



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA  
CENTRO DE CIÊNCIAS FÍSICAS E MATEMÁTICAS  
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

Daniele Cocco Durigon

Avaliação da influência de diferentes ligantes calcogenados nas propriedades físico-químicas,  
atividades catalíticas e biológicas de novos complexos de cobre(II) e ferro(III)

Florianópolis  
2023

Daniele Cocco Durigon

Avaliação da influência de diferentes ligantes calcogenados nas propriedades físico-químicas,  
atividades catalíticas e biológicas de novos complexos de cobre(II) e ferro(III)

Tese submetida ao Programa de Pós-Graduação em  
Química da Universidade Federal de Santa Catarina  
para a obtenção do título de Doutora em Química.

Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Rosely Aparecida Peralta, Dr<sup>a</sup>.  
Coorientador: Prof. Ademir Neves, Dr. *In memoriam*

Florianópolis

2023

Durigon, Daniele Cocco

Avaliação da influência de diferentes ligantes calcogenados nas propriedades físico-químicas, atividades catalíticas e biológicas de novos complexos de cobre(II) e ferro(III) / Daniele Cocco Durigon ; orientadora, Rosely Aparecida Peralta, coorientador, Ademir Neves, 2023.

293 p.

Tese (doutorado) - Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências Físicas e Matemáticas, Programa de Pós-Graduação em Química, Florianópolis, 2023.

Inclui referências.

1. Química. 2. bioinorgânica. 3. compostos miméticos. 4. catálise oxidativa. 5. hidrolases. I. Peralta, Rosely Aparecida. II. Neves, Ademir. III. Universidade Federal de Santa Catarina. Programa de Pós-Graduação em Química. IV. Título.

Daniele Cocco Durigon

**Título:** Avaliação da influência de diferentes ligantes calcogenados nas propriedades físico-químicas, atividades catalíticas e biológicas de novos complexos de cobre(II) e ferro(III)

O presente trabalho em nível de Doutorado foi avaliado e aprovado, em 17 de abril de 2023, pela banca examinadora composta pelos seguintes membros:

Prof<sup>a</sup>. Giselle Cerchiaro, Dr<sup>a</sup>.

Universidade Federal do ABC - UFABC

Prof. Fernando Roberto Xavier, Dr.

Universidade do Estado de Santa Catarina - UDESC

Prof<sup>a</sup>. Adriana Passarella Gerola, Dr<sup>a</sup>.

Universidade Federal de Santa Catarina - UFSC

Prof. Adolfo Horn Junior, Dr.

Universidade Federal de Santa Catarina - UFSC

Certificamos que esta é a versão original e final do trabalho de conclusão que foi julgado adequado para obtenção do título de Doutora em Química.

---

Prof. Giovanni Finoto Caramori, Dr.

Coordenador do Programa de Pós-Graduação em Química

---

Prof<sup>a</sup>. Rosely Aparecida Peralta, Dr<sup>a</sup>.

Orientadora

Florianópolis, 2023.

Dedico este trabalho aos meus pais, Romildo e Rosane,  
pelo apoio incondicional em todas minhas etapas acadêmicas.

## AGRADECIMENTOS

À minha família, meus pais Romildo e Rosane, e meu irmão Marcos, pelo apoio incondicional, por me impulsionarem sempre. Por entenderem e ampararem as doloridas ausências que a pós-graduação exige.

Ao Tiago, pelo companheirismo e paciência, e também pelas contribuições científicas e correções desse trabalho. Que consigamos seguir caminhando juntos em busca dos nossos objetivos.

À professora Dr<sup>a</sup>. Rosely Aparecida Peralta, pela orientação e pelas oportunidades. Por ter acreditado em mim, e pela confiança depositada para que este trabalho fosse executado. Por ter me dado liberdade e incentivo para fazer ciência.

Ao longo da vida acadêmica tive a sorte de encontrar pessoas que me motivaram e que foram fontes de inspiração para a profissional que quero me tornar. Dentre essas pessoas inspiradoras tive o privilégio de ter conhecido e ter sido aluna do professor Dr. Ademir Neves. O seu entusiasmo ao falar sobre a inorgânica fez com que eu me apaixonasse ainda mais pela química. Sou muito grata de ter tido a oportunidade de trabalhar e aprender com o prof. Ademir.

Aos professores membros dessa banca, as professoras Dr<sup>a</sup>. Giselle Cerchiaro e Dr<sup>a</sup>. Adriana Passarella Gerola e aos professores Dr. Fernando Roberto Xavier e Dr. Adolfo Horn Júnior pelo aceite em contribuir e avaliar este trabalho.

Quero ressaltar que esta tese ocorreu quase que integralmente durante a pandemia de COVID-19 e, sem dúvida alguma, este trabalho não teria sido possível sem pessoas dispostas a colaborações e a trabalhar mesmo com todas as inseguranças deste período. Por isso o meu agradecimento para estes profissionais é em dobro, tanto pelas análises quanto pela disposição em fazer ciência em tempos difíceis.

Ao professor Antonio Luiz Braga por sempre abrir as portas do seu laboratório para colaboração, com certeza esta parceria contribuiu muito para meu aprendizado principalmente na síntese orgânica de compostos calcogenados, muito obrigado. Um agradecimento em especial aos seus alunos e ex-alunos: Luana, Marcos Maragno, Marcos Sheide, Marcelo e Flávio.

Ao professor Dr. Adailton Bortoluzzi, pelas medidas de difração de raios X, bem como por toda ajuda e dicas ao longo deste tempo de UFSC.

Ao professor Ebbe Nordlander, da Universidade de Lund, pelo seu acolhimento em seu laboratório e pela sua orientação.

Ao professor Dr. Ronny Rocha Ribeiro, pelas análises experimentais e tratamento dos dados de RPE.

Ao professor Dr. Giordano Poneti e seu aluno de doutorado Anderson Guedes, pelos experimentos de medidas magnéticas e pelo tratamento dos dados.

À professora Dr<sup>a</sup>. Jane Mikcha e seu aluno de doutorado João Vitor de Oliveira, pelos testes antibacterianos.

Ao professor Dr. Alexandre Bella Cruz e sua aluna Catarina Bella Cruz, pelos testes antifúngicos.

À professora Dr<sup>a</sup>. Elene Pereira-Maia, pelos testes de citotoxicidade.

À Central de Análises do Departamento de Química da UFSC, em especial ao Dr. Nilton Cezar Pereira pelas análises de CHN e RPE e por sempre estar disposto a ajudar em tudo que estiver ao seu alcance.

Ao Labime, coordenado pelo professor Dr. Hernán Terenzi, pela parceria em trabalhos paralelos. Pela realização das análises de espectrometria de massas, em especial ao Me. Mauro Dartora, técnico responsável pelas análises em questão.

À Laura Duarte, aluna de iniciação científica, que me acompanhou, principalmente no início do doutorado, naquele momento em que nada do projeto estava dando certo, e ficávamos no laboratório até altas horas da noite fazendo coluna. Obrigada por toda ajuda experimental e motivacional.

Aos meus colegas de LABINC, a importância de se ter apoio e de trabalhar em grupo ficou muito evidente na pandemia. Obrigada pelo convívio diário, trocas de experiências tanto de laboratório quanto de vida, pelas reclamações, pelos cafezinhos, pelas cervejas ... enfim sou muito grata por ter tido a companhia de vocês: Bruna Gracioli, Vinícius, Rafaella, Edinara, Lutuima, Bruna Auras, Matheus, Fernanda, Thomas, Herculyls.

Ao Andrei, ex LABINC, pela parceria, e em especial pela ajuda com os testes de catálise peroxidativa.

À Jéssica Fonseca, agora doutora, pela amizade, pelas discussões químicas e ajuda com a cristalografia.

À Larissa Souza, quase doutora, por ser minha parceira desde o mestrado.

A todos os meus amigos, colegas e professores que de uma forma ou outra contribuíram para a elaboração desse trabalho.

Por fim, ao Departamento de Química e o Programa de Pós-Graduação em Química da Universidade Federal de Santa Catarina pela estrutura oferecida. Ao CNPq e INCT-Catálise pelo apoio financeiro.

*“Ninguém ignora tudo. Ninguém sabe tudo. Todos nós sabemos alguma coisa. Todos nós ignoramos alguma coisa. Por isso aprendemos sempre.”*

Paulo Freire

## RESUMO

Metaloenzimas são estruturas proteicas que desempenham diversas funções catalíticas no meio biológico, sua atividade é dependente da presença de átomos metálicos em sua estrutura. Estas macromoléculas vêm servindo de ponto de partida para o desenvolvimento de novos complexos conhecidos como miméticos, que podem expressar características estruturais e/ou funcionais das metaloenzimas. Estes miméticos podem apresentar singulares atividades tanto catalíticas quanto biológicas. A química bioinorgânica destina esforços para o entendimento destes sistemas metálicos, bem como na otimização destes miméticos. Ao longo das últimas décadas muitos compostos de coordenação contendo a unidade fenoxo central vêm sendo estudados como modelos ativos para uma diversidade de atividades catalíticas e biológicas. No entanto, não se tem relato de um estudo dedicado a avaliar quais os efeitos que grupamentos tioéteres e selenoéteres causam nesses sistemas. Tendo isto em vista, o presente trabalho teve como objetivo avaliar a influência da inserção de diferentes braços calcogenados em complexos metálicos, contendo a unidade fenoxo central, tanto em suas propriedades físico-químicas, cinéticas e biológicas, buscando um efeito comparativo com ligantes mais duros, por exemplo, nitrogenados e oxigenados já reportados na literatura. Com este intuito, foram sintetizados onze diferentes ligantes, obtendo nove complexos dinucleares de cobre(II) não simétricos:  $[(L)(Cu_2)(\mu-X)]$  onde  $X = OAc^-$  para **C1-C3** ou  $SO_4^{2-}$  para **C4-C9**, além de dois complexos trinucleares de ferro(III):  $[(L)_2(Fe_3)(OH)_2(OAc)_2]^+$ , **C10** e **C11**. Estas estruturas foram devidamente caracterizadas por técnicas espectroscópicas, espectrométricas, magnéticas e eletroquímicas. Notou-se que a inserção dos calcogênios influenciou fortemente nas propriedades físico-químicas destes, mas principalmente nas propriedades eletroquímicas. Os complexos **C1-C9** demonstraram-se ativos para a oxidação dos substratos 3,5-di-*terc*-butilcatecol e *o*-aminofenol, podendo ser considerados miméticos das enzimas Catecol Oxidase e Fenoxazinona Sintase. Estes compostos apresentaram eficiências catalíticas superiores, quando comparados aos similares contendo apenas átomos de N,O-doadores. Os compostos contendo substituintes retiradores de densidade eletrônica (Br e  $CF_3$ ) exibiram melhor atividade catalítica frente a ambos os substratos. Os compostos **C1-C3** também foram avaliados frente à oxidação de diferentes substratos orgânicos através da catálise peroxidativa, mostrando-se eficientes em oxidar ligações C-H alifáticas e álcoois. A atividade hidrolítica, clivagem de diésteres de fosfato, foi avaliada através de ensaios cinéticos utilizando o substrato modelo ativado 2,4-BDNPP, onde os complexos de ferro(III) **C10** e **C11** mostraram-se ativos frente esta reação. Estes mesmos compostos também possuem atividade antioxidante, sendo capazes de sequestrar radicais livres, quando testados com o substrato DPPH. Também foram realizados testes biológicos *in vitro* dos complexos **C1-C3**, os mesmos se demonstraram promissores, contendo boa atividade antimicrobiana (antifúngica e antibacteriana), citotóxicos contra células tumorais e compatíveis com células saudáveis.

**Palavras-chave:** catálise oxidativa; hidrolases; compostos miméticos de cobre(II) e de ferro(III); atividade biológica.

## ABSTRACT

Metalloenzymes are protein structures that perform several catalytic functions in the biological environment, their activity is dependent on the presence of metallic atoms in their structure. These macromolecules have been serving as a starting point for the development of new complexes known as mimetics, which can express structural and/or functional properties of metalloenzymes. These mimetics can exhibit unique catalytic and biological activities. Bioinorganic chemistry makes efforts to understand these metallic systems, as well as to optimize these mimetics. Over the past few decades, many coordination compounds containing the phenoxo-central unit have been studied as active models for a variety of catalytic and biological activities. However, there is no report of a study dedicated to evaluating the effects that thioethers and selenoethers cause in these systems. In view of this, the present work aims to evaluate the influence of the insertion of different chalcogenated arms in metallic complexes, containing the phenoxo-central unit, in their physic-chemical, kinetic and biological properties, seeking a comparative effect with harder ligands, for example, nitrogenous and oxygenated already reported in the literature. For this purpose, eleven different ligands were synthesized, obtaining nine non-symmetric copper(II) dinuclear complexes:  $[(L)(Cu_2)(\mu-X)]$  where  $X = OAc^-$  for **C1-C3** or  $SO_4^{2-}$  for **C4-C9**, in addition to two trinuclear iron(III) complexes:  $[(L)_2(Fe_3)(OH)_2(OAc)_2]^+$ , **C10** and **C11**. These structures were properly characterized by spectroscopic, spectrometric, magnetic and electrochemical techniques. It was noted that the insertion of chalcogens strongly influenced their physicochemical properties, but mainly the electrochemical ones. The **C1-C9** complexes were shown to be active for the oxidation of 3,5-di-*tert*-butylcatechol and *o*-aminophenol substrates, and may be considered mimetics of Catechol Oxidase and Fenoxazinone Synthase enzymes. These compounds showed superior catalytic efficiencies when compared to similar compounds containing only N,O-donor ligands. Compounds containing electron density withdrawing substituents (Br and  $CF_3$ ) exhibited better catalytic activity against both substrates. Compounds **C1-C3** were also evaluated against the oxidation of different organic substrates through peroxidative catalysis, showing to be efficient in oxidizing aliphatic C-H bonds and alcohols. The hydrolytic activity, cleavage of phosphate diesters, was evaluated through kinetic assays using the activated model substrate 2,4-BDNPP, where the iron(III) complexes **C10** and **C11** were active in this reaction. These same compounds also have antioxidant activity, being able to scavenge free radicals, when tested with the DPPH substrate. *In vitro* biological tests of the **C1-C3** complexes were also performed, which proved to be promising, containing good antimicrobial activity (antifungal and antibacterial), cytotoxic against tumor cells and compatible with healthy cells.

**Keywords:** oxidative catalysis; hydrolases; copper(II) and iron(III) mimetics; biological activities.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Estruturas de complexos metálicos com atividade biológica. ....	33
Figura 2 - Representação esquemática da enzima catecol oxidase, encontrada na batata doce <i>Ipomoeas batatas</i> . ....	37
Figura 3 - Diagrama esquemático do núcleo de cobre e seus ligantes circundantes, juntamente com os comprimentos de ligação em Å. ....	39
Figura 4 - Representação do sítio ativo de cobre da pMMo. ....	42
Figura 5 - Estrutura do sítio ativo da enzima GOase. ....	43
Figura 6 - Esquema do sítio ativo da PAP de feijão vermelho com centro metálico de Fe(III)Zn(II). ....	44
Figura 7 - Ligantes binucleantes utilizados em compostos miméticos. ....	50
Figura 8 - Estrutura da Ni-SOD reduzida ( <b>12</b> ) e Ni-SOD oxidada ( <b>13</b> ). ....	52
Figura 9 - Estrutura da [NiFe]Hidrogenase ( <b>14</b> ) e [NiFeSe]Hidrogenase ( <b>15</b> ). ....	54
Figura 10 - Compostos com relevância farmacológica que possuem calcogênios em sua estrutura. ....	55
Figura 11 - Representação do tiolato ou selenolato em (a), (b) e (c), e de tioéteres e selenoéteres em (d), (e) e (f), onde X= S ou Se; R <sup>1</sup> e R <sup>2</sup> = alquila ou arila; M = metal. ....	56
Figura 12 - Complexos binucleares de Cu(II). ....	57
Figura 13 - Estrutura proposta dos complexos <b>C1-C3</b> . ....	102
Figura 14 - Estrutura proposta para os complexos <b>C4-C9</b> . ....	103
Figura 15 - Estrutura proposta dos complexos <b>C10 - C11</b> . ....	104
Figura 16 - Estrutura dos ligantes <b>HL1 - HL9</b> . ....	105
Figura 17 - Calcogenaminas <b>A1- A9</b> . ....	106
Figura 18 - Sobreposição dos espectros de RMN de <sup>1</sup> H dos precursores <b>BPMAMFF</b> (em vermelho), <b>BPMAMHF</b> (em azul) e do ligante <b>HL1</b> (em preto). ....	110
Figura 19 - Espectro de DEPT-135 (acima) e RMN de <sup>13</sup> C (abaixo), em CDCl <sub>3</sub> , do ligante <b>HL1</b> . ....	114
Figura 20 - Estrutura do ligante <b>HL1</b> e a numeração atribuída para cada átomo de carbono de sua estrutura. ....	115
Figura 21 - Sobreposição dos espectros de IV dos precursores <b>BPMAMFF</b> (em vermelho), <b>BPMAMHF</b> (em azul) e do ligante <b>HL1</b> (em preto). ....	116
Figura 22 - Espectro de massas de baixa resolução ESI-MS, em metanol, do ligante <b>HL1</b> . ....	118
Figura 23 - Estrutura dos ligantes <b>H<sub>2</sub>L10</b> e <b>H<sub>2</sub>L11</b> . ....	119

Figura 24 - Sobreposição dos espectros de RMN de $^1\text{H}$ dos precursores <b>S<sub>2</sub>NMFF</b> (em vermelho), <b>S<sub>2</sub>NMHF</b> (em azul) e do ligante <b>H<sub>2</sub>L10</b> (em preto). .....	120
Figura 25 - Sobreposição dos espectros na região do infravermelho os precursores <b>A10</b> e <b>S<sub>2</sub>NMFF</b> e do ligante final <b>H<sub>2</sub>L10</b> . .....	122
Figura 26 - Esquema dos complexos sintetizados neste trabalho. ....	124
Figura 27 - Representação estrutural do complexo <b>C1</b> , esquerda, e <b>C2</b> , direita. Esquema de cores: Cu, laranja; O, vermelho; N, azul; C, preto; S, amarelo e Cl, verde. Os átomos de hidrogênio foram omitidos para maior clareza da figura. ....	126
Figura 28 - Representação estrutural do complexo <b>C3</b> . Esquema de cores: Cu, laranja; O, vermelho; N, azul; C, preto; S, amarelo e Cl, verde. Os átomos de hidrogênios ligados aos carbonos foram omitidos para melhor clareza da figura. ....	128
Figura 29 - Representação estrutural do complexo <b>C4</b> , esquerda, e <b>C5</b> , direita. Esquema de cores: Cu, laranja; O, vermelho; N, azul; C, preto e S, amarelo. Os átomos de hidrogênio foram omitidos para maior clareza da figura. ....	129
Figura 30 - Representação estrutural do complexo <b>C6</b> . Esquema de cores: Cu, laranja; O, vermelho; N, azul; C, preto; S, amarelo e Br, amarelo. Os átomos de hidrogênio foram omitidos para maior clareza da figura. ....	130
Figura 31 - Representação estrutural do complexo <b>C7</b> (esquerda) e <b>C8</b> (direita). Esquema de cores: Cu, laranja; O, vermelho; N, azul; C, preto; S, amarelo Se, azul e F, verde. Os átomos de hidrogênio foram omitidos para maior clareza da figura. ....	132
Figura 32 - Estruturas de complexos reportados na literatura relevantes para a discussão do DRX. ....	133
Figura 33 - Representação estrutural do complexo <b>C10</b> . Esquema de cores: Fe, laranja; O, vermelho; N, azul e S, amarelo. Os átomos de hidrogênio foram omitidos para maior clareza da figura. ....	134
Figura 34 - Representação estrutural do complexo <b>C11</b> . Os átomos de hidrogênio foram omitidos para maior clareza da figura .....	135
Figura 35 - Espectro na região do IV do ligante <b>HL1</b> (em preto), e do complexo <b>C1</b> (em vermelho) ambos realizados em ATR. ....	139
Figura 36 - Espectro na região do IV dos compostos <b>HL4</b> e <b>C4</b> (na esquerda), e do <b>HL8</b> e <b>C8</b> (na direita) ambos realizados em ATR. ....	140
Figura 37 - Espectro na região do IV do ligante <b>H<sub>2</sub>L10</b> , em preto, e do complexo <b>C10</b> , em vermelho, ambos realizados em ATR. ....	141

Figura 38 - Medidas de susceptibilidade magnética ( $\chi_{MT}$ ) em função da temperatura para os complexos <b>C1-C5</b> , em amostra sólida.....	142
Figura 39 - Espectro na região do UV-Vis em metanol do complexo <b>C1</b> (esquerda) e <b>C2</b> (direita). .....	144
Figura 40 - Espectro na região do UV-Vis do <b>C3</b> (esquerda), em metanol, e espectro de reflectância difusa em KBr para os complexos <b>C1-C3</b> (direita). .....	145
Figura 41 - Espectro na região do UV-Vis dos complexos <b>C4-C6</b> (esquerda) e <b>C7-C9</b> (direita) em metanol. ....	146
Figura 42 - Espectro de reflectância difusa em KBr para os complexos <b>C4-C6</b> (esquerda) e <b>C7-C9</b> (direita). .....	147
Figura 43 - Espectro na região do UV-Vis dos complexos <b>C10</b> (esquerda) e <b>C11</b> (direita) em MeCN (linha preta) e MeCN:H <sub>2</sub> O 50:50 % v:v (linha vermelha).....	147
Figura 44 - Espectro de reflectância difusa em KBr para os complexos <b>C10</b> e <b>C11</b> . .....	148
Figura 45 - Titulação espectrofotométrica dos complexos <b>C1-C7</b> .....	150
Figura 46 - Espectro de RPE para o complexo <b>C1</b> , em metanol congelado (77 K). .....	152
Figura 47 - Espectro de massas do complexo <b>C1</b> , em metanol. E a ampliação dos picos A-F, com suas respectivas distribuições isotópicas experimentais (em preto) e simulada (vermelho). .....	156
Figura 48 - Espectro de massas demonstrando a razão <i>m/z versus</i> a intensidade relativa (%) dos complexos <b>C10</b> (esquerda) e <b>C11</b> (direita). As inserções são referentes a distribuição isotópica calculada (em vermelho) e experimental (em preto).....	158
Figura 49 - Voltamogramas cíclicos dos complexos de cobre <b>C1-C9</b> em metanol. ....	161
Figura 50 - Voltametria cíclica dos complexos <b>C10</b> (esquerda) e <b>C11</b> (direita) em MeCN..	163
Figura 51 - Voltametria de onda quadrada dos complexos <b>C10</b> (em vermelho) e <b>C11</b> (em preto) em MeCN. ....	163
Figura 52 - Variação espectral observada durante a reação de oxidação do substrato 3,5 DTBC promovida pelo complexo <b>C1</b> . .....	165
Figura 53 - Gráficos da relação $V_0$ <i>versus</i> pH dos complexos <b>C1-C3</b> frente a oxidação do substrato 3,5-DTBC.....	166
Figura 54 - Dependência da velocidade de reação de oxidação do 3,5-DTBC com a concentração do substrato para os complexos <b>C1-C9</b> .....	167
Figura 55 - Complexos binucleares de cobre(II) reportados na literatura e suas respectivas eficiências catalíticas ( <i>E</i> ). .....	169

Figura 56 - Espectros na região do UV-Vis do TCC (em vermelho), do complexo <b>C1</b> (em preto, e a interação do TCC com o complexo <b>C1</b> (em azul). .....	170
Figura 57 - Espectro de massas (ESI-MS) da mistura reacional 1:50 do complexo <b>C1</b> com TCC (na esquerda) e com 3,5-DTBC (direita) em pH = 9,0. Inserção: distribuições isotópicas calculadas (vermelho) e experimentais (preto) para a espécie $[M]^+=[L^1Cu_2Substrato]^+$ .....	171
Figura 58 - Espectro de RPE do complexo <b>C1</b> (acima), e após a adição do substrato 3,5-DTBC (abaixo). .....	172
Figura 59 - Variação espectral observada durante a reação de oxidação do substrato OAP promovida pelo complexo <b>C1</b> . .....	174
Figura 60 - Gráficos da relação $V_0$ versus pH dos complexos <b>C1-C9</b> frente a oxidação do substrato OAP.....	175
Figura 61 - Dependência da velocidade de reação de oxidação do OAP com a concentração do substrato para os complexos <b>C1 – C9</b> a 25 °C e pH 9,0. ....	176
Figura 62 - Monitoramento da reação de oxidação do substrato OAP promovida pelo complexo <b>C1</b> , utilizando metanol saturado de oxigênio (em preto) e metanol saturado com argônio (em vermelho). .....	179
Figura 63 - Complexos reportados na literatura contendo atividade peroxidativa.....	182
Figura 64 - Espectro na região do UV-Vis para o complexo <b>C1</b> em MeCN (em vermelho), em MeCN:H <sub>2</sub> O (em preto) e em MeCN:H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (em azul). .....	184
Figura 65 - Dependência da velocidade de reação de hidrólise do 2,4-BDNPP com a variação do pH (esquerda) e para a variação da concentração do complexo (direita) para os complexos <b>C10 e C11</b> a 25°C, MeCN/H <sub>2</sub> O 50:50 % v:v.....	186
Figura 66 - Dependência da velocidade de reação de hidrólise do 2,4-BDNPP com a concentração do substrato para os complexos <b>C10 e C11</b> . .....	186
Figura 67 - Efeito de viabilidade celular dos complexos <b>C1, C2, C3</b> e cisplatina frente a células Vero (CCL-81), após 72 h de incubação. Os valores são representativos de dois experimentos independentes.....	193
Figura 68 - Efeito dos compostos <b>C1, C2, C3</b> e cisplatina, como controle, na viabilidade de células de carcinoma escamoso humano (A431), após 72 h de incubação. Os valores são representativos de dois experimentos independentes. ....	194
Figura 69 - Capacidade como sequestrador radicalar dos compostos. ....	195
Figura 70 - Espectro de RMN de <sup>1</sup> H (200 MHz) do <b>CMFF</b> em CDCl <sub>3</sub> .....	215
Figura 71 - Espectro na região do infravermelho em ATR do <b>CMFF</b> .....	215
Figura 72 - Espectro de RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz) do <b>HBPA</b> em CDCl <sub>3</sub> .....	216

Figura 73 - Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (100 MHz) do <b>HBPA</b> em $\text{CDCl}_3$ .....	216
Figura 74 - Espectro na região do infravermelho em ATR do <b>HBPA</b> .....	217
Figura 75 - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (200 MHz) do <b>BPMA</b> em $\text{CDCl}_3$ .....	217
Figura 76 - Espectro na região do infravermelho em ATR do <b>BPMA</b> .....	218
Figura 77 - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (200 MHz) do <b>BPMAMFF</b> em $\text{CDCl}_3$ .....	218
Figura 78 - Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (50 MHz) do <b>BPMAMFF</b> em $\text{CDCl}_3$ .....	219
Figura 79 - Espectro na região do infravermelho em ATR do <b>BPMAMFF</b> .....	219
Figura 80 - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (200 MHz) do <b>BPMAMHF</b> em $\text{CDCl}_3$ .....	220
Figura 81 - Espectro na região do infravermelho em ATR do <b>BPMAMHF</b> .....	220
Figura 82 - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (200 MHz) do <b>BPMAMCF.HCl</b> em $\text{D}_2\text{O}$ .....	221
Figura 83 - Espectro na região do infravermelho em ATR do <b>BPMAMCF.HCl</b> .....	221
Figura 84 - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (200 MHz) do <b>(PhSe)<math>_2</math></b> em $\text{CDCl}_3$ .....	222
Figura 85 - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (200 MHz) do <b>(<i>m</i>-CF<math>_3</math>-PhSe)<math>_2</math></b> em $\text{CDCl}_3$ .....	222
Figura 86 - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (200 MHz) do <b>(<i>o</i>-CH<math>_3</math>-PhSe)<math>_2</math></b> em $\text{CDCl}_3$ .....	223
Figura 87 - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (200 MHz) da calcogenamina <b>A1</b> em $\text{CDCl}_3$ .....	223
Figura 88 - Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (50 MHz) da calcogenamina <b>A1</b> em $\text{CDCl}_3$ .....	224
Figura 89 - Espectro na região do infravermelho em ATR da calcogenamina <b>A1</b> .....	224
Figura 90 - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (200 MHz) da calcogenamina <b>A2</b> em $\text{CDCl}_3$ .....	225
Figura 91 - Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (50 MHz) da calcogenamina <b>A2</b> em $\text{CDCl}_3$ .....	225
Figura 92 - Espectro na região do infravermelho em ATR da calcogenamina <b>A2</b> .....	226
Figura 93 - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (200 MHz) da calcogenamina <b>A3</b> em $\text{CDCl}_3$ .....	226
Figura 94 - Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (50 MHz) da calcogenamina <b>A3</b> em $\text{CDCl}_3$ .....	227
Figura 95 - Espectro na região do infravermelho em ATR da calcogenamina <b>A3</b> .....	227
Figura 96 - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (200 MHz) da calcogenamina <b>A4</b> em $\text{CDCl}_3$ .....	228
Figura 97 - Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (50 MHz) da calcogenamina <b>A4</b> em $\text{CDCl}_3$ .....	228
Figura 98 - Espectro na região do infravermelho em ATR da calcogenamina <b>A4</b> .....	229
Figura 99 - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (200 MHz) da calcogenamina <b>A5</b> em $\text{CDCl}_3$ .....	229
Figura 100 - Espectro na região do infravermelho em ATR da calcogenamina <b>A5</b> .....	230
Figura 101 - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (200 MHz) da calcogenamina <b>A6</b> em $\text{CDCl}_3$ .....	230
Figura 102 - Espectro na região do infravermelho em ATR da calcogenamina <b>A6</b> .....	231
Figura 103 - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (200 MHz) da calcogenamina <b>A7</b> em $\text{CDCl}_3$ .....	231
Figura 104 - Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (50 MHz) da calcogenamina <b>A7</b> em $\text{CDCl}_3$ .....	232
Figura 105 - Espectro na região do infravermelho em ATR da calcogenamina <b>A7</b> .....	232
Figura 106 - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (200 MHz) da calcogenamina <b>A8</b> em $\text{CDCl}_3$ .....	233

Figura 107 - Espectro na região do infravermelho em ATR da calcogenamina <b>A8</b> . .....	233
Figura 108 - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (200 MHz) da calcogenamina <b>A9</b> em $\text{CDCl}_3$ . .....	234
Figura 109 - Espectro na região do infravermelho em ATR da calcogenamina <b>A9</b> . .....	234
Figura 110 - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (200 MHz) da calcogenamina <b>A10</b> em $\text{CDCl}_3$ . .....	235
Figura 111 - Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (50 MHz) da calcogenamina <b>A10</b> em $\text{CDCl}_3$ . .....	235
Figura 112 - Espectro na região do infravermelho em ATR da calcogenamina <b>A10</b> . .....	236
Figura 113 - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz) da calcogenamina <b>A11</b> em $\text{CDCl}_3$ . .....	236
Figura 114 - Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (50 MHz) da calcogenamina <b>A11</b> em $\text{CDCl}_3$ . .....	237
Figura 115 - Espectro na região do infravermelho em ATR da calcogenamina <b>A11</b> . .....	237
Figura 116 - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz) do ligante <b>HL1</b> em $\text{CDCl}_3$ . .....	238
Figura 117 - Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (50 MHz) do ligante <b>HL1</b> em $\text{CDCl}_3$ . .....	238
Figura 118 - Espectro de DEPT-135 do ligante <b>HL1</b> em $\text{CDCl}_3$ . .....	239
Figura 119 - Espectro na região do infravermelho em ATR do ligante <b>HL1</b> . .....	239
Figura 120 - Espectro de massas do ligante <b>HL1</b> em MeOH. Onde em vermelho representa a distribuição isotópica simulada, e em preto representa o espectro e a distribuição encontrada. ....	240
Figura 121 - Espectro HSQC (em $\text{CDCl}_3$ ) do ligante <b>HL1</b> . .....	240
Figura 122 - Espectro HMBC (em $\text{CDCl}_3$ ) do ligante <b>HL1</b> . .....	241
Figura 123 - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz) do ligante <b>HL2</b> em $\text{CDCl}_3$ . .....	241
Figura 124 - Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (50 MHz) do ligante <b>HL2</b> em $\text{CDCl}_3$ . .....	242
Figura 125 - Espectro de DEPT-135 do ligante <b>HL2</b> em $\text{CDCl}_3$ . .....	242
Figura 126 - Espectro na região do infravermelho em ATR do ligante <b>HL2</b> . .....	243
Figura 127 - Espectro de massas do ligante <b>HL2</b> em MeOH. Onde em vermelho representa a distribuição isotópica simulada, e em preto representa o espectro e a distribuição encontrada. ....	243
Figura 128 - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (200 MHz) do ligante <b>HL3</b> em $\text{CDCl}_3$ . .....	244
Figura 129 - Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (50 MHz) do ligante <b>HL3</b> em $\text{CDCl}_3$ . .....	244
Figura 130 - Espectro de DEPT-135 do ligante <b>HL3</b> em $\text{CDCl}_3$ . .....	245
Figura 131 - Espectro na região do infravermelho em ATR do ligante <b>HL3</b> . .....	245
Figura 132 - Espectro de massas do ligante <b>HL3</b> em MeOH. Onde em vermelho representa a distribuição isotópica simulada, e em preto representa o espectro e a distribuição encontrada. ....	246
Figura 133 - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz) do ligante <b>HL4</b> em $\text{CDCl}_3$ . .....	246
Figura 134 - Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (50 MHz) do ligante <b>HL4</b> em $\text{CDCl}_3$ . .....	247

Figura 135 - Espectro de DEPT-135 do ligante <b>HL4</b> em CDCl <sub>3</sub> .....	247
Figura 136 - Espectro na região do infravermelho em ATR do ligante <b>HL4</b> . ....	248
Figura 137 - Espectro de massas do ligante <b>HL4</b> em MeOH. Onde em vermelho representa a distribuição isotópica simulada, e em preto representa o espectro e a distribuição encontrada. ....	248
Figura 138 - Espectro de RMN de <sup>1</sup> H (200 MHz) do ligante <b>HL5</b> em CDCl <sub>3</sub> .....	249
Figura 139 - Espectro de RMN de <sup>13</sup> C (50 MHz) do ligante <b>HL5</b> em CDCl <sub>3</sub> .....	249
Figura 140 - Espectro de DEPT-135 do ligante <b>HL5</b> em CDCl <sub>3</sub> .....	250
Figura 141 - Espectro na região do infravermelho em ATR do ligante <b>HL5</b> . ....	250
Figura 142 - Espectro de massas do ligante <b>HL5</b> em MeOH. Onde em vermelho representa a distribuição isotópica simulada, e em preto representa o espectro e a distribuição encontrada. ....	251
Figura 143 - Espectro de RMN de <sup>1</sup> H (200 MHz) do ligante <b>HL6</b> em CDCl <sub>3</sub> .....	251
Figura 144 - Espectro de RMN de <sup>13</sup> C (50 MHz) do ligante <b>HL6</b> em CDCl <sub>3</sub> .....	252
Figura 145 - Espectro de DEPT-135 do ligante <b>HL6</b> em CDCl <sub>3</sub> .....	252
Figura 146 - Espectro na região do infravermelho em ATR do ligante <b>HL6</b> . ....	253
Figura 147 - Espectro de massas do ligante <b>HL6</b> em MeOH. Onde em vermelho representa a distribuição isotópica simulada, e em preto representa o espectro e a distribuição encontrada. ....	253
Figura 148 - Espectro de RMN de <sup>1</sup> H (200 MHz) do ligante <b>HL7</b> em CDCl <sub>3</sub> .....	254
Figura 149 - Espectro de RMN de <sup>13</sup> C(50 MHz) do ligante <b>HL7</b> em CDCl <sub>3</sub> .....	254
Figura 150 - Espectro de DEPT-135 do ligante <b>HL7</b> em CDCl <sub>3</sub> .....	255
Figura 151 - Espectro na região do infravermelho em ATR do ligante <b>HL7</b> . ....	255
Figura 152 - Espectro de massas do ligante <b>HL7</b> em MeOH. Onde em vermelho representa a distribuição isotópica simulada, e em preto representa o espectro e a distribuição encontrada. ....	256
Figura 153 - Espectro de RMN de <sup>1</sup> H (200 MHz) do ligante <b>HL8</b> em CDCl <sub>3</sub> .....	256
Figura 154 - Espectro de RMN de <sup>13</sup> C (50 MHz) do ligante <b>HL8</b> em CDCl <sub>3</sub> .....	257
Figura 155 - Espectro de DEPT-135 do ligante <b>HL8</b> em CDCl <sub>3</sub> .....	257
Figura 156 - Espectro na região do infravermelho em ATR do ligante <b>HL8</b> . ....	258
Figura 157 - Espectro de massas do ligante <b>HL8</b> em MeOH. Onde em vermelho representa a distribuição isotópica simulada, e em preto representa o espectro e a distribuição encontrada. ....	258
Figura 158 - Espectro de RMN de <sup>1</sup> H (200 MHz) do ligante <b>HL9</b> em CDCl <sub>3</sub> .....	259

Figura 159 - Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (50 MHz) do ligante <b>HL<sup>9</sup></b> em $\text{CDCl}_3$ . .....	259
Figura 160 - Espectro de DEPT-135 do ligante <b>HL<sub>9</sub></b> em $\text{CDCl}_3$ . .....	260
Figura 161 - Espectro na região do infravermelho em ATR do ligante <b>HL<sub>9</sub></b> . .....	260
Figura 162 - Espectro de massas do ligante <b>HL<sub>9</sub></b> em MeOH. Onde em vermelho representa a distribuição isotópica simulada, e em preto representa o espectro e a distribuição encontrada. ....	261
Figura 163 - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz) do <b>S<sub>2</sub>NMFF</b> em $\text{CDCl}_3$ . .....	261
Figura 164 - Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (100 MHz) do <b>S<sub>2</sub>NMFF</b> em $\text{CDCl}_3$ . .....	262
Figura 165 - Espectro na região do infravermelho em ATR do composto <b>S<sub>2</sub>NMFF</b> . .....	262
Figura 166 - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz) do <b>Se<sub>2</sub>NMFF</b> em $\text{CDCl}_3$ . .....	263
Figura 167 - Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (100 MHz) do <b>Se<sub>2</sub>NMFF</b> em $\text{CDCl}_3$ . .....	263
Figura 168 - Espectro na região do infravermelho em ATR do composto <b>Se<sub>2</sub>NMFF</b> . .....	264
Figura 169 - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz) do <b>S<sub>2</sub>NMHF</b> em $\text{CDCl}_3$ . .....	264
Figura 170 - Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (100 MHz) do <b>S<sub>2</sub>NMHF</b> em $\text{CDCl}_3$ . .....	265
Figura 171 - Espectro na região do infravermelho em ATR do composto <b>S<sub>2</sub>NMHF</b> . .....	265
Figura 172 - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz) do <b>Se<sub>2</sub>NMHF</b> em $\text{CDCl}_3$ . .....	266
Figura 173 - Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (100 MHz) do <b>Se<sub>2</sub>NMHF</b> em $\text{CDCl}_3$ . .....	266
Figura 174 - Espectro na região do infravermelho em ATR do composto <b>Se<sub>2</sub>NMHF</b> . .....	267
Figura 175 - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz) do <b>S<sub>2</sub>NMCF</b> em $\text{CDCl}_3$ . .....	267
Figura 176 - Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (100 MHz) do <b>S<sub>2</sub>NMCF</b> em $\text{CDCl}_3$ . .....	268
Figura 177 - Espectro na região do infravermelho em ATR do composto <b>S<sub>2</sub>NMCF</b> . .....	268
Figura 178 - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz) do <b>Se<sub>2</sub>NMCF</b> em $\text{CDCl}_3$ . .....	269
Figura 179 - Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (100 MHz) do <b>Se<sub>2</sub>NMCF</b> em $\text{CDCl}_3$ . .....	269
Figura 180 - Espectro na região do infravermelho em ATR do composto <b>Se<sub>2</sub>NMCF</b> . .....	270
Figura 181 - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz) do ligante <b>H<sub>2</sub>L10</b> em $\text{CDCl}_3$ . .....	270
Figura 182 - Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (100 MHz) do ligante <b>H<sub>2</sub>L10</b> em $\text{CDCl}_3$ . .....	271
Figura 183 - Espectro de DEPT-135 do ligante <b>H<sub>2</sub>L10</b> em $\text{CDCl}_3$ . .....	271
Figura 184 - Espectro na região do infravermelho em ATR do ligante <b>H<sub>2</sub>L10</b> . .....	272
Figura 185 - Espectro de massas do ligante <b>H<sub>2</sub>L10</b> em MeCN. Onde em vermelho representa a distribuição isotópica simulada, e em preto representa o espectro e a distribuição encontrada. ....	272
Figura 186 - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz) do ligante <b>H<sub>2</sub>L11</b> em $\text{CDCl}_3$ . .....	273
Figura 187 - Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (100 MHz) do ligante <b>H<sub>2</sub>L11</b> em $\text{CDCl}_3$ . .....	273
Figura 188 - Espectro de DEPT-135 do ligante <b>H<sub>2</sub>L11</b> em $\text{CDCl}_3$ . .....	274

Figura 189 - Espectro na região do infravermelho em ATR do ligante <b>H<sub>2</sub>L11</b> . .....	274
Figura 190 - Espectro de massas do ligante <b>H<sub>2</sub>L11</b> em MeCN. Onde em vermelho representa a distribuição isotópica simulada, e em preto representa o espectro e a distribuição encontrada.. .....	275
Figura 191 - Espectro de massas do complexo <b>C1</b> em MeOH. Onde em vermelho representa a distribuição isotópica simulada, e em preto representa o espectro e a distribuição encontrada.. .....	275
Figura 192 - Espectro de massas do complexo <b>C2</b> em MeOH. Onde em vermelho representa a distribuição isotópica simulada, e em preto representa o espectro e a distribuição encontrada. ....	276
Figura 193 - Espectro de massas do complexo <b>C3</b> em MeOH. Onde em vermelho representa a distribuição isotópica simulada, e em preto representa o espectro e a distribuição encontrada. ....	276
Figura 194 - Espectro de massas do complexo <b>C4</b> em MeOH. Onde em vermelho representa a distribuição isotópica simulada, e em preto representa o espectro e a distribuição encontrada. ....	277
Figura 195 - Espectro de massas do complexo <b>C5</b> em MeOH. Onde em vermelho representa a distribuição isotópica simulada, e em preto representa o espectro e a distribuição encontrada. ....	277
Figura 196 - Espectro de massas do complexo <b>C6</b> em MeOH. Onde em vermelho representa a distribuição isotópica simulada, e em preto representa o espectro e a distribuição encontrada. ....	278
Figura 197 - Espectro de massas do complexo <b>C7</b> em MeOH. Onde em vermelho representa a distribuição isotópica simulada, e em preto representa o espectro e a distribuição encontrada.....	278
Figura 198 - Espectro de massas do complexo <b>C8</b> em MeOH. Onde em vermelho representa a distribuição isotópica simulada, e em preto representa o espectro e a distribuição encontrada.....	279
Figura 199 - Espectro de massas do complexo <b>C9</b> em MeOH. Onde em vermelho representa a distribuição isotópica simulada, e em preto representa o espectro e a distribuição encontrada.....	279
Figura 200 - Espectro na região do infravermelho em ATR do complexo <b>C1</b> . .....	280
Figura 201 - Espectro na região do infravermelho em ATR do complexo <b>C2</b> . .....	280
Figura 202 - Espectro na região do infravermelho em ATR do complexo <b>C3</b> . .....	281

Figura 203 - Espectro na região do infravermelho em ATR do complexo <b>C4</b> . .....	281
Figura 204 - Espectro na região do infravermelho em ATR do complexo <b>C5</b> . .....	282
Figura 205 - Espectro na região do infravermelho em ATR do complexo <b>C6</b> . .....	282
Figura 206 - Espectro na região do infravermelho em ATR do complexo <b>C7</b> . .....	283
Figura 207 - Espectro na região do infravermelho em ATR do complexo <b>C8</b> . .....	283
Figura 208 - Espectro na região do infravermelho em ATR do complexo <b>C9</b> . .....	284
Figura 209 - Espectro na região do infravermelho em ATR do complexo <b>C10</b> . .....	284
Figura 210 - Espectro na região do infravermelho em ATR do complexo <b>C11</b> . .....	285
Figura 211 - Espectro de RPE dos complexos <b>C2 – C9</b> em metanol congelado 77K. ....	290
Figura 212 - Efeito da concentração de complexo na oxidação do substrato 3,5-DTBC pelos complexos <b>C1-C9</b> . .....	292

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Condições reacionais realizados no efeito de pH.....	64
Tabela 2 - Dados de RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz) das calcogenaminas <b>A1 - A9</b> .....	107
Tabela 3 - Dados de RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) dos ligantes <b>HL1 - HL9</b> .....	111
Tabela 4 - Dados de RMN de $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) dos ligantes <b>HL1-HL9</b> .....	113
Tabela 5 - Principais bandas e atribuições dos espectros de IV dos ligantes <b>HL1-HL9</b> .....	117
Tabela 6 - Dados retirados da análise de massas dos ligantes <b>HL1-HL9</b> .....	118
Tabela 7 - Dados de RMN de $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) dos ligantes <b>H<sub>2</sub>L10 - H<sub>2</sub>L11</b> .....	121
Tabela 8 - Comprimentos de ligação (Å) e ângulos (°) selecionados dos complexos <b>C1, C2 e C3</b> .....	127
Tabela 9 - Comprimentos de ligação (Å) e ângulos (°) selecionados dos complexos <b>C4 - C8</b> .....	131
Tabela 10 - Comprimentos de ligação (Å) e ângulos (°) selecionados dos complexos <b>C10 e C11</b> .....	135
Tabela 11 - Porcentagens teóricas e experimentais de C, H e N para os complexos sintetizados via análise elementar.....	137
Tabela 12 - Principais bandas IV ( $\text{cm}^{-1}$ ) e atribuições dos espectros na região do infravermelho para os complexos <b>C1-C9</b> .....	138
Tabela 13 - Principais bandas IV ( $\text{cm}^{-1}$ ) e atribuições dos espectros na região do infravermelho para os complexos <b>C10-C11</b> .....	140
Tabela 14 - Parâmetros extraídos do ajuste dos espectros $\chi_{\text{MT}}$ dos compostos <b>C1-C5</b> .....	142
Tabela 15 - Dados dos espectros eletrônicos na região de UV-Vis dos complexos <b>C1-C9</b> .....	145
Tabela 16 - Dados dos espectros eletrônicos na região de UV-Vis dos complexos <b>C10-C11</b> .....	147
Tabela 17 - Valores de $\text{p}K_{\text{a}}$ para os complexos <b>C1-C7</b> em $\text{MeOH:H}_2\text{O}$ (50:50 % v:v).....	149
Tabela 18 - Dados obtidos através da simulação dos espectros de RPE dos complexos de cobre(II) em metanol, <b>C1-C5</b> a 77 K, e <b>C6-C9</b> a 90 K.....	152
Tabela 19 - Medidas de condutivimetria os complexos <b>C1-C11</b> .....	154
Tabela 20 - Principais fragmentos encontrados para os complexos <b>C1-C11</b> .....	155
Tabela 21 - Potenciais redox ( <i>versus</i> ENH) para os complexos <b>C1-C9</b> a 100 $\text{mV s}^{-1}$ .....	159
Tabela 22 - Dados eletroquímicos obtidos para os complexos <b>C10 e C11</b> em acetonitrila...	162
Tabela 23 - Parâmetros cinéticos calculados a 25 °C e pH 9,0 para as reações de oxidação do substrato 3,5-DTBC catalisadas pelos complexos <b>C1-C9</b> . $^{\text{a}}E = k_{\text{cat}}/K_{\text{M}}$ ( $\text{L mol}^{-1} \text{ s}^{-1}$ ).....	168

Tabela 24 - Parâmetros cinéticos calculados a 25 °C e pH 9,0 para as reações de oxidação do substrato OAP catalisadas pelos complexos <b>C1-C9</b> .....	177
Tabela 25 - Valores cinéticos referentes a oxidação do substrato OAP promovida por complexos de cobre(II).....	178
Tabela 26 - Percentuais de conversão e TON dos complexos <b>C1-C3</b> frente a oxidação peroxidativa de diferentes substratos orgânicos. ....	181
Tabela 27 - Parâmetros cinéticos dos complexos <b>C10-C11</b> e de outros complexos de Fe(III) da literatura frente a reação de hidrólise do substrato 2,4-BDNPP. ....	187
Tabela 28 - Concentração inibitória mínima - CIM ( $\mu\text{g mL}^{-1}$ ) e concentração bactericida mínima - CBM ( $\mu\text{g mL}^{-1}$ ) dos complexos <b>C1-C3</b> . ....	189
Tabela 29 - Concentração inibitória mínima em $\mu\text{g mL}^{-1}$ dos complexos <b>C1-C3</b> contra fungos patogênicos. ....	191
Tabela 30 - Atividade antioxidante dos ligantes e complexos. ....	195
Tabela 31 - Dados Cristalográficos selecionados para os complexos <b>C1-C3</b> .....	285
Tabela 32 - Dados Cristalográficos selecionados para os complexos <b>C4-C6</b> .....	286
Tabela 33 - Dados Cristalográficos selecionados para os complexos <b>C7-C8</b> .....	287
Tabela 34 - Dados Cristalográficos selecionados para os complexos <b>C10-C11</b> .....	289

## LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1 - Proposta mecanística da reação de oxidação de <i>o</i> -difenois promovida pela enzima catecol oxidase. ....	38
Esquema 2 - Proposta mecanística da reação de oxidação do <i>o</i> -aminofenol promovida pela enzima fenoxazinona sintase. ....	41
Esquema 3 - Mecanismo proposto para a hidrólise de ésteres de fosfato promovida pelas PAPs. ....	45
Esquema 4 - Propostas para o ataque nucleofílico realizado pelas PAPs. ....	47
Esquema 5 - Mecanismo de atuação da GPx na redução de peróxidos em água. ....	53
Esquema 6 - Síntese do <b>CMFF</b> . ....	71
Esquema 7- Síntese do <b>HBPA</b> . ....	72
Esquema 8 - Síntese do <b>BPMA</b> . ....	73
Esquema 9 - Síntese do <b>BPMAMFF</b> . ....	74
Esquema 10 - Síntese do <b>BPMAMHF</b> . ....	75
Esquema 11 - Síntese do <b>BPMAMCF</b> . ....	76
Esquema 12 - Síntese dos disselenetos de diorganoíla. ....	77
Esquema 13 - Síntese do compostos <b>A1</b> . ....	78
Esquema 14 - Síntese do composto <b>A2</b> . ....	79
Esquema 15 - Síntese do composto <b>A3</b> . ....	80
Esquema 16 - Síntese do composto <b>A4</b> . ....	81
Esquema 17 - Síntese do composto <b>A5</b> . ....	82
Esquema 18 - Síntese do compostos <b>A6</b> . ....	83
Esquema 19 - Síntese do compostos <b>A7</b> . ....	84
Esquema 20 - Síntese do compostos <b>A8</b> . ....	85
Esquema 21 - Síntese do compostos <b>A9</b> . ....	86
Esquema 22 - Síntese do compostos <b>A10</b> . ....	87
Esquema 23 - Síntese do compostos <b>A11</b> . ....	88
Esquema 24 - Síntese dos ligantes binucleares <b>HL1 - HL9</b> . ....	89
Esquema 25 - Síntese dos precursores aldeídos. ....	94
Esquema 26 - Síntese dos precursores álcoois. ....	96
Esquema 27 - Síntese dos precursores clorados. ....	97
Esquema 28 - Síntese dos ligantes <b>H<sub>2</sub>L10</b> e <b>H<sub>2</sub>L11</b> . ....	99
Esquema 29 - Rota sintética dos ligantes <b>HL1</b> a <b>HL9</b> . ....	109

Esquema 30 - Rota sintética dos ligantes. ....	119
Esquema 31 - Proposta de equilíbrio para os sistemas binucleares <b>C1-C7</b> em meio aquoso. ....	150
Esquema 32 - Reação de oxidação do substrato 3,5-DTBC. ....	164
Esquema 33 - Mecanismo proposto para a oxidação do substrato 3,5-DTBC pelos complexos dinucleares de cobre (II). Onde E = S ou Se. ....	173
Esquema 34 - Reação de oxidação do substrato OAP. ....	174
Esquema 35 - Mecanismo proposto para a oxidação do substrato OAP pelos complexos dinucleares de cobre (II). Onde E = S ou Se. ....	179
Esquema 36 - Reações envolvidas para a oxidação do substrato Cy envolvendo compostos de Cu(II). ....	183
Esquema 37 - Reação de hidrólise do substrato 2,4-BDNPP. ....	185

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

2,4-BDNPP	bis-(2,4-dinitrofenil)fosfato (do inglês, “ <i>bis(2,4-dinitrophenyl)phosphate</i> ”)
2,4-DNP	2,4-dinitrofenolato (do inglês, “ <i>2,4-dinitrophenolate</i> ”)
3,5-DTBC	3,5-di- <i>terc</i> -butilcatecol
3,5-DTBQ	3,5-di- <i>terc</i> -butilquinona
Abs	Absorvância
APX	2-amino-3-fenoxazinona (do inglês, “ <i>2-amino-phenoxazine-3-one</i> ”)
ATR	Reflectância total atenuada (do inglês, “ <i>attenuated total reflectance</i> ”)
CCD	Cromatografia em camada delgada
CG-DIC	Cromatografia em fase gasosa com detector por ionização de chama
CIM	Concentração inibitória mínima
CHES	Ácido 2-[ <i>N</i> -cicloexilamino]etanossulfônico
CBM	Concentração bactericida mínima
COx	Catecol Oxidase
Cy	Ciclohexano (do inglês, “ <i>cyclohexane</i> ”)
Cy=O	Ciclohexanona (do inglês, “ <i>cyclohexanone</i> ”)
CyOH	Ciclohexanol (do inglês, “ <i>cyclohexanol</i> ”)
CyOOH	Hidroperóxido de cicloexila (do inglês, “ <i>cyclohexyl hydroperoxide</i> ”)
d	Dupleto
DCM	Diclorometano
dd	Duplo dupleto
ddd	Duplo duplo dupleto
DEPT	Intensificação da distorção por transferência de polarização (do inglês, “ <i>distortionless enhancement by polarization transfer</i> ”)
DNA	Ácido desoxirribonucléico (do inglês, “ <i>deoxyribonucleic acid</i> ”)
DPPH	2,2-difenil-picril-hidrazil
DRX	Difratrometria de raios X
E	Eficiência catalítica
ENH	Eletrodo normal de hidrogênio
$E_{pa}$	Potencial de pico anódico
$E_{pc}$	Potencial de pico catódico
EROs	Espécies reativas de oxigênio
ESI-MS	Espectrometria de massas com ionização por electrospray (do inglês “ <i>electrospray ionisation mass spectrometry</i> ”)
EtOH	Etanol
$f$	Fator catalítico
Fc/Fc <sup>+</sup>	Par redox ferroceno/ferrocínio
FRS	Sequestradores de radicais livres (do inglês “ <i>free radical scavengers</i> ”)
G <sup>+</sup>	Gram positivo
G <sup>-</sup>	Gram negativo
GOase	Galactose Oxidase
GPx	Glutaciona peroxidase
HEPES	Ácido 2-[4-(2-hidroxietil)-1-piperazino]etanossulfônico
$I$	Força iônica
IV	Espectroscopia na região do infravermelho
$J$	Constante de acoplamento
$K_{ass}$	Constante de associação
$k_{cat}$	Constante catalítica

$K_M$	Constante de Michaelis-Menten
m	Multiplete
MeCN	Acetonitrila
MeOH	Metanol
MES	Ácido 2-( <i>N</i> -morfolino)etanossulfônico monohidratado
MMO	Metano monooxigenase
MTs	Metalotioninas
OAc	Acetato
OAP	<i>o</i> -aminofenol (do inglês, “ <i>o-aminophenol</i> ”)
PAP	Fosfatases Ácidas Púrpuras (do inglês, “ <i>Purple Acid Phosphatases</i> ”)
PHS	Fenoxazinona sintase (do inglês, “ <i>phenoxazinone synthase</i> ”)
$pK_a$	Constante de dissociação ácida em escala logarítmica
RMN	Ressonância magnética nuclear
RPE	Ressonância paramagnética eletrônica
s	Simpleto
sl	Simpleto largo
SOD	Superóxido dismutase
t	Triplete
TCC	Tetraclorocatecol
TCLM	Transferência de carga do tipo ligante-metal
THF	Tetrahidrofurano
TMS	Tetrametilsilano
TON	Número de renovação (do inglês “ <i>turnover number</i> ”)
TRIS	Tris(hidroximetil)aminometano
UV-Vis	Espectroscopia eletrônica na região do ultravioleta-visível
$V_0$	Velocidade inicial
$V_{máx}$	Velocidade máxima
$\delta$	Modo vibracional de deformação angular fora do plano na região do infravermelho
$\delta$	Deslocamento químico, em ppm
$\epsilon$	Coefficiente de absorção molar
$\lambda_{máx}$	Comprimento de onda máximo
$\nu$	Modo vibracional de estiramento na região do infravermelho

## SUMÁRIO

<b>INTRODUÇÃO .....</b>	<b>32</b>
1.1 METALOENZIMAS.....	34
<b>1.1.1 Oxirredutases .....</b>	<b>35</b>
1.1.1.1 <i>Catecol Oxidase</i> .....	36
1.1.1.2 <i>Fenoxazinona Sintase</i> .....	39
1.1.1.3 <i>Metano monooxigenase (MMO)</i> .....	42
1.1.1.4 <i>Galactose Oxidase (GOase)</i> .....	42
<b>1.1.2 Hidrolases .....</b>	<b>43</b>
1.1.2.1 <i>Fosfatases Ácidas Púrpuras</i> .....	44
1.2 O DESENVOLVIMENTO DE MIMÉTICOS .....	48
1.3 ENXOFRE E SELÊNIO E SUA RELEVÂNCIA EM SISTEMAS BIOLÓGICOS	51
<b>1.3.1 Superóxido dismutase.....</b>	<b>52</b>
<b>1.3.2 Metalotioninas.....</b>	<b>52</b>
<b>1.3.3 Glutathiona Peroxidase .....</b>	<b>53</b>
<b>1.3.4 [NiFe]hidrogenase.....</b>	<b>53</b>
<b>1.3.5 Compostos calcogenados sintéticos biologicamente relevantes .....</b>	<b>54</b>
<b>2 OBJETIVOS .....</b>	<b>58</b>
2.1 OBJETIVO GERAL.....	58
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	58
<b>3 MATERIAIS, MÉTODOS E INSTRUMENTAÇÃO .....</b>	<b>59</b>
3.1 MATERIAIS .....	59
3.2 MÉTODOS E INSTRUMENTAÇÃO .....	59
<b>3.2.1 Espectroscopia vibracional na região do infravermelho.....</b>	<b>60</b>
<b>3.2.2 Espectroscopia de ressonância magnética nuclear .....</b>	<b>60</b>
<b>3.2.3 Espectrometria de massas .....</b>	<b>60</b>
<b>3.2.4 Condutividade molar.....</b>	<b>61</b>
<b>3.2.5 Difractometria de raios X .....</b>	<b>61</b>
<b>3.2.6 Análise elementar C, H e N.....</b>	<b>61</b>
<b>3.2.7 Espectroscopia eletrônica na região do ultravioleta e visível .....</b>	<b>62</b>
<b>3.2.8 Titulação espectrofotométrica .....</b>	<b>62</b>
<b>3.2.9 Espectroscopia de ressonância paramagnética eletrônica .....</b>	<b>62</b>
<b>3.2.10 Medidas magnéticas .....</b>	<b>63</b>

