

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO

**SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE LOSARTANA COM  
METAIS BIVALENTES**

Mestrando: José Augusto Teixeira

Orientador: Dr. Adriano Buzutti de Siqueira

**Mestrado em Química, Área de Concentração em Química  
Analítica e Ambiental**

CUIABÁ

MATO GROSSO – BRASIL

2015

**JOSÉ AUGUSTO TEIXEIRA**

**SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE LOSARTANA COM  
METAIS BIVALENTES**

**Dissertação apresentada à Universidade Federal de Mato Grosso, como parte das exigências do Programa de Pós-Graduação em Química, para obtenção do título de Mestre em Química, Área de Concentração em Química Analítica e Ambiental.**

**CUIABÁ  
MATO GROSSO - BRASIL  
2015**

**JOSÉ AUGUSTO TEIXEIRA**

**SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE LOSARTANA COM  
METAIS BIVALENTES**

**Dissertação apresentada à Universidade Federal de  
Mato Grosso, como parte das exigências do  
Programa de Pós-Graduação em Química, para  
obtenção do título de Mestre em Química, Área de  
Concentração em Química Analítica e Ambiental.**

APROVADA: 19/02/2015



Prof. Dr. Gilbert Bannach



Prof. Dr. Renato G. de F. Sobrinho



Prof. Dr. Adriano Buzutti de Siqueira  
(Orientador)

### Dados Internacionais de Catalogação na Fonte.

T266s Teixeira, José Augusto.

Síntese e caracterização de losartana com metais bivalentes / José Augusto

Teixeira. -- 2015

xv, 85 f. : il. color. ; 30 cm.

Orientador: Adriano Buzutti de Siqueira.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Mato Grosso, Instituto de Ciências Exatas e da Terra, Programa de Pós-Graduação em Química, Cuiabá, 2015.

Inclui bibliografia.

1. Los. 2. atividade antioxidante. 3. comportamento térmico. 4. metais bivalentes.  
I. Título.

Ficha catalográfica elaborada automaticamente de acordo com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

**Permitida a reprodução parcial ou total, desde que citada a fonte.**

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b> Representação estrutural (3D) do losartana potássico.....	3
<b>Figura 2.</b> Representação esquemática do sistema renina-angiotensina em potenciais de ação farmacológica (adaptada) <sup>[20]</sup> .....	12
<b>Figura 3.</b> Representação estrutural plana do híbrido de losartana-antioxidante (onde R pode ser = Cl ou H) <sup>[22]</sup> .....	13
<b>Figura 4.</b> (a) TG-DSC e (b) TG/DTG da Los (6,7958 mg) e do HLos (6,8280 mg) em atmosfera de ar seco.....	27
<b>Figura 5.</b> (a) TG-DSC e (b) TG/DTG da Los (6,7530 mg) e da HLos (7,0682 mg) em atmosfera de nitrogênio.....	29
<b>Figura 6.</b> Curvas (a) TG-DSC e (b) TG/DTG do FeLos <sub>2</sub> ·2,5H <sub>2</sub> O obtidas em atmosfera de ar seco (6,850mg).....	34
<b>Figura 7.</b> Curvas (a) TG-DSC e (b) TG/DTG do CoLos <sub>2</sub> ·3H <sub>2</sub> O obtidas em atmosfera de ar seco (6,7980 mg).....	35
<b>Figura 8.</b> Curvas (a) TG-DSC e (b) TG/DTG do NiLos <sub>2</sub> ·2,5H <sub>2</sub> O obtidas em atmosfera de ar seco (6,8158 mg).....	37
<b>Figura 9.</b> Curvas (a) TG-DSC e (b) TG/DTG do ZnLos <sub>2</sub> ·H <sub>2</sub> O obtidas em atmosfera de ar seco (6,7950 mg).....	38
<b>Figura 10.</b> Curvas (a) TG-DSC e (b) TG/DTG do MnLos <sub>2</sub> ·4H <sub>2</sub> O obtidas em atmosfera de ar seco (7,1540 mg).....	40
<b>Figura 11.</b> Curvas TG-DSC e TG/DTG dos: MnLos <sub>2</sub> ·4H <sub>2</sub> O (7,1959 mg), FeLos <sub>2</sub> ·2,5H <sub>2</sub> O (7,1790 mg), CoLos <sub>2</sub> ·2,5H <sub>2</sub> O (7,2409 mg), NiLos <sub>2</sub> ·2,5H <sub>2</sub> O (6,8299 mg) e ZnLos <sub>2</sub> ·H <sub>2</sub> O (6,9642 mg) obtidas em atmosfera de nitrogênio.....	48
<b>Figura 12.</b> Curvas TG-DSC em atmosfera de (a) ar seco e (b) N <sub>2</sub> do Los acoplado ao equipamento de FTIR Nicolet .....	50
<b>Figura 13.</b> Espectros de FTIR dos gases liberados na decomposição térmica do Los em 337 °C, 453 °C, 596 °C e 755 °C, representando a análise realizada em atmosfera de N <sub>2</sub> e ar seco.....	51

<b>Figura 14.</b> Espectro de FTIR dos gases liberados na decomposição térmica do MnLos·4H <sub>2</sub> O em atmosfera de ar seco aos 178 °C, 374 °C, 523 °C, 648 °C, representando todos os demais compostos metálicos de losartana .....	53
<b>Figura 15.</b> Espectro de FTIR dos gases liberados na decomposição térmica do MnLos·4H <sub>2</sub> O em atmosfera de N <sub>2</sub> 142 °C, 385 °C, 500 °C, 702 °C, 871 °C representando todos os demais compostos metálicos de losartana .....	54
<b>Figura 16.</b> Representação 3D do modelo estrutural do HLos otimizado pelo programa Gaussian 09w .....	56
<b>Figura 17.</b> Representação 3D do modelo estrutural do Los otimizado pelo programa Gaussian 09w .....	56
<b>Figura 18.</b> Espectro FTIR experimental e teórico do Los.....	57
<b>Figura 19.</b> Espectro FTIR experimental e teórico do HLos .....	58
<b>Figura 20.</b> Espectro na região do infravermelho do losartana potássico ....	59
<b>Figura 21.</b> Espectro na região do infravermelho do HLos.....	62
<b>Figura 22.</b> Espectro de absorção na região do infravermelho do (a) Los, (b) HLos e dos compostos de losartana com os íons bivalentes (c) Mn (II), (d) Fe (II), (e) Ni (II), (f) Zn (II) e (g) Co (II).....	67
<b>Figura 23.</b> Difratogramas de raios X do (a) Los, (b) HLos e dos losartanatos de (c) Mn (II), (d) Co (II), (e) Fe (II), (f) Ni (II) e (g) Zn (II) .	68
<b>Figura 24.</b> Difratogramas de raios X do (a) Los e (b) MnLos <sub>2</sub> ·4H <sub>2</sub> O .....	70
<b>Figura 25.</b> Difratograma de raios X do HLos.....	71
<b>Figura 26.</b> Curvas TG-DSC do Los em atmosfera de ar seco obtidas no LATIG–UNESP, Araraquara – SP.....	86

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1.</b> Atribuições do espectro de FTIR do losartana potássica conforme relatadas nas respectivas literaturas <sup>[23-27]</sup> .....	4
<b>Tabela 2.</b> Dados cristalográficos e do refinamento da estrutura do Los <sup>[28]</sup> ...	5
<b>Tabela 3.</b> Parâmetros geométricos selecionados ( $\text{\AA}$ , °) <sup>[28]</sup> .....	6
<b>Tabela 4.</b> Frequências de absorção das principais bandas características do espectro de FTIR das formas polimórficas I, II e III do losartana potássico <sup>[24,30]</sup> . .....	8
<b>Tabela 5.</b> Frequências de absorção das principais bandas características do espectro Raman das formas polimórficas I e II do losartana potássico <sup>[24]</sup> .....	8
<b>Tabela 6.</b> Principais ângulos de difração relatados na literatura das formas polimórficas I, II, III, IV e V do losartana potássico. ....	10
<b>Tabela 7.</b> Parâmetros farmacocinéticos de bloqueadores de receptores angiotensina II (adaptada) <sup>[20]</sup> .....	11
<b>Tabela 8.</b> Reagentes utilizados e seus respectivos fabricantes. ....	17
<b>Tabela 9.</b> Cores dos compostos sintetizados e do HLos observadas a olho nu. ....	19
<b>Tabela 10.</b> Dados termoanalíticos dos compostos estudados. ....	24
<b>Tabela 11.</b> Intervalo de temperatura ( $\theta$ ), perda de massa ( $\Delta m$ ) e picos observados em cada etapa das curvas TG-DSC obtidas em atmosfera de ar seco dos compostos.....	31
<b>Tabela 12.</b> Intervalo de temperatura ( $\theta$ ), perda de massa ( $\Delta m$ ) e picos observados em cada etapa das curvas TG-DSC dos compostos obtidas em atmosfera de nitrogênio.....	42
<b>Tabela 13.</b> Principais atribuições do espectro de FTIR experimental do Los em comparação com o FTIR teórico e valores encontrados na literatura na faixa espectral de $600\text{ cm}^{-1}$ a $4000\text{ cm}^{-1}$ .....	60
<b>Tabela 14.</b> Principais atribuições do espectro de FTIR experimental do HLos em comparação com o FTIR teórico e valores encontrados na literatura na faixa espectral de $600\text{ cm}^{-1}$ a $4000\text{ cm}^{-1}$ .....	62

<b>Tabela 15.</b> Dados espectroscópicos da forma ácida do losartana, losartana potássico e dos compostos metálicos bivalentes de losartana com Co (II), Mn (II), Zn (II), Fe (II) e Ni (II). .....	65
<b>Tabela 16.</b> Potencial antioxidante analisado a partir do método do DPPH.	73

## LISTA DE ABREVIATURAS

**Los** – Losartana Potássico

**HLos** – Losartana na forma de ácido

**FTIR** – Espectroscopia de absorção na região de infravermelho com Transformada de Fourier

**TG-DSC** – Termogravimetria-Calorimetria Exploratória Diferencial

**TG/DTG** – Termogravimetria-Termogravimetria Derivada

**DRX** – Difractometria de raios X

**DPPH** – 2,2-difenil-1-picrilhidrazila

**ABTS** – Ácido 2,2'-azino-bis-(3-etilbenzotiazolina-6-sulfônico)

## RESUMO

TEIXEIRA, José Augusto, M.S., Universidade Federal de Mato Grosso, fevereiro de 2015, **Síntese e caracterização de losartana com metais bivalentes**. Orientador: Adriano Buzutti de Siqueira.

Foram obtidos no estado sólido os compostos  $ZnLos_2 \cdot H_2O$ ,  $MnLos_2 \cdot 4H_2O$ ,  $CoLos_2 \cdot 3H_2O$ ,  $NiLos_2 \cdot 2,5H_2O$  e  $FeLos_2 \cdot 2,5H_2O$ . Os precipitados foram filtrados, lavados e mantidos em estufa por 24 horas. Os materiais foram caracterizados por espectroscopia de absorção na região do infravermelho médio com Transformada de Fourier (FTIR), termogravimetria-termogravimetria derivada (TG/DTG), termogravimetria-calorimetria exploratória diferencial simultânea (TG-DSC), termogravimetria-calorimetria exploratória diferencial simultânea acoplada a espectroscopia de absorção na região do infravermelho médio com transformada de Fourier (TG/DSC-FTIR), difratometria de raios X (DRX) e atividade antioxidante com DPPH. Os resultados puderam fornecer informações sobre o comportamento térmico, grau de hidratação, teores de carbono e hidrogênio, estequiometria, modos de interação metal ligante, cristalinidade, potencial antioxidante, bem como os gases liberados durante a decomposição térmica dos compostos. Os espectros de infravermelho teórico e experimental mostraram a interação dos íons metálicos com o ligante através do anel tetrazol e da hidroxila. O comportamento térmico dos compostos mostraram similaridade na estabilidade térmica em atmosfera de ar seco e nitrogênio. As análises por DRX e TG/DSC-FTIR forneceram informações inéditas sobre a cristalinidade dos compostos sintetizados e os gases produzidos no processo de decomposição do Los e dos compostos sintetizados. Assim como seus precursores, apenas o composto  $MnLos_2 \cdot 4H_2O$  apresentou estrutura cristalina. Os produtos gasosos liberados na degradação térmica do Los e dos compostos preparados foram CO, CO<sub>2</sub>, NH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>NH<sub>2</sub> e H<sub>2</sub>O, CO, CO<sub>2</sub>, NH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>NH<sub>2</sub>, HCN, respectivamente, sendo que apenas em atmosfera de ar seco foi observado a presença de NO para o Los. O  $MnLos_2 \cdot 4H_2O$  e o HLos

apresentaram potencial antioxidante cerca de 20% maior em relação ao Los quando ambos foram testados frente a inibição do radical DPPH.

**Palavras-chave:** Los, atividade antioxidante, comportamento térmico, metais bivalentes

## ABSTRACT

TEIXEIRA, José Augusto, M.S., Universidade Federal de Mato Grosso, february, 2015, **Synthesis and characterization of losartan with bivalents metals**. Adviser: Adriano Buzutti de Siqueira.

ZnLos<sub>2</sub>H<sub>2</sub>O, MnLos<sub>2</sub>4H<sub>2</sub>O, CoLos<sub>2</sub>3H<sub>2</sub>O, NiLos<sub>2</sub>2,5H<sub>2</sub>O e FeLos<sub>2</sub>2,5H<sub>2</sub>O were obtained in the solid-state. The precipitates were filtered, washed and kept in a Kiln for 24 hours. The materials were characterized by Fourier transform infrared spectroscopy (FTIR), termogravimetry-derivative termogravimetry (TG/DTG), simultaneous termogravimetry-differential scanning calorimetry (TG-DSC), simultaneous termogravimetry-differential scanning calorimetry coupled with Fourier transform infrared spectroscopy (TG/DSC-FTIR), X-ray diffractometry (DRX) and antioxidant activity evaluations with DPPH. The results can be to inform the thermal behaviour, hydration, carbon and hydrogen analysis, stoichiometric relationship, metal-ligand interaction, crystallinity, antioxidant capacity and released gases during of the thermal decomposition of compounds. The theoretical and experimental infrared showed that the metal ion were bonded to the hydroxyl and tetrazol group. The thermal behavior of the compound showed similar thermal behavior in air atmosphere and nitrogen atmosphere. Evolved gases and the crystallinity of compounds observed in the TG/DSC-FTIR and DRX analysis showed unpublished results, as crystallinity of MnLos<sub>2</sub>4H<sub>2</sub>O among the prepared compounds. The gaseous products that evolved during the thermal decomposition of los and prepared compounds were CO, CO<sub>2</sub>, NH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>NH<sub>2</sub>, and H<sub>2</sub>O, CO, CO<sub>2</sub>, NH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>NH<sub>2</sub>, HCN, respectively, being only in a dry air atmosphere was observed the presence of NO for Los. The MnLos<sub>2</sub>4H<sub>2</sub>O and HLos showed 20% greater than the others compounds studied, all compounds tested with DPPH.

Keywords: Los, thermal behaviour, antioxidante activity, bivalente metals

## **DEDICATÓRIA**

Aos meus pais, Nelso e Maria, aos meus irmãos Eder e Fernanda, a minha cunhada Leidiane e sua família, ao meu sobrinho Arthur e ao meu orientador Adriano Buzutti.

## AGRADECIMENTOS

Aqui neste momento, venho deixar o meu sincero agradecimento a todos aqueles que contribuíram com meu trabalho e que sempre estiveram ao meu lado, me incentivando e acreditando que eu seria capaz de alcançar meus objetivos.

Começo agradecendo aos meus pais, Nelso e Maria pela confiança a mim concedida nessa trajetória, desde o início de meus estudos até este momento. Eles que mesmo em momentos pessoais e financeiros difíceis não mediram esforços para que eu continuasse meus estudos, fornecendo toda forma de apoio.

Em especial ao meu “amigão” e orientador Adriano Buzutti, o qual sem ele a realização deste mestrado não teria ocorrido. Ele que desde a época de minha graduação, sempre com muita confiança, paciência, amizade e grandes momentos descontração me apoiou e me conduziu não só nos trabalhos acadêmicos e de laboratório, mas também em todos os momentos de alegria e tristeza que passei durante nossa convivência. Me mantendo sempre calmo e confiante que tudo daria certo, tendo sempre como objetivo o meu sucesso. A ele minha imensa gratidão. Agradeço também a sua esposa Adriana, a mesma foi amiga em todos os momentos desse trabalho, foram muitos momentos de discussão sobre o trabalho e risadas, durante as minhas hospedagens em Cuiabá.

A meu irmão Eder e minha cunhada Leidiane, deixo meus agradecimentos por todo o apoio, carinho, confiança e preocupação que tiveram comigo. Eles que com certeza me fizeram parte da família que construíram.

Agradeço a todas as amigas construídas durante a realização do mestrado, a todos os colegas e professores do PPGQ os quais foram importantes para meu crescimento profissional e pessoal. Em especial ao meu amigo Marcio que desde o início esteve junto nas grandes e cansativas viagens a Cuiabá. Quero agradecer também em especial à amiga Jaqueline, pelos momentos de descontração, com direito a muitas risadas durante os

almoços no RU, durante as cervejinhas tomadas no “bar do arcanjo” ao fim do dia e das deliciosas lasanhas que sempre comíamos nas quartas-feiras na “feirinha do boa esperança”. Não esquecendo da parceria formada durante a realização das disciplinas.

Agradeço aos amigos do GENMAT-Lacanm, Everton, Cipriano, Ericsson e ao professor Ailton pelas análises de raios X.

Aos amigos de pós-graduação: Dudu, Ghi, Alan, Nathy, Thiago, Letícia, Milene, Aline, Marilene, Elson e Igor, os quais tornaram o período em que passei em Cuiabá um período de grande acolhimento e alegria.

Ao Massao Ionashiro pela disponibilização do equipamento para realização da análise de TG-DSC acoplado ao FTIR que foram realizadas no LATIG-IQ-UNESP.

Aos amigos do LEMat em Barra do Garças, onde realizei grande maioria do meu trabalho de mestrado e vivenciei momentos de aprendizagem, descontração e amizade. Em especial ao Prof. Dr. Ricardo Stefani e Prof. Dr. Wagner B. Santos pelo acolhimento durante o tempo que o Adriano esteve fora, nos momentos de dúvidas sobre conteúdos e experimentos. Ao amigo Rogério pela parceria e amizade durante o tempo no laboratório LEMat. E aos demais Elizabeth, Karina, Genilza, Diego, Mayra, Camila, Gabi e Nilton a todos o meu muito obrigado.

Ao professor Dr. Ailton José Terezo e a professora Dr<sup>a</sup>. Marilza Castilho pela participação na banca e sugestões dadas na disciplina de seminário II.

Novamente ao prof. Dr. Ailton José Terezo e ao prof. Dr. Renato G. de Freitas Sobrinho pela participação e sugestões dadas no exame de qualificação.

Aos colegas de graduação que seguem com amizade até os dias de hoje, Carmem, Márcio, Dyego, Jomar, Álvaro e Klisya, obrigado pela amizade.

Agradeço a Larissa, Max e Vivianny as quais são minhas irmãs de coração, pelos quatro anos vividos juntos durante a graduação e pela amizade e força que me proporcionam até hoje.

Aos meus amigos Jean, Robson, João Paulo, Neto, Paulo Ramos e meu antigo patrão Valter, pelos momentos vividos durante o tempo em que trabalhei na Drogaria Saúde, os mesmos nunca me impediram de estudar e me proporcionaram bons momentos durante esse tempo de trabalho.

Aos amigos, Flavianne, Kaatlyn e ao Marcelo pela amizade durante toda essa jornada.

À CAPES/FAPEMAT, pela aprovação do projeto de mestrado e pela bolsa concedida.

Novamente a todos os professores, sejam eles do PPGQ ou de graduação, o meu muito obrigado.

A Deus, pois sem ele, nem a primeira linha deste trabalho poderia ser escrita.

À todos o meu muito obrigado

# SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO .....	1
2 REVISÃO DA LITERATURA .....	3
2.1 Losartana Potássico.....	3
2.1.1 Descrição.....	3
2.1.2 Farmacodinâmica e farmacocinética do losartana potássico.....	10
2.2 Losartana potássico associado a sistemas orgânicos e inorgânicos	12
3 OBJETIVOS .....	16
3.1 Objetivos Gerais.....	16
3.2 Objetivos Específicos.....	16
4 MATERIAIS E MÉTODOS.....	17
4.1 Síntese dos compostos.....	17
4.1.1 Reagentes .....	17
4.1.2 Preparo da forma ácida do Losartana (HLos).....	17
4.1.3 Síntese dos losartanatos de Mn(II), Fe(II), Co(II), Ni(II) e Zn(II)	18
4.2 Métodos e Técnicas de Caracterização .....	19
4.2.1 Espectroscopia de absorção na região do infravermelho .....	19
4.2.2 Estratégia computacional.....	20
4.2.3 Difractometria de raios.....	20
4.2.4 Teores de carbono e hidrogênio por TG .....	20
4.2.5 Análise térmica .....	20
4.2.6 Avaliação da atividade antioxidante.....	21
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	23
5.1. Análise Térmica .....	23
5.1.1 Teores de carbono e hidrogênio a partir das curvas TG.....	23
5.1.2 Curvas TG-DSC e TG/DTG .....	25
5.1.2.1 Curvas TG/DTG e TG-DSC do Los e HLos em atmosfera de	
ar seco .....	25

5.1.2.2	Curvas TG/DTG e TG-DSC do Los e HLos em atmosfera inerte de N <sub>2</sub> .....	28
5.1.2.3	Curvas TG/DTG e TG-DSC dos losartanatos de Mn (II), Fe (II), Co (II), Ni (II) e Zn (II) em atmosfera de ar seco. ....	29
5.1.2.3.1	Curvas TG/DTG e TG-DSC do FeLos <sub>2</sub> ·2,5H <sub>2</sub> O .....	33
5.1.2.3.2	Curvas TG/DTG e TG-DSC do CoLos <sub>2</sub> ·3H <sub>2</sub> O .....	34
5.1.2.3.3	Curvas TG/DTG e TG-DSC do NiLos <sub>2</sub> ·2,5H <sub>2</sub> O .....	36
5.1.2.3.4	Curvas TG/DTG e TG-DSC do ZnLos <sub>2</sub> ·H <sub>2</sub> O .....	37
5.1.2.3.5	Curvas TG/DTG e TG-DSC do MnLos <sub>2</sub> ·4H <sub>2</sub> O.....	39
5.1.2.3.6	Curvas TG/DTG e TG-DSC dos losartanatos de Mn (II), Fe (II), Co (II), Ni (II) e Zn (II) em atmosfera de N <sub>2</sub> .....	41
5.1.3	Análise dos gases liberados .....	49
5.1.3.1	Losartana Potássico.....	49
5.1.3.2	Losartanatos de Mn (II), Fe (II), Co (II), Ni (II), e Zn (II). ....	52
5.2	Estratégia computacional: Espectro teórico de absorção na região do infravermelho .....	55
5.3	Espectroscopia de absorção na região do infravermelho (FTIR). ....	59
5.3.1	Descrição dos principais grupos vibracionais dos compostos ...	59
5.3.1.1	Losartana potássico .....	59
5.3.1.2	Losartana ácida.....	62
5.3.1.3	Compostos sintetizados .....	65
5.4	Difração de raios X.....	68
5.5	Avaliação do potencial antioxidante .....	72
6	CONCLUSÃO.....	74
7	REFERÊNCIAS .....	76
8	APÊNDICE .....	85
8.1	Apêndice 1 .....	85



# 1 INTRODUÇÃO

Visto o grande avanço tecnológico ocorrido na indústria farmacêutica, a associação de fármacos a sistemas orgânicos e inorgânicos vem recebendo um destaque considerável na comunidade científica, muito destas aplicações se deve a variedade estrutural dos novos compostos formados<sup>[1-18]</sup>. O Losartana Potássico (Los) é um fármaco utilizado no tratamento da hipertensão arterial, pertencente à classe dos anti-hipertensivos antagonistas dos receptores da angiotensina (ARAs). A sua ação anti-hipertensiva está relacionada, principalmente, à diminuição da resistência vascular periférica. Apesar do Los se mostrar eficiente no tratamento da hipertensão, o mesmo apresenta baixa biodisponibilidade e um curto tempo de meia vida<sup>[19,20,21]</sup>. Com isso, podemos verificar na literatura trabalhos descrevendo a associação do Los a sistemas orgânicos e inorgânicos, com a finalidade de obter compostos que apresentem maior biodisponibilidade, melhor ação antioxidante e maior tempo de meia vida. Como por exemplo, a inserção de cadeias fenólicas no Los produziram compostos com atividade antioxidante com até 30% maior quando comparado ao Los<sup>[22]</sup>. A associação do Ni(II) ao Los tem sido estudado para utilização como fármaco de liberação prolongada do Los<sup>[23]</sup>.

