

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA  
CENTRO DE CIÊNCIAS FÍSICAS E MATEMÁTICAS  
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA**

Eduardo Luiz Schilling

**Síntese, caracterização e estudo potenciométrico em solução aquosa  
de novos complexos de Co(II), Ni(II), Cu(II) e Zn(II), como modelos  
biomiméticos da metaloenzima Xilose Isomerase (XI)**

Dissertação submetida ao  
Programa de Pós-Graduação em  
Química da Universidade Federal  
de Santa Catarina para a obtenção  
do Grau de Mestre em Química.

Orientador: Prof. Dr. Bruno  
Szpoganicz

Florianópolis  
2015

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,  
através do Programa de Geração Automática da Biblioteca Universitária da UFSC.

Schilling, Eduardo Luiz

Síntese, caracterização e estudo potenciométrico em solução aquosa de novos complexos de Co(II), Ni(II), Cu(II) e Zn(II), como modelos biomiméticos da metaloenzima Xilose Isomerase (XI) / Eduardo Luiz Schilling ; orientador, Bruno Szpoganicz - Florianópolis, SC, 2015.  
92 p.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências Físicas e Matemáticas.  
Programa de Pós-Graduação em Química.

Inclui referências

1. Química. 2. metaloenzimas, compostos de coordenação, complexos biomiméticos, equilíbrio em solução aquosa. I. Szpoganicz, Bruno. II. Universidade Federal de Santa Catarina. Programa de Pós-Graduação em Química. III. Título.

Eduardo Luiz Schilling

**Síntese, caracterização e estudo potenciométrico em solução aquosa de novos complexos de Co(II), Ni(II), Cu(II) e Zn(II), como modelos biomiméticos da metaloenzima xilose isomerase (XI)**

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, 27 de fevereiro de 2015.

---

Prof. Dr. Hugo Gallardo  
Coordenador do Programa

**Banca Examinadora:**

---

Prof. Dr. Bruno Szpoganicz  
Orientador  
Universidade Federal de Santa Catarina

---

Profa. Dra. Marilde Terezinha Bordignon Luiz  
Universidade Federal de Santa Catarina

---

Dra. Gizelle Inácio Almerindo  
Universidade Federal de Santa Catarina

---

Prof. Dr. César Vitório Franco  
Universidade Federal de Santa Catarina

## **Agradecimentos**

Às minhas famílias, meus pais, meus irmãos e irmãs. Aos amigos e amigas do LABINC, GTHIDRO, Laboratório de Equilíbrio e aqueles que distantes ou próximos estão presentes nessa dissertação.

Aos professores e professoras pela orientação, dedicação, compreensão e exemplos.

Ao grupo do professor Ghezai T. Musie do Departamento de Química da Universidade do Texas em Santo Antônio (UTSA), Santo Antônio, Texas, Estados Unidos por fornecer os ligantes e pela colaboração.

À UFSC e às pessoas que fazem parte dela pelas oportunidades e acolhimento.

Ao CNPq pelo suporte financeiro.

Ao milagre da vida e ao amor.

## Resumo

Interações entre íons metálicos e carboidratos estão envolvidas em vários processos bioquímicos como: reconhecimento intercelular, transdução de sinais, fertilização e alvos de infecção de células por bactérias ou vírus. Para auxiliar no entendimento destas interações, novos complexos foram sintetizados e caracterizados por análise elemental e difratometria de raio-x, dois complexos,  $(\text{NH}_4)_2[\text{Cu}_2(\text{camb})_2]$  e  $((\text{CH}_3)_4\text{N})_2[\text{Zn}_2(\text{camb})_2]$  com o ligante mononucleante N-[2-carboxibenzometil]-N-[carboximetil]- $\beta$ -alanina e cinco complexos,  $\text{Na}_3[\text{Cu}_2(\text{ccdp})(\mu\text{-CO}_3)] \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{Na}_3[\text{Co}_2(\text{ccdp})(\mu\text{-HCO}_2)]\text{BF}_4 \cdot 9\text{H}_2\text{O} \cdot 2\text{CH}_3\text{OH}$ ,  $[\text{NMe}_4]_2[\text{Zn}_2(\text{ccdp})(\mu\text{-OAc})] \cdot \text{CH}_3\text{OH}$ ,  $\text{Na}_4[\text{Cu}_2\text{Zn}_2(\text{ccdp})_2(\mu\text{-OH})_2] \cdot \text{CH}_3\text{OH} \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{K}_3[\text{Cu}_4(\text{ccdp})_2(\mu\text{-OH})(\mu\text{-OH}_2)] \cdot 14\text{H}_2\text{O}$  com o ligante dinucleante N,N'-Bis(2-carboxibenzometil)-N,N'-bis(carboximetil)-1,3-diaminopropan-2-ol. Visando obter informações que contribuam para a elucidação mecanística de catálise da metaloenzima xilose isomerase que atua na interconversão reversível de hexoses a pentoses, através de titulações potenciométricas foram caracterizados os equilíbrios e as espécies presentes em soluções aquosas dos complexos biomiméticos. Baseado nos valores das constantes de estabilidade calculados a partir das curvas de titulação, são reportados os diagramas de distribuição de espécies em função do pH para cada sistema estudado. Foram estabelecidas relações entre os resultados obtidos nesta pesquisa com os já reportados na literatura contribuindo assim para a elucidação das interações destes complexos com moléculas de carboidratos.

Palavras-chave: *metaloenzimas, compostos de coordenação, complexos biomiméticos, equilíbrio em solução aquosa.*

## Abstract

Interactions between metal ions and carbohydrates are involved in various biochemical processes such as intercellular recognition, signal transduction, fertilization and targets of bacteria or viruses cells infection. In order to understand these interactions, two complexes have been synthesized and characterized by elemental analysis and x-ray diffraction:  $(\text{NH}_4)_2[\text{Cu}_2(\text{camb})_2]$  and  $((\text{CH}_3)_4\text{N})_2[\text{Zn}_2(\text{camb})_2]$  with the ligand N-[2-carboxybenzomethyl]-N-[carboxymethyl]- $\beta$ -alanine and five complexes,  $\text{Na}_3[\text{Cu}_2(\text{ccdP})(\mu\text{-CO}_3)] \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{Na}_3[\text{Co}_2(\text{ccdP})(\mu\text{-HCO}_2)]\text{BF}_4 \cdot 9\text{H}_2\text{O} \cdot 2\text{CH}_3\text{OH}$ ,  $[\text{NMe}_4]_2[\text{Zn}_2(\text{ccdP})(\mu\text{-OAc})] \cdot \text{CH}_3\text{OH}$ ,  $\text{Na}_4[\text{Cu}_2\text{Zn}_2(\text{ccdP})_2(\mu\text{-OH})_2] \cdot \text{CH}_3\text{OH} \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{K}_3[\text{Cu}_4(\text{ccdP})_2(\mu\text{-OH})(\mu\text{-OH}_2)] \cdot 14\text{H}_2\text{O}$  with the ligand N,N'-Bis(2-carboxybenzomethyl)-N,N'-bis-(carboxymethyl)-1,3-diaminopropan-2-ol. Aiming to obtain informations that contribute to elucidate the catalysis mechanism of xylose isomerase metalloenzyme which acts on the reversible interconversion of hexoses to pentoses, the equilibria and the species present in aqueous solutions of biomimetic complexes were characterized through potentiometric titrations. Based on the values of stability constants calculated from the titration curves, the species distribution diagrams as a function of pH for each system are reported. Relations between founded results and already reported informations in literature were established contributing then to elucidate the interactions of these complexes with carbohydrate molecules.

*Keywords: metalloenzymes, coordination compounds, biomimetic complexes, water solution equilibria.*

## Sumário

Lista de Abreviaturas.....	9
Lista de Figuras .....	10
Lista de Esquemas e Tabelas .....	14
1 Introdução.....	16
2 Objetivo Geral .....	21
2.1 Objetivos específicos .....	21
3 Materiais e Métodos .....	22
3.1 Materiais .....	22
3.2 Métodos e instrumentação .....	22
3.5 Síntese orgânica dos ligantes .....	23
3.5.1 Síntese do N-[2-carboxibenzometil]-N-[carboximetil]-β-alanina (H <sub>3</sub> camb) 23	
3.5.2 Síntese do N,N'-Bis(2-carboxibenzometil)-N,N'-bis-(carboximetil)- 1,3-diaminopropan-2-ol (H <sub>5</sub> ccdp).....	24
3.6 Síntese inorgânica dos complexos .....	25
3.6.1 Síntese do (NH <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> [Cu <sub>2</sub> (camb) <sub>2</sub> ] .....	25
3.6.2 Síntese do ((CH <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> N) <sub>2</sub> [Zn <sub>2</sub> (camb) <sub>2</sub> ] .....	26
3.6.3 Síntese do Na <sub>3</sub> [Cu <sub>2</sub> (ccdp)(μ-CO <sub>3</sub> )] · 5H <sub>2</sub> O, Na <sub>3</sub> [3] · 5H <sub>2</sub> O (3) .....	28
3.6.4 Síntese do Na <sub>3</sub> [Co <sub>2</sub> (ccdp)(μ-HCO <sub>2</sub> )]BF <sub>4</sub> · 9H <sub>2</sub> O · 2CH <sub>3</sub> OH.....	29
3.6.5 Síntese do [NMe <sub>4</sub> ] <sub>2</sub> [Zn <sub>2</sub> (ccdp)(μ-OAc)] · CH <sub>3</sub> OH .....	30
3.6.6 Síntese do Na <sub>4</sub> [Cu <sub>2</sub> Zn <sub>2</sub> (ccdp) <sub>2</sub> (μ-OH) <sub>2</sub> ] · CH <sub>3</sub> OH · 6H <sub>2</sub> O.....	30
3.6.7 Síntese do K <sub>3</sub> [Cu <sub>4</sub> (ccdp) <sub>2</sub> (μ-OH)(μ-OH <sub>2</sub> )] · 14H <sub>2</sub> O .....	31
3.7 Difractometria de Raios-X.....	31
3.8 Potenciometria .....	32
4 Resultados e Discussão .....	34
4.1 Síntese dos complexos .....	34
4.1.1 Estrutura cristalina do (NH <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> [Cu <sub>2</sub> (camb) <sub>2</sub> ] (1) .....	34
4.1.2 Estrutura cristalina do ((CH <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> N) <sub>2</sub> [Zn <sub>2</sub> (camb) <sub>2</sub> ] (2).....	35
4.1.3 Estrutura cristalina do Na <sub>3</sub> [Cu <sub>2</sub> (ccdp)(μ-CO <sub>3</sub> )] · 5H <sub>2</sub> O (3) .....	38
4.1.4 Estrutura cristalina do Na <sub>3</sub> [Co <sub>2</sub> (ccdp)(μ-HCO <sub>2</sub> )]BF <sub>4</sub> · 9H <sub>2</sub> O · 2CH <sub>3</sub> OH (4).....	39
4.1.5 Estrutura cristalina do [NMe <sub>4</sub> ] <sub>2</sub> [Zn <sub>2</sub> (ccdp)(μ-OAc)] · CH <sub>3</sub> OH (5) ..	41
4.1.6 Estrutura cristalina do Na <sub>4</sub> [Cu <sub>2</sub> Zn <sub>2</sub> (ccdp) <sub>2</sub> (μ-OH) <sub>2</sub> ] · CH <sub>3</sub> OH · 6H <sub>2</sub> O (6) 45	
4.1.7 Estrutura cristalina do K <sub>3</sub> [Cu <sub>4</sub> (ccdp) <sub>2</sub> (μ-OH)(μ-OH <sub>2</sub> )] · 14H <sub>2</sub> O (7).....	47

4.2	Titulação potenciométrica.....	51
4.2.1	Ligante $H_3\text{camb}$ .....	51
4.2.2	Sistema $Zn(II) - H_3\text{camb}$ .....	54
4.2.3	Sistema $Cu(II) - H_3\text{camb}$ .....	57
4.2.4	Sistema $Ni(II) - H_3\text{camb}$ .....	58
4.2.5	Sistema $Co(II) - H_3\text{camb}$ .....	59
4.2.6	Ligante $H_5\text{ccdp}$ .....	60
4.2.7	Sistema $Co(II) - H_5\text{ccdp}$ .....	66
4.2.8	Sistema $Ni(II) - H_5\text{ccdp}$ .....	68
4.2.9	Sistema $Cu(II) - H_5\text{ccdp}$ .....	70
4.2.10	Sistema $Zn(II) - H_5\text{ccdp}$ .....	72
4.2.11	Sistema $Cu(II)Zn(II) - H_5\text{ccdp}$ .....	75
5	Conclusões .....	79
6	Referências .....	79

## Lista de Abreviaturas

$\mu$  - Força iônica

Anal. Calcd. - Análise elementar Calculada

Asp - Aminoácido aspartato

D<sub>2</sub>O - Água deuterada

EC - Classificação Enzimática

FTIR - Espectroscopia de infravermelho com transformada de Fourier

Glu - Aminoácido glutamato

H<sub>3</sub>camp - N-[2-carboxibenzometil]-N-[carboximetil]- $\beta$ -alanina

H<sub>5</sub>ccdp - N,N'-Bis(2-carboxibenzometil)-N,N'-bis-(carboximetil)-1,3-diaminopropan-2-ol

His - Aminoácido histidina

J - constante de acoplamento

log K - Logaritmo das constantes de equilíbrio

MHz - Mega Hertz

PDB - Protein Data Bank

pH - Potencial Hidrogeniônico

RMN de <sup>13</sup>C - Ressonância magnética nuclear de carbono 13

RMN de <sup>1</sup>H - Ressonância magnética nuclear de hidrogênio

XI - Xilose Isomerase

$\delta$  - deslocamento atômico

$\tau$  - Parâmetro de Addison

## Lista de Figuras

Figura 1. Ilustração esquemática da ponte entre energia solar e energia metabólica desempenhada pelos carboidratos em suas diversas funções biológicas [1,2].....	16
Figura 2. Reação de interconversão da D-glicose a D-frutose catalisada pela Xilose Isomerase em três etapas principais: (1) abertura do anel, (2) isomerização e (3) fechamento do anel.....	17
Figura 3. Tetrâmero da Xilose Isomerase de <i>Streptomyces rubiginosus</i> com cada subunidade contendo barris ( $\alpha/\beta$ ) <sub>8</sub> e um sítio ativo dinuclear localizado no C terminal do barril- $\beta$ (PDB ID: 2GUB) [15].....	18
Figura 4. Sítio ativo da XI com os cofatores metálicos coordenados a resíduos de aminoácidos e moléculas de água. ....	19
Figura 5. Proposta de mecanismo sugerido para a reação de interconversão de açúcares catalisada pela XI[16]. ....	20
Figura 6. ORTEP a 50% de probabilidade com esquema de numeração atômica do Na <sub>2</sub> [1]2 incluindo átomos gerados por simetria. Átomos de hidrogênio e contra íons foram omitidos por clareza.....	35
Figura 7. ORTEP a 50% de probabilidade com esquema de numeração atômica do ((CH <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> N) <sub>2</sub> [2] incluindo átomos gerados por simetria. Átomos de hidrogênio e contra íons foram omitidos por clareza. ....	36
Figura 8. ORTEP a 50% de probabilidade com esquema de numeração atômica do Na <sub>3</sub> [Cu <sub>2</sub> (ccdp)( $\mu$ -CO <sub>3</sub> )] • 5H <sub>2</sub> O (3). Átomos de hidrogênio e contra íons foram omitidos por clareza. ....	39
Figura 9. ORTEP a 50% de probabilidade com esquema de numeração atômica do Na <sub>3</sub> [Co <sub>2</sub> (ccdp)( $\mu$ -HCO <sub>2</sub> )]BF <sub>4</sub> • 9H <sub>2</sub> O • 2CH <sub>3</sub> OH (4) incluindo átomos gerados por simetria. Átomos de hidrogênio e contra íons foram omitidos por clareza.....	40
Figura 10. ORTEP a 50% de probabilidade com esquema de numeração atômica do [NMe <sub>4</sub> ] <sub>2</sub> [Zn <sub>2</sub> (ccdp)( $\mu$ -OAc)] • CH <sub>3</sub> OH (5) incluindo átomos gerados por simetria. Átomos de hidrogênio e contra íons foram omitidos por clareza. ....	42

Figura 11. ORTEP com esquema de numeração atômica do $\text{Na}_4[\text{Cu}_2\text{Zn}_2(\text{ccdp})_2(\mu\text{-OH})_2] \cdot \text{CH}_3\text{OH} \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (6) com destaque para o núcleo octagonal $\text{Zn1-O14-Cu2-O20-Zn2-O5-Cu1-O19}$ . Átomos de hidrogênio e contra íons foram omitidos por clareza.....	46
Figura 12. ORTEP com esquema de numeração atômica do $\text{K}_3[\text{Cu}_4(\text{ccdp})_2(\mu\text{-OH})(\mu\text{-OH}_2)] \cdot 14\text{H}_2\text{O}$ (7). Átomos de hidrogênio e contra íons foram omitidos por clareza. ....	48
Figura 13. Representação da rede de coordenação 3D da estrutura 6. ....	49
Figura 14. Curvas das titulações potenciométricas na razão molar 1:1 de L:M ( $\text{M} = \text{Co}^{2+}, \text{Ni}^{2+}, \text{Cu}^{2+}$ e $\text{Zn}^{2+}$ ) em função de KOH adicionado. a = mols de base adicionado/mols de ligante presente. ....	52
Figura 15. Curvas de distribuição de espécies para o ligante $\text{H}_3\text{camb}$ , onde $\text{H}_4\text{L}^+$ , $\text{H}_3\text{L}$ , $\text{H}_2\text{L}^-$ , $\text{HL}^{2-}$ e $\text{L}^{3-}$ são as espécies tetra-, tri-, di-, monoprotonada e completamente desprotonada, respectivamente, em função do pH a 25,00 °C e $\mu = 0,100 \text{ molL}^{-1}$ . ....	54
Figura 16. Curvas de distribuição de espécies em função do pH a 25,00 °C e $\mu = 0,100 \text{ molL}^{-1}$ para $\text{Zn(II)-H}_3\text{camb}$ , onde $\text{ZnL}^-$ é o complexo ML e $\text{Zn}^{2+}$ é o íon metálico livre não hidrolisado. $\text{Zn(OH)}_2$ , $\text{Zn(OH)}^{3-}$ , $\text{Zn(OH)}_4^{2-}$ são os produtos de hidrólise do íon metálico.....	56
Figura 17. Curva de distribuição de espécies em função do pH a 25,00 °C e $\mu = 0,100 \text{ molL}^{-1}$ para o sistema $\text{Cu(II)-H}_3\text{camb}$ , onde $\text{CuL}^-$ é o complexo ML, $\text{Cu}^{2+}$ é o íon metálico aquoso livre não hidrolisado e $\text{CuL(OH)}^{2-}$ é o complexo hidroxí formado pela desprotonação de um uma molécula de água coordenada. $\text{Cu(OH)}_4^{2-}$ é o produto de hidrólise do íon metálico .....	57
Figura 18. Curvas de distribuição de espécies em função do pH a 25,00 °C e $\mu = 0,100 \text{ molL}^{-1}$ para o sistema $\text{Ni(II)-H}_3\text{camb}$ , onde $\text{NiL}^-$ é o complexo ML, $\text{Ni}^{2+}$ é o íon metálico aquoso livre não hidrolisado. $\text{Ni(OH)}^{3-}$ é o produto de hidrólise do íon metálico. ....	58
Figura 19. Curvas de distribuição de espécies em função do pH a 25,00 °C e $\mu = 0,100 \text{ molL}^{-1}$ para o sistema $\text{Co(II)-H}_3\text{camb}$ , onde $\text{CoL}^-$ é o complexo ML, $\text{Co}^{2+}$ é o íon metálico aquoso livre não hidrolisado. $\text{Co(OH)}^{3-}$ e $\text{Co(OH)}_2$ são produtos da hidrólise do íon metálico.....	59

Figura 20. Curvas das titulações potenciométricas na razão molar 1:1 de L:M (L = ccdp <sup>5-</sup> e M = Co <sup>2+</sup> , Ni <sup>2+</sup> , Cu <sup>2+</sup> e Zn <sup>2+</sup> ) em função de HCl adicionado. a = mols de ácido adicionado/mols de ligante presente.....	61
Figura 21. Curvas de distribuição de espécies para o ligante H <sub>5</sub> ccdp, onde H <sub>3</sub> L <sup>-</sup> , H <sub>2</sub> L <sup>2-</sup> , HL <sup>3-</sup> , e L <sup>4-</sup> são as espécies tri-, di-, monoprotonada e completamente desprotonada, respectivamente, em função do pH a 25.00 °C e μ = 0,100 molL <sup>-1</sup> .....	63
Figura 22. Curvas das titulações potenciométricas na razão molar 1:2 de L:M (L = ccdp <sup>5-</sup> e M = Co <sup>2+</sup> , Ni <sup>2+</sup> , Cu <sup>2+</sup> e Zn <sup>2+</sup> ) em função de HCl adicionado. ....	64
Figura 23. Curvas das titulações potenciométricas do ligante ccdp <sup>5-</sup> na ausência e na presença do metal Co(II) nas razões molares 1:1 e 1:2 de L:M em função de HCl a 0,01 molL <sup>-1</sup> adicionado.....	67
Figura 24. Diagrama de distribuição de espécies em função do pH a 25.00 °C e μ = 0,100 molL <sup>-1</sup> para o sistema Co(II)-H <sub>5</sub> ccdp. ....	68
Figura 25. Curvas das titulações potenciométricas do ligante H <sub>5</sub> ccdp na ausência e na presença do metal Ni(II) nas razões molares 1:1 e 1:2 de L:M em função de HCl adicionado. ....	69
Figura 26. Diagrama de distribuição de espécies em função do pH a 25.00 °C e μ = 0,100 molL <sup>-1</sup> para o sistema Ni(II)-H <sub>5</sub> ccdp. ....	70
Figura 27. Curvas das titulações potenciométricas do ligante H <sub>5</sub> ccdp na ausência e na presença do metal Cu(II) nas razões molares 1:1 e 1:2 de L:M em função de HCl adicionado. ....	71
Figura 28. Diagrama de distribuição de espécies em função do pH a 25.00 °C e μ = 0,100 molL <sup>-1</sup> para o sistema Cu(II)-H <sub>5</sub> ccdp. ....	72
Figura 29. Curvas das titulações potenciométricas do ligante H <sub>5</sub> ccdp na ausência e na presença do metal Zn(II) nas razões molares 1:1 e 1:2 de L:M em função de HCl adicionado. ....	73
Figura 30. Diagrama de distribuição de espécies em função do pH a 25.00 °C e μ = 0,100 molL <sup>-1</sup> para o sistema Zn(II)-H <sub>5</sub> ccdp.....	74
Figura 31. Curvas das titulações potenciométricas do ligante H <sub>5</sub> ccdp na ausência e na presença dos metais Cu(II) e Zn(II) nas razões molares 1:2 de L:M e para o sistema L/Cu(II)/Zn(II) na razão molar 1:1:1 em função de HCl adicionado. ....	76

Figura 32. Diagrama de distribuição de espécies em função do pH a 25.00 °C e  $\mu = 0,100 \text{ molL}^{-1}$  para o sistema Cu(II)Zn(II)-H5ccd<sub>p</sub>.....77

Figura 33. Proposta de modo de ligação entre o complexo de Cu(II) com o ligante ccd<sub>p</sub><sup>5-</sup> e a molécula de glicose[11].....79

## Lista de Esquemas e Tabelas

Esquema 1. Descrição esquemática do procedimento de síntese do ligante H <sub>3</sub> camb. ....	23
Esquema 2. Descrição do procedimento de síntese do ligante H <sub>3</sub> ccdp. ....	24
Esquema 3. Descrição da rota sintética para obtenção dos complexos [Cu <sub>2</sub> (camb) <sub>2</sub> ] (1) e [Zn <sub>2</sub> (camb) <sub>2</sub> ] (2). ....	25
Esquema 4. Descrição da rota sintética para obtenção dos complexos [Cu <sub>2</sub> (ccdp)(μ-CO <sub>3</sub> )] (3), [Co <sub>2</sub> (ccdp)(μ-HCO <sub>2</sub> )] <sub>2</sub> - (4) e [Zn <sub>2</sub> (ccdp)(μ-OAc)] <sub>2</sub> - (5). ....	27
Esquema 5. Descrição esquemática da rota sintética para obtenção dos complexos [Cu <sub>2</sub> Zn <sub>2</sub> (ccdp)(μ-OH) <sub>2</sub> ] <sup>4+</sup> (6) e [Cu <sub>4</sub> (ccdp)(μ-OH)(μ-OH <sub>2</sub> )] <sup>4+</sup> (7). ....	29
Esquema 6. Proposta de equilíbrio e passos de protonação/desprotonação para cada reação envolvendo o ligante H <sub>3</sub> camb em água. ....	53
Esquema 7. Proposta de equilíbrio e passos de protonação/desprotonação para cada reação envolvendo o ligante H <sub>3</sub> ccdp em água. ....	62
Esquema 8. Proposta de equilíbrio e passos de protonação/desprotonação para cada reação envolvendo o ligante H <sub>3</sub> ccdp nos sistemas dinucleares em soluções aquosas. ....	78

Tabela 1. Distâncias (Å) e ângulos (°) de ligação selecionada em Na<sub>2</sub>[1]<sub>2</sub> e ((CH<sub>3</sub>)<sub>4</sub>N<sub>2</sub>)[2]<sub>2</sub>. 37

Tabela 2. Distâncias (Å) e ângulos (°) de ligação selecionados em Na<sub>3</sub>[3] • 5H<sub>2</sub>O, Na<sub>3</sub>[4]<sub>2</sub> • BF<sub>4</sub> • 9H<sub>2</sub>O • 2CH<sub>3</sub>OH e [NMe<sub>4</sub>]<sub>2</sub>[5] • CH<sub>3</sub>OH. ....

