificado de baixo custo, fácil produção e que exibe capacidade de detecção seletiva para uma variedade de aplicações (AMIRI *et al.*, 2011; FATIBELLO-FILHO *et al.*, 2007; SHAHROKHIAN; ZARE-MEHRJARDI, 2007). Na detecção de moléculas orgânicas de interesse clínico e farmacotécnico, modificações deste tipo são geralmente empregadas porque podem melhorar os processos eletrocatalíticos (OIYE *et al.*, 2019; SHAHROKHIAN; SOURI; KHAJEHSHARIFI, 2004). Neste caso, o interesse principal é desenvolver abordagens para análise de amostras biológicas complexas contendo baixos teores do analito na presença de um grande número de interferentes.

A síntese de moléculas estruturalmente semelhantes, mas com variações estéricas e eletrônicas é essencial para o progresso nesta área. Nesta perspectiva, o ácido de Meldrum se destaca como um reagente versátil e útil usado como unidade de construção sintética no desenvolvimento de derivados análogos a ligantes clássicos do tipo base de Schiff, como os salen/salofen. A semelhança topológica, estrutural e isostérica entre derivados diaminometilênicos do ácido de Meldrum, denominados melen/melofen, e porções dos salen/salofen, inspiraram seu uso como agentes quelantes de metais de transição (MONTALBAN *et al.*, 2010; SAMPAIO, 2013). Aliado a isto, os estudos de suas propriedades eletroquímicas indicaram que essas moléculas figuram como uma classe de grandes potencialidades (RODRIGUES, 2014; SAMPAIO, 2013). Desta forma, motivados pelas aplicações envolvendo complexos salen/salofen, sobretudo no campo da eletroquímica (AL ZOUBI; AL MOHANNA, 2014; OIYE *et al.*, 2019), o estudo de compostos análogos como modificadores de eletrodo para detectar analitos biologicamente relevantes representa um avanço importante na aplicação de complexos em eletroanalítica.

Nesta perspectiva, este trabalho versa sobre a síntese, caracterização, estudo eletroquímico de novos complexos de Co(II) e Cu(II) com ligantes do tipo melofen e aplicação de um exemplar como modificador químico de eletrodo com o intuito de resolver a sobreposição de picos voltamétricos. Um problema clássico no qual essa condição se verifica é na detecção simultânea de dopamina (DA) e ácido ascórbico (AA), cujo desenvolvimento de metodologias envolvendo eletrodos quimicamente modificados e uso de técnicas voltamétricas tem sido o foco de muitas pesquisas. Embora promissores, os estudos de complexos salen/salofen como modificadores químicos de eletrodos para essa finalidade mostram-se sempre limitados, tendo sido o seu sucesso condicionado à adição de um surfactante catiônico na matriz do eletrodo (DASHTI-ARDAKANI; ZARE-MEHRJARDI; KARGAR, 2017; HASSANZADEH; ZARE-MEHRJARDI, 2017; SHAHROKHIAN; ZARE-MEHRJARDI, 2007). Consequentemente, investigações sobre o emprego de compostos análogos aos salen/salofen, como os complexos do tipo melofen, como potenciais modificadores químicos de eletrodos pode representar uma janela de oportunidades na solução deste tipo de problema.

1.1 Objetivo geral

O objetivo deste trabalho é realizar a síntese, caracterização, estudo das propriedades eletroquímicas de novos compostos de coordenação de Co(II) e Cu(II) com ligantes melofen e sua aplicação como agentes modificadores para sensores visando a detecção simultânea de DA e AA por voltametria.

1.2 Objetivos específicos

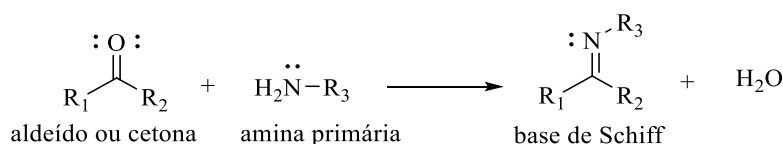
- a) Sintetizar ligantes melofen e seus complexos inéditos com Co(II) e Cu(II);
- b) Caracterizar os compostos por técnicas espectroscópicas e análise elementar;
- c) Estudar o comportamento eletroquímico dos ligantes e seus complexos com Co(II) e Cu(II);
- d) Explorar o emprego de um exemplar dos complexos na modificação química de eletrodo com o propósito de solucionar o problema clássico de sobreposição de picos anódicos entre DA e AA.

2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1 Introdução à química das bases de Schiff e derivados

Bases de Schiff ou azometinas são compostos orgânicos que possuem o grupo funcional imina, originados mais comumente pela adição nucleofílica de aminas primárias a compostos carbonílicos ativos, como aldeídos ou cetonas (Esquema 2.1) (HOLM, EVERETT, CHAKRAVORTY, 1966; SCHIFF, 1864; TIDWELL, 2008). O primeiro relato da formação de bases desta natureza remonta ao século XIX a partir dos estudos do próprio Hugo Schiff. Desde então, uma grande variedade de métodos para a síntese de iminas tem sido descrita na literatura (LOOK *et al.*, 1995; SHEHATA *et al.*, 2014; ZHENG *et al.*, 2008).

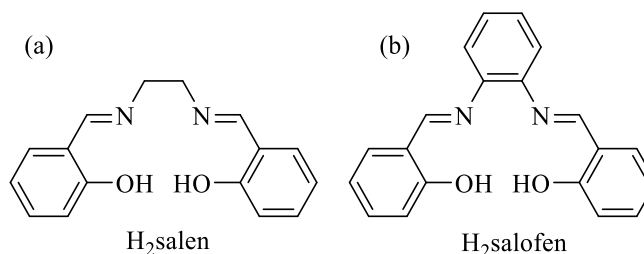
Esquema 2.1 – Reação geral de formação de uma base Schiff.



Fonte: autora, 2020.

A reação de condensação de dois equivalentes de salicilaldeído com um equivalente de etilenodiamina (ou análogo) leva a formação de uma classe extremamente importante de ligantes do tipo base de Schiff, que é corriqueiramente denominada como “salen”, acrônimo que remete aos compostos de origem. Quando a diamina precursora é fenilenodiamina (ou derivado), o produto da condensação é frequentemente referido como “salofen” (DUBSKY; SOKOL, 1931; HOLM; EVERETT; CHAKRAVORTY, 1966). Na Figura 2.1, são apresentadas as estruturas químicas do H₂salen e H₂salofen.

Figura 2.1 – Representação das estruturas químicas do (a) H₂salen e (b) H₂salofen.



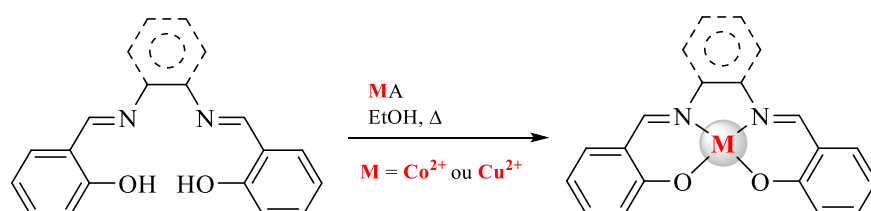
Fonte: adaptado de Holm; Everett; Chakravorty (1966).

Estas substâncias são especialmente estabilizadas por ressonância eletrônica entre os sistemas π do anel aromático e da imina e um dos pares de elétrons do oxigênio, sobretudo quando se forma o íon fenolato pela desprotonação do grupamento fenol no

arranjo estrutural dos salen/salofen. Essas moléculas estabelecem um sistema de coordenação tetradentado do tipo $[N_2O_2]^{-2}$, que permite a formação de complexos estáveis com uma variedade de metais em diferentes estados de oxidação e arranjos espaciais (CLARKE; HERASYMCHUK; STORR, 2017; HOLM, EVERETT, CHAKRAVORTY, 1966; VIGATO; TAMBURINI, 2004). Nesta perspectiva, estes ligantes e seus complexos figuram como exemplos de vasta aplicação na química de coordenação (WHITEOAK; SALASSA; KLEIJ, 2012), química medicinal (ERXLEBEN, 2018), catálise (VENKATARAMANAN; KUPPURAJ; RAJAGOPAL, 2005), bloco de construção sintética (VICIANO-CHUMILLAS *et al.*, 2014) e, sobretudo, no desenvolvimento de metodologias eletroanalíticas (AL ZOUBI; AL MOHANNA, 2014; FATIBELLO-FILHO *et al.*, 2007; OIYE *et al.*, 2019).

Os compostos de coordenação de Co(II) e Cu(II) com ligantes salen/salofen são exemplos de moléculas que têm sido extensivamente estudadas devido sua alta atividade catalítica e potencial no desenvolvimento de sensores eletroquímicos (AL ZOUBI; AL MOHANNA, 2014; BENJAMIN *et al.*, 2017; DADAMOS; TEIXEIRA, 2009; FATIBELLO-FILHO *et al.*, 2007; FREIRE *et al.*, 2019; OIYE *et al.*, 2019; SHAHROKHIAN; SOURI; KHAJEHSHARIFI, 2004; SKLJAREVSKI; PEVERLY; PETERS, 2011). A versatilidade destes compostos se deve em parte a sua facilidade de preparação. Como indicado no Esquema 2.2, estes complexos podem ser obtidos por meio da reação entre o metal e o ligante salen/salofen em meio alcoólico sob condições de refluxo (HOLM, EVERETT, CHAKRAVORTY, 1966; SHEHATA *et al.*, 2014). Aliado a isto, a ampla gama de possibilidades de modulação de substituintes no seu arcabouço estrutural e propriedades eletrônicas destes compostos são extremamente atrativas para modificar quimicamente eletrodos e promissoras no desenvolvimento de sensores para uma variedade de aplicações.

Esquema 2.2 – Rota sintética de complexos com Co(II) e Cu(II) derivados de H₂salen e H₂salofen.



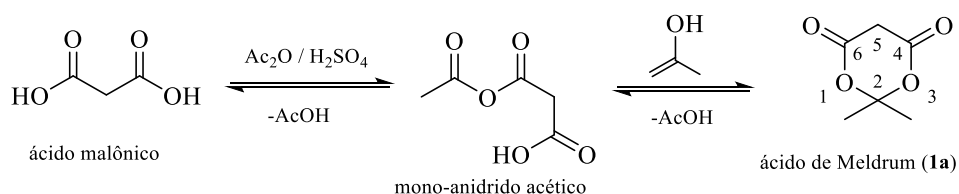
Fonte: autora, 2020.

A atividade química diversificada e relevância das aplicações de iminas e seus complexos têm se tornado tópico corrente na busca por materiais aprimorados e, por consequência, têm despertado o interesse de novas linhas de pesquisa que exploram complexos análogos aos da família salen/salofen. Sobretudo, que possam vir a desempenhar atividades eletrocatalíticas na detecção de moléculas biologicamente relevantes mais eficientemente e, em última análise, contribuir na melhoria da vida humana. Assim, neste trabalho, investigamos o emprego do ácido de Meldrum como unidade de construção sintética, em substituição a porção salicil, para obtenção de novos complexos de Co(II) e Cu(II) análogos aos clássicos salen/salofen.

2.2 Introdução à química do ácido de Meldrum e derivados

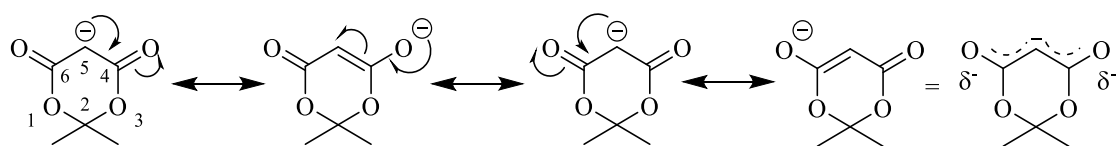
O ácido de Meldrum (2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona) (**1a**) foi descoberto pelo químico britânico Andrew Norman Meldrum no início do século XX, preparado pela condensação de ácido malônico e acetona em anidrido acético na presença de quantidade catalítica de ácido sulfúrico (MELDRUM, 1908). O procedimento possui certa generalidade e o preparo de derivados pela condensação de outras cetonas é bem sucedido (JIANG *et al.*, 2007; MCNAB, 1987). No Esquema 2.3, é apresentada a rota de síntese deste diéster cíclico de modo simplificado.

Esquema 2.3 – Síntese do ácido de Meldrum (**1a**).



Fonte: adaptado de Relenyi; Wallick; Streit (1986) .

Caracterizado como espécie ambifílica, o ácido de Meldrum dispõe de sítios eletrofílicos nas posições C-4 e C-6 e um sítio nucleofílico em C-5 que se constitui como um grupamento metilênico ativo, típico de compostos 1,3-dicarbonílicos, contudo destacadamente mais ácido (pK_a 4,83), sendo comparável em força ao ácido acético (pK_a 4,76) (ARNETT; HARRELSON, 1987; PIHLAJA *et al.*, 1969). Uma das explicações mais empregadas para justificar a destacada acidez do ácido de Meldrum **1a**, comparativamente a outros exemplos de compostos 1,3-dicarbonílicos, tem sido a estabilidade do ânion resultante (base conjugada) por ressonância cruzada (MCNAB, 1987).

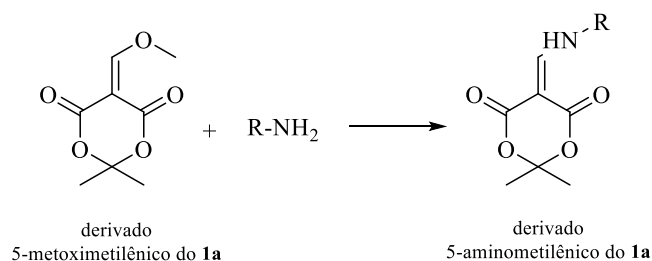
Esquema 2.4 – Estruturas de ressonância do **1a** após abstração de um hidrogênio na posição C-5.

Fonte: adaptado de McNab (1987).

Nessa perspectiva, alguns estudos foram realizados na busca por respostas mais detalhadas sobre a estrutura do ácido de Meldrum e origem de sua acidez (ARNETT; HARRELSON, 1987; BYUN; MO; GAO, 2001; DAVIDSON; BERNHARD, 1948; WANG; HOUK, 1988). A simplicidade estrutural, o caráter ambifílico e ambidentado associados a destacada acidez fazem do ácido de Meldrum uma molécula de reatividade versátil e sinteticamente atrativa como bloco de construção de uma gama de compostos de interesse em química fina (CHEN, 1991; DUMAS; FILLION, 2010; IVANOV, 2008; LIPSON; GOROBETS, 2009; MCNAB, 2004; OIKAWA; SUGANO; YONEMITSU, 1978).

2.2.1 Derivados diaminometilênicos do ácido de Meldrum

A possibilidade de derivatização do ácido de Meldrum e seus análogos têm sido amplamente estudada do ponto de vista sintético e estrutural (FASSEUR; RIGO; LEDUC; CAULIEZ; COUTURIER, 1992; GABER; MCNAB, 2001; HUNTER; MCNAB, 1993; IVANOV, 2008; JANIKOWSKA; RACHOŃ; MAKOWIEC, 2014). Derivados do tipo 5-aminometilênicos podem ser preparados pela adição de aminas primárias ao sistema conjugado de derivados 5-alcóximetilênicos do ácido de Meldrum, em uma adição do tipo aza-Michael (Esquema 2.5).

Esquema 2.5 – Síntese do derivado 5-aminometilênico do **1a**.

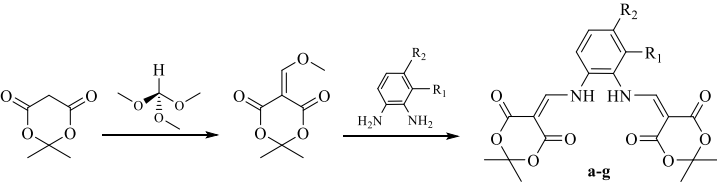
Fonte: adaptado de Gaber; McNab (2001).

De modo semelhante, derivados diaminometilênicos do ácido de Meldrum podem ser obtidos empregando 1 equivalente da diamina para 2 equivalentes do derivado 5-metoximetilênico do ácido de Meldrum. Embora promissores, estes compostos são ainda

pouco explorados e estudos publicados ao seu respeito são escassos (GRAF *et al.*, 2002; LARSEN; ULVEN, 2011; MONTALBAN *et al.*, 2010; SAMPAIO, 2013). Um dos primeiros relatos envolvendo aplicações do ácido de Meldrum como material de partida na síntese de seus derivados do tipo diaminometilênicos foi reportado por Graf e colaboradores (2002), envolvendo o uso de *o*-fenilenodiaminas e empregando derivados 5-metoximetilênicos do ácido de Meldrum como eletrófilos (aceptores de Michael) na síntese. A investigação consistia na aplicação destas moléculas como intermediários na síntese de alguns núcleos diazatricíclicos aromáticos por descarboxilação/ciclização térmica em cascata.

Em linha de investigação para esses compostos, Montalban e colaboradores (2010) revisitaram a síntese de derivados diaminometilênicos do ácido de Meldrum com o intuito de estudar suas propriedades na quelação de metais de transição, motivados sobretudo pela semelhança topológica entre estes compostos e os já consolidados salen/salofen. Nesta ocasião uma série de novos e conhecidos derivados diaminometilênicos do ácido de Meldrum **a-g** foram preparados a partir do aquecimento a temperatura de refluxo de 1 equivalente das *o*-fenilenodiaminas com 2 equivalentes do derivado metóximetilênico do ácido de Meldrum. Em analogia aos salen/salofen, esta nova classe de ligantes foi denominada melen/melofen, acrônimo que remete aos compostos que lhes deram origem (SAMPAlO, 2013).

Tabela 2.1 – Derivados diaminometilênicos do ácido de Meldrum reportados por Montalban.



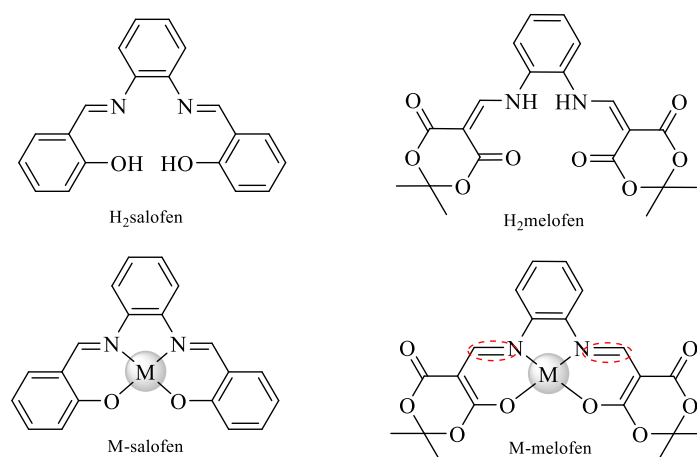
R ₁	R ₂	Produto
H	H	a
H	Me	b
H	NO ₂	c
H	Cl	d
H	OMe	e
Me	H	f
NO ₂	H	g

Fonte: adaptado de Montalban *et al.* (2010).

A presença das funções do tipo enaminoéster (enamina-carbonila) tornam os ligantes melofen, do ponto de vista da química de coordenação, estruturalmente e isostericamente assemelhados a alguns ligantes clássicos, como a base de Schiff

tetradentada salofen que possui um sistema imina-álcool(fenol). Muito embora ambos disponham de um sistema de coordenação $[N_2O_2]^{2-}$, são eletronicamente distintos na forma de base livre. Por outro lado, a desprotonação do ligante melofen que precede a coordenação do metal de interesse, possibilita a ocorrência de uma redistribuição eletrônica no sistema enamina-carbonila(éster) enquanto base livre, para a forma imina-enol como ligante coordenado. Deste modo, a mudança funcional ocasionada permite a classificação do ligante coordenado como uma base de Schiff (MONTALBAN *et al.*, 2010). Na Figura 2.2, para fins comparativos, são apresentadas as estruturas de ligantes e complexos dos tipos salofen e melofen.

Figura 2.2 – Representação das estruturas de ligantes e complexos do tipo salofen e melofen. Observar as funções imina-álcool(fenol) e enamina-carbonila(éster) centrais quando na forma de base livre e a função imina-enol no ligante coordenado.



Fonte: autora, 2020.

2.2.2 Compostos de coordenação com ligantes melofen e suas potencialidades

Ainda em 2010, Montalban e colaboradores relataram a obtenção de uma nova família de complexos bases de Schiff ao utilizarem o ligante H₂melofen e análogos na preparação de complexos com Ni(II) e Zn(II). Estes compostos foram obtidos a partir da reação de uma suspensão alcoólica dos ligantes e acetato do metal de partida desejado (na proporção estequiométrica 1:1), conduzida sob aquecimento à temperatura de refluxo por um período de três horas, seguida de eliminação do solvente em evaporador rotativo e secagem a vácuo dos complexos obtidos. A caracterização espectroscópica e análise cristalográfica confirmaram a obtenção destes compostos e lançaram luz sobre a capacidade coordenante do sistema $[N_2O_2]^{2-}$ dos ligantes melofen. Inspirado neste trabalho, Sampaio (2013) propôs a síntese de novos ligantes análogos, bem como seu estudo de coordenação com Mn(II). A intenção era aplicar estes complexos como

mímicos do citocromo P450 na catálise de reações de hidroxilação. Os resultados indicaram que estes compostos apresentam atividade catalítica biomimética promissora.

O primeiro estudo de caracterização eletroquímica dos melen/melofen e alguns de seus complexos com Ni(II) e Mn(II) foi realizado por Rodrigues (2014). O comportamento eletroquímico dos compostos foi investigado empregando carbono vítreo como eletrodo de trabalho, mediante a aplicação de técnicas voltamétricas com o intuito de fornecer informações sobre as características eletrônicas das moléculas e prever seu comportamento numa reação do tipo redox. Todos os ligantes e complexos com Mn(II) e Ni(II) mostram-se eletroativos nas condições estudadas, contudo a atribuição dos sítios envolvidos em cada processo dos ligantes melofen e seus complexos de Ni(II) não foi realizada. Ainda assim, de certo modo, o estudo foi importante para auxiliar o entendimento dos resultados para complexos Mn(II)-melofen frente a catálise oxidativa obtidos por Sampaio (2013). À vista disso, o conhecimento das propriedades eletroquímicas destas moléculas pode ser útil no desenvolvimento de sistemas catalíticos mais eficientes (ISSE; GENNARO; VIANELLO, 1997).

Apesar das semelhanças estruturais entre os melen/melofen e salen/salofen, as descrições das propriedades eletroquímicas, aplicações eletroanalíticas, das propriedades catalíticas e aplicações no desenvolvimento de novos materiais, tanto para estes ligantes quanto para seus complexos metálicos é praticamente desconhecida. Contrariamente a isto, existe uma farta literatura que nas últimas décadas tem descrito densamente estes mesmos aspectos para os salen/salofen. Assim, investigações neste sentido representam uma janela de oportunidades para ampliar o conhecimento químico sobre os melen/melofen, espelhando-se e comparando seus resultados com aqueles já relatados para os salen/salofen. Portanto, visto que ainda pouco se conhece a respeito dos ligantes e complexos melen/melofen, se tornam importantes a síntese, caracterização e desenvolvimento de aplicações relevantes para esta família de moléculas. Sobretudo, neste trabalho foi investigado o comportamento eletroquímico de complexos inéditos com Co(II) e Cu(II) do tipo melofen e se avaliou o desempenho de um exemplar como modificador de eletrodo para aplicação em eletroanálise.

2.3 Eletrodos quimicamente modificados

O termo eletrodo quimicamente modificado foi introduzido na eletroquímica por Moses e Murray em (1975) para designar eletrodos com espécies quimicamente ativas,

convenientemente imobilizadas em suas superfícies com o objetivo de controlar a natureza físico-química da interface eletrodo/solução. Esta proposta foi, sobretudo, devido à necessidade de analisar compostos que não eram eletroativos em eletrodos convencionais (CHILLAWAR; TADI; MOTGHARE, 2015; FAGAN-MURPHY; ALLEN; PATEL, 2015). A espécie química empregada com o intuito de melhorar a sensibilidade, seletividade e estabilidade de um eletrodo sólido convencional é denominado agente modificador e sua escolha é realizada de acordo com as necessidades da aplicação. Neste sentido, uma variedade de materiais como nanotubos de carbono (SAKTHINATHAN; CHEN; LIAO, 2017), nanomateriais (RASSAEI *et al.*, 2011), grafeno (LI *et al.*, 2011) e complexos metálicos (OIYE *et al.*, 2019) têm sido empregados na modificação da superfície de eletrodos para o desenvolvimento de aplicações em diferentes campos.

A definição do material como eletrodo base, cuja superfície será modificada, é um aspecto importante a ser avaliado já que ele deve apresentar características eletroquímicas apropriadas e compatíveis com o método de modificação escolhido. Dentre os substratos mais adequados para esta finalidade, podem ser elencados a platina, carbono vítreo e pasta de carbono. Este último, recebe destaque devido à facilidade de fabricação, baixo custo, ampla janela de potencial para trabalho, sensibilidade, seletividade, baixa corrente de fundo e facilidade de renovação de sua superfície. Para modificação, uma variedade de métodos pode ser elencada, dos quais se destaca o método de materiais compósitos no qual ocorre a modificação interna do material eletródico pela combinação de duas ou mais fases (PARSAEI; ASADI; KHODADOUST, 2015; PEREIRA; SANTOS; KUBOTA, 2002; SHAHROKHIAN; KARIMI, 2004). Em geral a modificação é eletroativa e age como mediador de elétrons na interface eletrodo/solução (OIYE *et al.*, 2019).

2.3.1 Complexos de Co(II) e Cu(II) dos salen/salofen aplicados a eletroanálise de compostos orgânicos de interesse clínico e farmacotécnico

Nas últimas duas décadas, muitos esforços foram concentrados no desenvolvimento de sensores eletroquímicos, especialmente devido ao seu amplo uso em análises clínicas e farmacêuticas por meio de métodos rápidos, precisos, reprodutíveis e de baixo custo (OIYE *et al.*, 2019; RADI, 2010; ZEN; KUMAR; TSAI, 2003). Nesta perspectiva, a modificação deliberada da superfície do eletrodo vem sendo uma forma promissora de impor e controlar sua reatividade e/ou seletividade, possibilitando o desenvolvimento de eletrodos para vários propósitos e aplicações (MOSES; WLER;

MURRAY, 1975). Desde então, uma variedade de complexos da família salen/salofen têm sido investigadas como modificadores ativos para uma diversidade de aplicações envolvendo técnicas eletroquímicas. Aspectos gerais e práticos da construção de eletrodos quimicamente modificados com complexos do tipo salen/salofen para analisar compostos orgânicos de interesse farmacêutico e clínico são descritos na literatura e se justificam, sobretudo, pela efetividade no melhoramento de processos eletrocatalíticos (FATIBELLO-FILHO *et al.*, 2007; OIYE *et al.*, 2019).

Nesse sentido, Amiri e colaboradores (2011) exploraram o uso do eletrodo de pasta de carbono (EPC) quimicamente modificado por Co(II)-salofen e nanotubos de carbono de paredes múltiplas (NTCPM) na determinação de sumatriptano, um medicamento prescrito para o tratamento de crises de enxaqueca. A seletividade do eletrodo na detecção da droga na presença de ácido úrico (AU) e ácido ascórbico (AA) foi investigada pela técnica de Voltametria de Pulso Diferencial (VPD). Em tampão acetato (pH 5) o intervalo linear foi de 1,0 – 100 $\mu\text{mol L}^{-1}$ e limite de detecção (LD) 0,3 $\mu\text{mol L}^{-1}$. A penicilamina, um agente quelante usado no tratamento da doença de Wilson e da artrite reumatóide, entre outras doenças, foi determinada em baixas concentrações por VPD usando EPC quimicamente modificado com Co(II)-salofen. Os resultados revelaram que a modificação permitiu a determinação do analito em potenciais mais favoráveis e LD de 0,1 $\mu\text{mol L}^{-1}$ foi obtido (SHAHROKHIAN; SOURI; KHAJEHSHARIFI, 2004).

A incorporação de Co(II)-salofen em EPC foi investigada como sensor eletroquímico para detectar o aminoácido cisteína (CIS). Os resultados exibiram propriedades catalíticas atribuídas a sua eletrooxidação, bem como LD 1,0 $\mu\text{mol L}^{-1}$ e LD 0,5 $\mu\text{mol L}^{-1}$, para a detecção potenciométrica e voltamétrica, respectivamente (AMINI *et al.*, 2003). De modo semelhante, a oxidação de uma mistura de AA e CIS foi investigada na superfície de um EPC quimicamente modificado com Co(II)-salofen. Dois picos anódicos distintos e bem definidos surgiram para oxidação de AA e CIS, o que possibilitou a determinação simultânea dos compostos (SHAHROKHIAN; KARIMI, 2004).

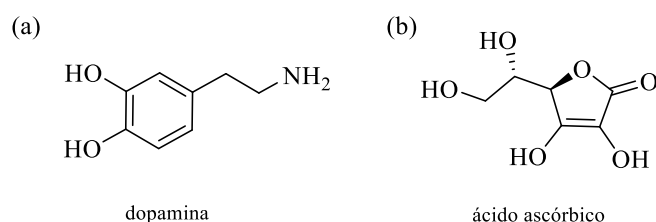
Nessa perspectiva, pesquisadores avaliaram o Cu(II)-salofen como um modificador de eletrodo a base de grafite para uso como sensor de dopamina (DA). Empregando VPD em tampão fosfato (pH 6,0), analisaram DA eficientemente em concentrações variando de 0,71 – 17 $\mu\text{mol L}^{-1}$. A aplicabilidade do eletrodo proposto foi

confirmada na determinação de DA na formulação farmacêutica comercial Revivan (SANTOS; CAVALHEIRO, 2014). Sakthinathan e colaboradores (2017) desenvolveram um sensor usando Cu(II)-salofen suportado por NTCPM para detectar DA por VPD. A detecção de DA foi bem-sucedida, alta resposta de corrente e menor potencial de oxidação (que o eletrodo correspondente não modificado), além de LD $0,16 \mu\text{mol L}^{-1}$ foram obtidos.

2.3.2 Detecção simultânea de dopamina e ácido ascórbico

A dopamina (DA) (2-(3,4-hidroxi-fenil)etilamina) é uma amina biogênica, neurotransmissor da família das catecolaminas e está envolvida criticamente em funções importantes no corpo humano como por exemplo, metabolismo, sistemas cardiovascular, nervoso central, renal e hormonal. Neste sentido, anormalidades extremas nos níveis de DA podem levar a desordens que implicam em uma variedade de doenças e distúrbios neurológicos, como depressão, esquizofrenia, transtorno do déficit de atenção, hiperatividade e doença de Parkinson (APKARIAN, 2013; ELSWORTH; ROTH, 2009; FOLEY, 2009; KIM *et al.*, 2018; VOLKOW; WISE; BALER, 2017). Além disso, psicoestimulantes como a cocaína agem alterando os níveis extracelulares de DA no cérebro (DI CHIARA; IMPERATO, 1988). Diante do exposto, a detecção sensível e seletiva de DA para o diagnóstico precoce de distúrbios relacionados a níveis anormais de DA é de grande importância, sobretudo, para garantia da efetividade de um tratamento. Com o objetivo de mover a detecção da doença para um estágio anterior, a análise de fluidos biológicos como a urina é um fator-chave (WEI *et al.*, 2009).

A literatura indica um crescente interesse no desenvolvimento de metodologias eletroanalíticas para determinação eficiente de uma variedade de neurotransmissores, incluindo DA (CHEN *et al.*, 2009; SAKTHINATHAN; CHEN; LIAO, 2017; SHENG *et al.*, 2019). A DA é redox ativa e pode ser efetivamente mensurada sem o uso de outros pares redox e/ou enzimas necessárias para facilitar a redução/oxidação da molécula alvo. No entanto, uma preocupação crítica para a detecção de DA em fluidos biológicos está vinculada ao seu baixo nível de concentração, que é ainda mais acentuada pela interferência do sinal de outras moléculas biológicas, como ácido ascórbico (AA). Na Figura 2.3, são apresentadas as estruturas químicas de DA e AA.

Figura 2.3 – Representação das estruturas químicas de (a) DA e (b) AA.

Fonte: autora, 2020.

O ácido ascórbico (3-oxo-L-gulofuranolactona), mais conhecido como vitamina C, é uma molécula que participa de muitas funções bioquímicas como cofator de enzimas na síntese de colágeno e noradrenalina, metabolismo do ácido fólico, tirosina e triptofano, sendo também importante para a absorção de ferro no intestino, na biossíntese de carnitina e como agente redutor no metabolismo celular eliminando radicais livres (CHAMBIAL *et al.*, 2013; EIPPER; STOFFERS; MAINS, 1992; PETERKOFISKY, 1991; REBOUCHE, 1991). Além disso, AA pode ser administrado no tratamento de muitos distúrbios, incluindo algumas manifestações clínicas de infecções por HIV (ARRIGONI; DE TULLIO, 2002; CHAMBIAL *et al.*, 2013). Todavia, o excesso de AA pode leva-lo a atuar como um pró-oxidante, inibindo a atividade antioxidante ou gerando as espécies reativas de oxigênio, levando a indução de estresse oxidativo (DHARA; DEBIPROSAD, 2019), e um de seus metabólitos, o ácido oxálico, provoca problemas renais (PISOSCHI *et al.*, 2014).

A DA e o AA possuem potenciais de oxidação próximos, portanto, muitos eletrodos convencionais têm dificuldade em produzir picos suficientemente resolvidos para os dois alvos, sobretudo quando DA e AA estão presentes em níveis de concentração realistas em matrizes biológicas pois, em geral, AA está presente em concentração de 100 a 1.000 vezes superiores a DA (MEYYAPPAN, 2015). Para contornar o problema de seletividade para o analito na presença do interferente, pesquisadores têm se dedicado a investigação de metodologias empregando eletrodos quimicamente modificados com mediadores redox na tentativa de promover melhor resolução entre os picos e possibilitar a determinação simultânea destas moléculas biologicamente importantes.

Em linha com essa questão, estudos incorporando complexos de Co(II) do tipo salen/salofen como modificador de EPC conjuntamente a um surfactante catiônico, foram úteis para determinar DA e AA por VPD, sendo a melhor resolução dos picos anódicos obtidas em meio ácido (pH 4-5). Este comportamento pode indicar atividade

eletrocatalítica eficaz para a oxidação de DA e AA. De acordo com os autores, o limite de detecção, a reprodutibilidade da resposta e a simples preparação desses sensores podem ajudar a fornecer dispositivos de baixo custo para detecção de DA e AA em ensaios clínicos e análise de amostras farmacêuticas (DASHTI-ARDAKANI; ZARE-MEHRJARDI; KARGAR, 2017; HASSANZADEH; ZARE-MEHRJARDI, 2017; SHAHROKHIAN; ZARE-MEHRJARDI, 2007). Embora promissores, esses trabalhos estão restringidos à necessidade de desoxigenação do meio por purga de nitrogênio e incorporação adicional de um surfactante catiônico no EPC para, só então, efetivamente minimizar a sobreposição entre os picos de DA e AA.

Limitações como essas ascendem a necessidade de determinar eficientemente, e ao menor custo, esses analitos biologicamente relevantes. É sobre esta abordagem que se debruça também o escopo deste trabalho, desenvolver uma metodologia eletroanalítica para determinação de DA e AA baseada em eletrodos quimicamente modificados com Co(II)-melofen, como uma alternativa promissora para ensaios clínicos e amostras farmacêuticas. Acredita-se que o desenvolvimento de procedimentos mais simples para determinação destes analitos pode trazer significativa contribuição às pesquisas relacionadas aos melofen e suas aplicações.

3 METODOLOGIA

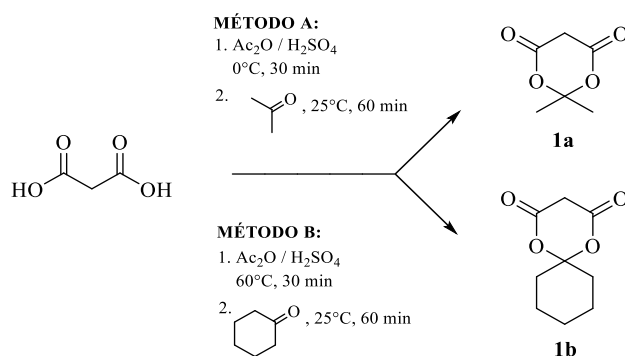
3.1 Reagentes e Solventes

O ácido de Meldrum e seu análogo derivado da ciclohexanona, empregados como materiais de partida na síntese dos ligantes melofen, foram preparados conforme procedimentos reportados na literatura (DAVIDSON; BERNHARD, 1948; JIANG *et al.*, 2007; MELDRUM, 1908). Reagentes e solventes usados na síntese, purificação e caracterização dos ligantes e seus respectivos compostos de coordenação com Co(II) e Cu(II) foram obtidos de fornecedores especializados e usados sem purificação prévia. Ácido malônico, $\text{Co}(\text{OAc})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$, $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$, ciclohexanona, metanol, *o*-fenilenodiamina, propanona, trimetilortoformato, trimetilortoacetato, N,N-dimetilformamida, tetrabutilamônio hexafluorofosfato foram obtidos junto a Sigma-Aldrich (Saint Louis, USA). Anidrido acético, ácido sulfúrico, hidróxido de potássio, cloreto de potássio e perclorato de lítio da VETEC (Rio de Janeiro, BR). Ácido acético glacial, etanol, éter etílico, éter de petróleo e dimetilsulfóxido da ALPHATEC (Rio de Janeiro, BR). Clorofórmio, acetato de etila e diclorometano da QHemis (São Paulo, BR). Nitrato de prata da Merck (Darmstadt, GER). Para os experimentos de aplicação eletroanalítica a dopamina e ácido ascórbico foram obtidos junto a Sigma-Aldrich (Saint Louis, USA). Todas as soluções aquosas foram preparadas com água ultrapura (*Millipore* Milli-Q 18,2 M Ω cm).