A caracterização de fármacos têm sido relatada em publicações de diferentes áreas da ciência. A importância destes estudos pode ser demonstrada, pelo crescente número de trabalhos resultantes da parceria entre Universidades e indústrias farmacêuticas. Várias técnicas analíticas podem ser utilizadas na caracterização de fármacos e seus derivados, sendo ela importante para a produção, estocagem e venda. Algumas características dos fármacos são primordiais para o seu uso, tais como polimorfismo, estabilidade térmica, compatibilidade de formulação farmacêutica, tempo de meia vida, compatibilidade química e física do fármaco com seus excipientes, higroscopicidade e solubilidade. Na caracterização de sólidos, podemos destacar as técnicas termoanalíticas TG/DTG, TG-DTA e TG-DSC em função

do seu crescente uso e inserção em monografias da farmacopeia brasileira na última década<sup>[1-18]</sup>.

Partindo dessa linha de trabalhos, o presente estudo visa associar o Los com os metais de transição bivalentes zinco, ferro, níquel, manganês e cobalto caracterizando os compostos sólidos obtidos primordialmente pelas técnicas termoanalíticas: termogravimetria - termogravimetria derivada (TG/DTG), termogravimetria - calorimetria exploratória diferencial simultâneo (TG-DSC), TG-DSC acoplada a FTIR e complementar com as técnicas de espectroscopia na região do Infravermelho com Transformada de Fourier (FTIR), Análise Elementar, Difractometria de raios X (DRX) e avaliação do potencial antioxidante frente ao radical DPPH.

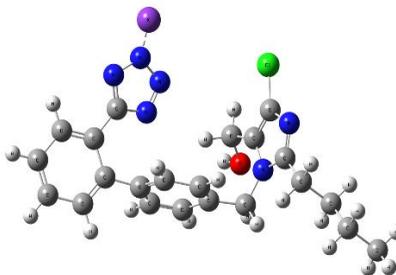
## 2 REVISÃO DA LITERATURA

### 2.1 Losartana Potássico

#### 2.1.1 Descrição

O Los, Figura 1, (Sal de potássio de 2-butil-4-cloro-1-[[2'-(2H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-imidazol-5-metanol (1:1)), Possui massa molecular igual a  $461 \text{ g mol}^{-1}$ . Tal fármaco é um pó branco ou quase branco, solúvel em água ( $3,3 \text{ mg mL}^{-1}$ ) e etanol, praticamente insolúvel em acetato de etila, clorofórmio e cloreto de metileno e seu pKa é igual a 4,9. De acordo com a farmacopeia brasileira, este fármaco deve ser utilizado com no mínimo, 98,5% (m/m) e, no máximo, 101,0%(m/m) de  $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{ClKN}_6\text{O}$ <sup>[19]</sup>. Como já introduzido, o Los pertence à classe dos anti-hipertensivos antagonistas dos receptores da angiotensina (ARAs), que em sua forma comercial é distribuída gratuitamente nas farmácias e drogarias da rede própria ou credenciadas ao programa SAUDE NÃO TEM PREÇO do governo federal, de acordo com a PORTARIA Nº 971 DE 15 DE MAIO DE 2012, podendo ser encontrada em dosagens de 25mg, 50mg e 100mg, sendo fabricado por diversos laboratórios.

Os ensaios de identificação descritos na farmacopéia brasileira indicam a utilização de espectroscopia na região do infravermelho, do fármaco no estado sólido, e na região do ultravioleta na faixa de 200 a 400 nm, de soluções da amostra a 0,001% (m/v). Para os ensaios de pureza utiliza-se cromatografia a gás (CG) ou cromatografia líquida de alta eficiência. (HPLC)<sup>[19]</sup>.



**Figura 1.** Representação estrutural (3D) do losartana potássico

Tendo em vista o conhecimento das frequências em que ocorrem os modos vibracionais dos respectivos grupos que compõem o Los a Tabela 1, mostra as atribuições do espectro de FTIR do Los conforme referências<sup>[23-27]</sup>

**Tabela 1.** Atribuições do espectro de FTIR do losartana potássica conforme relatadas nas respectivas literaturas<sup>[23-27]</sup>.

Los/ Cm <sup>-1</sup>					
Ref. <sup>[23]</sup>	Ref. <sup>[24]</sup>	Ref. <sup>[25]</sup>	Ref. <sup>[26]</sup>	Ref. <sup>[27]</sup>	Atribuições
843	700-850	-	-	-	$\delta_{out}$ C-H do anel bifenil
-	850-970	-	-	-	Vibr. do anel imidazol
-	-	933	-	-	$\delta$ O-H
-	-	966	-	-	Vibrações do anel tretrazol
-	-	1010	-	-	
-	-	1074	-	-	$\nu$ C-O
-	-	-	1072	-	$\nu$ Anel tretrazol + $\delta$ C-H
-	-	1114	-	-	$\nu$ Aril-Cl
-	-	-	1108	-	$\nu$ C <sub>12</sub> -N + $\delta$ C-H
1113	-	-	-	-	Vibr. do anel tretrazol
1127	-	-	-	-	$\nu$ C-O
-	-	1260	-	-	$\nu$ C-N
-	1357	-	-	-	$\delta$ C-H (metil)
-	-	1426	-	-	$\nu$ C=N
-	-	1460	-	-	Vibrações do anel imidazol
-	-	-	-	1454	$\delta$ C-H alifático
-	-	-	-	1600	$\nu$ C=C
-	-	-	-	3003	$\nu$ C-H (aromático)
-	-	-	-	3130	$\nu$ O-H
-	-	3370	-	-	$\nu$ O-H
-	-	-	3374	-	$\nu$ N-H

$\nu$  = estiramento;  $\delta$  = deformação angular no plano;  $\delta_{out}$  = deformação angular fora do plano

Os dados cristalográficos do monocristal do Los obtidos pela análise de DRX, foram apresentados por Fernández et al. (2002) e são mostrados na Tabela 2<sup>[28]</sup>.

**Tabela 2.** Dados cristalográficos e do refinamento da estrutura do Los<sup>[28]</sup>

Formula empírica	K <sup>+</sup> . C <sub>22</sub> H <sub>22</sub> ClN <sub>6</sub> O <sup>-</sup>
Massa molar	461,01 g mol <sup>-1</sup>
Temperatura	120 (2) K
Sistema cristalino, Sistema espacial	Monoclinic, P2 <sub>1</sub> /C
Dimensões da unidade de célula	a = 15,5724 (3) Å    β = 128,3980 (10)° b = 7,4976 (2) Å c = 24,2640 (5) Å
Volume:	2217,16 (9) Å <sup>3</sup>
Z	4
Densidade calculada	1,381 Mg·m <sup>-3</sup>
Coefficiente de absorção (μ)	0,39 mm <sup>-1</sup>
Tamanho do cristal	0,22 x 0,12 x 0,04 mm
θ	1,0 – 27,5°
Coleta de dados	Nonius KappaCCD área-detector diffractometer (T <sub>min</sub> = 0,920 T <sub>max</sub> = 0,985)
Absorção corrigida	Multi-scan (SORTAV; Blessing,1995)
Nº de reflexões medidas	7023 ( R <sub>int</sub> = 0,026; θ <sub>max</sub> = 25° )
Nº de reflexões independentes	3888
Nº de reflexões com I > 2σ(I)	3184
h = -18→18 ; k = - 8→8 ; l = -28→28	
Refinamento em F <sup>2</sup>	R(F) = 0,043 wR(F <sup>2</sup> ) = 0,116
S = 1.03	3888 reflexões e 392 parâmetros
Parâmetros restritos do átomo de H	W = 1/[σ <sup>2</sup> (F <sub>o</sub> <sup>2</sup> ) + (0,0557P) <sup>2</sup> + 1,228P] onde P = (F <sub>o</sub> <sup>2</sup> + 2F <sub>c</sub> <sup>2</sup> )/3 (Δ/σ) <sub>max</sub> = 0,001 ; Δρ <sub>min</sub> = 0,45 e Å <sup>-3</sup> ; Δρ <sub>max</sub> = - 0,36 e Å <sup>-3</sup>

O trabalho publicado por Fernández et al. (2002) relata que os anéis imidazol e tetrazol formam ângulos de 85,0 (2)° e 51,8 (1)°, respectivamente, em relação ao anel bifenil, onde o ângulo formado entre o bifenil estão em um ângulo diédrico de 46,7 (1)°. A esfera de coordenação do cátion metálico é formada por seis átomos de nitrogênio tretazólicos, pelo

átomo de oxigênio da hidroxila e pela interação  $\pi$  de um dos anéis do bifenil. Tais interações determinam a formação de colunas de ânions moleculares que se encontram em paralelo, enquanto que a ligação de hidrogênio contribui para coesão intercolunar, ao mesmo tempo que a cadeia de hidrocarboneto do grupo butil se arranja longe do centro de uma das colunas e é localizada em um ambiente hidrofóbico.

Na Tabela 3 é possível visualizar alguns parâmetros geométricos referentes as ligações dos átomos que formam a estrutura da molécula do Los no estado sólido sugeridos por Fernández et al.<sup>[28]</sup>.

**Tabela 3.** Parâmetros geométricos selecionados (Å, °)<sup>[28]</sup>

K – O1 <sup>i</sup>	2,7535 (14)	K – N3 <sup>ii</sup>	3,2384 (19)
K – N4	2,7824 (18)	K – N2 <sup>iii</sup>	3,265 (2)
K – N2 <sup>ii</sup>	2,840 (2)	K – C12	3,434 (2)
K – N1 <sup>iii</sup>	2,8479 (19)	C11 – C17	1,705 (4)
K – N3	3,0726 (19)	C12 – C171	1,704 (9)
C14 – N5 – C18	129,4 (3)	C151 – N51 – C181	110,1 (14)
C14 – N5 – C15	123,1 (5)	N5 – C14 – C11	112,5 (3)
C15 – N5 – C18	107,5 (5)	N51 – C14 – C11	115,1 (6)
C14 – N51 – C181	123,5 (11)	O1 – C16 – C15	117,3 (5)
C14 – N51 – C151	126,4 (16)	O1 – C161 – C151	104,3 (19)
N4 – C1 – C2 – C7	49,6 (3)	C12 – C11 – C14 – N51	38,2 (6)
C2 – C7 – C8 – C13	47,7 (3)	C17 – C15 – C16 – O1	112,8 (9)
C12 – C11 – C14 – N5	51,9 (3)	C171 – C151 – C161 – O1	122,7 (19)

Códigos de simetria: (i)  $-x, 1 - y, -z$ ; (ii)  $-x, 1 - y, -z$ ; (iii)  $x, 1 + y, z$ .

Lei-Shu Wu et al. (1993) e Raghavan et al. (1993) estudaram o comportamento térmico e a formação de polimorfismo do Los através das técnicas DSC, DRX e calorimetria de solução. Neste trabalho foi verificado por DSC que a forma polimórfica I do Los é convertida para forma polimórfica II em 232 °C, para maioria dos lotes analisados, o que é caracterizado pelo aparecimento do pico endotérmico entre 230 e 250 °C. Tanto para forma I e

II é possível observar um pico endotérmico em 276 °C que representa a fusão, seguido do início de um evento exotérmico que indica a decomposição térmica oxidativa do Los<sup>[29,24]</sup>.

As formas polimórficas I e II puderam ainda ser caracterizadas por Difração de raios X, os autores relatam que é notório uma maior diferença nos ângulos e intensidade dos picos, em três áreas: 7-15°, 19-21° e 23-26°. Apesar da Forma II ser estável em temperatura ambiente, a mesma apresenta a conversão cristalina somente no armazenamento do fármaco<sup>[29,24]</sup>.

A caracterização das formas enantioméricas I e II do Los por espectroscopia vibracional Raman e infravermelho foram também relatadas por Raghavan et al. (1993). Os autores atribuem as bandas presentes no espectro de FTIR, entre 750-850 cm<sup>-1</sup> aos modos vibracionais de deformação angular fora do plano dos grupos C-H presentes nos anéis aromáticos do Los. Os picos entre 850-970 cm<sup>-1</sup> e o pico em 1357 cm<sup>-1</sup> foram atribuídos aos modos vibracionais do anel imidazol e deformação angular simétrica do C-H do grupo metil, respectivamente<sup>[24]</sup>.

Raghavan et al. (1993) relatam ainda que o empacotamento molecular do polimorfo I permite que os anéis aromáticos de duas moléculas diferentes de losartana possuam orientações, que possibilitem interações moleculares do tipo Van der Waals e interações de dipolo instantâneo que estão associados a deformação angular fora do plano do C-H do anel, devido tais interações é possível verificar uma diferença nos espectros de FTIR do Los e classifica-la como polimorfo I ou II <sup>[24]</sup>. A tabela 4 mostra as frequências de absorção das principais bandas características dos polimorfos I e II, e do polimorfo III inventado por Reddy et al., 2004, que será discutido posteriormente<sup>[24,30]</sup>.

**Tabela 4.** Frequências de absorção das principais bandas características do espectro de FTIR das formas polimórficas I, II e III do losartana potássico<sup>[24,30]</sup>.

Frequências de absorção (cm <sup>-1</sup> )		
Forma I	Forma II	Forma III
764, 713, 668	754, 668	754, 668
886, 934, 953	934	933
1358, 1340	1357	1358
-	-	1630

A caracterização por espectroscopia vibracional Raman relatada por Raghavan et al. (1992) também possibilitou diferenciar as formas polimórficas I e II do Los de acordo com a diferenças apresentadas nas bandas de deformação angular fora do plano do C-H ligado ao anel bifenil. Na Tabela 5 são mostradas as frequências de absorção das principais bandas características da forma I e II do Los<sup>[24]</sup>.

**Tabela 5.** Frequências de absorção das principais bandas características do espectro Raman das formas polimórficas I e II do losartana potássico<sup>[24]</sup>

Frequências de absorção (cm <sup>-1</sup> )	
Forma I	Forma II
807, 819	803
710, 760	763
199, 227	191
319, 340, 354	316, 340

Além das formas cristalinas I e II existentes, as formas polimórficas III, IV, V e a forma amorfa do Los foram relatadas nas patentes publicadas por Reddy et al.(2004), Dolitzky et al. (2004) e Kumar et al. (2006). No que se diz respeito ao processo de produção das diferentes formas, um dos métodos relatados por Kumar et al. (2006) para a produção da forma amorfa, tem como precursora a sua forma cristalina I que é dissolvida preferencialmente em um

solvente alcoólico de baixa massa molecular, onde a solução resultante é aquecida lentamente até aproximadamente 47 °C por 30 minutos. Após a solução ser aquecida, o sólido amorfo é obtido pela secagem da solução utilizando um mini spray secador com gás de nitrogênio a uma temperatura de 68°C<sup>[31]</sup>. A forma III do Los produzida por Reddy et al. (2004) foi obtida também através da dissolução da forma I em um solvente alcoólico que após a solução resfriada, resultou na precipitação do sólido na forma polimórfica III<sup>[30]</sup>.

O processo para produção das formas polimórficas IV e V descrito por Dolitzky et al. (2004)<sup>1</sup> é similar ao processo descrito por Reddy et al. (2004). A forma IV e V também tem como precursor a sua forma I, e são dissolvidos em um solvente alcoólico, mais especificamente etanol, que após período em refluxo a 90°C é resfriado gradualmente até 50°C. Durante o processo de arrefecimento é adicionado lentamente diclorometano para produção da forma IV, e hexano, para produção da forma V. Tanto para as formas polimórficas V e IV, a solução é resfriada até 3 °C e deixada em repouso por 3 horas, resultando na precipitação dos sólidos<sup>[32]</sup>.

A identificação das diferentes formas polimórficas foram realizadas por DRX, onde Raghavan et al. (1997), Reddy et al. (2004), Dolitzky et al. (2004) e Kumar et al. (2006) puderam comprovar a existência dos respectivos materiais. As multiplicidade das formas polimórficas foram baseadas nas mudanças nos valores de  $2\theta$  observados e intensidades observados nos difratogramas de raios X de ambos<sup>[23,24-31]</sup>. A Tabela 6 mostra os principais ângulos de difração que possibilitam a identificação das diferentes formas cristalinas do Los relatadas na literatura.

**Tabela 6.** Principais ângulos de difração relatados na literatura das formas polimórficas I, II, III, IV e V do losartana potássico.

Formas Polimórficas e seus principais ângulos de difração (2θ)				
I(°) <sup>[29,24,33]</sup>	II(°) <sup>[29,24,33]</sup>	III(°) <sup>[30]</sup>	IV(°) <sup>[32]</sup>	V(°) <sup>[32]</sup>
7,21	6,95	7,15	4,30	6,40
11,02	7,91	7,58	15,60	12,20
14,16	12,61	8,04	23,40	20,70
15,07	14,28	13,91	-	21,50
18,46	18,98	16,04	-	22,50
18,87	20,01	17,19	-	-
26,53	21,63	19,29	-	-
27,30	23,86	20,72	-	-
29,15	24,62	24,19	-	-
-	-	24,90	-	-

Reddy et al. (2004) ainda puderam diferenciar a forma III do Los das demais formas por DSC. O polimorfo III possui temperatura de fusão menor, quando comparado com as formas I e II. O pico endotérmico agudo em 264°C observado na curva DSC representa a fusão seguida de decomposição oxidativa do material<sup>[30]</sup>. Os autores afirmaram ainda que, dentre as diferentes formas polimórficas do Los, a forma III, além da forma I, é a única que pode ser adequada em formulações farmacêuticas e veterinárias<sup>[30]</sup>.

### 2.1.2 Farmacodinâmica e farmacocinética do losartana potássico.

O Los possui um tempo de meia-vida de duas horas, sendo relativamente pequeno, quando comparado a outros fármacos anti-hipertensivos antagonistas dos receptores da Angiotensina T-II. A sua biodisponibilidade é de 33% (Tabela 7), sendo rapidamente absorvida a partir

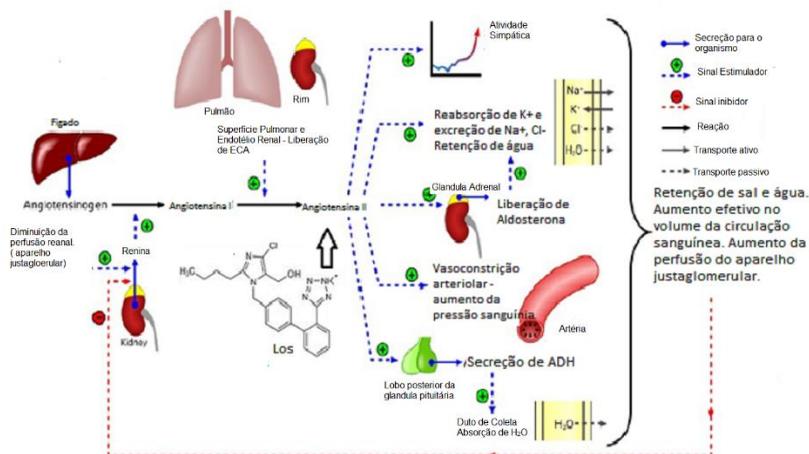
do trato gastrointestinal, e é independente do consumo de alimentos. O Losartana passa por metabolismo hepático através do citocromo P-450 (CYP), isoenzimas 2C9 e 3A4 ao seu metabólito ativo ácido carboxílico (EXP3174) que atinge concentração plasmática máxima de 2 - 4 horas, tendo um tempo de meia-vida de 6 a 9 horas<sup>[19,20]</sup>.

**Tabela 7.** Parâmetros farmacocinéticos de bloqueadores de receptores angiotensina II (adaptada) <sup>[20]</sup>

Fármaco	Met. Ativo	Biodisponibilidade (%)	Efeito em Alimentos	Meia Vida	
				Fármaco	Metabólito
Losartana	Sim	33	não	2	6-9
Valsartana	Não	25	sim	9	-
Ibuprofeno	Não	70	sim	11-15	-
Candesartana	Sim	42	não	3.5-4.5	3-11
Telmisartana	Não	43	não	24	-
Eprosartana	Não	15	não	5-7	-
Omeprazol	Sim	26	não	~13	-

O losartana potássico foi o primeiro fármaco biodisponível, ativo oralmente, de ação prolongada e não peptídico, agindo no sistema renina-angiotensina, como antagonista do receptor Angiotensina T-II usado em humanos. A angiotensina II é um potente vasoconstritor, sendo o principal hormônio ativo do sistema renina-angiotensina, este fator é determinante da fisiopatologia da hipertensão. A angiotensina II liga-se ao receptor AT<sub>1</sub>, encontrado em muitos tecidos (por exemplo, músculos vascular liso, glândulas adrenais, rins e coração), e desencadeia várias ações biológicas importantes, incluindo a vasoconstrição e liberação de aldosterona. Tanto o Losartana quanto seu metabólito ácido carboxílico farmacologicamente ativo, se ligam seletivamente aos receptores do tipo AT<sub>1</sub>, e não se ligam, ou bloqueiam

outros receptores hormonais ou canais iônicos importantes na regulação cardiovascular. Assim, a angiotensina II não se liga aos receptores AT<sub>1</sub> devido os mesmos estarem ligados ao losartana ou seu metabólito, não gerando a vasoconstrição, que desencadeia a hipertensão. O sistema renina-angiotensina é representado na Figura 2<sup>[20,21]</sup>.

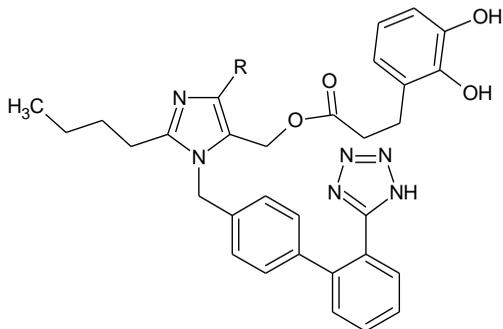


**Figura 2.** Representação esquemática do sistema renina-angiotensina em potenciais de ação farmacológica (adaptada)<sup>[20]</sup>

## 2.2 Losartana potássico associado a sistemas orgânicos e inorgânicos

Alguns trabalhos têm sido desenvolvidos sobre a interação do fármaco Los com outros compostos ou substâncias para formação de novos materiais. Garcia et al. (2009) associaram o Los com derivados fenólicos, onde eles constataram através de testes *in vivo* e *in vitro* que a ligação de um agente antioxidante à cadeia do Los é capaz de aumentar em cerca de 30% a sua capacidade antioxidante, sem modificar suas propriedades básicas, tal como bloqueadora da angiotensina II. Os autores ainda afirmam que o tratamento a longo prazo com os novos compostos obtidos, podem ser mais eficazes na prevenção de danos cardiovasculares induzidos pela hipertensão

do que quando o paciente é tratado com um dos fármacos avaliados. Um dos novos compostos formados pela associação do Los com derivados fenólicos é mostrado na Figura 3<sup>[22]</sup>.



**Figura 3.** Representação estrutural plana do híbrido de losartana-antioxidante (onde R pode ser = Cl ou H)<sup>[22]</sup>

Denadai et al. (2011) propuseram um sistema de liberação prolongada com base no emparelhamento iônico de precipitados hidrofóbicos formados pelo fármaco Los e o agente antimicrobiano clorexedina denominado (ClxLos<sub>2</sub>), que mostrou um melhor efeito antimicrobiano contra o *Enterococcus faecalis* do que o fármaco clorexedina livre<sup>[21]</sup>.

Aswartha et al. (2012) realizaram a produção de microcápsulas de Los, através da associação do fármaco com quitosana e goma guar. Segundo os autores, as microcápsulas apresentaram bons resultados no processo de encapsulamento do Los, e que através da análise por FTIR foi possível constatar que não houve interação química entre o fármaco e os polissacarídeos. Através de estudos de liberação do fármaco *in vitro*, os autores mostraram que houveram lotes que em 10 horas apresentaram cerca 97,45% de liberação do fármaco em valor de pH tamponado igual a 7,4<sup>[27]</sup>.

Denadai et al. (2013) estudaram a formação e o controle do tamanho do precipitado hidrofóbico, formado a partir da complexação do losartana com cobre, onde os resultados obtidos pela caracterização estabeleceram que o precipitado hidrofóbico é resultante do emparelhamento de íons ou complexos coordenados (losartana/cobre(II)) que permitem a

mistura de dois ou mais ingredientes farmacêuticos ativos e pode ser mais simples de fabricar e menos dispendioso. Os autores afirmaram ainda que a dissociação do composto formado pode ocorrer por diluição, e que o processo de formação do complexo, ocorre em dois passos: Primeiramente a formação de espécies de estequiometria 1:1 (Los:Cu) em menor concentração, seguida da formação de espécies de estequiometria 2:1 (Los:Cu) em maiores concentrações. A espécie de estequiometria 2:1 é entalpicamente favorável, devido à forte ligação covalente metal-ligante, o que é confirmado pelos dados de condutividade molar<sup>[34]</sup>.

Denadai et al. (2013) também afirmaram que a solubilidade do complexo formado é 4700 vezes menor do que o do Los e que o tamanho da partícula e o Potencial Zeta mostraram ser fortemente dependentes da razão molar losartana/cobre(II). Estes resultados indicam que o complexo e o nanoprecipitado hidrofóbico de losartana/cobre(II) podem ser utilizados para liberação controlada do fármaco baseado em dissociação por dissolução<sup>[34]</sup>.

