



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA JULIO DE MESQUITA FILHO

DIOGO ALVES GÁLICO

**SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE COMPLEXOS DE CETOPROFENO COM
LANTANÍDEOS (III) E ÍTRIO (III) NO ESTADO SÓLIDO COM EXCEÇÃO DO
PROMÉCIO**

Bauru

2011

DIOGO ALVES GÁLICO

**SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE COMPLEXOS DE CETOPROFENO COM
LANTANÍDEOS (III) E ÍTRIO (III) NO ESTADO SÓLIDO COM EXCEÇÃO DO
PROMÉCIO**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Graduação em Licenciatura em Química da Universidade Estadual Paulista, como requisito parcial à obtenção do título de Licenciado em Química.

Orientador: Prof. Dr. Gilbert Bannach.

Bauru

2011

Gálico, Diogo Alves.

Síntese e caracterização de complexos de cetoprofeno com lantanídeos (III) e ítrio (III) no estado sólido com exceção do promécio / Diogo Alves Gálico, 2011

80 f. : il.

Orientador: Gilbert Bannach

Monografia (Graduação)-Universidade Estadual Paulista. Faculdade de Ciências, Bauru, 2011

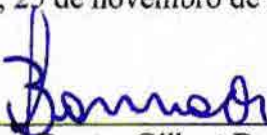
1. Cetoprofeno. 2. Lantanídeos. 3. Comportamento Térmico. I. Universidade Estadual Paulista. Faculdade de Ciências. II. Síntese e caracterização de complexos de cetoprofeno com lantanídeos (III) e ítrio (III) no estado sólido com exceção do promécio.

DIOGO ALVES GÁLICO

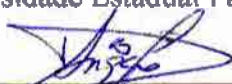
**SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE COMPLEXOS DE CETOPROFENO COM
LANTANÍDEOS (III) E ÍTRIO (III) NO ESTADO SÓLIDO COM EXCEÇÃO DO
PROMÉCIO**

Este Trabalho de Conclusão de Curso foi julgado adequado à obtenção do título de Licenciado em Química e aprovado em sua forma final pelo Curso de Graduação em Licenciatura em Química da Universidade Estadual Paulista.

Bauru, 25 de novembro de 2011.



Professor Doutor Gilbert Bannach.
Universidade Estadual Paulista



Professor Doutor Antonio Carlos Dias Ângelo.
Universidade Estadual Paulista



Professor Doutor Mario Sergio Galhiane.
Universidade Estadual Paulista

AGRADECIMENTOS

A toda a minha família pelo apoio dado aos meus estudos.

Ao meu orientador Prof. Dr. Gilbert Bannach pela orientação, amizade e toda a ajuda dada durante esse período que já chega a dois anos de iniciação científica.

Aos amigos e companheiros do grupo de pesquisa Renan Augusto Fugita, Renan Barrach Guerra, Bruno Barreto da Cunha Holanda, Bruno Toledo, Glauco Lini Perpétuo e Andréa Cristina que durante esse período deram um grande apoio na realização de todo o trabalho e por terem tornado o ambiente de trabalho mais agradável.

Ao Prof. Dr. Mario Sérgio Galhiane e ao Prof. Dr. Antonio Carlos Dias Ângelo por fazerem parte da banca e terem dado diversas sugestões ao trabalho.

Ao Prof. Dr. Massao Ionashiro por ter cedido os equipamentos de seu laboratório para a realização dos testes.

RESUMO

Foram sintetizados os compostos de fórmula geral $\text{LnL}_3\cdot n\text{H}_2\text{O}$, no estado sólido, onde Ln representa lantânio, lantanídeos e ítrio, L é o cetoprofeno e $n = 0,5$ (Pr, Sm, Tb), 1 (La, Eu, Dy, Ho, Er, Tm, Lu) e 1,5 (Ce, Nd, Gd, Yb, Y). Os compostos foram caracterizados por termogravimetria/análise térmica diferencial (TG-DTA), calorimetria exploratória diferencial (DSC), difratometria pelo método do pó, espectroscopia de absorção na região do infravermelho e complexometria com EDTA. As curvas TG-DTA e DSC forneceram informações com relação ao comportamento térmico dos compostos e a decomposição dos compostos sintetizados. Os dados experimentais e teóricos da espectroscopia de absorção na região do infravermelho sugerem uma coordenação bidentada entre o ligante e o íon metálico.

Palavras-chave: Cetoprofeno. Lantanídeos. Comportamento Térmico.

ABSTRACT

Solid-state compounds of general formula $\text{LnL}_3 \cdot n\text{H}_2\text{O}$, in which Ln represents lanthanum, lanthanides and yttrium, L is ketoprofen, and $n = 0,5$ (Pr, Sm, Tb), 1 (La, Eu, Dy, Ho, Er, Tm, Lu) e 1,5 (Ce, Nd, Gd, Yb, Y) were synthesized. Simultaneous thermogravimetry-differential analysis (TG-DTA), differential scanning calorimetry (DSC), X-ray powder diffractometry, infrared spectroscopy and EDTA complexometry were employed to characterize these compounds. The TG-DTA and DSC curves provided information concerning the thermal behaviour and thermal decomposition of synthesized compounds. The experimental and theoretical infrared spectroscopic data suggested that ketoprofen acts as a bidentate ligand towards trivalent lanthanides and yttrium (III).

Keywords: Ketoprofen. Lanthanides. Thermal Behavior.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Fórmula estrutural do cetoprofeno.	15
Figura 2 – Formula estrutural do [tris (1,10-fenantrolina)lantânio(III)] tritiocianata [8].	16
Figura 3 – Formula estrutural dos complexos de 3,3'-(orto-piridinometileno)di-[4-hidroxycoumarin] de lantanídeos [9].	17
Figura 4 – Efeitos citotóxicos do complexo Ce(L)(OH)H ₂ O em células HL-60, avaliada em ensaios de redução MTT-dye após 72 h de tratamento. Cada ponto representa a média aritmética de dados de pelo menos seis experimentos independentes [9].	17
Figura 5 – Hibridização heterogênea do DNA em que a sonda de DNA é identificada com um quelante de európio luminescente, baseado no reconhecimento de biotina e estreptavidina. ..	18
Figura 6 – Diagrama de bloco de um sistema térmico diferencial moderno.	21
Figura 7 – Modos de coordenação do carboxilato.	22
Figura 8 – Espectro eletromagnético.	23
Figura 9 – Esquema de um tubo de raios X.	24
Figura 10 – Equipamento SDT Q2960 da TA instruments.	27
Figura 11 – Equipamento DSC-Q10 da TA instruments.	28
Figura 12 – Espectrofotômetro Nicolet iS10 da Thermo Scientific.	29
Figura 13 – Difratômetro Siemens D 5000.	30
Figura 14 – Curvas TG-DTA (a) e DSC (b) do cetoprofeno.	32
Figura 15 – Espectro teórico e experimental do cetoprofeno.	34
Figura 16 – Estrutura teórica otimizada do cetoprofeno usando o método DFT/B3LYP.	34
Figura 17 – Curvas TG-DTA (a) e DSC (b) para o La(Cet) ₃ .1H ₂ O.	40
Figura 18 – Curvas TG-DTA (a) e DSC (b) para o Ce(Cet) ₃ .1,5H ₂ O.	41
Figura 19 – Curvas TG-DTA (a) e DSC (b) para o Pr(Cet) ₃ .0,5H ₂ O.	42
Figura 20 – Curvas TG-DTA (a) e DSC (b) para o Nd(Cet) ₃ .1,5H ₂ O.	43
Figura 21 – Curvas TG-DTA (a) e DSC (b) para o Sm(Cet) ₃ .0,5H ₂ O.	44
Figura 22 – Curvas TG-DTA (a) e DSC (b) para o Eu(Cet) ₃ .1H ₂ O.	45
Figura 23 – Curvas TG-DTA (a) e DSC (b) para o Gd(Cet) ₃ .1,5H ₂ O.	49
Figura 24 – Curvas TG-DTA (a) e DSC (b) para o Tb(Cet) ₃ .0,5H ₂ O.	50
Figura 25 – Curvas TG-DTA (a) e DSC (b) para o Dy(Cet) ₃ .1H ₂ O.	51
Figura 26 – Curvas TG-DTA (a) e DSC (b) para o Ho(Cet) ₃ .1H ₂ O.	52

Figura 27 – Curvas TG-DTA (a) e DSC (b) para o $\text{Er}(\text{Cet})_3.1\text{H}_2\text{O}$	53
Figura 28 – Curvas TG-DTA (a) e DSC (b) para o $\text{Tm}(\text{Cet})_3.1\text{H}_2\text{O}$	54
Figura 29 – Curvas TG-DTA (a) e DSC (b) para o $\text{Yb}(\text{Cet})_3.1,5\text{H}_2\text{O}$	55
Figura 30 – Curvas TG-DTA (a) e DSC (b) para o $\text{Lu}(\text{Cet})_3.1\text{H}_2\text{O}$	56
Figura 31 – Curvas TG-DTA (a) e DSC (b) para o $\text{Y}(\text{Cet})_3.1,5\text{H}_2\text{O}$	57
Figura 32 – Ligação bidentada entre um carboxilato e um metal.	59
Figura 33 – Espectro de absorção na região do infravermelho do $\text{NaCet}.1\text{H}_2\text{O}$	60
Figura 34 – Espectro de absorção na região do infravermelho do $\text{La}(\text{Cet})_3.1\text{H}_2\text{O}$	60
Figura 35 – Espectro de absorção na região do infravermelho do $\text{Ce}(\text{Cet})_3.1,5\text{H}_2\text{O}$	61
Figura 36 – Espectro de absorção na região do infravermelho do $\text{Pr}(\text{Cet})_3.0,5\text{H}_2\text{O}$	61
Figura 37 – Espectro de absorção na região do infravermelho do $\text{Nd}(\text{Cet})_3.1,5\text{H}_2\text{O}$	62
Figura 38 – Espectro de absorção na região do infravermelho do $\text{Sm}(\text{Cet})_3.0,5\text{H}_2\text{O}$	62
Figura 39 – Espectro de absorção na região do infravermelho do $\text{Eu}(\text{Cet})_3.1\text{H}_2\text{O}$	63
Figura 40 – Espectro de absorção na região do infravermelho do $\text{Gd}(\text{Cet})_3.1,5\text{H}_2\text{O}$	63
Figura 41 – Espectro de absorção na região do infravermelho do $\text{Tb}(\text{Cet})_3.0,5\text{H}_2\text{O}$	64
Figura 42 – Espectro de absorção na região do infravermelho do $\text{Dy}(\text{Cet})_3.1\text{H}_2\text{O}$	64
Figura 43 – Espectro de absorção na região do infravermelho do $\text{Ho}(\text{Cet})_3.1\text{H}_2\text{O}$	65
Figura 44 – Espectro de absorção na região do infravermelho do $\text{Er}(\text{Cet})_3.1\text{H}_2\text{O}$	65
Figura 45 – Espectro de absorção na região do infravermelho do $\text{Tm}(\text{Cet})_3.1\text{H}_2\text{O}$	66
Figura 46 – Espectro de absorção na região do infravermelho do $\text{Yb}(\text{Cet})_3.1,5\text{H}_2\text{O}$	66
Figura 47 – Espectro de absorção na região do infravermelho do $\text{Lu}(\text{Cet})_3.1\text{H}_2\text{O}$	67
Figura 48 – Espectro de absorção na região do infravermelho do $\text{Y}(\text{Cet})_3.1,5\text{H}_2\text{O}$	67
Figura 49 – Comparação entre os espectros de absorção na região do infravermelho do (a) $\text{NaCet}.1\text{H}_2\text{O}$; (b) $\text{La}(\text{Cet})_3.1\text{H}_2\text{O}$; (c) $\text{Ce}(\text{Cet})_3.1,5\text{H}_2\text{O}$; (d) $\text{Pr}(\text{Cet})_3.0,5\text{H}_2\text{O}$; (e) $\text{Nd}(\text{Cet})_3.1,5\text{H}_2\text{O}$; (f) $\text{Sm}(\text{Cet})_3.0,5\text{H}_2\text{O}$ e (g) $\text{Eu}(\text{Cet})_3.1\text{H}_2\text{O}$	68
Figura 50 – Comparação entre os espectros de absorção na região do infravermelho do (a) $\text{Gd}(\text{Cet})_3.1,5\text{H}_2\text{O}$; (b) $\text{Tb}(\text{Cet})_3.0,5\text{H}_2\text{O}$; (c) $\text{Dy}(\text{Cet})_3.1\text{H}_2\text{O}$; (d) $\text{Ho}(\text{Cet})_3.1\text{H}_2\text{O}$; (e) $\text{Er}(\text{Cet})_3.1\text{H}_2\text{O}$; (f) $\text{Tm}(\text{Cet})_3.1\text{H}_2\text{O}$; (g) $\text{Yb}(\text{Cet})_3.1,5\text{H}_2\text{O}$; (h) $\text{Lu}(\text{Cet})_3.1\text{H}_2\text{O}$ e (i) $\text{Y}(\text{Cet})_3.1,5\text{H}_2\text{O}$	69
Figura 51 – Difratogramas de raios X pelo método do pó do (a) $\text{La}(\text{Cet})_3.1\text{H}_2\text{O}$; (b) $\text{Ce}(\text{Cet})_3.1,5\text{H}_2\text{O}$; (c) $\text{Pr}(\text{Cet})_3.0,5\text{H}_2\text{O}$; (d) $\text{Nd}(\text{Cet})_3.1,5\text{H}_2\text{O}$; (e) $\text{Sm}(\text{Cet})_3.0,5\text{H}_2\text{O}$ e (f) $\text{Eu}(\text{Cet})_3.1\text{H}_2\text{O}$	70

Figura 52 – Difratoogramas de raios X pelo método do pó do (a) $\text{Gd}(\text{Cet})_3 \cdot 1,5\text{H}_2\text{O}$; (b) $\text{Tb}(\text{Cet})_3 \cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$; (c) $\text{Dy}(\text{Cet})_3 \cdot 1\text{H}_2\text{O}$; (d) $\text{Ho}(\text{Cet})_3 \cdot 1\text{H}_2\text{O}$; (e) $\text{Er}(\text{Cet})_3 \cdot 1\text{H}_2\text{O}$; (f) $\text{Tm}(\text{Cet})_3 \cdot 1\text{H}_2\text{O}$; (g) $\text{Yb}(\text{Cet})_3 \cdot 1,5\text{H}_2\text{O}$; (h) $\text{Lu}(\text{Cet})_3 \cdot 1\text{H}_2\text{O}$ e (i) $\text{Y}(\text{Cet})_3 \cdot 1,5\text{H}_2\text{O}$	71
Figura 53 – Comparação entre os espectros do complexo do fármaco cetoprofeno com lantânio teórico (a) e experimental (b).	72
Figura 54 – Estrutura 3D teórica proposta para o complexo $\text{La}(\text{Cet})_3 \cdot 1\text{H}_2\text{O}$ (otimizada usando o método DFT/B3LYP).	73

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – FTIR teórico e experimental do cetoprofeno.....	33
Tabela 2 – Dados analíticos para os complexos de cetoprofeno com os lantanídeos leves.	35
Tabela 3 – Eventos térmicos dos complexos de cetoprofeno com os lantanídeos leves.....	39
Tabela 4 – Dados analíticos para os complexos de cetoprofeno com os lantanídeos pesados e ítrio.	46
Tabela 5 – Eventos térmicos dos complexos de cetoprofeno com os lantanídeos pesados e ítrio.	48
Tabela 6 – Dados espectroscópicos obtidos na região do infravermelho para o sal de sódio do cetoprofeno (NaL) e para os complexos com os lantanídeos e ítrio.....	58
Tabela 7 – Comparação entre os espectros de absorção na região do infravermelho teórico e experimental para o complexo do fármaco cetoprofeno com lantânio.....	73

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	14
1.1	OBJETIVOS	14
1.2	ANTIINFLAMATÓRIOS NÃO ESTERÓIDES.....	14
1.3	CETOPROFENO	15
1.4	APLICAÇÕES FARMACOLÓGICAS DE ALGUNS COMPOSTOS DE LANTANÍDEOS.....	16
1.5	ANÁLISE TÉRMICA	18
1.5.1	Termogravimetria (TG).....	19
1.5.2	Calorimetria exploratória diferencial (DSC) e Análise térmica diferencial (DTA)	20
1.6	ESPECTROSCOPIA DE ABSORÇÃO NA REGIÃO DO INFRAVERMELHO	21
1.7	DIFRATOMETRIA DE RAIOS X.....	23
1.8	CÁLCULOS TEÓRICOS	25
2	PARTE EXPERIMENTAL	26
2.1	PREPARAÇÃO DO SAL DE SÓDIO DO CETOPROFENO.....	26
2.2	PREPARAÇÃO DAS SOLUÇÕES DOS ÍONS METÁLICOS	26
2.3	PREPARAÇÃO DOS COMPLEXOS.....	27
2.4	TERMOGRAVIMETRIA E ANÁLISE TÉRMICA DIFERENCIAL SIMULTÂNEA (TG-DTA).....	27
2.5	CALORÍMETRIA EXPLORATÓRIA DIFERENCIAL (DSC)	28
2.6	ESPECTROSCOPIA DE ABSORÇÃO NA REGIÃO DO INFRAVERMELHO	29
2.7	TITULAÇÃO COMPLEXOMÉTRICA.....	29
2.8	DIFRATOMETRIA DE RAIOS X.....	30
2.9	CÁLCULO TEÓRICO	31
3	RESULTADOS E DISCUSSÕES.....	32
3.1	ANÁLISE DO CETOPROFENO	32
3.1.1	Estudo térmico do cetoprofeno	32
3.1.2	Cálculo teórico e espectroscopia de absorção na região do infravermelho	33
3.2	ESTUDO TÉRMICO E DAS TITULAÇÕES COMPLEXOMÉTRICA DOS COMPLEXOS.....	35

3.2.1	Complexos do cetoprofeno com os lantanídeos leves (La-Eu)	35
3.2.2	Complexos do cetoprofeno com os lantanídeos pesados (Gd-Lu) e ítrio.....	46
3.3	ESPECTROSCOPIA DE ABSORÇÃO NA REGIÃO DO INFRAVERMELHO	58
3.4	DIFRATOMETRIA DE RAIOS X.....	70
3.5	CÁLCULOS TEÓRICOS	72
4	CONCLUSÃO.....	74
	REFERÊNCIAS	75

1 INTRODUÇÃO

1.1 OBJETIVOS

O presente trabalho teve como objetivo, em uma primeira etapa, o estudo das propriedades térmicas e espectroscópicas do antiinflamatório não esteróide (AINE) cetoprofeno através das técnicas termoanalíticas TG-DTA e DSC, espectroscopia de absorção na região do infravermelho e de cálculos teóricos.

Em uma segunda etapa, o trabalho teve como objetivo a síntese de metalofármacos tendo o cetoprofeno como ligante e os metais lantanídeos (III) e ítrio (III) no estado sólido, com exceção do promécio. Em uma terceira etapa, buscou-se a caracterização dos complexos utilizando-se das técnicas termoanalíticas TG-DTA e DSC, difratometria de raios X pelo método do pó, espectroscopia de absorção na região do infravermelho, titulação complexométrica com EDTA e cálculos teóricos.

1.2 ANTIINFLAMATÓRIOS NÃO ESTERÓIDES

Os agentes antiinflamatórios não esteróides (AINE) estão entre os agentes terapêuticos mais amplamente utilizados no mundo todo. São prescritos com certa frequência para aliviar queixas musculoesqueléticas “reumáticas” e são utilizados sem prescrição para dores menores. Na atualidade existem mais de 50 AINE diferentes no mercado, porém, nenhum deles é ideal para controlar ou modificar os sinais e sintomas da inflamação, particularmente aqueles observados nas doenças articulares inflamatórias comuns [1]. Praticamente todos os AINE disponíveis no mercado atual, podem apresentar efeitos indesejáveis significativos.

Os AINE apresentam três principais tipos de efeito:

- 1) Efeito antiinflamatório: modificação da ação inflamatória;
- 2) Efeito analgésico: redução de certos tipos de dor;
- 3) Efeito antipirético: redução da temperatura elevada.

Esses efeitos estão relacionados à ação primária dos AINE que é a inibição da araquidonato ciclooxygenase e, portanto, inibição das prostaglandinas e tromboxanos. Existem dois tipos de enzima ciclooxygenase:

- 1) COX-1: É uma enzima constitutiva de manutenção, envolvida na homeostasia dos tecidos.
- 2) COX-2: É induzida nas células inflamatórias e produz os mediadores prostanóides da inflamação.

A ação antiinflamatória dos AINE está principalmente relacionada com a inibição da COX-2 e seus efeitos indesejáveis, particularmente os que afetam o trato gastrointestinal, decorrem em grande parte da inibição da COX-1 [1].

Estudos têm demonstrado que a utilização freqüente e prolongada dos AINE podem apresentar efeitos benéficos à saúde, reduzindo o risco de mal de Alzheimer, artrites, doenças cardíacas e alguns tipos de câncer. Porém, distúrbios gastrointestinais adversos são efeitos colaterais sérios desta classe de drogas. Os danos causados pelos AINE podem variar desde uma simples dor de estômago a úlceras severas ou mesmo à morte [2,3].

1.3 CETOPROFENO

O cetoprofeno é um antiinflamatório não esteróide pertencente à classe do ácido propiônico o qual constitui um grupo considerável de interesse farmacêutico e comercial. Sua massa molecular é de $254,281 \text{ g mol}^{-1}$ e sua fórmula estrutural está representada na Figura 1.

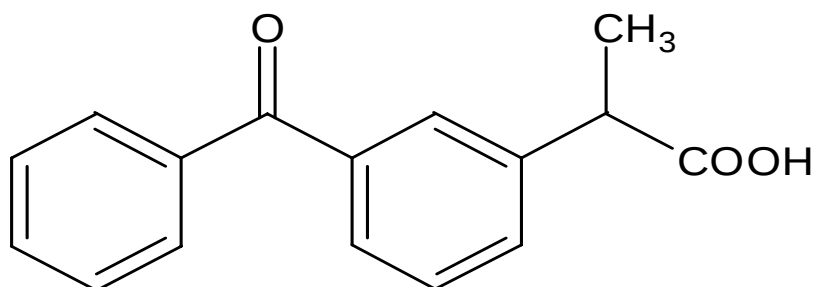


Figura 1 – Fórmula estrutural do cetoprofeno.

O cetoprofeno é relacionado como inibidor da atividade da enzima ciclooxigenase para provocar uma diminuição da formação de precursores das prostaglandinas e dos tromboxanos, a partir do ácido araquidônico. Os efeitos analgésicos podem implicar o bloqueio da geração do impulso doloroso mediante uma ação periférica por inibição da síntese das prostaglandinas. Como antidismenorréico, diminui as contrações e aumenta a perfusão uterina, alivia a dor isquêmica e a espasmódica. Diminui a aderência plaquetária e inibe de forma reversível a agregação, porém em menor grau que o ácido acetilsalicílico. Absorve-se por via oral de forma rápida e completa; sua união às proteínas é muito alta, especialmente com a albumina, mesmo que diminuída em pacientes com cirrose hepática. Metabolizam-se no fígado e eliminam-se por via renal [4-7].

1.4 APLICAÇÕES FARMACOLÓGICAS DE ALGUNS COMPOSTOS DE LANTANÍDEOS

Os lantanídeos apresentam um ambiente de coordenação amplamente diversificado de complexos. Estes compostos possuem muitas vezes notáveis e únicas propriedades espectroscópicas, fotofísicas e eletroquímicas que podem ser explorados em aplicações sensoriais, farmacológicas e de diagnóstico [8-14].

Heffeter et al. [8], investigaram as propriedades anticancerígenas dos compostos [tris(1,10-fenantrolina)lantânio(III)]tritiocianata, mostrados na Figura 2. O composto de lantânio exerceu uma potente atividade anticancerígena através da parada do ciclo celular ou por apoptose e demonstrou uma promissora aplicação “in vivo” contra o câncer de cólon.

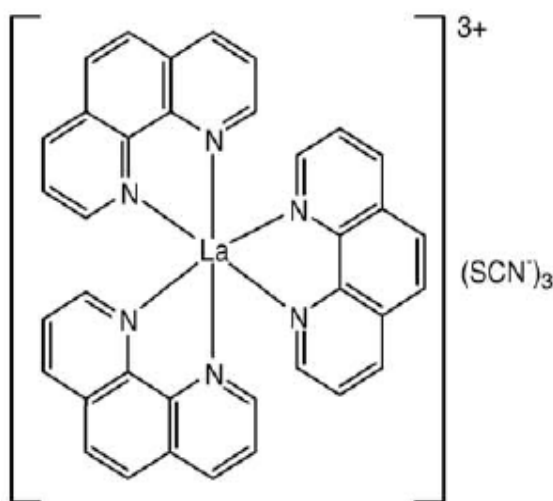


Figura 2 – Fórmula estrutural do [tris (1,10-fenantrolina)lantânio(III)] tritiocianata [8].

Kostova et al. [9], avaliaram a atividade citotóxica dos complexos de 3,3'-(orto-piridinometileno)di-[4-hidroxycoumarin] de lantanídeos, Figura 3. Os complexos revelaram-se potentes agentes citotóxicos. Sendo o complexo de cério o que apresentou atividade superior em células HL-60 (leucemia humana promielocítica) em comparação com os complexos de lantânio e neodímio. Os dados da eficácia do teste citotóxico do composto $Ce(L)(OH)H_2O$ em células HL-60 é mostrado na Figura 4.

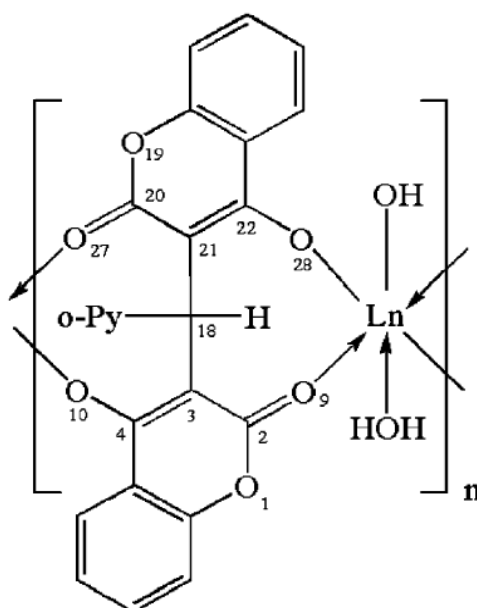


Figura 3 – Formula estrutural dos complexos de 3,3'-(orto-piridinometileno)di-[4-hidroxycoumarin] de lantanídeos [9].

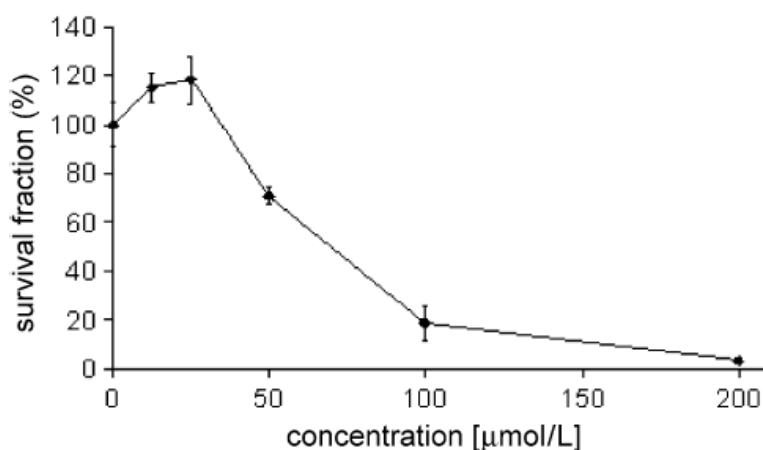


Figura 4 – Efeitos citotóxicos do complexo $Ce(L)(OH)H_2O$ em células HL-60, avaliada em ensaios de redução MTT-dye após 72 h de tratamento. Cada ponto representa a média aritmética de dados de pelo menos seis experimentos independentes [9].