<b>3.2.11</b>	<b>Voltametria Cíclica.....</b>	<b>63</b>
<b>3.2.12</b>	<b>Reações de oxidação de diferentes substratos orgânicos catalisadas pelos complexos C1-C9 .....</b>	<b>63</b>
3.2.12.1	<i>Ensaio cinético de oxidação dos substratos 3,5-DTBC e OAP .....</i>	63
3.2.12.2	<i>Oxidação da ligação C-H de compostos alifáticos e álcoois com peróxido de hidrogênio</i>	65
<b>3.2.13</b>	<b>Reações de hidrólise.....</b>	<b>66</b>
<b>3.2.14</b>	<b>Estudo de atividades biológicas <i>in vitro</i> .....</b>	<b>67</b>
3.2.14.1	<i>Atividade antibacteriana.....</i>	67
3.2.14.2	<i>Atividade antifúngica .....</i>	68
3.2.14.3	<i>Atividade citotóxica .....</i>	69
3.2.14.4	<i>Atividade antioxidante .....</i>	70
<b>4</b>	<b>PROCEDIMENTOS DE SÍNTESE.....</b>	<b>71</b>
4.1	SÍNTESE DOS PRECURSORES E LIGANTES .....	71
4.1.1	Síntese do 2-clorometil-4-metil-6-formilfenol - CMFF .....	71
4.1.2	Síntese do N-(2-hidroxibenzil)(2-piridilmetil)amina - HBPA.....	72
4.1.3	Síntese do bis-(2-piridilmetil)amina - BPMA.....	73
4.1.4	Síntese do 2-[bis-(piridilmetil)aminometil]-4-metil-6-formil-fenol - BPMAMFF	74
4.1.5	Síntese do 2-[bis-(piridilmetil)aminometil]-4-metil-6-hidroxi-metil-fenol - BPMAMHF .....	75
4.1.6	Síntese do cloridrato de 2-[bis(2-piridilmetil)aminometil]-4-metil-6-clorometilfenol hidrocloreto - BPMAMCF .....	76
4.1.7	Disselenetos de diorganoíla .....	77
4.1.8	Síntese das calcogenaminas.....	78
4.1.8.1	<i>Síntese do 2-(metiltio)-N-(piridil-2-metil)anilina - A1.....</i>	78
4.1.8.2	<i>Síntese do 2-(metiltio)-N-(piridil-2-metil)1-etanoamina - A2.....</i>	79
4.1.8.3	<i>Síntese do 1-(piridin-2-il)-N-(tiofen-2-ilmetil)metanamina - A3.....</i>	80
4.1.8.4	<i>Síntese do 2-(feniltio)-N-(piridin-2-ilmetil)etan-1-amina - A4.....</i>	81
4.1.8.5	<i>Síntese do 2-(4-metil-feniltio)-N-(piridin-2-ilmetil)etan-1-amina - A5.....</i>	82
4.1.8.6	<i>Síntese do 2-(4-bromo-feniltio)-N-(piridin-2-ilmetil)etan-1-amina - A6.....</i>	83
4.1.8.7	<i>Síntese do 2-(fenilselanyl)-N-(piridin-2-ilmetil)etan-1-amina - A7.....</i>	84
4.1.8.8	<i>Síntese do N-(piridin-2-ilmetil)-2-((3-(trifluorometil)fenil) selanyl)etan-1-amina -</i>	
<b>A8</b>	<b>85</b>	

4.1.8.9	<i>Síntese do N-(piridin-2-ilmetil)-2-((2-(metil)fenil)selanil)etan-1-amina - A9</i> .....	86
4.1.8.10	<i>Síntese do bis[2-(tiofenil)etil] amina - A10</i> .....	87
4.1.8.11	<i>Síntese do bis[2-(selenofenil)etil] amina - A11</i> .....	88
<b>4.1.9</b>	<b>Síntese dos ligantes finais HL1 - HL9</b> .....	<b>89</b>
4.1.9.1	<i>Ligante 2-((bis(piridin-2-ilmetil)amino)metil)-4-metil-6-(((2-(metiltio)fenil)(piridin-2-ilmetil)amino)metil)fenol - HL1</i> .....	89
4.1.9.2	<i>Ligante 2-((bis(piridin-2-ilmetil)amino)metil)-4-metil-6-(((2-(metiltio)etil)(piridin-2-ilmetil)amino)metil)fenol - HL2</i> .....	90
4.1.9.3	<i>Ligante 2-((bis(piridin-2-ilmetil)amino)metil)-4-metil-6-(((piridin-2-ilmetil)(tiofen-2-ilmetil)amino)metil)fenol - HL3</i> .....	90
4.1.9.4	<i>Ligante 2-((bis(piridin-2-ilmetil)amino)metil)-4-metil-6-(((2-(feniltio)etil)(piridin-2-ilmetil)amino)metil)fenol - HL4</i> .....	91
4.1.9.5	<i>Ligante 2-((bis(piridin-2-ilmetil)amino)metil)-4-metil-6-(((piridin-2-ilmetil)(2-(4-metiltio)etil)amino)metil)fenol - HL5</i> .....	91
4.1.9.6	<i>Ligante 2-((bis(piridin-2-ilmetil)amino)metil)-4-metil-6-(((piridin-2-ilmetil)(2-(4-bromotio)etil)amino)metil)fenol - HL6</i> .....	92
4.1.9.7	<i>Ligante 2-((bis(piridin-2-ilmetil)amino)metil)-4-metil-6-(((2-(fenilselanil)etil)(piridin-2-ilmetil)amino)metil)fenol - HL7</i> .....	92
4.1.9.8	<i>Ligante 2-((bis(piridin-2-ilmetil)amino)metil)-4-metil-6-(((piridin-2-ilmetil)(2-((3-(trifluorometil)fenil)selanil)etil)amino)metil)fenol - HL8</i> .....	93
4.1.9.9	<i>Ligante 2-((bis(piridin-2-ilmetil)amino)metil)-4-metil-6-(((piridin-2-ilmetil)(2-((2-(metil)fenil)selanil)etil)amino)metil)fenol - HL9</i> .....	94
<b>4.1.10</b>	<b>Síntese dos ligantes H<sub>2</sub>L10 - H<sub>2</sub>L11</b> .....	<b>94</b>
4.1.10.1	<i>Etapa i: Síntese dos precursores aldeídos</i> .....	94
4.1.10.2	<i>Etapa ii: Síntese dos precursores alcóois</i> .....	96
4.1.10.3	<i>Etapa iii: Síntese dos precursores clorados</i> .....	97
4.1.10.4	<i>Etapa iv: Síntese dos ligantes H<sub>2</sub>L10 e H<sub>2</sub>L11</i> .....	99
4.2	<b>SÍNTESE DOS COMPLEXOS C1-C11</b> .....	101
4.2.1	<b>Síntese dos complexos: C1,C2 e C3</b> .....	102
4.2.2	<b>Síntese dos complexos C4-C9</b> .....	103
4.2.3	<b>Complexos C10-C11</b> .....	104
<b>5</b>	<b>RESULTADOS E DISCUSSÕES</b> .....	<b>105</b>
5.1	<b>CARACTERIZAÇÃO DOS LIGANTES HL1 – HL9</b> .....	105
5.2	<b>CARACTERIZAÇÃO DOS LIGANTES H<sub>2</sub>L10 E H<sub>2</sub>L11</b> .....	118

5.3	CARACTERIZAÇÃO DOS COMPLEXOS.....	124
<b>5.3.1</b>	<b>Difração de Raios X – DRX .....</b>	<b>125</b>
5.3.1.1	$[Cu_2(\mu-L1)(\mu-OAc)(ClO_4)]ClO_4.MeOH$ (C1); $[Cu_2(\mu-L2)(\mu-OAc)(ClO_4)]ClO_4.H_2O$ (C2).	125
5.3.1.2	$[Cu_2(\mu-L3)(\mu-OAc)(MeOH)(ClO_4)]ClO_4.0,25MeOH$ (C3).....	127
5.3.1.3	$[Cu_2(\mu-L4)(\mu-SO_4)]PF_6.0,25MeCN.2,25H_2O$ (C4); $[Cu_2(\mu-L5)(\mu-SO_4)]ClO_4.2H_2O$ (C5); $[Cu_2(\mu-L6)(\mu-SO_4)]ClO_4.2H_2O.MeOH$ (C6).....	129
5.3.1.4	$[Cu_2(\mu-L7)(\mu-SO_4)]ClO_4.1MeOH.1,25H_2O$ (C7); $[Cu_2(\mu-L8)(\mu-SO_4)]BPh_4.MeOH$ (C8)	131
5.3.1.5	$[Fe_3(L10)(\mu-OH)_2(\mu-OAc)_2]ClO_4.1CH_2Cl_2$ (C10); $[Fe_3(L11)(\mu-OH)_2(\mu-OAc)_2]ClO_4.1H_2O$ (C11) .....	134
<b>5.3.2</b>	<b>Análise elementar .....</b>	<b>137</b>
<b>5.3.3</b>	<b>Espectroscopia na região do Infravermelho - IV .....</b>	<b>138</b>
<b>5.3.4</b>	<b>Medidas magnéticas .....</b>	<b>141</b>
<b>5.3.5</b>	<b>Espectroscopia eletrônica na região do ultravioleta e visível - UV-Vis .....</b>	<b>143</b>
<b>5.3.6</b>	<b>Titulação espectrofotométrica .....</b>	<b>149</b>
<b>5.3.7</b>	<b>Espectroscopia de ressonância paramagnética eletrônica - RPE .....</b>	<b>151</b>
<b>5.3.8</b>	<b>Condutivimetria.....</b>	<b>154</b>
<b>5.3.9</b>	<b>Espectrometria de Massas .....</b>	<b>155</b>
<b>5.3.10</b>	<b>Eletroquímica.....</b>	<b>158</b>
5.4	CATÁLISE.....	164
<b>5.4.1</b>	<b>Ensaio cinéticos de oxidação .....</b>	<b>164</b>
5.4.1.1	<i>Catecolase</i> .....	164
<b>C4</b>	.....	168
5.4.1.1.1	Proposta mecanística.....	169
5.4.1.2	<i>Fenoxazinona sintase</i> .....	174
<b>C4</b>	.....	177
5.4.1.1	<i>Oxidação da ligação C-H de compostos alifáticos e álcoois com peróxido de hidrogênio</i> .....	180
<b>5.4.2</b>	<b>Ensaio cinéticos de hidrólise.....</b>	<b>185</b>
5.5	ESTUDO DE ATIVIDADES BIOLÓGICAS <i>IN VITRO</i> .....	188
<b>5.5.1</b>	<b>Atividade antibacteriana.....</b>	<b>188</b>
<b>5.5.2</b>	<b>Atividade antifúngica .....</b>	<b>190</b>

<b>5.5.3</b>	<b>Atividade citotóxica .....</b>	<b>192</b>
<b>5.5.4</b>	<b>Atividade antioxidante .....</b>	<b>194</b>
<b>6</b>	<b>CONCLUSÕES.....</b>	<b>197</b>
	<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>199</b>
	<b>APÊNDICE .....</b>	<b>215</b>

## INTRODUÇÃO

Alguns metais do bloco *d* estão presentes em proteínas que desempenham funções biológicas fundamentais à manutenção da vida. Desde meados dos anos 1930, Keili e Hartree já haviam evidenciado a presença de cobre na Citocromo C oxidase e, na metade do mesmo século, zinco e molibdênio foram encontrados em proteínas. Tendo em vista a importância e a eficiência destas metaloenzimas no meio biológico, as propriedades destas macromoléculas se tornam um dos interesses da química bioinorgânica. Estas se tornaram bioinspiração no desenvolvimento de novos compostos sintéticos, os ditos miméticos, compostos capazes de expressar tanto as propriedades estruturais e/ou funcionais destas macromoléculas. (BEINERT, 2005)

Estes compostos são explorados nas mais diversas áreas, desde catálise até a química medicinal, onde suas atividades farmacológicas são investigadas. Um exemplo é a capacidade destes complexos metálicos de interagirem de forma seletiva com o DNA, originando compostos como potenciais agentes antitumorais. (WILSON *et al.*, 2023)

Segundo o INCA (Instituto Nacional de Câncer), câncer é o nome de um conjunto de doenças que se originam de uma célula anormal, com uma sequência de DNA alterada, chamada de mutação. Com o crescimento desordenado, essas células invadem tecidos e órgãos, gerando a expansão de uma massa tumoral. Segundo a mesma instituição, apenas no ano de 2020, o câncer foi a causa do impressionante número de 225 mil óbitos no Brasil. Sendo assim, a comunidade científica volta esforços para o desenvolvimento de novos medicamentos que possam combater doenças graves como esta.

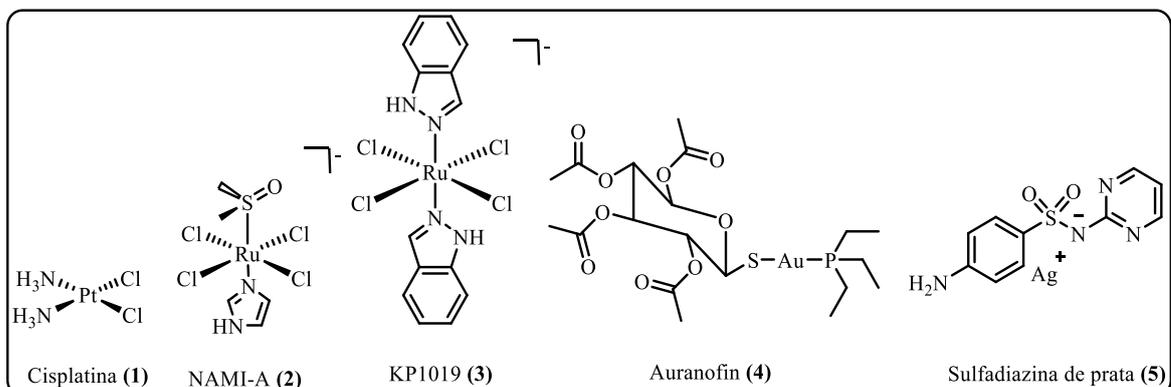
Já no final dos anos 60, um importante composto de platina, a *cis*[PtCl<sub>2</sub>(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], Figura 1 (1), foi publicado por Rosenberg, e apresentou notável atividade antitumoral. Em 1978 seu uso clínico para o tratamento do câncer foi aprovado, sendo até hoje o medicamento mais conhecido à base de íons metálicos. Sabe-se que a atividade da cisplatina é dependente da capacidade desta molécula de interagir com o DNA etapa crucial da atividade citostática. (TUREL, 2015)

A descoberta da cisplatina foi histórica, pois até então apenas pequenas moléculas orgânicas eram utilizadas como agentes quimioterápicos. A partir disso, o uso de complexos metálicos para o tratamento do câncer passou a receber grande atenção, pois estes compostos possuem características únicas que governam sua atividade frente a substratos orgânicos, como: (BASU; ROY; CHAKRAVARTY, 2020)

- (i) Carga: estes compostos metálicos podem ser catiônicos, aniônicos ou neutros, e dependendo da esfera de coordenação, quando positivos podem se ligar ou serem atraídos a substratos orgânicos carregados negativamente;
- (ii) Estrutura e ligação: complexos metálicos oferecem locais de coordenação, e configuração estereoquímica que não podem ser alcançadas por moléculas orgânicas;
- (iii) Reatividade: diferentes interações entre o metal e o ligante conferem a estes compostos propriedades termodinâmicas e cinéticas distintas. Além disso, é atrativa a capacidade que os complexos possam reagir por diferentes vias mecanísticas com substratos orgânicos;
- (iv) Orbitais *d*: a configuração eletrônica do íon metálico influencia as propriedades eletrônicas e magnéticas dos compostos;
- (v) Atividade redox: complexos podem assumir diferentes estados de oxidação e participar de reações redox. Nos quais, modificações no ligante pode alterar o comportamento redox do complexo.

Vários complexos apresentam propriedades biológicas relevantes, como exemplo pode-se citar os compostos de rutênio **(2)** e **(3)**, ilustrados na Figura 1, reportados com atividade antitumoral. Já como exemplos de metalofármacos comerciais, pode-se citar o composto **(4)** conhecido como Auranofin, à base de ouro, é utilizado para o tratamento de artrite reumatoide, e recentemente observou-se que o mesmo também pode induzir a apoptose de linhas de células resistentes à cisplatina. Enquanto o fármaco de prata **(5)** é um conhecido antibiótico de amplo espectro agindo contra bactérias e fungos Gram positivos e Gram negativos. (BASU; ROY; CHAKRAVARTY, 2020; CLAUDEL; SCHWARTE; FROMM, 2020)

Figura 1 - Estruturas de complexos metálicos com atividade biológica.



Fonte: elaborada pela autora.

Atualmente complexos de platina(II) são usados em quase 50% de todos os tratamentos de câncer como agentes quimioterápicos, muitas vezes em combinação com outras drogas. No entanto sérios efeitos colaterais são relatados para estes medicamentos. E em busca de substituir estes medicamentos, nas últimas décadas, complexos de cobre(II) têm sido amplamente estudados como agentes antivirais, antimicrobianos, anti-inflamatórios e atividade antitumoral, e inclusive apresentando menos toxicidade do que complexos de platina. O cobre é um dos metais de transição mais utilizados na pesquisa de novas drogas antitumorais, devido suas características biocompatíveis. Além disso, suas propriedades podem ser modificadas através do uso de diferentes ligantes, o que têm levado a resultados promissores. (BASU; ROY; CHAKRAVARTY, 2020; CLAUDEL; SCHWARTE; FROMM, 2020; DA SILVA *et al.*, 2022; SINGH *et al.*, 2020)

Como visto, a busca por novos compostos metálicos é um dos objetivos da química bioinorgânica. Esta, por sua vez se inspira em sistemas biológicos, como as metaloenzimas, para novos compostos sintéticos, com potencial para serem aplicados em vários setores da indústria, podendo atuar como catalisadores, biosensores, fármacos etc. (WILSON *et al.*, 2023)

## 1.1 METALOENZIMAS

Atualmente pelo menos um terço das enzimas conhecidas dependem da presença de íons metálicos como peça fundamental para sua atividade catalítica, sendo conhecidas como metaloenzimas. Estes íons metálicos desempenham várias funções no meio biológico, como transferência de elétrons ou oxigênio, ativação de nucleófilos ligados ao centro metálico. Alguns metais como zinco podem atuar como função de estabilidade estrutural, enquanto ferro e cobre são responsáveis por transferências de elétrons, bem como ativação e redução do O<sub>2</sub>. Metais como molibdênio e tungstênio estão envolvidos em reações de oxidação-redução, mas envolvendo transferência direta de oxigênio. (MITIĆ *et al.*, 2014; ROSENZWEIG; DOOLEY, 2006)

A porção orgânica que circunda os centros metálicos é composta, usualmente, por átomos de oxigênio, nitrogênio e enxofre, provenientes de resíduos de aminoácidos, como histidina, cisteína, metionina, tirosina. De maneira geral, pode-se dizer que as metaloenzimas são complexos metálicos com uma grande organização molecular. Conhecer a estrutura, comportamento redox, propriedades espectroscópicas e de reatividade destas macromoléculas

é de extrema importância para o desenvolvimento de compostos miméticos. (ROAT-MALONE, 2007)

De acordo com a IUBMB (*International Union of Biochemistry and Molecular Biology*) as enzimas são classificadas em setes grandes grupos, e estão distribuídas de acordo com a sua atuação catalítica no meio biológico: as oxirredutases são aquelas que catalisam reações envolvendo transferência de elétrons; as transferases as que catalisam a transferência de grupos orgânicos de uma molécula doadora para uma aceptora; as hidrolases são capazes de promover a hidrólise de vários tipos de ligações químicas; as liases catalisam a adição de grupamentos orgânicos a duplas ligações ou a formação de duplas ligações por meio de remoção de grupos; as isomerases são responsáveis por catalisar a transferência de grupos dentro de uma mesma molécula, formando assim isômeros; ligases catalisam a formação de novas ligações como C-C, C-S, C-O e C-N e por fim as translocases catalisam o movimento de íons ou de moléculas através de membranas. (MCDONALD; TIPTON, 2021)

Na sequência, será abordado algumas metaloenzimas do grupo das oxirredutases e hidrolases para direcionar o melhor entendimento deste trabalho.

### 1.1.1 Oxirredutases

Dentre as oxirredutases, destacam-se aquelas que possuem cobre, elemento este geralmente escolhido pela natureza para processos que envolvem transferências de elétrons. O cobre pertence ao grupo 11 da tabela periódica podendo tipicamente adquirir configuração eletrônica  $d^8$ ,  $d^9$  ou  $d^{10}$ . Sua química difere muito dos análogos maiores de seu grupo, a prata e o ouro, que preferem configuração eletrônica  $d^8$  ou  $d^{10}$ . Embora, o estado de oxidação +3 do Cu não seja biologicamente relevante por possuir potencial redox muito elevado, os estados +1 e +2 apresentam potenciais redox que o permitem estarem envolvidos em transferências de elétrons em vários sistemas biológicos. (ELWELL *et al.*, 2017; KAIM; RALL, 1996)

As metaloenzimas de cobre estão divididas em sete principais grupos, mas se destacam aqui as do Tipo 1, 2 e 3: (KAIM; RALL, 1996; SOLOMON *et al.*, 2014; SOLOMON; SUNDARAM; MACHONKIN, 1996)

- Tipo 1: são proteínas mononucleares conhecidas também como proteínas de cobre azuis, devido à presença de uma transição cisteína→Cu(II) em 600 nm, o que lhes confere a cor azul característica. Além da cisteína, duas histidinas e uma metionina completam a esfera de coordenação do centro de cobre. As proteínas

azuis participam de sistemas de transferências de elétrons, como exemplo pode-se citar a ascorbato oxidase, nitrito redutase e azurina;

- Tipo 2: proteínas mononucleares de Cu contendo N e O em sua esfera de coordenação primária. No seu estado oxidado (2+) a cor é azul claro, gerada por transições *d-d*. São observadas geometrias tetragonais distorcidas ou quadrado planar. Nesta classe temos a galactose oxidase, superóxido dismutase e dopamina  $\beta$ -hidrolase;
- Tipo 3: são enzimas binucleares de cobre com ambiente de coordenação ricos em resíduos de histidina, geralmente não apresentam sinal no RPE, evidenciando o acoplamento antiferromagnético. Estas proteínas possuem a capacidade de se ligar reversivelmente ao O<sub>2</sub>. A catecol oxidase e a tirosinase são exemplos deste grupo.

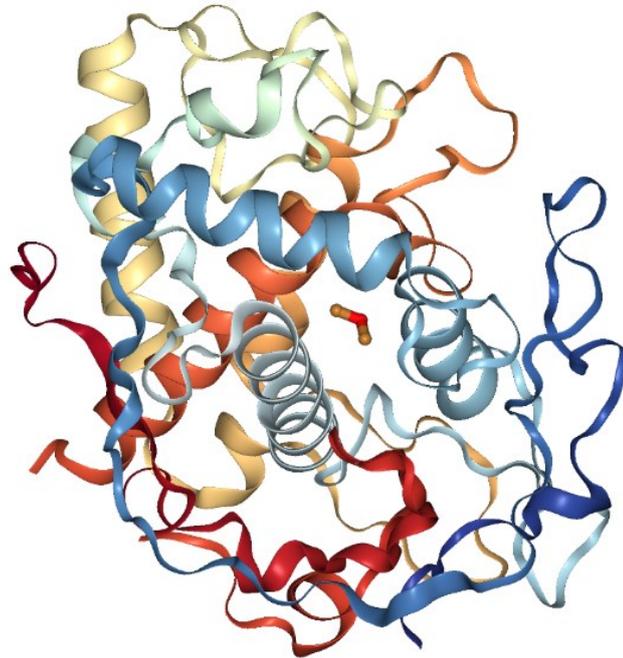
Dentre as metaloenzimas de cobre, algumas merecem destaque haja vista que serviram de inspiração para este trabalho.

#### 1.1.1.1 Catecol Oxidase

A primeira catecol oxidase (COx), foi descoberta em 1937 mas, apenas em 1998, Krebs e colaboradores resolveram a sua estrutura cristalina, ilustrada na Figura 2. A COx possui uma massa molar que varia de 38 a 45 kDa, forma elipsoidal com dimensões de 55 × 45 × 45 Å e sua estrutura secundária é dominada por regiões de  $\alpha$ -hélices. (SIEGBAHN; GUELL, 2007)

É classificada como uma metaloenzima de cobre do Tipo 3, ou seja, possui sítio ativo binuclear de cobre. Encontra-se biodisponível em plantas e frutas, como na batata doce, maçã e lichia, além de crustáceos e insetos. A principal função da COx é a conversão de um grande número de catecóis (compostos *orto*-fenólicos) para suas respectivas *o*-quinonas, que após serem oxidadas, sofrem auto polimerização gerando melanina, pigmento escuro que possui importante função de proteção dos organismos. (GERDEMANN; EICKEN; KREBS, 2002; PREXLER *et al.*, 2019)

Figura 2 - Representação esquemática da enzima catecol oxidase, encontrada na batata doce *Ipomoeas batatas*.

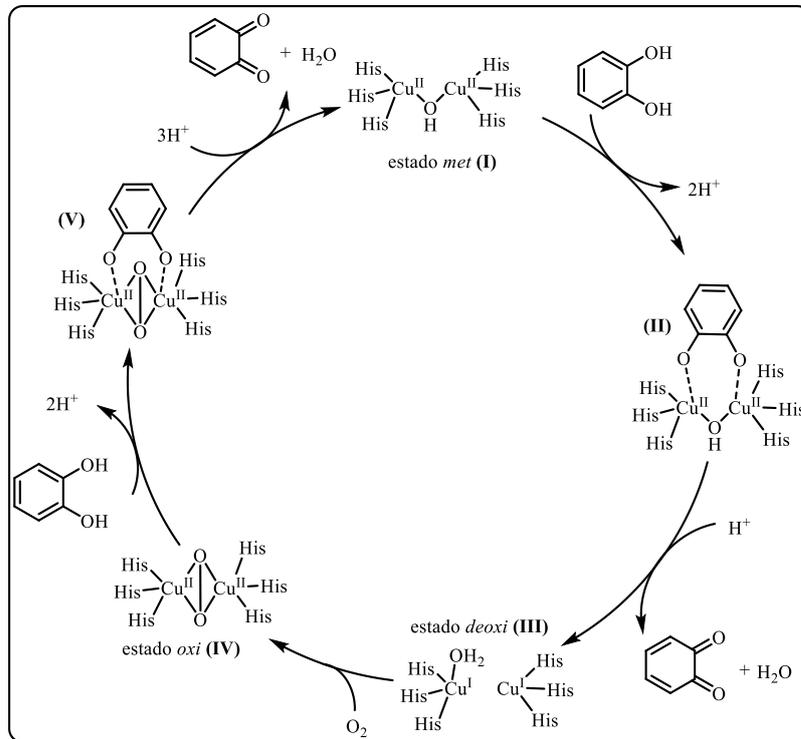


Fonte: PDB acesso 1BT1.

Após a resolução da estrutura cristalina, pôde-se comprovar que a COx possui dois principais estados de oxidação (Esquema 1): O estado *met*, ou estado nativo, onde ambos os centros de cobre estão no estado oxidado  $2+$ , onde um hidróxido está coordenado como ponte entre os dois metais. A distância de ligação entre os centros metálicos é de  $2,9 \text{ \AA}$ . Resíduos de histidina completam a esfera de coordenação de ambos os íons de cobre e originam uma geometria piramidal trigonal em cada um dos centros metálicos. (KLABUNDE *et al.*, 1998; GERDEMANN, 2002)

O estado *deoxi*, ou estado reduzido é obtido através da redução do estado *met*, onde o estado de oxidação de ambos os centros metálicos está na sua forma mais reduzida  $+1$ . Nesta estrutura a distância de ligação entre os dois cobres aumenta para a ordem de  $4,4 \text{ \AA}$ .

Esquema 1 - Proposta mecanística da reação de oxidação de *o*-difenois promovida pela enzima catecol oxidase.



Fonte: adaptado de SOLOMON; SUNDARAM; MACHONKIN, 1996.

A compreensão dos estados de oxidação da COx foi de extrema importância para a busca do mecanismo de atuação da enzima frente à oxidação do substrato catecol. Em 1996, Solomon e colaboradores propuseram o mecanismo mais aceito até o momento, que está ilustrado no Esquema 1, o qual indica que a forma *met* (I) reage com o substrato, sendo que este último coordena-se à enzima de forma bidentada simultaneamente nos dois centros de Cu(II), originando a estrutura (II) e, após o substrato ser oxidado, o estado *deoxy* do complexo (III) é observado, onde os centros de cobre encontram-se no estado de oxidação +1. A estrutura (IV) é formada após a reoxidação dos centros de cobre pela molécula de O<sub>2</sub>, coordenando-se em ponte aos centros de cobre, formando o estado *oxi*, esta sofre o ataque de uma segunda molécula de substrato (V) o qual sofre oxidação pelo peróxido e a espécie (I) é regenerada. Ao final do ciclo são formados duas moléculas da respectiva quinona e água. (SOLOMON; SUNDARAM; MACHONKIN, 1996; TRIPATHY; SINGHA; SARKAR, 2022)

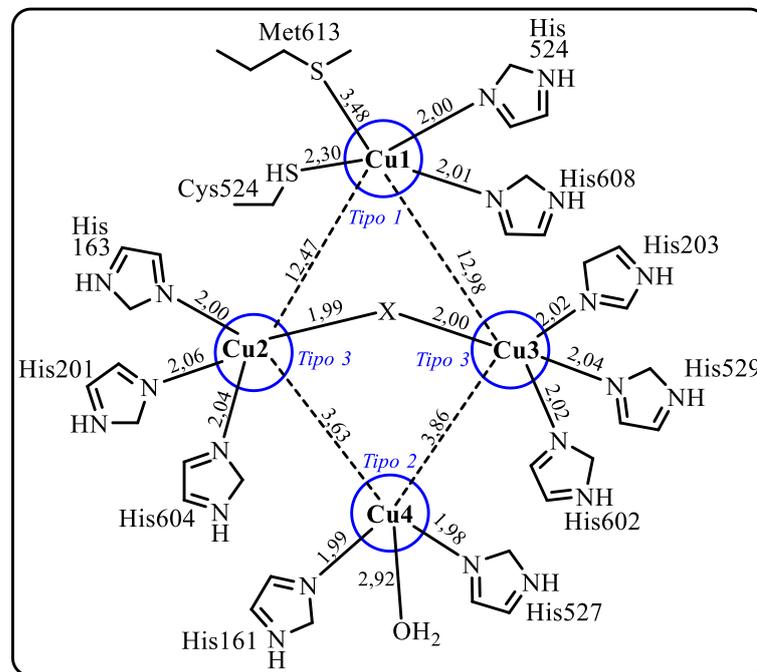
No entanto, o mecanismo de oxidação desta macromolécula não é totalmente esclarecido. Rotas similares foram propostas, como a publicada por Klabunde e

colaboradores, na qual o substrato se coordena de maneira monodentada ao centro enzimático no estado *met.* (KLABUNDE *et al.*, 1998)

### 1.1.1.2 Fenoxazinona Sintase

Esta metaloenzima é responsável pelo acoplamento oxidativo de duas moléculas de *o*-aminofenol para produzir um cromóforo de fenoxazinona usando  $O_2$  como oxidante. A estrutura da fenoxazinona sintase (PHS), foi elucidada apenas em 2006, se tratando de uma enzima contendo um centro catalítico tetranuclear de cobre, conforme exibido na Figura 3. Os átomos de cobre formam um centro de cobre mononuclear Tipo 1, um mononuclear Tipo 2 e um binuclear Tipo 3, o que é semelhante ao observado para outras oxidases multicobre. (DEY; MUKHERJEE, 2016; LE ROES-HILL; GOODWIN; BURTON, 2009; SMITH *et al.*, 2006)

Figura 3 - Diagrama esquemático do núcleo de cobre e seus ligantes circundantes, juntamente com os comprimentos de ligação em Å.



Fonte: adaptada de SMITH, A. W. *et al.*, 2006.

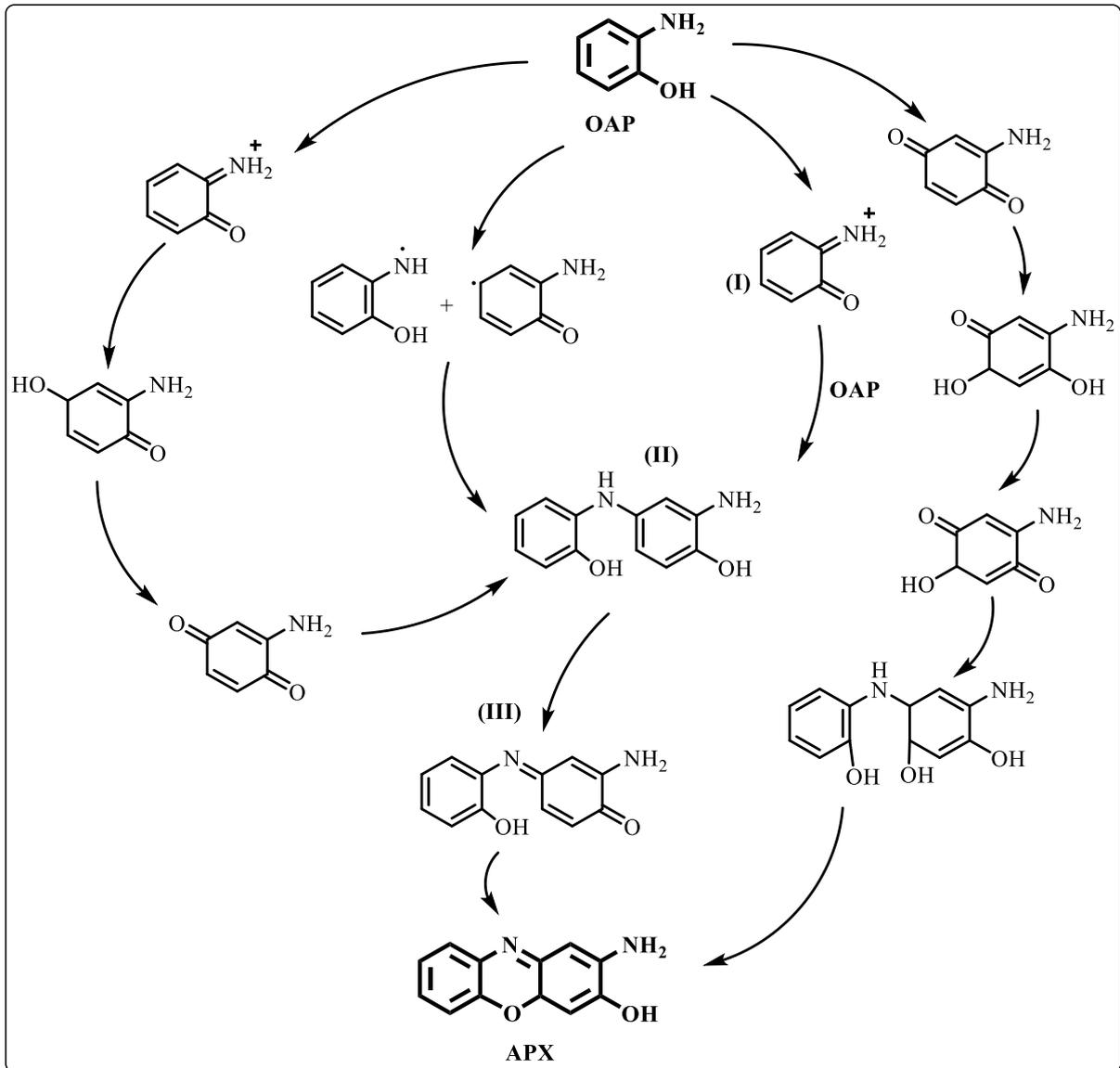
Observa-se que o centro de cobre mononuclear Tipo 1, identificado como Cu1, possui quatro ligantes (His524, His608, Cys603 e Met613). A geometria ao redor do centro Cu1 é bipiramidal distorcida com um ligante axial ausente, fato comum a sítios de cobre do

Tipo 1. As distâncias de ligação Cu-ligante na PHS são semelhantes àsquelas observadas em outras multicobre oxidases. O centro de cobre Tipo 1 está a cerca de 12,5 Å de distância do centro de Cu<sub>2</sub>, do Tipo 3.

Evidências espectroscópicas sugeriam que não haveria um centro de cobre Tipo 3 na PHS. No entanto, quando a estrutura foi resolvida, a densidade eletrônica forneceu evidências claras de dois átomos de cobre com um ligante em ponte. Embora o ligante ponte seja modelado como OH, outros ligantes, como água ou vários ânions, também seriam compatíveis com a densidade de elétrons encontrada. Portanto, o tipo de ligante ponte, identificado como X na Figura 3, ainda não é determinado com certeza. A distância de 3,8 Å entre os dois átomos de cobre Tipo 3, identificados como Cu<sub>2</sub> e Cu<sub>3</sub>, e o ângulo de ligação Cu<sub>2</sub>-X-Cu<sub>3</sub> de 153,14 °, são comparáveis com outras multicobre oxidases. O átomo de cobre do centro Tipo 2, identificado como Cu<sub>4</sub>, está a 3,63 e 3,86 Å de distância dos átomos de cobre Cu<sub>2</sub> e Cu<sub>3</sub>, respectivamente. No Cu<sub>4</sub>, possui duas histidinas (His161 e His527) coordenadas e o terceiro ligante é uma molécula de água. (DEY; MUKHERJEE, 2016; SMITH *et al.*, 2006)

Desde antes do relato da estrutura cristalina da PHS, muitos esforços foram dedicados para compreender a sua atividade catalítica. Na literatura, autores apontaram quatro possíveis vias mecanísticas (Esquema 2): sugere-se que a síntese da fenoxazinona ocorre por meio de uma imina intermediária (**I**) que sofre uma adição conjugada com uma segunda molécula de OAP. O intermediário resultante (**II**) sofre uma oxidação de dois elétrons para a *p*-quinoneimina (**III**). Uma segunda adição de conjugado seguida por uma oxidação final de dois elétrons resulta no cromóforo fenoxazinona. Sendo assim, a síntese da fenoxazinona ocorre por meio de uma cascata de três oxidações consecutivas de aminofenol de dois elétrons nas quais a funcionalidade do OAP é regenerada, após cada adição de conjugado, por uma reação de tautomerização. (BARRY; NAYAR; BEGLEY, 1989; DEY; MUKHERJEE, 2016; FREEMAN *et al.*, 1993)

Esquema 2 - Proposta mecanística da reação de oxidação do *o*-aminofenol promovida pela enzima fenoxazinona sintase.



Fonte: adaptado de DEY; MUKHERJEE, 2016.

A formação do cromóforo fenoxazinona ocorre durante a síntese da Actinomicina D, um produto natural heterocíclico aromático produzido por *Streptomyces antibioticus*. O núcleo fenoxazinona e seus correlatos como a fenazina, tanto os de origem natural quanto os derivados sintéticos, exibem notórias funções biológicas, como atividades anticancerígenas, antibióticas e antioxidantes, portanto, um núcleo promissor com potenciais aplicações para o design de medicamentos. (GUTTENBERGER; BLANKENFELDT; BREINBAUER, 2017; SUN *et al.*, 2021)

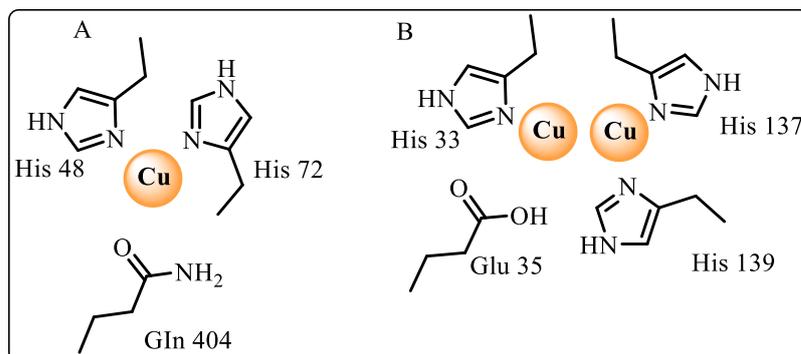
Em 1987, muito antes da resolução da estrutura cristalina da PHS, se encontrava na literatura a tentativa de mimetizar a atividade PHS. Inicialmente compostos de cobalto(II) foram reportados com a habilidade de oxidar OAP a APX. Em seguida compostos de manganês, e principalmente de cobre(II) são investigados, uma vez que este é o metal naturalmente presente na enzima. (DEY; MUKHERJEE, 2016)

#### 1.1.1.3 Metano monooxygenase (MMO)

Esta enzima é encontrada em bactérias metanotróficas, que utilizam o metano como fonte de energia, atuando na primeira etapa de sua via metabólica, ativando O<sub>2</sub> e hidroxilando uma ligação C-H alifática, sendo esta relativamente inerte, oxidando assim o metano em metanol. (BANERJEEONES; JONES; LIPSCOMB, 2019) As suas duas formas mais estudadas desta enzima são a forma solúvel (sMMO) e a forma particulada (pMMO). Sendo esta última dependente da presença do cobre em seu sítio ativo.

O teor de cobre, a organização e localização do sítio ativo na pMMO geraram muita controvérsia na literatura, até que sua estrutura de raios X fosse descrita por Lieberman e Rosenzweig em 2005. Com a estrutura foi revelado que a enzima é um trímero cilíndrico que possui dois destes centros ocupados por íons cobre: um destes centros é mononuclear, Figura 4A, enquanto o outro é binuclear, Figura 4B. O terceiro centro da proteína é mononuclear, e ocupado por um íon zinco, que acredita-se ser oriundo da cristalização da enzima. (LIEBERMAN; ROSENZWEIG, 2005; BALASUBRAMANIAN; ROSENZWEIG, 2007)

Figura 4 - Representação do sítio ativo de cobre da pMMo.



Fonte: elaborada pela autora.

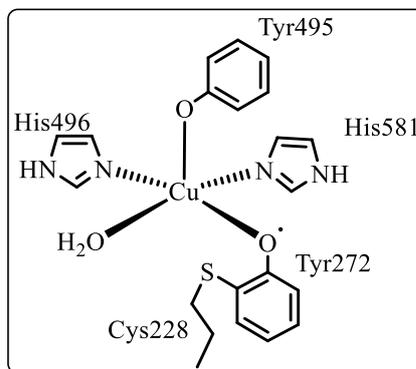
#### 1.1.1.4 Galactose Oxidase (GOase)

Esta enzima é um exemplo de uma proteína de cobre do tipo II, sendo encontrada em várias espécies de fungos, capaz de realizar reações de oxidação, como a oxidação de álcoois

a aldeídos e ácidos carboxílicos, e concomitante redução do oxigênio em peróxido de hidrogênio. (QUE; TOLMAN, 2008)

A forma ativa da enzima exibe um centro Cu(II) em um ambiente de coordenação pentacoordenado com geometria piramidal de base quadrada distorcida, na qual se encontram duas histidina, uma molécula de água e um radical tirosil ligado a uma cisteína no plano equatorial. A esfera de coordenação é completada por uma tirosina na posição axial do íon metálico, a Figura 5 o sítio ativo onde se encontra o íon cobre. (ITO *et al.*, 1991)

Figura 5 - Estrutura do sítio ativo da enzima GOase.



Fonte: elaborada pela autora.

### 1.1.2 Hidrolases

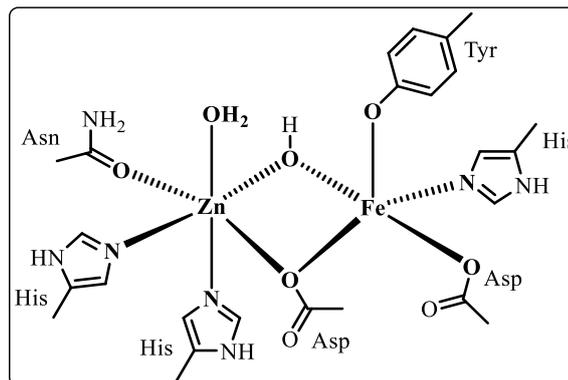
Enzimas classificadas como sendo do grupo três do IUBMB, as hidrolases, são responsáveis por clivar substratos específicos de maneira hidrolítica, ou seja, quebram ligações pela adição da água. Uma série de ligações químicas, como amidas, ésteres, éteres podem ser clivadas por esse tipo de enzima. Quando se trata em específico da clivagem de ligações P-O há um grupo de enzimas chamadas de fosfohidrolases, as quais clivam ligações de ésteres de fosfato extremamente estáveis. A quebra de ligações fosfodiéster é de extrema relevância tanto do ponto de vista da catálise quanto da bioquímica, uma vez que ligações diésteres compõem importantes macromoléculas biológicas como o DNA. Complexos metálicos capazes de interagir e clivar ligações P-O efetiva e seletivamente são alvo de pesquisas nas últimas décadas. (SCHENK *et al.*, 2012; WILSON *et al.*, 2023)

### 1.1.2.1 Fosfatases Ácidas Púrpuras

As Fosfatases Ácidas Purpuras (PAPs) são metaloenzimas binucleares e foram extraídas de diversas plantas (feijão vermelho, soja, batata doce, lentilha, tomate, entre outros), animais (porcos, bovinos, ratos e humanos), fungos e microorganismos, e são um importante exemplo de fosfohidrolases, sendo responsáveis pela clivagem de monoésteres de fosfato, em pHs ácidos a neutro. (GAHAN *et al.*, 2009; SCHENK *et al.*, 2008; TWITCHETT *et al.*, 2002)

Essa metaloenzima na sua forma ativa necessita da presença de dois centros metálicos heterovalentes sendo Fe(III)M(II) (onde M = Fe, Mn ou Zn). Sete resíduos de aminoácidos são invariantes: um aspartato, uma tirosina e uma histidina ligadas ao Fe(III) e duas histidinas e uma asparagina ao M(II), além de um resíduo de aspartato que une os dois metais. No entanto, o número de moléculas de água que a solvatam ainda é alvo de discussão. Sendo assim, a enzima possui um sítio binuclear não simétrico contendo átomos doadores  $\text{NO}_4$  em torno do Fe(III) e  $\text{N}_2\text{O}_4$  em torno do metal divalente. A Figura 6 ilustra esta descrição e representa o sítio ativo da PAP com cofator metálico Fe(III)Zn(II). (MITIĆ *et al.*, 2014; WILSON *et al.*, 2023)

Figura 6 - Esquema do sítio ativo da PAP de feijão vermelho com centro metálico de Fe(III)Zn(II).



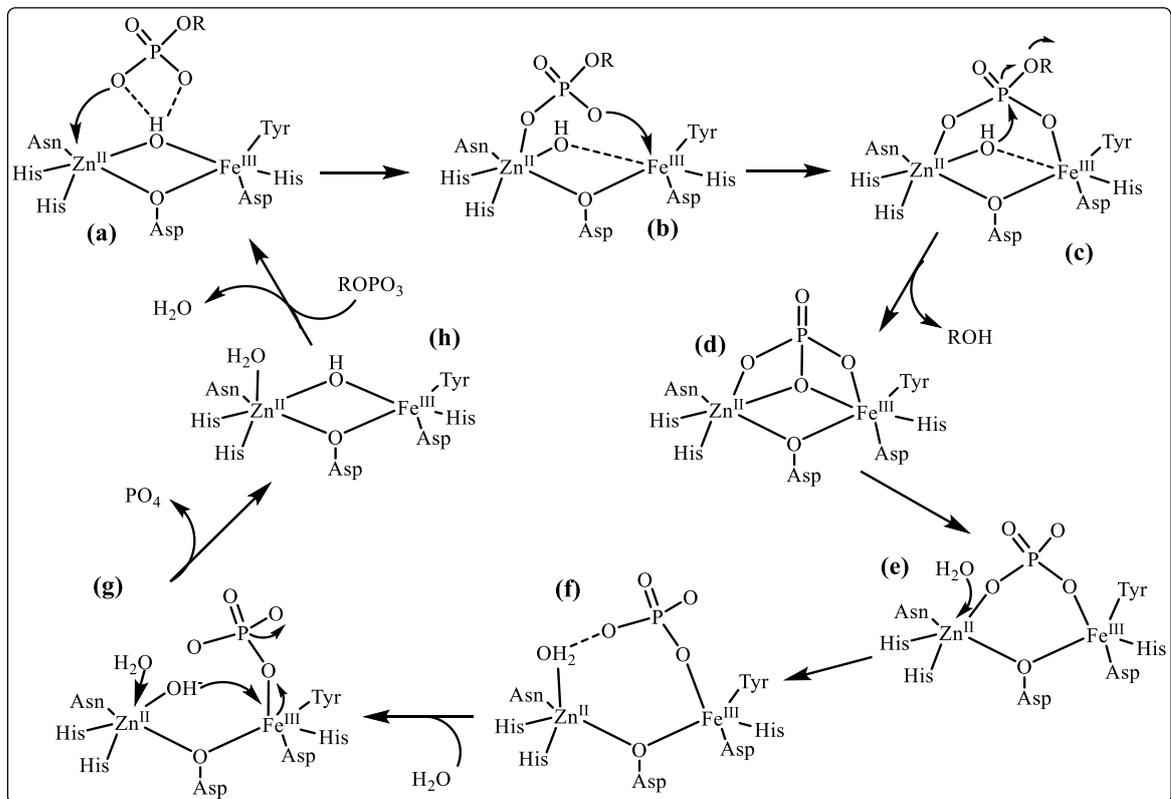
Fonte: adaptada de SCHENK *et al.*, 2013.

As PAPs podem ser distinguidas facilmente de outras fosfohidrolases pela sua característica cor púrpura, decorrente de uma transferência de carga do tipo ligante metal (TCLM) envolvendo tirosinato - Fe(III), que ocorre na região do visível entre 510 e 560 nm e  $\epsilon = 3000 \sim 4000 \text{ mol L}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ . Nos mamíferos, as PAPs podem ocorrer em duas formas de

oxidação, na sua forma ativa heterovalente Fe(III)Fe(II) pode facilmente ser oxidada para sua forma inativa Fe(III)Fe(III), reduzida a partir de agentes redutores como mercaptoetanol ou ácido ascórbico voltando a sua forma ativa. (LINDQVIST *et al.*, 1999)

Em 1996 Klabunde publicou a primeira estrutura cristalina de PAPs, que serviu como base para a proposta de mecanismo do ciclo catalítico da mesma. Apesar das diferenças estruturais, acredita-se que todas as PAPs sigam a mesma rota, ilustrada no Esquema 3, em um ciclo catalítico envolvendo oito etapas reacionais. (SCHENK *et al.*, 2008)

Esquema 3 - Mecanismo proposto para a hidrólise de ésteres de fosfato promovida pelas PAPs.



Fonte: adaptado de SCHENK *et al.*, 2008.

Em uma etapa pré-catalítica, **(a)** o grupo fosfato do substrato não se coordena diretamente aos íons metálicos. Estudos apontam que uma ponte  $\mu$ -hidroxila parece desempenhar um papel essencial na ligação e orientação inicial do substrato. No início do ciclo catalítico, o substrato se coordena no íon metálico bivalente de maneira monodentada através do oxigênio, gerando o intermediário **(b)**. Alguns trabalhos evidenciam uma molécula de água coordenada ao metal com estado de oxidação +2, e com a aproximação do substrato há a substituição da molécula de água pelo substrato, sendo que o mesmo se posiciona de

forma a facilitar o posterior ataque nucleofílico. Os rearranjos estruturais em torno do centro de Fe(III) são mediados por interações de hidrogênio decorrentes da segunda esfera de coordenação, onde em **(c)** percebe-se a formação de um intermediário  $\mu$ -1,3-fosfato-complexo.

A identidade do nucleófilo é amplamente investigada, contudo, a proposta mais aceita é que seja a hidroxila em ponte entre os dois metais **(c)**. A sua baixa nucleofilicidade, quando coordenada de maneira bidentada é superada quando ocorre a coordenação do substrato e a hidroxila passa para uma coordenação “quase monodentada” se afastando do íon M(III). A coordenação do fosfato faz com que o fósforo fique mais eletrofílico, auxiliando no ataque do nucleófilo.

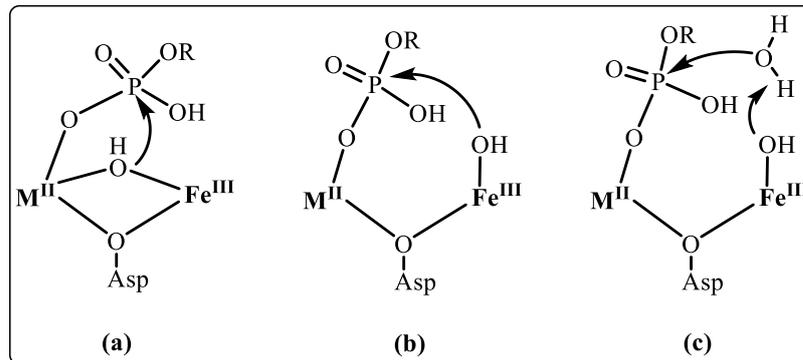
O ataque nucleofílico pelo hidróxido ao átomo de fósforo forma um estado de transição **(d)**. Este modo de coordenação foi observado na estrutura cristalina da PAP de batata doce, onde interações de hidrogênio entre o substrato e a histidina coordenada ao M(II) podem estabilizar este arranjo em baixo pH. No entanto, este é altamente instável e resulta na clivagem hidrolítica da ligação do éster de fosfato. (MITIĆ *et al.*, 2014; SCHENK *et al.*, 2008)

A etapa menos elucidada do ciclo é o reestabelecimento da forma ativa da enzima **(h)**, que requer a saída do íon fosfato e a formação da forma  $\mu$ -OH<sup>-</sup>. O mecanismo mais aceito é a incorporação da molécula de água no metal bivalente **(g)** que, ao ser desprotonada, interage com o Fe(III), reestabelecendo a ponte hidroxó e, enfraquecendo a ligação com o fosfato, fazendo com que o fosfato seja liberado e a enzima, com seu sítio ativo, seja restaurada. (SCHENK *et al.*, 2008)

Sabe-se que quando o substrato se coordena ao centro metálico, ocorre um aumento significativo do caráter eletrofílico do substrato, favorece o ataque nucleofílico ao fósforo. No entanto, o exato ataque ao substrato é frequentemente questionado, envolvendo o fosfato coordenado de maneira monodentada ou bidentada e um posterior ataque nucleofílico. Os três possíveis ataques estão representados na Esquema 4: (BLACKMAN; GAHAN, 2018; MITIĆ *et al.*, 2014; TWITCHETT *et al.*, 2002; VALIZADEH *et al.*, 2005)

- a) A ponte hidroxó coordenada entre os dois centros metálicos é responsável pelo ataque ao fosfato. Os dados espectroscópicos sugerem que na PAP da batata doce (FeMn) ocorra o ataque pela ponte  $\mu$ -oxo em pH 4,9 ao invés da ponte  $\mu$ -hidroxó;
- b) O nucleófilo seria o hidroxó terminal coordenado ao centro metálico trivalente;
- c) O hidroxó terminal coordenado ao metal trivalente desprotona uma água presente na segunda esfera de coordenação.

Esquema 4 - Propostas para o ataque nucleofílico realizado pelas PAPs.



Fonte: adaptado de BLACKMAN, A. G.; GAHAN, 2018.

Independente de qual mecanismo adotado para o ataque ao substrato, a distância entre os dois centros metálicos é de extrema importância para que a catálise ocorra. Esta distância varia de acordo com o centro metálico presente na enzima, nas PAPs de mamíferos  $Fe(III)Fe(II)$  esta distância é da ordem de 3,1 a 3,5 Å, enquanto para a de  $Fe(III)Zn(II)$  3,1 a 3,3 Å e para  $Fe(III)Mn(II)$  3,3 Å. (MITIĆ *et al.*, 2006)

Como descrito anteriormente, as PAPs possuem atividade de fosfatase, no entanto, outras importantes funções lhe são atribuídas. Nas plantas as PAPs possuem papéis biológicos, como metabolismo do fosfato e geração de espécies reativas de oxigênio como resposta a patógenos, enquanto nos mamíferos possuem funções como o transporte de ferro, geração de espécies reativas de oxigênio e a reabsorção óssea. (MITIĆ *et al.*, 2014; SCHENK *et al.*, 2008)

Nos mamíferos, a PAP é secretada na reabsorção óssea, onde níveis elevados desta metaloenzima são detectados em pacientes com doenças envolvendo o metabolismo ósseo, como osteoporose e câncer nos ossos. Tamaña importância faz com que os compostos modelos desta enzima sejam potenciais alvos para o desenvolvimento de novos fármacos contra a osteoporose, além da superabundância da PAP no soro sanguíneo ser um marcador histoquímico para o diagnóstico de osteoporose. (MCGEARY; SCHENK; GUDDAT, 2014)

A produção de espécies reativas de oxigênio (EROs), é outra função relevante desempenhada pelas PAPs, que tem a capacidade de gerar tais espécies, através da reação Fenton, resultado da reação de  $Fe(II)$  com  $H_2O_2$  gerando radicais hidroxila altamente reativos. Estas espécies possuem importância no sistema imunológico, onde a formação de EROs está envolvida com a geração específica de macrófagos em resposta a patógenos. Acredita-se que a atividade fosfatase e a geração de EROs são funções independentes da enzima pois cada

uma destas funções está relacionada com pHs diferentes, pH 4,0 e pH 6,5, respectivamente. (MCGEARY; SCHENK; GUDDAT, 2014; ODDIE *et al.*, 2000)

Apesar das enzimas agirem com eficiência sobre reações no meio biológico, o uso de enzimas como catalisadores apresenta algumas limitações, como por exemplo, sua síntese ou extração não serem vantajosas financeira e experimentalmente e apresentarem baixa estabilidade em solventes orgânicos, temperaturas altas e valores extremos de pH. Um dos desafios da química bioinorgânica é a síntese de pequenas moléculas que possam atuar como catalisadores, realizando a catálise em tempo razoável e com boa eficiência catalítica em condições fisiológicas. Além disso, visando uma aplicação biológica destes miméticos, estes precisam adentrar na célula para exercer sua função sendo assim, a escolha do ligante também é um desafio, por exemplo a utilização de uma porção orgânica hidrofóbica, não facilita a solubilidade dos complexos em meio aquoso. Além da solubilidade em meio biológico, essas moléculas necessitam serem quimicamente estáveis pois do contrário pode ocasionar toxicidade aos tratamentos terapêuticos. (IYER; ANANTHANARAYAN, 2008)

## 1.2 O DESENVOLVIMENTO DE MIMÉTICOS

A catálise altamente eficaz realizada pelas enzimas na natureza inspira à química. O termo mimético se refere a compostos que são capazes de expressar propriedades estruturais, funcionais ou espectroscópicas de enzimas, surgiram a partir desta inspiração. Alguns artificios sintéticos são utilizados na síntese deste tipo de compostos como o uso de piridinas e pirazóis para mimetizar resíduos de histidinas, assim como fenóis e carboxilatos servem para mimetizar os resíduos de ponte como tirosina e aspartato. (DAUMANN *et al.*, 2014)

Vários complexos miméticos de fosfoesterases, especialmente das PAPs, e oxirredutases miméticos à COx vem sendo reportados pela comunidade científica, incluindo nosso grupo de pesquisa, há mais de 30 anos. (NEVES *et al.*, 1992)

Como visto anteriormente, as PAPs são de enorme relevância biológica, sendo assim, a possibilidade de desenvolver pequenas moléculas capazes de mimetizar suas propriedades é um alvo atrativo para os químicos. Esses, através desta bioinspiração, procuram desenvolver compostos capazes de atuar como medicamentos ou até mesmo na biorremediação de defensivos agrícolas a base de organofosforados. (WILSON *et al.*, 2023)

Além disso, compreender como operam as oxidações de moléculas orgânicas e desenvolver novos métodos para realizar essas transformações são objetivos constantes na pesquisa química. A oxidação de substratos orgânicos com O<sub>2</sub> molecular sob condição

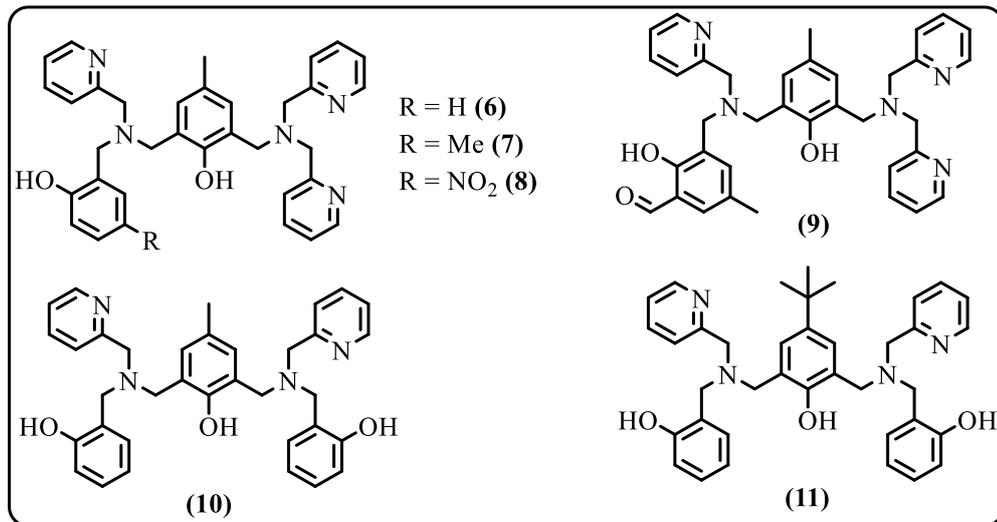
ambiente se faz necessária tanto para aplicações biológicas quanto para a indústria e seus processos sintéticos, sendo também de suma importância econômica e ambiental. Como já mencionado, metais são uma boa opção para desenvolver este tipo de catálise haja vista suas propriedades únicas. (ELWELL *et al.*, 2017; GÜELL; SIEGBAHN, 2007; NATARAJAN *et al.*, 2019)

Sabe-se que em geral sistemas miméticos binucleares tendem a exibir uma atividade catalítica superior quando comparado a análogos mononucleares, colocando a prova à preferência de sistemas binucleares para que catálise ocorra de mais maneira eficiente. (SÝS *et al.*, 2022) Sendo assim, diversos ligantes vêm sendo arquitetados, com o intuito de fornecer acomodação para dois metais, que devem estar separados por pontes, com distâncias adequadas para que a catálise possa ocorrer. Usualmente, estes podem ser simétricos ou não, e o ambiente de coordenação que rodeia ambos os centros metálicos pode oferecer recursos estéricos ou eletrônicos modulando propriedades do composto mimético. Com isso, projetar inteligentemente e racionalmente a porção orgânica que envolve os centros metálicos é o grande desafio sintético. (SCHENK *et al.*, 2013)

Alguns sistemas merecem destaque devido a relevância para este trabalho, os ligantes estão representados na Figura 7. O ligante binucleante não simétrico **(6)** foi amplamente estudado em modelos para PAPs e COx. O complexo heterovalente Fe(III)**(6)**Fe(II)( $\mu$ -OAc)<sub>2</sub>, mostrou-se um bom modelo funcional e estrutural das PAPs, onde a espécie cataliticamente ativa [Fe(III)(OH)**(6)**Fe(II)(OH<sub>2</sub>)] apresenta significativa hidrólise frente ao substrato bis-(2,4-dinitrofenil)fosfato (2,4-BDNPP). (SMITH, S. J. *et al.*, 2012) Além disso, o mesmo complexo apresenta promiscuidade catalítica, habilidade de uma espécie em desenvolver mais de uma função, sendo ativo na hidrólise do DNA, clivagem de proteínas e também demonstrou atividade catecolase frente ao substrato 3,5-di-*terc*-butilcatecol (3,5-DTBC). (NEVES *et al.*, 2010)

Outras combinações metálicas heterovalentes foram exploradas com o ligante **(6)** estudadas para a hidrólise de ésteres de fosfato e DNA, como Fe(III)**(6)**M(II), onde M = Mn (KARSTEN *et al.*, 2002); Cd ou Hg (XAVIER *et al.*, 2011); Zn (PERALTA *et al.*, 2010b); Ni (BATISTA *et al.*, 2003); Co (XAVIER *et al.*, 2009) e Cu (LANZMASTER *et al.*, 2005). O valor de constante catalítica ( $k_{cat}$ ) para o complexo Fe(III)Fe(II)**(6)**( $\mu$ -OAc)<sub>2</sub> é superior quando comparado aos seus análogos com diferentes centros metálicos.

