

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA**

Sara Eulália Coelho

**SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO E ENSAIOS
CINÉTICOS DE NOVOS COMPLEXOS COM OS LIGANTES
TPEN E Htmdp**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Química, Departamento de Química, Centro de Ciências Físicas e Matemáticas, Universidade Federal de Santa Catarina, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Química.

Área de concentração: Química Inorgânica

Orientador: Prof. Dr. Adailton João Bortoluzzi

Florianópolis
2012

Coelho, Sara Eulália

Síntese, Caracterização e Ensaio Cinéticos de Novos Complexos com os Ligantes TPEN e Htmdp / Sara Eulália Coelho. – Florianópolis: UFSC / Programa de Pós-Graduação em Química, 2012.

xxv, 121p.: il. 21 cm.

Orientador: Adailton João Bortoluzzi

Dissertação (Mestrado): - Universidade Federal de Santa Catarina, UFSC, Programa de Pós-graduação em Química, 2012.

Referências Bibliográficas: p. 111-121.

1. Química Bioinorgânica. 2. Complexos Modelos 3. Metais de Transição e Transição Interna. – Dissertação, Bortoluzzi, Adailton J., Universidade Federal de Santa Catarina, UFSC, Programa de Pós-graduação em Química.

Sara Eulália Coelho

SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO E ENSAIOS CINÉTICOS DE NOVOS COMPLEXOS COM OS LIGANTES TPEN E Htmdp

Esta Dissertação foi julgada adequada para obtenção do Título de Mestre e
aprovada em sua forma final pelo Programa de Pós-Graduação em
Química

Florianópolis, 10 de setembro de 2012

Prof., Dr. Almir Spinel - UFSC
Coordenador do Programa

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Adailton João Bortoluzzi - UFSC
Orientador

Prof. Dr. Ademir Neves - UFSC

Prof.^a Dr.^a. Rosely Aparecida Peralta – UFSC

Prof.^a Dr.^a. Hérica A. Magosso Volpato - UFSC

Ao meu porto seguro, meus pais e irmãos.

Agradecimentos

A Deus, pelos dias que eu sei que caminha ao meu lado e pelos tantos outros que eu sinto que me carrega no colo.

Aos meus pais, Enor e Alice, por estarem sempre ao meu lado me enchendo de força e amor. Especialmente a minha mãe, exemplo de coragem, que nos momentos mais difíceis não me deixou desistir.

Aos meus irmãos, Tiago e Maria Eduarda, obrigado por me mostrar que eu sempre posso mais. Especialmente a minha irmã que na reta final esteve ao meu lado configurando junto.

Aos meus familiares, que sempre apoiaram e torceram pelas minhas decisões. Especialmente aos meus tios, Zezé e Adriana, que em muitos momentos além de tios e amigos me dão o direito de tê-los como pais.

A minha família “americana”, que mesmo longe sempre se fez presente. Especialmente aos meus primos, Gabriel, Samira, Manuella e Lúcio, que souberam medir carinhosamente as palavras quando eu muito precisava. Obrigado por dividirem comigo tantas lágrimas.

Ao professor Dr. Adailton João Bortoluzzi pelo carinho, amizade, conhecimento e principalmente pela confiança.

Aos colegas de Laboratório que me acompanharam nesta jornada desde o início e também aqueles que passaram, mas que de alguma forma deixaram um pouco de si, o ambiente de trabalho jamais seria o mesmo sem a amizade de vocês. Obrigado pelas conversas, pelas piadas, pelos almoços, pelas idéias, pelos auxílios e por todas as outras coisas.

Aos amigos conquistados lá atrás e que continuam dividindo momentos de alegrias e principalmente os momentos de dificuldades: Gigi, Ismael, Alex, Alfredo, Kátia, Marcos Benincá e Bia. Ainda bem que eu sempre tenho vocês.

Aos amigos conquistados no último ano dessa caminhada: Aline, Nati, Fêr, Fran, Alexandra, Sandro, Nilton, Richard, Vivi e Catri. Passei à acreditar em Deus mais ainda, quando ele me enviou do céu esses anjos que irei levar para o resto da vida em meu coração aonde quer que eu for.

Ao Pierre e a Bianca, vocês sabem que serão importantes na minha história para sempre, independente de tudo que estiver pra acontecer. Foi vocês, tem sido vocês e vai continuar sendo vocês.

Ao Eduardo Dellazzana, obrigado por me ensinar muitas coisas, nada muito sensacional, coisas simples... pequenas alegrias.

Ao Nino, ainda bem que existem aquelas pessoas, que por mais distantes que estejam ainda continuam perto, nos meus dias mais difíceis me manda mentalmente coisas boas. Há algo que me agrada, me acalma, me diverte.

Ao Departamento de Química da UFSC e aos professores que colaboraram para o meu crescimento, e ao CNPq pela bolsa concedida durante este tempo.

“A mente que se abre a uma
nova ideia jamais voltará ao
seu tamanho original.”

Albert Einstein

Sumário

Agradecimentos	
Sumário	
Lista de Figuras	
Lista de Tabelas	
Lista de Abreviaturas, Siglas e Símbolos	
Resumo	
Abstract	
1 Introdução	
1.1 A importância dos metais nos sistemas biológicos	24
1.2 Metaloproteínas e metaloenzimas	25
1.3 Complexos modelos: a contribuição da química bioinorgânica 26	
1.4 Hidrolases e complexos modelos para as nucleases	27
1.5 Oxirredutases e complexos modelos para as catecol oxidases 31	
1.6 Prosmicuidade Enzimática	34
2 Objetivos	
2.1 Objetivos Gerais	36
2.2 Objetivos Específicos	36
3 Experimental	
3.1 Materiais	37
3.2 Métodos e Instrumentação	37
3.2.1 Análise elementar de C, H e N	37
3.2.2 Espectroscopia no infravermelho - IV	38
3.2.3 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio e Carbono – RMN ¹ H e ¹³ C	38
3.2.4 Termogravimetria – TGA	38
3.2.5 Espectrometria de Massas - ESI (Electron Spray Ionization)	38
3.2.6 Espectroscopia eletrônica – UV/Vis	39
3.2.7 Eletroquímica	39
3.2.8 Difratometria de Raios X	39
3.2.9 Titulação potenciométrica	40
3.2.10 Reatividade	40
3.3 Síntese dos ligantes	44
3.3.1 Síntese do ligante N,N,N',N'-Tetrakis(2- piridilmetil)etilenodiamina (TPEN)	44

3.3.2	Síntese do ligante 1,5-Bis[bis(2-piridilmetil)amino]-3-pentanol (Htmdp)	46
3.3.2.1	Preparação do precursor <i>N</i> -bis-(2-piridilmetil)amina (bpma)	
3.3.2.2	Preparação do precursor 1,5-dicloropentan-3-ona.....	
3.3.2.3	Preparação do ligante 1,5-Bis[bis(2-piridilmetil)amino]-3-pentanona	
3.3.2.4	Preparação do ligante 1,5-Bis[bis(2-piridilmetil)amino]-3-pentanol.....	
3.4	Síntese dos Complexos.....	58
3.4.1	Síntese do Complexo de [Gd(TPEN)(NO ₃) ₂] ₂ NO ₃ .MeOH (1)	58
3.4.2	Síntese do complexo [Zn ₂ (tmdp)(μ-CH ₃ COO)](ClO ₄) ₂ (2)	59
3.4.3	Síntese do Complexo [Cu ₂ (tmdp)(μ-OH)](ClO ₄) ₂ .H ₂ O (3)	61
3.4.4	Síntese do complexo [Gd ₂ (tmdp)(NO ₃) ₅] ₂ MeOH (4)	62
4	Resultados e Discussão	
4.1	Síntese e Caracterização dos ligantes	63
4.1.1	Espectroscopia Vibracional no Infravermelho	64
4.1.2	Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear.....	65
4.1.3	Espectrometria de Massa.....	67
4.1.4	Estudos de Equilíbrio Químico via Titulação Potenciométrica.....	68
4.2	Síntese e Caracterização dos Complexos	69
4.2.1	Difratometria de Raios X de Monocristal	69
4.2.1.1	Estrutura cristalina do complexo [Gd(NO ₃) ₂ (TPEN)][NO ₃].MeOH (1).....	
4.2.1.2	Estrutura cristalina do complexo [Zn ₂ (tmdp)(μ-CH ₃ COO)](ClO ₄) ₂ (2).....	
4.2.1.3	Estrutura cristalina do complexo [Cu ₂ (tmdp)(μ-OH)](ClO ₄) ₂ .H ₂ O (3).....	
4.2.2	Espectroscopia Vibracional no Infravermelho	78
4.2.3	Análise elementar de C, H e N	80
4.2.4	Termogravimetria – TGA.....	81
4.2.5	Espectrometria de Massa.....	82
4.2.6	Espectroscopia Eletrônica	88

4.2.7	Eletroquímica.....	90
4.2.8	Estudos de Equilíbrio Químico via Titulação Potenciométrica	91
4.2.8.1	Titulação Potenciométrica do complexo [Cu ₂ (tmdp)(μ-OH)](ClO ₄) ₂ .H ₂ O (3).....	
4.2.8.2	Titulação Potenciométrica do complexo [Gd ₂ (tmdp)(NO ₃) ₅].MeOH (4).....	
4.3	Reatividade.....	94
4.3.1	Estudos de Reatividade frente ao substrato modelo 2,4-bdnpp 94	
4.3.1.1	Efeito do pH na reação de hidrólise.....	
4.3.1.2	Efeito da concentração do substrato na reação de hidrólise do 2,4-bdnpp.....	
4.3.1.3	Efeito da concentração do complexo 3 na reação de hidrólise do 2,4-bdnpp.....	
4.3.1.4	Proposta mecanística para a reação de hidrólise do 2,4-bdnpp pelo complexo	
4.3.2	Estudos de Reatividade frente ao substrato modelo 3,5-dtbc 104	
4.3.2.1	Efeito do pH na reação de oxidação do 3,5-dtbc	
4.3.2.2	Efeito da concentração do Substrato na reação de oxidação do 3,5-dtbc.....	
4.3.2.3	Proposta Mecanística para a reação de oxidação do 3,5-dtbc 107	
5	Conclusões.....	
6	Perspectivas	
7	Referências.....	

Lista de Figuras

Figura 1 - O sítio ativo da nuclease P1, contendo um centro trinuclear com íons Zn^{2+}	27
Figura 2 - Estrutura da ligação fosfodiéster (em vermelho) unindo nucleosídeos de DNA e RNA (OLIVEIRA, 2006).	28
Figura 3 - Estrutura de raios X da enzima catecol oxidase no estado <i>met</i> ($Cu_A^{II}Cu_B^{II}$) (GERDEMANN, 2002).....	32
Figura 4 - Proposta mecanística da reação de oxidação de <i>o</i> -difenóis promovida pela enzima catecol oxidase (GERDEMANN,2002).	33
Figura 5 - Rota sintética para obtenção do ligante TPEN derivado da etilenodiamina.	44
Figura 6 – Espectro na região do infravermelho registrado em pastilha de KBr para o ligante <i>N,N,N',N'</i> -Tetrakis(2-piridilmetil)etilenodiamina (TPEN).	45
Figura 7 – Espectro de RMN 1H na região de 1,0 a 9,0 ppm, obtido para o ligante <i>N,N,N',N'</i> -Tetrakis(2-piridilmetil)etilenodiamina (TPEN) em $CDCl_3$	45
Figura 8 – Espectro de RMN ^{13}C na região de 47 a 164 ppm, obtido para o ligante <i>N,N,N',N'</i> -Tetrakis(2-piridilmetil)etilenodiamina (TPEN) em $CDCl_3$	46
Figura 9 - Rota sintética para obtenção do precursor bpma.	46
Figura 10 - Espectro na região do infravermelho registrado em pastilha de KBr para o precursor <i>N</i> -bis-(2-piridilmetil)amina (bpma).	47
Figura 11 – Espectro de RMN de 1H na região de 1,5 a 10,0 ppm, obtido para o composto <i>N</i> -bis-(2-piridilmetil)amina (bpma) em $CDCl_3$	48

Figura 12 – Rota sintética para obtenção do precursor 1,5-dicloropentan-3-ona.	48
Figura 13 – Espectro na região do infravermelho registrado em pastilha de KBr do progresso da reação do precursor 1,5-dicloropentan-3-ona. O espectro em vermelho se refere ao cloreto de 3-cloropropionil (material de partida) e o espectro em preto se refere a 1,5-dicloropentan-3-ona (produto da reação).	49
Figura 14 – Espectro na região do infravermelho registrado em pastilha de KBr para o precursor 1,5-dicloropentan-3-ona.	50
Figura 15 – Espectro de RMN de ^1H na região de 2,0 a 7,0 ppm, obtido para o precursor 1,5-dicloropentan-3-ona em CDCl_3	50
Figura 16 – Espectro de RMN de ^{13}C na região de 30 a 210 ppm, obtido para o precursor 1,5-dicloropentan-3-ona em CDCl_3	51
Figura 17 – Rota sintética para obtenção do ligante 1,5-Bis[bis(2-piridilmetil)amino]-3-pentanona.	51
Figura 18 – Espectro na região do infravermelho registrado em pastilha de KBr para o ligante 1,5-Bis[bis(2-piridilmetil)amino]-3-pentanona.	52
Figura 19 - Espectro de RMN de ^1H na região de 1,5 a 9,5 ppm, obtido para o ligante 1,5-Bis[bis(2-piridilmetil)amino]-3-pentanona em CDCl_3	53
Figura 20 - Espectro de RMN de ^{13}C na região de 30 a 210 ppm, obtido para o ligante 1,5-Bis[bis(2-piridilmetil)amino]-3-pentanona em CDCl_3	53
Figura 21- Rota sintética para obtenção do ligante 1,5-Bis[bis(2-piridilmetil)amino]-3-pentanol (Htmdp).	54

Figura 22 - Espectro na região do infravermelho registrado em pastilha de KBr para o ligante 1,5-Bis[bis(2-piridilmetil)amino]-3-pentanol (Htmdp).....	55
Figura 23 - Espectro de RMN de ^1H na região de 1,0 a 9,0 ppm, obtido para o ligante 1,5-Bis[bis(2-piridilmetil)amino]-3-pentanol (Htmdp). .	55
Figura 24 - Espectro de RMN de ^{13}C na região de 24 a 162 ppm, obtido para o ligante 1,5-Bis[bis(2-piridilmetil)amino]-3-pentanol (Htmdp). .	56
Figura 25 - Espectro de ESI-MS na região de m/z entre 200 a 900, obtido para o ligante 1,5-Bis[bis(2-piridilmetil)amino]-3-pentanol (Htmdp). Espectro inserido: perfil isotópico simulado para a espécie [Htmdp] $^+$	57
Figura 26 - Rota sintética para obtenção do complexo [Gd(TPEN)(NO $_3$) $_2$](NO $_3$).MeOH (1)......	58
Figura 27 - Espectro na região do infravermelho registrado em pastilha de KBr para o complexo [Gd(TPEN)(NO $_3$) $_2$](NO $_3$).MeOH.	59
Figura 28 - Rota sintética para obtenção do complexo [Zn $_2$ (tmdp)(μ -CH $_3$ COO)](ClO $_4$) $_2$ (2).	59
Figura 29 - Espectro na região do infravermelho registrado em pastilha de KBr para o complexo de [Zn $_2$ (tmdp)(μ -CH $_3$ COO)](ClO $_4$) $_2$	60
Figura 30 - Rota sintética para obtenção do complexo [Cu $_2$ (tmdp)(μ -OH)](ClO $_4$) $_2$.H $_2$ O (3).....	61
Figura 31 - Espectro na região do infravermelho registrado em pastilha de KBr para o complexo [Cu $_2$ (tmdp)(μ -OH)](ClO $_4$) $_2$.H $_2$ O.	62
Figura 32 - Rota sintética para obtenção do complexo [Gd $_2$ (tmdp)(NO $_3$) $_5$](MeOH) (4).....	62
Figura 33 - Espectro na região do infravermelho registrado em pastilha de KBr para o complexo de [Gd $_2$ (tmdp)(NO $_3$) $_5$](MeOH).	63

Figura 34 - Representação esquemática dos ligantes sintetizados neste trabalho: (a) Htmdp; (b) TPEN..... 64

Figura 35 - Espectro de ESI-MS na região de m/z entre 200 a 900, obtido para o ligante 1,5-Bis[bis(2-piridilmetil)amino]-3-pentanol (Htmdp). Espectro inserido: perfil isotópico simulado para a espécie [Htmdp]²⁺ 68

Figura 36 - Representação da estrutura molecular do cátion complexo [Gd(TPEN)(NO₃)₂]⁺, com esquema de numeração dos átomos..... 72

Figura 37 - Representação da estrutura molecular do cátion complexo [Zn₂(tmdp)(μ-CH₃COO)]²⁺, com esquema de numeração dos átomos. 75

Figura 38 - Representação da estrutura molecular do cátion complexo [Cu₂(tmdp)(μ-OH)]²⁺, com esquema de numeração dos átomos. 77

Figura 39 - Curva termogravimétrica do complexo **4**, com sua respectiva derivada primeira, utilizando velocidade de varredura de 10 °C/min até a temperatura de 900 °C, em atmosfera de N₂..... 81

Figura 40 - Espectro de ESI-MS na região de m/z entre 100 a 800, obtido para o complexo [Gd(TPEN)(NO₃)₂]NO₃.MeOH (**1**). Espectro inserido: perfil isotópico simulado para a espécie [HTPEN]⁺. 82

Figura 41 - Espectro de ESI-MS na região de m/z entre 100 a 800, obtido para o complexo [Zn₂(tmdp)(μ-CH₃COO)](ClO₄)₂ (**2**). Espectro inserido: perfil isotópico simulado para a espécie [H₂tmdp]⁺..... 83

Figura 42 - Espectro de ESI-MS na região de m/z entre 500 a 600, obtido para o complexo [Zn₂(tmdp)(μ-CH₃COO)](ClO₄)₂ (**2**). Espectro inserido: perfil isotópico simulado para a espécie [Zn(tmdp)(H₂O)₂]⁺. 84

Figura 43 - Espectro de ESI-MS na região de m/z entre 500 a 600, obtido para o complexo [Zn₂(tmdp)(μ-CH₃COO)](ClO₄)₂ (**2**). Espectro inserido: perfil isotópico simulado para a espécie [Zn(tmdp)]⁺ 84

Figura 44 - Espectro de ESI-MS na região de m/z entre 700 a 800, obtido para o complexo $[\text{Cu}_2(\text{tmdp})(\mu\text{-OH})](\text{ClO}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (3). Espectro inserido: perfil isotópico simulado para a espécie $\{[\text{Cu}_2(\text{tmdp})(\mu\text{-OH})(\text{H}_2\text{O})] \cdot \text{ClO}_4\}^+$	85
Figura 45 - Espectro de ESI-MS na região de m/z entre 700 a 800, obtido para o complexo $[\text{Cu}_2(\text{tmdp})(\mu\text{-OH})](\text{ClO}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (3). Espectro inserido: perfil isotópico simulado para a espécie $\{[\text{Cu}_2(\text{tmdp})(\mu\text{-OH})] \cdot \text{ClO}_4\}^+$	86
Figura 46 - Espectro de ESI-MS na região de m/z entre 200 a 600, obtido para o complexo $[\text{Gd}_2(\text{tmdp})(\text{NO}_3)_5] \cdot \text{MeOH}$ (4). Espectro inserido: perfil isotópico simulado para a espécie $(\text{H}_2\text{tmdp})^+$	87
Figura 47 - Espectro de ESI-MS na região de m/z entre 200 a 600, obtido para o complexo $[\text{Gd}_2(\text{tmdp})(\text{NO}_3)_5] \cdot \text{MeOH}$ (4). Espectro inserido: perfil isotópico simulado para a espécie $(\text{H}_3\text{tmdp})^{2+}$	88
Figura 48 - Espectros eletrônicos registrados para os complexos: (a) 2 ($C = 5,0 \times 10^{-3} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$), (b) 2 ($C = 5,0 \times 10^{-2} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$), (c) 3 ($C = 2,5 \times 10^{-3} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$) e (d) 3 ($C = 7,5 \times 10^{-2} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$)	89
Figura 49 - Voltamograma de pulso diferencial do complexo 3 (pulso = 4 mV, frequência = 15 Hz). Eletrodo de trabalho: carbono vítreo; eletrodo auxiliar: platina; eletrodo de referência: Ag/AgCl; eletrólito suporte: LiClO_4 ($0,1 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$). Solvente: $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (1:1), $[\mathbf{3}] = 1,0 \times 10^{-3} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ e velocidade de varredura: $100 \text{ mV} \cdot \text{s}^{-1}$	91
Figura 51 - Diagrama de distribuição de espécies em função do pH para os complexo $[\text{Cu}_2(\text{tmdp})(\mu\text{-OH})](\text{ClO}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (3).	93
Figura 52 - Diagrama de distribuição de espécies em função do pH para os complexo $[\text{Gd}_2(\text{tmdp})(\text{NO}_3)_5] \cdot \text{MeOH}$ (4).	94

Figura 53 - Representação esquemática da hidrólise do substrato modelo 2,4-bdnpp na liberação de uma molécula de 2,4-dinitrofenolato promovida por um catalisador (WESTRUP, 2011). 95

Figura 54 - Dependência da velocidade de reação de hidrólise do substrato modelo 2,4-bdnpp promovida pelos complexos com o pH. **(a)** complexo **2** - condições: [complexo] = $2,0 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$; [2,4-bdnpp] = $3,13 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$ à 50 °C, em meio CH₃CN/H₂O (1:1); **(b)** complexo **3** - condições: [complexo] = $5,0 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$; [2,4-bdnpp] = $5,0 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$ à 50 °C, em meio CH₃CN/H₂O (1:1); **(c)** complexo **4** - condições: [complexo] = $3,86 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$; [2,4-bdnpp] = $5,0 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$ à 25 °C, em meio CH₃CN/H₂O (1:1)..... 96

Figura 55 - Dependência da velocidade de reação de hidrólise do substrato modelo 2,4-bdnpp promovida pelos complexos com o pH. Em vermelho, complexo **4** - condições: [complexo] = $3,86 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$; [2,4-bdnpp] = $5,0 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$ à 25 °C, em meio CH₃CN/H₂O (1:1); em azul, Gd(NO₃)₃ - condições: [complexo] = $4 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$; [2,4-bdnpp] = $5,0 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$ à 25 °C, em meio CH₃CN/H₂O (1:1)..... 98

Figura 56 - Dependência da velocidade de reação do complexo **2** com a concentração do substrato modelo 2,4-bdnpp. Condições: [complexo] = $1,0 \times 10^{-4} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$; [2,4-bdnpp] = 1,0 a $8,0 \times 10^{-3} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$; pH 7,5 à 50°C, em meio CH₃CN/H₂O (1:1). 99

Figura 57 - **(a)** Dependência da velocidade de reação de hidrólise do 2,4-bdnpp com a concentração do complexo **3**. **(b)** O inverso da dependência da velocidade de reação de hidrólise do 2,4-bdnpp com o inverso da concentração do complexo **3**. Condições: [complexo] = $1,75 \times 10^{-4}$ a $1,23 \times 10^{-3} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$; [2,4-bdnpp] = $5,0 \times 10^{-5} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$; pH 7,5 à 50 °C, em meio CH₃CN/H₂O (1:1). 102

Figura 58 - Proposta mecanística para a reação de hidrólise do substrato modelo 2,4-bdnpp catalisada pelo complexo 3	103
Figura 59 - Representação esquemática da oxidação do substrato modelo 3,5-dtbc na promovida por um catalisador.	104
Figura 60 - Dependência da velocidade de reação do complexo 3 com o substrato modelo 3,5-dtbc sobre o pH. Condições: [complexo] = $2,4 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$; [3,5-dtbc] = $5,0 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$; em meio MeOH/H ₂ O (30:1) à 25 °C.....	105
Figura 61 - Dependência da velocidade de reação da oxidação do 3,5-dtbc com a concentração do substrato para o complexo 3 . Condições: [complexo] = $2,4 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$; [3,5-dtbc] = 0,60 a $6,0 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$; pH 8,0; em meio MeOH/H ₂ O (30:1) à 25 °C.....	106
Figura 62 - Proposta mecanística para a reação de oxidação do substrato modelo 3,5-dtbc catalisada pelo complexo 3	108

Lista de Tabelas

Tabela 1 - Atribuição para as principais bandas de absorção na região do IV (cm^{-1}) registradas para os ligantes TPEN e Htmdp.....	65
Tabela 2 - Atribuições dos picos registrados por espectroscopia de RMN de ^1H e ^{13}C para os ligantes TPEN e Htmdp em CDCl_3	66
Tabela 3 – Valores de pKa registrado para o ligante Htmdp a 25°C e força iônica $0,1 \text{ mol.L}^{-1}$ (KNO_3).....	68
Tabela 4 - Dados cristalográficos e refinamentos das estruturas de 1 , 2 e 3	70
Tabela 5 - Principais comprimentos (\AA) e ângulos ($^\circ$) de ligação para o complexo 1	72
Tabela 6 - Principais comprimentos (\AA) e ângulos ($^\circ$) de ligação para o complexo 2	75
Tabela 7 - Principais comprimentos (\AA) e ângulos ($^\circ$) de ligação para o complexo 3	77
Tabela 8 - Principais bandas (cm^{-1}) e atribuições dos espectros de infravermelho dos complexos 1 – 4	79
Tabela 9 - Resultados das análises elementares de CHN para os complexos 1 , 2 , 3 e 4	80
Tabela 10 - Dados de espectroscopia eletrônica para os complexos 2 e 3	89
Tabela 11 – Parâmetros eletroquímicos (em mV e <i>versus</i> ENH) registrados para o complexo 3	91
Tabela 13 - Parâmetros cinéticos para a reação de hidrólise do 2,4-bdnp pelo complexo 2 no pH 7,5 à 50°C , em meio $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (1:1).	

Dados referentes ao complexo da literatura 2 * é incluído aqui para efeito de comparação.....	99
Tabela 14 - Parâmetros cinéticos para a reação de hidrólise do 2,4-bdnpp pelo complexo 3 no pH 7,5 à 50°C, em meio CH ₃ CN/H ₂ O (1:1). Dados referentes aos complexos da literatura A e B são incluídos aqui para efeito de comparação.....	102
Tabela 15 - Parâmetros cinéticos para a reação de oxidação do 3,5-dtbc pelo complexo 3 no pH 8,0. Dados referentes aos complexos da literatura A e B são incluídos aqui para efeito de comparação.	106

Lista de Abreviaturas, Siglas e Símbolos

- 2,4-bdnpp – *bis*(2,4-dinitrofenil)fosfato
3,5-dtbc – 3,5-di-*terc*-butilcatecol
 δ – deslocamento químico (RMN)
 ν – estiramento axial simétrica ou assimétrica
 δ – deformação angular simétrica no plano
 ϵ – coeficiente de absorvidade molar
 Δ_{Ep} – diferença de potencial de pico
ATP – adenosina trifosfato
bpma - *N*-bis-(2-piridilmetil)amina
CHES – ácido 2-[*N*-cicloexilamino]etanossulfônico
CHN - análise elementar de carbono, hidrogênio e nitrogênio
d – dublete
dd – duplo dublete
dm – duplo multiplete
dt – duplo triplete
DNA – deoxiribonucleic acid – ácido desoxirribonucléico
 $E_{1/2}$ – potencial de meia onda
ENH – eletrodo normal de hidrogênio
 E_{pc} – potencial de pico catódico
ESI-MS - Electron Spray Ionization-Espectrometria de Massa
 Et_3N – trietilamina
f – fator catalítico
HEPES – ácido 2-[4-(2-hidroxietil)-1-piperazino]etanossulfônico
Htmdp - 1,5-Bis[bis(2-piridilmetil)amino]-3-pentanol
IV – espectroscopia vibracional na região do infravermelho

k – constante de velocidade
 K_{ass} – constante de associação
 k_{cat} – constante catalítica
 K_M – constante de Michaelis-Menten
 k_n – constante de hidrólise da reação não catalisada
 Ln – lantanídeos
m – multiplete
MeOH – metanol
MÊS – ácido 2-[N-morfolino]etanossulfônico ácido
pH – potencial hidrogeniônico
 $\text{p}K_a$ – constante de dissociação ácida em escala logarítmica
RNA – ribonucleic acid – ácido ribonucléico
RMN de ^1H – ressonância magnética nuclear de Hidrogênio
RMN de ^{13}C – ressonância magnética nuclear de Carbono
s – singlete
t – triplete
TGA – termogravimetria
THF – tetrahidrofurano
TMS – tetrametilsilano
TPEN - *N,N,N',N'*-Tetrakis(2-piridilmetil)etilenodiamena
TRIS – tris(hidroximetil)aminometano
UV – ultravioleta
 V_0 – velocidade inicial

Resumo

A presença de íons metálicos como constituintes naturais das enzimas responsáveis por uma ampla variedade de funções específicas associadas ao processo da vida, tem induzido químicos de coordenação a sintetizar e caracterizar complexos metálicos candidatos a modelos biomiméticos para os sistemas naturais. Os complexos modelos tem papel fundamental na elucidação dos mecanismos através do qual ocorre o processo catalítico nas enzimas nativas. Com base nas informações disponíveis na literatura a respeito do ambiente de coordenação dos íons metálicos, da reatividade e mecanismos de reações das hidrolases e oxidases, planejamos a síntese de novos compostos bioinspirados.

Neste trabalho foram sintetizados e caracterizados quatro novos complexos de Gd(III), Zn(II) e Cu(II) empregando-se os ligantes *N,N,N',N'*-Tetrakis(2-piridilmetil)etilenodiamena (TPEN) e 1,5-Bis[bis(2-piridilmetil)amino]-3-pentanol (htmdp). São eles: [Gd(TPEN)(NO₃)₂]NO₃.MeOH (**1**), [Zn₂(Htmdp)(μ-CH₃COO)](ClO₄)₂ (**2**), [Cu₂(Htmdp)(μ-OH)](ClO₄)₂.H₂O (**3**) e [Gd₂(Htmdp)(NO₃)₅]MeOH (**4**). Os complexos foram caracterizados por análise elementar de CHN, espectroscopia de infravermelho e espectrometria de massas. Os complexos **1**, **3** e **4** também foram caracterizados por titulação potenciométrica. Ainda, os complexos **1**, **2** e **3** foram caracterizados por difratometria de raios X. A partir da caracterização dos complexos **1** e **4** foi constatada que os ligantes utilizados neste trabalho não são bons coordenantes frente ao íon Gd(III) pois em solução observa-se o desmantelamento dos complexos.

Os complexos **2** e **3** foram testados frente à hidrólise do substrato *bis*(2,4-dinitrofenil)fosfato como modelos para metoloenzimas hidrolíticas. A partir dos dados estruturais, espectroscópicos, eletroquímicos, cinéticos e de titulação potenciométrica foi possível propor um ciclo catalítico para a hidrólise do 2,4-bdnpp, mediada pelo complexo **3** compatível com outros já descritos na literatura. O complexo **3** também se apresentou efetivo na reação de oxidação do substrato 3,5-di-*terc*-butilcatecol. Desta forma, o complexo **3** pode ser considerado um modelo sintético para estudo de promiscuidade catalítica uma vez que apresentou tanto atividades de hidrolase e oxireductase.