Dongfang et al. [10], sintetizaram cinco novos complexos ternários dos íons de terras raras com o-fenantrolina (phen) e a base de Schiff Salicilaldeído L-fenilalanina em etanol. As fórmulas dos complexos foram verificadas como sendo $RE(L)(Phen)Cl(H_2O)$ em que $RE = La^{3+}, Ce^{3+}, Nd^{3+}, Er^{3+}$ e Gd^{3+} , L= base de Schiff Salicilaldeído L-fenilalanina e phen= o-fenantrolina. Para testar os efeitos anticancerígenos dos complexos com células tumorais K562 foi usado Metil tiazolil tetrazólio (MTT calorimetria) e citometria de fluxo. A pesquisa mostrou que os complexos inibiram o crescimento das células cancerígenas do tumor K562. A razão de inibição foi acelerada pelo aumento da dosagem dos complexos. As séries de complexos de terras raras demonstraram ser potenciais medicamentos anticâncer.

Mathis et al. [citado em 14] mobilizaram o DNA indiretamente com quelantes de lantanídeos luminescentes Figura 5. No ensaio de hibridização heterogênea de DNA, em que o DNA alvo é primeiro imobilizado em uma membrana de nitrocelulose. A biotina é uma pequena molécula (vitamina H), que se liga muito fortemente à proteína estreptavidina (SA). Após os procedimentos de lavagem, o DNA-biotina é então ligado ao criptado de tris-bipiridina de európio que é luminescente.

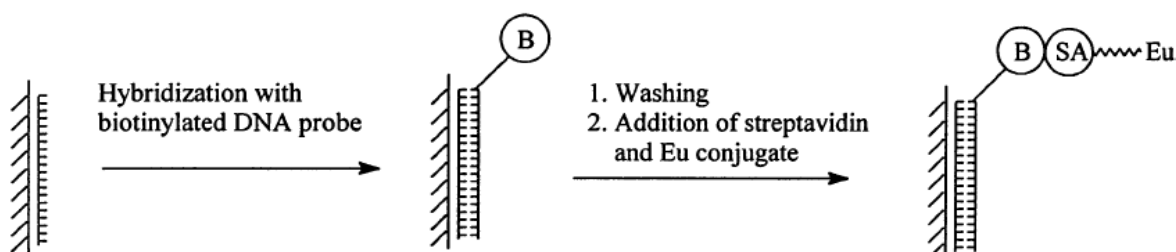


Figura 5 – Hibridização heterogênea do DNA em que a sonda de DNA é identificada com um quelante de európio luminescente, baseado no reconhecimento de biotina e estreptavidina.

1.5 ANÁLISE TÉRMICA

Segundo a definição de Mackenzie [15], análise térmica é um conjunto de técnicas nas quais se acompanha a variação de uma propriedade física da amostra, enquanto esta é submetida a uma programação controlada de temperatura.

Essa definição implica que antes de uma técnica térmica seja considerada uma técnica termoanalítica, ela precisa satisfazer três critérios:

- 1) Uma propriedade física tem que ser medida;
- 2) A medida tem que ser expressa (direta ou indiretamente) em função da temperatura;
- 3) A medida tem que ser feita em uma programação controlada de temperatura.

A termogravimetria (TG) e a termogravimetria derivada (DTG), acompanham a variação da massa da amostra, enquanto a calorimetria exploratória diferencial (DSC) acompanha a variação de entalpia entre a amostra e um material de referência termicamente inerte. Já a análise térmica diferencial (DTA), mede a diferença de temperatura entre a amostra e um material de referência termicamente inerte [16].

Estas técnicas apresentam diversas possibilidades de uso na determinação de propriedades de fármacos como fusão, hidratação, teor de cinzas, polimorfismo, solubilidade, estabilidade, interações com excipientes.

1.5.1 Termogravimetria (TG)

A termogravimetria é uma técnica na qual a alteração de massa (ganho ou perda) é determinada como uma função da temperatura e/ou tempo. A curva resultante da mudança de massa pela temperatura fornece informações a respeito da estabilidade térmica e da composição da amostra inicial, de qualquer composto intermediário que possa ser formado e do resíduo final, caso houver. Exceto para a variação de massa, as informações obtidas pelas curvas TG são de uma natureza empírica na qual as temperaturas de transições dependem de diversos parâmetros instrumentais e da amostra. Com isso, é difícil fazer comparações significativas entre resultados obtidos em termobalanças diferentes [16]. Alguns fatores são de suma importância para uma possível comparação entre os resultados experimentais, pois afetam diretamente sua natureza, aspecto e precisão. Esses fatores podem ser divididos em dois grupos:

- 1) Fatores instrumentais: Razão de aquecimento do forno, atmosfera do forno, geometria do suporte de amostra e do forno.
- 2) Características da amostra: Tamanho das partículas, quantidades de amostra, solubilidade dos gases liberados da própria amostra, calor de reação, compactação da amostra, natureza da amostra, condutividade térmica da amostra.

As termobalanças são instrumentos que permitem a pesagem contínua de uma amostra em função de sua temperatura. Seus componentes principais são:

- Balança registradora;
- Forno;
- Suporte da amostra;
- Sensor de temperatura;
- Programador de temperatura do forno;
- Sistema registrador;
- Controle da atmosfera do forno.

A temperatura do forno e da amostra é determinada por meio de um termopar e a localização do sensor de temperatura deve estar o mais próximo possível da amostra [17].

1.5.2 Calorimetria exploratória diferencial (DSC) e Análise térmica diferencial (DTA)

Calorimetria exploratória diferencial (DSC) é uma técnica na qual se mede a diferença de energia fornecida à substância e a um material de referência, em função da temperatura enquanto a substância e o material de referência são submetidos a uma programação controlada de temperatura. De acordo com o método de medição utilizado, há duas modalidades: calorimetria exploratória diferencial com compensação de potência e calorimetria exploratória diferencial com fluxo de calor.

A análise térmica diferencial (DTA) é uma técnica térmica de medição contínua das temperaturas da amostra e de um material de referência termicamente inerte, à medida que ambos vão sendo aquecidos ou resfriados em um forno. Estas medições de temperatura são diferenciais, pois registra-se a diferença entre a temperatura da referência T_r , e a da amostra T_a , ou seja ($T_r - T_a = \Delta T$), em função da temperatura ou do tempo, dado que o aquecimento ou resfriamento são sempre feitos em ritmo linear ($dT/dt = Cte$).

Através dessas técnicas, é possível acompanhar os efeitos de calor associados com alterações físicas ou químicas da amostra, tais como transições de fase (fusão, ebulição, sublimação, congelamento, inversões de estruturas cristalinas) ou reações de desidratação, de dissociação, de decomposição, de óxido-redução, etc., capazes de causar variações de calor. Em geral, transições de fase, desidratações, reduções e certas reações de decomposição produzem efeitos endotérmicos, enquanto que cristalizações, oxidações, algumas reações de

decomposição produzem efeitos exotérmicos. Essas técnicas permitem também, estudar transições que envolvem variações de entropia (transições de segunda ordem), das quais, as mais comuns são transições vítreas que certos polímeros podem sofrer. A Figura 6 mostra o esquema de um sistema térmico diferencial moderno [17].

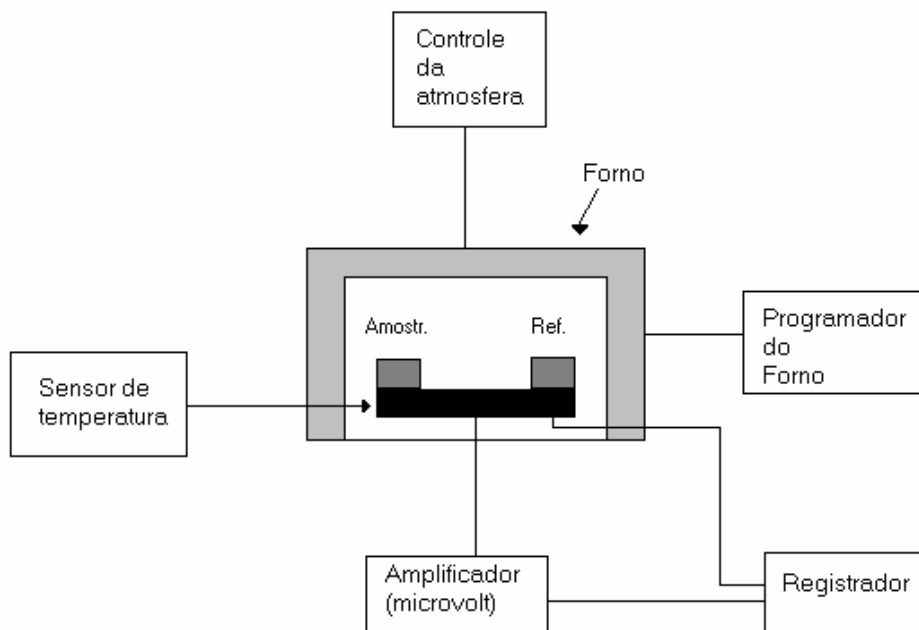


Figura 6 – Diagrama de bloco de um sistema térmico diferencial moderno.

A principal diferença entre DTA e DSC é que na DTA, é medida a diferença de temperatura entre a amostra e o material de referência inerte ($\Delta T = T_a - T_r$), enquanto na DSC com compensação de potência a amostra e o material referência são mantidas isotermicamente pelo uso de aquecedores individuais. O Parâmetro medido é a diferença na potência de entrada dos aquecedores, $d(\Delta Q/dt$ ou dH/dt) [17].

1.6 ESPECTROSCOPIA DE ABSORÇÃO NA REGIÃO DO INFRAVERMELHO

No espectro eletromagnético, a região do infravermelho está localizada entre as regiões do visível e de microondas 0,78 a 1000 μm , o que equivale aos números de onda de 12900 – 10 cm^{-1} . A faixa de maior uso está situada entre 4000 – 400 cm^{-1} , correspondente ao infravermelho médio. Apesar disso, é verificado um grande interesse nas regiões do infravermelho próximo (14290 – 4000 cm^{-1}) e do infravermelho distante (700 – 200 cm^{-1}) [18].

A espectroscopia de absorção na região do infravermelho é uma das técnicas mais utilizadas na identificação das funções químicas orgânicas. Através dos diferentes modos vibracionais gerados por grupos funcionais ao absorverem radiação na região do infravermelho em comprimentos de onda característicos é possível determinar o grupo funcional existente no complexo [18].

Na química de coordenação esta técnica tem sido de grande importância, pois através dela é possível identificar as vibrações características do ligante e/ou ânions que geralmente ocorrem na região de média frequência ($4000 - 600 \text{ cm}^{-1}$) e as vibrações características do metal – ligante que aparecem na região de baixa frequência (abaixo de 600 cm^{-1}). Nessa região, obtêm-se informações sobre a estrutura da esfera de coordenação e a natureza da ligação metal-ligante, enquanto que na região de média frequência, as informações obtidas estão relacionadas ao efeito de coordenação na estrutura eletrônica do ligante.

As bandas correspondentes à ligação metal-ligante são de difícil interpretação, pois nessa região também ocorrem as vibrações de retículo, principalmente quando as amostras estão no estado sólido [19].

A observação do espectro vibracional de um composto permite verificar que as vibrações dos átomos envolvidos na complexação, ou próximos a estes, sofrem alterações em frequência e intensidade, permitindo, dessa forma, avaliar o tipo de interação ocorrida. É importante o conhecimento dos espectros vibracionais dos ligantes antes da complexação para que as comparações possam ser estabelecidas [20].

O íon carboxilato (COO^-) origina duas bandas, sendo uma intensa, proveniente do estiramento assimétrico ($\nu_{\text{assim.}}$), observada entre 1650 e 1550 cm^{-1} , e a outra banda mais fraca referente ao estiramento simétrico ($\nu_{\text{sim.}}$), que é observada em torno de 1400 cm^{-1} .

O íon carboxilato pode coordenar-se ao metal por uma das seguintes formas, mostradas na Figura 7 [19,20].

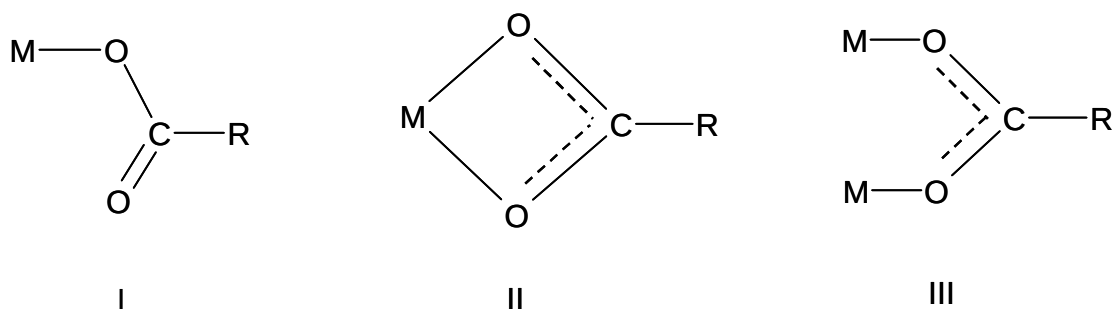


Figura 7 – Modos de coordenação do carboxilato.

A estrutura I é característica de complexos unidentados, a estrutura II está relacionada a complexos quelantes – bidentados e a estrutura III a complexos em ponte.

Através de estudos em espectros de infravermelho de vários acetatos e trifluoroacetatos, além da determinação de estruturas por difração de raios X, Deacon e Phillips [20], observaram que: considerando-se o valor de Δ como a diferença entre a frequência de estiramento assimétrico e simétrico do carboxilato $[(\nu_{\text{assim.}}(\text{COO}^-) - (\nu_{\text{sim.}}(\text{COO}^-))]$, concluíram que, para a estrutura I, os valores de Δ são muito maiores do que o observado em compostos iônicos do mesmo ligante. Para compostos envolvendo a estrutura II o valor de Δ é bastante inferior àqueles referentes aos compostos de natureza iônica e para a estrutura III esses valores são muito maiores em relação aos compostos bidentados e próximos aos valores iônicos. De acordo com alguns compostos estudados, pelo autor, foram obtidos valores de Δ de 164 (iônico), 228 (unidentado), 42 (bidentado), 169 (ligação em ponte).

As vibrações de deformação axial de C=O de cetonas, aldeídos, ácidos e ésteres carboxílicos, lactonas, halogenetos de acila, anidridos de ácidos carboxílicos, amidas e lactamas, mostram uma banda intensa entre 1870 e 1540 cm^{-1} que tem origem na deformação axial da ligação C=O. Esta banda não varia muito de posição, sendo muito intensa e relativamente livre de interferências, por isso é uma das bandas de reconhecimento mais fácil do espectro de infravermelho [18].

1.7 DIFRATOMETRIA DE RAIOS X

Os raios X são radiações eletromagnéticas de natureza exatamente igual à luz, porém com um comprimento de onda muito menor e ocupam a região entre os raios gama e ultravioleta no espectro eletromagnético como pode ser visto na Figura 8.

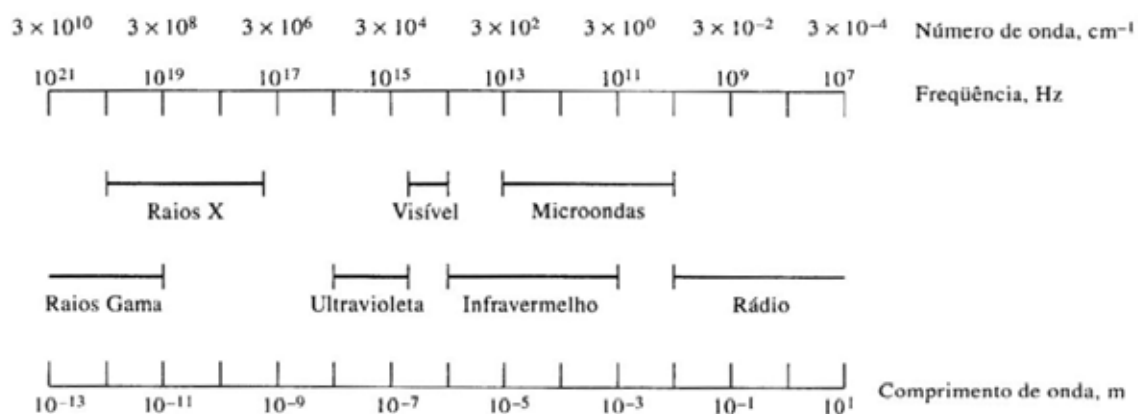


Figura 8 – Espectro eletromagnético.

Os raios X são produzidos sempre que elétrons, acelerados por alta voltagem, colidem com um alvo metálico. Desta forma, qualquer tubo de raios X deve possuir uma fonte de elétrons e um alvo metálico. Considerando-se que toda a energia cinética dos elétrons seja convertida em energia térmica, no alvo, o tubo gerador deve conter um sistema de resfriamento para evitar sua fusão [21].

Os raios X usados na análise de estruturas por difração possuem comprimento de onda entre 0,5 e 2,5 Å ($1 \text{ Å} = 0,1 \text{ nm} = 10^{-10} \text{ m}$).

Os tubos de raios X podem ser divididos em dois tipos básicos, de acordo com a maneira pela qual os elétrons são produzidos: tubos de filamento, no qual a fonte de elétrons é um filamento aquecido, e os tubos a gás, no qual os elétrons são produzidos pela ionização de uma pequena quantidade de gás contida no tubo.

A Figura 9 apresenta um esquema simplificado de um tubo de raios X, no qual se aplica no cátodo (2) uma tensão (1), que o aquece, provocando a liberação de elétrons e formando uma nuvem eletrônica ao redor do filamento de tungstênio (3). A fonte de tensão (4) aplicada ao ânodo (5) e ao cátodo (2) acelera os elétrons (6), que atingem o alvo metálico (7) e provocam a emissão dos raios X.

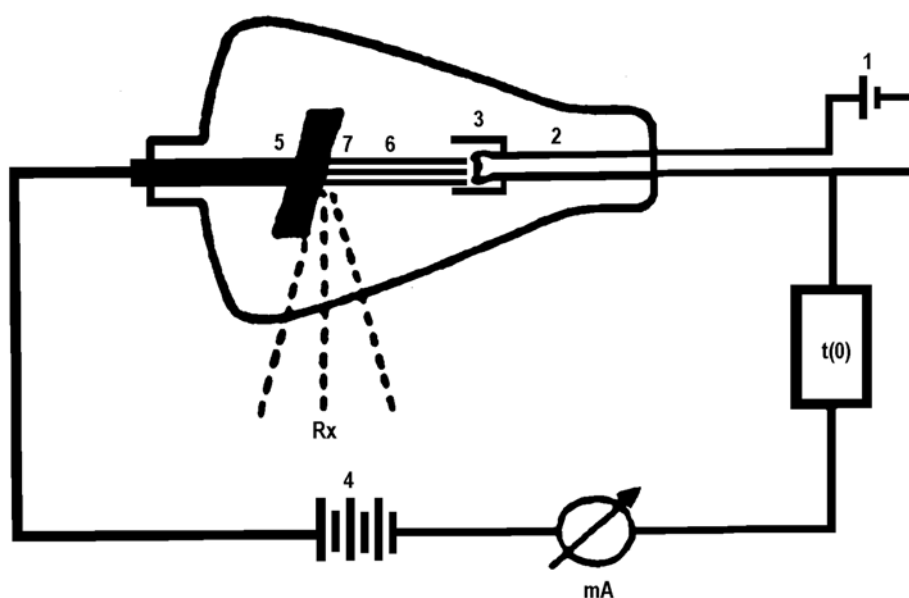


Figura 9 – Esquema de um tubo de raios X.

1.8 CÁLCULOS TEÓRICOS

Modelagem Molecular (MM) compreende um número de ferramentas e métodos computacionais e teóricos que tem como objetivo entender e prever o comportamento de sistemas reais, sendo usadas para descrever e prever estruturas moleculares, propriedades do estado de transição e equilíbrio de reações, propriedades termodinâmicas, entre outras [22].

Esses métodos abrangem estudos de minimização de energia de moléculas, análise conformacional, simulações de dinâmica molecular, entre outros; e são aplicáveis de átomos isolados a biomacromoléculas.

Além de fornecer dados estruturais, os cálculos teóricos são usados também com interesse químico e farmacológico, como para computar calores de formação de moléculas, distâncias interatômicas, energias eletrônicas de HOMO e LUMO, energias de ionização, densidades eletrônicas atômicas, cargas atômicas líquidas, ordens de ligação, momentos dipolo, entre outros [23].

O grande desenvolvimento da MM deveu-se em grande parte ao avanço dos recursos computacionais em termos de *hardware* e *software*. No passado, a utilização da MM era restrita a um seleto grupo de pessoas que desenvolviam seus próprios programas. Atualmente não é mais necessário a um modelista compor seu próprio programa em virtude deles serem comercializados através de grandes companhias e até mesmo de laboratórios acadêmicos.

A MM fornece informações importantes para o processo de planejamento de fármacos. Ela permite a obtenção de propriedades específicas de um composto que podem influenciar na interação com seu receptor. Como exemplo, pode-se citar o mapa de potencial eletrostático, o contorno da densidade eletrônica e as energias e os coeficientes dos orbitais de fronteira HOMO e LUMO. Outras informações importantes também podem ser obtidas a partir da comparação estrutural entre diferentes moléculas, o que permite a geração de um índice de similaridade que pode ser correlacionado com a atividade farmacológica [22].

2 PARTE EXPERIMENTAL

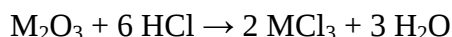
2.1 PREPARAÇÃO DO SAL DE SÓDIO DO CETOPROFENO

O cetoprofeno foi obtido em sua forma ácida da Aldrich com pureza $\geq 98\%$. A solução aquosa do sal de sódio do cetoprofeno foi preparada através da neutralização da suspensão aquosa do cetoprofeno com hidróxido de sódio $0,1 \text{ mol L}^{-1}$ e o pH foi ajustado para próximo de 8,0. A solução foi filtrada com o papel de filtro Whatman 42 para eliminar qualquer material particulado e o ácido que possa não ter reagido.

2.2 PREPARAÇÃO DAS SOLUÇÕES DOS ÍONS METÁLICOS

As soluções dos cloretos de lantanídeos (III) e ítrio (III) foram preparadas através da dissolução de aproximadamente 0,2 g dos respectivos óxidos (exceto Ce(III)) em cerca de 2 mL de ácido clorídrico fumegante, em um béquer de forma alta de 100 mL.

A reação entre o óxido dos metais e o ácido clorídrico encontra-se abaixo:



Onde M_2O_3 representa os óxidos dos lantanídeos (III) e ítrio (III), com exceção dos óxidos de praseodímio (Pr_6O_{11}) e térbio (Tb_4O_7).

O excesso de ácido clorídrico foi eliminado através de aquecimento, até próximo da secura, realizando pequenas adições de água destilada e tomando-se o cuidado de lavar as paredes do béquer.

Os resíduos remanescentes foram diluídos em água destilada até o volume de 20 mL e o pH da solução, ajustado para próximo de 5,0, através de uma solução de hidróxido de sódio $0,1 \text{ mol L}^{-1}$.

O cério foi utilizado já na forma de nitrato e sua preparação foi feita através da pesagem direta a fim de se preparar uma solução com concentração próxima a $0,1 \text{ mol L}^{-1}$.

2.3 PREPARAÇÃO DOS COMPLEXOS

Os complexos foram preparados através da adição lenta e com agitação contínua do sal de sódio do cetoprofeno as respectivas soluções de cloreto ou nitrato do metal até a precipitação quantitativa dos complexos.

Os precipitados obtidos foram filtrados em papel de filtro Whatman 42, executando sucessivas lavagens até se obter teste negativo para cloreto com solução de AgNO_3 em meio nítrico. No caso do composto de cério, foi realizado teste para nitrato com difenilamina em meio sulfúrico. Deixaram-se os compostos secarem a temperatura ambiente antes de armazená-los em um dessecador com CaCl_2 e pressão reduzida até o momento da análise.

2.4 TERMOGRAVIMETRIA E ANÁLISE TÉRMICA DIFERENCIAL SIMULTÂNEA (TG-DTA)

As curvas TG-DTA foram obtidas utilizando o equipamento SDT Q2960 da TA instruments, capaz de operar da temperatura ambiente até 1600°C .

Utilizou-se cadinho de $\alpha\text{-Al}_2\text{O}_3$ ($40\ \mu\text{L}$), com massa de amostra de aproximadamente 5 mg, razão de aquecimento de $20^\circ\text{C}\ \text{min}^{-1}$, atmosferas de ar sintético com vazão de $100\ \text{mL}\ \text{min}^{-1}$ e intervalo de temperatura de $30\text{-}800^\circ\text{C}$.



Figura 10 – Equipamento SDT Q2960 da TA instruments.

2.5 CALORÍMETRIA EXPLORATÓRIA DIFERENCIAL (DSC)

As curvas DSC foram obtidas utilizando-se o equipamento DSC-Q10 da TA instruments capaz de operar da temperatura ambiente até 700°C.

Foi utilizado como suporte de amostra e referência cadinhos de alumínio de 40 μL com tampa perfurada. A razão de aquecimento utilizada foi de $20^{\circ}\text{C min}^{-1}$, massa de amostra próxima a 3 mg, atmosferas de ar sintético com vazão de 50 mL min^{-1} . Os compostos foram aquecidos até uma temperatura próxima do início de sua decomposição, pois nesse intervalo, encontram-se os eventos de interesse.



Figura 11 – Equipamento DSC-Q10 da TA instruments.

2.6 ESPECTROSCOPIA DE ABSORÇÃO NA REGIÃO DO INFRAVERMELHO

Os espectros vibracionais de refletância na região do infravermelho foram obtidos no espectrofotômetro Nicolet iS10 da Thermo Scientific, usando o acessório ATR com cristal de Ge, na região compreendida entre 4000-600 cm^{-1} .



Figura 12 – Espectrofotômetro Nicolet iS10 da Thermo Scientific.

2.7 TITULAÇÃO COMPLEXOMÉTRICA

Os teores de íons metálicos dos compostos foram determinados por meio de titulação complexométrica com EDTA utilizando-se uma bureta de pistão digital com precisão de 1×10^{-2} mL, segundo o procedimento descrito por Ionashiro e colaboradores [24], utilizando alaranjado de xilenol como indicador.

Para o preparo das soluções contendo íons a serem determinados, pesou-se amostras de cada um dos compostos, utilizando-se balança analítica com precisão de 0,1 mg, com massas em torno de 0,1 g. As amostras foram calcinadas durante 30 minutos em cadinho de porcelana a 800 °C, em forno EDGCON 3P programado para o aquecimento a uma razão

de $20^{\circ}\text{C min}^{-1}$, em presença de atmosfera estática de ar, sendo então os compostos convertidos nos respectivos óxidos.