Figura 7 - Ligantes binucleantes utilizados em compostos miméticos.



Fonte: elaborada pela autora.

Já Peralta e colaboradores realizaram modificações no ligante (**6**) inserindo grupos doadores (metila) e retiradores (nitro) de elétrons, originando dois novos ligantes (**7**) e (**8**). Os três complexos binucleares de cobre(II) obtidos, apresentaram atividade catecolase. Além disso, observou-se que o complexo possuindo o grupo retirador apresentou maior eficiência catalítica frente ao substrato 3,5-DTBC. Os complexos também demonstraram atividade frente à clivagem do DNA através de mecanismos hidrolíticos e oxidativos. (PERALTA *et al.*, 2010a)

Modificações no ligante (**6**) foram reportadas na literatura, como por exemplo ligante (**9**), descrito recentemente presente em um complexo binuclear de Cu(II), o qual a atividade catecolase foi investigada. O mimético também apresentou atividade de clivagem de DNA através de um mecanismo oxidativo acelerando a quebra do DNA na ordem de  $1,29 \times 10^6$  frente à reação não catalisada. (HOMRICH *et al.*, 2021)

O mesmo ligante foi estudado frente à hidrólise de ésteres de fosfato com sistemas heterometálicos dinucleares contendo ferro, como Fe(III)(**9**)Mn(II) possuindo também atividade de hidrólise de diésteres e triésteres de fosfato além de atividade antioxidante contra espécies EROs, (LUIZ *et al.*, 2022). Já o composto Fe(III)(**9**)Cu(II) além da atividade hidrolítica frente do substrato 2,4-BDNPP demonstra também atividade de hidrólise frente ao DNA. (DE SOUZA *et al.*, 2013)

Apesar do sítio ativo das PAPs ser heterovalente e constituído por Fe(III)Fe(II), Fe(III)Zn(II) ou Fe(III)Mn(II), complexos modelos nem sempre necessitam ser heterovalentes para apresentar atividade mimética. Por exemplo, o complexo binuclear de ferro(III) contendo

o ligante (**10**)  $N_4O_3$ -doador, teve sua atividade hidrolítica frente a diéster de fosfato reportada, bem como sua atividade catecolase. O sistema também foi estudado frente a clivagem do DNA que age tanto via mecanismos oxidativos quanto hidrolíticos (CAMARGO, *et al.*, 2015)

Já Pathak e colaboradores reportaram dois complexos homodinucleares contendo o ligante (**11**), um de Zn(II) e o outro Fe(III). Ambos os compostos foram ativos frente a hidrólise do substrato 2,4-BNDPP, mostrando-se miméticos da PAP, no entanto, o complexo contendo ferro mostrou-se consideravelmente mais ativo que seu análogo de zinco. (PATHAK; GANGWAR; GHOSH, 2018)

Modificar a segunda esfera de coordenação, componentes do sistema que não estão ligados diretamente ao centro metálico, deste tipo de ligantes pela adição de substituintes como aminas ou amidas (BOSCH *et al.*, 2014; SILVA, G. A. D. S. *et al.*, 2017), guanidinas e purinas (CASTILHO *et al.*, 2020; PEREIRA *et al.*, 2019) anéis poliaromáticos (CAMARGO *et al.*, 2018; DA SILVA *et al.*, 2021; SILVA *et al.*, 2020) são estratégias sintéticas que podem alterar a atividade catalítica dos complexos, tanto em reações oxidativas quanto hidrolíticas. Propõem-se que estes grupamentos orgânicos inseridos permitem interações de hidrogênio entre catalisador e o substrato, que estabilizam e favorecem catálise.

Como se pode observar, várias estratégias sintéticas são adotadas para modificar os ligantes e melhorar a atividade catalítica de complexos metálicos. No entanto percebe-se a ausência de outros átomos biologicamente relevantes como, por exemplo, os calcogênios enxofre e selênio.

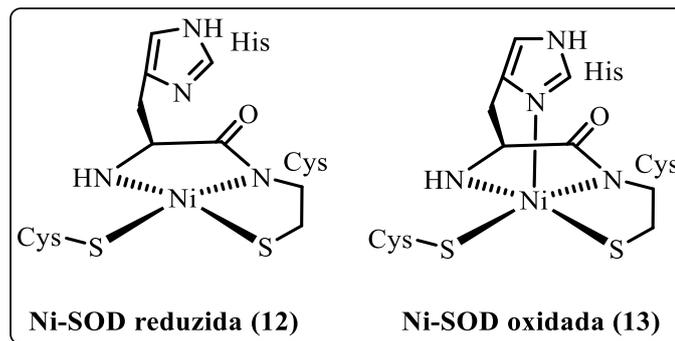
### 1.3 ENXOFRE E SELÊNIO E SUA RELEVÂNCIA EM SISTEMAS BIOLÓGICOS

Majoritariamente os ligantes estudados em bioinorgânica se concentram em compostos oxigenados ou nitrogenados, sendo a utilização de átomos como enxofre e selênio pouco explorada na área, embora estes átomos estejam presentes em importantes estruturas biológicas. Estes se encontram presentes em aminoácidos sulfurados como a cisteínas e metionina, ou naqueles selenados como a selenocisteína, metilselenocisteína e selenometionina. Estas estruturas estão presentes no sítio ativo de diversas enzimas, desempenhando funções essenciais. (GARBO *et al.*, 2023) A seguir estão listados alguns exemplos de como a natureza explora bem estes átomos em diversos processos biológicos.

### 1.3.1 Superóxido dismutase

A superóxido dismutase (SOD) é uma enzima que catalisa a conversão do íon superóxido, altamente reativo, em  $\text{H}_2\text{O}_2$  e  $\text{O}_2$ . A SOD-Ni é uma das quatro variantes da SOD, que possui um átomo de níquel como seu cofator e está presente em várias espécies de *Streptomyces* e, mais recentemente, evidências genômicas de Ni-SOD foram encontradas em cianobactérias. (BRYNGELSON *et al.*, 2004) Ao níquel há a presença de duas cisteínas coordenadas, como observado na Figura 8 (12). A presença das cisteínas é de extrema importância para a atividade catalítica, sendo estas responsáveis pela transferência de elétrons, gerando a espécie oxidada (13) de Ni(III). Muitos complexos contendo ligantes sulfurados são encontrados na literatura como biomiméticos da SOD, ajudando a evidenciar o mecanismo catalítico da mesma. (GALE *et al.*, 2011)

Figura 8 - Estrutura da Ni-SOD reduzida (12) e Ni-SOD oxidada (13).



Fonte: adaptada de Gale *et al.*, 2011.

### 1.3.2 Metalotioninas

Nos anos 60 um grupo de metaloproteínas ricas em cisteínas, intituladas metalotioninas (MTs), foi descoberto. Essas MTs possuem baixa massa molecular e alto grau de semelhança de sequência de aminoácidos descritas em bactérias, fungos, plantas e espécies animais. (CALVO; JUNG; MELONI, 2017)

As MTs podem ser homo ou heterometálicas e suas funções biológicas são dependentes desta capacidade de ligarem-se a metais de transição com alta afinidade, sendo estas funções: a homeostase de metais essenciais como zinco e cobre, a capacidade quelante frente a metais tóxicos como cádmio, mercúrio e chumbo, proteção contra espécies reativas de

oxigênio e nitrogênio, proteção contra lesão cerebral e efeito antiapoptótico. (ROMERO-ISART; VAŠÁK, 2002)

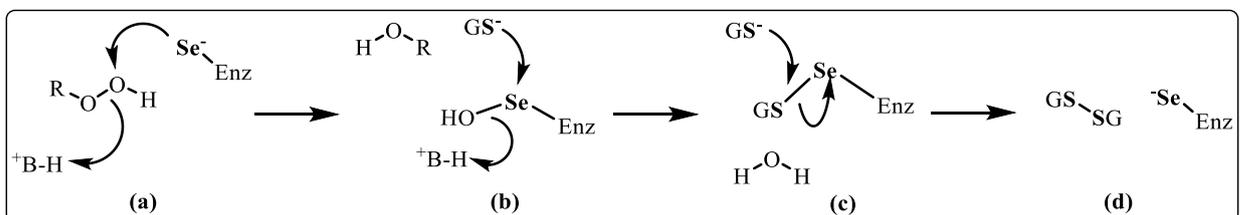
### 1.3.3 Glutathione Peroxidase

O selênio foi descoberto em 1818 por Berzelius e era tido como tóxico, até que em 1973 descobriu-se a presença deste elemento na enzima Glutathione Peroxidase (GPx), a qual possui importante ação antioxidante, sendo capaz de decompor espécies reativas de oxigênio (EROs), como peróxido em água e álcool, sendo primeiramente descoberta em tecidos animais, e sendo menos comum em plantas e bactérias.

A partir desse importante marco este elemento passou a ser visto com melhores olhos, sendo que atualmente a Organização Mundial de Saúde recomenda que um humano adulto ingira cerca de 70  $\mu\text{g}/\text{dia}$  deste elemento. Após esta descoberta, foram reportadas uma série de selenoproteínas, as quais possuem atividade desidrogenase, hidrogenase, glicina redutase. (MOUSA; DARDASHTI; METANIS, 2017; WIRTH, 2015)

O mecanismo de ação da GPx, representado no Esquema 5, depende da química redox do S e do Se. A reação tem início em (a) com o ataque nucleofílico do selenolato (selenocisteína desprotonada) que ataca o peróxido gerando a espécie oxidada, que atua como um eletrófilo sendo atacado por um tiolato de uma glutathione adjacente (b), que sofre oxidação reversível para dissulfeto. Este processo é completado com a liberação do selenolato (c) e (d), que se comporta como um grupo de saída, havendo a regeneração da enzima. (REICH; HONDAL, 2016)

Esquema 5 - Mecanismo de atuação da GPx na redução de peróxidos em água.



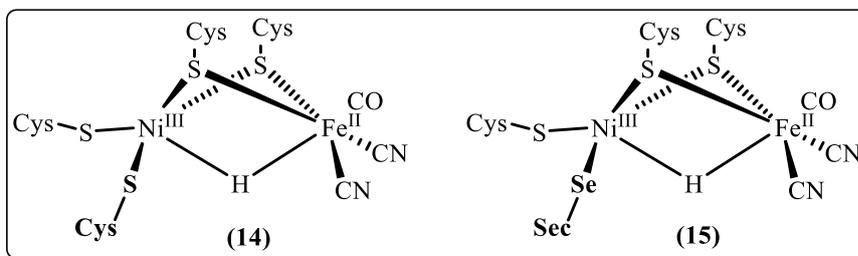
Fonte: adaptado de REICH; HONDAL, 2016.

### 1.3.4 [NiFe]hidrogenase

A incorporação de selênio em proteínas requer um alto custo energético para um organismo, devido à biossíntese destes aminoácidos. No entanto, por alguma razão alguns

organismos o preferem ao invés de seu análogo contendo enxofre, muito mais abundante no meio biológico. Este fato pode ser ilustrado através da metaloenzima [NiFe]hidrogenase, responsável pela formação de H<sub>2</sub> bactérias como a *E. coli.*, tem seu sítio ativo apresentado na Figura 9. A substituição de um resíduo de cisteína (**14**) por seu análogo selenocisteínas (**15**), formando a [NiFeSe]hidrogenase, aumentando em 40 vezes a sua atividade. O motivo para que esta mudança ocorra ainda não é bem definido, mas algumas propriedades do selênio podem ser o motivo como: sua maior nucleofilicidade, menor potencial redox, aumento da acidez do selenol (pKa da selenocisteína é 5,2 enquanto da cisteína 8,0) permitindo uma maior atividade em menores pHs. (BALTAZAR *et al.*, 2011; WOMBWELL; CAPUTO; REISNER, 2015)

Figura 9 - Estrutura da [NiFe]Hidrogenase (**14**) e [NiFeSe]Hidrogenase (**15**).



Fonte: adaptada de WOMBWELL; CAPUTO; REISNER, 2015.

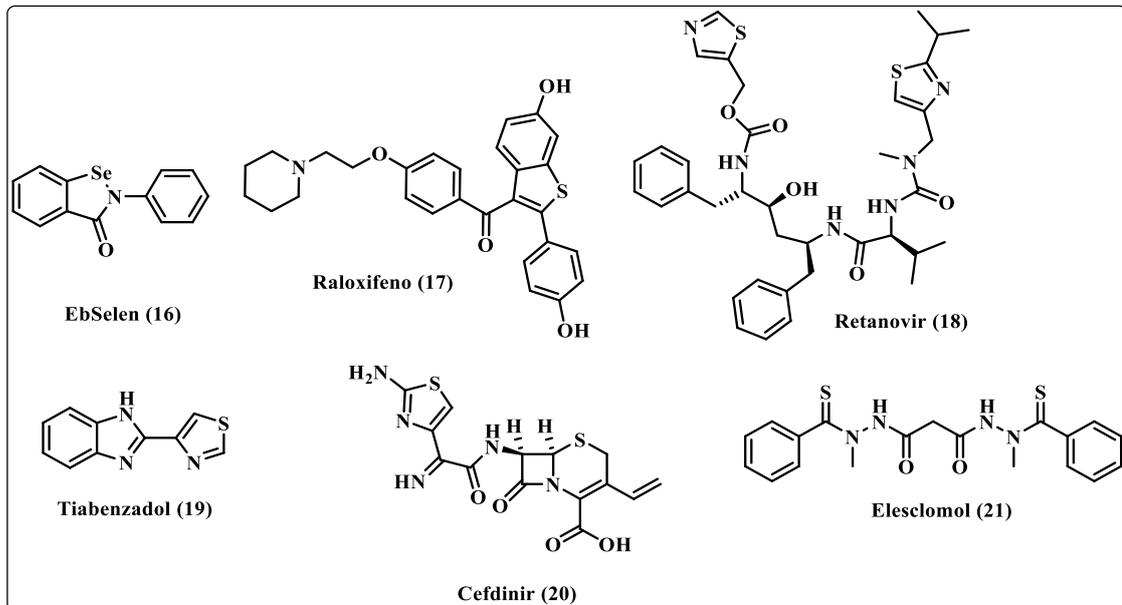
### 1.3.5 Compostos calcogenados sintéticos biologicamente relevantes

Inúmeros exemplos podem ser citados confirmando a importância biológica do enxofre e do selênio. Na química orgânica, por exemplo, o desenvolvimento de organocalcogenados como análogos sintéticos vem sendo realizado com êxito, apresentando expressiva atividade biológica e farmacológica. Como exemplar bem sucedido tem-se o Ebselen (**16**), composto mimético a GPx, que apresenta potencial ação antioxidante, anti-inflamatória e citoprotetora. Seu uso vem sendo investigado para múltiplas doenças e incluindo os mais recentes resultados promissores frente ao Sars-CoV-2, vírus causador da COVID-19, onde este composto impediu significativamente a replicação viral em ensaios celulares *in vitro*. (GARBO *et al.*, 2023; JIN *et al.*, 2020)

Alguns importantes medicamentos contendo enxofre são encontrados comercialmente. Na Figura 10, como exemplo, se pode citar o Raloxifeno (**17**) utilizado contra o câncer de mama e para a prevenção e tratamento da osteoporose, Retanovir (**18**)

agente antiviral utilizado para infecção pelo HIV, Tiabendazol (19) antifúngico e anti-helmíntico e Cefdinir (20) antibiótico. (PATHANIA; NARANG; RAWAL, 2019)

Figura 10 - Compostos com relevância farmacológica que possuem calcogênios em sua estrutura.



Fonte: elaborada pela autora.

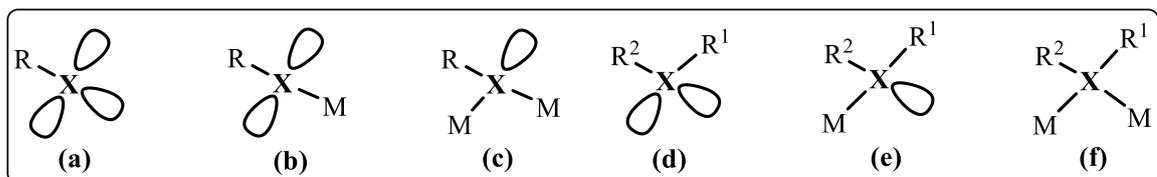
Outros compostos promissores se encontram em fases de testes clínicos como é o caso do Elesclomol (21), com potencial uso como antineoplásico. Sua potente atividade antitumoral resulta da elevação das espécies reativas de oxigênio (EROs) e do estresse oxidativo em níveis incompatíveis com a sobrevivência celular. Uma vez que células tumorais possuem níveis elevados de EROs em comparação com as células normais, o aumento do estresse oxidativo além dos níveis basais eleva as EROs além dos níveis sustentáveis. Esse processo esgota a capacidade antioxidante das células tumorais, o que pode resultar na apoptose celular. Recentemente se descobriu que a atividade deste composto pode estar associada com sua complexação com íons cobre, presentes na corrente sanguínea, e que essa ligação é necessária para sua atividade. A ligação com o cobre altera a conformação do composto orgânico, facilita sua absorção nas células e permite o cobre gerar EROs dentro da célula, uma vez que na ausência de cobre, o composto não demonstrou atividade. Sendo assim, percebe-se que o meio biológico já utiliza de sinergia entre moléculas orgânicas e íons metálicos. (BLACKMAN, R. K. *et al.*, 2012; KIRSHNER *et al.*, 2008; VO *et al.*, 2014)

Na química inorgânica, a utilização de ligantes contendo enxofre e selênio se diferencia bastante daqueles contendo nitrogênio e oxigênio, uma vez que Se e S possuem um raio atômico consideravelmente maior, elevada polarizabilidade e menor eletronegatividade, quando comparados ao N e O. Além disso, possuem orbitais  $d$  vazios com energia e simetria adequadas para a formação de ligações  $d\pi-d\pi$ , principalmente com metais em baixos estados de oxidação. (MANDAL, S. *et al.*, 1997)

Os tiolatos ( $RS^-$ ) ou selenolatos ( $RSe^-$ ) são espécies aniônicas monocarregadas, originados da desprotonação do tiol e do selenol, respectivamente. Este último é extremamente instável, e sofre rápida oxidação para disseleneto em contato com o oxigênio. Esta espécie livre está representada na Figura 11 (a) que possui três pares isolados de elétrons no átomo de calcogênio, fato que os caracterizam como um doador  $\pi$ . A coordenação a um centro metálico pode ocorrer de maneira monodentada (b) ou bidentada (c) formando uma ponte. (MANDAL *et al.*, 1997)

Já os tioéteres ( $R_1SR_2$ ) e selenoéteres ( $R_1SeR_2$ ) são espécies neutras que possuem dois substituintes no átomo de calcogênio, podendo ser simétrico ou não, representadas na Figura 9 (d). Esta espécie possui dois pares de elétrons isolados, podendo se coordenar a um centro metálico por um par (e) ou por ambos (f) em ponte  $\mu$ . (MASDEU-BULTÓ *et al.*, 2003; MURRAY; HARTLEY, 1981)

Figura 11 - Representação do tiolato ou selenolato em (a), (b) e (c), e de tioéteres e selenoéteres em (d), (e) e (f), onde X= S ou Se;  $R^1$  e  $R^2$  = alquila ou arila; M = metal.



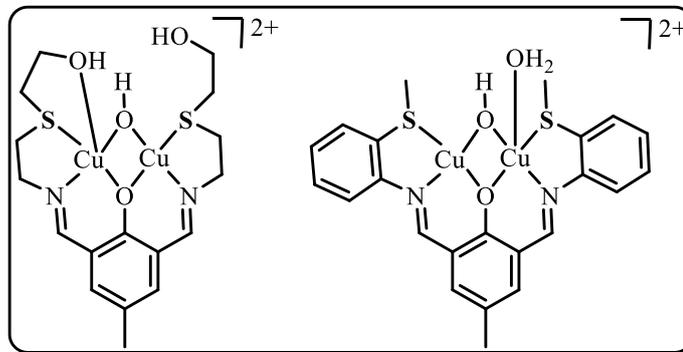
Fonte: adaptada de BAYON; CLAVER; MASDEU-BULTO, 1999.

As diferentes formas de coordenação podem implicar em diferentes propriedades para os complexos, diferentes atividades catalíticas e biológicas. No entanto, poucos complexos contendo ligantes calcogenados são encontrados na literatura, menos ainda é o número desses que possuem atividade hidrolase e/ou oxidativa investigada.

Um exemplo recente e relevante para este trabalho foi o reportado por DAS *et al.*, 2019. Os autores descreveram estudos envolvendo complexos binucleares com ligantes contendo tioéteres em suas estruturas. Os ligantes binucleantes foram reagidos com

$\text{Cu}(\text{ClO}_4)_2$  para obter os complexos binucleares de Cu(II) desejados, mostrados na Figura 12. A ponte  $\mu$ -hidroxo completa a esfera de coordenação em ambos os complexos, e a distância entre os centros de Cu(II) é de 2,9 Å. Estes complexos se mostraram eficientes frente à oxidação do substrato 3,5-DTBC e da clivagem do DNA, através de mecanismo oxidativo envolvendo a formação de EROs e intercalação eletrostática com o sulco menor. Estes resultados demonstraram que os complexos baseados em ligantes fenolato contendo enxofre como substituintes apresentaram tanto propriedades catalíticas quanto biológicas promissoras. (DAS *et al.*, 2019)

Figura 12 - Complexos binucleares de Cu(II).



Fonte: elaborada pela autora.

Percebe-se que, nos últimos anos, diversos compostos miméticos foram explorados, obtendo bons resultados tanto frente a diferentes substratos quanto a clivagem do DNA. Além disso, a presença de átomos de calcogênios em complexos é promissora, onde sua rica química de coordenação e distintas propriedades químicas podem conferir a estes compostos propriedades singulares.

Devido a escassez de exemplos encontrados na literatura, é possível inferir que ainda existem lacunas a serem exploradas no estudo dessa classe de compostos. Até o momento, não há conhecimentos particularizados sobre a influência que átomos macios, como o enxofre e o selênio, exercem sob as propriedades destes sistemas modelos.

Portanto, a presente tese de doutorado se propôs a estudar as propriedades físicas, químicas, catalíticas e biológicas, de compostos de coordenação contendo os calcogênios enxofre e selênio.

## 2 OBJETIVOS

### 2.1 OBJETIVO GERAL

Projetar, sintetizar e caracterizar novos ligantes não-simétricos calcogenados e seus complexos metálicos, visando compreender as influências destes ligantes e seus derivados contendo diferentes substituintes nas propriedades físicas, químicas, catalíticas e biológicas destes compostos.

### 2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Sintetizar e caracterizar novos ligantes possuindo a unidade central  $\mu$ -fenoxo e grupos N,O-doadores, como grupos piridínicos, fenólicos, amínicos além de diferentes grupamentos tioéteres e selenoéteres;
- Sintetizar de novos compostos de coordenação de cobre(II) e de ferro(III) e caracterizar os mesmos por meio de análises elementares, espectroscópicas, eletroquímicas, espectrométricas, magnéticas e estruturais;
- Investigar a reatividade destes complexos de cobre(II) frente a substratos modelos para catecolase (3,5-di-*terc*-butilcatecol) e fenoxazinona sintase (*o*-aminofenol), buscando observar a influência dos diferentes grupos calcogenados e comparado com compostos já reportados na literatura contendo ligando apenas N,O-doadores;
- Averiguar a capacidade dos complexos de cobre(II) promoverem a ativação da ligação C-H e a oxidação de álcoois frente a diferentes substratos orgânicos;
- Evidenciar a reatividade dos complexos de ferro(III) perante a hidrólise do substrato ativado bis-(2,4-dinitrofenil)fosfato e comparar com compostos já reportados na literatura;
- Avaliar a atividade biológica *in vitro* antibacteriana frente a cepas Gram-positivas e Gram-negativas, bem como a atividade antifúngica contra sete diferentes cepas;
- Analisar a citotoxicidade dos compostos frente tanto a células saudáveis quanto a cancerosas;
- Buscar indícios da capacidade antioxidante dos compostos frente ao radical DDH (2,2-difenil-picril-hidrazil).

### 3 MATERIAIS, MÉTODOS E INSTRUMENTAÇÃO

#### 3.1 MATERIAIS

Os reagentes, materiais, gases e solventes orgânicos utilizados para as sínteses, análises e purificações foram obtidos de fontes comerciais (Vetec, Synth e Quimidrol) e, quando necessário, foram purificados utilizando métodos descritos na literatura. (PERRIN; ARMAREGO, 1988)

Para os produtos que foram purificados com o uso de cromatografia em coluna, o material utilizado foi uma coluna de vidro e, como fase estacionária, sílica gel 60 (0,063-0,200 mm; 70-230 mesh). Como fase móvel (eluente) utilizou-se uma mistura apropriada de solventes para cada separação realizada, conforme apresentado nos procedimentos experimentais.

O consumo de reagentes e formação dos produtos orgânicos, bem como a purificação dos compostos por cromatografia em coluna foram acompanhadas com placas de cromatografia em camada delgada (CCD) providas de fontes comerciais, sílica gel com revelador UV da marca Macherey-Nagel com 0,25 mm de espessura e granulometria entre 5 a 40 µm de diâmetro. Utilizou-se, como método de revelação por luz ultravioleta (254 e 360 nm) e solução ácida de vanilina (15 g de vanilina em 250 mL de etanol e 2,5 mL de ácido sulfúrico concentrado), seguido de aquecimento.

Os substratos utilizados nos estudos cinéticos de oxidação foram adquiridos comercialmente pela empresa Merck e recristalizados, o 3,5-di-*terc*-butilcatecol (3,5-DTBC) foi recristalizado em éter de petróleo, já para o substrato *o*-aminofenol utilizou-se metanol. Enquanto para a cinética de hidrólise, o substrato 2,4-BDNPP foi sintetizado de acordo com métodos já descritos na literatura e recristalizado em acetonitrila. (BUNTON; FARRER, 1969)

#### 3.2 MÉTODOS E INSTRUMENTAÇÃO

Para elaboração desse trabalho, foi feito uso de equipamentos e técnicas visando caracterizar e estudar os compostos obtidos. Os métodos e os instrumentos utilizados bem como suas condições estão descritas nessa seção.

### 3.2.1 Espectroscopia vibracional na região do infravermelho

Os espectros de absorção na região do infravermelho foram obtidos em um espectrofotômetro Perkin Elmer FT-IR modelo Spectrofotometer Spectrum 100, no Laboratório de Bioinorgânica e Cristalografia Prof. Ademir Neves, no Departamento de Química da UFSC. As amostras foram analisadas por reflectância total atenuada (ATR), com cristal de seleneto de zinco (45 °) e detector TGS (“*triglycine sulfate*”), na faixa entre 4000 a 550  $\text{cm}^{-1}$  e resolução de 4  $\text{cm}^{-1}$ .

### 3.2.2 Espectroscopia de ressonância magnética nuclear

Os espectros uni e bidimensionais de ressonância magnética nuclear RMN de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , DEPT-135, HMBC e HSQC foram obtidos em espectrômetros Bruker Avance 200 ou AS-400, operando em 200 e 400 MHz respectivamente, que se encontram na Central de Análises, no Departamento de Química da UFSC. As amostras foram dissolvidas em clorofórmio deuterado ( $\text{CDCl}_3$ ) ou água deuterada ( $\text{D}_2\text{O}$ ), empregando-se tetrametilsilano (TMS) como padrão interno. Os deslocamentos químicos ( $\delta$ ) foram relacionados em parte por milhão (ppm) em relação ao TMS, colocando-se entre parênteses a multiplicidade (s = simpleto, d = duplete, dd= duplo duplete, ddd= duplo duplo duplete, t = tripleto e m = multiplete), o número de hidrogênios obtidos da integral relativa e a constante acoplamento ( $J$ ) expressa em Hertz (Hz).

### 3.2.3 Espectrometria de massas

Os espectros de massas dos ligantes e complexos foram obtidos a partir de um espectrômetro de massas AMAZON X TRAP modelo Bruker Daltonics, localizado no Laboratório de Biologia Molecular Estrutural (LABIME) da UFSC. Tendo como fonte de ionização a ionização via *eletrorspray* (ESI-MS) operando em modo de íon positivo. Utilizando um fluxo constante 1500  $\mu\text{L/h}$  de solvente, sendo esse solvente metanol ou acetonitrila de grau MS. A temperatura do capilar foi mantida entre 180 e 200 °C e a voltagem do capilar entre -400 e -500 V.

Os espectros de massas de alta resolução foram obtidos a partir de um espectrômetro de massas micrOTOF Q-II marca Bruker Daltonics, também localizado no Laboratório de

Biologia Molecular Estrutural (LABIME) da UFSC. A ionização via *eletrospray* (ESI - HRMS) operando em modo de íon positivo. Foi utilizado um fluxo constante 1500  $\mu\text{L/h}$  de solvente, sendo esse acetonitrila de grau MS.

Os dados obtidos foram processados através do *software* Mmass. (STROHALM *et al.*, 2010)

### 3.2.4 Condutividade molar

As medidas condutimétricas dos complexos foram realizadas no aparelho *mCA-150.1* marca MS TECNOPON Instrumentação, localizado no Laboratório de Bioinorgânica e Cristalografia Prof. Ademir Neves no Departamento de Química da UFSC. Os compostos foram solubilizados em metanol ou acetonitrila mantendo-se uma solução na concentração de  $1 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$ . O aparelho foi previamente calibrado com uma solução padrão cuja condutividade é de  $146,9 \mu\text{S cm}^{-1}$  em água a  $25 \text{ }^\circ\text{C}$ .

### 3.2.5 Difractometria de raios X

As análises de difração de raios X de monocristal dos complexos foram realizadas na Central de Análises do Departamento de Química da UFSC, pelo Prof. Dr. Adailton João Bortoluzzi. Os dados foram coletados em um difratômetro Kappa APEX II DUO equipado com um tubo de molibdênio ( $\text{MoK}\alpha \lambda = 0,71073 \text{ \AA}$ ) e monocromador de grafite à  $200 \text{ K}$ .

Todas as estruturas cristalinas foram resolvidas através de métodos diretos com a utilização do programa SHELXS97 e refinadas pelo método dos mínimos quadrados com matriz completa utilizando o programa SHELXL97. (SHELDRICK, 2008) As representações gráficas das estruturas moleculares foram geradas utilizando o programa Diamond. (PENNINGTON, 1999)

### 3.2.6 Análise elementar C, H e N

A determinação das percentagens de carbono, hidrogênio e nitrogênio dos complexos foram realizadas através de um analisador de massas modelo EA 1110 CHNS-O - CE Instruments, localizado na Central de Análises do Departamento de Química da UFSC.

### **3.2.7 Espectroscopia eletrônica na região do ultravioleta e visível**

Os espectros eletrônicos nas regiões do ultravioleta e visível foram obtidos em um espectrofotômetro Perkin Elmer modelo Lambda 750, no Laboratório de Bioinorgânica e Cristalografia Prof. Ademir Neves no Departamento de Química da UFSC. As análises foram realizadas utilizando-se cubetas de quartzo com capacidade para 1 mL e 1 cm de caminho óptico, e utilizando metanol ou acetonitrila como solventes.

Os experimentos no estado sólido (reflectância difusa) foram realizados no mesmo equipamento através de módulo acoplável, onde as amostras foram dispersas em pastilha de KBr grau espectroscópico.

### **3.2.8 Titulação espectrofotométrica**

A titulação foi realizada em um espectrofotômetro Varian Cary 50 BIO UV-Vis com um banho termostatizado acoplado em 25 °C no Laboratório de Bioinorgânica e Cristalografia Prof. Ademir Neves no Departamento de Química da UFSC. O experimento foi realizado para os complexos C1-C7 em 20 mL de uma solução MeOH:H<sub>2</sub>O (50:50 % v:v). A força iônica do meio foi ajustada utilizando KCl (0,1 mol L<sup>-1</sup>). O pH foi ajustado utilizando soluções de HCl e NaOH e a cada variação de pH de 0,1 foi realizada a leitura no espectrofotômetro. Os dados foram ajustados a curvas sigmoidais e os valores de pK<sub>a</sub> foram obtidos a partir do ponto de inflexão.

### **3.2.9 Espectroscopia de ressonância paramagnética eletrônica**

Os espectros de ressonância paramagnética eletrônica (RPE) dos complexos foram obtidos pelo Prof. Dr. Ronny Rocha Ribeiro no Departamento de Química da Universidade Federal do Paraná e também na Central de Análises do Departamento de Química da UFSC, sendo registrados em um espectrômetro Bruker EMX micro banda X em soluções congeladas de MeOH (77 K ou 90 K). As simulações espectrais foram realizadas usando o pacote de software EasySpin. (STOLL; SCHWEIGER, 2006)

### 3.2.10 Medidas magnéticas

A caracterização magnética dos complexos **C1-C5** foi realizada pelo doutorando Anderson Guedes, sob a supervisão do Prof. Dr. Giordano Poneti, do Departamento de Química da Universidade Federal do Rio de Janeiro. O instrumento utilizado foi um Quantum Design MPMS3.

As amostras microcristalinas foram dispostas na forma de pastilha, e a dependência da temperatura do momento magnético foi medida na faixa de temperatura de 2 a 300 K, usando um campo magnético de 10 kO para medidas acima de 70 K e um campo magnético de 1 kO para medidas abaixo de 70 K, para evitar efeitos de saturação.

A suscetibilidade magnética foi avaliada como  $\chi=M/H$ , o ajuste dos gráficos  $\chi T$  foi realizado usando o *software* PHI, com um modelo incluindo o acoplamento magnético intra e intermolecular e a presença de uma impureza paramagnética  $S=1/2$ . (CHILTON *et al.*, 2013)

### 3.2.11 Voltametria Cíclica

O comportamento redox dos complexos foi investigado por voltametria cíclica em um potenciostato/galvanostato modelo Epsilon BAS (Bioanalytical Systems, Inc.) localizado no Laboratório de Bioinorgânica e Cristalografia Prof. Ademir Neves no Departamento de Química da UFSC. Os complexos foram solubilizados em metanol ou acetonitrila na concentração de  $1 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$  sob atmosfera de argônio. Foi utilizado como eletrólito suporte,  $\text{NaClO}_4$  ou  $\text{TBAPF}_6$   $0,1 \text{ mol L}^{-1}$  em uma célula eletrolítica contendo três eletrodos: um eletrodo de referência de  $\text{Ag/Ag}^+$ , um eletrodo de trabalho de carbono vítreo e um eletrodo auxiliar de platina. Foi empregado como padrão externo o composto ferroceno ( $\text{Fc}^+/\text{Fc}$ ) para correção do eletrodo de referência ( $E_{1/2}$  versus ENH = 0,40 V). (GAGNE; KOVAL; LISENSKY, 1980)

### 3.2.12 Reações de oxidação de diferentes substratos orgânicos catalisadas pelos complexos C1-C9

#### 3.2.12.1 Ensaios cinéticos de oxidação dos substratos 3,5-DTBC e OAP

A atividade catecolase dos complexos foi investigada através do substrato 3,5-di-*terc*-butilcatecol (3,5-DTBC) e a atividade fenoxazinona sintase (PHS) foi investigada utilizando o substrato *o*-aminofenol (OAP). As reações de oxidação foram acompanhadas monitorando a formação da 3,5-di-*terc*-butilquinona (3,5-DTBQ) em 400 nm ( $\epsilon = 1645 \text{ L mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ ) (CAMARGO *et al.*, 2015; HOMRICH *et al.*, 2021) e o produto 2-amino-3-fenoxazinona (APX) foi monitorado 410 nm ( $\epsilon = 9095 \text{ L mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ ) (DUTTA, S. *et al.*, 2020; JANA *et al.*, 2021; SOUSA *et al.*, 2014) usando um espectrofotômetro Varian Cary 50 BIO UV-Vis com um banho termostatizado acoplado em 25 °C no Laboratório de Bioinorgânica e Cristalografia Prof. Ademir Neves no Departamento de Química da UFSC.

O meio utilizado para todas reações foi de MeOH:H<sub>2</sub>O (97:3 % v:v), todos os experimentos foram realizados em triplicata e as reações foram monitoradas durante os 5 minutos iniciais. Correções da oxidação espontânea do substrato foram realizadas sob condições idênticas, sem a adição do complexo. As velocidades iniciais foram obtidas da inclinação da curva da absorvância *versus* o tempo nos primeiros minutos da reação, pelo método das velocidades iniciais.

O efeito de pH foi realizado em uma faixa de pH entre 5,5 e 10,0 (MES pH 5,5 a 6,5, TRIS pH 7,0 a 10), e as condições reacionais de concentrações e volumes utilizados estão dispostos na Tabela 1.

Tabela 1 - Condições reacionais realizados no efeito de pH.

	Volume ( $\mu\text{L}$ )	Concentração ( $\text{mol L}^{-1}$ ) <sup>a</sup>
<b>Complexo<sup>b</sup></b>	50	$2 \times 10^{-5}$
<b>Substrato<sup>b</sup></b>	50	$2 \times 10^{-3}$
<b>Tampão</b>	50	$3 \times 10^{-2}$
<b>Metanol</b>	1500 saturado de O <sub>2</sub>	-
<b>Volume final</b>	1650	-

<sup>a</sup>concentração final na cubeta; <sup>b</sup>solução de complexo e substrato em metanol.

O efeito da concentração do substrato foi realizado em pH 9,0 para todos os complexos e para ambos os substratos. O efeito de substrato foi realizado fixando-se a concentração do complexo e tampão na cubeta reacional, nas seguintes condições: 50  $\mu\text{L}$  de tampão  $[\text{T}]_{\text{final}} = 0,03 \text{ mol L}^{-1}$ ; 50  $\mu\text{L}$  de uma solução metanólica do complexo  $[\text{C}]_{\text{final}} = 2 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$ ; e diferentes concentrações do substrato na faixa de  $[\text{S}]_{\text{final}} = 4 \times 10^{-4} - 1,4 \times 10^{-2} \text{ mol L}^{-1}$  para o substrato 3,5-DTBC, e  $[\text{S}]_{\text{final}} = 9 \times 10^{-4} - 5 \times 10^{-2} \text{ mol L}^{-1}$  para o substrato

OAP, adicionando volumes necessários de MeOH saturado de oxigênio na cubeta para completar o mesmo volume de 1650  $\mu\text{L}$  em cada cubeta.

O efeito da concentração do complexo também foi realizada em pH 9,0 para todos os complexos e com o substrato 3,5-DTBC, fixando-se a concentração do substrato e tampão, e utilizando as seguintes condições: 50  $\mu\text{L}$  de tampão  $[\text{T}]_{\text{final}} = 0,03 \text{ mol L}^{-1}$ ; 50  $\mu\text{L}$  de uma solução metanólica de substrato  $[\text{S}]_{\text{final}} = 2 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$ ; e diferentes concentrações de complexo na faixa de  $[\text{C}]_{\text{final}} = 6 \times 10^{-5} - 6 \times 10^{-6} \text{ mol L}^{-1}$ , adicionando volumes necessários de metanol saturado de oxigênio para totalizar um volume de 1650  $\mu\text{L}$  em cada cubeta.

A formação de peróxido de hidrogênio nas reações de oxidação de ambos os substratos foi investigada por uma modificação do método da iodometria. (CAMARGO *et al.*, 2015; PERALTA *et al.*, 2006)

A mistura reacional foi preparada de forma semelhante à descrita para o procedimento cinético com 100 vezes de excesso de substrato/complexo. Após uma hora, o mesmo volume de água foi adicionado e o produto da oxidação foi extraído com DCM. A fase aquosa foi acidificada com ácido sulfúrico (pH  $\approx$  2). Uma alíquota (1 mL) foi coletada e 1 mL de uma solução aquosa de KI (0,3 mol L<sup>-1</sup>) foi adicionado a cada amostra. Na presença de peróxido de hidrogênio ocorre a seguinte reação:  $\text{H}_2\text{O}_2 + 2\text{I}^- + 2\text{H}^+ \rightarrow 2\text{H}_2\text{O} + \text{I}_2$ . E em excesso de iodeto ocorre a formação do íon tri-iodeto: ( $\text{I}_{2(\text{aq})} + \text{I}^- \rightarrow \text{I}_3^-$ ), a formação do  $\text{I}_3^-$  pode ser monitorada espectrofotometricamente devido ao surgimento de uma banda característica em 353 nm ( $\epsilon = 26000 \text{ L mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ ). (ACKERMANN *et al.*, 2002)

### 3.2.12.2 Oxidação da ligação C-H de compostos alifáticos e álcoois com peróxido de hidrogênio

Os estudos de atividade catalítica de oxidação de grupos C-H alifáticos e álcoois utilizando  $\text{H}_2\text{O}_2$  como oxidante foram realizados no período de doutorado sanduíche realizado na Universidade de Lund, Suécia, sob a supervisão do Prof. Dr. Ebbe Nordlander.

As reações foram realizadas seguindo metodologias já descritas na literatura. (BUSA *et al.*, 2018) Em 2 mL de MeCN foram solubilizados 5  $\mu\text{mol}$  do complexo, em seguida adicionam-se 5 mmol de  $\text{H}_2\text{O}_2$ , após um curto tempo de agitação, adiciona-se 1 mmol do devido substrato, e a reação é deixada sob agitação a temperatura ambiente por 24 horas sob agitação magnética a temperatura ambiente. Após este tempo, a reação é passada por uma pequena coluna de alumina, a fim de remover o composto de cobre, e adiciona-se MeCN afim de se obter um volume final de 10 mL. Então, 800  $\mu\text{L}$  da reação e 200  $\mu\text{L}$  de naftaleno (0,08

mmol, padrão interno) são adicionados em um vial e injetados no cromatógrafo CG- DIC da marca Agilent modelo 7820A.

As condições do equipamento para a leitura das reações foram: aquisição dos dados pelo instrumento com detector por ionização de chama. As temperaturas utilizadas foram: injeção 250 °C, programação de temperatura do forno da coluna: 50 °C por 0,5 min, aquecimento de 70 °C min<sup>-1</sup> até 150 °C, permanecendo nesta por 0,5 min, seguida de um novo aquecimento de 70 °C min<sup>-1</sup> até 270 °C, permanecendo por 5 minutos, totalizando 9,15 minutos de corrida. Vazão de fase móvel utilizado foi de 15 mL min<sup>-1</sup>, correspondendo a uma pressão de 37,39 psi. A injeção foi realizada no modo split 3:1.

Os tempos de retenção dos produtos obtidos são comparados com padrões comerciais, e curvas de calibração com estes padrões são obtidas para que seja obtida a quantificação de cada produto da reação.

### 3.2.13 Reações de hidrólise

A atividade de hidrólise de éster de fosfato dos complexos foi determinada utilizando o substrato 2,4-BDNPP (BUNTON; FARRER, 1969) em um espectrofotômetro Varian Cary 50 BIO UV-Vis com um banho termostático acoplado em 25 °C no Laboratório de Bioinorgânica e Cristalografia Prof. Ademir Neves no Departamento de Química da UFSC, monitorando o comprimento de onda de 400 nm ( $\text{pH}/\epsilon \text{ L mol}^{-1} \text{ cm}^{-1} = 4,5/7180; 5,0/10078; 5,5/11400; 6,0/12000; 6,5-9,5/12100$ ) (PERALTA *et al.*, 2010b) referente à absorção do 2,4-dinitrofenolato (2,4-DNPP) em uma mistura de MeCN:H<sub>2</sub>O (50:50 % v:v). As reações foram monitoradas por 10 minutos a 25 °C, realizadas em triplicada e de cada reação foi subtraído o valor da hidrólise espontânea do substrato através de uma cubeta extra com as mesmas condições reacionais, no entanto na ausência de complexo nas quais o volume do mesmo foi substituído com MeCN.

Primeiramente, foram realizados estudos de dependência do pH, na faixa de 4,0 a 9,5, para determinar o pH com atividade máxima a 25 °C. A concentração molar dos tampões utilizados foi de 0,1 mol L<sup>-1</sup> (MES: pH 4,0 a 6,5; HEPES: pH 7,0 a 8,5 e CHES: pH 9,0 a 9,5) e perclorato de lítio (0,1 mol L<sup>-1</sup>) para controle da força iônica. O pH desejado dos tampões foi ajustado pela adição de solução aquosa de hidróxido de lítio ou ácido perclórico. As condições do experimento foram: 400 µL de uma solução MeCN do substrato [2,4-BDNPP]<sub>final</sub> =  $3 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$  e 100 µL de uma solução MeCN do complexo **C10** e **C11**

( $[C]_{\text{final}} = 2 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$ ), 1000  $\mu\text{L}$  de  $[\text{tamp\~{a}o}]_{\text{final}} = 0,05 \text{ mol L}^{-1}$  com força iônica de  $I = 0,05 \text{ mol L}^{-1} \text{ LiClO}_4$ , num volume final de 2000  $\mu\text{L}$ .

O efeito da variação da concentração do complexo foi realizado no pH 8,0  25  $^{\circ}\text{C}$ , utilizando as seguintes condições:  $[\text{complexo}] = 1,70 \times 10^{-6} - 3,5 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$  em MeCN, 200  $\mu\text{L}$  de substrato em MeCN  $[\text{2,4-BDNPP}]_{\text{final}} = 1,6 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$  além de 1000  $\mu\text{L}$  de tampão  $[\text{tamp\~{a}o}]_{\text{final}} = 0,05 \text{ mol L}^{-1}$  e o volume de MeCN necessário para completar o volume de 2000  $\mu\text{L}$  em cada cubeta.

O efeito da variação da concentração de substrato também foi realizada em pH 8,0 usando as seguintes condições:  $[\text{2,4-BDNPP}] = 4,0 \times 10^{-4} - 3,0 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$  em MeCN, 200  $\mu\text{L}$  da solução do complexo em MeCN ( $[C]_{\text{final}} = 2 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$ ), 1000  $\mu\text{L}$  de tampão  $[\text{tamp\~{a}o}]_{\text{final}} = 0,05 \text{ mol L}^{-1}$  e volumes de MeCN completando 2000  $\mu\text{L}$  adicionados em cada cubeta. As reações foram monitoradas por 10 minutos e os resultados foram tratados pela equação não linear de Michaelis-Menten.

O número de *turnovers* (TON) foi estimado realizando-se um experimento de 24 horas a 25  $^{\circ}\text{C}$  monitorando-se a absorvância em 445 nm ( $\epsilon = 3600 \text{ L mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ ) utilizando uma razão de 50:1 substrato/complexo. (PERALTA *et al.*, 2010a) O aumento da absorvância foi monitorado e o número de TON foi calculado utilizando a lei de Lambert-Beer. (BERNHARDT *et al.*, 2015)

### 3.2.14 Estudo de atividades biológicas *in vitro*

#### 3.2.14.1 Atividade antibacteriana

Os testes de atividade antibacteriana foram realizados em parceria com a Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Jane Mikcha, da Universidade Estadual de Maringá e foram realizados pelo doutorando João Vitor de Oliveira.

Os complexos C1-C3 tiveram sua atividade antibacteriana testada através dos métodos de ágar seletivo e diferencial. Foram utilizados os seguintes isolados bacterianos: *Staphylococcus aureus* (ATCC 29213) e *Escherichia coli* (ATCC 25922), fornecidos pelo Laboratório de Microbiologia de Alimentos da Universidade Estadual de Maringá, Paraná, Brasil. Estas cepas foram armazenadas a -20  $^{\circ}\text{C}$  em Brain Heart Infusion (BHI, Disco, Le Pont-de-Claix, França) suplementada com glicerol 20%.

As diferentes culturas foram mantidas em Tryptic Soy Broth (TSB, Difco, Le Pont-de-Claix, França) suplementado com 20% de glicerol a - 20 °C. Uma alíquota da cultura foi semeada em caldo Brain Heart Infusion (BHI, Difco, Le Pont-de-Claix, França), e incubada por 24 h a 35 °C. As suspensões bacterianas foram semeadas em ágar seletivo e diferencial, e incubadas por 24 h a 35 °C para todas as bactérias, com exceção de *S. aureus* que foram 48 h.

Determinação da concentração inibitória mínima e da concentração bactericida mínima: a concentração inibitória mínima (CIM) e a concentração bactericida mínima (CBM) dos complexos foram determinadas de acordo com o Clinical and Laboratory Standards Institute, ((CLSI), 2017a) usando o método de microdiluição em caldo em microplacas de 96 poços.

Os complexos **C1 - C3** foram solubilizados em DMSO a 10% e diluídos em série em 100 µL de Caldo Mueller Hinton (MHB, Difco, Le Pont-de-Claix, França) em concentrações de 1,95 - 1,00 µg mL<sup>-1</sup>. Suspensões bacterianas padronizadas foram preparadas em solução salina 0,85% usando uma escala de McFarland em um intervalo de 0,5 e diluídas 1:20, e 10 µL foram inoculados em cada poço da microplaca. As microplacas foram incubadas a 35 °C por 24 h, e a CIM foi determinada visualmente como a menor concentração de complexos na qual não foi observado crescimento bacteriano.

Foram incluídos o controle positivo constituído por MHB e inóculo da bactéria, e controles complexos em MHB. Após a determinação da CIM, 10 µL foram retirados dos poços em que não foi observado crescimento bacteriano e inoculados em Trypticase Soy Agar (TSA, Difco, Le Pont-de-Claix, França), incubados a 35 °C por 24 h. O MBC foi determinado como a concentração mais baixa na qual nenhum crescimento bacteriano foi observado. O experimento foi realizado em duplicata com três repetições.

#### 3.2.14.2 Atividade antifúngica

A atividade antifúngica dos complexos **C1-C3** foi testada em colaboração com o Prof. Dr. Alexandre Bella Cruz, do Centro de Ensino em Ciências da Saúde, Universidade do Vale do Itajaí, e os ensaios foram realizados pela aluna Catarina Bella Cruz.

Os fungos filamentosos *Aspergillus niger* (ATCC 16404), *Epidermophyton floccosum* (C 114), *Microsporum canis* (C 112), *Microsporum gypseum* (C 115), *Trichophyton mentagrophytes* (ATCC 9972) e *Trichophyton rubrum* (C 137) e a levedura *Candida albicans* (ATCC 10231). Cepas fúngicas da American Type Culture Collection (ATCC) (Rockville, EUA) e isolados clínicos fornecidos pelo CEREMIC Mycology

Reference Center da Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas (Rosário, Santa Fé, Argentina).

A concentração inibitória mínima (CIM) de cada composto foi determinada pela técnica de microdiluição em caldo, conforme CLSI M27-A4 ((CLSI), 2017c) e CLSI M38 (CLSI), 2017) para leveduras e fungos filamentosos, respectivamente, com algumas modificações. Os valores de CIM foram determinados em caldo de dextrose 2% Sabouraud (Kasvi, Itália). Os inóculos foram preparados em caldo Sabouraud para atingir  $5 \times 10^2$  a  $2,5 \times 10^3$  UFC mL<sup>-1</sup> para levedura e de  $1 \times 10^4$  a  $5 \times 10^4$  conídios mL<sup>-1</sup> para fungos filamentosos.

As placas de microtitulação foram incubadas a 30 °C para levedura e 25 - 30 °C para fungos filamentosos em uma câmara escura e úmida. A determinação das CIM foi realizada por verificação visual após 24 - 48h de incubação para a levedura e de acordo com o crescimento dos fungos controle para as demais (3 a 15 dias).

Para o ensaio, as soluções estoque das amostras em DMSO foram submetidas a dupla diluição em caldo Sabouraud e posteriormente 50 µL de uma suspensão de inóculo foram adicionados a cada poço, com exceção do controle de esterilidade. A concentração final de DMSO no ensaio foi < 2%. A CIM foi definida como a menor concentração da amostra em análise que resultou na inibição total do crescimento fúngico por verificação visual. O cetoconazol foi usado como controle positivo.

#### 3.2.14.3 *Atividade citotóxica*

Os testes de citotoxicidade dos complexos **C1-C3** foram realizados em parceria com a Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Elene C. Pereira-Maia, no Departamento de Química da Universidade Federal de Minas Gerais.

Para avaliações de viabilidade celular, foram utilizadas a linhagem celular A431 de carcinoma espinocelular humano e as linhagens celulares Vero CCL-81 de rim de macaco verde. As células foram obtidas da ATCC (Manassas, VA), e foram cultivadas a 37 °C com 90 % de umidade e 5 % de CO<sub>2</sub> na incubadora em meio de cultura DMEM contendo  $1 \times 10^{-3}$  mol L<sup>-1</sup> de piruvato de sódio da Gibco (Grand Island, NY ), suplementado com 5 % de soro fetal bovino da LGC Biotecnologia (Cotia, SP, Brasil).

A solução de tripsina foi adquirida da Gibco (NY, EUA). Os frascos de cultura de tecidos T25 e as placas multipoços foram obtidos da Kasvi (Curitiba, PR, Brasil) e da Sarstedt (Alemanha). O kit de viabilidade da resazurina foi adquirido da Sigma (MO, EUA).

A viabilidade celular foi avaliada com base no método de redução de resazurina de acordo com as instruções do fabricante (Sigma MO USA). As células foram semeadas em  $5 \times 10^3$  células por poço em placas de fundo plano de 96 poços (Sarstedt, KG, Alemanha) e incubadas por 24 h a 37 °C com atmosfera de 5 % de CO<sub>2</sub> antes dos experimentos. As células foram tratadas com complexos **C1-C3** em diferentes concentrações na faixa de 0,4 a 150,0 µM. A Cisplatina foi usada como controle positivo.

Os compostos testados foram solubilizados em DMSO e as soluções estoque foram diluídas de forma que o conteúdo final de DMSO no meio de cultura fosse inferior a 0,1% e deixado reagindo a cada linha celular por 72 h. Posteriormente, 20 µL por poço de resazurina foram adicionados às células já cultivadas (diluição final 1:10). As células foram mantidas sob reação bioquímica por 4 h a 37 °C no escuro e a absorbância a 580 nm foi medida em um espectrofotômetro (Multiskan GO, Thermo Fisher Scientific, EUA). Todos os testes foram realizados em duplicata. A fração de células viáveis nos grupos tratados foi calculada como uma porcentagem do grupo controle não tratado que foi considerado 100 % viável.

#### 3.2.14.4 *Atividade antioxidante*

O ensaio para a determinação da atividade antioxidante utilizando o radical livre DPPH (2,2-difenil-picril-hidrazil) baseia-se no método descrito na literatura com adaptações para microplacas de 96 poços. (MORESCO; QUEIROZ; PIZZOLATTI, 2008)

Para estes experimentos, uma alíquota de 100 µL de DPPH 0,004% em metanol foi adicionada a 60 µL das amostras em diferentes concentrações (50 - 200 mg L<sup>-1</sup>) e 140 µL de metanol foi adicionado completando o volume final de 300 µL. A mistura ficou incubada a 25 °C no escuro durante 30 minutos em espectrofotômetro de microplacas da marca Bio Tek® Instruments, Winooski, USA (Biosystems modelo Synergy 2). A redução do radical DPPH foi monitorada a 515 nm. Todas as amostras, assim como o controle, foram analisadas em triplicata.

Um volume de 240 µL de metanol juntamente com 60 µL das amostras foram medidas como branco (Abs<sub>branco</sub>) e 100 µL de DPPH 0,004% em metanol juntamente com 200 µL de metanol foram medidas como controle (Abs<sub>controle</sub>).

A atividade de sequestrador radicalar (FRS %) de cada amostra (Abs<sub>amostra</sub>) foi determinada e a porcentagem da atividade foi mensurada utilizando a fórmula:  $FRS\% = 100 - [(Abs_{amostra} - Abs_{branco}) \times 100] / Abs_{controle}$ .

## 4 PROCEDIMENTOS DE SÍNTESE

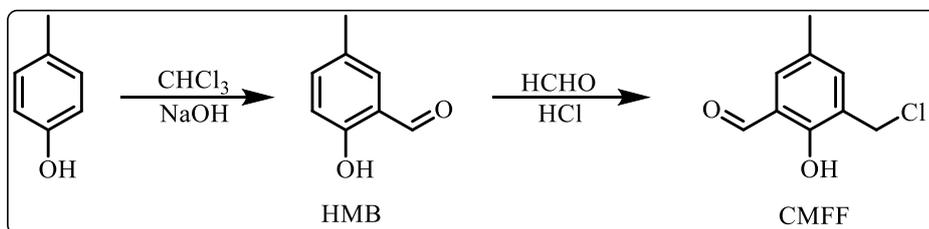
Neste trabalho foram sintetizados onze ligantes calcogenados, sendo todos inéditos na literatura. Os procedimentos experimentais de síntese e purificação dos mesmos foram realizados tanto no Laboratório de Bioinorgânica e Cristalografia Prof. Ademir Neves, como também no Laboratório de Síntese Sustentável de Compostos de Selênio Bioativos - LabSelen, sob supervisão do Prof. Dr. Antonio Luiz Braga, ambos localizados no Departamento de Química da UFSC.

A descrição dos procedimentos de sínteses dos precursores bem como dos ligantes finais é apresentada nesta seção, juntamente com suas caracterizações. Os espectros de IV, RMN de  $^1\text{H}$  e de  $^{13}\text{C}$  e ESI - MS encontram-se no Apêndice.

### 4.1 SÍNTESE DOS PRECURSORES E LIGANTES

#### 4.1.1 Síntese do 2-clorometil-4-metil-6-formilfenol - CMFF

Esquema 6 - Síntese do CMFF.



O precursor **CMFF** foi obtido a partir da formilação do *p*-cresol para a obtenção do 2-hidróxi-5-metilbenzaldeído, através de reação já descrita na literatura. (THOER *et al.*, 1988) A síntese foi realizada em duas etapas.