Abstract

The presence of metal ions as natural constituents of the enzymes responsible for a wide variety of specific functions associated with the process of life has prompted coordination chemists to synthesize and characterize metal complexes candidates biomimetic models for natural systems. The complex models have a fundamental role in the elucidation of the mechanisms through which the catalytic process occurs in the native enzymes. Based on the information available in the literature concerning the environment for coordination of metal ions, reactivity and reaction mechanisms of hydrolases and oxidases, we planned the synthesis of new bioinspired compound.

In this work were synthesized and characterized four new complexes of Gd (III), Zn (II) and Cu (II) employing ligands *N,N,N',N'*-tetrakis(2-pyridylmethyl)etilenodiamine (TPEN) and 1,5-bis[bis(2-pyridylmethyl)amino]-3-pentanol (htmdp). Those are: [Gd(TPEN)(NO₃)₂]NO₃.MeOH (**1**), [Zn₂(Htmdp)(μ-CH₃COO)](ClO₄)₂ (**2**), [Cu₂(Htmdp)(μ-OH)](ClO₄)₂.H₂O (**3**) e [Gd₂(Htmdp)(NO₃)₅]MeOH (**4**). The complexes were characterized by elemental analysis, infrared spectroscopy and mass spectrometry. Complexes **1**, **3** and **4** were also characterized by potentiometric titration. Further, the complexes 1, 2 and 3 were characterized by X ray diffraction. From the characterization of the complexes 1 and 4 was observed that the ligands used in this work are not good coordinating to ion Gd (III) because in solution was observed the dismantling the complex.

Complexes **2** and **3** were tested toward the substrate bis(2,4-dinitrophenyl)phosphate as models for hydrolytic metalloenzymes. Based on structural, spectroscopic, electrochemical and potentiometric data, it was possible to propose a catalytic cycle for the catalytic cleavage of 2,4-bdnp in the presence of the complex **3** which is compatible with a mechanism already described in the literature. Complex **3** also revealed itself quite effective on the oxidation of the 3,5-di-*tert*-butylcatechol. Thus, complex **3** can be regarded one synthetic model for studying catalytic promiscuity once it showed both hydrolase and oxireductase activities.

1 Introdução

1.1 *A importância dos metais nos sistemas biológicos*

Durante os primeiros períodos de evolução da química como uma ciência estreitamente voltada a explicar como alguns processos químicos podem originar ou contribuir para a vida, acreditava-se que somente as reações orgânicas eram importantes e vitais. Isso ocorria principalmente devido ao fato de que nesta época, tinha-se conhecimento de que nos seres vivos predominavam apenas os elementos carbono, oxigênio, nitrogênio e hidrogênio (elementos fundamentais da química orgânica), fazendo com que as reações e os elementos inorgânicos fossem deixados de lado. Entretanto, os compostos inorgânicos estão presentes de diversas formas no corpo humano e, os metais, têm papel fundamental nos sistemas vivos (ORVIG, 1999; FARRELL, 2002).

Hoje, nos sabemos que o transporte de oxigênio e de elétrons é feito pelo ferro, que o zinco exerce importante função estrutural, que minerais contendo cálcio são constituintes dos ossos e que o fósforo participa de diversos processos metabólicos (BERALDO, 2005). Após a constatação de que a evolução natural incorporou os metais às funções essenciais à vida, pesquisas que englobam desde estudos de novos quelantes que possam remover íons metálicos em excesso do corpo nos casos de intoxicação, seja por ingestão ou mesmo por defeitos metabólicos do organismo, papel das metaloproteínas e organelas como a mitocôndria, quimioterápicos e até mesmo drogas de interação e manipulação genética baseadas em centros metálicos começaram a ser feitas (ORVIG, 1999; FARRELL, 2002). Estes estudos foram impulsionados principalmente após o que foi considerado um marco na história da Química Medicinal, a descoberta das propriedades antitumorais da cisplatina por Barnet e Rosenberg no final da década de 60 do século XX (MARTÍNEZ, 2005; FARRELL, 2002).

Inicialmente a Química Medicinal dedicava-se principalmente ao estudo de compostos orgânicos e produtos naturais. Porém depois dessa descoberta, pode-se dizer que se abriu uma nova perspectiva, com a inclusão de complexos metálicos como possíveis agentes terapêuticos. Desde então, vários trabalhos se dedicam a investigar o mecanismo de

ação da cisplatina e outros compostos inorgânicos no organismo (MARTÍNEZ, 2005; FARRELL, 2002).

1.2 Metaloproteínas e metaloenzimas

Normalmente, os metais são encontrados como constituintes naturais nas proteínas. As proteínas são as macromoléculas mais abundantes nas células vivas e constituem 50% ou mais de sua massa seca. Apresentam diferentes papéis biológicos por serem instrumentos moleculares através dos quais se expressa a informação genética. São 20 (vinte) os aminoácidos que se unem através de ligações peptídicas para darem origem às mais diversas proteínas, sendo que muitos desses aminoácidos possuem átomos doadores de elétrons adequados à quebração de íons metálicos (FENTON, 1995; LEHNINGER, 1984).

Cerca de um terço de todas as proteínas conhecidas atualmente são metaloproteínas. Dentre estas biomoléculas, muitas são consideradas enzimas, as quais são fundamentais na catálise de reações críticas à vida na Terra (ROSENZWEIG, 2006). As enzimas são catalisadores naturais, de altíssima eficiência e especificidade, que aceleram reações químicas específicas em meio aquoso sob condições brandas de temperatura e pH (LIPPARD, 1994; ROAT-MALONER, 2002; REEDJIK, 1993).

Enzimas que possuem atividade dependente da presença de um ou mais íons metálicos no sítio ativo são classificadas como metaloenzimas. Estes sítios são constituídos por cadeias proteicas laterais ligadas ao metal, pontes intermetálicas endógenas e/ou exógenas e ligantes terminais, organizadas de maneira a formarem um envoltório protéico o qual aloja o íon metálico (HOLM, 1996; BERG, 2001). Todos esses elementos constituem a primeira esfera de coordenação do centro metálico e, esta composição, faz com que as metaloenzimas sejam consideradas complexos metálicos altamente elaborados (HOLM, 1996).

De acordo com a atividade desempenhada, as metaloenzimas podem ser classificadas em seis grandes grupos: oxidoredutases; transferases; hidrolases; liases; isomerases e ligases (HOLM, 1996; VOET, 1995). Nesse sentido, podemos citar como exemplos importante de metaloenzimas, do grupo de oxidoredutases de cobre, as conhecidas sob o nome de catecol oxidases, e do grupo de hidrolases, as conhecidas sob o nome de nucleases, as quais são de especial relevância no contexto

do presente trabalho já que constituem o objeto de estudo desta Dissertação.

1.3 *Complexos modelos: a contribuição da química bioinorgânica*

Como já exposto anteriormente, as metaloenzimas podem ser consideradas, sob certos aspectos, como sendo grandes complexos de coordenação. Logo, a caracterização dessas macromoléculas através de métodos físico-químicos pode estar em conexão direta com estudos realizados pelos químicos inorgânicos em espécies de baixa massa molar.

No entanto, é importante mencionar que o estudo cristalográfico de metaloenzimas sob hipótese alguma pode mostrar a precisão usualmente associada e esperada para moléculas de baixa massa molar. Essa limitação no estudo dos sistemas biológicos tem conduzido ao desenvolvimento de *análogos* ou *modelos sintéticos* para as metaloenzimas. No caso específico das metaloenzimas, a área do conhecimento que tem realizado importantes contribuições, é a Química Bioinorgânica.

A Química Bioinorgânica estuda as funções, metabolismo e aplicações de íons inorgânicos e seus complexos em sistemas biológicos, correlacionando a atividade biológica apresentada por um sistema inorgânico com suas características estruturais e eletrônicas (QUE JR, 2002). Está focada em dois objetivos principais: o estudo de elementos inorgânicos de ocorrência natural em sistemas biológicos; e a introdução de metais em sistemas biológicos através da utilização de metalofármacos (MONGE, 2000; FARRELL, 2002).

Seus objetivos conferem um caráter interdisciplinar que engloba diversas áreas do conhecimento, como a farmacologia, biologia molecular, biologia celular, ecologia química, química ambiental e fármacos (SADLER, 1991). Um primeiro passo na aproximação de modelos biomiméticos a sistemas biológicos reais consiste numa síntese planejada, a qual procura reproduzir as características estruturais e/ou funcionais da biomolécula, assim como as suas propriedades físicas e, particularmente, espectroscópicas. Para isto, supõe-se que a primeira esfera de coordenação dos centros metálicos seja a principal responsável pelas características espectroscópicas dos modelos sintetizados. Assim, uma etapa subsequente estaria relacionada com a realização de

simulações qualitativas e quantitativas do comportamento da reação catalítica em presença do complexo modelo a ser testado.

Uma grande vantagem de se trabalhar com compostos modelos é que, em comparação com as próprias metaloenzimas, esses podem ser analisados por métodos múltiplos e mais precisos. Sendo assim, dados obtidos a partir de sistemas análogos contribuem para uma melhor compreensão da constituição do centro ativo das enzimas. Finalmente, o estudo do comportamento das reações catalisadas por complexos modelos ajuda a elucidar as funções fisiológicas e até mesmo catalíticas das metaloenzimas naturais.

1.4 Hidrolases e complexos modelos para as nucleases

As hidrolases são enzimas capazes de clivar hidroliticamente uma série de ligações químicas (amidas, ésteres, éteres, nitrilas, etc). Dentro da classe das hidrolases, as nucleases apresentam um papel importante a nível molecular. As nucleases são metaloenzimas constituídas de ácidos de Lewis relativamente duros, tais como Ca(II), Mg(II) e Zn(II), capazes de clivar as ligações fosfodiésteres das moléculas de DNA e RNA (WILCOX, 1996; STRÄTER, 1996). Como nuclease natural pode-se citar a nuclease *PI* (LIU, 2004), a qual contém um sítio ativo trinuclear com íons Zn^{2+} (Figura 1), capaz de catalisar a clivagem de ácidos nucléicos de simples fita (DESAI, 2003).

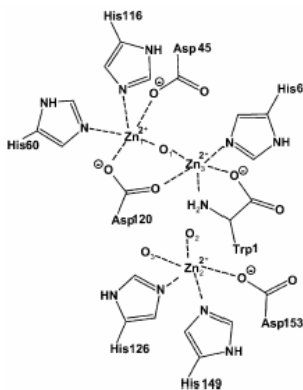


Figura 1 - O sítio ativo da nuclease P1, contendo um centro trinuclear com íons Zn^{2+} .

As ligações fosfodiéster de ácidos nucleicos são excepcionalmente resistentes à hidrólise sobre condições fisiológicas sem a presença de enzimas. Estima-se que, em pH neutro e a 25°C, o tempo de meia vida destas reações varie entre centenas a bilhões de anos (SREEDHARA, 2001; WOLFENDEN, 2001; HEGG, 1998). Entretanto, as nucleases são capazes de acelerar a clivagem hidrolítica de ésteres e anidridos do ácido fosfórico com fatores superiores a 10^{17} vezes. O maior obstáculo na hidrólise destas estruturas, porém, é a quantidade expressiva de cargas negativas presentes no DNA, o que dificulta o ataque de nucleófilos. Sendo assim, a neutralização destas cargas por interações eletrostáticas é um dos vários mecanismos utilizados pelas enzimas (LIU, 2004; WOLFENDEN, 2001).

A hidrólise do DNA geralmente segue duas etapas: (1) ataque nucleofílico (por OH^- ligado ao metal, por exemplo) a um átomo de P, formando um intermediário pentacoordenado e (2) a consequente clivagem da ligação P-O3' ou P-O5' (Figura 2), dependendo do sistema catalítico, ou seja, uma quebra na fita do DNA, produzindo segmentos terminais R-OH e R-O-PO₃H₂ (COWAN, 2001).

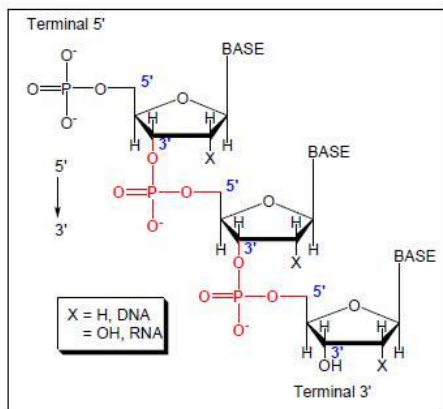


Figura 2 - Estrutura da ligação fosfodiéster (em vermelho) unindo nucleosídeos de DNA e RNA (OLIVEIRA, 2006).

Para o DNA, a clivagem do intermediário (quebra da ligação P-O) corresponde à etapa determinante na velocidade da reação e acredita-se que os íons metálicos oferecem maior contribuição nessa etapa. Atuando como ácido de Lewis o íon metálico diminui o pKa da água facilitando a formação do grupo reativo hidroxila, ou seja, funciona

como um ativador do correspondente nucleófilo. Além disso, o íon metálico pode tanto ativar a eletrofilicidade do substrato como estabilizar grupos de saída, polarizando uma ligação P-O e retirando a densidade eletrônica do fósforo (COWAN, 2001).

A extrema estabilidade do esqueleto do DNA frente a possíveis processos de quebra é o que faz dessa biomolécula eficaz como mecanismo de armazenamento do código genético. Porém, esta estabilidade hidrolítica, embora bioquimicamente essencial, pode acarretar problemas ao organismo. Como por exemplo: i) proteínas e DNA de “corpos estranhos” precisam ser reconhecidos pelo sistema de defesa imediatamente e destruídos; ii) mutações em DNA também necessitam ser reparadas; iii) o RNA mensageiro deve ser hidrolisado para que a proteína que ele codifica não seja sintetizada de forma desnecessária e iv) uma vez realizada a sua função, as proteínas devem ser degradadas aos seus correspondentes aminoácidos (HEGG, 1998).

Diante disso, o grande interesse no desenvolvimento de complexos metálicos mono- bi- ou multinucleares capazes de clivar eficientemente ácidos nucleicos de uma maneira não degradativa e com alto nível de seletividade deve-se, fundamentalmente, às suas possíveis aplicações, sendo as principais: utilização como enzimas de restrição sintéticas, sondas conformacionais nas determinações estruturais de proteínas e ácidos nucleicos, e no auxílio da compreensão do papel dos íons metálicos nos sistemas vivos, bem como no planejamento de hidrolases sintéticas mais eficientes (HEGG, 1998).

Os íons metálicos mais empregados em complexos modelo como hidrolases e/ou nucleases químicas são: Ni(II), Cu(II), Zn(II), Co(II), Fe(II) e alguns lantanídeos (Eu(III), La(III), Yb(III) (CHIN, 1991; BLASKÓ, 1999; WILLIAMNS, 1999). Complexos mono e binucleares de Cu(II) tem sido explorados como eficientes catalisadores, tanto para reações de oxidação, quanto para a clivagem hidrolítica de ésteres de fosfato e ácidos nucleicos (GAHAN, 2009; REY, 2007).

Em 2003, Scarpellini e colaboradores publicaram o complexo $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{HISMIMI})\text{Cl}_2]$ (onde HISMIMI é [(2-(imidazol-4-il)etil)(1-metilimidazol-2-il)metil]imina) que apresentou atividade frente à hidrólise do substrato 2,4-bdnpp ($k_{\text{cat}} = 3,28 \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$) e uma surpreendente ação catalítica na clivagem de ligações fosfodiéster de DNA plasmidial com fatores de aceleração de 10^7 vezes (SCARPELLINI, 2003). Em 2002 e 2005, Rossi e colaboradores publicaram os complexos $[\text{Cu}^{\text{II}}\text{Cu}^{\text{II}}(\text{Hbtpnol})(\mu\text{-OAc})](\text{ClO}_4)_2$ (onde H_2btpnol é *N*-(2-hidroxibenzil)-*N,N',N''*-tris(2-piridilmetil)-1,3-

diaminopropan-2-ol) e $[\text{Cu}^{\text{II}}\text{Cu}^{\text{II}}(\text{H}_2\text{bbppnol})(\mu\text{-OAc})]\text{Cl}_2$ (onde $\text{H}_3\text{bbppnol}$ é N',N',N,N -bis-[(2-hidroxibenzil)(2-piridilmetil)]-1,3-diaminopropan-2-ol) que apresentaram taxas de aceleração de 100 e 26 vezes, respectivamente, frente à hidrólise do 2,4-bdnpp e ainda foram eficazes na hidrólise de amostras de DNA plasmidial e genômico com mecanismos provavelmente similares aos propostos para o substrato modelo em questão (ROSSI, 2002 e 2005).

Outro grupo de complexos que se destaca na hidrólise de substratos modelo e ácidos nucleicos são os compostos de lantanídeos complexados a poliaminacarboxilatos, bases de Schiff e grupos glicóis, ligantes esses capazes de estabilizar os íons lantanídeos, mantendo a atividade catalítica dos mesmos. Há quase meio século sabe-se da atividade dos íons lantanídeos em clivar hidroliticamente ésteres de fosfato, porém, somente nas últimas décadas, essa reatividade foi demonstrada na molécula do DNA (HETTICH, 1997).

Em estudos recentes, foi reportado um novo complexo mononuclear de gadolínio, $[\text{Gd}(\text{C}_{34}\text{H}_{41}\text{N}_6\text{O}_8)(\text{NO}_3)(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$, o qual exibiu alto potencial catalítico frente à hidrólise do diéster de fosfato, 2,4-bis(dinitrofenil)fosfato (2,4-BDNPP), com fator catalítico na ordem de milhões, superiores a qualquer complexo descrito na literatura. Interessantemente o complexo também apresentou atividade frente à clivagem hidrolítica do DNA plasmidial, mesmo em concentrações relativamente baixas do complexo e condições de temperatura e pH fisiológicas, indicando, dessa maneira, sua potencial ação como nuclease química. O potencial catalítico observado tanto frente à hidrólise do diéster de fosfato 2,4-BDNPP quanto frente a hidrólise do DNA plasmidial é devido à formação do dímero em solução, ou seja, espécie binuclear (CAMARGO, 2008).

Um grande progresso tem sido observado na elaboração de nucleases sintéticas graças a um esforço no controle do tipo de clivagem (hidrolítica *versus* oxidativa) e à tendência a um ataque seletivo (clivagem de simples fita *versus* dupla fita). Entretanto, ainda há muito que se fazer para se chegar a uma nuclease ideal. Dessa forma, o desenvolvimento de complexos modelos eficientes para hidrolases mostra-se de extrema relevância, a fim de se obter maiores informações a respeito da ação catalítica das hidrolases e, conseqüentemente, de suas ações fisiológicas.

1.5 Oxirredutases e complexos modelos para as catecol oxidases

Outra classe importante de metaloenzimas, as oxirredutases, são enzimas capazes de promover reações de óxido-redução, sendo que o substrato é considerado como um doador de elétrons. Dentro da classe das oxirredutases, a catecol oxidase (CO) apresenta um papel importante em nível molecular. Elas são metaloenzimas de cobre do tipo III que na presença de oxigênio catalisam a reação de transferência de dois elétrons durante a oxidação de uma ampla faixa de *o*-difenois (como ácido cafeico) às correspondentes *o*-quinonas. As quinonas resultantes são altamente reativas e se auto polimerizam formando o pigmento escuro, melanina, a fim de proteger tecidos atacados por agentes patogênicos ou insetos. As COs são encontradas em tecidos de plantas e em crustáceos. Esta reação é de extrema importância nos diagnósticos médicos, na determinação de hormônios como adrenalina, noradrenalina e dopamina (EICKEN, 1998; de COUTO, 2007; OSÓRIO, 2007).

As estruturas cristalinas da catecol oxidase nos estados *met* ($\text{Cu}_A^{\text{II}}\text{Cu}_B^{\text{II}}$) e *deoxy* ($\text{Cu}_A^{\text{I}}\text{Cu}_B^{\text{I}}$) obtidos a partir *Ipomoea batatas* (batata doce) foram descritas por Klabunde e colaboradores (KLABUNDE, 1998). No estado nativo *met* ($\text{Cu}^{\text{II}}\text{Cu}^{\text{II}}$) os dois átomos de cobre estão separados por 2,9 Å. Seis resíduos de histidina e um grupo hidróxido como ponte entre os centros metálicos completam a esfera de coordenação dos átomos de cobre como pirâmide trigonal (EICKEN, 1998). Já no estado *deoxy* ($\text{Cu}_A^{\text{I}}\text{Cu}_B^{\text{I}}$), os dois íons metálicos encontram-se separados por uma distância maior (4,4 Å) e observam-se geometrias de coordenação diferentes para estes dois centros. O Cu_A fica coordenado aos três resíduos de histidina e a uma molécula de água em uma geometria pirâmide trigonal distorcida e o Cu_B encontra-se em uma geometria quadrado planar coordenado aos três átomos de nitrogênios dos resíduos de histidinas e com um sítio de coordenação vazio (KOVAL, 2006; KLABUNDE, 1998). A Figura 3 apresenta a estrutura para o estado *met* encontrados na catecol oxidase.

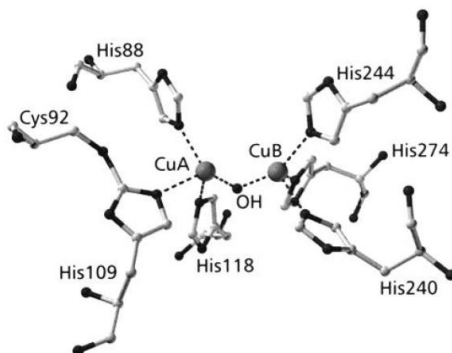


Figura 3 - Estrutura de raios X da enzima catecol oxidase no estado *met* ($\text{Cu}_A^{\text{II}}\text{Cu}_B^{\text{II}}$) (GERDEMANN, 2002).

Com base nos dados bioquímicos, espectroscópicos e estruturais dos estados *met* e *deoxy*, as primeiras propostas para o ciclo catalítico da reação de oxidação promovida por esta enzima puderam ser sugeridas. A Figura 4 apresenta uma proposta mecanística para a atividade de catecolase em um trabalho de Gerdemann e colaboradores (GERDEMANN, 2002), a qual, segundo os autores, foi baseada nas propostas iniciais de Solomon e colaboradores (SOLOMON, 1996). O mecanismo inicia-se com a catecol oxidase em seu estado *met* ou *oxy*. O substrato *o*-difenoil liga-se ao estado *met* da catecol oxidase de forma bidentada, seguido da reação de oxidação a qual resulta no produto *o*-quinona e na formação do estado reduzido (*deoxy*) da enzima. O estado *deoxy* ao ligar-se com uma molécula de O_2 gera um estado denominado *oxi*, o qual sofre um ataque de uma segunda molécula de substrato. A oxidação desta segunda molécula de *o*-difenoil regenera a forma catalítica da enzima (estado *met*) e o ciclo catalítico pode ser reiniciado.

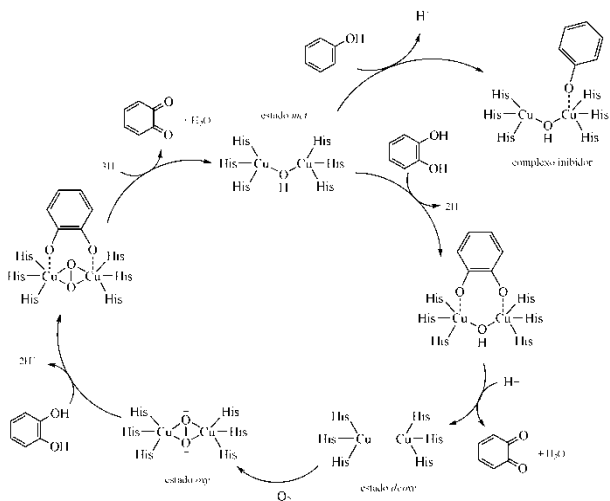


Figura 4 - Proposta mecanística da reação de oxidação de *o*-difenóis promovida pela enzima catecol oxidase (GERDEMANN,2002).

Na tentativa de se entender o mecanismo catalítico da catecol oxidase, vários modelos foram sintetizados na última década. Esses modelos tentam levar em consideração as seis histidinas coordenadas e a ponte hidroxila unindo os sítios metálicos através do uso de ligantes N, O doadores. Geralmente, esses modelos conseguem mimetizar bem a posição dos ligantes tanto em relação aos íons cobre bem como o alto potencial de redução para o par cobre(II)/cobre(I). Entretanto, mesmo esses complexos têm dificuldade em estabilizar a ponte hidroxila, sendo que muitas vezes são utilizadas pontes acetato ou mesmo complexos sem ponte (KOVAL, 2006)

Dentre os modelos já sintetizados, o complexo binuclear de cobre a partir do ligante L66 (N,N-(1,3-fenilenobis(metileno))bis(2-(1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-N-(2-(1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)etanamina) foi o mais ativo entre os complexos já descritos na literatura, com uma eficiência catalítica (k_{cat}/K_M) de mais de 9000 (MONZANI, 1999).

Em meio às contribuições efetuadas pelo grupo de pesquisa do Prof. A. Neves podemos citar um complexo binuclear de cobre(II) do ligante binucleante hexadentado não-simétrico Htpnol, N,N,N'-tris(2-piridilmetil)-2-ol-1,3-propanodiamina. O complexo $[Cu_2(tpnol)(\mu-OAc)](ClO_4)_2$ apresentou boa atividade catalítica frente à reação de

oxidação do substrato 3,5-di-terc-butilcatecol à respectiva quinona. O tratamento dos dados, através da equação de Michaelis-Menten, forneceu os parâmetros cinéticos: $k_{cat} = 3,12 \times 10^{-3} \text{ s}^{-1}$; $K_M = 1,2 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$ e $k_{cat} / K_M = 1,62 \text{ L mol}^{-1} \text{ s}^{-1}$ (FERNANDES, 2001).

Mesmo com a variedade de modelos já descritos na literatura, o mecanismo de catálise da enzima ainda é incerto e, dessa forma, as investigações nesse sentido ainda não estão esgotadas. O estudo da promiscuidade catalítica induzida, que será vista com maiores detalhes ao longo deste trabalho, em complexos biomiméticos pode ser muito vantajoso, pois pode fornecer, além de novas vias de síntese que não estão disponíveis atualmente, um melhor aproveitamento dos catalisadores já existentes. Pois o estudo da atividade de compostos inspirados em um sistema proteico frente a outros substratos pode servir para torna-los catalisadores eficientes para outras reações.

1.6 *Promiscuidade Enzimática*

Embora a seleção natural tenha levado ao surgimento de enzimas com funções altamente específicas, alguns exemplos destes catalisadores naturais têm chamado a atenção nos últimos anos por apresentarem mais do que uma função biológica. Muitas vezes, o foco destas pesquisas concentra-se no entendimento de como o mesmo sítio ativo que, inicialmente, mostrava-se específico para certa função biológica pode apresentar atividade promíscua. (KHERSONSKY, 2006).

A promiscuidade enzimática pode ocorrer de diversas formas, dependendo das características funcionais realizadas pelas enzimas. Algumas enzimas apresentam atividade em variadas condições de pH, temperatura ou meio reacional (promiscuidade de condição), outras enzimas, como a Anidrase Carbonica, possuem uma ampla diversidade de substratos (promiscuidade de substrato), ou ainda há as enzimas que catalisam transformações químicas diferentes, induzida ou acidentalmente, com estados de transição diferentes (promiscuidade catalítica) (HULT, 2007).

A origem da promiscuidade catalítica apresentada por determinada enzima pode estar relacionada com a evolução enzimática a partir de uma enzima primitiva em comum. Esta habilidade revela o potencial impressionante destas moléculas naturais em se adaptar para gerar novos mecanismos bioquímicos (CARBONI-OERLEMANS,

2006). Esta evolução pode ser essencial quando se deseja, por exemplo, promover a desintoxicação de novos antibióticos e agrotóxicos, eliminando assim substâncias indesejadas das células, ou em um pensamento ainda mais positivo, quando se deseja degradar poluentes antropogênicos no ambiente e na evolução *in vitro* de novos catalisadores em laboratório. (COOPER, 2002; FONG, 2002)

Nesse contexto, desenvolver catalisadores promíscuos como as enzimas e/ou estudar a promiscuidade em catalisadores já existentes tornou-se um novo campo de estudo para químicos bioinorgânicos.

Uma vez que os modelos sintéticos não têm todo o conteúdo protéico envolvendo o sítio ativo, como nas metaloenzimas, espera-se que mesmos sejam muito mais suscetíveis às mudanças de condições e acessíveis a uma maior variedade de substratos. Estes fatos, que normalmente são considerados obstáculos na busca de melhores modelos e de maiores reatividades, podem tornar compostos inspirados em um sistema protéico, catalisadores eficientes para outras reações.

Dessa forma, se faz necessário o estudo dos modelos sintéticos frente a substratos para os quais não foram inicialmente planejados. Os resultados obtidos com estes estudos podem, além de tudo, servir para o entendimento de como a promiscuidade catalítica se processa. Em trabalhos recentes Neves e colaboradores (NEVES, 2010; REY, 2007) vem estudando este tipo de propriedade em análogos sintéticos, os quais têm se mostrado catalisadores promíscuos por apresentar tanto atividade tipo fosfatase quanto catecolase.

2 Objetivos

2.1 *Objetivos Gerais*

Sintetizar e caracterizar de complexos de cobre(II), zinco(II) e gadolínio(III) bioinspirados em nucleases e em oxidases (complexo binuclear de cobre(II)), visando contribuir no desenvolvimento de novos fármacos de interesse comercial/industrial em aplicações biomédicas.

2.2 *Objetivos Específicos*

- Sintetizar e caracterizar os ligantes polidentados: *N,N,N',N'*-Tetrakis(2-piridilmetil)etilenodiamina (TPEN) e 1,5-Bis[bis(2-piridilmetil)amino]-3-pentanol (Htmpd);
- Sintetizar e caracterizar um complexo mononuclear de Gd^{III} a partir do ligante TPEN.
- Sintetizar e caracterizar complexos binucleares de Cu(II), Zn(II) e Gd(III) com o ligante Htmpd;
- Investigar a reatividade dos complexos binucleares de Cu(II), Zn(II) e Gd(III), em reações de hidrólise com o substrato 2,4-bdnpp – *bis*(2,4-dinitrofenil)fosfato.
- Investigar a reatividade do complexo de Cu(II) em reações de oxidação com o substrato 3,5-dtbc-3,5-di-*terc*-butilcatecol.
- Analisar os resultados obtidos a fim de propor mecanismos das reações de hidrólise e oxidação promovidas por estes compostos.

3 Experimental

3.1 *Materiais*

Os seguintes reagentes, materiais, gases e solventes empregados nas sínteses e análises, foram adquiridos de fontes comerciais e utilizados sem purificação prévia: NaOH, KOH, HCl 37%, Na₂SO₄ anidro, C/Pd 5%, gás hidrogênio, gás nitrogênio, CDCl₃, KBr grau espectroscópico, tampões biológicos 2-[N-cicloexilamino]etanossulfônico (CHES), ácido 2-[4-(2-hidroxi)etil]-1-piperazino]etanossulfônico (HEPES), ácido 2-[N-morfolino]etanossulfônico (MES) e tris(hidroxi)metilaminometano (TRIS), LiClO₄·6H₂O, CH₃CN UV/HPLC-espectroscópica, 2-aminometil piridina, 2-piridilcarboxialdeído, AlCl₃, CH₂Cl₂, cloridrato de 3-cloropropionil, etileno gasoso, CaSO₄, CaCl₂, etilenodiamina, hidrocloreto de 2-cloro de picolila, trietilamina, NH₄Cl, MeOH, NaBH₄, NaHCO₃, CH₃COONa, Zn(ClO₄)₂, Ga(NO₃)₃, Cu(ClO₄)₂, sódio metálico, benzofenona e 3,5-dtbc-3,5-di-*terc*-butilcatecol.