Tabela 3. Distâncias (Å) e ângulos (°) de ligação selecionados em Na<sub>4</sub>[Cu<sub>2</sub>Zn<sub>2</sub>(ccdp)<sub>2</sub>(μ-OH)<sub>2</sub>] • CH<sub>3</sub>OH • 6H<sub>2</sub>O (6) e K<sub>3</sub>[Cu<sub>4</sub>(ccdp)<sub>2</sub>(μ-OH)(μ-OH<sub>2</sub>)] • 14H<sub>2</sub>O (7). ....

Tabela 4. Logaritmo das constantes de equilíbrio para o ligante H<sub>3</sub>camb a 25,0 °C e μ = 0,100 mol L<sup>-1</sup> (KCl). ....

Tabela 5. Logaritmo das constantes de formação dos complexos com o ligante H<sub>3</sub>camb com diferentes íons de metais de transição a 25,0 °C e μ = 0,100 mol L<sup>-1</sup> (KCl) sob atmosfera inerte de argônio. ....

Tabela 6. Logaritmo das constantes de equilíbrio do ligante H <sub>5</sub> ccdp a 25,0 ° e $\mu = 0,100 \text{ mol L}^{-1}$ (KCl).....	61
Tabela 7. Logaritmo das constantes de formação dos complexos com o ligante H <sub>5</sub> ccdp com diferentes íons de metais de transição a 25.0 °C e $\mu = 0,100 \text{ molL}^{-1}$ (KCl) sob atmosfera inerte de argônio.....	65

# 1 Introdução

Carboidratos formam o mais abundante grupo de produtos naturais encontrados em todas as classes de organismos vivos[1]. Eles servem como ligação direta entre a energia do sol e a energia metabólica, que sustenta a vida (Figura 1). Carboidratos também desempenham diversos papéis em funções biológicas[2]. Por isso, esforços consideráveis têm sido direcionados ao reconhecimento de carboidratos por receptores sintéticos em relação aos importantes papéis que desempenham em processos biológicos[3].



Figura 1. Ilustração esquemática da ponte entre energia solar e energia metabólica desempenhada pelos carboidratos em suas diversas funções biológicas [1,2].

Exemplos de funções são observados em interações intercelulares, transdução de sinais, fertilização e como alvos de infecção de células por bactérias ou vírus[1-4]. Nesse contexto, as interações entre íons metálicos e carboidratos permanecem como um dos principais objetivos da química de coordenação de carboidratos[5, 6].

Para entender processos enzimáticos e interações entre metais e carboidratos, uma ampla variedade de complexos sintéticos foi preparada e reportada na literatura como modelos estruturais e/ou funcionais[7, 8]. Por exemplo: estratégias sintéticas para complexos com carboidratos e

$\text{VO}^{2+}$ [9],  $\text{Cr}^{3+}$ [9, 10],  $\text{Mn}^{2+}$ ,  $\text{Fe}^{3+}$ ,  $\text{Co}^{2+}$ ,  $\text{Ni}^{2+}$ ,  $\text{Cu}^{2+}$ ,  $\text{Zn}^{2+}$  e  $\text{MoO}_2^{2+}$  foram desenvolvidas[11, 12]. Foi também demonstrado que complexos dinucleares com ponte carboxilato e íons  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{Mn}^{2+}$ ,  $\text{Co}^{2+}$ ,  $\text{Ni}^{2+}$  e  $\text{Zn}^{2+}$  estão envolvidos em vários processos enzimáticos não-redox[12-14]. Entretanto, diferente de várias metaloenzimas, o estudo de metaloenzimas envolvidas no metabolismo de carboidratos através de modelos sintéticos é pouco desenvolvido.

A xilose isomerase, XI (EC 5.3.1.5), é um exemplo de metaloenzima que catalisa a interconversão dos aldo açúcares D-xilose e D-glicose aos ceto açúcares D-xilulose e D-frutose, respectivamente. A reação (Figura 2) consiste em várias etapas e, acredita-se, envolve a transferência de hidrogênio em pelo menos dois estágios[15, 16].

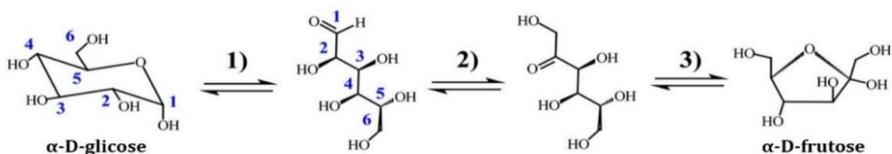


Figura 2. Reação de interconversão da D-glicose a D-frutose catalisada pela Xilose Isomerase em três etapas principais: (1) abertura do anel, (2) isomerização e (3) fechamento do anel.

O elevado interesse industrial dessa enzima motiva a investigação da sua estrutura e mecanismo de catálise. Algumas aplicações recentes reportadas na literatura para a xilose isomerase envolvem a conversão de resíduos agrícolas e madeira em biocombustíveis e insumos químicos[1]. Também são encontrados resultados de otimização de processos de fermentação dos produtos de hidrólise da biomassa com a enzima xilose isomerase através de técnicas de engenharia evolutiva para obtenção de etanol de segunda geração, importante fonte de energia alternativa aos combustíveis fósseis[2, 3].

Na literatura são reportados diversos estudos cristalográficos da enzima nativa, da enzima complexada com cofatores metálicos ( $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{Co}^{2+}$ ,  $\text{Ni}^{2+}$  e  $\text{Cd}^{2+}$ ), substratos e produtos[15, 16]. A estrutura da XI de *Streptomyces rubiginosus* consiste de um tetrâmero de quatro subunidades idênticas, cada uma com barris  $(\alpha/\beta)_8$  e um sítio ativo

dinuclear localizado no C terminal do barril- $\beta$  (Figura 3 [15]). Magnésio é o metal encontrado em condições fisiológicas nos dois sítios ativos de coordenação metálica, M1 e M2, ligados diretamente a moléculas de água e resíduos de aminoácidos. M1 liga-se a Glu181, Glu217, Asp245, Asp287 e duas moléculas de água (W2 e W3); M2 liga-se a Glu217 (compartilhado com M1), His220, Asp255 (bidentado), Asp257 e à água catalítica  $D_2O^{cat}$  ([16], Figura 4).

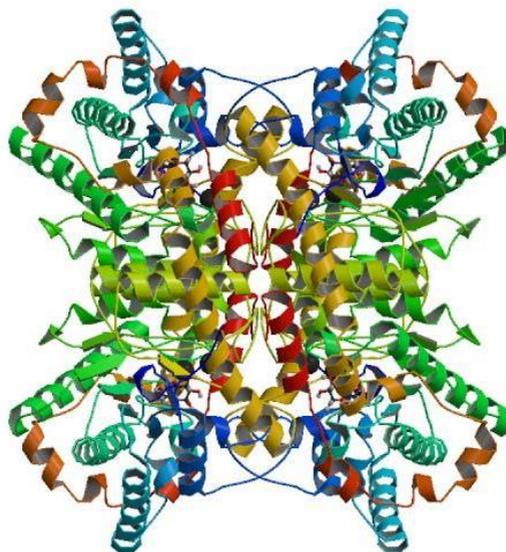


Figura 3. Tetrâmero da Xilose Isomerase de *Streptomyces rubiginosus* com cada subunidade contendo barris ( $\alpha/\beta$ )<sub>8</sub> e um sítio ativo dinuclear localizado no C terminal do barril- $\beta$  (PDB ID: 2GUB) [15].

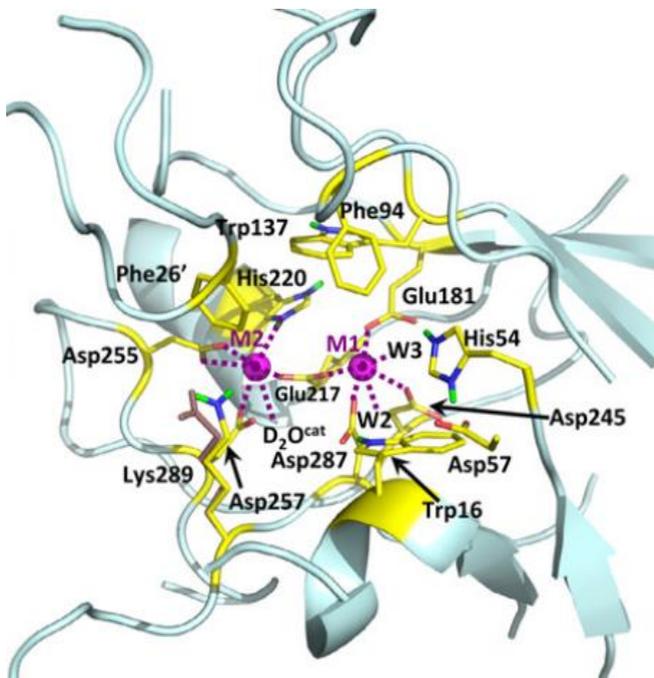


Figura 4. Sítio ativo da XI com os cofatores metálicos coordenados a resíduos de aminoácidos e moléculas de água.

Com base nas diversas informações estruturais de difração de raios-x e nêutrons disponíveis na literatura ([15, 16]), são propostas hipóteses a respeito do possível mecanismo de atuação da enzima XI. A Figura 5 apresenta uma proposta das várias etapas da reação de isomerização de hexoses a pentoses envolvendo cofatores metálicos, moléculas de água e resíduos de aminoácidos.

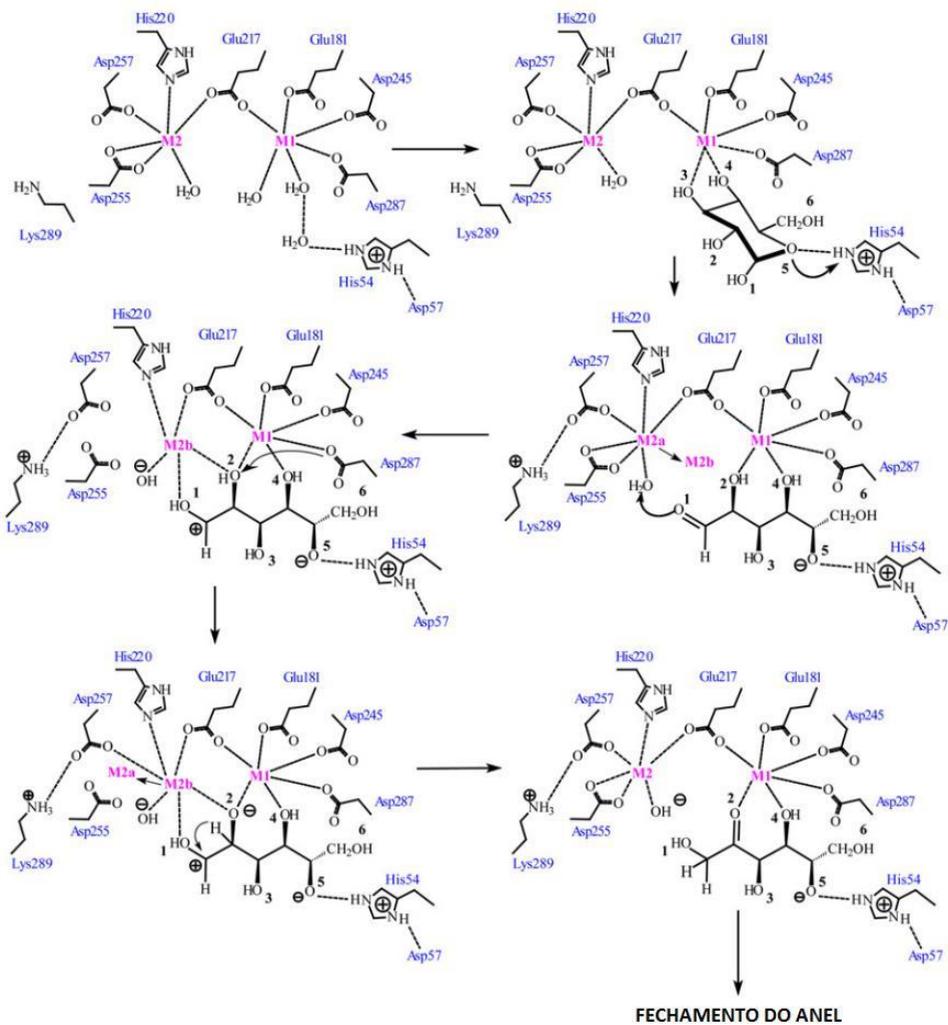


Figura 5. Proposta de mecanismo sugerido para a reação de interconversão de açúcares catalisada pela XI[16].

## 2 Objetivo Geral

Com o objetivo de contribuir para o entendimento da química envolvendo açúcares, metais e suas interações, o foco desta pesquisa consiste na síntese de complexos de coordenação com dois novos ligantes contendo grupos carboxílicos, a caracterização de suas estruturas no estado sólido através da difratometria de raio-x e o estudo da dinâmica de equilíbrio dos sistemas em soluções aquosas por potenciometria.

### 2.1 Objetivos específicos

- Sintetizar, caracterizar e estudar as propriedades físico-químicas dos novos ligantes e complexos de coordenação propostos neste projeto;
- Medir as constantes dos equilíbrios ácido-básicos dos ligantes  $H_3\text{camb}$  e  $H_5\text{ccdp}$ ;
- Caracterizar os equilíbrios de complexação do ligante  $H_3\text{camb}$  com os íons:  $\text{Co(II)}$ ,  $\text{Ni(II)}$ ,  $\text{Cu(II)}$  e  $\text{Zn(II)}$ ;
- Caracterizar os equilíbrios de complexação do ligante  $H_5\text{ccdp}$  com os íons:  $\text{Co(II)}$ ,  $\text{Ni(II)}$ ,  $\text{Cu(II)}$  e  $\text{Zn(II)}$ ;
- Calcular a distribuição das espécies dos sistemas  $H_3\text{camb}$  – íons metálicos;
- Calcular a distribuição das espécies dos sistemas  $H_5\text{ccdp}$  – íons metálicos.
- Propor a modelagem dos equilíbrios envolvendo as espécies calculadas.

### **3 Materiais e Métodos**

#### **3.1 Materiais**

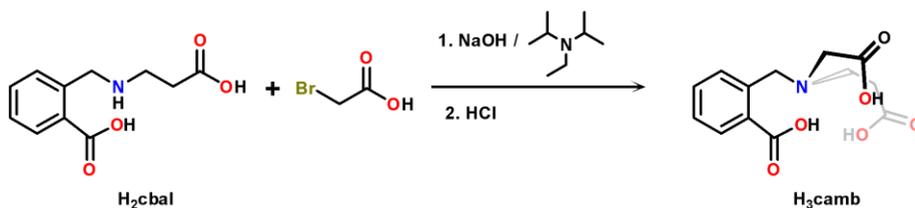
Todos os materiais de partida das sínteses foram comprados de fontes comerciais e empregados sem purificação prévia. As análises elementares foram determinadas por Atlantic Microlab, Norcross, Georgia, Estados Unidos.

#### **3.2 Métodos e instrumentação**

As sínteses orgânicas dos ligantes, sínteses inorgânicas dos complexos e suas caracterizações por difratometria de raio-x foram realizadas pelo grupo do professor Ghezai T. Musie do Departamento de Química da Universidade do Texas em Santo Antônio (UTSA), Santo Antônio, Texas, Estados Unidos e as massas dos ligantes necessárias para os estudos de potenciometria foram fornecidas através de colaboração internacional. As informações relacionadas à síntese e caracterização cristalográfica dos complexos reportadas encontram-se publicadas na literatura[11, 12, 17, 18].

## 3.5 Síntese orgânica dos ligantes

### 3.5.1 Síntese do N-[2-carboxibenzometil]-N-[carboximetil]-β-alanina (H<sub>3</sub>camb)

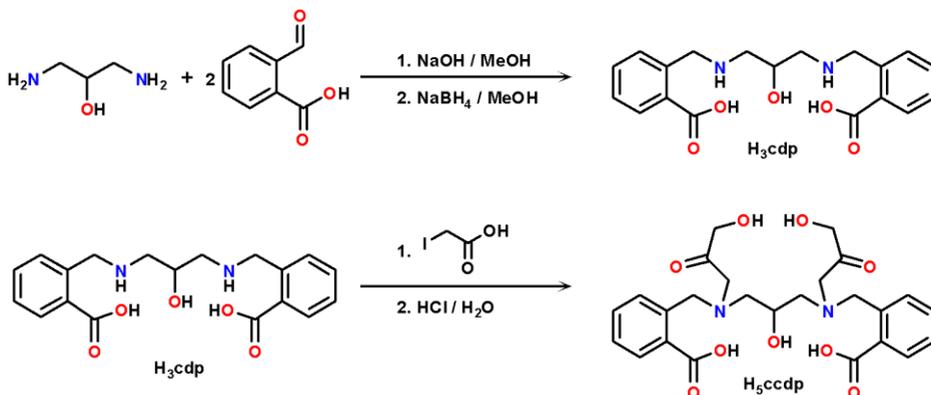


Esquema 1. Descrição esquemática do procedimento de síntese do ligante H<sub>3</sub>camb.

Uma solução aquosa contendo H<sub>2</sub>cbal (3,50 g, 13,5 mmol), NaOH (1,62 g, 40,5 mmol), e N,N-diisopropiletilamina (2,82 mL, 16,2 mmol) em 10 mL de água deionizada foi combinada a uma solução aquosa de ácido bromoacético (2,25 g, 16,2 mmol) em 10 mL de água deionizada. As duas soluções combinadas permaneceram em balão redondo de 100 mL em refluxo por 4 horas, com agitação. O pH da solução baixou de 11 para 9 durante as 4 horas de refluxo. A solução resultante foi acidificada com solução de HCl 6M a pH = 3 mantida a 90° C, seguida de surgimento de precipitado branco formado ao longo de 10 minutos. O produto foi coletado por filtração, lavado com água, metanol e seco a 80 °C. O produto foi caracterizado como H<sub>3</sub>camb por análise elemental, ESI-MS, espectroscopia de RMN de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C. Rendimento: 2,81 g (74%). Anal. Calcd. Para C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>6</sub>. C, 55.51%; H, 5.38%; N, 4.98%. Encontrado: C, 55.39%; H, 5.43%; N, 5.03%. RMN de <sup>1</sup>H do sal de sódio do composto (500 MHz, D<sub>2</sub>O, 25°C, δ): 7.51 (d, 1H, *J* = 8.1 Hz), 7.34 (m, 3H), 3.80 (s,

2H,  $J = 7.6$  Hz), 3.06 (s, 2H), 2.75 (t, 2H,  $J = 7.5$  Hz), 2.36 (t, 2H,  $J = 7.5$  Hz).

### 3.5.2 Síntese do N,N'-Bis(2-carboxibenzometil)-N,N'-bis-(carboximetil)-1,3-diaminopropan-2-ol (H<sub>5</sub>ccdp)

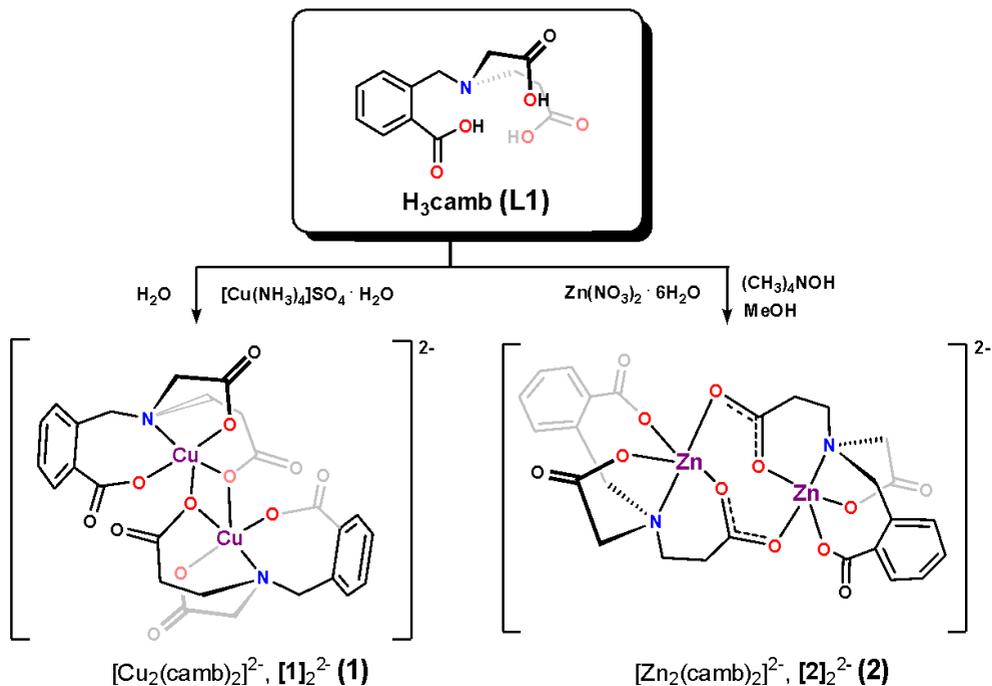


Esquema 2. Descrição do procedimento de síntese do ligante H<sub>5</sub>ccdp.