3.2 Compostos Preparados

3.2.1 Síntese do ácido de Meldrum e seu análogo (1a-b)

Esquema 3.1 – Rota simplificada da síntese do ácido de Meldrum **1a** e seu análogo **1b**.



Fonte: autora, 2020.

Método A: ácido de Meldrum (**1a**).

Em um erlenmeyer de 50 mL contendo 60 mmol (6,24 g) de ácido malônico adicionou-se 60 mmol (6,00 mL) de anidrido acético e quantidade catalítica de ácido

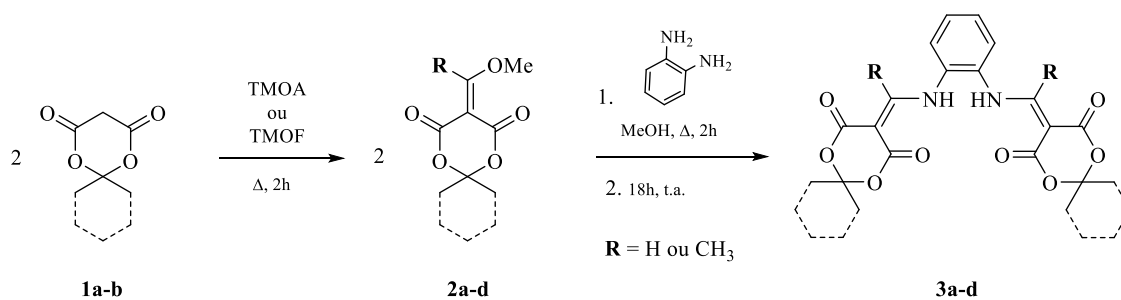
sulfúrico (H_2SO_4). A mistura assim obtida foi deixada sob banho de gelo e vigorosa agitação durante 30 minutos. Então, 60 mmol (4,50 mL) de propanona foram adicionadas lentamente à mistura reacional, sendo o banho de gelo mantido por mais 60 minutos. Ao fim deste período, a mistura reacional foi mantida sob repouso em freezer por 18 horas. O sólido branco resultante foi filtrado por gravidade e tratado por recristalização fracionada com acetona/éter etílico/éter de petróleo fornecendo 2,80 g (19 mmol) de um sólido cristalino em forma de agulhas incolores (rendimento de 32%) de **1a**. PF = 88-94 °C (decomposição), coerente com o descrito na literatura (DAVIDSON; BERNHARD, 1948).

Método B: derivado ciclohexil do ácido de Meldrum (**1b**).

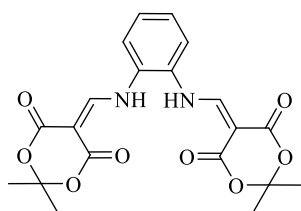
Em um erlenmeyer de 50 mL contendo 40 mmol (4,18 g) de ácido malônico adicionou-se 40 mmol (4,40 mL) de anidrido acético e quantidade catalítica de H_2SO_4 . A mistura assim obtida foi deixada sob aquecimento (60 °C) e vigorosa agitação durante 30 minutos. Em seguida, deixou-se a mistura reacional alcançar temperatura ambiente (25 °C) e adicionou-se, lentamente, 40 mmol (4,14 mL) de ciclohexanona, mantendo o sistema nesta temperatura e sob agitação magnética por mais 60 minutos. Ao fim deste período, a mistura reacional foi mantida sob repouso em freezer por 18 horas. O sólido branco resultante foi filtrado por gravidade e tratado por recristalização EtOH/éter de petróleo (2:5) fornecendo 3,68 g (20 mmol) de cristais brancos (rendimento de 50%) de **1b**. PF = 90-95 °C, coerente com o descrito na literatura (JIANG *et al.*, 2007).

3.2.2 Síntese dos ligantes melofen (**3a-d**)

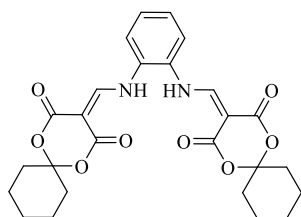
Em um balão de 25 mL, uma solução contendo 4 mmol de ácido de Meldrum (ou seu análogo derivado da ciclohexanona) e o 3 mL do ortoéster de partida adequado (trimetilortoformato –TMOF ou trimetilortoacetato – TMOA) foi aquecida a temperatura de refluxo por 2 horas. O bruto reacional foi concentrado em evaporador rotativo a 40 °C obtendo os intermediários **2a-d** que foi diluído pela adição de 4 mL de MeOH. À solução resultante, adicionou-se 2 mmol de *o*-fenilenodiamina de interesse e a mistura reacional foi mantida em temperatura de refluxo sob vigorosa agitação magnética por 2 horas. Em seguida deixou-se a mistura reacional alcançar temperatura ambiente (25 °C) e o sistema foi mantido nesta temperatura sob agitação magnética por mais 18 horas, sendo acompanhada por cromatografia em camada delgada (CCD) em sílica eluída em CHCl_3 :MeOH (95:5). Por fim, os voláteis foram removidos em evaporador rotativo e o produto de interesse (**3a-d**) purificado via trituração com éter etílico resfriado.

Esquema 3.2 – Rota de formação dos ligantes melofen **3a-d**.

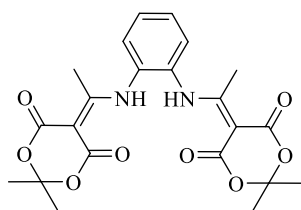
Fonte: autora, 2020.

Melofen – 3a

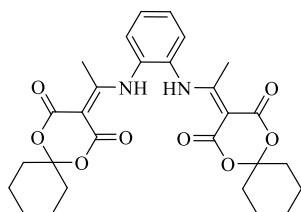
IV (KBr): 3261, 2991, 1730, 1685, 1431, 1365, 1219, 804 cm⁻¹
UV-Vis (CHCl₃): $\lambda_{\text{máx}}$ 298 (ε/ L mol⁻¹cm⁻¹, 40536); 340 (32758)
UV-Vis (EtOH): $\lambda_{\text{máx}}$ 294 (ε/ L mol⁻¹cm⁻¹, 19620); 333 (13180)
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 11,35 (*d*, 2H, *J* = 13,6 Hz); 8,52 (*d*, 2H, *J* = 17,5 Hz); 7,41 (*m*, 4H); 1,73 (*s*, 12H)
RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz): δ 165,92; 163,61; 155,49; 131,59; 129,08; 121,82; 106,05; 89,96; 27,65
 Sólido branco amorfo, 75%.

Melofen – 3b

IV (KBr): 3163, 2943, 1732, 1679, 1431, 1219, 785 cm⁻¹
UV-Vis (CHCl₃): $\lambda_{\text{máx}}$ 299 (ε/ L mol⁻¹cm⁻¹, 23328); 343 (19443)
UV-Vis (EtOH): $\lambda_{\text{máx}}$ 294 (ε/ L mol⁻¹cm⁻¹, 15721); 337 (11301)
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 11,33 (*d*, 2H, *J* = 13,6 Hz); 8,49 (*d*, 2H, *J* = 13,6 Hz); 7,39 (*m*, 4H); 1,99-1,45 (*m*, 20H)
RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz): δ 165,45; 163,23; 154,76; 131,26; 128,58; 121,34; 106,35; 90,07; 36,09; 24,39; 22,26
 Sólido amarelo amorfo, 80%.

Melofen - 3c

IV (KBr): 3390, 2997, 1712, 1668, 1450, 1350, 1209, 804 cm⁻¹
UV-Vis (CHCl₃): $\lambda_{\text{máx}}$ 289 (ε/ L mol⁻¹cm⁻¹, 43304)
UV-Vis (EtOH): $\lambda_{\text{máx}}$ 285 (ε/ L mol⁻¹cm⁻¹, 41640)
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 12,78 (*s*, 2H); 7,51 (*m*, 2H); 7,37 (*m*, 2H); 2,52 (*s*, 6H); 1,70 (*s*, 12H)
RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz): δ 173,15; 167,59; 162,45; 132,47; 129,35; 128,03; 103,25; 87,44; 26,64; 19,62
 Sólido branco amorfo, 72%.

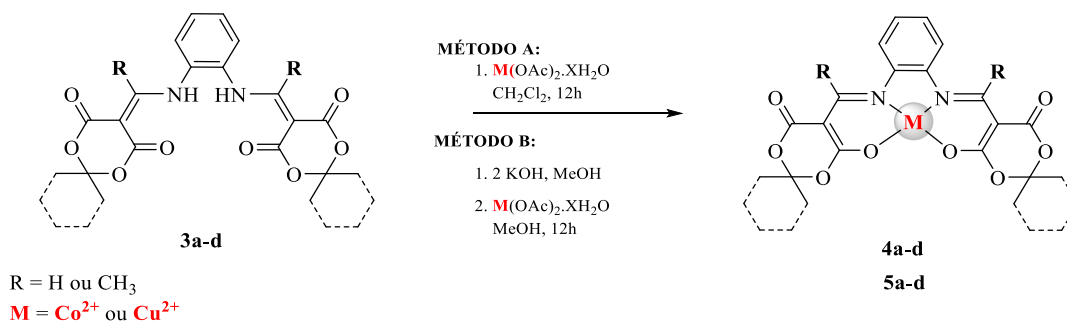
Melofen – 3d

IV (KBr): 3400, 2940, 1718, 1678, 1456, 1360, 1230, 800 cm⁻¹
UV-Vis (CHCl₃): $\lambda_{\text{máx}}$ 290 (ε/ L mol⁻¹cm⁻¹, 45350)
UV-Vis (EtOH): $\lambda_{\text{máx}}$ 286 (ε/ L mol⁻¹cm⁻¹, 36050)
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 12,77 (*s*, 2H); 7,50 (*m*, 2H); 7,36 (*m*, 2H); 2,53 (*s*, 6H); 1,98 (*m*, 8H); 1,74 (*m*, 8H); 1,45 (*s*, 4H)

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz): δ 172,46; 167,16; 162,13; 132,20; 128,86; 127,64; 103,61; 87,56; 35,20; 24,25; 22,00; 19,32. Sólido branco amorfo, 81%.

3.2.3 Síntese dos compostos de coordenação (**4a-d** e **5a-d**)

Esquema 3.3 – Rota simplificada da síntese dos complexos **4a-d** e **5a-d**.

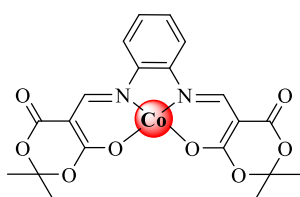


Fonte: autora, 2020.

Método A: compostos **4a**, **4b**, **5a** e **5b**.

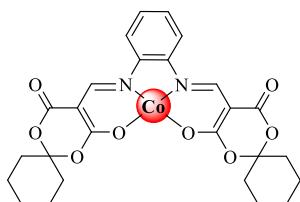
Em um tubo de ensaio contendo 0,20 mmol do ligante melofen (**3a-b**) dissolvido em 2,0 mL de diclorometano (CH_2Cl_2), adicionou-se 0,20 mmol de acetato do metal de partida desejado, a saber, $\text{Co}(\text{OAc})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ ou $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$. A mistura reacional foi mantida sob agitação magnética em temperatura ambiente (25°C) ao longo de 12 horas, acompanhando por CCD em sílica e eluída em CHCl_3 : MeOH (95:5). Ao fim desse período, o sólido (**4a-b** ou **5a-b**) foi coletado por filtração simples e purificado por trituração com CH_2Cl_2 gelado.

Co(II)Melofen – 4a

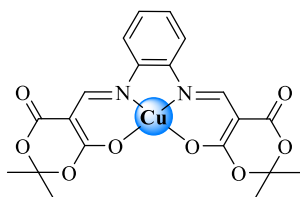


IV (KBr): 2995, 1702, 1612, 1435, 1367, 1198, 790, 522 cm^{-1}
UV-Vis (EtOH): $\lambda_{\text{máx}}$ 265 ($\epsilon/\text{L mol}^{-1}\text{cm}^{-1}$, 11197); 309 (12428); 355 (14180)
CHN (calc.) para $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_8\text{Co} \cdot 4\text{H}_2\text{O}$: C, 44,05; H, 4,81; N, 5,14. CHN (exp.): C, 43,56; H, 4,34; N, 4,55.
 Sólido laranja amorfo, 92%.

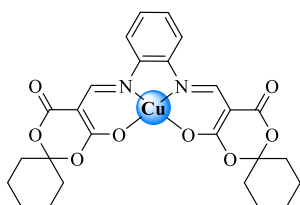
Co(II)Melofen – 4b



IV (KBr): 2935, 1720, 1608, 1452, 1210, 785, 501 cm^{-1}
UV-Vis (EtOH): $\lambda_{\text{máx}}$ 265 ($\epsilon/\text{L mol}^{-1}\text{cm}^{-1}$, 12489); 310 (15067); 356 (17298)
CHN (calc.) para $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_8\text{Co} \cdot \text{H}_2\text{O}$: C, 54,65; H, 4,94; N, 4,90. CHN (exp.): C, 54,89; H, 4,98; N, 4,84.
 Sólido laranja amorfo, 93%.

Cu(II)Melofen – 5a

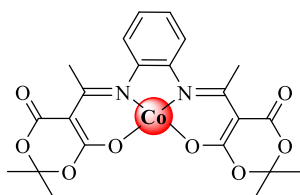
IV (KBr): 2991, 1712, 1608, 1440, 1367, 1192, 785, 525 cm^{-1}
UV-Vis (CHCl_3): $\lambda_{\text{máx}}$ 320 ($\epsilon/\text{L mol}^{-1}\text{cm}^{-1}$, 33670); 357 (29261)
CHN (calc.) para $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_8\text{Cu}$: C, 50,26; H, 3,80; N, 5,86.
CHN (exp.): C, 50,26; H, 3,94; N, 5,86.
 Sólido roxo amorfo, 90%.

Cu(II)Melofen – 5b

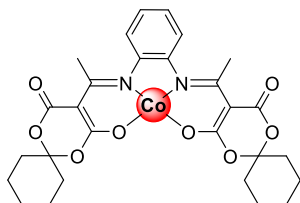
IV (KBr): 2931, 1720, 1612, 1438, 1220, 785, 505 cm^{-1}
UV-Vis (CHCl_3): $\lambda_{\text{máx}}$ 321 ($\epsilon/\text{L mol}^{-1}\text{cm}^{-1}$, 28777); 357 (25483)
CHN (calc.) para $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_8\text{Cu.H}_2\text{O}$: C, 54,21; H, 4,90; N, 4,86.
CHN (exp.): C, 54,60; H, 4,81; N, 4,86.
 Sólido verde amorfo, 93%.

Método B: compostos 4c, 4d, 5c e 5d.

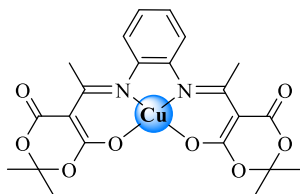
Em um tubo de ensaio contendo 0,20 mmol do ligante melofen (**3c-d**) dissolvido em 2,0 mL de solução metanólica de KOH (0,40 mmol), adicionou-se 0,20 mmol de acetato do metal de partida desejado, a saber, $\text{Co}(\text{OAc})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ ou $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$. A mistura reacional foi mantida sob agitação magnética em temperatura ambiente (25°C) ao longo de 12 horas, acompanhando por CCD em sílica e eluída em $\text{CHCl}_3:\text{MeOH}$ (95:5). Ao fim desse período, o sólido (**4c-d** ou **5c-d**) foi coletado por filtração simples e purificado por trituração com MeOH gelado.

Co(II)Melofen – 4c

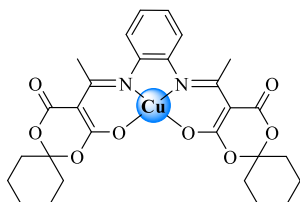
IV (KBr): 2295, 1710, 1608, 1410, 1305, 1195, 788, 522 cm^{-1}
UV-Vis (EtOH): $\lambda_{\text{máx}}$ 284 ($\epsilon/\text{L mol}^{-1}\text{cm}^{-1}$, 27802)
CHN (calc.) para $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_8\text{Co.3H}_2\text{O}$: C, 47,58; H, 5,08; N, 5,04.
CHN (exp.): C, 48,00; H, 4,9; N, 5,66.
 Sólido marrom amorfo, 60%.

Co(II)Melofen – 4d

IV (KBr): 2941, 1710, 1608, 1409, 1300, 1145, 788, 553 cm^{-1}
UV-Vis (EtOH): $\lambda_{\text{máx}}$ 285 ($\epsilon/\text{L mol}^{-1}\text{cm}^{-1}$, 25054)
CHN (calc.) para $\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{O}_8\text{Co.H}_2\text{O}$: C, 56,10; H, 5,38; N, 4,67.
CHN (exp.): C, 55,64; H, 5,72; N, 4,58.
 Sólido marrom amorfo, 76%.

Cu(II)Melofen – 5c

IV (KBr): 2996, 1705, 1612, 1438, 1367, 1198, 784, 520 cm^{-1}
UV-Vis (CHCl_3): $\lambda_{\text{máx}}$ 307 ($\epsilon/\text{L mol}^{-1}\text{cm}^{-1}$, 24035); 334 (21320)
CHN (calc.) para $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_8\text{Cu}\cdot 2\text{H}_2\text{O}$: C, 48,75; H, 4,90; N, 4,86. CHN (exp.): C, 48,70; H, 4,55; N, 5,09.
 Sólido verde amorfo, 83%.

Cu(II)Melofen – 5d

IV (KBr): 2941, 1705, 1602, 1409, 1305, 1150, 788, 557 cm^{-1}
UV-Vis (CHCl_3): $\lambda_{\text{máx}}$ 308 ($\epsilon/\text{L mol}^{-1}\text{cm}^{-1}$, 28397); 336 (25556)
CHN (calc.) para $\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{O}_8\text{Cu}\cdot 2\text{H}_2\text{O}$: C, 54,06; H, 5,51; N, 4,50.
CHN (exp.): C, 54,19; H, 5,48; N, 4,47.
 Sólido verde amorfo, 89%.

3.3 Técnicas Espectrométricas**3.3.1 Espectroscopia Eletrônica de Absorção Molecular na região UV-Visível**

Os espectros eletrônicos de absorção na região do UV-Visível foram registrados em aparelho espectrofotômetro UV-Vis *Agilent* do tipo *Cary 60*, na região compreendida entre 800 e 250 nm, operando com resolução de 1 nm e fazendo uso de cubetas de quartzo com 10 mm de caminho óptico.

3.3.2 Espectroscopia de Absorção na região do Infravermelho

Os espectros vibracionais na região do infravermelho foram registrados no aparelho espectrofotômetro *Shimadzu* do tipo IR *Prestige-21*, na região compreendida entre 4.000 e 400 cm^{-1} , resolução de 4 cm^{-1} e número de acumulações igual a 20. Todas as amostras analisadas foram preparadas usando pastilhas de KBr na proporção padrão de 1 mg de amostra/100 mg de KBr.

3.3.3 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear

Os espectros de Ressonância Magnética Nuclear ^1H (400 MHz) e ^{13}C (100 MHz) foram registrados no aparelho *Varian Mercury Spectra AC20* ou *Varian Inova 500*. Os deslocamentos químicos (δ) e as constantes de acoplamento são expressos em ppm e Hz, respectivamente. A referenciação dos espectros foi realizada pelo resíduo do solvente protonado, a saber, $\text{CDCl}_3 - \text{CHCl}_3$ (δ_{H} 7,26) como padrão interno. Os espectros são tabelados, quando for o caso, na ordem do número de núcleos, multiplicidade* e constante de acoplamento.

*s – singleto, *sl* - sinal largo, *d* – dubleto, *dd* - duplo dubleto, *dl* - dubleto largo, *m* – múltiplo.

3.4 Análise Elementar

A composição química elementar de carbono, hidrogênio e nitrogênio – CHN nas amostras foram adquiridas no aparelho Analisador Elementar *Perkin Elmer* 2400 Series II. A análise foi realizada em duplicada usando 2 mg de amostra.

3.5 Medidas Condutimétricas

As medidas condutimétricas foram realizadas em condutivímetro *Metrohm* 691 em condições de temperatura de 25 °C e constante de cela 0,003 cm⁻¹. As condutividades molares das amostras foram determinadas a partir de soluções 1 mmol L⁻¹ em N,N-dimetilformamida – DMF, sem correção da contribuição individual do solvente. Uma solução 1 mmol L⁻¹ de tetrabutilamônio hexafluorofosfato – TBAPF₆ em DMF foi usada como referência de eletrólito 1:1 conforme descrito na literatura (GEARY, 1971).

3.6 Medidas Voltamétricas

A aquisição dos dados voltamétricos foi realizada em potenciostato/galvanostato *Metrohm Autolab PGSTAT* 101, conectado a um microcomputador e gerenciado via *software* Nova versão 2.1.4.

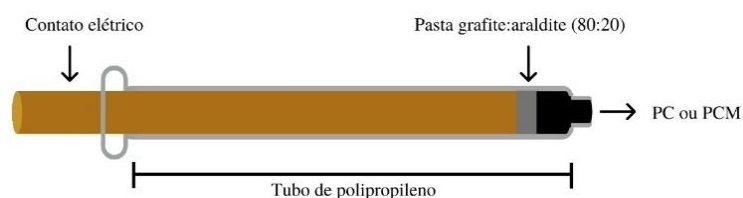
A célula eletroquímica era composta por um conjunto de três eletrodos, sendo o eletrodo de trabalho um disco de carbono vítreo, eletrodo auxiliar mina de grafite e eletrodo de referência Ag/Ag⁺ (10 mmol L⁻¹ nitrato de prata - AgNO₃ 0,1 mol L⁻¹ perclorato de lítio - LiClO₄ tendo dimetilsulfóxido - DMSO como solvente). O volume da célula utilizada foi de 5 mL. Antes de cada medida, o eletrodo de trabalho foi polido até espelhamento em politriz *Arotec Aropol* 2V usando panos de polimento metalográfico impregnados com alumina 0,05 µm, na forma de suspensão aquosa, até que a superfície se encontrasse reflexiva e o quanto possível livre de ranhuras. O eletrodo de referência foi confeccionado usando um fio de prata com 5 cm, previamente lixado e limpo, que foi mergulhado em uma solução 10 mmol L⁻¹ AgNO₃ (fonte de íons Ag⁺) em 0,1 mol L⁻¹ LiClO₄ (DMSO) e acondicionado em tubo de vidro apropriado. Todas as análises de caracterização foram realizadas em meio aprótico (DMSO) usando como eletrólito suporte solução 0,1 mol L⁻¹ LiClO₄. Antes de cada medida a solução foi purgada com nitrogênio (99,999%) por 5 minutos, então o fluxo do gás era cessado e a medida eletroquímica realizada.

3.6.1 Aplicação Eletroanalítica

As pastas de carbono modificadas e não modificadas foram preparadas conforme descrito na literatura (SHAHROKHIAN; ZARE-MEHRJARDI, 2007). O eletrodo de pasta de carbono não modificado (EPC) foi confeccionado pela mistura de pó de grafite (Sigma-Aldrich) e óleo mineral (SpecSol) na proporção 75:25 (m m^{-1}), misturada manualmente em almofariz e pistilo de porcelana por um período aproximado de 30 minutos, até obtenção de uma pasta homogênea. Em seguida, a mistura/pasta é compactada na ponta de uma seringa plástica de 1 mL, bico *luer slip*, utilizando um fio de cobre (6 mm) previamente preparado com uma das extremidades revestidas por pasta grafite/araldite na proporção 80:20 (m m^{-1}), como êmbolo e contato elétrico (Figura 3.1). Além de fornecer contato elétrico, a haste de cobre tem a função de pressionar a pasta para que a superfície possa ser renovada. Esta renovação da superfície do eletrodo é realizada por abrasão, usualmente friccionando-o em uma folha de papel vegetal limpa.

O eletrodo de pasta de carbono modificado (EPCM) foi preparado misturando-se a pasta não modificada com o composto de coordenação de interesse (2-4%, m m^{-1}), dissolvendo-os em metanol e mantendo sob agitação até completa evaporação do solvente, em sequência a pasta modificada é compactada e usada da mesma maneira que no eletrodo não modificado (Figura 3.1). A célula eletroquímica era composta por um conjunto de três eletrodos, sendo o eletrodo de trabalho o EPC ou EPCM, eletrodo auxiliar mina de grafite e eletrodo de referência Ag/AgCl (KCl sat.). Todas as medidas foram realizadas em meio aquoso, usando tampão Britton-Robinson 0,1 mol L⁻¹. O volume da célula utilizada foi de 5 mL

Figura 3.1 – Ilustração do eletrodo de pasta de carbono (modificado ou não modificado).

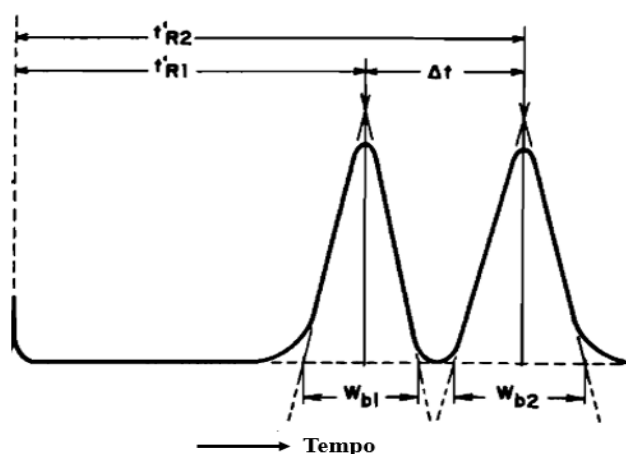


Fonte: autora, 2020.

Para avaliar a influência de alguns parâmetros na produção do EPCM e otimização das medidas, um planejamento experimental foi implementado. As condições foram abordadas por um planejamento fracionário 2⁴⁻¹, envolvendo percentual do complexo (2-4%, m m^{-1}), parâmetros da Voltametria de Onda Quadrada, como frequência (25-75 Hz)

e amplitude de pulso (25-75 mV), além do pH da solução tampão Britton-Robinson 0,1 mol L⁻¹ (5 a 7). Como resposta, a separação dos picos foi avaliada em termos de resolução (R_s) em uma abordagem similar ao empregado para picos cromatográficos, que é calculada pela razão entre a separação dos picos adjacentes e sua largura média na base, conforme a equação $R_s = 2 \Delta t / w_1 + w_2$ (Figura 3.2) (POOLE, 2003).

Figura 3.2 – Ilustração dos parâmetros usados para calcular a resolução entre dois picos vizinhos.



Fonte: adaptado de Poole (2003).

A limpeza das vidrarias usadas nos experimentos eletroquímicos foi realizada pela imersão em solução alcalina de permanganato de potássio (KMnO_4) por aproximadamente 12 horas. Então, ao cabo desse período, o excesso da solução de $\text{KMnO}_4/\text{NaOH}$ era removido e os materiais eram tratados com solução piranha ($\text{H}_2\text{SO}_4:\text{H}_2\text{O}_2/3:1$) diluída. Logo após, procedia-se o enxague abundante com água ultrapura (*Millipore Milli-Q* 18,2 M Ω cm) e, por fim, secagem em estufa.

3.6.2 Técnicas Voltamétricas

Na Tabela 3.1 estão sumarizados os parâmetros das técnicas voltamétricas usadas na caracterização dos processos redox das moléculas aqui estudadas e na proposição da metodologia eletroanalítica a partir da modificação eletródica pelo complexo.

Tabela 3.1 – Experimentos voltamétricos realizados e respectivos parâmetros aplicados.

Tipo de voltametria	Parâmetros	Intervalo de potencial
Cíclica	$v = 100 \text{ mV s}^{-1}$ (para estudo do perfil voltamétrico e identificação dos principais processos) $v = 400 \text{ mV s}^{-1}$ (30 varreduras para condicionamento do eletrodo de carbono vítreo) $5 \leq v \leq 1150 \text{ mV s}^{-1}$ (para estudos de velocidade de varredura em meio não aquoso)	$0,0 \text{ V à } 1,3 \text{ V}$ $1,3 \text{ V à } -2,5 \text{ V}$ (versus $\text{Ag/Ag}^+ 0,01\text{M}$) $E_i = E_f = -0,5 \text{ V}$ $E_v = 1,3 \text{ V}$ (versus $\text{Ag/Ag}^+ 0,01\text{M}$)
Onda Quadrada	$6 \leq f \leq 228 \text{ s}^{-1}$ $a = 70 \text{ mV}$ $\Delta E_s = 5 \text{ mV}$ (para estudos de velocidade de varredura em meio não aquoso) $f = 25 \text{ ou } 75 \text{ s}^{-1}$ $a = 25 \text{ ou } 75 \text{ mV}$ $\Delta E_s = 5 \text{ mV}$ (planejamento experimental para otimização da detecção simultânea de AA e DA com EPCM)	$0,0 \text{ V à } 1,3 \text{ V}$ $1,3 \text{ V à } 0,0 \text{ V}$ (versus $\text{Ag/Ag}^+ 0,01\text{M}$) $-0,2 \text{ V à } 1,0 \text{ V}$ (versus Ag/AgCl KCl sat.)

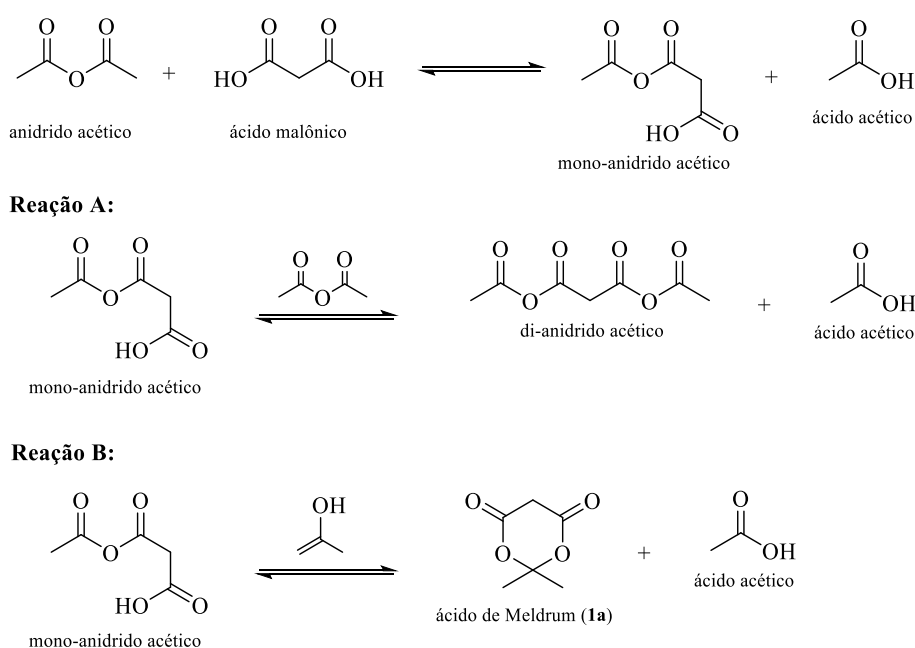
Fonte: autora, 2020.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 Síntese dos ligantes melofen

O ácido de Meldrum (**1a**), matéria-prima para síntese dos compostos de interesse deste trabalho, foi preparado conforme protocolo sintético descrito na literatura (DAVIDSON; BERNHARD, 1948), no qual é realizada a condensação do ácido malônico e acetona em anidrido acético na presença de quantidade catalítica de ácido sulfúrico. No Esquema 4.1, são apresentadas prováveis rotas reacionais durante a síntese do ácido de Meldrum.

Esquema 4.1 – Prováveis rotas reacionais que ocorrem na síntese do ácido de Meldrum. Reação A: rota competitiva típica do sistema. Rota B: rota de interesse.

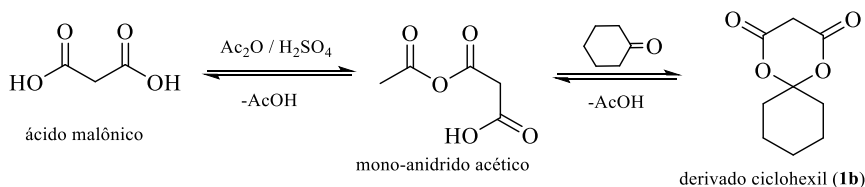


Fonte: adaptado de Relenyi; Wallick; Streit (1986).

Para a síntese de **1a**, estima-se que quantidades equimolares de anidrido acético e ácido malônico reajam de modo a formar uma molécula intermediária, que é um mono-anidrido acético do ácido malônico. Este intermediário, uma vez formado, poderá seguir duas rotas independentes, sendo: (a) reagir com outro equivalente de anidrido acético para formar um di-anidrido acético ou (b) reagir com a forma enólica da acetona (tautômero) de modo a formar o ácido de Meldrum. É claro que o melhoramento do rendimento da síntese ocorre com o favorecimento da Reação B em detrimento à rota competitiva de formação do di-anidrido acético na Reação A (RELENYI; WALLICK; STREIT, 1986). Esta reação possui certa generalidade e, portanto, a síntese de análogos do **1a** pela substituição da acetona por outras cetonas tem sido bem-sucedida. Neste sentido, seu

derivado ciclohexil (**1b**) pode ser obtido a partir da reação de condensação entre a ciclohexanona e o ácido malônico (JIANG *et al.*, 2007), conforme esquema simplificado abaixo.

Esquema 4.2 – Esquema simplificado da síntese do derivado ciclohexil do **1a**.

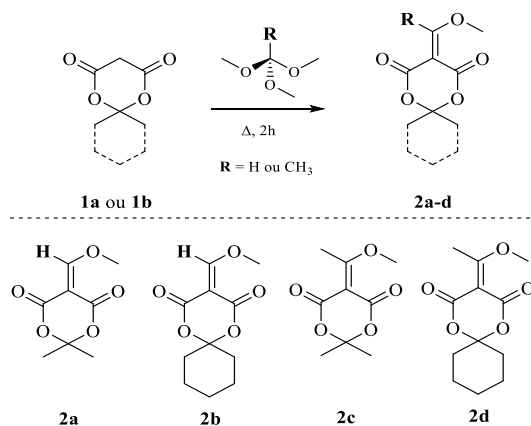


Fonte: adaptado de Jiang *et al.* (2007).

Neste trabalho, os rendimentos químicos percentuais obtidos nas sínteses de **1a** e **1b** foram 32% e 50%, respectivamente. A pureza das amostras foi confirmada por meio da temperatura de fusão, cujos resultados são coerentes com os dados descritos na literatura que compreendiam a faixa entre 88-94°C para **1a** e 90-95°C para **1b** (DAVIDSON; BERNHARD, 1948; JIANG *et al.*, 2007).

As possibilidades de derivatização do **1a** e seus análogos têm sido exploradas na literatura na preparação de derivados 5-metoximetilênicos em virtude da possibilidade de sua exploração como aceptores de Michael (GRAF *et al.*, 2002; IVANOV, 2008; MONTALBAN *et al.*, 2010). Neste sentido, estudamos quatro derivados 5-metoximetilênicos do ácido de Meldrum, cuja obtenção foi relativa à reação de **1a** ou **1b** com trimetilortoformato – TMOF ou trimetilortoacetato – TMOA com o intuito de obter *in situ* os diésteres α,β -insaturados **2a-d** (Esquema 4.3).