Foram destilados antes de utilizados os seguintes reagentes: etilenodiamina, trietilamina, 2-aminometil piridina e 2-piridil carboxialdeído. O composto *bis*-(2,4-dinitrofenil)fosfato (2,4-bdnpp) foi preparado, purificado e caracterizado de acordo com procedimentos descritos na literatura (BUNTON, 1969).

3.2 *Métodos e Instrumentação*

3.2.1 *Análise elementar de C, H e N*

As medidas para a determinação dos percentuais de carbono, hidrogênio e nitrogênio foram realizadas em um analisador elementar de CHNS Carlo Erba modelo E-1110, na Central de Análises do DQ/UFSC.

3.2.2 *Espectroscopia no infravermelho - IV*

Os espectros na região do infravermelho foram obtidos em um espectrofotômetro Perkin Elmer FTIR-S100, na região de 4000 a 500 cm^{-1} no Laboratório de Bioinorgânica e Cristalografia (LABINC) do DQ/UFSC. As amostras sólidas e na forma de óleo foram analisadas em pastilha de KBr (grau espectroscópico).

3.2.3 *Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio e Carbono – RMN ^1H e ^{13}C*

Os espectros de RMN ^1H e ^{13}C para os compostos orgânicos foram obtidos em um espectrômetro VARIAN-FT-NMR 400 MHz, na Central de Análises do DQ/UFSC. Os deslocamentos químicos de hidrogênio foram registrados em ppm utilizando como referência interna tetrametilsilano (TMS, $\delta = 0,00$ ppm) e CDCl_3 como solvente.

3.2.4 *Termogravimetria – TGA*

O experimento termogravimétrico foi realizado num equipamento Shimadzu TGA-50, na Central de Análises do DQ/UFSC, utilizando amostra com massa em torno de 7 mg, com taxa de aquecimento de $10^\circ\text{C}/\text{min}$ e atmosfera de nitrogênio (fluxo de 50 mL/min).

3.2.5 *Espectrometria de Massas - ESI (Electron Spray Ionization)*

As análises de espectrometria de massas com ionização via eletrospray (ESI-MS) do ligante Htmdp e dos complexos **3** e **4** foram realizadas em um equipamento Amazon – *Íons Trap MS*, em soluções de $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (1:1) com concentrações de 500 ppb. Já as análises dos complexos **1** e **2** foram realizadas em um equipamento da marca Shimadzu, em soluções de $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (1:1) com concentrações de 1 ppm.

3.2.6 Espectroscopia eletrônica – UV/Vis

Os espectros eletrônicos nas regiões do ultravioleta e visível foram obtidos em um espectrofotômetro UV-Vis Varian Cary 50 BIO, no LABINC do DQ/UFSC. As análises foram realizadas utilizando-se acetonitrila espectroscópica ou água deionizada como solvente e cubetas de quartzo com capacidade para 4 mL e 1 cm de caminho óptico.

3.2.7 Eletroquímica

O comportamento redox do complexo **3** foi investigado pela técnica de pulso diferencial num potenciostato-galvanostato da marca Autolab, PGSTAT 128N, no Laboratório de Eletroquímica e Biossensores do DQ/UFSC. Estes experimentos foram feitos em soluções de água/acetonitrila (1:1) a temperatura ambiente. Utilizou-se perclorato de Lítio ($0,1 \text{ mol L}^{-1}$) como eletrólito suporte e uma célula eletrolítica com três eletrodos, a saber: eletrodo de trabalho – carbono vítreo, contraeletrodo – fio de platina e eletrodo de referencia – Ag/Ag^+ ($\text{NaCl } 3 \text{ mol L}^{-1}$). Para a correção do potencial relativo ao eletrodo de referencia, usou-se o par redox ferrocínio/ferroceno como padrão interno de calibração.

3.2.8 Difratometria de Raios X

As análises de difração de raios X de monocristal dos complexos foram realizadas na Central de Análises do DQ/UFSC pelo Prof. Dr. Adailton João Bortoluzzi. Os dados foram coletados em um difratômetro Enraf-Nonius CAD-4 equipado com um tubo de molibdênio ($\text{MoK}\alpha \lambda = 0,71073 \text{ \AA}$) e monocromador de grafite à temperatura ambiente. Todas as estruturas cristalinas foram resolvidas através de métodos diretos com a utilização do programa SHELXS97, e refinadas pelo método dos mínimos quadrados com matriz completa com a utilização do programa SHELXL97 (SHELDRICK, 2008). As representações gráficas das estruturas moleculares foram geradas utilizando o programa PLATON (SPEK, 2009).

3.2.9 Titulação potenciométrica

As constantes de protonação para os complexos e ligantes foram determinadas por titulação potenciométrica no LABINC – DQ/UFSC. Os experimentos foram realizados em meio aquoso devido à solubilidade dos ligantes e dos complexos na faixa de pH estudada. Cada sistema em consideração foi estudado em uma célula termostatzada a $25,00 \pm 0,05^\circ\text{C}$, refrigerada mecanicamente por um banho de circulação termostatzado (Microquímica Ind. Com. Ltda). Foi utilizado um titulador automatizado Metrohm Titrino Plus 848 acoplado com um eletrodo combinado de referência do tipo Ag/AgCl, calibrados na célula com soluções diluídas de HCl para a leitura direta do pH ($\text{pH} = -\log[\text{H}^+]$). As medidas foram feitas com soluções de volume final 50mL, utilizando 0,04 mmol de cada composto e força iônica ajustada para $0,100 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ com KNO_3 , sob fluxo de argônio para eliminar a presença de CO_2 atmosférico. As soluções foram preparadas com água (bidestilada na presença de KMnO_4 e previamente fervida). Para as titulações foi utilizada uma solução padrão de KOH $0,0956 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$, com adição de alíquotas de 0,04 mL até pH aproximadamente 12 com o auxílio da microbureta acoplada ao titulador. As adições sucessivas de base foram realizadas após a obtenção de valores constantes de pH. O pK_w da água contendo $0,100 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ de KNO_3 utilizado para os cálculos foi de 13,78 (MARTELL,1992). As constantes de equilíbrio foram calculadas com o programa BEST7 (MARTELL,1992) e os diagramas de distribuição das espécies presentes em solução em função do pH foram obtidos com os programas SPE (MARTELL,1992) e SPEPLOT (MARTELL,1992), através de uma colaboração com o doutorando Thiago Guimarães Costa.

3.2.10 Reatividade

A atividade catalítica dos complexos foi avaliada através da reação de hidrólise do substrato modelo bis-(2,4-dinitrofenil)fosfato (2,4-bdnpp) e da reação de oxidação do substrato 3,5-di-*terc*-butilcatecol (3,5-dtbc) para o complexo binuclear de cobre(II), **3**. Os experimentos para avaliar a reatividade foram realizados em duplicata sob condições de excesso de substrato monitorando-se, em um espectrofotômetro UV-Vis Varian Cary 50 BIO acoplado a um banho termostatzado, a variação de absorvância ocorrida em 400 nm ($\epsilon = 1900$

$\text{L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$) para a reatividade de oxidação devido à formação da 3,5-di-*terc*-butilquinona (NEVES, 2010; NEVES, 2002; TORELLI, 2002) e também em 400 nm ($\text{pH}/\epsilon_{(\text{L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1})} = 3,5/2125; 4,0/3410; 4,5/7180; 5,0/10080; 5,5/11400; 6,0/12,000; 6,5-10,0/12100$), relacionada à liberação do ânion 2,4-dinitrofenolato (PERALTA, 2010) como produto da reação de hidrólise. As reações foram monitoradas até 5% de conversão de substrato a produtos e os dados foram tratados pelo método das velocidades iniciais (PISZKIEWICZ, 1977). As velocidades iniciais foram obtidas diretamente do gráfico da concentração de substrato *versus* o tempo. A dependência da velocidade de hidrólise do 2,4-bdnp e oxidação do 3,5-dtbc foi estudada em função do pH e da concentração do substrato.

Os estudos em função do pH para atividade de catecolase do complexo **3**, foram realizados em uma faixa de pH entre 4,5 e 9,5 a 25 °C. Utilizaram-se cubetas de vidro óptico com capacidade para 4000 μL e caminho óptico de 1 cm, fechadas com tampa de teflon, nas quais foram adicionados 100 μL de solução aquosa dos tampões: MES (pH 5,50 a 6,50), TRIS (pH 7,00 a 9,00) e CHES (pH 9,5), 100 μL de uma solução metanólica de complexo de cobre(II) ($[\text{C}]_{\text{final}} = 2,4 \times 10^{-5} \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$), 3000 μL de metanol saturado com oxigênio, e 100 μL de uma solução metanólica do substrato ($[\text{S}]_{\text{final}} = 5 \times 10^{-3} \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$). A reação foi iniciada com a adição do substrato e monitorada durante 15 minutos a 25 °C.

Os experimentos cinéticos em condições de excesso de substrato foram realizados como descrito a seguir: em cubetas de vidro com 1 cm de caminho óptico foram adicionados 100 μL de solução aquosa de tampão TRIS (pH 8,0) 100 μL de uma solução metanólica de **3** ($[\text{C}]_{\text{final}} = 2,4 \times 10^{-5} \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$) e metanol saturado com oxigênio em quantidades suficiente para completar o volume de 3,3 mL, a 25 °C. A reação foi iniciada com a adição de volumes de solução metanólica do substrato 3,5-dtbc ($[\text{S}]_{\text{final}} = 0,6 \text{ a } 6,0 \times 10^{-3} \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$). Correções da oxidação espontânea do substrato 3,5-dtbc foram realizadas sob condições idênticas, sem a adição do complexo.

As velocidades iniciais foram obtidas da inclinação da curva da absorbância *versus* tempo nos primeiros minutos de reação, pelo método das velocidades iniciais. A formação de peróxido de hidrogênio nas reações de oxidação do 3,5-dtbc catalisadas pelo complexo **3** foi detectada por uma modificação do método da iodometria (NEVES, 2002). Uma mistura reacional foi preparada da mesma forma que nos experimentos cinéticos, ou seja: concentração de complexo $[\text{C}]_{\text{final}} =$

$2,4 \times 10^{-5} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$, pH = 8,0, e concentração de substrato $[S]_{\text{final}} = 5,0 \times 10^{-3} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$. Após uma hora de reação, igual volume de água foi adicionado e a quinona foi extraída com diclorometano. A camada aquosa foi acidificada com ácido sulfúrico ($[\text{ácido}] = 5 \times 10^{-3} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$) a $\text{pH} \cong 2$, para interromper a reação de oxidação e 1 mL de solução aquosa de iodeto de potássio ($[\text{iodeto}] = 0,3 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$) e 3 gotas de solução de molibdato de amônio ($[\text{molibdato}] = 0,1 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$) foram adicionados. Na presença de peróxido de hidrogênio ocorre a seguinte reação: $\text{H}_2\text{O}_2 + 2\text{I}^- + 2\text{H}^+ \rightarrow 2 \text{H}_2\text{O} + \text{I}_2$, e em excesso de iodeto ocorre à formação do íon tri-iodeto, $\text{I}_{2(\text{aq})} + \text{I}^- \rightarrow \text{I}_3^-$. Esta reação geralmente é lenta, mas em meio ácido e com a adição do molibdato de amônio torna-se praticamente instantânea. A formação do I_3^- pode ser monitorada espectrofotometricamente devido ao surgimento de uma banda característica em 353 nm ($\epsilon = 26000 \text{ L} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$).

Os estudos da variação das velocidades iniciais ou k_{obs} em função do pH para atividade de hidrólise dos complexos, os quais visam a obtenção do pH ótimo de atividade frente à hidrólise do substrato (2,4-bdnp) e do pK_a cinéticos para cada complexo, foram realizados em uma faixa de pH entre 4,0 e 10,5 a 25°C para os complexos **1** e **4** e a 50°C para o complexo **2** e em uma faixa de pH entre 6,0 e 9,0 e a 50°C para o complexo **3**. Utilizaram-se cubetas de vidro óptico com capacidade para 4 mL e caminho óptico de 1 cm, fechadas com tampa de teflon. Este experimentos para verificar o efeito do pH na reação de hidrólise foram adicionados às cubetas 1500 μL de solução aquosa do tampão (MES pH 3,50 a 6,50; HEPES pH 7,00 a 8,00; CHES pH 9,00 a 9,50) com força iônica mantida constante (LiClO_4), 200 μL de uma solução do complexo, **1** e **2** em acetonitrila e **4** em água e 100 μL de uma solução do complexo, **3** em acetonitrila ($[\text{C}]_{\text{final1}} = 4,0 \times 10^{-5}$; $[\text{C}]_{\text{final2}} = 2,0 \times 10^{-4}$; $[\text{C}]_{\text{final3}} = 5,0 \times 10^{-4}$ e $[\text{C}]_{\text{final4}} = 3,86 \times 10^{-5}$), 500 μL de uma solução do substrato em acetonitrila quando nas reações com **2** e **3** ou 800 μL quando nas reações com **1** e **4** ($[\text{S}]_{\text{final}} = 5 \times 10^{-3} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ quando nas reações com **1**, **2** e **4** e $[\text{S}]_{\text{final}} = 5 \times 10^{-5} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ quando na reação com **3**) e acetonitrila ou água a fim de que a proporção final $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ fosse 1:1. Em todos os experimentos, o volume final da mistura reacional na cubeta foi de 3,0 mL. A reação foi iniciada com a adição do substrato. Em todos os experimentos cinéticos a correção da hidrólise espontânea do substrato foi realizada através da diferença direta, ou seja, experimentos em condições idênticas exceto pela

ausência do complexo foram acompanhados em paralelo, e a constante da reação não catalisada descontada da constante total de reação.

Os experimentos de variação da concentração de substrato foram realizados no pH 7,5 a 50 °C para o complexo **2** e no pH 6,0 a 25 °C para o complexo **4**. O volume de 1500 µL de solução aquosa de tampão (pH 6,0 = MES e pH 7,5 = HEPES) com força iônica mantida constante (LiClO₄), 200 µL de uma solução do complexo **2** em acetonitrila e **4** em água ($[C]_{\text{final}2} = 1,0 \times 10^{-4} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ e $[C]_{\text{final}4} = 3,86 \times 10^{-5} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$), 150 - 1250 µL de uma solução de substrato em acetonitrila ($[S]_{\text{final}} = 1,0 \times 10^{-3}$ a $8,0 \times 10^{-3} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$) e acetonitrila ou água, a fim de que a proporção final CH₃CN/H₂O fosse 1:1 e volume final de 3 mL, foram adicionados em cubetas de vidro, com 1 cm de caminho óptico. A reação foi iniciada com a adição do substrato 2,4-bdnpp. As velocidades iniciais foram obtidas da inclinação da curva da absorvância *versus* tempo nos primeiros minutos de reação.

Para o complexo **3** foram realizados estudos em função de concentração do complexo em pH 7,5 a 50 °C. As condições experimentais foram as seguintes: [complexo] = $0,5 \times 10^{-3}$ a $2,5 \times 10^{-3} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$; [2,4-bdnpp] = $5,0 \times 10^{-5} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$; tampão (pH 7,5 = HEPES) com força iônica mantida constante (LiClO₄), em meio CH₃CN/H₂O (1:1). O volume final nas cubetas foram de 3 mL e a reação foi iniciada, após incubação de na temperatura de análise, com a adição do substrato 2,4-bdnpp.

A determinação do número de moléculas de substrato hidrolisadas por molécula do complexo **3** foi realizada pelo acompanhamento espectrofotométrico em 445 nm ($\epsilon = 3600 \text{ L} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$) (CASELLATO, 2003) na condição de 80 vezes de excesso do substrato ($8,0 \times 10^{-3} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$) em relação ao complexo ($1,0 \times 10^{-4} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$), em pH 7,5 a 50 °C. Em todos os experimentos cinéticos a correção da hidrólise espontânea do substrato foi realizada através da diferença direta, ou seja, experimentos em condições idênticas exceto pela ausência do complexo foram acompanhados em paralelo, e a constante da reação não catalisada descontada da constante total de reação.

3.3 Síntese dos ligantes

3.3.1 Síntese do ligante *N,N,N',N'*-Tetrakis(2-piridilmetil)etilenodiamina (*TPEN*)

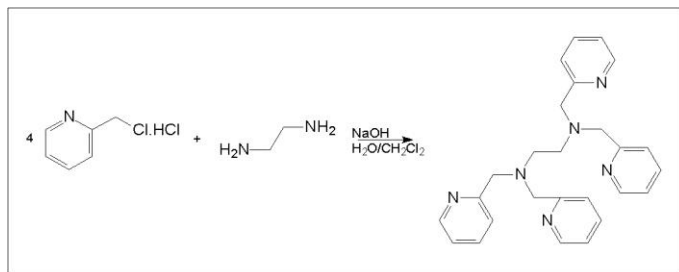


Figura 5 - Rota sintética para obtenção do ligante *TPEN* derivado da etilenodiamina.

O ligante foi preparado conforme procedimento experimental descrito na literatura (GAGNÉ, 1982). Em um balão de 100 mL, contendo uma solução de hidrocloreto de 2-cloreto de picolila (6,56 g; 40 mmol) em 50 mL água destilada e sobre atmosfera de argônio, foi adicionado lentamente e sob agitação NaOH (1,6 g; 40mmol). Após a neutralização do hidrocloreto, foi adicionado uma solução de etilenodiamina (0,67 mL; 10 mmol) em 10 mL CH₂Cl₂. A mistura reacional foi agitada à temperatura ambiente por 72h e mais NaOH (1,6 g; 40 mmol) foi adicionado. A mistura foi então submetida a um processo de extração e a fase orgânica obtida foi filtrada em Na₂SO₄ e o solvente evaporado a pressão reduzida. O sólido resultante foi extraído com éter etílico e recristalizado no mesmo solvente, obtendo-se o ligante *TPEN* como um sólido cristalino branco. Rendimento médio de preparação: 1,7 g, 30,0 %. O ligante *TPEN* foi caracterizado por IV (Figura 6) e RMN ¹H e ¹³C (Figura 7 e Figura 8, respectivamente).

IV (cm⁻¹) – 3056 – 2730 ν (C-H_{ar} e C-H_{alif}); 1588 – 1439 ν (C=C e C=N); 1092 ν (C-N); 760 δ (C-H_{py}).

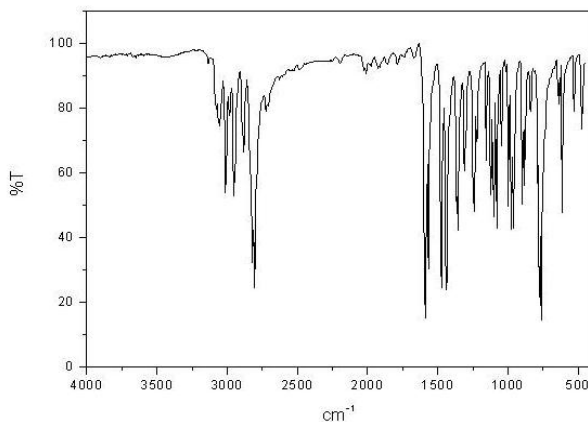


Figura 6 – Espectro na região do infravermelho registrado em pastilha de KBr para o ligante *N,N,N',N'*-Tetrakis(2-piridilmetil)etilenodiamina (TPEN).

RMN ¹H – δ_H (400 MHz; CDCl₃ (s, 7,25)), em ppm: 2,76 (t, 4H, CH₂); 3,78 (s, 8H, CH₂); 7,11 (t, 4H, CH_{ar}); 7,46 (d, 4H, CH_{ar}); 7,57 (t, 4H, CH_{ar}); 8,49 (d, 4H, CH_{ar}).

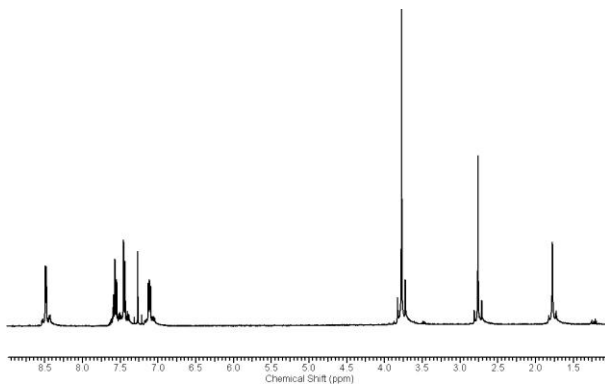


Figura 7 – Espectro de RMN ¹H na região de 1,0 a 9,0 ppm, obtido para o ligante *N,N,N',N'*-Tetrakis(2-piridilmetil)etilenodiamina (TPEN) em CDCl₃.

RMN ^{13}C – δ_{C} (400 MHz; CDCl_3), em ppm: 52,59 (CH_2); 61,03 (CH_2); 122,08 (CH_{ar}); 122,95 (CH_{ar}); 136,55 (CH_{ar}); 149,17 (CH_{ar}); 159,93 (C_{ar}).

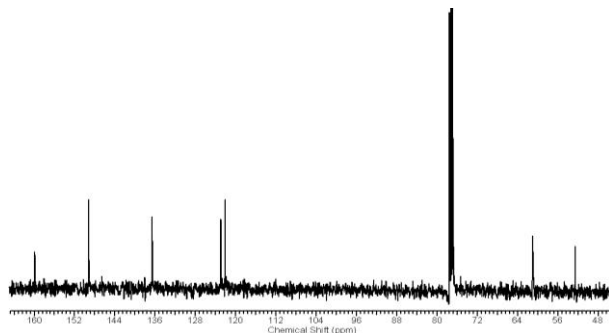


Figura 8 – Espectro de RMN ^{13}C na região de 47 a 164 ppm, obtido para o ligante *N,N,N',N'*-Tetrakis(2-piridilmetil)etilenodiamina (TPEN) em CDCl_3 .

3.3.2 Síntese do ligante 1,5-Bis[bis(2-piridilmetil)amino]-3-pentanol (*Htmdp*)

3.3.2.1 Preparação do precursor *N*-bis-(2-piridilmetil)amina (bpma)

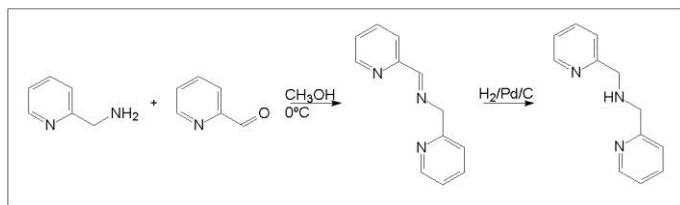


Figura 9 - Rota sintética para obtenção do precursor bpma.

O precursor bpma foi preparado de acordo com método descrito na literatura (MIRESKI, 2011). Em um balão de 100 mL contendo uma solução de 2-piridilcarboxaldeído (9,55 mL; 100 mmol) em 50,0 mL de tolueno e resfriado a 0°C , foi adicionado lentamente e sob agitação 2-aminometil)piridina (10,38 mL; 100mmol). A mistura foi agitada à temperatura de 0°C por 1h e a temperatura ambiente por 2h. Em seguida, a solução foi filtrada em Na_2SO_4 e o solvente evaporado à 15°C e sobre pressão reduzida, obtendo-se um óleo amarelo. O óleo foi então

dissolvido em 50,0 mL de MeOH e submetido as condições de hidrogenação (H_2 , 1,0 g de C/Pd 5%, 40 psi) por 15h. A mistura reacional resultante foi então filtrada em celite, e o solvente evaporado à pressão reduzida, obtendo-se o precursor bpma como um óleo amarelo-palha em rendimento quantitativo. O precursor bpma foi caracterizado por IV (Figura 10) e RMN 1H (Figura 11).

Atenção: Embora nenhum problema tenha sido encontrado durante as reações de redução via hidrogenação catalítica, o manuseio do catalisador (C/Pd 5%) em presença de MeOH deve ser cauteloso devido à possibilidade de combustão espontânea.

IV (cm^{-1}) – 3313 ν (N-H); 3062 – 2838 ν (C-H_{ar} e C-H_{alif}); 1588 – 1438 ν (C=C e C=N); 1153 ν (C-C); 759 δ (C-H_{py}).

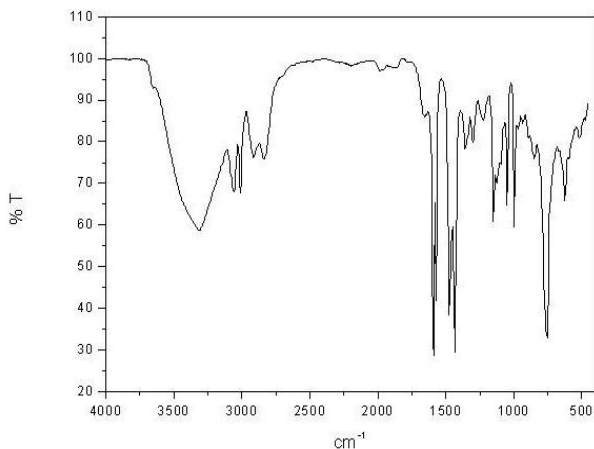


Figura 10 - Espectro na região do infravermelho registrado em pastilha de KBr para o precursor *N*-bis-(2-piridilmetil)amina (bpma).

RMN ^1H – δ_{H} (400 MHz; CDCl_3), em ppm: 2,55 (s, 1H, NH); 3,98 (s, 4H, CH_2); 7,15 (dd, 2H, CH_{ar}); 7,35 (d, 2H, CH_{ar}); 7,63 (dt, 2H, CH_{ar}); 8,56 (d, 2H, CH_{ar}).

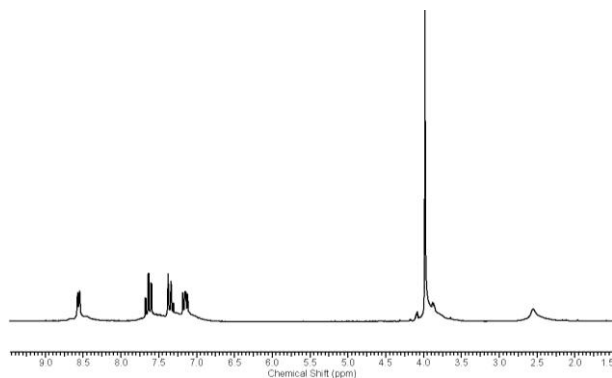


Figura 11 – Espectro de RMN de ^1H na região de 1,5 a 10,0 ppm, obtido para o composto *N*-bis-(2-piridilmetil)amina (bpma) em CDCl_3 .

3.3.2.2 Preparação do precursor 1,5-dicloropentan-3-ona

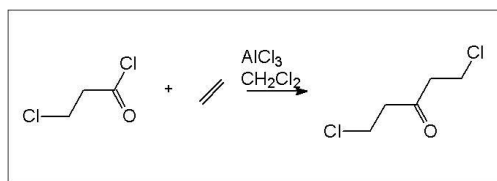


Figura 12 – Rota sintética para obtenção do precursor 1,5-dicloropentan-3-ona.

O precursor 1,5-dicloropentan-3-ona foi preparado conforme procedimento descrito na literatura (OWEN, 1970). Uma suspensão de AlCl_3 anidro (37,4 g; 0,29 mol) em 34,0 mL de CH_2Cl_2 foi resfriada a 0°C e mantida sobre agitação e atmosfera inerte (N_2). A esta suspensão foi gotejado lentamente cloreto de 3-cloropropionila (21,16 mL; 0,22 mol). Após a adição, etileno gasoso (seco sobre KOH e CaSO_4 anidro) foi borbulhado na mistura reacional e mantido sob agitação e temperatura abaixo de 5°C por 3h (verificado por IV*). Foi adicionado, vagarosamente, à solução resultante uma mistura resfriada de 28 mL de CH_2Cl_2 , 9,4 mL de HCl concentrado e 116 mL de água destilada, enquanto a temperatura do sistema foi mantida abaixo de 10°C e

agitação por 30 minutos. As fases foram então separadas por um processo de extração. A fase orgânica obtida foi filtrada em Na_2SO_4 e o solvente evaporado sobre pressão reduzida, resultando no precursor 1,5-dicloropentan-3-ona como um óleo marrom avermelhado. A destilação e redistilação deste material renderam um óleo incolor. Rendimento médio de preparação: 12,0 g, 35,18 %. O precursor 1,5-dicloropentan-3-ona foi caracterizado por IV (Figura 14) e RMN ^1H e ^{13}C (Figura 15 e Figura 16, respectivamente). Os sinais em excesso nos espectros de RMN ^1H e ^{13}C são referentes a produtos secundários os quais não atrapalham as próximas etapas da síntese do ligante Htmdp.

** O progresso da reação foi acompanhado da seguinte maneira. Uma pequena quantidade (0,1 mL) da mistura reacional foi tratada com água (0,1 mL) e a fase orgânica foi separada e seca após a filtração em Na_2SO_4 . Após evaporação do solvente o óleo residual foi examinado por IV. A comparação das bandas intensas ν ($\text{C}=\text{O}$) em 1803 cm^{-1} (material de partida) e 1722 cm^{-1} (produto) indicavam a extensão da reação (Figura 13).*

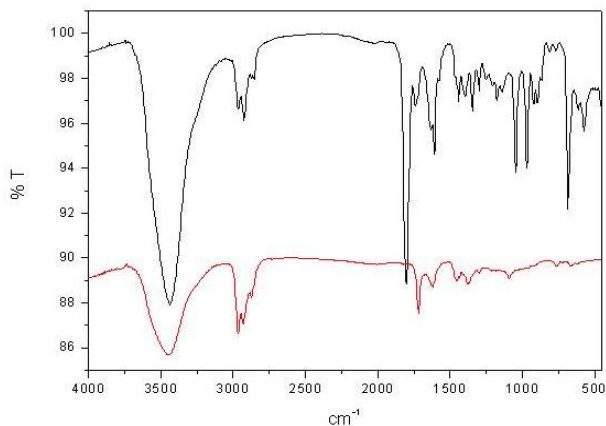


Figura 13 – Espectro na região do infravermelho registrado em pastilha de KBr do progresso da reação do precursor 1,5-dicloropentan-3-ona. O espectro em vermelho se refere ao cloreto de 3-cloropropionil (material de partida) e o espectro em preto se refere a 1,5-dicloropentan-3-ona (produto da reação).

IV (cm^{-1}) – 1723 ν (C=O); 2976 – 2915 ν (C-H); 1435 – 1301 δ (C-H); 665 ν (C-Cl).

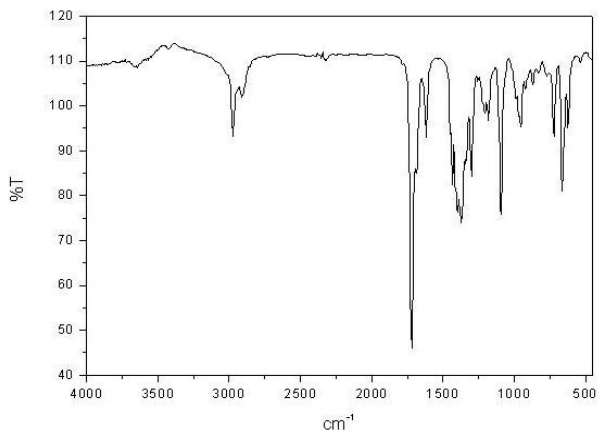


Figura 14 – Espectro na região do infravermelho registrado em pastilha de KBr para o precursor 1,5-dicloropentan-3-ona.

RMN ^1H – δ_{H} (400MHz; CDCl_3) em ppm: 2,96 (t, 4H, CH_2); 3,76 (t, 4H, CH_2).