Na primeira etapa, em um balão de 5 L, equipado com condensador e agitador mecânico foram adicionados 3 L de clorofórmio e 173,71 g de *p*-cresol (1,6 mol, 108,14 g mol<sup>-1</sup>, 1,03 g mL<sup>-1</sup>). O balão foi colocado sob leve aquecimento (entre 56 e 60 °C) e, sob agitação, 480 g de NaOH (12 mol, 40 g mol<sup>-1</sup>) previamente solubilizados em 300 mL de água destilada, foram adicionados à reação, em pequenas porções durante as 3 primeiras horas de reação.

A mistura reacional foi mantida sob agitação e refluxo por mais uma hora e então deixou-se resfriar até a temperatura ambiente. A seguir, foram adicionados cerca de 1,5 L de água destilada e, ainda sob agitação, iniciou-se a acidificação com HCl concentrado até pH 2. A fase orgânica foi então separada, lavada com água destilada, seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro e o solvente evaporado à pressão reduzida. O óleo preto restante foi destilado à pressão reduzida com auxílio de uma coluna vigreux de 40 cm (55 - 65 °C a 0,1 mm Hg). Após, foi obtido o intermediário sintético 2-hidróxi-5-metilbenzaldeído (Hmb) como um sólido branco cristalino, com rendimento de 45 %.

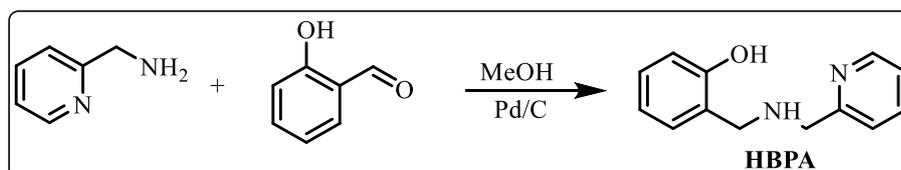
Na etapa seguinte, o **CMFF** foi sintetizado em um balão de três bocas, com capacidade de 1 L, foram adicionados 32,0 g de 2-hidróxi-5-metilbenzaldeído Hmb (0,235 mol, 136,15 g mol<sup>-1</sup>), 37,5 mL de formaldeído 37 % (30,03 g mol<sup>-1</sup>, 1,04 g mL<sup>-1</sup>) e 390 mL de ácido clorídrico concentrado. A mistura permaneceu sob agitação e refluxo durante 30 minutos e, em seguida, foi resfriada em banho de gelo, formando uma massa avermelhada compacta no fundo do balão, a qual foi triturada, filtrada sob vácuo e lavada com HCl concentrado. Então um óleo avermelhado foi separado do sólido pela compactação do produto no funil. O sólido obtido foi solubilizado em uma pequena quantidade de diclorometano a quente e deixado no freezer para recrystalizar. Após a recrystalização, um sólido branco foi obtido, seco e estocado a temperatura inferior a -10 °C. Obtendo um sólido branco, com rendimento de 95% (relação ao Hmb). Os espectros encontram-se no Apêndice nas Figuras 70-71.

RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz) δ (ppm): 11,24 (s, 1H); 9,84 (s, 1H); 7,44 (s, 1H); 7,33 (s, 1H); 4,65 (s, 2H); 2,34 (s, 3H).

IV (ATR), em cm<sup>-1</sup>: ν (C-H<sub>ar</sub> e C-H<sub>alif</sub>) 3023 - 2851; ν (C-H<sub>ald</sub>) 2748; ν (C=O) 1661; ν (C=C) 1597; δ (O-H) 1375; ν (C-O<sub>fenol</sub>) 1253; δ (C-H<sub>ar</sub>) 701; ν (C-Cl) 611.

#### 4.1.2 Síntese do *N*-(2-hidroxibenzil)(2-piridilmetil)amina - HBPA

Esquema 7- Síntese do **HBPA**.



A síntese foi realizada de forma similar ao descrito na literatura por (NEVES *et al.*, 1992). Em um balão de fundo redondo contendo 100 mL de uma solução metanólica contendo 15,8 mL de 2-hidroxibenzaldeído (0,15 mol, 122,12 g mol<sup>-1</sup>, 1,16 g mL<sup>-1</sup>) adicionaram-se, sob agitação magnética e banho de gelo, 15,6 mL de 2-(aminometil)piridina (0,15 mol, 108,14 g mol<sup>-1</sup>, 1,04 g mL<sup>-1</sup>). A reação permaneceu sob agitação por uma hora, em seguida, adicionaram-se 5,7 g (0,15 mol, 37,82 g mol<sup>-1</sup>) de borohidreto de sódio, em pequenas porções.

Deixou-se reagir por mais uma hora e então se ajustou o pH para em torno de 6, com a adição de gotas de uma solução de HCl (2,0 mol L<sup>-1</sup>). O solvente foi removido a pressão reduzida e, ao óleo restante, adicionou-se 50 mL de diclorometano, que foi lavado com uma solução saturada de bicarbonato de sódio (3 × 50 mL). A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro, filtrada e o solvente foi retirado em rotaevaporador. O óleo amarelo claro restante foi seco resultando em um sólido branco, que foi lavado com isopropanol gelado e filtrado sob vácuo, obtendo um rendimento de 65 %. Os espectros encontram-se no Apêndice nas Figuras 72-74.

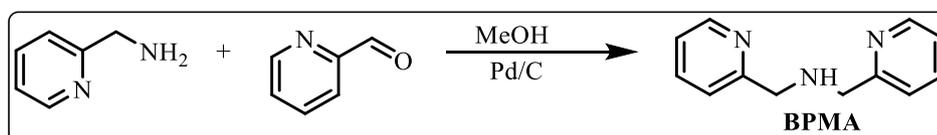
RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ (ppm): 8,59 - 8,57 (m, 1H); 7,65 (ddd, *J* = 7,7, 7,6 e 1,8 Hz, 1H); 7,19 (m, 3H); 6,97 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H); 6,86 (dd, *J* = 8,0 e 0,8 Hz, 1H); 6,77 (ddd, *J* = 7,4, 7,4 e 1,1 Hz, 1H); 3,99 (s, 2H); 3,91 (s, 2H).

RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ (ppm): 158,3; 157,9; 149,5; 136,8; 128,9; 128,7; 122,8; 122,5; 119,1; 116,5; 105,1; 53,9; 51,9.

IV (ATR), em cm<sup>-1</sup>: ν (N-H) 3262; ν (C-H<sub>ar</sub> e C-H<sub>alif</sub>) 3046 - 2857; ν (C=N e C=C) 1593 - 1426; δ (O-H) 1350; ν (C-O) 1280; δ (C-H<sub>ar</sub>) 750.

#### 4.1.3 Síntese do bis-(2-piridilmetil)amina - BPMA

Esquema 8 - Síntese do **BPMA**.



A obtenção da amina ocorreu através de modificações do método já descrito na literatura (NEVES *et al.*, 1995). Para a síntese do **BPMA** 10,8 g de 2-(aminometil)piridina (100 mmol, 108,14 g mol<sup>-1</sup>, 1,04 g mL<sup>-1</sup>) foram solubilizados em 50 mL de metanol e mantidos em banho de gelo. À esta solução, foram adicionados, lentamente e sob agitação,

10,7 g de 2-piridinacarboxialdeído (100 mmol, 107,11 g mol<sup>-1</sup>, 1,12 g mL<sup>-1</sup>). Após a adição, foi retirado o banho de gelo e a reação permaneceu sob agitação por mais uma hora.

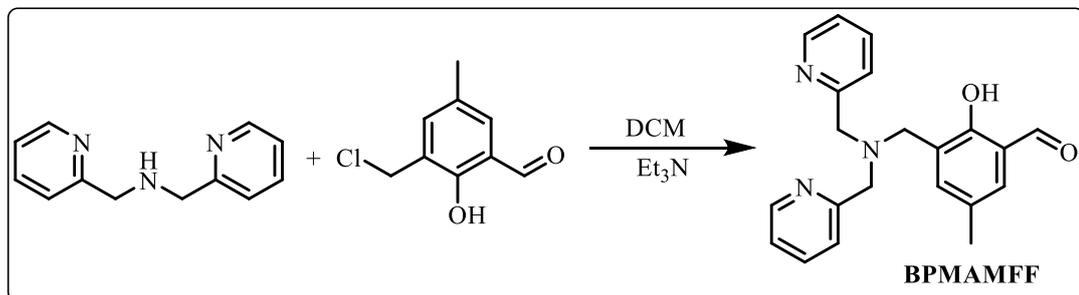
Em seguida transferiu-se a solução para um recipiente apropriado, contendo 1,0 g de paládio/carbono 5%, que permaneceu no hidrogenador sob agitação e em atmosfera de hidrogênio a 40 psi durante 15 horas. Após este período, o catalisador foi então removido por filtração e o solvente evaporado a pressão reduzida, obtendo um óleo amarelo escuro com rendimento de 90 %. Os espectros encontram-se no Apêndice nas Figuras 75-76.

RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ (ppm): 8,55 (d, *J* = 4,5 Hz, 2H); 7,65 (ddd, *J* = 7,7; 7,6; 1,4 Hz, 2H); 7,37 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H); 7,18 (dd, *J* = 6,9; 1,4 Hz, 2H); 4,09 (s, 4H).

IV (ATR), em cm<sup>-1</sup>: ν (N-H) 3297; ν (CH<sub>ar</sub> e C-H<sub>alif</sub>) 3060 - 2824; ν (C=N e C=C) 1590 - 1434; δ (C-N) 1142; δ (C-H<sub>ar</sub>) 746.

#### 4.1.4 Síntese do 2-[bis-(piridilmetil)aminometil]-4-metil-6-formil-fenol - BPMAMFF

Esquema 9 - Síntese do BPMAMFF.



O composto foi obtido através do método já descrito por KARSTEN *et al.*, 2002, em um balão de 250 mL, adicionou-se 5,54 g de CMFF (30 mmol, 184,62 g mol<sup>-1</sup>), dissolvido em 80 mL de diclorometano e colocado em um banho de gelo. Uma solução contendo 5,98 g de BPMA (30 mmol, 199,26 g mol<sup>-1</sup>) e 8,35 mL de trietilamina (60 mmol, 101,19 g mol<sup>-1</sup>, 0,727 g mL<sup>-1</sup>) em 80 mL de diclorometano foi adicionada lentamente sobre o a solução de CMFF. Depois de completada a adição, o banho de gelo foi removido e a mistura reacional deixada sob agitação por 24 horas a temperatura ambiente.

Após este tempo, a solução resultante foi transferida para um funil de separação e lavada com uma solução aquosa de bicarbonato de sódio (5 × 50 mL). A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro e o solvente evaporado sob vácuo, restando um óleo amarelado, que foi dissolvido em isopropanol a quente e transferido para um béquer e levado

ao freezer. Após algumas horas, obtêm-se um sólido cristalino amarelo que foi filtrado e lavado com isopropanol gelado, obtendo-se um rendimento de 77%. Os espectros encontram-se no Apêndice nas Figuras 77-79.

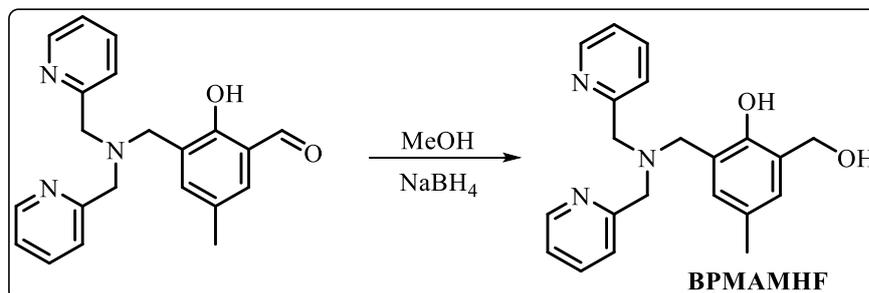
RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz),  $\delta$  (ppm): 10,62 (sl, OH); 10,44 (s, 1H); 8,56 (d,  $J = 4,8$  Hz, 2H); 7,64 (ddd,  $J = 7,6; 7,6; 1,6$  Hz, 2H); 7,41 (dd,  $J = 7,4$  Hz, 3H); 7,20 - 7,14 (m, 3H); 3,89 (s, 4H); 3,80 (s, 2H); 2,26 (s, 3H).

RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 50 Hz)  $\delta$  (ppm): 192,3; 159,2; 158,5; 149,0; 137,9; 136,9; 128,6; 128,0; 125,3; 123,1; 122,9; 122,3; 59,4; 55,3; 20,3.

IV (ATR), em  $\text{cm}^{-1}$ :  $\nu$  (C-H<sub>ar</sub> e C-H<sub>alif</sub>) 3037 - 2835;  $\nu$  (C=O) 1678;  $\nu$  (C=N e C=C) 1591 - 1428;  $\delta$  (O-H<sub>fenol</sub>) 1370;  $\nu$  (C-O<sub>fenol</sub>) 1276;  $\nu$  (C-N) 1110;  $\delta$  (C-H<sub>ar</sub>) 771.

#### 4.1.5 Síntese do 2-[bis-(piridilmetil)aminometil]-4-metil-6-hidroximetil-fenol - BPMAMHF

Esquema 10 - Síntese do BPMAMHF.



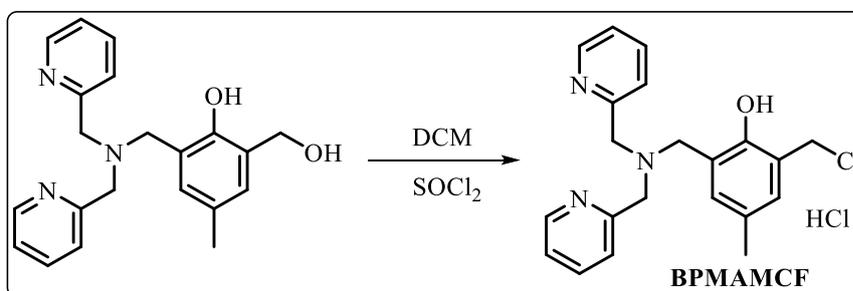
A redução do aldeído foi realizada de acordo com KARSTEN *et al.*, 2002 na qual em um balão de 125 mL, foram dissolvido 6,25 g de BPMAMFF (18 mmol, 347,42 g mol<sup>-1</sup>) em 40 mL de THF e 40 mL de metanol. Sob esta solução, adicionou-se lentamente 1,36 g de NaBH<sub>4</sub> (36 mmol, 37,83 g mol<sup>-1</sup>), deixou-se a reação por uma hora sob agitação, após este período ajustou-se o pH entre 6-7 pela adição de HCl 2 mol L<sup>-1</sup>. Evaporou-se o solvente a pressão reduzida e adicionou-se ao óleo restante 50 mL de diclorometano. Transferiu-se a solução para um funil de separação e lavou-se a fase orgânica com solução de bicarbonato de sódio (3 × 50 mL). A fase orgânica foi então seca com sulfato de sódio anidro e o solvente evaporado a pressão reduzida. Obteve-se um sólido branco com rendimento de 90%. Os espectros encontram-se no Apêndice nas Figuras 80-81.

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz),  $\delta$  (ppm): 8,57 (d,  $J = 4,3$  Hz, 2H); 7,69 (ddd,  $J = 7,7; 7,6; 1,5$  Hz, 2H); 7,38 (d,  $J = 7,8$  Hz, 2H); 7,27 - 7,19 (m, 2H); 6,94 (s, 1H); 6,84 (s, 1H); 4,72 (s, 2H); 3,98 (s, 4H); 3,82 (s, 2H); 2,22 (s, 3H).

IV (ATR), em  $\text{cm}^{-1}$ :  $\nu$  (O-H) 3182;  $\nu$  (C-H<sub>ar</sub> e C-H<sub>alif</sub>) 3058 - 2815;  $\nu$  (C=N e C=C) 1595 - 1426;  $\delta$  (O-H<sub>fenol</sub>) 1361;  $\nu$  (C-O<sub>fenol</sub>) 1221;  $\nu$  (C-N) 1008;  $\delta$  (C-H<sub>ar</sub>) 747.

#### 4.1.6 Síntese do cloridrato de 2-[bis(2-piridilmetil)aminometil]-4-metil-6-clorometilfenol hidrocloreto - BPMAMCF

Esquema 11 - Síntese do **BPMAMCF**.



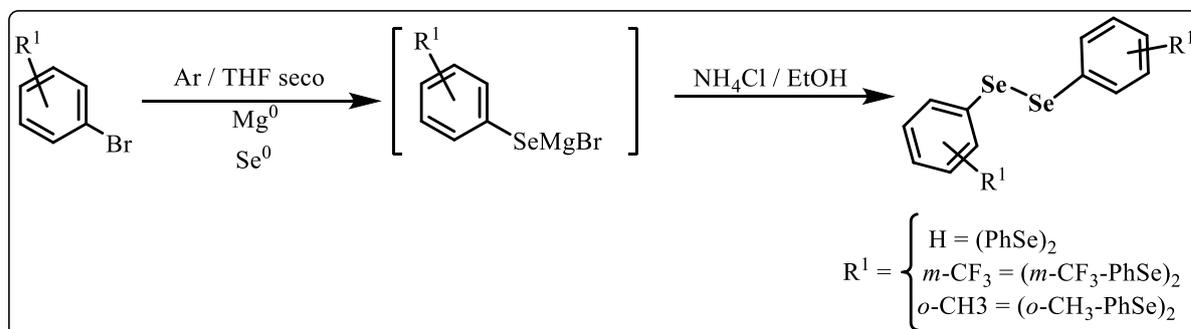
A cloração do álcool ocorreu seguindo a metodologia de KARSTEN *et al.*, 2002. Em um balão de 125 mL, foram solubilizados 5,94 g de **BPMAMHF** (17 mmol, 349,43 g mol<sup>-1</sup>), em 60 mL de diclorometano sob agitação magnética, na qual adicionou-se, gota a gota, 2,47 mL de cloreto de tionila (34 mmol, 118,97 g mol<sup>-1</sup>, 1,64 g mL<sup>-1</sup>). Formou-se uma solução amarelo clara que foi deixada reagir por 1 hora. Removeu-se o solvente com auxílio do rotaevaporador, adicionaram-se mais 20 mL de diclorometano, que foi novamente evaporado, e repetiu-se este procedimento por mais três vezes, restando um sólido amarelo que foi seco sob vácuo obtendo o produto, com rendimento de 95 %. Os espectros encontram-se no Apêndice nas Figuras 82-83.

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ , 200 MHz),  $\delta$  (ppm): 8,53 (d,  $J = 5,8$  Hz, 2H); 8,34 - 8,27 (m, 2H); 7,80 - 7,69 (m, 4H); 6,71 (s, 1H); 6,58 (s, 1H); 4,29 (s, 2H); 4,27 (s, 4H) 3,51 (s, 2H); 1,94 (s, 3H).

IV (ATR), em  $\text{cm}^{-1}$ :  $\nu$  (C-H<sub>ar</sub> e C-H<sub>alif</sub>) 3106 - 2861;  $\nu$  (C=N e C=C) 1614 - 1446;  $\nu$  (C-O<sub>fenol</sub>) 1227;  $\nu$  (C-N) 1006;  $\delta$  (C-H<sub>ar</sub>) 765.

#### 4.1.7 Disselenetos de diorganoíla

Esquema 12 - Síntese dos disselenetos de diorganoíla.



Os disselenetos de diorganoíla foram preparados via reação de Grignard conforme procedimento descrito na literatura com algumas adaptações. (REICH *et al.*, 1979)

A síntese foi realizada em um balão de duas bocas de 250 mL, com barra de agitação magnética, um funil de adição de líquidos e um condensador de refluxo, no qual foi colocado a entrada de argônio do sistema. (Essas vidrarias foram colocadas na estufa no dia anterior a realização da síntese, para a retirada de quaisquer resquícios de água das mesmas). Retiraram-se as vidrarias da estufa e imediatamente montou-se o sistema reacional.

Com as vidrarias ainda quentes, adicionaram-se 4,86 g magnésio elementar (200 mmol, 24,0 g mol<sup>-1</sup>) e flambou-se o sistema sob argônio. Esperou-se o esfriamento do sistema e adicionaram-se 200 mL de THF seco. Com auxílio do funil de adição de líquidos o respectivo haleto orgânico (200 mmol) foi então gotejado lentamente sob o conteúdo já existente no balão de reação.

Depois da adição total do haleto, esperou-se cerca de uma hora para início da adição de 15,78 g de selênio elementar (200 mmol, 78,9 g mol<sup>-1</sup>) o qual foi feito adicionado lentamente em pequenas porções durante cerca de duas horas. Ao término da adição do selênio, deixou-se reagindo por 12 horas. Após este tempo de reação, adicionaram-se 25 mL de etanol e 50 mL de uma solução de NH<sub>4</sub>Cl saturada e deixou-se reagindo por 20 minutos. Deixou-se o sistema aberto oxidando por 4 horas, após realizou-se a extração líquido - líquido com água e acetato de etila (3 × 30 mL). A fase orgânica foi seca com MgSO<sub>4</sub> e o solvente foi removido com auxílio do rotaevaporador.

O composto (PhSe)<sub>2</sub> foi recristalizado em hexano a quente, os demais foram purificados por meio de cromatografia líquida em coluna, utilizando como fase estacionária

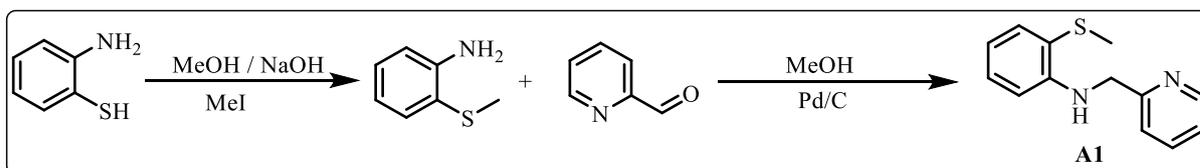
sílica e eluindo-se com hexano. Os espectros de RMN de  $^1\text{H}$  destes compostos encontram-se no Apêndice nas Figuras 84-86.

- $(\text{PhSe})_2$  - sólido amarelo, 81 % de rendimento. RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz),  $\delta$  (ppm): 7,62-7,57 (m, 4H); 7,25-7,22(m, 6H).
- $(m\text{-CF}_3\text{-PhSe})_2$  - óleo laranja, 78 % de rendimento. RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz),  $\delta$  (ppm): 7,84-7,67 (m, 4H); 7,54-7,25 (m, 4H).
- $(o\text{-CH}_3\text{-PhSe})_2$  - óleo laranja, 50 % de rendimento. RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz),  $\delta$  (ppm): 7,64-7,61 (m, 2H); 7,22-7,04 (m, 6H); 2,42 (s, 6H).

#### 4.1.8 Síntese das calcogenaminas

##### 4.1.8.1 Síntese do 2-(metiltio)-N-(piridil-2-metil)anilina - **A1**

Esquema 13 - Síntese dos compostos **A1**.



A metilação do *o*-aminotiofenol foi realizada por método já descrito na literatura. (BOSSET *et al.*, 2017) A uma solução metanólica (50 mL) contendo 2,14 mL de *o*-aminotiofenol (20 mmol, 125,19 g mol<sup>-1</sup>, 1,17 g mL<sup>-1</sup>) foi adicionada lentamente 15 mL de uma solução aquosa de NaOH (24 mmol, 40,00 g mol<sup>-1</sup>) e a mistura foi agitada em temperatura ambiente por 10 minutos, observando mudança na coloração do meio reacional. Após este tempo, 1,49 mL de iodeto de metila (24 mmol, 141,94 g mol<sup>-1</sup>, 2,28 g mL<sup>-1</sup>) foram adicionados e a solução agitada por 3 horas.

O solvente foi então removido no rotaevaporador, foram adicionados 20 mL de DCM e a reação foi lavada com água destilada (3 × 30 mL). As fases orgânicas foram combinadas e secas com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro. Posteriormente a reação foi filtrada e o solvente removido no rotaevaporador, resultando em um líquido avermelhado, usado para a próxima etapa sem purificação prévia.

A obtenção da imina ocorreu por método já descrito na literatura. (ROY; MITRA; PATRA, 2011) Uma solução metanólica (10 mL) contendo 1,90 mL de 2-piridilcarboxialdeído (20 mmol, 107,11 g mol<sup>-1</sup>, 1,13 g mL<sup>-1</sup>) foi adicionada a uma solução

metanólica (10 mL) contendo a 2-metiltioanilina obtida anteriormente. A mistura foi agitada a temperatura ambiente por 5 horas. A seguir o solvente foi removido, resultando em um óleo amarelo que foi dissolvido em 20 mL de DCM e lavado 3 vezes com H<sub>2</sub>O (3 × 20 mL). A fase orgânica foi seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro e o solvente foi removido em rotaevaporador. O óleo resultante foi mantido no freezer *overnight*, resultando em um sólido amarelo, que foi recristalizado em éter etílico, obtendo cristais amarelos que foram lavados com éter etílico gelado.

A imina foi reduzida utilizando-se hidrogenação catalítica (0,5 g de Pd/C 10 %) à pressão de 50 psi durante 12 horas, obtendo um óleo amarelo com rendimento de 70% (baseado no reagente 2-aminotiofenol). Os espectros encontram-se no Apêndice nas Figuras 87-89.

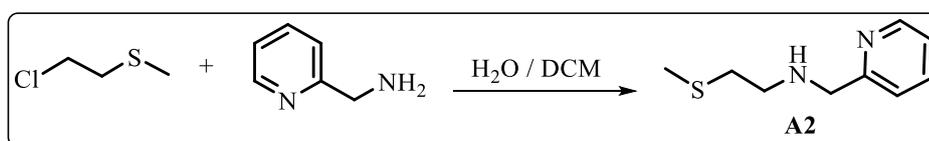
RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz)  $\delta$  (ppm): 8,58 (d,  $J = 4,3$  Hz, 1H); 7,65 - 7,58 (m, 1H); 7,40 (d,  $J = 7,5$  Hz, 1H); 7,30 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H); 7,13 - 7,07 (m, 2H); 6,69 - 6,92 (m, 1H); 6,53 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H); 5,67 (sl, NH); 4,54 (s, 2H) e 2,36 (s, 3H).

RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz)  $\delta$  (ppm): 158,6; 149,1; 147,8; 136,9; 133,9; 129,3; 122,1; 121,3; 120,2; 117,4; 110,5; 49,2; 18,1.

IV (ATR), em cm<sup>-1</sup>:  $\nu$ (N-H) 3353  $\nu$ (C-H<sub>ar</sub> e C-H<sub>alif</sub>) 3060 - 2824;  $\delta$ (C=C e C=N) 1585 - 1420;  $\nu$ (C-N) 966;  $\delta$ (C-H<sub>ar</sub>) 741.

#### 4.1.8.2 Síntese do 2-(metiltio)-N-(piridil-2-metil)l-etanoamina - A2

Esquema 14 - Síntese do composto A2.



A amina A2 foi sintetizada de acordo com modificações no procedimento descrito na literatura. (BEBOUT *et al.*, 2007) Em um balão de fundo redondo adicionou-se uma solução preparada com 2,15 mL de 2-cloroetilmetilsulfeto (24 mmol, 110,61 g mol<sup>-1</sup>, 1,11 g mL<sup>-1</sup>) e 20 mL de H<sub>2</sub>O destilada. A solução foi resfriada em banho de gelo, e a essa foi adicionada, lentamente, uma solução de 2-(aminometil)piridina (20 mmol, 108,14 g mol<sup>-1</sup>, 1,04 g mL<sup>-1</sup>) em 35 mL de DCM, ao término da adição, o banho de gelo foi retirado. Esta mistura foi agitada durante 48 horas a temperatura ambiente. Após este período, 12 mL de uma solução

NaOH 2 mol L<sup>-1</sup> foram adicionados, sob agitação. A mistura foi lavada com uma solução NaOH 4 mol L<sup>-1</sup> (4 × 20 mL), a fase orgânica foi seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, e o solvente removido no rotaevaporador, resultando em um óleo amarelo.

O produto foi purificado por meio de cromatografia líquida em coluna, utilizando como fase estacionária sílica e eluindo-se inicialmente hexano, passando para uma mistura binária de hexano/acetato de etila com a porcentagem de acetato aumentando de forma gradiente até acetato puro. Após o solvente ser rotaevaporado obteve-se um óleo amarelo, com rendimento de 27,5 % (baseado na 2-(aminometil)piridina). Os espectros encontram-se no Apêndice nas Figuras 90-92.

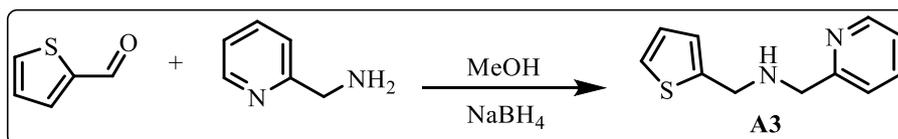
RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz), δ (ppm): 8,55 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H); 7,69 - 7,62 (m, 1H); 7,34 (d, *J* = 7,8 Hz; 1H); 7,20 - 7,14 (m, 1H); 3,96 (s, 2H); 3,07 (sl, NH); 2,88 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H); 2,70 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H); 2,08 (s, 3H).

RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz) δ (ppm): 159,7; 149,4; 136,6; 122,3; 122,0; 54,9; 47,6; 34,5; 15,3.

IV (ATR), em cm<sup>-1</sup>: ν(N-H) 3295; ν(C-H<sub>ar</sub> e C-H<sub>alif</sub>) 3049 - 2437; δ(C=C e C=N) 1594 - 1405; ν(C-N) 998; δ(C-H<sub>ar</sub>) 762.

#### 4.1.8.3 Síntese do 1-(piridin-2-il)-N-(tiofen-2-ilmetil)metanamina - **A3**

Esquema 15 - Síntese do composto **A3**.



A síntese da amina **A3** foi realizada de acordo o descrito na literatura. (KOVAL *et al.*, 2004) Uma solução metanólica (10 mL) contendo 1,04 mL de 2-(aminometil)piridina (10 mmol, 108,14 g mol<sup>-1</sup>, 1,04 g mL<sup>-1</sup>) foi adicionada lentamente a uma solução metanólica (10 mL) contendo 1,12 mL de 2-tiofenocarboxaldeído (12 mmol, 112,15 g mol<sup>-1</sup>, 1,20 g mL<sup>-1</sup>). A mistura reacional permaneceu *overnight* a temperatura ambiente e agitação. Após este período, NaBH<sub>4</sub> (0,76 g, 20 mmol, 37,83 g mol<sup>-1</sup>) foi adicionado em pequenas porções, sob banho de gelo, deixou-se a reação sob agitação por 1h, em seguida o solvente foi removido no rotaevaporador, resultando em um óleo marrom. Este foi dissolvido em 20 mL DCM e lavado com água destilada (3 × 20 mL). Depois, a fase orgânica foi seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro,

resultando em um óleo marrom. O produto foi purificado por meio de cromatografia líquida em coluna, utilizando como fase estacionária sílica e eluindo-se inicialmente hexano, passando para uma mistura binária de hexano/acetato de etila com a porcentagem de acetato aumentando de forma gradiente até acetato puro.

Ao final obteve-se um óleo amarelo com rendimento de 77 % (baseado na 2-(aminometil)piridina). O composto **A3** é sensível a luz e após sintetizado foi armazenado no escuro em baixas temperaturas no freezer. Os espectros encontram-se no Apêndice nas Figuras 93-95.

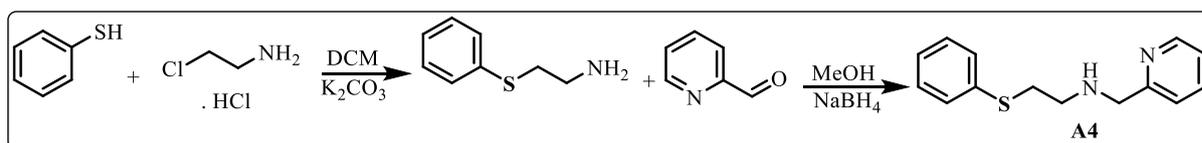
RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz),  $\delta$  (ppm): 8,45 (d,  $J = 3,4$  Hz, 1H); 7,57 - 7,49 (m, 1H); 7,21 (d,  $J = 7,6$  Hz, 1H); 7,12 - 7,02 (m, 2H); 6,84 (d,  $J = 2,3$  Hz, 2H); 3,93 (s, 2H); 3,85 (s, 2H); 2,41 (sl, NH).

RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz)  $\delta$  (ppm): 159,4; 149,3; 143,8; 136,5; 126,7; 125,2; 124,5; 122,5; 122,1; 54,1; 47,9.

IV (ATR), em  $\text{cm}^{-1}$ :  $\nu(\text{N-H})$  3307  $\nu(\text{C-H}_{\text{ar}}$  e  $\text{C-H}_{\text{alif}})$  3066 - 2826;  $\delta(\text{C=C}$  e  $\text{C=N})$  1590 - 1430;  $\nu(\text{C-N})$  992;  $\delta(\text{C-H}_{\text{ar}})$  752-695.

#### 4.1.8.4 Síntese do 2-(feniltio)-N-(piridin-2-ilmetil)etan-1-amina - **A4**

Esquema 16 - Síntese do composto **A4**.



O procedimento para a obtenção da amina primária, na primeira etapa da reação, foi adaptado do método descrito na literatura. (KUMAR *et al.*, 2014) Em um balão de fundo redondo de 100 mL foram adicionados 40 mL de DCM, 1,02 mL de tiofenol (10 mmol,  $110,19 \text{ g mol}^{-1}$ ,  $1,08 \text{ g mL}^{-1}$ ), 1,27 g de cloridrato de 2-cloroetilamina (11 mmol,  $115,99 \text{ g mol}^{-1}$ ) e 3,48 g de carbonato de potássio (30 mmol,  $115,99 \text{ g mol}^{-1}$ ). A mistura reacional foi deixada sob agitação a temperatura ambiente por 48 horas. Após este período, a solução foi lavada com água destilada ( $3 \times 20 \text{ mL}$ ), e a fase orgânica foi seca com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anidro, e o solvente foi removido no rotaevaporador. Esta amina primária foi então utilizada para a etapa seguinte, sem purificação prévia.

A amina secundária **A4**, foi obtida segundo o procedimento descrito por (KUMAR, R. *et al.*, 2020). Toda a massa da amina primária obtida anteriormente foi solubilizada em 10 mL de EtOH em um balão sob agitação magnética, 0,95 mL de 2-piridilcarboxialdeído (10 mmol, 107,11 g mol<sup>-1</sup>, 1,13 g mL<sup>-1</sup>) foi adicionado, e a mistura reacional foi agitada a temperatura ambiente por 5 horas. Após este período, 0,76 g de NaBH<sub>4</sub> (20 mmol, 37,83 g mol<sup>-1</sup>) foi adicionado lentamente e a solução permaneceu em agitação por mais 1 hora. Após este período, o solvente foi removido no rotaevaporador, o óleo resultante foi solubilizado em DCM (20 mL) e a reação foi lavada com uma solução de NaHCO<sub>3</sub> saturada (3 × 20 mL), a fase orgânica foi seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro e o produto foi obtido após evaporação do solvente no rotaevaporador. O produto foi purificado por meio de cromatografia líquida em coluna, utilizando como fase estacionária sílica e eluindo-se inicialmente hexano, passando para uma mistura binária de hexano/acetato de etila com a porcentagem de acetato aumentando de forma gradiente até acetato puro. Ao final o solvente foi removido e o produto apresenta-se como um óleo amarelo, com rendimento de 36% (baseado no tiofenol). os espectros encontram-se no Apêndice nas Figuras 96-98.

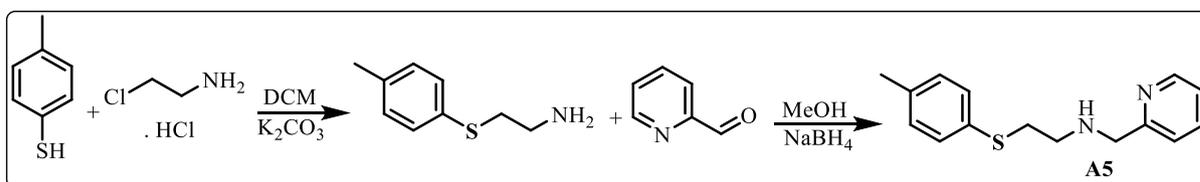
RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz),  $\delta$  (ppm): 8,53 (d,  $J = 4,7$  Hz, 1H); 7,65 - 7,57 (m, 1H); 7,37 - 7,11 (m, 7H); 3,93 (s, 2H); 3,11 (t,  $J = 6,5$  Hz, 2H); 2,89 (t,  $J = 6,5$  Hz, 2H).

RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz)  $\delta$  (ppm): 159,3; 149,3; 136,5; 135,8; 129,7; 128,9; 126,2; 122,2; 122,0; 54,7; 47,9; 34,1.

IV (ATR), em cm<sup>-1</sup>:  $\nu$ (N-H) 3301;  $\nu$ (C-H<sub>ar</sub> e C-H<sub>alif</sub>) 3056 - 2826;  $\delta$ (C=C e C=N) 1590 - 1427;  $\nu$ (C-N) 1085;  $\delta$ (C-H<sub>ar</sub>) 738.

#### 4.1.8.5 Síntese do 2-(4- metil-feniltio)-N-(piridin-2-ilmetil)etan-1-amina - A5

Esquema 17 - Síntese do composto **A5**.



A amina primária foi obtida de acordo a literatura. (KUMAR *et al.*, 2014). Em um balão 1,24 g de 4-metiltiofenol (10 mmol, 124,20 g mol<sup>-1</sup>), 1,27 g de cloridrato de 2-cloroetilamina (11 mmol, 115,99 g mol<sup>-1</sup>), e 3,48 g de carbonato de potássio (30 mmol, 138,20 g mol<sup>-1</sup>) são agitados em 40 mL de DCM a temperatura ambiente por 48 horas. O

restante do procedimento sintético para a obtenção da amina secundária é o mesmo utilizado na síntese da amina **A4**.

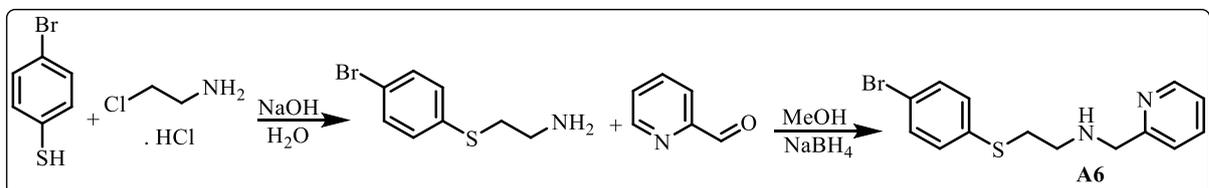
A amina **A5** foi purificada através de cromatografia líquida em coluna, utilizando como fase estacionária sílica e eluindo-se inicialmente hexano, passando para uma mistura binária de hexano/acetato de etila com a porcentagem de acetato aumentando de forma gradiente até acetato puro, ao final o solvente foi removido e o produto apresenta-se como um óleo amarelo, com rendimento de 65 % (baseado no tiol). Os espectros encontram-se no Apêndice nas Figuras 99-100.

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz),  $\delta$  (ppm): 8,44 (d,  $J = 4,4$  Hz, 1H); 7,61 - 7,48 (m, 1H); 7,24 - 7,15 (m, 3H); 7,09 - 6,96 (m, 3H); 3,81 (s, 2H); 3,15 (sl, NH); 2,97 (t,  $J = 6,5$  Hz, 2H); 2,76 (t,  $J = 6,5$  Hz, 2H); 2,21 (s, 3H).

IV (ATR), em  $\text{cm}^{-1}$ :  $\nu(\text{N-H})$  3286;  $\nu(\text{C-H}_{\text{ar}}$  e  $\text{C-H}_{\text{alif}}$ ) 3064 - 2856;  $\delta(\text{C=C}$  e  $\text{C=N})$  1591 - 1433;  $\nu(\text{C-N})$  996;  $\delta(\text{C-H}_{\text{ar}})$  751.

#### 4.1.8.6 Síntese do 2-(4-bromo-feniltio)-N-(piridin-2-ilmetil)etan-1-amina - **A6**

Esquema 18 - Síntese dos compostos **A6**.



A amina primária foi obtida de acordo com a metodologia desenvolvida na literatura. (WANG *et al.*, 2019). Em um balão de 100 mL foram inseridos 1,16 g de cloridato de 2-cloroetilamina (10 mmol, 115,99  $\text{g mol}^{-1}$ ) juntamente com 0,6 g de NaOH (20 mmol, 40,00  $\text{g mol}^{-1}$ ), solubilizados em 20 mL de água destilada, esta solução foi agitada por 2 h a 50 °C. Após este período, a solução retornou a temperatura ambiente e 1,89 g do 4-bromotiofenol (10 mmol, 189,07  $\text{g mol}^{-1}$ ) foram adicionados e a reação foi mantida sob aquecimento à 80 °C por mais 2 horas. Após este tempo, foram adicionados 40 mL de DCM e deixado sob agitação por 30 minutos, a reação foi lavada com água destilada (3 x 20 mL), a fase orgânica foi seca com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , e o solvente foi removido no rotaevaporador, esta amina primária é então utilizada diretamente para a etapa seguinte.

Toda a massa obtida da amina primária anteriormente foi solubilizada em 10 mL de EtOH em um balão sob agitação magnética, a esta solução foram inseridos 0,95 mL de 2-

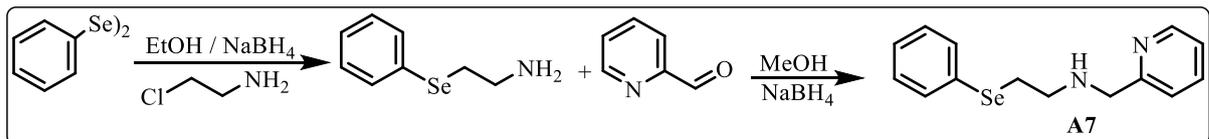
piridilcarboxialdeído (10 mmol, 107,11 g mol<sup>-1</sup>, 1,13 g mL<sup>-1</sup>) e esta foi agitada a temperatura ambiente por 5 horas. Após este período, 0,76 g de NaBH<sub>4</sub> (20 mmol, 37,83 g mol<sup>-1</sup>) foi adicionado lentamente, sob banho de gelo e mantido sob agitação por 1 hora. O óleo resultante foi solubilizado em 20 mL de DCM e lavado com uma solução de NaHCO<sub>3</sub> (3 × 20 mL), a fase orgânica foi seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. O produto foi purificado por meio de cromatografia líquida em coluna, utilizando como fase estacionária sílica e eluindo-se inicialmente hexano, passando para uma mistura binária de hexano/acetato de etila com a porcentagem de acetato aumentando de forma gradiente até acetato puro. Após, o solvente foi removido via rotaevaporador e obteve-se um óleo amarelo como produto final, com rendimento de 53 % (baseado no tiol). Os espectros encontram-se no Apêndice nas Figuras 101-102.

RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz),  $\delta$  (ppm): 8,55 (d,  $J = 4,4$  Hz, 1H); 7,64 - 7,59 (m, 1H); 7,40 - 7,13 (m, 6H); 3,91 (s, 2H); 3,08 (t,  $J = 6,5$  Hz, 2H); 2,88 (t,  $J = 6,5$  Hz, 2H); 2,43 (sl, NH).

IV (ATR), em cm<sup>-1</sup>:  $\nu$ (N-H) 3238;  $\nu$ (C-H<sub>ar</sub> e C-H<sub>alif</sub>) 3063 - 2837;  $\delta$ (C=C e C=N) 1590 - 1431;  $\nu$ (C-N) 1083;  $\delta$ (C-H<sub>ar</sub>) 750;  $\nu$ (C-Br) 726.

#### 4.1.8.7 Síntese do 2-(fenilselanyl)-N-(piridin-2-ilmetil)etan-1-amina - A7

Esquema 19 - Síntese dos compostos A7.



A amina **A7** foi sintetizada de acordo com modificações da metodologia previamente descrita na literatura. (KUMAR *et al.*, 2014) Em um balão de 3 bocas, munido de um condensador de refluxo e sob atmosfera de argônio, 1,56 g de disseleneto de difenila, previamente sintetizado, (5 mmol, 312,13 g mol<sup>-1</sup>) foi solubilizado em 50 mL de etanol, a esta solução foi adicionado 0,38 g de NaBH<sub>4</sub> (10 mmol, 37,83 g mol<sup>-1</sup>) em pequenas porções, a solução passa de amarelo intensa tornando-se incolor. Em um béquer, prepara-se uma solução etanólica (50 mL) contendo 1,16 g de cloridrato de 2-cloroetilamina (10 mmol, 115,99 g mol<sup>-1</sup>), esta foi adicionada lentamente na reação com o auxílio de uma seringa com agulha, que foi mantida sob refluxo por 12 horas. Após este tempo, o solvente então foi removido no

rotaevaporador e o óleo restante foi solubilizado em 20 mL de DCM e lavado com uma solução de bicarbonato de sódio saturada ( $3 \times 20$  mL). A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro e o óleo resultante foi então utilizado na próxima etapa reacional sem purificação prévia.

Toda a massa obtida da amina primária sintetizada na etapa anterior foi reagida com 0,95 mL 2-piridilcarboxialdeído (10 mmol,  $107,11 \text{ g mol}^{-1}$ ,  $1,13 \text{ g mL}^{-1}$ ) em metanol (20 mL) por 5 horas a temperatura ambiente, formando a imina, que é reduzida com a adição lenta de 0,76 g de  $\text{NaBH}_4$  (20 mmol,  $37,83 \text{ g mol}^{-1}$ ), sob banho de gelo. O solvente foi removido e o óleo resultante foi solubilizado em 20 mL de DCM e lavado com bicarbonato de sódio saturado ( $3 \times 20$  mL). O composto foi purificado através de cromatografia líquida em coluna, utilizando como fase estacionária sílica e eluindo-se inicialmente hexano, passando para uma mistura binária de hexano/acetato de etila com a porcentagem de acetato aumentando de forma gradiente até acetato puro. Ao final do procedimento foi removido o solvente e obtido um óleo amarelo, rendimento de 52 % (baseado no disseleneto). Os espectros encontram-se no Apêndice nas Figuras 103-105.

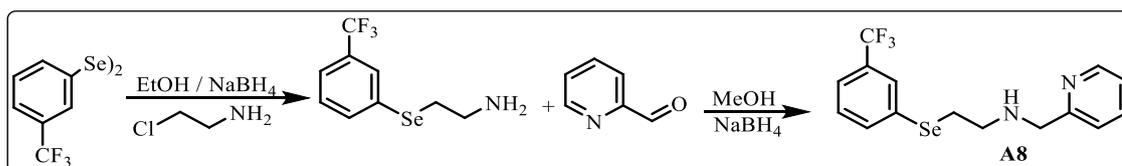
RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz),  $\delta$  (ppm): 8,53 (d,  $J = 4,1$  Hz, 1H); 7,64 - 7,56 (m, 1H); 7,51 - 7,46 (m, 2H); 7,28 - 7,20 (m, 4H); 7,15 - 7,09 (m, 1H); 3,90 (s, 2H); 3,07 (t,  $J = 6,3$  Hz, 2H); 2,92 (t,  $J = 6,3$  Hz, 2H); 2,39 (sl, NH).

RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz)  $\delta$  (ppm): 159,6; 149,2; 136,4; 132,7; 129,7; 128,98; 126,9; 122,1; 121,9; 54,6; 48,7; 28,3.

IV (ATR), em  $\text{cm}^{-1}$ :  $\nu(\text{N-H})$  3301;  $\nu(\text{C-H}_{\text{ar}}$  e  $\text{C-H}_{\text{alif}})$  3068 - 2825;  $\delta(\text{C=C}$  e  $\text{C=N})$  1590 - 1434;  $\nu(\text{C-N})$  991;  $\delta(\text{C-H}_{\text{ar}})$  732-690.

#### 4.1.8.8 Síntese do *N*-(piridin-2-ilmetil)-2-((3-(trifluorometil)fenil) selanil)etan-1-amina - **A8**

Esquema 20 - Síntese do compostos **A8**.



A calcogenamina **A8** foi sintetizada através do mesmo método descrito para a calgonenamina **A7**, baseada no procedimento descrito na literatura. (KUMAR *et al.*, 2014)

Obteve-se o composto como um óleo amarelo com rendimento de 41 % (baseado no disseleneto). Os espectros encontram-se no Apêndice nas Figuras 106-107.

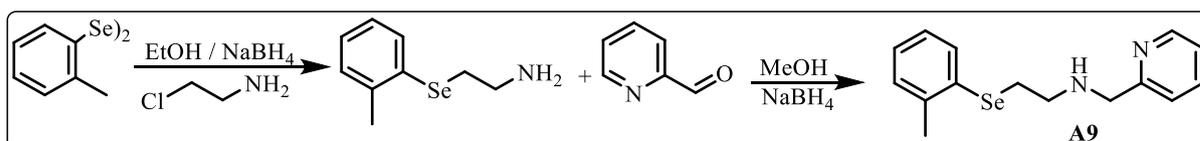
RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz),  $\delta$  (ppm): 8,54 (d,  $J = 4,6$  Hz, 1H); 7,74 (s, 1H); 7,67 - 7,57 (m, 2H); 7,47 (d,  $J = 7,7$  Hz, 1H); 7,37 - 7,25 (m, 2H); 7,17 - 7,11 (m, 1H); 3,92 (s, 2H); 3,13 (t,  $J = 6,3$  Hz, 2H); 2,96 (t,  $J = 6,3$  Hz, 2H); 2,38 (s, NH).

RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz)  $\delta$  (ppm): 159,4; 149,2; 136,4; 135,5; 131,3; 129,2; 128,9; 128,8; 123,5; 123,4; 122,1; 121,9; 54,6; 48,5; 28,5.

IV (ATR), em  $\text{cm}^{-1}$ :  $\nu(\text{N-H})$  3304;  $\nu(\text{C-H}_{\text{ar}}$  e  $\text{C-H}_{\text{alif}})$  3064 - 2827;  $\delta(\text{C=C}$  e  $\text{C=N})$  1589 - 1432;  $\nu(\text{C-F})$  1320;  $\nu(\text{C-N})$  1069;  $\delta(\text{C-H}_{\text{ar}})$  754;  $\delta(\text{C-F})$  692.

#### 4.1.8.9 Síntese do *N*-(piridin-2-ilmetil)-2-((2-(metil)fenil)selanyl)etan-1-amina - **A9**

Esquema 21 - Síntese dos compostos **A9**.



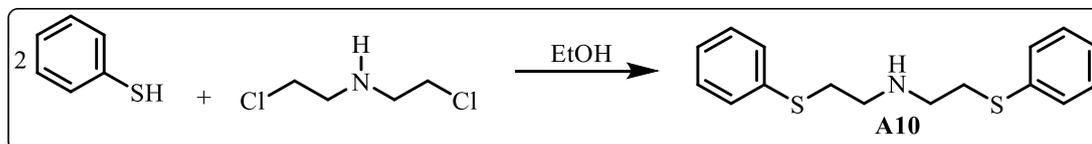
A calcogenamina **A9** foi sintetizada através do mesmo método descrito para a amina **A7**, baseada no procedimento descrito na literatura. (KUMAR *et al.*, 2014)

O composto foi obtido como um óleo amarelo com rendimento de 54 % (baseado no disseleneto). Os espectros encontram-se no Apêndice nas Figuras 108-109.

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz),  $\delta$  (ppm): 8,54 (d,  $J = 4,3$  Hz, 1H); 7,64 - 7,57 (m, 1H); 7,42 (d,  $J = 7,1$  Hz, 1H); 7,27 (d,  $J = 7,7$  Hz, 1H); 7,14 - 7,04 (m, 4H); 3,91 (s, 2H); 3,05 - 3,03 (m, 2H); 2,97 - 2,94 (m, 2H); 2,40 (s, 3H).

RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz)  $\delta$  (ppm): 159,5; 149,3; 139,4; 136,4; 131,7; 130,9; 130,0; 126,8; 126,5; 122,2; 122,0; 54,7; 48,7; 27,1; 22,4.

IV (ATR), em  $\text{cm}^{-1}$ :  $\nu(\text{N-H})$  3297;  $\nu(\text{C-H}_{\text{ar}}$  e  $\text{C-H}_{\text{alif}})$  3053 - 2831;  $\delta(\text{C=C}$  e  $\text{C=N})$  1590 - 1429;  $\nu(\text{C-N})$  1121;  $\delta(\text{C-H}_{\text{ar}})$  742.

4.1.8.10 Síntese do bis[2-(tiofenil)etil] amina - **A10**Esquema 22 - Síntese do compostos **A10**.

Com modificações da metodologia descrita na literatura, (KUMAR *et al.*, 2013), a amina **A10** foi sintetizada. Em um balão de 250 mL de duas bocas, com condensador de refluxo e sob atmosfera inerte, 2,04 mL de tiofenol (20 mmol, 110,19 g mol<sup>-1</sup>, 1,08 g mL<sup>-1</sup>) foram adicionados em 50 mL de EtOH juntamente com 1,2 g de NaOH (30 mmol, 40,00 g mol<sup>-1</sup>), a mistura ficou sob agitação durante 30 minutos a temperatura ambiente, em seguida adicionaram-se 3,57 g do cloreto amínico (20 mmol; 178,5 g mol<sup>-1</sup>) dissolvidos em 30 mL de EtOH, a adição é feita lentamente com auxílio de uma seringa. O sistema reacional foi aquecido sob banho de óleo a 70 °C e permaneceu em agitação *overnight*. Após este tempo, o solvente foi removido com auxílio do rotaevaporador, e o óleo resultante foi solubilizado em 20 mL acetato de etila e lavado com água destilada (3 × 30 mL), a fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio e o solvente foi removido no rotaevaporador.

O produto reacional foi purificado por meio de coluna cromatográfica utilizando como eluente uma mistura de hexano e acetato de etila 70:30%, e como fase estacionária utilizou-se sílica gel. O produto obtido foi um óleo de coloração amarela com 76 % de rendimento (baseado no tiol). os espectros encontram-se no Apêndice nas Figuras 110-112.

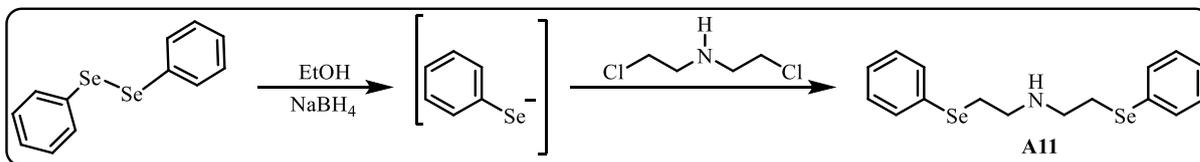
RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz) δ (ppm): 7,37 - 7,13 (m, 9H); 3,03 (t, *J* = 6,0 Hz, 4H); 2,81 (t, *J* = 6,6 Hz, 4H); 1,84 (s, NH).

RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ (ppm): 135,7; 129,8; 129,0; 126,3; 47,8; 34,3.

IV (ATR), em cm<sup>-1</sup>: ν(N-H) 3330; ν(C-H<sub>ar</sub> e C-H<sub>alif</sub>) 3065 - 2829; δ(N-H) 1582; δ(C=C) 1478; δ(C-H<sub>alif</sub>) 1438; ν(C-N) 1121; δ(C-H<sub>ar</sub>) 738 - 691.

## 4.1.8.11 Síntese do bis[2-(selenofenil)etil] amina - A11

Esquema 23 - Síntese do compostos A11.



Utilizando uma modificação da metodologia descrita na literatura. (KUMAR *et al.*, 2013) Em um balão com duas bocas de 500 mL com condensador de refluxo e barra de agitação magnética, 4,68 g de disseleneto de difenila (15 mmol; 312,13 g mol<sup>-1</sup>) foram dissolvidos em 150 mL de EtOH, sob atmosfera inerte, em seguida 1,13 g de NaBH<sub>4</sub> (30 mmol; 37,83 g mol<sup>-1</sup>), foi adicionado lentamente até se observar uma mudança de coloração de amarelo para incolor, evidenciando o consumo de todo disseleneto de difenila. Quando essa mudança ocorreu, 1,78 g do cloreto amínico (10 mmol; 178,5 g mol<sup>-1</sup>), dissolvidos em 25 mL de EtOH em um béquer, foram adicionados gota a gota com o auxílio de uma seringa. A reação foi deixada em agitação sob banho de óleo à temperatura de 70 °C, *overnight*. O solvente foi rotaevaporado e o sólido resultante foi solubilizado em 30 mL de acetato de etila e lavado com água destilada (3 × 30 mL). Removeu-se a fase orgânica no rotaevaporador e purificou-se a amina através de coluna cromatográfica, utilizando como eluente um mistura de hexano e acetato de etila 70:30 % v:v e fase estacionária sílica gel. O produto final é um sólido branco que foi seco sob vácuo e apresentou um rendimento de 73% (baseado no disseleneto de difenila). Os espectros encontram-se no Apêndice nas Figuras 113-115.

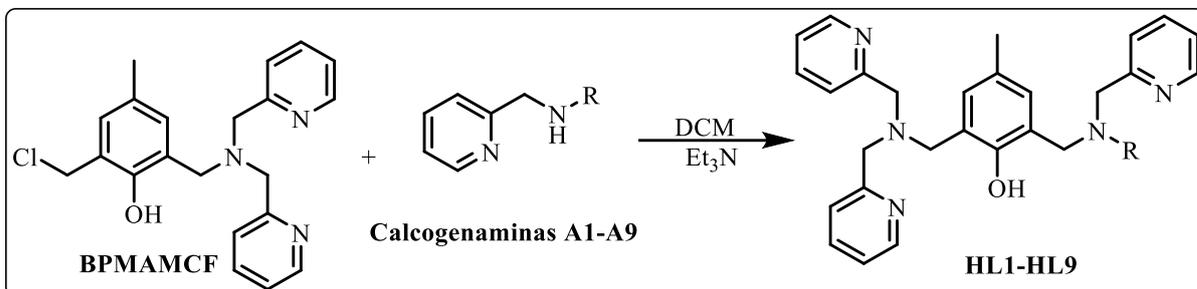
RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz) δ (ppm): 7,49 - 7,51 (m, 5H); 7,24 - 7,25 (m, 3H); 3,01 (t, *J* = 6,5 Hz, 4H); 2,85 (t, *J* = 6,6 Hz, 4H); 1,82 (sl, NH).

RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ (ppm): 133,1; 129,7; 129,2; 127,1; 48,6; 28,6.

IV (ATR), em cm<sup>-1</sup>: ν(N-H) 3430; ν(C-H<sub>ar</sub> e C-H<sub>alif</sub>) 3051 - 2812; δ(N-H) 1576; δ(C=C) 1478; δ(C-H<sub>alif</sub>) 1433; ν(C-N) 1144; δ(C-H<sub>ar</sub>) 734 - 693.

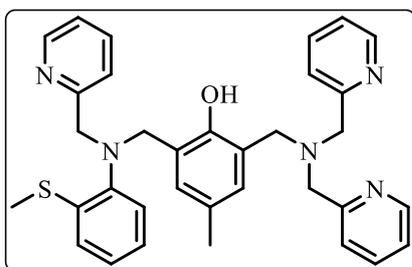
#### 4.1.9 Síntese dos ligantes finais HL1 - HL9

Esquema 24 - Síntese dos ligantes binucleares HL1 - HL9.



Em um balão de fundo redondo de 10 mL, adicionou-se uma solução de diclorometano (100 mL) contendo 2,02 g de **BPMAMCF** (5 mmol, 404,33 g.mol<sup>-1</sup>). À esta solução, foram adicionados 5 mmol da respectiva calcogenamina (**A1-A9**) juntamente com 1,39 mL de Et<sub>3</sub>N (10 mmol; 101,19 g mol<sup>-1</sup>; 0,727 g mL<sup>-1</sup>). A reação foi mantida sob refluxo e agitação magnética durante 24 horas. Após este período, a reação foi lavada com uma solução saturada de bicarbonato de sódio (3 × 20 mL). A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro e purificado por meio de cromatografia líquida em coluna, utilizando como fase estacionária sílica e eluindo-se inicialmente hexano, passando para uma mistura binária de hexano/acetato de etila com a porcentagem de acetato aumentando de forma gradiente até acetato puro. Os dados das análises espectroscópicas de IV, RMN e ESI-MS de baixa resolução dos produtos obtidos seguem abaixo, e os espectros estão dispostos no Apêndice nas Figuras 116-162.