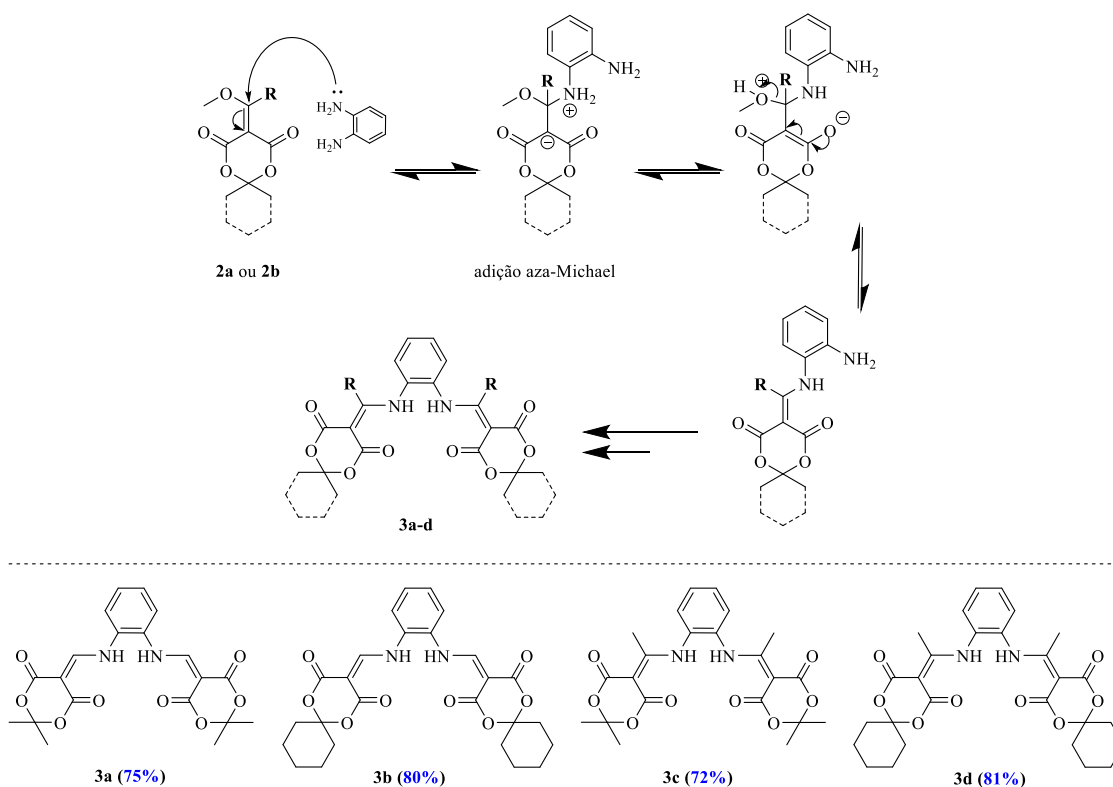
Esquema 4.3 – Rota de formação de derivados 5-metoximetilênicos do ácido de Meldrum.



Fonte: autora, 2020.

Estes compostos carbonílicos α,β -insaturados como aceptores de Michael são espécies eletrofílicas, assim o carbono ligado ao grupo metoxilo (-O-CH₃) é passível de sofrer um ataque de agente nucleófilo como, por exemplo, uma amina ou diamina em uma reação dita do tipo aza-Michael. Neste viés, compostos 5-metoximetilênicos **2a-d** podem ser empregados como intermediários na síntese dos derivados diaminometilênicos, moléculas de interesse neste trabalho, conforme descrito adiante.

As sínteses dos ligantes melofen foram realizadas conforme adaptação do protocolo sintético descrito na literatura (MONTALBAN *et al.*, 2010). Estudos prévios realizados no grupo de pesquisa com o intuito de torná-lo operacionalmente mais prático e eficiente, avaliaram os efeitos de variáveis importantes como tempo reacional, sequência de adição de reagentes, eliminação do ortoéster (TMOA e TMOF) anterior à adição da diamina e, além disso, métodos mais simples de purificação dos produtos de interesse (LIMA, 2013; SANTANA, 2020). Com base nos direcionamentos fornecidos por estes ensaios, as sínteses partiram do **1a** ou de seu análogo ciclohexil **1b** e o ortotoéster adequado TMOF ou TMOA (reagente/solvente) sob refluxo de modo a formar os intermediários, derivados 5-metoximetilênicos do ácido de Meldrum **2a-b** e os derivados 5-metoxietilidenos do ácido de Meldrum **2c-d**. Com os aceptores de Michael formados em mãos, o próximo passo da síntese envolveu a reação destes com a diamina precursora, neste caso a *o*-fenilenodiamina, sendo o sistema mantido em refluxo. Estas reações foram monitoradas por CCD em sílica eluída em CHCl₃:MeOH (95:5) e o isolamento do produto de interesse foi realizado por filtração simples seguida de purificação por lavagem com éter etílico. A formação dos derivados diaminometilênicos do ácido de Meldrum **3a-b** e dos derivados diaminoetilidênicos do ácido de Meldrum **3c-d**, por sua vez, pode ser racionalizada como uma cascata reacional envolvendo um aza-Michael intermolecular seguida da eliminação de metanol intramolecular. O Esquema 4.4 sugere um possível mecanismo para a formação destes ligantes.

Esquema 4.46 – Mecanismo provável para a formação dos ligantes melofen **3a-d**.

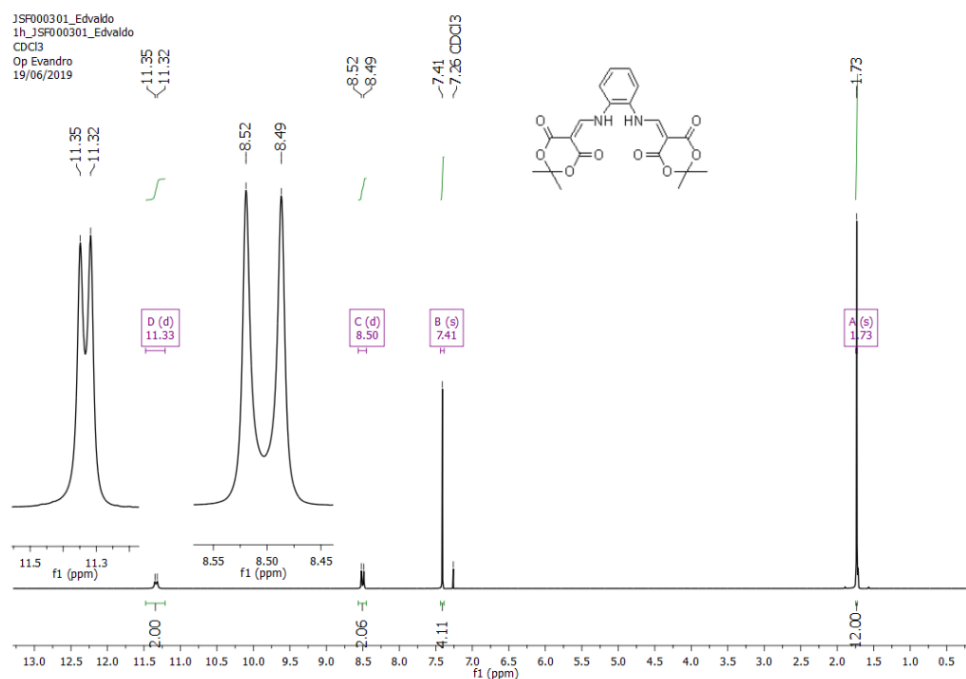
Fonte: adaptado de Santana (2020).

Os ligantes do tipo melofen **3a-d** são moléculas já relatadas na literatura e, portanto, podem ser caracterizadas por comparação direta de dados espectrais (RMN $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ e IV) obtidos com aqueles já descritos (GRAF *et al.*, 2002; LARSEN; ULVEN, 2011; LIMA, 2013; MONTALBAN *et al.*, 2010; SAMPAIO, 2013; SANTANA, 2020). Os espectros de RMN de ^1H para os ligantes **3a-b** apresentaram um conjunto de sinais que são consistentes com a estrutura proposta. Os sinais observados em δ 11,35 (*d*, 2H, J = 13,6 Hz) para (**3a**) e δ 11,33 (*d*, 2H, J = 13,6 Hz) para (**3b**), ambos integrando para dois hidrogênios, é característico de hidrogênio da porção enamina nestas estruturas em acoplamento com um hidrogênio olefínico vicinal de cada lado das estruturas **3a-b**. Somado a isso, os sinais observados em δ 8,52 (*d*, 2H, J = 17,5 Hz) para (**3a**) e em δ 8,49 (*d*, 2H, J = 13,6 Hz) para (**3b**), ambos integrando para dois hidrogênios, validam a asserção anterior por comprovarem o acoplamento dos hidrogênios olefinicos verificados nas estruturas de **3a-b** com seus respectivos hidrogênios amínicos vicinais. Os multipletos observados em torno de δ 7,41 para (**3a**) e de δ 7,39 para (**3b**), ambos integrando para quatro hidrogênios, são coerentes com os deslocamentos químicos esperados para hidrogênios aromáticos pertencentes a porção referente a *o*-fenilenodiamina precursora

nesta classe de substâncias. O grupo de sinais na região δ 1,99-1,45 (**3b**), são coerentes com os grupos metilenos dos dois anéis do tipo ciclohexil presentes na estrutura (GRAF *et al.*, 2002; MONTALBAN *et al.*, 2010; SAMPAIO, 2013).

Salvo exceção dos sinais referentes aos hidrogênios olefínicos, tal como observado em **3a-b**, os ligantes **3c-d** apresentaram os sinais característicos descritos. Adicionalmente, os singletos observados em δ 2,52 (**3c**) e δ 2,53 (**3d**) integrando para seis hidrogênios, confirmam a presença das duas metilas vinílicas nestas estruturas (LARSEN; ULVEN, 2011) e são consistentes com àqueles observados previamente no grupo de pesquisa (SANTANA, 2020). Dado a semelhança dos deslocamentos químicos observados nos espectros RMN ^1H dos ligantes **3a-d**, na Figura 4.1 é apresentado, de modo representativo, o espectro relativo ao ligante **3a**. Demais espectros podem ser consultados no Apêndice A, pág. 99.

Figura 4.1 – Espectro RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) do ligante **3a**.

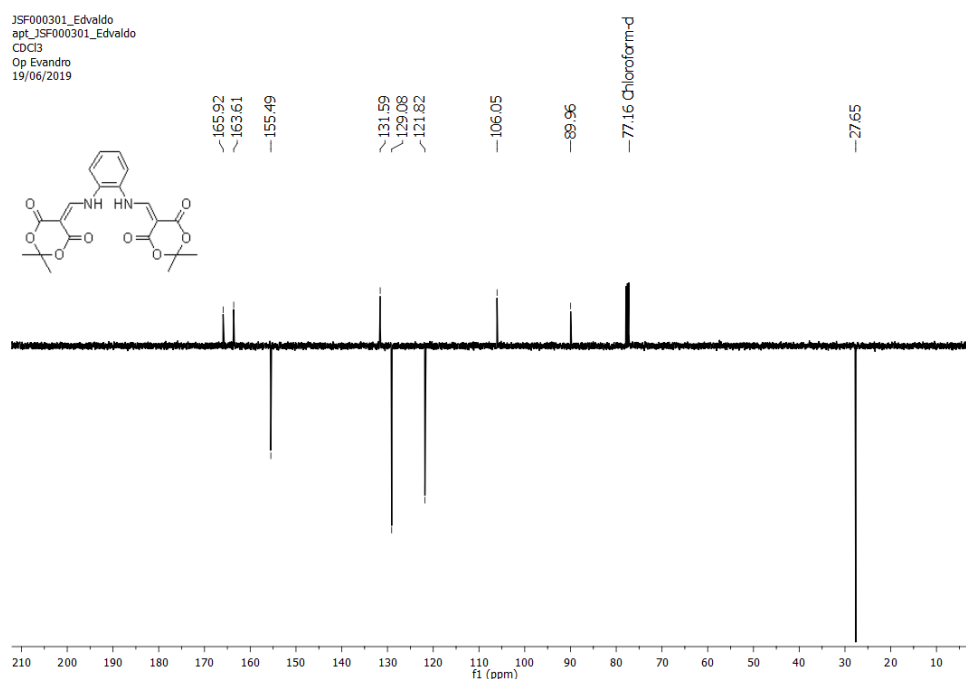


Fonte: autora, 2020.

Os espectros de RMN de ^{13}C para os ligantes **3a-b** também apresentaram um conjunto de sinais que são consistentes com a estrutura proposta. Os sinais δ 165,92 e 163,61 (**3a**) e δ 165,45 e 163,23 (**3b**) confirmam a presença dos carbonos dos grupos carbonilas no anel de Meldrum, podendo o sinal mais protegido ser atribuído ao carbono da carbonila que realiza a ligação de hidrogênio intramolecular e o menos protegido

relacionado a carbonila de éster (SAMPALIO, 2013). Os sinais δ 155,49 (**3a**) e δ 154,76 (**3b**) são consistentes com os carbonos olefínicos, além disso, junto aos sinais δ 131,59, 129,08 e 121,82 (**3a**) e δ 131,26, 128,58 e 121,34 (**3b**) relativos aos carbonos da porção aromática, foram consistentes com a estrutura proposta e estão respaldados pelos dados da literatura (LARSEN; ULVEN, 2011). Adicionalmente, a presença dos sinais δ 36,09, δ 24,39 e δ 22,26 para o ligante (**3b**) confirmam os grupos metílenos dos dois anéis do tipo ciclohexil. No que tange a caracterização dos demais ligantes **3c-d**, os espectros de RMN ^{13}C apresentaram também sinais δ 19,32 (**3c**) e δ 19,62 (**3d**) coerentes com a inserção das metilas vinílicas na estrutura da molécula. Dado a semelhança dos deslocamentos químicos observados nos espectros RMN ^{13}C dos ligantes **3a-d**, na Figura 4.2 é apresentado, de modo representativo, o espectro relativo ao ligante **3a**. Demais espectros podem ser consultados no Apêndice A, pág. 99.

Figura 4.2 – Espectro RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) do ligante **3a**.

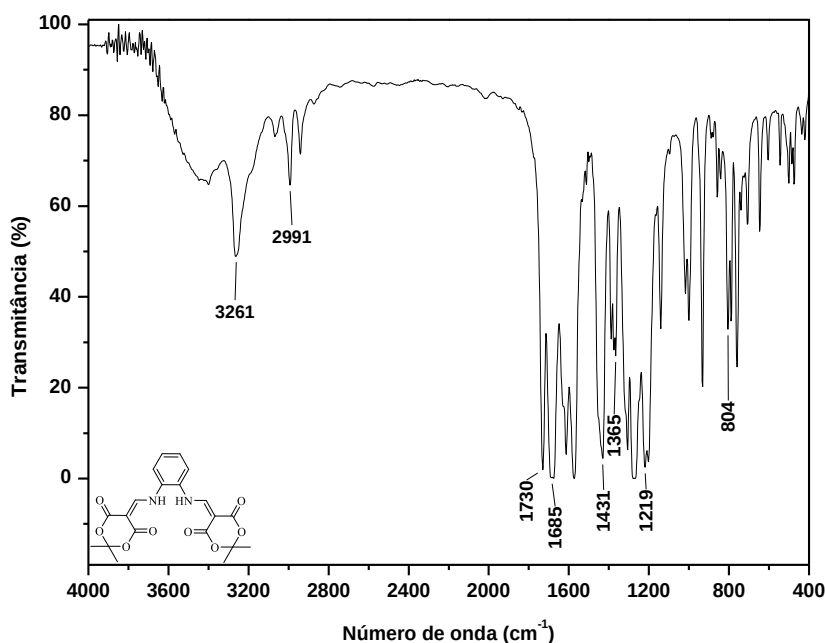


Fonte: autora, 2020.

Com o intuito de validar a autenticidade estrutural dos ligantes **3a-d** obtidos neste trabalho, e de modo a fornecer informações complementares, consideramos prudente submeter as amostras a análise via espectroscopia IV. A análise dos espectros vibracionais dos compostos aqui estudados está limitada as frequências principais associadas aos grupos funcionais destes derivados, oportunizando assim, a identificação das estruturas destes ligantes por analogia as atribuições já relatadas na literatura (GRAF *et al.*, 2002),

bem como por bandas clássicas de IV (SILVERSTEIN; WEBSTER; KIEMLE, 2005). A similaridade estrutural das moléculas é evidenciada nas poucas mudanças no perfil e posição de suas bandas. Dado a semelhança dos sinais nos espectros IV dos ligantes **3a-d**, na Figura 4.3 é apresentado, de modo representativo, o espectro relativo ao ligante **3a**. Demais espectros podem ser consultados no Apêndice B, pág. 102.

Figura 4.3 – Espectro IV (KBr) do ligante **3a**.



Fonte: autora, 2020.

O espectro IV referente ao ligante **3a** (Figura 4.3) exibiu, dentre outras bandas, absorção em 3291 cm⁻¹, bem como em 1730 cm⁻¹ e 1685 cm⁻¹ que são consistentes, respectivamente, aos estiramentos das ligações N-H e C=O no anel de Meldrum, corroborando dados já reportados para moléculas da mesma classe (GRAF *et al.*, 2002; SAMPAIO, 2013). Suplementarmente, as atribuições das bandas relativas aos grupos funcionais característicos destas moléculas (**3a-d**) estão sumarizadas na Tabela 4.1 abaixo.

Tabela 4.1 – Frequências observadas (matriz KBr) para as principais bandas de absorção nos espectros de IV dos ligantes sintetizados **3a-d**. Os valores de número de onda são dados em cm^{-1} .

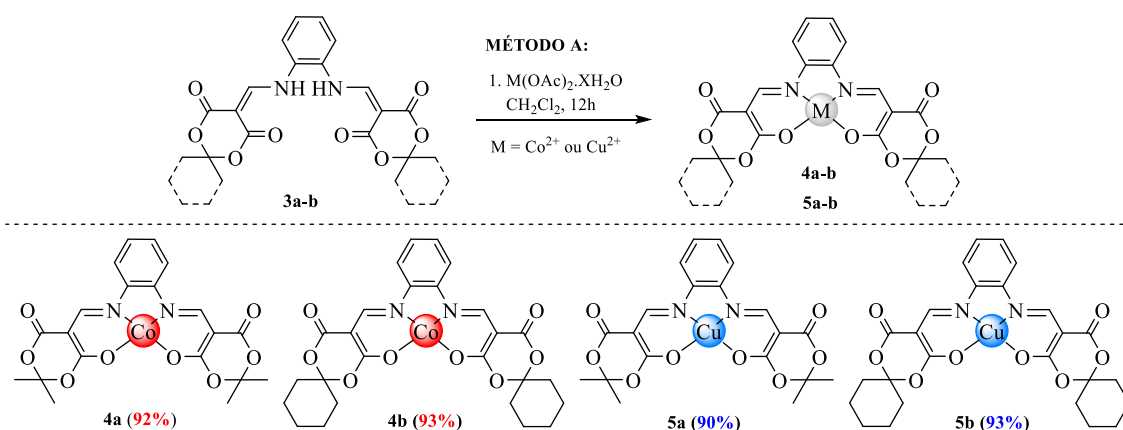
Bandas	3a	3b	3c	3d
$\nu\text{N-H}$	3261	3163	3390	3400
$\nu_{\text{as}}\text{CH}_3$	2991	2943	2997	2940
$\nu\text{C=O}$	1730	1732	1712	1718
$\nu\text{C=O}$	1685	1679	1668	1678
$\delta_{\text{s}}\text{CH}_2 \text{ sp}^3$	1431	1431	1450	1456
$\delta_{\text{s}}\text{CH}_3 \text{ sp}^3$	1365	-	1350	1360
$\nu\text{C-O}$	1219	1219	1209	1230
$\delta_{\text{OOp}}\text{CH}_{(\text{aromático})}$	804	785	804	800

Fonte: autora, 2020.

Para todos os quatro ligantes (**3a-d**) preparados, espectros de IV apresentaram bandas características dos grupos NH e C=O que, juntamente com outras absorções, estão relacionadas às estruturas atribuídas. A análise conjunta destes dados com os de RMN ^1H e ^{13}C permitiu confirmar a formação dos ligantes do tipo melofen **3a-d**.

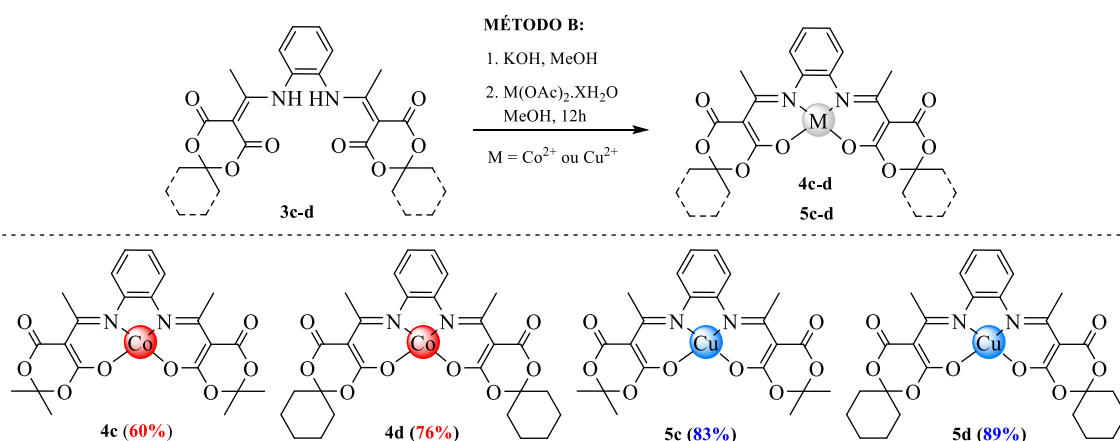
4.2 Estudo da coordenação de Co(II) e Cu(II) aos ligantes melofen

Para a síntese dos compostos de coordenação de Co(II) e Cu(II) foram utilizados os ligantes melofen **3a-d**, previamente sintetizados e caracterizados por métodos físicos. O protocolo sintético aqui adotado traz adaptações àquele relatado por Montalban e colaboradores (2010), que envolvia a reação de quantidades equimolares do ligante e acetato do metal desejado à temperatura ambiente e sob agitação magnética. A principal modificação consistiu na investigação de um solvente que promovesse a reação em tempos exequíveis e que, ao mesmo tempo, proporcionasse maior praticidade na etapa de purificação. Neste sentido, após estudo sobre um conjunto de solventes, o uso de CH_2Cl_2 como solvente para a etapa de metalação/coordenação mostrou-se bastante vantajoso porque ao contrário dos ligantes que são solúveis neste meio os complexos nele formados não o são. Sendo assim, os complexos do tipo melofen de Co(II) e Cu(II) na medida em que são formados precipitam formando um “corpo de fundo” no meio reacional. A decantação da solução sobrenadante e/ou simples filtração, seguida de trituração do sólido resultante com solvente adequado forneceu os compostos de coordenação de interesse **4a**, **4b**, **5a** e **5b** com pureza adequada para realização da etapa de caracterização espectroscópica e estudos eletroquímicos. No Esquema 4.5 é apresentada, de modo representativo, a rota sintética simplificada de coordenação dos ligantes **3a** e **3b**.

Esquema 4.5 – Rota de síntica simplificada de formação dos complexos **4a**, **4b**, **5a** e **5b**.

Fonte: autora, 2020.

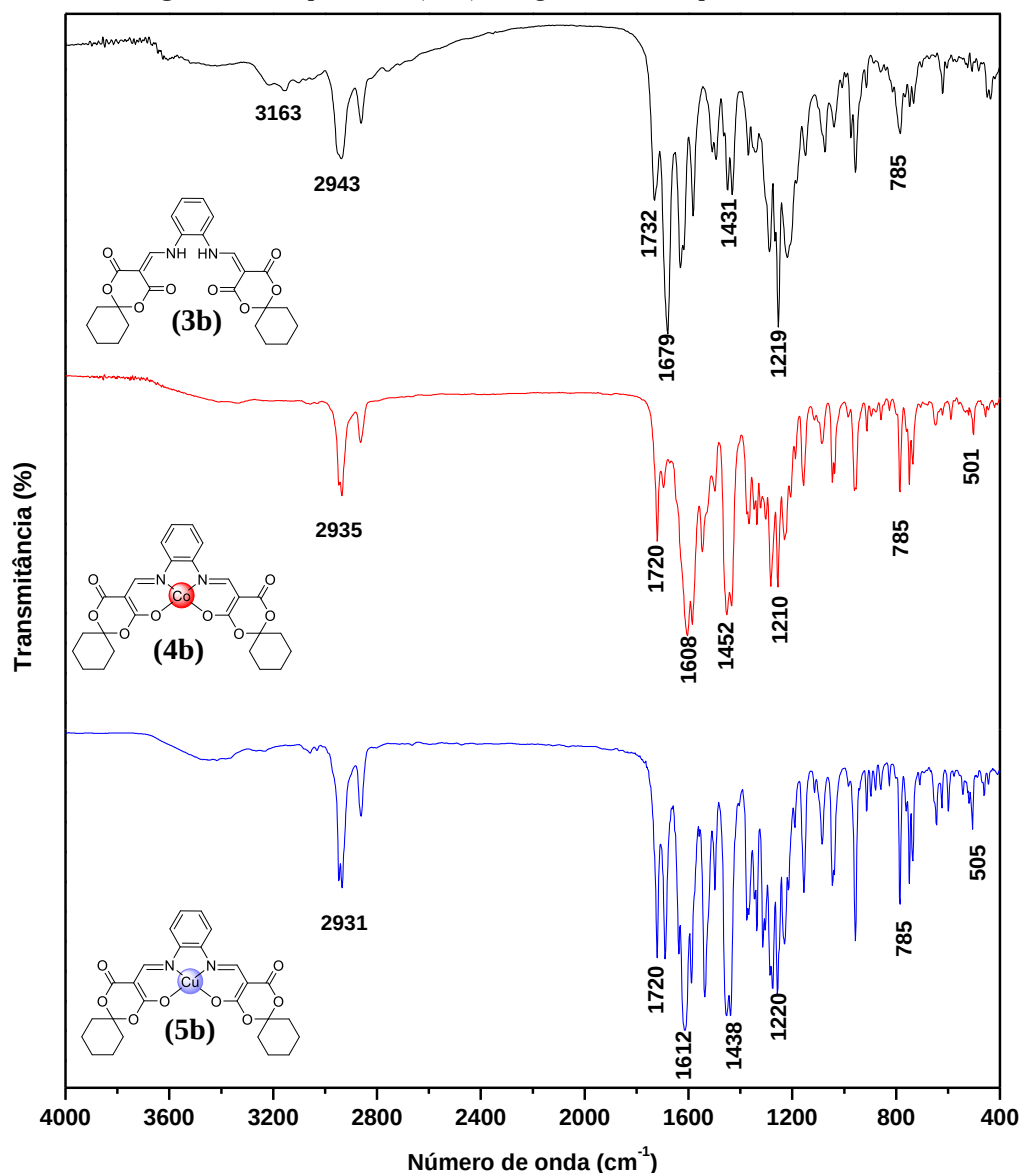
Embora a coordenação de Co(II) e Cu(II) aos ligantes melofen **3a** e **3b** tenha sido bem sucedida resultando nos respectivos complexos **4a-b** e **5a-b**, repetidas tentativas de metalação dos ligantes **3c** e **3d** nestas mesmas condições mostraram-se sempre mal sucedidas. Inspirados na literatura, algumas mudanças nas condições reacionais foram realizadas, tais como uso de sistema em refluxo, excesso molar do metal frente ao ligante, variação da natureza do contra íon do sal de cobalto e cobre (acetato ou cloreto), contudo nenhuma destas variantes promoveram evidências de formação dos complexos. Análises por CCD e espectroscopia de IV indicavam que o ligante permanecia inalterado. A dificuldade associada à metalação destes ligantes (**3c-d**), aparentemente, é motivada pela menor acidez dos hidrogênios amínicos (CLAYDEN; GREEVES; WARREN; WOTHERS, 2000; SHAYGAN *et al.*, 2018). Esta situação foi contornada empregando uma base forte como o KOH (dois equivalentes) para promoção da etapa de desprotonação, seguida da metalação. Ao usar esta estratégia a síntese se mostrou bem sucedida e, similarmente aos demais complexos, estes compostos na medida em que são formados precipitam formando um “corpo de fundo” no meio reacional e, portanto, o isolamento do produto pode ser realizado por filtração simples e sua purificação por trituração do sólido resultante. No Esquema 4.6 é apresentado, de modo representativo, a rota sintética simplificada de coordenação dos ligantes **3c** e **3d**.

Esquema 4.6 – Rota de síntese simplificada de formação dos complexos **4c**, **4d**, **5c** e **5d**.

Fonte: autora, 2020.

Os complexos de Co(II) (**4a-d**) e de Cu(II) (**5a-d**) aqui discutidos são inéditos e foram caracterizados por técnicas espectroscópicas físicas, análise elementar e por meio de técnicas eletroquímicas, conforme detalhado adiante. Os ligantes do tipo melofen, como discutido na seção anterior, são compostos que se caracterizam pela presença de ligações N-H, C=O e C-O, estabelecendo um sistema enaminoéster. A coordenação do ligante ao metal (neste caso, Co(II) ou Cu(II)) está associada a desprotonação da amina secundária (ou amida vinílica) e, em razão disso, a reorganização eletrônica para a formação de uma imina é favorecida, caracterizando o composto como base de Schiff (MONTALBAN *et al.*, 2010). De fato, as bandas IV características dos ligantes mudaram juntamente com uma diminuição em suas intensidades após a formação dos complexos e, além disso, os espectros IV dos respectivos complexos exibiram bandas vibracionais características adicionais. Dado a semelhança dos sinais nos espectros IV dos complexos **4a-d** e **5a-d**, na Figura 4.4, são apresentados, de modo representativo, os espectros relativos ao ligante **3b** e aos complexos **4b** e **5b**. Demais espectros podem ser consultados no Apêndice B, pág. 102.

Figura 4.4 – Espectro IV (KBr) do ligante **3b** e complexos **4b** e **5b**.



Fonte: autora, 2020.

Após a complexação com cobalto ou cobre, algumas mudanças nas frequências das bandas no espectro IV dos ligantes podem ser observadas. Sobretudo, nota-se o desaparecimento da banda referente ao estiramento da ligação N-H referente a porção amínica na estrutura do ligante, o que indica a desprotonação do ligante melofen que é ressaltada no surgimento da banda em 1612 cm^{-1} referente ao estiramento da ligação C=N formada na coordenação via nitrogênio e uma nova banda fraca em torno de 500 cm^{-1} relacionada ao estiramento da ligação M-N no sítio N_2O_2 (JIANG *et al.*, 2009; GRAF *et al.*, 2002; SAMPAIO, 2013). Igualmente importante é a ausência de uma segunda banda referente ao estiramento C=O, uma vez que a desprotonação que precede a coordenação do metal oportuniza a ocorrência de um rearranjo eletrônico que resulta na mudança do

grupo funcional do sistema carbonílico (éster) para um sistema enólico (SAMPAIO, 2013). Suplementarmente, as atribuições das bandas relativas aos grupos funcionais característicos destas moléculas (**4a-d** e **5a-d**) estão sumarizadas na Tabela 4.2.

Tabela 2.2 – Frequências observadas (matriz KBr) para as principais bandas de absorção nos espectros de IV dos complexos sintetizados **4a-d** e **5a-d**. Os valores de número de onda são dados em cm^{-1} .

Bandas	4a	4b	4c	4d	5a	5b	5c	5d
$\nu_{\text{as}}\text{CH}_3$	2995	2935	2992	2941	2991	2931	2996	2941
$\nu\text{C=O}$	1702	1720	1710	1710	1712	1720	1705	1705
$\nu\text{C=N}$	1612	1608	1608	1608	1608	1612	1612	1602
$\delta_{\text{s}}\text{CH}_2 \text{ sp}^3$	1435	1452	1410	1409	1440	1438	1449	1409
$\delta_{\text{s}}\text{CH}_3 \text{ sp}^3$	1367	-	1305	1300	1367	-	1367	1305
$\nu\text{C-O}$	1198	1210	1195	1145	1192	1220	1198	1150
$\delta_{\text{Oop}}\text{CH}_{(\text{aromático})}$	790	785	788	788	785	785	784	788
$\nu\text{M-N}$	522	501	522	553	525	505	520	557

Fonte: autora, 2020.

A carga dos complexos sintetizados foram estabelecidas conforme reportado na literatura (GEARY, 1971), por meio de análise condutimétrica. A condutividade molar dos complexos metálicos situa-se na faixa de 2-7 ($\Omega^{-1} \text{ mol}^{-1} \text{ cm}^2$), indicando comportamento de não-eletrólito. Estes resultados sugerem que o estado de oxidação do metal (cobalto ou cobre) seja +2, já que para +3 seria necessário um contra-íon acetato (-1) para garantir a eletroneutralidade juntamente com o diânion melofen (-2). Assume-se, naturalmente, que o DMF seja um solvente suficientemente coordenante para evitar que o contra-íon permaneça coordenado em solução, o que levaria também a um comportamento de não-eletrólito. Contudo, a ausência de bandas características do acetato no espectro de IV dos complexos reforça a sugestão do estado de oxidação do metal como sendo +2. Ademais, embora tenhamos considerado a valia da confirmação estrutural dos ligantes por espectroscopia de RMN, a natureza paramagnética dos complexos de Co(II) e Cu(II) com bases de Schiff formados inviabiliza a investigação (KHORSHIDIFARD *et al.*, 2015; SHAYGAN *et al.*, 2018). Neste sentido, consideramos prudente atestar adicionalmente a atribuição estrutural destes compostos por análise elementar. Os teores de C, H, N calculados e experimentais médios das análises estão compilados na Tabela 4.3 abaixo.

Tabela 4.3 – Teores de C, N, H estimados para os complexos **4a-d** e **5a-d**. Entre parêntese os valores experimentais médios obtidos via análise elementar para cada elemento.

Complexos	Análise Elementar		
	Calculado (Experimental) (%)		
	C	H	N
4a	44,05(43,56)	4,81(4,34)	5,14(4,55)
4b	54,65 (54,89)	4,94(4,98)	4,90(4,84)
4c	47,58(48,00)	5,08(4,90)	5,04(5,66)
4d	56,10(55,64)	5,38(5,72)	4,67(4,58)
5a	50,26(50,26)	3,80(3,94)	5,86(5,86)
5b	54,21(54,60)	4,90(4,81)	4,86(4,86)
5c	48,75(48,70)	4,84 (4,55)	5,17(5,09)
5d	54,06(54,19)	5,51(5,48)	4,50(4,47)

Fonte: autora, 2020.

Os dados experimentais observados a partir deste estudo estão de acordo com a estrutura proposta, indicando que o ligante melofen se coordena aos íons metálicos de Co(II) e Cu(II) na forma enólica na proporção molar de 1:1. As diferenças observadas entre valores experimentais e calculados estão dentro da faixa de erro aceitável (SHEHATA *et al.*, 2014). Ainda assim, apesar dos indícios de que as variações observadas entre os valores calculados e as respostas experimentais podem estar relacionadas a co-cristalização de água ou metanol, essa asserção deverá ser investigada mais adequadamente por meio de técnicas termoanalíticas.

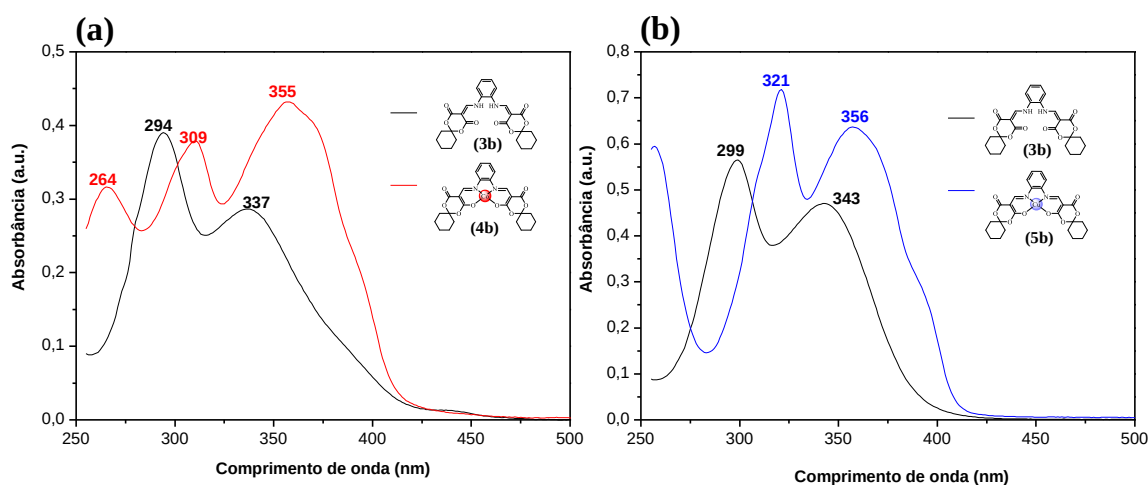
O primeiro e, até então, único estudo espectroscópico de absorção na região do UV-Vis para explorar a natureza eletrônica da classe de ligantes melen/melofen e de seus complexos com Mn(II) foi relatado por Sampaio (2013). Tal qual este trabalho, investigamos o comportamento dos ligantes melofen (**3a-d**) e a existência de variações no perfil espectral após a coordenação com Co(II) e Cu(II). Devido às restrições de solubilidade, os complexos **4a-d** e **5a-d** foram analisados empregando como solvente EtOH e CHCl₃, respectivamente. Em virtude da ocorrência de absorção na região de 200-250 nm em ambos os solventes, todas as amostras foram analisadas na faixa que compreende 255-800 nm.

O espectro UV-Vis dos ligantes melofen (**3a-d**) são caracterizados pela existência de duas bandas de alta energia na região do UV e podem ser atribuídos a as transições $\pi \rightarrow \pi^*$ e $n \rightarrow \pi^*$, que podem estar associadas a porção do anel de Meldrum e a porção enaminoéster nas suas estruturas (SAMPAIO, 2013). A variação estrutural relacionada a

presença do sistema espirociclo ciclohexil e ácido de Meldrum nos exemplos de **3b-3d** e **3a-3c** demonstrou não interferir significativamente no perfil espectral.