Para a dissolução de cada óxido procedeu-se como descrito no item 2.2 (Preparação das soluções dos íons metálicos), agora utilizando menor volume de HCl concentrado, para o preparo das soluções dos cloretos dos respectivos íons metálicos, para sua posterior titulação. Com referência ao óxido de cério (IV), embora não seja atacado por ácidos fortes ou álcalis, pode ser dissolvido na presença de redutores (ex.: H_2O_2), resultando em soluções de cério (III). Procedeu-se da mesma forma para os óxidos de praseodímio e térbio adicionando-se HCl concentrado mas, porém, um maior volume de peróxido de hidrogênio.

Transferiram-se quantitativamente as soluções dos cloretos para balões volumétricos e diluiu-se com água destilada, completando-se o volume para 50,00 mL, procedendo-se à titulação, em triplicata, de alíquotas de 10,00 mL dessas soluções, utilizando-se solução de EDTA $1,000 \times 10^{-2} \text{ mol L}^{-1}$, previamente preparada.

2.8 DIFRATOMETRIA DE RAIOS X

Na difratometria de raios X pelo método do pó, utilizou-se o Difratômetro Siemens D 5000 utilizando-se tubo de cobre, submetido a 20 kV, corrente de 20 mA, $\text{Cu } \alpha$, $\lambda = 1,5406 \text{ \AA}$. A amostra foi colocada em suporte de vidro, próprio do equipamento, e exposta à radiação ($5^{\circ} \leq 2\theta \leq 70^{\circ}$).



Figura 13 – Difratômetro Siemens D 5000.

2.9 CALCULO TEÓRICO

Na realização dos cálculos teóricos foi utilizado o programa Gaussian 09 [25], utilizando a teoria do funcional da densidade (DFT). Para o cetoprofeno utilizou-se a base atômica 6-311g (d) do próprio pacote do programa [26,27]. Para os cálculos envolvendo os complexos, escolheu-se o complexo de lantânio como representativo dos compostos e a técnica das coordenadas geradoras [28] e as bases atômicas 4s para o H (2S) [29], [5s4p] para o C (3P) e o O (3P) [29], e [17s11p7d] para La (2D) [30].

Como não foi possível determinar a estrutura molecular dos compostos através da técnica de difração de raios X pelo método do pó, uma otimização geométrica foi realizada utilizando-se o algoritmo otimizado de Berny [31]. Para o cálculo do espectro de infravermelho teórico, utilizou-se um campo harmônico baseado na simetria C_1 (estado eletrônico 1A) [32].

3 RESULTADOS E DISCUSSÕES

3.1 ANÁLISE DO CETOPROFENO

3.1.1 Estudo térmico do cetoprofeno

As curvas TG-DTA e DSC do cetoprofeno são mostradas na Figura 14. Através da curva TG-DTA, podemos perceber que o composto é estável até 170°C. O composto apresenta duas etapas de decomposição. A primeira ocorre no intervalo de 170-378°C (98,5%), sendo atribuída a decomposição do composto e está associada aos picos endotérmicos e exotérmicos a 309°C e 343°C da curva DTA. A segunda etapa é atribuída à oxidação da matéria orgânica e ocorre no intervalo de 435-617°C (1,5%), sendo associada à exoterma entre 444-611°C da curva DTA. O cetoprofeno começa a fundir a 86°C, tendo a temperatura de pico na curva DTA em 97°C.

Através da curva DSC, observou-se que o cetoprofeno após ser fundido não cristaliza novamente após o resfriamento. No primeiro aquecimento do ciclo da curva DSC, observa-se um pico de fusão a 96°C, enquanto no resfriamento e no segundo aquecimento não foi observado nenhum evento térmico. A pureza calculada pela equação de Van't Hoff é de 99,3% e do $\Delta H_{fus.} = 30,83 \text{ kJ/mol}$.

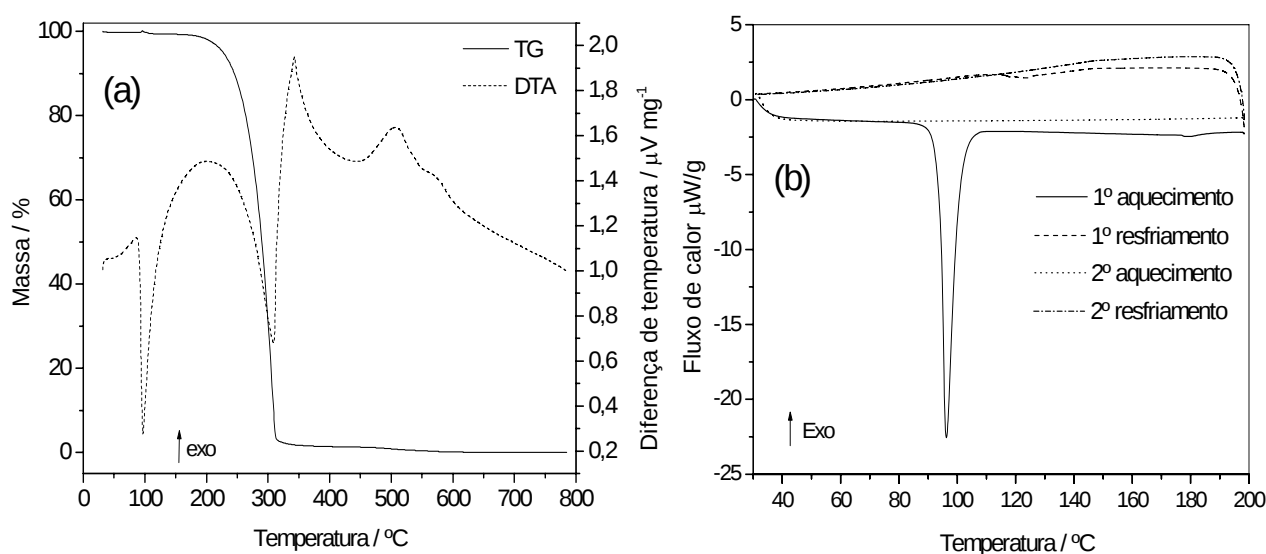


Figura 14 – Curvas TG-DTA (a) e DSC (b) do cetoprofeno.

3.1.2 Cálculo teórico e espectroscopia de absorção na região do infravermelho

A estrutura otimizada e os dados referentes a espectroscopia de absorção na região do infravermelho experimental e teórico são apresentados nas Figuras 15 e 16 e Tabela 1. O infravermelho teórico apresentou boa correlação quando comparado com o experimental, pois a discrepância máxima observada para o composto foi 7.31%, mostrando que os cálculos teóricos são de grande valia para a elaboração de modelos estruturais, interpretação dos espectros experimentais e na elucidação das estruturas energeticamente mais favoráveis.

Tabela 1 – FTIR teórico e experimental do cetoprofeno.

Cetoprofeno			
Dados do IV (cm ⁻¹)	ν Teór.	ν Exp.	$\Delta\nu$ / %
Estiramento aromático C-H	3186	3053	+ 4.36
Estiramento assimétrico CH ₃	3111	2981	+ 4.36
Estiramento C=O do ácido carboxílico	1821	1697	+ 7.31
Estiramento C=O da cetona	1724	1654	+ 4.23
Estiramento simétrico do anel	1645, 1625	1593	+ 3.26
Banda assimétrica CH ₃	1519	1448	+ 4.90
Banda / Estiramento assimétrico C-C-O-H	1405	1417	- 0.85
Banda simétrica CH ₃	1430	1373	+ 4.15
Banda / Estiramento C-C-C da cetona	1293	1283	+ 0.78
Estiramento simétrico do hidrogênio fora do plano do anel	736	712	+ 3.37
Estiramento do anel fora do plano	706	698	+ 1.15

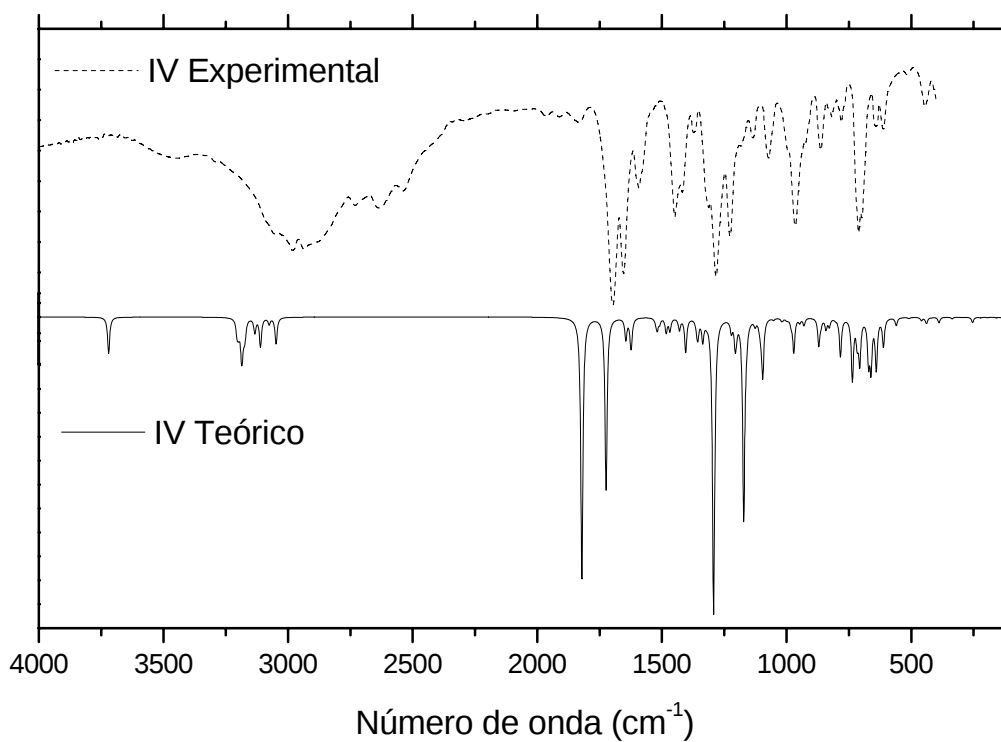


Figura 15 – Espectro teórico e experimental do cetoprofeno.

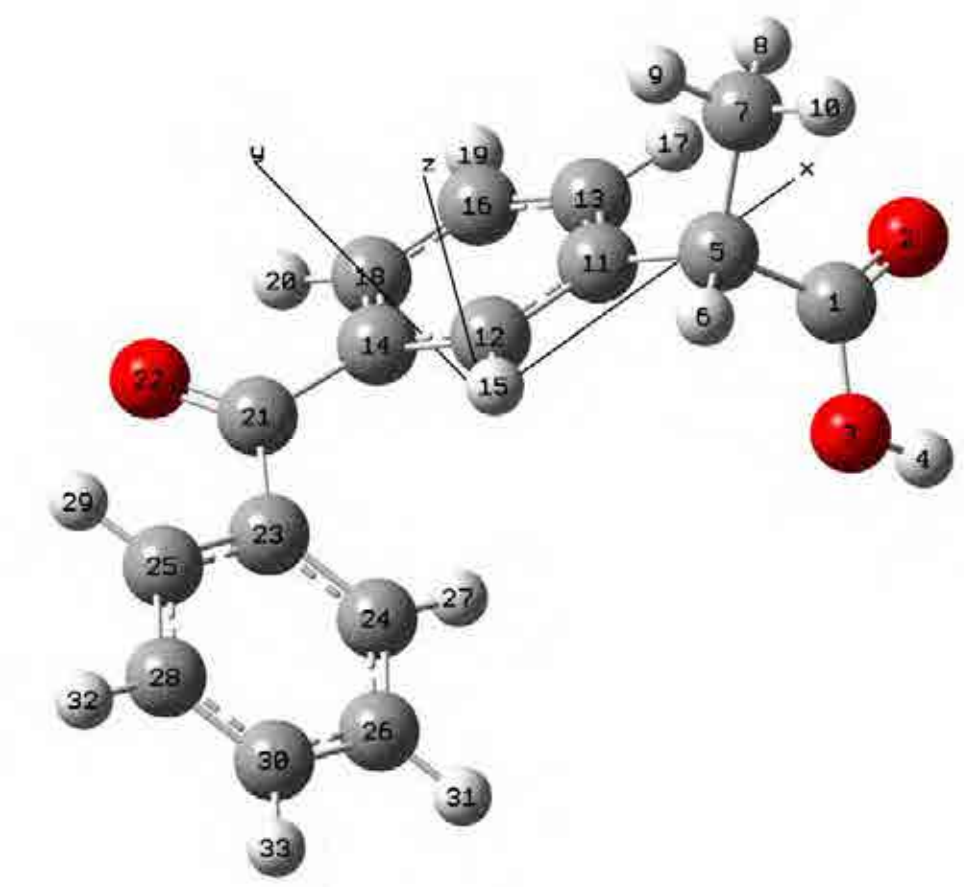


Figura 16 – Estrutura teórica otimizada do cetoprofeno usando o método DFT/B3LYP.

3.2 ESTUDO TÉRMICO E DAS TITULAÇÕES COMPLEXOMÉTRICA DOS COMPLEXOS

Para facilitar a análise dos dados dividiu-se os compostos em dois grandes grupos, sendo o primeiro referente aos lantanídeos leves (La-Eu) e o segundo grupo referente aos lantanídeos pesados (Gd-Lu) e Y (III).

3.2.1 Complexos do cetoprofeno com os lantanídeos leves (La-Eu)

Os dados obtidos nas curvas TG e na titulação complexométrica, referentes à estequiometria dos compostos, teor de água, ligante, metal e resíduo são mostrados na Tabela 2.

Tabela 2 – Dados analíticos para os complexos de cetoprofeno com os lantanídeos leves.

Composto	Metal / %			$\Delta_{\text{Ligante}} / \%$		Água / %		Resíduo Final / %		
	Calc.	TG	EDTA	Calc.	TG	Calc.	TG	Calc.	TG	Óxido
La(Cet) ₃ .1H ₂ O	15.15	15.10	15.94	80.26	80.12	1.97	2.17	17.77	17.71	La ₂ O ₃
Ce(Cet) ₃ .1.5H ₂ O	15.13	15.17	15.93	78.51	78.32	2.92	3.06	18.57	18.62	CeO ₂
Pr(Cet) ₃ .0.5H ₂ O	15.49	15.35	15.96	80.30	81.01	0.99	1.06	18.71	17.93	Pr ₆ O ₁₁
Nd(Cet) ₃ .1.5H ₂ O	15.49	15.74	16.15	79.03	78.68	2.90	2.88	18.07	18.44	Nd ₂ O ₃
Sm(Cet) ₃ .0.5H ₂ O	16.36	15.38	16.52	80.05	81.15	0.98	1.02	18.97	17,83	Sm ₂ O ₃
Eu(Cet) ₃ .1H ₂ O	16.35	16.46	16.53	79.14	78.66	1.94	2.34	18.92	19.00	Eu ₂ O ₃

As curvas TG-DTA e DSC dos complexos do cetoprofeno com os lantanídeos leves, ou seja, La, Ce, Pr, Nd, Sm e Eu, são mostradas nas Figuras 17-22, respectivamente e os detalhes referentes aos eventos térmicos estão descritos na Tabela 3.

A curva TG mostra que os complexos se decompõe em três (Ce, Pr, Sm) ou quatro (La, Nd, Eu) etapas. A primeira perda de massa para todos os compostos ocorre entre 30 e 100°C e é atribuída a desidratação dos compostos, a qual ocorre em uma única etapa. Os compostos anidros são estáveis até 243°C (La), 212°C (Nd), 206°C (Sm), 200°C (Eu), 191°C (Pr) e 161°C (Ce). Após a desidratação, a perda de massa observada para todos os compostos é devida a decomposição térmica do ligante. Elas ocorrem em etapas consecutivas e/ou sobrepostas com perdas parciais características para cada composto.

Para os compostos anidros de cério, praseodímio e samário, a decomposição térmica ocorre em duas etapas, sendo a primeira etapa atribuída à decomposição do ligante e a segunda etapa atribuída à oxidação da matéria orgânica. Pequenos picos exotérmicos correspondentes a primeira etapa de decomposição, podem ser vistos nas curvas DTA dos compostos, provavelmente devido reações endotérmicas e exotérmicas que podem estar ocorrendo simultaneamente. Na segunda etapa da decomposição destes compostos, a curva DTA mostra um evento exotérmico.

Para os compostos anidros de lantânio, neodímio e európio, a decomposição térmica ocorre em três etapas, sendo a primeira e a segunda, atribuídas à decomposição do ligante e a terceira etapa atribuída à oxidação da matéria orgânica. Pequenos picos exotérmicos correspondentes a primeira e segunda etapas de decomposição podem ser vistos nas curvas DTA dos compostos, provavelmente devido reações endotérmicas e exotérmicas que podem estar ocorrendo simultaneamente. Na terceira etapa da decomposição destes compostos, a curva DTA mostra um evento exotérmico.

As curvas DSC dos complexos mostram picos endotérmicos e exotérmicos que estão de acordo com as perdas de massa observadas nas curvas TG. Os picos endotérmicos próximos a 85°C (La), 80°C (Ce, Pr, Sm) e 75°C (Nd, Eu) são referentes a desidratação dos compostos. Através desses picos endotérmicos foi possível calcular a entalpia de desidratação para os compostos. Os valores encontrados foram, 15,88 J g⁻¹ (La), 33,36 J g⁻¹ (Ce), 9,01 J g⁻¹ (Pr), 52,50 J g⁻¹ (Nd), 22,98 J g⁻¹ (Sm) e 52,27 J g⁻¹ (Eu).

Abaixo encontra-se demonstrado os cálculos envolvidos para se encontrar os valores referentes aos dados analíticos dos complexos, mostrados na Tabela 2. O exemplo mostrado é referente ao complexo de neodímio com cetoprofeno e para os demais complexos procedeu-se da mesma forma.

Estequiometria do composto:

Nd(Cet) ₃	—————	H ₂ O
4,9233 mg		0,1457 mg
904,059 g		X = 26,75 g de H ₂ O

Número de moléculas de água = $\frac{26,75}{18,02} \approx 1,5$ moléculas de H₂O.

18,02

Valor teórico do resíduo da decomposição térmica:

$\text{Nd}(\text{Cet})_3 \cdot 1,5 \text{H}_2\text{O}$	—————	$0,5 \text{Nd}_2\text{O}_3$
931,089 g		168,24 g
100 %		X = 18,07 %

Valor teórico do teor de água no composto:

$\text{Nd}(\text{Cet})_3 \cdot 1,5 \text{H}_2\text{O}$	—————	$1,5 \text{H}_2\text{O}$
931,089 g		27,03 g
100 %		X = 2,90 %

Valor teórico do teor de ligante no composto:

$\text{Nd}(\text{Cet})_3 \cdot 1,5 \text{H}_2\text{O}$	—————	$\Delta\text{m}(\text{L})_3$
931,089 g		735,819 g
100 %		X = 79,03 %

Valor teórico do teor de metal no composto:

$\text{Nd}(\text{Cet})_3 \cdot 1,5 \text{H}_2\text{O}$	—————	1Nd
931,089 g		144,24 g
100 %		X = 15,49 %

Teor de metal através da titulação complexométrica:

Realizou-se a titulação em triplicata e os três volumes de EDTA obtidos foram:

$$V_1 = 3,09 \text{ mL};$$

$$V_2 = 3,11 \text{ mL};$$

$$V_3 = 3,12 \text{ mL}.$$

$$V_{\text{médio}} = 3,11 \text{ mL}.$$



$$M_{\text{EDTA}} \cdot V_{\text{EDTA}} = M_{\text{Nd}} \cdot V_{\text{Nd}}$$

$$0,01 \cdot 3,11 = M_{\text{Nd}} \cdot 10$$

$$M_{\text{Nd}} = 3,11 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$$

$$\begin{aligned} 1000 \text{ mL} &- 3,11 \times 10^{-3} \text{ mol} \\ 50 \text{ mL} &- X = 1,555 \times 10^{-4} \text{ mol} \end{aligned}$$

$$\text{Massa} = (\text{Número de mol}) \times (\text{Massa molar})$$

$$\text{Massa} = 1,555 \times 10^{-4} \text{ mol} \cdot 144,24 \text{ g mol}^{-1}$$

$$\text{Massa} = 0,0224 \text{ g}$$

A massa inicial do complexo pesada e calcinada foi 0,1387 g, portanto:

$$0,1387 \text{ g} - 100\%$$

$$0,0224 \text{ g} - X$$

$$X = 16,15 \%$$

Tabela 3 – Eventos térmicos dos complexos de cetoprofeno com os lantanídeos leves.

Compostos		Etapas			
		Primeira	Segunda	Terceira	Quarta
La(Cet) ₃ ·1H ₂ O	θ°C	30-100	243-457	457-584	616-700
	perda / %	2,17	32,67	45,33	2,12
	pico / °C	73 (endo)	283 e 397 (exo)	497 e 554 (exo)	-
Ce(Cet) ₃ ·1,5H ₂ O	θ°C	30-100	161-390	390-566	-
	perda / %	3,06	40,05	38,27	
	pico / °C	73 (endo)	249 e 377 (exo)	528 (exo)	
Pr(Cet) ₃ ·0,5H ₂ O	θ°C	30-100	191-472	472-613	-
	perda / %	1,06	42,60	38,41	-
	pico / °C	88 (endo)	362-460 (exoterma)	535 (exo)	-
Nd(Cet) ₃ ·1,5H ₂ O	θ°C	30-100	212-461	461-587	587-654
	perda / %	2,88	36,33	40,70	1,65
	pico / °C	80 (endo)	406 (exo)	541 (exo)	-
Sm(Cet) ₃ ·0,5H ₂ O	θ°C	30-100	206-460	460-600	-
	perda / %	1,02	39,50	41,65	-
	pico / °C	84(endo)	357-457 (exoterma)	523 (exo)	-
Eu(Cet) ₃ ·1H ₂ O	θ°C	30-100	200-388	388-465	465-630
	perda / %	2,34	18,28	16,44	43,94
	pico / °C	80 (endo)	266 e 375 (exo)	410-455 (exoterma)	518 (exo)

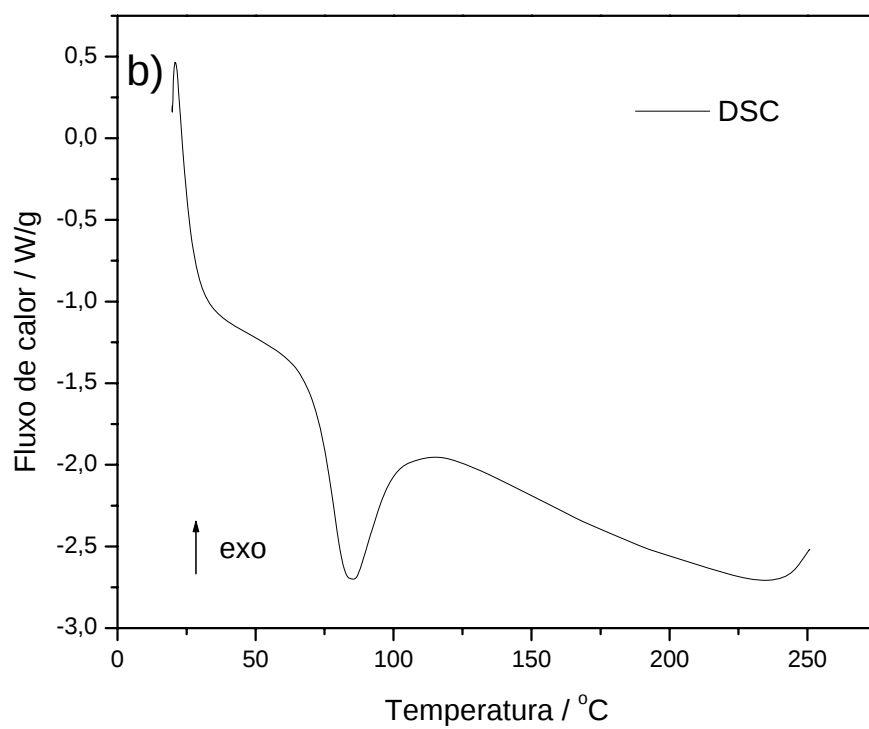
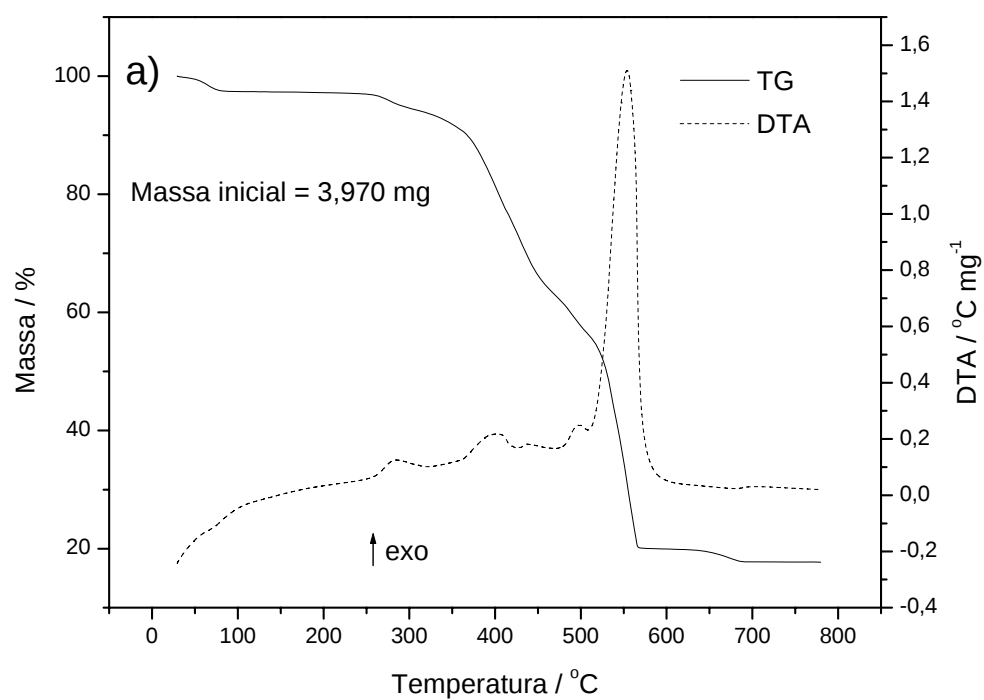


Figura 17 – Curvas TG-DTA (a) e DSC (b) para o $\text{La}(\text{Cet})_3 \cdot 1\text{H}_2\text{O}$.