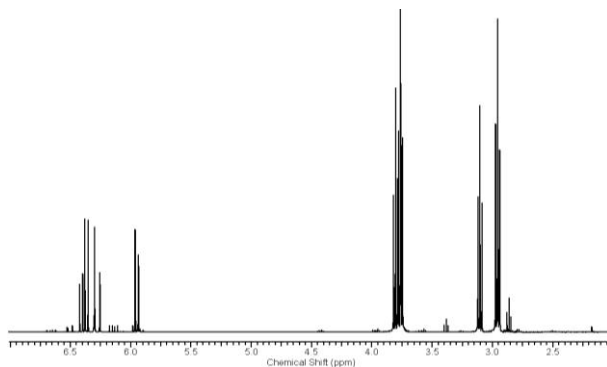


Figura 15 – Espectro de RMN de ^1H na região de 2,0 a 7,0 ppm, obtido para o precursor 1,5-dicloropentan-3-ona em CDCl_3 .

RMN ^{13}C – δ_{C} (400MHz; CDCl_3), em ppm: 37,65 (CH_2); 45,13 (CH_2); 203,83 (C).

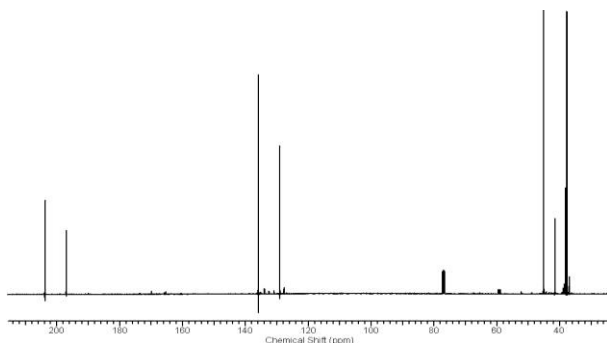


Figura 16 – Espectro de RMN de ^{13}C na região de 30 a 210 ppm, obtido para o precursor 1,5-dicloropentan-3-ona em CDCl_3 .

3.3.2.3 Preparação do ligante 1,5-Bis[bis(2-piridilmetil)amino]-3-pentanona

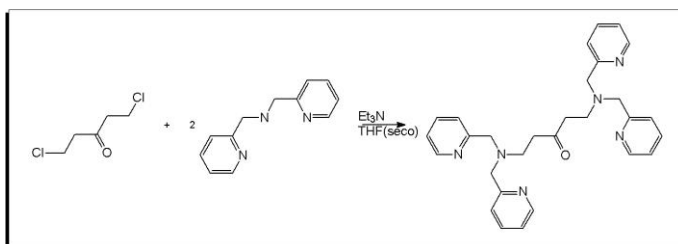


Figura 17 – Rota sintética para obtenção do ligante 1,5-Bis[bis(2-piridilmetil)amino]-3-pentanona.

O ligante 1,5-Bis[bis(2-piridilmetil)amino]-3-pentanona foi preparado usando um método adaptado da literatura (SUZUKI, 1990). A um balão contendo 40,0 mL de THF anidro (destilado na presença de Na metálico) foi adicionado o precursor bpma (2,67 g; 13,44 mmol). A solução resultante foi resfriada a 0°C e mantida sob agitação. Em seguida, foi adicionado, gota a gota, uma solução do precursor 1,5-dicloropentan-3-ona (1,00 g; 6,4 mmol) em 40 mL de THF anidro e a mistura reacional foi mantida sobre agitação à temperatura ambiente por 48h. Após este período, a suspensão foi filtrada em funil de placa porosa

e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O óleo amarelo resultante foi lavado com uma solução saturada de NH_4Cl e o produto extraído com CH_2Cl_2 . A fase orgânica obtida foi filtrada em Na_2SO_4 e o solvente evaporado sob pressão reduzida, resultante em um óleo que, após dissolução em CH_2Cl_2 , foi novamente submetido a um processo de extração com solução saturada de NaHCO_3 . A nova fase orgânica obtida foi filtrada em Na_2SO_4 e o solvente evaporado sob pressão reduzida, resultante no ligante 1,5-Bis[bis(2-piridilmetil)amino]-3-pentanona como um óleo amarelo canário. Após a secagem em sistema de vácuo, o ligante foi caracterizado por IV (Figura 18) e RMN ^1H e ^{13}C (Figura 19 e Figura 20, respectivamente). Rendimento médio de preparação: 2,72 g, 88,7 %.

Atenção: *Todo o procedimento de preparação da reação foi realizado sobre atmosfera de nitrogênio e durante o período reacional foi adaptado ao sistema um tubo com agente secante (CaSO_4).*

IV (cm^{-1}) – 3063 – 2828 ν (C-H_{ar} e C-H_{alif}); 1710 ν (C=O); 1595 – 1435 ν (C=C e C=N); 1147 ν (C-N); 758 δ (C-H_{py}).

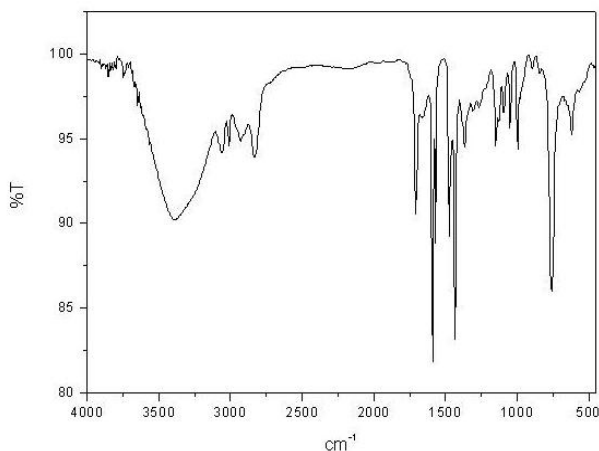


Figura 18 – Espectro na região do infravermelho registrado em pastilha de KBr para o ligante 1,5-Bis[bis(2-piridilmetil)amino]-3-pentanona.

RMN ^1H – δ_{H} (400MHz; CDCl_3 (s, 7,3)) em ppm: 2,60 (t, 4H, CH_2); 2,86 (t, 4H, CH_2); 3,78 (s, 8H, CH_2); 7,15 (t, 4H, CH_{ar}); 7,46 (d, 4H, CH_{ar}); 7,63 (t, 4H, CH_{ar}); 7,63 (t, 4H, CH_{ar}); 8,51 (d, 4H, CH_{ar}).

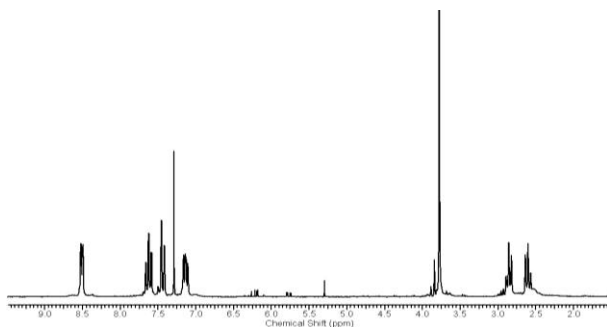


Figura 19 - Espectro de RMN de ^1H na região de 1,5 a 9,5 ppm, obtido para o ligante 1,5-Bis[bis(2-piridilmetil)amino]-3-pentanona em CDCl_3 .

RMN ^{13}C – δ_{C} (400MHz; CDCl_3) em ppm: 208,98 (C); 159,16 (C_{ar}); 148,91 (CH_{ar}); 136,35 (CH_{ar}); 122,94 (CH_{ar}); 121,96 (CH_{ar}); 60,08 (CH_2); 48,81 (CH_2); 40,33 (CH_2).

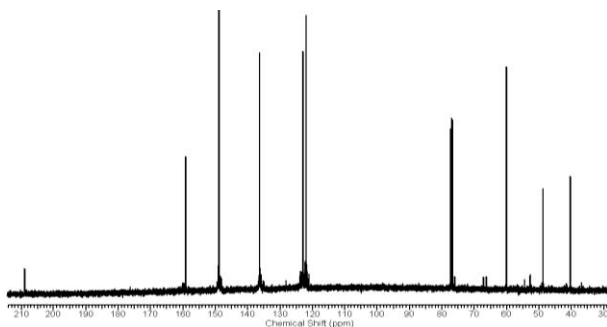


Figura 20 - Espectro de RMN de ^{13}C na região de 30 a 210 ppm, obtido para o ligante 1,5-Bis[bis(2-piridilmetil)amino]-3-pentanona em CDCl_3 .

3.3.2.4 Preparação do ligante 1,5-Bis[bis(2-piridilmetil)amino]-3-pentanol

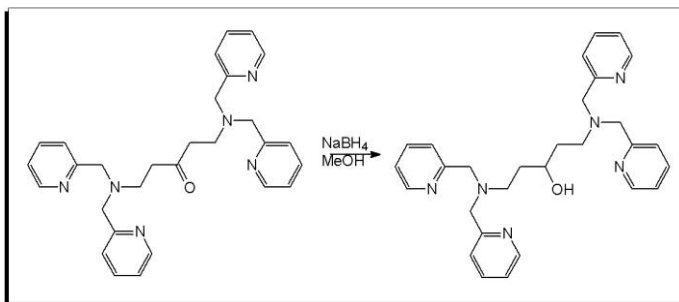


Figura 21- Rota sintética para obtenção do ligante 1,5-Bis[bis(2-piridilmetil)amino]-3-pentanol (Htmdp).

Em um balão de 150 mL contendo o ligante 1,5-bis[bis(2-piridilmetil)amino]-3-pentanona (1,00 g; 2 mmol) em 40,0 mL de MeOH, sob agitação e a 0°C, foi adicionado lentamente NaBH₄ (0,08 g; 2,2 mmol). Após a adição, a mistura reacional foi mantida, sob agitação, a temperatura ambiente por 24h. Após este período, uma solução aquosa saturada de NH₄Cl foi adicionada e o sistema reacional mantido sob agitação por mais 30 min.. Em seguida, o produto foi removido por extração com CH₂Cl₂ e a fase orgânica obtida foi filtrada em Na₂SO₄. O solvente foi evaporado, sob pressão reduzida, resultando no ligante 1,5-Bis[bis(2-piridilmetil)amino]-3-pentanol (Htmdp) como um óleo amarelo claro. Após a secagem em sistema de vácuo, o ligante foi caracterizado por IV (Figura 22), RMN ¹H e ¹³C (Figura 23 e Figura 24, respectivamente) e ESI-MS (Figura 25). Rendimento médio de preparação: 0,84g, 87%.

IV (cm⁻¹) – 3371 ν (O-H); 3069 – 2828 ν (C-H_{ar} e C-H_{alif}); 1589 – 1435 ν (C=C e C=N); 1147 ν (C-N); 1053 ν (C-O); 765 δ (C-H_{py}).

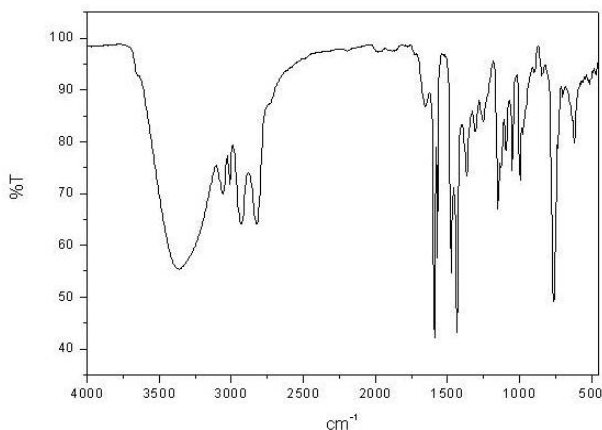


Figura 22 - Espectro na região do infravermelho registrado em pastilha de KBr para o ligante 1,5-Bis[bis(2-piridilmetil)amino]-3-pentanol (Htm dp).

RMN ¹H – δ_H (400MHz; CDCl₃ (s, 7,35)) em ppm: 1,60 (dm, 4H, CH₂); 2,70 (m, 4H, CH₂); 3,77 (m, 9H, CH₂ e CH); 7,15 (t, 4H, CH_{ar}); 7,45 (d, 4H, CH_{ar}); 7,60 (t, 4H, CH_{ar}); 8,51 (d, 4H, CH_{ar}).

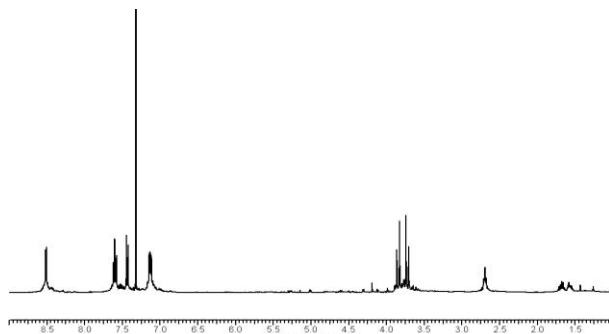


Figura 23 - Espectro de RMN de ¹H na região de 1,0 a 9,0 ppm, obtido para o ligante 1,5-Bis[bis(2-piridilmetil)amino]-3-pentanol (Htm dp).

RMN ^{13}C – δ_{C} (400MHz; CDCl_3) em ppm: 159,30 (C_{ar}); 148,93 (CH_{ar}); 136,44 (CH_{ar}); 122,94 (CH_{ar}); 121,94 (CH_{ar}); 60,12 (CH_2); 51,82 (CH_2); 33,91 (CH_2); 69,90 (CH).

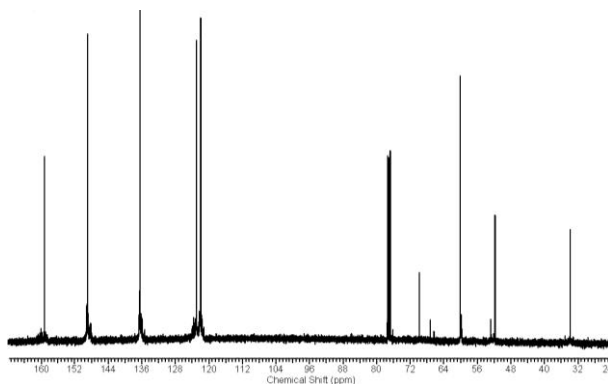


Figura 24 - Espectro de RMN de ^{13}C na região de 24 a 162 ppm, obtido para o ligante 1,5-Bis[bis(2-piridilmetil)amino]-3-pentanol (Htmdp).

ESI-MS – [Htmdp]⁺ - m/z: 483,29 (100%); 484,29 (31,8%); 485,29 (5,7%).

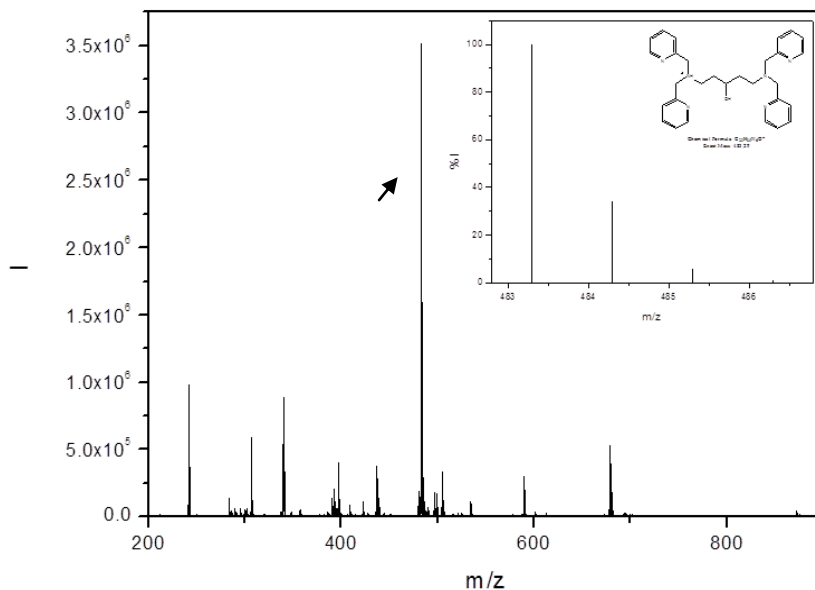


Figura 25 - Espectro de ESI-MS na região de m/z entre 200 a 900, obtido para o ligante 1,5-Bis[bis(2-piridilmetil)amino]-3-pentanol (Htmdp). Espectro inserido: perfil isotópico simulado para a espécie [Htmdp]⁺.

3.4 Síntese dos Complexos

3.4.1 Síntese do Complexo de $[Gd(TPEN)(NO_3)_2]NO_3 \cdot MeOH$ (**1**)

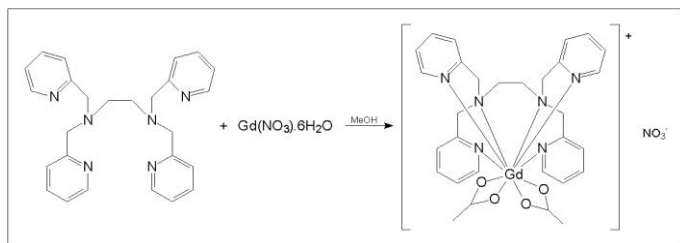


Figura 26 – Rota sintética para obtenção do complexo $[Gd(TPEN)(NO_3)_2]NO_3 \cdot MeOH$ (**1**).

Em um béquer contendo o ligante *N,N,N',N'*-Tetrakis(2-piridilmetil)etilenodiamina (TPEN) (0,19 g; 0,4 mmol) dissolvido em 20 mL de MeOH foram adicionados sob agitação magnética uma solução metanólica do sal $Gd(NO_3)_3 \cdot 6H_2O$ (0,18 g; $0,4 \text{ mmol}^{-1}$). O sistema então foi filtrado e a solução-mãe foi deixada à temperatura ambiente até que se formassem cristais incolores. A Figura 27 apresenta o espectro no infravermelho registrado para o complexo **1** com as respectivas atribuições de bandas.

IV (cm⁻¹) – 3464 ν (O-H); 3087 – 2865 ν (C-H_{ar} e C-H_{alif}); 1605 – 1443 ν (C=C e C=N); 1013 ν (C-N); 1289 – 1476 e 1382 ν (NO₃⁻); 756 δ (C-H_{ar}).

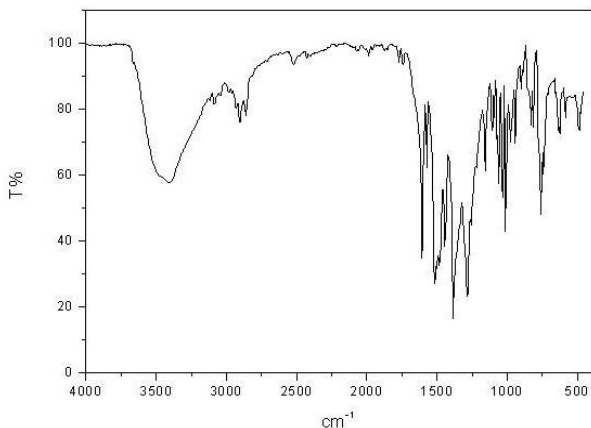


Figura 27 – Espectro na região do infravermelho registrado em pastilha de KBr para o complexo [Gd(TPEN)(NO₃)₂]₂NO₃·MeOH.

3.4.2 Síntese do complexo [Zn₂(tmdp)(μ-CH₃COO)](ClO₄)₂ (2)

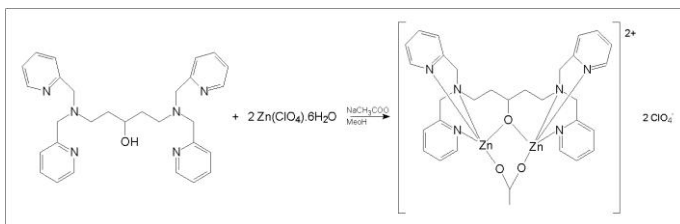


Figura 28 – Rota sintética para obtenção do complexo [Zn₂(tmdp)(μ-CH₃COO)](ClO₄)₂ (2).

Em um béquer contendo o ligante 1,5-Bis[bis(2-piridilmetil)amino]-3-pentanol (Htmdp) (0,19 g; 0,4 mmol) dissolvido em 20 mL de MeOH, foi adicionada, sob agitação magnética, uma solução metanólica do sal Zn(ClO₄)₂·6H₂O (0,30 g; 0,8 mmol). Após completa dissolução, adicionaram-se 1,0 eq. de CH₃COONa anidro. A solução amarela pálida resultante foi deixada à temperatura ambiente, até que se formassem cristais incolores. A Figura 29 apresenta o

espectro de infravermelho registrado para o complexo **2** com as respectivas atribuições de bandas.

Atenção: Apesar de não ter sido enfrentado nenhum problema maior no processo de síntese dos compostos de coordenação aqui descritos, caberia lembrar que percloratos de complexos metálicos são potencialmente explosivos e devem ser manuseados em pequenas quantidades e tomando-se as devidas precauções.

IV (cm⁻¹) – 3430 ν (O-H); 3075 – 2821 ν (C-H_{ar} e C-H_{alif}); 1608 – 1427 ν (C=C e C=N); 1555 ν_{ass} (CH₃COO⁻); 1488 ν_{sim} (CH₃COO⁻); 1099 ν (ClO₄⁻); 630 δ (ClO₄⁻); 764 δ (C-H_{ar}).

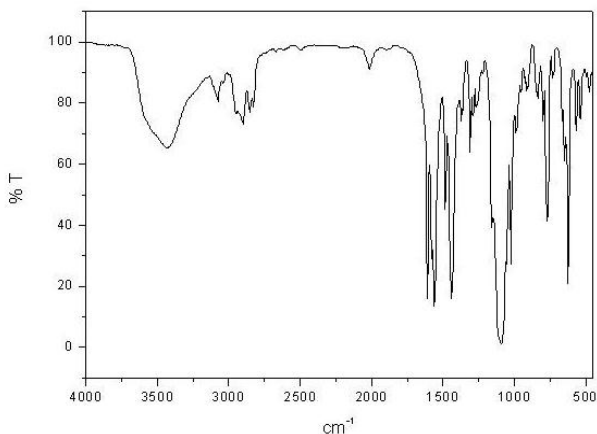


Figura 29 – Espectro na região do infravermelho registrado em pastilha de KBr para o complexo de [Zn₂(tmdp)(μ -CH₃COO)](ClO₄)₂.

3.4.3 Síntese do Complexo $[Cu_2(tmdp)(\mu-OH)](ClO_4)_2 \cdot H_2O$ (3)

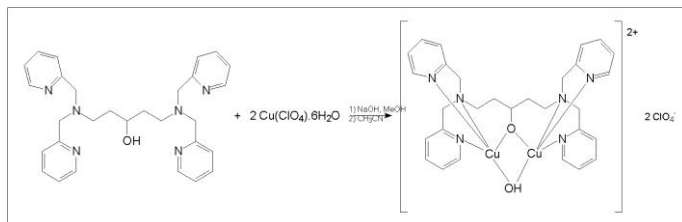


Figura 30 – Rota sintética para obtenção do complexo $[Cu_2(tmdp)(\mu-OH)](ClO_4)_2 \cdot H_2O$ (3)

Em um béquer contendo o ligante 1,5-Bis[bis(2-piridilmetil)amino]-3-pentanol (Htmdp) (0,19 g; 0,4 mmol) dissolvido em 20 mL de MeOH foi adicionado, sob agitação magnética, uma solução metanólica do sal $Cu(ClO_4)_2 \cdot 6H_2O$ (0,29 g; 0,8 mmol). Após completa dissolução, adicionou-se 2,0 eq. de NaOH e a solução passou de verde para azul. O sistema então foi filtrado e o precipitado de coloração verde foi solubilizado em 40 mL de CH_3CN e deixado à temperatura ambiente até a formação de cristais de coloração verde. A Figura 31 apresenta o espectro de infravermelho registrado para o complexo **3** com as respectivas atribuições de bandas.

IV (cm⁻¹) – 3680 ν (OH⁻); 3437 ν (H₂O); 3082 – 2774 ν (C-H_{ar} e C-H_{alif}); 1608 – 1440 ν (C=C e C=N); 1105 ν (ClO₄⁻); 623 δ (ClO₄⁻); 777 δ (C-H_{ar}).

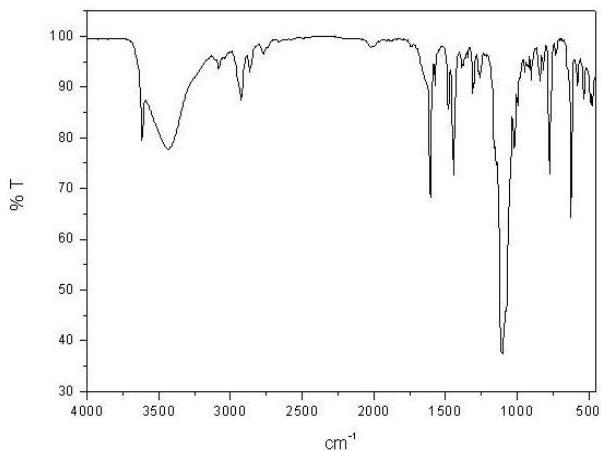


Figura 31 – Espectro na região do infravermelho registrado em pastilha de KBr para o complexo [Cu₂(tmdp)(μ-OH)](ClO₄)₂.H₂O.

3.4.4 Síntese do complexo [Gd₂(tmdp)(NO₃)₅]MeOH (4)

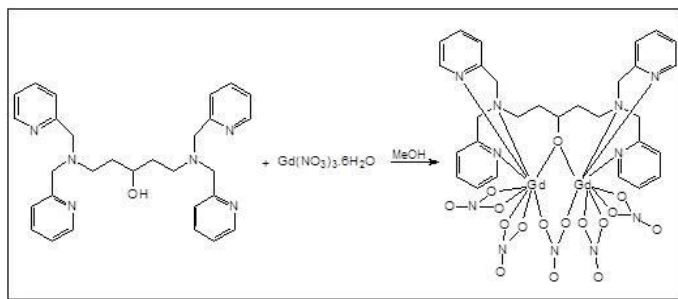


Figura 32 - Rota sintética para obtenção do complexo [Gd₂(tmdp)(NO₃)₅]MeOH (4).

Em um béquer contendo o ligante 1,5-Bis[bis(2-piridilmetil)amino]-3-pentanol (Htmdp) (0,19 g; 0,4 mmol) dissolvido em 20 mL de MeOH foi adicionado sob agitação magnética uma solução metanólica do sal Gd.(NO₃)₃.6H₂O (0,36 g; 0,8 mmol) . Após alguns minutos de agitação a solução ficou completamente turva. O sistema então foi filtrado e o precipitado de coloração branca foi utilizado para as caracterizações e estudos cinéticos. A solução-mãe foi

deixada a temperatura ambiente. A Figura 33 apresenta o espectro de infravermelho registrado para o complexo **4** com as respectivas atribuições de bandas.

IV (cm⁻¹) – 3424 ν (O-H); 2975 – 2854 ν (C-H_{ar} e C-H_{alif}); 1608 – 1487 ν (C=C e C=N); 1132 ν (C-N); 1019 ν (C-O); 1381, 1460 e 1293 ν (NO₃⁻); 771 δ (C-H_{ar}).

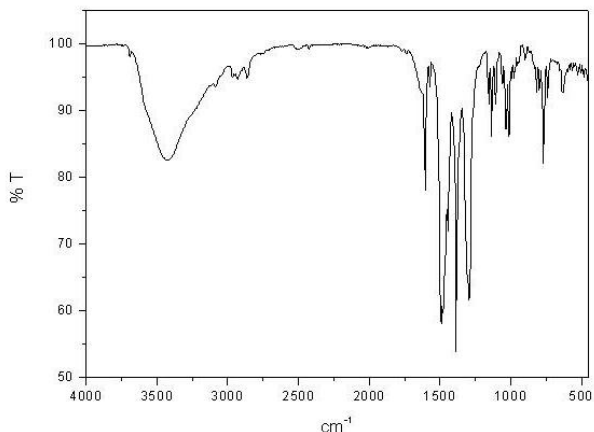


Figura 33 – Espectro na região do infravermelho registrado em pastilha de KBr para o complexo de [Gd₂(tmdp)(NO₃)₅]MeOH.

4 Resultados e Discussão

4.1 Síntese e Caracterização dos ligantes

Na realização deste trabalho foram sintetizados dois ligantes: TPEN e Htmdp (Figura 34) com rendimentos satisfatórios e grau de pureza adequado para a utilização destes nas sínteses inorgânicas. As rotas sintéticas apresentam-se descritas nas seções 3.3.1 e 3.3.2, respectivamente, sendo que na preparação do ligante Htmdp foram feitas pequenas modificações na rota descrita na literatura. A discussão da caracterização destes dois ligantes finais por espectroscopia de infravermelho, ressonância magnética nuclear bem como o estudo das

espécies em equilíbrio em solução aquosa via titulação potenciométrica são apresentados a seguir.

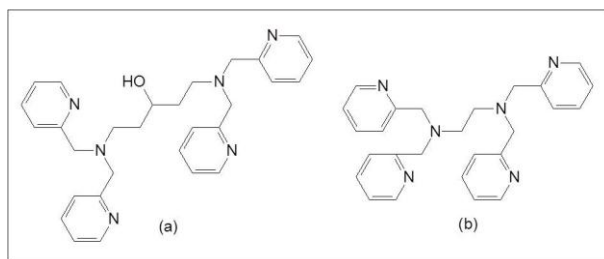


Figura 34 - Representação esquemática dos ligantes sintetizados neste trabalho: (a) Htmdp; (b) TPEN.

4.1.1 Espectroscopia Vibracional no Infravermelho

Todos os pró-ligantes e ligantes foram caracterizados por espectroscopia no infravermelho a fim de acompanhar a formação dos compostos em cada etapa da reação. A Tabela 1 apresenta as principais bandas e atribuições (SILVERSTEIN, 1994; NAKAMOTO, 1978) para os ligantes finais TPEN e Htmdp, os espectros no infravermelho dos respectivos ligantes foram apresentados nas Figura 6 e Figura 22.

Como observado na Tabela 1 os espectros no infravermelho apresentaram bandas características dos grupamentos amínicos aromáticos referentes aos estiramentos das ligações C=C e C=N, confirmando a presença das piridinas. São observados também bandas de aminas alifáticas referentes aos estiramentos das ligações C-N presentes na parte central da estrutura orgânica dos ligantes. Para o ligante Htmdp são observadas bandas do grupamento alcoólico referente aos estiramentos das ligações O-H e C-O, confirmando a redução do grupamento cetônico.

Tabela 1 - Atribuição para as principais bandas de absorção na região do IV (cm^{-1}) registradas para os ligantes TPEN e Htmdp.

Atribuições ^(a)	TPEN	Htmdp
$\nu(\text{O-H})$	–	3371
$\nu(\text{C-H}_{\text{ar}}$ e $\text{C-H}_{\text{alif}})$	3056 – 2730	3069 – 2828
$\nu(\text{C-O})$	-	1053
$\nu(\text{C-N})$	1092	1147
$\nu(\text{C=C}$ e $\text{C=N})$	1588 – 1439	1589 – 1435
$\delta(\text{C-H}_{\text{py}})$	760	765

^(a)SILVERSTEIN, 1994; NAKAMOTO, 1978.

4.1.2 *Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear*

Outra análise muito útil na caracterização dos pró-ligantes e ligantes finais foi a espectroscopia de RMN ^1H e ^{13}C . A

Tabela 2 apresenta os valores de deslocamento químico e atribuições dos picos (SILVERSTEIN, 1994) registrados para os ligantes TPEN e Htmdp em CDCl_3 . As proporções de prótons obtidas nos espectros de RMN de ^1H são coerentes com o número total de hidrogênios esperados para cada ligante, bem como são coerentes os deslocamentos encontrados para os diferentes átomos de carbono presentes na estrutura destes ligantes.