O ligante foi preparado de acordo com procedimento reportado na literatura[17]. O produto foi coletado por filtração, lavado com água e metanol, e seco a 80 °C. O produto denominado H<sub>5</sub>ccdp foi confirmado por análise elemental, FTIR, e espectroscopia de RMN de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C. Anal. Calcd para C<sub>23</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>9</sub> · 2HCl: C, 50.47; H, 5.16; N, 5.12. Encontrado: C, 50.35; H, 5.47; N, 5.01. FTIR (cm<sup>-1</sup>):  $\nu$  3505(b), 3032(b), 1665(s), 1590(vs), 1562(s), 1440(s), 1392(s), 1264(s), 1160(s), 902(s), 846(s), 788(s). RMN de <sup>1</sup>H do sal de sódio do composto (500 MHz, D<sub>2</sub>O, temperatura ambiente):  $\delta$  7.52 (d, 2H,  $J = 7.5$  Hz), 7.40 (m, 4H), 7.35 (t, 2H,  $J = 7.5$  Hz), 3.92 (d, 2H,  $J = 13.5$  Hz), 3.81 (d, 2H,  $J = 13.5$  Hz), 3.82 (d, 1H), 3.19 (d, 2H,  $J = 16.5$  Hz), 3.10 (d, 2H,  $J = 16.5$  Hz), 2.62 (d, 1H,  $J = 3.0$  Hz), 2.60 (d, 1H,  $J = 3.0$  Hz), 2.45 (d, 1H,  $J = 9.0$  Hz), 2.40 (d, 1H,  $J = 9.0$  Hz). RMN de <sup>13</sup>C (500 MHz, D<sub>2</sub>O, temperatura ambiente):  $\delta$

180.16, 178.81, 140.58, 134.40, 130.46, 128.51, 127.30, 126.39, 66.29, 58.70, 58.57, 56.72.

### 3.6 Síntese inorgânica dos complexos



Esquema 3. Descrição da rota sintética para obtenção dos complexos [Cu<sub>2</sub>(camb)<sub>2</sub>] (1) e [Zn<sub>2</sub>(camb)<sub>2</sub>] (2).

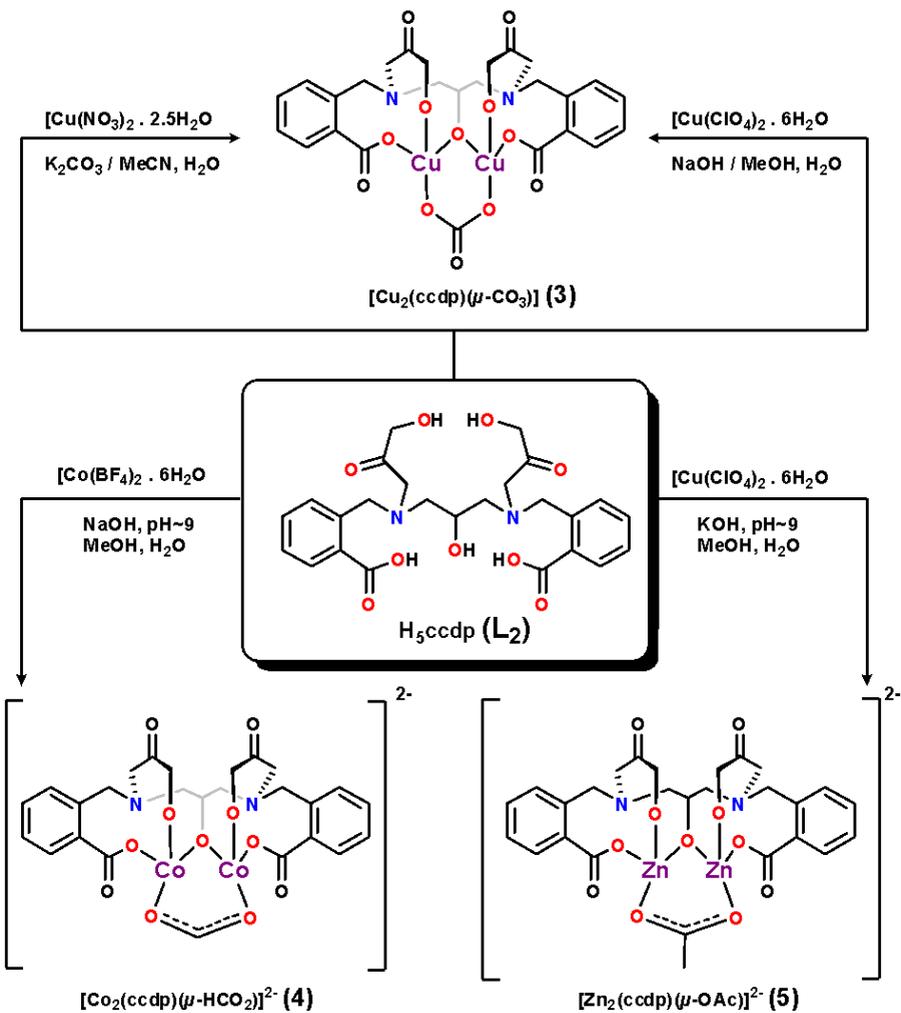
#### 3.6.1 Síntese do (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>[Cu<sub>2</sub>(camb)<sub>2</sub>]

Uma solução aquosa (1,0 mL) contendo [Cu(NH<sub>3</sub>)<sub>4</sub>]SO<sub>4</sub> · H<sub>2</sub>O (1,880 g, 0,77 mmol) foi adicionado gota a gota, à temperatura ambiente, a 1,0 mL de uma suspensão aquosa sob agitação do ligante H<sub>3</sub>camb

(0,2150 g, 0,76 mmol). Após completa adição, a solução azul escura resultante permaneceu sob agitação por 24h à temperatura ambiente. Após remoção do solvente por aquecimento da solução a 70 °C o pó azul resultante foi redissolvido em 2,0 mL de água. A solução foi filtrada para remover qualquer sólido não dissolvido, e o produto foi precipitado pela adição de acetona que permitiu a caracterização do complexo azul como  $(\text{NH}_4)_2[1]_2$  após filtração e secagem com sulfato de cálcio. Monocristais de qualidade suficiente para análise de raio-x cresceram por difusão de acetona em solução concentrada, em 30 dias. Rendimento: 0,2640 g (48%). Anal. Calc. Para  $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_{12}\text{Cu}_2$ : C, 43,39; H, 4,48; N, 7,79. Encontrado: C, 43,21; H, 4,47; N, 7,88%. IV:  $\nu$  3234 (w) 3038 (w) 2900, 2866 (vw) 2793 (br), 1631, 1598, 1571 (s), 1464, 1441 (m), 1368, 1361, 1334 (s), 1239, 1156, 1112, 1083, 1011 (m), 975 (w), 942, 921 (m), 866 (s), 807 (m), 767, 717, 673, 626 (s) 596, 572 (m) ( $\text{cm}^{-1}$ ).

### 3.6.2 Síntese do $((\text{CH}_3)_4\text{N})_2[\text{Zn}_2(\text{camb})_2]$

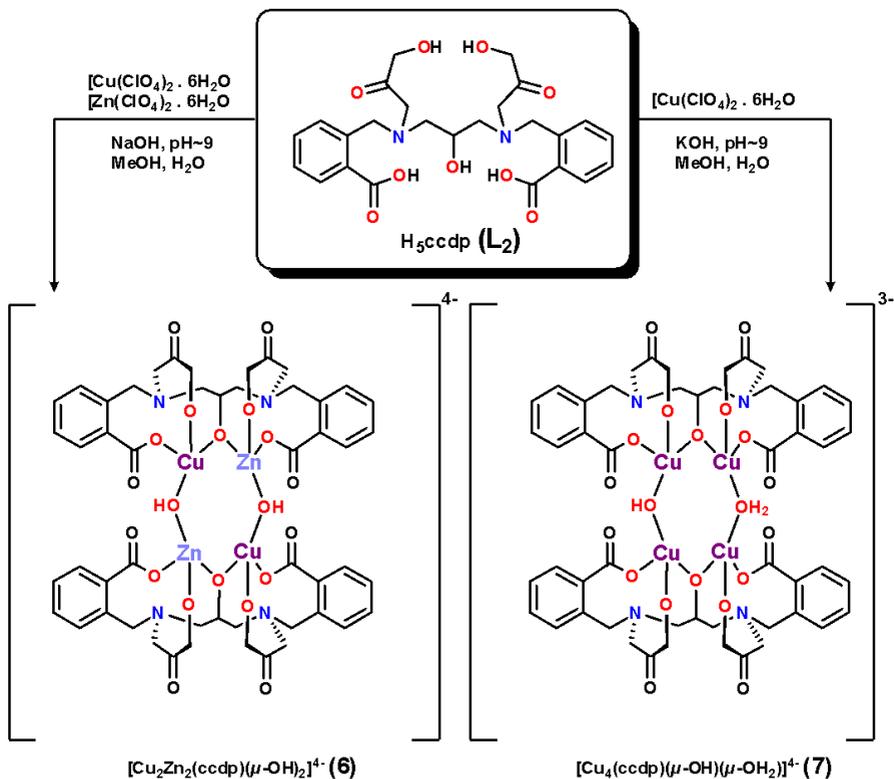
Uma solução metanólica (5,0 mL) contendo  $\text{Zn}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  (0,1058 g, 0,36 mmol) foi adicionada gota a gota, à temperatura ambiente, a 5 mL de uma solução metanólica do ligante  $\text{H}_3\text{camb}$  (0,1000 g, 0,36 mmol) e  $(\text{CH}_3)_4\text{NOH}$  (0,2255 g, 1,25 mmol). Após completa adição a solução incolor permaneceu sob agitação a temperatura ambiente por 2 horas. Monocristais adequados à análise por raio-x cresceram em 3 dias por difusão lenta de vapor de acetona na solução do complexo. Rendimento: 0,2633 g (88%). Anal. Calc. para  $\text{C}_{34}\text{H}_{60}\text{N}_6\text{O}_{15}\text{Zn}_2$ : C, 44,21; H, 6,55; N, 9,10. Encontrado: C, 44,83; H, 6,43; N, 9,09%. IV:  $\nu$  3031 (w) 2955(w) 1644 (m), 1615, 1583 (s) 1489, 1468, 1447, 1421, 1396 (m) 1346, 1330 (s), 1258, 1232, 1148, 1118, 989 (m), 954, 855, 759, 721, 666 (s) ( $\text{cm}^{-1}$ ).



Esquema 4. Descrição da rota sintética para obtenção dos complexos  $[\text{Cu}_2(\text{ccdp})(\mu\text{-CO}_3)]$  (3),  $[\text{Co}_2(\text{ccdp})(\mu\text{-HCO}_2)]^{2-}$  (4) e  $[\text{Zn}_2(\text{ccdp})(\mu\text{-OAc})]^{2-}$  (5).

### 3.6.3 Síntese do $\text{Na}_3[\text{Cu}_2(\text{ccdp})(\mu\text{-CO}_3)] \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ , $\text{Na}_3[3] \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (3)

Uma solução metanólica (5 mL) de  $\text{Cu}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  (0,313 g, 0,845 mmol) foi adicionada gota a gota, à temperatura ambiente sob agitação a 16 mL de solução metanólica do ligante  $\text{H}_5\text{ccdp}$  (0,200 g, 0,422 mmol) e  $\text{NaOH}$  (0,1014 g, 2,54 mmol) previamente dissolvido em 1 mL de água e então adicionada a mistura do ligante em metanol por 15 min. A reação foi mantida sob agitação de um dia para outro à temperatura ambiente. A solução foi filtrada por gravidade e o filtrado preparado para cristalização. Monocristais adequados para análise de raio-x cresceram pela difusão lenta de acetona- $\text{H}_2\text{O}$  na solução do complexo. Rendimento 0,1633 g (47%). Anal. Calcd para  $\text{C}_{24}\text{H}_{55}\text{Cu}_2\text{N}_2\text{Na}_3\text{O}_{29}$ : C, 27.94; H, 5.37; N, 2.72. Encontrado: C, 28.02; H, 5.19; N, 2.73%.



Esquema 5. Descrição esquemática da rota sintética para obtenção dos complexos  $[\text{Cu}_2\text{Zn}_2(\text{ccdp})(\mu\text{-OH})_2]^{4+}$  (**6**) e  $[\text{Cu}_4(\text{ccdp})(\mu\text{-OH})(\mu\text{-OH}_2)]^{4+}$  (**7**).

### 3.6.4 Síntese do $\text{Na}_3[\text{Co}_2(\text{ccdp})(\mu\text{-HCO}_2)]\text{BF}_4 \cdot 9\text{H}_2\text{O} \cdot 2\text{CH}_3\text{OH}$

A uma solução metanólica sob agitação do ligante  $\text{H}_5\text{ccdp}$  (0,082 g, 0,173 mmol), e  $\text{NaOH}$  (0,042 g, 1,05 mmol), foram adicionados 5 mL, gota a gota, de solução metanólica de  $\text{Co}(\text{BF}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  (0,118 g, 0,346 mmol). Quase imediatamente após adição, uma solução escura violeta formou-se. A solução foi mantida sob agitação à temperatura ambiente

por 2h. E então, filtrada para remover qualquer sólido. Cristais adequados à análise de raio-x foram obtidos após 5 dias de difusão lenta de éter na solução filtrada. Rendimento: 0,159 g (90%). Anal. Calc. para  $C_{24}H_{32}N_2O_{16}BF_4Na_3CO_2$ : C, 32,38; H, 3,59; N, 3,14. Encontrado: C, 31,90; H, 3,23; N, 2,89. IV ( $cm^{-1}$ ):  $\nu = 3373(b), 1586(vs), 1557(s), 1425(s), 1390(s), 1156(s), 1043(s), 910(s), 761(s)$ .

### 3.6.5 Síntese do $[NMe_4]_2[Zn_2(ccdp)(\mu-OAc)] \cdot CH_3OH$

A 10 mL de uma solução metanólica de  $Zn(OAc)_2 \cdot 2H_2O$  (0,463 g, 2,107 mmol) foi lentamente adicionado gota a gota, à temperatura ambiente, 15 mL de solução metanólica do ligante  $H_5ccdp$  (0,500 g, 1,054 mmol) e  $NMe_4OH$  (1,147 g, 6,328 mmol) em um período de 15 minutos sob agitação. Toda a mistura reacional permaneceu em agitação por 2 horas. A solução incolor formada foi filtrada e cristais adequados para análise de raio-X cresceram após 3 dias de lenta difusão de acetona na solução filtrada. Rendimento: 0,738 g (90%). Anal. Calc. para  $C_{33}H_{48}N_4O_{11}Zn_2$ : C, 47,08 ; H, 5,74; N, 6,65. Encontrado: C, 46,73; H, 5,16; N, 6,34. IV ( $cm^{-1}$ ):  $\nu = 3040(b), 1581(vs), 1547(s), 1405(s), 1398(s), 1201(s), 1150(s), 907(s), 865(s), 751(s)$ . RMN de  $^1H$  (500 MHz,  $D_2O$ , 25 °C,  $\delta$ ): 1.94 (s, 3H, acetato ponte), 2.65–4.25 (m, 13H, etilênico), 3.17 (s, 24H,  $NMe_4$ ), 7.34–7.57 (m, 8H, aromático). RMN de  $^{13}C$  (500 MHz,  $D_2O$ , 25 °C,  $\delta$ ): 23.62 (1C,  $CH_3$  ponte de acetato), 49.31 (8C,  $NMe_4$ ), 55.35 (2C,  $CH_2$ ), 55.53 (2C,  $CH_2$ ), 61.77 (2C,  $CH_2$ ), 64.25 (1C, CH alifático), 128.90 (2C, CH aromático), 129.34 (2C, CH aromático), 130.29 (2C, CH aromático), 131.50 (2C, CH aromático), 131.88 (2C, CH aromático), 139.07 (2C, CH aromático), 177.91 (2C, carboxilato aromático), 178.59 (2C, carboxilato alifático não-ponte), 181.18 (1C, carboxilato ponte).

### 3.6.6 Síntese do $Na_4[Cu_2Zn_2(ccdp)_2(\mu-OH)_2] \cdot CH_3OH \cdot 6H_2O$

A 10 mL de uma solução metanólica do ligante H<sub>5</sub>ccdp (0,250 f, 0,457 mmol) e NaOH (0,128 g, 3,199 mmol) foi lentamente adicionada à temperatura ambiente sob agitação magnética, à uma solução de Cu(ClO<sub>4</sub>)<sub>2</sub> · 6H<sub>2</sub>O (0,169 g, 0,457 mmol) e Zn(ClO<sub>4</sub>)<sub>2</sub> · 6H<sub>2</sub>O (0,170 g, 0,457 mmol) em 15 mL de água, durante 15 minutos. A mistura reacional permaneceu em agitação por 2 horas. E foi filtrada para remover qualquer precipitado insolúvel. Após 15 dias, cristais azuis de qualidade para análise de raio-x foram obtidos pela difusão lenta de éter na solução filtrada. Rendimento: 0.257 g (85%). Anal. Calcd para C<sub>46</sub>H<sub>44</sub>N<sub>4</sub>O<sub>20</sub>Na<sub>4</sub>Cu<sub>2</sub>Zn<sub>2</sub>: C, 41.75; H, 3.33; N, 4.24; Cu, 9.61; Zn, 9.89. Found: C, 41.60; H, 3.53; N, 4.15; Cu, 9.71; Zn, 9.95. IV (KBr, cm<sup>-1</sup>): ν 3436(b), 1607(s), 1589(s), 1563(s), 1452(s), 1387(vs), 1222(s), 1157(s), 1122(s), 1028(s), 996(s), 914(s), 759(s), 671(s).

### 3.6.7 Síntese do K<sub>3</sub>[Cu<sub>4</sub>(ccdp)<sub>2</sub>(μ-OH)(μ-OH<sub>2</sub>)] · 14H<sub>2</sub>O

A 10 mL de uma solução metanólica do ligante H<sub>5</sub>ccdp (0,250 g, 0,457 mmol) e KOH (0,179g, 3,199 mmol) foi adicionado Cu(ClO<sub>4</sub>)<sub>2</sub> · 6H<sub>2</sub>O (0,338 g, 0,914 mmol) em água (15 mL) com agitação magnética durante 15 minutos. A mistura reacional permaneceu em agitação por uma hora, resultando em uma solução azul-esverdeada. Monocristais adequados para análise via raio-x foram obtidos pela difusão lenta de éter pela solução após 5 dias. Rendimento: 0,269 g (88%). Anal. Calcd para C<sub>46</sub>H<sub>45</sub>N<sub>4</sub>O<sub>20</sub>K<sub>3</sub>Cu<sub>4</sub>: C, 41.07; H, 3.37; N, 4.16; Cu, 18.89. Encontrado: C, 41.22; H, 3.80; N, 4.35; Cu, 18.97. IV (KBr, cm<sup>-1</sup>): ν 3402(b), 1628(s), 1587(s), 1560(s), 1453(s), 1385(vs), 1220(s), 1152(s), 1112(s), 1031(s), 983(s), 923(s), 767(s), 715(s), 670(s).

## 3.7 Difractometria de Raios-X

Os dados cristalográficos foram coletados a 98(2) K em um difratômetro Rigaku AFC12/Saturn 724 CCD equipado com um tubo de

molibdênio (MoK $\alpha$   $\lambda = 0.71073$  Å). A coleta dos dados e refinamento das células unitárias foi realizada no software CRYSTAL CLEAR. O número total de dados foi medido na faixa  $3.09^\circ < \theta < 27.5^\circ$  com varreduras de  $\omega$ . O processamento dos dados e correções de absorção, fornecendo os mínimos e máximos fatores de transmissão foram realizados com CRYSTAL CLEAR e ABSCOR, respectivamente. As estruturas cristalinas foram resolvidas através de métodos diretos com a utilização do programa SHELXL-97 e os dados refinados pelo método dos mínimos quadrados com matriz completa. As representações gráficas das estruturas moleculares foram geradas utilizando os programas PLATON[19] e OLEX2 [20].

### 3.8 Potenciometria

Os estudos potenciométricos foram realizados em soluções de água bidestilada fervida com um titulador automático Metrohm Titrino Plus 848 combinado com um eletrodo Ag/AgCl calibrado para ler  $-\log[H^+]$  diretamente, designado como pH. O eletrodo foi calibrado utilizando os dados obtidos de uma titulação de um volume conhecido de solução padrão de HCl  $0,0100 \text{ molL}^{-1}$  com uma solução padrão de KOH  $0,100 \text{ molL}^{-1}$ . Os experimentos foram realizados em uma célula selada de 50 mL termostalizada a  $25^\circ\text{C}$  em atmosfera inerte de argônio com força iônica ajustada para  $0,100 \text{ molL}^{-1}$  pela adição de KCl. Em uma experiência típica de titulação do ligante H<sub>3</sub>camp a massa equivalente a 0,05 mmol foi pesada numa balança analítica e dissolvida em 30 mL de água e 20 mL de solução de HCl a  $0,0100 \text{ molL}^{-1}$  para garantir a completa protonação e um valor inicial de pH próximo de 2. A titulação ocorreu pela adição de alíquotas de 0,05 mL de solução padrão de KOH a  $0,100 \text{ molL}^{-1}$  livre de CO<sub>2</sub> até pH 11. Os estudos de interação com metais foram realizados nas mesmas condições, exceto pela adição de 5 mL de solução padrão de metal (Co<sup>2+</sup>, Ni<sup>2+</sup>, Cu<sup>2+</sup> e Zn<sup>2+</sup>) a  $0,010 \text{ molL}^{-1}$ . Devido à baixa solubilidade do ligante H<sub>5</sub>ccdp em meio ácido, as titulações foram realizadas de maneira reversa. Em uma experiência típica, a massa equivalente a 0,05 mmol do ligante H<sub>5</sub>ccdp foi pesada numa balança

analítica, dissolvida em 50 mL de água, com adição de 3 mL de solução padrão de KOH a  $0,100 \text{ molL}^{-1}$  para garantir a completa solubilização e um valor inicial de pH próximo de 11. A titulação ocorreu pela adição de alíquotas de 0,05 mL de solução padrão de HCl a  $0,100 \text{ molL}^{-1}$  livre de  $\text{CO}_2$  até pH 3,5. Os estudos de interação com metais foram realizados pela adição de volume de base equivalente ao volume de ácido consumido na titulação do ligante livre, seguido da adição de 5 mL de solução padrão de metal ( $\text{Co}^{2+}$ ,  $\text{Ni}^{2+}$ ,  $\text{Cu}^{2+}$  e  $\text{Zn}^{2+}$ ) a  $0,010 \text{ molL}^{-1}$ . A modelagem das espécies e cálculo das constantes de estabilidade foi realizada no programa BEST7. E o cálculo dos diagramas de distribuição de espécies foi realizado com o programa SPECIES[21].

## 4 Resultados e Discussão

### 4.1 Síntese dos complexos

A partir dos cristais obtidos através das sínteses dos complexos, foi possível determinar suas estruturas e o modo de coordenação via difratometria de raios-x, resultados estes já publicados na literatura [11, 12, 17, 18].