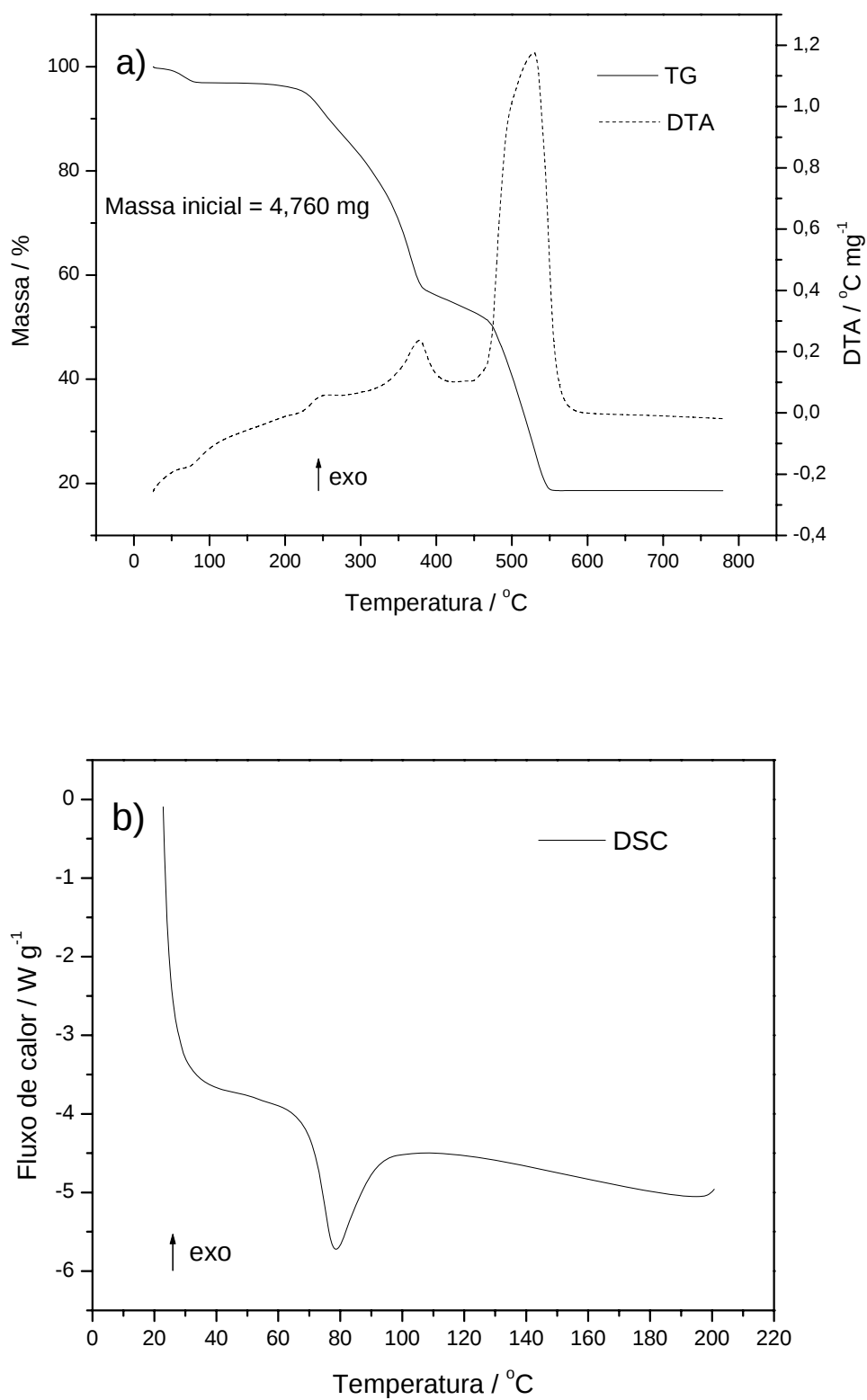


Figura 18 – Curvas TG-DTA (a) e DSC (b) para o $\text{Ce}(\text{Cet})_{3.1,5}\text{H}_2\text{O}$.

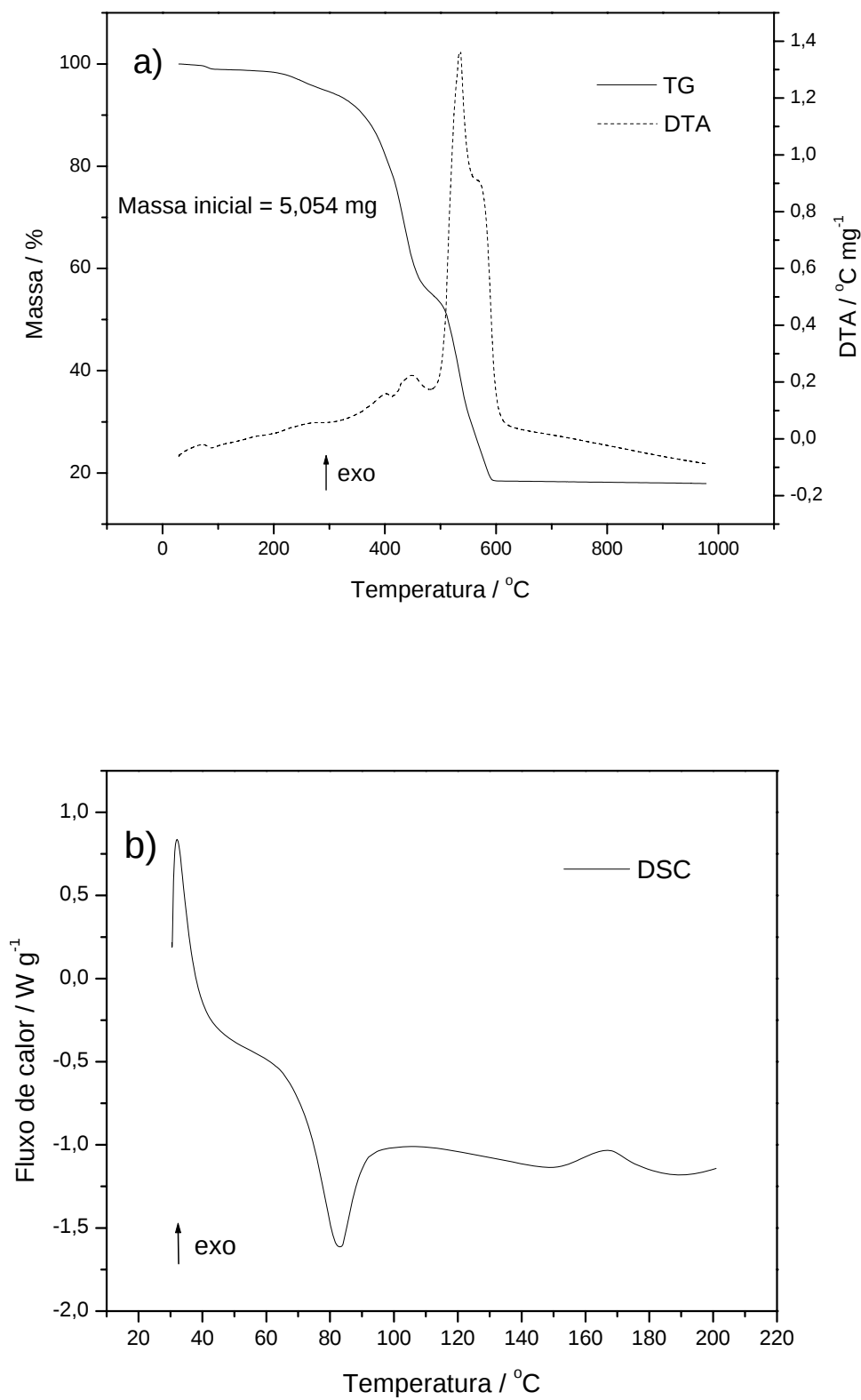


Figura 19 – Curvas TG-DTA (a) e DSC (b) para o $\text{Pr}(\text{Cet})_3 \cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$.

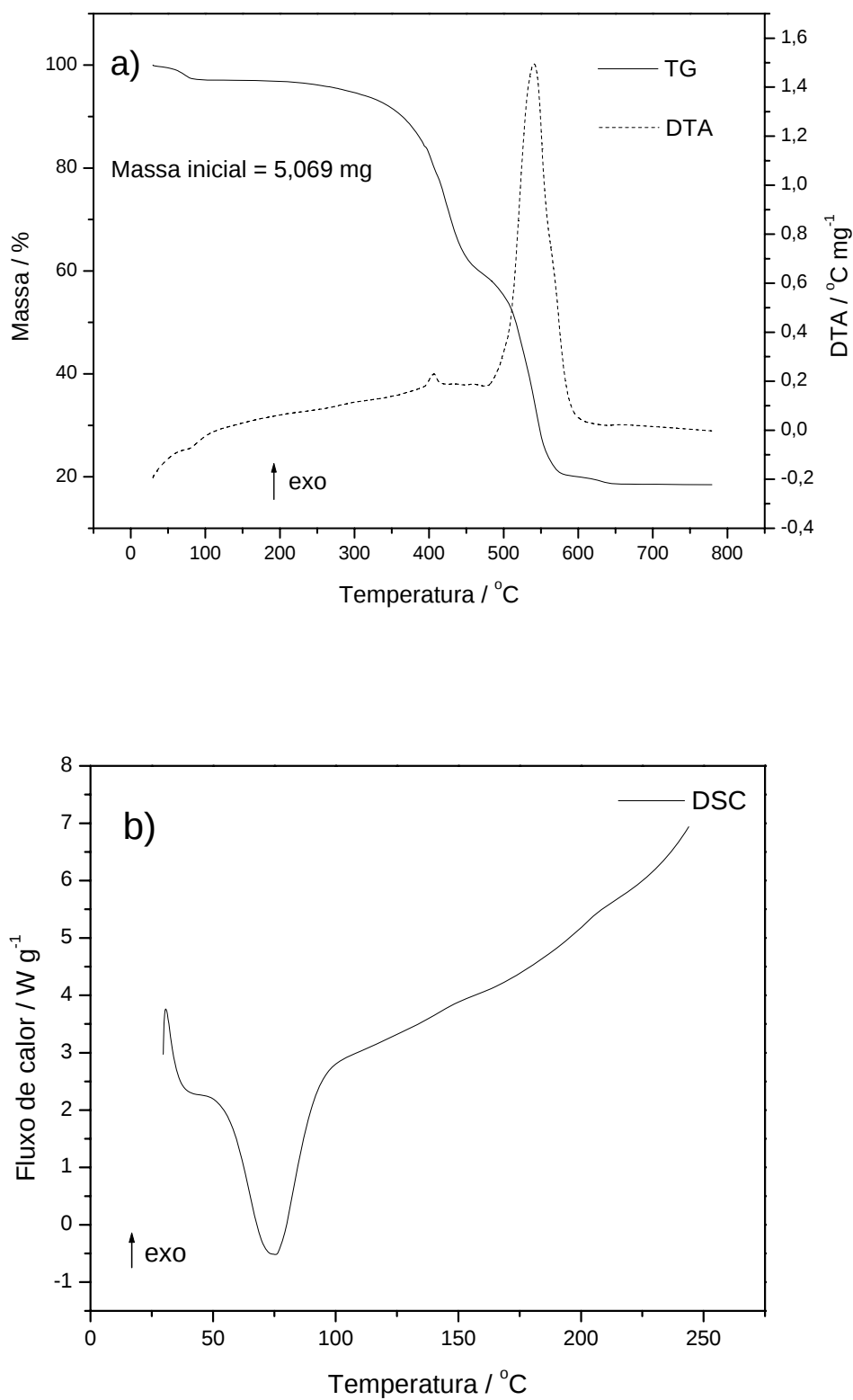


Figura 20 – Curvas TG-DTA (a) e DSC (b) para o $\text{Nd}(\text{Cet})_3 \cdot 1,5\text{H}_2\text{O}$.

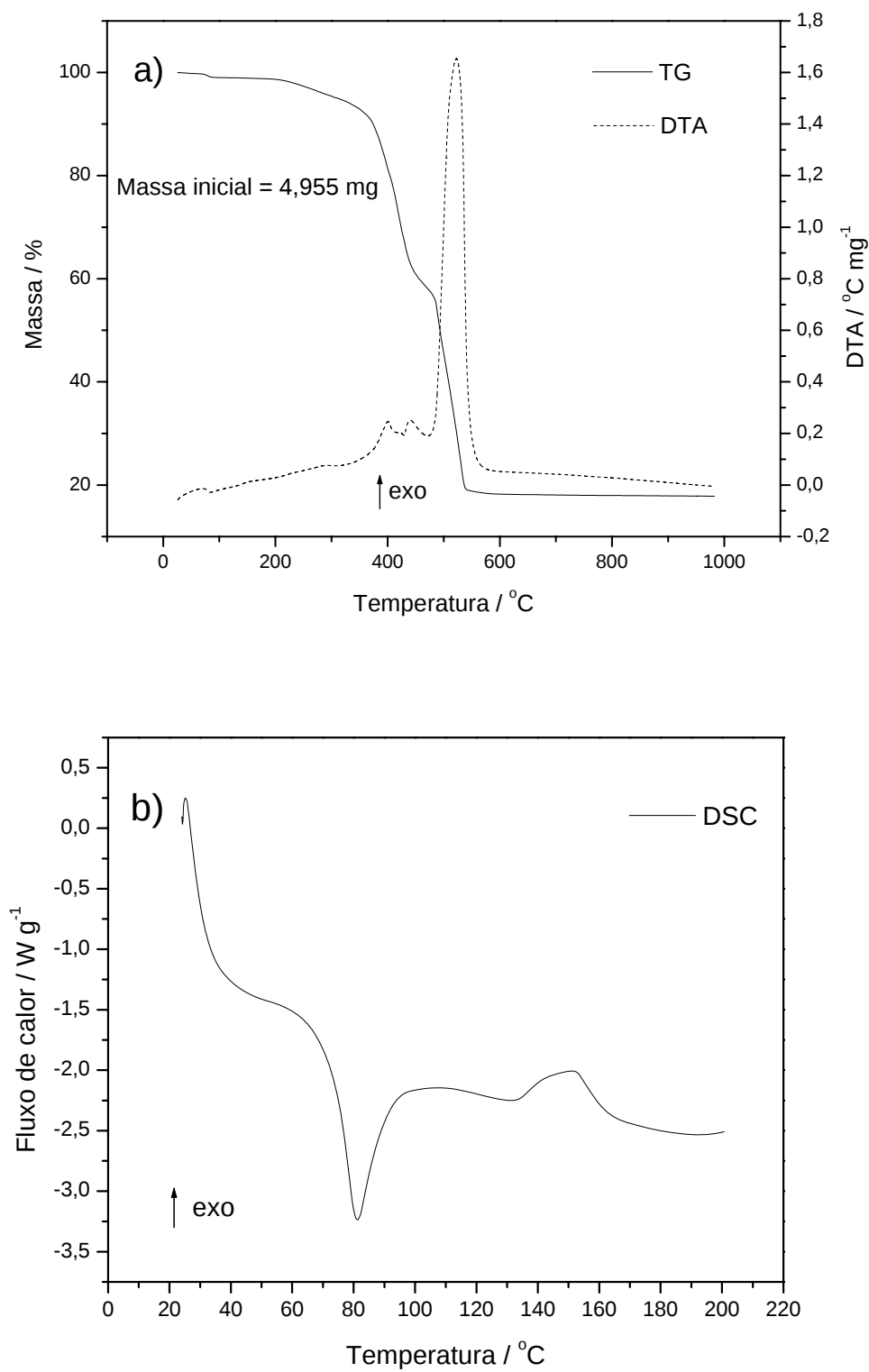


Figura 21 – Curvas TG-DTA (a) e DSC (b) para o $\text{Sm}(\text{Cet})_{3,0,5}\text{H}_2\text{O}$.

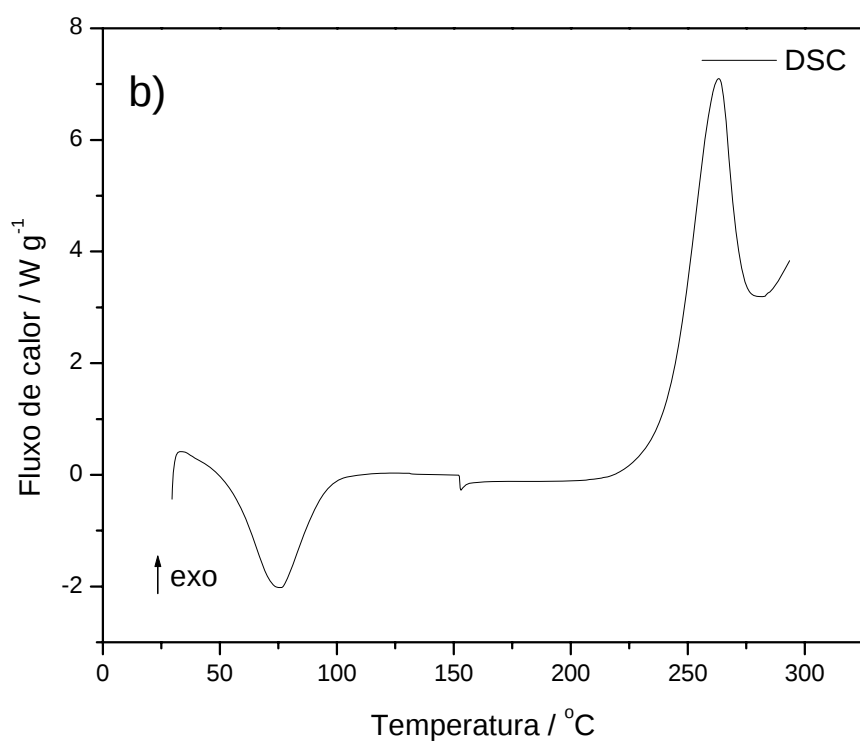
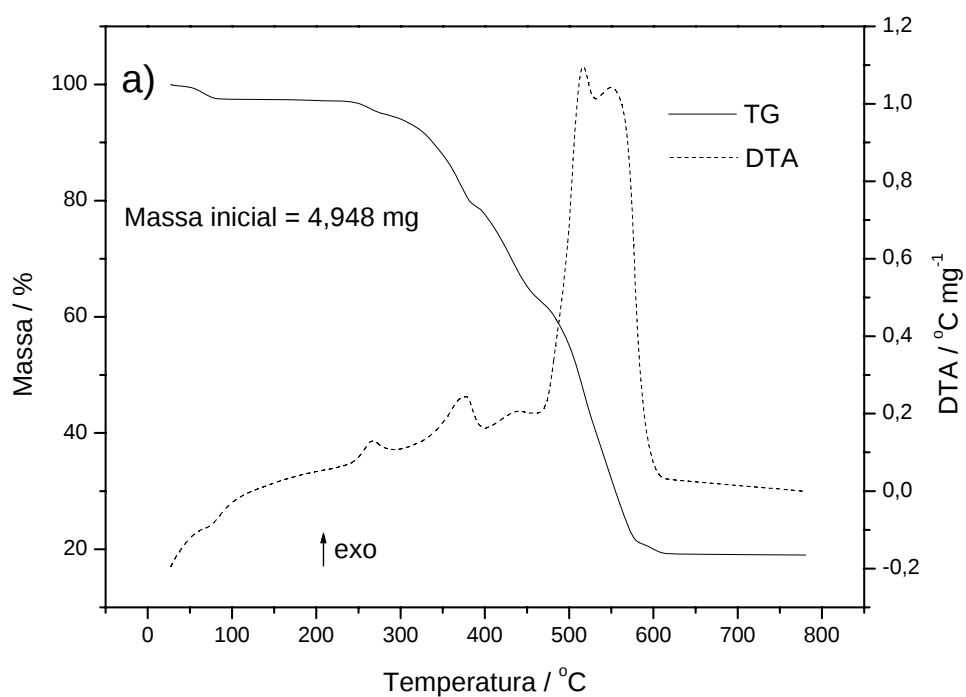


Figura 22 – Curvas TG-DTA (a) e DSC (b) para o $\text{Eu}(\text{Cet})_3 \cdot 1\text{H}_2\text{O}$.

3.2.2 Complexos do cetoprofeno com os lantanídeos pesados (Gd-Lu) e ítrio

Os dados obtidos nas curvas TG e na titulação complexométrica, referentes à estequiometria dos compostos, teor de água, ligante, metal e resíduo são mostrados na Tabela 4.

Tabela 4 – Dados analíticos para os complexos de cetoprofeno com os lantanídeos pesados e ítrio.

Composto	Metal / %			$\Delta_{\text{Ligante}} / \%$		Water / %		Resíduo Final / %		
	Calc.	TG	EDTA	Calc.	TG	Calc.	TG	Calc.	TG	Óxido
Gd(Cet) ₃ .1,5H ₂ O	16,66	16,73	16,62	77,94	78,21	2,86	2,51	19,20	19,28	Gd ₂ O ₃
Tb(Cet) ₃ .0,5H ₂ O	17,13	16,11	16,83	78,88	80,14	0,97	0,91	20,15	18,95	Tb ₄ O ₇
Dy(Cet) ₃ .1H ₂ O	17,28	17,36	17,42	78,25	78,41	1,92	1,67	19,83	19,92	Dy ₂ O ₃
Ho(Cet) ₃ .1H ₂ O	17,49	17,72	17,64	78,05	77,49	1,91	2,21	20,04	20,30	Ho ₂ O ₃
Er(Cet) ₃ .1H ₂ O	20,24	19,53	19,84	77,85	78,42	1,91	2,05	20,24	19,53	Er ₂ O ₃
Tm(Cet) ₃ .1H ₂ O	17,84	17,78	17,93	77,72	77,93	1,90	1,76	20,38	20,31	Tm ₂ O ₃
Yb(Cet) ₃ .1,5H ₂ O	18,03	17,35	17,82	76,65	77,95	2,82	2,29	20,53	19,76	Yb ₂ O ₃
Lu(Cet) ₃ .1H ₂ O	18,36	18,98	18,77	77,23	76,91	1,89	1,51	20,88	21,58	Lu ₂ O ₃
Y(Cet) ₃ .1,5H ₂ O	10,15	9,28	9,15	84,02	85,05	3,09	3,17	12,89	11,78	Y ₂ O ₃

As curvas TG-DTA e DSC dos complexos do cetoprofeno com os lantanídeos pesados, ou seja, Gd, Tb, Dy, Ho, Er, Tm, Yb e Lu, assim como do Y, são mostradas nas Figuras 23-31, respectivamente e os detalhes referentes aos eventos térmicos estão descritos na Tabela 5.

A curva TG mostra que os complexos do fármaco cetoprofeno com os lantanídeos pesados e ítrio (III) se decompõem em três etapas. A primeira perda de massa para todos os compostos ocorre entre 30 e 100°C e é atribuída a desidratação dos compostos, a qual ocorre em uma única etapa. Os compostos anidros são estáveis até 258°C (Gd), 253°C (Tm), 245°C (Ho), 240°C (Er), 228°C (Lu), 226°C (Y), 217°C (Yb), 216°C (Dy) e 191°C (Tb). Após a desidratação, a perda de massa observada para todos os compostos é devida a decomposição térmica do ligante. Assim como para os complexos do fármaco cetoprofeno com os

lantanídeos leves, essas perdas de massa ocorrem em etapas consecutivas e/ou sobrepostas com perdas parciais características para cada composto.

Para todos os complexos do fármaco cetoprofeno com os lantanídeos pesados e ítrio (III) a decomposição térmica ocorre em duas etapas, sendo a primeira etapa atribuída à decomposição do ligante e a segunda etapa atribuída à oxidação da matéria orgânica. Pequenos picos exotérmicos correspondentes a primeira etapa de decomposição, podem ser vistos nas curvas DTA dos compostos, provavelmente devido reações endotérmicas e exotérmicas que podem estar ocorrendo simultaneamente. Na segunda etapa da decomposição destes compostos, a curva DTA mostra um evento exotérmico.

As curvas DSC dos complexos mostram picos endotérmicos e exotérmicos que estão de acordo com as perdas de massa observadas nas curvas TG. Os picos endotérmicos próximos a 73°C (Dy, Tm), 72°C (Tb), 71°C (Y), 70°C (Gd), 68°C (Ho), 65°C (Er) e 62°C (Yb, Lu) são referentes a desidratação dos compostos.

Através desses picos endotérmicos foi possível calcular a entalpia de desidratação para os compostos. Os valores encontrados para a entalpia de desidratação foram 56,28 J g⁻¹ (Gd), 21,26 J g⁻¹ (Tb), 41,74 J g⁻¹ (Dy), 42,36 J g⁻¹ (Ho), 34,36 J g⁻¹ (Er), 51,15 J g⁻¹ (Tm), 40,18 J g⁻¹ (Yb), 21,69 J g⁻¹ (Lu) e 65,08 J g⁻¹ (Y).

Tabela 5 – Eventos térmicos dos complexos de cetoprofeno com os lantanídeos pesados e ítrio.

Compostos		Etapas		
		Primeira	Segunda	Terceira
Gd(Cet) ₃ .1,5H ₂ O	θ°C	30-100	258-462	462-580
	perda / %	2,49	37,84	40,39
	pico / °C	76 (endo)	410 (exo)	523 (exo)
Tb(Cet) ₃ .0,5H ₂ O	θ°C	30-100	191-457	457-552
	perda / %	0,97	42,16	37,92
	pico / °C	78 (endo)	420 (exo)	508 (exo)
Dy(Cet) ₃ .1H ₂ O	θ°C	30-100	216-458	458-567
	perda / %	1,78	38,18	40,12
	pico / °C	74 (endo)	423 (exo)	531 (exo)
Ho(Cet) ₃ .1H ₂ O	θ°C	30-100	245-458	458-581
	perda / %	2,38	35,73	41,59
	pico / °C	72 (endo)	424 (exo)	538 (exo)
Er(Cet) ₃ .1H ₂ O	θ°C	30-100	240-463	463-557
	perda / %	2,55	38,93	38,99
	pico / °C	71 (endo)	420 (exo)	524 (exo)
Tm(Cet) ₃ .1H ₂ O	θ°C	30-100	253-474	474-600
	perda / %	1,88	40,97	36,84
	pico / °C	71 (endo)	407-461 (exoterma)	542 (exo)
Yb(Cet) ₃ .1,5H ₂ O	θ°C	30-100	217-476	476-584
	perda / %	2,57	42,75	34,92
	pico / °C	70 (endo)	354 e 468 (exo)	546 (exo)
Lu(Cet) ₃ .1H ₂ O	θ°C	30-100	228-488	488-600
	perda / %	1,55	41,42	35,45
	pico / °C	62 (endo)	319-409 (exoterma)	553 (exo)
Y(Cet) ₃ .1,5H ₂ O	θ°C	30-100	226-486	486-623
	perda / %	3,39	43,45	41,38
	pico / °C	75 (endo)	296-393 (exoterma)	543 (exo)

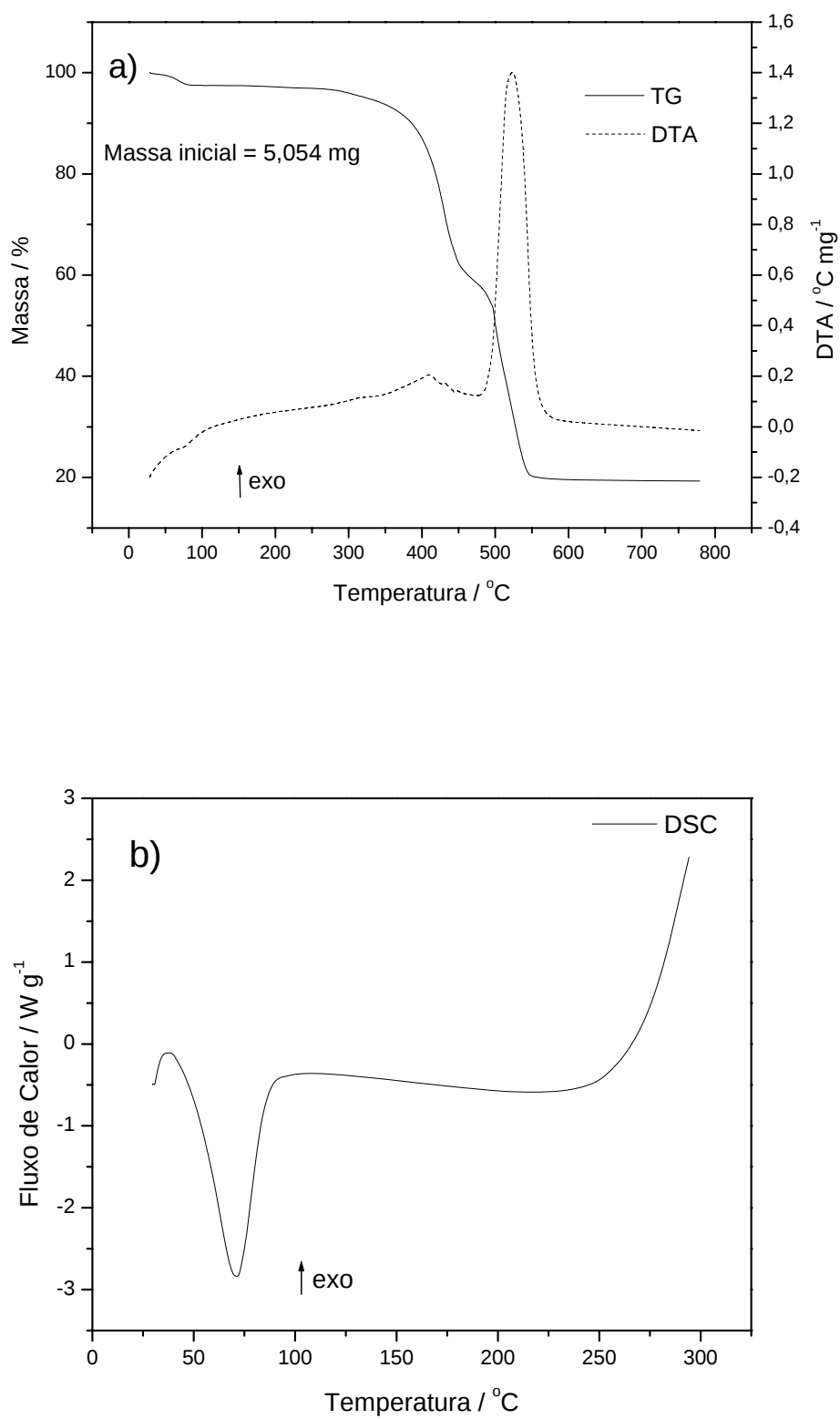


Figura 23 – Curvas TG-DTA (a) e DSC (b) para o Gd(Cet)₃·1,5H₂O.