A confirmação da presença do grupo alcoólico na estrutura do ligante Htmdp, foi confirmada pelo espectro de ^{13}C com a presença de um sinal em 69,90 ppm, região característica de carbono secundário.

Tabela 2 - Atribuições dos picos registrados por espectroscopia de RMN de ^1H e ^{13}C para os ligantes TPEN e Htmdp em CDCl_3 .

Atribuições ^(a)	TPEN			Htmdp	
	^1H (ppm/ n $^\circ\text{H}$)	(b) (ppm/ n $^\circ\text{H}$)	^{13}C	^1H (ppm/ n $^\circ\text{H}$)	^{13}C
CH_2				1,60 (dm, 4H);	
	2,76 (t, 4H)	2,63 (t, 4H)	52,59;	2,70 (m, 4H);	33,91;
	3,78 (s, 4H)	3,68 (s, 4H)	61,03	3,24 (t, 2 H);	51,82;
				3,77 (m, 8H);	60,12
CH					69,90;
	7,11 (t, 4H)	7,11 (t, 4H)		3,77 (m, 1H)	121,94
	7,46 (d, 4H)	7,39 (d, 4H)	122,0;	7,15 (t, 4H)	;
	7,57 (t, 4H)	7,62 (t, 4H)	122,9;	7,45 (d, 4H)	122,94
	8,49 (d, 4H)	8,44 (d, 4H)	136,5;	7,60 (t, 4H)	;
			149,1;		136,44
			159,93		;
			8,51	148,93	
				;	159,30

(a) SILVERSTEIN, 1994.

(b) GAGNÉ, 1982.

4.1.3 *Espectrometria de Massa*

O ligante Htmdp também foi caracterizado por espectrometria de massa. O espectro de massa do ligante, com atribuição do pico mais intenso, foi apresentado na Figura 25. Pode-se observar a formação de vários fragmentos. No entanto, apenas o pico mais intenso (483,3 Da) e outro pico, com Abundância Relativa não muito grande, (242,15 Da) puderam ser atribuídos.

O pico em 483,3 Da, apresenta distribuição isotópica onde os picos obedecem ao intervalo de 1,0, na relação m/z , e pôde ser atribuído a espécie $[\text{Htmdp}]^+$, ou seja, o íon molecular do ligante (apresentado na Figura 25). Já o pico em 242,15 Da, apresenta distribuição isotópica onde os picos obedecem ao intervalo de 0,5, na relação m/z , e pôde ser atribuído a espécie $[\text{Htmdp}]^{2+}$ (Figura 35).

ESI-MS – $[\text{Htmdp}]^{2+}$ - m/z : 242,15 (100%); 242,65 (31,8%); 243,15 (5,8%).

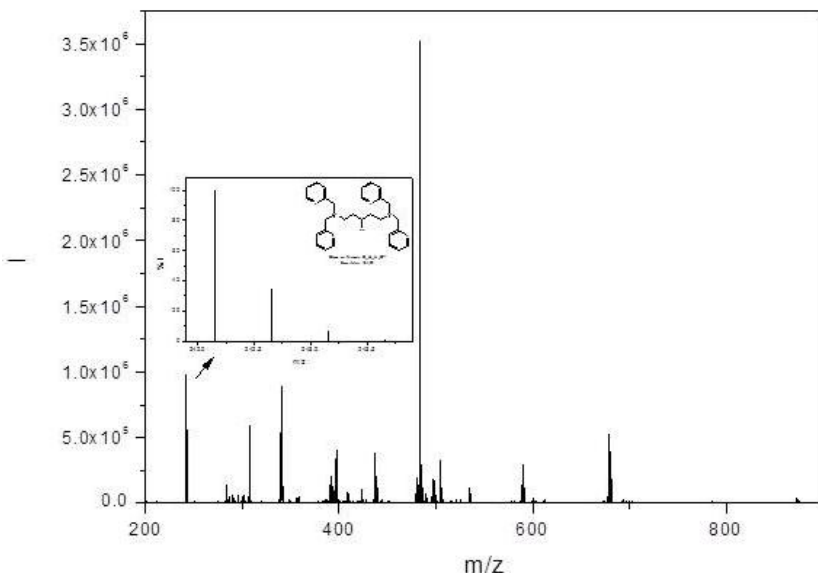


Figura 35 - Espectro de ESI-MS na região de m/z entre 200 a 900, obtido para o ligante 1,5-Bis[bis(2-piridilmetil)amino]-3-pentanol (Htmpd). Espectro inserido: perfil isotópico simulado para a espécie $[Htmpd]^{2+}$.

4.1.4 Estudos de Equilíbrio Químico via Titulação Potenciométrica

O ligante Htmpd foi submetido a estudos de equilíbrio químico em solução aquosa. Os dados experimentais da titulação potenciométrica do ligante foi utilizado para o cálculo dos pKa no intervalo de pH estudado. A Tabela 3 apresenta os valores encontrados para o ligante.

Os valores mais baixos são atribuídos à desprotonação das aminas terciárias e piridinas, pKa₁ e pKa₂ respectivamente. O terceiro valor de pKa provavelmente se refere a desprotonação do álcool, o valor esta um pouco abaixo dos encontrados para grupamentos alcoólicos o que é possível devido estabilizações por interações de hidrogênio.

Tabela 3 – Valores de pKa registrado para o ligante Htmpd a 25°C e força iônica 0,1 mol.L⁻¹ (KNO₃)

Ligante	Htmdp
pKa ₁	3,90
pKa ₂	6,20
pKa ₃	11,15

4.2 Síntese e Caracterização dos Complexos

O complexo mononuclear de gadolínio(III), [Gd(TPEN)(NO₃)₂]₂NO₃.MeOH (**1**), foi preparado em solução metanólica a partir de Gd(NO₃)₃.6H₂O e do ligantes TPEN em estequiometria 1:1. Após agitação e repouso, o complexo **1** foi obtido na forma de cristais adequados para a resolução da estrutura cristalina por difração de raios X.

Os complexos binucleares de zinco(II), cobre(II) e gadolínio(III), [Zn₂(tmdp)(μ-CH₃COO)](ClO₄)₂ (**2**), [Cu₂(tmdp)(μ-OH)](ClO₄)₂.H₂O (**3**) e [Gd₂(tmdp)(NO₃)₂]₂NO₃ (**4**), foram preparados em solução metanólica a partir de Zn(ClO₄)₂.6H₂O, Cu(ClO₄)₂.6H₂O e Gd(NO₃)₃.6H₂O e do ligante Htmdp em estequiometria 2:1. Para obtenção do complexo **2** adicionou-se um equivalente de CH₃COONa e NaOH no caso do complexo **3**. Após agitação e repouso, o complexo **2** foi obtido na forma de cristais adequados para a resolução da estrutura cristalina por difração de raios X. O complexo **3** foi obtido na forma de pó com a adição de NaOH. A recristalização do complexo **3** em CH₃CN forneceu cristais adequados para a resolução de estrutura cristalina por difração de raios X. Já o complexo **4** foi obtido na forma de pó.

Os complexos **1**, **2** e **3** apresentam boa solubilidade em água e em vários solventes orgânicos, tais como CH₃CN, EtOH, MeOH entre outros. Já o complexo **4** apresenta solubilidade somente em água ou em uma mistura água:solvente orgânico.

4.2.1 Difratometria de Raios X de Monocristal

As estruturas cristalinas dos complexos **1**, **2** e **3** foram resolvidas por difratometria de raios X através da análise dos respectivos monocristais. Os dados cristalográficos e de refinamento das estruturas destes complexos são apresentados na

Tabela 4.

As estruturas dos três complexos foram resolvidas por métodos diretos e refinadas pelo método de Mínimos – quadrados / Matriz completa em F^2 (SHELDRICK, 2008).

No refinamento de **1**, **2** e **3**, os átomos não-hidrogênios foram refinados com parâmetros térmicos anisotrópicos. Já os átomos de hidrogênio dos grupos CH_2 e CH foram incluídos na estrutura em posições geometricamente idealizadas, para os quais os parâmetros térmicos foram fixados em 1,2 (U_{iso}) e as distâncias de ligação C–H fixadas em 0,97 e 0,98 Å para os grupos metilenos e metino, respectivamente. Os átomos de hidrogênio dos grupos amínicos foram localizados no mapa de Fourier.

Tabela 4 - Dados cristalográficos e refinamentos das estruturas de **1**, **2** e **3**.

Código de Identificação	1	2	3
Fórmula empírica	$\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{Gd}$ N_9O_{10}	$\text{C}_{31}\text{H}_{36}\text{Cl}_2$ $\text{Zn}_2\text{N}_6\text{O}_{11}$	$\text{C}_{29}\text{H}_{36}\text{Cl}_2$ $\text{Cu}_2\text{N}_6\text{O}_{11}$
Massa Molar ($\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$)	799,87	870,30	842,62
Sistema cristalino	Monoclínico	Triclínico	Triclínico
Grupo espacial	P 21/n	P-1	P-1
Dimensões da cela unitária	$a = 9,3780(12)$ Å $b =$ $28,9232(15)$ Å $c = 12,220(2)$ Å $\alpha = 90^\circ$ $\beta =$ $101,031(18)^\circ$ $\gamma = 90^\circ$	$a = 10,7414(9)$ Å $b = 13,1035(10)$ Å $c = 14,049(2)$ Å $\alpha = 82,128(9)^\circ$ $\beta = 76,252(8)^\circ$ $\gamma = 71,353(6)^\circ$	$a = 11,6314(7)$ Å $b = 11,658(2)$ Å $c =$ $14,3293(15)$ Å $\alpha = 87,210(12)^\circ$ $\beta = 70,975(6)^\circ$ $\gamma = 74,576(9)^\circ$
Volume (Å^3)	3253,5(7)	1817,6(3)	1769,2(4)
Z	4	2	2
Densidade calculada ($\text{g}\cdot\text{cm}^3$)	2,106	1,533	1,582
Tamanho do cristal	0,46 x 0,36 x	0,50 x 0,46 x	0,46 x 0,36 x

(mm)	0,33	0,26	0,13
Intervalo de θ (°)	1,41 a 25,07	1,50 a 25,07	1,50 a 25,07
Reflexões coletadas / únicas	6051 / 5774 [R(int) = 0.0633]	6752 / 6462 [R(int) = 0.0287]	6562 / 6286 [R(int) = 0.0191]
Correção de absorção	Psi-Scan		
Método de refinamento	Mínimos – quadrados / Matriz completa em F^2		
Goodness-of-fit (F^2)	1,124	1,008	1,014
Índice R final [$I > 2\sigma(I)$]	R1 = 0,0577	R1 = 0,0576	R1 = 0,0440
	wR2 = 0,1689	wR2 = 0,1486	wR2 = 0,1082
Índice R (todos os dados)	R1 = 0,0916, wR2 = 0,1942	R1 = 0,1356, wR2 = 0,1782	R1 = 0,0913, wR2 = 0,1238

4.2.1.1 Estrutura cristalina do complexo $[\text{Gd}(\text{NO}_3)_2(\text{TPEN})][\text{NO}_3] \cdot \text{MeOH}$ (**1**)

O complexo **1** cristalizou na forma de monocristais incolores pertencentes ao sistema cristalino monoclinico, grupo espacial $P2_1/n$. A estrutura cristalina consiste de um cátion complexo $[\text{Gd}(\text{TPEN})(\text{NO}_3)_2]^+$, apresentado na Figura 36, com um ânion nitrato atuando como contra-íon e uma molécula de metanol como solvente de cristalização. Os principais comprimentos e ângulos de ligação são apresentados na Tabela 5. A análise por difração de raios X revelou que o íon Gd(III) encontra-se decaordenado a seis átomos de nitrogênio do ligante TPEN e a dois pares de oxigênio dos íons nitratos que

encontram-se coordenados de forma bidentada, como mostra a Figura 36.

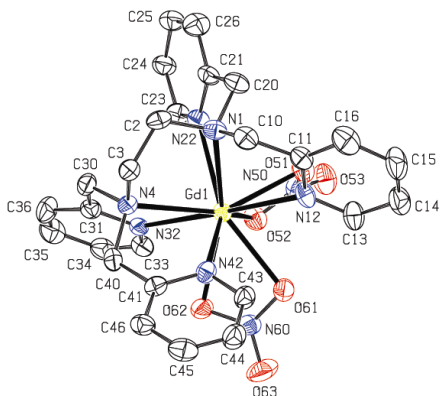


Figura 36 - Representação da estrutura molecular do cátion complexo $[Gd(TPEN)(NO_3)_2]^+$, com esquema de numeração dos átomos.

Tabela 5 - Principais comprimentos (Å) e ângulos (°) de ligação para o complexo **1**.

Gd1-O61	2,480(8)	Gd1-N4	2,625(9)
Gd1-O52	2,482(8)	Gd1-N32	2,634(8)
Gd1-O51	2,530(9)	Gd1-N22	2,638(9)
Gd1-O62	2,533(8)	Gd1-N1	2,645(9)
Gd1-N42	2,606(10)	Gd1-N12	2,669(9)
O61-Gd1-O52	72,4(3)	O51-Gd1-N22	68,3(3)
O61-Gd1-O51	79,3(3)	O62-Gd1-N22	133,6(3)
O52-Gd1-O51	50,2(3)	N42-Gd1-N22	143,6(3)
O61-Gd1-O62	50,8(3)	N4-Gd1-N22	84,9(3)
O52-Gd1-O62	77,4(3)	N32-Gd1-N22	72,0(3)
O51-Gd1-O62	117,5(3)	O61-Gd1-N1	133,4(3)
O61-Gd1-N42	71,9(3)	O52-Gd1-N1	131,1(3)
O52-Gd1-N42	140,7(3)	O51-Gd1-N1	89,5(3)
O51-Gd1-N42	135,2(3)	O62-Gd1-N1	151,1(3)
O62-Gd1-N42	67,6(3)	N42-Gd1-N1	86,3(3)
O61-Gd1-N4	129,6(3)	N4-Gd1-N1	67,4(3)

O52-Gd1-N4	134,8(3)	N32-Gd1-N1	114,7(3)
O51-Gd1-N4	150,7(3)	N22-Gd1-N1	63,7(3)
O62-Gd1-N4	89,3(3)	O61-Gd1-N12	70,9(3)
N42-Gd1-N4	63,8(3)	O52-Gd1-N12	108,5(3)
O61-Gd1-N32	110,8(3)	O51-Gd1-N12	64,1(3)
O52-Gd1-N32	72,3(3)	O62-Gd1-N12	117,1(3)
O51-Gd1-N32	116,0(3)	N42-Gd1-N12	74,2(3)
O62-Gd1-N32	64,5(3)	N4-Gd1-N12	115,9(3)
N42-Gd1-N32	106,1(3)	N32-Gd1-N12	178,3(3)
N4-Gd1-N32	63,0(3)	N22-Gd1-N12	106,7(3)
O61-Gd1-N22	143,9(3)	N1-Gd1-N12	636(3)
O52-Gd1-N22	74,7(3)		

De particular interesse é o fato de o complexo cristalizar com átomos de nitrogênio coordenados a uma terra rara a partir de ambiente contendo água. Átomos de nitrogênio (um doador macio) coordenados a íons duros dos elementos-f na presença de átomos de oxigênio (doadores duros) da água, sem nenhuma molécula de água na primeira esfera de coordenação, não é uma situação comum e indica que o ligante TPEN é um nitrogênio doador bom para formar ligações entre átomos doadores macios (N) e átomos aceptores duros (terras raras). O composto de Gd(III) tem seis ligações Gd-N a uma distância média de 2,6361(9) Å e quatro Gd-O a 2,506(8) Å. Estas distâncias podem ser comparadas com outros complexos de Gd que também tem número de coordenação (CN) 10, [Gd(L2)(NO₃)₃], onde L2 = bis(2-piridinacarboxialdeído)propileno-1,3-diimina, com quatro Gd-N a 2,570(8) Å e seis Gd-O a 2,502(6) Å (DREW, 2004); [Gd(dpae)(NO₃)₃], onde dpae = 1,2-bispiridina-2-aldimino)etano, com quatro Gd-N a 2,541(8) Å e seis Gd-O a 2,50(7) Å (SMITH, 1973).

Os comprimentos de ligação Gd-O encontram-se dentro do intervalo médio 2.506(8) Å. O valor previsto pela adição dos raios iônicos é 1,40 + 0,94 = 2,34 Å, o que tende a apoiar a visão de que a ligação é essencialmente eletrostática. O composto [M(TPEN)(NO₃)₂][NO₃].H₂O tem uma distância M-O de 2,587(7) Å (M = La) e 2,492(5) Å (M = Tb) (MORSS, 1997). Após correção para a contração lantanídica, estes valores concordam muito bem com os do presente trabalho.

Os grupos nitrato coordenados apresentam uma distorção da idealidade do ângulo O-N-O, que comprova a coordenação dos grupos nitrato ao metal. No grupo livre este ângulo é de 120° e coordenados ao íon metálico Gd(III) os grupos sofreram uma redução no ângulo de 3,8 a 4,9°. Os ângulos de mordida dos grupos nitratos observados no complexo estão em concordância com os ângulos de mordida encontrados em outro complexo de Gd(III) com grupos nitratos coordenados bidentados (SMITH, 1973). O complexo apresenta ângulos de mordida O-Gd-O de 50,2(3) a 50,8(3)°, valores esses bastante semelhantes aos encontrados no complexo, [Gd(dpae)(NO₃)₃], onde dpae = 1,2-bispiridina-2-aldimino)etano, com ângulos de 49,4(3) a 50,6(2)° (SMITH, 1973).

4.2.1.2 Estrutura cristalina do complexo [Zn₂(tmdp)(μ-CH₃COO)](ClO₄)₂ (**2**)

O complexo **2** cristalizou na forma de monocristais incolores pertencentes ao sistema cristalino triclinico, grupo espacial P-1. A estrutura cristalina consiste de um cátion complexo [Zn₂(tmdp)(μ-CH₃COO)]²⁺, apresentado na Figura 37, com um ânion acetato atuando como ponte entre os dois átomos de Zn(II) e dois ânions perclorato atuando como contra-íon. Os principais comprimentos e ângulos de ligação são apresentados na Tabela 6. A análise por difração de raios X revelou que a simetria do ligante leva a um complexo binuclear onde cada centro de zinco encontra-se pentacoordenado a três átomos de nitrogênio do ligante Htmdp e ligados entre si pelos átomos de oxigênio da ponte endógena alcoxo e por mais um ligante exógeno acetato.

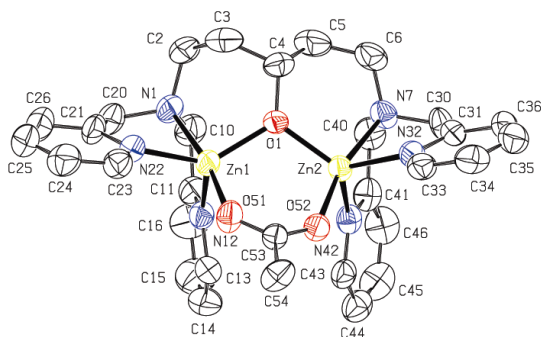


Figura 37 - Representação da estrutura molecular do cátion complexo $[Zn_2(tmdp)(\mu-CH_3COO)]^{2+}$, com esquema de numeração dos átomos.

Tabela 6 - Principais comprimentos (Å) e ângulos (°) de ligação para o complexo **2**.

Zn1-O1	1,947(4)	Zn2-O1	1,940(4)
Zn1-O51	2,011(4)	Zn2-O52	2,009(4)
Zn1-N22	2,069(5)	Zn2-N32	2,077(5)
Zn1-N12	2,070(6)	Zn2-N42	2,094(6)
Zn1-N1	2,227(5)	Zn2-N7	2,200(5)
O1-Zn1-O51	100,20(18)	O1-Zn2-N32	125,47(19)
O1-Zn1-N22	135,49(19)	O52-Zn2-N32	92,49(19)
O51-Zn1-N22	93,0(2)	O1-Zn2-N42	116,12(18)
O1-Zn1-N12	108,00(19)	O52-Zn2-N42	96,0(2)
O51-Zn1-N12	99,9(2)	N32-Zn2-N42	114,70(19)
N22-Zn1-N12	111,3(2)	O1-Zn2-N7	92,83(18)
O1-Zn1-N1	89,35(18)	O52-Zn2-N7	166,59(19)
O51-Zn1-N1	170,3(2)	N32-Zn2-N7	79,0(2)
N22-Zn1-N1	78,9(2)	N42-Zn2-N7	78,5(2)
N12-Zn1-N1	78,5(2)	Zn2-O1-Zn1	113,06(18)
O1-Zn2-O52	100,56(16)		

As geometrias de coordenação nos átomos Zn1, e Zn2 somente puderam ser estabelecidas empregando-se a equação descrita por Addison e colaboradores (ADDISON, 1984) aplicáveis à complexos pentacoordenados, a qual define um índice estrutural: $\tau = (\beta - \alpha)/60$, onde τ representa o grau de trigonalidade da geometria, β é o maior ângulo e α o segundo maior ângulo na esfera de coordenação do metal. Segundo esta equação, uma geometria pirâmide de base quadrada perfeita é caracterizada por $\tau = 0$ e uma bipirâmide trigonal perfeita por $\tau = 1$ (ADDISON, 1984).

No caso do composto **2**, a geometria em torno de cada zinco(II) é a de uma bipirâmide trigonal bastante distorcida, com valores para o parâmetro de Addison de 0,58 para o centro Zn1 e 0,68 para o centro Zn2. No centro de Zn1 o plano trigonal está constituído pelas ligações dos átomos de nitrogênio piridínicos (N12 e N22) e do átomo de oxigênio do alcóóxido ponte (O1), sendo que o átomo de nitrogênio amínico (N1) e o átomo de oxigênio do acetato ponte (O51) ocupam as posições pseudo-axiais, completando a esfera de coordenação. No centro de Zn2 o plano trigonal está constituído pelas ligações dos átomos de nitrogênio piridínicos (N32 e N42) e do átomo de oxigênio do alcóóxido ponte (O1), sendo que o átomo de nitrogênio amínico (N7) e o átomo de oxigênio do acetato ponte (O52) ocupam as posições pseudo-axiais, completando a esfera de coordenação.

4.2.1.3 Estrutura cristalina do complexo $[\text{Cu}_2(\text{tmdp})(\mu\text{-OH})](\text{ClO}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (**3**)

O complexo **3** cristalizou na forma de monocristais verdes pertencentes ao sistema cristalino triclínico, grupo espacial P-1. A estrutura cristalina consiste de um cátion complexo $[\text{Cu}_2(\text{tmdp})(\mu\text{-OH})]^{2+}$, apresentado na Figura 38, com dois ânions perclorato atuando como contra-íon e uma molécula de água como solvente de cristalização. Os principais comprimentos e ângulos de ligação são apresentados na Tabela 7. A análise por difração de raios X revelou que a simetria do ligante leva a um complexo binuclear onde cada centro de cobre encontra-se pentacoordenado a três átomos de nitrogênio do ligante Htmdp e ligados entre si pelos átomos de oxigênio da ponte endógena alcóxo e por mais um ligante exógeno hidróxido.

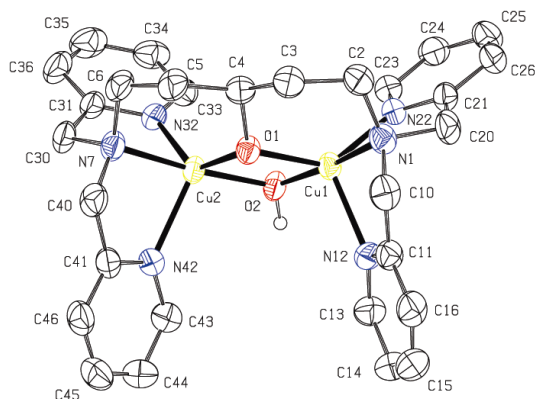


Figura 38 - Representação da estrutura molecular do cátion complexo $[\text{Cu}_2(\text{tmdp})(\mu\text{-OH})]^{2+}$, com esquema de numeração dos átomos.

Tabela 7 - Principais comprimentos (Å) e ângulos ($^\circ$) de ligação para o complexo **3**.

Cu1-O2	1,930(3)	Cu2-O2	1,932(3)
Cu1-O1	1,985(3)	Cu2-O1	1,988(3)
Cu1-N1	2,031(4)	Cu2-N7	2,025(3)
Cu1-N22	2,042(3)	Cu2-N32	2,046(3)
Cu1-N12	2,138(3)	Cu2-N42	2,145(4)
Cu1-Cu2	2,9270(8)		
O2-Cu1-O1	83,32(11)	O2-Cu2-N7	174,65(14)
O2-Cu1-N1	175,28(13)	O1-Cu2-N7	92,81(13)
O1-Cu1-N1	93,28(13)	O2-Cu2-N32	97,64(13)
O2-Cu1-N22	97,64(13)	O1-Cu2-N32	134,31(13)
O1-Cu1-N22	135,24(13)	N7-Cu2-N32	82,57(15)
N1-Cu1-N22	82,44(15)	O2-Cu2-N42	104,55(13)
O2-Cu1-N12	104,21(13)	O1-Cu2-N42	110,42(13)
O1-Cu1-N12	110,33(13)	N7-Cu2-N42	80,16(14)
N1-Cu1-N12	80,02(15)	N32-Cu2-N42	113,41(14)
N22-Cu1-N12	112,66(14)	Cu1-O1-Cu2	94,91(12)
O2-Cu2-O1	83,21(11)	Cu1-O2-Cu2	98,55(13)

No caso do composto **3**, a geometria em torno de cada cobre(II) é a de uma bipirâmide trigonal bastante distorcida, o que é confirmado empregando-se a equação descrita por Addison e colaboradores (ADDISON, 1984) obtendo-se um valor de $\tau = 0,67$ para ambos os cátions metálicos. No centro de Cu1 o plano trigonal está constituído pelas ligações dos átomos de nitrogênio piridínicos (N12 e N22) e do átomo de oxigênio do alcoóxido ponte (O1), sendo que o átomo de nitrogênio amínico (N1) e o átomo de oxigênio do hidróxido ponte (O2) ocupam as posições pseudo-axiais, completando a esfera de coordenação. No centro de Cu2 o plano trigonal está constituído pelas ligações dos átomos de nitrogênio piridínicos (N32 e N42) e do átomo de oxigênio do alcoóxido ponte (O1), sendo que o átomo de nitrogênio amínico (N7) e o átomo de oxigênio do hidróxido ponte (O2) ocupam as posições pseudo-axiais, completando a esfera de coordenação.

Os comprimentos de ligação Cu-N e Cu-O encontram-se a uma distancia média de 2,071(3) e 1,959(3)Å, respectivamente. Estas distâncias podem ser comparadas com outros complexos binucleares μ -hidroxo de Cu(II) (SORRELL, 1984; TORELLI, 2000; KARLIN, 1984; DAPPORTO, 2000; REY, 2008). Os ângulos na unidade Cu₂O₂ são relativamente pequenos, Cu1-O1-Cu2, Cu1-O2-Cu2, O1-Cu1-O2 e O1-Cu2-O2, respectivamente, 94,91(12)°, 98,55(13)°, 83,32(11)°, e 83,21(11)°, o que condizem a uma curta distancia entre os centros Cu1Cu2, 2,9270(8) Å, semelhante a outros complexos binucleares μ -hidroxo de Cu(II) descritos na literatura (SORRELL, 1984; TORELLI, 2000; KARLIN, 1984; REY, 2008). O complexo pode ser considerado como modelo estrutural para a metaloenzima catecol oxidase na forma *met*, pois simula a distância metal-metal de aproximadamente 3,0 Å.

4.2.2 Espectroscopia Vibracional no Infravermelho

A Tabela 8 apresenta as atribuições das bandas (SILVERSTEIN, 1994; NAKAMOTO, 1978) mais relevantes dos espectros no infravermelho dos complexos **1** – **4**. A formação dos complexos pode ser detectada comparando-se o deslocamento e a intensidade das bandas do ligante livre e dos complexos isolados, bem como pela presença de bandas adicionais referentes aos contra-íons, moléculas de solvente e outros grupos coordenados.

Nos espectros dos complexos **1** e **4** é possível observar na região de 1500 a 1300 cm^{-1} o surgimento de bandas alargadas, pouco

definidas, típicas de nitrato livre e nitrato coordenado. No complexo **1** a banda em 1382 cm^{-1} referente a nitrato livre e as duas bandas características do nitrato bidentado, 1289 e 1476 cm^{-1} , puderam ser observadas. Já no complexo **4** apenas as bandas referentes ao nitrato bidentado são observadas (1293 e 1460 cm^{-1}), o que concorda com a presença de íons nitrato somente coordenados e, conseqüentemente, com ausência de contra-íons nesse complexo. A presença da banda na região de 3400 cm^{-1} é atribuída ao $\nu(\text{O-H})$ de moléculas de água que deve ser proveniente de umidade da matriz (KBr) ou mesmo do complexo.

Nos espectros de **2** e **3** observa-se o aparecimento de vibrações características da molécula de perclorato, $\nu(\text{ClO}_4^-)$ em torno de 1100 e $\delta(\text{ClO}_4^-)$ em 625 cm^{-1} , a qual atua como contra-íon nos dois complexos. No espectro de **2** há ainda o aparecimento das bandas referentes aos $\nu(\text{CH}_3\text{COO}^-)$, 1555 e 1488 cm^{-1} , indicando a presença de íon acetato coordenado de forma bidentada como ponte entre os dois centros metálicos. Já no espectro de **3** é o aparecimento do modo de vibração referente ao $\nu(\text{OH}^-)$, em torno de 3600 cm^{-1} , que indica a presença do íon hidróxido coordenado como ponte entre os dois centros metálicos. A presença da banda na região de 3400 cm^{-1} é atribuída ao $\nu(\text{O-H})$ da molécula de água que encontra-se como solvente de cristalização no empacotamento de **2**, já para o complexo **3**, o qual não apresenta solvente de cristalização, a presença desta banda deve ser proveniente de umidade da matriz (KBr).

Tabela 8 - Principais bandas (cm^{-1}) e atribuições dos espectros de infravermelho dos complexos **1** – **4**.

Atribuições	1	2	3	4
$\nu(\text{C-H}_{\text{ar}}$ e $\text{C-H}_{\text{alif}})$	3087-2865	3075-2821	3082-2774	2975-2854
$\nu(\text{C=C}$ e $\text{C=N})$	1605-1443	1608-1427	1608-1440	1608-1495
$\nu(\text{C-N})$	1013	-	-	1135
$\nu(\text{C-O})$	-	-	-	1034
$\delta(\text{C-H}_{\text{ar}})$	756	764	777	771
$\nu(\text{H}_2\text{O})$	3464	3430	3437	3424
$\nu(\text{OH}^-)$	-	-	3618	-
$\nu(\text{ClO}_4^-)$	-	1099	1105	-

$\delta(\text{ClO}_4^-)$	-	630	623	-
$\nu(\text{CH}_3\text{COO}^-)$	-	1555-1488	-	-
	1382,			
$\nu(\text{NO}_3^-)$	1289 e	-	-	1381, 1293 e
	1476			1460

^(a)SILVERSTEIN, 1994; NAKAMOTO, 1978.