#### 4.1.1 Estrutura cristalina do $(\text{NH}_4)_2[\text{Cu}_2(\text{camb})_2]$ (1)

O complexo cristalizou no sistema monoclinico  $P 2_1/n$  com a célula unitária consistindo de dois ânions  $\text{Cu}(\text{camb})^-$  ligados pelos oxigênios O5 e O5A do braço da  $\beta$ -alanina do ligante de maneira  $\mu_2:\eta_1\eta_1(\text{O},\text{O})$  formando um dímero centrossimétrico. Dois íons  $\text{Na}^+$  estão presentes como contra-íons para balancear a carga e ligar unidades  $\text{Cu}(\text{camb})^-$  adjacentes formando uma cadeia de coordenação contínua. O diagrama de elipsoides para o ânion complexo dicobre,  $[\text{Cu}_2(\text{camb})_2]^{2-}$ , com esquema de numeração atômica é apresentado na Figura 6. Cada íon de cobre(II) encontra-se em ambiente de pentacoordenação  $\text{NO}_4$ . O parâmetro de Addison[22], definido como  $\tau = (\beta - \alpha)/60$  é um parâmetro estrutural utilizado para sistematizar a distorção entre as geometrias de pirâmide de base quadrada e bipirâmide trigonal, em espécies pentacoordenadas. Quando aplicado ao complexo, o parâmetro calculado de 0,13 indica uma geometria piramidal de base quadrada distorcida ao redor do centro de cobre. As distâncias  $\text{Cu}(1)\text{---Cu}(1\text{A})$  e  $\text{O}(5)\text{---O}(5\text{A})$  através do centro são 3.188 e 2.719 Å, respectivamente.

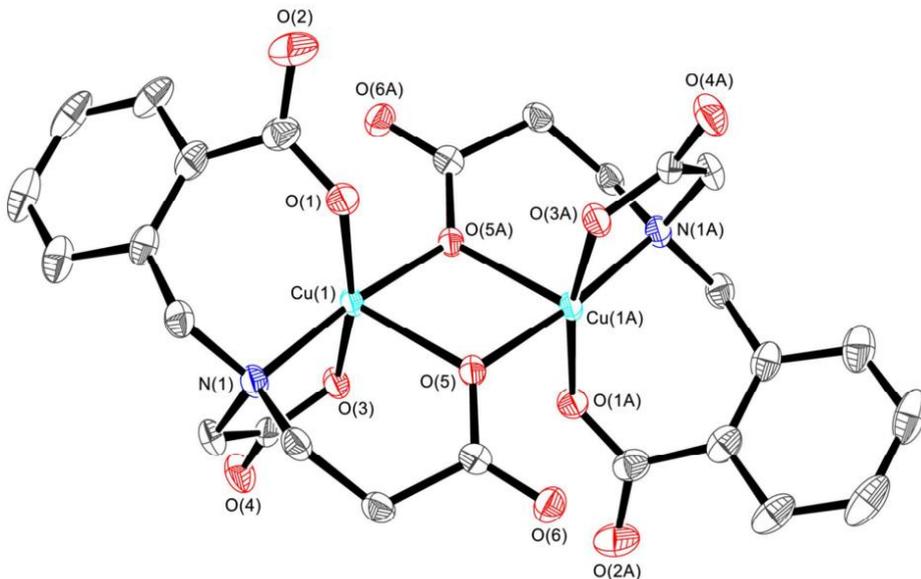


Figura 6. ORTEP a 50% de probabilidade com esquema de numeração atômica do  $\text{Na}_2[1]_2$  incluindo átomos gerados por simetria. Átomos de hidrogênio e contra íons foram omitidos por clareza.

#### 4.1.2 Estrutura cristalina do $((\text{CH}_3)_4\text{N})_2[\text{Zn}_2(\text{camb})_2]$ (2)

A análise estrutural de raio-x de monocristal revela que o complexo consiste de dois íons de zinco(II), duas moléculas do ligante  $\text{camb}^{3-}$  e dois cátions tetrametilamônio. A estrutura é apresentada na Figura 7. Pelo parâmetro de Addison, a geometria de coordenação ao redor de cada centro de zinco(II) é melhor descrita como bipirâmide trigonal distorcida. Enquanto o plano trigonal da geometria bipiramidal é definido pelos átomos O(1), O(3) e O(5) de um ligante  $\text{camb}^{3-}$ , as posições axiais são ocupadas pelo N(1) do mesmo ligante e O(6) do segundo  $\text{camb}^{3-}$  do complexo. Enquanto os grupos benzoato e acetato estão ligados de maneira terminal, o braço propionato do ligante faz ponte entre os dois

centros de zinco(II) de forma rara  $\text{syn,anti-}\mu_2\text{:}\eta_1\eta_1$ . Como mostra a Tabela 1, a maioria dos valores de distâncias e ângulos de ligação observados no complexo está de acordo com complexos similares de zinco(II) reportados na literatura [23, 24]). Entretanto, a distância Zn---Zn observada no complexo é ligeiramente mais longa do que outras distâncias de ligação reportadas para complexo dinucleares similares de zinco(II) na literatura [25].

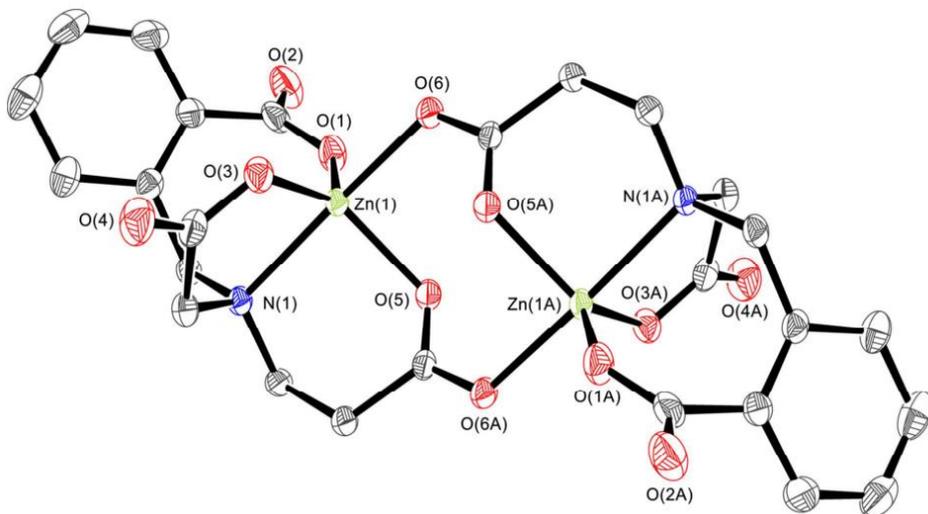


Figura 7. ORTEP a 50% de probabilidade com esquema de numeração atômica do  $((\text{CH}_3)_4\text{N})_2[2]$  incluindo átomos gerados por simetria. Átomos de hidrogênio e contra íons foram omitidos por clareza.

Tabela 1. Distâncias (Å) e ângulos (°) de ligação selecionada em Na<sub>4</sub>[1]<sub>2</sub> e ((CH<sub>3</sub>)<sub>4</sub>N<sub>2</sub>[2])<sub>2</sub>.

Na <sub>4</sub> [Cu <sub>2</sub> Zn <sub>2</sub> (ccdp) <sub>2</sub> (μ-OH) <sub>2</sub> ] · CH <sub>3</sub> OH · 6H <sub>2</sub> O	((CH <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> N <sub>2</sub> [2]) <sub>2</sub>
Cu(1) – O(5) 2.222(2)	Zn(1) – O(1) 1.977(2)
Cu(1) – O(3) 1.941(2)	Zn(1) – O(3) 1.999(2)
Cu(1) – O(1) 1.957(2)	Zn(1) – O(5) 2.051(2)
Cu(1) – N(1) 2.022(3)	Zn(1) – N(1) 2.185(2)
Cu(1) – O(5A) 1.960(2)	Zn(1) – O(6) 2.060(2)
Cu(1) – Cu(1A) 3.188(1)	Zn(1) – Zn(1A) 4.353(1)
O(5) – Cu(1) – O(3) 100.49(9)	O(1) – Zn(1) – O(3) 128.25(8)
O(5) – Cu(1) – O(1) 93.66(9)	O(1) – Zn(1) – O(5) 100.99(7)
O(5) – Cu(1) – N(1) 93.9(1)	O(1) – Zn(1) – N(1) 96.85(8)
O(5) – Cu(1) – O(5A) 80.85(8)	O(1) – Zn(1) – O(6) 91.48(7)
O(3) – Cu(1) – O(1) 165.9(1)	O(3) – Zn(1) – O(5) 130.41(7)
O(3) – Cu(1) – N(1) 85.8(1)	O(3) – Zn(1) – N(1) 81.03(7)
O(3A) – Cu(1A) – O(5) 91.2(1)	O(3) – Zn(1) – O(6) 92.80(7)
O(1) – Cu(1) – N(1) 92.9(1)	O(5) – Zn(1) – N(1) 88.48(7)
O(1) – Cu(1) – O(5) 91.4(1)	O(5) – Zn(1) – O(6) 91.21(7)
Cu(1) – O(5) – Cu(1A) 99.15(9)	N(1) – Zn(1) – O(6) 171.57(7)

### 4.1.3 Estrutura cristalina do $\text{Na}_3[\text{Cu}_2(\text{ccdp})(\mu\text{-CO}_3)] \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (3)

O complexo cristalizou no sistema monoclinico, grupo espacial  $P2_1/c$ . A estrutura apresenta o ligante dinucleante  $\text{ccdp}^{5-}$  e um carbonato ponte resultando em geometrias de pentacoordenação ao redor de cada íon cobre (Figura 8). A geometria de coordenação é descrita como pirâmide de base quadrada distorcida formada por um oxigênio alcóxico, um oxigênio alifático carboxílico, um oxigênio aromático carboxílico e um nitrogênio amínico terciário do ligante, mais um oxigênio do carbonato ponte. Os oxigênios do carbonato bidentado O(10) e O(11) constituem a ponte dos íons cobre de maneira *syn-syn*. Como a síntese do complexo foi realizada na presença de NaOH, atribui-se a presença do ligante carbonato ao  $\text{CO}_2$  atmosférico. A distância Cu---Cu de 3.4972(7) Å é coerente com complexos [26, 27] e metaloenzimas [28-30] reportadas na literatura.

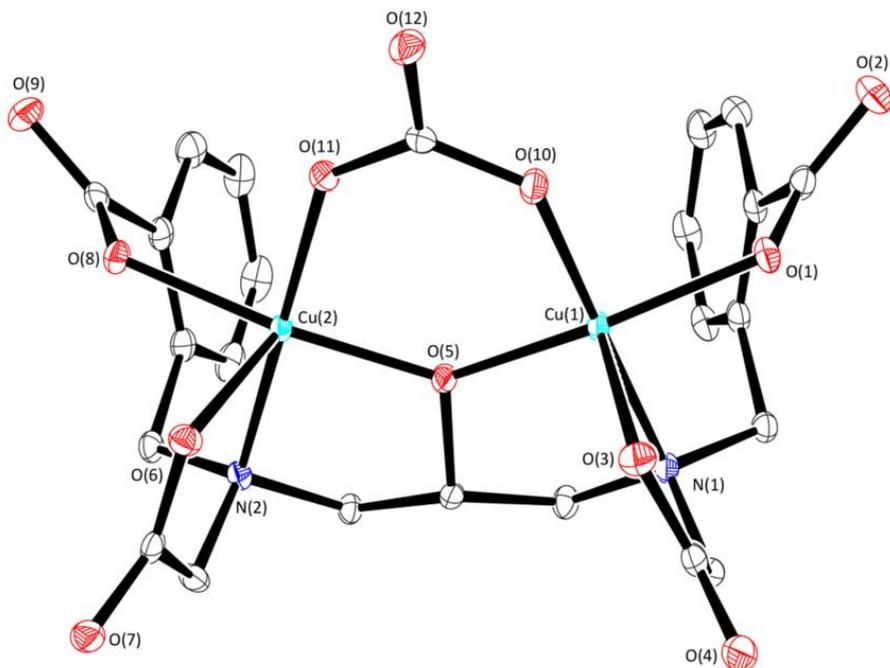


Figura 8. ORTEP a 50% de probabilidade com esquema de numeração atômica do  $\text{Na}_3[\text{Cu}_2(\text{ccdp})(\mu\text{-CO}_3)] \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  (3). Átomos de hidrogênio e contra íons foram omitidos por clareza.

#### 4.1.4 Estrutura cristalina do $\text{Na}_3[\text{Co}_2(\text{ccdp})(\mu\text{-HCO}_2)]\text{BF}_4 \cdot 9\text{H}_2\text{O} \cdot 2\text{CH}_3\text{OH}$ (4)

O complexo formado pelo ligante dinucleante  $\text{ccdp}^{5-}$  e dois íons cobalto(II) cocristalizou com duas moléculas de metanol e nove moléculas de água. Ambos íons de Co(II) apresentam-se em geometria de coordenação bipirâmide trigonal constituídas por dois oxigênios carboxílicos, um nitrogênio amínico terciário, um oxigênio alcoxo ponte do ligante e o grupo formato ponte. O grupo exógeno formato liga-se aos

dois íons cobalto(II) de maneira  $\mu$ -syn-syn- $\eta_1$ : $\eta_1$ . A geometria de bipirâmide trigonal ao redor do Co(1) é definida pelos O(1), O(2) e O(4) nas posições equatoriais e N(1) e O(10) nas posições axiais. De maneira similar, ao redor do Co(II) as posições equatoriais são ocupadas por O(1), O(6) e O(8) e as axiais por N(2) e O(11) (Figura 8). Estes dois planos trigonais encontram-se deslocados num ângulo de  $124,75(9)^\circ$  entre cada um. O elevado grau de distorção exibido demonstra a flexibilidade do ligante para coordenar-se aos dois centros metálicos em tal proximidade. O desvio dos metais em relação aos planos trigonais são de 0,179 (Co1) e 0,194 Å (Co2). As distâncias Co-O<sub>alcoxo</sub> e Co-O<sub>formato</sub> indicam que as pontes são quase simétricas (Co(1) – O(1), 1,961(1) Å; Co(2) – O(1), 1,960(4) Å; Co(1) – O(10), 2,070(2) Å; Co(2) – O(11), 2,050(2) Å). A distância Co---Co de 3,475(4) Å é próxima da de complexos dinucleares de Co(II) reportadas na literatura contendo O-fenoxo e O-acetato pontes[31] e maior que complexos contendo apenas O-fenoxo ponte[32]

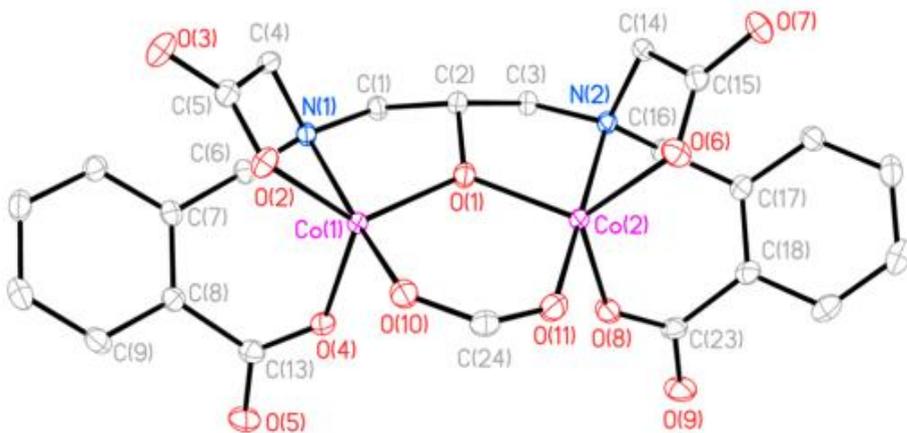


Figura 9. ORTEP a 50% de probabilidade com esquema de numeração atômica do  $\text{Na}_3[\text{Co}_2(\text{ccdp})(\mu\text{-HCO}_2)]\text{BF}_4 \cdot 9\text{H}_2\text{O} \cdot 2\text{CH}_3\text{OH}$  (4) incluindo átomos gerados por simetria. Átomos de hidrogênio e contra íons foram omitidos por clareza.

#### 4.1.5 Estrutura cristalina do $[\text{NMe}_4]_2[\text{Zn}_2(\text{ccdp})(\mu\text{-OAc})] \cdot \text{CH}_3\text{OH}$ (**5**)

A estrutura de raio-x revela que o complexo **5** consiste de dois íons zinco(II), um ligante  $\text{ccdp}^{5-}$ , um grupo acetato ponte e dois íons tetrametilamônio como contra-cátions. Uma molécula de metanol cocristalizou com o complexo. A estrutura é apresentada na Figura 9. A parte aniônica do complexo **5** é isoestrutural à do complexo **4**, exceto a ponte carboxilato. No composto **5** a ponte exógena acetato liga os dois íons zinco(II) de maneira  $\mu\text{-syn-syn-}\eta_1:\eta_1$ . Os íons de zinco(II) também adotam geometrias de bipirâmide trigonal. As distâncias Zn-O (alcóxido ponte) estão dentro da faixa de sistemas dinucleares e hexanucleares ligados por ponte alcóxida [24, 33, 34]. As distâncias Zn-O<sub>alcóxo ponte</sub> indicam que a ponte Zn-O alcóxo é quase simétrica [Zn1 -O1, 1,9509(11) Å; Zn2 -O1, 1.9504(12) Å]. As distâncias Zn-O<sub>carboxilato ponte</sub> também indicam que a ponte Zn-O acetato é quase simétrica [Zn(1) - O(11), 2,01 / 98(12) Å; Zn(2) -O(10), 2,0499(13) Å]. A distância Zn---Zn de 3,500(1) Å é comparável a complexos dinucleares de zinco(II) contendo pontes formadas por O alcóxido e acetato [25, 35].

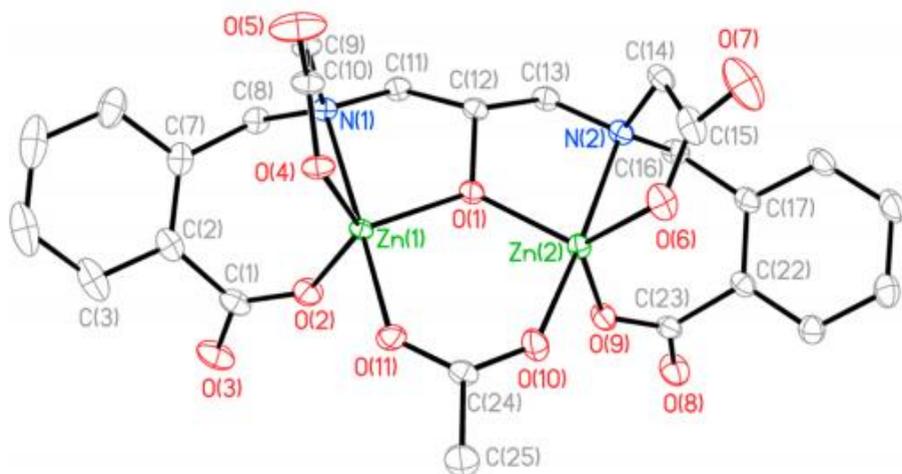


Figura 10. ORTEP a 50% de probabilidade com esquema de numeração atômica do  $[\text{NMe}_4]_2[\text{Zn}_2(\text{ccdp})(\mu\text{-OAc})] \cdot \text{CH}_3\text{OH}$  (5) incluindo átomos gerados por simetria. Átomos de hidrogênio e contra íons foram omitidos por clareza.

Tabela 2. Distâncias (Å) e ângulos (°) de ligação selecionados em Na<sub>3</sub>[3] • 5H<sub>2</sub>O, Na<sub>3</sub>[4]<sub>2</sub> • BF<sub>4</sub> • 9H<sub>2</sub>O • 2CH<sub>3</sub>OH e [NMe<sub>4</sub>]<sub>2</sub>[5] • CH<sub>3</sub>OH.

Na <sub>3</sub> [3] • 5H <sub>2</sub> O	Na <sub>3</sub> [4] <sub>2</sub> • BF <sub>4</sub> • 9H <sub>2</sub> O • 2CH <sub>3</sub> OH	[NMe <sub>4</sub> ] <sub>2</sub> [5] • CH <sub>3</sub> OH
Cu(1) – O(1) 1.982(2)	Co(1) – O(1) 1.9611(16)	Zn(1) – O(1) 1.9509(11)
Cu(1) – O(5) 1.913(2)	Co(1) – O(2) 2.0205(17)	Zn(1) – O(2) 1.9641(12)
Cu(1) – O(10) 1.929(1)	Co(1) – O(4) 2.0243(17)	Zn(1) – O(4) 2.0009(12)
Cu(1) – N(1) 2.077(2)	Co(1) – O(10) 2.0664(17)	Zn(1) – O(11) 2.0198(12)
Cu(1) – O(3) 2.179(2)	Co(1) – N(1) 2.1994(19)	Zn(1) – N(1) 2.2228(13)
Cu(1) – Cu(2) 3.4972(7)	Co(2) – O(1) 1.9604(16)	Zn(2) – O(1) 1.9504(12)
Cu(2) – O(8) 1.998(2)	Co(2) – O(6) 2.0327(17)	Zn(2) – O(9) 1.9635(13)
Cu(2) – O(11) 1.929(2)	Co(2) – O(8) 2.0404(17)	Zn(2) – O(6) 1.9784(13)
Cu(2) – O(5) 1.913(2)	Co(2) – O(11) 2.0493(18)	Zn(2) – O(10) 2.0499(13)
Cu(2) – O(6) 2.248(1)	Co(2) – N(2) 2.2084(19)	Zn(2) – N(2) 2.2496(14)
Cu(2) – N(2) 2.044(2)		
O(1) – Cu(1) – O(5) 165.38(7)	O(1) – Co(1) – O(2) 127.67(7)	O(1) – Zn(1) – O(2) 112.47(6)
O(1) – Cu(1) – O(10) 89.11(7)	O(1) – Co(1) – O(4) 110.99(7)	O(1) – Zn(1) – O(4) 111.73(5)
O(1) – Cu(1) – N(1) 89.88(7)	O(2) – Co(1) – O(4) 118.96(7)	O(2) – Zn(1) – O(4) 33.93(6)
O(1) – Cu(1) – O(3) 90.46(6)	O(1) – Co(1) – O(10) 99.82(7)	O(1) – Zn(1) – O(11) 100.37(5)
O(5) – Cu(1) – O(10) 95.22(7)	O(2) – Co(1) – O(10) 88.37(7)	O(2) – Zn(1) – O(11) 93.21(6)
O(5) – Cu(1) – N(1) 86.09(7)	O(4) – Co(1) – O(10) 97.83(7)	O(4) – Zn(1) – O(11) 91.16(5)
O(5) – Cu(1) – O(3) 102.85(6)	O(1) – Co(1) – N(1) 81.67(7)	O(1) – Zn(1) – N(1) 82.63(5)

O(10) – Cu(1) – N(1)  
178.31(7)  
O(10) – Cu(1) – O(3)  
96.78(6)  
N(1) – Cu(1) – O(3)  
81.86(6)  
Cu(1) – O(5) – Cu(2)  
132.13(9)  
O(8) – Cu(2) – O(11)  
87.43(7)  
O(8) – Cu(2) – O(5)  
163.84(7)  
O(8) – Cu(2) – O(6)  
84.38(6)  
O(8) – Cu(2) – N(2)  
92.20(7)  
O(11) – Cu(2) – O(5)  
94.34(7)  
O(11) – Cu(2) – O(6)  
100.29(6)  
O(11) – Cu(2) – N(2)  
177.38(7)  
O(5) – Cu(2) – O(6)  
111.01(6)  
O(5) – Cu(2) – N(2)  
85.30(7)  
O(6) – Cu(2) – N(2)  
82.25(6)