A diferença observada entre o ligante na forma de base livre e após coordenação é evidenciada no deslocamento batocrômico nas bandas e estão em linha com as observações anteriores Sampaio (2013), atribuindo-se comportamento à diminuição do *gap* energético entre os orbitais ligante e antiligante envolvidos nas transições. Essa asserção também é coerente com o observado para o sistema análogo salen, onde a coordenação com íons metálicos leva a um aumento na conjugação da molécula (ZHANG *et al.*, 2003). Contudo, em **4a-b** uma absorção adicional em torno de 260 nm foi evidenciada, que é consistente com os resultados descritos por Sampaio (2013) para moléculas da mesma classe em EtOH. De fato, um aumento na polaridade do solvente promove frequentemente deslocamentos da banda para comprimentos de onda maiores (efeito batocrômico) se a transição associada é do tipo $\pi \rightarrow \pi^*$. As absorptividades molares calculadas a partir de medidas em soluções com concentrações variando na faixa 5-25 $\mu\text{mol L}^{-1}$ para as amostras exibiram valores da ordem de $10^4 \text{ L mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ indicando transições permitidas por spin, sendo consistentes com transições $\pi \rightarrow \pi^*$ e $n \rightarrow \pi^*$ (HARRIS; BERTOLUCCI, 1978). Dado a semelhança do perfil espectral para os demais compostos, nas Figuras 4.5(a) e 4.5(b), são apresentados para fins de comparativos os espectros relativos ao ligante **3b** e complexos **4b** e **5b**. Demais espectros e curvas para determinação da absorptividade molar para as principais bandas podem ser consultados no Apêndice C, pág. 107.

Figura 4.5 – Espectro de absorção UV-Vis do ligante **3b** e (a) complexo **4b** (25 $\mu\text{mol L}^{-1}$) em EtOH e (b) complexo **5b** (25 $\mu\text{mol L}^{-1}$) em CHCl_3 .

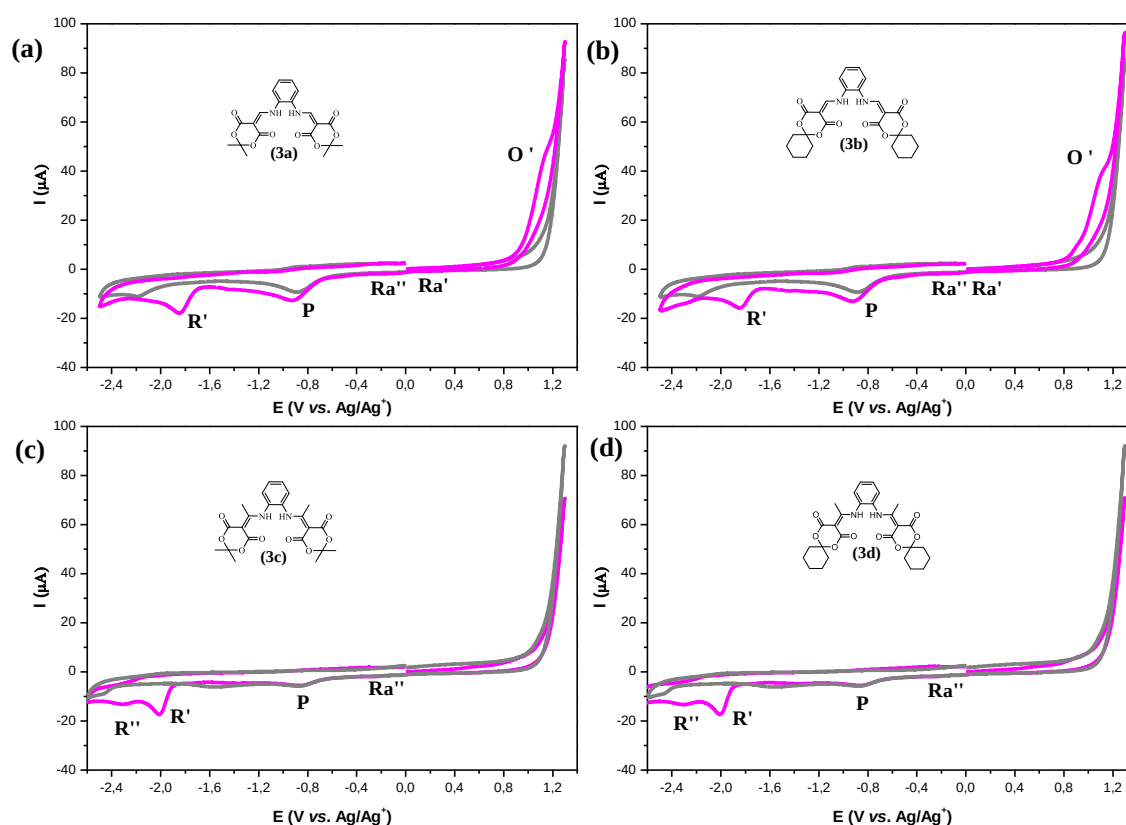


Fonte: autora, 2020.

4.3 Estudo eletroquímico dos melofen e seus complexos com Co(II) e Cu(II)

O comportamento eletroquímico dos ligantes melofen e seus complexos foram investigados empregando uma solução 0,1 mol L⁻¹ de LiClO₄ em meio aprótico (DMSO) e carbono vítreo como eletrodo de trabalho. A princípio, uma avaliação do comportamento voltamétrico dos ligantes e complexos no eletrólito-suporte foi realizada por VC, mediante a aplicação de uma janela de potencial de -2,5 V a 1,3 V vs. Ag/Ag⁺ (faixa de trabalho máxima encontrada nessas condições), aonde a varredura de potencial iniciava em 0,0 V, varrendo os potenciais positivos primeiro. O intuito dessas primeiras medidas era reconhecer os principais processos a serem investigados, assim como identificar os contrastes entre o perfil do ligante na forma de base livre e após metalação. Na Figura 4.6, são apresentados os voltamogramas cíclicos para os quatro ligantes (**3a-d**).

Figura 4.6 – Voltamogramas cíclicos das soluções do eletrólito suporte (cinza) e 1,0 mmol L⁻¹ do ligante (magenta) (a) **3a**, (b) **3b**, (c) **3c** e (d) **3d**. $v = 100 \text{ mV s}^{-1}$.



Fonte: autora, 2020.

Na Figura 4.6, nota-se a existência de um processo catódico (**P**) comum ao eletrólito-suporte, observado próximo a -1,0 V vs. Ag/Ag⁺, que está associado à redução de oxigênio em 0,1 mol L⁻¹ LiClO₄ (DMSO) (BELOVA *et al.*, 2017; HOQUE, 2013).

Apesar da purga de N₂ por 5-10 minutos que antecede as medidas, ainda é possível a observação sutil do pico. Contudo, como esta característica do sistema não interfere de modo significativo na caracterização dos compostos, prosseguiu-se com o estudo. Os processos redox observados para cada ligante são elencados na Tabela 4.4.

Tabela 4.4 – Resumo dos processos redox para os ligantes **3a-d**.

Ligante	E (vs. Ag/Ag ⁺)				
	O'	R_a'	R_a''	R'	R''
3a	1,09	0,31	-0,09	-1,76	-
3b	1,03	0,30	-0,08	-1,83	-
3c	-	-	-0,24	-1,96	-2,25
3d	-	-	-0,25	-1,98	-2,26

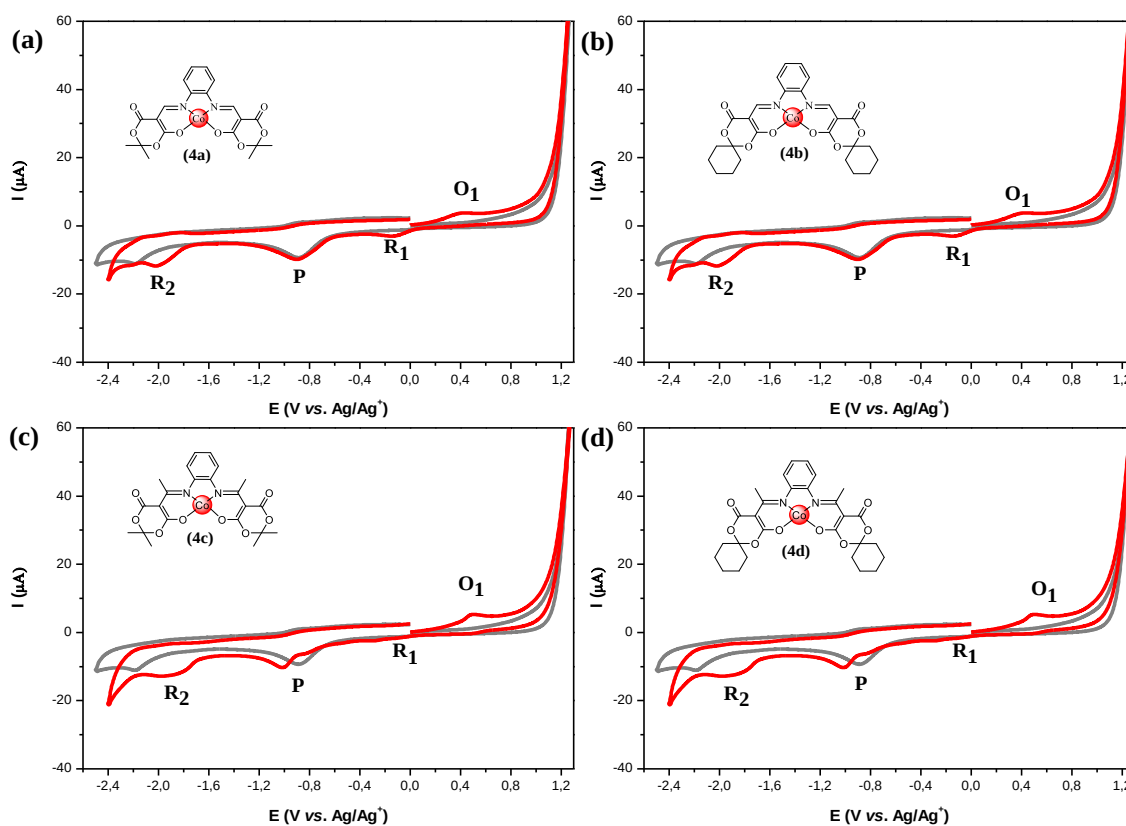
Fonte: autora, 2020.

Nos voltamogramas para os ligantes **3a-b** observam-se dois picos principais, um anódico (**O'**) e outro catódico (**R'**) em 1,09 V e -1,76 V vs. Ag/Ag⁺ para **3a** e 1,03 V e -1,83 V vs. Ag/Ag⁺ para **3b**, respectivamente, indicando que a variação estrutural relacionada à presença do sistema espirociclo ciclohexil pouco interfere no comportamento redox da molécula. Além disso, dois processos catódicos (**R_a'** e **R_a''**) em potenciais próximos de zero e baixas intensidades de corrente são verificados (uma abordagem mais adequada para avaliação destes processos será apresentada mais adiante). Contudo, nos ligantes **3c-d**, cujo grupo metil substitui o hidrogênio, nenhuma oxidação é observada. A inserção das metilas vinílicas na estrutura da molécula provoca esta mudança de comportamento indicando que o processo de oxidação (**O'**) observado em **3a-b** ocorre no carbono aromático ligado ao nitrogênio. Por outro lado, nos ligantes **3c** e **3d**, observa-se a ocorrência de três processos catódicos (**R_a''**, **R'** e **R''**) em -0,24, -1,96 V e -2,25 V vs. Ag/Ag⁺ para **3c** e -0,25, -1,98 V e -2,26 V vs. Ag/Ag⁺ para **3d**, respectivamente. Além disso, a comparação do E_p referente aos processos catódicos (**R_a''**) e (**R'**) comum aos ligantes **3a-d** reflete que, aparentemente, o grupo metil dificulta a sua ocorrência, deslocando-os para potenciais mais negativos. Ao que tudo indica, todos os processos redox observados nestes ensaios possuem caráter irreversível.

Com essa mesma conduta, avaliou-se o perfil voltamétrico cíclico dos complexos com Co(II) **4a-d**. Os perfis voltamétricos cíclicos desses compostos podem ser examinados na Figura 4.7. Após a metalização, mudanças no comportamento redox caracterizam-se, sobretudo, pelo desaparecimento do processo de oxidação (**O'**)

observado nos ligantes **3a-b** e diminuição de intensidade de corrente dos processos catódicos observados em **3a-d**, provocando ausência da definição no segundo processo de redução (**R''**) constatado em **3c-d**. Essa diferença, aparentemente se deve a reorganização eletrônica ocasionada pela entrada da espécie metálica no sítio tetradentado N_2O_2 . Essa observação sugere uma relação estreita entre regiões da esfera de coordenação e os processos redox dos compostos. Os processos redox observados para cada complexo são elencados na Tabela 4.5.

Figura 4.7 – Voltamogramas cíclicos das soluções do eletrólito suporte (cinza) e 1,0 mmol L⁻¹ do complexo com Co(II) (vermelho) (a) **4a**, (b) **4b**, (c) **4c** e (d) **4d**. $v = 100 \text{ mV s}^{-1}$.



Fonte: autora, 2020.

Tabela 4.5 – Resumo dos processos redox para os complexos **4a-d**.

Complexo	E (vs. Ag/Ag ⁺)		
	O ₁	R ₁	R ₂
4a	0,41	-0,15	-1,96
4b	0,39	-0,13	-1,94
4c	0,49	-0,25	-1,89
4d	0,49	-0,26	-1,90

Fonte: autora, 2020.

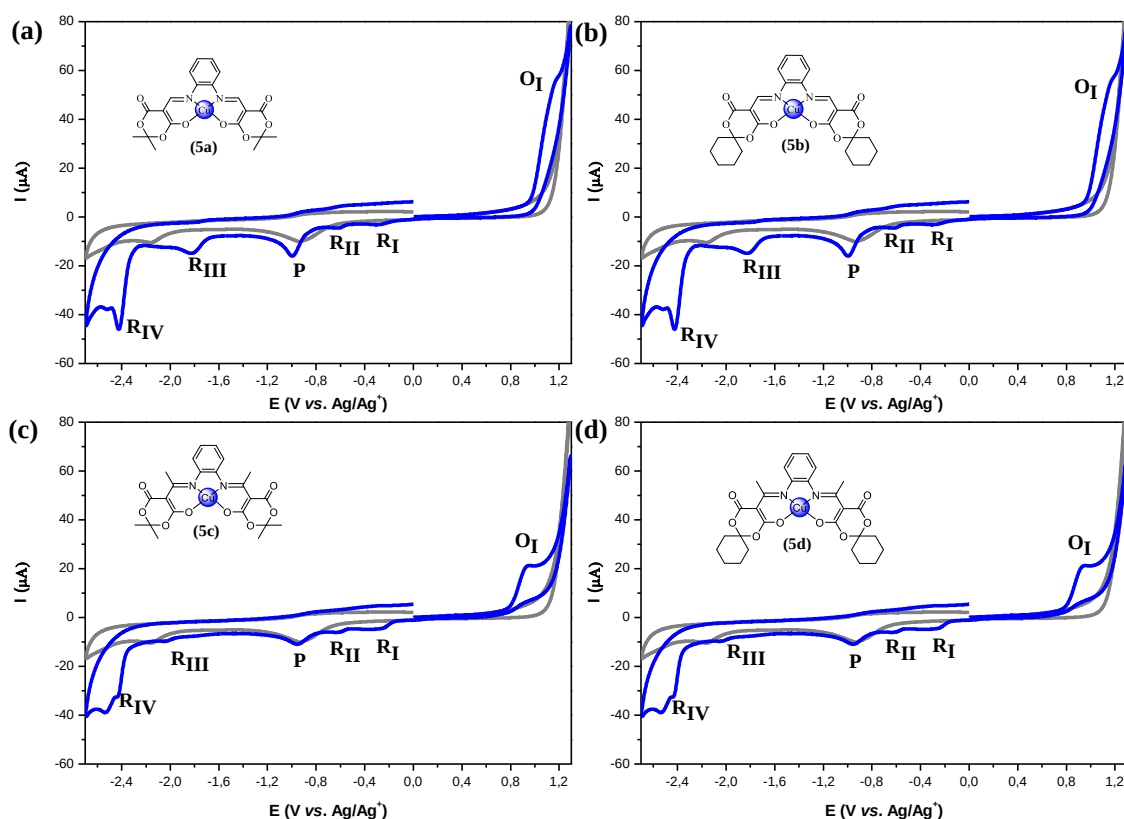
A similaridade entre os perfis voltamétricos exibidos nos quatro complexos com Co(II) **4a-d** sugere que as variações estruturais dos ligantes **3a-d** que lhe dão origem não influenciam significativamente nos processos redox que ocorrem após a metalação. A mudança evidenciada entre os ligantes **3a-b** e seus complexos **4a-b**, pela ausência do processo anódico **O'** observado em **3a-b** na forma de base livre, aparentemente, está relacionada a coordenação do cobalto no sistema tetradentado $[N_2O_2]^{-2}$. Essa asserção é coerente com o observado por Rodrigues (2014) para compostos desta mesma classe. Nos quatro complexos com Co(II) (**4a-d**) verifica-se o surgimento de dois picos principais: (i) um processo de oxidação (**O₁**) em 0,41 V vs. Ag/Ag⁺ para **4a**, 0,39 V vs. Ag/Ag⁺ para **4b**, 0,49 V vs. Ag/Ag⁺ para **4c** e 0,49 V vs. Ag/Ag⁺ para **4d**; (ii) uma redução (**R₁**) em -0,15 V vs. Ag/Ag⁺ para **4a**, -0,13 V vs. Ag/Ag⁺ para **4b**, -0,25 V vs. Ag/Ag⁺ para **4c** e -0,26 V vs. Ag/Ag⁺ para **4d**. O processo **R₁** sofre supressão nos complexos **4c-d** e ocorre em baixa intensidade nestas condições de análise (uma abordagem mais adequada para avaliação deste processo será apresentada mais adiante). De acordo com a literatura, em sistemas análogos, o sinal em potenciais próximos a 0,5 V está associado a oxidação da espécie metálica no centro de coordenação, isto é, Co(II)/Co(III) (BURIEZ; MORETTO; UGO, 2006; BUTTRY; ANSON, 1983; KOCHER *et al.*, 2012; NOVOZHILOVA *et al.*, 2018). O sinal na varredura reversa (**R₁**), que é abordado apropriadamente no próximo tópico, possivelmente está associado ao processo **R_a'** observado nos ligantes **3a-d**.

O segundo processo de redução (**R₂**) nestes complexos é caracterizado por ser um pico muito largo e, por estar na mesma região de potencial, provavelmente está associado ao ligante. Observa-se também a ocorrência de deslocamento de potencial dos picos **R₂** para potenciais mais negativos para os complexos **4a** e **4b** em relação ao mesmo processo em **3a** e **3b** (pico **R'**), que pode ser devido a presença do metal quelado no centro N_2O_2 . A influência do centro metálico também é observada nos voltamogramas dos complexos **4c** e **4d**, onde os processos **R'** e **R''** dos ligantes **3c-d** se sobrepõem formando um único e largo pico **R₂**. Em relação ao deslocamento de **O₁** para potenciais mais positivos nos complexos **4c** e **4d**, um comportamento similar foi observado para outras bases de Schiff clássicas, onde cadeias carbônicas e outras substituições próximas ao centro de coordenação do ligante influenciavam ligeiramente na posição e intensidade do processos redox (CHIANG *et al.*, 2014; KOCHER *et al.*, 2012; VENKATARAMANAN; KUPPURAJ; RAJAGOPAL, 2005).

Em decorrência dessas observações, a faixa de trabalho para os estudos de caracterização mais detalhados dos complexos **4a-d** foi delimitada à região que compreende seus dois processos principais - 0,5 V a 1,3 V vs. Ag/Ag⁺. Evidentemente, esta restrição está em consonância com a janela de potencial empregada em trabalhos para sistemas análogos como os complexos de Co(II) do tipo base de Schiff (CHIANG *et al.*, 2014; KOCHER *et al.*, 2012).

Assim como para os complexos com Co(II) **4a-d**, as primeiras observações nos perfis voltamétricos dos complexos com Cu(II) **5a-d** evidenciaram contrastes em relação aos perfis dos ligantes na forma do surgimento do pico de oxidação **O_I** e da ausência de definição do segundo processo de redução verificado em **3c-d**. Esses fatos fortalecem a hipótese de envolvimento de regiões próximas ao sítio de coordenação nesses processos. Os perfis voltamétricos cíclicos dos complexos **5a-d** e resumo de seus processos redox podem ser examinados na Figura 4.8 e Tabela 4.6, respectivamente.

Figura 4.8 – Voltamogramas cíclicos das soluções do eletrólito suporte (cinza) e 1,0 mmol L⁻¹ do complexo (azul) com Cu(II) (a) **5a**, (b) **5b**, (c) **5c** e (d) **5d**. $\nu = 100 \text{ mV s}^{-1}$.



Fonte: autora, 2020.

Tabela 4.6 – Resumo dos processos redox para os complexos **5a-d**.

Complexo	E (vs. Ag/Ag ⁺)				
	O _I	R _I	R _{II}	R _{III}	R _{IV}
5a	1,14	-0,25	-0,62	-1,89	-2,41
5b	1,11	-0,23	-0,65	-1,91	-2,40
5c	0,92	-0,25	-0,60	-2,03	-2,42
5d	0,90	-0,24	-0,61	-2,02	-2,43

Fonte: autora, 2020.

Os primeiros voltamogramas relativos aos complexos com Cu(II) **5a-d** caracterizam-se pelo surgimento de cinco processos redox. De acordo com a literatura, em sistemas análogos para complexos de Cu(II) do tipo base de Schiff o pico de oxidação (**O_I**) em potenciais próximos a 0,9 V vs. Ag/Ag⁺ está associado ao processo Cu(II)/Cu(III) (DEUNF *et al.*, 2010; ISSAADI *et al.*, 2005). O sinal na varredura reversa (**R_I**), próximo a -0,2 V vs. Ag/Ag⁺, assim como nos complexos com Co(II) aparenta estar associado ao processo **R_a'** observado nos ligantes **3a-d**. O processo **R_{II}** em potenciais próximos a -0,6 V vs. Ag/Ag⁺ pode ser atribuído a redução Cu(III)/Cu(II). O processo de redução (**R_{III}**) nestes complexos, aparentemente, está associado ao pico **R''** dos ligantes que lhes deram origem e a ocorrência de um ligeiro deslocamento de potencial pode ser justificado devido a presença do metal quelado no centro N₂O₂. Assim como nos complexos de Co(II) **4a-d**, para os complexos de Cu(II) observa-se uma diminuição de intensidade de corrente dos processos catódicos observados em **3a-d**, provocando ausência da definição no segundo processo de redução (**R''**) constatado em **3c-d**. Esta diferença fortalece a ideia da relação estreita entre regiões da esfera de coordenação e os processos redox dos compostos. O pico catódico largo (**R_{IV}**) observado nos quatro complexos em potenciais próximos a -2,4 V vs. Ag/Ag⁺ indica se tratar de dois processos sobrepostos que, possivelmente, estão relacionados à redução de Cu(II)/Cu(I) e Cu(I)/Cu(0), que é coerente com o observado em sistemas análogos (DEUNF *et al.*, 2010).

A semelhança entre os perfis dos complexos **5a-d** é compatível com a observação de que as variações estruturais dos ligantes não promovem mudanças profundas em suas propriedades. Apesar disso, nota-se que a oxidação de Cu(II) à Cu(III) é facilitada nos complexos **5c** e **5d**. Acredita-se que este comportamento é devido à presença do grupamento metila nos ligantes **3c-d**. Conforme discutido, substituições próximas ao centro de coordenação do ligante podem influenciar ligeiramente na posição e intensidade

do processos redox (CHIANG *et al.*, 2014; KOCHER *et al.*, 2012; VENKATARAMANAN; KUPPURAJ; RAJAGOPAL, 2005). Contudo, neste trabalho, uma caracterização mais detalhada dos processos redox dos complexos de Cu(II) **5a-d** não será explorada.

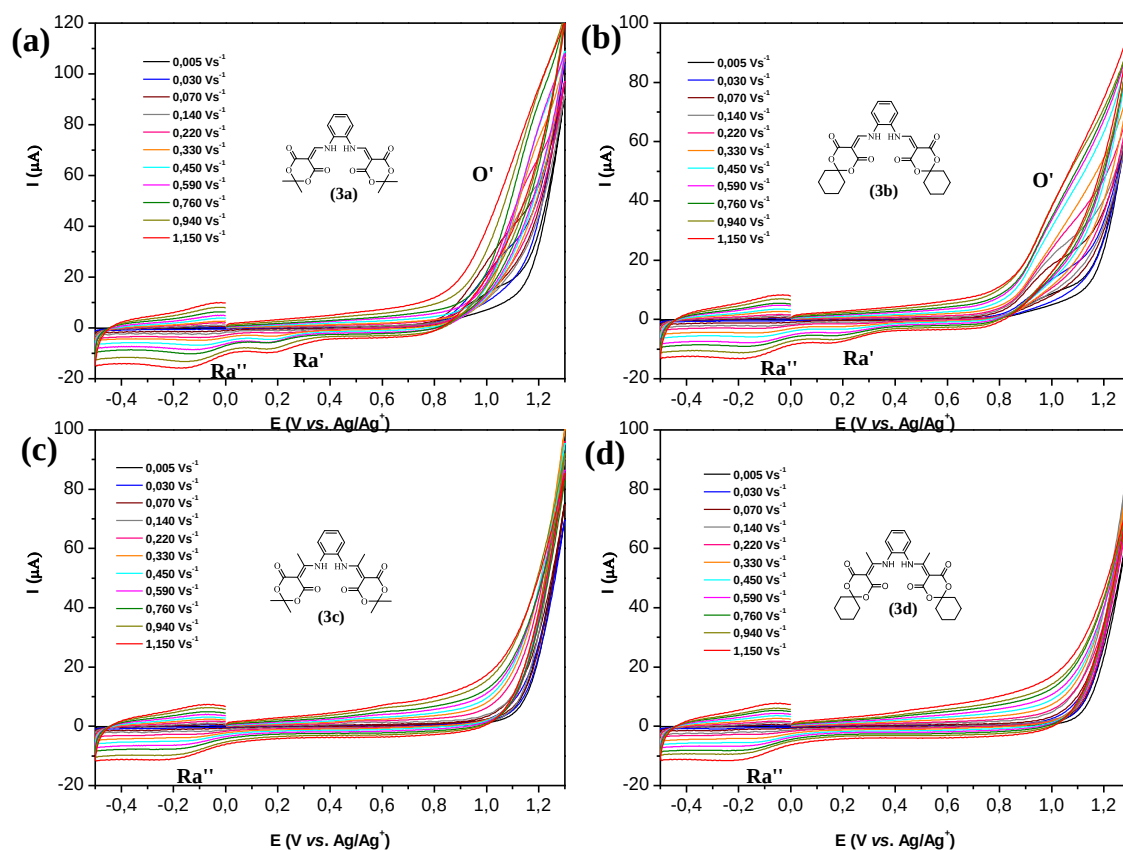
Como o foco deste trabalho reside na exploração de complexos análogos aos clássicos salen/salofen que possam vir a atuar mais eficientemente na detecção de moléculas biologicamente relevantes, é natural que nesta primeira abordagem, discussões mais aprofundadas sejam concentradas ao complexo cujo análogo salofen possua prevalência em aplicações. Assim, os estudos seguintes serão restringidos aos ligantes melofen e seus complexos de Co(II) com o intuito de aprofundar a compreensão acerca da natureza dos processos redox e na modificação eletródica para aplicações eletroanalíticas.

4.3.1 Comportamento eletroquímico dos ligantes do tipo melofen **3a-d**

4.3.1.1 Estudo por Voltametria Cíclica

Com o intuito de obter informações sobre a natureza dos processos redox na superfície do eletrodo de trabalho, a dependência do potencial de pico (E_p) e da corrente de pico (I_p) em função da variação da velocidade de varredura (v) da VC foi investigada na faixa que compreende $0,005 - 1,15 \text{ V s}^{-1}$. Como o objetivo principal do estudo dos ligantes é a confrontação de seus principais processos com os que ocorrem nos complexos com Co(II), restringiremos esta análise a janela de potencial de $-0,5 \text{ V}$ a $1,3 \text{ V}$ vs. Ag/Ag^+ . Este estudo foi concentrado nos produtos gerados ao longo da primeira varredura de potencial, cujos voltamogramas são apresentados na Figura 4.9.

Figura 4.9 – Voltamogramas cíclicos de uma solução 1,0 mmol L⁻¹ do ligante melofen (a) **3a**, (b) **3b**, (c) **3c** e (d) **3d** em LiClO₄ 0,1 mmol L⁻¹ (DMSO) com $v = 0,005 - 1,15 \text{ V s}^{-1}$.

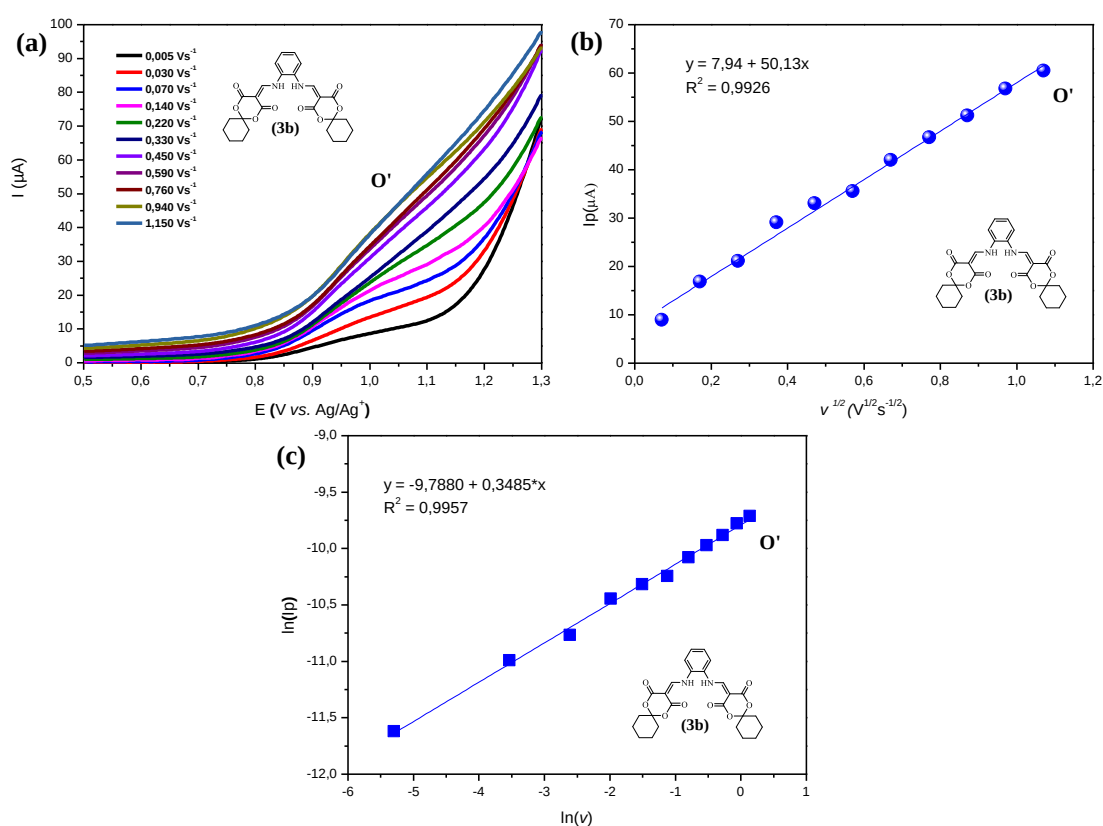


Fonte: autora, 2020.

A semelhança observada no perfil voltamétrico cíclico dos ligantes **3a-b** em diferentes velocidades de varredura (Figura 4.9(a) e 4.9(b)) valida que a variação estrutural relacionada à presença do sistema espirociclo ciclohexil não interfere de modo significativo no comportamento redox da molécula. Esses ligantes (**3a-b**) apresentaram um conjunto de três processos irreversíveis. Um pico largo de oxidação (O') e dois picos de redução (Ra' e Ra''). Considerando-se que os ligantes **3a-b** se apresentam majoritariamente na forma tautomérica enamino-éster e com grupos aminos ligados ao anel aromático orto-dissubstituído, o pico O' pode estar relacionado a mais de um processo oxidativo na janela de potencial estudada, ou seja, à oxidação de um ou ambos os carbonos aromáticos ligados ao nitrogênio, formando uma espécie do tipo cátion radical (H_2L^+). A oxidação de diaminas aromáticas orto-dissubstituídas, sobretudo do tipo o-fenilenodiamina e derivados, é fenômeno já estabelecido na literatura, tanto sob condições químicas (CHENG; CHENG; PENG, 1990) quanto sob condições eletroquímicas (MOSHFEGH *et al.*, 2020).

Para o processo oxidativo **O'** observado nos ligantes **3a-b**, verifica-se que o aumento de v promove aumento de I_p e deslocamento do E_p para potenciais mais positivos, comportamento característico de processos irreversíveis (BRETT; BRETT, 1993). Dada a semelhança dos sinais no perfil voltamétrico cíclico dos ligantes **3a-b**, na Figura 4.10 são apresentados, de modo representativo, gráficos referentes à aplicação dos testes diagnósticos empregados na caracterização eletroquímica do processo anódico (**O'**) relativo ao ligante **3b**.

Figura 4.10 – (a) Voltamogramas cíclicos em diferentes velocidades de varredura para o processo anódico **O'** do ligante melofen **3b**, solução 1,0 mmol L⁻¹ em LiClO₄ 0,1 mmol L⁻¹ (DMSO). (b) Gráfico de I_p vs. $v^{1/2}$. (c) Gráfico do $\ln(I_p)$ vs. $\ln(v)$.

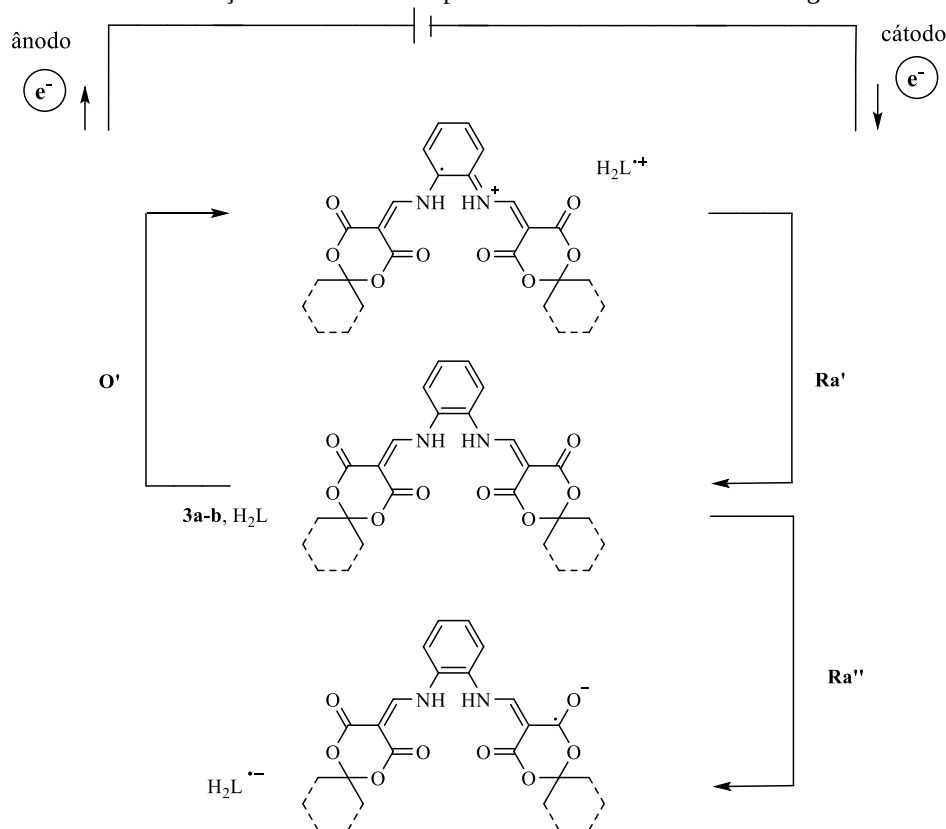


Fonte: Autora, 2020.

A relação linear entre I_p e raiz quadrada da velocidade de varredura ($v^{1/2}$) observada na Figura 4.10, sugere que o processo de transporte de massa é governado por difusão. De fato, a dependência linear entre $\ln(I_p)$ e $\ln(v)$, por meio da inclinação da reta, cujos valores para **3a-b** são próximos de 0,5 confirmam que a natureza do processo é predominantemente difusional (WANG, 2000). Estes resultados são consistentes com estudos já realizados para moléculas desta classe empregando o mesmo sensor (RODRIGUES, 2014).