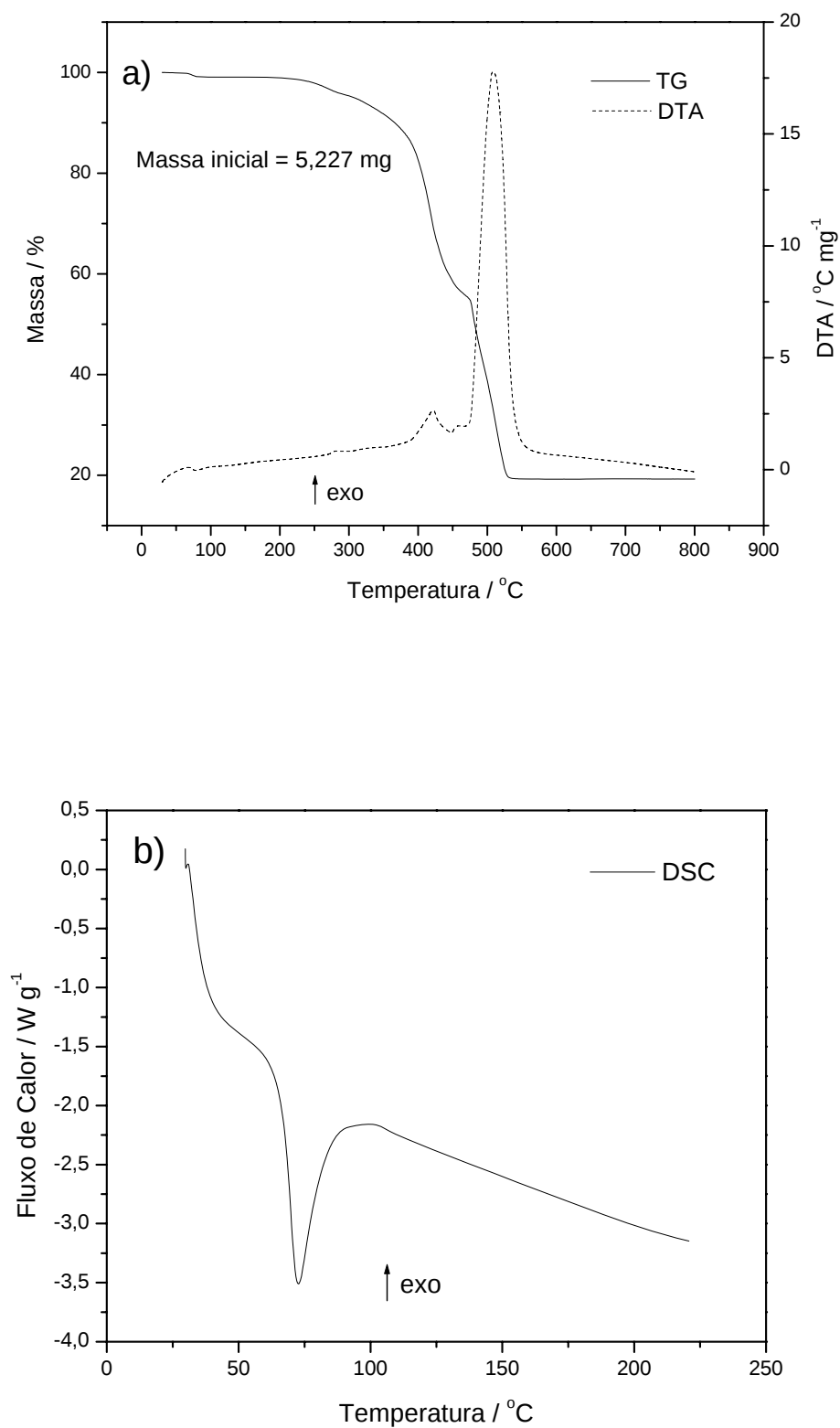


Figura 24 – Curvas TG-DTA (a) e DSC (b) para o $\text{Tb}(\text{Cet})_3 \cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$.

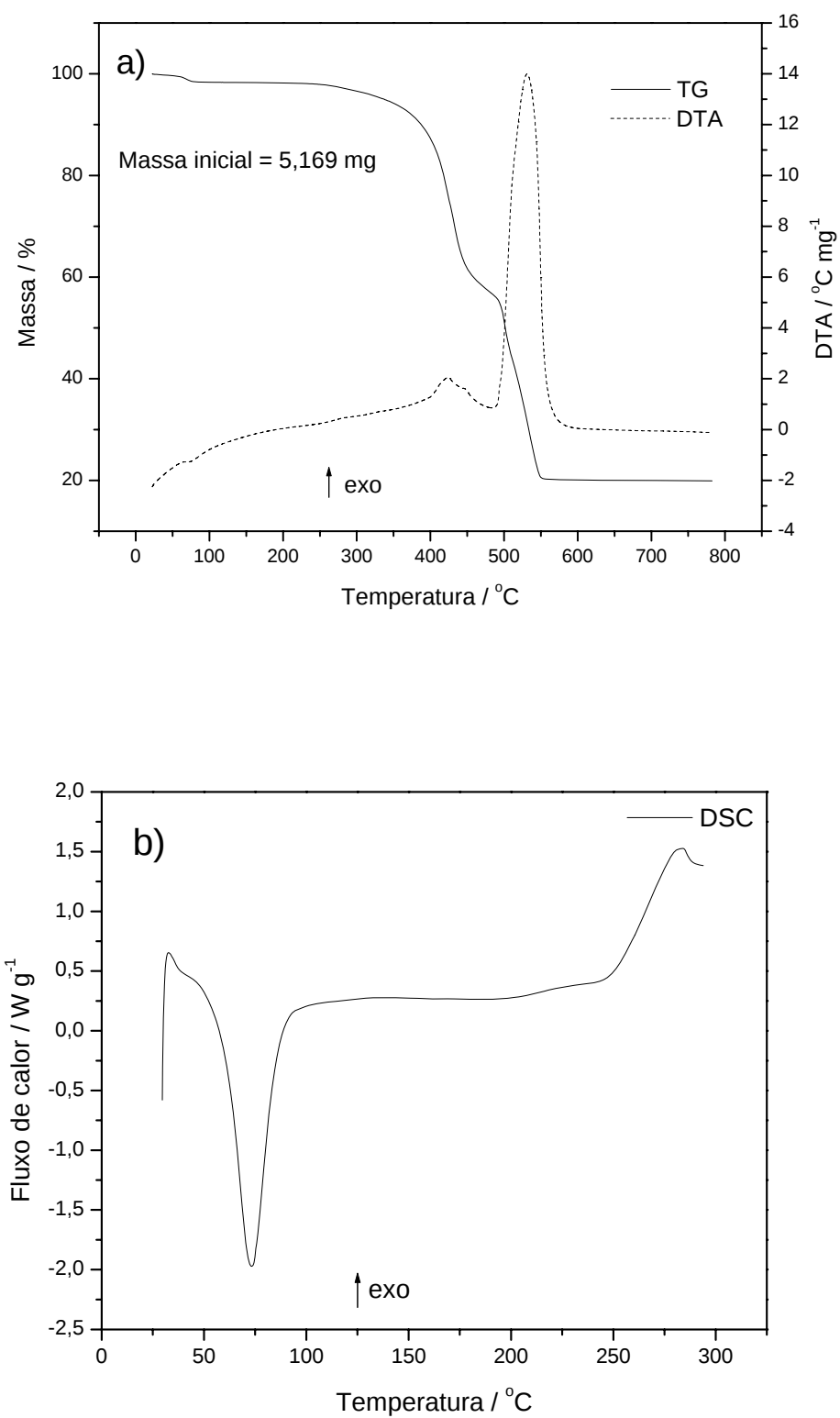


Figura 25 – Curvas TG-DTA (a) e DSC (b) para o $\text{Dy}(\text{Cet})_3 \cdot 1\text{H}_2\text{O}$.

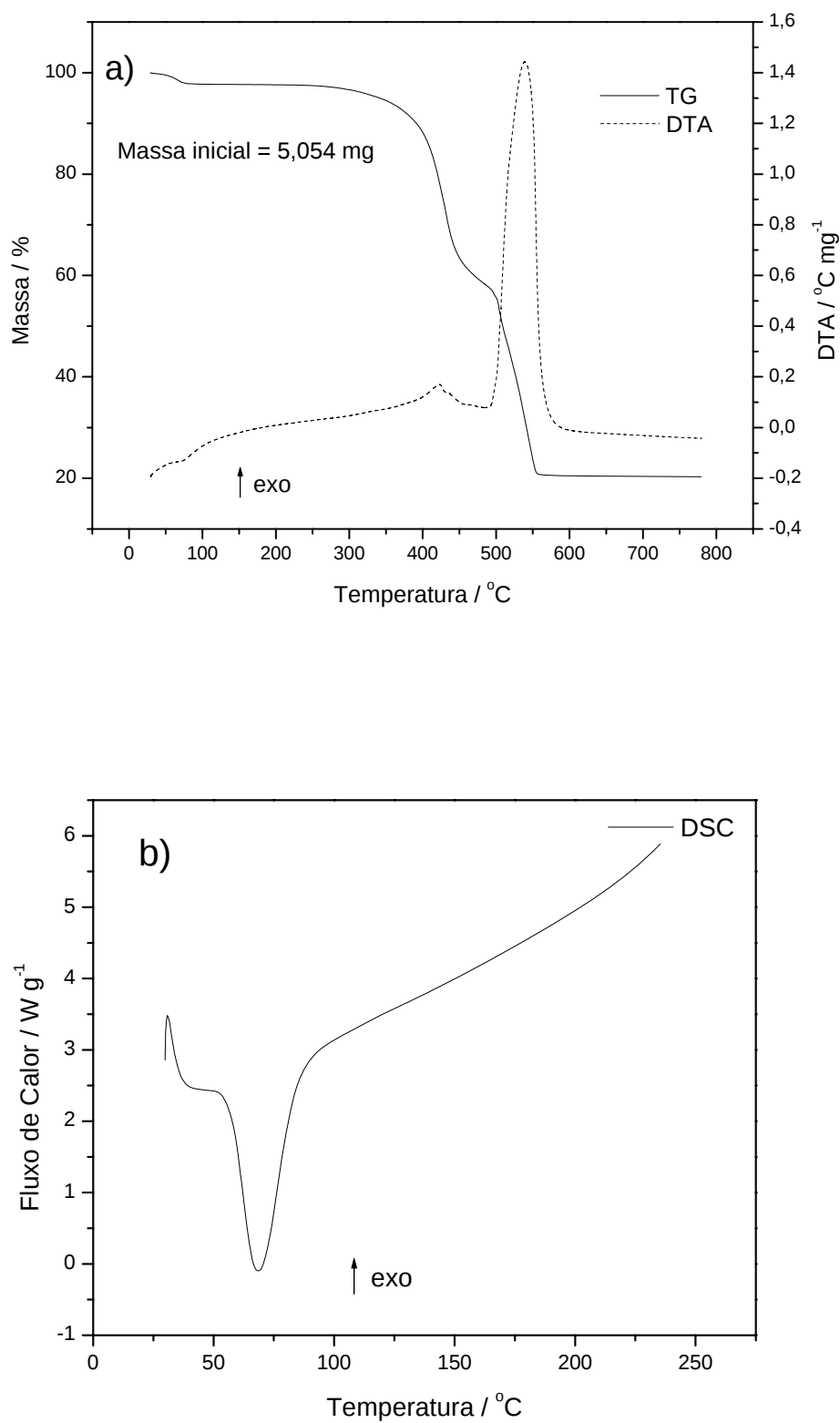


Figura 26 – Curvas TG-DTA (a) e DSC (b) para o $\text{Ho}(\text{Cet})_3 \cdot 1\text{H}_2\text{O}$.

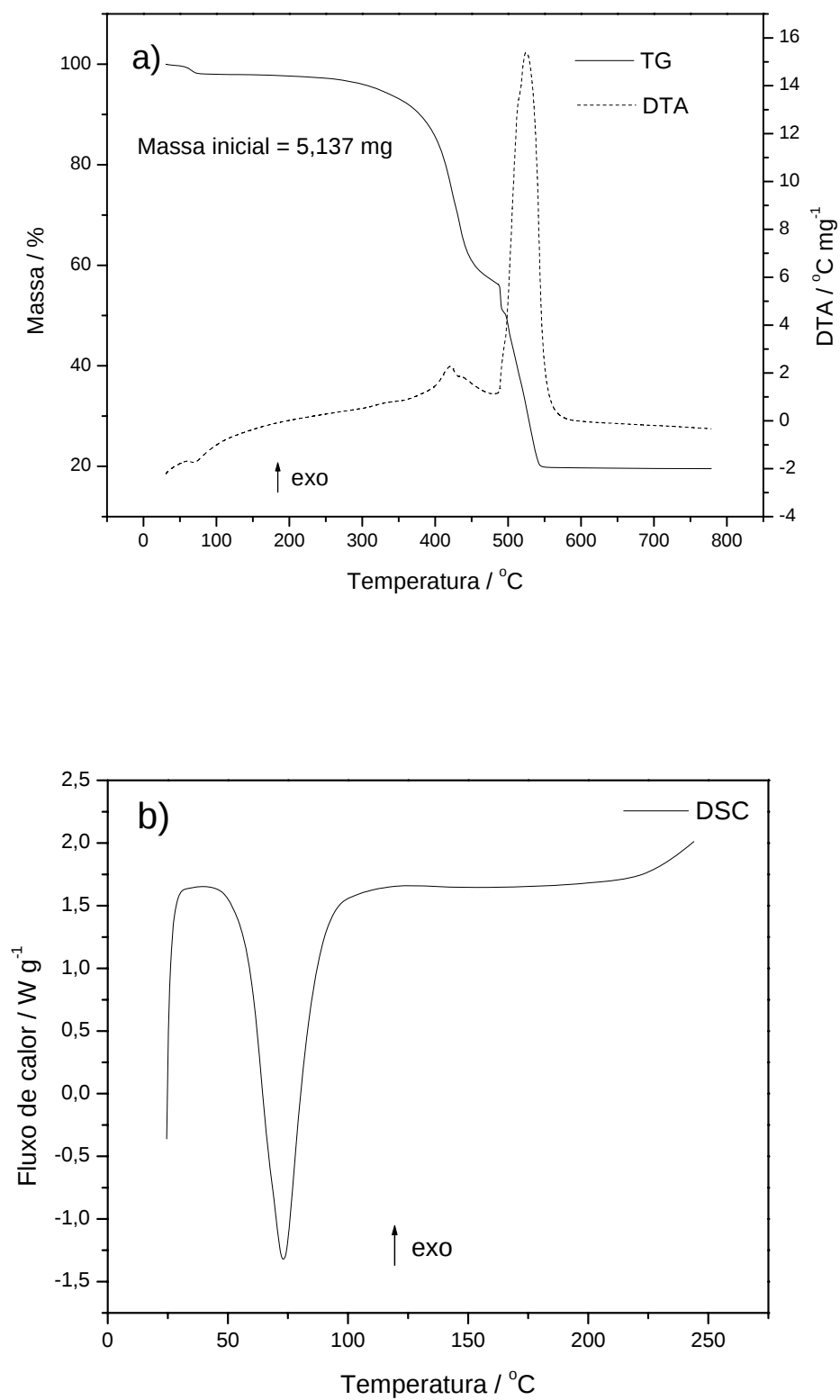


Figura 27 – Curvas TG-DTA (a) e DSC (b) para o $\text{Er}(\text{Cet})_3 \cdot 1\text{H}_2\text{O}$.

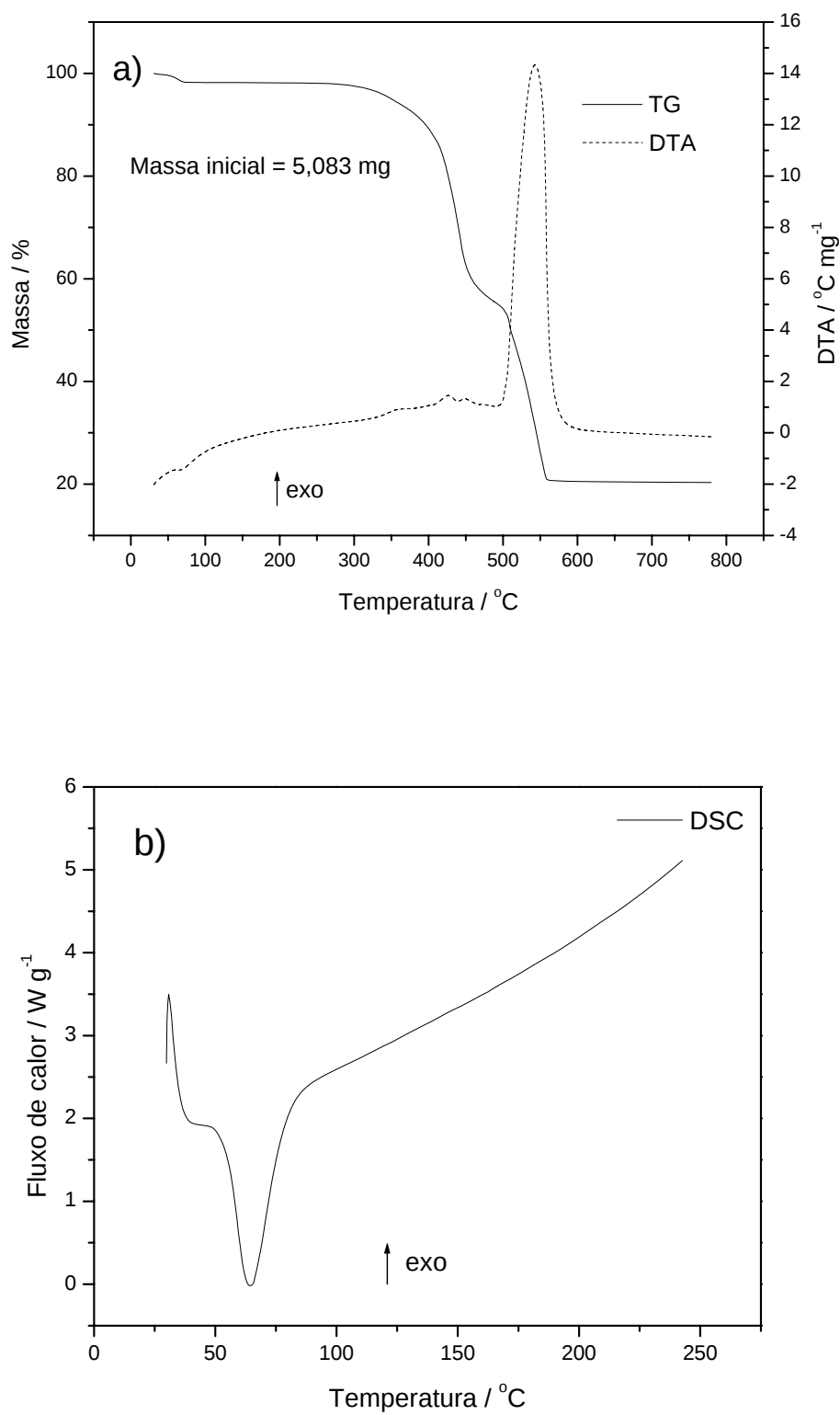


Figura 28 – Curvas TG-DTA (a) e DSC (b) para o $\text{Tm}(\text{Cet})_3 \cdot 1\text{H}_2\text{O}$.

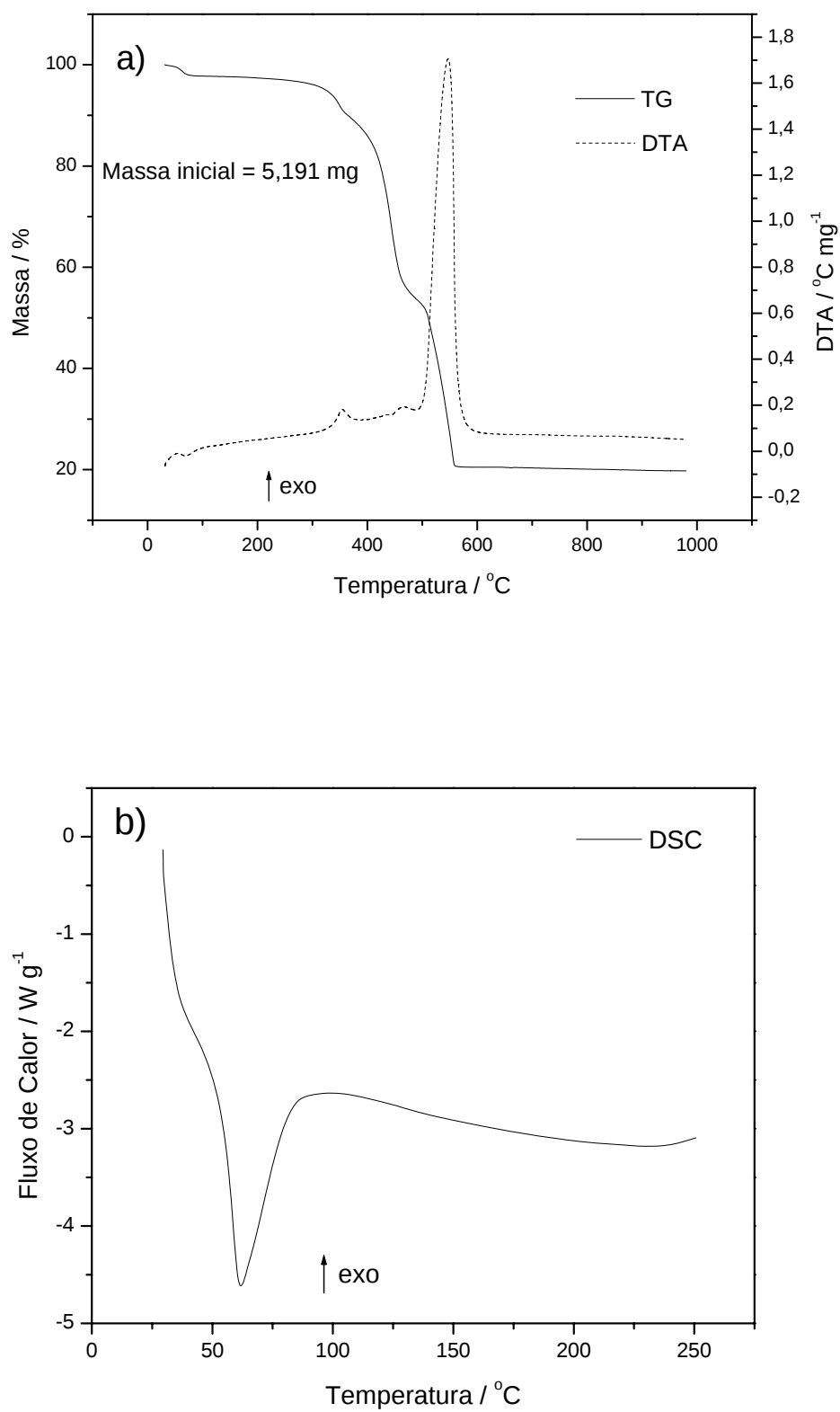


Figura 29 – Curvas TG-DTA (a) e DSC (b) para o $\text{Yb}(\text{Cet})_{3.1,5}\text{H}_2\text{O}$.

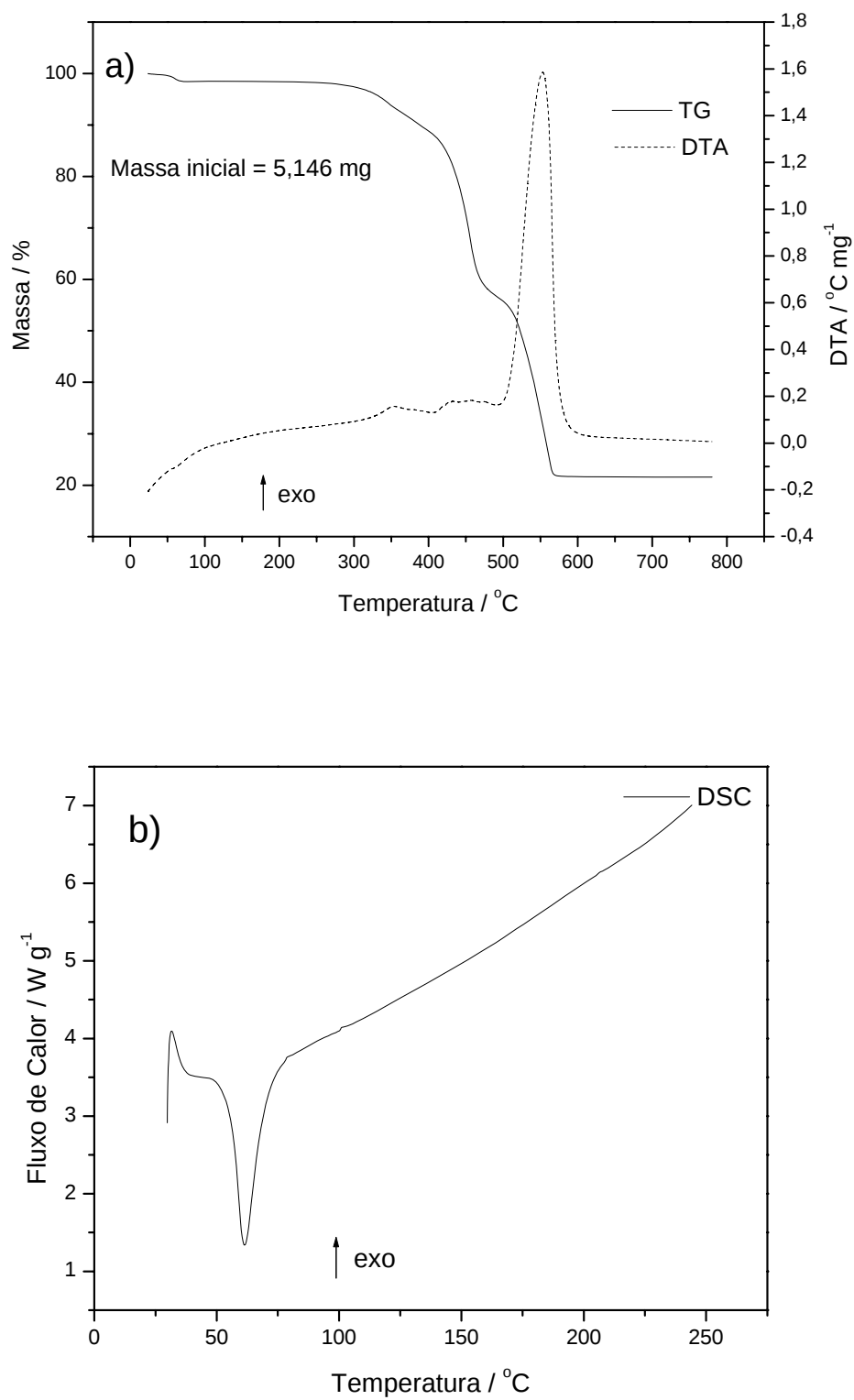


Figura 30 – Curvas TG-DTA (a) e DSC (b) para o Lu(Cet)₃·1H₂O.