O(2) – Co(1) – N(1)  
81.45(7)  
O(4) – Co(1) – N(1)  
92.67(7)  
O(10) – Co(1) – N(1)  
168.00(7)  
O(1) – Co(2) – O(6)  
123.98(7)  
O(1) – Co(2) – O(8)  
112.43(7)  
O(6) – Co(2) – O(8)  
120.81(7)  
O(1) – Co(2) – O(11)  
98.61(7)  
O(6) – Co(2) – O(11)  
94.29(7)  
O(8) – Co(2) – O(11)  
93.72(7)  
O(1) – Co(2) – N(2)  
81.31(7)  
O(6) – Co(2) – N(2)  
80.84(7)  
O(8) – Co(2) – N(2)  
91.91(7)  
O(11) – Co(2) – N(2)  
173.92(7)

O(2) – Zn(1) – N(1)  
92.27(5)  
O(4) – Zn(1) – N(1)  
81.02(5)  
O(11) – Zn(1) – N(1)  
172.18(5)  
O(1) – Zn(2) – O(9)  
111.68(5)  
O(1) – Zn(2) – O(6)  
119.52(6)  
O(9) – Zn(2) – O(6)  
126.80(6)  
O(1) – Zn(2) – O(10)  
95.63(5)  
O(9) – Zn(2) – O(10)  
94.99(6)  
O(6) – Zn(2) – O(10)  
93.59(6)  
O(1) – Zn(2) – N(2)  
81.59(5)  
O(9) – Zn(2) – N(2)  
93.71(5)  
O(6) – Zn(2) – N(2)  
80.76(4)  
O(10) – Zn(2) – N(2)]  
171.29(5)

#### 4.1.6 Estrutura cristalina do $\text{Na}_4[\text{Cu}_2\text{Zn}_2(\text{ccdp})_2(\mu\text{-OH})_2] \cdot \text{CH}_3\text{OH} \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (6)

O complexo **6** cristalizou no sistema triclinico e grupo espacial P1. A estrutura é composta pela espécie tetraiônica  $[\text{Cu}_2\text{Zn}_2(\text{ccdp})_2(\mu\text{-OH})(\mu\text{-OH}_2)]^{4-}$ , quatro íons  $\text{Na}^+$  com um metanol e seis águas de cristalização. A Figura 11 apresenta a estrutura da espécie tetraiônica contendo dois íons Cu(II), dois íons Zn(II), dois ligantes  $\text{ccdp}^{5-}$  e dois íons  $\text{OH}^-$ . O complexo heterotetranuclear é formado pela auto-organização de duas unidades  $[\text{CuZn}(\text{ccdp})]^-$  ligadas por duas pontes  $\mu\text{-OH}$ . Ambas as unidades do complexo adotam estruturas semelhantes com respeito ao modo de coordenação à molécula ligante  $\text{ccdp}^{5-}$ . Dois braços carboxílicos alifáticos e dois braços carboxílicos aromáticos estão orientados de maneira *trans*. Os respectivos centros metálicos em cada unidade heterodinuclear apresentam diferentes geometrias, distâncias e ângulos de ligação. Por exemplo, a geometria de coordenação ao redor dos centros Cu1 e Cu2 apresentam geometria de pirâmide de base quadrada distorcida enquanto os centros Zn1 e Zn2 exibem geometria de pirâmide trigonal distorcida. Enquanto a posição axial da pirâmide de base quadrada ao redor do centro Cu1 é ocupada por um oxigênio benzoato de um ligante  $\text{ccdp}^{5-}$ , a posição axial do centro Cu2 é ocupada pelo oxigênio benzoato do outro ligante  $\text{ccdp}^{5-}$ . As principais distâncias e ângulos de ligação são mostrados na Tabela 3. A base da pirâmide quadrada ao redor do centro Cu1 é definida pelos átomos O11, O20, O14 e N3. As posições axiais da bipirâmide trigonal ao redor do Zn1 são ocupadas pelo átomo de nitrogênio da amina terciária do ligante  $\text{ccdp}^{5-}$  e pelo oxigênio da ponte hidroxó ( $\mu_2\text{-OH}$ ) com distâncias de ligação de  $\text{Zn2-N2} = 2.096(3) \text{ \AA}$  e  $\text{Zn1-O19} = 1.981(2) \text{ \AA}$ . De maneira semelhante, as posições axiais ao redor do Zn2 são ocupadas pelo nitrogênio da amina terciária de outro ligante  $\text{ccdp}^{5-}$  e a segunda ponte hidroxó ( $\mu_2\text{-OH}$ ) com distâncias de ligação de  $\text{Zn2-N2} = 2.096(3) \text{ \AA}$  e  $\text{Zn2-O20} = 1.911(2) \text{ \AA}$ . O plano triangular ao redor do centro Zn1 é definido pelos átomos O14, O15 e O17, enquanto ao redor do centro Zn2 é formado pelos átomos O5, O6 e O8. Estas observações são consistentes com a tendência de íons Zn(II) favorecerem geometrias de coordenação de bipirâmide-trigonal em

comparação a íons Cu(II) [36]. As duas diferentes geometrias observadas em cada unidade heterodinuclear ocorrem graças aos diferentes modos de coordenação adotados entre o extremamente flexível ligante  $\text{ccdp}^{5-}$  e os íons metálicos em resposta às distorções estéricas presentes no complexo. Esta distorção resultou em um núcleo octagonal em forma côncava definido por Zn1-O14-Cu2-O20-Zn2-O5-Cu1-O19, ilustrado na Figura 11.

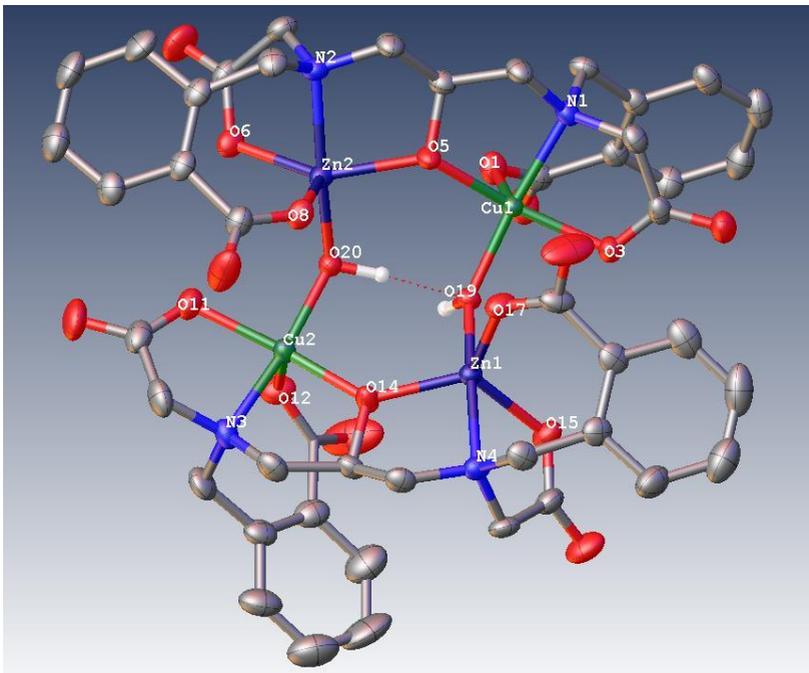


Figura 11. ORTEP com esquema de numeração atômica do  $\text{Na}_4[\text{Cu}_2\text{Zn}_2(\text{ccdp})_2(\mu\text{-OH})_2] \cdot \text{CH}_3\text{OH} \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  (6) com destaque para o núcleo octagonal Zn1-O14-Cu2-O20-Zn2-O5-Cu1-O19. Átomos de hidrogênio e contra íons foram omitidos por clareza.

#### 4.1.7 Estrutura cristalina do $K_3[Cu_4(ccdp)_2(\mu-OH)(\mu-OH_2)] \cdot 14H_2O$ (7)

A estrutura cristalina do complexo tetranuclear **7** (Figura 12) consiste de uma espécie trianiônica  $[Cu_4(ccdp)_2(\mu-OH)(\mu-OH_2)]^{3-}$  e três íons  $K^+$  como contra cátions e mais 14 águas de cristalização. O cluster tetranuclear é formado pela auto-organização de dois pares dinucleares  $[Cu_2]$ . Os íons metálicos em cada par  $[Cu_2]$  são ligados pela ponte alcóxida do ligante  $ccdp^{5-}$ . Um grupo hidroxila e uma molécula de água atuam como ponte entre as duas unidades  $[Cu_2(ccdp)]^-$  através das ligações  $Cu1-HO5-Cu4$  e  $Cu2-H_2O4-Cu3$ , respectivamente. Os ângulos  $Cu1-O5-Cu4$  e  $Cu2-H_2O4-Cu3$  de  $122.33^\circ$  e  $127.60^\circ$ , respectivamente, são abertos o suficiente para permitir a coordenação com dois átomos de oxigênio provenientes de um grupo  $OH^-$  ponte e uma molécula de  $H_2O$  ponte de maneira *syn-syn* bidentada para o par de íons  $Cu(II)$  em cada unidade dinuclear. Em cada unidade dinuclear, dois braços alifáticos e dois braços aromáticos carboxílicos do ligante  $ccdp^{5-}$  estão orientados de maneira *trans*. Os dois centros de cobre em cada unidade dinuclear exibem diferentes geometrias de coordenação, distâncias e ângulos de ligação. Os centros  $Cu1$  e  $Cu3$  adotam geometrias de bipirâmide trigonal distorcida enquanto os centros  $Cu2$  e  $Cu4$  geometria de pirâmide de base quadrada distorcida. As duas geometrias de coordenação diferentes observadas em cada unidade dinuclear ocorrem graças aos diferentes modos de coordenação adotados entre o extremamente flexível ligante  $ccdp^{5-}$  e os íons de  $Cu(II)$  em resposta à distorções estéricas presentes no complexo. O ambiente de coordenação dos contra cátions  $K^+$  é descrito por uma geometria octaédrica distorcida, com átomos de oxigênio carboxílicos e água/hidróxido. A distância da ligação  $Cu-O_{alcoxo}$  está dentro da faixa de resultados previamente reportados na literatura para sistemas dinucleares de cobre com ponte alcóxida [37, 38]. A distância média  $Cu---Cu$  numa unidade dinuclear é  $3.679 \text{ \AA}$ . A distância média entre dois centros de cobre interligados é  $3.375 \text{ \AA}$ . Estas distâncias de ligação também estão de acordo com as reportadas na literatura[28, 30].

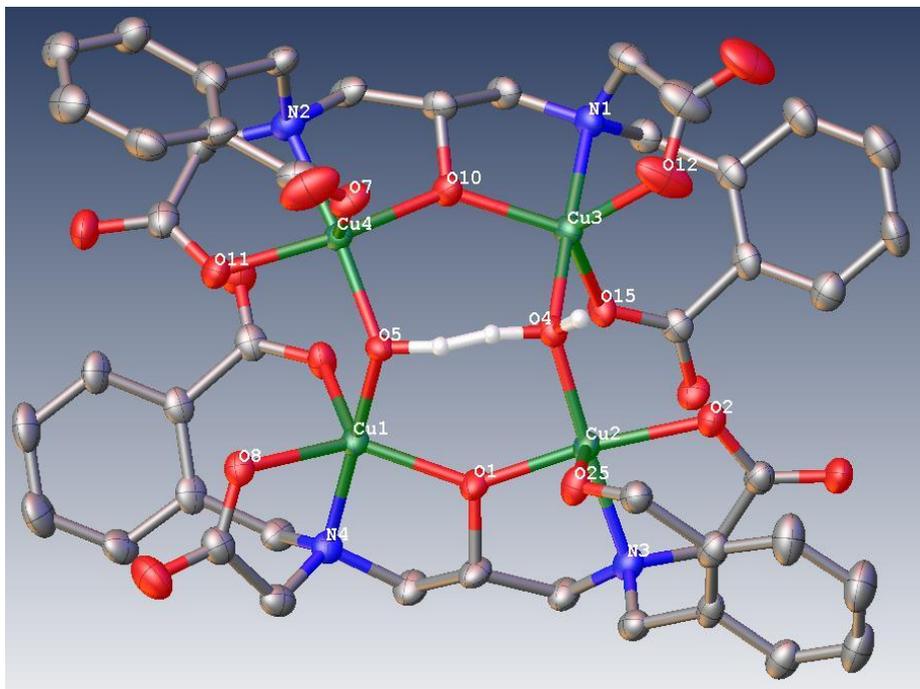


Figura 12. ORTEP com esquema de numeração atômica do  $K_3[Cu_4(ccdp)_2(\mu-OH)(\mu-OH_2)] \cdot 14H_2O$  (7). Átomos de hidrogênio e contra íons foram omitidos por clareza.

As estruturas cristalinas dos complexos **6** e **7** exibem sinergia com respeito às formações supramoleculares. No complexo **6**, duas unidades heterodinucleares  $[CuZn(ccdp)]^-$  são ponteadas exclusivamente por dois grupos  $\mu-OH^-$  para formar o cluster heterotetranuclear. Enquanto no complexo **7** duas unidades homodinucleares  $[Cu_2(ccdp)]^-$  são ponteadas por um grupo  $\mu-OH^-$  e uma molécula  $\mu-OH_2$  para formar o cluster homotetranuclear. A principal diferença nas estruturas supramoleculares é que o complexo **6** apresenta uma rede de coordenação 3D (Figura 13) onde as unidades heterotetranucleares  $Cu_2Zn_2$  são conectadas pelos íons

Na<sup>+</sup> para formar o cluster heterooctanuclear Cu<sub>4</sub>Zn<sub>4</sub>, enquanto o complexo **7** não apresenta rede de coordenação 3D.

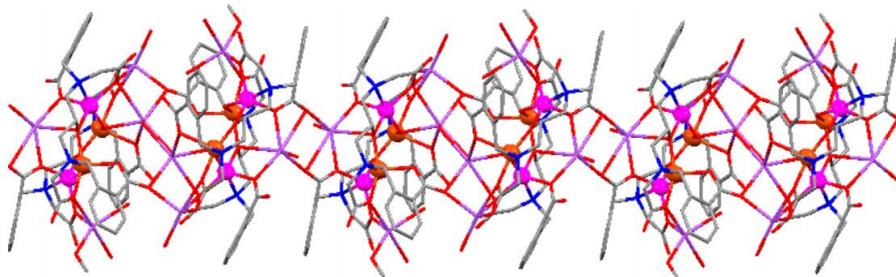


Figura 13. Representação da rede de coordenação 3D da estrutura 6.

Tabela 3. Distâncias (Å) e ângulos (°) de ligação selecionados em Na<sub>4</sub>[Cu<sub>2</sub>Zn<sub>2</sub>(ccdp)<sub>2</sub>(μ-OH)<sub>2</sub>] · CH<sub>3</sub>OH · 6H<sub>2</sub>O (6) e K<sub>3</sub>[Cu<sub>4</sub>(ccdp)<sub>2</sub>(μ-OH)(μ-OH<sub>2</sub>)] · 14H<sub>2</sub>O (7).

Na <sub>4</sub> [Cu <sub>2</sub> Zn <sub>2</sub> (ccdp) <sub>2</sub> (μ-OH) <sub>2</sub> ] ·CH <sub>3</sub> OH ·6H <sub>2</sub> O	K <sub>3</sub> [Cu <sub>4</sub> (ccdp) <sub>2</sub> (μ-OH)(μ-OH <sub>2</sub> )] ·14H <sub>2</sub> O
Zn1 – O14 1.977(2)	Cu1 – O5 1.889(4)
Zn1 – O19 1.981(2)	Cu1 – O1 1.987(4)
Zn1 – O17 2.007(2)	Cu1 – N4 1.992(5)
Zn1 – O15 2.044(2)	Cu1 – O8 2.069(4)
Zn1 – N4 2.211(3)	Cu1 – O18 2.178(4)
Zn2 – O20 1.911(2)	Cu2 – O4 1.926(4)
Zn2 – O5 2.022(2)	Cu2 – O1 1.960(4)
Zn2 – O8 2.062(2)	Cu2 – O2 1.996(4)
Zn2 – O6 2.076(2)	Cu2 – N3 2.016(6)
Zn2 – N2 2.096(3)	Cu2 – O25 2.237(4)
Cu1 – O19 1.920(2)	Cu3 – O4 1.911(4)
Cu1 – O5 1.978(2)	Cu3 – O10 1.982(4)

---

Cu1 – O3 1.987(2)  
Cu1 – N1 2.038(3)  
Cu1 – O1 2.224(3)  
Cu2 – O14 1.938(2)  
Cu2 – O20 1.905(2)  
Cu2 – O11 1.981(3)  
Cu2 – N3 2.012(3)  
Cu2 – O12 2.261(3)

O14 – Zn1 – O19 98.67(9)  
O14 – Zn1 – O17 114.12(11)  
O19 – Zn1 – O17 93.55(10)  
O14 – Zn1 – O15 123.92(11)  
O19 – Zn1 – O15 93.90(10)  
O17 – Zn1 – O15 119.34(11)  
O14 – Zn1 – N4 82.03(10)  
O19 – Zn1 – N4 173.23(10)  
O17 – Zn1 – N4 92.29(10)  
O15 – Zn1 – N4 80.23(10)  
O20 – Zn2 – O5 93.73(10)  
O20 – Zn2 – O8 100.26(10)  
O5 – Zn2 – O8 103.35(10)  
O20 – Zn2 – O6 94.06(10)  
O5 – Zn2 – O6 139.95(11)  
O8 – Zn2 – O6 113.73(10)  
O20 – Zn2 – N2 168.77(11)  
O5 – Zn2 – N2 83.83(10)  
O8 – Zn2 – N2 90.97(11)  
O6 – Zn2 – N2 81.05(10)  
O19 – Cu1 – O5 96.85(10)  
O19 – Cu1 – O3 91.10(10)  
O5 – Cu1 – O3 157.06(11)  
O19 – Cu1 – N1 173.51(10)  
O5 – Cu1 – N1 86.55(10)

Cu3 – N1 2.020(5)  
Cu3 – O15 2.069(4)  
Cu3 – O12 2.084(5)  
Cu4 – O5 1.885(4)  
Cu4 – O10 1.956(4)  
Cu4 – N2 1.991(5)  
Cu4 – O11 2.002(4)  
Cu4 – O7 2.259(4)

O5 – Cu1 – O1 92.81(17)  
O5 – Cu1 – N4 174.54(18)  
O1 – Cu1 – N4 86.75(19)  
O5 – Cu1 – O8 93.79(16)  
O1 – Cu1 – O8 137.42(18)  
N4 – Cu1 – O8 82.91(18)  
O5 – Cu1 – O18 93.60(17)  
O1 – Cu1 – O18 116.56(17)  
N4 – Cu1 – O18 91.46(19)  
O8 – Cu1 – O18 104.93(16)  
O4 – Cu2 – O1 96.52(18)  
O4 – Cu2 – O2 93.39(18)  
O1 – Cu2 – O2 161.51(18)  
O1 – Cu2 – N3 85.66(19)  
O2 – Cu2 – N3 83.4(2)  
O4 – Cu2 – O25 91.05(17)  
O1 – Cu2 – O25 99.69(16)  
O2 – Cu2 – O25 95.68(16)  
N3 – Cu2 – O25 92.89(18)  
O4 – Cu3 – O10 96.74(17)  
O4 – Cu3 – N1 177.06(19)  
O10 – Cu3 – N1 85.30(19)  
O4 – Cu3 – O15 88.02(17)  
O10 – Cu3 – O15 117.00(17)  
N1 – Cu3 – O15 92.95(19)

---

O3 – Cu1 – N1 83.73(11)	O4 – Cu3 – O12 95.63(18)
O19 – Cu1 – O1 95.63(9)	O10 – Cu3 – O12 122.9(2)
O5 – Cu1 – O1 97.23(10)	N1 – Cu3 – O12 81.5(2)
O3 – Cu1 – O1 103.38(10)	O15 – Cu3 – O12 118.9(2)
N1 – Cu1 – O1 89.40(10)	O5 – Cu4 – O10 95.19(18)
O20 – Cu2 – O14 98.52(10)	O5 – Cu4 – N2 172.66(19)
O20 – Cu2 – O11 89.67(11)	O10 – Cu4 – N2 86.5(2)
O14 – Cu2 – O11 163.34(12)	O5 – Cu4 – O11 93.07(18)
O20 – Cu2 – N3 172.73(11)	O10 – Cu4 – O11 165.80(17)
O14 – Cu2 – N3 86.19(11)	N2 – Cu4 – O11 83.9(2)
O11 – Cu2 – N3 84.40(12)	O5 – Cu4 – O7 91.96(17)
O20 – Cu2 – O12 90.04(10)	O10 – Cu4 – O7 98.07(17)
O14 – Cu2 – O12 105.53(11)	N2 – Cu4 – O7 94.90(19)
O11 – Cu2 – O12 88.84(11)	O11 – Cu4 – O7 93.16(17)
N3 – Cu2 – O12 94.05(11)	

## 4.2 Titulação potenciométrica

### 4.2.1 Ligante H<sub>3</sub>comb

Com o objetivo de investigar as espécies do ligante H<sub>3</sub>comb presentes em solução aquosa e elucidar suas interações com diferentes íons metálicos, foram realizadas diversas titulações potenciométricas. A figura Figura 13 mostra as curvas de titulação do ligante H<sub>3</sub>comb na ausência e presença de metais (Zn<sup>2+</sup>, Cu<sup>2+</sup>, Ni<sup>2+</sup> e Co<sup>2+</sup>). Na curva do ligante há duas regiões tampão observáveis. Uma, na faixa de pH de 2,5 a 4,5, envolve o consumo de três equivalentes de base atribuída ao equilíbrio de protonação/desprotonação de três grupos carboxílicos. Após o ponto de inflexão, a região tamponada envolvendo o consumo de um equivalente de base é atribuída à protonação/desprotonação do grupo amino. A Tabela 4 mostra as constantes de equilíbrio calculadas para cada reação do modelo proposto no Esquema 6. As curvas de distribuição de espécies em função do pH calculada (Figura 15) apresenta a espécie HL<sup>2-</sup>

como a espécie majoritária em valores de pH acima de 4,3 e abaixo de 10,2. A espécie completamente desprotonada  $L^{3-}$  predomina em valores de pH acima de 10,2. As espécies di-, tri- e tetra-protonadas atingem o máximo de formação nos valores de pH 3,8, 2,8 e 2,0, respectivamente.

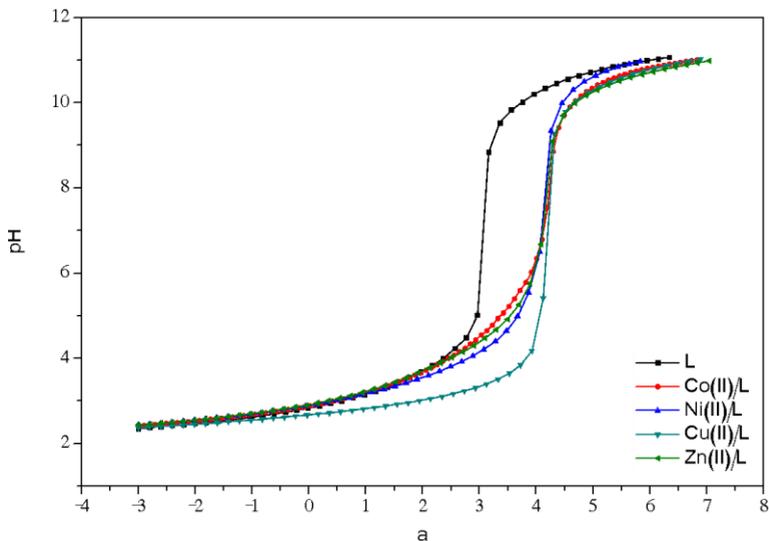
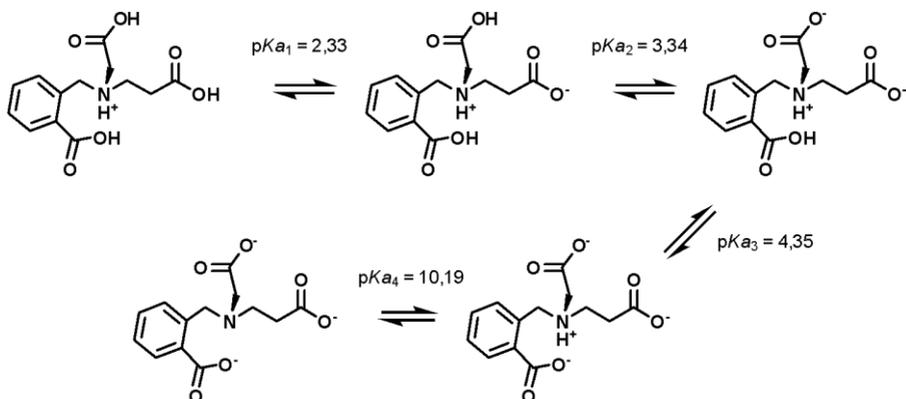


Figura 14. Curvas das titulações potenciométricas na razão molar 1:1 de L:M ( $M = Co^{2+}, Ni^{2+}, Cu^{2+}$  e  $Zn^{2+}$ ) em função de KOH adicionado. a = mols de base adicionado/mols de ligante presente.