O processo redutivo **R_a'**, por sua vez, mostrou-se bem relacionado ao processo oxidativo **O'** dos ligantes **3a-b** inclusive nos estudos de adição de ácido conduzidos, evidenciando a supressão do processo após adição de equivalentes de ácido acético como fonte de prótons. Esta correlação permitiu deduzir que o processo **R_a'** poderia estar relacionado à redução da espécie cátion radical ($H_2L^{+\cdot}$) formada via o processo **O'**. Por fim, o processo redutivo **R_a''** pode estar relacionado à redução eletroquímica de uma das carbonilas de éster presentes nas estruturas dos ligantes **3a-b** e isso, muito provavelmente, sendo mediado pela coordenação do cátion do eletrólito-suporte (Li^+ , ácido duro) com um dos oxigênios carbonílicos (base dura) o que pode amplificar a eletrofilicidade da carbonila tornando-a mais suscetível à transferência eletrônica catódica, produzindo uma espécie do tipo ânion radical ($H_2L^{\cdot-}$). Uma representação esquematizada desta racionalização é apresentada na Esquema 4.7.

Esquema 4.7 – Racionalização mecanística dos processos redox observados nos ligantes melofen **3a-b**.

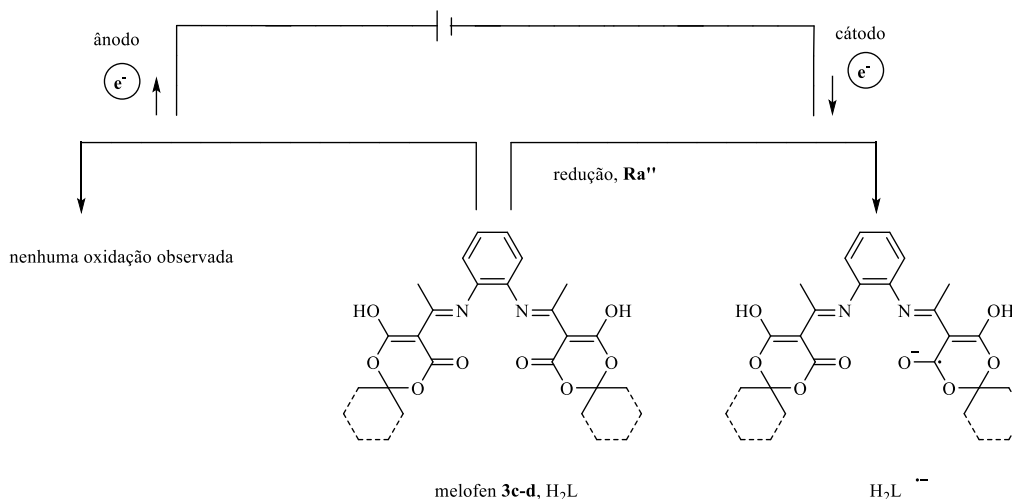


Fonte: autora, 2020.

Os ligantes **3c-d**, contrariamente aos exemplos **3a-b**, assumem forma tautomérica dominante do tipo imino-éster (e/ou imino-enol), ou seja, o nitrogênio ligado ao anel aromático encontra-se no estado de hibridização $N-sp^2$. Nessas condições, em **3c-d**, as metilas podem estabilizar a ligação dupla da imina por hiperconjugação e, provavelmente,

estes ligantes permanecem nesta forma tautomérica, não havendo condições de oxidação do(s) carbono(s) aromático(s) ligado(s) ao nitrogênio. Esta organização eletrônica exime o sistema de sofrer a oxidação **O'** e a redução **R_a'** observada nos exemplos **3a-b**. O processo redutivo **R_a''**, no entanto, é alheio às mudanças eletrônicas nos possíveis tautômeros estruturais dos ligantes e prevalece como um fenômeno observável nos estudos voltamétricos cíclicos na janela de potencial investigada (Esquema 4.8).

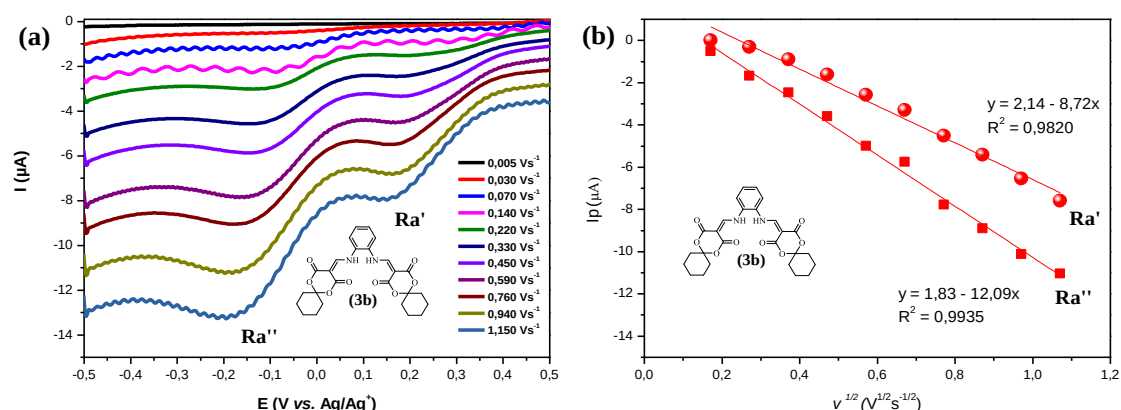
Esquema 4.8 – Racionalização mecanística do processo redutivo **R_a''** observado nos ligantes **3c-d**.



Fonte: autora, 2020.

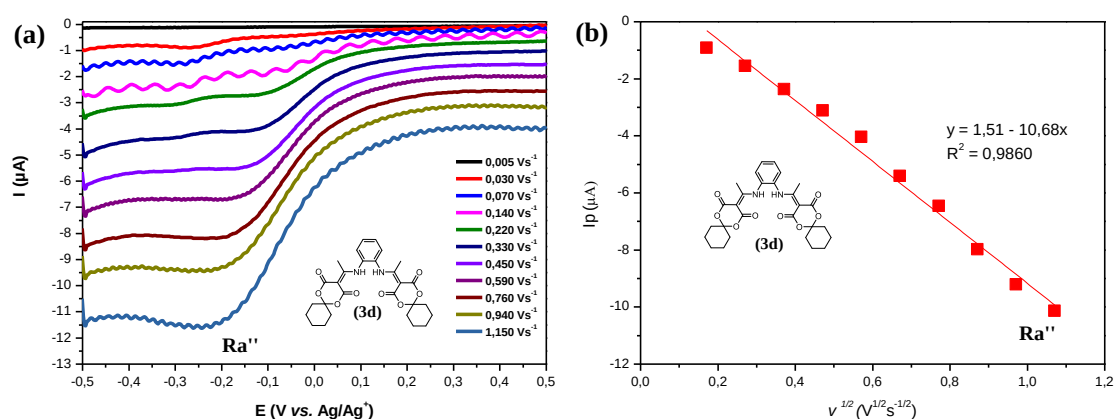
A análise dos dados voltamétricos cíclicos esclareceu que variação estrutural relacionada à presença do sistema espirociclo ciclohexil e ácido de Meldrum nos exemplos de **3a-3b** e, de modo similar, a presença das metilas vinílicas na estrutura das moléculas **3c-3d** não promove mudanças significativas no comportamento eletroquímico dos pares. Portanto, dada a semelhança dos sinais no perfil voltamétrico dos ligantes **3a-b** e **3c-d**, nas Figuras 4.11 e 4.12 são apresentados, de modo representativo, gráficos referentes à aplicação dos testes diagnósticos empregados na caracterização eletroquímica dos processos redutivos relativos aos ligantes **3b** e **3d**, respectivamente.

Figura 4.11 – (a) Voltamogramas cíclicos em diferentes velocidades de varredura para os picos $R_{a'}$ e $R_{a''}$ do ligante **3b** de uma solução $1,0 \text{ mmol L}^{-1}$ em LiClO_4 $0,1 \text{ mmol L}^{-1}$ (DMSO). (b) Gráfico de I_p vs. $v^{1/2}$.



Fonte: autora, 2020.

Figura 4.12 – (a) Voltamogramas cíclicos em diferentes velocidades de varredura para o pico $R_{a''}$ do ligante **3d** de uma solução $1,0 \text{ mmol L}^{-1}$ em LiClO_4 $0,1 \text{ mmol L}^{-1}$ (DMSO). (b) Gráfico de I_p vs. $v^{1/2}$.



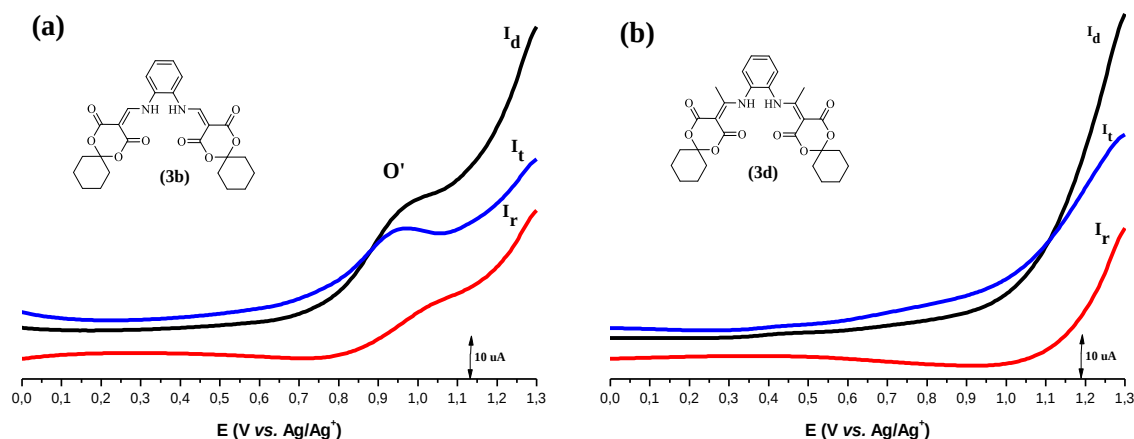
Fonte: autora, 2020.

4.3.1.2 Estudo por Voltametria de Onda Quadrada

Uma grande vantagem associada à análise por VOQ é a possibilidade de observar, em uma única varredura, o grau de reversibilidade da reação de transferência eletrônica. Como a corrente é amostrada na aplicação do pulso direto e reverso, os picos correspondentes a oxidação e redução das espécies eletroativas na superfície do eletrodo podem ser obtidos na mesma medida (OLIVEIRA *et al.*, 2007). Nesse sentido, a fim de esclarecer a reversibilidade dos processos redox dos ligantes **3a-d**, concomitantemente com os experimentos de VC, voltamogramas de onda quadrada foram registrados. De modo representativo, na Figura 4.13(a), observa-se que há um pico bem definido na varredura direta (I_d) para o processo de oxidação (O') em **3b**. A observação das componentes direta e reversa revela que a corrente resultante advém da contribuição majoritária da corrente direta, sugerindo a irreversibilidade do processo e, portanto,

atestando o diagnóstico indicado nos estudos por VC. Adicionalmente, na Figura 4.13 (b), a inexistência de processo anódico similar ao observado em **3b** é verificada no ligante **3d**, cujo grupo metil substitui o hidrogênio.

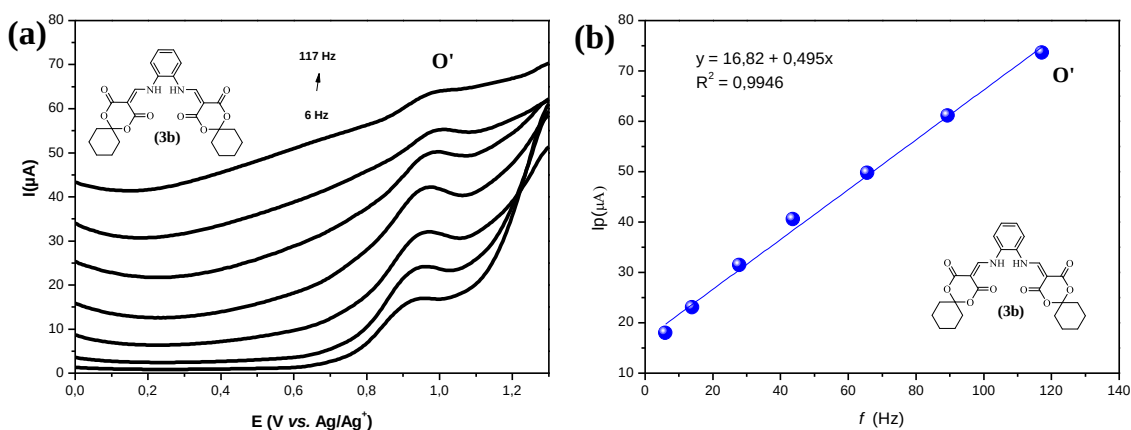
Figura 4.13 – Voltamogramas de onda quadrada de uma solução $1,0 \text{ mmol L}^{-1}$ do ligante melofen (a) **3b** e (b) **3d** em LiClO_4 $0,1 \text{ mol L}^{-1}$ (DMSO). $a = 70 \text{ mV}$, $f = 28 \text{ Hz}$, $\Delta E_s = 5 \text{ mV}$. Onde: I_t é a corrente total, I_d é a corrente direta e I_r é a corrente reversa.



Fonte: autora, 2020.

A dependência da I_p e E_p em função do estudo da variação da frequência de aplicação dos pulsos de potencial (f) permite obter, sobretudo, informações acerca da reversibilidade do processo de transferência de elétrons (DE SOUZA *et al.*, 2003). Nesta perspectiva, para o processo de oxidação dos ligantes **3a** e **3b**, verifica-se que à medida que f aumenta ocorre um pequeno deslocamento E_p para potenciais mais positivos. Além disso, observa-se uma dependência linear na intensidade de I_p em função do aumento de f . De fato, estes resultados são consistentes com o observado na investigação por VC, atestando a atribuição quando reversibilidade e processo de transporte de massa. De modo representativo, na Figura 4.14, são apresentados voltamogramas de onda quadrada para o ligante **3b** e a relação I_p vs. f .

Figura 4.14 – (a) voltamogramas de onda quadrada de uma solução $1,0 \text{ mmol L}^{-1}$ do ligante **3b** com $a = 70 \text{ mV}$, $\Delta E_s = 5 \text{ mV}$ e $f = 6 - 117 \text{ Hz}$, (b) Relação entre I_p vs. f relativa ao processo anódico (O') de **3b**.



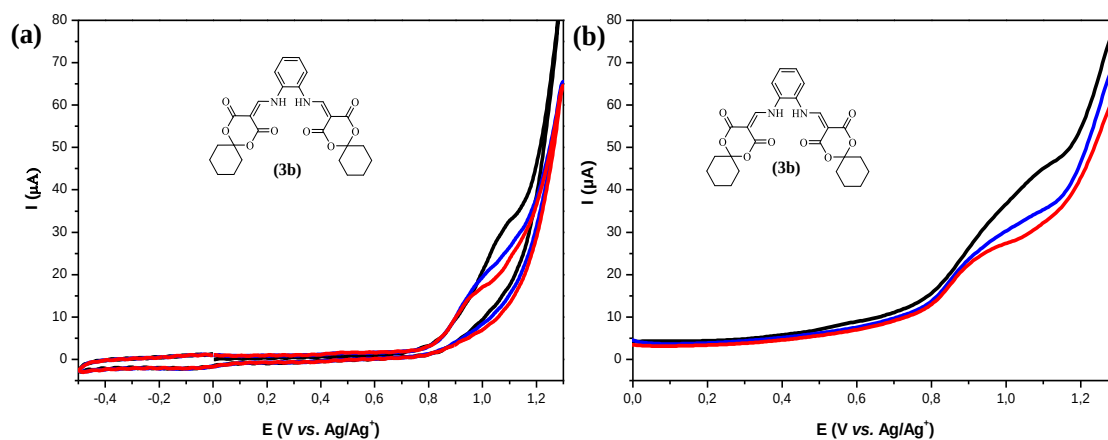
Fonte: autora, 2020.

4.3.1.3 Estudo da participação de prótons nos processos redox

Em função da baixa solubilidade em água dos ligantes do tipo melofen **3-d** e seus compostos de coordenação, a caracterização eletroquímica destas moléculas é realizada em meio não-aquoso. Com tal característica, a investigação da participação de prótons nos processos redox frente à variação do pH do meio é impossibilitada, pois nesta condição o conceito de pH não é válido (RODRIGUES, 2014). Neste sentido, a maneira mais comum de contornar esta situação é estudar a adição de um ácido ou base ao meio, desde que o aditivo não seja eletroativo, ou em se tratando de eletroativo seus processos redox não sejam sobrepostos aos sinais referentes ao analito em estudo. Isto posto, neste trabalho, o ácido acético foi usado como fonte de prótons.

O comportamento voltamétrico dos ligantes do tipo melofen aqui estudados além de dependente da velocidade de varredura, mostrou-se também dependente da disponibilidade de prótons no meio. A adição de equivalentes de ácido acético à solução do ligante provocou mudança no desenvolvimento do processo de oxidação, evidenciando sua supressão em um meio rico em prótons. De modo representativo, na Figura 4.15 são apresentados voltamogramas cíclicos e de onda quadrada antes e após a adição de um e dois equivalentes de ácido acético à mesma solução contendo 1 mmol L^{-1} do composto investigado **3b**.

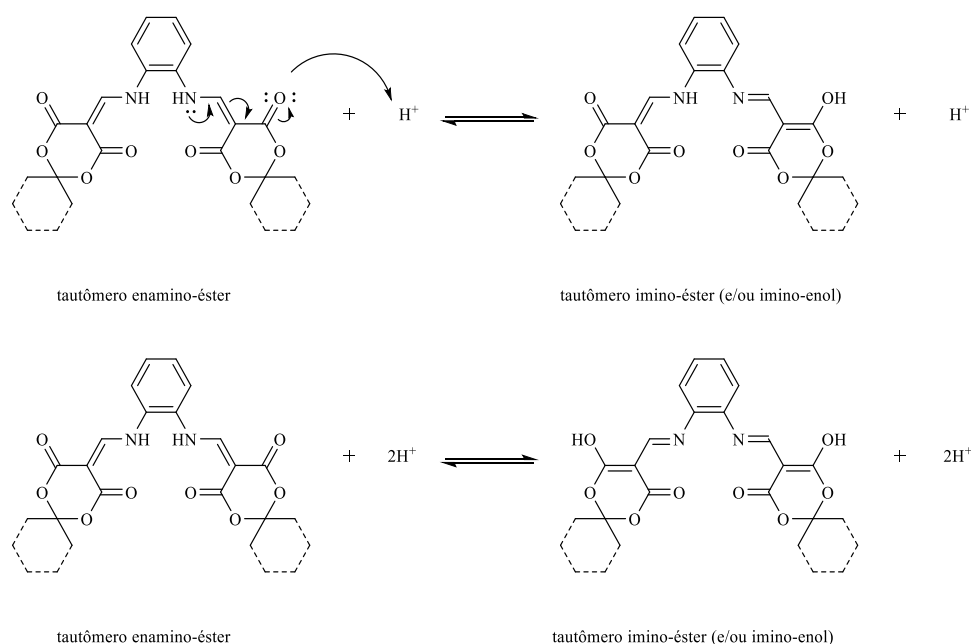
Figura 4.15 – Voltamogramas (a) cíclicos e de (b) onda quadrada antes (preto) e após a adição de um (azul) e dois (vermelho) equivalentes de ácido acético à mesma solução contendo 1 mmol L⁻¹ do composto investigado **3b**. $v = 0,140 \text{ V s}^{-1}$. $a = 70 \text{ mV}$, $f = 28 \text{ Hz}$, $\Delta E_s = 5 \text{ mV}$.



Fonte: autora, 2020.

Sob condições ácidas, o equilíbrio tautomérico de pelos menos um dos sistemas enamino-éster dos ligantes **3a-b** deve deslocar-se para a forma tautomérica imino-enol (e/ou imino-éster), conforme mostrado no Esquema 4.9. Essas circunstâncias acarretam, consequentemente, na mudança do estado de hibridização do nitrogênio ligado ao anel aromático, de sp^3 para sp^2 , amplificando a conjugação eletrônica dos sistemas de elétrons π do anel aromático às carbonilas e suprimindo, por conseguinte, a oxidação **O'**.

Esquema 4.9 – Equilíbrio tautomérico proposto para os sistemas enamino-éster dos ligantes **3a-b** sob condições ácidas.



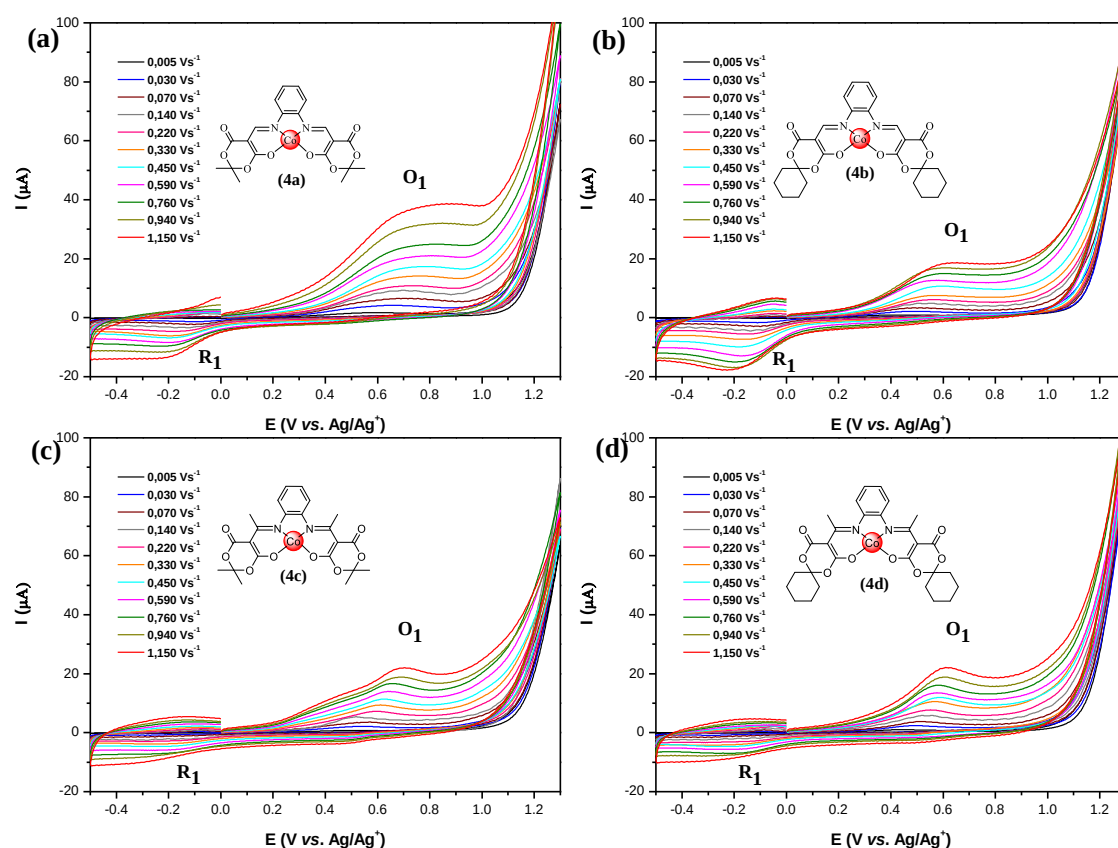
Fonte: autora, 2020.

4.3.2 Comportamento eletroquímico dos complexos Co(II)-melofen **4a-d**

4.3.2.1 Estudo por Voltametria Cíclica

O perfil eletroquímico dos complexos **4a-d**, na janela de potencial de trabalho (-0,5 a 1,3V vs. Ag/Ag⁺) evidencia a existência de dois processos redox, sendo **O**₁ a oxidação da espécie metálica no centro de coordenação, isto é, Co(II)/Co(III) e a redução **R**₁ associada ao pico **R**_a' observado ligantes **3a-d**. A análise do efeito da variação v sobre o comportamento eletroquímico dos complexos foi explorado na faixa que compreende 0,005 – 1,15 V s⁻¹ e podem ser examinados na Figura 4.16.

Figura 4.16 – Voltamogramas cíclicos de uma solução 1,0 mmol L⁻¹ do complexo Co(II)-melofen (a) **4a**, (b) **4b**, (c) **4c** e (d) **4d** em LiClO₄ 0,1 mmol L⁻¹ (DMSO) com $v = 0,005 - 1,15$ V s⁻¹.



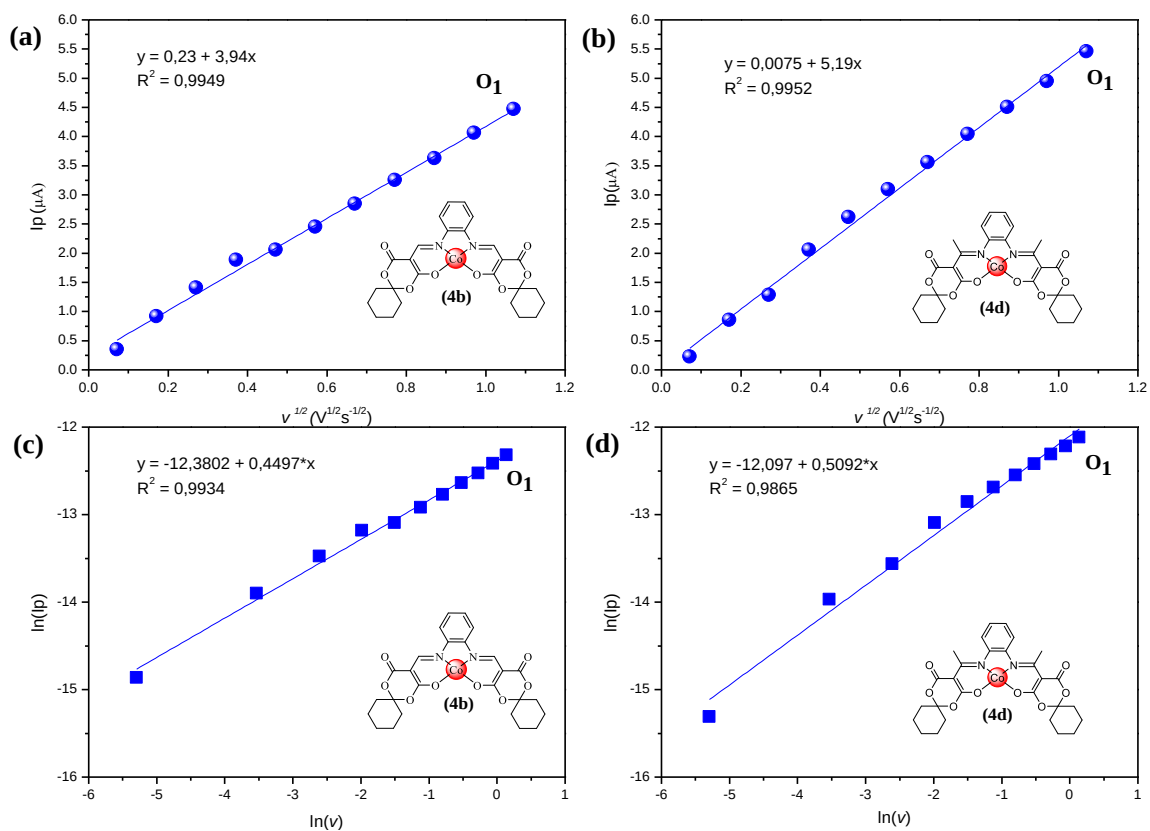
Fonte: autora, 2020.

Na Figura 4.16, observa-se que os complexos **4a-d** possuem perfis voltamétricos similares, indicando que as variações estruturais dos ligantes após a metalação exercem pouca influência sobre o processo redox relacionado ao centro metálico. Observa-se, contudo, que o aumento da cadeia carbônica nos complexos **4b** e **4d** promove a antecipação do processo de oxidação do centro metálico. Além disso, a verificação de um único fenômeno de redução **R**₁, confirma que o processo **R**_a' observado nos ligantes **3a-b** está associado ao produto da oxidação que ocorre no carbono aromático ligado ao

nitrogênio. Por outro lado, verifica-se a ocorrência da supressão na intensidade de corrente do pico catódico **R₁** dos complexos **4c** e **4d**, além de um deslocamento deste processo para potenciais ligeiramente mais negativos. Estas observações, juntamente com a semelhança verificada nos termos das equações I_p vs. $v^{1/2}$ entre **R₁** (complexos **4a-d**) e **R_a''** (ligantes **3a-d**) indicam se tratar do mesmo processo.

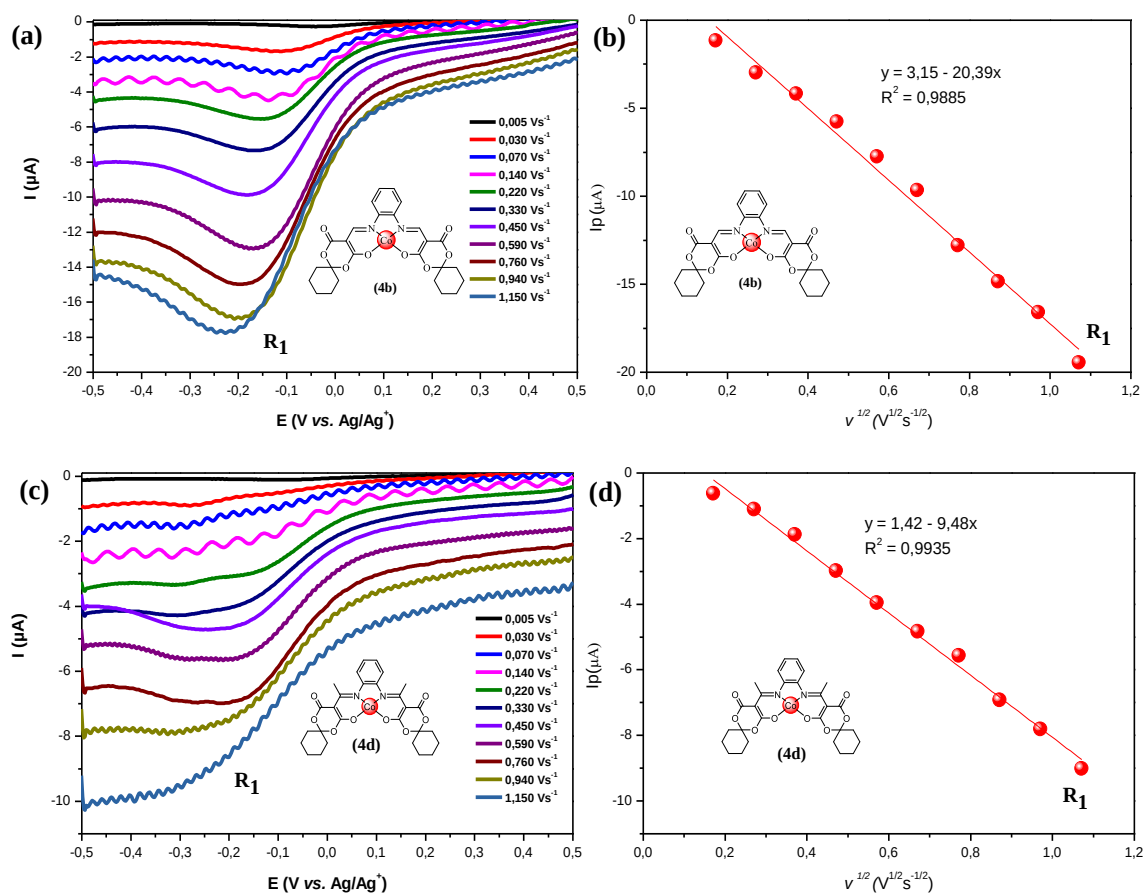
De fato, essas variações, do ponto de vista eletroquímico podem trazer informações importantes. Contudo, nota-se que os efeitos da variação da velocidade de varredura para os quatro complexos (**4a-d**) são caracterizados por implicações semelhantes em seu perfil voltamétrico, o qual é descrito, sobretudo, pelo aumento na intensidade de I_p e deslocamento de E_p para potenciais mais positivos (processo anódico) ou mais negativos (processo catódico) em função do aumento de v . A dependência linear de I_p vs. $v^{1/2}$ nos dois processos redox do complexo, em todo o intervalo de velocidade estudado, e a análise de $\ln(I_p)$ vs. $\ln(v)$ por meio da inclinação da reta, cujos valores para são próximos de 0,5 sugere que esses processos são controlados por difusão (BARD; FAULKNER, 2000; WANG, 2000). Dada a semelhança dos sinais no perfil voltamétrico dos complexos **4a-d**, nas Figuras 4.17 e 4.18 são apresentados, de modo representativo, gráficos referentes à aplicação dos testes diagnósticos empregados na caracterização eletroquímica dos processos **O₁** e **R₁**, respectivamente, relativos aos complexos **4b** e **4d**.

Figura 4.17 – Processo anódico **O1**: relação I_p vs. $v^{1/2}$ (a) **4b** e (b) **4d** e $\ln(I_p)$ vs. $\ln(v)$ (c) **4b** e (d) **4d**.



Fonte: autora, 2020.

Figura 4.18 – Voltamogramas cíclicos em diferentes velocidades de varredura para o pico **R₁** do complexo (a) **4b** e (c) **4d** de uma solução 1,0 mmol L⁻¹ em LiClO₄ 0,1 mmol L⁻¹ (DMSO). Gráfico de I_p vs. $v^{1/2}$ para (b) **4b** e (d) **4d**.



Fonte: Autora, 2020.

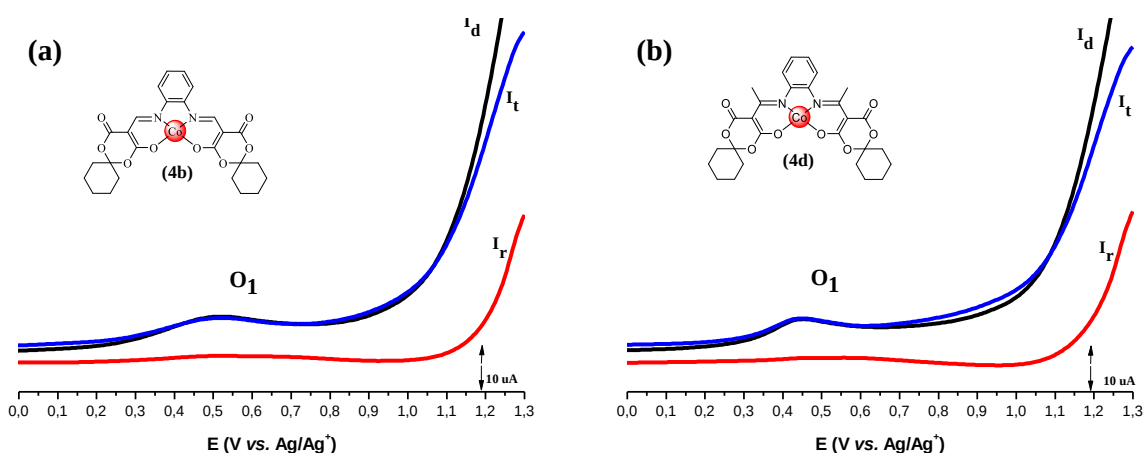
Conforme observado, a supressão da intensidade de corrente do processo catódico no complexo **4d** dificulta a sua avaliação em baixas velocidades de varredura. Um comportamento similar, onde as cadeias carbônicas e outras substituições próximas ao centro de coordenação do ligante influenciavam ligeiramente na posição e intensidade dos processos redox foi relatado para outras bases de Schiff (VENKATARAMANAN; KUPPURAJ; RAJAGOPAL, 2005). Contudo, mesmo nessas condições, é possível o entendimento da natureza difusional do processo. Todos os processos redox dos complexos **4a-d** nesta janela de trabalho são, ao que tudo indica, irreversíveis. Um diagnóstico mais preciso será dado na próxima seção, onde os voltamogramas de onda quadrada são analisados.

4.3.2.2 Estudo por Voltametria de Onda Quadrada

A fim de esclarecer a reversibilidade dos processos redox dos complexos **4a-d**, concomitantemente com os experimentos de VC, voltamogramas de onda quadrada foram

registrados. Na Figura 4.19, de modo representativo, observa-se que o voltamograma relativo à componente direta (I_d) apresenta um pico de oxidação coincidente com o pico O_1 do voltamograma resultante e o voltamograma da componente reversa (I_r) não apresenta nenhum pico para o processo de oxidação dos complexos **4b** e **4d**. Deste modo, verifica-se que a corrente resultante advém da contribuição majoritária da corrente direta, sugerindo a irreversibilidade do processo e, portanto, atestando o diagnóstico sugerido nos estudos por VC.