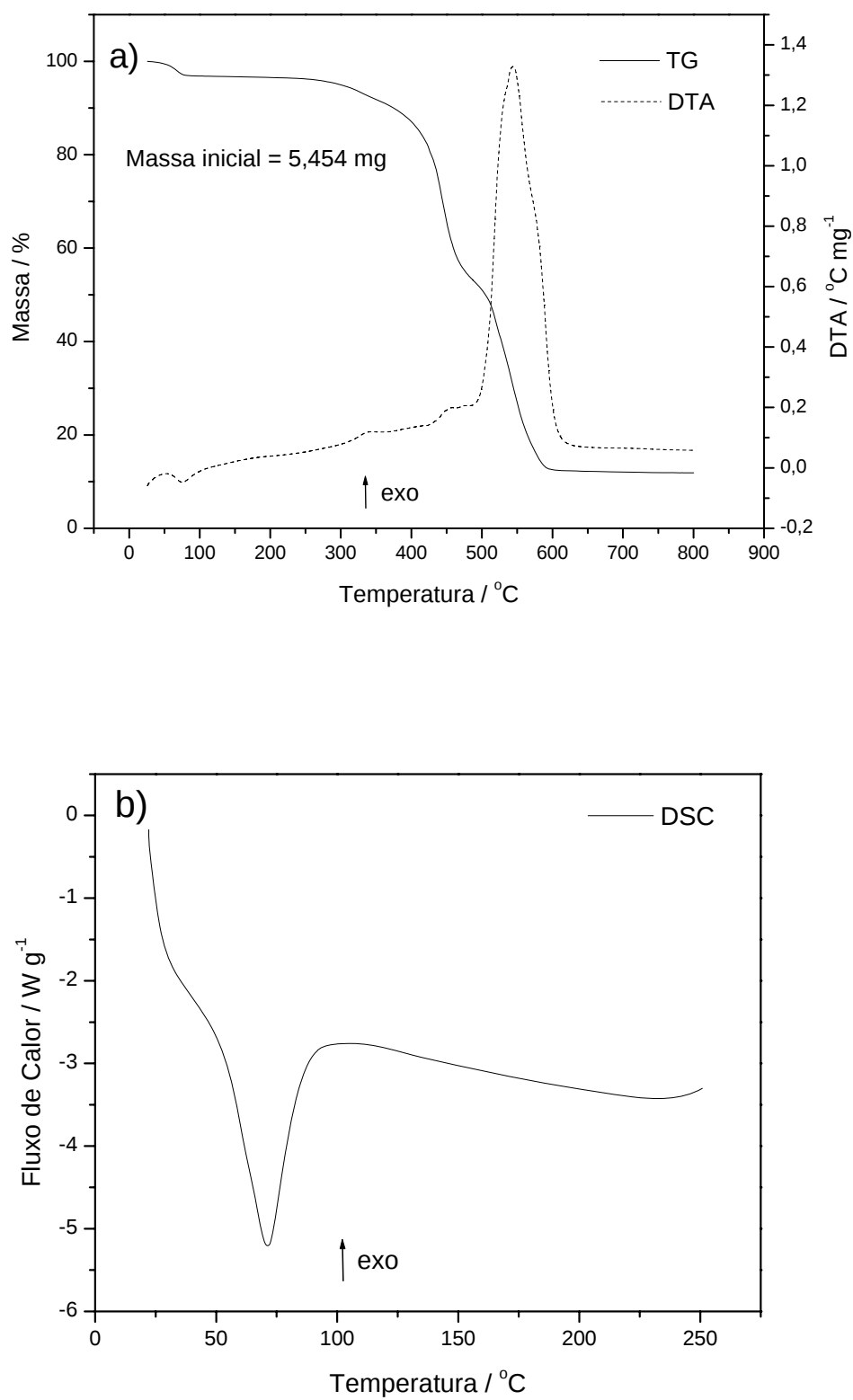


Figura 31 – Curvas TG-DTA (a) e DSC (b) para o $\text{Y}(\text{Cet})_3 \cdot 1,5\text{H}_2\text{O}$.

3.3 ESPECTROSCOPIA DE ABSORÇÃO NA REGIÃO DO INFRAVERMELHO

Os espectros de absorção na região do infravermelho para o sal de sódio do cetoprofeno (NaL) e para os complexos com lantanídeos e ítrio (III) são mostrados nas Figuras 33-48, enquanto os dados espectroscópicos obtidos são apresentados na Tabela 6.

As principais bandas de absorção presentes nos espectros são:

- (A) Deformação axial C=O da carbonila cetônica;
- (B) Deformação axial assimétrica do carboxilato;
- (C) Deformação axial simétrica do carboxilato;
- (D) Deformação axial referente as águas de hidratação.

Tabela 6 – Dados espectroscópicos obtidos na região do infravermelho para o sal de sódio do cetoprofeno (NaL) e para os complexos com os lantanídeos e ítrio.

Composto	$\nu_{\text{O-H}}$ (cm^{-1})	$\nu_{\text{anti-sim.}(\text{COO}^-)}$ (cm^{-1})	$\nu_{\text{sim.}(\text{COO}^-)}$ (cm^{-1})	$\nu_{\text{C=O}}$ (cm^{-1})	Δ (cm^{-1})
NaCet.1H ₂ O	3400	1567	1394	1660, 1645	173
La(Cet) ₃ .1H ₂ O	3400	1548	1409	1658	139
Ce(Cet) ₃ .1.5H ₂ O	3400	1547	1409	1658	138
Pr(Cet) ₃ .0.5H ₂ O	3400	1547	1410	1658	137
Nd(Cet) ₃ .1.5H ₂ O	3400	1545	1414	1658	131
Sm(Cet) ₃ .0.5H ₂ O	3400	1547	1414	1658	133
Eu(Cet) ₃ .1H ₂ O	3400	1547	1415	1658	132
Gd(Cet) ₃ .1.5H ₂ O	3400	1548	1417	1658	131
Tb(Cet) ₃ .0.5H ₂ O	3400	1547	1416	1658	131
Dy(Cet) ₃ .1H ₂ O	3400	1548	1418	1658	130
Ho(Cet) ₃ .1H ₂ O	3400	1548	1419	1658	129
Er(Cet) ₃ .1H ₂ O	3400	1548	1420	1658	128
Tm(Cet) ₃ .1H ₂ O	3400	1548	1421	1658	127
Yb(Cet) ₃ .1.5H ₂ O	3400	1548	1422	1658	126
Lu(Cet) ₃ .1H ₂ O	3400	1547	1422	1658	125
Y(Cet) ₃ .1.5H ₂ O	3400	1550	1421	1658	129

As principais bandas encontradas para o sal de sódio do cetoprofeno estão próximas a 1660, 1645 cm^{-1} (estiramento da carbonila cetônica), 1567 cm^{-1} (vibração assimétrica do carboxilato) e 1394 cm^{-1} (vibração simétrica do carboxilato).

Ao analisar os valores das bandas referentes ao estiramento da carbonila cetônica para os complexos do cetoprofeno com os lantanídeos (III) e ítrio (III) nota-se que não há uma alteração significativa quando comparadas com o valor desta mesma banda para o sal de sódio do cetoprofeno, pois os valores desta banda para os complexos estão próximas a 1658 cm^{-1} . Estes valores sugerem que a carbonila cetônica não participa da coordenação entre os ligantes e os metais.

Os estudos de Deacon e Phillips [20] mostram que ao considerar o valor de Δ como a diferença entre a frequência de estiramento assimétrico e simétrico do carboxilato $[(\nu_{\text{assim.}}(\text{COO}^-) - (\nu_{\text{sim.}}(\text{COO}^-))]$, podemos ter uma idéia do modo como ocorre a coordenação entre os ligantes e o metal.

Os valores de Δ para os compostos sintetizados e para o sal de sódio do cetoprofeno são mostrados na Tabela 6 e foi possível notar que o valor de Δ para os complexos foram menor do que para o sal de sódio do cetoprofeno, sendo isso, um indício de que a coordenação ocorre entre o carboxilato do cetoprofeno e o metal de forma bidentada.

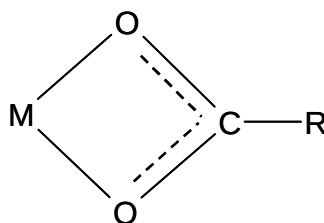


Figura 32 – Ligação bidentada entre um carboxilato e um metal.

As Figuras 49 e 50 mostram um comparativo entre os espectros de absorção na região do infravermelho do sal de sódio e dos compostos sintetizados e a grande similaridade entre os espectros dos complexos sugere que a coordenação ocorre da mesma forma para todos os complexos.

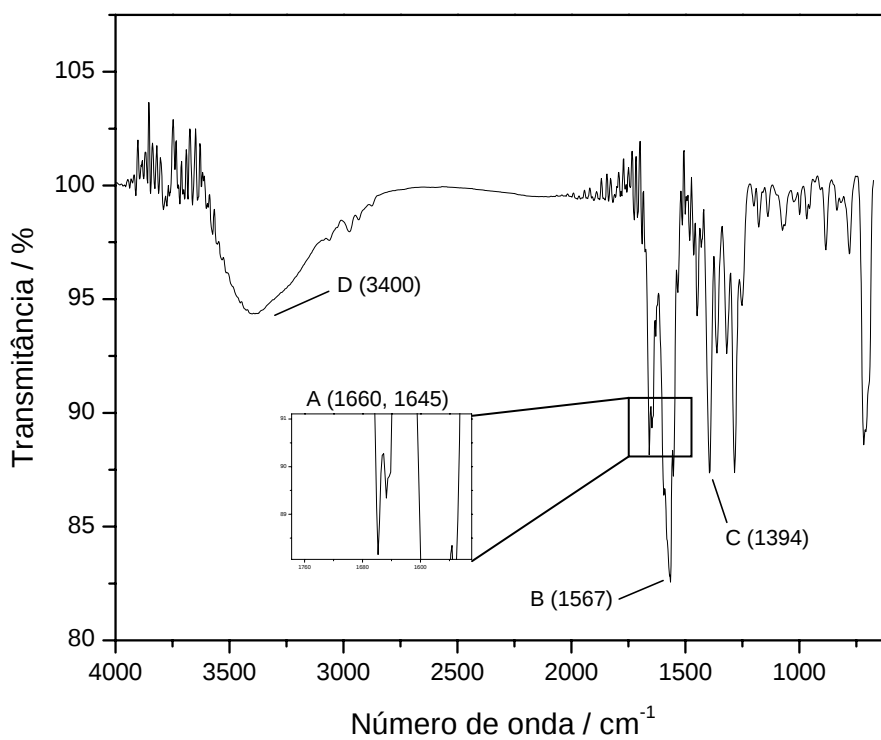


Figura 33 – Espectro de absorção na região do infravermelho do NaCet.1H₂O.

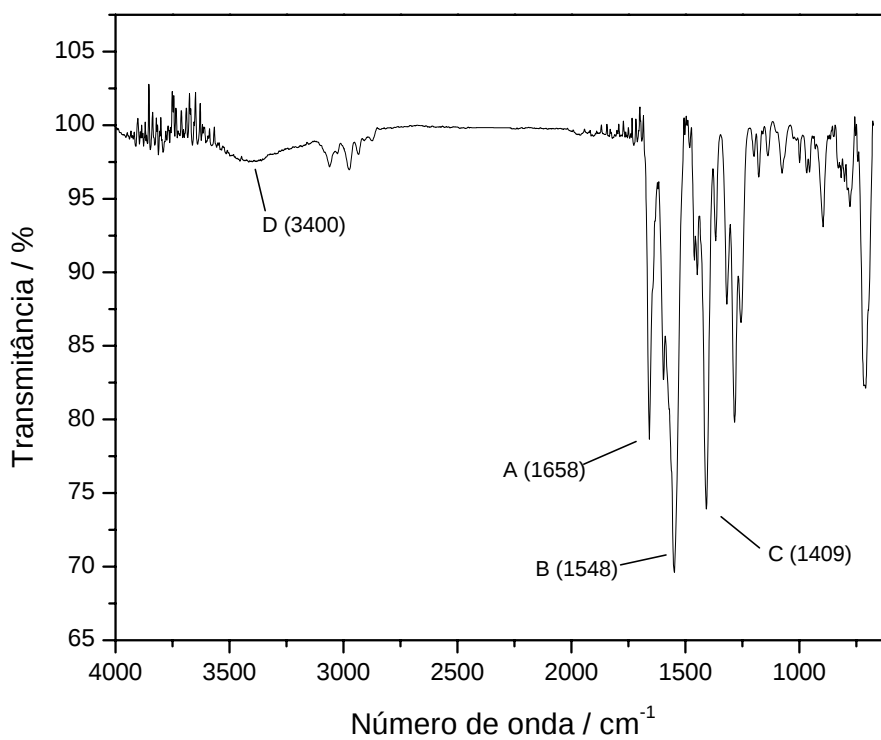


Figura 34 – Espectro de absorção na região do infravermelho do La(Cet)₃.1H₂O.

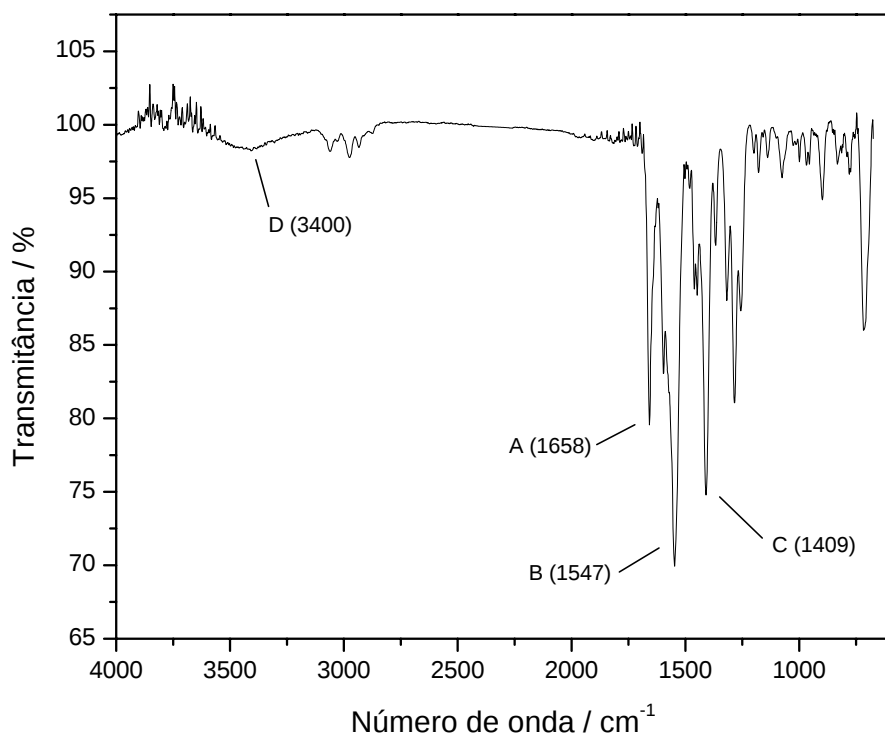


Figura 35 – Espectro de absorção na região do infravermelho do $\text{Ce}(\text{Cet})_3 \cdot 1,5\text{H}_2\text{O}$.

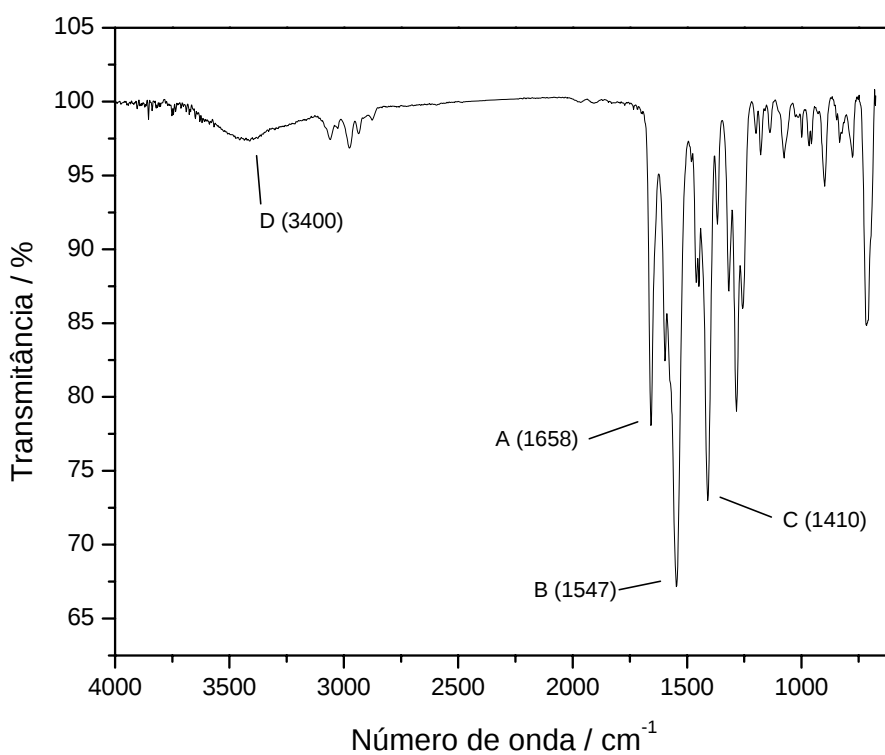


Figura 36 – Espectro de absorção na região do infravermelho do $\text{Pr}(\text{Cet})_3 \cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$.

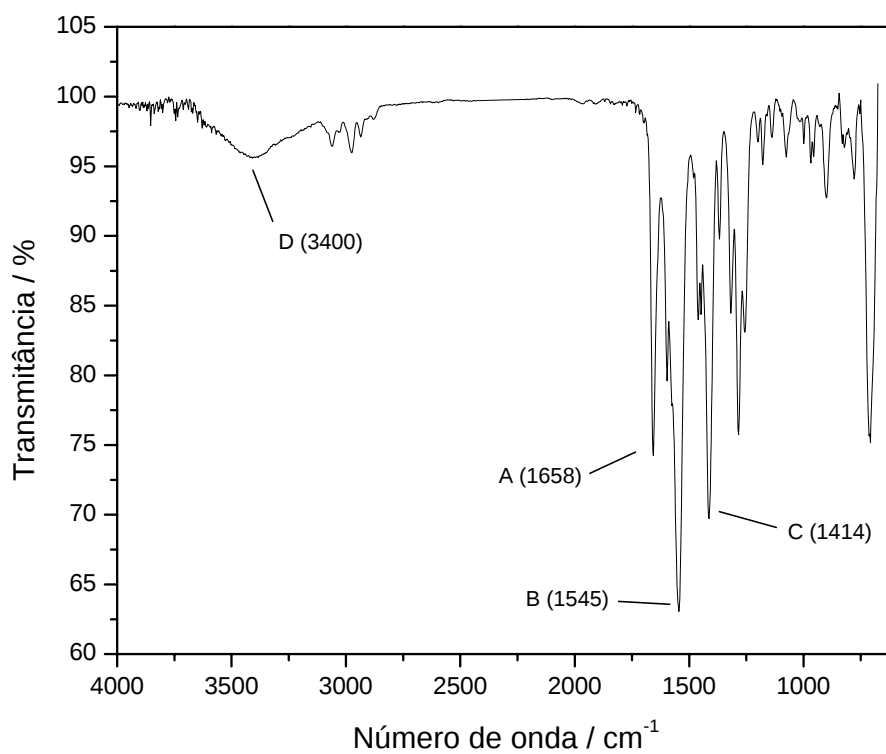


Figura 37 – Espectro de absorção na região do infravermelho do $\text{Nd}(\text{Cet})_3 \cdot 1,5\text{H}_2\text{O}$.

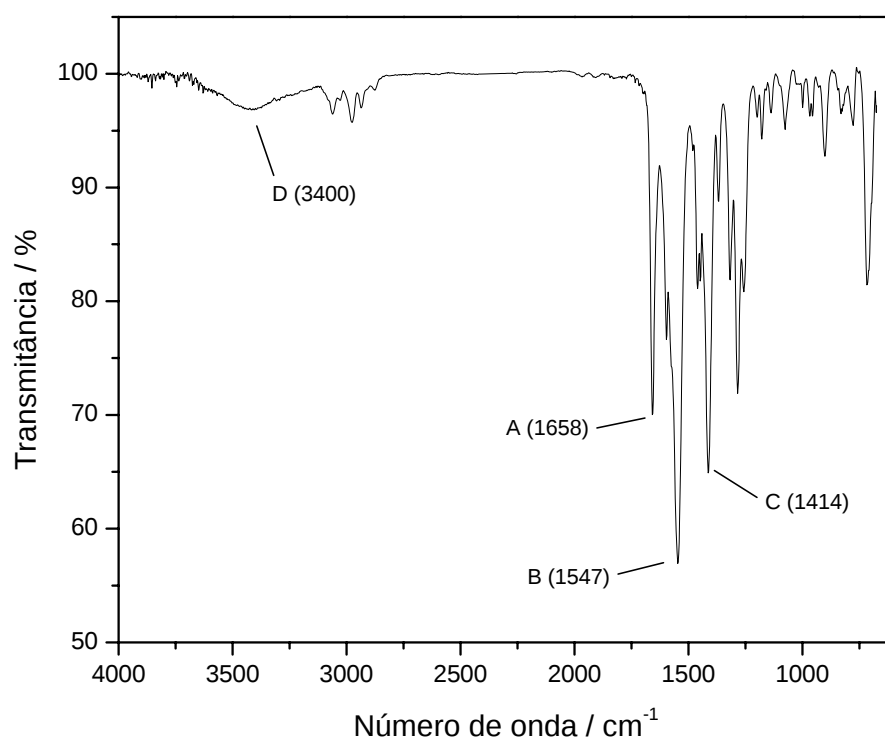


Figura 38 – Espectro de absorção na região do infravermelho do $\text{Sm}(\text{Cet})_3 \cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$.

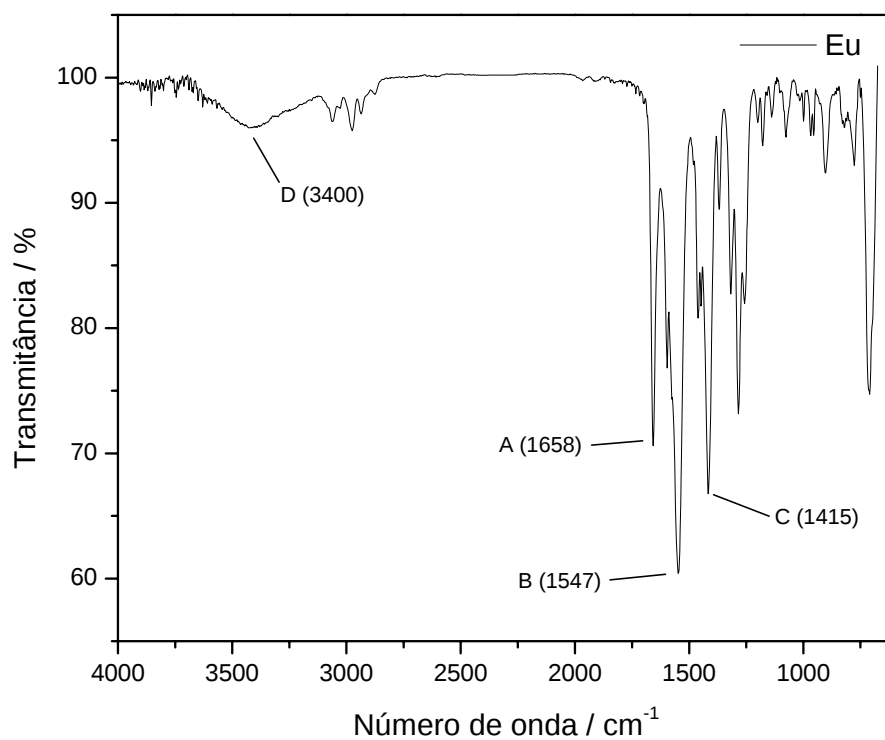


Figura 39 – Espectro de absorção na região do infravermelho do Eu(Cet)₃.1H₂O.

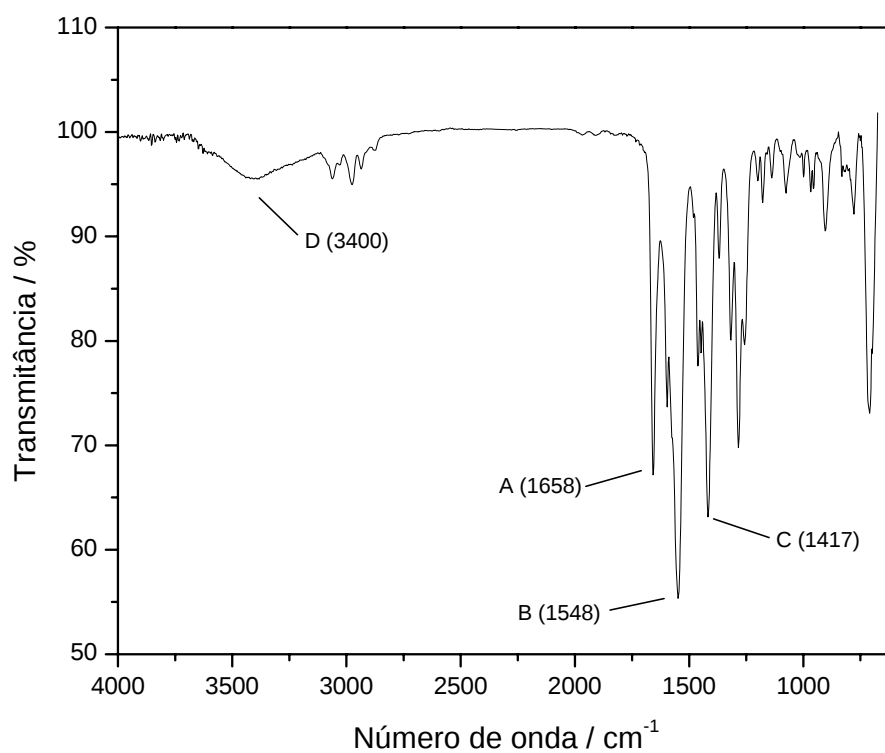


Figura 40 – Espectro de absorção na região do infravermelho do Gd(Cet)₃.1.5H₂O.