Etcheverry et al. (2007) realizaram estudos sobre o complexo  $[Cu(Lo)s_2(H_2O)_3]_2$  e seus efeitos biológicos. Os complexos sintetizados foram caracterizados por espectroscopia vibracional Raman, infravermelho e espectroscopia eletrônica paramagnética (EPR), os autores constataram que a interação do ligante Los está ligado ao metal através dos átomos de nitrogênio do radical tetrazol, e que o complexo tem uma estrutura dimérica com configuração tetragonal distorcida em torno de cada centro metálico. Os ensaios de superóxido dismutase e ploriferação celular mostraram que o complexo losartana/cobre mostra-se moderadamente ativo a superóxido dismutase em pH 10,2 e que o complexo possui atividade antitumoral em células osteossarcoma (UMR106), porem, também mostra uma citotoxicidade sobre as células sadias de nosso organismo<sup>[26]</sup>. Alterações morfológicas, como citoplasma, condensação, perda de conexões entre as células vizinhas, e um fuso celular são produzidos em ambas as linhas celulares apenas para o complexo testado<sup>[26]</sup>.

De Oliveira et al. (2013) recentemente realizaram a formação de positrônios em metais de transição de complexos de losartana no estado

sólido e do próprio losartana potássico. Os autores realizaram a síntese dos complexos de Los-M partindo do Los e dos respectivos sais de  $M(OAc)_2$ , onde  $M = Zn(II), Fe(II), Co(II), Mn(II)$  e  $Ni(II)$ . A estequiometria  $MLos_2$  dos compostos foi determinada através de titulação condutimétrica, para todos os complexos formados. O caráter covalente dos complexos foi determinado por condutividade molar, onde os valores obtidos para os complexos de  $MLos_2$  foram todos inferiores a  $10 \text{ S cm}^2 \text{ mol}^{-1}$  sugerindo a ausência de dissociação/ionização no solvente testado, o que por consequência evidencia uma natureza covalente para os complexos formados. Porém, para o Los o valor de condutividade molar foi de  $77,48 \text{ S cm}^2 \text{ mol}^{-1}$  confirmando o caráter iônico da ligação do íon  $K^+$  com o íon  $Los^-$ . Os autores relatam que complexos com metais de orbitais d semipreenchidos apresentam uma baixa probabilidade de formação do positrônio, enquanto complexos de configuração eletrônica  $d^0$  ou  $d^{10}$  apresentam maiores valores de formação do positrônio, com exceção do  $[CuLos_2]$ . De Oliveira et al. (2013) relatam ainda que de acordo com o modelo cybotatic correlated system kinetic mechanism (CCSKM), os metais com orbitais d incompletos competem com o pósitron na captura de elétrons livres, uma vez que os mesmos têm uma alta eletronegatividade, e potencial de redução em comparação com os metais com orbitais completos, sendo assim receptores de elétrons. Enquanto os metais com orbitais  $d^0$  e  $d^{10}$  não são bons receptores de elétrons<sup>[35]</sup>.

Tendo em vista o número relevante de estudos divulgados em periódicos nacionais e internacionais sobre o uso, características e ação do Los, o qual nos fornece um bom embasamento teórico. Bem como trabalhos relatando que a produção de compostos formados através da associação do Los a sistemas orgânicos e inorgânicos podem vir apresentar um melhor potencial antioxidante, melhor cinética de liberação do fármaco e até mesmo propriedades antibacterianas e antifúngicas, assim como foi relatado nos trabalhos de Garcia et al. (2009), Denadai et al. (2013) e Denadai et al. (2011). Tais trabalhos incentivam a continuidade dos estudos sobre este fármaco e dos compostos produzidos de sua associação, principalmente, de materiais sólidos. O qual é o meio mais usual de ingestão de fármacos<sup>[19-35]</sup>.

## 3 OBJETIVOS

### 3.1 Objetivos Gerais

O presente trabalho tem por objetivo geral sintetizar e caracterizar compostos de losartana com os metais bivalentes manganês, ferro, cobalto, níquel e zinco.

### 3.2 Objetivos Específicos

- Sintetizar os compostos de losartana com os metais Mn(II), Fe(II), Co(II), Ni(II), Zn(II) no estado sólido;
- Realizar a caracterização por espectroscopia de absorção na região do infravermelho;
- Realizar a otimização e o cálculo da frequência em que aparecem as bandas do espectro de absorção na região do infravermelho teórico, das estruturas do Los e HLos
- Realizar a caracterização por difratometria de raios X do losartana potássico, losartana ácida e dos compostos sintetizados;
- Analisar os teores de carbono e hidrogênio dos compostos sintetizados através das curvas TG obtidas em atmosfera de nitrogênio;
- Realizar a caracterização através das técnicas termoanalíticas TG-DSC, TG-DTG e TG-DSC acoplado com FTIR;
- Avaliar o potencial antioxidante dos materiais sintetizados e comparar com o potencial antioxidante do losartana potássico e ácido

## 4 MATERIAIS E MÉTODOS

### 4.1 Sínteses dos compostos

#### 4.1.1 Reagentes

Os reagentes utilizados para a síntese dos compostos e do losartana ácido (HLos), são apresentados na Tabela 08, onde todos eles possuíam grau analítico de pureza.

**Tabela 8.** Reagentes utilizados e seus respectivos fabricantes.

Reagentes	Fabricante
Losartana Potássico <sub>(s)</sub>	Pharmanostra
MnCl <sub>2</sub> · 4H <sub>2</sub> O <sub>(s)</sub>	Isofar
Zn(SO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> · 7H <sub>2</sub> O <sub>(s)</sub>	Vetec
NiCl <sub>2</sub> · 6H <sub>2</sub> O <sub>(s)</sub>	Vetec
FeSO <sub>4</sub> <sub>(s)</sub>	Sinthly
HCl <sub>(l)</sub>	Merck

\*Os símbolos ao lado dos nomes dos reagentes representam o estado físico dos mesmos, <sub>(s)</sub> = sólido, <sub>(l)</sub> = líquido.

#### 4.1.2 Preparo da forma ácida do Losartana (HLos)

O losartana na forma de ácido (HLos), foi preparada nas dependências do Laboratório de Estudo de Materiais (LEMat), situado na Universidade Federal de Mato Grosso (UFMT), campus do Araguaia. O HLos sólido foi obtido através da adição de HCl, em uma solução preparada pela dissolução de 1,0922 g de Los em 30mL de água destilada, até que o pH da solução resultante fosse igual a 1. A massa de Los foi medida em uma balança analítica SHIMADZU modelo AUJ220. A mistura de Los e HCl foi

realizada estequiometricamente para a obtenção de 1g de HLos. O precipitado foi filtrado em papel filtro quantitativo nº 40 e lavado com água destilada para eliminação dos íons  $K^+$  e  $Cl^-$ . O precipitado foi deixado em estufa a 50°C por 24 horas, e depois armazenado em frasco coletor de vidro no dessecador.

O HLos obtido no estado sólido foi levado para caracterização físico-química e avaliação do potencial antioxidante.

#### **4.1.3 Sínteses dos losartanatos de Mn(II), Fe(II), Co(II), Ni(II) e Zn(II)**

A síntese dos compostos de losartana com Co(II), Mn(II), Zn(II), Fe(II) e Ni(II), foi realizada nas dependências do Laboratório de Estudo de Materiais (LEMat), situado na Universidade Federal de Mato Grosso (UFMT), campus do Araguaia. O processo de síntese consistiu em preparar soluções aquosas do sal potássico de losartana, de tal modo que estes fossem adicionados nas soluções dos respectivos metais, de acordo com a relação estequiométrica metal:ligante 1:2, com formação de 1g de composto desejado. As massas foram medidas em balança analítica Shimadzu modelo AUY220, com 4 casas decimais de precisão. A precipitação dos compostos ocorreu logo após a mistura das soluções contendo o ligante nas respectivas soluções metálicas, previamente aquecidas a 45 °C. Após a precipitação dos compostos, os mesmos foram filtrados em papel filtro quantitativo Nº 40 e lavados com água destilada para eliminação de íons indesejáveis. Os precipitados filtrados e lavados foram levados para secagem em estufa a 50°C por 24 horas, sendo posteriormente transferidos para recipientes de estocagem e mantidos em dessecador.

De posse de todos os compostos sintetizados os mesmos foram levados para caracterização físico-química e avaliação do potencial antioxidante. As Cores, dos compostos sintetizados e do HLos são apresentadas na Tabela 09.

**Tabela 9.** Cores dos compostos sintetizados e do HLos observadas a olho nu.

<b>Composto</b>	<b>Cor</b>
HLos	Branca
Mn-Los	Branca
Zn-Los	Branca Amarelada
Fe-Los	Marrom Claro
Co-Los	Rosa
Ni-Los	Lilás

## **4.2 Métodos e Técnicas de Caracterização**

### **4.2.1 Espectroscopia de absorção na região do infravermelho**

Os espectros de absorção na região do infravermelho do Los, HLos e dos compostos sintetizados foram obtidos utilizando Espectrofotômetro da PerkinElmer, modelo Spectrum 100, com resolução  $4\text{ cm}^{-1}$ , na região compreendida entre  $4000 - 600\text{ cm}^{-1}$ , utilizando a técnica de reflectância total atenuada (ATR) com cristal de diamante/ZnSe. O procedimento foi realizado no Laboratório de Estudos de Materiais (LEMat), situado na Universidade Federal de Mato Grosso (UFMT), campus do Araguaia. O procedimento consistiu em realizar o “branco” realizando a análise com o porta amostra vazio. Em seguida foi transferido uma pequena quantidade de amostra sólida para o porta amostra do equipamento e realizado as respectivas leituras.

#### **4.2.2 Estratégia computacional**

Espectros teóricos de absorção na região do infravermelho do Los e HLos foram obtidos utilizando os computadores do LEMat e o programa Gaussian 09 através do método da Teoria do Funcional da Densidade (DFT-B3LYP)<sup>[36]</sup> *ab initio*, com o conjunto de base atômica 6-311G, 6-31G, 3-21G).

#### **4.2.3 Difratometria de raios X**

Os difratogramas de raios X pelo “método do pó” foram obtidos por um difratômetro Bruker AXS D8 Advance, situado no Laboratório de Caracterização de Novos Materiais (LACANM) da Universidade Federal de Mato Grosso (UFMT), campus de Cuiabá. Utilizando-se um tubo de cobre, submetido a 40 kV, corrente de 40 mA, Cuka,  $\lambda = 1,541 \text{ \AA}$ . As amostras foram colocadas em suporte próprio do equipamento e exposta à radiação sob ângulos  $5^\circ \leq 2\theta \leq 80^\circ$  com varredura a passos de  $0,08^\circ$  com tempo de 0,8 segundos por passos.

#### **4.2.4 Teores de carbono e hidrogênio por TG**

Teores de carbono e hidrogênio foram determinados por cálculos baseados nas perdas de massa observadas nas curvas TG. A estequiometria foi determinada a partir da desidratação e perda de ligante durante a ocorrência de decomposição térmica com formação dos seus respectivos óxidos como resíduo final.

#### **4.2.5 Análise térmica**

As curvas TG/DTG e TG-DSC foram obtidas no equipamento TG/DSC-1 da Mettler Toledo, situado no Laboratório de Estudos de Materiais (LEMat) da Universidade Federal de Mato Grosso (UFMT), campus do Araguaia. O sistema foi calibrado seguindo as especificações fornecidas pelo fabricante, utilizando aproximadamente 7 mg de oxalato de cálcio para

averiguação da calibração. As curvas foram obtidas em cadinho de  $\alpha\text{-Al}_2\text{O}_3$  (70  $\mu\text{L}$ ), com massa de amostra de aproximadamente 7 mg, razão de aquecimento de 20  $^\circ\text{C min}^{-1}$ , em atmosferas de ar seco e nitrogênio ( $\text{N}_2$ ) com vazão de 60  $\text{mL min}^{-1}$  e intervalo de temperatura de 30-1000  $^\circ\text{C}$ .

As curvas TG-DSC e os espectros de absorção na região do infravermelho dos produtos gasosos foram obtidas utilizando-se o equipamento TG/DSC-1 da Mettler Toledo acoplado ao sistema de espectrometria infravermelha com transformada de Fourier, modelo Nicolet iS10 FT-IR, situado no Laboratório de Análise Térmica Ivo Giolito (LATIG), do Instituto de Química da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” (UNESP), campus de Araraquara-SP. Os termopares para a amostra e referência são de Pt/Pt-Rh 13% (m/m) com sensibilidade da balança 0,1  $\mu\text{g}$ . O sistema foi calibrado seguindo as especificações fornecidas pelo fabricante. As curvas foram obtidas em cadinho de  $\alpha\text{-Al}_2\text{O}_3$  (90  $\mu\text{L}$ ), com massa de amostra de aproximadamente 10 mg, razão de aquecimento de 20 $^\circ\text{C min}^{-1}$ , em atmosferas de ar seco e  $\text{N}_2$  com vazão de 60  $\text{mL min}^{-1}$  e intervalo de temperatura de 30-1000  $^\circ\text{C}$ .

#### **4.2.6 Avaliação da atividade antioxidante**

A capacidade antioxidante dos compostos sintetizados e de seus precursores foram testadas de acordo com procedimentos descritos na literatura com algumas modificações [37-39]. Foi medida a capacidade dos compostos analisados sequestrarem o radical 2,2-difenil-1-picril-hidrazina (DPPH). O procedimento foi realizado nas dependências do Laboratório de Estudos de Materiais (LEMat), situado na Universidade Federal de Mato Grosso (UFMT), campus do Araguaia. A solução estoque foi preparada a partir de 20 mg das substâncias sintetizadas, sendo solubilizadas com etanol em balão volumétrico de 100,00 mL resultando em solução estoque de 200  $\mu\text{g mL}^{-1}$ . Partindo dessa solução estoque foi diluído utilizando-se alíquotas e completadas com etanol em balão volumétrico de 50,00 mL, sendo obtidas soluções com concentrações equivalentes a 150,0  $\mu\text{g mL}^{-1}$ , 100,0  $\mu\text{g mL}^{-1}$  e 50,0  $\mu\text{g mL}^{-1}$ .

A solução de DPPH  $40 \mu\text{g mL}^{-1}$ , foi preparada pela solubilização de 4 mg de DPPH com etanol em balão volumétrico de 100,00 mL. Em seguida 1,00 mL da solução etanólica de DPPH foi adicionada em 2,50 mL de cada uma das concentrações das amostras,  $150,0 \mu\text{g mL}^{-1}$ ,  $100,0 \mu\text{g mL}^{-1}$  e  $50,0 \mu\text{g mL}^{-1}$ , sendo posteriormente agitados em tubos de ensaio e os mesmos foram deixados em repouso, ao abrigo de luz por 30 minutos. Após 30 minutos, a solução foi transferida para cubeta de quartzo, sendo realizada leitura de absorvância no comprimento de onda em 515 nm, em espectrofotômetro Bel Photonics 2000 UV. As leituras de absorvância foram realizadas em triplicatas. A capacidade de sequestrar o radical do DPPH foi expressa em relação a um controle, onde a leitura foi realizada em solução preparada por 1mL de solução  $40 \mu\text{g mL}^{-1}$  de DPPH e 2,5 mL de etanol.

## 5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 5.1. Análise Térmica

#### 5.1.1 Teores de carbono e hidrogênio a partir das curvas TG

Os teores de carbono e hidrogênio, tal como o grau de hidratação e a estequiometria dos compostos sintetizados foram determinados a partir das perdas de massa decorrentes do processo de degradação térmica do ligante e da formação dos seus respectivos óxidos como resíduo final da queima, obtidos pelas curvas termogravimétricas em atmosfera de ar seco. A fórmula geral  $M(\text{Los})_2 \cdot n\text{H}_2\text{O}$  foi estabelecida para todos os compostos sintetizados, na qual M representa os metais bivalentes aqui estudados, Los o losartana e n número de moléculas de água de hidratação. A Tabela 10 mostra os dados termoanalíticos e os resultados de análise elementar obtidos a partir das curvas TG dos compostos. Os compostos sintetizados de losartana com os metais bivalentes manganês, ferro, cobalto, níquel e zinco apresentam, respectivamente 4, 2,5, 3, 2,5, e 1 moléculas de água de hidratação

**Tabela 10.** Dados termoanalíticos dos compostos estudados.

Composto	Metal (%)		Perda de Ligante (%)		Perda de Água (%)		Carbono (%)		Hidrogênio (%)		Resíduo Final
	Calcd.	TG	Calcd.	TG	Cal	TG	Calcd.	AE	Calcd.	AE	
Mn(LoS) <sub>2</sub> ·4H <sub>2</sub> O	5,66	5,71	84,72	84,73	7,42	7,35	54,44	54,22	5,40	5,38	Mn <sub>3</sub> O <sub>4</sub>
Fe(LoS) <sub>2</sub> ·2,5H <sub>2</sub> O	5,91	5,65	86,74	86,85	4,77	5,02	55,94	56,17	5,23	5,25	Fe <sub>2</sub> O <sub>3</sub>
Co(LoS) <sub>2</sub> ·3H <sub>2</sub> O	6,16	6,09	85,96	85,74	5,65	5,96	55,23	55,29	5,27	5,27	Co <sub>3</sub> O <sub>4</sub>
Ni(LoS) <sub>2</sub> ·2,5H <sub>2</sub> O	6,19	6,31	87,36	87,21	4,75	4,74	55,77	55,68	5,22	5,20	NiO
Zn(LoS) <sub>2</sub> ·H <sub>2</sub> O	7,05	7,66	89,28	88,58	1,94	1,89	57,00	56,59	5,00	4,96	ZnO

### 5.1.2 Curvas TG-DSC e TG/DTG

Os resultados obtidos pela análise das curvas TG/DTG e TG-DSC mostraram que a decomposição térmica de todos os compostos estudados acontecem em etapas consecutivas e/ou sobrepostas. Ao analisar o perfil das curvas TG do Los (Figuras 4 e 5 (a)-(b)), com o perfil das curvas obtidas dos compostos sintetizados, foi possível observar que a decomposição térmica do Los aconteceu em uma temperatura mais elevada, ver Figuras 6 – 11 e Tabelas 11 e 12, indicando uma forte interação entre o cátion  $K^+$  e o ligante Los<sup>-</sup>, característico de ligações iônicas. Em atmosfera de ar seco e nitrogênio os compostos anidros sintetizados apresentaram estabilidade térmica entre 180 – 220 °C com temperatura final de decomposição do ligante entre 650 – 800 °C para análise realizada em ar seco, dependendo do íon metálico que forma o composto. Para as análises realizadas em atmosfera de nitrogênio não houve a formação de resíduo estável até a temperatura de 1000 °C. As curvas TG-DSC dos compostos de Co(II), Mn(II), Zn(II), Ni(II) e Fe(II) não evidenciam, fusão, transição polimórfica, como observados nas curvas TG-DSC do Los, ver Figuras 4 e 6 - 11. Os resíduos finais obtidos na queima dos compostos em atmosfera de ar seco foram formados pelos seus respectivos óxidos, sendo eles  $Mn_3O_4$ ,  $Fe_2O_3$ ,  $Co_3O_4$ , NiO e ZnO.

Para todos os compostos preparados através da associação da Los com os metais bivalentes o perfil das curvas TG-DSC e TG/DTG apontaram a presença de água de hidratação.

#### 5.1.2.1 Curvas TG/DTG e TG-DSC do Los e HLos em atmosfera de ar seco

A Figura 4 (a) – (b) mostra as curvas TG/DTG e TG-DSC do Los e HLos obtidas em atmosfera de ar seco. Pode-se observar na curva TG que ambos os compostos se encontram anidros e que a perda de massa total do Los (99,73%) e HLos (99,17%) ocorreu em quatro etapas consecutivas sem a formação de resíduo estável. Para ambos os compostos anidros foram verificados que a primeira etapa de decomposição térmica ocorre de forma

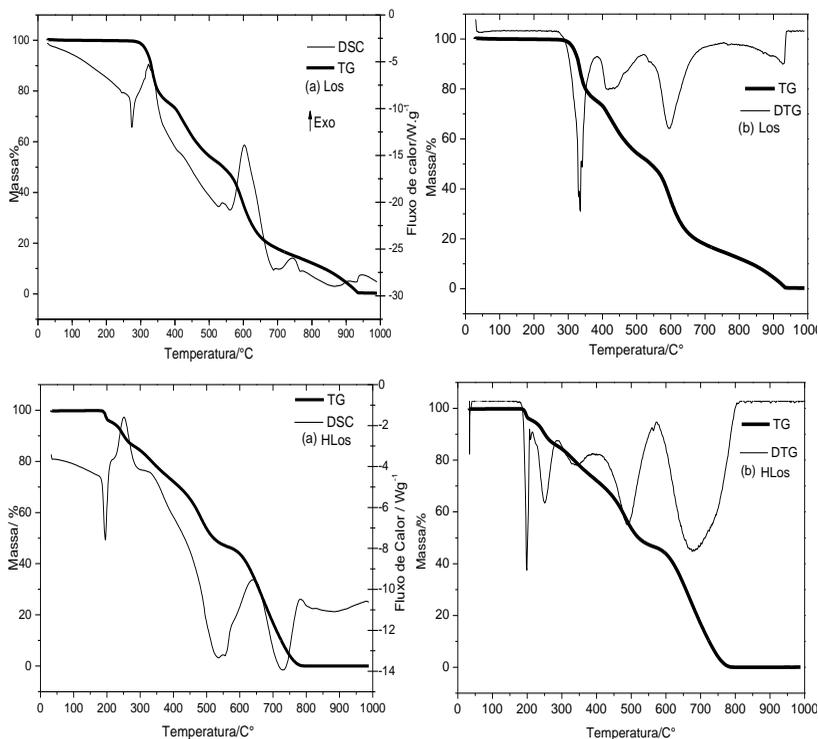
mais abrupta que as etapas seguintes. O final da terceira etapa de decomposição térmica, em 700°C, é sugerido a formação do resíduo KN3 ( $\Delta m_{TG} = 83,1\%$ ;  $\Delta m_{calcd.} = 82,4\%$ ). A degradação térmica do KN3 ocorre com formação de potássio no estado metálico, sendo observado um Tonset de ebulição em 757°C. O pico exotérmico em 870°C é referente a oxidação do resíduo formado pela azida com posterior decomposição térmica, sendo observado um pico endotérmico em 930 °C referente a decomposição térmica do resíduo final. Estes eventos são melhores vistos nas curvas TG-DSC obtidas no laboratório LATIG – UNESP em Araraquara – SP, ver apêndice 1.

A análise das curvas DTG permitem observar a ocorrência de quatro e cinco picos eventos térmicos referentes a etapas de perdas de massa na degradação térmica do Los e HLos, conforme Figura 4 (b), indicando uma variação na velocidade de decomposição térmica do HLos entre 285 e 560 °C. A perda de massa total observada está de acordo com erro experimental intrínseco ao equipamento simultâneo que é de 1%, podendo ser utilizada como parâmetro de pureza dos compostos.

Na curva DSC foram observados dois picos endotérmicos em 243 °C e 275 °C, sem variação de massa na curva TG, referentes a transição polimórfica I, sendo posteriormente convertida para sua forma II<sup>[24,29]</sup>. O Los foi estável até 280°C, durante a decomposição térmica do Los foram observados 4 eventos exotérmicos na curva DSC, com destaque aos picos exotérmicos em 322 °C e 603 °C, referente a decomposição oxidativa do ligante.

Comparando a estabilidade térmica do Los com o HLos foi observado que o ácido apresenta menor estabilidade,  $T_i = 186^\circ\text{C}$ . Diferente do Los, o HLos não sofre transição polimórfica durante o processo de aquecimento, devido as interações de hidrogênio formadas entre os anéis tetrazol que dificultam as torções do anel bifenil<sup>[24]</sup>. Foi observado na curva DSC do HLos, um pico endotérmico em 196 °C referente a fusão, indicando que a fusão do material ocorre simultaneamente a decomposição térmica, de posse que a estabilidade térmica do HLos é de 186°C e o início da formação do pico endotérmico referente a fusão ocorre em 177°C. O pico de fusão é

seguido por um evento exotérmico em com pico em 252°C, e uma exoterma entre 559 – 729°C, ambos representam o processo de degradação oxidativa do material. As diferenças entre as temperaturas iniciais e finais na degradação térmica do Los e HLos podem ser atribuídas devido à forte interação do íon K<sup>+</sup> com os grupos tetrazol e hidroxila do Los<sup>[28]</sup>.