Tabela 4. Logaritmo das constantes de equilíbrio para o ligante H<sub>3</sub>comb a 25,0 °C e  $\mu = 0,100 \text{ mol L}^{-1}$  (KCl).

Equilíbrio	log K
$[\text{HL}^{2-}]/[\text{L}^{3-}][\text{H}^+]$	10,19
$[\text{H}_2\text{L}^-]/[\text{HL}^{2-}][\text{H}^+]$	4,35
$[\text{H}_3\text{L}]/[\text{H}_2\text{L}^-][\text{H}^+]$	3,34
$[\text{H}_4\text{L}^+]/[\text{H}_3\text{L}][\text{H}^+]$	2,33



Esquema 6. Proposta de equilíbrio e passos de protonação/desprotonação para cada reação envolvendo o ligante H<sub>3</sub>comb em água.

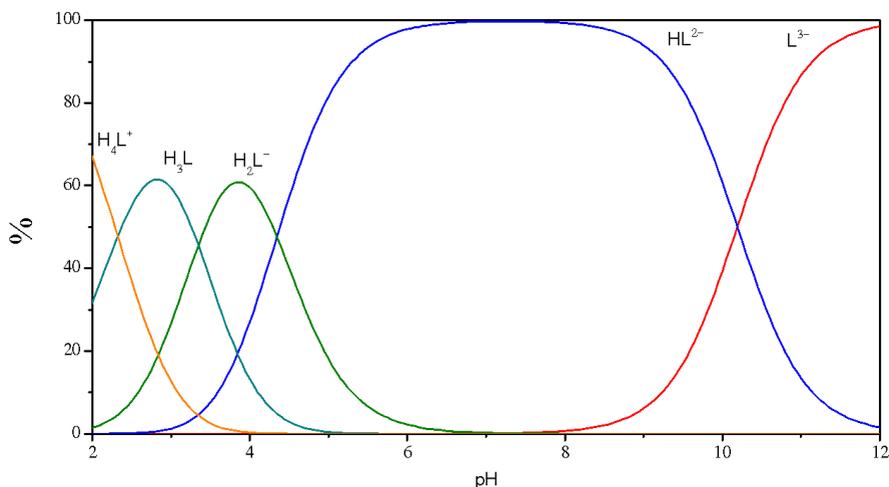


Figura 15. Curvas de distribuição de espécies para o ligante H<sub>3</sub>camb, onde H<sub>4</sub>L<sup>+</sup>, H<sub>3</sub>L, H<sub>2</sub>L<sup>-</sup>, HL<sup>2-</sup> e L<sup>3-</sup> são as espécies tetra-, tri-, di-, monoprotionada e completamente desprotonada, respectivamente, em função do pH a 25,00 °C e  $\mu = 0,100 \text{ molL}^{-1}$ .

#### 4.2.2 Sistema Zn(II) – H<sub>3</sub>camb

A curva de titulação do ligante H<sub>3</sub>camb na presença equimolar de íons Zn<sup>2+</sup> é apresentada na Figura 14. A primeira região tamponada mostra o consumo de quatro equivalentes de base, indicando o deslocamento do próton amínico pelo íon metálico. Foram calculadas as constantes de formação para as espécies ML de cada íon metálico. Os valores aparecem na Tabela 5. Como mostra a distribuição de espécies (Figura 16) esta é a única espécie envolvendo ligante e metal. Em valores de pH acima de 8 o metal zinco(II) hidroliza e os produtos da hidrólise são as espécies majoritárias.

Tabela 5. Logaritmo das constantes de formação dos complexos com o ligante H<sub>3</sub>camb com diferentes íons de metais de transição a 25,0 °C e  $\mu = 0,100 \text{ molL}^{-1}$  (KCl) sob atmosfera inerte de argônio.

M	log Q	
	$[\text{ML}^-]/[\text{M}^{2+}][\text{L}^{3-}]$	$[\text{M}(\text{OH})\text{L}^{2-}][\text{H}^+]/[\text{ML}^-]$
Co <sup>2+</sup>	7.40	-
Ni <sup>2+</sup>	9.42	-
Cu <sup>2+</sup>	12.94	-10.68
Zn <sup>2+</sup>	8.44	-

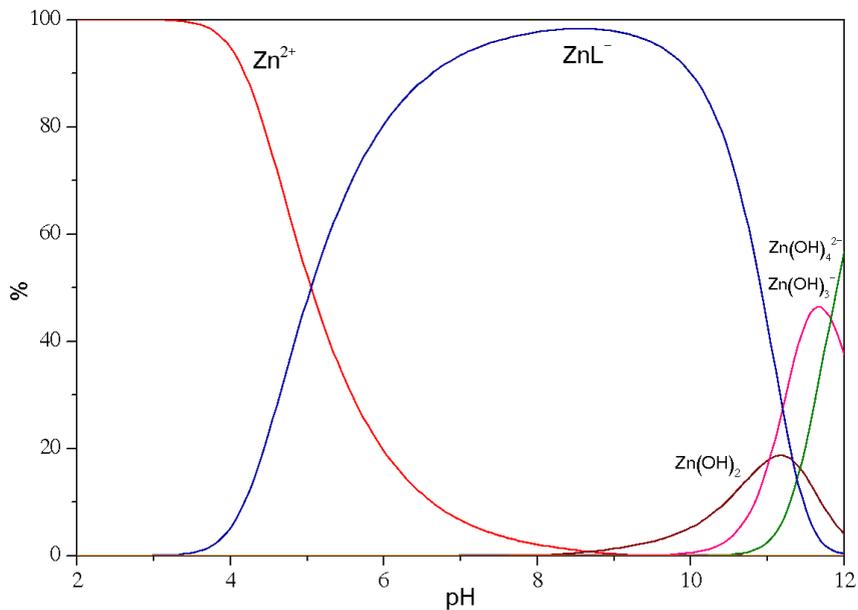


Figura 16. Curvas de distribuição de espécies em função do pH a 25,00 °C e  $\mu = 0,100 \text{ molL}^{-1}$  para Zn(II)-H<sub>3</sub>comb, onde  $ZnL^-$  é o complexo ML e  $Zn^{2+}$  é o íon metálico livre não hidrolisado.  $Zn(OH)_2$ ,  $Zn(OH)_3^-$ ,  $Zn(OH)_4^{2-}$  são os produtos de hidrólise do íon metálico.

### 4.2.3 Sistema Cu(II) – H<sub>3</sub>cab

A curva de titulação do ligante na presença de íons Cu<sup>2+</sup> apresenta região tamponada em valores mais baixos de pH em relação aos outros metais. Isto resulta em uma constante de estabilidade maior para a formação do complexo ML (Tabela 5). Também é observada a formação do complexo hidróxido pela desprotonação de uma água coordenada ao íon metálico, evidenciando que, para este sistema, a interação mais forte ML previne a hidrólise do metal. O complexo ML é a espécie majoritária formada na faixa de pH de 3,2 a 11,0. A espécie hidróxida do complexo predomina em pH acima de 11,0, atingindo o máximo em pH 11,7.

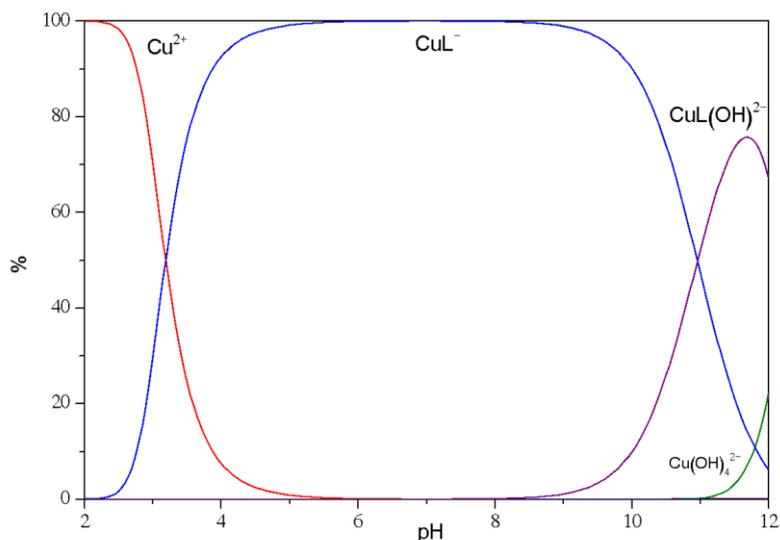


Figura 17. Curva de distribuição de espécies em função do pH a 25.00 °C e  $\mu = 0,100 \text{ molL}^{-1}$  para o sistema Cu(II)-H<sub>3</sub>cab, onde CuL<sup>-</sup> é o complexo ML, Cu<sup>2+</sup> é o íon metálico aquoso livre não hidrolisado e CuL(OH)<sup>2-</sup> é o complexo hidróxido formado pela desprotonação de uma molécula de água coordenada. Cu(OH)<sub>4</sub><sup>2-</sup> é o produto de hidrólise do íon metálico

#### 4.2.4 Sistema Ni(II) – H<sub>3</sub>comb

Tanto a curva de titulação (Figura 14) como a de distribuição de espécies (Figura 18) do ligante na presença de níquel(II) são similares às do sistema zinco(II)-H<sub>3</sub>comb. Exceto a constante de estabilidade que é aproximadamente 10 vezes maior. E o único produto da hidrólise do metal é a espécie Ni(OH)<sub>3</sub><sup>-</sup>. A espécie ML é a principal predominando na faixa de pH de 5,4 a 11,6.

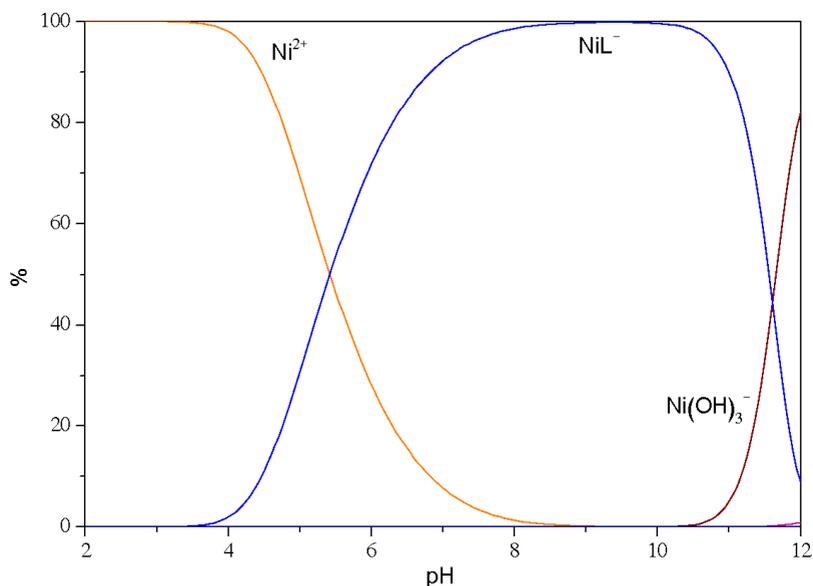


Figura 18. Curvas de distribuição de espécies em função do pH a 25,00 °C e  $\mu = 0,100 \text{ molL}^{-1}$  para o sistema Ni(II)-H<sub>3</sub>comb, onde NiL<sup>-</sup> é o complexo ML, Ni<sup>2+</sup> é o íon metálico aquoso livre não hidrolisado. Ni(OH)<sub>3</sub><sup>-</sup> é o produto de hidrólise do íon metálico.

#### 4.2.5 Sistema Co(II) – H<sub>3</sub>camp

A curva de titulação do ligante com Co<sup>2+</sup> (Figura 14) apresenta a primeira região tamponada em uma ampla faixa de pH de 2,9 a 6,3. Isto resulta em um valor baixo para a constante de estabilidade calculada, comparada aos outros metais estudados. A espécie ML é a única envolvendo o ligante e o íon metálico já que, acima do pH 9,0, as espécies majoritárias são os produtos da hidrólise do metal (Figura 19).

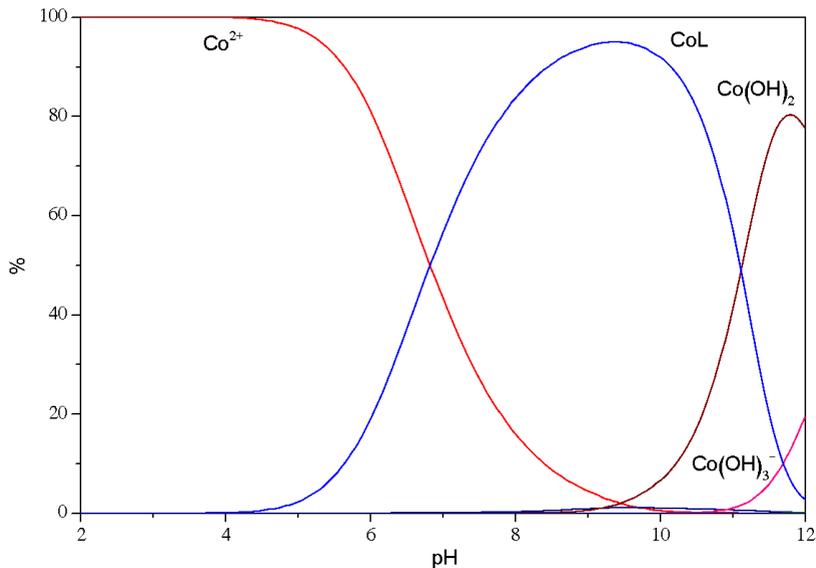


Figura 19. Curvas de distribuição de espécies em função do pH a 25,00 °C e  $\mu = 0,100 \text{ molL}^{-1}$  para o sistema Co(II)-H<sub>3</sub>camp, onde CoL<sup>-</sup> é o complexo ML, Co<sup>2+</sup> é o íon metálico aquoso livre não hidrolisado. Co(OH)<sup>3-</sup> e Co(OH)<sub>2</sub> são produtos da hidrólise do íon metálico.

#### 4.2.6 Ligante H<sub>5</sub>ccdp

A Figura 19 apresenta as curvas de titulação do ligante H<sub>5</sub>ccdp na ausência e presença de metais de transição (Co(II), Ni(II), Cu(II) e Zn(II)) na razão molar 1:1 de L:M. Devido à baixa solubilidade do ligante em meio ácido, as titulações foram realizadas de maneira reversa. Na curva do ligante são observadas três regiões tamponadas, duas na faixa de pH de 7 a 10 envolvendo o consumo de dois equivalentes de ácido atribuídas ao equilíbrio envolvendo dois grupo amino terciários presentes no ligante. Após o ponto de inflexão na faixa de pH de 4,5 a 3,5 observa-se uma região tamponada envolvendo o consumo de um equivalente de ácido atribuído ao equilíbrio correspondente ao grupo benzílico. Após essa região ocorre a precipitação do ligante devido à diminuição da solubilidade com a protonação dos grupos ácidos carboxílicos. A Tabela 6 mostra os valores das constantes de estabilidade calculadas para os equilíbrios propostos no Esquema 7 envolvendo dois grupos amino e um grupo ácido do ligante H<sub>5</sub>ccdp. Em virtude da baixa solubilidade do ligante em meio ácido, não foi possível determinar os valores das constantes para os equilíbrios envolvendo três hidrogênios ácidos nas condições em que foram realizadas as titulações. Na Figura 21 são apresentadas as curvas de distribuição de espécies calculadas a partir dos valores das constantes. Na faixa ácida de pH de 2,0 a 3,3 e de 3,3 a 7,5 predominam as espécies H<sub>3</sub>L<sup>-</sup> e H<sub>2</sub>L<sup>2-</sup>, respectivamente. Na faixa de 7,5 a 9,9 prevalece a espécie monoprotonada HL<sup>3-</sup> e para valores de pH acima de 9,9 a espécie completamente desprotonada L<sup>4-</sup>.

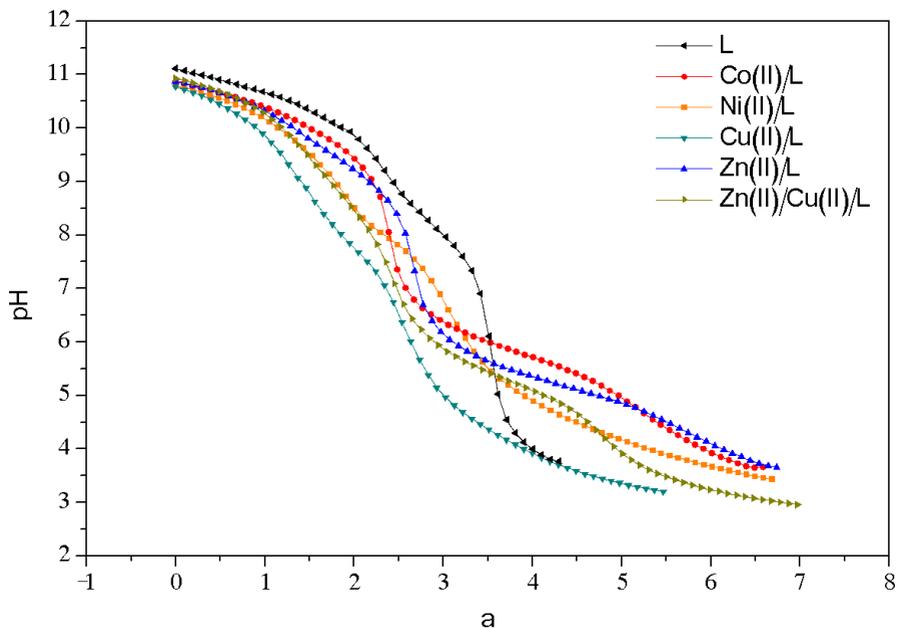
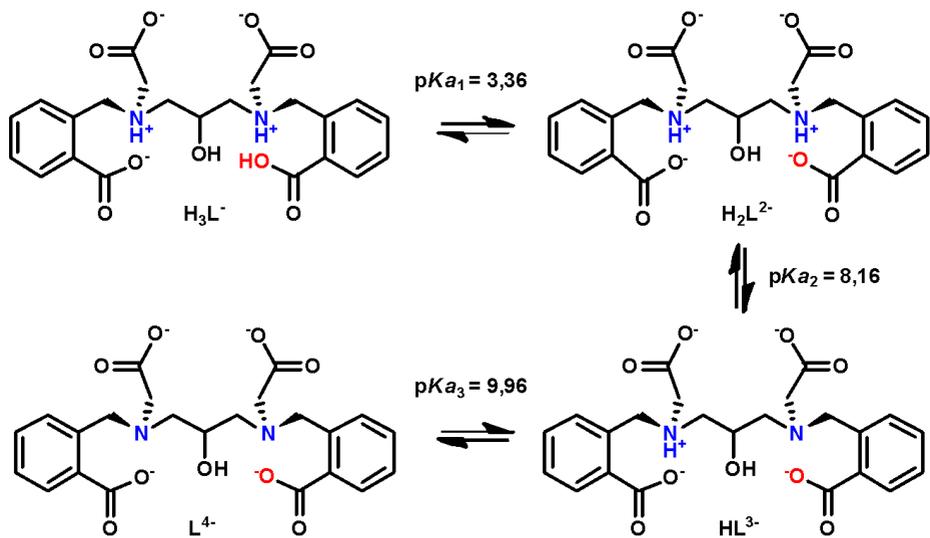


Figura 20. Curvas das titulações potenciométricas na razão molar 1:1 de L:M (L =  $\text{ccdp}^{5-}$  e M =  $\text{Co}^{2+}$ ,  $\text{Ni}^{2+}$ ,  $\text{Cu}^{2+}$  e  $\text{Zn}^{2+}$ ) em função de HCl adicionado. a = mols de ácido adicionado/mols de ligante presente.

Tabela 6. Logarítmo das constantes de equilíbrio do ligante  $\text{H}_5\text{ccdp}$  a  $25,0^\circ$  e  $\mu = 0,100 \text{ mol L}^{-1}$  (KCl).

Equilíbrio	log K
$[\text{HL}^{3-}]/[\text{L}^{4-}][\text{H}^+]$	9,96
$[\text{H}_2\text{L}^{2-}]/[\text{HL}^{3-}][\text{H}^+]$	8,16
$[\text{H}_3\text{L}^-]/[\text{H}_2\text{L}^{2-}][\text{H}^+]$	3,96



Esquema 7. Proposta de equilíbrio e passos de protonação/desprotonação para cada reação envolvendo o ligante  $H_5ccdp$  em água.

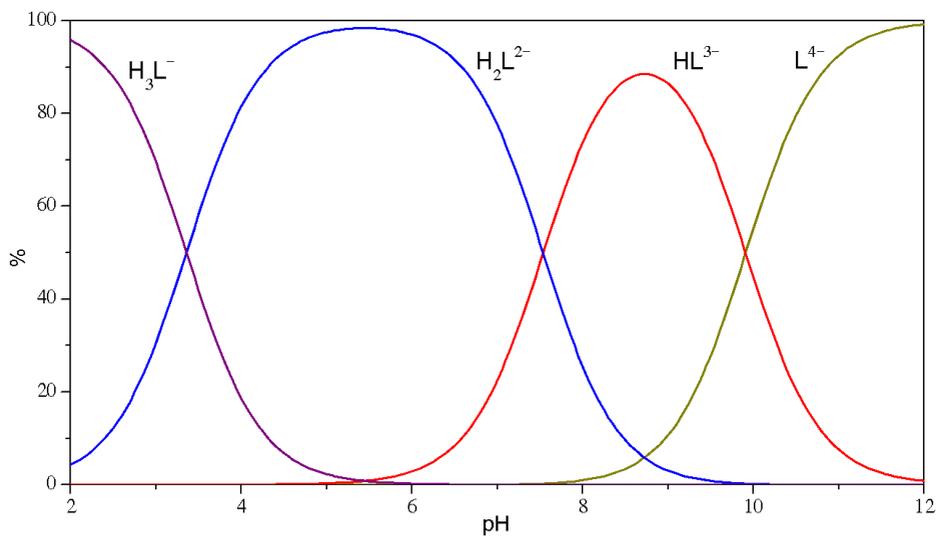


Figura 21. Curvas de distribuição de espécies para o ligante  $H_5ccdp$ , onde  $H_3L^-$ ,  $H_2L^{2-}$ ,  $HL^{3-}$ , e  $L^{4-}$  são as espécies tri-, di-, monoprotionada e completamente desprotonada, respectivamente, em função do pH a 25.00 °C e  $\mu = 0,100 \text{ molL}^{-1}$ .