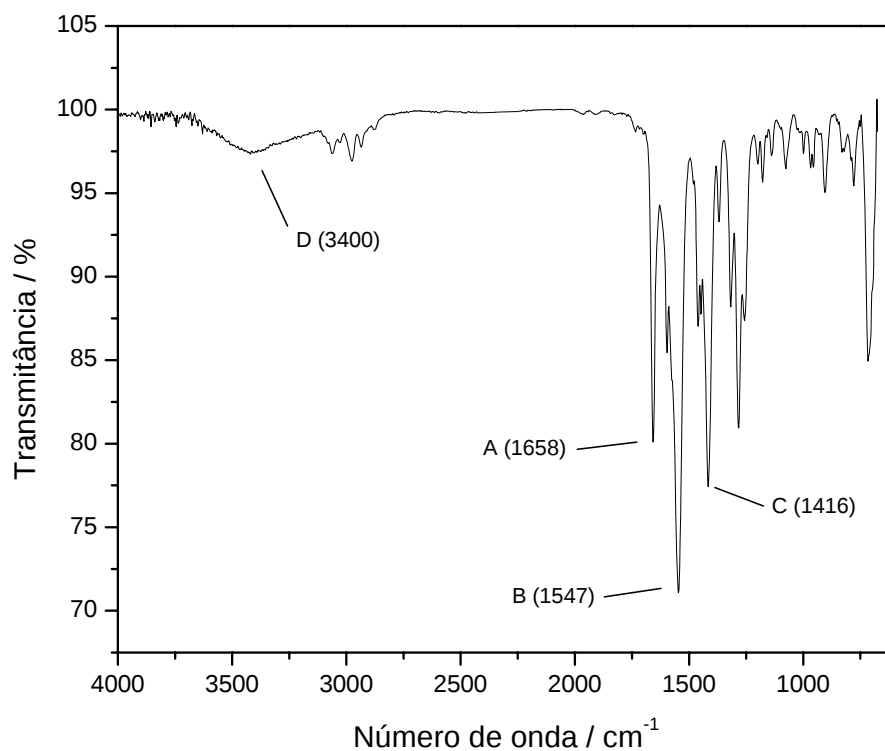


Figura 41 – Espectro de absorção na região do infravermelho do $\text{Tb}(\text{Cet})_3 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$.

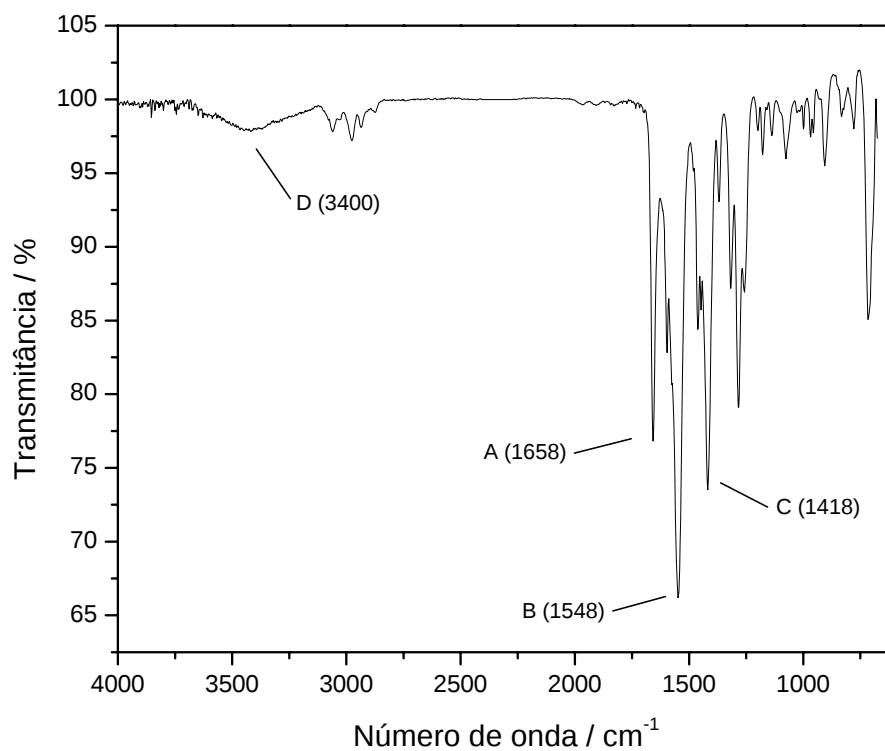


Figura 42 – Espectro de absorção na região do infravermelho do $\text{Dy}(\text{Cet})_3 \cdot 1\text{H}_2\text{O}$.

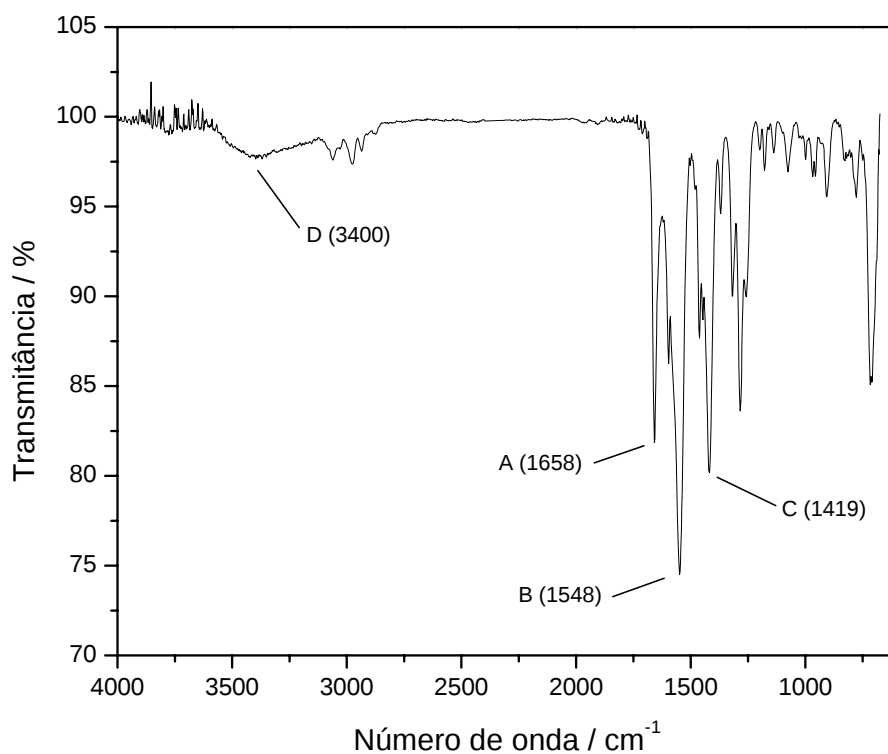


Figura 43 – Espectro de absorção na região do infravermelho do $\text{Ho}(\text{Cet})_3 \cdot 1\text{H}_2\text{O}$.

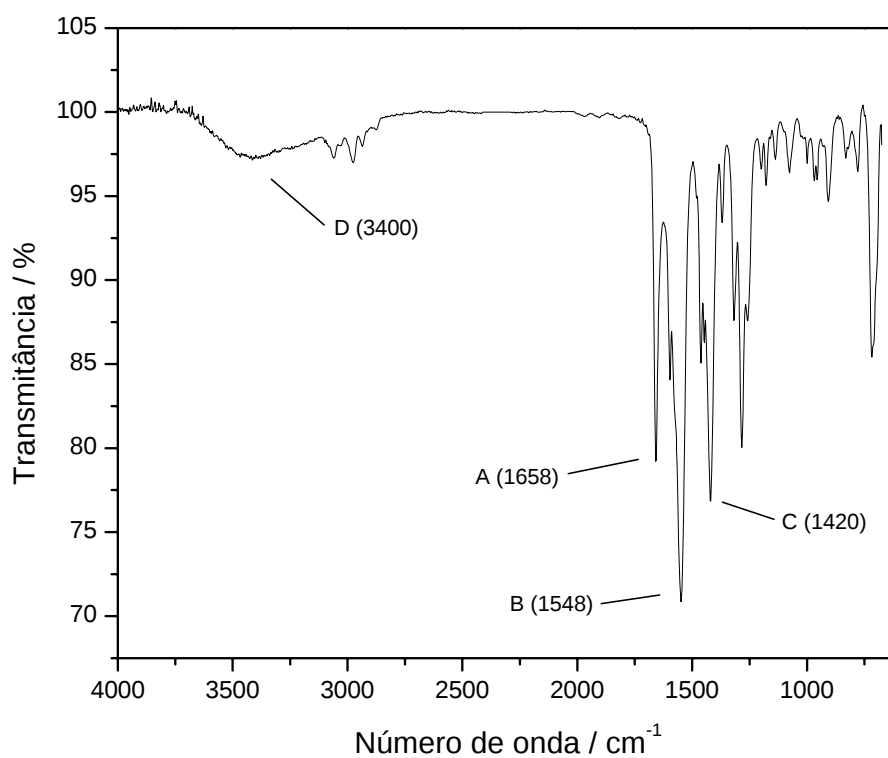


Figura 44 – Espectro de absorção na região do infravermelho do $\text{Er}(\text{Cet})_3 \cdot 1\text{H}_2\text{O}$.

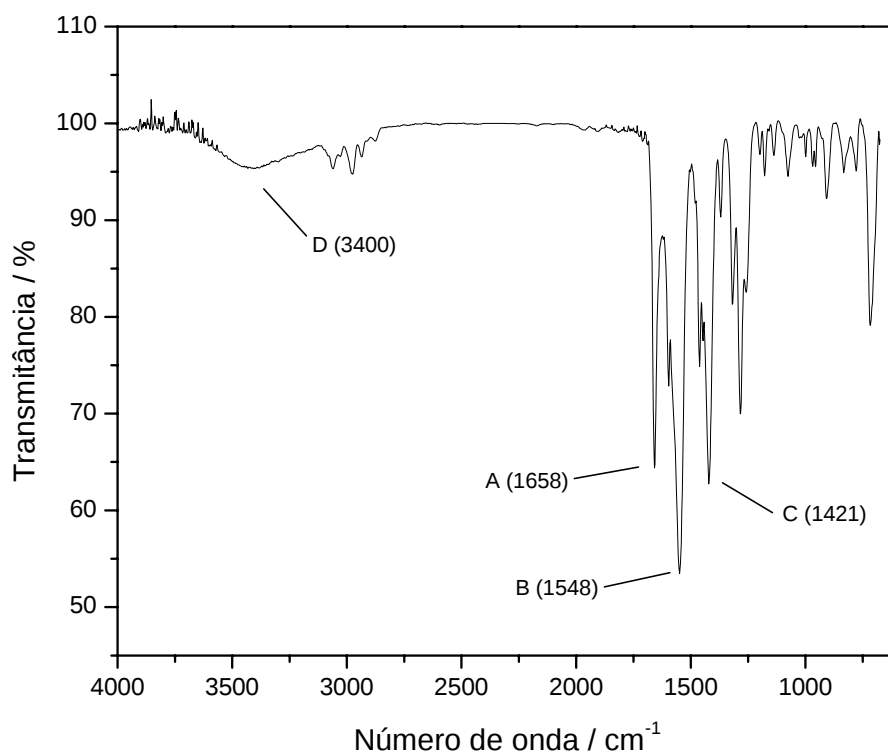


Figura 45 – Espectro de absorção na região do infravermelho do $\text{Tm}(\text{Cet})_3 \cdot 1\text{H}_2\text{O}$.

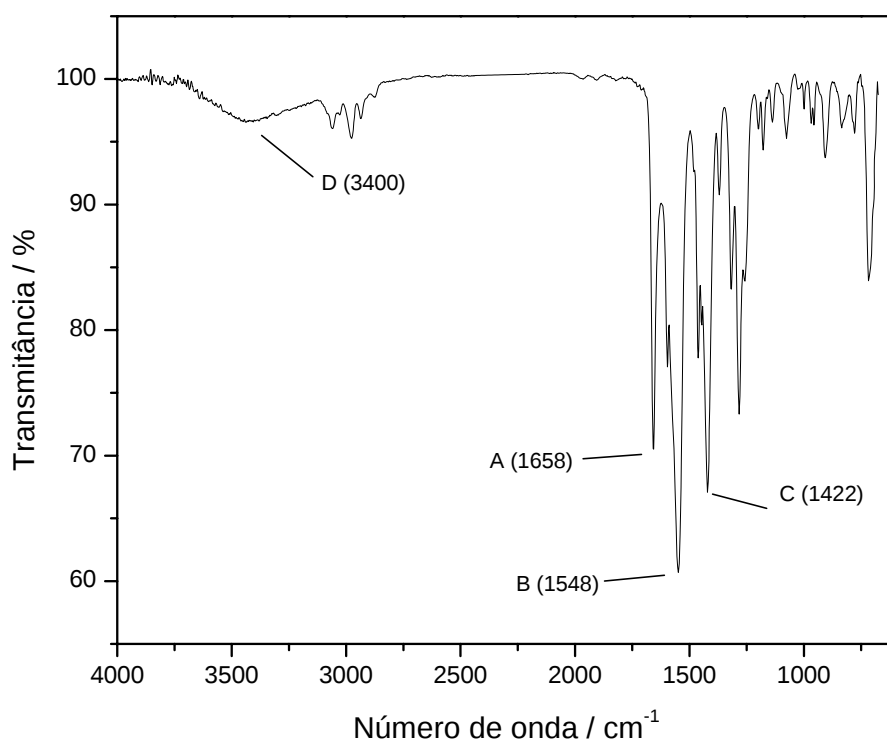


Figura 46 – Espectro de absorção na região do infravermelho do $\text{Yb}(\text{Cet})_3 \cdot 1.5\text{H}_2\text{O}$.

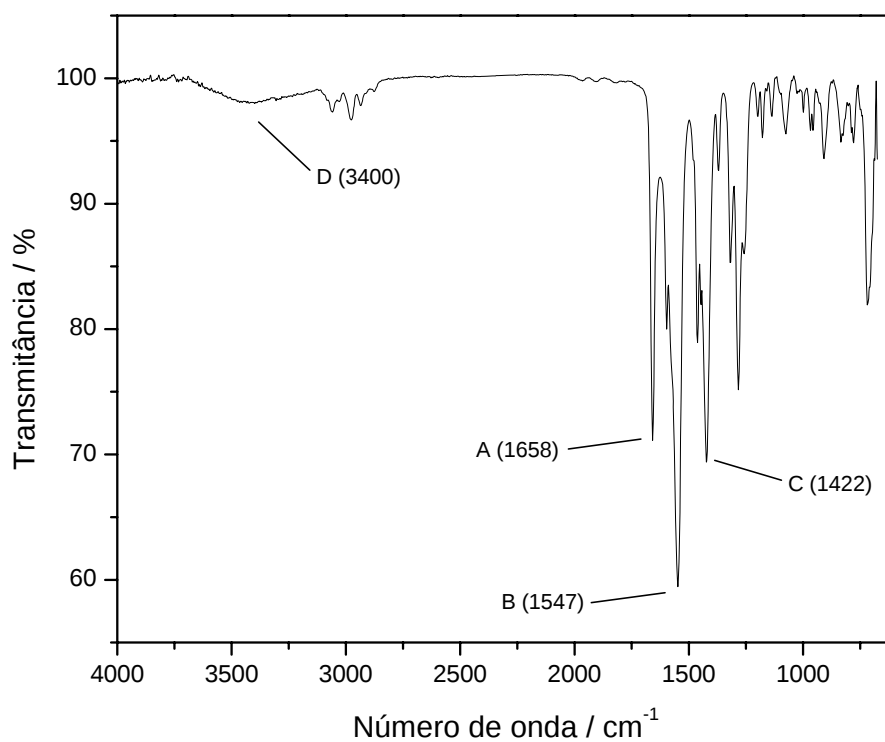


Figura 47 – Espectro de absorção na região do infravermelho do $\text{Lu}(\text{Cet})_3 \cdot 1\text{H}_2\text{O}$.

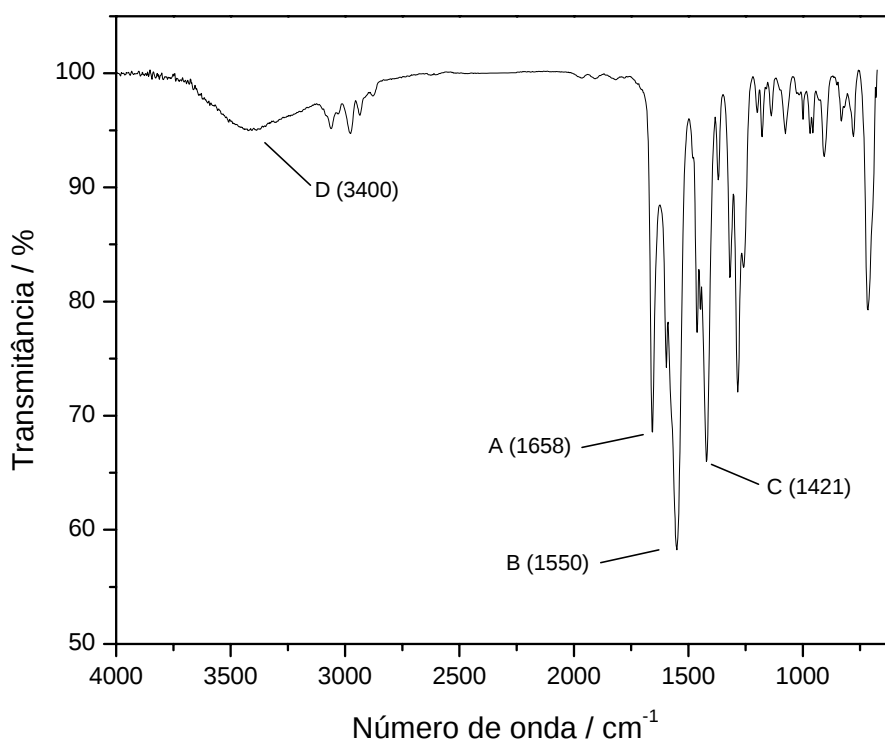


Figura 48 – Espectro de absorção na região do infravermelho do $\text{Y}(\text{Cet})_3 \cdot 1.5\text{H}_2\text{O}$.

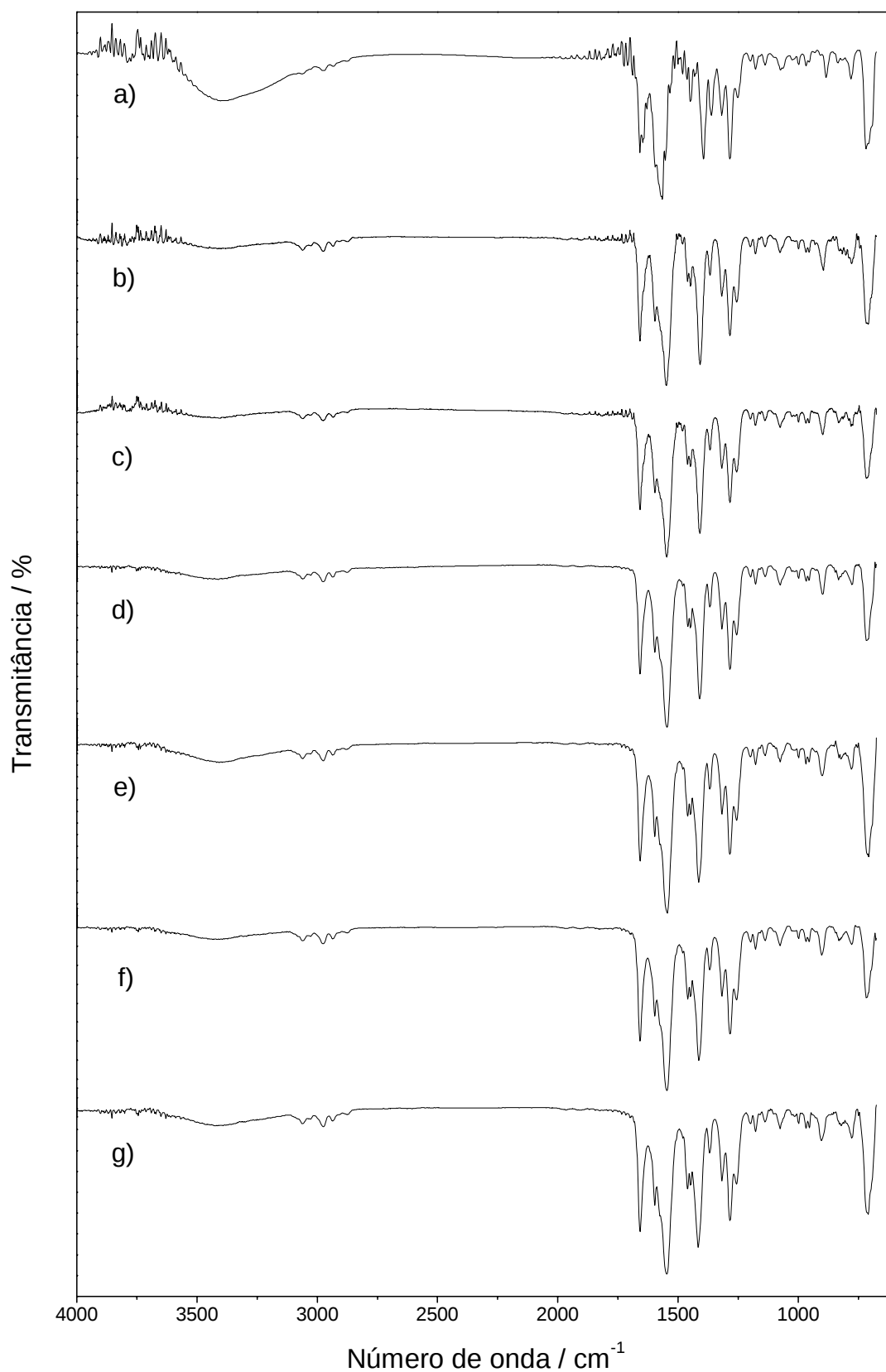


Figura 49 – Comparação entre os espectros de absorção na região do infravermelho do (a) $\text{NaCet} \cdot 1\text{H}_2\text{O}$; (b) $\text{La}(\text{Cet})_3 \cdot 1\text{H}_2\text{O}$; (c) $\text{Ce}(\text{Cet})_3 \cdot 1,5\text{H}_2\text{O}$; (d) $\text{Pr}(\text{Cet})_3 \cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$; (e) $\text{Nd}(\text{Cet})_3 \cdot 1,5\text{H}_2\text{O}$; (f) $\text{Sm}(\text{Cet})_3 \cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$ e (g) $\text{Eu}(\text{Cet})_3 \cdot 1\text{H}_2\text{O}$.

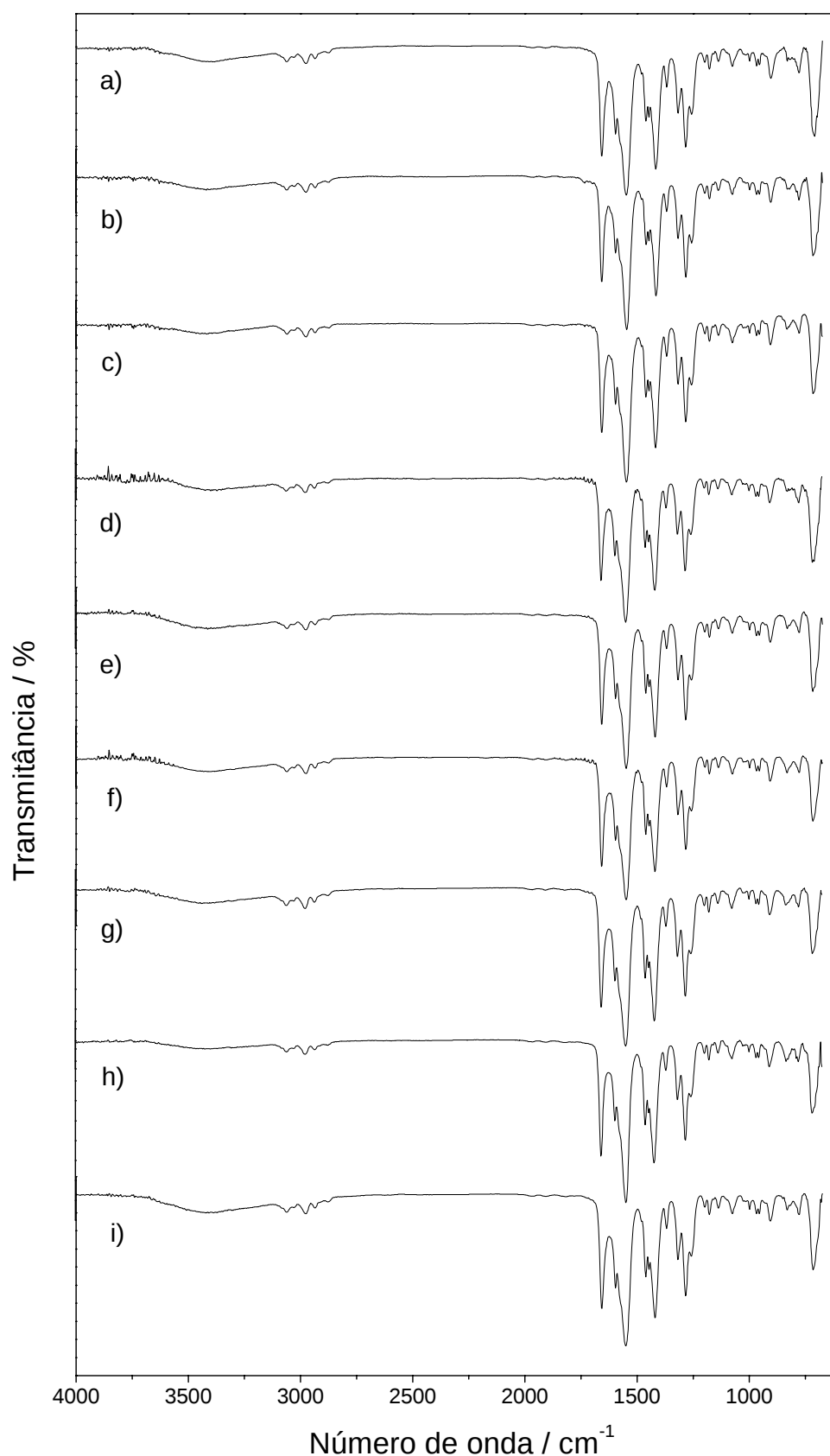


Figura 50 – Comparação entre os espectros de absorção na região do infravermelho do (a) $\text{Gd}(\text{Cet})_{3.1,5}\text{H}_2\text{O}$; (b) $\text{Tb}(\text{Cet})_{3.0,5}\text{H}_2\text{O}$; (c) $\text{Dy}(\text{Cet})_{3.1}\text{H}_2\text{O}$; (d) $\text{Ho}(\text{Cet})_{3.1}\text{H}_2\text{O}$; (e) $\text{Er}(\text{Cet})_{3.1}\text{H}_2\text{O}$; (f) $\text{Tm}(\text{Cet})_{3.1}\text{H}_2\text{O}$; (g) $\text{Yb}(\text{Cet})_{3.1,5}\text{H}_2\text{O}$; (h) $\text{Lu}(\text{Cet})_{3.1}\text{H}_2\text{O}$ e (i) $\text{Y}(\text{Cet})_{3.1,5}\text{H}_2\text{O}$.

3.4 DIFRATOMETRIA DE RAIOS X

Os difratogramas de raios X pelo método do pó dos complexos são mostrados nas Figuras 51 e 52. A análise dos difratogramas mostra que a maior parte dos complexos se encontra no estado amorfo o que é de grande interesse para aplicações farmacêuticas, pois essa é a forma que apresenta melhor solubilidade em meios biológicos, porém, os complexos de lantânio (Figura 47-a) e praseodímio (Figura 47-c) apresentam baixa cristalinidade.