**Figura 4.** (a) TG-DSC e (b) TG/DTG da Los (6,7958 mg) e do HLos (6,8280 mg) em atmosfera de ar seco.

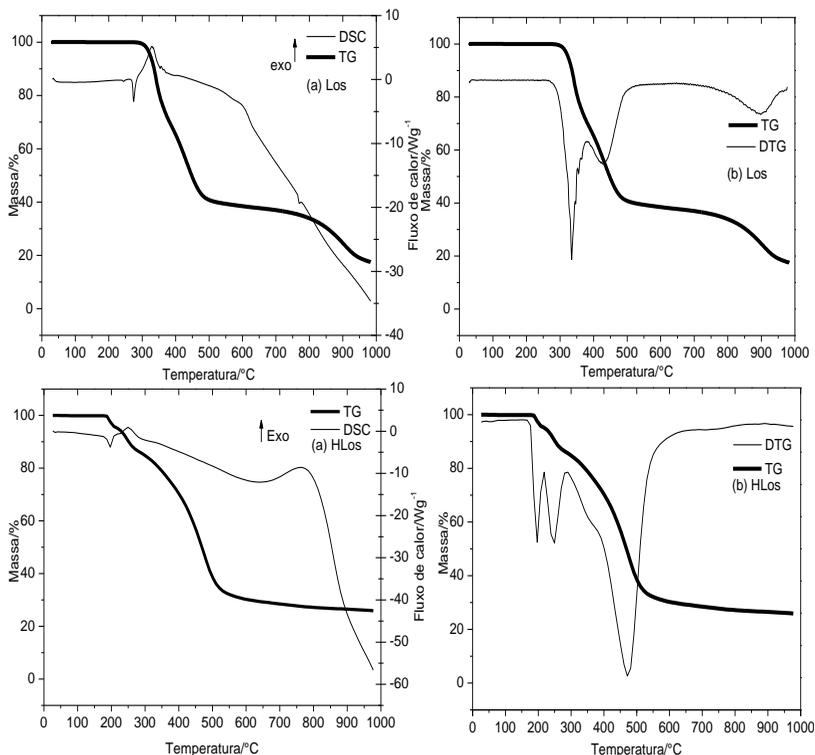
### 5.1.2.2 Curvas TG/DTG e TG-DSC do Los e HLos em atmosfera inerte de N<sub>2</sub>

O perfil das curvas TG-DSC do Los e HLos obtidas em atmosfera inerte de N<sub>2</sub> apresentam diferenças acima de 350°C, quando comparado com as curvas obtidas em atmosfera de ar seco. A decomposição térmica do sal e ácido do Los aconteceu em duas e quatro etapas consecutivas, respectivamente, com perda de massa total de 74,16% para o HLos e 82,50% para o Los, conforme mostrado na Figura 5 (a) – (b). Não houve formação de resíduo estável até 1000°C, o resíduo final é formado por material carbonáceo. Ao analisar a curva TG foi possível observar que a atmosfera não afetou significativamente a estabilidade térmica dos compostos, porém, o perfil das curvas TG do Los e do HLos foram distintas devido a formação de produtos intermediários mais estáveis, formados pela oxidação em atmosfera de ar seco.

O estudo das curvas DTG do Los e HLos mostrou para ambos 3 eventos térmicos, referentes a etapas de decomposição térmica, divergindo do número de etapas observadas nas curvas TG obtidas.

Os picos endotérmicos, observado nas curvas DSC (Figura 5) do Los e HLos, são referentes a transição polimórfica do Los (243 °C), fusão dos compostos (Los 275°C; HLos 196°C) e ebulição do potássio metálico (757°C).

Diferente do que foi observado na curva DSC obtida em atmosfera de ar seco do Los, na análise realizada em atmosfera de N<sub>2</sub> não foi possível visualizar eventos, exotérmico entre 378 – 905 ° C. Na curva DSC do HLos obtida em atmosfera inerte o pico referente a degradação térmica aparece em 251 °C com um saldo exotérmico menor em relação a curva obtida em atmosfera de ar seco, porém o evento indica uma característica intrínseca do material.



**Figura 5.** (a) TG-DSC e (b) TG/DTG da Los (6,7530 mg) e da HLos (7,0682 mg) em atmosfera de nitrogênio.

### 5.1.2.3 Curvas TG/DTG e TG-DSC dos losartanatos de Mn (II), Fe (II), Co (II), Ni (II) e Zn (II) em atmosfera de ar seco

As curvas TG/DTG e TG-DSC obtidas em atmosfera de ar seco dos losartanatos de ferro(II), cobalto (II), níquel (II), manganês (II), e zinco (II), são apresentados nas Figuras 6 – 10. As faixas de temperaturas, número de etapas de decomposição, e os eventos térmicos que aparecem nas curvas de cada composto são apresentados na Tabela 11.

A desidratação térmica dos compostos ocorreram até 208°C (Ni), 190°C (Fe), 173°C(Mn), 187°C(Co) e 204°C(Zn) em uma única etapa de perda de massa. A decomposição térmica dos compostos sintetizados

ocorrem consecutivamente a desidratação, com exceção do  $\text{MnLos}2.4\text{H}_2\text{O}$ , que apresenta estabilidade térmica até  $217^\circ\text{C}$ , ver Tabela 11.

**Tabela 11.** Intervalo de temperatura ( $\theta$ ), perda de massa ( $\Delta m$ ) e picos observados em cada etapa das curvas TG-DSC obtidas em atmosfera de ar seco dos compostos.

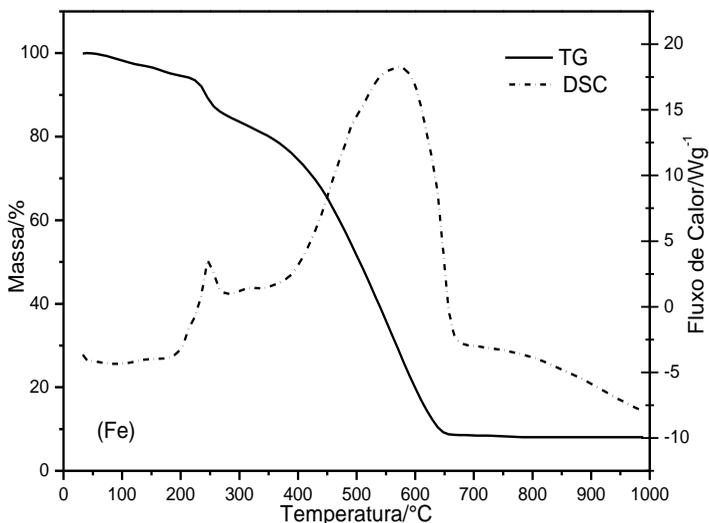
Composto		Etapas				Resíduo (%)	Transição
		1 <sup>a</sup>	2 <sup>a</sup>	3 <sup>a</sup>	4 <sup>a</sup>		de fase
HLos	$\theta$ (°C)	186 – 205	205 – 285	285 – 560	560-790	-	196(endo)
	$\Delta m$ (%)	4,0	10,56	38,67	45,94		
	Pico(°C)	196(endo)	252(exo)	307-368(exo)	559-729(exo)		
Los	$\theta$ (°C)	280 – 378	378 – 519	519 – 700	700 – 939	-	243(endo) 275(endo) 757(endo)
	$\Delta m$ (%)	24,3	22,55	36,25	16,63		
	Pico(°C)	322(exo)	-	545(exo)	870(exo)		
Mn(Los) <sub>2</sub> 3,5H <sub>2</sub> O	$\theta$ (°C)	85-173	217 – 268	268-510	510 - 789	7,92	-
	$\Delta m$ (%)	7,35	7,71	22,43	54,59		
	Pico(°C)	165(endo)	250(exo)	280-340(exo)	482(exo)		
Fe(Los) <sub>2</sub> 3H <sub>2</sub> O	$\theta$ (°C)	40 – 190	190 – 287	287 – 784		8,13	-
	$\Delta m$ (%)	5,02	10,52	76,33	-		
	Pico(°C)	45 – 138	245(exo)	351-692(exo)			

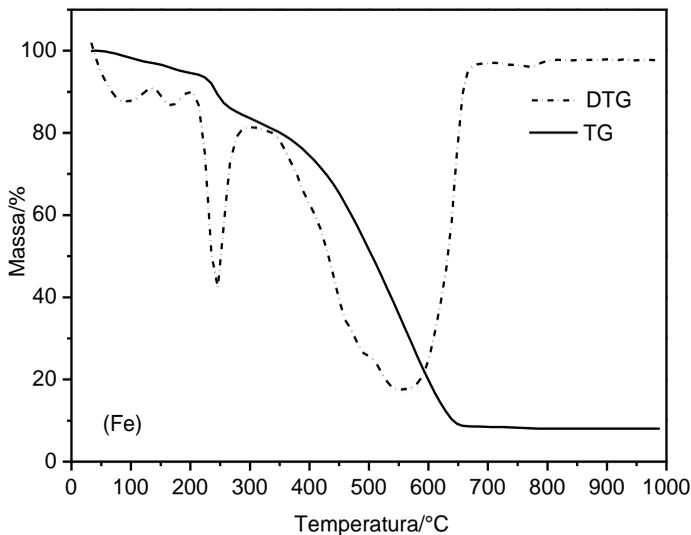
**Tabela 11, Cont..**

Co(Los) <sub>2</sub> 3H <sub>2</sub> O	θ (°C)	33 – 187	187 – 508	508 – 694	887 – 908	
	Δm (%)	5,96	26,2	59,54	0,52	7,78
	Pico(°C)	33-144(endo)	275(exo)	522-701(exo)	885-909(endo)	
			286(exo) 448-507(exo)			-
Ni(Los) <sub>2</sub> 2,5H <sub>2</sub> O	θ (°C)	50 – 208	208 – 491	489 – 656		
	Δm (%)	4,74	40,24	46,97		8,05
	Pico(°C)	60-190(endo)	242-315(exo)	493-666(exo)	-	
			317-362(exo) 362-420(exo) 470(exo)			-
Zn(Los) <sub>2</sub> H <sub>2</sub> O	θ (°C)	40 – 204	204 – 553	552 – 790		
	Δm (%)	1,89	33,40	55,18		9,53
	Pico(°C)	30-190(endo)	228-276(exo)	601-797(exo)	-	
			280-352(exo)			-
			362-413(exo)			
416-488(exo) 520(exo)						

### 5.1.2.3.1 Curvas TG/DTG e TG-DSC do $\text{FeLos}_2 \cdot 2,5\text{H}_2\text{O}$

As curvas TG/DTG e TG-DSC, ver Figura 6 (a) – (b) e Tabela 11, indicam a decomposição térmica do  $\text{FeLos}_2 \cdot 2,5\text{H}_2\text{O}$  em 3 etapas consecutivas e sobrepostas. A primeira etapa de decomposição térmica ocorreu devido a desidratação do composto, associada ao aparecimento de uma endoterma na curva DSC entre 45 – 138 °C. A segunda e terceira etapas ocorreram entre 190 – 784 °C, e são referentes a degradação oxidativa do material. Foi também observado na curva DSC um pico exotérmico em 245 °C e uma exoterma com grande liberação de energia entre 351 – 692 °C. Diferente das curvas TG-DSC, a curva DTG do  $\text{FeLos}_2 \cdot 2,5\text{H}_2\text{O}$ , ver Figura 6 (b), mostra quatro eventos térmicos, indicando que a desidratação ocorre em duas etapas consecutivas e sobrepostas. O número de eventos observados na curva DTG diferentes dos observados nas curvas TG-DSC, indica que a curva TG não foi sensível as variações da velocidade em que ocorre a decomposição térmica do composto, fenômeno característico de etapas sobrepostas. A formação do resíduo final estável  $\text{Fe}_2\text{O}_3$  em 784 °C foi confirmado por testes qualitativos.



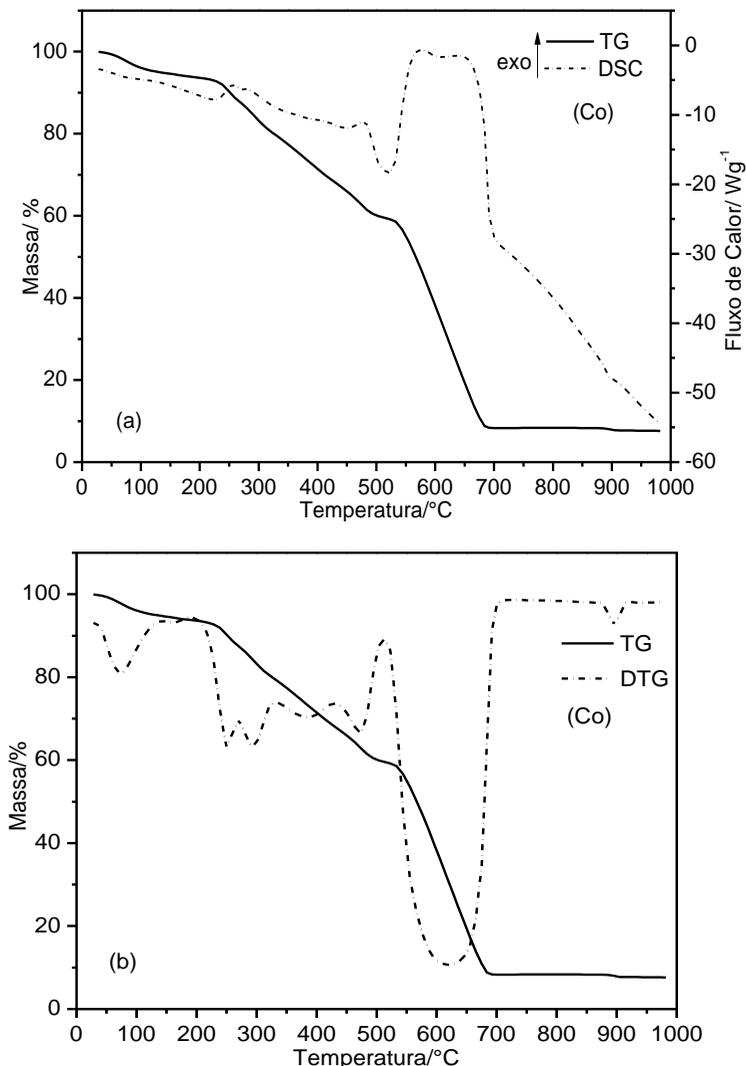


**Figura 6.** Curvas (a) TG-DSC e (b) TG/DTG do  $\text{FeLos}_2 \cdot 2,5\text{H}_2\text{O}$  obtidas em atmosfera de ar seco (6,850mg).

### 5.1.2.3.2 Curvas TG/DTG e TG-DSC do $\text{CoLos}_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$

A primeira etapa de decomposição térmica é observada na curva TG entre 33 – 187 °C, associada a presença de uma endoterma entre 33 – 144 °C referente a desidratação do composto. A degradação térmica do  $\text{CoLos}_2$  anidro ocorreu em três etapas consecutivas e sobrepostas, conforme Figura 7 (a) e (b). As duas primeiras etapas do composto anidro, correspondentes a degradação térmica do ligante ocorreram entre 187 – 694 °C com exotermas entre 228 – 321 °C e 522 – 701 °C, sendo que a liberação de energia observada na primeira é menos expressiva do que o saldo exotérmico observado na segunda, devido a formação de material carbonáceo durante a etapa antecedente. A partir de 887°C foi observado na curva TG uma perda de massa, acompanhado de uma endoterma na curva DSC entre 885 – 909 °C, decorrente da redução do óxido de cobalto III em óxido cobaltoso,  $\text{CoO}$  ( $\Delta m_{\text{Cald.}} = 0,56\%$ ;  $\Delta m_{\text{TG}} = 0,52\%$ ). Teste qualitativo, cor do resíduo indica que durante o resfriamento do forno, parte do  $\text{CoO}$  é

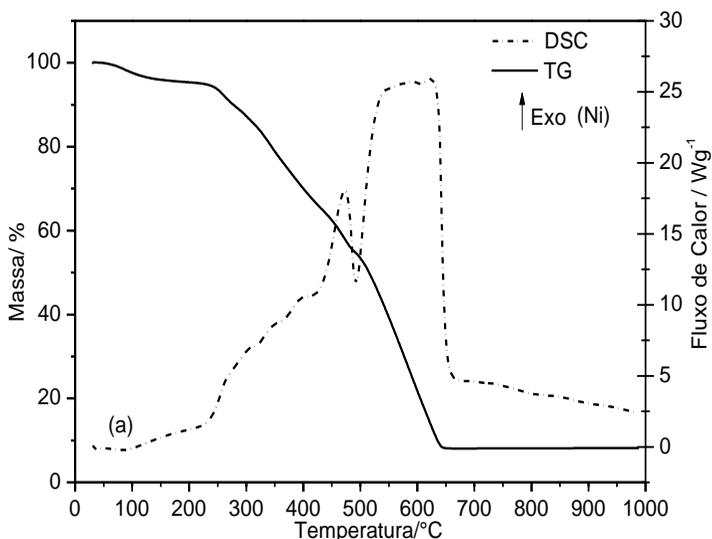
oxidado, formando  $\text{Co}_3\text{O}_4$ . De acordo com a Figura 7 (b), a curva DTG mostra seis picos referentes a etapas de perdas de massa na degradação térmica do composto, divergindo do número de etapas observados na curva TG. Sendo que a segunda etapa observada na curva TG se trata de quatro etapas sobrepostas, ver Figura 7

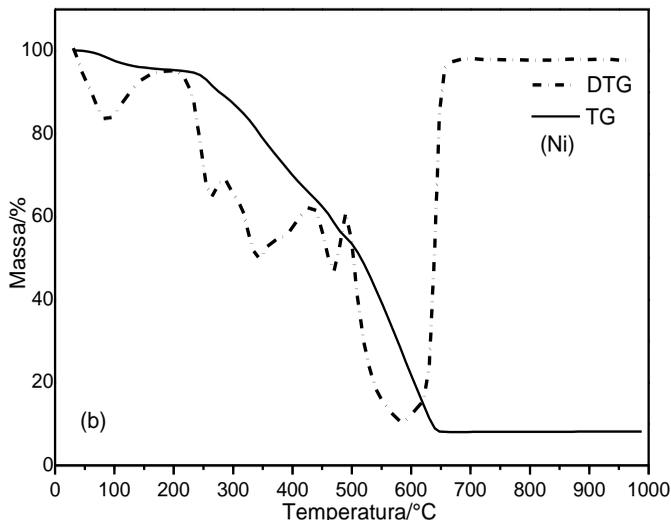


**Figura 7.** Curvas (a) TG-DSC e (b) TG/DTG do  $\text{CoLos}_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$  obtidas em atmosfera de ar seco (6,7980 mg)

### 5.1.2.3.3 Curvas TG/DTG e TG-DSC do NiLos<sub>2</sub>·2,5H<sub>2</sub>O

A desidratação referente a primeira etapa de perda de massa, ocorreu entre 50 – 208 °C com uma endoterma na DSC entre 60 – 190 °C. As curvas TG/DTG e TG-DSC do NiLos<sub>2</sub>·2,5H<sub>2</sub>O, ver Figura 8 (a) – (b) e Tabela 11 mostram a degradação térmica do composto anidro ocorrendo também em duas etapas sobrepostas, assim como no composto de ferro. Com respeito a degradação do material, a primeira etapa acontece entre 208 – 491 °C, sendo observados na curva DSC exotermas entre 242 – 315 °C, 317 – 362 °C, 362 – 420 °C e um pico exotérmico em 470 °C. A segunda e última etapa de degradação do composto ocorreu entre 489 – 656 °C com a formação de NiO como resíduo estável, confirmado pela cor característica do composto. Na curva DSC foi possível observar uma forte exoterma entre 493 - 666 °C, com grande liberação de energia, associada a degradação oxidativa do Los. Conforme é mostrado na Figura 8 (b) a curva DTG apresenta 5 picos no processo de decomposição térmica do composto, indicando variações na velocidade de decomposição do material.

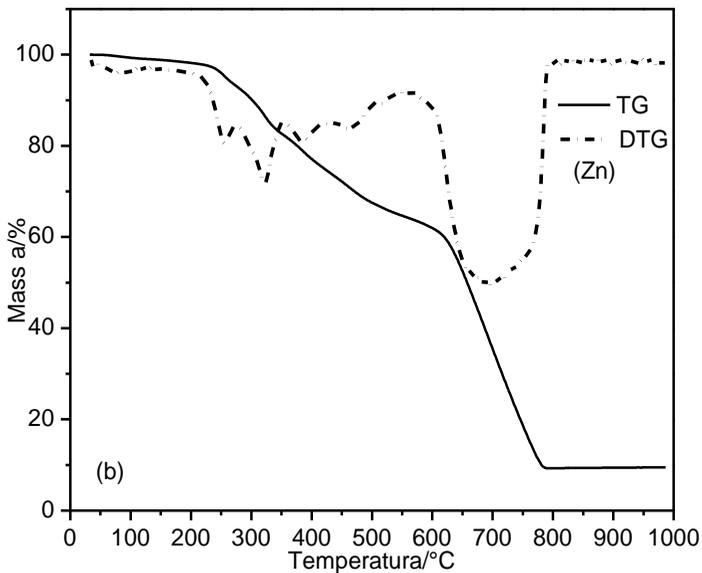
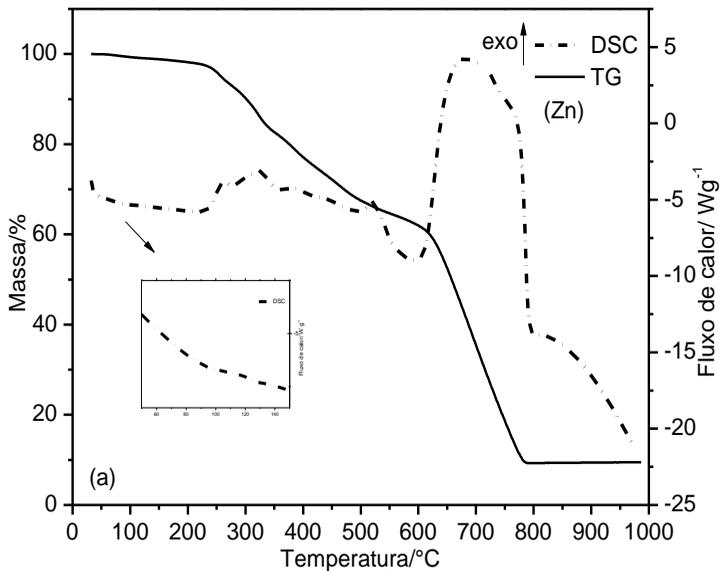




**Figura 8.** Curvas (a) TG-DSC e (b) TG/DTG do  $\text{NiLos}_2 \cdot 2,5\text{H}_2\text{O}$  obtidas em atmosfera de ar seco (6,8158 mg)

#### 5.1.2.3.4 Curvas TG/DTG e TG-DSC do $\text{ZnLos}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$

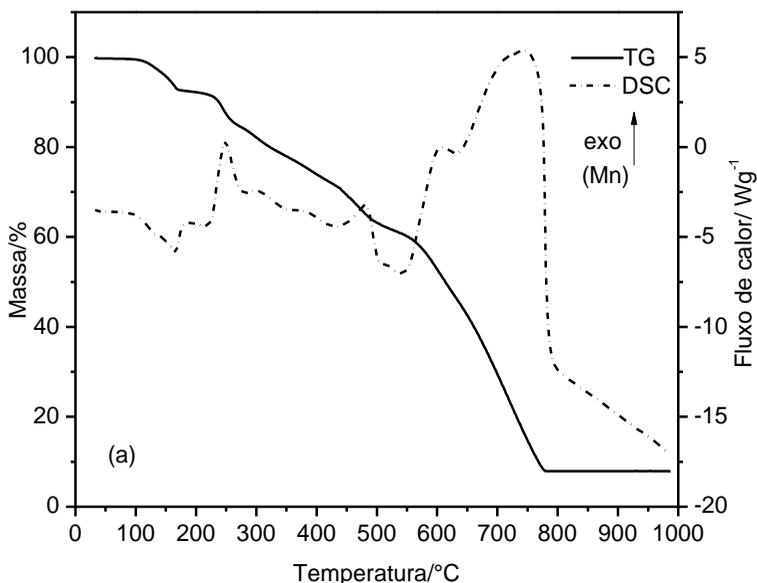
Nas curvas TG/DTG e TG-DSC, ver Figura 9 (a) – (b), do  $\text{ZnLos}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$  foi possível observar entre 40 – 204 °C, a saída de 1 molécula de água, confirmada pela súpil endoterma na curva DSC entre 30 – 190 °C. A decomposição térmica do composto anidro ocorreu em duas etapas de perdas de massas consecutivas e sobrepostas, pois na curva DTG podem ser observados 6 picos que caracterizam 6 etapas de perdas de massas. A degradação oxidativa do composto aconteceu entre 204 – 790 °C, associada aos eventos exotérmicos na curva DSC entre 228 – 276 °C, 280 – 352 °C, 362 – 413°C, 416 – 488°C, 601 – 797 °C e 520 °C, com destaque ao saldo exotérmico liberado entre 601 – 797 °C. O fim do processo de decomposição térmica ocorre com a formação do resíduo estável ZnO.

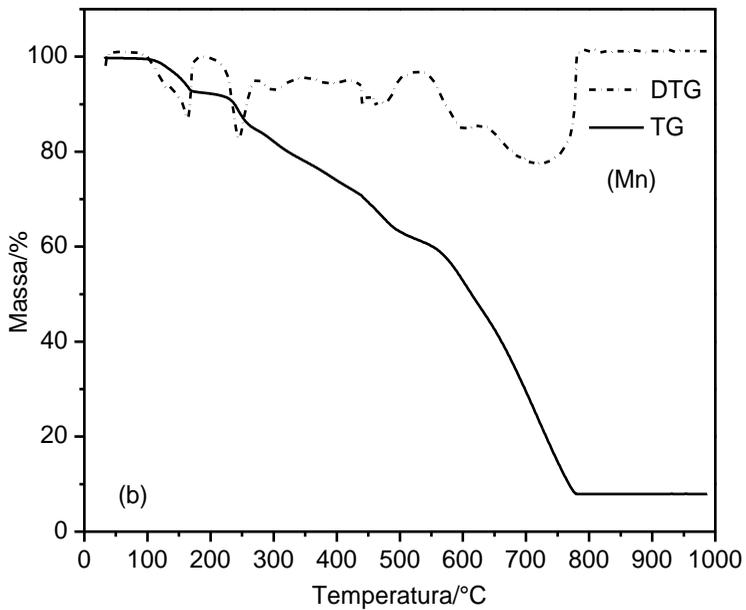


**Figura 9.** Curvas (a) TG-DSC e (b) TG-DTG do  $\text{ZnLos}_2\cdot\text{H}_2\text{O}$  obtidas em atmosfera de ar seco (6,7950 mg)

### 5.1.2.3.5 Curvas TG/DTG e TG-DSC do MnLos<sub>2</sub>4H<sub>2</sub>O

As curvas TG-DSC do MnLos<sub>2</sub>4H<sub>2</sub>O, ver Figura 10 (a) – (b), mostram que a decomposição térmica do composto ocorreu em quatro etapas consecutivas e sobrepostas entre 85 – 789 °C. A desidratação térmica do composto aconteceu entre 85 – 173 °C, com saída de 4 moléculas de água, caracterizada pelo pico endotérmico na curva DSC em 165 °C. A segunda e terceira etapas são correspondentes a degradação do composto anidro entre 217 e 510 °C, associadas a um pico exotérmico em 250°C, exotermas entre 280 – 340 °C e 349 – 421 °C e um segundo pico em 482 °C referentes a degradação oxidativa do ligante. A última etapa de degradação térmica ocorreu entre 510 – 789 °C, sendo verificado na curva DSC um pico exotérmico em 605 °C e uma forte exoterma entre 632 – 795 °C. Os dois picos observados na curva DTG e DSC em 605 °C indicam a ocorrência de etapas sobrepostas na última etapa de decomposição térmica. O resíduo final obtido foi o Mn<sub>3</sub>O<sub>4</sub>, confirmado por teste qualitativo (cor).