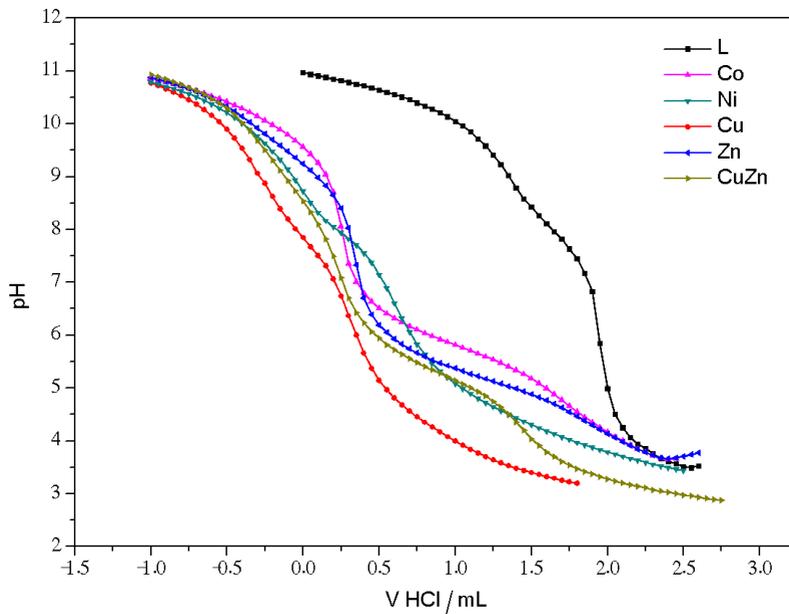


Figura 22. Curvas das titulações potenciométricas na razão molar 1:2 de L:M (L =  $\text{ccdp}^{5-}$  e M =  $\text{Co}^{2+}$ ,  $\text{Ni}^{2+}$ ,  $\text{Cu}^{2+}$  e  $\text{Zn}^{2+}$ ) em função de HCl adicionado.

Tabela 7. Logaritmo das constantes de formação dos complexos com o ligante H<sub>5</sub>ccdp com diferentes íons de metais de transição a 25.0 °C e  $\mu = 0,100 \text{ molL}^{-1}$  (KCl) sob atmosfera inerte de argônio.

<b>log Q</b>	<b>Co<sup>2+</sup></b>	<b>Ni<sup>2+</sup></b>	<b>Cu<sup>2+</sup></b>	<b>Zn<sup>2+</sup></b>	<b>ZnCu</b>
$[\text{ML}^{2-}]/[\text{M}^{2+}][\text{L}^{4-}]$	25.32	31.59	29.91	29.77	
$[\text{MHL}^-]/[\text{ML}^{2-}][\text{H}^+]$	5.99	4.92	5.64	6.28	
$[\text{MH}_2\text{L}]/[\text{MHL}^-][\text{H}^+]$	4.91	4.14	3.17	4.71	
$[\text{MH}_3\text{L}^+]/[\text{MH}_2\text{L}][\text{H}^+]$	3.78	3.79	2.08	4.03	
$[\text{MLH}_1\text{L}^{3-}][\text{H}^+]/[\text{ML}^{2-}]$	-9.97	-9.64	-9.52	-9.43	
$[\text{M}_2\text{L}]/[\text{ML}^{2-}][\text{M}^{2+}]$	2.15	3.75	5.90	3.87	1.45
$[\text{M}_2\text{LH}_1^-][\text{H}^+]/[\text{M}_2\text{L}]$	-4.30	-6.34	-4.66	-4.82	-3.02
$[\text{M}_2(\text{OH})\text{LH}_1\text{L}^{2-}][\text{H}^+]/[\text{M}_2\text{L}^-]$	-8.34	-8.00	-7.47	-8.65	-7.92
$[\text{M}_2(\text{OH})_2\text{LH}_1\text{L}^{3-}][\text{H}^+]/[\text{L}(\text{OH})_2\text{M}_2^{2-}]$	-11.15	-10.43	-10.35	-11.08	-11.55

#### 4.2.7 Sistema Co(II) – H<sub>5</sub>ccdp

A Figura 23 apresenta as curvas obtidas na titulação do ligante ccdp<sup>5-</sup> na ausência e na presença de íons Co(II) nas razões molares 1:1 e 1:2 de L:M. Da curva de titulação na razão 1:1 L:M observa-se o deslocamento causado pela influência do íon metálico com relação à titulação do ligante livre. A partir dos valores obtidos experimentalmente, foi possível calcular os valores das constantes de interação entre o ligante ccdp<sup>5-</sup> e o íon metálico Co(II) através da modelagem das espécies presentes. As espécies que resultaram na melhor coerência entre os dados experimentais e calculados, e o valor das constantes para os equilíbrios propostos, são apresentados na Tabela 7. As espécies são: ML<sup>2-</sup> e respectivas protonadas, MHL<sup>-</sup>, MH<sub>2</sub>L e MH<sub>3</sub>L<sup>+</sup>. E a espécie MLH<sub>1</sub><sup>-3-</sup> é atribuída ao complexo com o grupo alcóico desprotonado. Após a determinação das espécies envolvidas nos equilíbrios entre L:M na razão 1:1, foi realizada a titulação com as concentrações de L:M na razão 1:2 com o objetivo de determinar as constantes de formação das espécies dinucleares. A partir dos dados experimentais e das constantes calculadas para o sistema mononuclear, foi possível modelar as espécies envolvidas e calcular o valor das constantes de estabilidade das espécies binucleares também apresentadas na Tabela 7: M<sub>2</sub>L, M<sub>2</sub>LH<sub>1</sub><sup>-1-</sup>, M<sub>2</sub>(OH)LH<sub>1</sub><sup>-2-</sup> e M<sub>2</sub>(OH)<sub>2</sub>LH<sub>1</sub><sup>-3-</sup>, referentes às espécies dinuclear, dinuclear com ponte alcóxida, dinuclear hidróxida e dinuclear diidróxida, respectivamente. Na Figura 24 é apresentado o diagrama de distribuição das espécies em função do pH, calculado a partir dos valores das constantes de estabilidade. Observa-se na faixa ácida (pH 2,0 a 6,8) a presença das espécies mononucleares e suas respectivas protonações/desprotonações (CoH<sub>3</sub>L<sup>+</sup>, CoH<sub>2</sub>L, CoHL<sup>-</sup> e CoL<sup>2-</sup>), na faixa de 6,8 a 8,3 a formação da espécie dinuclear com ponte alcóxida Co<sub>2</sub>LH<sub>1</sub><sup>-1-</sup>, entre 8,3 e 11,1 a predominância da espécie dinuclear hidróxida Co<sub>2</sub>(OH)LH<sub>1</sub><sup>-3-</sup> e para valores de pH acima de 11,1 a formação da espécie dinuclear diidróxida Co<sub>2</sub>(OH)<sub>2</sub>LH<sub>1</sub><sup>-3-</sup>.

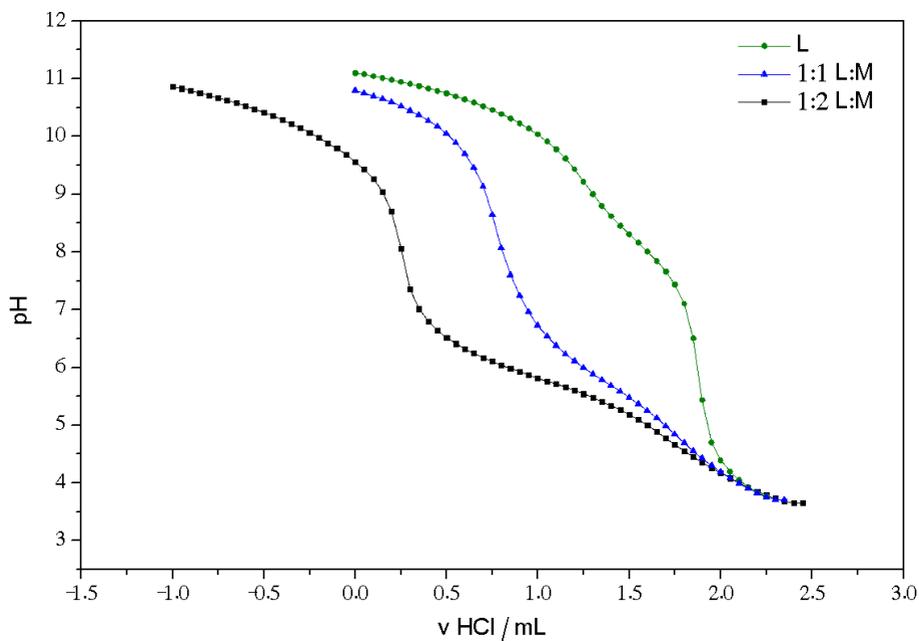


Figura 23. Curvas das titulações potenciométricas do ligante  $\text{ccdp}^{5-}$  na ausência e na presença do metal  $\text{Co(II)}$  nas razões molares 1:1 e 1:2 de L:M em função de HCl a  $0,01 \text{ molL}^{-1}$  adicionado.

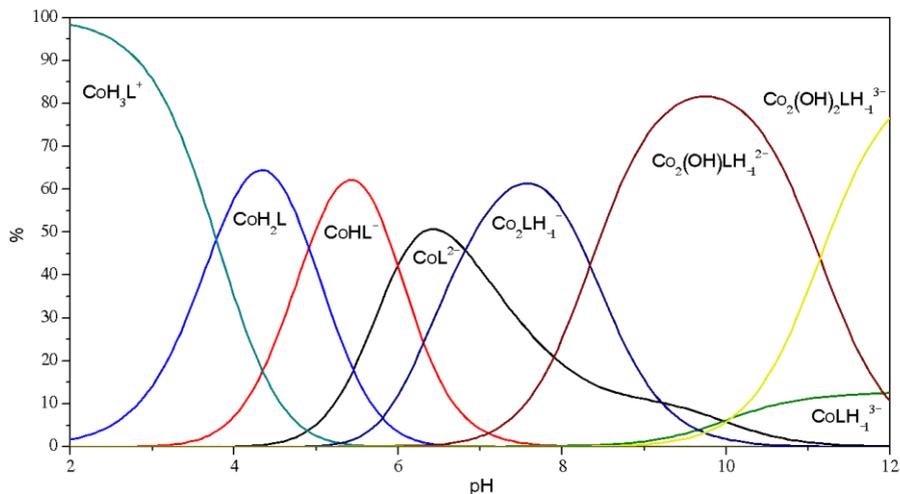


Figura 24. Diagrama de distribuição de espécies em função do pH a 25.00 °C e  $\mu = 0,100 \text{ molL}^{-1}$  para o sistema Co(II)-H<sub>5</sub>ccdp.

#### 4.2.8 Sistema Ni(II) – H<sub>5</sub>ccdp

As curvas das titulações realizadas com o ligante H<sub>5</sub>ccdp na presença de íons Ni(II) nas razões molares 1:1 e 1:2 de L:M são apresentadas na Figura 25. Da mesma maneira que para o sistema Co(II)-H<sub>5</sub>ccdp, a partir dos dados coletados da titulação na razão 1:1 L:M, foram determinadas as espécies mononucleares. E com os dados da titulação na razão 1:2 L:M calcularam-se as constantes de estabilidade das espécies dinucleares com o íon níquel(II). A intensa inflexão observada na curva da titulação na razão 1:1 resultou em um valor cerca de 10<sup>6</sup> vezes maior para a constante de formação do complexo ML em relação ao complexo ML com o íon cobalto(II), como mostram os valores apresentados na Tabela 7. A partir dos valores obtidos no cálculo das constantes foi

possível calcular o diagrama de distribuição das espécies em função do pH, apresentado na Figura 26. Destacam-se as espécies ML na faixa de pH de 4,9 a 7,6,  $M_2(OH)LH_1^{2-}$  de 8,0 a 10,4 e  $M_2(OH)_2LH_1^{3-}$  em valores acima de pH 10,4.

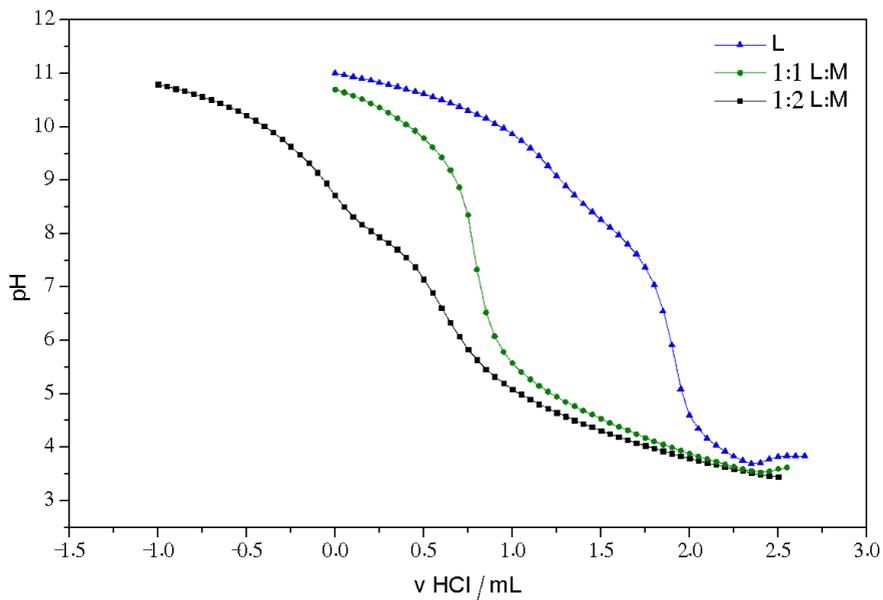


Figura 25. Curvas das titulações potenciométricas do ligante  $H_5ccdp$  na ausência e na presença do metal  $Ni(II)$  nas razões molares 1:1 e 1:2 de L:M em função de HCl adicionado.

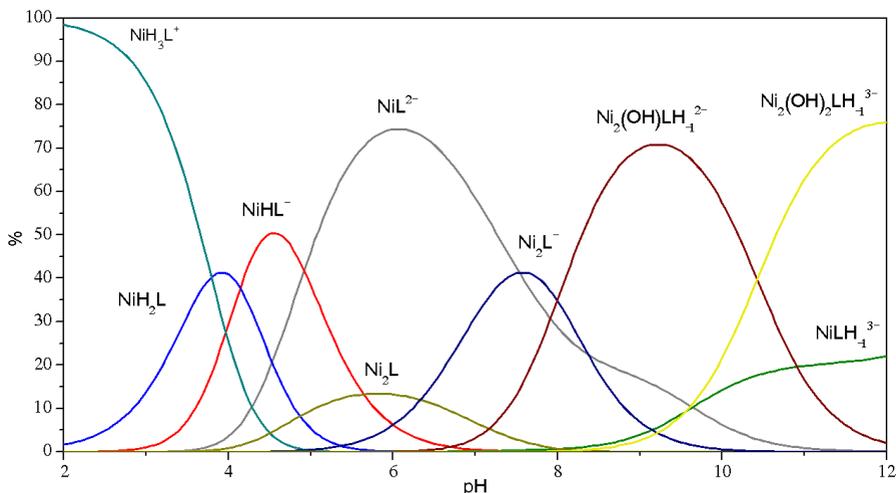


Figura 26. Diagrama de distribuição de espécies em função do pH a 25,00 °C e  $\mu = 0,100 \text{ mol L}^{-1}$  para o sistema Ni(II)-H<sub>5</sub>ccdp.

#### 4.2.9 Sistema Cu(II) – H<sub>5</sub>ccdp

Na Figura 27 são apresentadas as curvas de titulação do ligante H<sub>5</sub>ccdp na presença de íons cobre(II) nas razões molares 1:1 e 1:2 de L:M. Observa-se que, diferente dos sistemas com cobalto e níquel que, assim como o ligante livre, precipitam em pH próximo a 3,5, nas titulações na presença de cobre(II) não ocorre precipitação. Dos dados experimentais foram calculadas as constantes de estabilidade das espécies propostas apresentadas na Tabela 7. Enquanto a constante de formação do complexo mononuclear ML com cobre(II) é cerca de 100 vezes menor que do complexo ML com níquel(II), a constante de formação do complexo M<sub>2</sub>L é aproximadamente 100 vezes maior para o complexo de cobre(II) em relação ao mesmo complexo com níquel(II). Estes resultados evidenciam

o sinergismo da flexibilidade de coordenação do ligante  $\text{ccdp}^{5-}$  com a flexibilidade geométrica do íon cobre(II), expressa no maior valor das constantes calculadas entre os sistemas estudados. O diagrama de distribuição de espécies em função do pH, apresentado na Figura 28 confirma a predominância das espécies dinucleares com a espécie  $\text{Cu}_2\text{LH}_2$  referente ao complexo dinuclear com ponte alcóxida sendo majoritária na faixa de pH de 4,7 a 7,5, o complexo hidróxido  $\text{Cu}_2(\text{OH})\text{LH}_2$  de 7,5 a 10,3 e a espécie dihidróxida  $\text{Cu}_2(\text{OH})_2\text{LH}_2$  em valores de pH acima de 10,3.

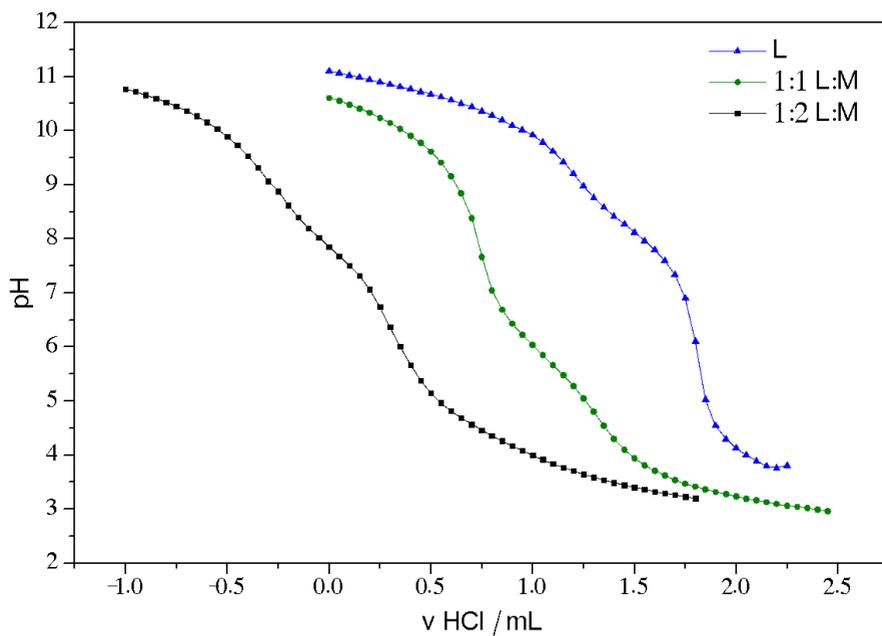


Figura 27. Curvas das titulações potenciométricas do ligante  $\text{H5ccdp}$  na ausência e na presença do metal  $\text{Cu(II)}$  nas razões molares 1:1 e 1:2 de L:M em função de  $\text{HCl}$  adicionado.

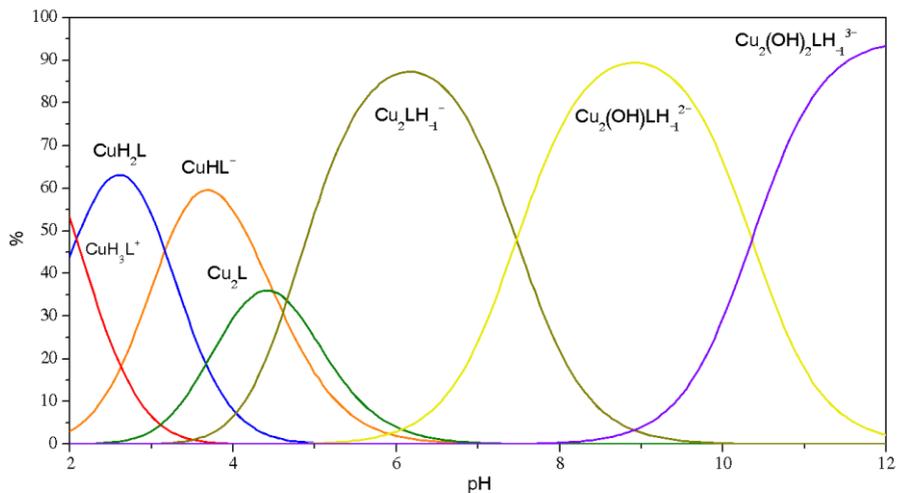


Figura 28. Diagrama de distribuição de espécies em função do pH a 25.00 °C e  $\mu = 0,100 \text{ molL}^{-1}$  para o sistema Cu(II)-H<sub>5</sub>ccdp.

#### 4.2.10 Sistema Zn(II) – H<sub>5</sub>ccdp

As curvas de titulação do ligante H<sub>5</sub>ccdp na ausência e presença de íons zinco(II) nas razões molares 1:1 e 1:2 L:M são apresentadas na Figura 29 e evidenciam a formação dos complexos pela mudança de perfil da curva do ligante com a adição do metal. Pelos valores das constantes calculados, observa-se que a constante de formação do complexo ML com zinco(II) é da mesma ordem que o complexo correspondente de cobre(II), enquanto que a constante de formação para o complexo M<sub>2</sub>L de zinco(II) é cerca de 100 vezes menor que a mesma espécie com íons cobre(II). O diagrama de distribuição de espécies em função do pH (Figura 30) revela a presença das espécies mononucleares, sendo tri-, di- e monoprotonadas (ZnH<sub>3</sub>L<sup>+</sup>, ZnH<sub>2</sub>L e ZnHL<sup>-</sup>) na faixa de pH de 2,0 a 5,9

e as espécies dinucleares com ponte alcóxida, hidróxida e diidróxida ( $Zn_2LH^{-1}$ ,  $Zn_2(OH)LH^{-2}$  e  $Zn_2(OH)_2LH^{-3}$ ) atingindo máxima concentração nos pHs 7,4, 9,8 e 11,6, respectivamente.

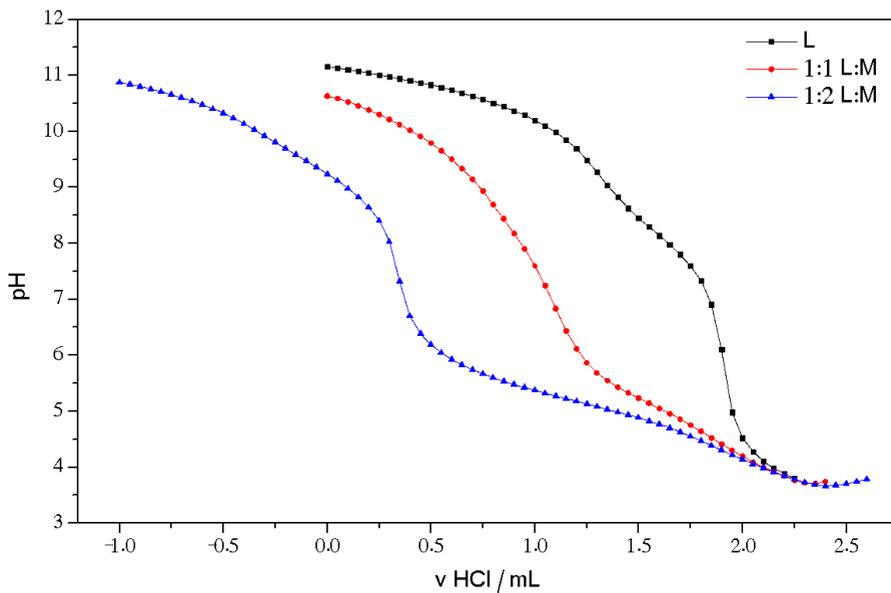


Figura 29. Curvas das titulações potenciométricas do ligante H5ccdp na ausência e na presença do metal Zn(II) nas razões molares 1:1 e 1:2 de L:M em função de HCl adicionado.