4.2.3 Análise elemental de C, H e N

Os complexos **1**, **2**, **3** e **4** foram analisados por C, H e N. Os complexos **1**, **2** e **3** apresentaram resultados consistentes com as estruturas cristalinas resolvidas por difratometria de raios X. Já a análise para o complexo **4** exibiu resultado consistente com a estrutura proposta, sendo o composto de coordenação é composto por dois íons metálicos, uma unidade do ligante Htmdp com o álcool desprotonado, cinco íons nitrato e uma molécula de MeOH, $[\text{Gd}_2(\text{tmdp})(\text{NO}_3)_5]\cdot\text{MeOH}$.

A

Tabela 9 apresenta as formas moleculares, massas molares e porcentagens de C, H e N (teórico/experimental) para os quatro complexos.

Tabela 9 - Resultados das análises elementares de CHN para os complexos **1**, **2**, **3** e **4**.

Complexo	Fórmula Molecular	MM $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$	% C teo / exp	% H teo / exp	% N teo / exp
1	$\text{GdC}_{26}\text{H}_{28}\text{N}_8\text{O}_6\cdot\text{NO}_3$ $\cdot\text{CH}_3\text{OH}\cdot 3\text{H}_2\text{O}$	853,93	37,98 / 37,63	4,49 / 4,75	14,76 / 14,99
2	$\text{Zn}_2\text{C}_{29}\text{H}_{33}\text{N}_6\text{O}\cdot\mu$ - CH_3COO $\cdot 2\text{ClO}_4\cdot\text{H}_2\text{O}$	888,32	41,91 / 42,47	4,31 / 5,12	9,46 / 9,53
3	$\text{Cu}_2\text{C}_{29}\text{H}_{33}\text{N}_6\text{O}\cdot\mu$ - $\text{OH}\cdot 2\text{ClO}_4\cdot 2\text{H}_2\text{O}\cdot\text{C}$ H_3OH	892,62	41,34 / 40,14	4,31 / 5,04	9,97 / 9,65
4	$\text{Gd}_2\text{C}_{29}\text{H}_{33}\text{N}_6\text{O}\cdot 5\text{N}$ $\text{O}_3\cdot\text{CH}_3\text{OH}\cdot 4\text{H}_2\text{O}$	1210,26	29,77 / 29,63	3,75 / 3,73	12,73 / 12,04

4.2.4 Termogravimetria – TGA

O complexo **4** também foi caracterizado por termogravimetria. Tal técnica mostrou-se útil na sustentação da fórmula molecular proposta por meio da análise elementar, já que o complexo **4** não teve sua estrutura cristalina obtida. A curva de decomposição (TGA) do complexo **4**, no intervalo de temperatura 0 a 900 °C, está apresentada na Figura 39.

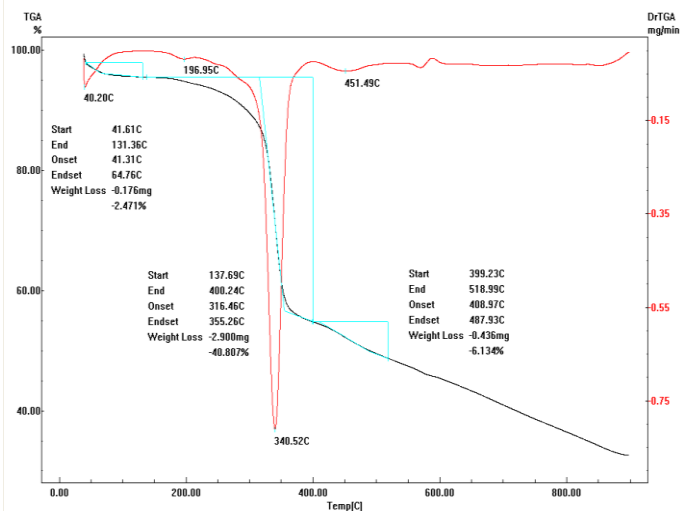


Figura 39 - Curva termogravimétrica do complexo **4**, com sua respectiva derivada primeira, utilizando velocidade de varredura de 10 °C/min até a temperatura de 900 °C, em atmosfera de N₂.

No intervalo de temperatura selecionado, é possível observar basicamente quatro estágios de decomposição: O primeiro entre 41 e 131 °C, o segundo entre 137 e 400 °C, o terceiro, entre 399 e 519 °C, e o quarto entre 519 e 900 °C, correspondendo a 2,5 %, 41 %, 6% e 32% de perdas de massas, respectivamente. Diante disso, é possível atribuir o primeiro estágio de decomposição, às temperaturas mais brandas, a uma molécula de metanol de cristalização, já os dois seguintes estágios de maiores temperaturas, à perda do ligante seguido do nitrato ponte, e o último estágio se refere aos outros átomos restando ao final da análise apenas o óxido do metal, Gd₂O₃, o que está de acordo com a fórmula proposta [Gd₂(tmdp)(NO₃)₅]MeOH.

4.2.5 Espectrometria de Massa

Os complexos **1**, **2**, **3** e **4** também foram estudados pela técnica de ESI-MS. O espectro de massas do complexo **1**, com sua devida atribuição, é apresentado na Figura 40. Podemos observar pouca fragmentação onde se destacam dois picos, sendo esses, também, os mais intensos. No entanto, apenas o pico mais intenso, em 425,3 Da, pôde ser atribuído. Este pico apresenta distribuição isotópica onde os picos obedecem ao intervalo de 1,0, na relação m/z , e é atribuído à espécie $[\text{HTPEN}]^+$, ou seja, em solução apenas o íon molecular do ligante pode ser detectado.

A caracterização deste pico e sua intensidade indicam instabilidade do complexo em solução, pois a presença desta espécie indica que o complexo **1** precisou ser desproporcionado. No entanto, isso não afirma a possibilidade de não ter ocorrido a complexação, pois além da obtenção da estrutura cristalina os dados de análise elementar e infravermelho nos levam a resultados consistentes com a efetiva formação do complexo de coordenação.

ESI-MS – $[\text{HTPEN}]^+$ - m/z : 425,25 (100%); 426,25 (25,8%); 427,25 (4,4%).z

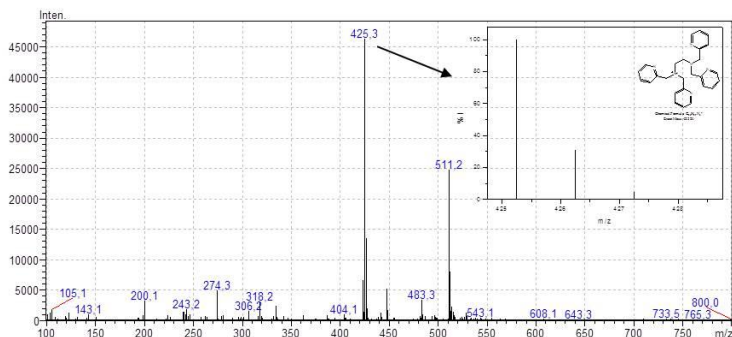


Figura 40 - Espectro de ESI-MS na região de m/z entre 100 a 800, obtido para o complexo $[\text{Gd}(\text{TPEN})(\text{NO}_3)_2]\text{NO}_3 \cdot \text{MeOH}$ (**1**). Espectro inserido: perfil isotópico simulado para a espécie $[\text{HTPEN}]^+$.

Para o complexo **2**, o espectro de massas obtido mostra pouca fragmentação onde se destacam três picos, sendo um o mais intenso e os outros dois com Abundância Relativa não muito grande. No entanto,

apenas o pico mais intenso (483,3 Da) e outros dois picos, com Abundância Relativa muito pequena, (545,20 e 581,22 Da) puderam ser atribuídos.

O pico em 483,3 Da, apresenta distribuição isotópica onde os picos obedecem ao intervalo de 1,0, na relação m/z, e pôde ser atribuído a espécie $[\text{H}_2\text{tmdp}]^+$, ou seja, o íon molecular do ligante (Figura 41). A presença deste pico e sua intensidade demonstram que a ionização foi capaz de dismantelar o complexo, mas não permite afirmar a instabilidade do mesmo, uma vez que o complexo **2** foi obtido de forma cristalina e outros dois picos revelaram fragmentações do complexo.

ESI-MS – $[\text{H}_2\text{tmdp}]^+$ - m/z: 483,29 (100%); 484,29 (31,8%); 485,29 (5,7%).

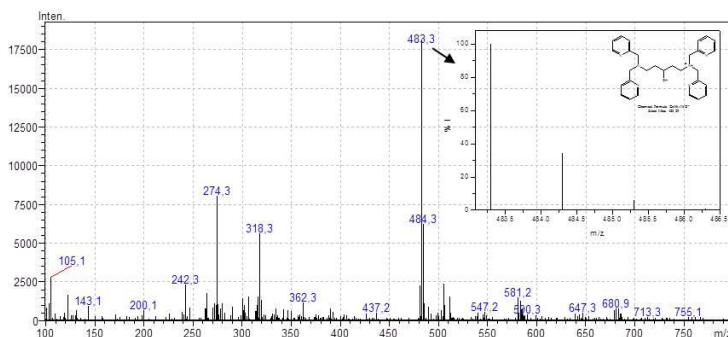


Figura 41 - Espectro de ESI-MS na região de m/z entre 100 a 800, obtido para o complexo $[\text{Zn}_2(\text{tmdp})(\mu\text{-CH}_3\text{COO})](\text{ClO}_4)_2$ (**2**). Espectro inserido: perfil isotópico simulado para a espécie $[\text{H}_2\text{tmdp}]^+$.

Os dois picos de Abundância Relativa muito pequena, referentes à fragmentações do complexo $[\text{Zn}_2(\text{tmdp})(\mu\text{-CH}_3\text{COO})](\text{ClO}_4)_2$, apresentam distribuição isotópica com intervalos de 1,0, na relação m/z. O pico em 581,22 Da pôde ser atribuído a espécie $[\text{Zn}(\text{tmdp})(\text{H}_2\text{O})_2]^+$, já o pico em 545,20 Da a espécie $[\text{Zn}(\text{tmdp})]^+$ (Figura 42 e Figura 43, respectivamente). Os fragmentos revelam apenas um íon Zn^{II} coordenado ao ligante tmdp, o que reafirma a sensibilidade do complexo binuclear ao procedimento de análise.

ESI-MS – $[\text{Zn}(\text{tmdp})(\text{H}_2\text{O})_2]^+$ - m/z: 581,22 (100%); 583,22 (58,1%); 585,22 (42,2%); 582,23 (31,9%); 584,22 (27,8%); 586,22 (12,5%); 587,22 (3,6%).

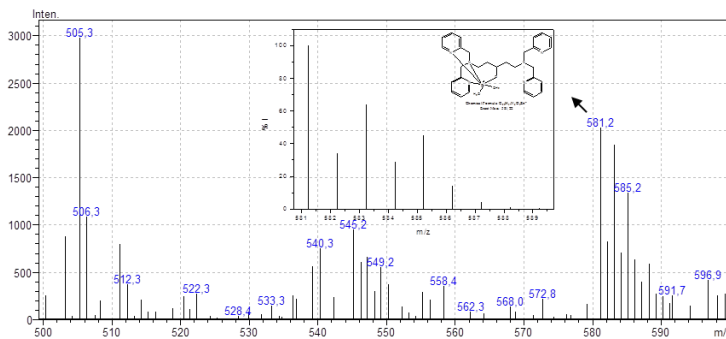


Figura 42 - Espectro de ESI-MS na região de m/z entre 500 a 600, obtido para o complexo $[\text{Zn}_2(\text{tmdp})(\mu\text{-CH}_3\text{COO})(\text{ClO}_4)_2]$ (**2**). Espectro inserido: perfil isotópico simulado para a espécie $[\text{Zn}(\text{tmdp})(\text{H}_2\text{O})_2]^+$.

ESI-MS – $[\text{Zn}(\text{tmdp})]^+$ - m/z: 545,20 (100%); 547,20 (58,3%); 549,20 (44,7%); 546,20 (33,6%); 548,20 (26,8%); 550,20 (12,4%); 551,20 (3,5%).

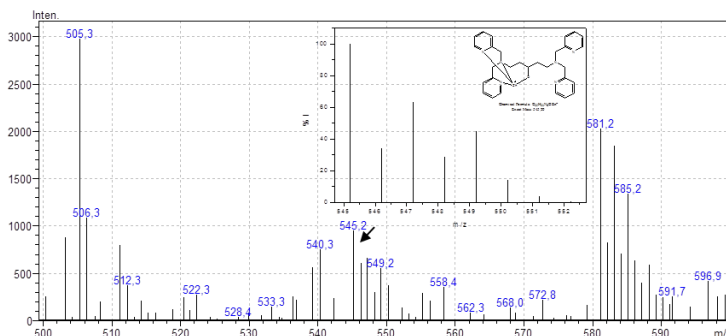


Figura 43 - Espectro de ESI-MS na região de m/z entre 500 a 600, obtido para o complexo $[\text{Zn}_2(\text{tmdp})(\mu\text{-CH}_3\text{COO})(\text{ClO}_4)_2]$ (**2**). Espectro inserido: perfil isotópico simulado para a espécie $[\text{Zn}(\text{tmdp})]^+$.

A ionização do complexo **3** apresenta pouca fragmentação, dentre as quais foram destacadas e identificadas duas espécies (Figura 44 e Figura 45) que possuem distribuição isotópica concordante com as simulações apresentadas.

O pico identificado em 743,09 Da, com Abundância Relativa considerável, foi atribuído ao íon molecular $[\text{Cu}_2(\text{tmdp})(\mu\text{-OH})(\text{H}_2\text{O})]^+ \cdot \text{ClO}_4^-$ e mostrou que uma espécie do contra-íon (ClO_4^-) não foi perdida no processo de fragmentação. O pico, em 725,08 Da, com Abundância Relativa menor, foi atribuído ao cátion $[\text{Cu}_2(\text{tmdp})(\mu\text{-OH})]^+ \cdot \text{ClO}_4^-$, ou seja, o íon molecular sem a presença da molécula de água. Ambos os picos apresentam distribuição isotópica com intervalos de 1,0, na relação m/z .

ESI-MS – $\{[\text{Cu}_2(\text{tmdp})(\mu\text{-OH})(\text{H}_2\text{O})] \cdot \text{ClO}_4\}^+$ - m/z : 743,09 (100%); 741,09 (82,1%); 745,09 (40,8%); 744,09 (33,5%); 742,10 (26,3%); 746,09 (13,2%); 747,09 (7,2%); 748,09 (1,7%).

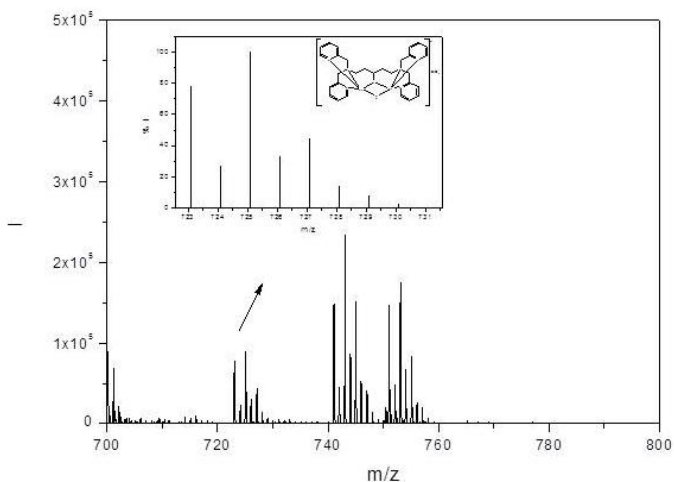


Figura 44 - Espectro de ESI-MS na região de m/z entre 700 a 800, obtido para o complexo $[\text{Cu}_2(\text{tmdp})(\mu\text{-OH})](\text{ClO}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (**3**). Espectro inserido: perfil isotópico simulado para a espécie $\{[\text{Cu}_2(\text{tmdp})(\mu\text{-OH})(\text{H}_2\text{O})] \cdot \text{ClO}_4\}^+$.

ESI-MS – $\{\text{Cu}_2(\text{tmpd})(\mu\text{-OH})\}^+\text{ClO}_4^-$ - m/z: 725,08 (100%); 723,08 (82,1%); 727,08 (41,6%); 726,08 (33,6%); 724,09 (26,3%); 728,08 (13,2%); 729,08 (7,1%); 730,08 (1,8%).

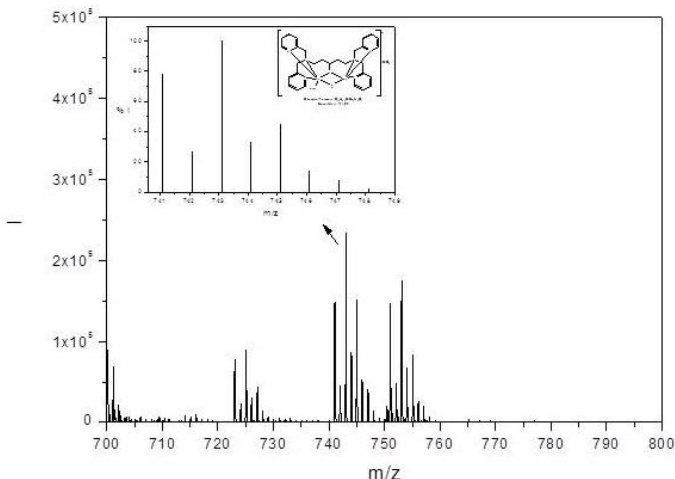


Figura 45 - Espectro de ESI-MS na região de m/z entre 700 a 800, obtido para o complexo $[\text{Cu}_2(\text{tmpd})(\mu\text{-OH})](\text{ClO}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (**3**). Espectro inserido: perfil isotópico simulado para a espécie $\{[\text{Cu}_2(\text{tmpd})(\mu\text{-OH})]\text{ClO}_4\}^+$.

A ionização do complexo **4** apresentou pouca fragmentação onde se destacam apenas dois picos, que são referentes à espécies do ligante livre em solução. O pico em 483,3 Da, de maior intensidade, apresenta distribuição isotópica com intervalos de 1,0, na relação m/z e pode ser atribuído à espécie $(\text{H}_2\text{tmpd})^+$. Já o pico em 242,15 Da, de intensidade considerável, apresenta distribuição isotópica com intervalos de 0,5, na relação m/z e se refere a espécie $(\text{H}_3\text{tmpd})^{2+}$, os espectros estão apresentados nas Figura 46 e Figura 47, respectivamente.

A identificação de apenas dois picos referentes à espécies do ligante demonstram que o complexo **4** é bastante instável em solução, ou seja, há um desproporcionamento do mesmo no meio. No entanto, isso não afirma a possibilidade de não ter ocorrido a complexação, pois mesmo sem a obtenção da estrutura cristalina os dados de análise elementar e termogravimétricos nos levam a resultados consistentes com a efetiva formação do complexo de coordenação.

ESI-MS – $[\text{H}_2\text{tmdp}]^+$ - m/z : 483,29 (100%); 484,29 (31,8%); 485,29 (5,7%).

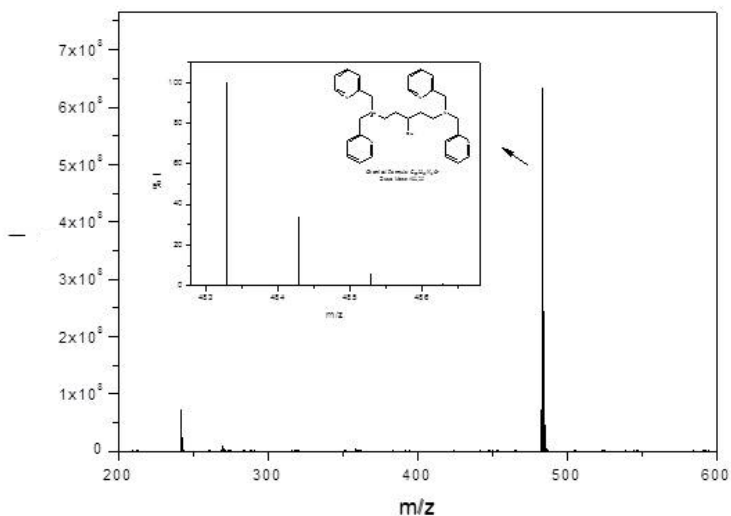


Figura 46 - Espectro de ESI-MS na região de m/z entre 200 a 600, obtido para o complexo $[\text{Gd}_2(\text{tmdp})(\text{NO}_3)_5] \cdot \text{MeOH}$ (**4**). Espectro inserido: perfil isotópico simulado para a espécie $(\text{H}_2\text{tmdp})^+$.

ESI-MS – $[\text{H}_3\text{tmdp}]^{2+}$ - m/z : 242,15 (100%); 242,65 (31,8%); 243,15(5,8%).

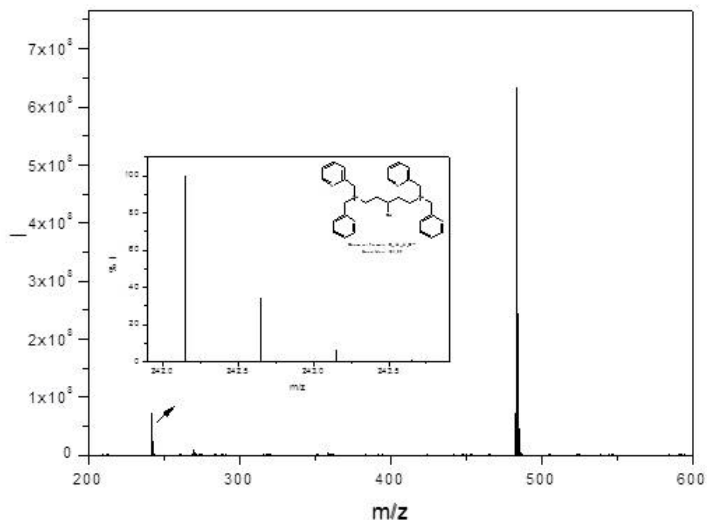


Figura 47 - Espectro de ESI-MS na região de m/z entre 200 a 600, obtido para o complexo $[\text{Gd}_2(\text{tmdp})(\text{NO}_3)_5].\text{MeOH}$ (**4**). Espectro inserido: perfil isotópico simulado para a espécie $(\text{H}_3\text{tmdp})^{2+}$.

4.2.6 Espectroscopia Eletrônica

As propriedades eletrônicas do íon cobre são fortemente influenciadas pela estereoquímica. O íon Cu^{II} , quando livre, apresenta nove elétrons desemparelhados (configuração d^9) distribuídos em cinco orbitais degenerados. Esses orbitais sofrem desdobramento em diferentes níveis de energias quando submetidos à influência de um campo ligante, possibilitando a ocorrência de transições eletrônicas entre estes níveis, do tipo d-d. A natureza dos ligantes e o ambiente de coordenação no qual o metal se encontra são fatores que influenciam fortemente este desdobramento (LEVER, 1984).

O íon zinco, em comparação com os elementos de transição típicos, exibe poucas propriedades. O motivo para tanto é a presença de um nível d completo, cuja configuração é d^{10} , não sendo possível a ocorrência de transições d-d. Por isso, muitos dos compostos desses elementos são brancos. Quando há a ocorrência de cor em um desses

compostos, isso se deve à presença de transições de transferências de carga dos ligantes para o metal (LEVER, 1984).

Os espectros eletrônicos dos complexos **2** e **3** em acetonitrila são mostrados na Figura 48, enquanto os respectivos dados espectrais estão sumarizados na Tabela 16.

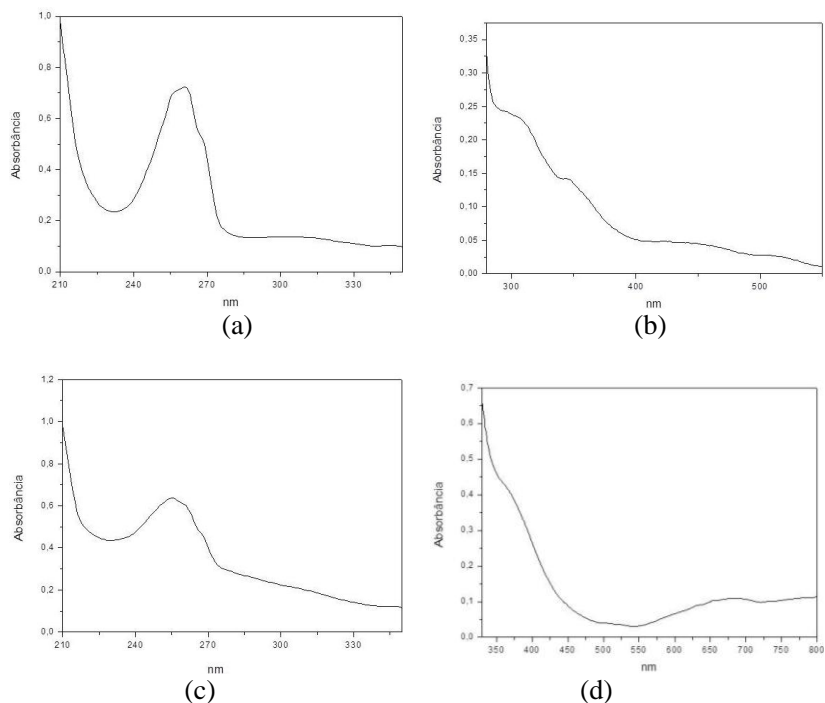


Figura 48 - Espectros eletrônicos registrados para os complexos: **(a)** **2** ($C = 5,0 \times 10^{-3} \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$), **(b)** **2** ($C = 5,0 \times 10^{-2} \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$), **(c)** **3** ($C = 2,5 \times 10^{-3} \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$) e **(d)** **3** ($C = 7,5 \times 10^{-2} \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$).

Tabela 10 - Dados de espectroscopia eletrônica para os complexos **2** e **3**.

Complexo	$\lambda_{\text{máx}}$ nm ($\epsilon / \text{mol}\cdot\text{L}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$)
2	260 (8449)
	300 (135) / 344 (51)
3	255 (18778)
	371 (641)
	676 (193) / 781 (233)

Os espectros eletrônicos em acetonitrila dos complexos (Figura 48) mostram bandas largas entre 300 - 371 nm, que são atribuídas a processos de transferência de carga do tipo ligante metal (TCLM) $\mu\text{-OH} \rightarrow \text{M(II)}$. Estudos de titulação espectrofotométrica de **3** não mostrou a formação da ponte $\mu\text{-OH}$, a banda alargada em 371 nm não sofreu deslocamento e nem aumento de intensidade com a mudança de pH.

Estes espectros ainda apresentam bandas adicionais entre 255 - 260 nm, que estão relacionadas com as transições internas do ligante, TL ($\pi \rightarrow \pi^*$).

No espectro eletrônico do complexo **3** foram observadas duas transições na região de 676 - 781 nm com menores valores de coeficiente de absorvidade molar que podem ser atribuídas a transições do tipo d-d envolvendo o centro de Cu(II), sendo que a banda em menor energia é mais intensa e a em maior energia é menos intensa.

4.2.7 Eletroquímica

O comportamento eletroquímico do complexo **3** foi investigado em solução de $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (1:1) através da técnica de voltametria de pulso diferencial. Os valores dos parâmetros eletroquímicos registrados são apresentados na Tabela 11 e o voltamograma pode ser visto na Figura 49.

Como pode ser observado (Figura 49) o complexo se caracteriza pela presença de dois processos bem definidos. O primeiro sinal é uma onda *quasi-reversível* a $E_{1/2} = -181$ mV *versus* ENH, a qual pode ser atribuída ao par redox $\text{Cu}^{\text{II}}\text{Cu}^{\text{II}}/\text{Cu}^{\text{I}}\text{Cu}^{\text{I}}$. Um segundo processo, *quasi-reversível*, é caracterizado pela presença de um $E_{1/2} = -377$ mV *versus* ENH, este último pico pode ser atribuído à formação da espécie $\text{Cu}^{\text{I}}\text{Cu}^{\text{I}}$.

Tabela 11 – Parâmetros eletroquímicos (em mV e *versus* ENH) registrados para o complexo **3**.

Processo	E_{pc}	E_{pa}	$E_{1/2}$	ΔE_p
$Cu^{II/II} - Cu^{II/I}$	-204	-158	-181	46
$Cu^{II/I} - Cu^{I/I}$	-377	-377	-377	0

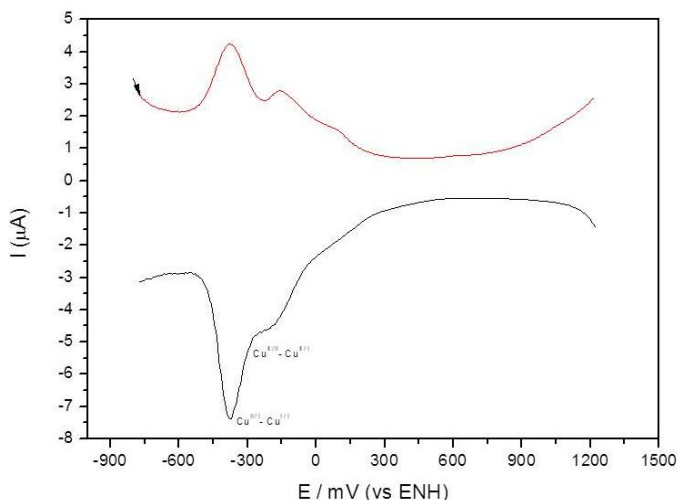


Figura 49 - Voltamograma de pulso diferencial do complexo **3** (pulso = 4 mV, frequência = 15 Hz). Eletrodo de trabalho: carbono vítreo; eletrodo auxiliar: platina; eletrodo de referência: Ag/AgCl; eletrólito suporte: $LiClO_4$ ($0,1 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$). Solvente: CH_3CN/H_2O (1:1), $[3] = 1,0 \times 10^{-3} \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ e velocidade de varredura: $100 \text{ mV}\cdot\text{s}^{-1}$.

4.2.8 Estudos de Equilíbrio Químico via Titulação Potenciométrica

Estudos de equilíbrio químico em solução aquosa para os complexos **3** e **4** foram realizados com intuito de investigar possíveis espécies formadas em solução e/ou o comportamento das moléculas de água presentes na esfera de coordenação dos centros metálicos. Devido à instabilidade do complexo **1** (ver seção 4.1.3) e da pequena massa obtida para o complexo **2** seus estudos de equilíbrio químico não foram realizados.

4.2.8.1 Titulação Potenciométrica do complexo $[\text{Cu}_2(\text{tmdp})(\mu\text{-OH})](\text{ClO}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (3)

A curva de equilíbrio potenciométrico para o complexo **3** revelou a presença de dois prótons tituláveis. Após tratamento da curva de equilíbrio potenciométrico obteve-se dois valores de pK_a , 6,05 e 7,26. O diagrama de distribuição de espécies para este sistema é apresentado na Figura 50.

A primeira constante de equilíbrio ($\text{pK}_a = 6,05$) pode ser atribuída à desprotonação da espécie diaquo-complexo $[\text{Cu}_2(\text{tmdp})(\text{OH}_2)_2]^{3+}$ gerando a espécie μ -hidroxso com uma molécula de água coordenada a um centro metálico, $[\text{Cu}_2(\text{tmdp})(\mu\text{-OH})(\text{OH}_2)]^{2+}$. A espécie do tipo mono-aquo predomina numa ampla faixa de pH (de 5,5 a 8,0) e apresenta um máximo de concentração (acima de 65%) em torno de pH 6,6. Este comportamento foi observado também por Torelli e colaboradores, Belle e colaboradores e Rey para uma série de complexos simétricos do tipo $\text{Cu}^{\text{I}}\text{Cu}^{\text{II}}$ (TORELLI, 2000; BELLE, 2002; REY, 2008). A título de exemplo, Torelli encontrou um pK_a de 4,95 para a formação da espécie μ -hidroxso no composto do ligante simétrico HBPMP e Rey encontrou um pK_a de 5,40 para a formação da espécie μ -hidroxso no composto do ligante simétrico HL1 os quais são condizentes com o valor aqui obtido de 6,05.