##### 4.1.9.1 Ligante *2-((bis(piridin-2-ilmetil)amino)metil)-4-metil-6-(((2-(metiltio)fenil)(piridin-2-ilmetil)amino)metil)fenol - HL1*



Sólido amarelo, rendimento de 70 %.

RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz), δ (ppm): 10,62 (sl, OH); 8,55 (d, *J* = 4,1 Hz, 2H); 8,44 (d, *J* = 4,2 Hz, 1H); 7,73 - 7,53 (m, 4H); 7,38 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H); 7,20 - 6,95 (m, 7H); 6,90 - 6,82 (m, 1H), 6,74 (s, 1H); 4,39 (s, 2H); 4,30 (s, 2H); 3,83 (s, 4H); 3,73 (s, 2H); 2,42 (s, 3H); 2,17 (s, 3H).

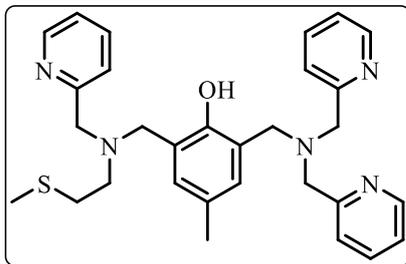
RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz) δ (ppm): 159,8 (C), 158,5 (C), 153,3(C), 149,0 (CH), 148,5 (CH), 147,7 (C), 136,8 (CH), 136,5 (CH), 136,3 (CH), 129,8 (CH), 129,4 (CH), 127,4 (C),

124,7 (CH), 124,3 (CH), 124,0 (CH), 123,4 (CH), 122,6 (CH), 122,4 (CH), 122,2 (CH), 121,7 (CH), 59,4 (CH<sub>2</sub>), 59,2 (CH<sub>2</sub>), 56,9 (CH<sub>2</sub>), 51,6 (CH<sub>2</sub>), 20,7 (CH<sub>3</sub>); 14,5 (CH<sub>3</sub>).

IV (ATR), em cm<sup>-1</sup>:  $\nu(\text{C-H}_{\text{ar}}$  e  $\text{C-H}_{\text{alif}}$ ) 3182 - 2830;  $\delta(\text{C}=\text{C}$  e  $\text{C}=\text{N})$  1584 - 1428;  $\delta(\text{O-H}_{\text{fenol}})$  1362;  $\nu(\text{C-O})$  1220;  $\delta(\text{C-H}_{\text{ar}})$  750.

ESI-MS [M + H] (*m/z*) = 562,25; valor calculado para C<sub>34</sub>H<sub>35</sub>N<sub>5</sub>OS + H = 562,26.

4.1.9.2 *Ligante* 2-((bis(piridin-2-ilmetil)amino)metil)-4-metil-6-(((2-(metiltio)etil)(piridin-2-ilmetil)amino)metil)fenol - **HL2**



Sólido amarelo, rendimento de 53 %.

RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz),  $\delta$  (ppm): 10,59 (sl, OH); 8,55 - 8,52 (m, 3H); 7,68 - 7,61 (m, 4H); 7,47 (d, *J* = 7,7 Hz, 2H); 7,19 - 7,13 (m, 3H); 7,05 (s, 1H); 6,97 (s, 1H); 3,88 (s, 8H); 3,78 (s, 2H); 2,87 (m, 2H); 2,73 (m, 2H); 2,24

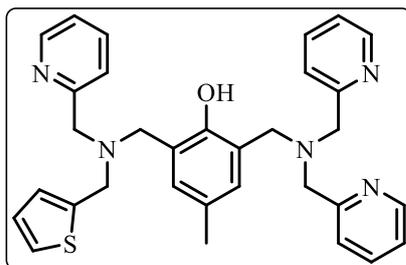
(s, 3H); 1,94 (s, 3H).

RMN de <sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 159,4 (C), 159,2 (C), 153,6 (C), 149,0 (CH), 136,7 (CH), 129,8 (CH), 129,7 (CH), 127,6 (C), 123,9 (C), 123,5 (C), 123,3 (CH), 123,2 (CH), 122,1 (CH), 60,1 (CH<sub>2</sub>), 59,8 (CH<sub>2</sub>), 55,4 (CH<sub>2</sub>), 54,5 (CH<sub>2</sub>), 53,0 (CH<sub>2</sub>), 31,6 (CH<sub>2</sub>), 20,7 (CH<sub>3</sub>); 15,6 (CH<sub>3</sub>).

IV (ATR), em cm<sup>-1</sup>:  $\nu(\text{C-H}_{\text{ar}}$  e  $\text{C-H}_{\text{alif}}$ ) 3196 - 2770;  $\delta(\text{C}=\text{C}$  e  $\text{C}=\text{N})$  1585 - 1433;  $\delta(\text{O-H}_{\text{fenol}})$  1360;  $\nu(\text{C-O})$  1225;  $\delta(\text{C-H}_{\text{ar}})$  756.

ESI-MS [M + H] (*m/z*) = 514,29; valor calculado para C<sub>30</sub>H<sub>35</sub>N<sub>5</sub>OS + H = 514,26.

4.1.9.3 *Ligante* 2-((bis(piridin-2-ilmetil)amino)metil)-4-metil-6-(((piridin-2-ilmetil)(tiofen-2-ilmetil)amino)metil)fenol - **HL3**



Óleo amarelo, rendimento de 67 %.

RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz),  $\delta$  (ppm): 8,81 (sl, OH); 8,53 - 8,52 (m, 3H); 7,67 - 7,55 (m, 4H); 7,45 (d, *J* = 7,7 Hz, 2H); 7,21 - 7,08 (m, 5H); 6,93 - 9,91 (m, 3H); 3,86 (s, 8H); 3,78 (s, 2H); 3,76 (s, 2H); 2,26 (s, 3H).

RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz)  $\delta$  (ppm): 159,5 (C), 158,8 (C), 153,6 (C), 148,8 (CH), 148,7 (CH), 142,3 (C), 136,6 (CH), 129,6 (CH), 129,6 (CH), 127,5 (C), 126,5 (CH), 126,1 (CH),

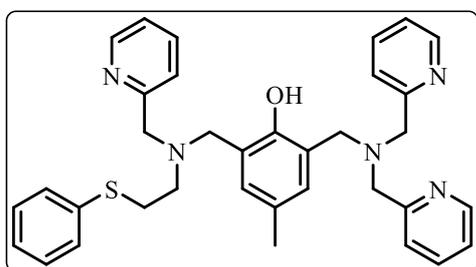
124,9 (CH), 124,0 (C), 123,1 (CH), 122,9 (CH), 122,1 (CH), 59,5 (CH<sub>2</sub>), 59,2 (CH<sub>2</sub>), 55,7 (CH<sub>2</sub>), 53,2 (CH<sub>2</sub>), 52,4 (CH<sub>2</sub>); 20,6 (CH<sub>3</sub>).

IV (ATR), em cm<sup>-1</sup>:  $\nu(\text{C-H}_{\text{ar}}$  e  $\text{C-H}_{\text{alif}}$ ) 3064 - 2810;  $\delta(\text{C}=\text{C}$  e  $\text{C}=\text{N})$  1585 - 1433;  $\delta(\text{O-H}_{\text{fenol}})$  1360;  $\nu(\text{C-O})$  1220;  $\delta(\text{C-H}_{\text{ar}})$  751.

ESI-MS [M + H] ( $m/z$ ) = 536,23; valor calculado para C<sub>32</sub>H<sub>33</sub>N<sub>5</sub>OS + H = 536,25.

#### 4.1.9.4 Ligante

#### 2-((bis(piridin-2-ilmetil)amino)metil)-4-metil-6-(((2-feniltio)etil)(piridin-2-ilmetil)amino)metil)fenol - **HL4**



Óleo amarelo, rendimento de 55 %.

RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz),  $\delta$  (ppm): 10,64 (sl, OH); 8,53 (d,  $J = 4,8$  Hz, 2H); 8,49 (d,  $J = 4,2$  Hz, 1H); 7,65 - 7,69 (m, 3H); 7,56 - 7,53 (m, 1H); 7,45 (d,  $J = 7,8$  Hz, 2H); 7,17 - 7,12 (m, 8H); 7,03 (s, 1H);

6,95 (s, 1H); 3,93 (s, 2H); 3,88 (s, 6H); 3,78 (s, 2H); 3,16 - 3,13 (m, 2H); 2,89 - 2,87 (m, 2H); 2,24 (s, 3H).

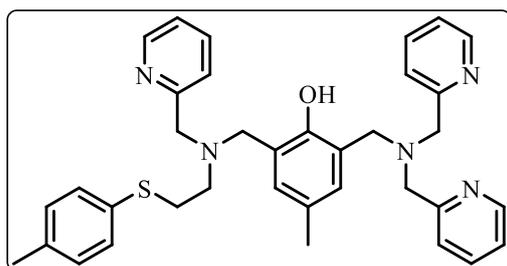
RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz)  $\delta$  (ppm): 158,0 (C); 154,2 (C); 149,0 (CH); 149,0 (CH); 136,9 (CH); 136,9 (CH); 131,2 (C); 129,3 (CH); 129,0 (CH); 128,1 (C); 126,2 (CH); 124,3 (C); 123,4 (CH); 122,8 (C); 122,4 (CH); 59,4 (CH<sub>2</sub>); 59,2 (CH<sub>2</sub>); 55,9 (CH<sub>2</sub>); 54,2 (CH<sub>2</sub>); 52,5 (CH<sub>2</sub>); 30,2 (CH<sub>2</sub>); 20,6 (CH<sub>3</sub>).

IV (ATR), em cm<sup>-1</sup>:  $\nu(\text{C-H}_{\text{ar}}$  e  $\text{C-H}_{\text{alif}}$ ) 3050 - 2818;  $\delta(\text{C}=\text{C}$  e  $\text{C}=\text{N})$  1588 - 1430;  $\delta(\text{O-H}_{\text{fenol}})$  1361;  $\nu(\text{C-O})$  1219;  $\delta(\text{C-H}_{\text{ar}})$  728 - 687.

ESI-MS [M + H] ( $m/z$ ) = 576,28; valor calculado para C<sub>35</sub>H<sub>37</sub>N<sub>5</sub>OS + H = 576,28.

#### 4.1.9.5

#### Ligante 2-((bis(piridin-2-ilmetil)amino)metil)-4-metil-6-(((piridin-2-ilmetil)(2-(4-metiltio)etil)amino)metil)fenol - **HL5**



Óleo amarelo, rendimento de 49 %.

RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz),  $\delta$  (ppm): 10,57 (sl, OH); 8,54 - 8,48 (m, 3H); 7,65 - 7,56 (m, 3H); 7,48 - 7,42 (m, 3H); 7,15 - 7,07 (m, 5H); 6,98 (d,  $J = 8,7$  Hz, 4H); 3,85 (s, 6H); 3,79 (s, 2H); 3,75 (s, 2H);

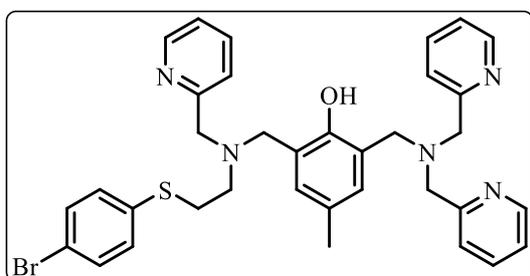
3,10 - 3,03 (m, 2H); 3,84 - 2,77 (m, 2H); 2,25 (s, 3H); 2,23 (s, 3H).

RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz)  $\delta$  (ppm): 159,4 (C); 159,1 (C); 153,7 (C); 149,0 (CH); 136,6 (CH); 136,5 (CH); 135,8 (C); 132,6 (C); 129,8 (CH); 129,6 (CH); 127,6 (C); 123,9 (C); 123,4 (C); 123,2 (CH); 122,1 (CH); 60,2 ( $\text{CH}_2$ ); 59,7 ( $\text{CH}_2$ ); 55,6 ( $\text{CH}_2$ ); 54,2 ( $\text{CH}_2$ ); 53,2 ( $\text{CH}_2$ ); 31,6 ( $\text{CH}_2$ ); 21,0 ( $\text{CH}_3$ ); 20,7 ( $\text{CH}_3$ ).

IV (ATR), em  $\text{cm}^{-1}$ :  $\nu(\text{C-H}_{\text{ar}}$  e  $\text{C-H}_{\text{alif}}$ ) 3067 - 2776;  $\delta(\text{C}=\text{C}$  e  $\text{C}=\text{N})$  1590 - 1439;  $\delta(\text{O-H}_{\text{fenol}})$  1361;  $\nu(\text{C-O})$  1218;  $\delta(\text{C-H}_{\text{ar}})$  755.

ESI-MS [ $\text{M} + \text{H}$ ] ( $m/z$ ) = 590,29; valor calculado para  $\text{C}_{36}\text{H}_{39}\text{N}_5\text{OS} + \text{H} = 590,29$ .

4.1.9.6 Ligante 2-((bis(piridin-2-ilmetil)amino)metil)-4-metil-6-(((piridin-2-ilmetil)(2-(4-bromotio)etil)amino)metil)fenol - **HL6**



Óleo amarelo, rendimento de 63 %.

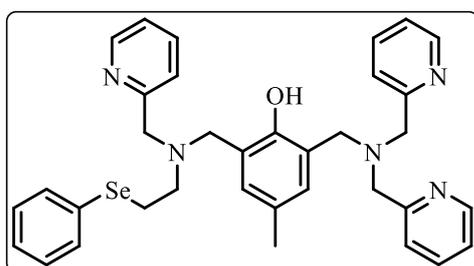
RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz),  $\delta$  (ppm): 10,59 (sl, OH); 8,53 - 8,51 (m, 3H); 7,64 - 7,57 (m, 3H); 7,48 - 7,40 (m, 3H); 7,24 - 7,10 (m, 5H); 7,00 - 6,93 (m, 4H); 3,85 (s, 6H); 3,80 (s, 2H); 3,76 (s, 2H); 3,10 - 3,03 (m, 2H); 2,83 - 2,76 (m, 2H); 2,24 (s, 3H).

RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz)  $\delta$  (ppm): 159,4 (C); 158,9 (C); 153,7 (C); 149,0 (CH); 136,7 (CH); 136,5 (CH); 135,7 (C); 131,8 (CH); 130,3 (CH); 130,0 (CH); 129,9 (CH); 127,6 (C); 124,0 (C); 123,3 (CH); 123,2 (CH); 122,1 (CH); 119,4 (C); 60,3 ( $\text{CH}_2$ ); 59,6 ( $\text{CH}_2$ ); 55,8 ( $\text{CH}_2$ ); 54,0 ( $\text{CH}_2$ ); 52,7 ( $\text{CH}_2$ ); 31,0 ( $\text{CH}_2$ ); 20,7 ( $\text{CH}_3$ ).

IV (ATR), em  $\text{cm}^{-1}$ :  $\nu(\text{C-H}_{\text{ar}}$  e  $\text{C-H}_{\text{alif}}$ ) 3049 - 2818;  $\delta(\text{C}=\text{C}$  e  $\text{C}=\text{N})$  1587 - 1430;  $\delta(\text{O-H}_{\text{fenol}})$  1363;  $\nu(\text{C-O})$  1225;  $\delta(\text{C-H}_{\text{ar}})$  751;  $\nu(\text{C-Br})$  729.

ESI-MS [ $\text{M} + \text{H}$ ] ( $m/z$ ) = 656,21; valor calculado para  $\text{C}_{35}\text{H}_{36}\text{BrN}_5\text{OS} + \text{H} = 656,19$ .

4.1.9.7 Ligante 2-((bis(piridin-2-ilmetil)amino)metil)-4-metil-6-(((2-fenilselanil)etil)(piridin-2-ilmetil)amino)metil)fenol - **HL7**



Óleo amarelo, rendimento de 65 %.

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz),  $\delta$  (ppm): 8,55 - 8,47 (m, 3H); 7,65 - 7,52 (m, 4H); 7,52 (d,  $J = 7,8$  Hz, 2H); 7,34 - 7,29 (m, 2H); 7,16 - 7,10 (m, 6H); 7,03 (s, 1H); 6,93 (s, 1H); 3,91 (s, 2H); 3,87 (s, 6H); 3,77 (s, 2H);

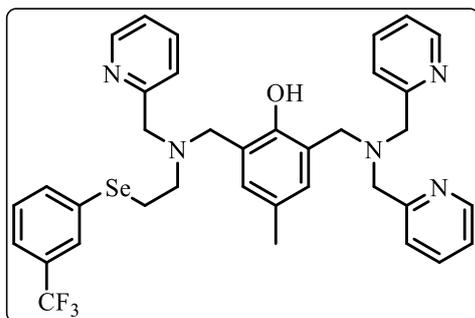
3,15 - 3,08 (m, 2H); 2,97 - 2,90 (m, 2H); 2,24 (s, 3H).

RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz)  $\delta$  (ppm): 158,8 (C); 158,6 (C); 153,8 (C); 149,0 (CH); 136,7 (CH); 136,7 (CH); 132,2 (CH); 130,2 (CH); 129,0 (CH); 127,7 (C); 126,7 (CH); 123,6 (CH); 123,2 (CH); 122,3 (CH); 122,2 (CH); 59,8 ( $\text{CH}_2$ ); 59,6 ( $\text{CH}_2$ ); 55,7 ( $\text{CH}_2$ ); 53,8 ( $\text{CH}_2$ ); 53,7 ( $\text{CH}_2$ ); 24,6 ( $\text{CH}_2$ ); 20,7 ( $\text{CH}_3$ ).

IV (ATR), em  $\text{cm}^{-1}$ :  $\nu(\text{C-H}_{\text{ar}}$  e  $\text{C-H}_{\text{alif}})$  3053 - 2818;  $\delta(\text{C}=\text{C}$  e  $\text{C}=\text{N})$  1589 - 1434;  $\delta(\text{O-H}_{\text{fenol}})$  1361;  $\nu(\text{C-O})$  1224;  $\delta(\text{C-H}_{\text{ar}})$  729.

ESI-MS [ $\text{M} + \text{H}$ ] ( $m/z$ ) = 624,26; valor calculado para  $\text{C}_{35}\text{H}_{37}\text{N}_5\text{OSe} + \text{H} = 624,22$ .

4.1.9.8 *Ligante 2-((bis(piridin-2-ilmetil)amino)metil)-4-metil-6-(((piridin-2-ilmetil)(2-((3-(trifluorometil)fenil)selanil)etil)amino)metil)fenol - HL8*



Óleo amarelo, rendimento de 69 %.

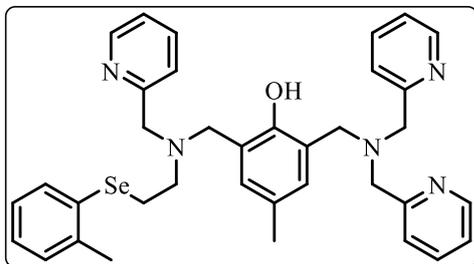
RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz),  $\delta$  (ppm): 8,54 - 8,48 (m, 3H); 7,64 - 7,57 (m, 4H); 7,52 - 7,37 (m, 5H); 7,22 - 7,10 (m, 4H); 7,04 (s, 1H); 6,91 (s, 1H); 3,86 (s, 6H); 3,82 (s, 2H); 3,77 (s, 2H); 3,18 - 3,11 (m, 2H); 2,94 - 2,91 (m, 2H); 2,24 (s, 3H).

RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz)  $\delta$  (ppm): 159,3 (C); 158,8 (C); 153,7 (C); 149,0 (CH); 148,9 (CH); 136,7 (CH); 136,5 (CH); 135,0 (CH); 132,0 (C); 131,5 ( $\text{CF}_3$ ); 130,9 ( $\text{CF}_3$ ); 130,2 (CH); 130,0 (CH); 129,3 (CH); 128,6 (CH); 128,5 (CH); 127,6 (C); 126,5 ( $\text{CF}_3$ ); 123,9 (C); 123,3 (CH); 123,2 (CH); 122,2 (CH); 121,1 ( $\text{CF}_3$ ); 60,1 ( $\text{CH}_2$ ); 59,6 ( $\text{CH}_2$ ); 56,0 ( $\text{CH}_2$ ); 53,6 ( $\text{CH}_2$ ); 53,5 ( $\text{CH}_2$ ); 25,6 ( $\text{CH}_2$ ); 20,7 ( $\text{CH}_3$ ).

IV (ATR), em  $\text{cm}^{-1}$ :  $\nu(\text{C-H}_{\text{ar}}$  e  $\text{C-H}_{\text{alif}})$  3058 - 2820;  $\delta(\text{C}=\text{C}$  e  $\text{C}=\text{N})$  1589 - 1433;  $\delta(\text{O-H}_{\text{fenol}})$  1366;  $\nu(\text{C-F})$  1318;  $\nu(\text{C-O})$  1226;  $\delta(\text{C-H}_{\text{Ar}})$  754;  $\delta(\text{C-F})$  689.

ESI-MS [ $\text{M} + \text{H}$ ] ( $m/z$ ) = 692,21; valor calculado para  $\text{C}_{36}\text{H}_{36}\text{F}_3\text{N}_5\text{OSe} + \text{H} = 692,21$ .

4.1.9.9 Ligante 2-((bis(piridin-2-ilmetil)amino)metil)-4-metil-6-(((piridin-2-ilmetil)(2-(2-(metil)fenil)selanil)etil)amino)metil)fenol - **HL9**



Óleo amarelo, rendimento de 60 %.

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz),  $\delta$  (ppm): 10,65 (sl, OH); 8,54 - 8,49 (m, 3H); 7,65 - 7,56 (m, 3H); 7,52 - 7,41 (m, 3H); 7,22 - 7,03 (m, 7H); 7,00 - 6,93 (m, 2H); 3,87 (s, 2H); 3,84 (s, 4H); 3,81 (s, 2H); 3,75 (s, 2H);

3,10 - 3,01 (m, 2H); 2,95 - 2,85 (m, 2H); 2,29 (s, 3H); 2,24 (s, 3H).

RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz)  $\delta$  (ppm): 159,5 (C); 159,1 (C); 153,7 (C); 149,0 (CH); 139,0 (C); 136,7 (CH); 136,5 (CH); 131,5 (C); 130,7 (CH); 129,9 (CH); 129,8 (CH); 127,6 (C); 126,5 (CH); 126,4 (CH); 124,1 (C); 123,3 (CH); 123,2 (CH); 122,1 (CH); 60,1 ( $\text{CH}_2$ ); 59,7 ( $\text{CH}_2$ ); 55,8 ( $\text{CH}_2$ ); 53,7 ( $\text{CH}_2$ ); 53,7 ( $\text{CH}_2$ ); 23,9 ( $\text{CH}_2$ ); 22,3 ( $\text{CH}_3$ ); 20,7 ( $\text{CH}_3$ ).

IV (ATR), em  $\text{cm}^{-1}$ :  $\nu(\text{C-H}_{\text{ar}}$  e  $\text{C-H}_{\text{alif}}$ ) 3056-2815;  $\delta(\text{C}=\text{C}$  e  $\text{C}=\text{N})$  1590-1431;  $\delta(\text{O-H}_{\text{fenol}})$  1361;  $\nu(\text{C-O})$  1216;  $\delta(\text{C-H}_{\text{ar}})$  746.

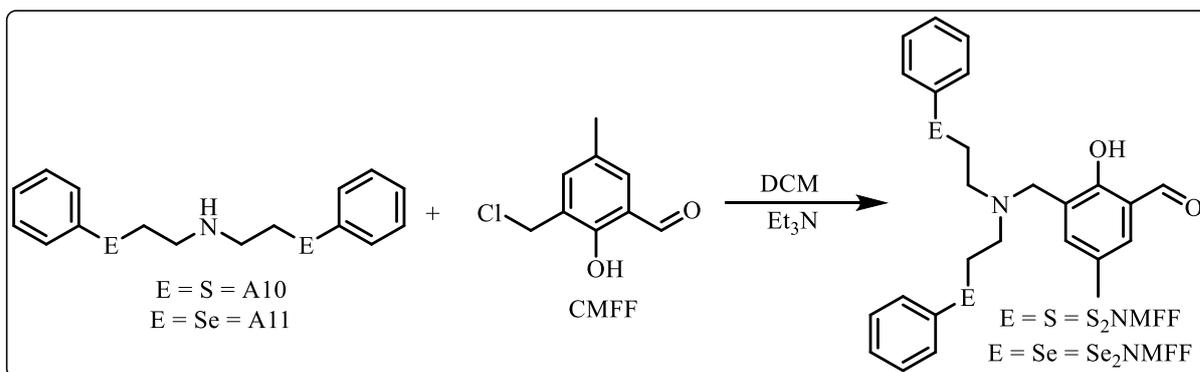
ESI-MS [ $\text{M} + \text{H}$ ] ( $m/z$ ) = 638,28; valor calculado para  $\text{C}_{36}\text{H}_{39}\text{N}_5\text{OSe} + \text{H} = 638,24$ .

4.1.10 Síntese dos ligantes **H<sub>2</sub>L10** - **H<sub>2</sub>L11**

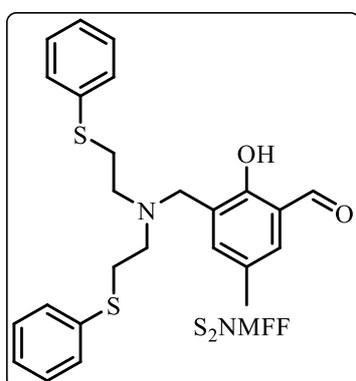
As sínteses dos ligantes **H<sub>2</sub>L10** e **H<sub>2</sub>L11** foram realizadas em quatro etapas descritas separadamente. Os precursores de cada etapa foram devidamente caracterizados.

4.1.10.1 Etapa i: Síntese dos precursores aldeídos

Esquema 25 - Síntese dos precursores aldeídos.



Etapa (i): Em um balão de fundo redondo, 2,95 g de **CMFF** (16 mmol, 184,62 g mol<sup>-1</sup>) foram solubilizados em 40 mL de DCM. À esta solução, foi adicionada uma solução contendo a respectiva calcogenamina (**A10** ou **A11**) (16 mmol) e 4,6 mL de Et<sub>3</sub>N (32 mmol; 101,19 g mol<sup>-1</sup>; 0,727 g mL<sup>-1</sup>) em 60 mL de DCM. A solução resultante foi refluxada durante 24 horas. Após este tempo, a mistura foi lavada usando uma solução saturada de NaHCO<sub>3</sub> (3 × 30 mL). A fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio anidro, filtrada e o solvente removido em rotaevaporador, obtendo-se como produto os dois aldeídos descritos a seguir. Os espectros encontram-se no Apêndice nas Figuras 163-168.



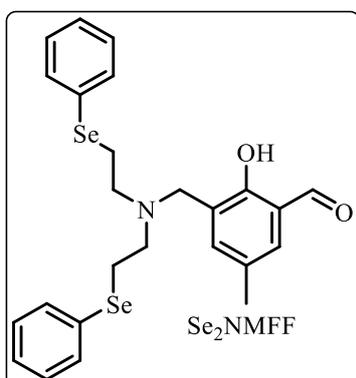
**3-((bis(2-(feniltio)etil)amino)metil)-2-hidroxi-5-metilbenzaldeído - S<sub>2</sub>NMFF**: sólido amarelo, rendimento de 95 %.

RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ (ppm): 11,01 (sl, OH); 10,13 (s, 1H); 7,35 - 7,34 (m, 1H); 7,27 - 7,20 (m, 10H); 7,16 - 7,14 (m, 1H); 3,72 (s, 2H); 3,02 - 2,99 (m, 4H); 2,79 - 2,76 (m, 4H); 2,27 (s, 3H).

RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ (ppm): 193,7; 158,4; 137,5; 135,7; 130,2; 129,3; 129,0; 128,7; 126,3; 121,7; 53,4; 53,0; 31,1; 20,4.

IV (ATR), em cm<sup>-1</sup>: ν(C-H<sub>ar</sub> e C-H<sub>alif</sub>) 3074 - 2759; ν (C=O) 1668; ν(C=C e C=N) 1599 - 1432; δ(C-O<sub>fenol</sub>) 1386; ν(C-O) 1216; δ(C-H<sub>ar</sub>) 730-686.

HR-MS [M + H] (*m/z*) = 438,1549; calculado para C<sub>25</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>2</sub>S<sub>2</sub> = 438,1549 (erro δ: 1,5 ppm).



**3-((bis(2-(fenilselanil)etil)amino)metil)-2-hidroxi-5-metilbenzaldeído - Se<sub>2</sub>NMFF**: sólido amarelo, rendimento de 96 %.

RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ (ppm): 10,94 (sl, OH); 10,10 (s, 1H); 7,41 - 7,39 (m, 4H); 7,32 (s, 1H); 7,23 (s, 1H); 7,19 - 7,18 (m, 6H); 3,69 (s, 2H); 2,97 - 2,93 (m, 4H); 2,83-2,79 (m, 4H); 2,26 (s, 3H).

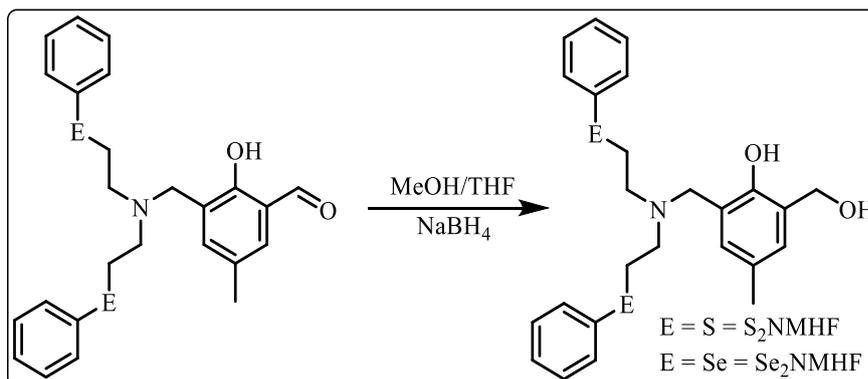
RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ (ppm): 193,7; 158,3; 137,5; 132,6; 130,2; 129,7; 129,1; 128,6; 127,0; 125,2; 121,5; 53,6; 53,2 24,7; 20,4.

IV (ATR), em cm<sup>-1</sup>: ν(C-H<sub>ar</sub> e C-H<sub>alif</sub>) 3071 - 2759; ν (C=O) 1667; ν(C=C e C=N) 1597 - 1431; δ(C-O<sub>fenol</sub>) 1388; ν(C-O) 1217; δ(C-H<sub>ar</sub>) 724 - 686.

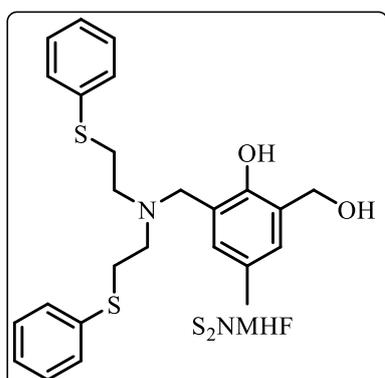
ESI-MS  $[M + H]$  ( $m/z$ ) = 534,0475; calculado para  $C_{25}H_{27}NO_2Se_2$  = 534,0445 (erro  $\delta$ : 5,6 ppm).

#### 4.1.10.2 Etapa ii: Síntese dos precursores álcoois

Esquema 26 - Síntese dos precursores álcoois.



Etapa (ii): E Em um balão de fundo redondo, 5 mmol dos respectivos aldeídos previamente sintetizados  $S_2NMFF$  e  $Se_2NMFF$  foram dissolvidos em 15 mL de MeOH e 15 mL de THF. Em seguida, adicionaram-se, lentamente, 0,38 g de  $NaBH_4$  (10 mmol; 37,83 g  $mol^{-1}$ ), sob banho de gelo. Após a adição, foi removido o banho de gelo e o sistema foi mantido em agitação à temperatura ambiente por 2 horas. Após este tempo, ajustou-se o pH para 7,0 com uma solução de  $HCl$  2  $mol\ L^{-1}$ . O solvente foi removido e o sólido resultante foi solubilizado em 30 mL de DCM e lavado com uma solução saturada de  $NaHCO_3$  ( $3 \times 20$  mL). A fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio anidro, filtrada e o solvente rotaevaporado, obtendo os produtos a seguir, os espectros encontram-se no Apêndice nas Figuras 169-174.



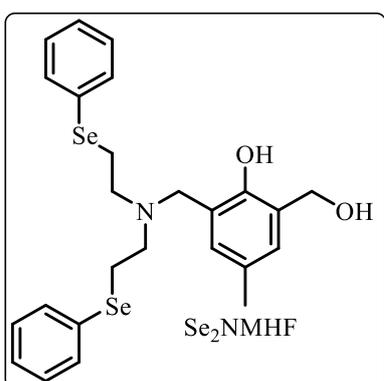
**2-((bis(2-(feniltio)etil)amino)metil)-6-(hidroximetil)-4-metilfenol -  $S_2NMHF$ :** sólido branco, rendimento de 92 %.

RMN de  $^1H$  ( $CDCl_3$ , 400 MHz)  $\delta$  (ppm): 10,25 (s, OH); 7,23 - 7,13 (m, 10H); 6,98 (s, 1H); 6,68 (s, 1H); 4,68 (s, 2H); 3,72 (s, 2H); 3,00 - 2,96 (m, 4H); 2,78 - 2,74 (m, 4H); 2,22 (s, 3H).

RMN de  $^{13}C$  ( $CDCl_3$ , 100 MHz)  $\delta$  (ppm): 153,3; 135,2; 129,5; 129,1; 128,9; 128,9; 128,5; 127,8; 126,5; 121,1; 62,3; 57,9; 52,8; 30,7; 20,5.

IV (ATR), em  $\text{cm}^{-1}$ :  $\nu$  (O-H) 3438;  $\nu$ (C-H<sub>ar</sub> e C-H<sub>alif</sub>) 3060 - 2793;  $\nu$ (C=C e C=N) 1600 - 1437;  $\delta$ (C-O<sub>fenol</sub>) 1386;  $\nu$ (C-O) 1220;  $\delta$ (C-H<sub>ar</sub>) 730 - 688.

HR-MS [M + H] ( $m/z$ ) = 440,1747; calculado para  $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{NO}_2\text{S}_2$  = 440,1712 (erro  $\delta$ : 7,9 ppm).



**2-((bis(2-(fenilselani)etil)amino)metil)-6-(hidroximetil)-4-metilfenol -  $\text{Se}_2\text{NMHF}$** : sólido branco, rendimento 88,5 %.

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  (ppm): 10,29 (sl, OH); 7,38 - 7,36 (m, 4H); 7,22 - 7,17 (m, 6H); 6,96 (s, 1H); 6,65 (d, 1H); 4,67 (s, 2H); 3,70 (s, 2H); 2,92 - 2,88 (m, 4H); 2,80 - 2,77 (m, 4H); 2,21 (s, 3H).

RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  (ppm): 153,3; 132,7; 129,3; 129,2; 128,9; 128,8; 128,5; 127,7; 127,3; 121,1; 62,3; 57,7;

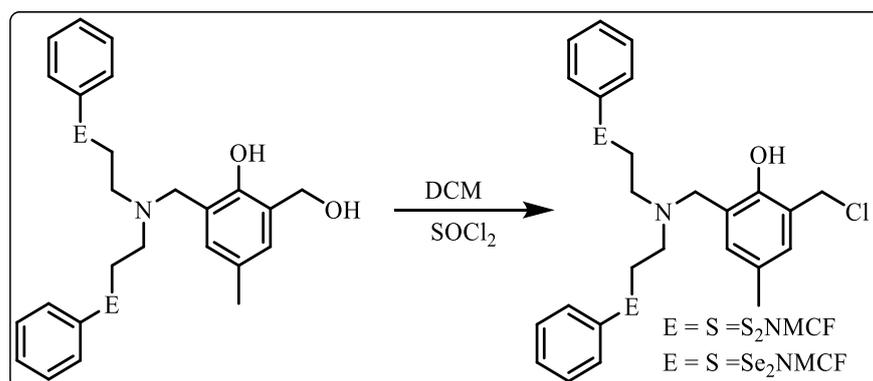
53,4; 24,0; 20,5.

IV (ATR), em  $\text{cm}^{-1}$ :  $\nu$  (O-H) 3370;  $\nu$ (C-H<sub>ar</sub> e C-H<sub>alif</sub>) 3050 - 2839;  $\nu$ (C=C e C=N) 1600 - 1432;  $\delta$ (C-O<sub>fenol</sub>) 1391;  $\nu$ (C-O) 1221;  $\delta$ (C-H<sub>ar</sub>) 725 - 687.

HR-MS [M + H] ( $m/z$ ) = 536,0585; calculado para  $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{NO}_2\text{Se}_2$  = 536,0601 (erro  $\delta$ : 2,9 ppm).

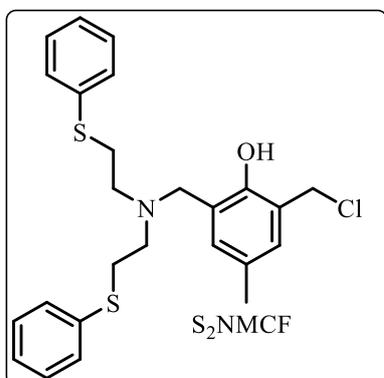
#### 4.1.10.3 Etapa iii: Síntese dos precursores clorados

Esquema 27 - Síntese dos precursores clorados.



Etapa (iii): Em um balão de fundo redondon foram solubilizados 4 mmol dos álcoois calcogenados obtidos anteriormente ( $\text{S}_2\text{NMHF}$  e  $\text{Se}_2\text{NMHF}$ ) foram solubilizados em DCM (20 mL) e cuidadosamente adicionaram-se 0,58 mL de cloreto de tionila (8 mmol, 118,97 g  $\text{mol}^{-1}$ , 1,64 g  $\text{mL}^{-1}$ ). A mistura resultante permaneceu sob agitação por 2 horas à temperatura

ambiente. Após este período, a mistura foi lavada com DCM e o solvente removido repetitivamente ( $6 \times 10$  mL), as caracterizações dos produtos clorados encontram-se descritos a seguir, os espectros encontram-se no Apêndice nas Figuras 175-180.

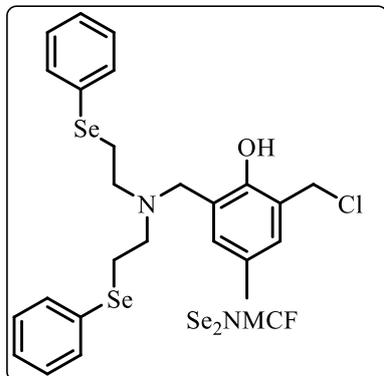


**2-((bis(2-(feniltio)etil)amino)metil)-6-(clorometil)-4-metilfenol - S<sub>2</sub>NMCF:** óleo amarelo, rendimento quantitativo.

RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$  (ppm): 11,55 (sl, OH); 7,34 - 7,24 (m, 11H); 6,86 (s, 1H); 4,68 (s, 2H); 4,16 (s, 2H); 3,30 - 3,22 (m, 8H); 2,19 (s, 3H).

RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz)  $\delta$  (ppm): 151,8; 133,8; 133,4; 132,8; 132,0; 130,7; 130,1; 129,6; 127,7; 119,3; 54,5; 52,6; 41,9; 27,7; 20,6.

IV (ATR), em cm<sup>-1</sup>:  $\nu$ (C-H<sub>ar</sub> e C-H<sub>alif</sub>) 3054 - 2566;  $\nu$ (C=C e C=N) 1599 - 1436;  $\delta$  (C-O<sub>fenol</sub>) 1314;  $\nu$ (C-O) 1262; (C-H<sub>ar</sub>) 734 - 687.



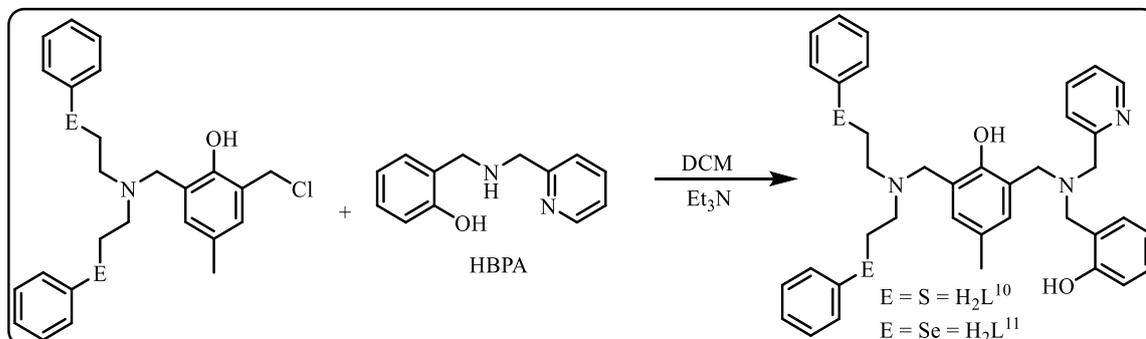
**2-((bis(2-(fenilselânil)etil)amino)metil)-6-(clorometil)-4-metilfenol - Se<sub>2</sub>NMCF:** óleo amarelo, rendimento quantitativo.

RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$  (ppm): 11,25 (sl, OH); 7,45 - 7,43 (m, 4H); 7,27 - 7,25 (m, 6H); 7,20 (s, 1H); 6,85 (s, 1H); 4,68 (s, 2H); 4,11 (s, 2H); 3,24 - 3,14 (m, 8H); 2,17 (s, 3H).

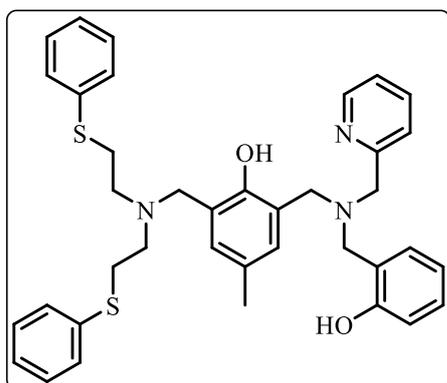
RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz)  $\delta$  (ppm): 151,7; 133,7; 133,5; 133,3; 131,8; 129,7; 128,3; 127,2; 119,3; 53,8; 53,2; 41,9;

20,54; 19,35.

IV (ATR), em cm<sup>-1</sup>:  $\nu$ (C-H<sub>ar</sub> e C-H<sub>alif</sub>) 3047 - 2536;  $\nu$ (C=C e C=N) 1578 - 1433;  $\delta$  (C-O<sub>fenol</sub>) 1314;  $\nu$ (C-O) 1267; (C-H<sub>Ar</sub>) 733 - 689.

4.1.10.4 Etapa iv: Síntese dos ligantes  $H_2L10$  e  $H_2L11$ Esquema 28 - Síntese dos ligantes  $H_2L10$  e  $H_2L11$ .

Etapa (iv): Em um balão de fundo redondo de 100 mL, os respectivos compostos clorados sintetizados anteriormente ( $S_2NMCF$  e  $Se_2NMCF$ ) foram dissolvidos em 20 mL de DCM, a esta solução foram adicionados lentamente uma mistura de 0,64 g de HBPA (3 mmol,  $214,27 \text{ g mol}^{-1}$ ) juntamente com 1,25 mL de  $Et_3N$  (9 mmol,  $101,19 \text{ g mol}^{-1}$ ;  $0,727 \text{ g mL}^{-1}$ ). A reação permaneceu sob refluxo e agitação magnética durante 24 horas. Após este período, a solução foi lavada com  $NaHCO_3$  ( $3 \times 20 \text{ mL}$ ). A fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio anidro, filtrada e o solvente removido, resultando nos ligantes  $H_2L10$  e  $H_2L11$ . Os ligantes foram purificados por coluna cromatográfica utilizando como eluente acetato de etila e hexano. Os dados espectroscópicos dos ligantes purificados encontram-se a seguir, e os espectros encontram-se no Apêndice nas Figuras 181-190.



**2-((bis(2-(feniltio)etil)amino)metil)-6-(((2-hidroxi)benzil)(piridin-2-ilmetil)amino)metil)-4-metilfenol -  $H_2L^{10}$** : óleo amarelo, rendimento 75%.

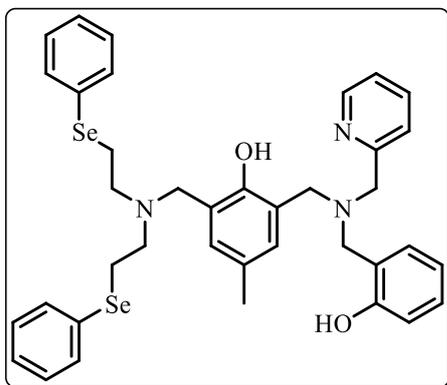
RMN de  $^1H$  ( $CDCl_3$ , 400 MHz),  $\delta$  (ppm): 10,86 (sl, OH); 10,17 (sl, OH); 8,56 (d,  $J = 4,8 \text{ Hz}$ , 1H); 7,62 (ddd,  $J = 7,7, 7,7$  e  $1,7 \text{ Hz}$ , 1H); 7,38 (d,  $J = 7,83 \text{ Hz}$ , 1H); 7,25 - 7,11 (m, 15H); 7,03 - 7,11 (m, 1H); 6,95 (s, 1H); 6,84-6,82 (m, 1H); 6,75 (ddd,  $J = 7,4, 7,4$  e  $1,0 \text{ Hz}$ ); 6,72 (s, 1H); 3,84 (s, 2H); 3,79 (s, 2H); 3,72 (s, 2H); 3,70 (s, 2H); 3,02 - 2,98 (m, 4H); 2,78 - 2,74 (m, 4H); 2,20 (s, 3H).

RMN de  $^{13}C$  ( $CDCl_3$ , 100 MHz)  $\delta$  (ppm): 157,9 (C); 157,7 (C); 153,9 (C); 148,8 (CH); 136,8 (CH); 135,5 (C); 131,3 (CH); 129,6 (CH); 129,6 (CH); 129,3 (CH); 129,1 (CH); 128,9 (CH);

128,2 (C); 126,4 (CH); 123,7 (CH); 123,5 (C); 122,7 (C); 122,3 (CH); 122,1 (C); 119,1 (CH); 116,4 (CH); 59,2 (CH<sub>2</sub>); 57,0 (CH<sub>2</sub>); 57,0 (CH<sub>2</sub>); 53,4 (CH<sub>2</sub>); 52,9 (CH<sub>2</sub>); 30,8(CH<sub>2</sub>); 20,6 (CH<sub>3</sub>).

IV (ATR), em cm<sup>-1</sup>:  $\nu(\text{C-H}_{\text{ar}}$  e  $\text{C-H}_{\text{alif}})$  3167 - 2570;  $\nu(\text{C=C}$  e  $\text{C=N})$  1584 - 1481;  $\delta(\text{C=C})$  1438;  $\delta(\text{C-O}_{\text{fenol}})$  1377;  $\nu(\text{C-O})$  1251;  $\delta(\text{C-H}_{\text{ar}})$  734;  $\delta(\text{C=C})$  689.

HR-MS  $[\text{M} + \text{H}]^+$  ( $m/z$ ) = 636,2730; calculado para  $\text{C}_{38}\text{H}_{41}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}_2$  = 636,2713 (erro  $\delta$ : 2,6 ppm).



**2-((bis(2-(fenilselanil)etil)amino)metil)-6-(((2-hidroxibenzil)(piridin-2-ilmetil)amino)metil)-4-metilfenol - H<sub>2</sub>L<sup>11</sup>**: óleo amarelo, rendimento 80%.

RMN de <sup>1</sup>H(CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz),  $\delta$  (ppm): 10,88 (s, OH); 10,22 (s, OH); 8,56 (d,  $J$  = 4,3 Hz, 1H); 7,63 (ddd,  $J$  = 7,7, 7,4, 1,5 Hz, 1H); 7,39 - 7,36 (m, 5H); 7,17 - 7,14 (m, 9H); 7,02 (d,  $J$  = 7,1 Hz, 1H); 6,94 (s, 1H); 6,84 (d,  $J$  = 8,0 Hz, 1H); 6,77 - 6,74 (m, 1H); 6,70 (s, 1H); 3,83 (s,

2H); 3,78 (s, 2H); 3,70 (s, 2H); 3,68 (s, 2H); 2,95 - 2,91 (m, 4H); 2,80 - 2,77 (m, 4H); 2,20 (s, 3H).

RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz)  $\delta$  (ppm): 157,9 (C); 157,7 (C); 153,9 (C); 148,9 (CH); 136,8 (CH); 132,8 (CH); 131,2 (CH); 129,6 (CH); 129,5 (C); 129,3 (CH); 129,2 (CH); 128,9 (CH); 128,1 (C); 127,1 (CH); 123,6 (CH); 123,4 (C); 122,7 (C); 122,3 (CH); 122,1 (C); 119,0 (CH); 116,4 (CH); 59,2 (CH<sub>2</sub>); 57,0 (CH<sub>2</sub>); 56,8 (CH<sub>2</sub>); 53,5 (CH<sub>2</sub>); 53,4 (CH<sub>2</sub>); 24,2 (CH<sub>2</sub>); 20,6 (CH<sub>3</sub>).

IV (ATR), em cm<sup>-1</sup>:  $\nu(\text{C-H}_{\text{ar}}$  e  $\text{C-H}_{\text{alif}})$  3052 - 2716;  $\nu(\text{C=C}$  e  $\text{C=N})$  1579 - 1477;  $\delta(\text{C=C})$  1436;  $\delta(\text{C-O}_{\text{fenol}})$  1377;  $\nu(\text{C-O})$  1247;  $\delta(\text{C-H}_{\text{ar}})$  733;  $\delta(\text{C=C})$  690.

HR-MS  $[\text{M} + \text{H}]^+$  ( $m/z$ ) = 732,1602; calculado para  $\text{C}_{38}\text{H}_{41}\text{N}_3\text{O}_2\text{Se}_2$  = 732,1679 (erro  $\delta$ : 5,4 ppm).

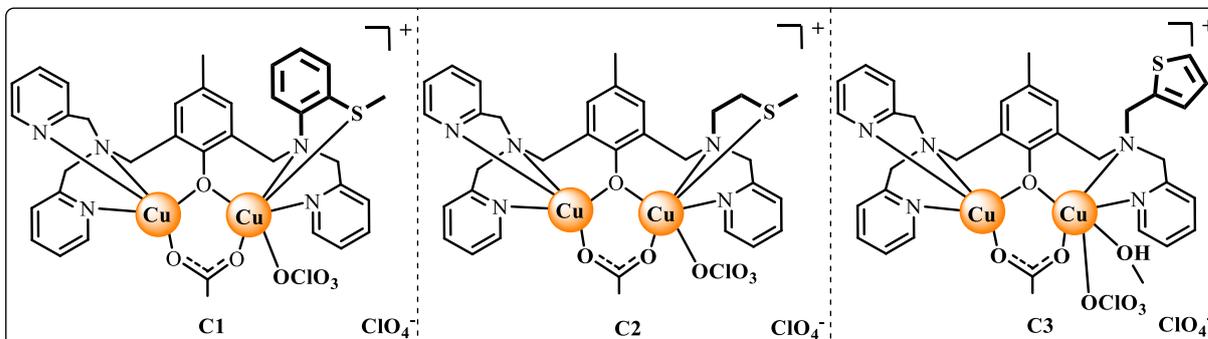
## 4.2 SÍNTESE DOS COMPLEXOS C1-C11

Com os ligantes sintetizados e purificados, realizou-se a síntese dos seguintes complexos:

- **C1:** Perclorato de  $\mu$ -acetato-2-((bis(piridin-2-ilmetil)amino)metil)-4-metil-6-(((2-(metiltio)fenil)(piridin-2-ilmetil)amino)metil)fenolato cobre(II);
- **C2:** Perclorato de  $\mu$ -acetato-2-((bis(piridin-2-ilmetil)amino)metil)-4-metil-6-(((2-(metiltio)etil)(piridin-2-ilmetil)amino)metil)fenolato cobre(II);
- **C3:** Perclorato de  $\mu$ -acetato- 2-((bis(piridin-2-ilmetil)amino)metil)-4-metil-6-(((piridin-2-ilmetil)(tiofen-2-ilmetil)amino)metil)fenolato de cobre(II);
- **C4:** Hexafluorofosfato de  $\mu$ -sulfato-2-((bis(piridin-2-ilmetil)amino)metil)-4-metil-6-(((2-(feniltio)etil)(piridin-2-ilmetil)amino)metil)fenolato de cobre(II);
- **C5:** Perclorato de  $\mu$ -sulfato-2-((bis(piridin-2-ilmetil)amino)metil)-4-metil-6-(((piridin-2-ilmetil)(2-(4-metiltio)etil)amino)metil)fenolato de cobre(II);
- **C6:** Perclorato de  $\mu$ -sulfato-2-((bis(piridin-2-ilmetil)amino)metil)-4-metil-6-(((piridin-2-ilmetil)(2-(4-bromotio)etil)amino)metil)fenolato de cobre(II);
- **C7:** Perclorato de  $\mu$ -sulfato-2-((bis(piridin-2-ilmetil)amino)metil)-4-metil-6-(((2-(fenilselanyl)etil)(piridin-2-ilmetil)amino)metil)fenolato de cobre(II);
- **C8:** Tetrafenilborato de  $\mu$ -sulfato-2-((bis(piridin-2-ilmetil)amino)metil)-4-metil-6-(((piridin-2-ilmetil)(2-((3-(trifluorometil)fenil)selanyl)etil)amino)metil)fenolato de cobre(II);
- **C9:** Tetrafenilborato de  $\mu$ -sulfato-2-((bis(piridin-2-ilmetil)amino)metil)-4-metil-6-(((piridin-2-ilmetil)(2-((2-(metil)fenil)selanyl)etil)amino)metil)fenol de cobre(II);
- **C10:** Perclorato de  $\mu$ -di-acetato- $\mu$ -di-hidroxo - bis[2-((bis(2-(feniltio)etil)amino)metil)-4-metil-6-(((2-fenolato)(piridin-2-ilmetil)amino)metil)fenolato] ferro(III);
- **C11:** Perclorato de  $\mu$ -di-acetato- $\mu$ -di-hidroxo - bis[2-((bis(2-(fenilselanyl)etil)amino)metil)-4-metil-6-(((2-fenolato)(piridin-2-ilmetil)amino)metil)fenolato] ferro(III).

#### 4.2.1 Síntese dos complexos: C1,C2 e C3.

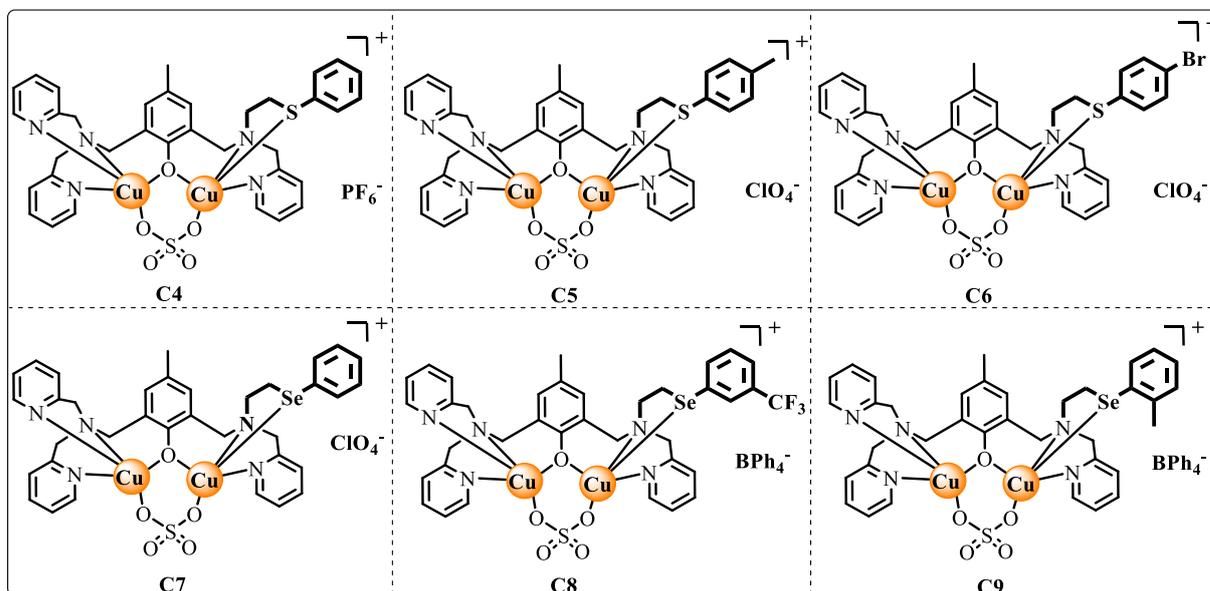
Figura 13 - Estrutura proposta dos complexos C1-C3.



Os complexos **C1**, **C2** e **C3** foram sintetizados de acordo com a mesma metodologia, na qual solubilizou-se 0,25 mmol do respectivo ligante (**HL1**, **HL2** ou **HL3**) em 10 mL de metanol sob leve aquecimento (45 °C) formando uma solução levemente amarelada. Em um segundo frasco, solubilizou-se 99,82 mg de acetato de cobre(II) monohidratado (0,5 mmol, 199,65 g mol<sup>-1</sup>) também em 10 mL de metanol. Esta solução foi lentamente adicionada à solução contendo o ligante e imediatamente houve mudança na coloração, tornando-se verde escura. Em seguida, adicionou-se 61,2 mg de perclorato de sódio (0,5 mmol, 122,44 g mol<sup>-1</sup>). A reação permaneceu sob agitação durante 30 min a 45 °C. Após este tempo, a reação foi filtrada, e a solução foi deixada em repouso a temperatura ambiente. Após 24 horas, cristais verde escuro precipitaram da solução, sendo os mesmos filtrados, lavados com isopropanol e éter etílico gelados, e mantidos no dessecador. Rendimentos: 73 % (0,18 mmol, 0,17 g) para **C1**, 72 % (0,18 mmol, 0,16 g) para **C2** e 67 % (0,17 mmol, 0,16 g) para **C3**, respectivamente.

#### 4.2.2 Síntese dos complexos C4-C9

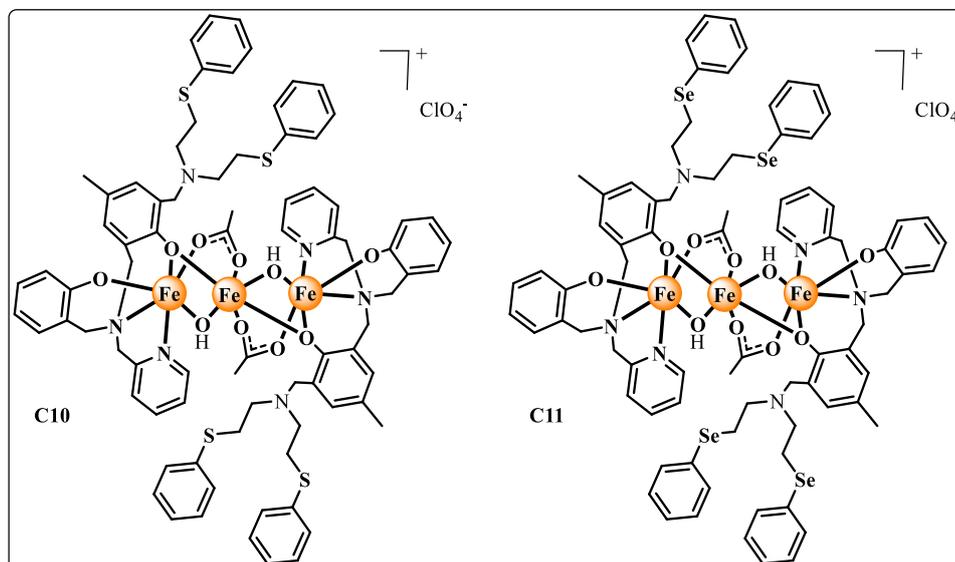
Figura 14 - Estrutura proposta para os complexos C4-C9.