**Figura 10.** Curvas (a) TG-DSC e (b) TG/DTG do MnLos<sub>2</sub>·4H<sub>2</sub>O obtidas em atmosfera de ar seco (7,1540 mg)

### **5.1.2.3.6 Curvas TG/DTG e TG-DSC dos losartanos de Mn (II), Fe (II), Co (II), Ni (II) e Zn (II) em atmosfera de N<sub>2</sub>**

As curvas TG/DTG e TG-DSC obtidas em atmosfera inerte de N<sub>2</sub> dos compostos preparados de losartana com zinco, ferro, cobalto, níquel e manganês são apresentados na Figuras 11. As etapas de decomposição térmica e eventos térmicos observados nas curvas TG-DSC são mostrados na Tabela 12.

As pequenas diferenças observadas no grau de hidratação dos compostos estudados em atmosfera de ar seco e nitrogênio, se deve ao maior tempo de armazenamento para análise em N<sub>2</sub>, indicando que águas de hidratação estão ligadas de diferentes maneiras nos compostos estudados.

Pode-se observar ainda, que os compostos anidros não sofreram variações significativas nas estabilidades térmicas em ambas atmosferas. E que em atmosfera de N<sub>2</sub>, a decomposição térmica dos compostos anidros ocorreram em três etapas, mesmo tendo percentual de perdas de massas diferentes, dos avaliados em atmosfera de ar seco, esta diferença é consequência da formação de resíduo carbonáceo. Não houve formação de resíduo estável até 1000°C, indicando nesta temperatura, uma mistura de resíduo carbonáceo e óxidos dos respectivos metais estudados.

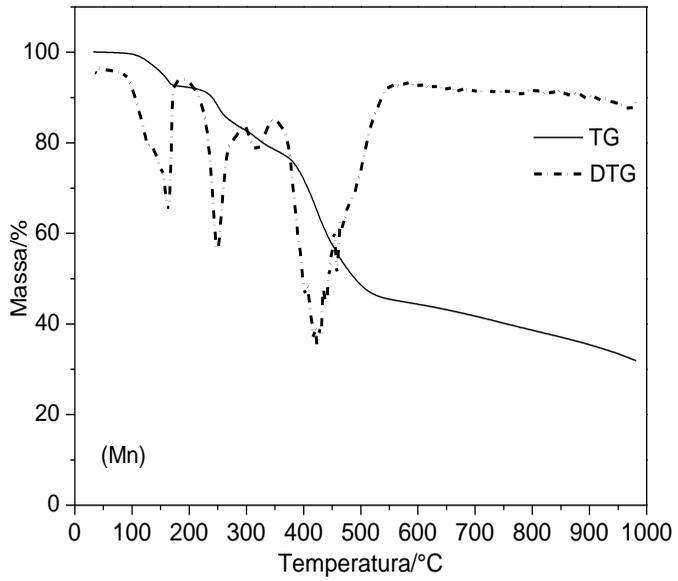
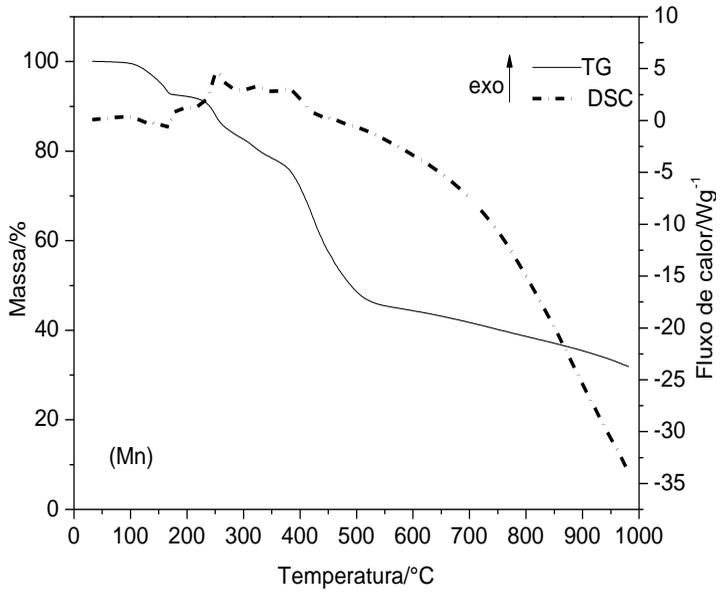
Os eventos exotérmicos que antes eram observados nas curvas obtidas em atmosfera de ar seco não são mais observados nas curvas obtidas em atmosfera inerte, com exceção da primeira etapa de decomposição dos compostos anidros, provavelmente, porque a energia liberada pode ser ocasionada pela reação entre os produtos liberados durante o processo de decomposição térmica e o resíduo formado.

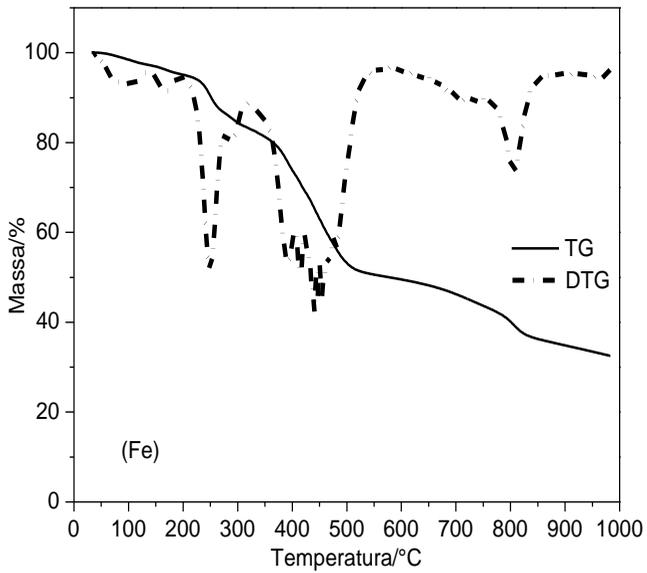
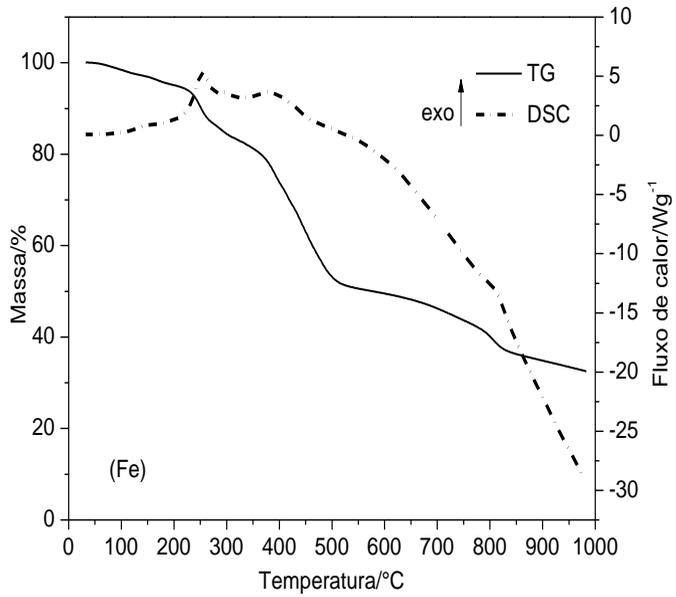
**Tabela 12.** Intervalo de temperatura ( $\theta$ ), perda de massa ( $\Delta m$ ) e picos observados em cada etapa das curvas TG-DSC dos compostos obtidas em atmosfera de nitrogênio

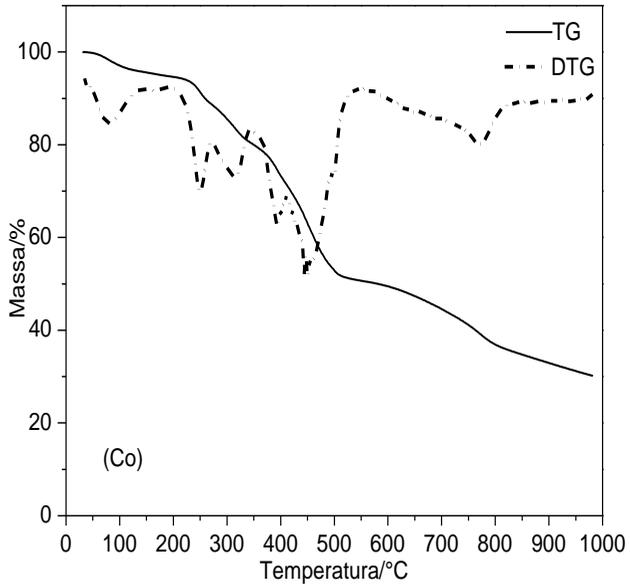
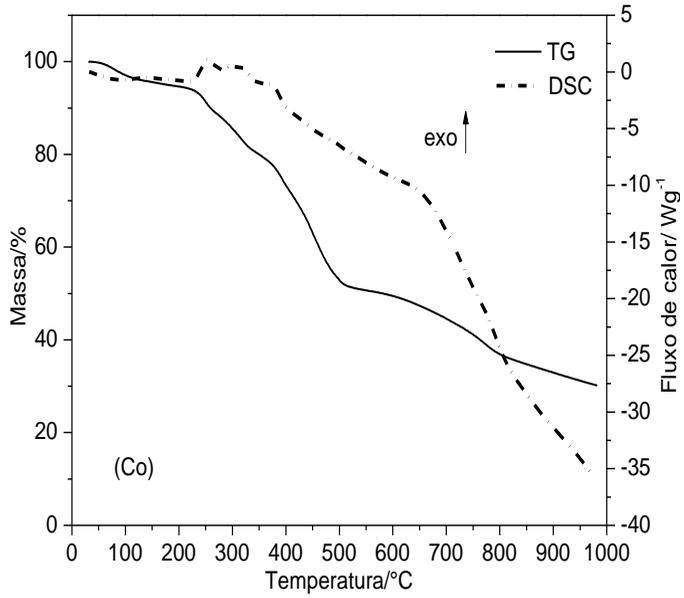
Composto		Etapas				Transição de fase
		1 <sup>a</sup>	2 <sup>a</sup>	3 <sup>a</sup>	4 <sup>a</sup>	
HLos	$\theta$ (°C)	186 – 212	212 – 285	285 – 590	590 > 1000	
	$\Delta m$ (%)	4,66	9,64	55,25	4,61	
	Pico(°C)	196 (endo)	251(exo)	341-736(endo)	-	196(endo)
Los	$\theta$ (°C)	280 – 577	557 > 1000			
	$\Delta m$ (%)	61,15	21,35			
	Pico(°C)	329(exo)	-	-	-	243(endo) 275(endo) 757(endo)
Mn(Los) <sub>2</sub> ·4H <sub>2</sub> O	$\theta$ (°C)	86 – 173	217–351	351 – 559	559 > 1000	
	$\Delta m$ (%)	7,35	14,22	33,18	13,37	
	Pico(°C)	165(endo)	254(exo) 300-349 (exo)	349-430(exo)	-	-
Fe(Los) <sub>2</sub> ·2,5H <sub>2</sub> O	$\theta$ (°C)	53 – 200	200 – 317	317 – 583	583 > 1000	
	$\Delta m$ (%)	4,92	11,71	33,48	17,36	
	Pico(°C)	-	254(exo) 282-324(exo)	348-453(exo)	-	-

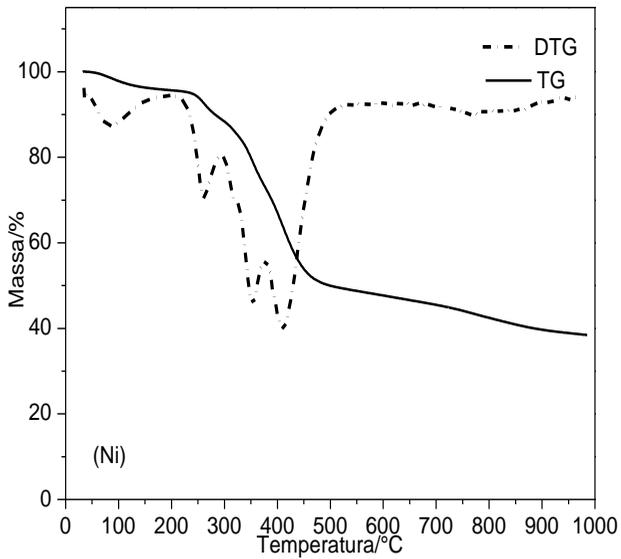
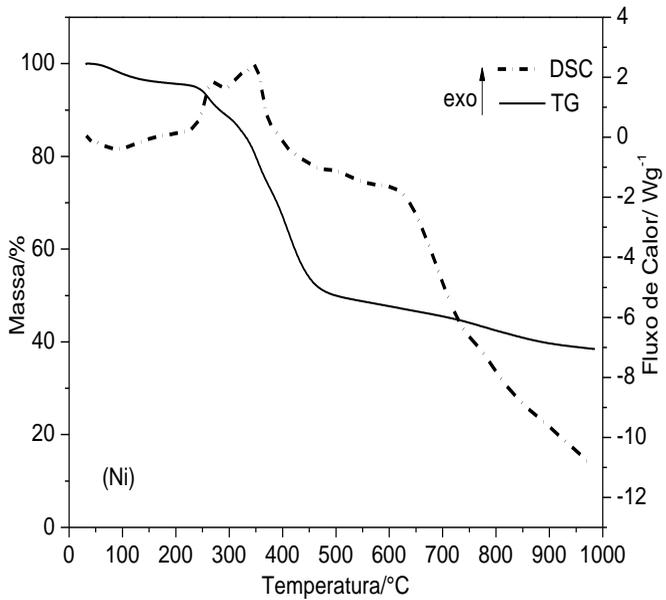
**Tabela 12, Cont..**

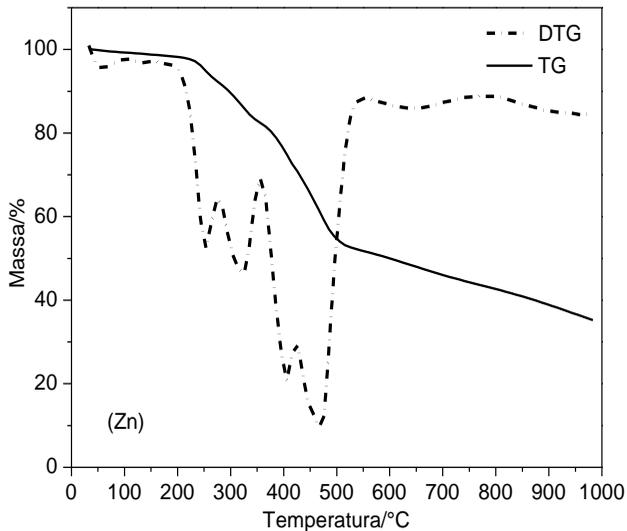
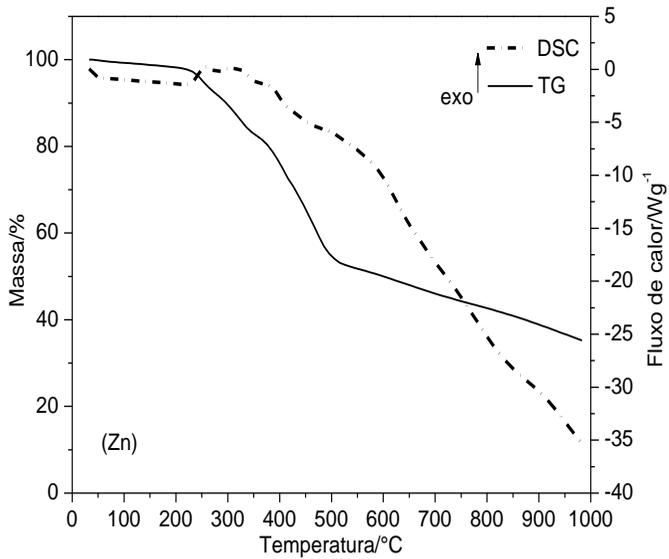
Co(Los) <sub>2</sub> 2,5H <sub>2</sub> O	θ (°C)	46 – 187	187 – 344	344 – 545	545 > 1000	
	Δm (%)	5,15	14,4	29,68	20,60	
	Pico(°C)	46-148(endo)	254(exo)	346-397(exo)	-	-
			275-346(exo)			
Ni(Los) <sub>2</sub> 2,5H <sub>2</sub> O	θ (°C)	55 – 208	208 – 291	291 – 580	580 > 1000	
	Δm (%)	4,44	6,37	41,08	9,65	
	Pico(°C)	30-190(endo)	258-288(exo)	300-330(exo)	-	-
				345(exo)		
Zn(Los) <sub>2</sub> H <sub>2</sub> O	θ (°C)	40 – 204	204 – 356	356 – 545	545 > 1000	
	Δm (%)	1,81	15,77	30,47	16,73	
	Pico(°C)	-	222-273(exo)	357-406(exo)	-	-
			285-352(exo)			











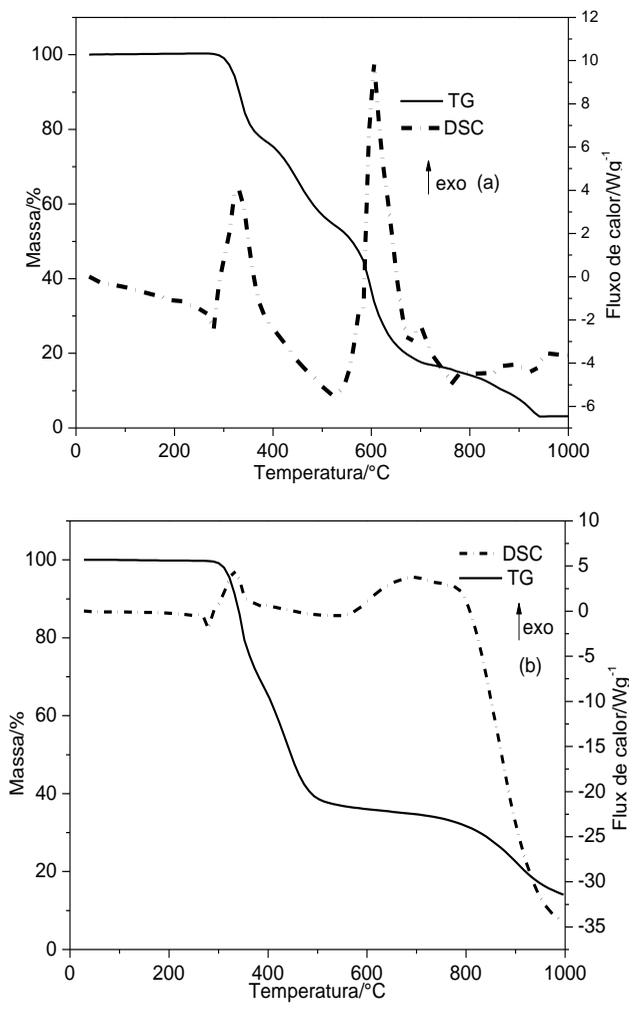
**Figura 11.** Curvas TG-DSC e TG/DTG dos:  $\text{MnLos}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$  (7,1959 mg),  $\text{FeLos}_2 \cdot 2,5\text{H}_2\text{O}$  (7,1790 mg),  $\text{CoLos}_2 \cdot 2,5\text{H}_2\text{O}$  (7,2409 mg),  $\text{NiLos}_2 \cdot 2,5\text{H}_2\text{O}$  (6,8299 mg) e  $\text{ZnLos}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$  (6,9642 mg) obtidas em atmosfera de nitrogênio

### 5.1.3 Análise dos gases liberados

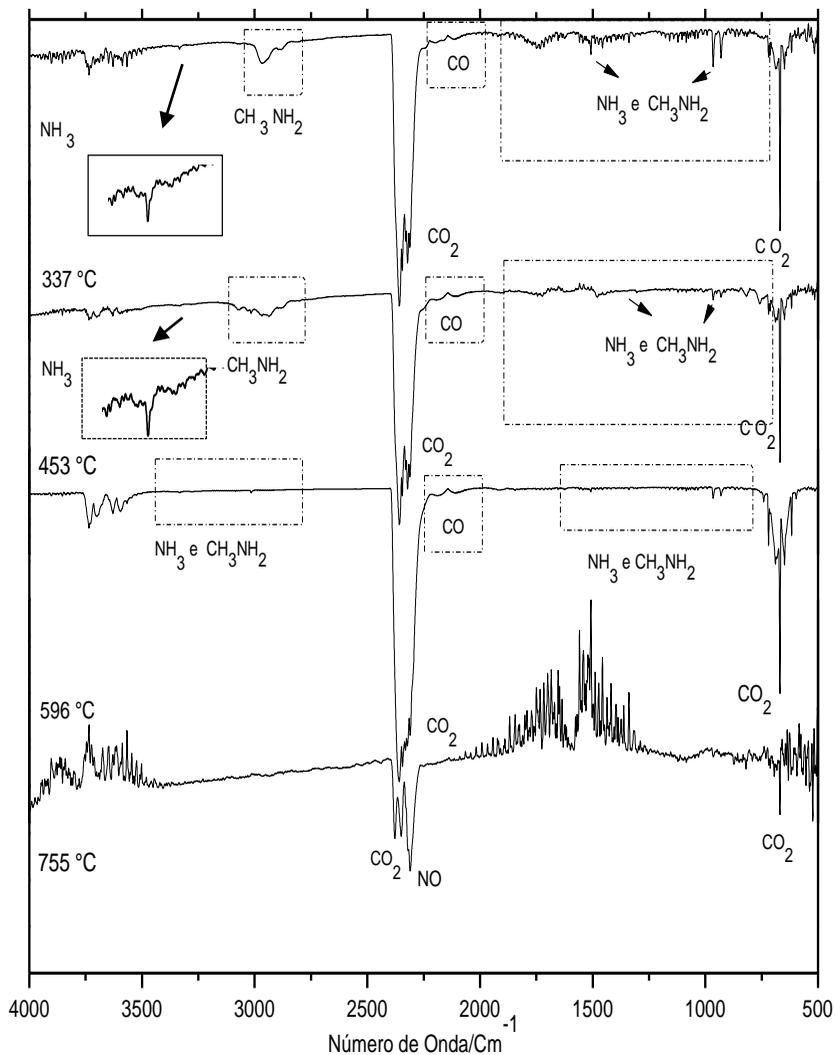
#### 5.1.3.1 Losartana Potássico

Os produtos liberados durante a decomposição térmica do Los em atmosfera de ar seco e nitrogênio foram estudados através da técnica de espectroscopia de absorção na região do infravermelho acoplada ao termoanalisador TG-DSC. Em ambas as atmosferas foi constatado a presença de monóxido de carbono, dióxido de carbono, amônia e metilamina como principais produtos da degradação térmica do Los, conforme mostrado na Figura 20. Já na primeira etapa de decomposição térmica (337°C), foi possível observar a presença dos respectivos gases liberados, onde os mesmos estão relacionados ao processo de degradação oxidativa da matéria orgânica, confirmando a atribuição feita ao pico exotérmico observado em 326 °C e 329 °C nas curvas DSC do Los obtidas em atmosfera de ar seco e nitrogênio, respectivamente. Ver 12 Figura (a) – (b).

A presença de amônia e metilamina no espectro de infravermelho nas diferentes temperaturas indica que a degradação térmica dos anéis tetrazol e imidazol ocorreram deste a primeira etapa de perda de massa até aproximadamente 600 °C em ambas as atmosferas. As bandas observadas em 1503 cm<sup>-1</sup>, 968 cm<sup>-1</sup>, 932 cm<sup>-1</sup> e a sutil banda em 3332 cm<sup>-1</sup> são referentes aos modos vibracionais de deformação angular e estiramento N-H da amônia, ver Figura 13. As bandas observadas entre 3734 cm<sup>-1</sup>, 2261 – 2395 cm<sup>-1</sup> e 664 cm<sup>-1</sup> são atribuídas aos modos vibracionais do dióxido de carbono e ombro observado na banda referente ao CO<sub>2</sub> entre 2145-2261 é referente as vibrações do CO, ve Figuras 20<sup>[40-43]</sup>. A banda observada em 2308 cm<sup>-1</sup>, é observada somente na análise realizada em atmosfera de ar seco, característica de óxido nítrico, atribuído como um produto formado devido a decomposição térmica da azida de potássio, proposta na discussão das curvas TG-DSC do Los em atmosfera de ar seco.