A segunda constante é atribuída à desprotonação da molécula de água coordenada ao centro de cobre com pK_a 7,26. Esta desprotonação gera a espécie mono-hidróxido que predomina em valores de pH acima de 8. Entretanto, aqui reside um ponto de diferença dos sistemas estudados por S. Torelli, C. Belle e seus colaboradores, em seus complexos a segunda constante é atribuída a interconversão da espécie μ -hidroxso na espécie diaquo-complexo com valores para o segundo pK_a de 12,0 (TORELLI, 2000; BELLE, 2002).

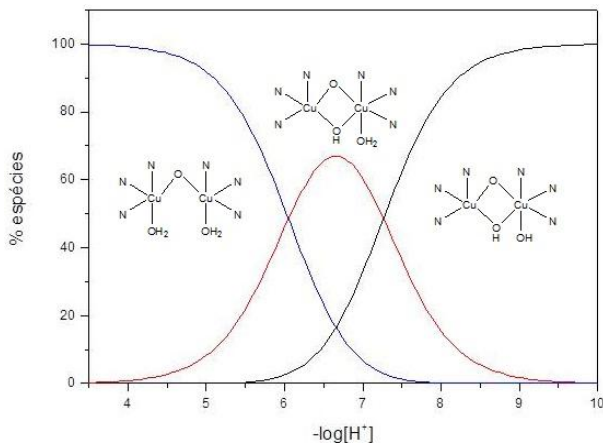
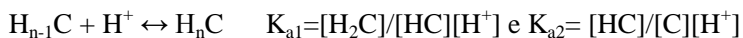


Figura 50 - Diagrama de distribuição de espécies em função do pH para os complexo $[Cu_2(tmdp)(\mu-OH)](ClO_4)_2.H_2O$ (**3**).

4.2.8.2 Titulação Potenciométrica do complexo $[Gd_2(tmdp)(NO_3)_5].MeOH$ (**4**)

A titulação potenciométrica dos complexos **4** mostrou basicamente duas regiões tamponadas. O tratamento da curva de equilíbrio potenciométrico encontrou dois valores de constantes de dissociação que puderam ser atribuídos à desprotonação das moléculas de água que, neste caso, devem estar coordenadas aos centros metálicos.

As constantes de equilíbrio ácido-base podem ser definidas pelas equações:



Onde H_2C representa o complexo binuclear com duas moléculas de água coordenadas, uma a cada centro metálico; HC representa a espécie com uma molécula de água coordenada a um centro metálico e um íon hidróxido coordenado ao outro centro metálico e C representa a espécie com dois íons hidróxido coordenados, um a cada centro metálico. O ajuste dos dados da titulação do complexo **4** resultou nos valores de pK_a 5,44 e 8,52, o diagrama de distribuição de espécies para este sistema é apresentado na Figura 51.

A desprotonação de uma molécula de água coordenada ao centro metálico gera a espécie monohidróxido atingindo um máximo de 98% em pH igual a 7,4. Esta espécie diminui com o aumento do pH dando lugar a espécie dihidróxido que predomina em valores de pH acima de 8,5.

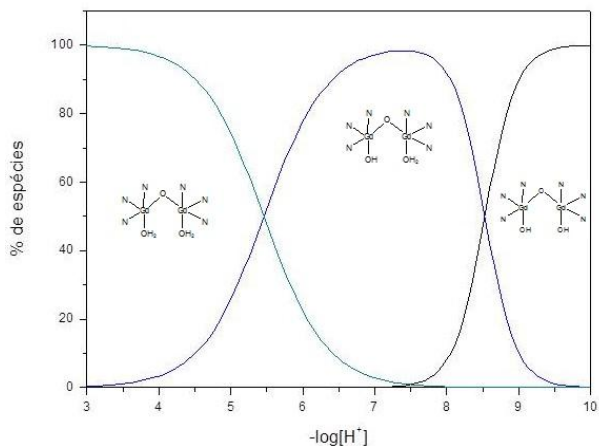


Figura 51 - Diagrama de distribuição de espécies em função do pH para os complexo $[Gd_2(tmdp)(NO_3)_5].MeOH$ (**4**).

4.3 *Reatividade*

Considerando o objetivo principal deste trabalho, o qual almeja a obtenção de novos compostos capazes de apresentar atividade catalítica análoga à das enzimas, esta seção apresentará os resultados obtidos para os compostos **2**, **3** e **4** como potenciais hidrolases sintéticas e os resultados obtidos para o composto **3** como potencial oxidase sintética. Devido à instabilidade do complexo **1** em solução (ver seções 4.1.3 e **Erro! Fonte de referência não encontrada.**) seus estudos cinéticos não puderam ser realizados.

4.3.1 *Estudos de Reatividade frente ao substrato modelo 2,4-bdnpp*

Estudos com respeito à catálise biomimética da hidrólise de ésteres de fosfato têm recebido considerável atenção nos últimos anos, uma vez que as ligações P-O apresentam-se como um dos exemplos de espécies mais estáveis encontradas na natureza, tornando-se bastante desafiante o desenvolvimento de catalisadores capazes de hidrolisar essas ligações extremamente inertes. O diéster de fosfato ativado 2,4-bdnpp (Figura 52) mostra-se conveniente não somente para estudos cinéticos, pela liberação do colorido 2,4-dinitrofenolato, mas também como um conveniente substrato modelo para o DNA com um tempo de meia vida de aproximadamente 42 dias a pH7 e 25°C para a reação não catalisada (BUNTON, 1969).

Sendo assim, experimentos cinéticos foram conduzidos a fim de investigar a promissora ação catalítica dos complexos **2**, **3** e **4** frente à hidrólise do diéster ativado 2,4-bdnpp.

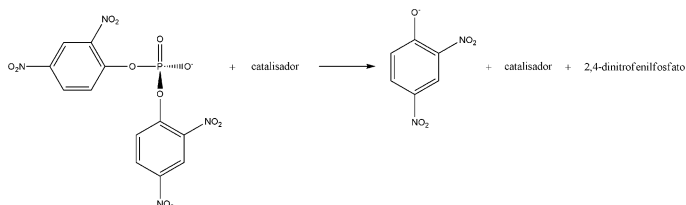


Figura 52 - Representação esquemática da hidrólise do substrato modelo 2,4-bdnpp na liberação de uma molécula de 2,4-dinitrofenolato promovida por um catalisador (WESTRUP, 2011).

4.3.1.1 Efeito do pH na reação de hidrólise

Os estudos do efeito do pH para a reação de hidrólise do substrato 2,4-bdnpp promovida pelos complexos **2**, **3** e **4** foram realizados com o intuito de determinar o pH de atividade máxima registrada para estes compostos. A determinação do pK_a cinético da molécula de água coordenada aos centros metálicos e comparação com os dados obtidos via titulação potenciométrica para os complexos **3** e **4** também é uma das finalidades deste experimento.

A atividade dos complexos frente à hidrólise do 2,4-bdnpp mostrou-se fortemente influenciada pelo pH. Os gráficos de pH *versus* taxa de reação de hidrólise são apresentados na Figura 53. Para todos os complexos foram observadas duas regiões onde a reação é independente do pH e uma faixa intermediária onde a taxa de reação é dependente do

pH. Os dados foram ajustados pelo modelo de Boltzman resultando em valores de pKa cinéticos de $5,00 \pm 0,61$ para o complexo **2**, $7,34 \pm 0,25$ para o complexo **3** e dois valores para o complexo **4**, $5,39 \pm 0,01$ e $6,80 \pm 0,02$. O valor encontrado para **3** esta em concordância com o valor do segundo pKa determinado através de titulação potenciométrica de 7,26. Já para **4**, apenas os valores para o primeiro pKa acordam entre si (5,83 é o valor determinado através de titulação potenciométrica), e esses valores são atribuídos à desprotonação de uma molécula de água coordenada ao centro metálico.

Portanto, fica confirmado que a desprotonação de uma molécula de água nos complexos deve ocorrer para formar a espécie ativa para a reação de hidrólise, ou seja, a espécie mono-hidroxo.

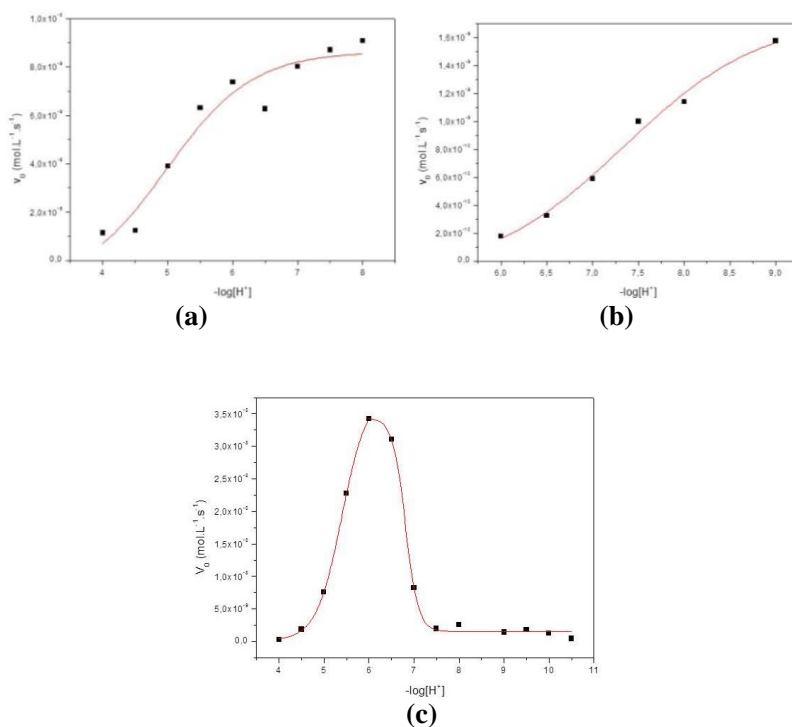


Figura 53 - Dependência da velocidade de reação de hidrólise do substrato modelo 2,4-bdnpp promovida pelos complexos com o pH. **(a)** complexo **2** - condições: [complexo] = $2,0 \times 10^{-4}$ mol L⁻¹; [2,4-bdnpp] = $3,13 \times 10^{-3}$ mol L⁻¹ à 50 °C, em meio CH₃CN/H₂O (1:1); **(b)** complexo **3** - condições: [complexo] = $5,0 \times 10^{-4}$ mol L⁻¹; [2,4-bdnpp] = $5,0 \times 10^{-5}$ mol L⁻¹ à 50 °C, em meio CH₃CN/H₂O (1:1); **(c)** complexo

4 - condições: [complexo] = $3,86 \times 10^{-5}$ mol L⁻¹; [2,4-bdnpp] = $5,0 \times 10^{-3}$ mol L⁻¹ à 25 °C, em meio CH₃CN/H₂O (1:1).

Contudo, uma análise do gráfico de pH *versus* taxa de reação de hidrólise do complexo **4** (Figura 53, gráfico (c)) nos mostra que o sistema apresenta atividade catalítica muito baixa em relação a outro complexo binuclear de Gd(III) reportado na literatura, onde a espécie ativa também é do tipo mono-hidroxo (CAMARGO, 2008). Este comportamento cinético é atribuído à instabilidade do complexo em solução (ver seção 4.1.3)

A estabilidade do complexo é perturbada com o aumento do pH, assim que as espécies hidroxo começam a predominar em solução e o equilíbrio de formação do complexo é desfavorecido, ou seja, o complexo é desmontado e espécies hidroxo do metal são formadas. Comportamento semelhante é observado para o complexo **1**. Isto acontece devido à preferência dos íons lantanídeos por átomos doadores mais “duros”, os ligantes usados no presente trabalho apresentam apenas sítios “macios”, N doadores. Entretanto, a maior estabilidade do complexo **4** pode ser atribuída à presença do grupo álcoxo no ligante Htmdp que, devido à acidez dos íons lantanídeos, deve estar desprotonado no complexo binuclear, deixando o ligante com um caráter um pouco mais “duro”.

Portanto, se observarmos a sobreposição dos gráficos de pH *versus* taxa de reação de hidrólise para o íon Gd(III) e para o complexo **4** (Figura 54), fica confirmado que a atividade apresentada no estudo do complexo binuclear de Gd(III) é uma soma das atividades das espécies mono-hidroxo do complexo **4** e das espécies hidroxo do metal.

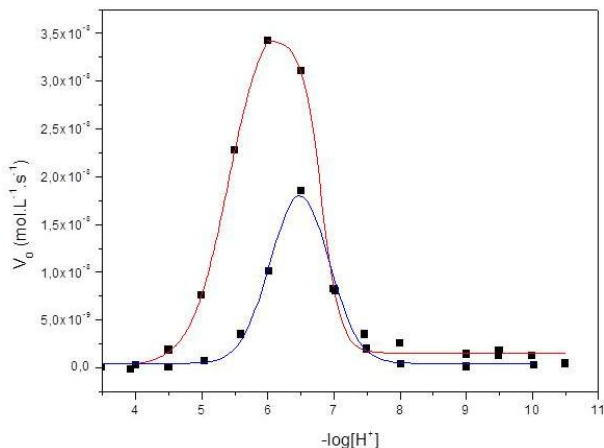


Figura 54 - Dependência da velocidade de reação de hidrólise do substrato modelo 2,4-bdnpp promovida pelos complexos com o pH. Em vermelho, complexo **4** - condições: [complexo] = $3,86 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$; [2,4-bdnpp] = $5,0 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$ à 25 °C, em meio $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (1:1); em azul, $\text{Gd}(\text{NO}_3)_3$ - condições: [complexo] = $4 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$; [2,4-bdnpp] = $5,0 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$ à 25 °C, em meio $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (1:1).

4.3.1.2 Efeito da concentração do substrato na reação de hidrólise do 2,4-bdnpp

A dependência da velocidade de reação de hidrólise do 2,4-bdnpp com a concentração do substrato promovida pelo complexo **2** foi investigada no pH 7,5, onde acredita-se que a maior parte dos complexo esta na forma aquo-hidróxido. Alguns inconvenientes de ordem experimental enfrentados durante as cinéticas de hidrólise envolvendo o composto **3** obrigaram a optar-se pela realização do estudo em função da concentração de complexo, ao invés da concentração de 2,4-bdnpp (ver seção 4.3.1.3). Devido à instabilidade do complexo **4** em solução (ver seções 4.1.3 e 4.3.1.1) seus estudos cinéticos não apresentaram continuidade.

A curva de saturação de velocidade inicial (V_0) em função da concentração do substrato 2,4-bdnpp no valor de pH ótimo para o complexo **2** é apresentada na Figura 55. Os dados experimentais foram tratados pelo modelo de Michaelis-Menten (STRYER, 1996; WILKINS,

1991) uma vez que a curva obtida apresenta um perfil tendendo à saturação. Os parâmetros cinéticos obtidos a partir do tratamento não-linear da curva de V_0 versus [2,4-bdnpp] encontram-se na Tabela 12 juntamente com os parâmetros cinéticos obtidos para outro complexo da literatura (JARENMARK, 2010) que é mostrado a fim de comparação.

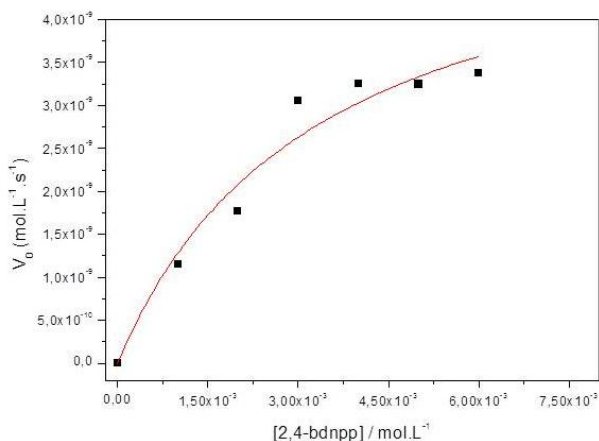


Figura 55 - Dependência da velocidade de reação do complexo **2** com a concentração do substrato modelo 2,4-bdnpp. Condições: [complexo] = $1,0 \times 10^{-4}$ mol.L⁻¹; [2,4-bdnpp] = 1,0 a $8,0 \times 10^{-3}$ mol.L⁻¹; pH 7,5 à 50°C, em meio CH₃CN/H₂O (1:1).

Tabela 12 - Parâmetros cinéticos para a reação de hidrólise do 2,4-bdnpp pelo complexo **2** no pH 7,5 à 50°C, em meio CH₃CN/H₂O (1:1). Dados referentes ao complexo da literatura **2*** é incluído aqui para efeito de comparação.

Complexo	$V_{\text{máx}}$ ($\text{mol.L}^{-1}.\text{s}^{-1}$)	K_M (mol.L^{-1})	k_{cat} (s^{-1})	$E^{(a)}$ ($\text{mol}^{-1}.\text{L}.\text{s}^{-1}$)	$K_{\text{ass}}^{(b)}$ ($\text{mol}^{-1}.\text{L}$)	$f^{(c)}$
2	$5,56 \times 10^{-9}$	$3,35 \times 10^{-3}$	$5,56 \times 10^{-5}$	$1,6 \times 10^{-2}$	298	26
2*^(d)	$3,60 \times 10^{-8}$	$1,60 \times 10^{-2}$	$6,40 \times 10^{-4}$	$4,0 \times 10^{-2}$	64	$2,0 \times 10^4$

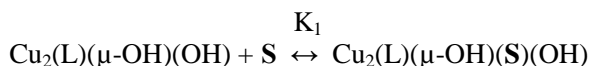
^(a) $E = K_{\text{cat}}/K_M$ (eficiência catalítica); ^(b) $K_{\text{ass}} = 1/K_M$; ^(c) $f = k_{\text{cat}}/k_{\text{nc}}$ (fator catalítico), onde $k_{\text{nc}} = 2,1 \times 10^{-6} \text{ s}^{-1}$ à 25 °C e pH 7,5 para a hidrólise da reação espontânea (BUNTON, 1969); ^(d) Condições: à 25 °C e pH 8,5, em meio $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (2:1) (JARENMARK, 2010).

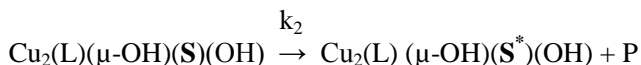
Os dados cinéticos obtidos mostram que o complexo **2** não é muito efetivo na reação de hidrólise do substrato 2,4-bdnpp apresentando um fator catalítico de 26 vezes na velocidade de hidrólise quando comparado com a velocidade da reação não catalisada. Jarenmark e colaboradores testaram um complexo binuclear de Zn (**2***), onde os átomos de Zn(II) se encontram em um ambiente de coordenação semelhante ao do complexo **2**, na reação de hidrólise do substrato 2,4-bdnpp e a comparação mostra claramente que **2** se liga ao substrato mais fortemente, no entanto, é menos eficiente (k_{cat}/K_M $1,6 \times 10^{-2}$ **2** versus $0,0398 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ **2***) (JARENMARK, 2010).

4.3.1.3 Efeito da concentração do complexo **3** na reação de hidrólise do 2,4-bdnpp

O estudo da dependência da velocidade de reação de hidrólise do 2,4-bdnpp em função da concentração do complexo **3**, ao invés da concentração de 2,4-bdnpp, foi realizada devido a alguns inconvenientes de ordem experimental enfrentados durante as cinéticas de hidrólise envolvendo o composto em questão.

Considerando as reações:





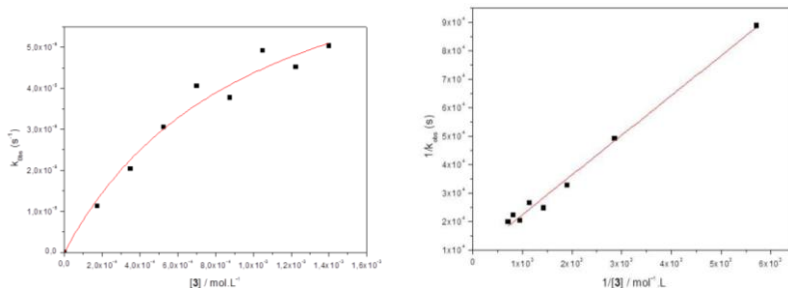
onde **S** refere-se ao substrato (2,4-bdnpp), **S*** refere-se ao monoéster de fosfato correspondente e **P** refere-se ao 2,4-dinitrofenolato, pode-se deduzir a seguinte lei de velocidade, para condições de excesso de complexo (WILKINS, 1991).

$$1/k = 1/k_2 K_1 [C] + 1/k_2$$

Onde $[C]$ = concentração de $\text{Cu}_2(\text{L})(\mu\text{-OH})(\text{OH})$

A Figura 56 (a) apresenta o gráfico da dependência da velocidade da reação de hidrólise do 2,4-bdnpp (k_{obs}) com a concentração do complexo obtido para os experimentos conduzidos em pH 7,5 a 50 °C. Observa-se que a velocidade de hidrólise possui uma dependência não linear com a concentração de **3**. A linearização dos dados ao se plotar $1/k_{\text{obs}}$ versus $1/[3]$ (Figura 56 (b)), indica uma dependência de primeira-ordem da velocidade de reação de hidrólise com respeito ao complexo. A constante de primeira-ordem calculada de acordo com lei de velocidade, $k_2 = 1,18 \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$, corresponde a um aumento de aproximadamente 56 vezes na taxa da reação de hidrólise quando comparado com a reação não-catalisada por complexo ($k = 2,1 \times 10^{-6} \text{ s}^{-1}$ (BUNTON, 1969)).

Os parâmetros cinéticos a partir da linearização do gráfico $1/k_{\text{obs}}$ versus $1/[3]$ encontram-se na Tabela 13 juntamente com os parâmetros cinéticos obtidos para outros complexos da literatura (NEVES, 2002; REY, 2008) que é mostrado a fim de comparação.



(a)

(b)

Figura 56 - (a) Dependência da velocidade de reação de hidrólise do 2,4-bdnpp com a concentração do complexo **3**. (b) O inverso da dependência da velocidade de reação de hidrólise do 2,4-bdnpp com o inverso da concentração do complexo **3**. Condições: [complexo] = $1,75 \times 10^{-4}$ a $1,23 \times 10^{-3}$ mol·L⁻¹; [2,4-bdnpp] = $5,0 \times 10^{-5}$ mol·L⁻¹; pH 7,5 à 50 °C, em meio CH₃CN/H₂O (1:1).

Tabela 13 - Parâmetros cinéticos para a reação de hidrólise do 2,4-bdnpp pelo complexo **3** no pH 7,5 à 50°C, em meio CH₃CN/H₂O (1:1). Dados referentes aos complexos da literatura **A** e **B** são incluídos aqui para efeito de comparação.

Complexo	k_2 (s ⁻¹)	K_1 (mol·L ⁻¹)	K (mol ⁻¹ ·L)
3	$1,18 \times 10^{-4}$	603	$7,1 \times 10^{-2}$
A ^(a)	$5,7 \times 10^{-5}$	575	$2,1 \times 10^{-2}$
B ^(b)	$2,1 \times 10^{-2}$	-	-

Condições: ^(a) à 50°C e pH 8,0, em meio H₂O/CH₃CN (1,5%) (NEVES, 2002); ^(b) à 50°C e pH 6,0, em meio CH₃CN/H₂O (1:1) (REY, 2008).

Os dados cinéticos mostram que o complexo **3**, além de ter a constante de formação do intermediário (K_1) mais alta, é mais efetivo na conversão do intermediário em produtos em relação ao complexo A. No entanto, o complexo **B** se mostrou muito mais eficiente que **3**, a uma taxa de 10000 vezes mais elevada que a reação não-catalisada por complexo.

4.3.1.4 Proposta mecanística para a reação de hidrólise do 2,4-bdnpp pelo complexo

Os resultados cinéticos permitiram a proposta de um mecanismo para a reação de hidrólise promovida pelo complexo **3**, conforme apresentado na Figura 57. Com o estudo da dependência da velocidade de reação com o pH foi possível determinar o valor de pKa cinético que concorda com o segundo pKa determinado por titulação potenciométrica e, assim, estabelecer que a espécie ativa na reação de hidrólise é a forma mono-hidróxido do complexo, formada com a desprotonação de uma molécula de água coordenada a um centro metálico. Portanto, propõe-se um pré-equilíbrio entre a espécie mono-áquo e mono-hidróxido do complexo. Assim, propõe-se a coordenação do diéster de fosfato de forma monodentada na posição livre de um dos centros metálicos, seguido do ataque nucleofílico intramolecular do íon hidróxido ligado ao outro centro metálico que resulta na quebra da

ligação P-O e coordenação do monoéster de fosfato como um grupamento ponte entre os dois centros metálicos. O monoéster, 2,4-dinitrofenilfosfato, permaneceria coordenado ao complexo, podendo ser deslocado pela presença de excesso do substrato 2,4-bdnpp, reiniciando o processo catalítico.

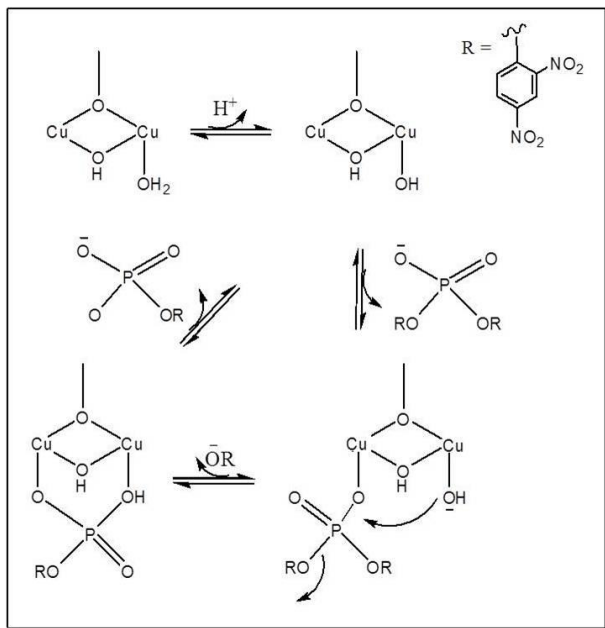


Figura 57 - Proposta mecanística para a reação de hidrólise do substrato modelo 2,4-bdnpp catalisada pelo complexo 3.

Através das reações estequiométricas foi possível observar a formação de um equivalente de 2,4-dinitrofenolato. Isto sugere a formação de um complexo Cu₂(μ-hidroxo)(μ-fosfato) estável. A possibilidade de uma catálise básica geral foi descartada após o estudo do efeito isotópico de deutério, que evidenciou a participação do complexo modelo no ataque intramolecular para posterior hidrólise do diéster de fosfato ($k_H/k_D = 0,91$).

4.3.2 Estudos de Reatividade frente ao substrato modelo 3,5-dtbc

A possibilidade do complexo **3** promover reações de oxidação possui interessantes implicações no âmbito do fenômeno conhecido como promiscuidade catalítica pois o estudo com modelos capazes de atuar como catalisadores em mais de um tipo de reação, demonstrando assim promiscuidade catalítica, ainda são escassos na literatura.

Desta forma, a capacidade do complexo binuclear $[\text{Cu}_2(\text{tmdp})(\mu\text{-OH})(\text{ClO}_4)_2\cdot\text{H}_2\text{O}]$ (**3**) em promover reações de oxidação foi investigada frente ao substrato modelo 3,5-dtbc (Figura 58). Este substrato, além de apresentar baixo potencial redox facilitando a formação do produto 3,5-di-*terc*-butilquinona, possui substituintes volumosos os quais impedem que reações paralelas ocorram.

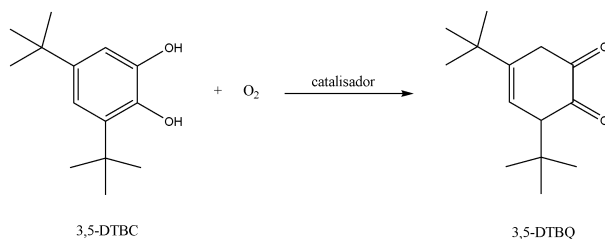


Figura 58 - Representação esquemática da oxidação do substrato modelo 3,5-dtbc na promovida por um catalisador.

4.3.2.1 Efeito do pH na reação de oxidação do 3,5-dtbc

Da mesma forma como nos estudos de reação de hidrólise, o efeito do pH na reação de oxidação do substrato 3,5-dtbc pelo complexo **3** serve como um estudo inicial para determinação do pH ótimo da reação bem como na obtenção dos valores de pK_a cinético das moléculas de água coordenadas ao metal a fim de comparação com aqueles obtidos a partir dos estudos de equilíbrio em solução.

A atividade oxidativa do complexo **1** mostrou-se dependente do pH do meio reacional como mostra a Figura 59. Observa-se que a velocidade da reação calculada foi bastante baixa até que o valor de pH 7,0 foi atingido e aumentou subitamente para os valores de pH maiores que 7,5. Os dados foram ajustados usando-se o modelo de Boltzman, resultando num valor de pK_a de $8,17 \pm 0,15$. Os valores de pK_a para as

moléculas de água coordenadas aos centros de cobre no complexo **3** foram determinados por titulação potenciométrica tendo sido encontrado pKa igual a 6,05 e 7,26 (ver seção 4.2.8.1). Portanto o valor de pKa determinado pelos experimentos cinéticos está em concordância com o segundo pKa do complexo, indicando que a espécie mais ativa na reação de oxidação é a forma totalmente desprotonada do complexo **3**, ou seja, a espécie mono-hidroxo.

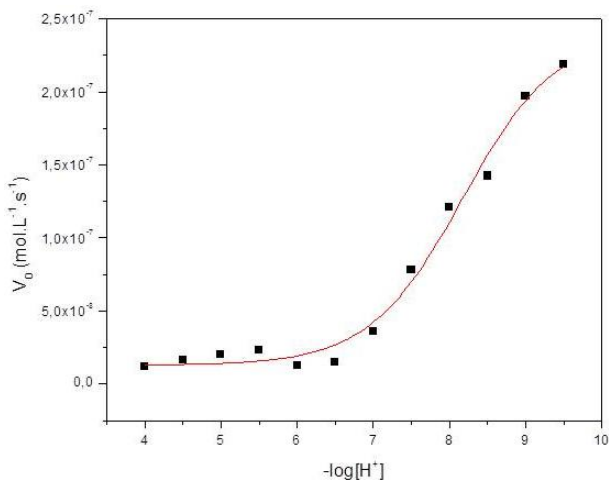


Figura 59 - Dependência da velocidade de reação do complexo **3** com o substrato modelo 3,5-dtbc sobre o pH. Condições: [complexo] = $2,4 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$; [3,5-dtbc] = $5,0 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$; em meio MeOH/H₂O (30:1) à 25 °C.

4.3.2.2 Efeito da concentração do Substrato na reação de oxidação do 3,5-dtbc

Uma vez que a velocidade de reação de oxidação do 3,5-dtbc pelo complexo **3** mostrou-se dependente do pH, foram realizados estudos cinéticos completos para o pH 8,0. A Figura 60 apresenta o gráfico de velocidade inicial (V_0) versus concentração do 3,5-dtbc para o complexo **3**. A curva obtida apresenta um perfil de saturação, desta forma, o modelo de Michaelis-Menten (STRYER, 1996; WILKINS, 1991) foi aplicado obtendo-se os valores de parâmetros cinéticos apresentados na Tabela 14. Nesta tabela também são apresentados

parâmetros cinéticos obtidos para outros complexos da literatura (NEVES, 2002; TORELLI, 2000) mostrados a título de comparação.