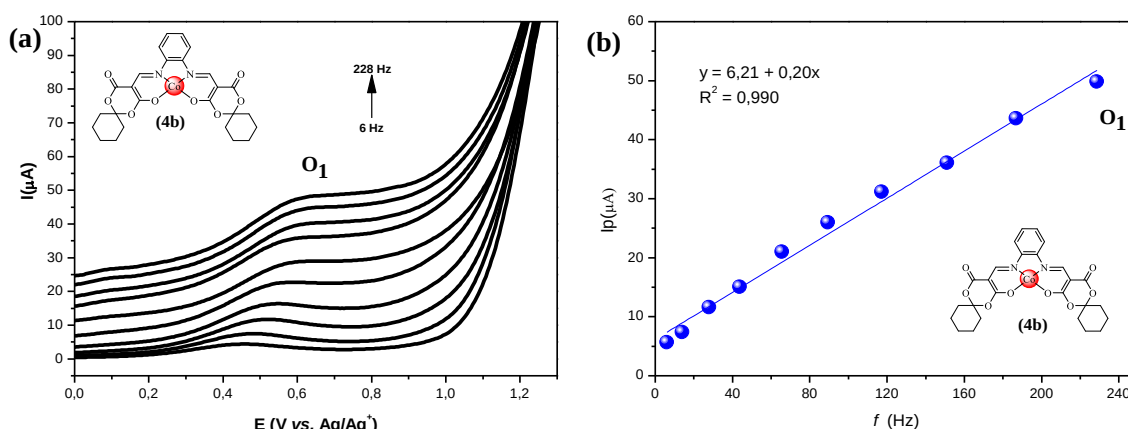
Figura 4.19 – Voltamogramas de onda quadrada de uma solução $1,0 \text{ mmol L}^{-1}$ do complexo Co(II)-melofen (a) **4b**, (b) **4d** em LiClO_4 $0,1 \text{ mmol L}^{-1}$ (DMSO). $a = 70 \text{ mV}$, $f = 28 \text{ Hz}$, $\Delta E_s = 5 \text{ mV}$. Onde: I_t é a corrente total, I_d é a corrente direta e I_r é a corrente reversa.



Fonte: autora, 2020.

O estudo da variação da frequência de aplicação dos pulsos de potencial (f) foi realizado nos complexos **4a-d** com o intuito de obter informações sobre as propriedades eletroquímicas do sistema estudado, empregando testes diagnósticos conforme descrito na literatura (BRETT; BRETT, 1993; DE SOUZA *et al.*, 2003). Para o processo de oxidação O_1 dos complexos, observou-se que o aumento de f provoca aumento na intensidade de I_p e deslocamento de E_p para potenciais mais positivos. A relação linear verificada entre I_p vs. f evidencia a irreversibilidade da reação de oxidação. De fato, estes resultados são consistentes com o observado na investigação por VC, atestando a atribuição quando a reversibilidade e processo de transporte de massa. Na Figura 4.20, de modo representativo, são apresentados voltamogramas de onda quadrada para o complexo **4b** e a relação I_p vs. f .

Figura 4.20 – (a) Voltamogramas de onda quadrada de solução $1,0 \text{ mmol L}^{-1}$ do complexo **4b** com $a = 70 \text{ mV}$, $\Delta E_s = 5 \text{ mV}$ e $f = 6 - 228 \text{ Hz}$, (b) Relação entre I_p vs. f relativa ao processo anódico de **4b**.

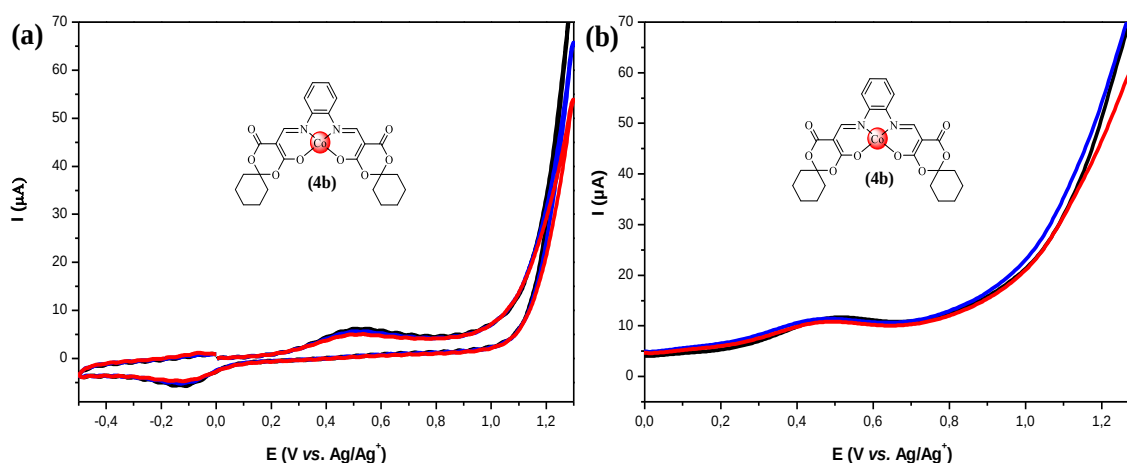


Fonte: Autora, 2020.

4.3.2.3 Estudo da participação de prótons nos processos redox

O comportamento voltamétrico dos complexos melofen **4a-d** é dependente da velocidade de varredura, mas não se mostrou dependente da disponibilidade de prótons no meio. Diferentemente do processo O' que ocorre nos ligantes **3a-b**, verifica-se que a adição de equivalentes de ácido acético à solução do complexo não provoca mudanças substanciais no desenvolvimento do processo de oxidação O_1 . De modo representativo, na Figura 4.21 são apresentados voltamogramas cíclicos registrados antes e após a adição de um e dois equivalentes de ácido acético à mesma solução contendo 1 mmol L^{-1} do composto investigado **4b**.

Figura 4.21 – Voltamogramas (a) cíclicos e de (b) onda quadrada antes (preto) e após a adição de um (azul) e dois (vermelho) equivalentes de ácido acético à mesma solução contendo 1 mmol L^{-1} de **4b**. $v = 0,140 \text{ V s}^{-1}$, $a = 70 \text{ mV}$, $f = 28 \text{ Hz}$, $\Delta E_s = 5 \text{ mV}$.



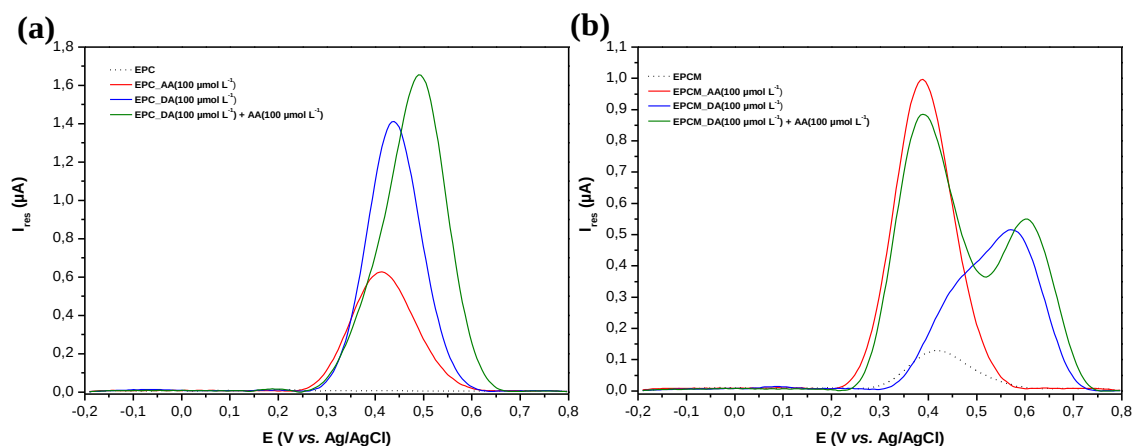
Fonte: autora, 2020.

4.4 Detecção voltamétrica simultânea de DA e AA: uma abordagem usando Co(II)-melofen como mediador de elétrons

4.4.1 Comportamento voltamétrico de DA e AA no EPC/EPCM

A primeira etapa no desenvolvimento do método para determinação de DA/AA consistiu na avaliação do seu perfil voltamétrico de resposta nos eletrodos (EPC ou EPCM) e identificação dos processos redox a eles associados. Esta verificação, por sua vez, foi realizada por meio da observação de mudanças no sinal após a introdução do analito/interferente na célula eletroquímica. Nestes estudos acerca da eletroatividade de DA e AA em solução tampão Britton-Robinson (TBR) $0,1 \text{ mol L}^{-1}$ pH 5, observou-se que na superfície do EPC não modificado um pico anódico largo com E_p de $0,439 \text{ V}$ para DA e, de modo semelhante, um pico anódico para AA em $0,414 \text{ V}$ (Figura 4.22(a)). Ao se analisar uma mistura de DA e AA, ambos na concentração de $100 \text{ } \mu\text{mol L}^{-1}$, na superfície do EPC, apenas um pico de oxidação largo é obtido. De fato, este comportamento é esperado em eletrodos sólidos não modificados mais comuns, pois como o potencial de oxidação de DA e AA são muito próximos, a análise conjunta resulta em uma resposta voltamétrica sobreposta e, conseqüentemente, a determinação de uma espécie na presença da outra torna-se inviável (DASHTI-ARDAKANI; ZARE-MEHRJARDI; KARGAR, 2017). Contudo, ao incorporar Co(II)-melofen (**4b**) na matriz do eletrodo (EPCM), nas mesmas condições de medida, uma resposta voltamétrica resolvida para os picos anódicos de DA e AA é obtida (Figura 4.22(b)).

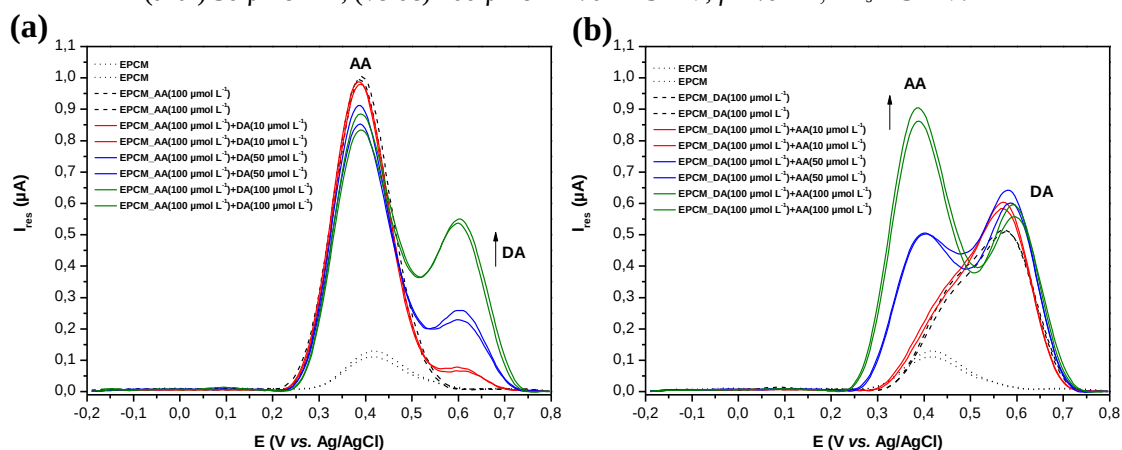
Figura 4.22 – Voltamogramas de Onda Quadrada para (a) EPC: $100 \text{ } \mu\text{mol L}^{-1}$ de AA (vermelho), $100 \text{ } \mu\text{mol L}^{-1}$ de DA (azul), $100 \text{ } \mu\text{mol L}^{-1}$ de DA e AA (verde); (b) EPCM (4%): $100 \text{ } \mu\text{mol L}^{-1}$ de AA (vermelho), $100 \text{ } \mu\text{mol L}^{-1}$ de DA (azul), $100 \text{ } \mu\text{mol L}^{-1}$ de DA e AA (verde). Medidas realizadas em TBR (pH 5,0), $a = 25 \text{ mV}$, $f = 75 \text{ Hz}$, $\Delta E = 5 \text{ mV}$.



Fonte: autora, 2020.

Os resultados na Figura 4.22 indicam que o eletrodo contendo 4% em massa de **4b** é capaz de resolver os picos anódicos de DA e AA, sendo o E_p para DA e AA neste ensaio 0,651 V e 0,389 V, respectivamente. Este comportamento revela que o complexo **4b** pode ser útil como modificador, abrindo uma janela de oportunidades no desenvolvimento de métodos voltamétricos para a determinação simultânea de DA/AA. Neste sentido, o potencial eletrocatalítico de EPCM foi avaliado por voltamogramas de onda quadrada obtidos em ensaios com soluções contendo 100 $\mu\text{mol L}^{-1}$ de AA (constante) e três concentrações de DA (10-100 $\mu\text{mol L}^{-1}$) e, de modo análogo, em soluções contendo 100 $\mu\text{mol L}^{-1}$ de DA (constante) e três concentrações de AA (10-100 $\mu\text{mol L}^{-1}$), que são apresentados na Figura 4.23(a) e 4.23(b), respectivamente.

Figura 4.23 – Voltamogramas de Onda Quadrada para EPCM em TBR (pH 5,0) contendo (a) 100 $\mu\text{mol L}^{-1}$ de AA (constante) e três concentrações de DA: (vermelho) 10 $\mu\text{mol L}^{-1}$, (azul) 50 $\mu\text{mol L}^{-1}$, (verde) 100 $\mu\text{mol L}^{-1}$ (b) 100 $\mu\text{mol L}^{-1}$ de DA (constante) e três concentrações de AA: (vermelho) 10 $\mu\text{mol L}^{-1}$, (azul) 50 $\mu\text{mol L}^{-1}$, (verde) 100 $\mu\text{mol L}^{-1}$. $a = 25 \text{ mV}$, $f = 75 \text{ Hz}$, $\Delta E_s = 5 \text{ mV}$.



Fonte: autora, 2020.

A resposta do analito na presença do interferente revela a potencialidade do EPCM contendo o complexo **4b** na determinação simultânea de DA e AA. De fato, a resolução entre os picos anódicos nesta investigação (262 mV) mostra-se superior ao relatado em abordagens semelhantes usando análogos Co(II)-salofen, cujo sucesso na separação dos picos de DA/AA é condicionado a adição de um surfactante catiônico na matriz eletródica e uso de purga de N_2 anterior as medidas (DASHTI-ARDAKANI; ZARE-MEHRJARDI; KARGAR, 2017; HASSANZADEH; ZARE-MEHRJARDI, 2017; SHAHROKHIAN; KARIMI, 2004).

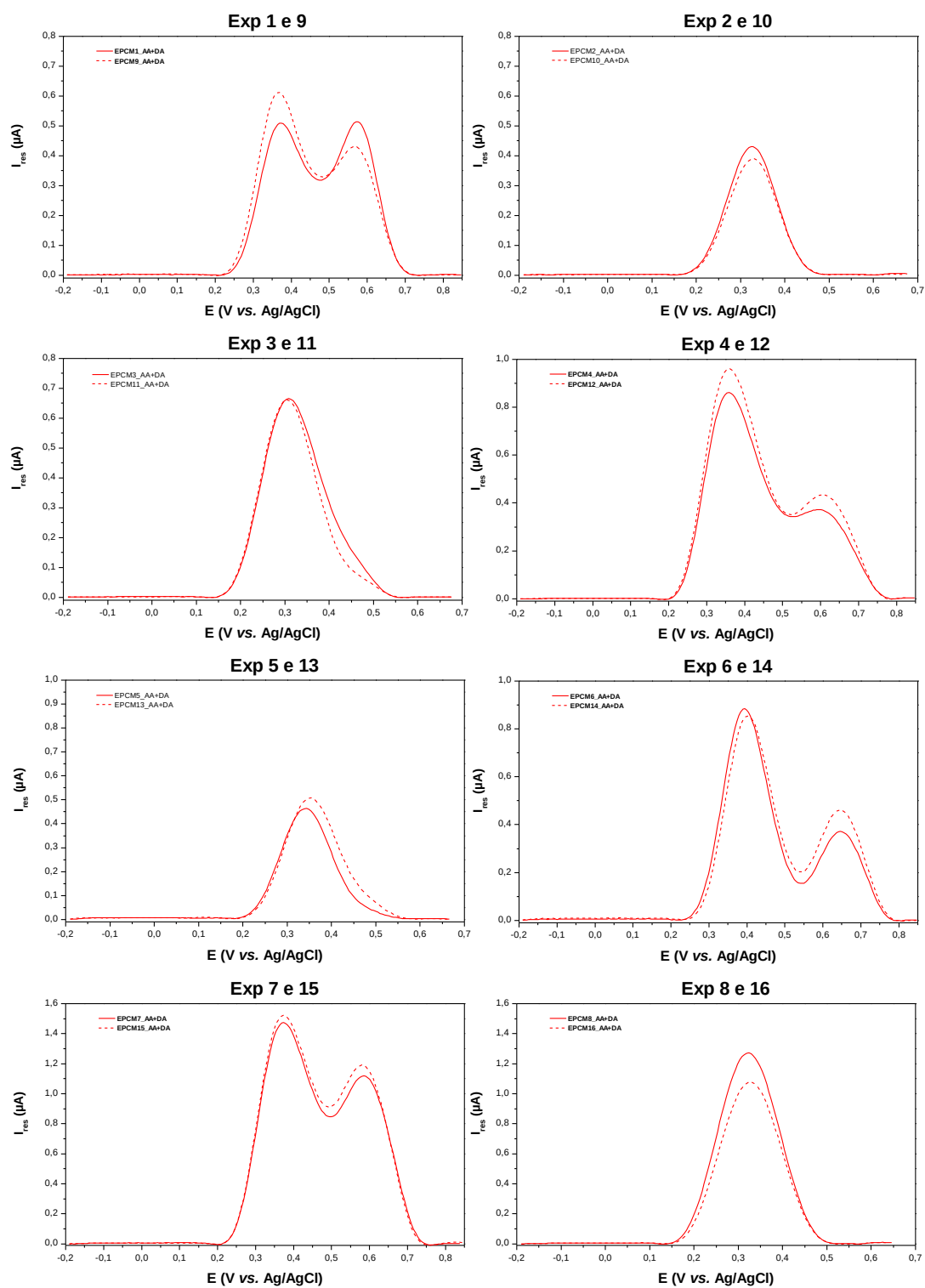
De fato, os resultados preliminares da investigação de EPCM empregando o **4b** (4%, m m^{-1}) como modificador exibem resolução de pico (262 mV) para DA/AA que é superior ao demonstrado também por outros sensores relatados na literatura, como o

eletrodo de ouro modificado com NTCPM que promoveu uma separação de pico entre DA e AA de 244 mV (ZHANG *et al.*, 2005). Abordagens envolvendo o uso de eletrodo modificado com nanopartículas de γ -WO₃ para detecção simultânea de DA e AA, que obtiveram uma separação de picos de 133 mV (ANITHAA *et al.*, 2015). Ou ainda, o eletrodo EPC modificado com grafeno e nanopartículas de ouro que promoveu resolução de pico de cerca de 180 mV para DA e AA mediante uso de VPD (YANG *et al.*, 2016). Desse modo, a separação de pico promovida pelo uso do complexo **4b** no EPCM indica que a detecção simultânea de DA/AA pode ser realizada.

4.4.2 Otimização experimental usando planejamento fatorial fracionário

A etapa de otimização de metodologias analíticas tem sido frequentemente realizada empregando técnicas de planejamento experimental. Entre suas vantagens, estão a redução no número de experimentos necessários e mitigação do consumo de reagentes (TARLEY *et al.*, 2009). Assim, sua implementação é mais rápida e costuma ser menos onerosa e laboriosa do que as tradicionais abordagens univariadas. À vista disso, para o desenvolvimento de um método sensível e efetivo para detecção simultânea de DA/AA empregando o EPCM, considerou-se prudente avaliar por meio de um planejamento fracionário 2^{4-1} o efeito de variáveis importantes na construção do método. Neste estudo, uma solução contendo 100 $\mu\text{mol L}^{-1}$ de DA e AA foi usada. As condições abordadas pelo experimento envolviam percentual do complexo (2-4%, m/m) na matriz eletródica, parâmetros da VOQ, tais como frequência (25-75 Hz) e amplitude de pulso (25-75 mV) e o pH da solução tampão BR 0,1 mol L⁻¹ (5-7). O intuito desta investigação era definir a condição onde se verificava máxima resolução (R_s), cujo cálculo considera simultaneamente a diferença entre os potenciais de pico e a largura dos picos. O conceito de R_s usado como resposta nesta etapa é o mesmo que o empregado na resolução de picos cromatográficos, que deriva da admissão de que os picos se comportam como funções gaussianas (POOLE, 2003). Os resultados dos ensaios do planejamento experimental podem ser analisados na Figura 4.24 e Tabela 4.7.

Figura 4.24 – Voltamogramas de Onda Quadrada para ensaios do planejamento fracionário 2^{4-1} .



Fonte: autora, 2020.

Tabela 4.7 – Experimentos do planejamento fatorial fracionário 2^{4-1} : fatores, níveis e respostas.

Ensaio	Níveis codificados				Valores				Resolução (R_s)
	1	2	3	4	Complexo (% $m\ m^{-1}$)	Amplitude (mV)	Frequência (Hz)	pH	
1	-	-	-	-	2	25	25	5	0,6689
2	+	-	-	+	4	25	25	7	0
3	-	+	-	+	2	75	25	7	0
4	+	+	-	-	4	75	25	5	0,6042
5	-	-	+	+	2	25	75	7	0
6	+	-	+	-	4	25	75	5	0,8783
7	-	+	+	-	2	75	75	5	0,6575
8	+	+	+	+	4	75	75	7	0
9	-	-	-	-	2	25	25	5	0,6714
10	+	-	-	+	4	25	25	7	0
11	-	+	-	+	2	75	25	7	0
12	+	+	-	-	4	75	25	5	0,6747
13	-	-	+	+	2	25	75	7	0
14	+	-	+	-	4	25	75	5	0,8495
15	-	+	+	-	2	75	75	5	0,6817
16	+	+	+	+	4	75	75	7	0

Nota: aos ensaios em que não houve qualquer diferenciação de DA/AA, atribuiu-se o valor “zero” para R_s .

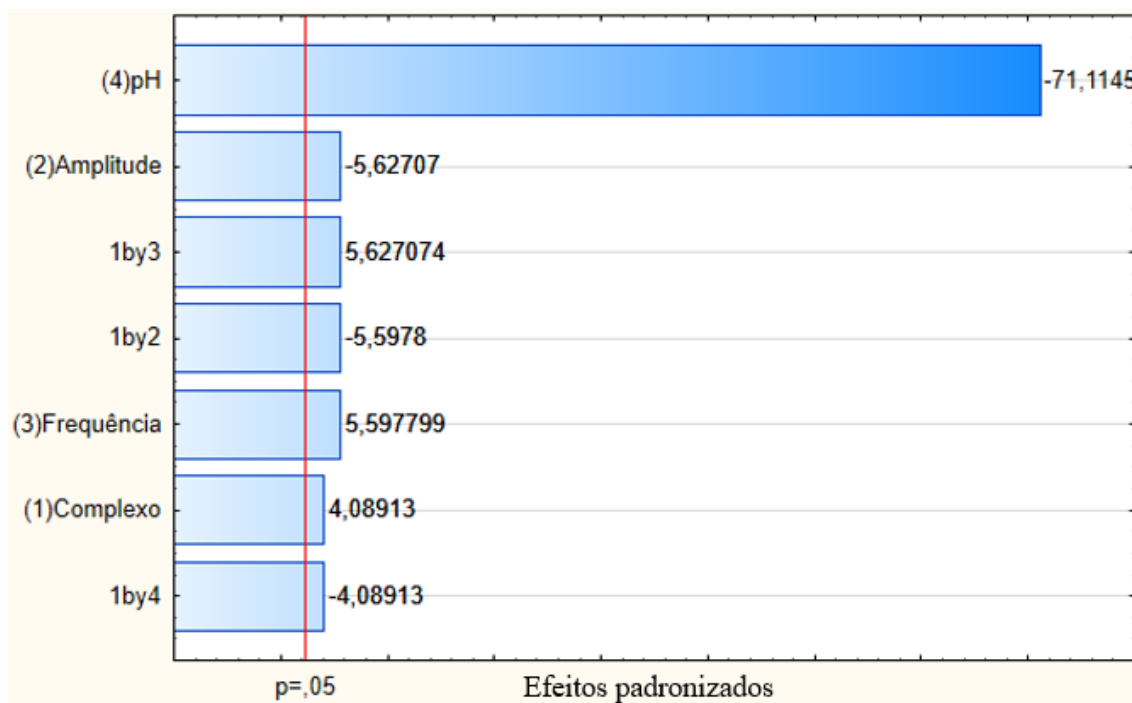
Fonte: autora, 2020.

A avaliação preliminar dos voltamogramas obtidos nos ensaios do planejamento confirma que a separação efetiva dos picos anódicos de DA e AA usando o EPCM é possível. No ensaio 1, observa-se que mesmo baixas proporções de **4b** na matriz eletródica promovem, em certo grau, separação entre os picos de DA/AA. Similarmente, no ensaio 6, verifica-se que os níveis maiores de teor de **4b** facilitam a separação dos picos e resultam numa resposta mais sensível. No ensaio 7, observa-se um incremento na I_p para DA e AA. Além disso, nota-se que nos ensaios em pH 7 os picos de DA e AA se sobrepõem formando um único largo pico. Contudo, uma avaliação mais adequada para os resultados dos ensaios do planejamento pode ser realizada pela análise do gráfico de Pareto que, em geral, é muito usado em planejamentos experimentais para indicar a importância dos fatores e suas interações.

No gráfico de Pareto representado na Figura 4.25 são apresentados os efeitos principais e interações das variáveis estudadas. As barras horizontais evidenciam a magnitude dos efeitos, que são calculados como efeitos padronizados, isto é, calculados pela razão entre os valores de efeito e seu desvio-padrão obtido durante o processo de otimização. A linha vertical indica quais fatores e interações são estatisticamente significativos e corresponde ao valor crítico da distribuição t de Student, que é

determinado considerando o grau de liberdade envolvido no cálculo do desvio-padrão dos efeitos em um nível de confiança de 95% (FERREIRA *et al.*, 2017).

Figura 4.25 – Gráficos de Pareto: efeitos principais e interações no planejamento fracionário 2^{4-1} . Resposta (R_s). Onde: (1) complexo, (2) amplitude, (3) frequência e (4) pH.



Fonte: autora, 2020.

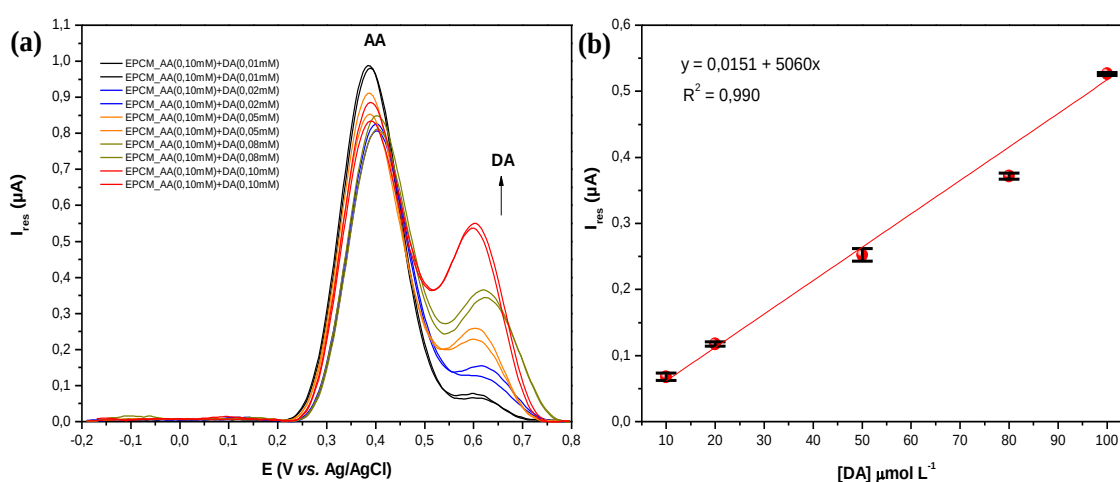
Conforme indicado na Figura 4.25, considerando R_s como resposta, os efeitos principais das variáveis: (1) complexo, (2) amplitude, (3) frequência e (4) pH nos níveis estudados são estatisticamente significativos com 95% de confiança. Além disso, os três efeitos binários 1:2, 1:3 e 1:4 também são significativos. Observa-se que o valor do efeito da variável (4) pH é negativo, revelando que a passagem do nível inferior (-1) para o nível superior (+1) desta variável contribui para um perfil voltamétrico onde a diferenciação de DA/AA é impedida; portanto, deve-se empregar o nível mais baixo de pH pois o interesse é a maior resolução entre os picos. Estes resultados são consistentes com o observado em abordagens similares de EPCM empregando Co(II)-salofen, onde o pH 5 foi selecionado a fim de evitar reações subsequentes no mecanismo da DA e obter uma simples transferência eletrônica (DASHTI-ARDAKANI; ZARE-MEHRJARDI; KARGAR, 2017). Os resultados dessa investigação revelam também que o maior percentual do (1) complexo na matriz eletródica promove melhora em seu comportamento voltamétrico, que se traduz em maiores resoluções. Similarmente, o aumento da (3) frequência de aplicação dos pulsos de potenciais favorece à obtenção de maiores resoluções. Entretanto,

verifica-se que uma maior (2) amplitude de aplicação dos pulsos de potenciais provoca um aumento na largura do pico, reduzindo a resposta. Assim, essas observações nos levam a inferir que o melhor desempenho na separação dos picos AA/DA é fornecido por uma maior porcentagem (4%, m/m) de **4b** na matriz do eletrodo, TBR pH 5 e os parâmetros da técnica em $a = 25 \text{ mV}$ e $f = 75 \text{ Hz}$.

4.4.3 Curva analítica e parâmetros de desempenho

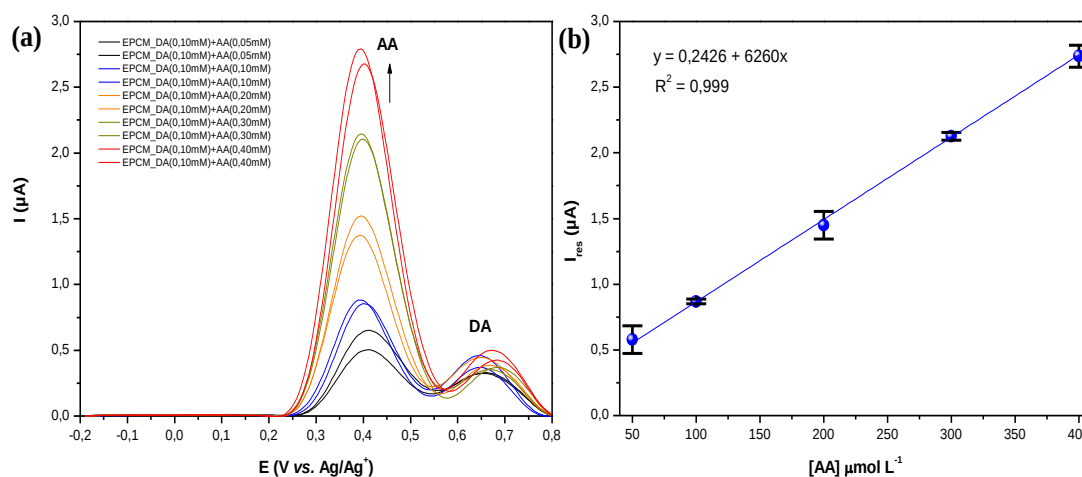
Após a otimização experimental da etapa de elaboração do sensor e estabelecimento dos parâmetros da técnica de VOQ, o desempenho analítico do EPCM na determinação de DA/AA foi avaliado. As medidas voltamétricas foram realizadas empregando o EPCM frente a mistura DA/AA com renovação da superfície eletródica entre as determinações sucessivas de cada ponto das curvas. Estes estudos foram realizados no eletrólito-suporte para verificar o intervalo de concentração linear, levando em consideração a faixa linear relatada na literatura em abordagens similares com Co(II)-salofen (DASHTI-ARDAKANI; ZARE-MEHRJARDI; KARGAR, 2017). Para alcançar esse objetivo, curvas analíticas foram construídas e ajustadas por regressão padrão de mínimos quadrados. Nas Figuras 4.26 e 4.27 são apresentadas as curvas analíticas e suas respectivas respostas voltamétricas obtidas nas condições experimentais otimizadas para EPCM. Os pontos exibidos são a média de dois valores obtidos para cada concentração.

Figura 4.26 – (a) Voltamogramas de onda quadrada e (b) Curva analítica obtida através média das correntes de pico dos voltamogramas de onda quadrada com AA $100 \mu\text{mol L}^{-1}$ constante e sucessivas adições de DA na faixa linear de $10 \mu\text{mol L}^{-1}$ a $100 \mu\text{mol L}^{-1}$ empregando EPCM em TBR $0,1 \text{ mol L}^{-1}$ (pH 5). $a = 25 \text{ mV}$, $f = 75 \text{ Hz}$, $\Delta E_s = 5 \text{ mV}$.



Fonte: Autora, 2020.

Figura 4.27 – (a) Voltamogramas de onda quadrada e (b) Curva analítica obtida através média das correntes de pico dos voltamogramas de onda quadrada com DA 100 $\mu\text{mol L}^{-1}$ constante e sucessivas adições de AA na faixa linear de 50 $\mu\text{mol L}^{-1}$ a 400 $\mu\text{mol L}^{-1}$ empregando EPCM em TBR 0,1 mol L^{-1} (pH 5). $a = 25 \text{ mV}$, $f = 75 \text{ Hz}$, $\Delta E_s = 5 \text{ mV}$.



Fonte: Autora, 2020.

As variáveis de desempenho analítico fornecem informações importantes para validação da metodologia proposta. Com este intuito, o sistema foi avaliado em termos LD e LQ que foram calculados a partir do desvio padrão de 10 medidas no eletrólito-suporte (branco analítico) empregando as relações: (i) $\text{LD} = 3(s_d)/b$ e (ii) $\text{LQ} = 10(s_d)/b$, onde (s_d) é o desvio-padrão dos valores do branco e (b) é o coeficiente angular da reta. Com o cálculo, o LD e LQ obtido para DA foi 1,23 $\mu\text{mol L}^{-1}$ e 4,10 $\mu\text{mol L}^{-1}$, respectivamente. Para AA obteve-se LD de 2,57 $\mu\text{mol L}^{-1}$ e LQ de 8,59 $\mu\text{mol L}^{-1}$. Os resultados revelaram que o método voltamétrico usando o EPCM contendo o complexo **4b** (4%, m m^{-1}) foi útil para determinação de DA e AA, apresentando baixos limites de detecção e quantificação. Na Tabela 4.8, uma comparação das propriedades analíticas para a detecção de DA e AA no eletrodo preparado neste trabalho e em eletrodos reportados na literatura é apresentada.

Tabela 4.8 – Limites de detecção para DA e AA obtidos por vários eletrodos modificados.

	Eletrodo	Técnica	Condição experimental	LD ($\mu\text{mol L}^{-1}$)		Referência
				DA	AA	
1	EPC-Co(II)-melofen	VOQ	TBR pH 5,0	1,2	2,6	Este trabalho
2	EPC-Co(II)-salofen+TOAB	VPD	Tampão acetato pH 5,0	0,7	0,5	(SHAHROKHIAN <i>et al.</i> , 2007)
3	EPC-Co(II)-salofen+TOAB	VPD	Tampão acetato pH 4,0	2,0	0,4	(HASSANZADEH <i>et al.</i> , 2017)
4	EPC-Co(II)-salofen+TOAB	VPD	Tampão acetato pH 5,0	0,5	0,4	(DASHTI-ARDAKANI <i>et al.</i> , 2017)
5	CCE-NTCPM-MIP	VPD	Tampão fosfato pH 4,0	0,03	5,0	(BALI PRASAD <i>et al.</i> , 2013)
6	EPC-grafeno+AuNPs	VPD	Tampão fosfato pH 7,4	0,05	1,0	(YANG <i>et al.</i> , 2016)

Nota: TOAB, surfactante catiônico; CCE, eletrodo de carbono cerâmico; MIP, polímero com impressão molecular; AuNPs, nanopartículas de ouro.

Na Tabela 4.8, observa-se que comparado aos dados da literatura, o método proposto para determinação de DA e AA por VOQ usando EPCM mostrou-se sensível. Sobretudo, é necessário ressaltar que neste estudo apenas o Co(II)-melofen (**4b**) é usado como modificador, diferentemente do reportado para as aplicações envolvendo Co(II)-salofen onde a determinação de DA e AA é condicionada a adição de um surfactante catiônico (TOAB) na matriz eletródica (exemplos 2, 3 e 4 na Tabela 4.8). Neste contexto, os resultados para o uso do exemplar Co(II)-melofen fornecem informações valiosas sobre a potencialidade desta classe de compostos em eletroanálise, abrindo uma janela de oportunidade para o estudo de outros complexos do tipo melofen em aplicações eletroanalíticas.

5 CONCLUSÕES

O trabalho desenvolvido nesta dissertação está inserido na linha de pesquisa sobre novos compostos derivados diaminometilênicos do ácido de Meldrum e, seu conjunto de resultados permitiu agregar novos dados aos estudos conduzidos sobre esta classe de moléculas ainda pouco exploradas. Assim, a síntese de novos complexos de Co(II) e Cu(II) com ligantes tetradentados do tipo melofen possibilitou a ampliação do escopo metodológico do protocolo de Montalban e colaboradores (2010) para esta classe de compostos, sendo obtidos com bons rendimentos químicos. Os dados de espectroscopia (UV-Vis e IV), análise elementar CHN e condutimetria foram consistentes com o esperado para moléculas dessa classe.