A síntese dos complexos **C4-C9** foi realizada baseada na mesma metodologia, apenas com a adição de diferentes contraíons. Em um béquer, 0,25 mmol do respectivo ligante (**HL4 - HL9**) foram solubilizados em 30 mL de metanol sob leve aquecimento (45 °C), formando uma solução levemente amarelada. Em um segundo frasco, solubilizou-se 79,80 mg de sulfato de cobre(II) (0,5 mmol, 159,61 g mol<sup>-1</sup>) também em metanol (20 mL). Esta solução contendo o sal do metal foi adicionada lentamente à solução contendo o respectivo ligante e a solução imediatamente mudou de coloração, tornando-se verde intenso. Na sequência adicionou-se 0,17 g de hexafluorofosfato de sódio (1 mmol, 167,95 g mol<sup>-1</sup>) para o complexo **C4**, 0,12 g de perclorato de sódio (1 mmol, 122,44 g mol<sup>-1</sup>) para os complexos **C5**, **C6** e **C7**, e 0,34 g de tetrafenilborato de sódio (1 mmol, 342,22 g mol<sup>-1</sup>) para os complexos **C8** e **C9**. A reação ficou sob agitação 30 min a 45 °C. Após este tempo, a reação foi filtrada, e solução permaneceu em metanol da qual cristais verde escuro, com exceções dos complexos **C8**, que foi realizada a recristalização em MeOH:MeCN (50:50 % v:v), e **C9**, que foi obtido como um pó verde através da precipitação forçada do mesmo, na qual foi adicionado hexano gelado a uma solução saturada do composto **C9** em diclorometano. Os compostos foram filtrados, lavados com isopropanol e éter etílico gelados, e mantidos no dessecador. Rendimentos: 64% (0,16 mmol, 0,13 g) para **C4**, 54 % (0,13 mmol, 0,12 g) para **C5**, 60 % (0,15 mmol, 0,15 g) para **C6**, 66 % (0,16 mmol, 0,16 g) para **C7**, 73 % (0,18 mmol, 0,22 g) para **C8** e 72 % (0,18 mmol, 0,21 g) para **C9**, respectivamente.

### 4.2.3 Complexos C10-C11

Figura 15 - Estrutura proposta dos complexos C10 - C11.



Os complexos **C10** e **C11** foram sintetizados de acordo com a seguinte metodologia: em um béquer foram adicionados 20 mL de metanol e 0,26 g de acetato de ferro(II) (1,5 mmol, 173,93 g mol<sup>-1</sup>). Esta solução foi adicionada lentamente a uma solução amarelada de 20 mL de metanol quente levemente aquecido (45 °C) contendo 1,0 mmol do respectivo ligante **H<sub>2</sub>L10** ou **H<sub>2</sub>L11**. A cor imediatamente mudou para roxo escuro. Em seguida, 61,22 mg de perclorato de sódio (0,5 mmol, 122,44 g mol<sup>-1</sup>) foi adicionado e a solução foi mantida sob agitação por 30 min. Formou-se um sólido cristalino roxo, o qual foi filtrado e lavado com álcool isopropílico e éter etílico gelados. Cristais adequados para análise de raios X foram obtidos por recristalização em solução de diclorometano/hexano (1:1 v: v). Rendimentos: 85 % (0,42 mmol, 0,72 g) para **C10**, 60 % ( 0,30 mmol, 0,56 g) para **C11**.

*ATENÇÃO: Apesar de não ter sido enfrentado nenhum problema no processo de síntese dos compostos aqui descritos, ressalta-se que percloratos metálicos possuem natureza potencialmente explosiva, sendo assim devem ser manuseados em pequenas quantidades e tomando-se as devidas precauções.*

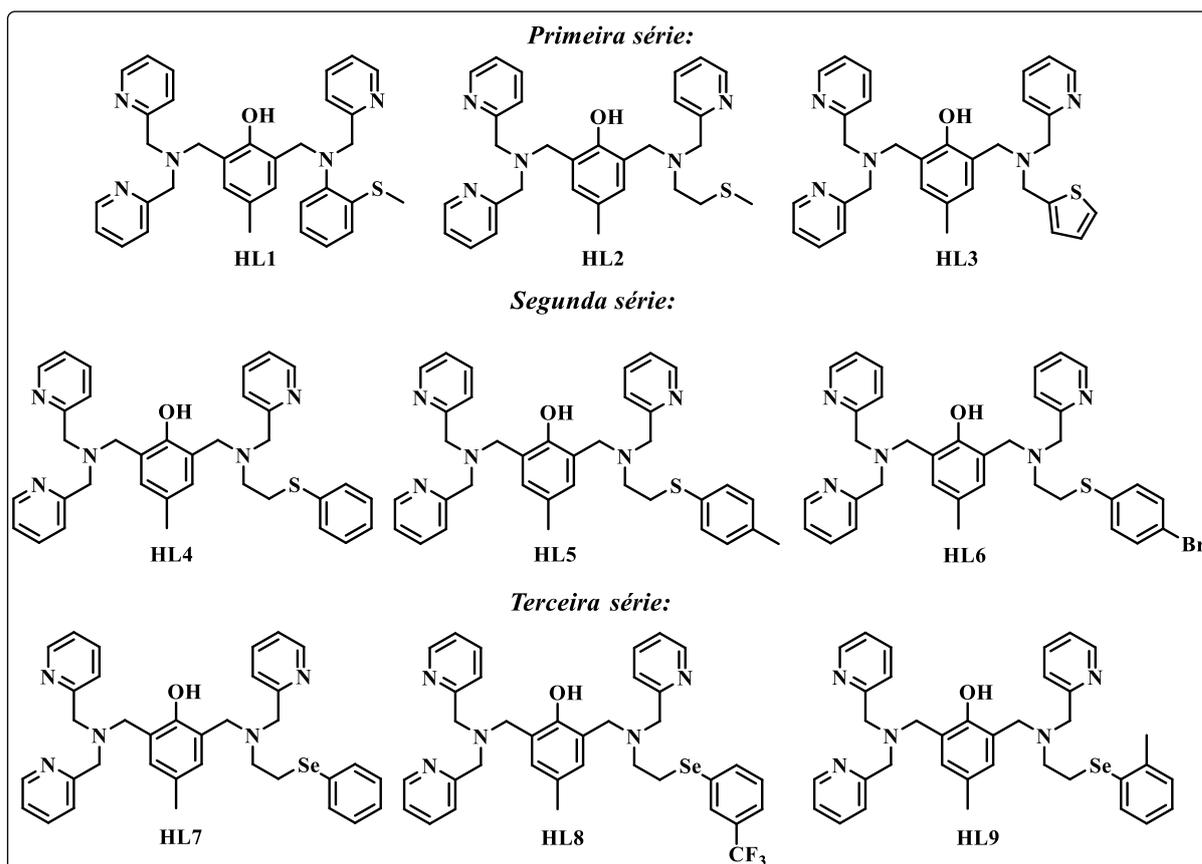
## 5 RESULTADOS E DISCUSSÕES

Nesta seção serão apresentadas as caracterizações e respectivas discussões relativas às sínteses dos ligantes e complexos, bem como os estudos de reatividade dos complexos frente a diferentes substratos e atividade biológica *in vitro*.

### 5.1 CARACTERIZAÇÃO DOS LIGANTES HL1 – HL9

Todos os ligantes binucleantes não simétricos **HL1 - HL9**, ilustrados na Figura 16, são de cunho inédito e foram preparados neste trabalho. Estes ligantes foram caracterizados por RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ , DEPT-135, IV e espectrometria de massas de baixa resolução.

Figura 16 - Estrutura dos ligantes **HL1 - HL9**.



No que diz respeito a estrutura dos ligantes, percebe-se em comum a presença de três anéis piridínicos com um anel fenólico central, a diferença entre eles se encontra na porção calcogenada da estrutura. Na primeira série, varia-se o grupamento tioéter podendo ser aromático, como no caso do ligante **HL1**, alifático **HL2**, ou com a presença do heterociclo

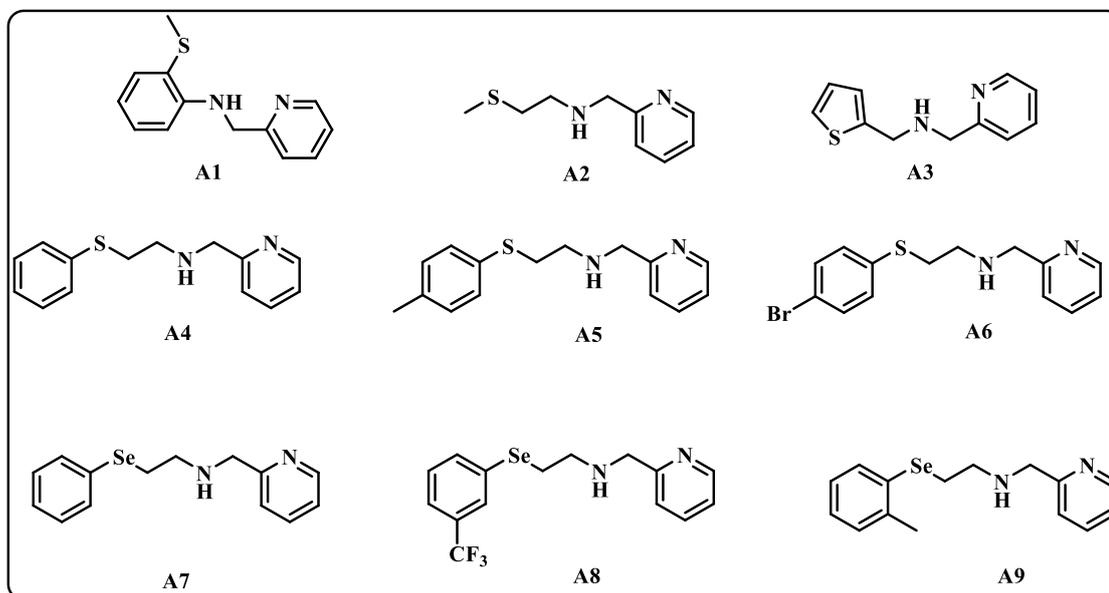
aromático tiofeno, ligante **HL3**. Já na segunda e terceira séries, os ligantes possuem uma espaçador etilênico e um anel aromático, com ou sem substituintes ligados ao átomo de calcogênio (S ou Se).

A segunda série, possui o enxofre como calcogênio, no caso do ligante **HL4** o anel aromático não possui substituinte, o **HL5** possui um substituinte doador (*p*-metila) e o **HL6** um retirador (*p*-bromo) de densidade eletrônica.

Já para a terceira série, os ligantes possuem o átomo de selênio na porção calcogenada, e diferentes substituintes no anel aromático, no caso do ligante **HL7** não há substituinte, o **HL8** possui um retirador de densidade eletrônica (*m*-CF<sub>3</sub>) e o **HL9** um doador (*o*-metila).

Para o alcance do objetivo sintético final, que é a obtenção dos ligantes binucleantes não simétricos, foi necessário inicialmente a síntese e caracterização das calcogenaminas **A1-A9** (Figura 17). Estas foram obtidas através de metodologias já descritas na literatura, ou no caso das calcogenaminas inéditas foram realizadas modificações e adaptações nos procedimentos aplicados para as aminas calcogenadas similares.

Figura 17 - Calcogenaminas **A1-A9**.



Todas as calcogenaminas foram caracterizadas por RMN de <sup>1</sup>H e os sinais se encontram resumidos na Tabela 2.

Tabela 2 - Dados de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz) das calcogenaminas **A1** - **A9**.

	$\text{CH}_3$	$\text{CH}_2$	$\text{CH}$	$\text{NH}$
<b>A1</b>	2,36 (s, 3H)	4,54 (s, 2H)	8,58 (d, $J = 4,3$ Hz, 1H) 7,65 - 7,58 (m, 1H) 7,40 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H) 7,30 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H) 7,13 - 7,07 (m, 2H) 6,69 - 6,92 (m, 1H) 6,53 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H)	5,67 (sl)
<b>A2</b>	2,08 (s, 3H)	3,96 (s, 2H) 2,88 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H) 2,70 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H)	8,55 (d, $J = 4,5$ Hz, 1H) 7,69 - 7,62 (m, 1H) 7,34 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H) 7,20 - 7,14 (m, 1H)	3,07 (sl)
<b>A3</b>		3,93 (s, 2H) 3,85 (s, 2H)	8,45 (d, $J = 3,4$ Hz, 1H) 7,57 - 7,49 (m, 1H) 7,21 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H) 7,12 - 7,02 (m, 2H) 6,84 (d, $J = 2,3$ Hz, 2H)	2,41 (sl)
<b>A4</b>		3,93 (s, 2H) 3,11 (t, $J = 6,5$ Hz, 2H) 2,89 (t, $J = 6,5$ Hz, 2H)	8,53 (d, $J = 4,7$ Hz, 1H) 7,65 - 7,57 (m, 1H) 7,37 - 7,11 (m, 7H)	
<b>A5</b>	2,21 (s, 3H)	3,81 (s, 2H) 3,15 (sl, NH) 2,97 (t, $J = 6,5$ Hz, 2H) 2,76 (t, $J = 6,5$ Hz, 2H)	8,44 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H) 7,61 - 7,48 (m, 1H) 7,24 - 7,15 (m, 3H) 7,09 - 6,96 (m, 3H)	
<b>A6</b>		3,91 (s, 2H) 3,08 (t, $J = 6,5$ Hz, 2H) 2,88 (t, $J = 6,5$ Hz, 2H)	8,55 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H) 7,64 - 7,59 (m, 1H) 7,40 - 7,13 (m, 6H)	2,43 (sl)
<b>A7</b>		3,90 (s, 2H) 3,07 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H) 2,92 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H)	8,53 (d, $J = 4,1$ Hz, 1H) 7,64 - 7,56 (m, 1H) 7,51 - 7,46 (m, 2H) 7,28 - 7,20 (m, 4H) 7,15 - 7,09 (m, 1H)	2,39 (sl)
<b>A8</b>		3,92 (s, 2H) 3,13 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H) 2,96 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H)	8,54 (d, $J = 4,6$ Hz, 1H), 7,74 (s, 1H) 7,67 - 7,57 (m, 2H) 7,47 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H) 7,37 - 7,25 (m, 2H) 7,17 - 7,11 (m, 1H)	2,38 (sl)
<b>A9</b>	2,40 (s, 3H)	3,91 (s, 2H) 3,05 - 3,03 (m, 2H) 2,97 - 2,94 (m, 2H)	8,54 (d, $J = 4,3$ Hz, 1H) 7,64 - 7,57 (m, 1H) 7,42 (d, $J = 7,1$ Hz, 1H) 7,27 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H) 7,14 - 7,04 (m, 4H)	

Percebe-se que alguns sinais são comuns nos espectros destes compostos, como por exemplo, a presença de um simpleto na região de  $\delta_{\text{H}}$  4,0 ppm, referente aos hidrogênios metilênicos da porção piridínica da amina possuindo integral relativa para dois hidrogênios.

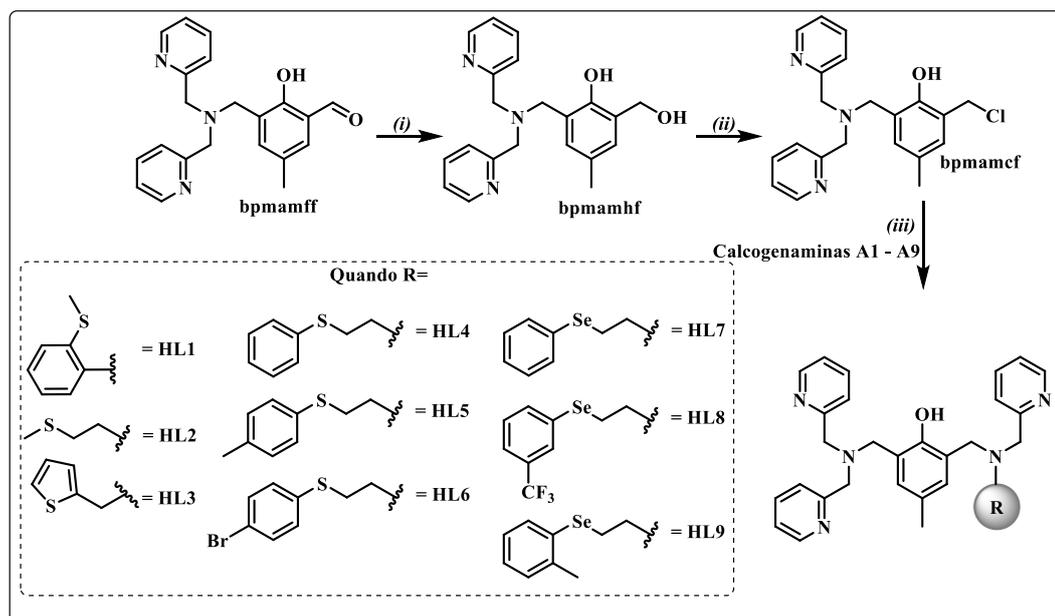
Além disso, o duplete na região de 8,5 ppm com integral relativa para um hidrogênio e constante de acoplamento em torno de 4,5 Hz, aparece em todos os espectros. Este sinal é referente ao hidrogênio metínico vicinal ao nitrogênio da piridina, sinal este característico de compostos piridínicos. (PAVIA *et al.*, 2010)

Para as aminas **A2**, **A4-A9** são visíveis dois tripletos na região de  $\delta_H$  3,0 ppm, referentes, ao espaçador etilênico da porção calcogenada da amina. A constante de acoplamento é em torno de 6,5 Hz e com integral relativa a dois hidrogênios em cada triplete. Mesmo que o estudo bidimensional não tenha sido realizado para estes compostos, é possível inferir que o triplete mais desblindado se refere aos hidrogênios metilênicos mais próximos ao nitrogênio. Uma vez que este átomo é mais eletronegativo do que S ou Se, espera-se que os hidrogênios metilênicos próximos ao calcogênio se apresentem um triplete em região mais blindada.

Para as aminas **A1**, **A2**, **A5** e **A9** outro sinal adicional apresenta-se na região de  $\delta_H$  2,5 ppm como um simpleto com integral relativa de três hidrogênios, referente a metila presente na porção calcogenada destas aminas.

Também foi realizada a espectroscopia na região do infravermelho para estes compostos, os valores e as principais atribuições se encontram na descrição de síntese de cada precursor. Observam-se bandas de estiramento da ligação N-H na região de  $3300\text{ cm}^{-1}$  para todas as aminas, além de estiramentos das ligações C-H tanto alifáticos quanto aromáticos na região de  $3000\text{-}2820\text{ cm}^{-1}$ . Na região de  $1580\text{-}1420\text{ cm}^{-1}$  se encontram as bandas de deformação das ligações C=C e C=N, referentes aos anéis piridínicos e fenilas. Para a amina **A8** também são observadas bandas de estiramento e deformação angular fora do plano em  $1320$  e  $692\text{ cm}^{-1}$ , respectivamente, referente ao substituinte  $\text{CF}_3$ . (PAVIA *et al.*, 2010; SILVERSTEIN; WEBSTER; KIEMLE, 2013)

Estando de posse das aminas calcogenadas, caracterizadas e purificadas, procurou-se na literatura um procedimento sintético a fim de obter-se os ligantes alvo. Baseado em metodologias já descritas, (KARSTEN *et al.*, 2002; NEVES *et al.*, 2022) foi então planejada a rota sintética dos ligantes, a qual encontra-se resumida no Esquema 29.

Esquema 29 - Rota sintética dos ligantes **HL1** a **HL9**.

Condições: (i) MeOH/NaBH<sub>4</sub>; (ii) DCM/SOCl<sub>2</sub>; (iii) DCM/Et<sub>3</sub>N

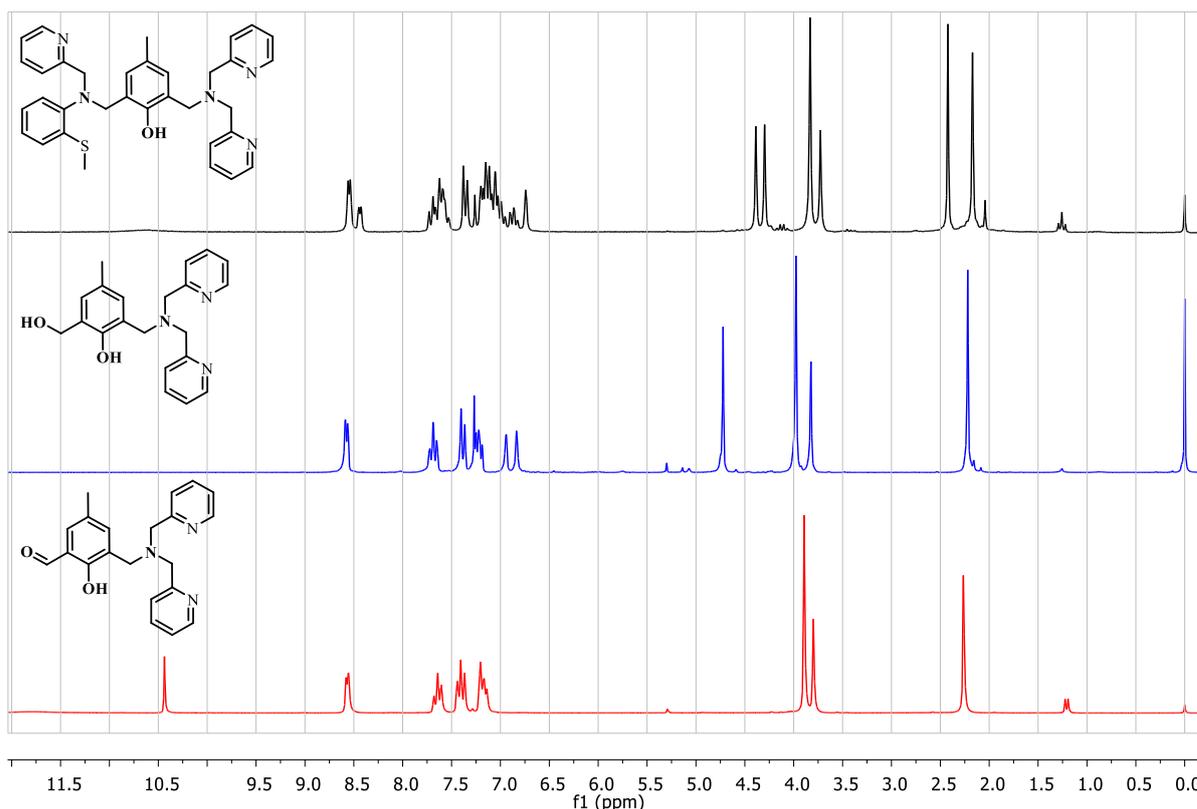
Como observado no esquema acima, a síntese se dá pela redução do precursor **BPMAMFF** através da adição do agente redutor NaBH<sub>4</sub>, na etapa *i*, obtendo-se o respectivo álcool primário (**BPMAMHF**). Na etapa seguinte, etapa *ii*, em uma reação de substituição nucleofílica, o álcool é clorado utilizando cloreto de tionila obtendo assim o precursor halogenado **BPMAMCF**. Até esta etapa sintética, todos os precursores são descritos na literatura e seus procedimentos sintéticos são bem estabelecidos em nosso grupo de pesquisa. Todos estes precursores e os de etapas anteriores (**CMFF**, **BPMA**, **BPMAMFF**, **BPMAMHF** e **BPMAMCF**) foram caracterizados através de IV e RMN, os espectros estão reportados no Apêndice e os valores discriminados na seção de síntese, e vão ao encontro do já reportado. (BISWAS *et al.*, 2015; DAS *et al.*, 2022; MENEZES *et al.*, 2022; VAILATI *et al.*, 2020; WONG *et al.*, 2010)

Na terceira e última etapa de síntese, onde são obtidos os ligantes finais **HL1-HL9**, ocorre uma reação de substituição nucleofílica entre o precursor **BPMAMCF** e as calcogenaminas (**A1-A9**), onde o cloreto se comporta como um grupo abandonador e a amina secundária como o nucleófilo da reação.

A espectroscopia de ressonância nuclear de hidrogênio foi uma técnica extremamente útil para a caracterização dos ligantes finais sintetizados neste trabalho, bem como para identificar o sucesso de cada etapa sintética. Para exemplificar, na Figura 18, apresenta-se a sobreposição entre os precursores **BPMAMFF**, **BPMAMHF** e o ligante final

**HL1.** Ao observar a sobreposição dos espectros, e os dados espectrocópicos descritos na seção experimental, podemos observar as semelhanças e diferenças nos espectros de cada etapa reacional.

Figura 18 - Sobreposição dos espectros de RMN de  $^1\text{H}$  dos precursores **BPMAMFF** (em vermelho), **BPMAMHF** (em azul) e do ligante **HL1** (em preto).



O precursor **BPMAMFF** possui um simpleto em  $\delta_{\text{H}}$  2,26 ppm com integral relativa para três hidrogênios, um simpleto em  $\delta_{\text{H}}$  3,80 ppm referente a dois hidrogênios e um terceiro simpleto em  $\delta_{\text{H}}$  3,89 ppm referente a quatro hidrogênios. O primeiro sinal é referente aos hidrogênios da metila pertencente ao anel fenólico central, e os outros dois simpletos são referentes aos hidrogênios metilênicos. Ressalta-se que estes três sinais continuam presentes nos três espectros, como observado na Figura 18, evidenciando que esta parte do ligante permanece sem alteração estrutural nos precursores e no ligante.

No entanto, o sinal mais característico do precursor **BPMAMFF** é o simpleto em  $\delta_{\text{H}}$  10,44 ppm com integral relativa para um hidrogênio é, típico de aldeído devido a menor blindagem. (PAVIA *et al.*, 2010) O sucesso da redução do aldeído com a formação do álcool **BPMAMHF** é evidenciada pelo desaparecimento deste simpleto e o surgimento de um novo

simpleto em  $\delta_H$  4,72 ppm com integral relativa para dois hidrogênios metilênicos, que possui maior valor de deslocamento químico que os demais  $CH_2$  por ser vicinal a hidroxila do álcool.

No último espectro, em preto, referente ao ligante **HL1**, percebe-se a inclusão dos sinais relativos a calcogenamina **A1**. O simpleto em  $\delta_H$  2,42 ppm se refere a metila ligada ao enxofre do tioéter, e a inclusão de mais um simpleto na região de  $\delta_H$  4,30 ppm referente ao  $CH_2$  da porção piridínica da calcogenamina.

Já na região aromática, percebe-se um aumento significativo no número de sinais aromáticos no espectro do ligante **HL1** quando comparado aos precursores. Pode-se observar a presença de sinais aromáticos típicos, como a presença do duplete em  $\delta_H$  8,56 ppm com integral para dois hidrogênios referentes aos hidrogênios vizinhos ao nitrogênio da piridina. Já para o espectro do ligante final, nota-se o surgimento de um segundo duplete em  $\delta_H$  8,44 ppm com integral a um hidrogênio, confirmando a inserção de mais uma piridina no composto. Com o compilado dessas informações, pode-se concluir o sucesso das etapas reacionais e o êxito da formação do ligante **HL1**.

Tendo em vista a importância da técnica, os demais ligantes também foram caracterizados por estudo de RMN de  $^1H$ , sendo possível obter os dados de deslocamentos químicos, integrais relativas, multiplicidades e constantes de acoplamento dos sinais observados nos espectros destes ligantes, todos os dados estão reportados na Seção de síntese. Na Tabela 3, encontram-se sumarizados os dados desses compostos. Nesta os sinais encontram-se distinguidos e atribuídos em: hidrogênio de grupo metila ( $CH_3$ ), hidrogênios de grupo metileno ( $CH_2$ ), hidrogênios de grupo aromático (CH) e hidrogênio de grupo fenólico (OH).

Tabela 3 - Dados de RMN de  $^1H$  ( $CDCl_3$ ) dos ligantes **HL1** - **HL9**.

Ligantes	$CH_3$	$CH_2$	CH	OH
<b>HL1</b>	2,42 (s, 3H) 2,17 (s, 3H)	4,39 (s, 2H) 4,30 (s, 2H) 3,83 (s, 4H) 3,73 (s, 2H)	8,55 (d, $J = 4,1$ Hz, 2H)	10,62 (sl)
			8,44 (d, $J = 4,2$ Hz, 1H)	
			7,73 - 7,53 (m, 4H)	
			7,38 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H)	
			7,20 - 6,95 (m, 7H)	
			6,90 - 6,82 (m, 1H)	
6,74 (s, 1H)				
<b>HL2</b>	2,24 (s, 3H) 1,94 (s, 3H)	3,88 (s, 8H) 3,78 (s, 2H) 2,87 (m, 2H) 2,73 (m, 2H)	8,55 - 8,52 (m, 3H)	10,59 (sl)
			7,68 - 7,61 (m, 4H)	
			7,47 (d, $J = 7,7$ Hz, 2H)	
			7,19 - 7,13 (m, 3H)	
			7,05 (s, 1H)	
			6,97 (s, 1H)	

Ligantes	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub>	CH	OH
<b>HL3</b>	2,26 (s, 3H)	3,86 (s, 8H)	8,53 - 8,52 (m, 3H)	8,81 (sl)
		3,78 (s, 2H)	7,67 - 7,55 (m, 4H)	
		3,76 (s, 2H)	7,45 (d, <i>J</i> = 7,7 Hz, 2H)	
			7,21 - 7,08 (m, 5H)	
			6,93 - 9,91 (m, 3H)	
<b>HL4</b>	2,24 (s, 3H)	3,93 (s, 2H)	8,53 (d, <i>J</i> = 4,8 Hz, 2H)	10,64 (sl)
		3,88 (s, 6H)	8,49 (d, <i>J</i> = 4,2 Hz, 1H)	
		3,78 (s, 2H)	7,65 - 7,69 (m, 3H)	
		3,16 - 3,13 (m, 2H)	7,56 - 7,53 (m, 1H)	
		2,89 - 2,87 (m, 2H)	7,45 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 2H)	
			7,17 - 7,12 (m, 8H)	
		7,03 (s, 1H)		
			6,95 (s, 1H)	
<b>HL5</b>	2,25 (s, 3H) 2,23 (s, 3H)	3,85 (s, 6H)	8,54 - 8,48 (m, 3H)	10,57 (sl)
		3,79 (s, 2H)	7,65 - 7,56 (m, 3H)	
		3,75 (s, 2H)	7,48 - 7,42 (m, 3H)	
		3,10 - 3,03 (m, 2H)	7,15 - 7,07 (m, 5H)	
		3,84 - 2,77 (m, 2H)	6,98 (d, <i>J</i> = 8,7 Hz, 4H)	
<b>HL6</b>	2,24 (s, 3H)	3,85 (s, 6H)	8,53 - 8,51 (m, 3H)	10,59 (sl)
		3,80 (s, 2H)	7,64 - 7,57 (m, 3H)	
		3,76 (s, 2H)	7,48 - 7,40 (m, 3H)	
		3,10 - 3,03 (m, 2H)	7,24 - 7,10 (m, 5H)	
		2,83 - 2,76 (m, 2H)	7,00 - 6,93 (m, 4H)	
<b>HL7</b>	2,24 (s, 3H)	3,91 (s, 2H)	8,55 - 8,47 (m, 3H)	
		3,87 (s, 6H)	7,65 - 7,52 (m, 4H)	
		3,77 (s, 2H)	7,52 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 2H)	
		3,15 - 3,08 (m, 2H)	7,34 - 7,29 (m, 2H)	
		2,97 - 2,90 (m, 2H)	7,16 - 7,10 (m, 6H)	
			7,03 (s, 1H)	
		6,93 (s, 1H);		
<b>HL8</b>	2,24 (s, 3H)	3,86 (s, 6H)	8,54 - 8,48 (m, 3H)	
		3,82 (s, 2H)	7,64 - 7,57 (m, 4H)	
		3,77 (s, 2H)	7,52 - 7,37 (m, 5H)	
		3,18 - 3,11 (m, 2H)	7,22 - 7,10 (m, 4H)	
		2,94 - 2,91 (m, 2H)	7,04 (s, 1H)	
			6,91 (s, 1H)	
<b>HL9</b>	2,29 (s, 3H) 2,24 (s, 3H)	3,87 (s, 2H)	8,54 - 8,49 (m, 3H)	10,65 (sl)
		3,84 (s, 4H)	7,65 - 7,56 (m, 3H)	
		3,81 (s, 2H)	7,52 - 7,41 (m, 3H)	
		3,75 (s, 2H)	7,22 - 7,03 (m, 7H)	
		3,10 - 3,01 (m, 2H)	7,00 - 6,93 (m, 2H)	
		2,95 - 2,85 (m, 2H)		

Os espectros dos ligantes finais apresentam muitas similaridades, uma vez que seus respectivos arranjos estruturais são semelhantes, apenas modificando a porção contendo o calcogênio. Por exemplo, para os ligantes **HL1**, **HL2**, **HL5** e **HL9** observa-se o surgimento de um segundo simpleto, referente a metila amina calcogenada nestes ligantes. Além disso, nos

ligantes **HL2**, **HL4-HL9** encontram-se dois multipletos na região de 3,0 ppm, referentes ao espaçador etilênico da porção calcogenada da amina e possuem integral relativa para dois hidrogênios em cada multipletto. Em todos os ligantes, foi encontrado um número de hidrogênios condizentes com as estruturas propostas, sendo possível verificar a formação do produtos de interesse.

Além disto, para buscar mais evidências da composição e conectividade dos átomos dos ligantes finais, fez-se o uso da espectroscopia de RMN de  $^{13}\text{C}$  e também de DEPT-135 onde, na Tabela 4, encontram-se sumarizados os valores de deslocamento químico dos sinais referentes a cada um dos ligantes distinguidos entre carbonos  $sp^3$  metílicos ( $\text{CH}_3$ ),  $sp^3$  metilênicos ( $\text{CH}_2$ ),  $sp^2$  metínicos ( $\text{CH}$ ) e  $sp^2$  quaternários ( $\text{Cq}$ ).

Tabela 4 - Dados de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) dos ligantes **HL1-HL9**.

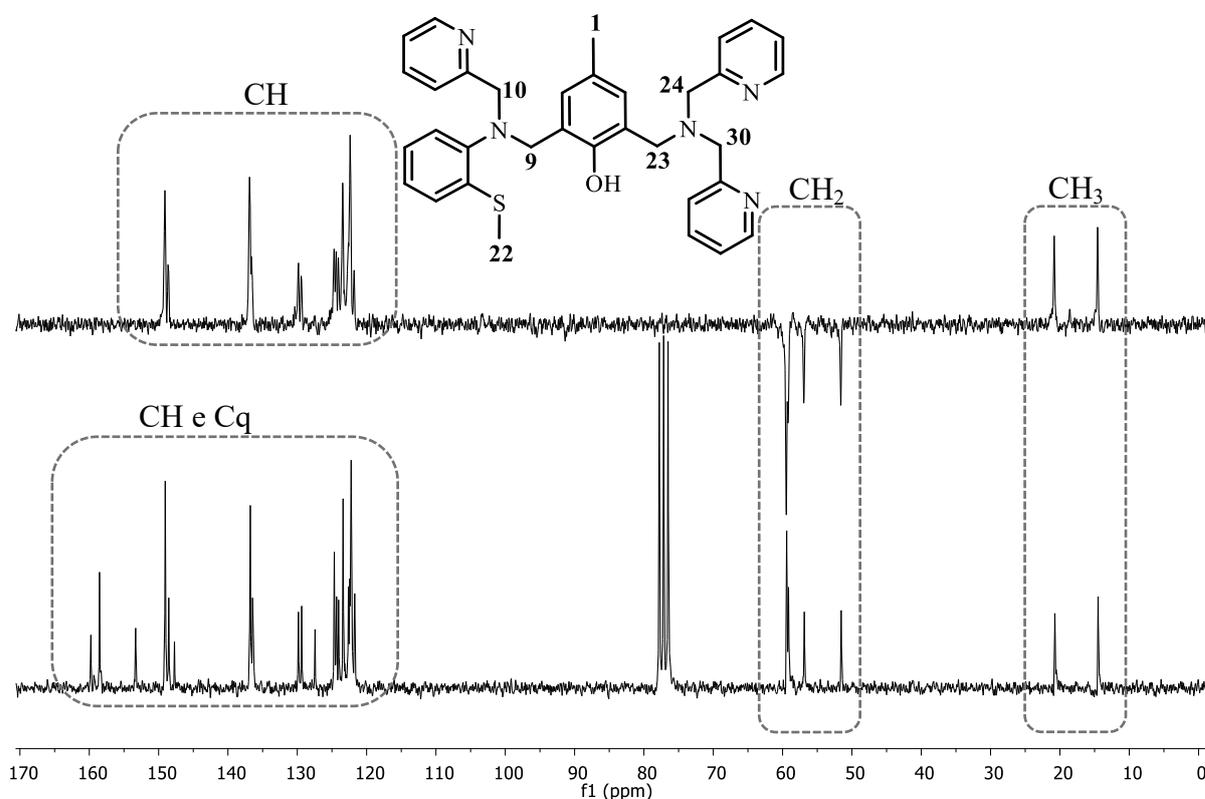
Ligantes	$\text{CH}_3$	$\text{CH}_2$	$\text{CH}$	$\text{Cq}$
<b>HL1</b>	20,7; 14,5	59,4; 59,2; 56,9; 51,6	149,0; 148,5; 136,8; 136,5; 136,3; 129,8; 129,4; 124,7; 124,3; 124,0; 123,4; 122,6; 122,4; 122,2; 121,7	159,8; 158,5 153,3; 147,7; 127,4
<b>HL2</b>	20,7; 15,6	60,1; 59,8; 55,4; 54,5; 53,0; 31,6	149,0; 136,7; 129,8; 129,7; 123,3; 123,2; 122,1	159,4; 159,2; 153,6; 127,6; 123,9; 123,5
<b>HL3</b>	20,6	59,5; 59,2; 55,7; 53,2; 52,4	148,8; 148,7; 136,6; 129,6; 129,6; 126,5; 126,1; 124,9; 123,1; 122,9; 122,1	159,5; 158,8; 153,6; 142,3; 127,5; 124,0
<b>HL4</b>	20,6	59,4; 59,2; 55,9; 54,2; 52,5; 30,2	149,0; 149,0; 136,9; 136,9; 129,3; 129,0; 126,2; 123,4; 122,4	158,0; 154,2; 131,2; 128,1; 124,3; 122,8
<b>HL5</b>	21,0; 20,7	60,2; 59,7; 55,6; 54,2; 53,2; 31,6	149,0; 136,6; 136,5; 129,8; 129,6; 123,2; 122,1	159,4; 159,1; 153,7; 135,8; 132,6; 127,6; 123,9; 123,4
<b>HL6</b>	20,7	60,3; 59,6; 55,8; 54,0; 52,7; 31,0	149,0; 136,7; 136,5; 131,8; 130,3; 130,0; 129,9; 123,3; 123,2; 122,1	159,4; 158,9; 153,7; 135,7; 127,6; 124,0; 119,4
<b>HL7</b>	20,7	59,8; 59,6; 55,7; 53,8; 53,7; 24,6	149,0; 136,7; 136,7; 132,2; 130,2; 129,0; 126,7; 123,6; 123,2; 122,3; 122,2	158,8; 158,6; 153,8; 127,7
<b>HL8</b>	20,7	60,1; 59,6; 56,0; 53,6; 53,5; 25,6	149,0; 148,9; 136,7; 136,5; 135,0; 130,2; 130,0; 129,3; 128,6; 128,5; 123,3; 123,2; 122,2	159,3; 158,8; 153,7 132,0; 131,5; 130,9; 127,6; 126,5; 123,9; 121,1
<b>HL9</b>	22,3; 20,7	60,1; 59,7; 55,8; 53,7; 53,7; 23,9	149,0; 136,7; 136,5; 130,7; 129,9; 129,8; 126,5; 126,4; 123,3; 123,2; 122,1	159,5; 159,1; 153,7; 139,0; 131,5; 127,6; 124,1

A técnica chamada DEPT (*distortionless enhancement by polarization transfer*) é baseada na irradiação da amostra com uma sequência específica de pulso nos canais  $^{13}\text{C}$  e  $^1\text{H}$ . Como consequência, os sinais de  $^{13}\text{C}$  exibirão diferentes fases, dependendo do número de hidrogênios ligados a este carbono. Em específico, na sequência dita DEPT-135, todos os carbonos que possuem ao menos um hidrogênio ligado ao carbono produzem um sinal, ou seja apenas os carbonos quaternários não aparecem no espectro. Já os carbonos referentes a CH e  $\text{CH}_3$  apresentam sinal em fase e os carbonos referentes aos  $\text{CH}_2$  apresentam sinais fora de fase. (PAVIA *et al.*, 2010)

Sendo assim, uma boa estratégia para a interpretação de sinais de  $^{13}\text{C}$  é utilizar as técnica de RMN de  $^{13}\text{C}$  associada ao DEPT-135 de maneira complementar entre elas. Na Figura 19, é apresentado um exemplo da sobreposição entre os espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$  e DEPT-135 do ligante **HL1**.

Figura 19 - Espectro de DEPT-135 (acima) e RMN de  $^{13}\text{C}$  (abaixo), em  $\text{CDCl}_3$ , do ligante

**HL1.**

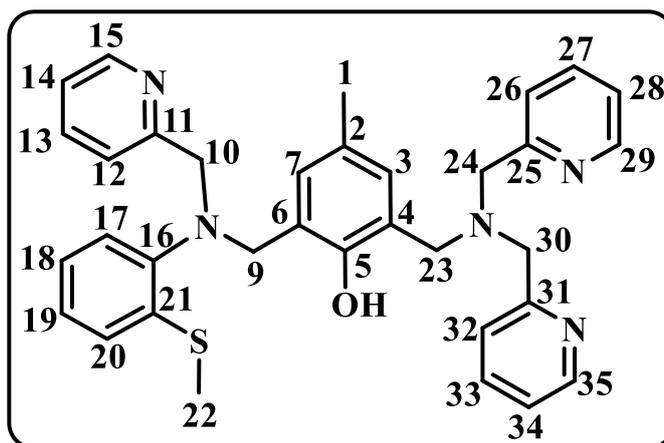


Com esta sobreposição foi possível evidenciar a presença de dois sinais de carbono metílico atribuído aos carbonos C1 e C22. Quatro sinais são observados referentes aos

carbonos metilênicos C9, C10, C23, C24 e C30, onde os dois últimos carbonos aparecem sobrepostos devido sua similaridade. Na região entre  $\delta_C$  120 e 160 ppm se encontram os carbonos metínicos e quaternários, e com o auxílio do DEPT-135 foram identificados cinco sinais de carbonos quaternários. Esse número é menor do que esperado pela análise estrutural, o que se deve a sobreposição de sinais e pela quantidade de porções aromáticas semelhantes nos ligantes. Devido a complexidade estrutural dos ligantes sintetizados, bem como a similaridade estrutural, em especial na região aromática, não é possível realizar a atribuição individual dos sinais de maneira assertiva, somente com estas técnicas.

Na tentativa de realizar uma melhor atribuição de sinais recorreu-se a experimento de ressonância magnética nuclear bidimensionais. Para isso, adotou-se o ligante **HL1** como modelo para concluir a discussão dos estudos de ressonância magnética nuclear unidimensionais de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ , DEPT-135. Com as análises bidimensionais HSQC (*Heteronuclear Single Quantum Coherence*), é possível realizar correlações entre hidrogênios e os carbonos diretamente ligados a eles ( $^1J_{\text{C-H}}$ ) enquanto o HMBC (*Heteronuclear Multiple Bond Coherence*), detecta com grande sensibilidade, acoplamentos hidrogênio-carbono de longa distância ( $^2J_{\text{H-C}}$  e  $^3J_{\text{H-C}}$ ). Os espectros bidimensionais se encontram no Apêndice nas Figuras 121-122.

Figura 20 - Estrutura do ligante **HL1** e a numeração atribuída para cada átomo de carbono de sua estrutura.



Com a utilização das técnicas bidimensionais foi possível atribuir com maior precisão, principalmente os sinais da região alifática. Por exemplo, os sinais referentes a C1 e C22, correspondem as metilas em deslocamento  $\delta_C$  20,7 /  $\delta_H$  2,17 e  $\delta_C$  14,5 /  $\delta_H$  2,42 ppm, respectivamente. Já os quatro sinais relacionados aos hidrogênios e carbonos metilênicos são:

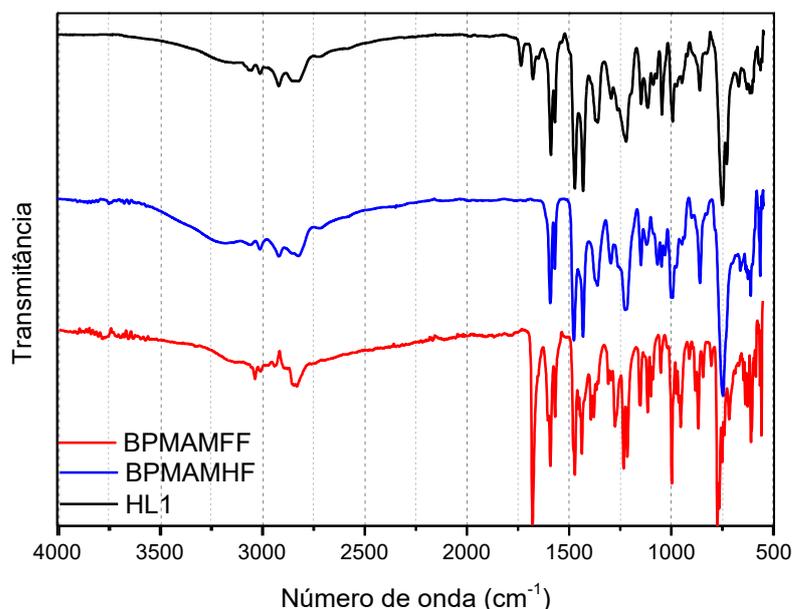
C9  $\delta_C$  51,6 /  $\delta_H$  4,30 ppm; C23  $\delta_C$  56,9 /  $\delta_H$  3,73 ppm; C10  $\delta_C$  59,4 /  $\delta_H$  4,39 ppm e C24/C30  $\delta_C$  59,2 /  $\delta_H$  3,83 ppm.

Outros sinais passíveis de atribuição foram os sinais referentes aos hidrogênios vicinais ao nitrogênio piridínico C15 em  $\delta_C$  148,5 /  $\delta_H$  8,46 ppm e C29/C35  $\delta_C$  148,5 /  $\delta_H$  8,46 ppm. Os carbonos quaternários, presentes em região mais desblindadas são atribuídos aos carbonos C11  $\delta_C$  159,8 ppm e C25/C31  $\delta_C$  158,5 ppm referente aos anéis piridínicos. O C5 em  $\delta_C$  153,3 ppm se refere ao carbono ligado diretamente a hidroxila do fenol, já C16 em  $\delta_C$  147,7 ppm referente os carbono do braço calcogenados.

Em  $\delta_C$  127,4 ppm se pode observar o sinal referente ao C2, carbono em posição para ao carbono fenólico, e seus carbono vizinhos C3 e C7  $\delta_C$  129,4 e 129,8 ppm, respectivamente. Os demais sinais não puderam ser atribuídos com clareza devido a grande proximidade dos valores de deslocamento químico na região aromática.

A espectroscopia na região do infravermelho foi utilizada tanto para a caracterização dos compostos sintetizados como também para monitorar o andamento das etapas sintéticas.

Figura 21 - Sobreposição dos espectros de IV dos precursores **BPMAMFF** (em vermelho), **BPMAMHF** (em azul) e do ligante **HL1** (em preto).



Como pode ser observado na Figura 21, o precursor **BPMAMFF** possui uma intensa banda referente ao estiramento da ligação C=O do aldeído em 1678 cm⁻¹. Na etapa seguinte, com a redução deste grupo funcional, evidencia-se o desaparecimento da banda da carbonila,

demonstrando o sucesso reacional. Além disto, ocorre o surgimento de uma nova banda em  $3182\text{ cm}^{-1}$  referente ao estiramento da ligação O-H do álcool no precursor **BPMAMHF**. Para os ligantes finais, estas bandas não são observadas, como esperado.

Além disso, todos os materiais de partida e os ligantes **HL1-HL9** foram caracterizados por espectroscopia na região do infravermelho e as principais bandas foram atribuídas com base na literatura e são discutidas a seguir. A Tabela 5 apresenta as principais bandas e atribuições para os ligantes binucleantes **HL1-HL9**. (PAVIA *et al.*, 2010; SILVERSTEIN; WEBSTER; KIEMLE, 2013)

Tabela 5 - Principais bandas e atribuições dos espectros de IV dos ligantes **HL1-HL9**.

	$\nu(\text{C-H}_{\text{ar}} \text{ e } \text{C-H}_{\text{alif}})$	$\delta(\text{C}=\text{C} \text{ e } \text{C}=\text{N})$	$\delta(\text{O-H}_{\text{fenol}})$	$\nu(\text{C-O})$	$\delta(\text{C-H}_{\text{ar}})$	$\nu/\delta(\text{C-F})$
<b>HL1</b>	3182 - 2830	1584 - 1428	1362	1220	750	-
<b>HL2</b>	3196 - 2770	1585 - 1433	1360	1225	756	-
<b>HL3</b>	3064 - 2810	1585 - 1433	1360	1220	751	-
<b>HL4</b>	3050 - 2818	1588 - 1430	1361	1219	728 - 687	-
<b>HL5</b>	3067 - 2776	1590 - 1439	1361	1218	755	-
<b>HL6</b>	3049 - 2818	1587 - 1430	1363	1225	751	-
<b>HL7</b>	3053 - 2818	1589 - 1434	1361	1224	729	-
<b>HL8</b>	3058 - 2820	1589 - 1433	1366	1226	754	1318/689
<b>HL9</b>	3056 - 2815	1590 - 1431	1361	1216	746	-

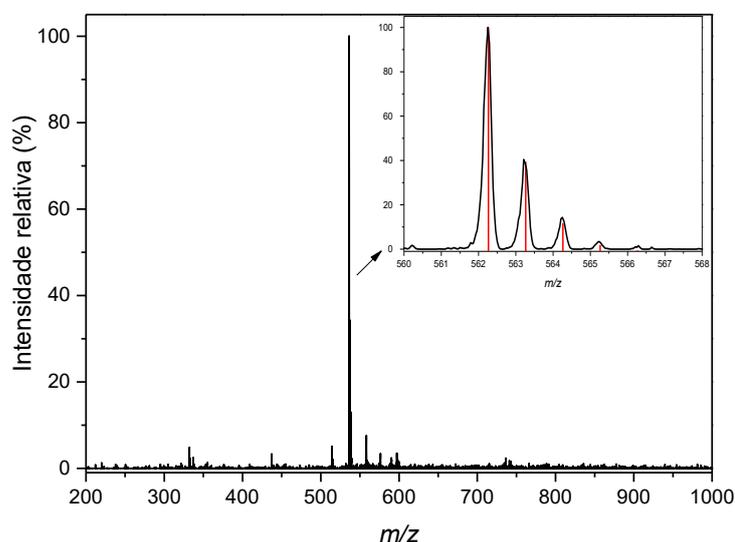
Como pode ser observado na Tabela 5, destacam-se as bandas referentes aos estiramentos das ligações C=C, C=N dos anéis piridínicos e fenólicos bem como uma banda referente ao estiramento da ligação C-O do fenol. Modos vibracionais das deformações angulares para ligações O-H e C-H<sub>ar</sub> também podem ser notadas. Para o ligante **HL8** também são observadas as bandas de estiramento e deformação referente ao substituinte CF<sub>3</sub> presente neste composto.

O espectro de massas dos ligantes finais foi realizado no modo positivo. Em todos os espectros foram detectados o pico referente a espécie  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , como pico base, com os valores reportados na Tabela 6, a qual apresenta a correlação entre o valor calculado e o experimental.

Na Figura 22, encontra-se o espectro de massas do ligante **HL1** na faixa de 200 até 1000  $m/z$ , onde o pico base em 562,25  $m/z$  foi ampliado e realizada a comparação entre distribuição isotópica simulada (em vermelho) e a experimental (em preto), sendo possível observar a correlação entre ambas. Os espectros dos demais ligantes, bem como suas respectivas simulações de distribuição isotópica encontram-se no Apêndice.

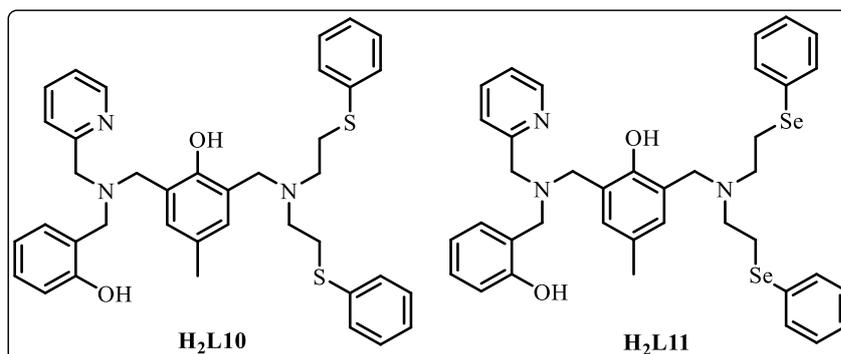
Tabela 6 - Dados retirados da análise de massas dos ligantes **HL1-HL9**.

Ligante	[M+H] <sup>+</sup>	Valor experimental	Valor calculado
<b>HL1</b>	C <sub>34</sub> H <sub>35</sub> N <sub>5</sub> OS + H	562,25	562,26
<b>HL2</b>	C <sub>30</sub> H <sub>35</sub> N <sub>5</sub> OS + H	514,29	514,26
<b>HL3</b>	C <sub>32</sub> H <sub>33</sub> N <sub>5</sub> OS + H	536,23	536,25
<b>HL4</b>	C <sub>35</sub> H <sub>37</sub> N <sub>5</sub> OS + H	576,28	576,28
<b>HL5</b>	C <sub>36</sub> H <sub>39</sub> N <sub>5</sub> OS + H	590,29	590,29
<b>HL6</b>	C <sub>35</sub> H <sub>36</sub> BrN <sub>5</sub> OS + H	656,21	656,19
<b>HL7</b>	C <sub>35</sub> H <sub>37</sub> N <sub>5</sub> OSe + H	624,26	624,22
<b>HL8</b>	C <sub>36</sub> H <sub>36</sub> F <sub>3</sub> N <sub>5</sub> OSe + H	692,21	692,21
<b>HL9</b>	C <sub>36</sub> H <sub>39</sub> N <sub>5</sub> OSe + H	638,28	638,24

Figura 22 - Espectro de massas de baixa resolução ESI-MS, em metanol, do ligante **HL1**.

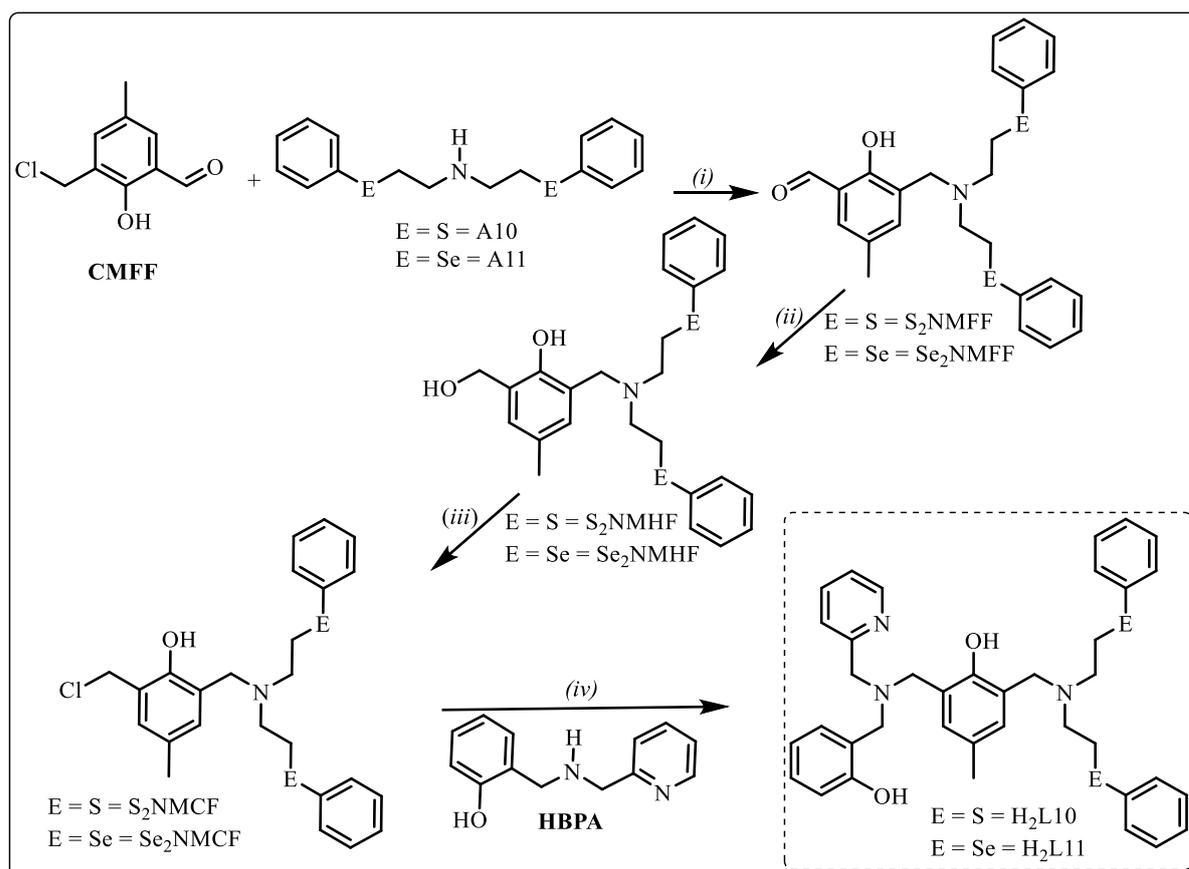
## 5.2 CARACTERIZAÇÃO DOS LIGANTES **H<sub>2</sub>L10** E **H<sub>2</sub>L11**

Os ligantes **H<sub>2</sub>L10** e **H<sub>2</sub>L11**, ambos apresentados na Figura 23, possuem a mesma estrutura, havendo apenas a troca do átomo de calcogênios, enxofre ou selênio. Além disso, estão presentes dois grupos fenóis e apenas uma piridina. As estruturas dos ligantes obtidos tiveram suas estruturas comprovadas e determinadas por RMN de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C, DEPT-135, IV e espectrometria de massas de alta resolução.

Figura 23 - Estrutura dos ligantes **H<sub>2</sub>L10** e **H<sub>2</sub>L11**.

A estratégia sintética adotada para a síntese destes ligantes foi diferente da realizada para os demais. A rota sintética resumida se encontra disposta no Esquema 30.

Esquema 30 - Rota sintética dos ligantes.



Condições: (i)DCM/Et<sub>3</sub>N; (ii)MeOH/NaBH<sub>4</sub>; (iii)DCM/SOCl<sub>2</sub>; (iv)DCM/Et<sub>3</sub>N.

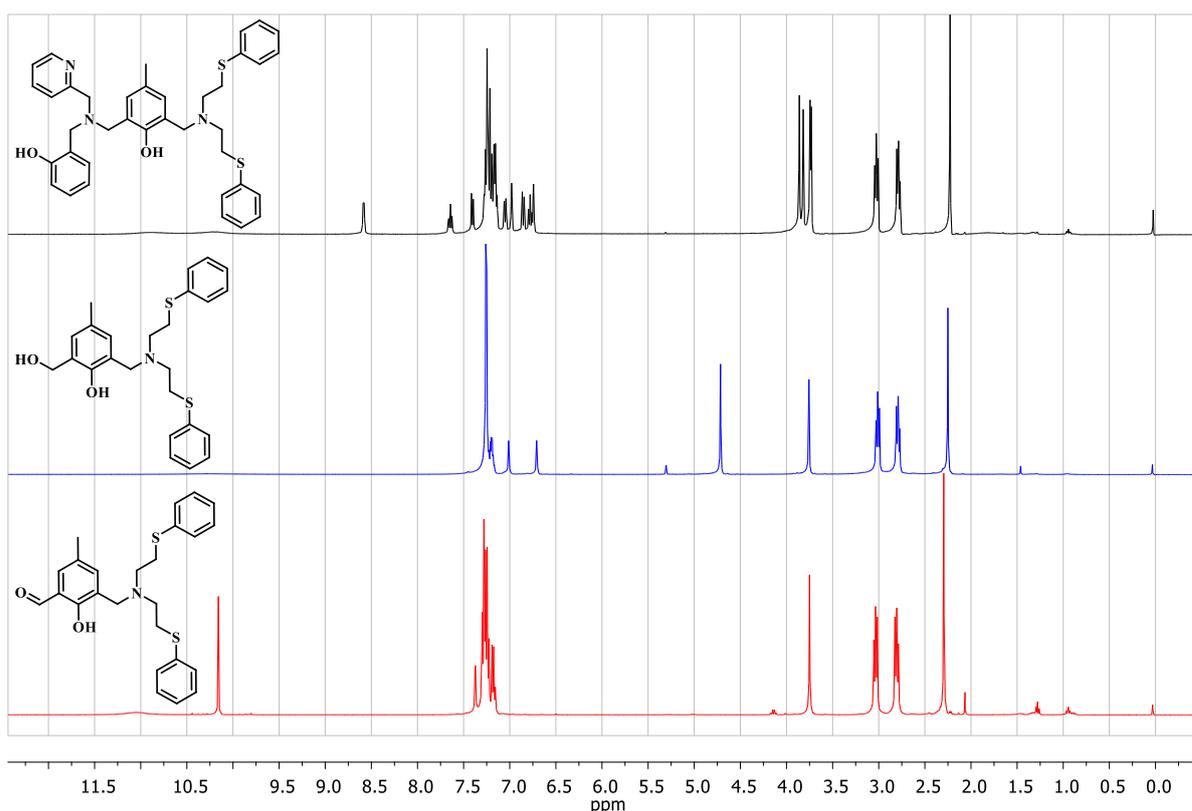
Observa-se que a síntese dos ligantes finais é dividida em quatro etapas. Na primeira etapa, em uma reação de substituição nucleofílica entre o precursor **CMFF** e as calcogenaminas **A10** e **A11** resultam na formação dos aldeídos **S<sub>2</sub>NMFF** e **Se<sub>2</sub>NMFF**. Estes

são convertidos aos seus respectivos álcoois primários ( $S_2NMHF$  e  $Se_2NMHF$ ) na etapa *ii*, através da redução com borohidreto de sódio. Já na etapa *iii*, em uma nova substituição nucleofílica, ocorre a cloração destes álcoois ( $S_2NMCF$  e  $Se_2NMCF$ ) com a utilização de cloreto de tionila e posterior reação com a amina **HBPA** formando os ligantes finais.