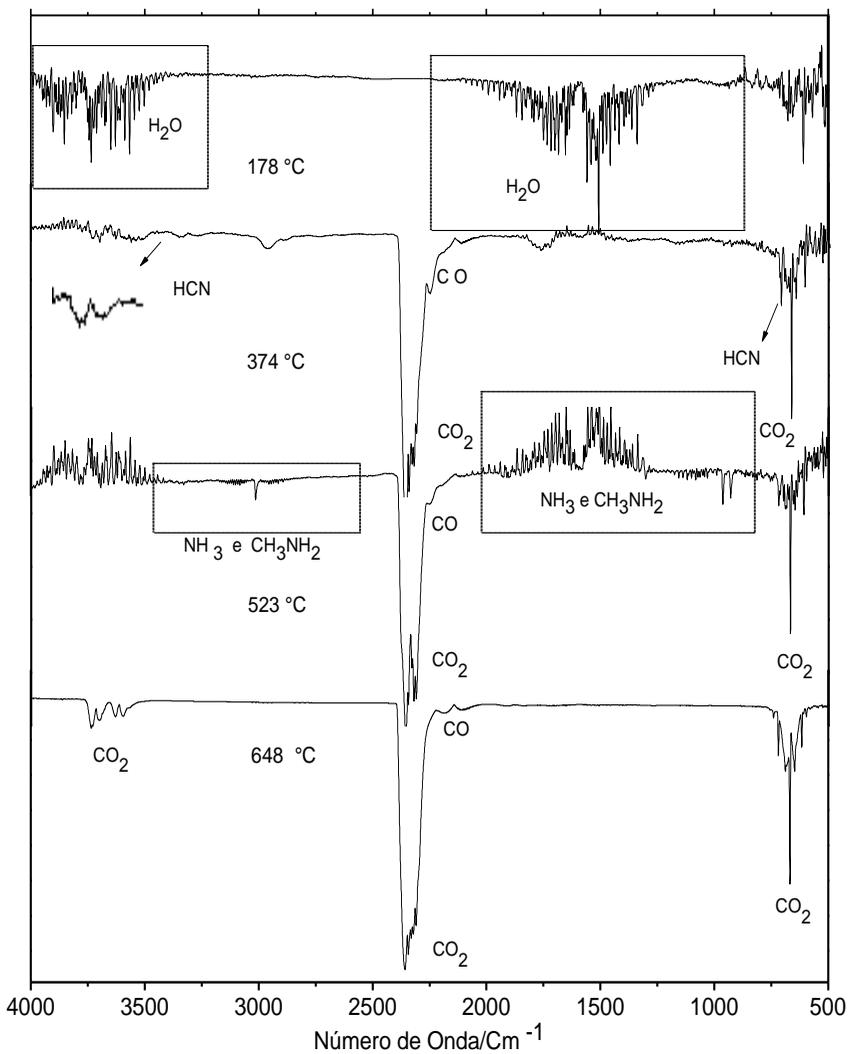
**Figura 12.** Curvas TG-DSC em atmosfera de (a) ar seco e (b) N<sub>2</sub> do Los acoplado ao equipamento de FTIR Nicolet



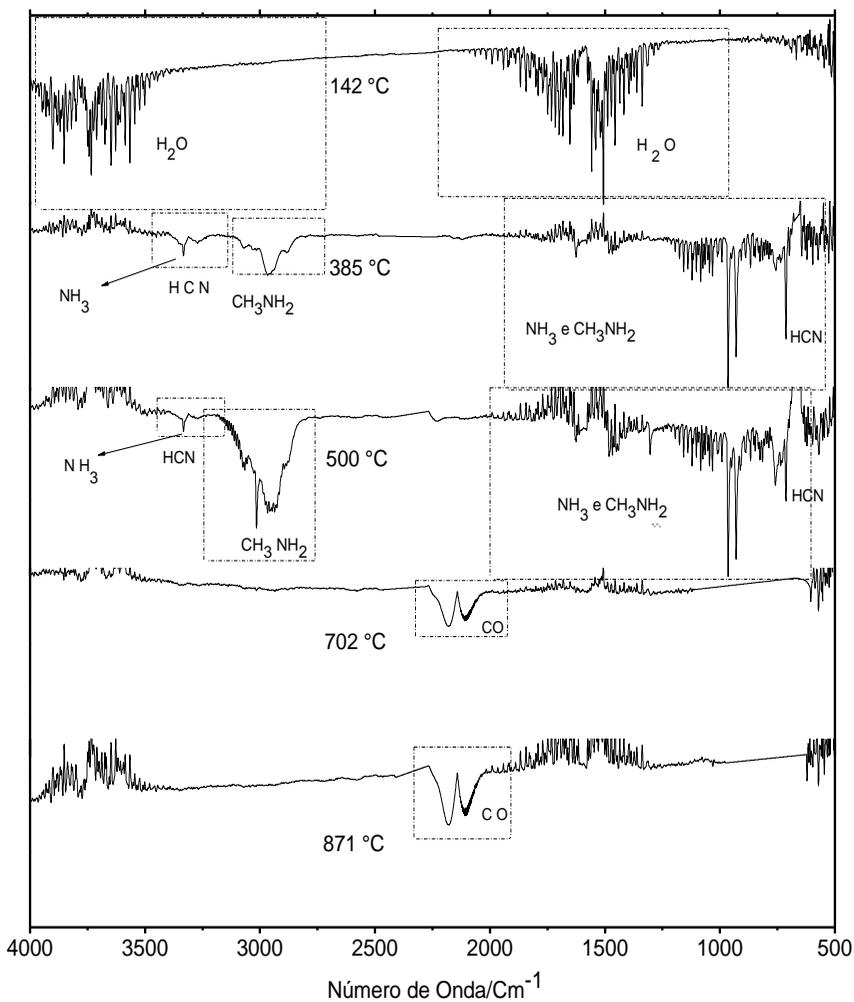
**Figura 13.** Espectros de FTIR dos gases liberados na decomposição térmica do Los em 337 °C, 453 °C, 596 °C e 755 °C, representando a análise realizada em atmosfera de  $\text{N}_2$  e ar seco

### **5.1.3.2 Losartanatos de Mn (II), Fe (II), Co (II), Ni (II), e Zn (II).**

Para os compostos metálicos de losartana sintetizados, os principais produtos liberados durante o processo de decomposição térmica foram: Água, dióxido de carbono, monóxido de carbono, amônia, metilamina e ácido cianídrico<sup>[41-43]</sup>. Sendo que a presença de CO<sub>2</sub> foi constatada apenas na análise realizada em atmosfera de ar seco, indicando que o mesmo é um produto da reação entre os gases liberados durante o processo de decomposição térmica dos compostos e os gases presentes na atmosfera, ver Figuras 14 e 15.



**Figura 14.** Espectro de FTIR dos gases liberados na decomposição térmica do MnLos-4H<sub>2</sub>O em atmosfera de ar seco aos 178 °C, 374 °C, 523 °C, 648 °C, representando todos os demais compostos metálicos de losartana



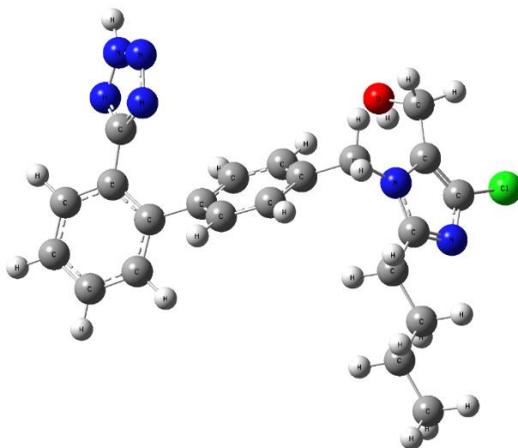
**Figura 15.** Espectro de FTIR dos gases liberados na decomposição térmica do MnLos·4H<sub>2</sub>O em atmosfera de N<sub>2</sub> 142 °C, 385 °C, 500 °C, 702 °C, 871 °C representando todos os demais compostos metálicos de losartana

## 5.2 Estratégia computacional: Espectro teórico de absorção na região do infravermelho

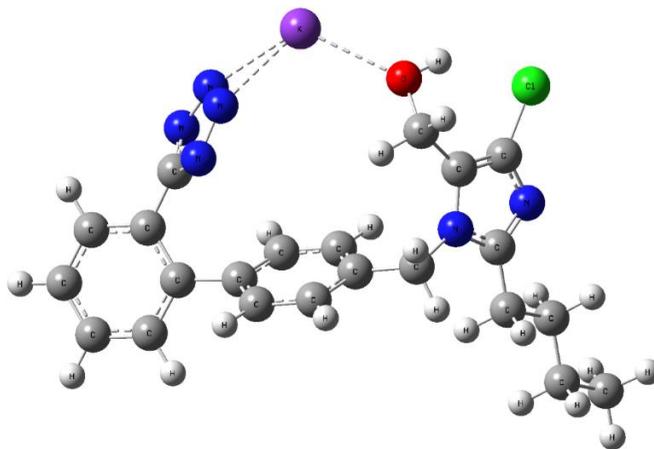
Os resultados obtidos através dos cálculos teóricos de modelagem molecular das estruturas do Los e HLos foram fornecidos pelo software Gaussian 09w utilizando o método da teoria do funcional da densidade eletrônica, com híbrido funcional B3LYP, utilizando os seguintes conjuntos de funções de bases: 6-31G, 3-21G e 6-311G, os quais foram importantes na caracterização dos compostos e na interpretação dos espectros vibracionais de absorção na região do infravermelho.

Cada um dos conjuntos de funções de base forneceram um valor de energia mínima e um espectro vibracional teórico para cada uma das estruturas estudadas. Sendo a função de base 6-311G a que apresentou o menor valor de energia mínima. Onde o valor mínimo para Los foi de -2315.85004088 a.u., enquanto para as funções de base 3-21G e 6-31G as energias mínimas foram de -2303.31249993 e -2315.53504815 a.u., respectivamente. Nas Figuras 16 e 17 são mostradas as representações estruturais em 3D do Los e do HLos otimizadas pelo programa Gaussian 09w. Um fato que se deve observar, é, que assim como relatado Fernández et al. (2002) a estrutura otimizada do Los, Figura 23, mostra a interação do oxigênio da hidroxila com o íon potássio<sup>[28]</sup>.

Devido ao fato da função de base 6-311G ter apresentado o menor mínimo de energia para o Los, a mesma foi também utilizada para obter a otimização e o espectro vibracional de FTIR teórico do HLos.

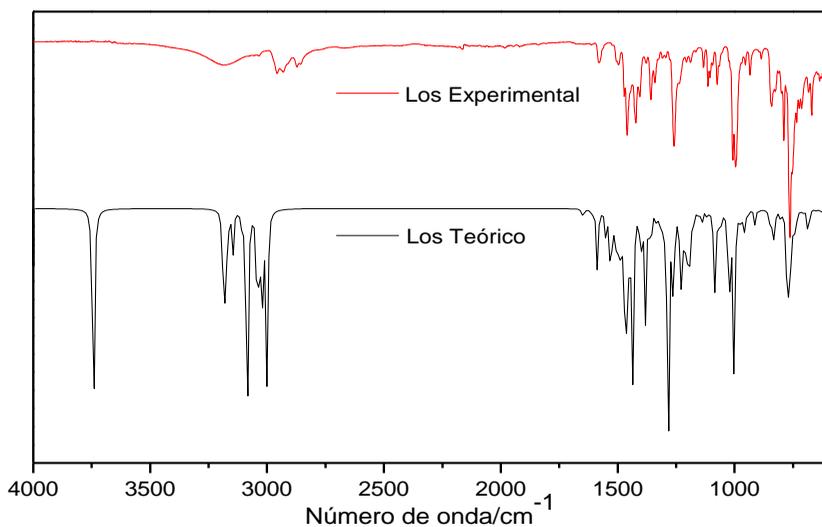


**Figura 16.** Representação 3D do modelo estrutural do HLos otimizado pelo programa Gaussian 09w

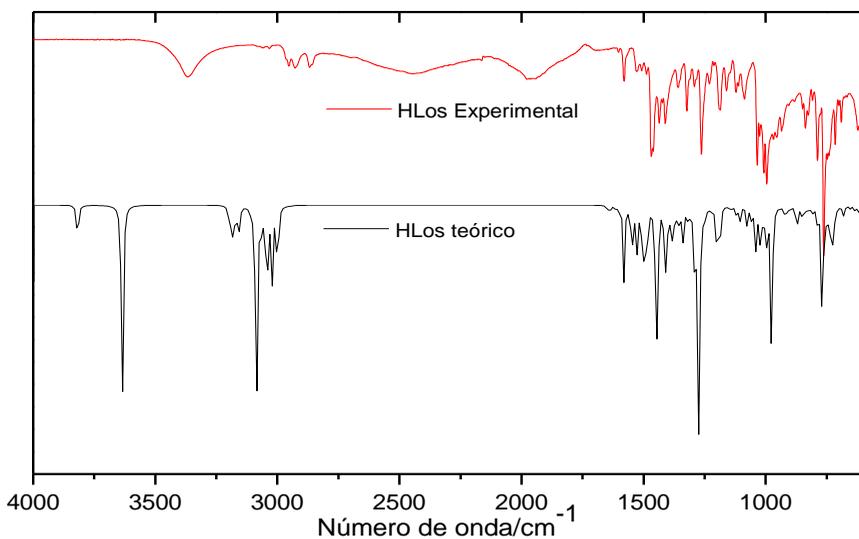


**Figura 17.** Representação 3D do modelo estrutural do Los otimizado pelo programa Gaussian 09w

O conjunto de funções de base 6-311G foi também o que melhor demonstrou coerência nos valores de número de onda em que aparecem as bandas características dos modos vibracionais de cada estrutura, quando os resultados dos espectros vibracionais teóricos obtidos são comparados com os espectros experimentais do Los e HLos. Algumas divergências maiores nos valores de número de onda que indicam a posição de algumas bandas, como no caso de estiramento O-H, N-H e C-H das moléculas, no espectro vibracional de FTIR teórico, ver Figuras 18 e 19, são explicados devido ao fato do espectro teórico ser obtido pela análise do ligante no vácuo e no espectro vibracional experimental a análise é feita no estado sólido, levando em consideração interações intermoleculares que acontecem nas amostras estudadas. O fato do conjunto de funções de base 6-311G apresentar o melhor FTIR teórico em comparação com o experimental pode ser atribuído, ao método apresentar o menor mínimo de energia para as estruturas em estudo<sup>[44]</sup>.



**Figura 18.** Espectro FTIR experimental e teórico do Los.



**Figura 19.** Espectro FTIR experimental e teórico do HLos

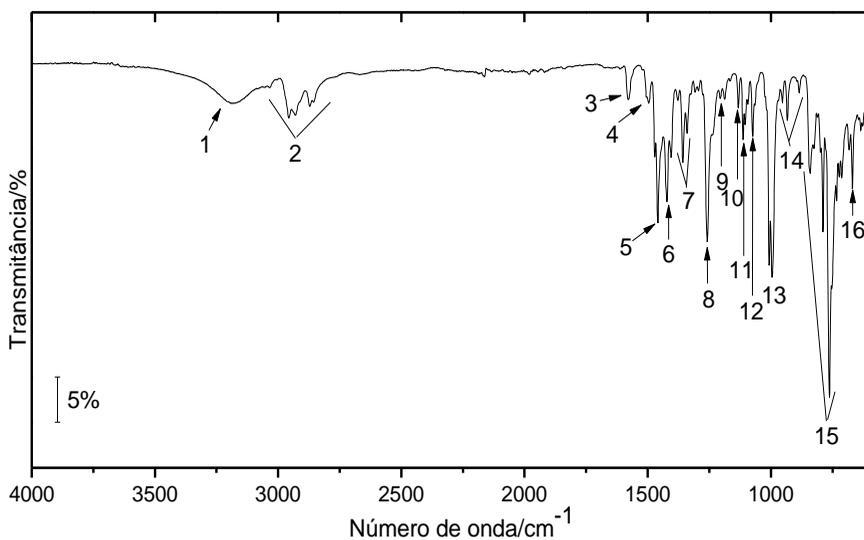
Observando as Figuras 18 e 19 é possível notar que os espectros teóricos da Los e do HLos são concordantes com os espectros vibracionais de absorção na região do infravermelho experimentais obtidos.

### 5.3 Espectroscopia de absorção na região do infravermelho (FTIR).

#### 5.3.1 Descrição dos principais grupos vibracionais dos compostos

##### 5.3.1.1 Losartana potássico

As principais bandas características dos grupos vibracionais do Los no espectro de FTIR são mostrados na Figura 20, as atribuições sugeridas são apresentadas na tabela 13 em comparação com os dados obtidos no espectro de FTIR teórico e dados que são encontrados na literatura.



**Figura 20.** Espectro na região do infravermelho do losartana potássico

**Tabela 13.** Principais atribuições do espectro de FTIR experimental do Los em comparação com o FTIR teórico e valores encontrados na literatura na faixa espectral de 600 cm<sup>-1</sup> a 4000 cm<sup>-1</sup>

<b>Los</b>				
Legenda	IR Exp.	IR Teór.	Lit.	Atribuições
16	669 <sub>m</sub> 683 <sub>fr</sub>	681 <sub>fr</sub> 686 <sub>fr</sub>	669 <sup>[36]</sup> 690 <sup>[36]</sup>	$\rho\text{CH}_2$ (Isob.) + $\omega\text{CCC}^*$ + $\rho\text{NCN}$ (imid)
15	762 <sub>mf</sub> 789 <sub>f</sub> 841 <sub>m</sub>	746 <sub>f</sub> 751 <sub>f</sub> 764 <sub>f</sub> 775 <sub>f</sub> 777 <sub>f</sub>	700-850 <sup>[24,36,45]</sup>	$\omega\text{CH}^*$ + $\omega\text{NCN}$ + $\omega\text{CCC}$ + $\omega\text{NNN}$ (tetra) + $\nu\text{CCI}$
14	885 <sub>mfr</sub> 933 <sub>fr</sub> 953 <sub>mfr</sub>	836 <sub>mfr</sub> 852 <sub>mfr</sub> 956 <sub>fr</sub>	886 <sup>[24]</sup> 934 953	$\tau\text{CH}_2^*$ + $\tau\text{CH}^*$ + modos vibracionais do anel imidazol
13	995 <sub>mf</sub> 1007 <sub>mf</sub>	1002 <sub>mf</sub>	992 <sup>[45,46]</sup> 1017 <sup>[45,46]</sup>	$\nu\text{CO}$ + $\tau\text{CH}^*$ + $\omega\text{CH}_2^{**}$
12	1074 <sub>m</sub>	1026 <sub>mfr</sub> 1055 <sub>m</sub>	1066 <sup>[36,47]</sup> 1072 <sup>[32]</sup>	$\nu\text{NN}$ (tetr.) + $\nu\text{asNCN}$ (tetr.) + $\delta\text{NNN}$
11	1113 <sub>m</sub>	1087 <sub>m</sub> 1117 <sub>m</sub>	1108 <sup>[32]</sup>	$\nu\text{NN}$ (tetr.) + $\nu\text{NCN}$ (tetr.) + $\delta\text{CH}^*$
10	1132 <sub>fr</sub>	1134 <sub>mfr</sub> 1138 <sub>mfr</sub>	1127	$\omega\text{CH}_2$ (Isob.) + $\delta\text{CH}^*$ + $\nu\text{asNCN}$
9	1188 <sub>mfr</sub> 1206 <sub>mfr</sub>	1151 <sub>mfr</sub> 1178 <sub>mfr</sub> 1195 <sub>fr</sub> 1236 <sub>fr</sub>	1040-1160 <sup>[46,48]</sup> 1266-1342 <sup>[46,48]</sup>	$\nu\text{asNCN}$ (tetr.) + $\nu\text{NN}$ (tetr.) + $\delta\text{CH}^*$
8	1258 <sub>mf</sub>	1261 <sub>m</sub> 1282 <sub>mf</sub>	1220-1400 <sup>[41]</sup>	$\delta\text{OH}$ + $\omega_r\text{CH}_2$ (Isob) + $\nu\text{CN}$ (imid) + $\nu\text{CC}$ (Bif)
7	1340 <sub>m</sub> 1358 <sub>m</sub>	1358 <sub>m</sub> 1378 <sub>mfr</sub> 1382 <sub>f</sub>	1357 <sup>[45]</sup>	$\omega\text{CH}_2$ (Isob) + $\delta\text{CH}_2^{**}$ + $\delta\text{OH}$ + $\delta\text{asNCN}$
6	1422 <sub>f</sub>	1400 <sub>fr</sub> 1403 <sub>mfr</sub> 1435 <sub>mf</sub> 1440 <sub>fr</sub>	1423 <sup>[26,47]</sup>	$\nu\text{CN}$ (imid) + $\text{CC}^*$ + $\beta\text{CH}_2$ + $\delta\text{CH}^*$ + $\delta\text{CCH}$ + $\delta\text{COH}$
5	1459 <sub>f</sub>	1450 <sub>f</sub> 1466 <sub>fr</sub>	1461 <sup>[36,46]</sup>	$\nu\text{NCN}$ (tret) + $\nu\text{CN}$ (Imid) + $\nu\text{CC}^*$ + $\delta\text{CH}^*$
4	1496 <sub>fr</sub>	1486 <sub>m</sub> 1529 <sub>fr</sub>	1475-1600 <sup>[45]</sup>	$\nu\text{CCN}$ (Imid) + $\nu\text{CC}^*$

**Tabela 13, Cont..**

3	1579 <sub>m</sub>	1586 <sub>m</sub>	1574 <sup>[36]</sup>	vCC + vCN (Imid)
2	2871 <sub>m</sub>	3001 <sub>f</sub>	2840-3000 <sup>[45,46]</sup>	vCH <sub>3</sub> + vCH <sub>2</sub>
	2930 <sub>m</sub>	3020 <sub>f</sub>	2840-3000 <sup>[45,46]</sup>	v <sub>as</sub> CH <sub>3</sub> + v <sub>as</sub> CH <sub>2</sub>
	2956 <sub>m</sub>	3086 <sub>f</sub>	2840-3000 <sup>[45,46]</sup>	vCH <sub>3</sub>
	3035 <sub>fr</sub>	3170 <sub>m</sub> 3181 <sub>f</sub>	3010-3050 <sup>[45,46]</sup>	vCH*
1	3187 <sub>m</sub>	3742 <sub>f</sub>	3200 <sup>[45,46]</sup>	vOH com interação de hidrogênio no estado sólido

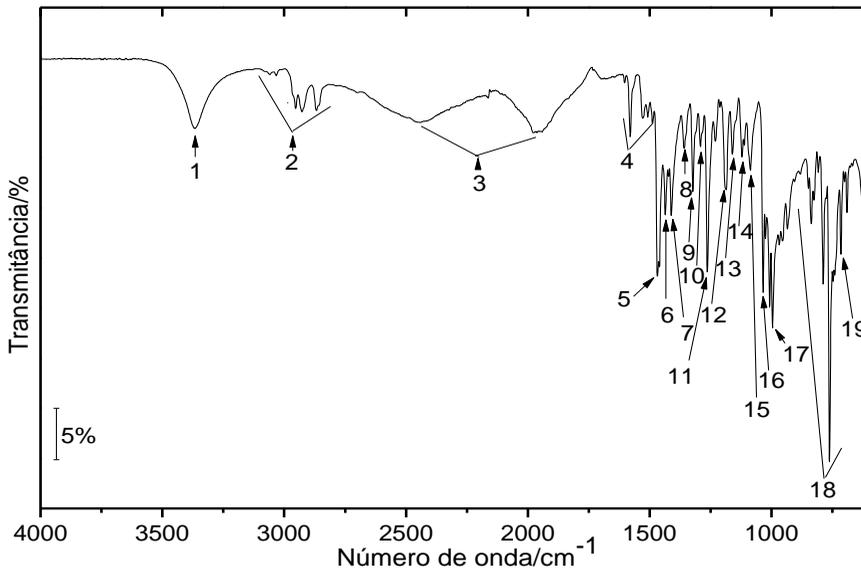
<sup>a</sup>mf=muito forte; f=forte, m=médio; fr=fraco. \* = Anel Bifenil, \*\* = ligado ao anel imidazol  
v= estiramento; v<sub>as</sub>=estiramento assimétrico; v=estiramento simétrico; δ=deformação angular no plano; δ<sub>out</sub>=deformação angular fora do plano ρ = deformação angular tipo "rock"; τ = deformação angular tipo "twist", ω = deformação angular tipo "wagging", β = deformação angular do tipo "scissoring"

Com auxílio da modelagem molecular e dados encontrados na literatura, foi possível realizar atribuições das vibrações moleculares do Los no espectro de FTIR, ver Figura 20 e Tabela 13. Os modos vibracionais referentes ao anel tetrazol estão principalmente representados pelas bandas de intensidade fraca e média de estiramento N-N, N-C-N, e deformação angular N-N-N em 1074 e 1113 cm<sup>-1</sup><sup>[26,49]</sup>. Apesar de Mirza e colaboradores (2012) indicarem que as bandas em 995 e 1007 cm<sup>-1</sup> são atribuídas ao anel tetrazol<sup>[25]</sup>, a banda forte em 1007 cm<sup>-1</sup> é característica de estiramento C-O de álcoois primários ligados a uma estrutura cíclica com carbono adjacente insaturado (anel imidazol), onde os resultados de modelagem molecular obtidos e dados descritos na literatura corroboram a respectiva atribuição<sup>[41,42]</sup>. A banda referente ao estiramento O-H aparece em 3187 cm<sup>-1</sup> a qual é atribuída pelas interações de hidrogênio formadas entre moléculas do Los no estado sólido<sup>[45,46,49]</sup>.