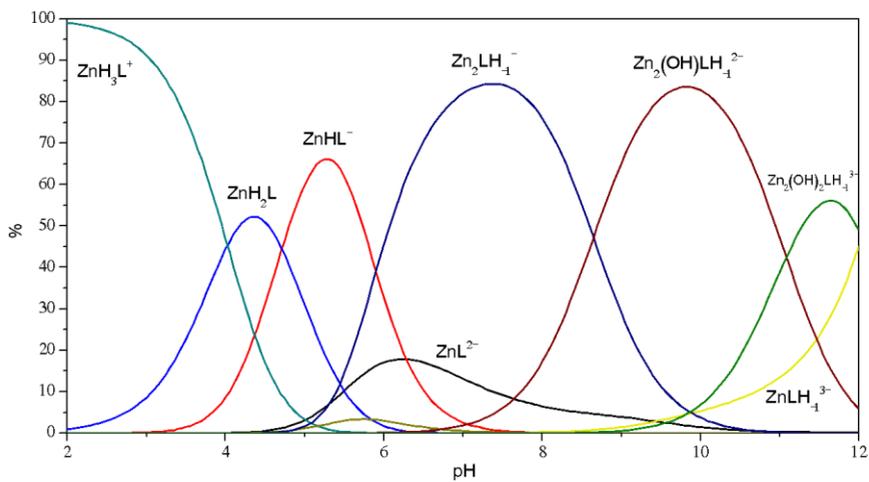


Figura 30. Diagrama de distribuição de espécies em função do pH a 25.00 °C e  $\mu = 0,100 \text{ molL}^{-1}$  para o sistema Zn(II)-H<sub>3</sub>ccdp.

#### 4.2.11 Sistema Cu(II)Zn(II) – H<sub>5</sub>ccdp.

A fim de investigar a formação e o equilíbrio das espécies heterodinucleares do ligante H<sub>5</sub>ccdp em solução aquosa, foram realizadas titulações potenciométricas na presença equimolar de ligante, íons cobre(II) e zinco(II). As curvas obtidas na titulação aparecem na Figura 31, e mostram a curva da titulação heterodinuclear entre as curvas das titulações dos sistemas Cu(II)-H<sub>5</sub>ccdp e Zn(II)-H<sub>5</sub>ccdp na razão molar 1:2 L:M. A partir dos dados obtidos experimentalmente, foram calculadas as constantes de estabilidade das espécies propostas, apresentadas na Tabela 7. A constante de formação calculada da espécie heterodinuclear M<sub>2</sub>L revela um valor cerca de 100 vezes menor que a espécie M<sub>2</sub>L com íon zinco(II) e 10000 vezes menor do que a espécie com íon cobre(II) (p. 47). Entretanto, o valor da constante de dissociação da espécie heterodinuclear hidróxida M<sub>2</sub>(OH)<sub>2</sub>LH<sub>1</sub><sup>3-</sup> foi o maior observado na série de titulações realizadas. Este resultado revela que na formação do complexo heterodinuclear o sinergismo entre os centros metálicos favorece a formação da espécie hidróxida. A Figura 32 apresenta o diagrama de distribuição de espécies em função do pH calculado a partir dos valores das constantes de formação com destaque para as espécies heterodinucleares com ponte alcóxida CuZnLH<sub>1</sub><sup>-</sup> e hidróxida CnZn(OH)LH<sub>1</sub><sup>2-</sup> atingindo máxima concentração nos valores de pH 7,30 e 9,61, respectivamente.

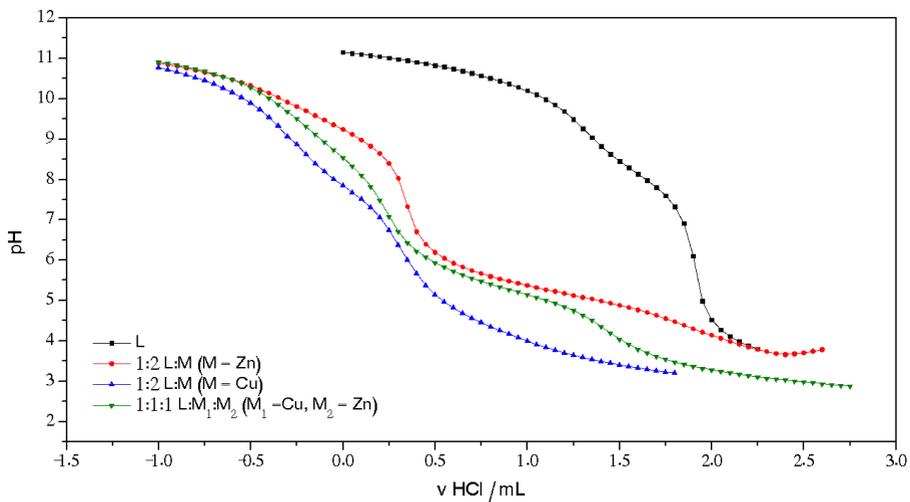


Figura 31. Curvas das titulações potenciométricas do ligante H<sub>5</sub>ccdp na ausência e na presença dos metais Cu(II) e Zn(II) nas razões molares 1:2 de L:M e para o sistema L/Cu(II)/Zn(II) na razão molar 1:1:1 em função de HCl adicionado.

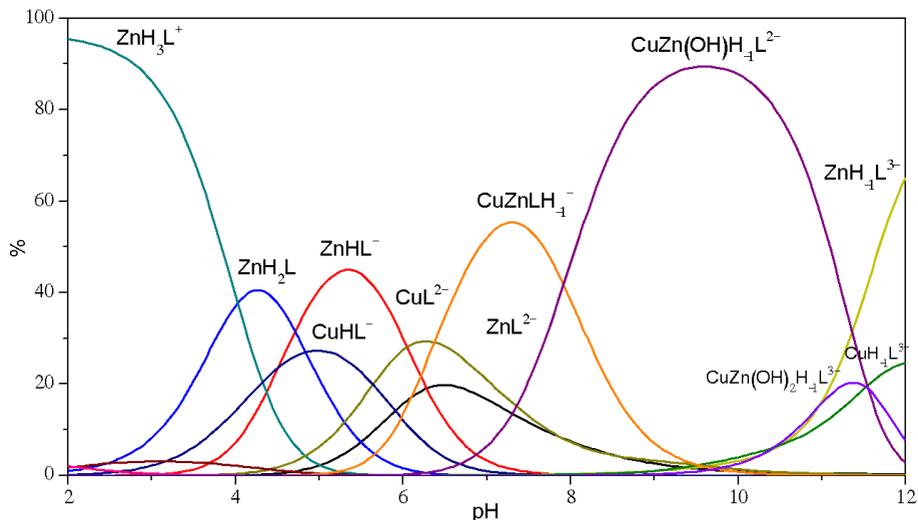
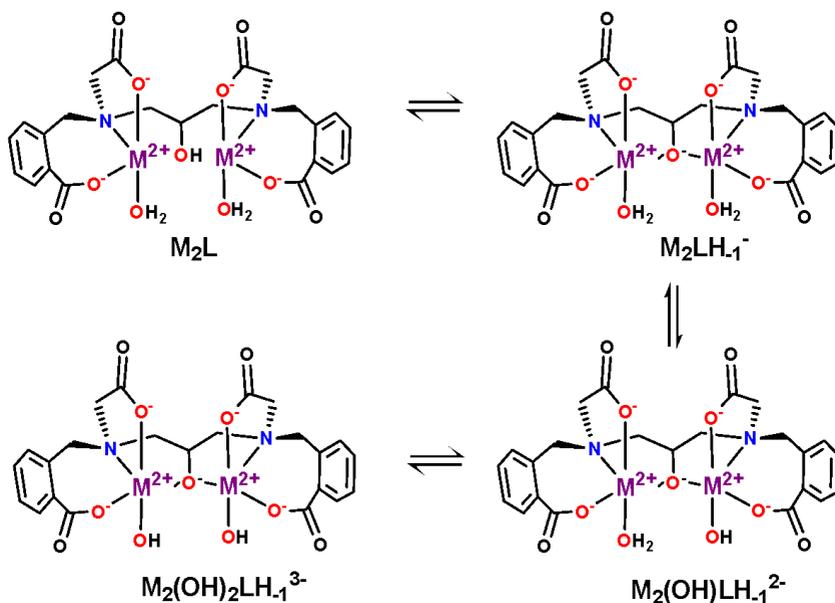


Figura 32. Diagrama de distribuição de espécies em função do pH a 25.00 °C e  $\mu = 0,100 \text{ molL}^{-1}$  para o sistema Cu(II)Zn(II)-H5ccdp.

Com base nos resultados cristalográficos e nas informações estruturais no estado sólido dos complexos dinucleares (3), (4), (5), heterodinuclear (6) e tetranuclear (7) com os ligantes H<sub>3</sub>camb e H<sub>5</sub>ccdp, e das titulações potenciométricas em solução aquosa apresentadas no Esquema 8, são propostas as reações de protonação/desprotonação envolvendo as espécies modeladas nos cálculos de equilíbrio. Dependendo da natureza dos íons, e de suas concentrações em função do pH, observa-se a formação das espécies de coordenação dinucleares M<sub>2</sub>L, dinuclear com ponte alcóxida M<sub>2</sub>LH<sub>-1</sub><sup>-</sup>, dinuclear hidróxida M<sub>2</sub>(OH)LH<sub>-1</sub><sup>2-</sup> e dinuclear diidróxida M<sub>2</sub>(OH)<sub>2</sub>LH<sub>-1</sub><sup>3-</sup>. Enquanto que no estado sólido é observada a formação de clusters tetranucleares Cu<sub>2</sub>Zn<sub>2</sub> e Cu<sub>4</sub> nas estruturas (6) e (7), respectivamente, essas espécies não foram detectadas em solução aquosa.



Esquema 8. Proposta de equilíbrio e passos de protonação/desprotonação para cada reação envolvendo o ligante H<sub>5</sub>ccdp nos sistemas dinucleares em soluções aquosas.

As informações a respeito das espécies presentes em solução e suas respectivas distribuições em função do pH obtidas nessa pesquisa, complementam os recentes resultados reportados na literatura[11] das interações dos complexos com moléculas de carboidratos de importância biológica. A elevada constante de estabilidade observada para a interação entre o complexo dinuclear de Cu(II) com D-glicose e o ligante H<sub>5</sub>ccdp em solução aquosa ilustrada na Figura 33, determinada via espectrometria no UV-vis[11] concorda com o resultado obtido no cálculo de distribuição de espécies para o sistema Cu(II)-H<sub>5</sub>ccdp (Figura 28) em que a espécie

diidróxida  $\text{Cu}_2(\text{OH})_2\text{LH}_1$ <sup>3</sup> é a majoritária para valores de pH acima de 10,3. Destes resultados propõe-se que em solução a coordenação da molécula de açúcar para formação do complexo 1:1 ocorra pelo deslocamento dos dois hidróxidos lábeis coordenados aos centros de Cu(II). Como perspectivas futuras, novas titulações potenciométricas do sistema Cu(II)-H<sub>5</sub>ccd<sub>p</sub> na presença de carboidratos poderão contribuir para confirmar esta hipótese.

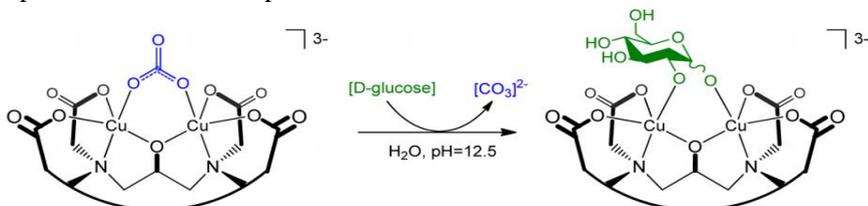


Figura 33. Proposta de modo de ligação entre o complexo de Cu(II) com o ligante ccd<sub>p</sub>5- e a molécula de glicose[11].

## 5 Conclusões

Reconhecendo as diversas funções desempenhadas por carboidratos em sistemas biológicos e a importância de entender seus modos de ligação, espera-se que os resultados desta pesquisa forneçam bases para o entendimento de atuação da enzima Xilose Isomerase, responsável pela isomerização reversível de hexoses a pentoses. Os resultados obtidos evidenciam a similaridade estrutural entre os complexos biomiméticos e a enzima natural e, aliados aos estudos de potenciometria e cristalográficos publicados sobre a enzima, visam contribuir na discussão a respeito dos mecanismos de atuação catalítica.

## 6 Referências

1. Lehninger, A.L., D.L. Nelson, and M.M. Cox, *Lehninger Principles of Biochemistry*. 2005: W. H. Freeman.

2. Lis, H. and N. Sharon, *Lectins: Carbohydrate-Specific Proteins That Mediate Cellular Recognition*. Chemical Reviews, 1998. **98**(2): p. 637-674.
3. Sears, P. and C.-H. Wong, *Carbohydrate Mimetics: A New Strategy for Tackling the Problem of Carbohydrate-Mediated Biological Recognition*. Angewandte Chemie International Edition, 1999. **38**(16): p. 2300-2324.
4. Wong, C.-H., *Mimics of Complex Carbohydrates Recognized by Receptors*. Accounts of Chemical Research, 1999. **32**(4): p. 376-385.
5. Striegler, S. and M. Dittel, *A Sugar Discriminating Binuclear Copper(II) Complex*. Journal of the American Chemical Society, 2003. **125**(38): p. 11518-11524.
6. Norkus, E., et al., *Cu(II) complex formation with xylitol in alkaline solutions*. Carbohydrate Research, 2004. **339**(3): p. 599-605.
7. Kato, M., T. Tanase, and M. Mikuriya, *Dinuclear Copper(II) Complexes with [4]<sup>+</sup> Cores and Their Reactions with Sugar Phosphate Esters: A Substrate Binding Model of Fructose-1,6-bisphosphatase*. Inorganic Chemistry, 2006. **45**(7): p. 2925-2941.
8. Halpern, J. and K.N. Raymond, *At the interface of inorganic chemistry and biology*. Proceedings of the National Academy of Sciences, 2003. **100**(7): p. 3562.
9. Gyurcsik, B. and L. Nagy, *Carbohydrates as ligands: coordination equilibria and structure of the metal complexes*. Coordination Chemistry Reviews, 2000. **203**(1): p. 81-149.
10. Kaiwar, S.P., M.S.S. Raghavan, and C.P. Rao, *Transition-metal saccharide chemistry and biology: synthesis, characterisation, redox behaviour, biointeraction and data correlations of*

- dinuclear chromium(III) complexes*. Journal of the Chemical Society, Dalton Transactions, 1995(10): p. 1569-1576.
11. Stewart, C.D., et al., *Synthesis, Characterization, and Spectroscopic Investigation of New Iron(III) and Copper(II) Complexes of a Carboxylate Rich Ligand and Their Interaction with Carbohydrates in Aqueous Solution*. Inorganic Chemistry, 2014. **53**(20): p. 10974-10988.
  12. Bera, M., et al., *New Dinuclear Cobalt(II) and Zinc(II) Complexes of a Carboxylate-Rich Dinucleating Ligand: Synthesis, Structure, Spectroscopic Characterization, and Their Interactions with Sugars*. Inorganic Chemistry, 2012. **51**(22): p. 12093-12101.
  13. Kumaran, D., et al., *Crystal structure of phosphatidylglycerophosphatase (PGPase), a putative membrane-bound lipid phosphatase, reveals a novel binuclear metal binding site and two "proton wires"*. Proteins: Structure, Function, and Bioinformatics, 2006. **64**(4): p. 851-862.
  14. Gultneh, Y., et al., *Synthesis, structure, and characterization of a phenolate-bridged dimanganese(II) complex of a dinucleating phenol ligand*. Inorganic Chemistry, 1992. **31**(17): p. 3607-3611.
  15. Katz, A.K., et al., *Locating active-site hydrogen atoms in d-xylose isomerase: Time-of-flight neutron diffraction*. Proceedings of the National Academy of Sciences, 2006. **103**(22): p. 8342-8347.
  16. Kovalevsky, A.Y., et al., *Metal Ion Roles and the Movement of Hydrogen during Reaction Catalyzed by D-Xylose Isomerase: A Joint X-Ray and Neutron Diffraction Study*. Structure, 2010. **18**(6): p. 688-699.
  17. Joy, R.A., et al., *Synthesis, crystal structure, magnetic and electrochemical studies of two copper complexes with*

- carboxylate rich dinucleating ligand*. *Inorganica Chimica Acta*, 2013. **394**(0): p. 220-228.
18. Patra, A., et al., *Synthesis, Structure, Spectroscopic Characterization, and Protein Binding Affinity of New Water-Soluble Hetero- and Homometallic Tetranuclear [CuII2ZnII2] and [CuII4] Clusters*. *Inorganic Chemistry*, 2013. **52**(6): p. 2880-2890.
  19. Spek, A.L., *Single-crystal structure validation with the program PLATON*. *Journal of Applied Crystallography*, 2003. **36**: p. 7-13.
  20. Dolomanov, O.V.B., L.J.; Gildea, R.J.; Howard, J.A.K.; Puschmann, H., *OLEX2: A complete structure solution, refinement and analysis program*. *J. Appl. Cryst.*, 2009. **42**: p. 339-341.
  21. Martell, A.E.M., R. J., *Determination and Use of Stability Constants*. 2nd Edition ed. 1992: VCH Publishers, Inc.
  22. ADDISON, A.W., et al., *Synthesis, structure, and spectroscopic properties of copper(II) compounds containing nitrogen–sulphur donor ligands; the crystal and molecular structure of aqua[1,7-bis(N-methylbenzimidazol-2-yl)-2,6-dithiaheptane]copper(II) perchlorate*. *Dalton Transactions*, 1984: p. 1349-1356.
  23. Adams, H., D. Bradshaw, and D.E. Fenton, *A new carbonate bridged tetranuclear zinc(ii) complex of an asymmetric tetrapodal compartmental ligand*. *Journal of the Chemical Society, Dalton Transactions*, 2001(23): p. 3407-3409.
  24. Curtiss, A.B.S., et al., *Synthesis and characterization of mono- and [small mu ]6-sulfato hexanuclear zinc complexes of a new symmetric dinucleating ligand*. *Dalton Transactions*, 2008(20): p. 2717-2724.
  25. Adams, H., D. Bradshaw, and D.E. Fenton, *Zinc(ii) complexes of tetrapodal ligands derived from tetra-substituted 1,n-*

- diaminoalcohols*. Journal of the Chemical Society, Dalton Transactions, 2002(6): p. 925-930.
26. Gupta, S., et al., *Effect of a pentadentate Schiff base on the helical supramolecular structures of ( $\mu$ -alkoxo)( $\mu$ -carboxylato)dicopper(II) complexes*. Polyhedron, 2005. **24**(15): p. 1922-1928.
  27. Weng, C.-H., et al., *Magnetostructural correlations and catecholase-like activities of  $\mu$ -alkoxo- $\mu$ -carboxylato double bridged dinuclear and tetranuclear copper(II) complexes*. Inorganica Chimica Acta, 2006. **359**(7): p. 2029-2040.
  28. Jabri, E., et al., *The crystal structure of urease from Klebsiella aerogenes*. Science, 1995. **268**(5213): p. 998-1004.
  29. Benini, S., et al., *A new proposal for urease mechanism based on the crystal structures of the native and inhibited enzyme from Bacillus pasteurii: why urea hydrolysis costs two nickels*. Structure, 1999. **7**(2): p. 205-216.
  30. Kim, M.H., et al., *The molecular structure and catalytic mechanism of a quorum-quenching N-acyl-L-homoserine lactone hydrolase*. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2005. **102**(49): p. 17606-17611.
  31. Cai, L., et al., *Synthesis and characterization of a constricted and rigid ligand system for five-coordinate binuclear complexes*. Inorganica Chimica Acta, 1997. **263**(1-2): p. 231-245.
  32. Moreno, R.G.M., et al., *DNA damage and 2'-deoxyguanosine oxidation induced by S(IV) autoxidation catalyzed by copper(II) tetraglycine complexes: Synergistic effect of a second metal ion*. Journal of Inorganic Biochemistry, 2007. **101**(5): p. 866-875.
  33. Bera, M., et al.,  *$\mu$ - $\eta^1$ : $\eta^1$ -N,N'-Imidazolidine-Bridged Dicopper(II/III) Complexes of a New Dinucleating  $\mu$ -Bis(tetradentate) Schiff Base Ligand: Synthesis, Structural*

- Characterization, <sup>1</sup>H NMR Spectroscopy, and Magnetic Coupling*. European Journal of Inorganic Chemistry, 2005. **2005**(12): p. 2526-2535.
34. J. Brudenell, S., et al., *Solution and solid state structures of binuclear zinc(II) complexes of bis(pentadentate) ligands derived from bis(1,4,7-triazacyclononane) macrocycles*. Journal of the Chemical Society, Dalton Transactions, 1999(9): p. 1475-1482.
  35. Ye, B.-H., et al., *Synthesis and Structural Characterization of Di- and Tetranuclear Zinc Complexes with Phenolate and Carboxylate Bridges. Correlations between <sup>13</sup>C NMR Chemical Shifts and Carboxylate Binding Modes*. Inorganic Chemistry, 2002. **41**(24): p. 6426-6431.
  36. Ohtsu, H., et al., *Synthesis and Characterization of Imidazolate-Bridged Dinuclear Complexes as Active Site Models of Cu,Zn-SOD*. Journal of the American Chemical Society, 2000. **122**(24): p. 5733-5741.
  37. Lai, T.-C., et al., *Structure and magnetic property of  $\mu$ -alkoxo- $\mu$ -6-methoxypurinate double bridged dinuclear copper(II) complex*. Journal of Molecular Structure, 2009. **935**(1-3): p. 97-101.
  38. Seppälä, P., et al., *Dinuclear alkoxo-bridged copper(II) coordination polymers: Syntheses, structural and magnetic properties*. Inorganica Chimica Acta, 2010. **363**(4): p. 755-762.
  1. Li, P., H. Sun, Z. Chen, Y. Li, and T. Zhu, *Construction of efficient xylose utilizing Pichia pastoris for industrial enzyme production*. Microbial Cell Factories, 2015. **14**(1): p. 22.

2. Vilela, L., V. de Araujo, R. Paredes, E. Bon, F. Torres, B. Neves, and E. Eleutherio, *Enhanced xylose fermentation and ethanol production by engineered Saccharomyces cerevisiae strain*. *AMB Express*, 2015. **5**(1): p. 16.
3. Kuypers, M., A.A. Winkler, J.P. van Dijken, and J.T. Pronk, *Minimal metabolic engineering of Saccharomyces cerevisiae for efficient anaerobic xylose fermentation: a proof of principle*. *FEMS Yeast Res*, 2004. **4**(6): p. 655-664.
4. Kato, M., T. Tanase, and M. Mikuriya, *Dinuclear Copper(II) Complexes with {Cu<sub>2</sub>(μ-hydroxo)bis(μ-carboxylato)}<sup>+</sup> Cores and Their Reactions with Sugar Phosphate Esters: A Substrate Binding Model of Fructose-1,6-bisphosphatase*. *Inorganic Chemistry*, 2006. **45**(7): p. 2925-2941.