Os materiais de partida **CMFF** e **HBPA** são descritos na literatura, enquanto os precursores formados nas etapas *i*, *ii* e *iii*, são todos de cunho inédito. Para tanto, estes foram caracterizados na seção experimental deste trabalho, sendo que cada etapa foi monitorada através de espectroscopia de RMN de  $^1H$  e de  $^{13}C$  e IV.

Na Figura 24, através dos espectros de RMN de  $^1H$  comparativos dos precursores  $S_2NMFF$ ,  $S_2NMHF$  e do ligante **H<sub>2</sub>L10**, mostrando o sucesso de cada etapa reacional.

Figura 24 - Sobreposição dos espectros de RMN de  $^1H$  dos precursores  $S_2NMFF$  (em vermelho),  $S_2NMHF$  (em azul) e do ligante **H<sub>2</sub>L10** (em preto).



Primeiramente, em vermelho, tem-se o precursor  $S_2NMFF$ , no qual pode-se observar o simpleto referente ao hidrogênio do aldeído em  $\delta_H$  10,13 ppm, além disso pode-se evidenciar em 3,72 ppm a presença de apenas um simpleto referente a dois hidrogênios

metilênicos, e dois tripletos na região de 2-3 ppm referentes aos oito hidrogênios metilênicos da amina calcogenada.

Em azul, evidencia-se a redução do aldeído, levando a formação do precursor **S<sub>2</sub>NMHF**, pela ausência do sinal característico deste grupo e o surgimento de um segundo simpleto. Os dois simpletos em  $\delta_H$  4,68 e  $\delta_H$  3,72 ppm, com integral relativa de dois hidrogênios para cada sinal confirmam a formação do álcool.

O ligante final **H<sub>2</sub>LS<sub>2</sub>**, representado em preto, apresenta o acréscimo dos sinais referentes ao precursor **HBPA**. A presença de 4 simpletos na região de  $\delta_H$  3,84 a  $\delta_H$  3,70 ppm, com a integral relativa de dois hidrogênios para cada sinal, juntamente com os dois tripletos em  $\delta_H$  3,00 e  $\delta_H$  2,74 ppm referentes aos hidrogênios metilênicos da porção calcogenada, corroboram com a estrutura proposta, apresentando 16 hidrogênios metilênicos.

O sinal em  $\delta_H$  8,56 ppm referente a um hidrogênio aromático, presente apenas na etapa final, é característico do anel piridínico. Por fim, observa-se a presença de 2 simpletos largos na região de 10 ppm referentes aos dois hidrogênios dos fenóis presentes na molécula.

Em relação a espectroscopia de RMN de <sup>13</sup>C para estes dois ligantes, pode-se observar os valores de deslocamento químico para os mesmos na Tabela 7, onde com a ajuda do DEPT-135 foi possível distingui-los em carbonos metílicos, metilênicos, metínicos e quaternários. Nota-se a presença de apenas um sinal de carbono metílico em  $\delta_C$  20,6 ppm para ambos os ligantes, referente a metila do anel fenólico central. Ainda na região alifática, pode-se perceber na região entre  $\delta_C$  59,2 a 24,2 ppm a presença de seis sinais. Devido a similaridade estrutural, os sinais referentes a ponte etilênica das porções calcogenadas aparecem sobrepostos, com maior intensidade e representam os oito carbonos metilênicos.

Os demais sinais são referentes aos carbonos aromáticos sejam estes metínicos ou quaternários, cujo número de carbonos encontra-se condizendo com o proposto na estrutura.

Tabela 7 - Dados de RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>) dos ligantes **H<sub>2</sub>L10 - H<sub>2</sub>L11**.

Ligantes	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub>	CH	Cq
<b>H<sub>2</sub>L10</b>	20,6	59,2; 57,0;	148,8; 136,8; 131,3; 129,6; 129,6;	157,9; 157,7; 153,9;
		57,0; 53,4;	129,3; 129,1; 128,9; 126,4; 123,7;	135,5; 128,2; 123,5;
		52,9; 30,8	122,3; 119,1; 116,4	122,7; 122,1
<b>H<sub>2</sub>L11</b>	20,6	59,2; 57,0;	148,9; 136,8; 132,8; 131,2; 129,6;	157,9; 157,7; 153,9;
		56,8; 53,5;	129,3; 129,2; 128,9; 127,1; 123,6;	129,5; 128,1; 123,4;
		53,4; 24,2	122,3; 119,0; 116,4	122,7; 122,1;

Os precursores e os ligantes também foram caracterizados por espectroscopia na região do infravermelho e as principais bandas foram atribuídas. Através da comparação

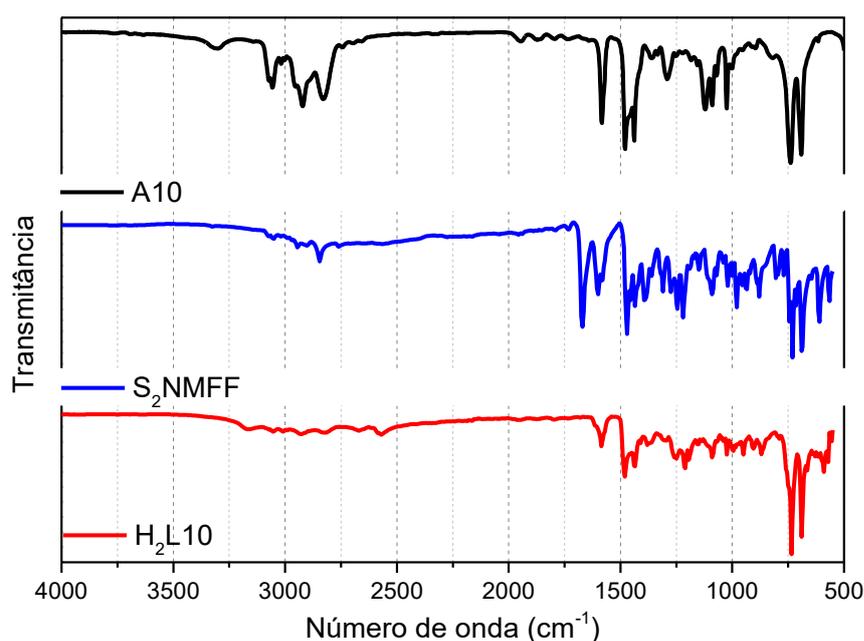
dessas bandas foi possível acompanhar a formação dos compostos em cada etapa. A Figura 25 apresenta a sobreposição dos espectros IV dos precursores **A10**, **S<sub>2</sub>NMFF** e do ligante **H<sub>2</sub>L10**.

Observa-se, para a amina **A10**, o estiramento em  $3330\text{ cm}^{-1}$  e a deformação em  $1582\text{ cm}^{-1}$  referente às ligações N-H. Bandas de deformação das ligações C-H aromáticas ( $3065 - 2829\text{ cm}^{-1}$ ) e C=C ( $1487\text{ cm}^{-1}$ ) também são visíveis. Na região de  $2916$  a  $2820\text{ cm}^{-1}$  estão presentes bandas de deformação axial C-H referentes aos grupos metilênicos. Em  $750$  a  $696\text{ cm}^{-1}$ , observa-se a presença de duas bandas de deformação angular fora do plano, referente às ligações C-H provenientes dos anéis aromáticos. (PAVIA *et al.*,2010; SILVERSTEIN; WEBSTER; KIEMLE, 2013)

Já para o precursor **S<sub>2</sub>NMFF**, observa-se a presença de uma banda intensa referente ao estiramento da ligação C=O do grupo aldeído em  $1668\text{ cm}^{-1}$ , indicando que o produto foi formado, pela reação de substituição entre a amina **A10** e o **CMFF**.

Para o ligante **H<sub>2</sub>L10** são observadas bandas de deformação axial das ligações C-H aromáticas e alifática ( $3167-2570\text{ cm}^{-1}$ ) e C=C ( $1594\text{ cm}^{-1}$ ). Na região de  $1584 - 1481\text{ cm}^{-1}$  estão presentes bandas de estiramento C=C e C=N referentes aos grupos fenólicos, piridínicos e anéis aromáticos. Na região do espectro entre  $1370$  e  $1251\text{ cm}^{-1}$  é possível observar bandas de estiramento referentes às ligações C-O e de deformação das ligações O-H do fenol, ausentes no espectro da amina **A10**.

Figura 25 - Sobreposição dos espectros na região do infravermelho os precursores **A10** e **S<sub>2</sub>NMFF** e do ligante final **H<sub>2</sub>L10**.

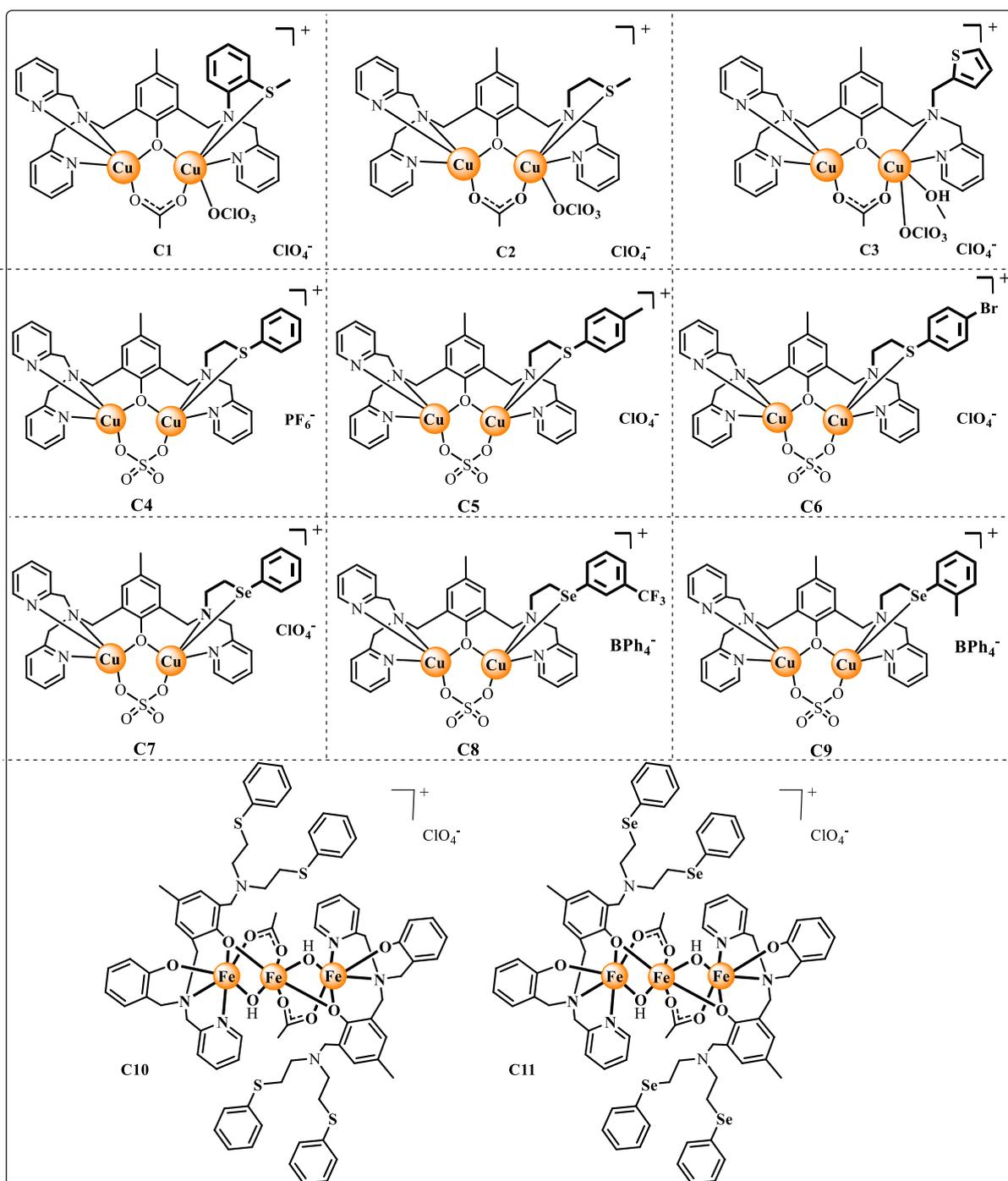


Por fim, os ligantes foram caracterizados por espectrometria de massas de alta resolução sendo que o pico base dos espectros corrobora com a fórmula molecular proposta para ambos, com a adição de um próton devido a fonte de ionização. Sendo assim, o espectro de massas para o ligante **H<sub>2</sub>L10** apresenta o pico em  $m/z$ : 636,2730 correspondendo a  $C_{38}H_{41}N_3O_2S_2 [H_2L10 + H]^+$ . Da mesma maneira, o ligante **H<sub>2</sub>L11** apresenta o pico em  $m/z$ : 732,1679 correspondendo a  $C_{38}H_{41}N_3O_2Se_2 [H_2L11 + H]^+$ . Os espectros e suas simulações encontram-se no Apêndice, Figuras 185 e 190.

### 5.3 CARACTERIZAÇÃO DOS COMPLEXOS

Nesta seção serão apresentadas as caracterizações e as discussões referentes aos complexos, bem como os testes de reatividade frente a diferentes substratos modelos. A Figura 26 contém as representações dos complexos sintetizados no presente trabalho.

Figura 26 - Esquema dos complexos sintetizados neste trabalho.



### 5.3.1 Difração de Raios X – DRX

As estruturas cristalinas dos complexos **C1-C11**, com exceção do **C9**, foram resolvidas a partir de monocristais pelo método da difratometria de raios X, sendo estes dados discutidos a seguir. Os dados cristalográficos e do refinamento das estruturas se encontram no Apêndice, Tabelas 31-34.



O complexo **C1** cristaliza no sistema monoclinico no grupo espacial P21/n, com Z=4 unidades na cela unitária, enquanto o complexo **C2** cristaliza no sistema triclinico no grupo espacial P-1 contendo duas unidades na cela unitária. As estruturas catiônicas dos complexos estão apresentadas na Figura 27 e os principais comprimentos de ligação e ângulos estão apresentados na Tabela 8.

Os dados fornecidos pela resolução da estrutura revelam uma unidade assimétrica constituída de um cátion complexo  $[Cu_2(L)(\mu-OAc)(ClO_4)]^+$ , e um ânion perclorato como contraíon e um metanol para **C1** e uma molécula de água para **C2** de cristalização.

Em ambos os complexos, os centros de cobre Cu(1) e Cu(2) possuem diferentes geometrias. O átomo de Cu(1) pode ser descrito como hexacoordenado com uma geometria octaédrica distorcida, possuindo em uma das posições axial o perclorato semi-coordenado com a ligação alongada Cu(1)-O(1) 2,7937 Å (**C1**) / 2,831 Å (**C2**). A outra posição axial é ocupada pelo oxigênio O(10) da ponte fenoxo. As posições equatoriais são compostas por dois nitrogênios piridínicos N(22) e N(32) *trans* entre si. Completando a esfera de coordenação do centro de Cu(1) estão o átomo de oxigênio O(61) da ponte acetato, *trans* a amina terciária N(1).

O segundo átomo de cobre Cu(2) é pentacoordenado contendo a porção macia do ligante  $CuN_2O_2S$ , com geometria pirâmide de base quadrada distorcida, conforme indicado pelo parâmetro Addison  $\tau$  (pirâmide de base quadrada,  $\tau_5 = 0$ ; bipirâmide trigonal,  $\tau_5 = 1$ ;  $\tau_5 = (\alpha-\beta)/60^\circ$ , onde  $\alpha$  e  $\beta$  são os dois maiores ângulos em torno do átomo) com valor de 0,29 para o centro de cobre Cu(2) no complexo **C1** e 0,14 no complexo **C2**. (ADDISON *et al.*, 1984)

O plano basal é constituído pelo oxigênio O(62) da ponte acetato *trans* ao átomo de nitrogênio N(2) da amina terciária, além do oxigênio O(10) da ponte fenoxo *trans* ao átomo de nitrogênio N(52) da piridina.

A posição axial é ocupada pelo átomo de enxofre S(1) do tioéter, com comprimento de ligação de 2,5747 Å para **C1** e 2,6764 Å para **C2**. Este alongamento axial da ligação Cu-S é consequência da distorção de Jahn-Teller esperada para o íon cobre(II) com configuração eletrônica  $d^9$ . Esse fenômeno torna o comprimento da ligação Cu-S desses complexos significativamente maior do que em complexos com ligantes semelhantes, onde essa ligação não é afetada pelo efeito Jahn Teller. (GHOSH *et al.*, 2018)

É interessante que, os comprimentos de ligação da ponte fenoxo O(10) aos íons de cobre apresentam diferentes valores, sendo alongados e na posição axial de Cu(1) 2,2689 Å (**C1**) / 2,3629 Å (**C2**) e encurtados e na posição equatorial de Cu(2) 1,9147 Å (**C1**) / 1,9077 Å (**C2**). O que acarreta na formação do ângulo Cu(1)-O(10)-Cu(2) ligeiramente menor em **C1** (117,597 °) do que em **C2** (119,814 °), bem como uma distância menor entre os átomos de cobre no complexo **C1** quando comparado ao **C2** com distâncias de 3,5831 Å e 3,701 Å, respectivamente.

Tanto o comprimento da ligação Cu(1)-O(10) quanto da ligação Cu(2)-S(1) são encurtados para o complexo **C1** comparado ao complexo **C2**. Isso é reflexo da influência estrutural de diferentes tipos de anéis quelatos, uma vez que **C1** possui um anel quelato aromático rígido, quando comparado com o braço alifático tioéter presente em **C2**.

Figura 27 - Representação estrutural do complexo **C1**, esquerda, e **C2**, direita. Esquema de cores: Cu, laranja; O, vermelho; N, azul; C, preto; S, amarelo e Cl, verde. Os átomos de hidrogênio foram omitidos para maior clareza da figura.

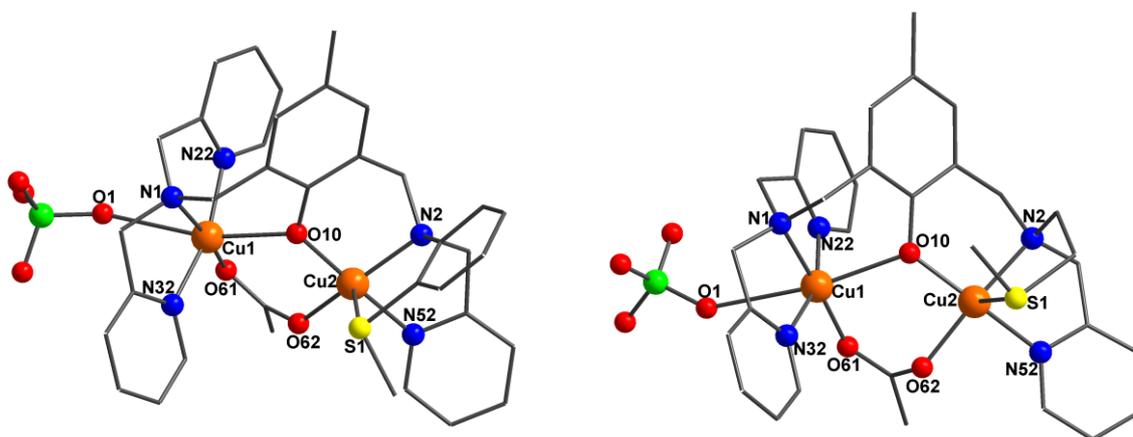


Tabela 8 - Comprimentos de ligação (Å) e ângulos (°) selecionados dos complexos C1, C2 e C3.

	C1	C2	C3
<b>Cu(1)-Cu(2)</b>	3,5831(4)	3,7021(5)	3,5382(3)
<b>Cu(1)-O(10)</b>	2,2689(14)	2,3629(13)	2,2332(12)
<b>Cu(1)-O(61)</b>	1,9444(14)	1,9370(15)	1,9391(14)
<b>Cu(1)-N(1)</b>	2,0405(16)	2,0360(17)	2,0243(15)
<b>Cu(1)-N(22)</b>	1,9942(17)	1,9974(18)	2,0095(18)
<b>Cu(1)-N(32)</b>	2,0076(17)	2,0119(18)	2,0323(16)
<b>Cu(1)-O(1)</b>	2,7937(17)	2,831(2)	-
<b>Cu(2)-O(10)</b>	1,9147(14)	1,9077(14)	1,9202(13)
<b>Cu(2)-O(62)</b>	1,9592(15)	1,9760(14)	1,9675(13)
<b>Cu(2)-S(1)</b>	2,5747(6)	2,6764(6)	-
<b>Cu(2)-N(2)</b>	2,0664(17)	2,0525(16)	2,0386(15)
<b>Cu(2)-N(52)</b>	1,9861(18)	2,0016(17)	2,0037(16)
<b><math>\tau_5</math> para Cu(2)</b>	0,29	0,14	-
<b><math>\tau_5</math> para Cu(1)</b>	-	-	0,04
<b>Cu(1)-O(10)-Cu(2)</b>	117,598(2)	119,814(6)	116,63(6)

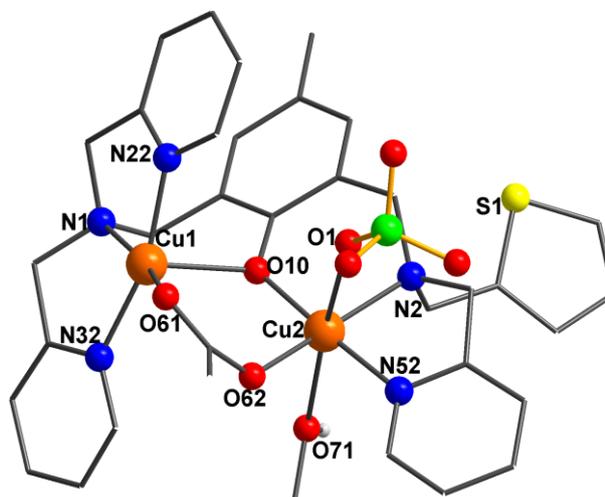
5.3.1.2  $[Cu_2(\mu-L3)(\mu-OAc)(MeOH)(ClO_4)]ClO_4 \cdot 0,25MeOH$  (C3).

O complexo C3 cristaliza no grupo espacial monoclinico P21/n com Z=4. A vista em perspectiva da unidade catiônica que compreende o complexo dinuclear cobre(II) está presente na Figura 28.

A estrutura possui uma unidade assimétrica constituída de um cátion complexo  $[Cu_2(L3)(\mu-OAc)(CH_3OH)(ClO_4)]^+$ , e um ânion perclorato como contraíon e 0,25 molécula de metanol como solvente de cristalização

O centro de Cu(1) é composto por uma esfera de coordenação pentacoordenada  $CuN_3O_2$  com geometria de pirâmide quadrada quase perfeita ( $\tau_5 = 0,04$ ). O plano basal é composto pelo átomo de oxigênio O(61) da ponte de acetato, em posição *trans* ao nitrogênio N(1) da amina terciária, e os dois átomos de nitrogênio piridínicos N(22) e N(32), em posição *trans* entre si. O oxigênio O(10) da ponte fenoxo ocupa a posição axial do centro de cobre Cu(1), com um alongamento da ligação (2,2332 Å) quando comparado com a ligação Cu(2)-O(10) que ocupa a posição equatorial 1,9202 Å no segundo cobre Cu(2).

Figura 28 - Representação estrutural do complexo **C3**. Esquema de cores: Cu, laranja; O, vermelho; N, azul; C, preto; S, amarelo e Cl, verde. Os átomos de hidrogênios ligados aos carbonos foram omitidos para melhor clareza da figura.



O átomo de Cu(2) se encontra hexacoordenado e possui geometria octaédrica distorcida, com um oxigênio do perclorato O(1) e um oxigênio de metanol O(71) nas posições axiais. O plano equatorial é formado pelo nitrogênio amínico N(2) *trans* ao átomo de oxigênio O(62), da ponte acetato. Fechando a esfera de coordenação estão os átomos de oxigênio, O(10), da ponte fenoxo *trans* ao nitrogênio N(52) da piridina. O átomo de enxofre do anel do tiofeno (S1) permanece não coordenado, com a distância Cu(2)⋯S > 5 Å, o que também é observado em complexos binucleares de cobre contendo ligantes semelhantes com anéis tiofeno. (KOVAL *et al.*, 2004)

O ângulo formado entre os centros de cobre e a ponte de fenoxo Cu(1)-O(10)-Cu(2) é de 116,63 °, com as distâncias Cu⋯Cu de 3,5382 Å, é semelhante a **C1**, no entanto a distância intermetálica é consideravelmente maior quando compara-se aos compostos dinucleares de cobre(II) reportados por Koval *et al.*, 2004 que possuem o 4-metil-2,6-bis{[(2-metilpiridil)(2-metiltiofenil)amino]metil}fenol como ligante simétrico N<sub>4</sub>O-doador, no entanto apresentam pontes  $\mu$ -halogênios, cloreto e brometo, unindo os centros metálicos com as distância de 3,185 e 3,23 Å, respectivamente.

5.3.1.3  $[Cu_2(\mu-L4)(\mu-SO_4)]PF_6 \cdot 0,25MeCN \cdot 2,25H_2O$  (**C4**);  $[Cu_2(\mu-L5)(\mu-SO_4)]ClO_4 \cdot 2H_2O$  (**C5**);  $[Cu_2(\mu-L6)(\mu-SO_4)]ClO_4 \cdot 2H_2O \cdot MeOH$  (**C6**).

Estes complexos cristalizam no grupo espacial triclínico P-1 com  $Z=4$  para o **C4** e  $Z=2$  para **C5** e **C6**. As unidades catiônicas que compreendem os complexos dinucleares de cobre(II) estão presentes nas Figuras 29 e 30, e os principais ângulos e comprimentos de ligação encontram-se na Tabela 9. O composto apresenta-se como um cátion complexo  $[Cu(L)(\mu-SO_4)]^+$  e para balancear a carga +1 destes compostos, o composto **C4** apresenta um hexafluorofosfato e os complexos **C5** e **C6** um perclorato como contraíon.

Diferente dos complexos demonstrados anteriormente, que possuíam ponte  $\mu$ -acetato, esta série de complexos **C4-C6** possuem ponte sulfato unindo os dois centros de cobre, juntamente com a ponte  $\mu$ -fenoxo oriunda do ligante.

Figura 29 - Representação estrutural do complexo **C4**, esquerda, e **C5**, direita. Esquema de cores: Cu, laranja; O, vermelho; N, azul; C, preto e S, amarelo. Os átomos de hidrogênio foram omitidos para maior clareza da figura.

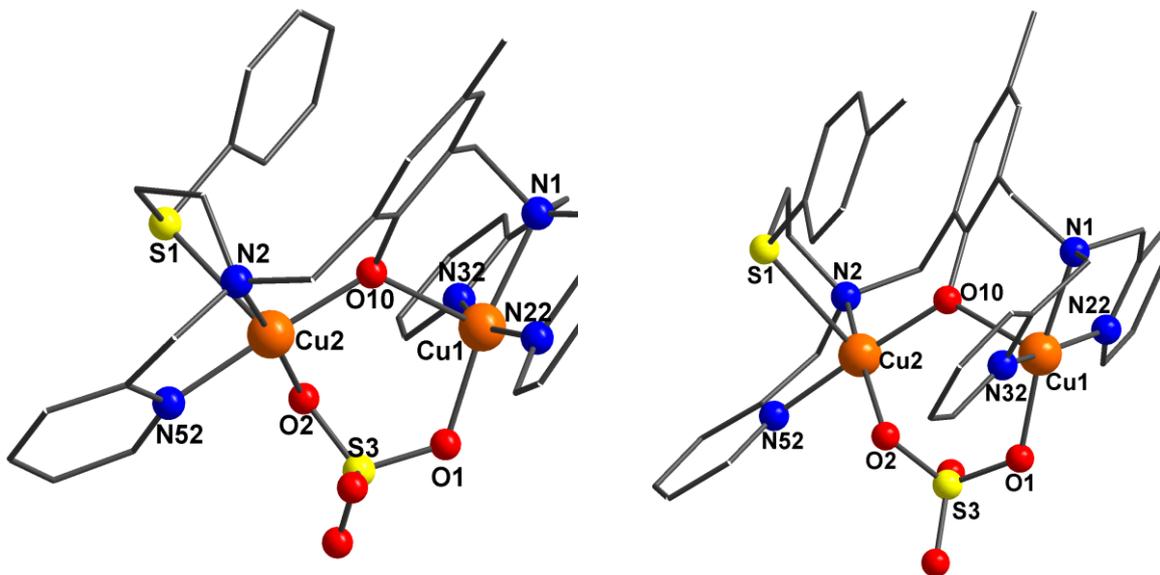
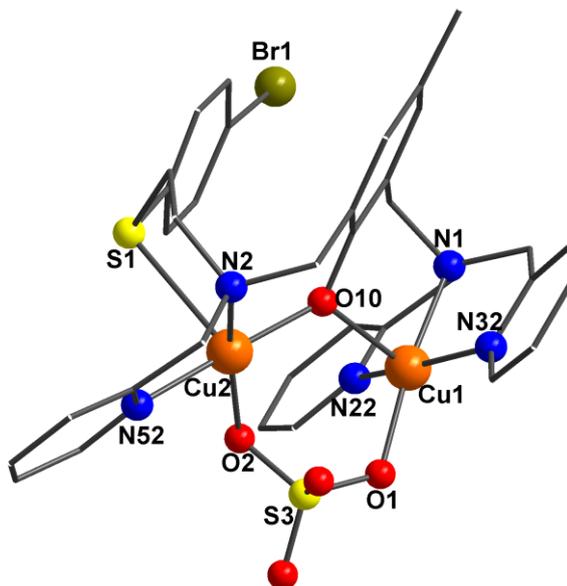


Figura 30 - Representação estrutural do complexo **C6**. Esquema de cores: Cu, laranja; O, vermelho; N, azul; C, preto; S, amarelo e Br, amarelo. Os átomos de hidrogênio foram omitidos para maior clareza da figura.



A não simetria dos ligantes resulta em centros de cobre com ambientes de coordenação distintos, a composição da esfera de coordenação dos compostos serão discutidos detalhadamente a seguir.

Para o Cu(1), pentacoordenado  $\text{CuN}_3\text{O}_2$ , geometria pirâmide de base quadrada distorcida, onde os valores de  $\tau_5$  se encontram em torno de 0,1. A base da pirâmide é composta pelos nitrogênios piridínicos N(32) e N(22) *trans* entre si, com comprimento em torno de 1,99 Å para ambas as ligações. Completando a base encontra-se o N(1) amínico *trans* ao O(1) da ponte sulfato. Na posição apical, se encontra o oxigênio O(10) da ponte fenoxo, com o comprimento de ligação levemente mais alongada para o complexo **C4** (2,3815 Å) quando comparado aos complexos **C5** e **C6**, 2,3014 e 2,3102 Å, respectivamente.

O centro de Cu(2) também pentacoordenado  $\text{CuN}_2\text{O}_2\text{S}$  com  $\tau_5$  igual a 0,05 para **C4** e 0,2 para **C5** e **C6**. No entanto, neste centro de cobre o oxigênio da ponte fenoxo O(10) se localiza na base, com comprimento de ligação 1,9170; 1,9315; 1,9255 Å para **C4**; **C5**; **C6**, respectivamente, ligação esta que se mostra encurtada quando comparada ao centro de cobre Cu(1)-O(10), no qual se encontra na posição apical e mais alongada. A posição *trans* a esta ligação têm-se a ligação Cu(1)-N(52) piridínico, com ligação em torno de 2,0 Å. Já o nitrogênio amínico N(2) encontra-se *trans* ao O(2) da ponte sulfato. Na posição apical,

observa-se o calcogênio S(1), com um comprimento de ligação mais alongada que os complexos **C1-C3**, em torno de 2,7Å.

Apesar da troca da ponte acetato por sulfato, não se evidencia maiores diferenças entre as distâncias dos átomos metálicos quando comparados ao complexo **C2** (3,7021 Å), que também possui ponte etilênica dos complexos **C4-C6** (3,72434; 3,7184; 3,712 Å, respectivamente). O ângulo de ligação Cu(1)-O(10)-Cu(2) para o complexo **C4** é de 119,70° menor que os complexos **C5** e **C6** (122,67 e 122,15 °), respectivamente.

Tabela 9 - Comprimentos de ligação (Å) e ângulos (°) selecionados dos complexos **C4 - C8**.

	<b>C4</b>	<b>C5</b>	<b>C6</b>	<b>C7</b>	<b>C8</b>
<b>Cu(1)-Cu(2)</b>	3,7243(4)	3,7184(4)	3,712(4)	3,698(4)	3,744(4)
<b>Cu(1)-O(10)</b>	2,3815(15)	2,3014(12)	2,3102(18)	2,2765(17)	2,3500(13)
<b>Cu(1)-O(1)</b>	1,9691(15)	1,9541(12)	1,9505(19)	1,9504(18)	1,9549(13)
<b>Cu(1)-N(1)</b>	2,0286(18)	2,0309(14)	2,024(2)	2,026(2)	2,0290(16)
<b>Cu(1)-N(22)</b>	1,9940(19)	1,9997(14)	2,002(2)	1,998(2)	1,9837(16)
<b>Cu(1)-N(32)</b>	1,9964(19)	1,9997(14)	1,999(2)	2,003(2)	2,0027(16)
<b>Cu(2)-O(10)</b>	1,9170(15)	1,9315(12)	1,9255(18)	1,9309(17)	1,9418(13)
<b>Cu(2)-O(2)</b>	1,9623(15)	1,9758(13)	1,9750(19)	1,9855(18)	1,9663(13)
<b>Cu(2)-S(1)</b>	2,7237(7)	2,7451(5)	2,7649(8)	-	-
<b>Cu(2)-Se(1)</b>	-	-	-	2,8054(5)	2,8542(4)
<b>Cu(2)-N(2)</b>	2,0213(18)	2,0372(14)	2,036(2)	2,044(2)	2,0338(16)
<b>Cu(2)-N(52)</b>	2,0063(19)	2,0110(15)	2,003(2)	2,006(2)	2,0151(16)
$\tau_5$ para <b>Cu(1)</b>	0,12	0,16	0,16	0,15	0,14
$\tau_5$ para <b>Cu(2)</b>	0,05	0,23	0,22	0,23	0,11
<b>Cu(1)-O(10)-Cu(2)</b>	119,70(7)	122,67(6)	122,15(9)	122,81(8)	121,18(6)

5.3.1.4  $[Cu_2(\mu-L7)(\mu-SO_4)]ClO_4 \cdot 1MeOH \cdot 1,25H_2O$  (**C7**);  $[Cu_2(\mu-L8)(\mu-SO_4)]BPh_4 \cdot MeOH$  (**C8**)

O complexo **C7** cristaliza no grupo espacial triclinico P-1 com Z=2 enquanto complexo o **C8** cristaliza no grupo espacial monoclinico com Z=4. As unidades catiônicas que compreendem os complexos dinucleares cobre(II) estão presentes na Figura 31 e os principais comprimentos e ângulos de ligação encontram-se na Tabela 9. Para balancear a

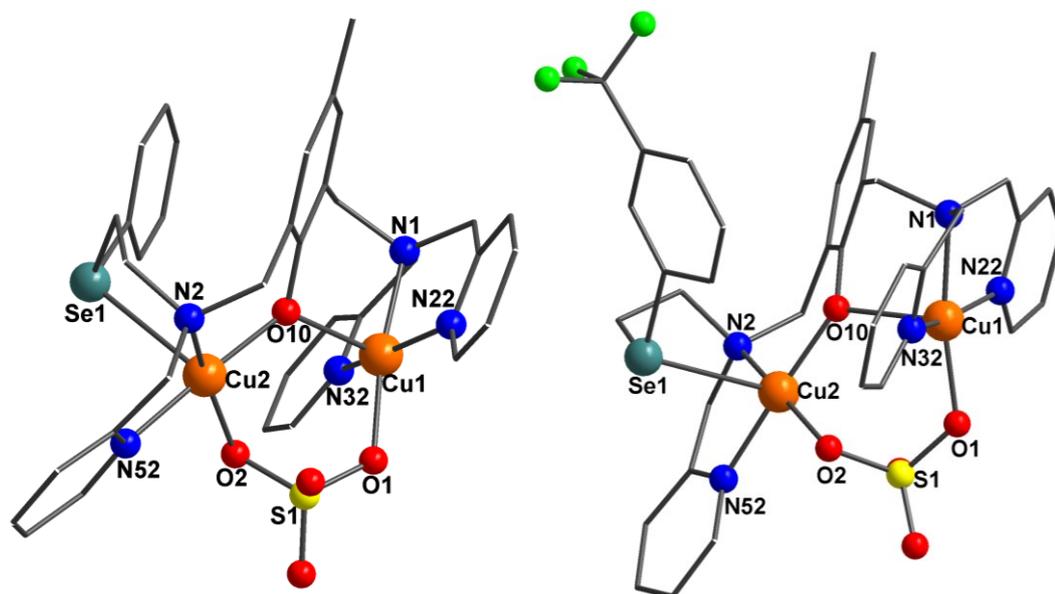
carga +1 destes compostos, o **C7** apresenta um perclorato e **C8** um tetrafenilborato como contraíon.

Os complexos **C7** e **C8** apresentam o mesmo arranjo espacial dos complexos **C4-C6**, apresentando dois centros de cobre pentacoordenados com geometria pirâmide de base quadrada.

Para o centro de Cu(1), os átomos O(1), N(32), N(1) e N(22) ocupam as vértices do plano basal enquanto o átomo O(10) ocupa a posição apical, com comprimento de ligação alongada com valores de 2,2765 e 2,3500 Å para **C7** e **C8**, respectivamente.

Já para o centro de Cu(2) os átomos O(2), N(52), N(2) e O(10) ocupam as posições basais. Enquanto a ligação Cu(2)-Se(1), que compõe a posição apical da estrutura, apresenta comprimentos de 2,8054; 2,8542(4) Å para **C7** e **C8**, respectivamente. Esta ligação Cu(2)-Se(1) possui comprimento mais alongado (cerca de 0,1 Å) do que comparado com as ligações Cu(2)-S(1), o que é esperado tendo em vista o maior raio atômico do selênio.

Figura 31 - Representação estrutural do complexo **C7** (esquerda) e **C8** (direita). Esquema de cores: Cu, laranja; O, vermelho; N, azul; C, preto; S, amarelo Se, azul e F, verde. Os átomos de hidrogênio foram omitidos para maior clareza da figura.

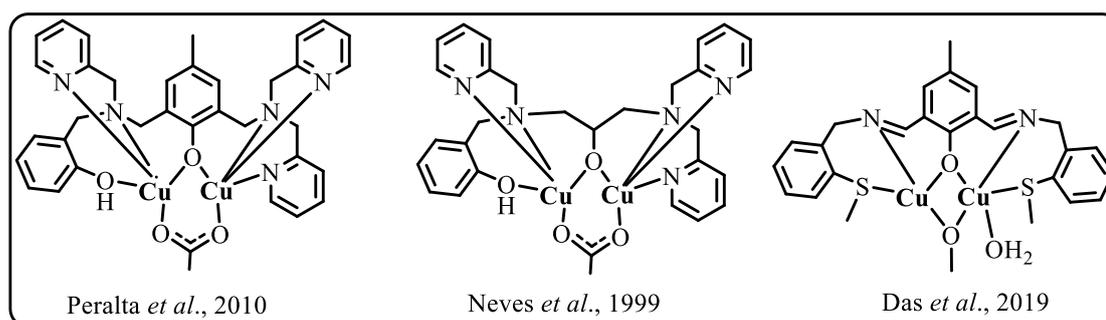


Ao comparar as estruturas cristalográficas obtidas neste trabalho com sistemas similares dinucleares de cobre encontrados na literatura, como por exemplo o complexo reportado por PERALTA *et al.*, 2010a, ilustrado na Figura 32, nota-se que a diferença estrutural entre o mesmo e o complexo **C1** é a troca do anel tioéter por um fenol na mesma

posição, o comprimento de ligação entre o Cu-S é de 2,5747 Å enquanto para a ligação Cu-O<sub>fenol</sub> de 2,505 Å. Como observado, a troca de grupamento, não interferem significativamente neste comprimento de ligação e também não se observada influência na distância entre os centros de cobre. Já o ângulo entre Cu(1)-O(μ-fenoxo)-Cu(2) para o reportado é ligeiramente menor (116,23 °) que o complexo **C1** (117,598 °).

Já para o sistema reportado por NEVES *et al.*, 1999, ilustrado na Figura 30, Cu(1)-O(μ-alcoxo)-Cu(2), sem a unidade fenolato central, o ângulo Cu-O-Cu é de 130,4 ° mais que os reportados neste trabalho. Quando observa-se a distância intermetálica em torno de 3,425 Å, nota-se que esta é menor que o encontrado para os complexos **C1-C3** que também possuem ponte acetato.

Figura 32 - Estruturas de complexos reportados na literatura relevantes para a discussão do DRX.



Já para o sistema reportado por DAS *et al.*, 2019, ilustrado na Figura 32, o qual apresenta um ligante simétrico calcogenado, os centros de cobre se encontram bem próximos (2,982 Å), mas neste caso além das diferenças estruturais entre os ligantes, há a utilização da ponte metoxo, diferentemente dos complexos reportados neste trabalho que possuem ponte acetato ou sulfato, ocasionando em um maior distanciamento entre os íons metálicos. Além disso, no sistema reportado pelos autores, a ligação Cu-S possui comprimento de 2,280 Å, muito menor do que o comprimento das ligações cobre-enxofre para os complexos **C1-C6**. Fato esse pode ser explicado pois no primeiro caso a ligação encontra-se no plano basal em uma geometria piramidal de base quadrada, enquanto como visto nos complexos **C1-C6** mesmo possuindo a mesma geometria esta ligação se encontra sempre na posição apical e como consequência de maneira alongada.

5.3.1.5  $[Fe_3(L10)(\mu-OH)_2(\mu-OAc)_2]ClO_4 \cdot 1CH_2Cl_2$  (**C10**);  $[Fe_3(L11)(\mu-OH)_2(\mu-OAc)_2]ClO_4 \cdot 1H_2O$  (**C11**)

Os complexos **C10** e **C11** cristalizam no sistema cristalino triclinico, grupo espacial P-1 ( $Z = 2$ ). A estrutura do composto catiônico **C10** é mostrada na Figura 33 com um esquema de numeração seletiva de átomos, e o complexo **C11** pode ser visto na Figura 34. As principais distâncias de ligação e os ângulos estão resumidos na Tabela 10. Tabelas cristalográficas completas (incluindo fatores de estrutura) para ambos os complexos foram depositadas no CCDC números 2167541 e 2167540, para o **C10** e **C11**, respectivamente.

Figura 33 - Representação estrutural do complexo **C10**. Esquema de cores: Fe, laranja; O, vermelho; N, azul e S, amarelo. Os átomos de hidrogênio foram omitidos para maior clareza da figura.

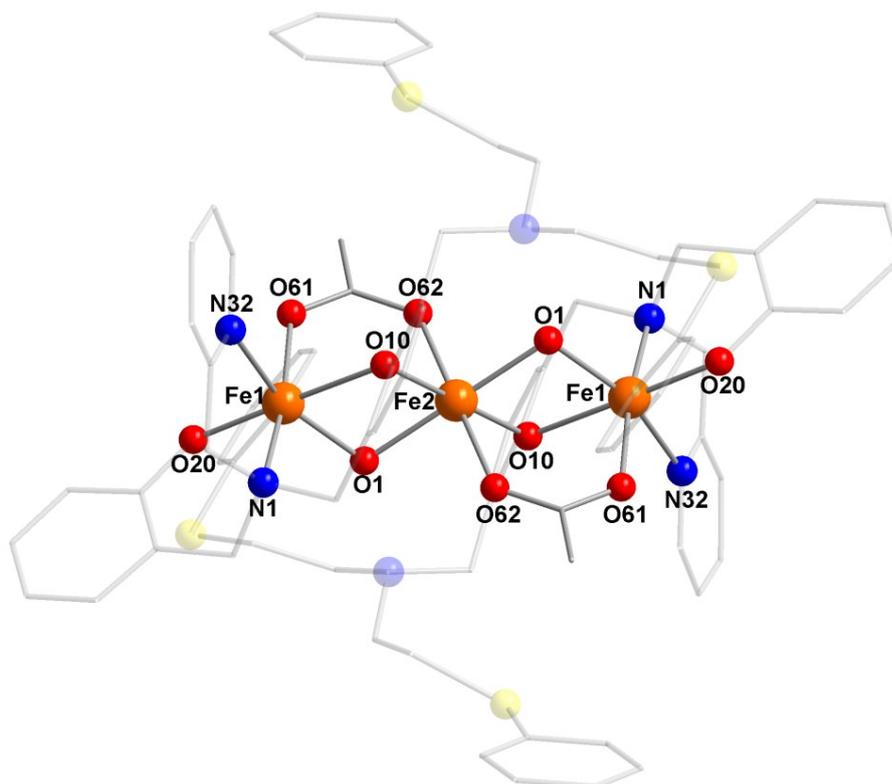


Figura 34 - Representação estrutural do complexo **C11**. Os átomos de hidrogênio foram omitidos para maior clareza da figura

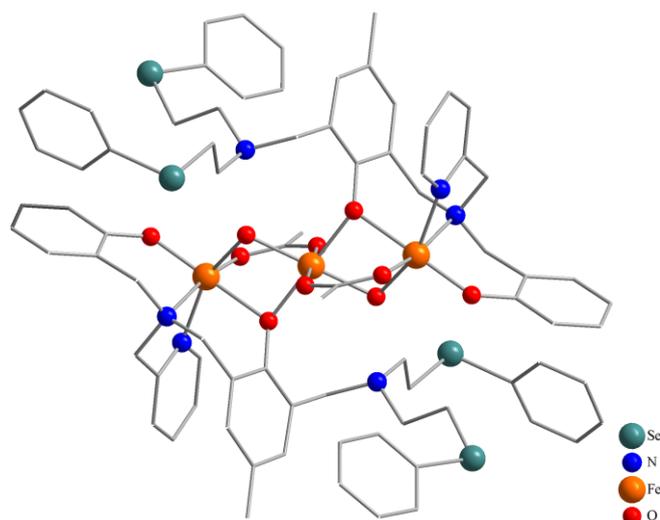


Tabela 10 - Comprimentos de ligação (Å) e ângulos (°) selecionados dos complexos **C10** e **C11**.

-	C10	C11	-	C10	C11
<b>Fe(1)-O(20)</b>	1,870(3)	1,874(2)	<b>O(1)-Fe(1)-N(1)</b>	97,78(14)	96,54(8)
<b>Fe(1)-O(1)</b>	1,955(3)	1,9344(19)	<b>O(61)-Fe(1)-N(1)</b>	165,42(15)	165,85(9)
<b>Fe(1)-O(61)</b>	2,002(3)	2,007(2)	<b>O(10)-Fe(1)-N(1)</b>	87,15(13)	88,57(8)
<b>Fe(1)-O(10)</b>	2,130(3)	2,1623(19)	<b>O(20)-Fe(1)-O(1)</b>	100,67(14)	102,83(9)
<b>Fe(1)-N(32)</b>	2,168(4)	2,148(2)	<b>O(20)-Fe(1)-O(61)</b>	95,64(14)	95,52(9)
<b>Fe(1)-N(1)</b>	2,195(4)	2,165(2)	<b>O(1)-Fe(1)-O(61)</b>	94,47(14)	96,25(8)
<b>Fe(2)-O(1)</b>	1,959(3)	1,9486(18)	<b>O(20)-Fe(1)-O(10)</b>	175,54(14)	176,06(8)
<b>Fe(2)-O(10)</b>	1,995(3)	2,0028(18)	<b>O(1)-Fe(1)-O(10)</b>	76,49(12)	77,21(7)
<b>Fe(2)-O(62)</b>	2,076(3)	2,059(2)	<b>O(61)-Fe(1)-O(10)</b>	88,05(12)	88,38(8)
<b>Fe(1)···Fe(2)</b>	3,0516(2)	3,0300(2)	<b>O(20)-Fe(1)-N(32)</b>	99,94(15)	97,47(9)
			<b>O(1)-Fe(1)-N(32)</b>	158,87(13)	158,77(9)
			<b>O(61)-Fe(1)-N(32)</b>	88,10(15)	87,84(9)
			<b>O(10)-Fe(1)-N(32)</b>	82,65(13)	82,11(8)
			<b>N(32)-Fe(1)-N(1)</b>	77,64(15)	78,05(9)
			<b>O(1)-Fe(2)-O(10)</b>	79,65(12)	80,84(8)
			<b>O(1)-Fe(2)-O(62)</b>	89,96(13)	90,02(8)
			<b>O(10)-Fe(2)-O(62)</b>	86,68(13)	89,48(8)

O íon Fe(III) é classificado como um ácido duro e o oxigênio e o nitrogênio como bases duras. No entanto, o enxofre e o selênio são ditos como bases macias de Pearson, favorecendo assim a coordenação de Fe(III) com os átomos de N e O. Portanto, espera-se que os átomos de S e Se não se coordenem ao ferro, o que foi confirmado pelos estudos cristalográficos. (BALIĆ *et al.*, 2021; PEARSON, 1963)

A unidade assimétrica para ambas as estruturas consiste em duas porções do complexo trinuclear de ferro, um íon perclorato e solvato de diclorometano para **C10** e duas moléculas de água de cristalização para **C11**. A principal diferença entre as moléculas centrosimétricas é a conformação espacial dos braços pendentes contendo o calcogênio.

Os cristais dos complexos **C10** e **C11** contêm a unidade catiônica  $[\text{Fe}_3\text{L}_2(\mu\text{-OAc})_2(\mu\text{-OH})_2]^+$ , a geometria de todos os átomos de ferro podem ser descritas como octaédricos distorcidos. De acordo com as estruturas cristalinas e o estado de oxidação formal de todos os três átomos de ferro é +3 ( $d^5$ ) e o balanço de carga positivo é alcançado pelos ligantes desprotonados, acetato, pontes hidroxó e o perclorato como contraíon.

Os três átomos de metal estão em um arranjo praticamente linear com Fe(2)-Fe(1)-Fe(2)  $\approx 180^\circ$ . Este é o mesmo arranjo observado em outros complexos trinucleares de ferro (GUILLET *et al.*, 2020) e as distâncias interatômicas Fe...Fe em torno de 3,03 Å, em concordância com outros complexos de Fe(III). (SCARPELLINI *et al.*, 2001) Os átomos de selênio ou enxofre estão a mais de 6 Å de distância do Fe(III) mais próximo e, portanto, não há interação intramolecular plausível entre Fe(III)-Se ou Fe(III)-S.

A estrutura molecular dos complexos é formada por duas unidades dos respectivos ligantes **H<sub>2</sub>L10** ou **H<sub>2</sub>L10**. O ambiente de coordenação do Fe(1) é hexacoordenado com N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> doadores, sendo o oxigênio do fenoxo monodentado O(20),  $\mu$ -fenoxo O(10),  $\mu$ -acetato O(61) e  $\mu$ -hidroxó O(1) a amina terciária N(1) e por fim pela piridina N(32) do ligante. O Fe(2) também é hexacoordenado, no entanto em um ambiente totalmente oxigenado:  $\mu$ -fenoxo O(10),  $\mu$ -hidroxó O(1) e  $\mu$ -acetato O(62).

Os dois grupos hidroxó atuam como ponte entre os íons Fe, Fe( $\mu$ -OH)Fe, com distâncias de ligação da ordem de 1,95 Å, apresentando alongamento quando comparados aos valores de outros complexos Fe(III) hidroxó-ponteados na faixa de 1,80 - 1,93 Å. (DUTTA, N. *et al.*, 2018).

Ambos os grupos fenóis dos ligantes encontram-se desprotonados, com carga negativa, como fenolato, o que os diferencia é o modo de coordenação, sendo um ponte  $\mu$ -fenoxo em Fe(1)-O(10)-Fe(2), onde a distância de ligação de Fe(1)-O(10) é 2,13 Å enquanto

para Fe(2)-O(10) é mais curta (1,99 Å). Essas distâncias estão de acordo para sistemas relatados anteriormente para Fe(III) $\mu$ -O<sub>fenoxo</sub> na literatura. (CAMARGO *et al.*, 2015; HORN *et al.*, 2005)

O segundo fenolato se encontra como um ligante terminal Fe(1)-O(20), com comprimento de 1,87 Å, sendo mais curta que a anterior, e na mesma ordem da reportada para sistemas binucleares de Fe(III), (CAMARGO *et al.*, 2015; NEVES *et al.*, 1993) no entanto menor que a reportada para o complexo mononuclear contendo o ligante BPMAMFF no qual a ligação Fe-O contendo fenolato terminal, como a reportada por VAILATI *et al.*, 2020 que se encontra na ordem de 1,9285 Å.

Além disso, comprimentos Fe-O<sub>acetato</sub> de 2,002 Å para Fe(1)-O(61) e 2,076(3) Å para Fe(2)-O(62) são típicas para pontes de acetato. (DAS *et al.*, 2022; SCARPELLINI *et al.*, 2001)

### 5.3.2 Análise elementar

Os complexos sintetizados foram caracterizados via análise elementar de C, H e N, na Tabela 11 estão expostos os resultados desta técnica com a fórmula molecular e as porcentagens de C, H, e N (experimental/teórica) para os complexos sintetizados.

Tabela 11 - Porcentagens teóricas e experimentais de C, H e N para os complexos sintetizados via análise elementar.

Complexo	Fórmula molecular	Experimental / Teórico		
		%C	%H	%N
C1	C <sub>36</sub> H <sub>37</sub> Cu <sub>2</sub> N <sub>5</sub> SO <sub>11</sub> Cl <sub>2</sub> .1MeOH	45,26 / 45,45	3,98 / 4,23	7,33 / 7,16
C2	C <sub>32</sub> H <sub>37</sub> Cu <sub>2</sub> N <sub>5</sub> SO <sub>11</sub> Cl <sub>2</sub> .1H <sub>2</sub> O	42,12 / 41,97	4,13 / 4,29	7,63 / 7,65
C3	C <sub>35</sub> H <sub>39</sub> Cu <sub>2</sub> N <sub>5</sub> SO <sub>12</sub> Cl <sub>2</sub> .1H <sub>2</sub> O	43,15 / 43,35	4,00 / 4,26	7,36 / 7,22
C4	C <sub>35</sub> H <sub>36</sub> Cu <sub>2</sub> F <sub>6</sub> N <sub>5</sub> S <sub>2</sub> O <sub>5</sub> P.3,5H <sub>2</sub> O	41,40 / 41,79	4,13 / 4,31	6,87 / 6,96
C5	C <sub>36</sub> H <sub>38</sub> Cu <sub>2</sub> N <sub>5</sub> S <sub>2</sub> O <sub>9</sub> Cl.2H <sub>2</sub> O	45,94 / 45,64	4,48 / 4,47	7,44 / 7,39
C6	C <sub>35</sub> H <sub>35</sub> Cu <sub>2</sub> N <sub>5</sub> S <sub>2</sub> O <sub>9</sub> BrCl.2H <sub>2</sub> O	41,85 / 41,53	3,90 / 3,88	6,91 / 6,92
C7	C <sub>35</sub> H <sub>36</sub> Cu <sub>2</sub> N <sub>5</sub> SSeO <sub>9</sub> Cl.2H <sub>2</sub> O	42,79 / 42,88	4,11 / 4,11	6,93 / 7,14
C8	C <sub>60</sub> H <sub>55</sub> Cu <sub>2</sub> N <sub>5</sub> SO <sub>5</sub> SeF <sub>3</sub> B.1H <sub>2</sub> O	58,01 / 57,65	4,58 / 4,60	5,53 / 5,60
C9	C <sub>60</sub> H <sub>58</sub> Cu <sub>2</sub> N <sub>5</sub> SO <sub>5</sub> SeB.1,5DCM	56,16 / 56,58	4,66 / 4,71	5,44 / 5,36
C10	C <sub>80</sub> H <sub>86</sub> ClFe <sub>3</sub> N <sub>6</sub> O <sub>14</sub> S <sub>4</sub> .DCM.1H <sub>2</sub> O	54,37 / 54,36	4,99 / 5,07	4,61 / 4,70
C11	C <sub>80</sub> H <sub>86</sub> ClFe <sub>3</sub> N <sub>6</sub> O <sub>14</sub> Se <sub>4</sub> .1DCM	49,63 / 49,65	3,97 / 4,53	4,25 / 4,29

Pode-se observar que os resultados obtidos apresentaram uma boa correlação entre os valores calculados e teóricos, com o erro em torno de  $\pm 0,4$  % conforme a maioria dos periódicos de relevância consideram suficiente para a pureza de compostos. (KUVEKE, *et al.*,

2022) Alguns complexos apresentam solventes como solvente de cristalização sendo observados também no DRX, além do fato de devido à umidade (água) ou moléculas de solvente poderem ser adsorvidas na amostra.

### 5.3.3 Espectroscopia na região do Infravermelho - IV

A espectroscopia na região do IV é geralmente utilizada como uma análise imediata após a síntese dos compostos. Neste trabalho, esta mostrou-se muito útil na caracterização inicial dos complexos, uma vez que a formação dos mesmos pôde ser acompanhada pela existência das bandas presentes em cada ligante, indicando a presença do mesmo no composto isolado, bem como bandas adicionais, referentes ao contraíon ou a adição de novos ligantes, também podem ser observados deslocamentos de número de onda em relação aos ligantes livres.

Sendo assim, todos os complexos foram caracterizados pela espectroscopia na região do IV, e todos os espectros encontram-se no Apêndice nas Figuras 200-208. Na Tabela 12 estão apresentadas as principais bandas e atribuições para os complexos **C1-C9**. (NAKAMOTO, 2009; PAVIA, *et al.*, 2010; SILVERSTEIN; WEBSTER; KIEMLE, 2013)

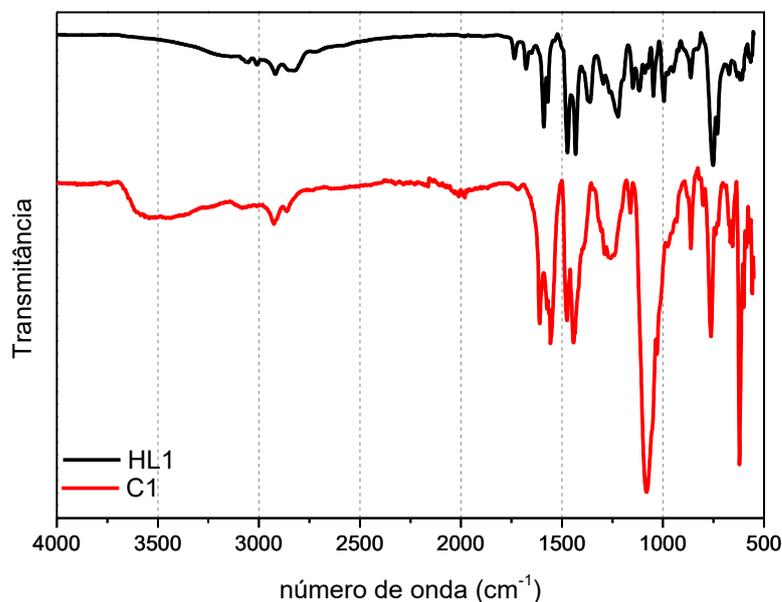
Tabela 12 - Principais bandas IV ( $\text{cm}^{-1}$ ) e atribuições dos espectros na região do infravermelho para os complexos **C1-C9**.