Na região que compreende os modos vibracionais de deformação angular para fora do plano das ligações C-H, C-C-C, N-N-N dos anéis aromáticos é possível notar uma banda muito forte em 762 cm<sup>-1</sup> e bandas de intensidade moderada em 789 e 841 cm<sup>-1</sup>, respectivamente. Bandas em 1459, 1422 e 1405 cm<sup>-1</sup> são atribuídos aos modos vibracionais dos anéis e deformações angulares do CH<sub>2</sub>, conforme mostrado na Tabela 13.

### 5.3.1.2 Losartana ácida

As principais bandas de absorção do HLos são indicados na Figura 21, as atribuições sugeridas são apresentadas na Tabela 14 em comparação com os dados obtidos no espectro de FTIR teórico e dados encontrados na literatura.



**Figura 21.** Espectro na região do infravermelho do HLos

**Tabela 14.** Principais atribuições do espectro de FTIR experimental do HLos em comparação com o FTIR teórico e valores encontrados na literatura na faixa espectral de 600cm<sup>-1</sup> a 4000 cm<sup>-1</sup>

<b>HLos</b>				
Legenda	IR Exp.	IR Teór.	Lit.	Atribuições
19	715 <sub>m</sub>	728 <sub>m</sub>	715 <sup>[50]</sup>	$\delta_{\text{out}}\text{NH}$
18	762 <sub>mf</sub>	769 <sub>mf</sub>	750-850 <sup>[24]</sup>	$\omega\text{CH}^* + \omega\text{NCN} + \omega\text{CCC} + \nu\text{CCI}$
	787 <sub>m</sub> 837 <sub>m</sub>	788 <sub>mf</sub> 805 <sub>fr</sub> 854 <sub>f</sub>		
17	995 <sub>mf</sub>	968 <sub>m</sub>	992 <sup>[45,46]</sup>	$\omega\text{CCC}^* + \delta_{\text{out}}\text{CH}^*$
	1007 <sub>mf</sub>	977 <sub>mf</sub> 998 <sub>f</sub>	1017 <sup>[45,46]</sup>	$\nu\text{CO}/\nu\text{CO} + \omega\text{CCC}^* + \delta_{\text{out}}\text{CH}^*$
16	1034 <sub>mf</sub>	1039 <sub>f</sub>	1015 <sup>[47]</sup>	$\delta\text{NNN} + \nu\text{NN} + \nu_{\text{as}}\text{NCN} + \text{resp. anel bifenil}$
15	1086 <sub>m</sub>	1104 <sub>m</sub>	1087 <sup>[26]</sup>	$\nu\text{NN} + \delta\text{CH}^* + \delta\text{NH}$
14	1121 <sub>m</sub>	1118 <sub>f</sub>	1117 <sup>[26,48,49]</sup>	$\delta\text{NNN} + \nu\text{NCN}$
13	1160 <sub>m</sub>	1147 <sub>mfr</sub>	1040-1160 <sup>[45,48]</sup>	$\delta\text{CH}^* + \nu\text{CN} + \delta\text{NNN}$
12	1186 <sub>f</sub>	1201 <sub>f</sub>	1040-1160/ 1350 <sup>[45-49]</sup>	$\nu\text{CNN} (\text{tetr.}) + \nu\text{NN} (\text{tetr.}) + \delta\text{NNH} + \delta\text{CH}^*$
11	1263 <sub>f</sub>	1273 <sub>f</sub>	1260 <sup>[45,46,25]</sup>	$\delta\text{OH} + \omega\text{CH}_2 (\text{Isob}) + \nu\text{CN} (\text{imid}) + \nu\text{CC} (\text{Bif})$
10	1291 <sub>fr</sub>	1315 <sub>fr</sub>	1262 <sup>[47]</sup> 1282 <sup>[51]</sup>	$\delta\text{NH} + \nu\text{CC} (\text{isob}) + \nu_{\text{as}}\text{NCN} (\text{tetr.}) + \nu\text{NNN}$
9	1322 <sub>m</sub>	1338 <sub>m</sub>	1311 <sup>[51,52]</sup>	$\delta\text{NH} + \delta\text{NNN} + \nu_{\text{as}}\text{NCN} (\text{tetr.}) + \delta\text{CH}^*$
8	1358 <sub>fr</sub>	1357 <sub>fr</sub>	1357 <sup>[24]</sup>	$\omega\text{CH}_2 (\text{Isob}) + \omega\text{CH}_2 + \delta\text{OH} + \delta_{\text{as}}\text{NCN}$
7	1411 <sub>f</sub>	1411 <sub>m</sub>	1412 <sup>[26]</sup>	$\nu\text{CN} + \delta\text{CH}_2 + \delta\text{OH}$
6	1436 <sub>f</sub>	1440 <sub>m</sub>	1434 <sup>[25,26]</sup>	$\delta\text{NH} + \nu\text{CC}^* + \tau\text{CH}_2 + \delta\text{CH}^*$

**Tabela 14, Cont..**

5	1468 <sub>mf</sub>	1447 <sub>f</sub>	1461 <sup>[36]</sup> 1300-1600 <sup>[45]</sup>	$\nu\text{NCN} + \nu\text{CN}(\text{imid}) +$ $\delta\text{CH}^* + \omega\text{CH}_2 + \delta\text{NH}(\text{tetr.})$
	1488 <sub>fr</sub>	1486 <sub>m</sub>	1496 <sup>[36]</sup>	$\delta\text{sCH}_2 + \omega\text{CH}^* + \nu\text{CC}^*$
	1508 <sub>fr</sub>	1500 <sub>fr</sub>	1548 <sup>[47]</sup>	$\delta\text{NH}(\text{tetr.})$
4	1530 <sub>fr</sub>	1527 <sub>m</sub>	1574 <sup>[36]</sup>	$\nu\text{CC}^*(\text{imid}) + \nu\text{CN}(\text{imid})$
	1579 <sub>m</sub>	1580 <sub>m</sub>		$\nu\text{CN}(\text{imid}) + \nu\text{CC}(\text{imid})$
3	1977 <sub>f</sub>	n. o.	1900-2500 <sup>[47]</sup>	Interações de hidrogênio do NH-O e NH-N no estado sólido
	2442 <sub>f</sub>	n. o.		
2	2867 <sub>m</sub>	3021 <sub>f</sub>	2840-3000 <sup>[45,46]</sup>	$\nu\text{CH}_3$
	2927 <sub>m</sub>	3029 <sub>mf</sub>	2840-3000 <sup>[45,46]</sup>	$\nu_{\text{as}}\text{CH}_2$
	2952 <sub>m</sub>	3020 <sub>f</sub>	2840-3000 <sup>[45,46]</sup>	$\nu_{\text{as}}\text{CH}_3$
	3032 <sub>mfr</sub>	3154 <sub>m</sub>	3010-3050 <sup>[45,46]</sup>	$\nu\text{CH}^*$
1	3366 <sub>f</sub>	3635 <sub>mf</sub>	3374 <sup>[26]</sup>	$\nu\text{NH}$

<sup>a</sup>mf=muito forte; f=forte, m=médio; fr=fraco. \* = Anel Bifenil, \*\* = ligado ao anel imidazol  
 $\nu$ = estiramento;  $\nu_{\text{as}}$ =estiramento assimétrico;  $\nu$ =estiramento simétrico;  $\delta$ =deformação angular no plano;  $\delta_{\text{out}}$ =deformação angular fora do plano  $\rho$  = deformação angular tipo "rock";  $\tau$  = deformação angular tipo "twist",  $\omega$  = deformação angular tipo "wagging",  $\beta$  = deformação angular do tipo "scissoring"

Nota-se através da análise comparativa entre os espectros de FTIR do Los e HLos que a ligação de um átomo de maior massa e o forte caráter iônico, do íon potássio, fez com que modos vibracionais característicos do anel tetrazol, que são observados no espectros de FTIR do HLos, sejam restringidos e não apareçam no espectro de FTIR do Los. A banda referente ao estiramento C-O no espectro de FTIR do HLos com número de onda igual ao observado no espectro de FTIR do Los, pode ser uma consequência das interações de hidrogênio NH-O que ocasiona um deslocamento hipsocrômico.

Outras diferenças observadas são referentes as vibrações N-H do tetrazol, e O-H das hidroxilas, apresentando deslocamentos e bandas de diferentes intensidades relativas no espectro FTIR do H-Los.

### 5.3.1.3 Compostos sintetizados

A investigação espectroscópica dos compostos sintetizados foi realizada principalmente na faixa entre 700 – 1500  $\text{cm}^{-1}$ , devido está faixa compreender principalmente aos modos vibracionais dos possíveis sítios de ligação. Os dados espectroscópicos do Los, HLos e dos compostos metálicos bivalentes com losartana são apresentados na Tabela 15.

**Tabela 15.** Dados espectroscópicos da forma ácida do losartana, losartana potássico e dos compostos metálicos bivalentes de losartana com Co (II), Mn (II), Zn (II), Fe (II) e Ni (II).

Composto	A( $\text{cm}^{-1}$ )	B( $\text{cm}^{-1}$ )	C( $\text{cm}^{-1}$ )	D( $\text{cm}^{-1}$ )	E( $\text{cm}^{-1}$ )	F( $\text{cm}^{-1}$ )	G( $\text{cm}^{-1}$ )	H( $\text{cm}^{-1}$ )	I( $\text{cm}^{-1}$ )	J( $\text{cm}^{-1}$ )
HLos	3366	1468	1436	1358	1263	1121	1086	1007	837	715
KLos	-	1459	1422	1358	1258	1113	1074	1007	841	-
MnLos <sub>2</sub> ·4H <sub>2</sub> O	-	1457	1425	1357	1259	1111	1077	1013	843	-
FeLos <sub>2</sub> ·2,5H <sub>2</sub> O	-	1460	1425	1353	1255	1105	1074	1006	822	-
CoLos <sub>2</sub> ·3H <sub>2</sub> O	-	1460	1425	1356	1255	1104	1073	1006	823	-
NiLos <sub>2</sub> ·2,5H <sub>2</sub> O	-	1460	1423	1356	1254	1103	1071	1006	824	-
ZnLos <sub>2</sub> ·H <sub>2</sub> O	-	1461	1427	1353	1257	1095	1073	1006	824	-

A =  $\nu\text{NH}$  (ácido)

C =  $\nu\text{CN}(\text{imid}) + \nu\text{CC} + \delta_{\text{out}}\text{CH}_2 + \delta\text{CH} + \delta\text{CCH} + \delta\text{COH}$

E =  $\delta\text{OH} + \omega_1\text{CH}_2$  (Isob) +  $\nu\text{CN}$  (imid) +  $\nu\text{CC}$  (Bif)

G =  $\nu\text{NN}$  (tetr.) +  $\nu_{\text{as}}\text{NCN}$  (tetr.) +  $\delta\text{NNN}$

I =  $\omega\text{CH} + \omega\text{NCN} + \omega\text{CCC} + \omega\text{NNN}$

B =  $\nu\text{CC} + \nu\text{CN}$  (imid) +  $\nu\text{NCN}$  (tetra) e + ( $\delta\text{NH}$  (tret) para o ácido)

D =  $\omega\text{CH}_2$  (Isob) +  $\omega\text{CH}_2 + \delta\text{OH} + \delta_{\text{as}}\text{NCN}$

F =  $\nu\text{NN}$  (tetr.) +  $\nu\text{NCN}$  (tetr.) +  $\delta\text{CH}^*$ ;

H =  $\nu\text{CO} + \rho\text{CH}_2$ ;

J =  $\delta_{\text{out}}\text{NH}$

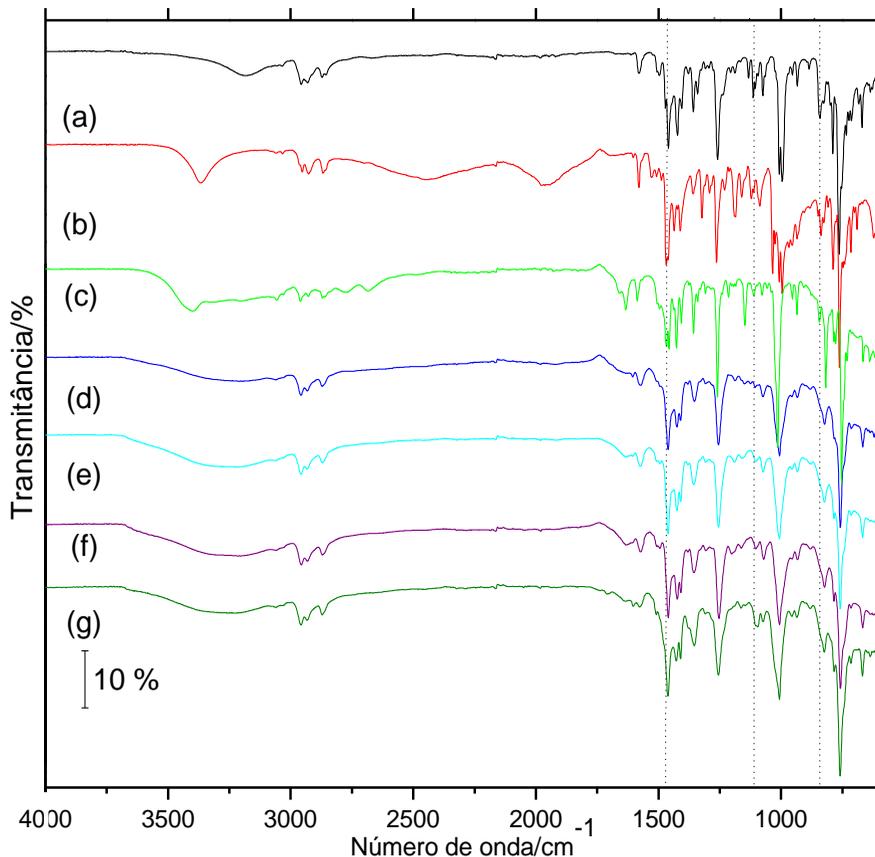
Os números de onda indicando as bandas referentes aos principais modos vibracionais dos compostos de Zn (II), Co (II), Ni (II), Fe (II) e Mn (II) em comparação ao Los e HLos são apresentados na Figura 22 e Tabela 15.

Para todos os compostos metálicos sintetizados, foi observado uma diminuição na intensidade das bandas referentes aos modos vibracionais do anel tetrazol. Com exceção do composto de manganês, foi possível observar também uma redução no número de onda (deslocamento hipsocrômico) em que aparecem as bandas em  $1113\text{ cm}^{-1}$ , (anel tetrazol) e  $841\text{ cm}^{-1}$ , (deformação angular dos anéis bifenil e tetrazol), além do desaparecimento da banda em  $1132\text{ cm}^{-1}$ . Informações que sugerem a interação do grupo tetrazol do Los com os respectivos cátions.

Valores de números de ondas, também importantes na investigação da interação metal-ligante são referentes aos modos vibracionais de estiramento ( $3366\text{ cm}^{-1}$ ), e deformação angular ( $715\text{ cm}^{-1}$ ) N-H os quais são observados apenas no HLos. As Bandas em que aparecem as vibrações do grupo hidroxila em  $1007\text{ cm}^{-1}$ ,  $1422\text{ cm}^{-1}$ ,  $1358\text{ cm}^{-1}$  e  $1258\text{ cm}^{-1}$  nos compostos de Zn (II), Co (II), Ni (II), Fe (II) e Mn (II) quando comparados ao Los, apresentaram, praticamente os mesmos números de onda, conforme Figura 28 e Tabela 15. Esta última informação é uma indicativa que o oxigênio da hidroxila também participa da interação metal-ligante, em concordância com a literatura<sup>[23,28]</sup>.

A diferença entre o perfil do espectro de FTIR, ver Figura 22, do MnLos<sub>2</sub>·4H<sub>2</sub>O em relação aos demais compostos formados, e a sua maior semelhança ao espectro de FTIR do losartana potássico pode ser explicado levando em consideração os conceitos de ácidos e bases de Pearson. O manganês assim como o potássio é um ácido duro, enquanto os demais metais são ácidos de dureza moderada. Portanto, o manganês tende a ter maior interação com o nitrogênio do anel tetrazol, que é uma base dura. Assim a interação entre o anel tetrazol e o manganês tem maior caráter iônico em relação aos demais compostos.

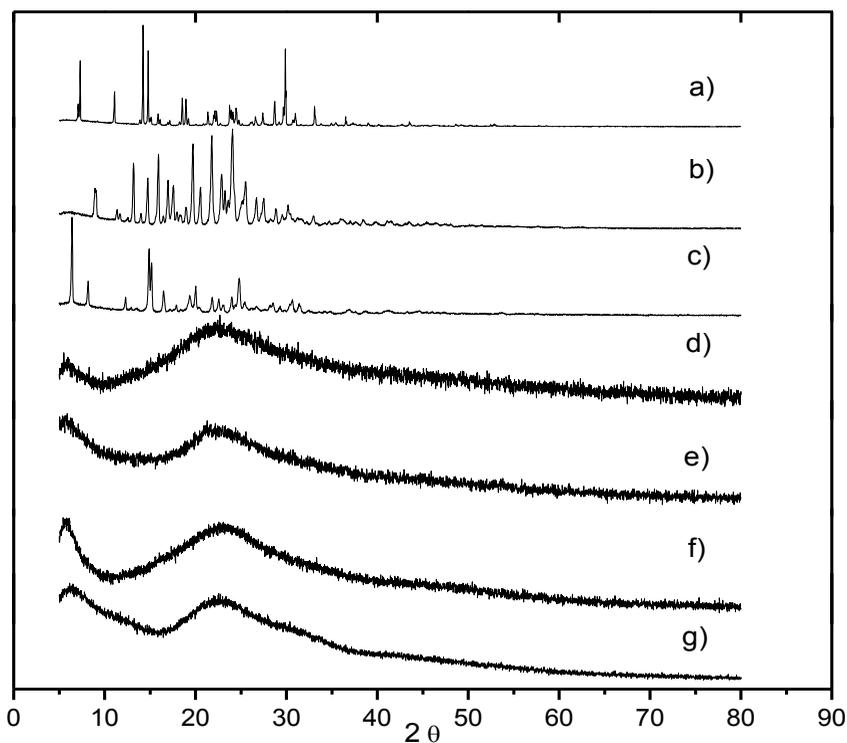
Com base nos resultados obtidos na análise comparativa entre espectros de FTIR dos losartanatos de Mn (II), Fe (II), Co (II), Ni(II) e Zn (II) com os espectros de FTIR do Los e HLos podemos sugerir que o ligante Los interage com os íons metálicos bivalentes através do anel tetrazol e da hidroxila.



**Figura 22.** Espectro de absorção na região do infravermelho do (a) Los, (b) HLos e dos compostos de losartana com os íons bivalentes (c) Mn (II), (d) Fe (II), (e) Ni (II), (f) Zn (II) e (g) Co (II)

## 5.4 Difração de raios X

Os difratogramas de raios X do Los, HLos e dos losartanatos de Co (II), Ni (II), Mn (II), Zn (II) e Fe (II) são mostrados na Figura 23. Pode-se observar que dos compostos metálicos de losartana sintetizados apenas o  $\text{MnLos}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$  possui estrutura cristalina, assim como seus precursores Los e HLos. Enquanto os demais compostos se apresentam na forma não-cristalina.

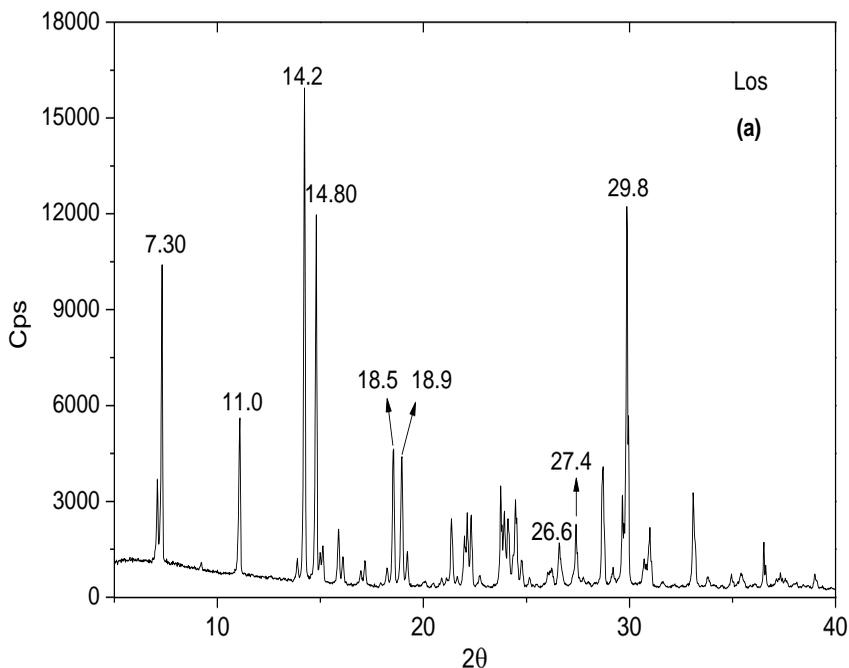


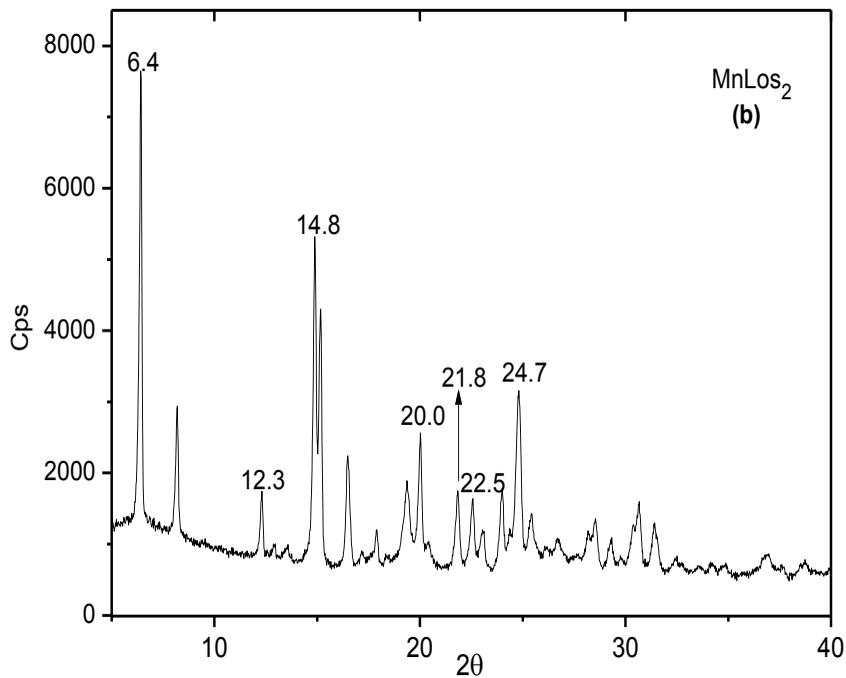
**Figura 23.** Difratogramas de raios X do (a) Los, (b) HLos e dos losartanatos de (c) Mn (II), (d) Co (II), (e) Fe (II), (f) Ni (II) e (g) Zn (II)

Partindo do sugerido por Lei-Shu Wu et al. (1993), Raghavan et al. (1993), Reddy et al. (2004), Dolitzky et al. (2004) e Kumar et al. (2006) foi possível classificar o Los e o composto do  $\text{MnLos}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$  como tendo

estruturas cristalinas similares aos polimorfo I, II, III, IV ou V, ver Figura 24 (a, b). Pode-se afirmar que o Los utilizada se encontra na forma polimórfica I devido ao aparecimento do respectivo pico em  $11^\circ$ . Para o  $\text{MnLos}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$  a existência dos picos em  $6,4^\circ$ ,  $12,3^\circ$ ,  $14,8^\circ$ ,  $20,0^\circ$ ,  $21,8^\circ$ ,  $22,5^\circ$  e  $24,7^\circ$  sugere uma mistura de estruturas cristalinas similares as formas polimórficas II e V<sup>[24,29-32]</sup>.