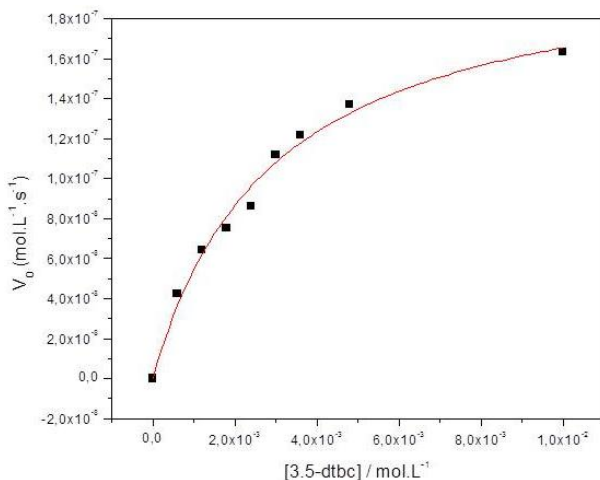


Figura 60 - Dependência da velocidade de reação da oxidação do 3,5-dtbc com a concentração do substrato para o complexo **3**. Condições: [complexo] = $2,4 \times 10^{-5}$ mol L⁻¹; [3,5-dtbc] = 0,60 a $6,0 \times 10^{-3}$ mol L⁻¹; pH 8,0; em meio MeOH/H₂O (30:1) à 25 °C.

Tabela 14 - Parâmetros cinéticos para a reação de oxidação do 3,5-dtbc pelo complexo **3** no pH 8,0. Dados referentes aos complexos da literatura **A** e **B** são incluídos aqui para efeito de comparação.

Complexo	V _{máx} (mol·L ⁻¹ ·s ⁻¹)	K _M (mol·L ⁻¹)	k _{cat} (s ⁻¹)	E ^(a) (mol ⁻¹ ·L·s ⁻¹) ₁	K _{ass} ^(b) (mol ⁻¹ ·L)
3	$2,14 \times 10^{-7}$	$2,95 \times 10^{-3}$	$8,92 \times 10^{-3}$	3,02	338,98
A ^(c)	$6,70 \times 10^{-8}$	$8,60 \times 10^{-4}$	$2,80 \times 10^{-3}$	3,30	1200
B ^(d)	$1,1 \times 10^{-6}$	$1,49 \times 10^{-3}$	$4,40 \times 10^{-3}$	2,95	671,14

^(a) $E = k_{cat}/K_M$ (eficiência catalítica); ^(b) $K_{ass} = 1/K_M$; Condições: ^(c) à 25°C e pH 8,0, em meio MeOH/H₂O (30:1) (NEVES, 2002); ^(d) à 25°C e pH 7,0, em meio CH₃CN/H₂O (20:80) (TORELLI, 2000)

De acordo com a Tabela 14, o complexo **3** apresentou a maior atividade catalítica, evidenciado pelo maior valor de k_{cat} , combinado com uma constante de ligação catalisador-substrato (K_{ass}) moderado. Portanto, este complexo não é o mais efetivo na ligação do substrato, porém, o mais ativo na conversão do complexo catalisador-substrato.

De um modo geral, a atividade catalítica depende de vários fatores, tais como afinidade de ligação e modo de ligação do substrato, facilidade de redução e oxidação dos centros metálicos, ligação do oxigênio à espécie reduzida, reatividade do aduto resultante frente ao catecol. Sendo a reação de oxidação do 3,5-dtbc uma reação de transferência de dois elétrons, os dados eletroquímicos devem ser parâmetros muito importantes ao se comparar a reatividade dos complexos. A facilidade de redução dos centros de cobre e a subsequente oxidação pelo oxigênio molecular garantem o processo catalítico. Rossi observou uma boa correlação linear entre o parâmetro eletroquímico ($\Delta E_{1,2} = E_{\text{pc}_1} - E_{\text{pc}_2}$) e a eficiência catalítica. Segundo ela, quão mais facilmente os centros metálicos aceitam os dois elétrons maior é a atividade catalítica do complexo (ROSSI, 2001), concluindo-se que a atividade catalítica de **3** > **B** > **A**, pelo fato de $\Delta E_{1,2}$ **A** > **B** > **3**.

Da mesma forma, verificou-se que com o aumento da distância entre os centros metálicos (2,9270 Å para **3**; 2,9666 Å para **B** e 3,4170 Å para **A**), há uma diminuição da atividade catalítica. Este efeito também foi observado por Osório (OSÓRIO, 2007).

Através da modificação do método da iodometria foi estudada a formação de peróxido de hidrogênio durante a reação de oxidação do 3,5-dtbc catalisada pelo complexo **3**. Foi detectado o acúmulo de H_2O_2 quando comparado com experimentos sem a presença do catalisador.

4.3.2.3 Proposta Mecânica para a reação de oxidação do 3,5-dtbc

Os resultados cinéticos obtidos permitiram a formulação de um possível mecanismo para a reação de oxidação do substrato 3,5-dtbc mediada pelo complexo **3**, o qual está esquematizado na Figura 3.24.

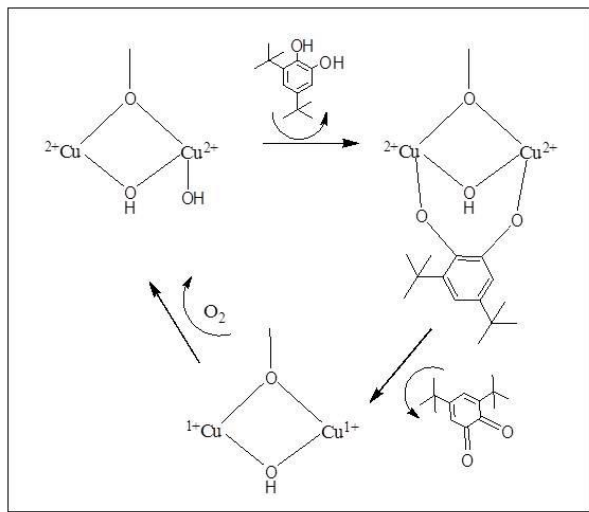


Figura 61 - Proposta mecanística para a reação de oxidação do substrato modelo 3,5-dtbc catalisada pelo complexo **3**.

O ciclo catalítico começa a partir do estado *met* do complexo, propõe-se que a forma mono-hidroxo contribui na desprotonação do substrato, formando assim o aduto enzima-substrato. A reação de transferência de elétrons ocorre resultando na formação da quinona e a redução dos centros de Cu(II), sendo esta a etapa lenta, determinante da reação. A seguir, o oxigênio molecular se coordena, formando um estado intermediário (não identificado), ocorre a reoxidação dos centros de Cu(II) e a formação do peróxido de hidrogênio regenerando o estado *met* do complexo, o que completaria o ciclo catalítico.

5 Conclusões

1. Os ligantes *N,N,N',N'*-Tetrakis(2-piridilmetil)etilenodiamena (TPEN) e 1,5-Bis[bis(2-piridilmetil)amino]-3-pentanol (Htmdp) foram sintetizados em bons rendimentos e com grau de pureza adequados.
2. A partir dos ligantes TPEN e Htmdp foram sintetizados quatro novos complexos: $[\text{Gd}(\text{TPEN})(\text{NO}_3)_2]\text{NO}_3 \cdot \text{MeOH}$ (**1**), $[\text{Zn}_2(\text{Htmdp})(\mu\text{-CH}_3\text{COO})](\text{ClO}_4)_2$ (**2**), $[\text{Cu}_2(\text{tmdp})(\mu\text{-OH})](\text{ClO}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (**3**) e $[\text{Gd}_2(\text{tmdp})(\text{NO}_3)_5]\text{MeOH}$ (**4**). Caberia destacar aqui que não são muitos os complexos de cobre contendo ponte -hidroxo descritos na literatura. Além disso, a presença da ponte -hidroxo torna esse composto excelente modelo estrutural para a forma *met* do sítio ativo das metaloenzimas catecol oxidases (KLABUNDE, 1998; GERDEMANN, 2002).
3. Os complexos **1**, **2**, **3** e **4** foram caracterizados por diversas técnicas e apenas **1**, **2** e **3** tiveram sua estrutura de raios X resolvida.
4. Os estudos de equilíbrio químico via titulação potenciométrica aliado a espectrometria de massas de **1** e **4** indicaram que os ligantes TPEN e Htmdp não são bons coordenantes para o íon Gd(III), pois em solução observou-se o desmantelamento dos complexos.
5. Os complexos **2** e **3** mostraram-se capazes de promover a hidrólise do fosfodiéster 2,4-bdnpp nas condições empregadas.
6. A partir de dados estruturais, espectroscópicos, eletroquímicos, cinéticos e de titulação potenciométrica foi possível propor um ciclo catalítico para a hidrólise de 2,4-bdnpp mediada pelo complexo **3**.
7. Os resultados obtidos pelo complexo **3** na oxidação do substrato 3,5-dtbc demonstraram que este complexo também é ativo para atividade de catecolase. Estes resultados nos permitiu propor

um mecanismo para a reação de oxidação do 3,5-dtbc, substrato modelo.

8. Os resultados apresentados pelo complexo **3** frente à hidrólise do 2,4-bdnpp e oxidação do 3,5-dtbc indicaram que **3** é um composto biomimético o qual apresenta promiscuidade catalítica.

6 Perspectivas

1. Planejar uma reestruturação do ligante binucleante (Htmdp) para que o mesmo possa coordenar e estabilizar terras raras em solução;
2. Realização de estudos de reatividade dos complexos **2** e **3** frente ao DNA
3. Estudos por titulação potenciométrica de **2** poderão ser realizados a fim de elucidar o mecanismo da reação de hidrólise do substrato 2,4-bdnpp.
4. Realização de estudos eletroquímicos, ESI-MS, medidas magnéticas e EPR em diferentes pH de **3**.

7 Referências

ADDISON, A. W.; RAO, T. N.; REEDIJK, J.; VANRIJN, J.; VRESCHOOR, G.C.. Synthesis, structure, and spectroscopic properties of copper(II) compounds containing nitrogen-sulfur donor ligands: the crystal and molecular structure of aqua[1,7-bis(N-methylbenzimidazol-2'-yl)-2,6-dithiaheptane]copper(II) perchlorate. Journal Chemistry Society, Dalton Transactions, p. 1346-1346, 1984.

BAES, C. F.; Jr, and MESMER, R. E.. The Hydrolysis of Cations. John Wiley & Sons, New York, p. 129-146, 1976.

BATISTA, S. C.; NEVES, A.; BORTOLUZZI, A. J.; VENCATO, I.; PERALTA, R. A.; SZPOGANICZ, B.; AIRES, V. E.; SEVERINO, P. A.. Highly efficient phosphate diester hydrolysis and DNA interaction by a new unsymmetrical Fe^{III}Ni^{II} model complex. Inorganic Chemistry Communications, v. 6, p. 1161-1165, 2003.

BERALDO, H.. A Química Inorgânica na Química Medicinal. CADERNOS TEMÁTICOS DE QUÍMICA NOVA NA ESCOLA, n° 6, 2005.

BERG, J. M.; TYMOCZKO, J. L.; STRYER, L.. Biochemistry, New York: W. H. Freeman and Company, 5th edition, p. 189-221, 2001.

BLASKÓ, A. and BRUICE, T. C.. Recent studies of nucleophilic, general-acid, and metal ion catalysis of phosphate diester hydrolysis. Accounts of Chemical Research, v. 32, p. 475-484, 1999.

BUNTON, C. A. and FARBER, S. J.. The Hydrolysis of bis(2,4-dinitrophenyl)phosphate. The Journal of Organic Chemistry, v. 34, n. 4, p. 767 – 772, 1969.

CAMARGO, M. A.; NEVES, A.; BORTOLUZZI, J. A.; SZPOGANICZ, B.; MARTENDAL, A.; MURGU, M.; FISCHER, L. F.; TERENCEZI, H.; SEVERINO, C. P.; New Gadolinium Complex with Efficient Hydrolase-like Activity: A 100-Million-Fold Rate Enhancement in Diester Hydrolysis. Inorganic Chemistry, v. 27, p. 2919-2921, 2008.

CASELLATO, A.. **Síntese, Caracterização e Reatividade de Complexos Modelos para as Fosfatases Ácidas Gálio-Substituídas.** 2003. V. 1. Dissertação (Mestrado em Química). Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2003.

CHIN, J.. Developing artificial hydrolytic metalloenzymes by a unified mechanistic approach. Accounts of Chemical Research, v. 24, p. 145-152, 1991.

de COUTO, R. A. A.. **Atividade de Catecolase de uma Série de Complexos Binucleares de Manganês(II,III).** 2007. v. 1. Dissertação (Mestrado em Química). Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2007.

COWAN, J. A.. Chemical nucleases. Curr. Opin. Chem. Biol., v. 5, p. 634-642, 2001.

DESAI, N. A.; SHANKAR, V.. Single-strand-specific Nucleases. FEMS Microb. Rev., v. 26, p. 457-491, 2003.

DAPPORTO, P.; FORMICA, M.; FUSI, V.; MICLELONI, M.; PAOLI, P.; PONTELLINI, R.; ROSSI, P.. Synthesis of a Flexible Ligand for Assembling Two Metal Ions in Close Proximity Crystal Structures of Binuclear Nickel and Copper Complexes. Inorganic Chemistry, v. 39, p. 4663-4665, 2000.

DREW, M. G. B.; FOREMAN, M. R.StJ.; HUDSON, M. J.; KENNEDY, K. F.. Structural studies of lanthanide complexes with tetradentate nitrogen ligands. Inorganica Chimica Acta, v. 357, p. 4102-4112, 2004.

EICKEN, C.; ZIPPEL, F.; BÜLDT-KARENTZOPOULOS, K.; KREBS, B.. Biochemical and spectroscopic characterization of catechol oxidase from sweet potatoes (*Ipomoea batatas*) containing a type-3 dicopper center. FEBS Letters, v. 436, p. 293-299, 1998.

FARRELL, N.. Biomedical uses of Inorganic Chemistry. An overview. Coordination Chemistry Reviews, v. 232, p. 1-4, 2002.

FARRUGIA, L. J.. ORTEP3 for Windows. Journal of Applied Crystallography, v. 30, p. 565, 1997.

FENTON, D. E.. Biocoordination Chemistry. New York: Oxford Chemistry Primers, 1995.

FERNANDES, C.; NEVES, A.; BORTOLUZZI, A.; MANGRICH, S.; RENTSCHLER, E.; SPOGANICZ, B.; SCHINGEL, E. A.. New Dinuclear Unsymmetric Copper(II) Complex as Model for the Active Site of Catechol Oxidase. Inorganic Chimica Acta, v. 320, p. 12-21, 2001.

GAGNÉ, R. R.; KREH, R. P.; DODGE, J. A.; MARSH, R. E.; McCOOL, M.. Synthesis and Structure of (N,N,N',N'-Tetrakis(2 pyridylmethyl)ethylenediamine) dicopper (I) and Its Dicarbonyl Adduct. Inorganic Chemistry, v. 21, p. 254-261, 1982.

GAHAN, L. R.; SMITH, S. J.; NEVES, A.; SCHENK, G.. Phosphate Ester Hydrolysis: Metal Complexes As Purple Acid Phosphatase and Phosphotriesterase Analogues. European Journal of Inorganic Chemistry, v. 19, 2745-2758, 2009.

GERDEMANN, C.; EICKEN, C.; KREBS, B.. The Crystal Structure of Catechol Oxidase: New Insight into the Function of Type-3 Copper Proteins. Accounts of Chemical Research, v. 35, n. 3, 2002.

GRANATA, A.; MONZANI, E.; CASELLA, L.. Mechanistic Insight into the Catechol Oxidase Activity by a Biomimetic Dinuclear Copper Complex. J. Biol. Inorg. Chem., v. 9, p. 903-913, 2004.

HEGG, E. L.; BURSTYN, J. N.. Toward the development of metal-based synthetic nucleases and peptidases: a rational and progress report in applying the principles of coordination chemistry. Coordination Chemistry Reviews, v. 173, p. 133-165, 1998.

HENDRY, P. and SARGESON, A. M.. Metal ion promoted phosphate ester hydrolysis. Intramolecular attack of coordinated hydroxide ion. Journal of the American Chemical Society, v. 111, p. 2521-2527, 1989.

HETTICH, R.; SCHNEIDER, H.. Supramolecular Chemistry. Part 71. Evidence for Hydrolytic DNA Cleavage by Lanthanide(III) and Cobalt(III) Derivatives. J. Chem. Soc., Perkin Trans., v. 2, p. 2069-2072, 1997.

HOLM, R. H.; KENNEPOHL, P.; SOLOMON, E. I.. Structural and functional aspects of metal sites in biology. Chemical Reviews, v. 96, p. 2239-2314, 1996.

HUHEEY, J. E.. Inorganic Chemistry, 3rd Edition, New York – NY, Harper & Row Pub. Inc., 1983.

HULT, K.; BERGLUND, P.. Enzyme promiscuity: mechanis and applications. Trends in Biotechnology, v. 25, n. 5, p.231-238, 2007.

JARENMARK, M.; CSAP'Ó, E.; SINGH, J.; W'OCKEL, S.; FARKAS, E.; MEYER, F.; HAUKKA, M.; NORDLANDER, E.. Unsymmetrical dizinc complexes as models for the active sites of phosphohydrolases. Dalton Trans., v. 39, p. 8183-8194, 2010.

KARLIN, K. D.; HAYOS, J. C.; GULTNEH, Y.; CRUSE, R. W.; McKNOWN, J. W.; HUTCHINSON, J. P.; ZUBIETA, J.; Cooper-Mediated Hydroxylation of an Arene: Model System for the Action of Copper Monooxygenases. Structures of a Binuclear Cu(I) Complex and Its Oxygenated Product. Journal of the American Chemical Society, v.106, p. 2121-2128, 1984.

KHERSONSKY, O.; ROODVELDT, C.; TAWFIK, D. S.. Enzyme promiscuity: evolutionary and mechanistic aspects. Current Opinion in Chemical Biology, v. 10, p. 498-508, 2005.

KLABUNDE, T.; EICKEN, C.; SACCHETTINI, J. C.; KREBS, B.. Crystal structure of a plant catechol oxidase containing a dicopper center. Nature Structural Biology, v. 5, n. 12, 1998.

KOVAL, I. A.; GAMEZ, P.; BELLE, C.; SELMECZI, K.; REEDIJK, J.. Synthetic models of the active site of catechol oxidase: mechanistic studies. Chemical Society Reviews, v. 35, p. 814-840, 2006.

LEHNINGER, A. F.. Princípios de Bioquímica, São Paulo: Sarvier, 1984.

LEVER, A. B. P.. Inorganic Electronic Spectroscopy, 2ª Ed. Amsterdam: Elsevier Science Publishers B. V., p. 553-572, 1985.

LIDE, D. R.. Handbook of inorganic chemistry and physics, 81st ed., CRS Press, Seção 5-91, 2000.

LIPPARD, S. J. and BERG, J. M.. Principles of bioinorganic chemistry, Mill Valley: University Science Books, p. 1-20, 1994.

LIU, C.; WANG, T.; ZHANG, T.; SUN, H.. DNA hydrolysis promoted by di- and multi-nuclear metal complexes. Coordination Chemistry Reviews, v. 248, p. 147-168, 2004.

MARTELL, A. E.; MOTEKAITIS, R. J.. Determination and Use of Stability Constantes. 2ed., New York: VCH Publishers, p. 200, 1992.

MARTÍNEZ, R.; CHACÓN-GARCÍA, L.. The Search of DNA-Intercalators as Antitumoral Drugs: What it Worked and What did not Work. Current Medicinal Chemistry, v. 12, p. 127-151, 2005.

MIRESKI, S. L.. **Estudo sobre o processo pericíclico (eno-imino versus cicloadição 1,3-dipolar) envolvido nas reações de acoplamento de iminas catalisadas por ácidos e síntese de imidazolidinas como potenciais precursores de diaminas vicinais.** 2011. v. 1. Tese (Doutorado em Química). Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2011.

MONGE, A.; CHORGHAE, M.; ERHARDT, P.W.; GANELLIN, C.R.; KOGA, N.; LINDBERG, P.; PERUN, T.J.; TOPLISS, J.G.; TRIVEDI, B.K.; WERMUTH, C. G.. Medicinal Chemistry in the development of cocities. European Journal Medicinal Chemistry, v. 35, p. 1121-1125, 2000.

MONZANI, E.; BATTAINI, G.; PEROTTI, A.; CASELLA, L.; GULLOTTI, M.; SANTAGOSTINI, L.; NARDIN, J.; RANDACCIO, L.; GEREMIA, S.; ZANELLO, P.; OPROMOLLA, G.. Mechanistic, structural and spectroscopic studies on the catecholase activity of a

dinuclear copper complex by dioxygen, Inorganic Chemistry, v. 38, p. 5359-5369, 1999.

MORSS, L. R.; ROGERS, R. D.. Note Syntheses and crystal structures of $[M(NO_3)_2(tpen)][NO_3]P_3H_2O$ (.MsLa, Tb), rare earth complexes with strong M–N bonds. Inorganica Chimica Acta, v. 255, p. 193-197, 1997.

NAKAMOTO, K.. Infrared and Raman Spectra of Inorganic and Coordination Compounds. 3rd ed. New York: Wiley-Interscience, 1978.

NEVES, A.; ROSSI, L. M.; BORTOLUZZI, A. J.; SZPOGANICZ, B.; WIEZBICKI, C.; SCHWINGEL, E.. Catecholase Activity of a Series of Dicopper(II) Complexes with Variable Cu–OH(phenol) Moieties. Inorganic Chemistry, v. 41, p. 1788-1794, 2002.

NEVES, A.; BORTOLUZZI, J. A.; JOVITO, R.; PERALTA, R. A.; DE SOUZA, B.; SZPOGANICZ, B.; JOUSSEF, A. C.; TERENCEZI, H.; SEVERINO, P. C.; FISCHER, F. L.; SCHENK, G.; RILEY, M. J.; SMITH, S. J.; GAHAN, L. R.. Catalytic Promiscuity: Catecholase-like Activity and Hydrolytic DNA Cleavage Promoted by a Mixed-Valence $Fe^{III}Fe^{II}$ Complex. Journal of the Brazilian Chemical Society, v. 21, n. 7, p. 1201-1212, 2010.

ORVIG, C. e ABRAMS, M. J.. Medicinal Inorganic Chemistry: Introduction. Chemical Reviews, v. 9, n. 9, p. 2201- 2203, 1999.

OWEN, G. R.; REESE, C. B.. A Convenient Preparation of Tetrahydro-4H-pyran-4-one. J. Chem. Soc. (C), p. 2401-2403, 1970.

OSÓRIO, R. E. M. B.. **Novos Ligantes e Complexos Binucleares de Cobre(II) Promíscuos: Modelos Miméticos para as Enzimas Catecol Oxidase e Hidrolases/Nucleases Sintéticas.** 2007. v. 1. Dissertação (Mestrado em Química). Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2008.

PERALTA, R. A.; BORTOLUZZI, A. J.; de SOUZA, B.; JOVITO, R.; XAVIER, F. R.; de COUTO, R. A. A.; CASELLATO A.; NOME, F.; DICK, A.; GAHAN, L. R.; SCHENK, J.; HANSON, G. R., de PAULA, F. C. S; PEREIRA-MAIA, E. C.; MACHADO, S. de P.; SEVERINO, P.

C.; PICH, C.; BORTOLOTTI, T.; TEREZI, H.; CASTELLANO, E. E.; NEVES, A.; RILEY, M. J. Electronic Structure and Spectro-Structural Correlations of FeIII ZnII Biomimetics for Purple Acid Phosphatases: Relevance to DNA Cleavage and Cytotoxic Activity. Inorganic Chemistry, v. 49, p. 11421–114, 2010.

PISZKIEWICZ, D.. Kinetics of Chemical and Enzyme-Catalyzed Reactions. New York: Oxford University Press, cap. 5, p. 81-116, 1977.

QUE JR, L.; BANCI, L.. Bioinorganic Chemistry. Curr. Opinion in Chemical Biology, v. 6, p. 169-170, 2002.

REEDIJK, J.. Introduction to bioinorganic chemistry. In Bioinorganic Catalysis, New York: Marcel Dekker, Inc. p. 1-11, 1993.

REY, N. A.; BORTOLUZZI, A. J.; NEVES, A.; TEREZI, H.; PICH, K. T.. Catalytic Promiscuity in Biomimetic Systems: Catecholase-like Activity, Phosphatase-like Activity, and Hydrolytic DNA Cleavage Promoted by a New Dicopper(II) Hydroxo-Bridged Complex. Inorganic Chemistry, v. 46, p. 348-350, 2007.

REY, N. A.. **Novos Ligantes Binucleantes e seus Complexos Metálicos do tipo $\text{Cu}^{\text{II}}-(\mu\text{-OH})\text{-Cu}^{\text{II}}$: 1) Modelos Estruturais para o Sítio Ativo das Catecol Oxidases e 2) Análogos Sintéticos com Atividade Redox e/ou Hidrolítica.** 2008. v. 1. Tese (Doutorado em Química). Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2008.

ROAT-MALONE, R. M.. Bioinorganic Chemistry – A Short Course. John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, New Jersey, p. 25-36, 2002.

ROSENZWEIG, A. C.; DOOLEY, D. M.. Bioinorganic chemistry: Editorial overview. Current Opinion in Chemical Biology, v. 10, p. 89-90, 2006.

ROSSI, L. M.. **Novos Complexos Binucleares de Cobre de Relevância Bioinorgânica.** 2001. v. 1. Tese (Doutorado em Química). Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2001.

ROSSI, L. M.; NEVES, A.; HÖRNER, R.; TEREZI, H.; SZPOGANICZ, B.; SUGAI, J.. Hydrolytic activity of a dinuclear

copper(II,II) complex in phosphate diester and DNA cleavage. Inorganica Chimica Acta, v. 337, p. 336-370, 2002.

ROSSI, L. M.; NEVES, A.; BORTOLUZZI, A. J.; HÖRNER, R.; SZPOGANICZ, B.; TERENZI, H.; MANGRICH, A. S.; PEREIRA-MAIA, E.; CASTELLANO, E. E.; HAASE, W.. Synthesis, structure and properties of unsymmetrical μ -alkoxodicopper(II) complexes: biological relevance to phosphodiester and DNA cleavage and cytotoxic activity. Inorganica Chimica Acta, v. 358, p. 1807-1822, 2005.

SADLER, P. J.. Metals in Medicine: Design and mechanism of action. Advanced Inorganic Chemistry, v. 36, p. 1-48, 1991.

SCARPELLINI, M.; NEVES, A.; HORNER, R.; BORTOLUZZI, A. J.; SZPOGANICZ, B.; ZUCCO, C.; SILVA, R. A. N.; DRAGO, V.; MANGRICH, A. S.; ORTIZ, W. A.; PASSOS, W. A. C.; OLIVEIRA, M. C. B.; TERENZI, H.. Phosphate Diester Hydrolysis and DNA Damage Promoted by New cis-Aqua/Hydroxy Copper(II) Complexes Containing Tridentate Imidazole-rich Ligands. Inorganic Chemistry, v. 42, p. 8353-8365, 2003.

SHELDRIK, G.M.. Acta Cryst. A64, p. 112-122, 2008.

SHIGEKAWA, H.; ISHIDA, M.; MIYAKE, K.. Extended X-Ray Absorption Fine Structure Study on the Cerium(IV)-Induced DNA Hydrolysis: Implication to the Roles of 4 f Orbitals in the Catalysis. Appl. Phys. Lett., v. 74, p. 460-463, 1999.

SIGMAN, D. S.; MAZUMDER, A.; PERRIN, D. M.. Chemical nucleases. Chemical Reviews, v. 93, p. 2295-2316, 1993.

SILVERSTEIN, R. M.; BASSLER, G. C.; MORRILL, T. C.. Identificação Espectrométrica de Compostos Orgânicos. 5ª Ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1994.

SMITH, G. D.; CAUGHLAN, C. N.; MAZHAR-UL-HAQUE; HART, F. A.. Crystal and Molecular Structure of Trinitrato-1,2-bis(pyridine-aldimino)ethanegadolinium(III). Inorganic Chemistry, v. 12, n. 11, p. 2654-2658, 1973.

SOLOMON, E. I.; SUNDARAM, U. M.; MACHONKIN, T. E.. Multicopper Oxidases and Oxygenases. Chemical Reviews, v. 96, p. 2563-2605, 1996.

SORRELL, T. N.; JAMESON, D. L.; O'CONNOR, C. J.. Synthesis, Structure, and Magnetic Properties of a Binuclear Pentacoordinate Copper(II) Complex. Inorganic Chemistry, v.23, p. 190-195, 1984.

SPEK, A. L.. Acta Cryst., D65, p. 148-155, 2009.

SREEDHARA, A.; COWAN, J. A.. Catalytic hidrolisis of DNA by metal íons and complexes. Journal of Biological Inorganic Chemistry, v. 6, p. 337-347, 2001.

STRÄTER, N., LIPSCOMB, W. N., KLABUNDE, T. et al.. Two-metal ion catalysis in enzymatic acyl- and phosphoryl-transfer reactions. Angewandte Chemie International Edition in English, v. 35, p. 2024-2055, 1996.

STRYER, L.. Bioquímica. 4° ed. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro. P. 180-185, 1996.

SUZUKI, M.; SUGISAWA, T.; UEHARA, A.. Dinuclear Cobalt(II) Complexes Containing 1,3-(or 1,5-)Bis[bis-2-pyridylmethyl)amino]-2-propanolato (or -3-propanolato): Preparation anda Reaction with Molecular Oxygen. Bull. Chem. Soc. Jpn, v. 63, p. 1115-1120, 1990.

TORELLI, S.; BELLE, C.; GAUTIER-LUNEAU, T.; PIERRE, J. L.. pH-Controlled Change of the Metal Coordination in a Dicopper(II) Complex of the Ligand H-BPMP: Crystal, Structures, Magnetic Properties, and Catecholase Activity. Inorganic Chemistry, v. 39, p. 3526-3536, 2000.

TORELLI, S., BELLE, C., HAMMAN, S., PIERRE, J. L., SAINT-AMAN, E.. Substrate Binding in Catechol Oxidase Activity: Biomimeic Approach. Inorganic Chemistry, v. 41, p. 3983-3989, 2002.

VOET, D. and VOET, J. G.. Biochemistry, Somerset: John Wiley & Sons, Inc., p. 332-344, 1995.

WILCOX, D. E.. Binuclear metallohydrolases. Chemical Reviews, v. 96, p. 2435-2458, 1996.

WILKINS, R. G.. Kinetics and Mechanism of reactions of Transition Metal Complexes. 2nd ed.; VCH:Weinheim, 1991.

WILLIAMS, N. H. et.al.. Structure and nuclease activity of simple dinuclear metal complexes: quantitative dissection of the role of metal ions. Accounts of Chemical Research, v. 32, p. 485-493, 1999.

WOLFENDEN, R.; SNIDER, M. J.. The depth of chemical time and the power of enzymes as catalysts. Accounts of Chemical Research, v. 34, n. 12, p. 938-945, 2001.

YOUNG, M. J.; WAHNON, D.; HYNES, R. C.. Reactivity of copper(II) hydroxides and copper(II) alkoxides for cleaving an activated phosphate diester. Journal of the American Chemical Society, v. 117, p. 9441-9447, 1995.