Os estudos de caracterização eletroquímica forneceram informações que expressaram a potencialidade dos compostos sintetizados como uma alternativa promissora em substituição as bases de Schiff clássicas do tipo salen/salofen. Nestes estudos, observou-se para os complexos de Co(II)-melofen semelhança quanto ao comportamento eletroquímico para sistemas análogos relatados na literatura. Dessa forma, inspirados na literatura, estruturamos uma abordagem de modo a propor o desenvolvimento de uma aplicação eletroanalítica empregando um exemplar dos complexos como um mediador de elétrons para resolver problemas de sobreposição de picos em misturas de DA/AA.

A investigação do uso de Co(II)-melofen (**4b**) na detecção simultânea de DA/AA resultou em um método eletroanalítico de fácil acesso, a partir da simples modificação da matriz eletródica com o composto. O LD e LQ para DA/AA no método desenvolvido, encontram-se próximos aos obtidos por estudos descritos na literatura, mas com a vantagem de sua eficácia não estar condicionada a incorporação adicional de surfactante e uso de purga de N₂ como o relatado em trabalhos similares com Co(II)-salofen. A viabilidade, utilidade e simplicidade da abordagem desenvolvida, ao apresentar baixos LD e LQ, abre uma janela de oportunidade para o estudo de outros complexos do tipo melofen em aplicações eletroanalíticas.

PERSPECTIVAS

Como perspectivas futuras para este trabalho, incluem-se:

Investigar as circunstâncias envolvidas no fenômeno **O'** dos ligantes **3a-b** através da verificação dos espectros de RMN dos ligantes **3a-d** em DMSO-D₆ para confirmação da ocorrência da distribuição tautomérica sugerida entre os subtipos de ligantes.

Aplicar o método de análise desenvolvido usando EPCM modificado com Co(II)-melofen (**4b**) na detecção simultânea de AA/DA em amostras farmacêuticas e clínicas.

Realizar um estudo eletroquímico para obter maiores informações acerca dos processos redox dos complexos Cu(II)-melofen (**5a-d**).

Investigar os demais complexos do tipo melofen com Co(II) e Cu(II) sintetizados em aplicações eletroanalíticas, sobretudo que envolvam detecção de analitos de interesse forense, farmacotécnico e clínico.

REFERÊNCIAS

- AL ZOUBI, W.; AL MOHANNA, N. Membrane sensors based on Schiff bases as chelating ionophores - A review. **Spectrochimica Acta - Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy**, v. 132, p. 854–870, 2014.
- AMINI, M. K. *et al.* Cobalt(II) salophen-modified carbon-paste electrode for potentiometric and voltammetric determination of cysteine. **Analytical Biochemistry**, v. 320, n. 1, p. 32–38, 2003.
- AMIRI, M. *et al.* Electrocatalytic determination of sumatriptan on the surface of carbon-paste electrode modified with a composite of cobalt/Schiff-base complex and carbon nanotube. **Bioelectrochemistry**, v. 81, n. 2, p. 81–85, 2011.
- ANITHAA, A. C. *et al.* WO₃ nanoparticles based direct electrochemical dopamine sensor in the presence of ascorbic acid. **Electrochimica Acta**, v. 167, p. 294–302, 2015.
- APKARIAN, A. V. **Pain and brain changes**. 5 ed.: Elsevier Inc., 2013.
- ARNETT, E. M.; HARRELSON, J. A. A Spectacular Example of The Importance of Rotational Barriers: The Ionization of Meldrum's Acid. **Journal of the American Chemical Society**, v. 109, n. 3, p. 809–812, 1987.
- ARRIGONI, O.; DE TULLIO, M. C. Ascorbic acid: Much more than just an antioxidant. **Biochimica et Biophysica Acta - General Subjects**, v. 1569, n. 1–3, p. 1–9, 2002.
- BALI PRASAD, B.; JAUHARI, D.; PRASAD TIWARI, M. A dual-template imprinted polymer-modified carbon ceramic electrode for ultra trace simultaneous analysis of ascorbic acid and dopamine. **Biosensors and Bioelectronics**, v. 50, p. 19–27, 2013.
- BARD, A. J.; FAULKNER, L. R. **Electrochemical Methods: Fundamentals and Applications**. 2 ed, New York, USA: John Wiley & Sons, 2000.
- BELOVA, A. I. *et al.* Mechanism of oxygen reduction in aprotic Li-air batteries: The role of carbon electrode surface structure. **Journal of Physical Chemistry C**, v. 121, n. 3, p. 1569–1577, 2017.
- BENJAMIN, M. *et al.* A bioinspired ionic liquid tagged cobalt-salophen complex for nonenzymatic detection of glucose. **Biosensors and Bioelectronics**, v. 91, p. 380–387, 2017.
- BRETT, C. M. A.; BRETT, A. M. O. **Electrochemistry: Principles, Methods, And Applications**. 1 ed, New York, USA: Oxford University Press, 1993.
- BURIEZ, O.; MORETTO, L. M.; UGO, P. Ion-exchange voltammetry of tris(2,2'-bipyridine) nickel(II), cobalt(II), and Co(salen) at polyestersulfonated ionomer coated electrodes in acetonitrile: Reactivity of the electrogenerated low-valent complexes. **Electrochimica Acta**, v. 52, n. 3, p. 958–964, 2006.
- BUTTRY, D. A.; ANSON, F. C. Effects of electron exchange and single-file diffusion on charge propagation in Nafion films containing redox couples. **Journal of the American Chemical Society**, v. 105, n. 4, p. 685–689, 1983.
- 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. **Journal of the American Chemical Society**, v. 123, n. 17, p. 3974–3979, 2001.

CHAMBIAL, S. *et al.* Vitamin C in disease prevention and cure: An overview. **Indian Journal of Clinical Biochemistry**, v. 28, n. 4, p. 314–328, 2013.

CHEN, B. C. Meldrum's acid in organic synthesis. **Heterocycles**, v. 32, n. 3, p. 529–597, 1991.

CHEN, P. Y. *et al.* Enhancing dopamine detection using a glassy carbon electrode modified with MWCNTs, quercetin, and Nafion®. **Biosensors and Bioelectronics**, , v. 24, n. 12, p. 3504–3509, 2009.

CHENG, P.-H.; CHENG, H.-Y.; C.; LIN, C.-C.; PENG, S.-M. Oxidations of N,N'-disubstituted o-phenylenediamine in the presence of metal ions and the crystal structure of N,N'-dimethylbenzimidazolium perchlorate, pyridine-bis(o-benzosemiquinonediiimine)cobalt(III) chloride and bis(pyridine)(N,N'-bistoluene-p-sulf. **Inorganica Chimica Acta**, v. 169, n. 1, p. 19–21, 1990.

CHIANG, L. *et al.* Tuning ligand electronics and peripheral substitution on cobalt salen complexes: Structure and polymerisation activity. **Dalton Transactions**, v. 43, n. 11, p. 4295–4304, 2014.

CHILLAWAR, R. R.; TADI, K. K.; MOTGHARE, R. V. Voltammetric techniques at chemically modified electrodes. **Journal of Analytical Chemistry**, v. 70, n. 4, p. 399–418, 2015.

CLARKE, R. M.; HERASYMCHUK, K.; STORR, T. Electronic structure elucidation in oxidized metal–salen complexes. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 352, p. 67–82, 2017.

CLAYDEN, J.; GREEVES, N.; WARREN, S.; WOTHERS, P. **Organic Chemistry**. 1 ed, Oxford, USA: Oxford University Press, 2000.

DADAMOS, T. R. L.; TEIXEIRA, M. F. S. Electrochemical sensor for sulfite determination based on a nanostructured copper-salen film modified electrode. **Electrochimica Acta**, v. 54, n. 19, p. 4552–4558, 2009.

DASHTI-ARDAKANI, M.; ZARE-MEHRJARDI, H. R.; KARGAR, H. Simultaneous Detection of Dopamine and Ascorbic Acid at Cobalt Schiff Base Complex/Surfactant-Modified Carbon Paste Electrode. **Analytical Bioanalytical Electrochemistry**, v. 9, n. 4, p. 439–452, 2017.

DAVIDSON, D.; BERNHARD, S. A. The Structure of Meldrum's Supposed β -Lactonic Acid. **Journal of the American Chemical**, v. 70, n. 10, p. 3426–3428, 1948.

DE SOUZA, D.; MACHADO, S. A. S.; AVACA, L. A. Voltametria de onda quadrada. Primeira parte: Aspectos teóricos. **Quimica Nova**, v. 26, n. 1, p. 81–89, 2003.

DEUNF, E. *et al.* Synthesis and electrochemical study of an original copper(II)-capped salen-cyclodextrin complex. **European Journal of Inorganic Chemistry**, n. 29, p. 4720–4727, 2010.

DHARA, K.; DEBIPROSAD, R. M. Review on nanomaterials-enabled electrochemical sensors for ascorbic acid detection. **Analytical Biochemistry**, v. 586, p. 113415, 2019.

DI CHIARA, G.; IMPERATO, A. Drugs abused by humans preferentially increase synaptic dopamine concentrations in the mesolimbic system of freely moving rats. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v.

85, n. 14, p. 5274–5278, 1988.

DUBSKY, J. V.; SOKOL, A. Sels complexes internes de cuivre et de nickel du produit de condensation de l'aldéhyde o-oxybenzoïque avec l'éthylènediamine. **Collection of Czechoslovak Chemical Communications**, v. 3, p. 548–550, 1931.

DUMAS, A. M.; FILLION, E. Meldrum's Acids and 5-Alkylidene Meldrum's Acids in Catalytic Carbon-Carbon Bond-Forming Processes. **Accounts of Chemical Research**, v. 43, n. 3, p. 440–454, 2010.

EIPPER, B. A.; STOFFERS, D. A.; MAINS, R. E. The Biosynthesis of Neuropeptides: Peptide α -Amidation. **Annual Review of Neuroscience**, v. 15, p. 57–85, 1992.

ELSWORTH, J. D.; ROTH, R. H. Dopamine. **Encyclopedia of Neuroscience**, p. 539–547, 2009.

ERXLEBEN, A. Transition metal salen complexes in bioinorganic and medicinal chemistry. **Inorganica Chimica Acta**, v. 472, p. 40–57, 2018.

FAGAN-MURPHY, A.; ALLEN, M. C.; PATEL, B. A. Chemically modified multiwall carbon nanotube composite electrodes: An assessment of fabrication strategies. **Electrochimica Acta**, v. 152, p. 249–254, 2015.

FASSEUR, D.; RIGO, B.; LEDUC, C.; CAULIEZ, P.; COUTURIER, D. Studies on pyrrolidones. Synthesis and N-alkylation of β -enaminoesters derived from pyroglutamic acid. **Journal of Heterocyclic Chemistry**, v. 29, n. 5, p. 1285–1291, 1992.

FATIBELLO-FILHO, O. *et al.* Electrochemical modified electrodes based on metal-salen complexes. **Analytical Letters**, v. 40, n. 10, p. 1825–1852, 2007.

FERREIRA, S. L. C. *et al.* Robustness evaluation in analytical methods optimized using experimental designs. **Microchemical Journal**, v. 131, p. 163–169, 2017.

FOLEY, P. Dopamine in perspective. **Encyclopedia of Neuroscience**, p. 563–570, 2009.

FREIRE, C. *et al.* Metallo(salen)complexes as versatile building blocks for the fabrication of molecular materials and devices with tuned properties. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 394, p. 104–134, 2019.

GABER, A. E. A. M.; MCNAB, H. Synthetic applications of the pyrolysis of Meldrum's acid derivatives. **Synthesis**, n. 14, p. 2059–2074, 2001.

GEARY, W. J. The Use of Conductivity Measurements In Organic Solvents. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 7, p. 81–122, 1971.

GRAF, G. I. *et al.* The synthesis of aromatic diazatriacycles from phenylenediamine- bis(methylene Meldrum's acid) derivatives. **Tetrahedron Letters**, v. 58, p. 9095–9100, 2002.

HARRIS, D. C.; BERTOLUCCI, M. D. **Symmetry and spectroscopy: an introduction to vibrational and electronical spectroscopy**. 1 ed, New York, USA: Oxford University Press, 1978.

HASSANZADEH, N.; ZARE-MEHRJARDI, H. R. Selective electrochemical sensing of dopamine and ascorbic acid using carbon paste electrode modified with cobalt Schiff base complex and a surfactant. **International Journal of Electrochemical Science**, v. 12, n. 5, p. 3950–3964, 2017.

HOLM, R. H.; EVERETT, G. W.; CHAKRAVORTY, A. Metal Complexes of Schiff Bases and β -Ketoamines. **Progress in Inorganic Chemistry**, v. 7, p. 3–214, 1966.

HOQUE, M. K. **The Oxygen Reduction Reaction in Non-aqueous Electrolytes: Li-Air Battery Applications**. University of Gothenburg, 2013.

HUNTER, G. A.; MCNAB, H. Phenylthioacetylene. **Synthesis**, v. 11, p. 1067–1068, 1993.

ISSAADI, S. *et al.* Synthesis, characterization, and electrochemical study of complexes with 4,4'-bis(salicylideneimino) diphenylether and cobalt(II), copper(II), zinc(II), and cadmium(II). **Synthesis and Reactivity in Inorganic, Metal-Organic and Nano-Metal Chemistry**, v. 35, n. 10, p. 875–882, 2005.

ISSE, A. A.; GENNARO, A.; VIANELLO, E. Electrochemical reduction of Schiff base ligands H₂salen and H₂salophen. **Electrochimica Acta**, v. 42, n. 13–14, p. 2065–2071, 1997.

IVANOV, A. S. Meldrum's acid and related compounds in the synthesis of natural products and analogs. **Chemical Society Reviews**, v. 37, n. 4, p. 789–811, 2008.

JANIKOWSKA, K.; RACHOŃ, J.; MAKOWIEC, S. Acyl Meldrum's acid derivatives: application in organic synthesis. **Russian Chemical Reviews**, v. 83, n. 7, p. 620–637, 2014.

JIANG, J. *et al.* Cobalt salophen complex immobilized into montmorillonite as catalyst for the epoxidation of cyclohexene by air. *Applied Clay Science*, v. 45, n. 3, p. 117–122, 2009.

JIANG, H. *et al.* A Convenient Synthesis of Novel Meldrum's Acid C 60 Fullerene Derivatives. **Chinese Journal of Chemistry**, v. 25, p. 89–92, 2007.

KARMAKAR, M.; CHATTOPADHYAY, S. A comprehensive overview of the orientation of tetradentate N₂O₂ donor Schiff base ligands in octahedral complexes of trivalent 3d metals. **Journal of Molecular Structure**, v. 1186, p. 155–186, 2019.

KHORSHIDIFARD, M. *et al.* Cobalt(II), copper(II), zinc(II) and palladium(II) Schiff base complexes: Synthesis, characterization and catalytic performance in selective oxidation of sulfides using hydrogen peroxide under solvent-free conditions. **Polyhedron**, v. 95, p. 1–13, 2015.

KIM, D. S. *et al.* Electrochemical detection of dopamine using periodic cylindrical gold nanoelectrode arrays. **Scientific Reports**, v. 8, n. 1, p. 1–10, 2018.

KOCHEM, A. *et al.* Ligand contributions to the electronic structures of the oxidized cobalt(II) salen complexes. **Inorganic Chemistry**, v. 51, n. 20, p. 10557–10571, 2012.

LARSEN, A. F.; ULVEN, T. Efficient Synthesis of 4,7-Diamino Substituted 1,10-Phenanthroline-2,9-dicarboxamides. **Organic Letters**, v. 13, n. 13, p. 3546–3548, 2011.

LI, F. *et al.* Electrochemical behavior of graphene doped carbon paste electrode and its application for sensitive determination of ascorbic acid. **Sensors and Actuators, B: Chemical**, v. 157, n. 1, p. 110–114, 2011.

LIMA, L. A.. **Síntese e Caracterização de Complexo de Pd a partir de um derivado diaminometilênico do Ácido de Meldrum para uso em catálise homogênea da reação de Heck-Matsuda**. Trabalho de Conclusão de Curso (Química) – Universidade Federal

da Paraíba, 2013.

LIPSON, V. V.; GOROBETS, N. Y. One hundred years of Meldrum's acid: Advances in the synthesis of pyridine and pyrimidine derivatives. **Molecular Diversity**, v. 13, n. 4, p. 399–419, 2009.

LOOK, G. C. *et al.* Trimethylorthoformate: A mild and effective dehydrating reagent for solution and solid phase imine formation. **Tetrahedron Letters**, v. 36, n. 17, p. 2937–2940, 1995.

MCNAB, H. Chemistry Without Reagents: Synthetic Applications of Flash Vacuum Pyrolysis. **Aldrichimica Acta**, v. 37, n. 1, p. 19–26, 2004.

MCNAB, H.. Meldrum's Acid. **Chemical Society Reviews**, v. 7, p. 345–358, 1987.

MELDRUM, A. N. A β -lactonic acid from acetone and malonic acid. **Journal of the Chemical Society, Transactions**, v. 93, n. 598, p. 598–601, 1908.

MEYYAPPAN, M. Nano biosensors for neurochemical monitoring. **Nano Convergence**, v. 2, n. 1, p. 2–7, 2015.

MONTALBAN, A. G. *et al.* 'Melen complexes': a new family of Schiff base metal chelates derived from di-Meldrum's acid derivatives. **Tetrahedron Letters**, v. 51, n. 42, p. 5543–5545, 2010.

MOSES, P. R.; WLER, L.; MURRAY, R. W. Chemically Modified Tin Oxide Electrode. **Analytical Chemistry**, v. 47, n. 12, p. 1882–1886, 1975.

MOSHFEGH, F. Z. *et al.* Electrochemical oxidation of o-phenylenediamine and 1,3 Dihydrospiro[benzo[d]imidazole-2,1'-cyclohexane]. A comprehensive study and introducing a novel case of CE mechanism. **Electrochimica Acta**, v. 354, p. 136700, 2020.

NOVOZHILOVA, M. V. *et al.* Multielectron redox processes in polymeric cobalt complexes with N2O2 Schiff base ligands. **Electrochimica Acta**, v. 282, p. 105–115, 2018.

OIKAWA, Y.; SUGANO, K.; YONEMITSU, O. Meldrum's Acid in Organic Synthesis. 2. A General and Versatile Synthesis of β -Keto Esters. **Journal of Organic Chemistry**, v. 43, n. 10, p. 2087–2088, 1978.

OIYE, É. N. *et al.* Electrochemical Sensors Containing Schiff Bases and their Transition Metal Complexes to Detect Analytes of Forensic, Pharmaceutical and Environmental Interest. A Review. **Critical Reviews in Analytical Chemistry**, v. 49, n. 6, p. 488–509, 2019.

OLIVEIRA, S. C. B. *et al.* Electrochemical oxidation of ochratoxin A at a glassy carbon electrode and in situ evaluation of the interaction with deoxyribonucleic acid using an electrochemical deoxyribonucleic acid-biosensor. **Analytica Chimica Acta**, v. 588, n. 2, p. 283–291, 2007.

PARSAEI, M.; ASADI, Z.; KHODADOUST, S. A sensitive electrochemical sensor for rapid and selective determination of nitrite ion in water samples using modified carbon paste electrode with a newly synthesized cobalt(II)-Schiff base complex and magnetite nanospheres. **Sensors and Actuators, B: Chemical**, v. 220, p. 1131–1138, 2015.

PEREIRA, A. C.; SANTOS, A. S.; KUBOTA, L. T. Tendências em modificação de

eletrodos amperométricos para aplicações eletroanalíticas. **Química Nova**, v. 25, n. 6 A, p. 1012–1021, 2002.

PETERKOFKY, B. Ascorbate requirement for hydroxylation and secretion of procollagen: Relationship to inhibition of collagen synthesis in scurvy. **American Journal of Clinical Nutrition**, v. 54, 1991.

PIHLAJA, K. *et al.* The Acidity and General Base-Catalyzed Hydrolysis of Meldrum's Acid and Its Methyl Derivatives. **Acta Chemica Scandinavica**, 1969.

PISOSCHI, A. M. *et al.* Electrochemical methods for ascorbic acid determination. **Electrochimica Acta**, v. 121, p. 443–460, 2014.

PLETCHER, D. *et al.* **New Instrumental Methods in Electrochemistry**. 1 ed, Philadelphia, USA: Woodhead Publishing, 1985.

POOLE, C. F. **The essence of chromatography**. 1 ed, Elsevier Science, 2003.

RADI, A.-E. Recent Updates of Chemically Modified Electrodes in Pharmaceutical Analysis. **Combinatorial Chemistry & High Throughput Screening**, v. 13, p. 728–752, 2010.

RASSAEI, L. *et al.* Nanoparticles in electrochemical sensors for environmental monitoring. **TrAC - Trends in Analytical Chemistry**, v. 30, n. 11, p. 1704–1715, 2011.

REBOUCHE, C. J. Ascorbic acid and carnitine biosynthesis. **American Journal of Clinical Nutrition**, v. 54, p. 1147, 1991.

RELENYI, A.G.; WALLICK, D.E.; STREIT, J. D. **Process for the preparation of Meldrum's acid**, United States Patent: 4613671, 1986.

RODRIGUES, D. R. **Estudo eletroquímico de compostos do tipo melen/melofen e alguns de seus complexos**. Dissertação de Mestrado (Química) – Universidade Federal da Paraíba, 2014.

SAKTHINATHAN, S.; CHEN, S. M.; LIAO, W. C. Multiwalled carbon nanotube supported Schiff base copper complex inorganic nanocomposite for enhanced electrochemical detection of dopamine. **Inorganic Chemistry Frontiers**, v. 4, n. 5, p. 809–819, 2017.

SAMPAIO, R. S. **Síntese de derivados do ácido de Meldrum análogos aos salens / salofens e dos seus complexos de Mn para uso em catálise biomimética**. Dissertação de Mestrado (Química) – Universidade Federal da Paraíba, 2013.

SANTANA, L. J. **Síntese e caracterização estrutural de compostos do tipo melofen simétricos e não-simétricos**. Trabalho de Conclusão de Curso (Química) – Universidade Federal da Paraíba, 2020.

SANTOS, S. X.; CAVALHEIRO, É. T. G. Using of a graphite-polyurethane composite electrode modified with a schiff base as a bio-inspired sensor in the dopamine determination. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, 25, n. 6, p. 1071–1077, 2014.

SCHIFF, H. Mittheilungen aus dem Universitätslaboratorium in Pisa: Eine neue Reihe organischer Basen. **Annalen Der Chemie Und Pharmacie**, v. 131, n. 1, p. 118–119, 1864.

SHAHROKHIAN, S.; KARIMI, M. Voltammetric studies of a cobalt(II)-4-

methylsalophen modified carbon-paste electrode and its application for the simultaneous determination of cysteine and ascorbic acid. **Electrochimica Acta**, v. 50, n. 1, p. 77–84, 2004.

SHAHROKHIAN, S.; SOURI, A.; KHAJEHSHARIFI, H. Electrocatalytic oxidation of penicillamine at a carbon paste electrode modified with cobalt salophen. **Journal of Electroanalytical Chemistry**, v. 565, n. 1, p. 95–101, 2004.

SHAHROKHIAN, S.; ZARE-MEHRJARDI, H. R. Cobalt salophen-modified carbon-paste electrode incorporating a cationic surfactant for simultaneous voltammetric detection of ascorbic acid and dopamine. **Sensors and Actuators, B: Chemical**, v. 121, n. 2, p. 530–537, 2007.

SHAYGAN, S. *et al.* Cobalt(II) complexes with Schiff base ligands derived from terephthalaldehyde and ortho-substituted anilines: Synthesis, characterization and antibacterial activity. **Applied Sciences**, v. 8, n. 3, 2018.

SHEHATA, E. E. *et al.* Synthesis, spectral and electrochemical studies of some Schiff base N₂O₂ complexes. **Journal of Molecular Liquids**, v. 194, p. 149–158, 2014.

SHENG, W. *et al.* Sensitive detection of dopamine via leucodopaminechrome on polyacrylic acid-coated ceria nanorods. **Nanotechnology**, v. 28, n. 36, p. 365504, 2019.

SILVERSTEIN, R. M.; WEBSTER, X.F; KIEMLE, D. **Spectrometric Identification of Organic Compounds**. 7. ed, New York, USA: John Wiley & Sons, 2005.

SKLJAREVSKI, S.; PEVERLY, A. A.; PETERS, D. G. Cyclic voltammetric and spectrophotometric investigation of the catalytic reduction of 1,1,2-trichloro-1,2,2-trifluoroethane (CFC-113) by electrogenerated cobalt(I) salen in dimethylformamide saturated with carbon dioxide. **Journal of Electroanalytical Chemistry**, v. 661, n. 1, p. 39–43, 2011.

TARLEY, C. R. T. *et al.* Chemometric tools in electroanalytical chemistry: Methods for optimization based on factorial design and response surface methodology. **Microchemical Journal**, v. 92, n. 1, p. 58–67, 2009.

TIDWELL, T. T. Hugo (Ugo) Schiff, Schiff bases, and a century of β -lactam synthesis. **Angewandte Chemie - International Edition**, v. 47, n. 6, p. 1016–1020, 2008.

VENKATARAMANAN, N. S.; KUPPURAJ, G.; RAJAGOPAL, Seenivasan. Metal-salen complexes as efficient catalysts for the oxygenation of heteroatom containing organic compounds - Synthetic and mechanistic aspects. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 249, n. 11–12, p. 1249–1268, 2005.

VICIANO-CHUMILLAS, M. *et al.* Tailoring the Structure of Two-Dimensional Self-Assembled Nanoarchitectures Based on NiII–Salen Building Blocks. **Chemistry – A European Journal**, v. 20, n. 42, p. 13566–13575, 2014.

VIGATO, P. A.; TAMBURINI, S. The challenge of cyclic and acyclic schiff bases and related derivatives. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 248, p. 1717–2128, 2004.

VOLKOW, N. D.; WISE, R. A.; BALER, R. The dopamine motive system: Implications for drug and food addiction. **Nature Reviews Neuroscience**, v. 18, n. 12, p. 741–752, 2017.

WANG, J. **Analytical electrochemistry**. 2 ed, New York, USA: John Wiley & Sons,

2000.

WANG, X.; HOUK, K. N. Theoretical Elucidation of the Origin of the Anomalously High Acidity of Meldrum's Acid. **Journal of the American Chemical Society**, v. 110, n. 6, p. 1870–1872, 1988.

WEI, Fang *et al.* Electrochemical sensor for multiplex biomarkers detection. **Clinical Cancer Research**, v. 15, n. 13, p. 4446–4452, 2009.

WHITEOAK, C. J.; SALASSA, G.; KLEIJ, A. W. Recent advances with π -conjugated salen systems. **Chemical Society Reviews**, v. 41, n. 2, p. 622–631, 2012.

YANG, L. *et al.* A quadruplet electrochemical platform for ultrasensitive and simultaneous detection of ascorbic acid, dopamine, uric acid and acetaminophen based on a ferrocene derivative functional AuNPs/carbon dots nanocomposite and graphene. **Analytica Chimica Acta**, v. 903, p. 69–80, 2016.

ZEN, J. M.; KUMAR, A. S.; TSAI, D. M. Recent updates of chemically modified electrodes in analytical chemistry. **Electroanalysis**, v. 15, n. 13, p. 1073–1087, 2003.

ZHANG, P. *et al.* Selective response of dopamine in the presence of ascorbic acid at multi-walled carbon nanotube modified gold electrode. **Bioelectrochemistry**, v. 67, n. 1, p. 109–114, 2005.

ZHANG, Y. L. *et al.* Synthesis and characterization of axial coordination cobalt(III) complexes containing chiral Salen ligands. **Polyhedron**, v. 22, n. 12, p. 1535–1545, 2003.

ZHENG, Y. *et al.* One pot synthesis of imines from aromatic nitro compounds with a novel Ni/SiO₂ magnetic catalyst. **Catalysis Letters**, v. 128, n. 3–4, p. 465–474, 2008.

APÊNDICE A – Espectros de RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) e ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz)

Figura A.1 – Espectro RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) do ligante **3b**.

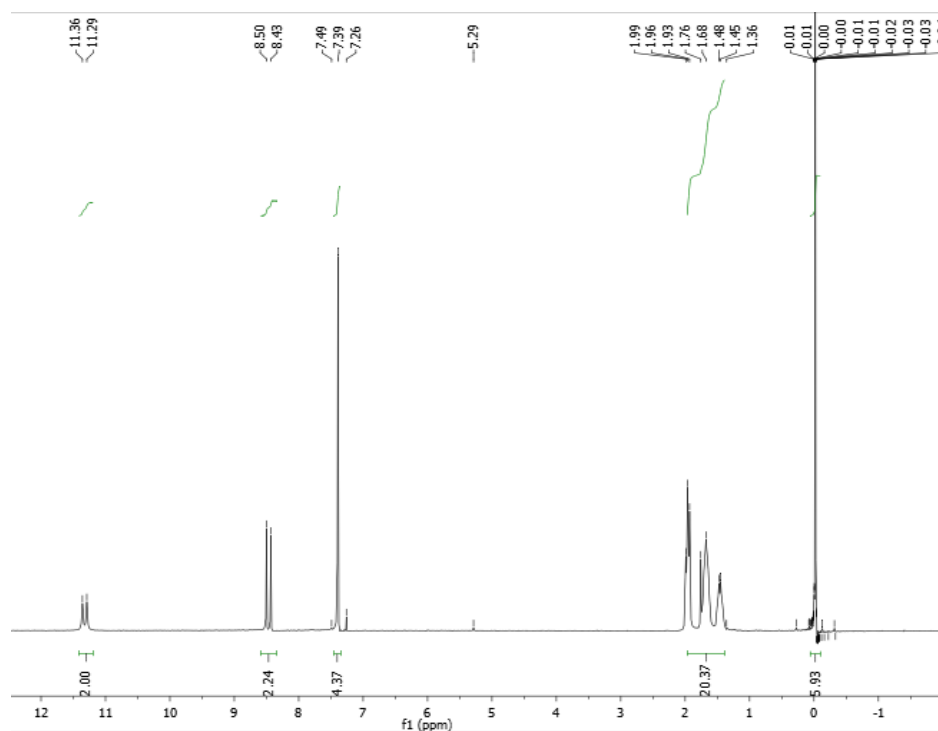


Figura A.2 – Espectro RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) do ligante **3c**.

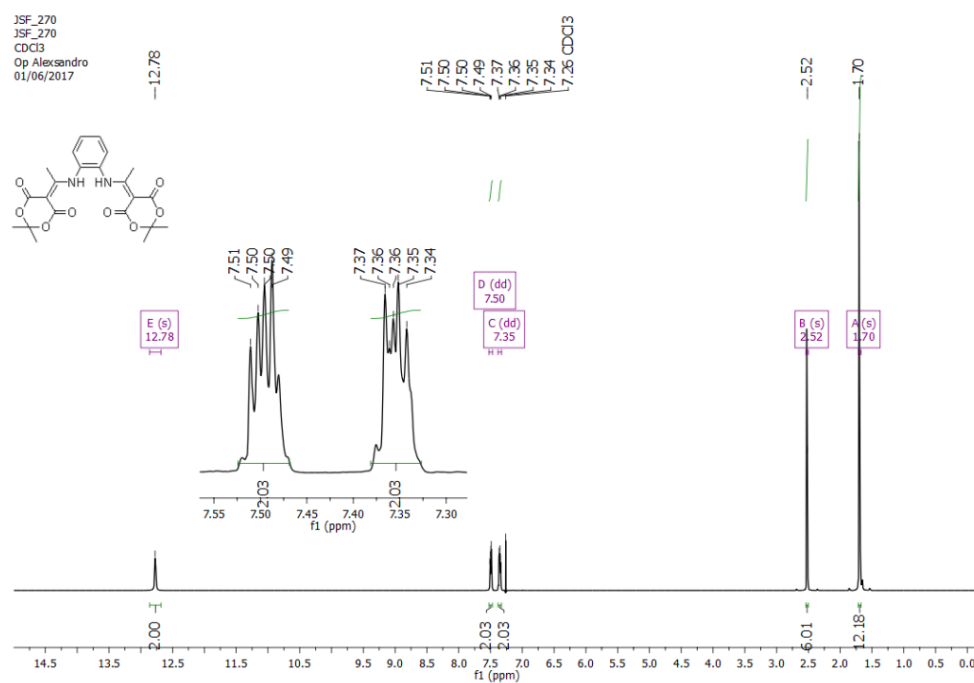


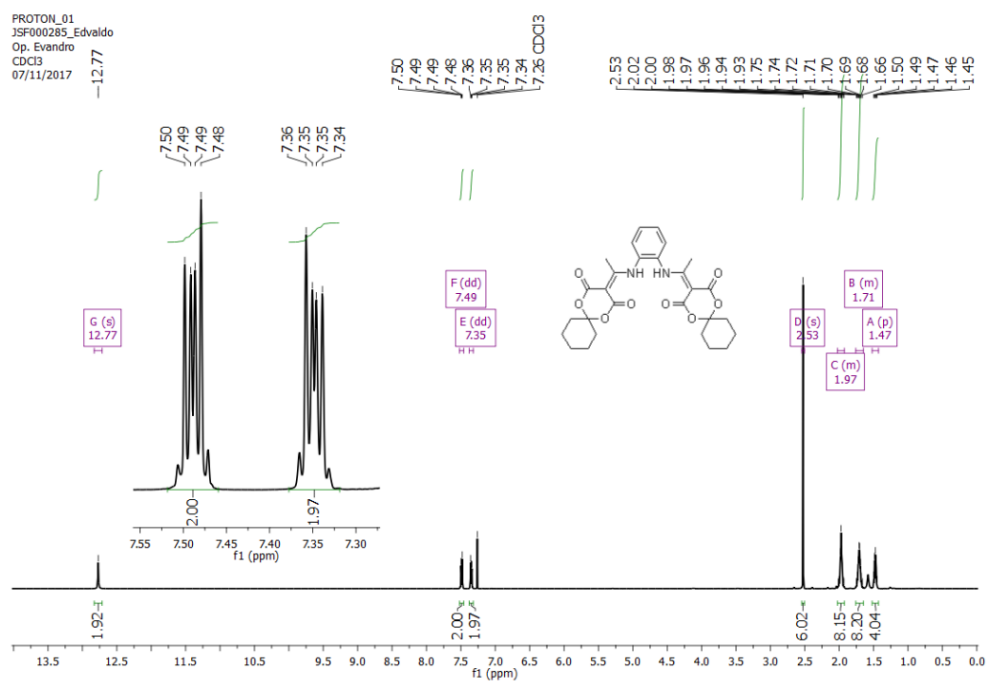
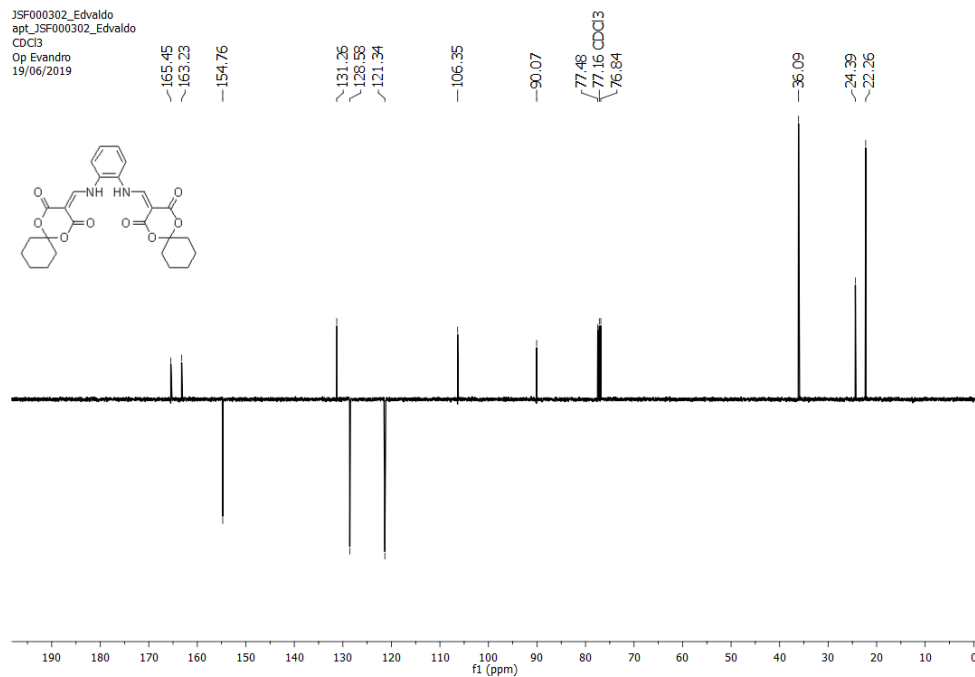
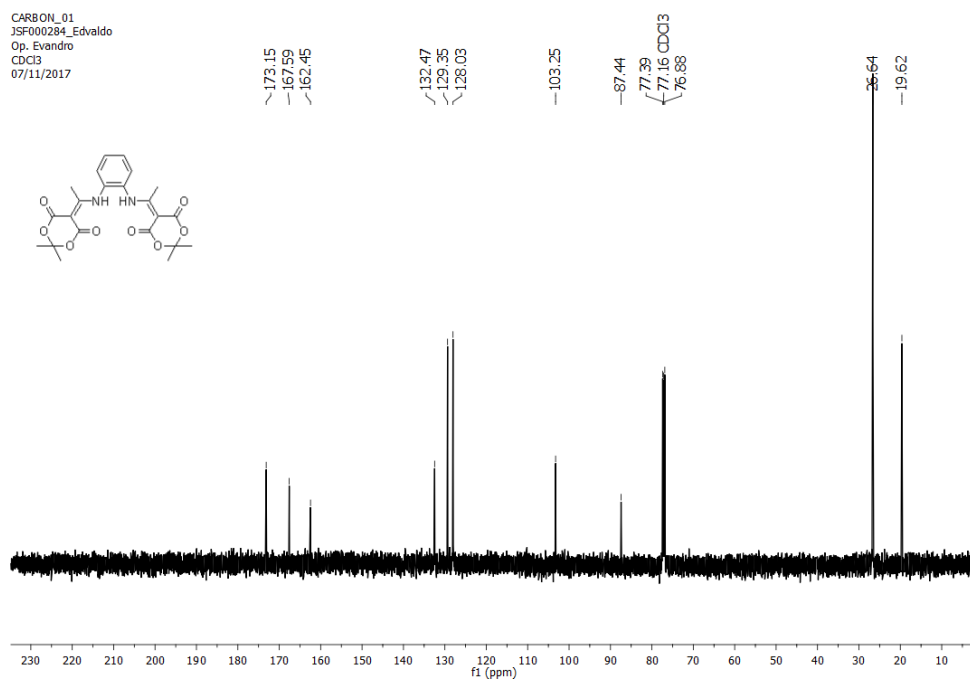
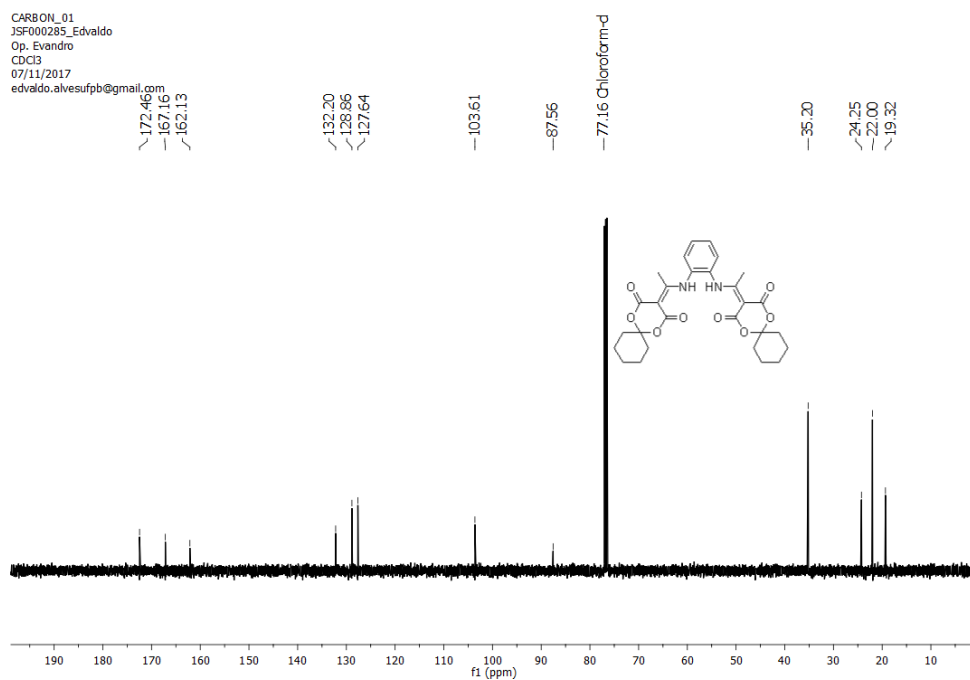
Figura A.3 – Espectro RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) do ligante **3d**.**Figura A.4** – Espectro RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) do ligante **3b**.