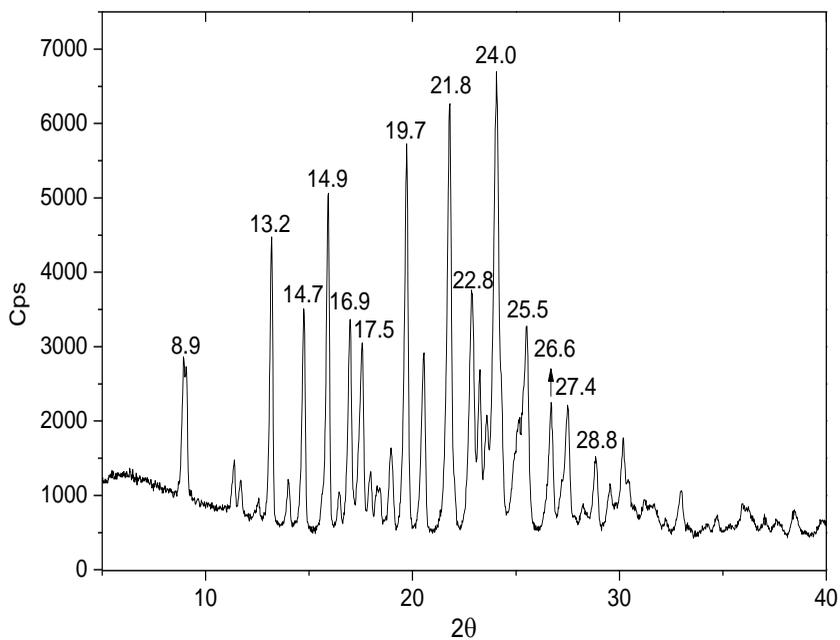
Outro fenômeno a ser destacado é o deslocamento nos valores de  $2\theta$  no difratograma de DRX do  $\text{MnLos}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ , quando comparado ao Los. Tais deslocamentos são característicos no aumento das ligações, sugerindo a diminuição do caráter iônico do grupo tetrazol no composto de Mn(II). Fato no qual pode ser o responsável pela menor estabilidade térmica do  $\text{MnLos}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$  em relação ao Los.





**Figura 24.** Difratogramas de raios X do (a) Los e (b) MnLos<sub>2</sub>·4H<sub>2</sub>O

O HLos possui picos característicos próprios que são apresentados na Figura 25, que não possibilitam caracteriza-lo ou diferenciá-la como polimorfo I, II, III, IV e V.



**Figura 25.** Difratoograma de raios X do HLos

## 5.5 Avaliação do potencial antioxidante

Os valores de porcentagem de inibição do radical DPPH pelos compostos sintetizados são apresentados na Tabela 16. Foi observado que os compostos preparados, com exceção do composto de zinco, apresentaram maior potencial de inibição do radical DPPH que o precursor Los quando testados em excesso.

O composto de manganês e o HLos apresentaram a  $200,00 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$  um potencial antioxidante moderado quando comparados com o Los. A presença do hidrogênio ácido (amina) na molécula de HLos pode ser o responsável pelo seu melhor desempenho frente a inibição do radical DPPH. O caráter ácido lhe confere a característica de um bom agente redutor.

A maior atividade antioxidante do  $\text{MnLos}_2\cdot 4\text{H}_2\text{O}$  pode estar relacionado à duas hipóteses: 1) menor interação do íon metálico com a hidroxila, favorecendo a interação des grupo com o DPPH; 2) a sua estrutura cristalina, contendo orientação não preferencial do composto, lhe permite uma maior interação com o radical DPPH.

Os compostos de ferro, cobalto e níquel a  $200,00 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$  apresentaram um potencial antioxidante ligeiramente maior em relação ao Los, enquanto o composto de zinco apresentou um potencial antioxidante inferior mesmo quando testado a  $200 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ . Estas variações podem ocorrer devido as diferentes formas de organização, nos compostos não cristalinos estudados.

Em  $50,00 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$  o composto de zinco praticamente não apresentou potencial antioxidante. A capacidade de inibição do radical DPPH pelo Los do ponto de vista qualitativo, foi similar ao resultado descrito na literatura quando o teste foi realizado utilizando ABTS<sup>[22]</sup>.

Outra característica do Los e que mesmo quando testada em  $50 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$  o potencial antioxidante se mantém o mesmo, mostrando assim que a porcentagem de inibição não depende da concentração utilizada, sugerindo a análise de uma outra variável, tal como cinética de reação.

**Tabela 16.** Potencial antioxidante analisado a partir do método do DPPH.

Composto	Potencial antioxidante em porcentagem (%) após 30 minutos			
	200,00 $\mu\text{g mL}^{-1}$	150,00 $\mu\text{g mL}^{-1}$	100,00 $\mu\text{g mL}^{-1}$	50,00 $\mu\text{g mL}^{-1}$
Los	5,86 ( $\pm 0,25$ )	5,86 ( $\pm 0,25$ )	5,86 ( $\pm 0,25$ )	5,86 ( $\pm 0,25$ )
HLos	21,53 ( $\pm 2,06$ )	18,53 ( $\pm 1,25$ )	13,77 ( $\pm 1,25$ )	10,46 ( $\pm 1,79$ )
MnLos <sub>2</sub> ·4H <sub>2</sub> O	26,94 ( $\pm 3,36$ )	18,06 ( $\pm 3,18$ )	12,08 ( $\pm 1,10$ )	1,39 ( $\pm 0,48$ )
FeLos <sub>2</sub> ·2,5H <sub>2</sub> O	10,62 ( $\pm 0,77$ )	8,27 ( $\pm 0,93$ )	6,30 ( $\pm 0,37$ )	4,07 ( $\pm 0,64$ )
CoLos <sub>2</sub> ·3H <sub>2</sub> O	9,63 ( $\pm 1,28$ )	6,04 ( $\pm 1,19$ )	4,70 ( $\pm 0,43$ )	3,95 ( $\pm 0,57$ )
NiLos <sub>2</sub> ·2,5H <sub>2</sub> O	7,32 ( $\pm 0,27$ )	2,49 ( $\pm 0,27$ )	2,33 ( $\pm 0,46$ )	2,04 ( $\pm 0,67$ )
ZnLos <sub>2</sub> ·H <sub>2</sub> O	5,00 ( $\pm 0,72$ )	4,58 ( $\pm 0,72$ )	2,63 ( $\pm 0,64$ )	0,13 ( $\pm 0,24$ )

## 6 CONCLUSÃO

De posse dos dados obtidos pelas curvas TG foi possível estabelecer as seguintes estequiometrias para os compostos sintetizados:  $\text{ZnLos}_2\cdot\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{MnLos}_2\cdot 4\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{CoLos}_2\cdot 3\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{NiLos}_2\cdot 2,5\text{H}_2\text{O}$  e  $\text{FeLos}_2\cdot 2,5\text{H}_2\text{O}$ . O estudo termoanalítico por TG-DSC, TG-DTG e TG/DSC-FTIR possibilitou avaliar e obter informações inéditas sobre o comportamento térmico dos compostos em atmosfera inerte e oxidativa. Foi possível avaliar o grau de hidratação, fórmula mínima e os gases liberados durante o processo de decomposição térmica dos compostos em ambas as atmosferas.

Os dados espectroscópicos experimentais e teóricos permitiram sugerir a interpretação dos espectros de FTIR e indicar que a interação entre os íons metálicos e o ligante Los está acontecendo através do anel tetrazol e do grupo hidroxila, bem como a conformação mais estável para o ligante na forma de sal e ácido.

Os difratogramas de raios X mostraram que apenas o  $\text{MnLos}_2\cdot 4\text{H}_2\text{O}$ , assim como seus precursores Los, HLos apresentaram estrutura cristalina. Possibilitou avaliar o polimorfismo do Los, confirmando que o Los utilizada no presente estudo se trata da forma I e sugerindo que o composto de manganês é uma mistura de estruturas cristalinas similares as formas enantioméricas I e IV, bem como mostrar que os compostos de zinco, cobalto, ferro e níquel são amorfos.

As análises de potencial antioxidante do Los, HLos e dos compostos de Los com manganês, cobalto, níquel, zinco e ferro pelo método do DPPH mostraram que os compostos sintetizados com exceção do zinco, apresentaram, mesmo que pequena, uma maior capacidade de inibição do radical quando testados a  $200,00 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$  em relação a Los. Sendo o HLos e o composto de manganês os que apresentaram maior porcentagem de inibição.

O Los associado ao manganês indica maior potencial a ação farmacológica, podendo ser melhor investigado como um futuro fármaco em apresentar ação antimicrobiana, antifúngica e antitumorais. Assim como

despertar para a nocividade dos gases liberados durante a incineração de fármacos, prática atualmente utilizada no descarte destes materiais.

## 7 REFERÊNCIAS

- [1] SIQUEIRA, A. B. **Síntese, caracterização e estudo do comportamento térmico dos 2-metoxibenzoatos de lantanídeos no estado sólido**. 2008. 124f. Tese (Doutorado em Química) – Instituto de Química da Universidade Estadual Paulista, Araraquara – SP, 2008.
- [2] IONASHIRO, E. Y. **Síntese, caracterização e estudo termoanalítico dos 2-metoxibenzalpiruvatos de lantanídios (III), exceto Promécio, e de Ítrio (III) do estado sólido**. 2006. 110f. Tese (Doutorado em Química) – Instituto de Química da Universidade Estadual Paulista, Araraquara – SP, 2006.
- [3] RODRIGUES, E. C.; SIQUEIRA, A. B.; IONASHIRO, E. Y.; BANNACH, G. and IONASHIRO, M. Synthesis, characterization and thermal behavior of solid 4- methoxybenzoates of heavier trivalent lanthanides. **Termochimica Acta**, v. 451, p. 149 – 155, 2006.
- [4] CARVALHO, C. T.; SIQUEIRA, A. B.; IONASHIRO, E. Y.; PIVATTO, M.; IONASHIRO, M. Synthesis and characterization of solid 2-methoxycinnamylidenepyruvic acid. **Eclética Química**, v. 33, p. 61 – 68, 2008.
- [5] LOCATELLI, J. R.; SIQUEIRA, A. B.; CARVALHO, C. T.; IONASHIRO, M. Thermal decomposition of solid state compounds of lanthanide and yttrium benzoates in CO<sub>2</sub> atmosphere. **Eclética Química**, v. 33, p. 43 – 48, 2008.
- [6] CARVALHO, C. T.; SIQUEIRA, A. B.; TREU-FILHO, O.; IONASHIRO, E. Y.; IONASHIRO, M. Synthesis, Characterization and thermal behavior of solid 2-methoxycinnamylidenepyruvate of light trivalent lanthanides. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 20, p. 1 – 7, 2009.

[7] AMBROZINI, B.; DAMETTO, P. R.; SIQUEIRA, A. B.; CARVALHO C. T.; IONASHIRO, M. Synthesis, characterization and thermal behavior on solid tartrates of light trivalente lanthanides. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**. Doi:10.1007/s10973-009-0329-4. 2009.

[8] SIQUEIRA, A. B.; CARVALHO, C. T.; RODRIGUES, E. C.; IONASHIRO, E. Y.; BANNACH, G.; IONASHIRO, M. Synthesis, characterization and behavior of heavy lanthanide and yttrium pyruvates in the solid state. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**. Calorim. Doi: 10.1007/s10973-009-0537-y. 2009.

[9] DAMETTO, P. R.; AMBROZINI, B.; SIQUEIRA, A. B.; CARVALHO, C. T.; IONASHIRO, M. Synthesis, characterization and thermal behavior of solid-state compounds of europium(III) and gadolinium(III) 3-methoxybenzoate. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**. Doi: 10.1007/s10973-009-0281-3. 2009.

[10] RODRIGUES, E. C.; CARVALHO, C. T.; SIQUEIRA, A. B.; BANNACH, G.; IONASHIRO, M. Synthesis, characterization and thermal behavior on solid tartrates of some bivalent metal ions. **Thermochemica Acta**. Doi: 10.1016/j.tca.2009.07.015. 2009

[11] CAIRES, F. J.; LIMA, L. S.; CARVALHO, C. T.; IONASHIRO, M. Thermal behavior of succinic acid, sodium succinate and its compounds with some bivalent transition metal ions. **Thermochemica Acta**. v. 500, p. 6 – 12, 2010.

[12] CAIRES, F. J.; LIMA, L. S.; CARVALHO, C. T.; GIAGIO, R. J.; IONASHIRO, M. Thermal behavior of malonic acid, sodium malonate and its compounds with some bivalente transition metal ions. **Thermochemica Acta**. v. 497, p. 35 – 40, 2010.

[13] LIMA, L. S.; CAIRES, F. J.; CARVALHO, C. T.; SIQUEIRA, A. B.; IONASHIRO, M. Synthesis, characterization and thermal behavior of solid-state compounds of light trivalent lanthanide succinates. **Thermochimica Acta**. v. 501, p. 50 – 54, 2010.

[14] KASHAR, T. I. Thermal studies of acetylacetonato aniline acetohydrazone and complexes with divalent ions of Mn, Co, Ni and Cu. **Thermochimica Acta**. v. 507 – 508, p. 66 – 70, 2010.

[15] WANG, J.; MENG, F.; XU, S.; LIU, X.; ZHANG, J. Preparation, luminescence and thermal properties of lanthanide complexes with 2-chloro-4-fluorobenzoic acid. **Thermochimica Acta**. v. 521, p. 2 – 8, 2011.

[16] WANG, J.; REN, N.; MENG, F.; ZHANG, J. Preparation and thermal properties of lanthanide complexes with 2,3-dichlorobenzoic acid and 1,10-phenanthroline. **Thermochimica Acta**. v. 512, p. 118 – 123, 2011.

[17] KOVALA-DEMERTZI, D.; HADJIPAVLOU-LITINA, D.; STANINSKA, M.; PRIMIKIRI, A.; KOTOGLOU, C.; DEMERTZIS, M. A. Anti-oxidant, in vitro, in vivo anti-inflammatory activity and antiproliferative activity of mefenamic acid and its metal complexes with manganese (II), cobalt (II), nickel (II), copper (II) and zinc (II). **Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry**. v. 24, n. 3, 742-752, 2009.

[18] RABEL, S. R.; JONA, J. A.; MAURIN, M. B.; Applications of modulated differential scanning calorimetry in preformulation studies. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, Anal. 21, 339-345, USA, 1999.

[19] Farmacopeia Brasileira, V ed; Vol. II.; Elaboração e edição: **AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA**, Brasil, 2010

[20] KHAIRNAR, A. K.; BAVISKAR, D. T.; JAIN, D. K.; Angiotensin II receptor blockers: An overview. **International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences**, Vol. 4, Suppl. 3, 50-56, 2012

[21] DENADAI, A. M. L.; OLIVEIRA, A. M.; DANIEL, I. M. P.; CARNEIRO, L. A.; RIBEIRO, K. C.; BERALDO, H. DE O.; COSTA, K. J. R.; CUNHA, V. C.; CORTES, M. E.; SINISTERRA, R. D. Chlorhexidine/losartan ionic pair binding and its nanoprecipitation: physico-chemical characterisation and antimicrobial activity, **Supramolecular Chemistry**, Vol. 24, 204-212, 2012

[22] GARCIA, G.; PUYOL-RODRIGUEZ, M.; ALAJARÍN, R.; SERRANO, I.; ALONSO-SÁNCHEZ, P.; GRIERA, MERCEDES.; VAQUERO, J. J.; PUYOL-RODRIGUEZ, D.; BUILLA-ÁLVAREZ, J.; DÍEZ-MARQUES, M. L. Losartan-Antioxidant Hybrids: Novel Molecules for the prevention of hypertension-induced cardiovascular damage. **Journal of Medicinal Chemistry**, Vol. 52, p. 7220-7227, 2009, DOI: 10.1021/jm9003957.

[23] NASCIMENTO, L. O.; GOULART, P. P.; CORREA, J. L.; ABRISHAMKAR, A.; DA SILVA, J. G.; MANGRICH, A. S.; FRANÇA, A. A.; DENADAI, A. M. L. Molecular and supramolecular characterization of Ni(II)/losartan hydrophobic nanoprecipitate. **Journal of Molecular Structure**. vol. 1014, p. 224-230, 2014.

[24] RAGHAVAN, K.; DWIVEDI, A.; JR. CAMPBELL, G. C.; JOHNSTON, R.; LEVORSE, D.; MCCAULEY, J.; HUSSAIN, M.; A spectroscopic investigation of losartan polymorphs. **Pharmaceutical Research**, Vol. 10, nº 6, p. 900-903, (1993).

[25] MIRZA, A. Z.; ARAYANE, M. S.; SULTANA, N.; QURSHI, F.; Spectroscopic study to characterize in vitro interaction of losartan with

gluclidone and pioglitazone. **Medicinal Chemistry Research**. Vol. 22, p. 351-359, 2013.

[26] ETCHEVERRY, S. B.; FERRER, E. G.; NASO, L.; BARRIO, D. A.; LEZAMA, L.; ROJO, T.; WILLIAMS, P. A. M. Losartan and its interaction with cooper(II): Biological effects. **Bioorganic & Medicinal Chemistr**, Vol. 15, 6418-6424, 2007

[27] ASWARTHA, M. U.; SREERAMULU, J.; PUNNA, S. Formulation development of losartan potassium microspheres using natural polysaccharides and their *In-Vitro* evaluation. **Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences**, Vol. 2, p. 725-734, 2012.

[28] FERNÁNDEZ, D.; VEJA, D.; ELLENA, J. A.; ECHEVERRIA, G.; Losartan Potassium, a non-peptide agent for the treatment of arterial hypertension. **Act Crystallographica Section C: Crystal Structure Communications**. Vol. 58, p. 418-420, 2002.

[29] WU, L. S.; GERARD, C.; HUSSAIN, M. A. Thermal analysis and solutions calorimetry studies on losartan polymorphs. **Pharmaceutical Research**, Vol. 10, Nº 12, 1793-1795, 1993

[30] REDDY, M. S.; ESWARAI AH, S.; KOPPERA, R. R.; REDDY, V. V., inventors; Crystalline form of losartan potassium, **United States patent US 2004/0097568 A1**. May 20, 2004.

[31] KUMAR, Y.; SHARMA, K.; BOSE, P., inventors; Amorphous form of losartan pottassium, **United States patent US 2006/0241305 A1**. Oct. 26, 2006.

[32] DOLITZKY, B. Z.; WIZEL, S.; NISNEVICH, G.; RUKHMAN, I.; KAFTANOV, J., inventors; Amorphous and crystalline forms of losartan potassium and process for their preparation, **United States patente US 2004/0006237 A1** Jan. 8, 2004.

[33] JR-CAMPBELL, G. C.; DWIVEDI, A. M.; LEVORSE, D. A.; MCCAULEY, J. A.; RAGHAVAN, K.S., inventors. Polymorphs of losartan and the process for the preparation of form II of losartan. **United States Patent US005608075A**, Mar. 4, 1997

[34] DENADAI, A. M. L.; SILVA, J. G.; GUIMARÃES, P. P. G.; GOMES, L. B. S.; MANGRICH, A. S.; REZENDE, E. I. P.; DANIEL, I. M. P.; BERALDO, H.; SINISTERRA, R. D. Controlo f size in losartan/cooper(II) coordination complex hydrophobic precipitate. **Materials Science and Engineering C**, xxx , 2013

[35] DE OLIVEIRA, F. C.; DENADAI, A. M. L.; FULGÊNCIO, F.; DA SILVA, J. G.; MARQUES-NETTO, A.; MACHADO, J. C.; MAGALHÃES, W. F., Positronium formation in solid transition metal losartanates complexes. **Chemical Physics Letters**, Vol. 585, p. 84-88, 2013.

[36] LATHA, B.; GUNASEKARAN, S.; SRINIVASAN, R.; RAMKUMAAR, G. R.; Computation and interpretation of vibrational spectra on the structure of Losartan using ab initio and Density Functional methods. **Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy**. Vol. 132, p. 375-386, 2014.

[37] ARNAO, M. B. Some methodological problems in the determination of antioxidant activity using chromogen radicals: a practical case. **Trends in Food Science & Technology**. v. 11, p. 419-421, 2000.

[38] MARINOVA, G.; BATCHVAROV, V. Evaluation of the methods for determination of the free radical scavenging activity by DPPH. **Bulgarian Journal of Agricultural Science**. v. 17, n. 1, 11-24, 2011.

[39] CARMONA-JIMÉNEZ, Y.; GÁRCIA-MORENO M. V.; IGARTUBURU, J. M.; BARROSO, C. G. Simplification of the DPPH assay for estimating the antioxidante activity of wine and wine by-products. **Food Chemistry**, Vol. 165, p. 198-204, 2014.

[40] Methylamine and Ammonia FTIR Spectrum.; **NIST – National Institute of Standard and Technology**, U.S. Secretary of Commerce on behalf of the United States of America, 2011.

[41] DAMETTO, P. R.; CAIRES, F. J.; AMBROZINI, B.; IONASHIRO, M., Synthesis, characterization and thermal behaviour of light trivalent lanthanides folates on solid state. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**. Vol. 105, p. 831 – 836, 2011.

[42] MOREIRA, R. B.; TEIXEIRA, J. A.; FURUYAMA-LIMA, A. M.; DE SOUZA, N. C.; SIQUEIRA, A. B., Preparation, characterization and evaluation of drug-delivery systems: Pectin and mefenamic acid films. **Thermochimica Acta**, Vol. 590, p. 100 – 106, 2014.

[43] CAIRES, F. J.; LIMA, L. S.; CARVALHO, C. T.; SIQUEIRA, A. B.; OSWALDO TREU-FILHO; IONASHIRO, M., Thermal and spectroscopic data to investigate the oxamic acid, sodium oxamate and its compounds with some bivalent transition metal ions. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, Vol. 107, p. 335 – 344, 2012.

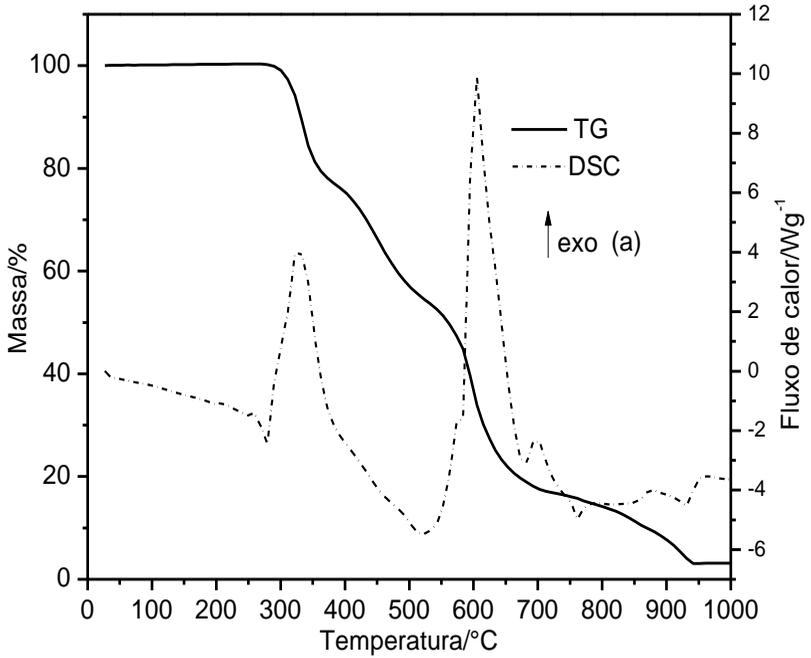
- [44] CAMPOS, F. X.; SOARES, M. R. S.; TEREZO, A. J.; SIQUEIRA, A. B.; Synthesis, characterization, and antioxidant evaluation of solid-state mefenamates of some bivalent metals. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, DOI 10.1007/s10973-013-3275-0, 2013
- [45] PAVIA, D. L.; LAMPMAN, G. M.; KRIZ, G. S. **Introdução à espectroscopia**. 4ª ed. São Paulo: Cengage Learning, 2010, 716 p.
- [46] SILVERSTEIN, R. M.; WEBSTER, F. X.; KIEMLE, D. Spectrometric Identification of Organic Compounds. 7ª ed. **Hoboken: John Wiley & Sons**, 2005, 550 p.
- [47] PAGACZ-KOSTRZEWA, M.; JESARIEW, D.; PRODUCZNA, M.; WIERZEJEWSKA, M., Infrared spectra and X-ray structure of (tetrazol-5-yl)acetic acid, **Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy**. Vol. 108, p. 229-235, 2013.
- [48] SANCHES FILHO, P. J. **Desenvolvimento de procedimentos para extração e determinação de nitrosamidas em alimentos**. 2002. 150f. Tese (Doutorado em Química) – Instituto de Química da Universidade Federal de Rio Grande do Sul, Porto Alegre – RS.
- [49] CORTES, D. L.; TEIXEIRA, J. A.; CARDOSO, A. P.; MESQUITA, M. J.; SIQUEIRA, A. B., Caracterização térmica e espectroscópica da losartana e valsartana. **VI Encontro dos Usuários das Técnicas Termoanalítica**. IQSC - São Carlos – SP, 2013.
- [50] BARBARA STUART. **Infrared Spectroscopy: Fundamentals and applications**. United States of America – New York: John Wiley & Sons, Ltd, 2004.

[51] DOS SANTOS, D . R. **Síntese de cristais líquidos derivados dos heterocíclicos oxazol e tetrazol**. 2006. 90f. Dissertação (Mestrado em Química) – Departamento de Química da Universidade Regional de Blumenau, Blumenau – SC.

[52] NAKAMOTO, K. **Infrared and Raman spectra of inorganic and coordination compounds**, 5th ed. Part B., New York / Chinchester / Weinheim / Brisbane / Singapore / Toronto: John Wiley & Sons, 1997. p. 57-62.

## 8 APÊNDICE

### 8.1 Apêndice 1



**Figura 26.** Curvas TG-DSC do Los em atmosfera de ar seco obtidas no LATIG – UNESP, Araraquara – SP