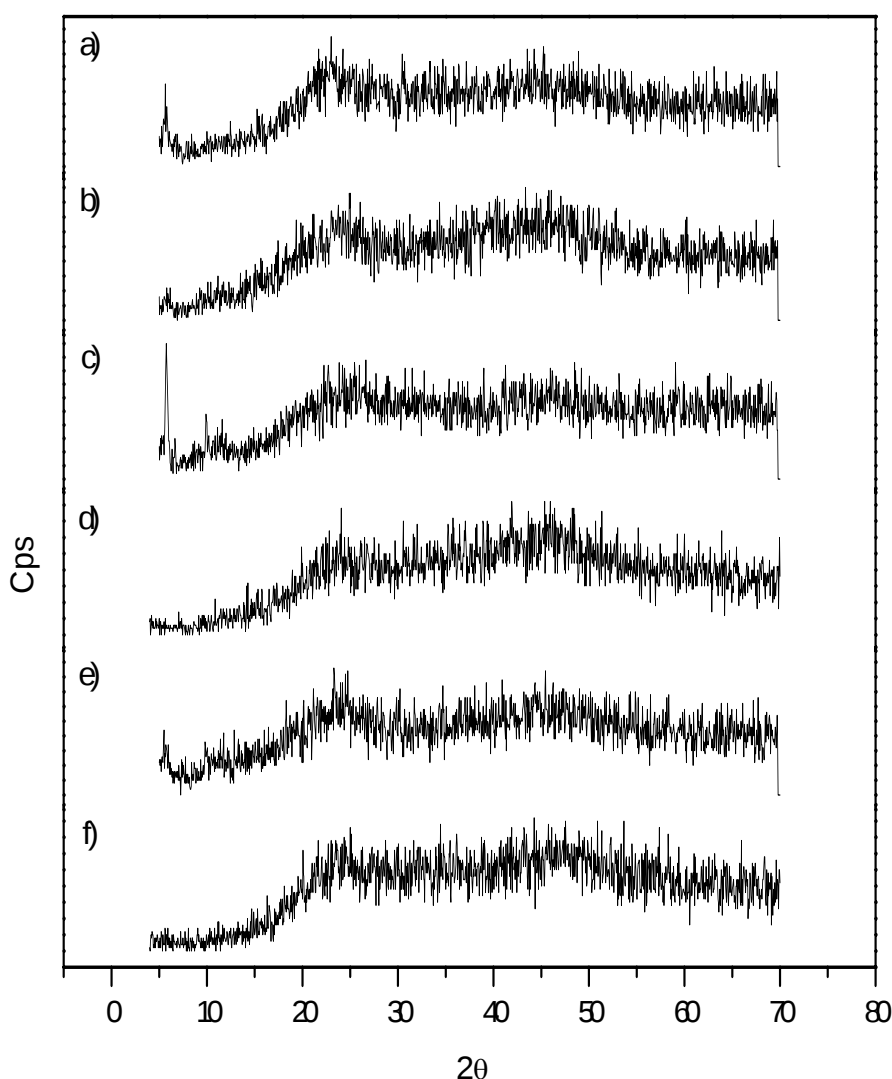


Figura 51 – Difratogramas de raios X pelo método do pó do (a) $\text{La}(\text{Cet})_3 \cdot 1\text{H}_2\text{O}$; (b) $\text{Ce}(\text{Cet})_3 \cdot 1,5\text{H}_2\text{O}$; (c) $\text{Pr}(\text{Cet})_3 \cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$; (d) $\text{Nd}(\text{Cet})_3 \cdot 1,5\text{H}_2\text{O}$; (e) $\text{Sm}(\text{Cet})_3 \cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$ e (f) $\text{Eu}(\text{Cet})_3 \cdot 1\text{H}_2\text{O}$.

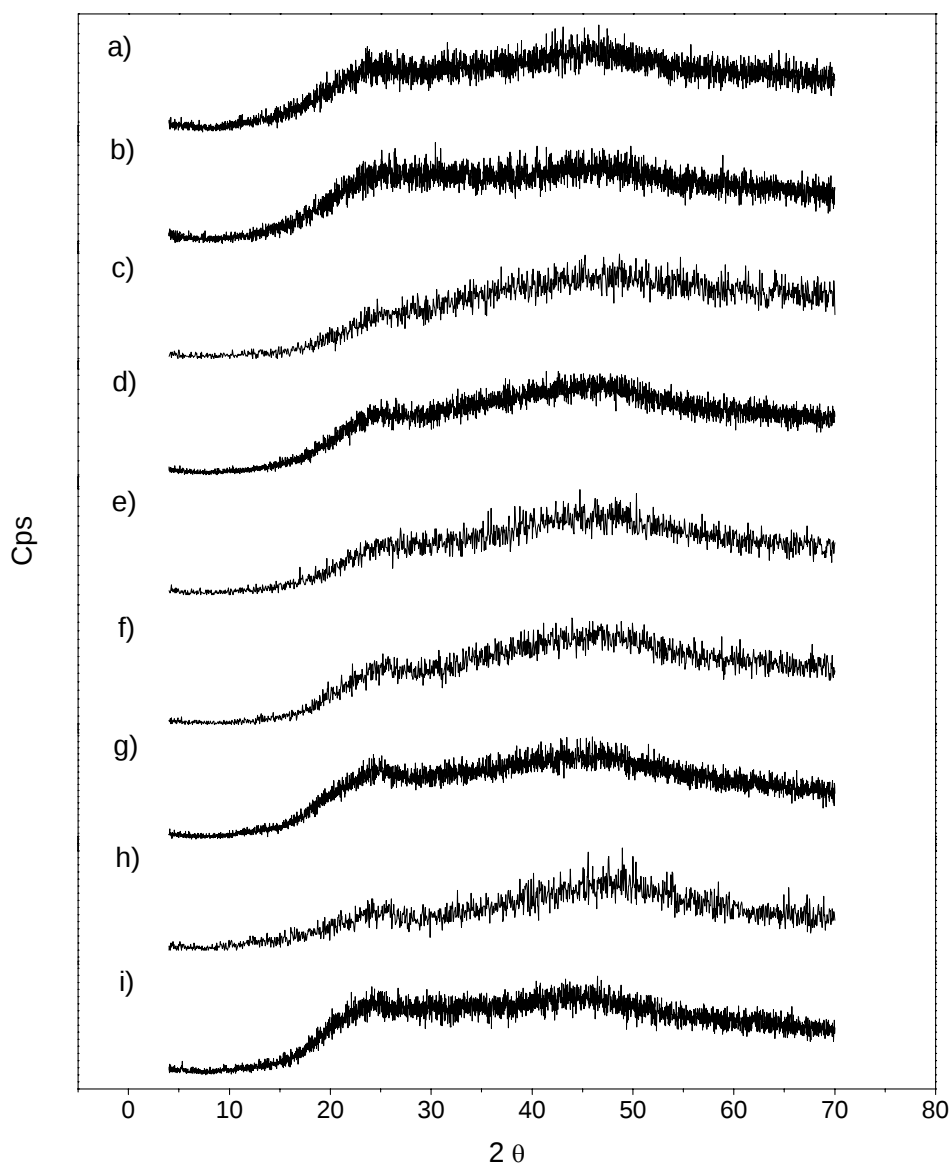


Figura 52 – Difrátogramas de raios X pelo método do pó do (a) $\text{Gd}(\text{Cet})_3 \cdot 1,5\text{H}_2\text{O}$; (b) $\text{Tb}(\text{Cet})_3 \cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$; (c) $\text{Dy}(\text{Cet})_3 \cdot 1\text{H}_2\text{O}$; (d) $\text{Ho}(\text{Cet})_3 \cdot 1\text{H}_2\text{O}$; (e) $\text{Er}(\text{Cet})_3 \cdot 1\text{H}_2\text{O}$; (f) $\text{Tm}(\text{Cet})_3 \cdot 1\text{H}_2\text{O}$; (g) $\text{Yb}(\text{Cet})_3 \cdot 1,5\text{H}_2\text{O}$; (h) $\text{Lu}(\text{Cet})_3 \cdot 1\text{H}_2\text{O}$ e (i) $\text{Y}(\text{Cet})_3 \cdot 1,5\text{H}_2\text{O}$.

3.5 CÁLCULOS TEÓRICOS

Os resultados obtidos pelos cálculos teóricos para o complexo do fármaco cetoprofeno com lantânio estão de acordo com os resultados obtidos pela espectroscopia de absorção na região do infravermelho. A comparação entre o infravermelho teórico obtido e a estrutura 3D proposta para o composto são mostradas nas Figuras 53 e 54, respectivamente.

As principais bandas encontradas no espectro teórico do complexo são mostradas na Tabela 7 e estão próximas a 1688 cm^{-1} (estiramento da carbonila cetônica), 1524 cm^{-1} (vibração assimétrica do carboxilato) e 1436 cm^{-1} (vibração simétrica do carboxilato), sendo que as discrepâncias observadas entre os valores teóricos e experimentais foram -1,78% para o estiramento da carbonila cetônica, 1,57% para a vibração assimétrica do carboxilato e -1,88% para a vibração simétrica do carboxilato. Esses valores mostram uma concordância satisfatória entre os resultados. Estes resultados poderiam ser melhorados, porém o custo computacional e o tempo seriam muito mais elevados.

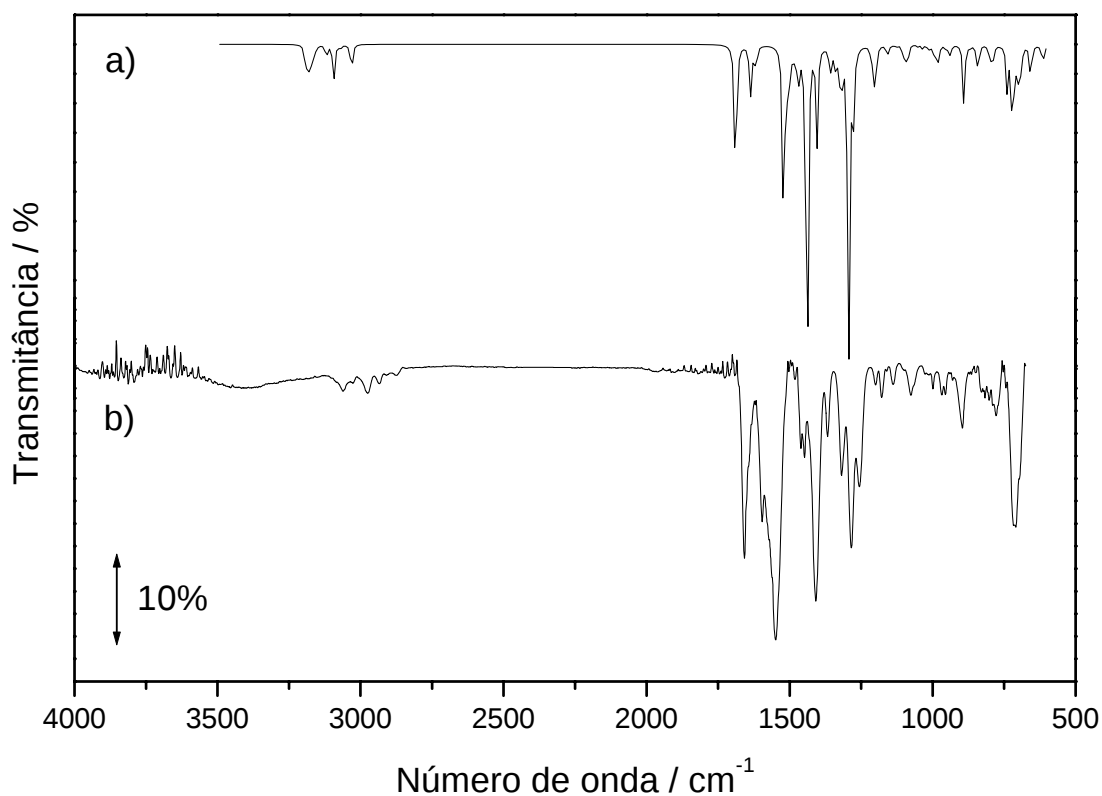


Figura 53 – Comparação entre os espectros do complexo do fármaco cetoprofeno com lantânio teórico (a) e experimental (b).

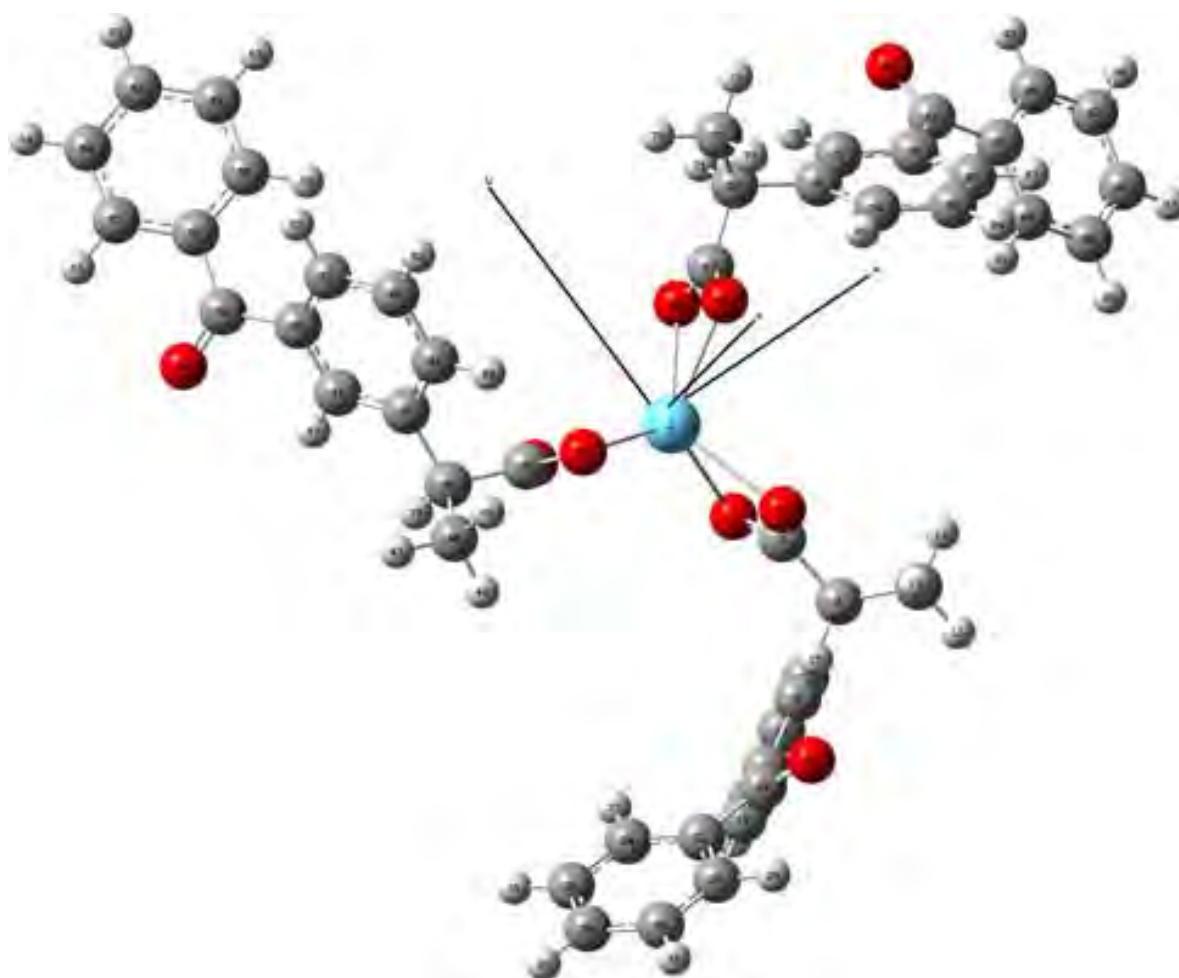


Figura 54 – Estrutura 3D teórica proposta para o complexo $\text{La}(\text{Cet})_3 \cdot 1\text{H}_2\text{O}$ (otimizada usando o método DFT/B3LYP).

Tabela 7 – Comparação entre os espectros de absorção na região do infravermelho teórico e experimental para o complexo do fármaco cetoprofeno com lantânio.

Composto	$\nu_{\text{O-H}}$ (cm^{-1})	$\nu_{\text{anti-sim.}(\text{COO}^-)}$ (cm^{-1})	$\nu_{\text{sim.}(\text{COO}^-)}$ (cm^{-1})	$\nu_{\text{C=O}}$ (cm^{-1})
$\text{La}(\text{Cet})_3 \cdot 1\text{H}_2\text{O}$ (teórico)	-	1524	1436	1688
$\text{La}(\text{Cet})_3 \cdot 1\text{H}_2\text{O}$ (experimental)	3400	1548	1409	1658

4 CONCLUSÃO

Os complexos do fármaco cetoprofeno com lantânio, lantanídeos e ítrio foram sintetizados, caracterizados por TG-DTA, DSC, espectroscopia de absorção na região do infravermelho, difração de raios X pelo método do pó e complexometria com EDTA.

As curvas TG-DTA forneceram informações importantes com relação a estequiometria, decomposição térmica, estabilidade térmica e sendo assim, foi possível estabelecer uma formula geral para esses compostos: $\text{Ln}(\text{L})_3 \cdot n\text{H}_2\text{O}$ onde $\text{Ln} = \text{Y, La, Ce, Pr, Nd, Sm, Eu, Gd, Tb, Dy, Ho, Er, Tm, Yb e Lu}$, $\text{L} = \text{cetoprofeno}$ e $n = \text{número de moléculas de H}_2\text{O}$.

As curvas DSC forneceram informações importantes com relação ao comportamento térmico, decomposição térmica e entalpia de desidratação para os compostos sintetizados. Foi de grande ajuda também para o estudo do ligante, pois através das curvas DSC foi calculado o ponto de fusão e a entalpia de fusão para o cetoprofeno.

Os difratogramas de raios X mostraram que os complexos apresentam-se na forma amorfa o que é de grande interesse para aplicações farmacêuticas, pois essa é a forma que apresenta melhor solubilidade em meios biológicos, exceto os complexos de lantânio e praseodímio, que apresentaram uma baixa cristalinidade.

Os espectros de absorção na região do infravermelho sugeriram que a coordenação dos compostos ocorre de forma bidentada com o metal e essa coordenação ocorre através do carboxilato sem a participação da carbonila cetônica.

Os cálculos quânticos realizados permitiram propor um modelo estrutural para o cetoprofeno e o complexo do cetoprofeno com lantânio, que foi tomado como um composto representativo para o grupo, tendo em vista que a comparação dos espectros de absorção na região do infravermelho mostrou que todos os complexos coordenam-se da mesma forma. Os dados do infravermelho teórico apresentaram boa concordância quando comparados com os valores experimentais.

REFERÊNCIAS

- 1- RANG, H.P.; DALE, M.M.; RITTER, J.M.; MOORE, P.K. **Farmacologia**, 5ª edição, Elsevier, 2003.

- 2- LAZZARONI, M.; PORRO, G.B. Gastrointestinal side-effects of traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs and new formulations, **Aliment. Pharmacol. Ther.**, **2004**, 20 (Suppl. 2)

- 3- WOLFE, M.M.; LICHTENSTEIN, D.R.; SINGH, G. Medical Progress: Gastrointestinal Toxicity of Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs, **N. Engl. J. Med.**, 1999, 340 (24), 1888-1899.

- 4- MARTINDALE: **The Complete Drug Reference**, 33ª edição, 2002, pág 47.

- 5- P. R. Vade-mécum: **Vade-mécum de substâncias de uso terapêutico**. – 9. ed. – São Paulo: Soriak, pág. 67.

- 6- KOROLKOVAS, ANDREJUS; França, Francisco Faustino de Albuquerque Carneiro: **Dicionário Terapêutico Guanabara**. Edição 2000/2001, Editora Guanabara Koogan S.A., 2000/2001, pág 21.4

- 7- The Merck Index: An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, And Biologicals, 33ª edição, 2001, pág 5322.

- 8- HEFFETER, P.; JAKUPEC M. A.; KÖRNER, W.; WILD, S.; VON KEYSERLINGK, N. G.; ELBLING, L.; ZORBAS, H.; KORYNEVSKA, A.; KNASMÜLLER, S.; SUTTERLÜTY, H.; MICKSCHE, M.; KEPPLER, B. K.; BERGER, W. **Anticancer activity of the lanthanum compound [tris(1,10-phenanthroline)lanthanum(III)]trithiocyanate (KP772; FFC24)**. Biochemical pharmacology (2006), 71, 426-440.

- 9- KOSTOVA, I.; TRENDABILOVA, N.; MOMKOV, G. **Theoretical, spectral characterization and antineoplastic activity of new lanthanide complexes.** Journal of Trace Elements in Medicine and Biology (2008), 22, 100–111.
- 10-XU DONGFANG, MA SHUZH, DU GUANGYING, HE QIZHUANG, SUN DAZHI. **Synthesis, characterization, and anticancer properties of rare earth complexes with Schiff base and o-phenanthroline,** Journal of rare earths (2008), 26, 643-647.
- 11-SESSLER, J. L.; DOW, W. C.; CONNOR, D. O.; HARRIMAN, A.; HEMMI, G.; MODY, T. D.; MILLER, R. A.; QING, F.; SPRINGS, S.; WOODBURN, K.; YOUNG, K. W. **Biomedical applications of lanthanide (III) texaphyrins Lutetium (III) texaphyrins as potential photodynamic therapy photosensitizers.** Journal of Alloys and Compounds (1997), 249, 146-152.
- 12-YANG, Z. Y.; WANG, Y.; WANG, Y. **Study on synthesis, structure, and DNA-binding of lanthanide complexes with 2-carboxylbenzaldehyde thiosemicarbazone.** Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters (2007), 17, 2096–2101.
- 13-WOODS, M.; KOVACS, Z.; SHERRY, A. D. **Targeted Complexes of Lanthanide(III) Ions as Therapeutic and Diagnostic Pharmaceuticals.** Journal of Supramolecular Chemistry (2002), 2, 1–15.
- 14-VIVIAN WING-WAH YAM; KENNETH KAM-WING LO. **Recent advances in utilization of transition metal complexes and lanthanides as diagnostic tools.** Coordination Chemistry Reviews. (1998), 184, 157–240.
- 15-MACKENZIE, R.C. **Nomenclature in thermal-analysis.** Thermochim. Acta 28 (1) 1, 1979.
- 16-WENDLANDT, W.W. **Thermal Analysis.** 3rd Ed. John Wiley Interscience, New York, N.Y., 1986.

- 17-IONASHIRO, M. **Princípios básicos de termogravimetria e análise térmica diferencial / calorimetria exploratória diferencial.** GIZ Editorial, Araraquara, 2004.
- 18-SILVERSTEIN, R. M.; WEBSTER, F. X. **Identificação espectroscópica de compostos orgânicos.** 6. ed. Rio de Janeiro: Livros Técnicos e Científicos, 2000.
- 19-NAKAMOTO, K. **Infrared and Raman spectra of inorganic and coordination compounds.** 4. ed. New York: Wiley, 1986.
- 20-DEACON, G. B.; PHILLIPS, R. J. **Relationships between the carbon-oxygen stretching frequencies of carboxylato complexes and the type of carboxylate coordination.** Coord. Chem. Rev., v. 33, p. 227-250, 1980.
- 21-CULLITY, B. D. **Elements of X-ray Diffraction.** New York. Addison-Wesley Co., 1978. p. 21.
- 22-RODRIGUES, C. R. **Processos modernos no desenvolvimento de fármacos: Modelagem molecular.** Cadernos Temáticos de Química Nova na Escola.v. 3, 2001.
- 23-BARREIRO, E. J.; RODRIGUES, C. R.; ALBUQUERQUE, M. G.; SANT'ANNA C. M. R.; ALENCASTRO, R. B. **Modelagem molecular: Uma ferramenta para o planejamento racional de fármacos em química medicinal.** Química Nova. 1997. v. 20.
- 24-IONASHIRO, M.; GRANER, C. A. F.; ZUANON NETTO, J. **Titulação complexométrica de lantanídeos e ítrio.** Eclet. Quim., v. 8, p. 37-40, 1983.
- 25- Gaussian 09, Revision **A.02**, FRISCH MJ, TRUCKS GW, SCHLEGEL HB, SCUSERIA GE, ROBB, MA, CHEESEMAN JR, SCALMANI G, BARONE V, MENNUCCI B, PETERSSON GA, NAKATSUJI H, CARICATO M, Li X, HRATCHIAN HP, IZMAYLOV AF, BLOINO J, ZHENG G, SONNENBERG JL, HADA M, EHARA M, TOYOTA K, FUKUDA R, HASEGAWA J, ISHIDA M, NAKAJIMA T, HONDA Y, KITAO O, NAKAI H, VREVEN T, MONTGOMERY JR. JA, PERALTA JE, OGLIARO F, BEARPARK M, HEYD JJ, BROTHERS E, KUDIN KN, STAROVEROV VN, KOBAYASHI R, NORMAND J, RAGHAVACHARI K, RENDELL A, BURANT JC,

IYENGAR SS, TOMASI J, COSSI M, REGA N, MILLAM NJ, KLENE M, KNOX JE, CROSS JB, BAKKEN V, ADAMO C, JARAMILLO J, GOMPERS R, STRATMANN RE, YAZYEV O, AUSTIN AJ, CAMMI R, POMELLI C, OCHTERSKI JW, MARTIN RL, MOROKUMA K, ZAKRZEWSKI VG, VOTH GA, SALVADOR P, DANNENBERG JJ, DAPPRICH S, DANIELS AD, FARKAS O, FORESMAN JB, ORTIZ JV, CIOŚLOWSKI J, FOX DJ. Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2009.

- 26-MCLEAN AD, CHANDLER GS. **Contracted gaussian-basis sets for molecular calculations. 1. 2nd row atoms, $z = 11-18$.** J Chem Phys.1980; 72:5639–48.
- 27-KRISHNAN R, BINKLEY JS, SEEGER R, POPL JA. **Self-consistent molecular orbital methods. XX. A basis set for correlated wave functions.** J Chem Phys. 1980; 72:650–5.
- 28-GÁLICO, D. A.; HOLANDA, B. B.; PERPÉTUO, G. L.; SCHNITZLER, E.; TREU-FILHO, O.; BANNACH, G. **Thermal and spectroscopic studies on solid Ketoprofen of lighter trivalent lanthanides.** J Therm Anal Calorim. 2011, DOI 10.1007/s10973-011-1866-1
- 29- TREU-FILHO O, PINHEIRO JC, DA COSTA EB, FERREIRA JEV, DE FIGUEIREDO AF, KONDO RT, DE LUCCA NETO VA, DE SOUZA RA, LEGENDRE AO, MAURO AE. **Experimental and theoretical study of the compound [Pd(dmba)(NCO)(imz)].** J Mol Struct. 2007; 829:195–201.
- 30- TREU FILHO O, PINHEIRO JC, KONDO RT, MARQUES RFC, PAIVA- SANTOS CO, DAVOLOS MR, JAFELICCI M JR. **Gaussian basis sets to the theoretical study of the electronic structure of perovskite (LaMnO₃).** J Mol Struc (Theochem). 2003; 631:93–9.
- 31- SCHELEGEL HB. In: Bertran J, editor. **New theoretical concepts for understanding organic reactions.** The Netherlands: Academic; 1989. pp. 33–53.

- 32-GOODSON DZ, SARPAL SK, WOLFSBERG M. **Influence on isotope effect calculations of the method of obtaining force constants from vibrational data.** J Phys Chem. 1982; 86:659–6.