Figura A.5 – Espectro RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) do ligante **3c**.**Figura A.6** – Espectro RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) do ligante **3d**.

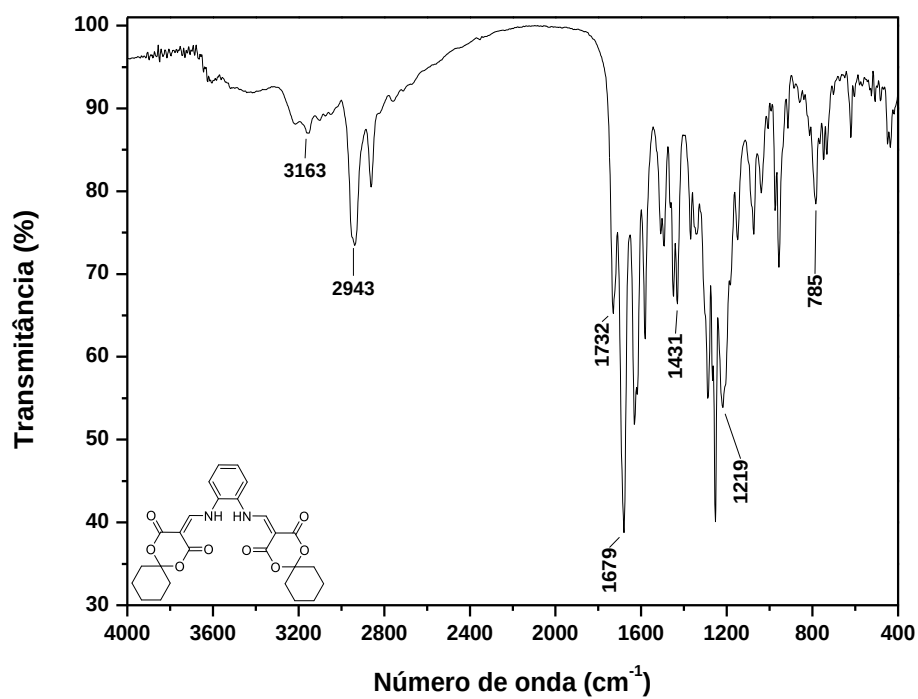
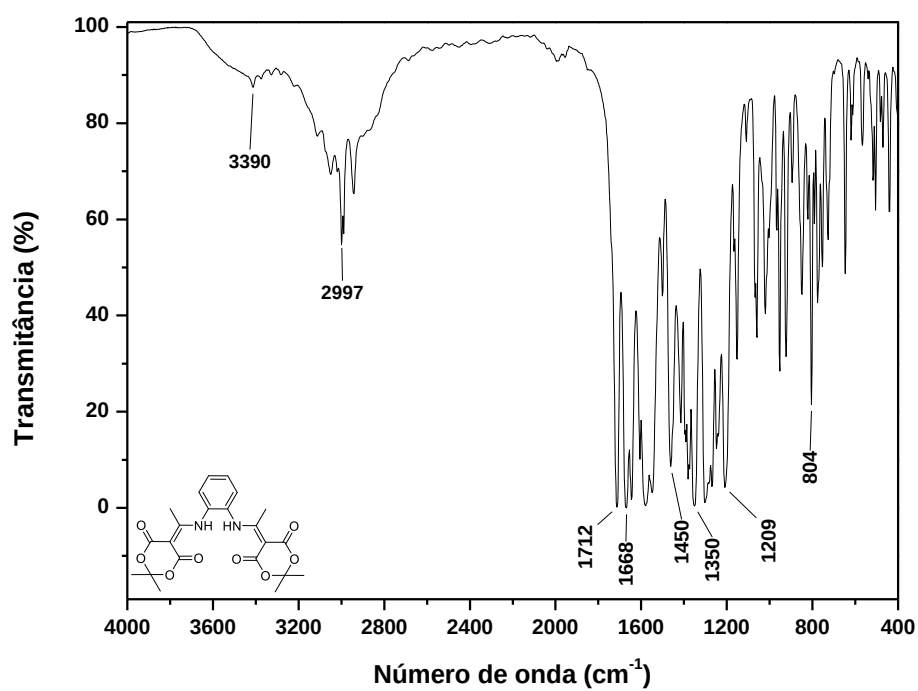
APÊNDICE B – Espectros de IV (KBr)**Figura B.1 – Espectro IV (KBr) do ligante 3b.****Figura B.2 – Espectro IV (KBr) do ligante 3c.**

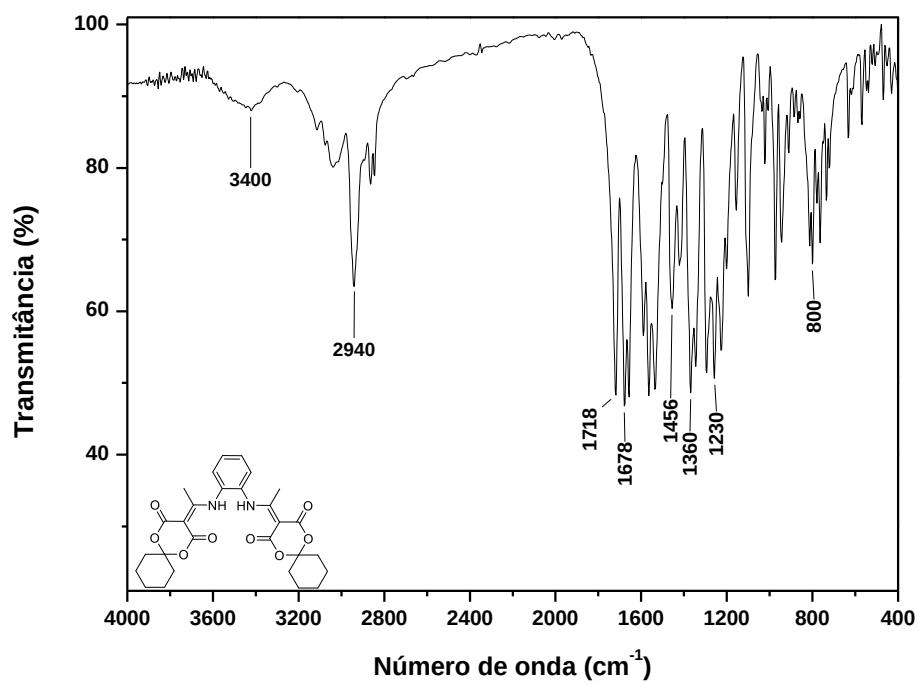
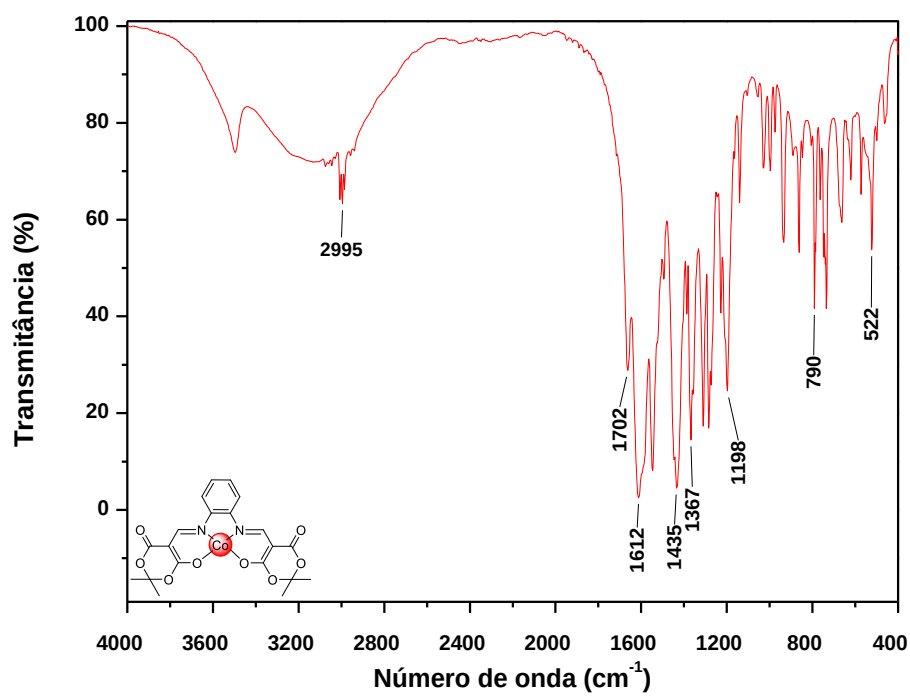
Figura B.3 – Espectro IV (KBr) do ligante **3d**.**Figura B.4** – Espectro IV (KBr) complexo **4a**.

Figura B.5 – Espectro IV (KBr) complexo 4c.

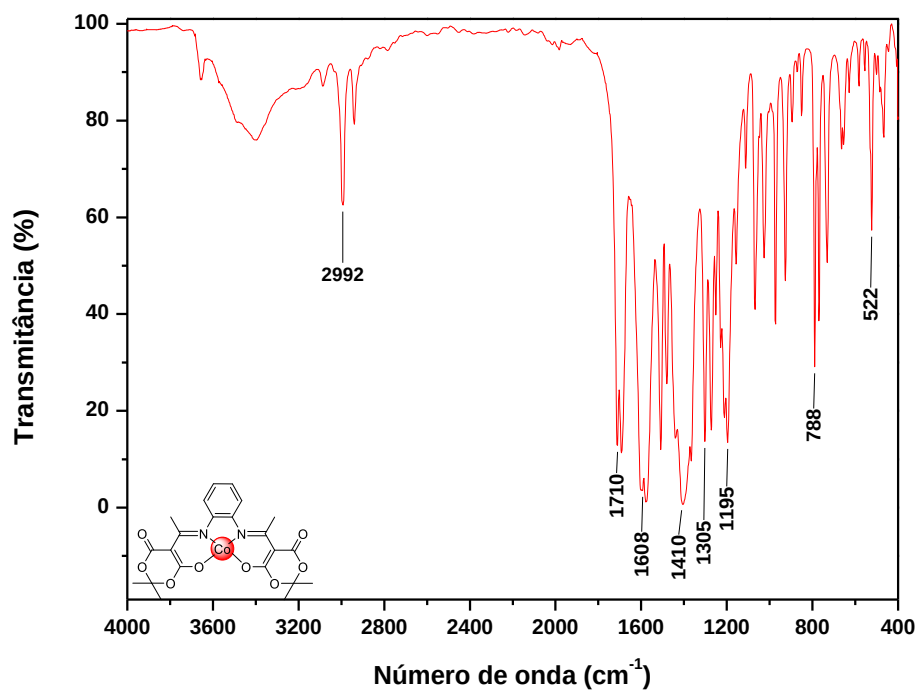


Figura B.6 – Espectro IV (KBr) complexo 4d.

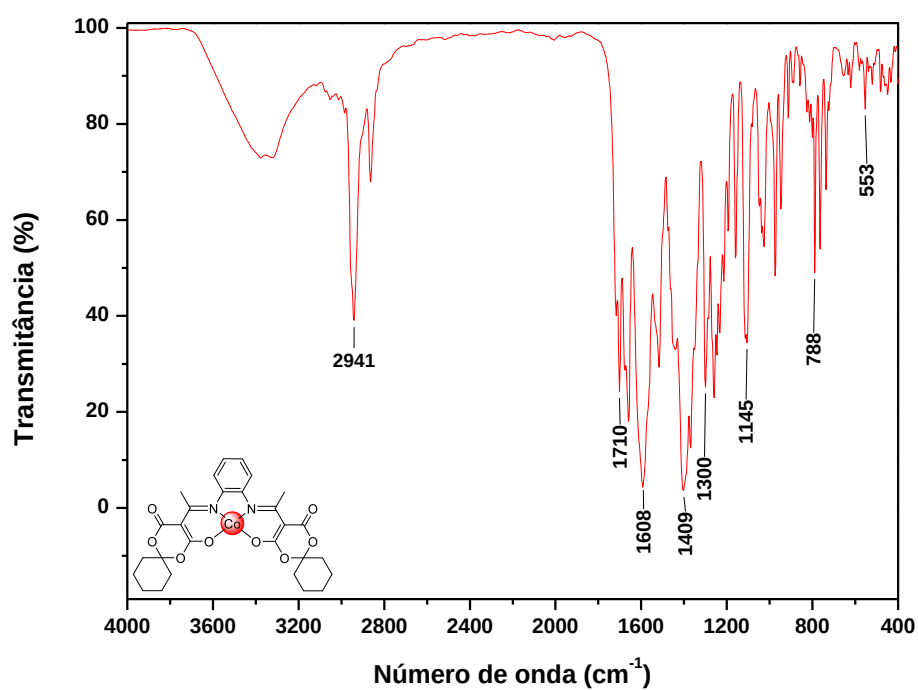


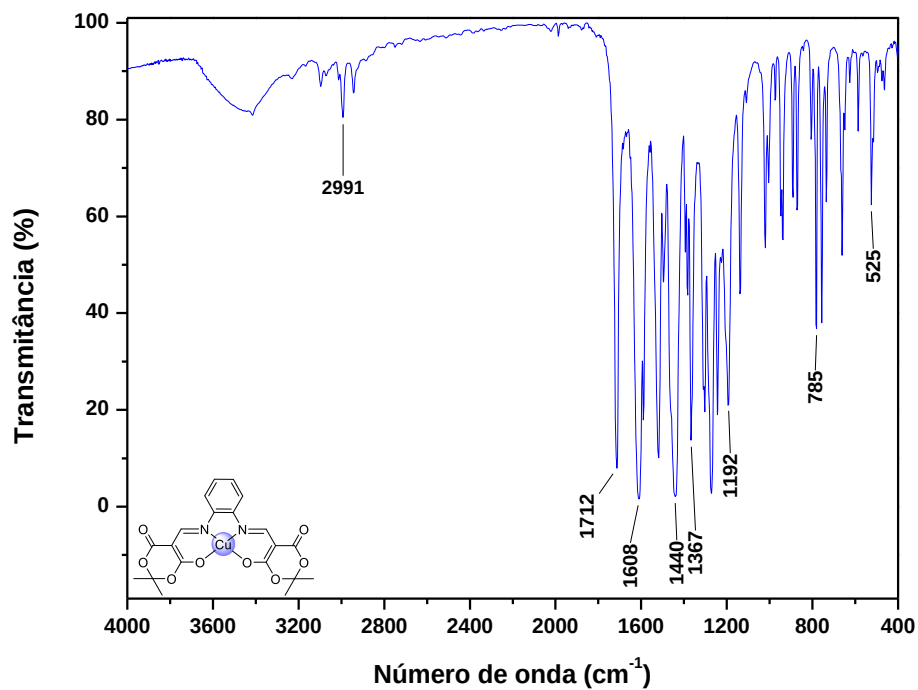
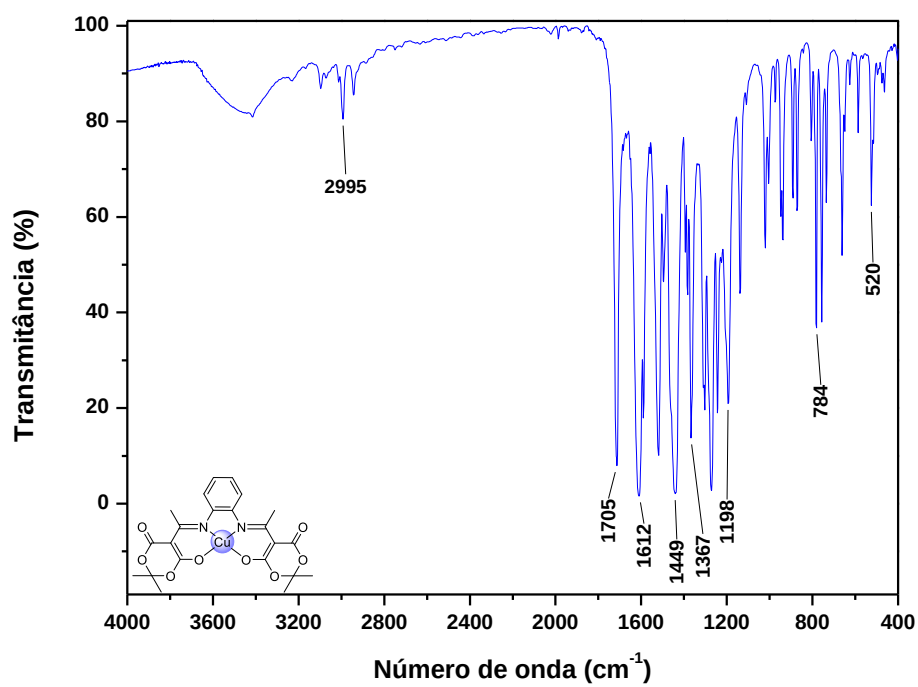
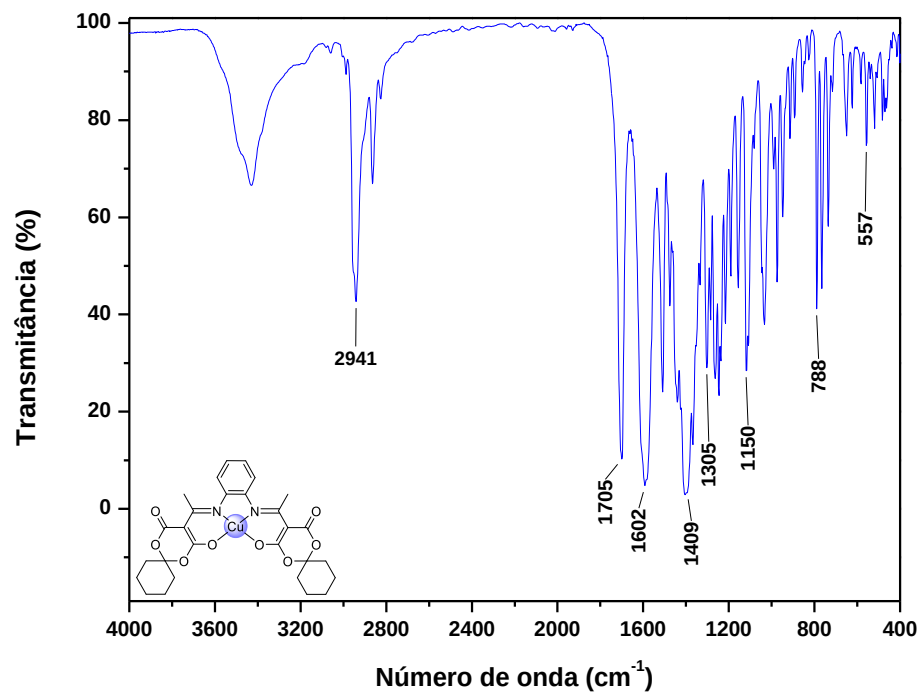
Figura B.7 – Espectro IV (KBr) complexo 5a.**Figura B.8** – Espectro IV (KBr) complexo 5c.

Figura B.9 – Espectro IV (KBr) complexo **5d**.

APÊNDICE C – Espectros de absorção UV-Vis

Figura C.1 – (a) espectros de absorção UV-Vis do ligante **3a** em EtOH e (b) curva analítica para determinação das absorptividades molares em $\lambda_{\text{máx}} = 294 \text{ nm}$ e $\lambda_{\text{máx}} = 333 \text{ nm}$.

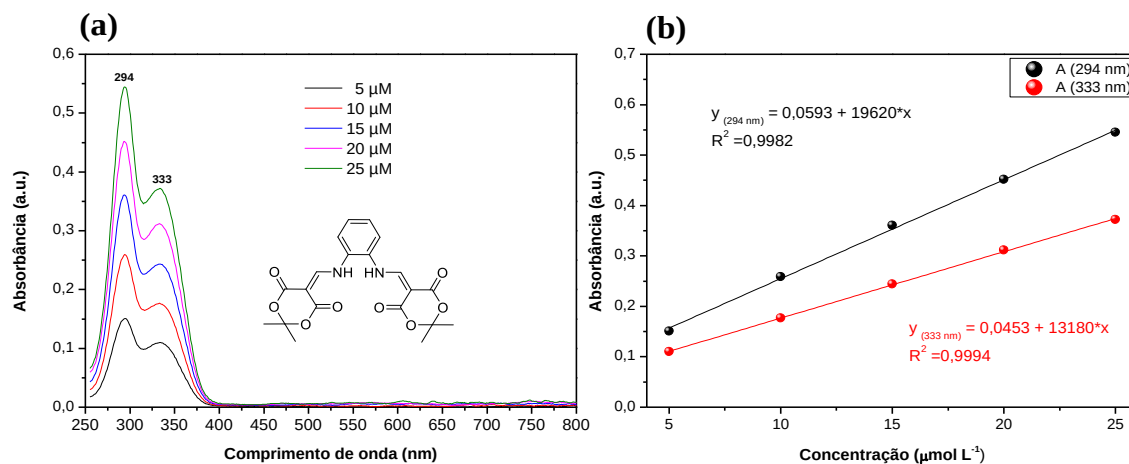


Figura C.2 – (a) espectros de absorção UV-Vis do ligante **3b** em EtOH e (b) curva analítica para determinação das absorptividades molares em $\lambda_{\text{máx}} = 294 \text{ nm}$ e $\lambda_{\text{máx}} = 337 \text{ nm}$.

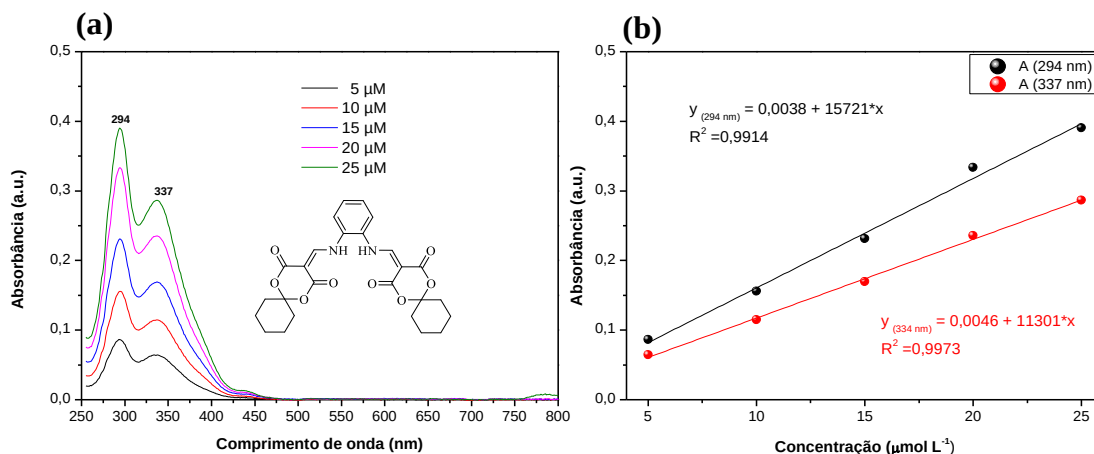


Figura C.3 – (a) Espectros de absorção UV-Vis do complexo **4a** em EtOH e (b) curva analítica para determinação das absorptividades molares em $\lambda_{\text{máx}} = 265 \text{ nm}$, $\lambda_{\text{máx}} = 309 \text{ nm}$ e $\lambda_{\text{máx}} = 355 \text{ nm}$.

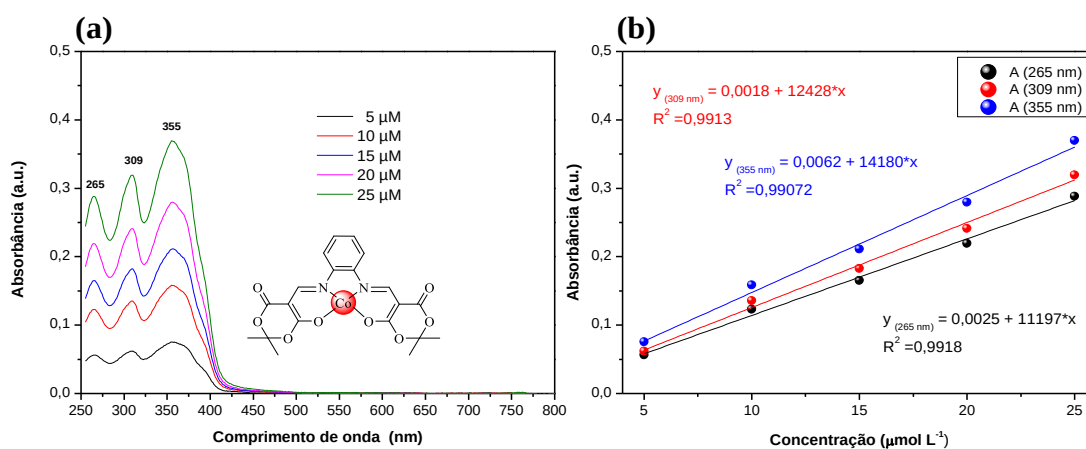


Figura C.4 – (a) Espectros de absorção UV-Vis do complexo **4b** em EtOH e (b) curva analítica para determinação das absorptividades molares em $\lambda_{\text{máx}} = 265 \text{ nm}$, $\lambda_{\text{máx}} = 310 \text{ nm}$ e $\lambda_{\text{máx}} = 358 \text{ nm}$.

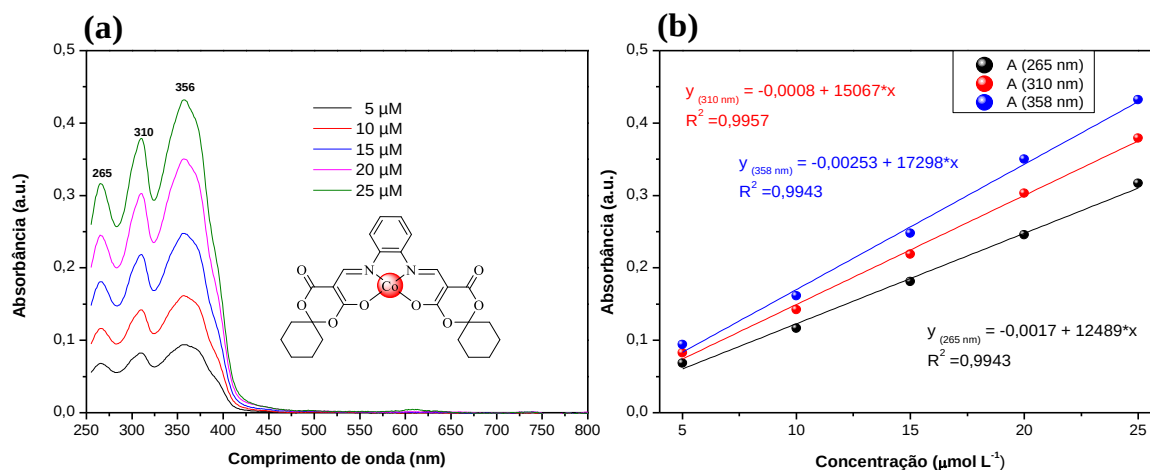


Figura C.5 – (a) espectros de absorção UV-Vis do ligante **3a** em CHCl_3 e (b) curva analítica para determinação das absorptividades molares em $\lambda_{\text{máx}} = 298 \text{ nm}$ e $\lambda_{\text{máx}} = 340 \text{ nm}$.

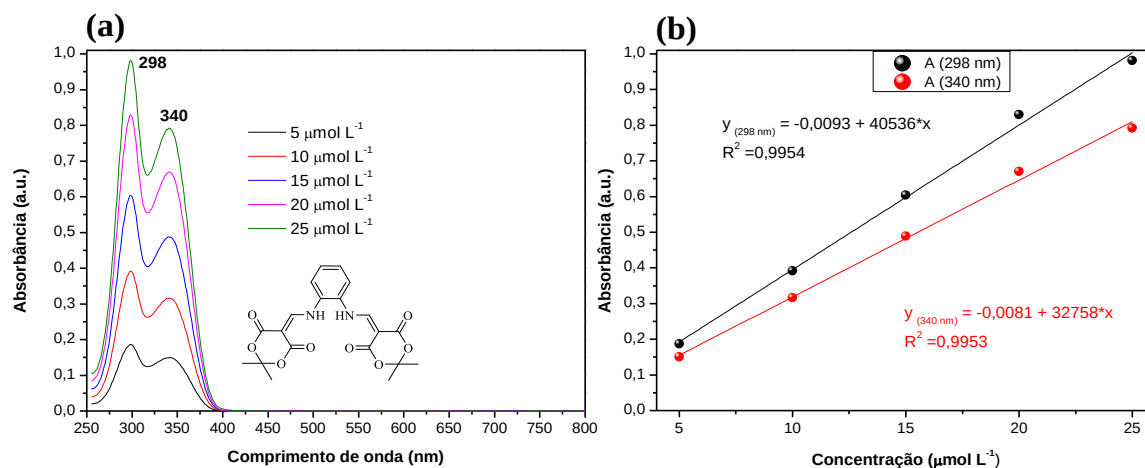


Figura C.6 – (a) espectros de absorção UV-Vis do ligante **3b** em CHCl_3 e (b) curva analítica para determinação das absorptividades molares em $\lambda_{\text{máx}} = 299 \text{ nm}$ e $\lambda_{\text{máx}} = 343 \text{ nm}$.

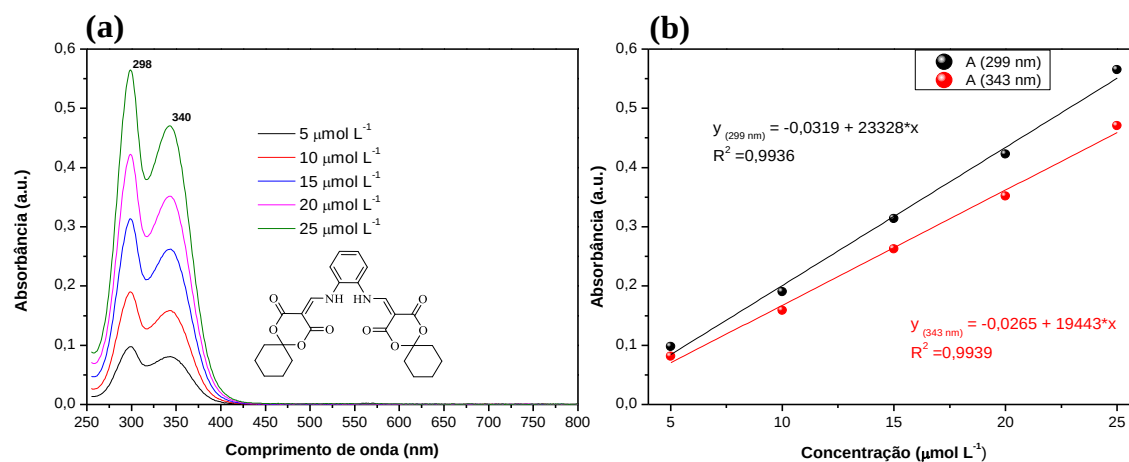


Figura C.7 – (a) espectros de absorção UV-Vis do complexo **5a** em CHCl_3 e (b) curva analítica para determinação das absorvidades molares em $\lambda_{\text{máx}} = 320 \text{ nm}$ e $\lambda_{\text{máx}} = 357 \text{ nm}$.

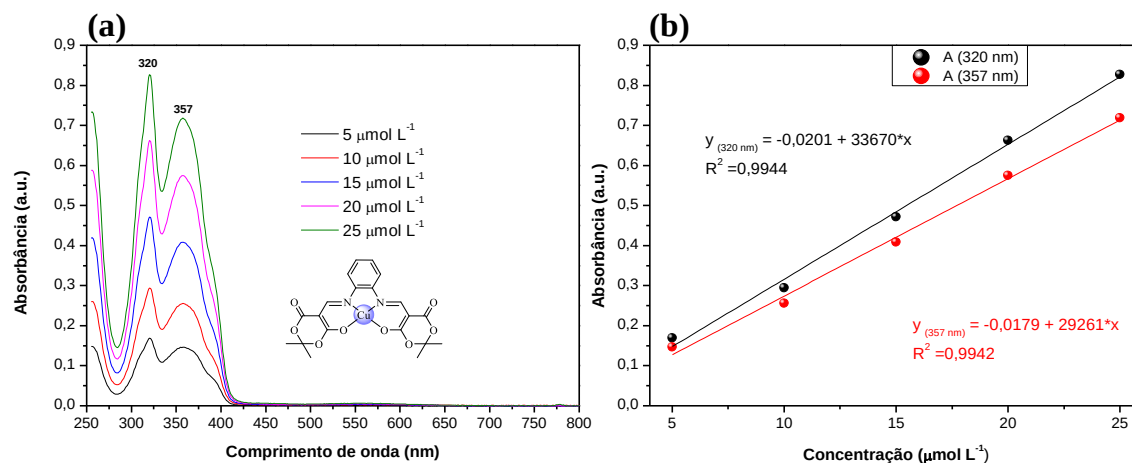


Figura C.8 – (a) espectros de absorção UV-Vis do complexo **5b** em CHCl_3 e (b) curva analítica para determinação das absorvidades molares em $\lambda_{\text{máx}} = 321 \text{ nm}$ e $\lambda_{\text{máx}} = 357 \text{ nm}$.