	<b>C1</b>	<b>C2</b>	<b>C3</b>	<b>C4</b>	<b>C5</b>	<b>C6</b>	<b>C7</b>	<b>C8</b>	<b>C9</b>
<b>v(O-H)</b>	-	3524	3495	3457	3450	3489	3450	3434	3429
<b>v(C-H)</b>	3082- 2862	3083- 2857	3125- 2862	3118- 2862	3078- 2865	3074- 2888	3079- 2862	3119 2858	3119- 2859
<b><math>\delta</math>(C=C e C=N)</b>	1610- 1431	1611- 1421	1610- 1419	1609- 1447	1612- 1444	1609- 1447	1610- 1447	1609- 1427	1609- 1426
<b><math>\nu_{\text{as}}(\text{COO}^-)</math></b>	1553	1554	1551	-	-	-	-	-	-
<b><math>\nu_{\text{s}}(\text{COO}^-)</math></b>	1444	1445	1447	-	-	-	-	-	-
<b>v(C-O)</b>	1260	1270	1287	1280	1285	1282	1276	1272	1278
<b>v(S-O)</b>	-	-	-	1167- 1029	1168- 1029	1168- 1020	1167- 1029	1201- 1027	1201- 1029
<b>v(Cl-O)</b>	1079	1073	1070	-	1075	1083	1082	-	-
<b>v(BPh<sub>4</sub>)</b>	-	-	-	-	-	-	-	705	704
<b>v(PF<sub>6</sub>)</b>	-	-	-	832	-	-	-	-	-
<b><math>\delta</math>(C-H)</b>	763	766	770	762	762	763	764	749	742
<b><math>\nu/\delta</math>(C-F)</b>	-	-	-	-	-	-	-	1320/ 647	-
<b><math>\delta</math>(Cl-O)</b>	621	619	622	-	622	622	621	-	-

Os complexos **C1-C3** apresentam comportamentos muito semelhantes entre si, e para favorecer a discussão destes espectros encontra-se a sobreposição do espectro do ligante **HL1** e do seu respectivo complexo **C1**, na Figura 35, onde pode-se observar que os modos vibracionais dos ligantes livres estão presentes no espectro do composto de cobre, evidenciando claros sinais de complexação.

Pode se observar a banda alargada e intensa característica do estiramento do perclorato em torno de  $1070\text{ cm}^{-1}$  para os complexos **C1-C3**. Além disso, a deformação também do ânion perclorato é observado em  $620\text{ cm}^{-1}$ , destes mesmos complexos. Também se observa a presença de duas absorções em  $1553/1444\text{ cm}^{-1}$  para **C1**,  $1554/1445\text{ cm}^{-1}$  para **C2** e  $1551/1447\text{ cm}^{-1}$  para **C3** que são atribuídas às vibrações assimétricas ( $\nu_{as}$ ) e simétricas ( $\nu_s$ ) da ligação C=O da ponte acetato, respectivamente. A diferença entre essas duas vibrações ( $\Delta = \nu_{as}(\text{COO}^-) - \nu_s(\text{COO}^-)$ ) está em torno de  $100\text{ cm}^{-1}$  para os três complexos e é característica do acetato quando coordenado em ponte, segundo a literatura. (DOLAI *et al.*, 2018; NAKAMOTO, 2009)

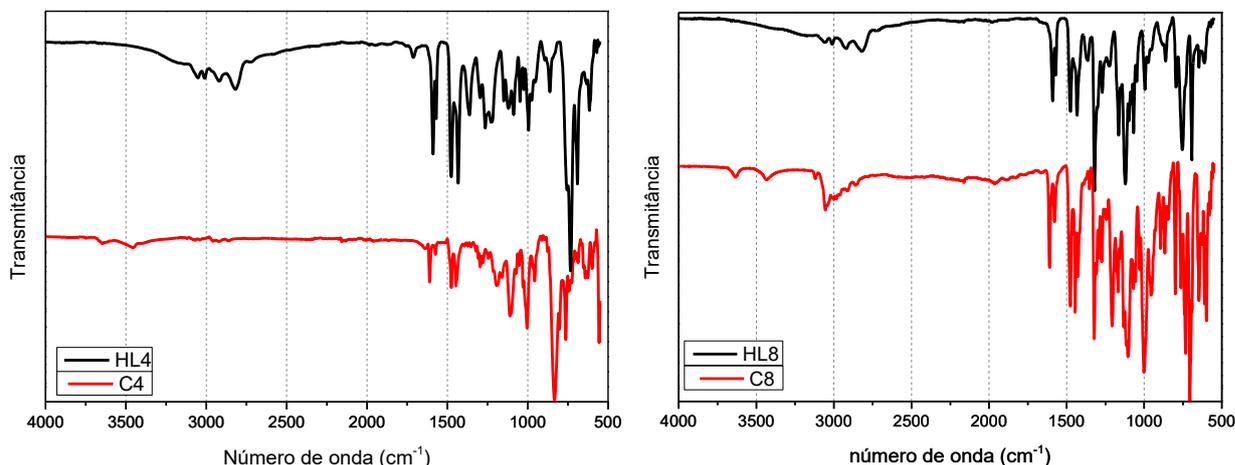
Figura 35 - Espectro na região do IV do ligante **HL1** (em preto), e do complexo **C1** (em vermelho) ambos realizados em ATR.



Na Figura 36 estão presentes os espectros do complexo **C4** e **C8** e seus respectivos ligantes, sendo observada a presença das bandas dos ligantes livres nos espectros dos complexos, com o adicional de uma banda de estiramento intensa e alargada atribuída ao contraíon  $\text{PF}_6^-$  para o **C4** em  $832\text{ cm}^{-1}$ , e uma banda intensa oriunda do  $\text{BPh}_4^-$  para o **C8** e **C9**

em  $705\text{ cm}^{-1}$ . Para os demais complexos **C5-C7** são observadas duas bandas, uma em  $1075\text{ cm}^{-1}$  e outra em  $622\text{ cm}^{-1}$  referentes ao  $\text{ClO}_4^-$ , semelhante aos complexos **C1-C3**.

Figura 36 - Espectro na região do IV dos compostos **HL4** e **C4** (na esquerda), e do **HL8** e **C8** (na direita) ambos realizados em ATR.



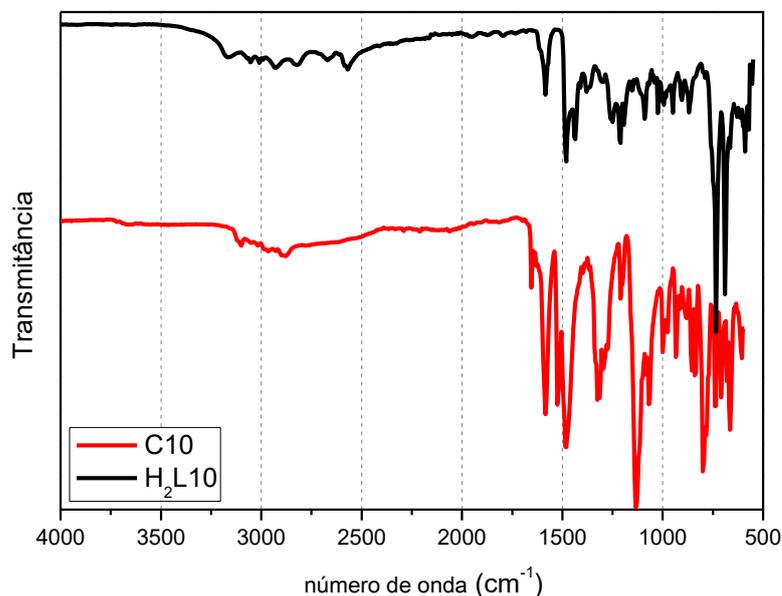
Para estes complexos não são observadas as bandas referentes a ponte acetato, mas sim referentes a ponte sulfato presentes na região de  $1167\text{-}1029\text{ cm}^{-1}$ . Como apresentado na Tabela 12, novamente são observadas as bandas referentes as ligações C-H, C=C, C=N pertencentes aos ligantes, porém não é mais presenciada a banda em torno de  $1360\text{ cm}^{-1}$  dos ligantes atribuída a  $\delta(\text{O-H}_{\text{fenol}})$ , devido a desprotonação do fenol para a coordenação aos centros de cobre.

No que se refere aos complexos de ferro, **C10** e **C11**, ambos os espectros são encontrados no Apêndice nas Figuras 209-210, e as principais bandas estão destacadas e atribuídas na Tabela 13. A sobreposição do ligante **H<sub>2</sub>L10** e do seu respectivo complexo encontram-se na Figura 37, no qual pode-se identificar a presença das bandas referentes ao ligante além de bandas adicionais que evidenciam a complexação.

Tabela 13 - Principais bandas IV ( $\text{cm}^{-1}$ ) e atribuições dos espectros na região do infravermelho para os complexos **C10-C11**.

	<b>C10</b>	<b>C11</b>		<b>C10</b>	<b>C11</b>
$\nu(\text{C-H})$	3057-2833	3055-2851	$\nu(\text{C-O})$	1278	1278
$\delta(\text{C=C e C=N})$	1479	1477	$\nu(\text{Cl-O})$	1089	1087
$\nu_{\text{as}}(\text{COO}^-)$	1539	1539	$\delta(\text{C-H})$	753	734
$\nu_{\text{s}}(\text{COO}^-)$	1438	1439	$\delta(\text{Cl-O})$	622	621

Figura 37 - Espectro na região do IV do ligante **H<sub>2</sub>L10**, em preto, e do complexo **C10**, em vermelho, ambos realizados em ATR.



É possível verificar a presença de duas bandas de absorção em 1539/1436  $\text{cm}^{-1}$  para **C10** e 1539/1438  $\text{cm}^{-1}$  para **C11**, atribuídas às vibrações C=O assimétricas e simétricas dos ligantes acetato, respectivamente. A diferença ( $\Delta = \nu_{\text{as}}(\text{COO}^-) - \nu_{\text{s}}(\text{COO}^-)$ ) de cerca de 100  $\text{cm}^{-1}$  para ambos os complexos é característica do acetato em ponte, como também visto na estrutura de raios X. (NAKAMOTO, 2009)

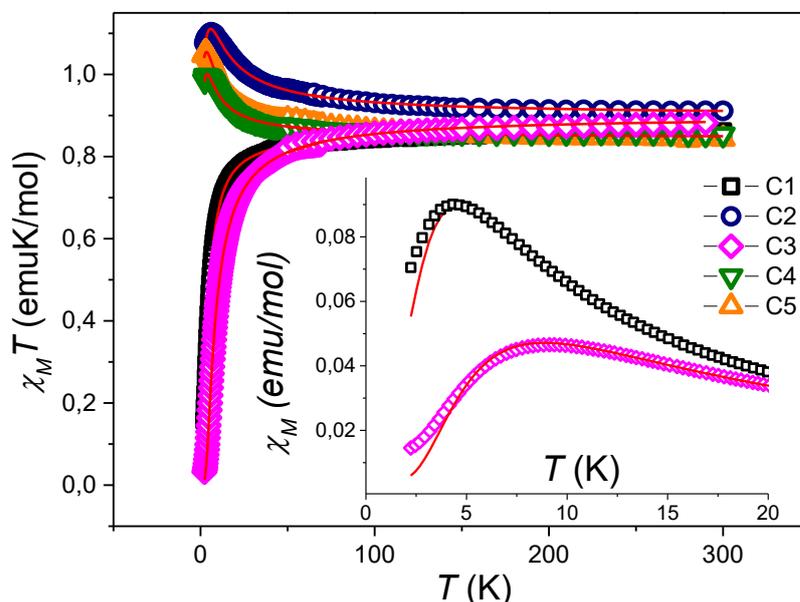
Para ambos os complexos, é evidenciado o surgimento de uma nova intensa banda em 1089  $\text{cm}^{-1}$  atribuída ao estiramento da ligação Cl-O do grupo perclorato presente como um contraíon. Outras bandas de absorção foram observadas, por exemplo, em 1278  $\text{cm}^{-1}$  para ambos os complexos, relacionadas ao  $\nu(\text{C-O})_{\text{fenoxo}}$ , e na região de 3055-2833  $\text{cm}^{-1}$  atribuídas ao vibrações de estiramento  $\nu(\text{C-H}_{\text{ar}}$  e  $\text{C-H}_{\text{alif}}$ ) presentes nos ligantes.

#### 5.3.4 Medidas magnéticas

Os dados magnéticos para os complexos **C1-C5** foram coletados na faixa de temperatura de 300 a 2 K. As curvas de dependência da susceptibilidade magnética ( $\chi_{\text{M}}T$ ) em função da temperatura são apresentadas na Figura 38.

Os valores  $\chi_{\text{M}}T$  de temperatura ambiente das amostras investigadas abrangem a faixa de 0,91-0,85  $\text{emuK/mol}$ , o que está de acordo com a presença de dois íons Cu(II) desacoplados. (BISWAS, A. *et al.*, 2012a)

Figura 38 - Medidas de susceptibilidade magnética ( $\chi_M T$ ) em função da temperatura para os complexos **C1-C5**, em amostra sólida.



Com a diminuição da temperatura, dois comportamentos magnéticos diferentes são evidentes: as amostras **C1** e **C3** apresentam um decréscimo do valor de  $\chi_M T$ , atingindo 0,16 e 0,03 emuK/mol, respectivamente, a 2 K. As amostras **C2**, **C4** e **C5** apresentam um comportamento de aumento de  $\chi_M T$  com a diminuição da temperatura, atingindo o máximo em 6,2, 3,0 e 3,1 K, e depois caindo para atingir 1,08, 0,98 e 1,05 emuK/mol, respectivamente. Estas observações estão de acordo com a presença de uma fraca interação antiferromagnética para os compostos **C1** e **C3**, e uma fraca interação ferromagnética para as amostras **C2**, **C4** e **C5**. Para quantificar essas interações, foram realizados ajustes da dependência da temperatura *versus*  $\chi_M T$  nos gráficos, com um modelo incluindo uma interação magnética intra- ( $H = -2JS_1S_2$ ) e intermolecular isotrópica e a presença de um  $S = 1/2$  referente a impureza paramagnética, juntamente com o efeito Zeeman. Os parâmetros de melhor ajuste são relatados na Tabela 14.

Tabela 14 - Parâmetros extraídos do ajuste dos espectros  $\chi_M T$  dos compostos **C1-C5**.

	$g$	$J$ (cm <sup>-1</sup> )	$zJ$ (cm <sup>-1</sup> )	$S=1/2$	Cu <sup>II</sup> -Cu	Cu-O-Cu	Cu(2)-O(10)
<b>C1</b>	2,21(1)	-2,77(1)	-0,04(1)	0,10(1)	3,5831	117,59	1,9147(14)
<b>C2</b>	2,24(4)	5,72(5)	-0,07(1)	0,07(1)	3,7021	119,81	1,9077(14)
<b>C3</b>	2,20(1)	-5,01(1)	-0,39(1)	0,02(1)	3,5382	116,63	1,9202(13)
<b>C4</b>	2,16(1)	2,87(1)	-0,07(1)	0,06(1)	3,7243	119,70	1,9170(15)
<b>C5</b>	2,17(1)	3,74(2)	-0,032(1)	0,08(1)	3,7184	122,67	1,9315(12)

Os complexos apresentam uma dependência quase que linear entre o valor da constante magnética  $J$  dos compostos em relação ao valor do ângulo de ligação Cu-O-Cu. A constante de interação magnética é moderadamente antiferromagnética para ângulos menores, enquanto torna-se positiva, indicando acoplamento ferromagnético, conforme o hamiltoniano utilizado neste trabalho, para ângulos maiores. Esses valores apresentam uma evolução inversa com o aumento do ângulo de ligação Cu-O-Cu em relação aos previamente relatados para complexos dinucleares de cobre(II), onde ângulos menores favorecem interações ferromagnéticas. (OSÓRIO *et al.*, 2012; WENG *et al.*, 2006)

No entanto sabe-se que não são apenas o ângulo da ligação Cu-O-Cu e nem a distância entre os centros metálicos que ditam a magnitude da constante magnética. Outros fatores como a distorção da geometria em torno do centro de cobre, comprimento da ligação e sobreposição dos orbitais ao longo da ligação cobre-oxigênio do fenolato foram postulados como influenciadores no valor de  $J$ . (SAIMIYA *et al.*, 2002; STYLIANOU *et al.*, 2008)

Sendo assim, se torna difícil descobrir com clareza a razão com que os complexos deste trabalho apresentam valores atípicos de  $J$ , para melhor interpretar os dados da magnetoquímica serão realizados futuramente cálculos computacionais a fim de melhor compreender a interação entre os centros metálicos.

### 5.3.5 Espectroscopia eletrônica na região do ultravioleta e visível - UV-Vis

Na espectroscopia na região do UV-Vis, a origem dos processos é avaliada pelo valor do coeficiente de absorção, este é calculado pela equação de Lambert-Beer, dada por:  $A = \epsilon \times b \times C$ , onde  $A$  é absorvância obtida,  $b$  o caminho óptico da cubeta e  $C$  a concentração da solução em estudo. As bandas de transição  $d-d$  são caracterizadas por valores baixos de  $\epsilon$  devido ao fato de serem proibidas por Laporte. No entanto, outras bandas importantes para a caracterização de complexos metálicos, como por exemplo as bandas de transferência de carga, seja metal  $\rightarrow$  ligante (TCML) ou ligante  $\rightarrow$  metal (TCLM), ambas são permitidas, o que lhes confere a característica de valores elevados de  $\epsilon$ . Sendo assim, os espectros eletrônicos nos dizem muito sobre os compostos de coordenação. (OBERHAUSEN *et al.*, 1989; ATKINS; OVERTON, 2010)

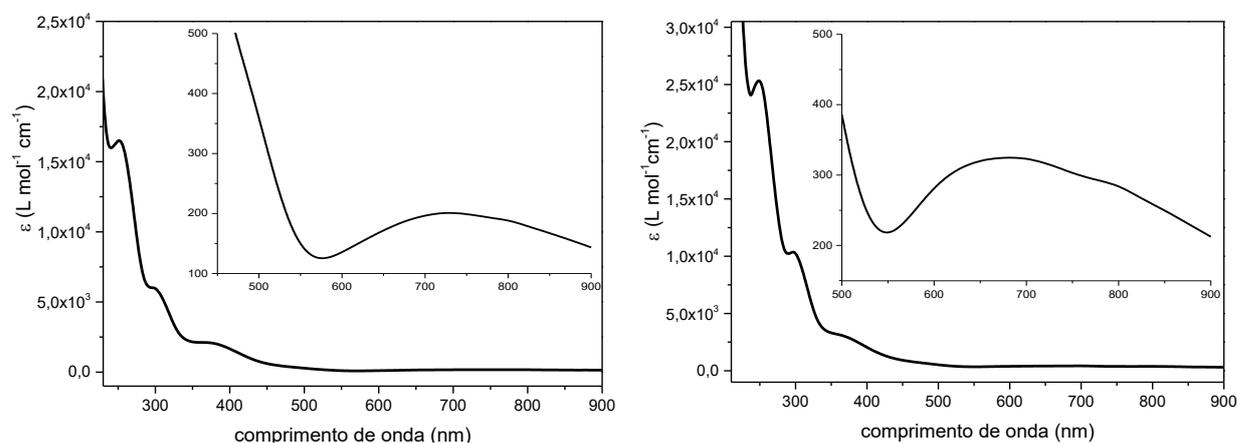
No caso do cobre(II) livre possui configuração eletrônica  $d^9$ , ou seja, possui 9 elétrons distribuídos nos cinco orbitais  $d$  degenerados, o que lhe confere o caráter paramagnético, pois possui um elétron desemparelhado obrigatoriamente. Estes orbitais sofrem grande influência da natureza do ligante e da geometria, fazendo com que ocorra o

desdobramento destes orbitais possibilitando a ocorrência de transições eletrônicas *d-d*. (HOLM; KENNEPOHL; SOLOMON, 1996).

Compostos pentacoordenados de cobre(II) usualmente possuem geometrias piramidal de base quadrada (PBQ) ou bipirâmide trigonal (BPT), sendo que cada espectro eletrônico destas geometrias possui características bem distintas, devido à variação na simetria da molécula, que passa de um grupo de ponto  $C_{4v}$  para complexos PBQ para  $D_{3h}$  em compostos BPT. Os complexos PBQ possuem uma banda em alta energia e um ombro na região de menor energia, enquanto BPT possuem uma banda na região de baixa energia e um ombro na de alta. Por isso as propriedades eletrônicas dos complexos de cobre são extremamente sensíveis ao ambiente de coordenação a que estão expostos. (HEGG *et al.*, 1999; REY *et al.*, 2012)

Os espectros eletrônicos na região do UV-Vis dos complexos **C1-C9** foram realizados em metanol e no estado sólido (Figura 39 e 40), e os valores de comprimento de onda máximo  $\lambda_{\text{máx}}$  (nm) e coeficiente de absorção ( $\epsilon$  ( $\text{mol L}^{-1} \text{cm}^{-1}$ )) estão encontrados na Tabela 15.

Figura 39 - Espectro na região do UV-Vis em metanol do complexo **C1** (esquerda) e **C2** (direita).



Os espectros referentes aos complexos **C1-C3** apresentam uma banda de baixa energia e baixa intensidade em 740 nm para **C1** e 680 nm para **C2** e **C3**, esta banda é característica de transições do tipo *d-d*. A outra banda mais intensa e de maior energia em 370 nm para **C1**, 360 nm para **C2** e 350 nm para **C3**, pode ser atribuída a transferência de carga ligante-metal referente as transições do fenolato e acetato para os centros de cobre(II). Duas outras bandas de maior energia são observadas em 300 nm / 256 nm para **C1**, 290 nm / 248 nm para **C2** e 295 nm / 235 nm para **C3**, correspondendo a transições eletrônicas intra-

ligantes do tipo  $n \rightarrow \pi^*$  e  $\pi \rightarrow \pi^*$ . Estes valores e suas atribuições estão em concordância com outros complexos de cobre(II) similares descritos na literatura. (DAS *et al.*, 2019; HOMRICH *et al.*, 2021; SANYAL *et al.*, 2017)

Figura 40 - Espectro na região do UV-Vis do **C3** (esquerda), em metanol, e espectro de reflectância difusa em KBr para os complexos **C1-C3** (direita).

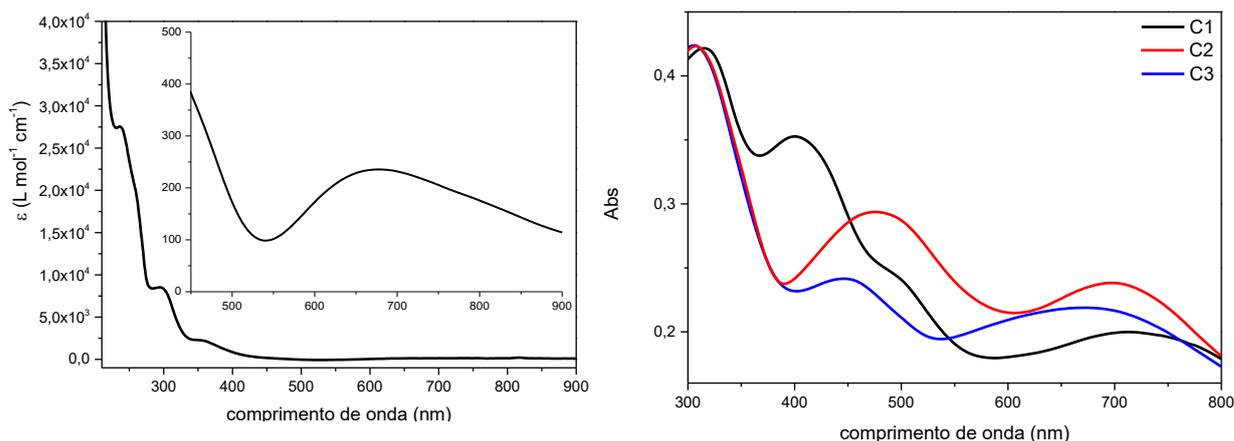


Tabela 15 - Dados dos espectros eletrônicos na região de UV-Vis dos complexos **C1-C9**.

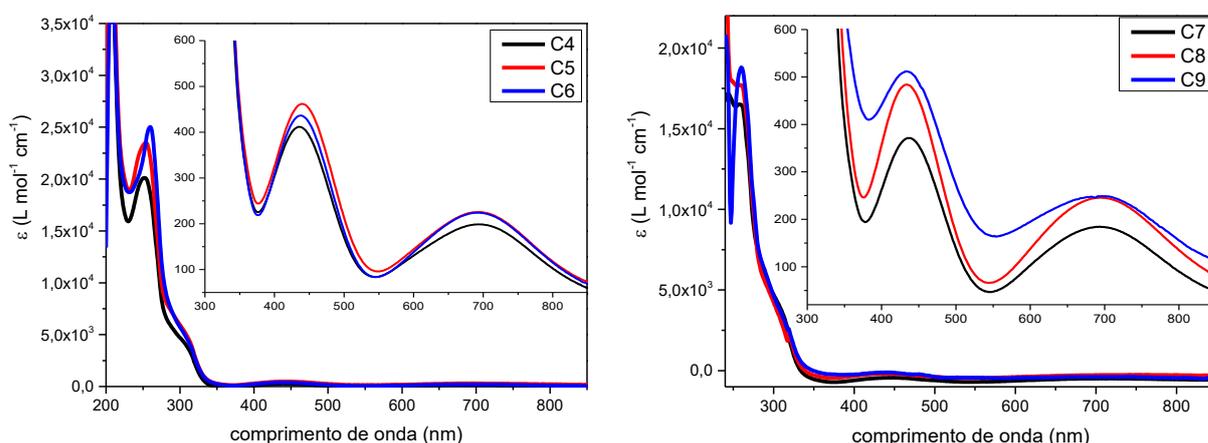
	Metanol – $\lambda_{\text{máx}}$ (nm) / ( $\epsilon/\text{mol L}^{-1} \text{cm}^{-1}$ )	Sólido - $\lambda_{\text{máx}}$ (nm)
<b>C1</b>	740 / 198; 370 / $1,7 \times 10^3$ ; 300 / $6,6 \times 10^3$ ; 256 / $16,7 \times 10^3$	714; 493; 400
<b>C2</b>	680 / 242; 360 / $2,2 \times 10^3$ ; 290 / $9,1 \times 10^3$ ; 248 / $19,1 \times 10^3$	700; 480
<b>C3</b>	680 / 236; 350 / $1,9 \times 10^3$ ; 295 / $6,9 \times 10^3$ ; 235 / $26,5 \times 10^3$	675; 445
<b>C4</b>	694 / 206; 434 / 422; 300(ombro); 252 / $22,2 \times 10^3$	677; 444
<b>C5</b>	694 / 225; 440 / 460; 300(ombro); 254 / $24,8 \times 10^3$	680; 448
<b>C6</b>	694 / 228; 438 / 442; 300(ombro); 260 / $25,5 \times 10^3$	679; 446
<b>C7</b>	693 / 174; 439 / 364; 300(ombro); 257 / $14,7 \times 10^3$	643; 435
<b>C8<sup>a</sup></b>	693 / 244; 434 / 484; 300(ombro); 257 / $18,1 \times 10^3$	665; 438
<b>C9<sup>a</sup></b>	693 / 243; 433 / 502; 300(ombro); 260 / $16,9 \times 10^3$	667; 442

<sup>a</sup>condição de análise MeOH:DMSO (90 : 10 % v:v)

Já os espectros referentes aos complexos **C4-C9**, também realizados em metanol (Figura 41), observa-se que todos os seis compostos possuem um comportamento muito similar entre eles, o que é esperado quando se observa a semelhança no ambiente de coordenação dos mesmos. Nota-se a presença de duas bandas, uma de maior intensidade na região de energia mais alta (menor comprimento de onda) em torno de 440 nm e outra banda menos intensa numa região de menor energia (maior comprimento de onda) em torno de 693 nm.

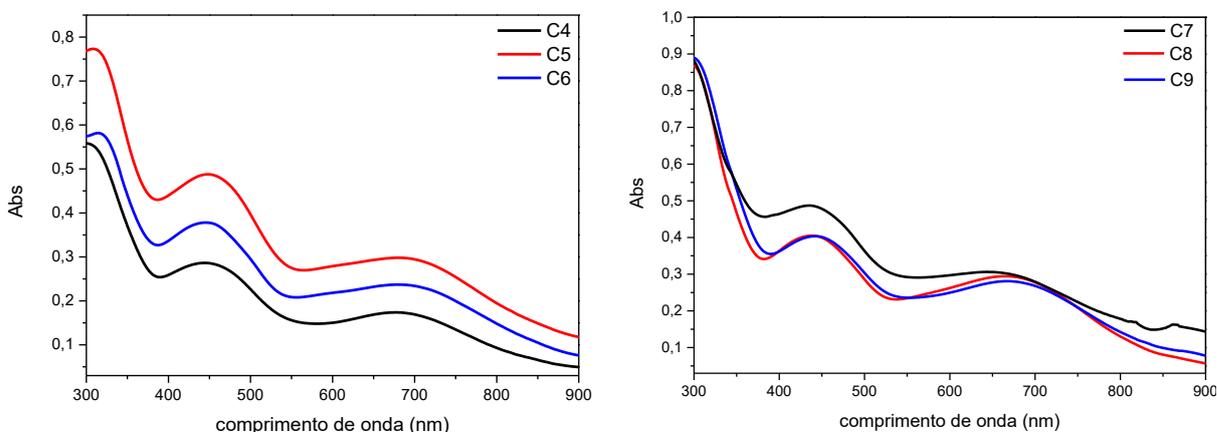
Este comportamento, como mencionado anteriormente, é típico de compostos de geometria piramidal de base quadrada, e corrobora com os dados obtidos pela difração de raios X, com valor de  $\tau_5$  próximo a zero. Ambas as bandas são atribuídas a transições do tipo  $d-d$ . Já as transferências de carga do tipo TCLM referente a transição dos ligantes fenolato e sulfato aos íons de cobre(II) podem ser observadas contribuindo para a maior intensidade da banda em 440 além do ombro em torno de 300 nm ( $\sim \epsilon = 5 \times 10^3 \text{ mol L}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ ). As bandas na região de 260 nm são atribuídas a transições intraligantes do tipo  $n \rightarrow \pi^*$  e  $\pi \rightarrow \pi^*$ . (CANABARRO *et al.*, 2016; DE OLIVEIRA *et al.*, 2023; OSÓRIO *et al.*, 2015; RAMADAN *et al.*, 2020; SANYAL *et al.*, 2017)

Figura 41 - Espectro na região do UV-Vis dos complexos **C4-C6** (esquerda) e **C7-C9** (direita) em metanol.



Os espectros no estado sólido (Figura 42) mostram que o mesmo perfil das bandas em solução é mantido no estado sólido, indicando a manutenção da esfera de coordenação dos complexos. Não sendo percebido deslocamento energético das bandas de acordo com a mudança eletrônica devido a troca dos substituintes dos ligantes. (MURALI; SATHYA; SELVAKUMARAN, 2021; SELVAKUMARAN; MURALI, 2022)

Figura 42 - Espectro de reflectância difusa em KBr para os complexos C4-C6 (esquerda) e C7-C9 (direita).



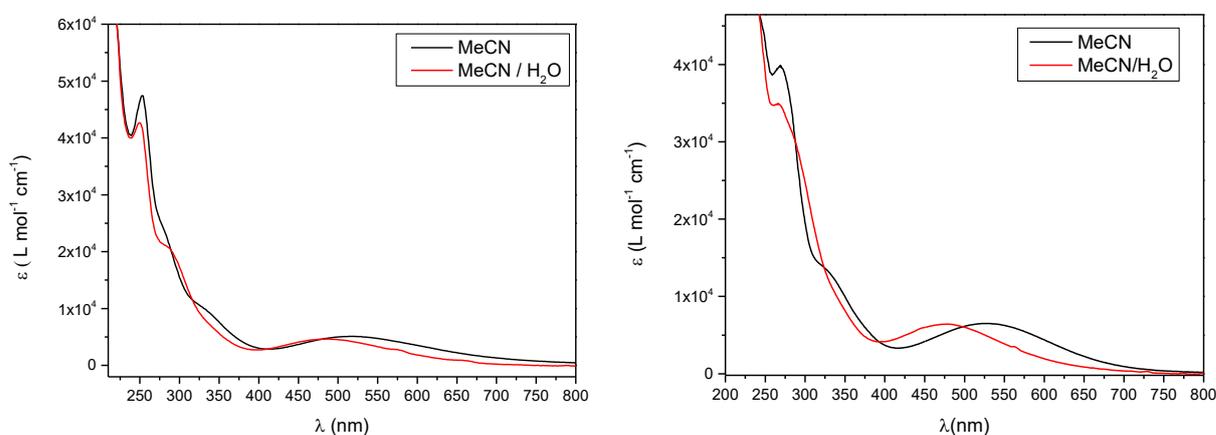
No que se refere aos espectros eletrônicos dos complexos de ferro(III) (C10 e C11), registrados em MeCN, MeCN:H<sub>2</sub>O (50:50 % v:v) e no estado sólido (Figura 43). Os dados espectroscópicos são resumidos na Tabela 16.

Tabela 16 - Dados dos espectros eletrônicos na região de UV-Vis dos complexos C10-C11.

Complexo	Condições	$\lambda_{\max}(\text{nm}) / (\epsilon/\text{mol L}^{-1} \text{ cm}^{-1})$
C10	MeCN	518 ( $5,0 \times 10^3$ ); 332 ( $9,7 \times 10^3$ ); 280 ( $23,3 \times 10^3$ ); 253 ( $47,0 \times 10^3$ )
	MeCN / H <sub>2</sub> O <sup>a</sup>	480 ( $4,9 \times 10^3$ ); 285 ( $19,4 \times 10^3$ ); 250 ( $37,8 \times 10^3$ )
	Sólido	535
C11	MeCN	530 ( $6,3 \times 10^3$ ); 320 ( $13,4 \times 10^3$ ); 268 ( $38,6 \times 10^3$ )
	MeCN / H <sub>2</sub> O <sup>a</sup>	475 ( $5,8 \times 10^3$ ); 266 ( $35,5 \times 10^3$ )
	Sólido	524

<sup>a</sup>50:50 % v : v

Figura 43 - Espectro na região do UV-Vis dos complexos C10 (esquerda) e C11 (direita) em MeCN (linha preta) e MeCN:H<sub>2</sub>O 50:50 % v:v (linha vermelha).

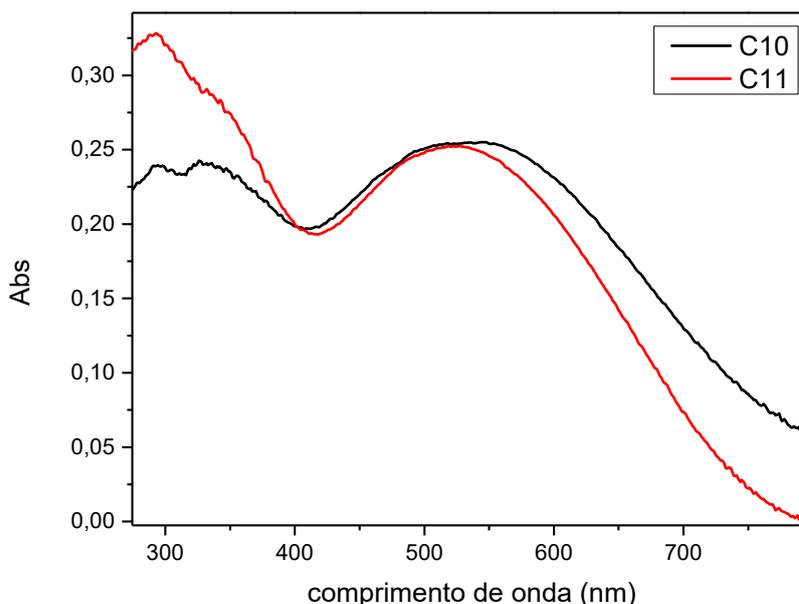


Em MeCN, ambos os complexos apresentaram uma banda centrada em 518 nm para **C10** e 530 nm para **C11**, atribuída a uma transferência de carga de ligante para metal (TCLM) referente aos orbitais  $p\pi$  do fenolato para o orbital  $d\pi^*$  de Fe(III). A banda seguinte é encontrada em torno de 320 nm atribuída a outra TCLM, envolvendo o orbital  $p\pi$  do fenolato para o orbital  $d\sigma^*$  do Fe(III), em concordância com outros complexos de ferro(III) contendo ligantes fenólicos. (CAMARGO *et al.*, 2018; DAS *et al.*, 2022; HEYING *et al.*, 2019; SILVA *et al.*, 2017) Ambos os complexos exibiram outras bandas na região de 250-280 nm, atribuídas a transições intraligantes de anéis aromáticos, piridinas e fenóis.

Em meio aquoso (MeCN:H<sub>2</sub>O; 50:50 % v:v), a banda TCLM característica nos espectros mostrou um deslocamento hipsocrômico da banda centrada em 530 nm em MeCN para 475 nm em meio misto para **C11**, e os valores correspondentes para **C10** foram 518 nm e 480 nm. Isso indica uma dependência do solvente utilizado, como esperado, com um deslocamento de  $\lambda_{\max}$  de acordo com a polaridade do solvente. (CAMARGO *et al.*, 2018; PEREIRA *et al.*, 2019; SILVA *et al.*, 2017)

No estado sólido, Figura 44, uma grande e larga banda encontra-se presente com máximos de absorção em torno de 520 - 540 nm foram observados para ambos os complexos. Estes são semelhantes aos resultados obtidos em solução, sugerindo que a coordenação dos ligantes em torno dos centros metálicos é mantida em ambos os meios.

Figura 44 - Espectro de reflectância difusa em KBr para os complexos **C10** e **C11**.



### 5.3.6 Titulação espectrofotométrica

Monitorou-se as modificações do espectro na região do UV-Vis dos complexos **C1-C7** em MeOH:H<sub>2</sub>O (50:50 % v:v) com a mudança gradual do pH do meio de 2,5 a 9,5, o gráfico resultante de absorvância em função do pH são mostrados na Figura 45, e os valores de p*K*<sub>a</sub> encontram-se resumidos na Tabela 17. O comportamento dos complexos **C8** e **C9** não foi estudado devido a baixa solubilidade que o contraíon BPh<sub>4</sub><sup>-</sup> confere a estes complexos em meio aquoso.

Para os complexos **C1-C3**, em meio ácido o espectro apresenta uma banda intensa em 485 nm para **C1**, 488 nm para **C2** e 475 nm para **C3**. Durante a titulação, com o aumento do pH, um ponto isobéstico aparece, com o surgimento de uma nova banda em 383 nm para **C1**, 400 nm para **C2** e 495 nm para **C3**. Através da inflexão da relação da absorvância em função do pH é possível obter o valor de p*K*<sub>a</sub> para os três complexos, exibindo valor de 5,82 para **C1**, 5,58 para **C2** e 5,42 para **C3**.

Tabela 17 - Valores de p*K*<sub>a</sub> para os complexos **C1-C7** em MeOH:H<sub>2</sub>O (50:50 % v:v).

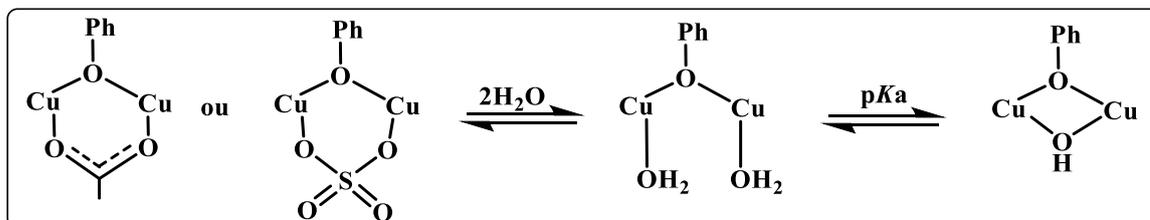
	p <i>K</i> <sub>a</sub>		p <i>K</i> <sub>a</sub>
<b>C1</b>	5,82 ± 0,02	<b>C4</b>	5,19 ± 0,05
<b>C2</b>	5,58 ± 0,01	<b>C5</b>	5,45 ± 0,01
<b>C3</b>	5,42 ± 0,01	<b>C6</b>	5,50 ± 0,01
		<b>C7</b>	5,44 ± 0,01

Os complexos **C4-C7** apresentaram o mesmo perfil de mudança ao longo do acréscimo da alcalinidade do meio. Em pH ácido os complexos apresentam uma banda intensa em torno de 490 nm e uma menos intensa em 650 nm, com o aumento de pH estas duas bandas diminuem de intensidade, apresentando um ponto isobéstico com o aparecimento de uma nova banda em 400 nm. Com a inflexão da banda em 490 nm obtiveram-se os p*K*<sub>a</sub> de 5,19 (**C4**); 5,45 (**C5**); 5,50 (**C6**) e 5,44 (**C7**).

É sabido na literatura que em sistemas binucleares de cobre(II) contendo ligantes do tipo ponte como a  $\mu$ -acetato e  $\mu$ -sulfato, podem sofrer hidrólise em meio aquoso e serem substituídas por moléculas de água, sendo possível estudar o valor de p*K*<sub>a</sub> destas moléculas de água. Estes valores podem ser atribuídos a dissociação da ponte acetato/sulfato com a concomitante substituição desta por moléculas de água e a desprotonação desta formando possivelmente uma ponte hidroxio entre os metais, conforme demonstrado no Esquema 31, onde os valores e o comportamento de **C1-C7** estão de acordo com outros complexos

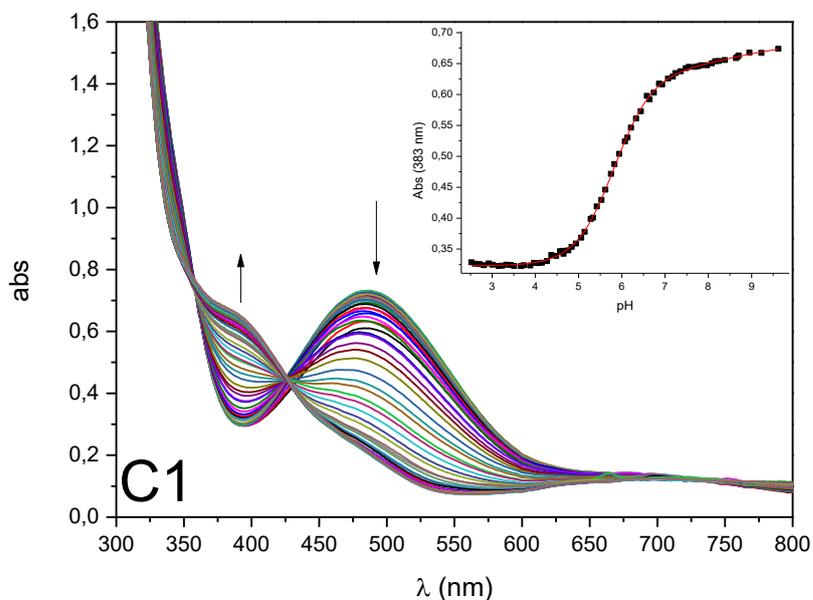
binucleares de cobre na literatura. (DA SILVA, M. *et al.*, 2021; HOMRICH *et al.*, 2021; NEVES *et al.*, 2002; OSÓRIO *et al.*, 2012; PERALTA *et al.*, 2010a; REY *et al.*, 2009; ROSSI *et al.*, 2005)

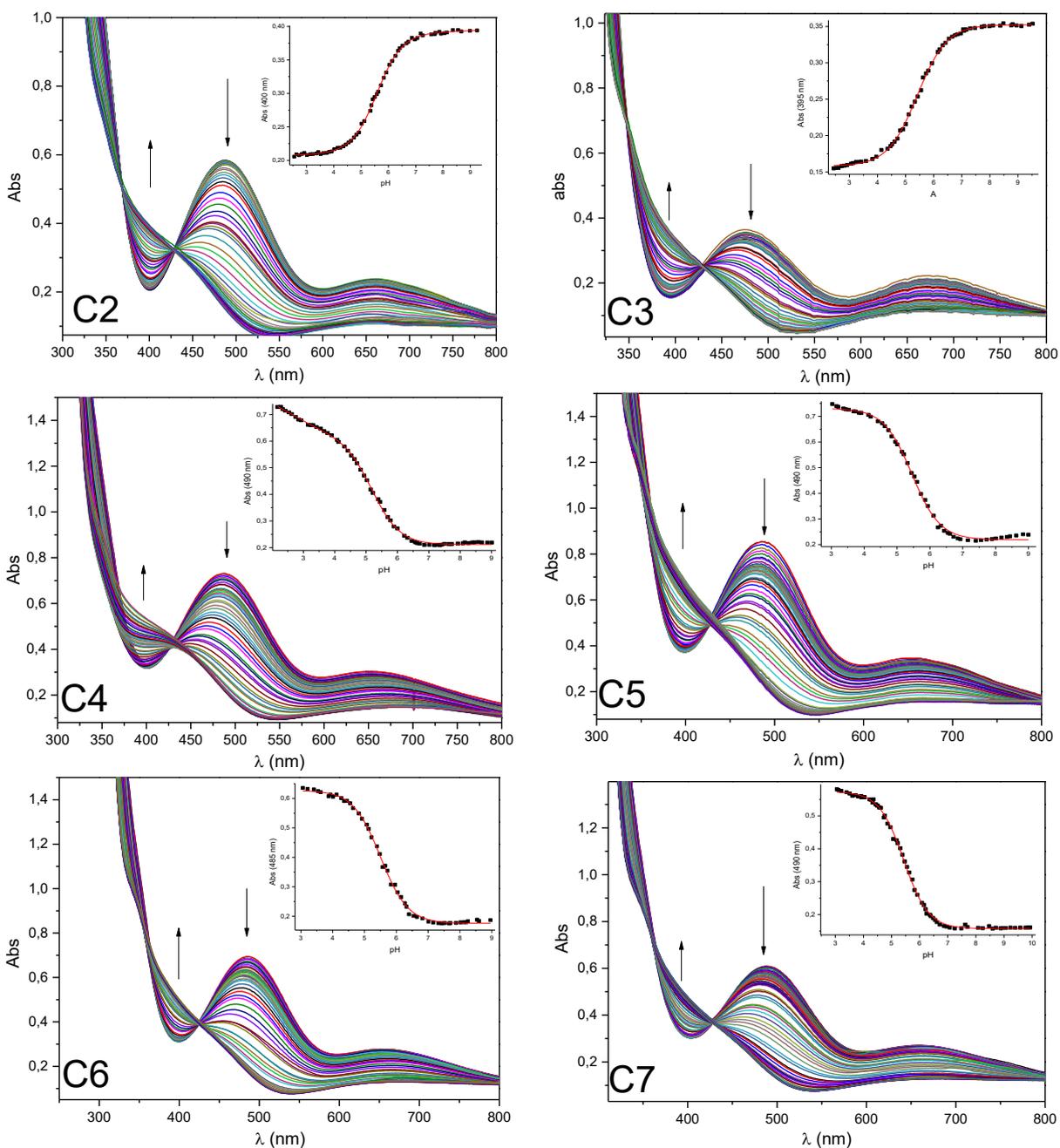
Esquema 31 - Proposta de equilíbrio para os sistemas binucleares C1-C7 em meio aquoso.



Os diferentes valores observados de  $\text{p}K_a$  obtidos entre os complexos indicam que os centros de Cu(II) possuem diferente acidez de Lewis, o que pode ser atribuído as diferentes porções calcogenadas dos ligantes, modificando a densidade eletrônica em torno dos centros de cobre. O complexo C4 apresenta o menor valor de  $\text{p}K_a$ , sendo assim a maior acidez. Por outro lado, o complexo C1 apresenta um maior valor de  $\text{p}K_a$ , o que é consistente com a ligação mais curta Cu-S, havendo uma maior doação eletrônica ao centro metálico.

Figura 45 - Titulação espectrofotométrica dos complexos C1-C7.





### 5.3.7 Espectroscopia de ressonância paramagnética eletrônica - RPE

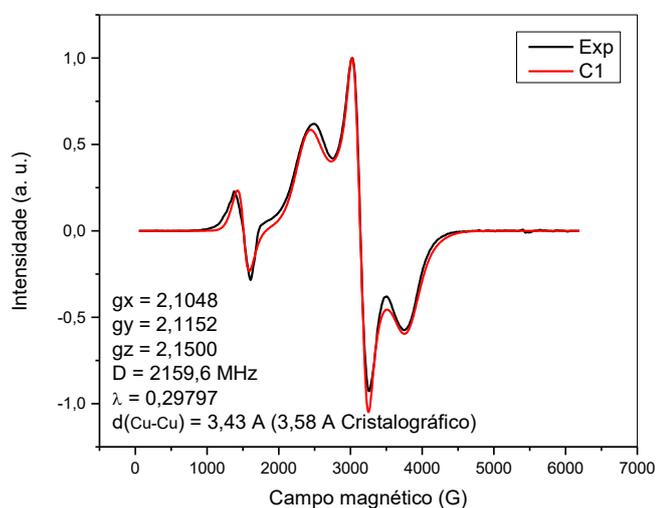
Os espectros de RPE dos complexos C1-C9 foram obtidos em solução de metanol congelada. O espectro do composto C1 encontra-se na Figura 46, enquanto os demais encontram-se no Apêndice Figura 211, onde em vermelho se tem o espectro experimental e em preto o simulado, os resultados estão resumidos na Tabela 18.

Tabela 18 - Dados obtidos através da simulação dos espectros de RPE dos complexos de cobre(II) em metanol, **C1-C5** a 77 K, e **C6-C9** a 90 K.

Complexo	$g_x$	$g_y$	$g_z$	D (MHz)	$\lambda$	Cu...Cu <sup>a</sup>	Cu...Cu <sup>b</sup>
<b>C1</b>	2,1048	2,1152	2,1500	2159,6	0,29797	3,43	3,5831
<b>C2</b>	2,0917	2,1283	2,1429	2200,8	0,33281	3,38	3,7021
<b>C3</b>	2,0895	2,1115	2,1630	2236,1	0,29441	3,39	3,5382
<b>C4</b>	2,0871	2,1059	2,2021	1389,9	0,3333	3,97	3,7243
<b>C5</b>	2,0862	2,1011	2,2080	1380,5	0,3333	3,98	3,7184
<b>C6</b>	2,1098	2,1098	2,1334	1589,1	0,3333	3,62	3,712
<b>C7</b>	2,1092	2,1092	2,1326	1594,5	0,3333	3,62	3,698
<b>C8</b>	2,1038	2,1038	2,1226	1527,6	0,3333	3,66	3,744
<b>C9</b>	2,0969	2,0969	2,1170	1412,4	0,18757	3,87	-

<sup>a</sup>valores calculados através do RPE, <sup>b</sup>valores cristalográficos.

Figura 46 - Espectro de RPE para o complexo **C1**, em metanol congelado (77 K).



Os espectros representam sistemas com interações magnéticas elétron-elétron dipolares, mostrando a característica Zero-Field Splitting (ZFS) em 2450 G e 3750 G e a transição de meio-campo  $\Delta m_s = \pm 2$  (~1500 G), indicando claramente a formação de um sistema de spin magnético tripleto ( $S = 1$ ). Esse comportamento representa a assinatura desses compostos de cobre, evidenciando a manutenção da estrutura dinuclear em solução, o que é

confirmado pela simulação espectral. (GARBELINI *et al.*, 2011; PERALTA *et al.*, 2006; SCARPELLINI *et al.*, 2003)

O acoplamento magnético elétron-elétron é formalmente descrito por um termo quadripolar eletrônico no hamiltoniano de spin. Este termo é caracterizado por um D-tensor (tensor ZFS), cuja origem, neste caso, é a interação dipolo-dipolo entre os elétrons desemparelhados. A magnitude do componente z do tensor D é proporcional à distância média entre os dois elétrons desemparelhados e, conseqüentemente, entre os dois centros de cobre no presente cenário.

As distâncias Cu-Cu medidas por RPE são apresentadas na Tabela 18, bem como os parâmetros hamiltonianos de spin relevantes e as distâncias cristalográficas Cu-Cu para comparação. As diferenças entre as distâncias cristalográficas Cu-Cu experimentais e RPE refletem principalmente a perda de deformações cristalinas coerentes uma vez que a análise foi realizada em uma solução congelada.

O valor do fator g caracteriza o ambiente de coordenação no qual o centro paramagnético está inserido, similarmente ao deslocamento químico de RMN. Um centro paramagnético pode apresentar diferentes valores de g dependendo dos ligantes envolvidos bem como da geometria de coordenação em torno deste centro. (ROESSLER; SALVADORI, 2018)

A ocorrência de  $g_x \neq g_y \neq g_z$  e  $\lambda \sim 1/3$  (parâmetro de rombicidade ZFS) em todos os complexos reflete as suas pronunciadas rombicidades magnéticas. Uma inspeção minuciosa das estruturas cristalinas revela que o eixo Jahn-Teller para os dois centros de Cu em cada complexo são quase perpendiculares. Esta disposição transversal leva à observada rombicidade magnética de ambos os tensores g e D.

O fato de  $2 < g_{\perp} < g_{\parallel}$  indica que o orbital SOMO é o  $d_{x^2-y^2}$ , como sugerido no DRX, e evidenciado em outros complexos de cobre(II). (OSÓRIO *et al.*, 2012; PACHECO *et al.*, 2013; SANTANA *et al.*, 2020) Além disso, percebe-se que os valores de  $g_{\parallel}$  são consideravelmente maiores para os complexos **C4-C5**, que contêm ponte  $\mu$ -sulfato, do que os complexos **C1-C3**, que contêm ponte  $\mu$ -acetato, evidenciando que a mudança dos ligantes interfere nos valores de g. (PINTO *et al.*, 2010)

### 5.3.8 Condutivimetria

As medidas de condutividade molar foram realizadas em MeOH para os complexos **C1-C9** e em MeCN para os complexos **C10** e **C11** ambos os solventes de grau espectroscópico com os compostos na concentração de  $1,0 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$ , a 25 °C. Os valores obtidos de condutividade molar bem como a sua atribuição dos tipos de eletrólitos para todos os complexos estão expressos na Tabela 19, esta atribuição foi realizada de acordo com a literatura. (GEARY, 1971)

Tabela 19 - Medidas de condutivimetria os complexos **C1-C11**.

Complexo	Condutividade molar ( $\Omega^{-1} \text{ mol}^{-1} \text{ cm}^2$ )	Tipo de eletrólito
<b>C1</b>	136,8	1:1
<b>C2</b>	123,0	1:1
<b>C3</b>	130,3	1:1
<b>C4</b>	75,3	1:1
<b>C5</b>	89,5	1:1
<b>C6</b>	82,4	1:1
<b>C7</b>	88,9	1:1
<b>C8<sup>a</sup></b>	52,2	1:1
<b>C9<sup>a</sup></b>	42,0	1:1
<b>C10</b>	128,0	1:1
<b>C11</b>	114,0	1:1

<sup>a</sup>MeOH:DMSO (90:10 % v:v)

De acordo com (GEARY, 1971), para o solvente metanol eletrólitos do tipo 1:1 apresentam condutividade na faixa de  $80\text{-}115 \Omega^{-1} \text{ mol}^{-1} \text{ cm}^2$ , e eletrólitos do tipo 2:1 condutividade na faixa de  $160\text{-}220 \Omega^{-1} \text{ mol}^{-1} \text{ cm}^2$ . Ao observar os valores descritos para os compostos na Tabela 19, percebe-se que os complexos **C1-C3** possuem valores de condutividade levemente maiores que os demais complexos de cobre exibidos na tabela além de se encontrarem entre as faixas de eletrólitos 1:1 e 2:1.

Como explicação para esta discrepância, percebe-se que os três compostos possuem um perclorato de contraíon além de um segundo perclorato semicoordenado a um dos centros de cobre(II), conferindo carga catiônica +1 aos compostos, conforme observado no DRX. Quando em solução há a possibilidade de haver um equilíbrio de espécies, as quais o perclorato encontra-se coordenado ou não ao centro de cobre, o que causa a diferença do valor de condutividade ao comparar com os demais complexos que possuem a carga +1 e apenas um contraíon.

### 5.3.9 Espectrometria de Massas

A espectrometria de massas com injeção direta foi realizada para todos os complexos, sendo em MeOH para os complexos **C1-C9**, (Apêndice nas Figuras 191-199) e em MeCN para os complexos **C10** e **C11**.

O pico base de cada espectro foram devidamente identificados e estão dispostos e atribuídos na Tabela 20. Na qual pode ser observada a relação entre os valores experimentais e calculados.

Tabela 20 - Principais fragmentos encontrados para os complexos **C1-C11**.

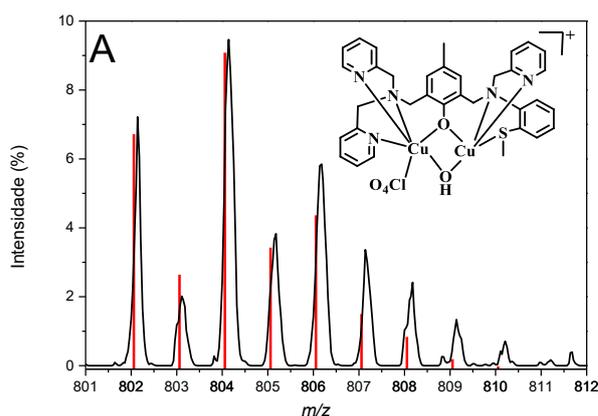
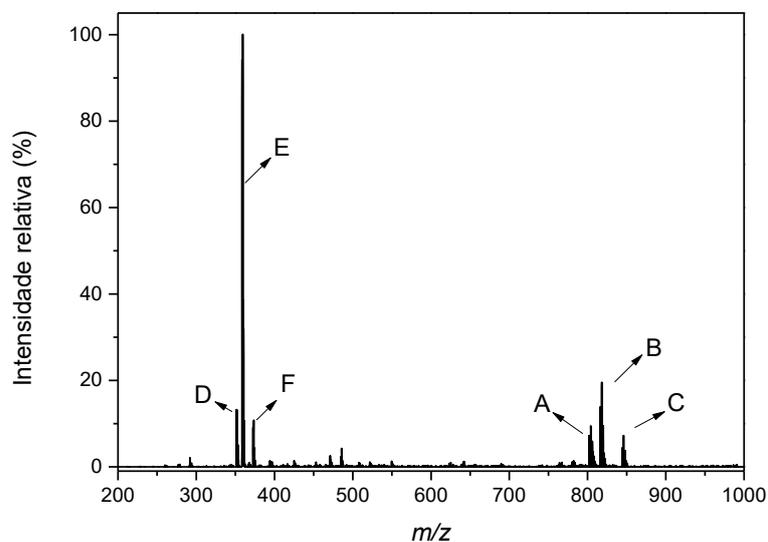
Complexo	Fragmento	Valor experimental	Valor calculado
<b>C1</b>	$[(L1)(Cu_2)(MeO)]^{2+}$	359,50	359,56
<b>C2</b>	$[(L2)(Cu_2)(MeO)]^{2+}$	335,51	335,56
<b>C3</b>	$[(L3)(Cu_2)(MeO)]^{2+}$	346,52	346,55
<b>C4</b>	$[(L4)(Cu_2)(SO_4)]^+$	798,14	798,07
<b>C5</b>	$[(L5)(Cu_2)(SO_4)]^+$	812,15	812,09
<b>C6</b>	$[(L6)(Cu_2)(SO_4)]^+$	876,05	875,98
<b>C7</b>	$[(L7)(Cu_2)(SO_4)]^+$	844,09	844,02
<b>C8</b>	$[(L8)(Cu_2)(SO_4)]^+$	912,01	912,01
<b>C9</b>	$[(L9)(Cu_2)(SO_4)]^+$	858,06	858,04
<b>C10</b>	$[(L10)_2(Fe_3)(OH)_2(OAc)_2]^+$	1586,3499	1586,3337
<b>C11</b>	$[(L11)_2(Fe_3)(OH)_2(OAc)_2]^+$	1778,1319	1778,1115

Para os complexos **C1-C3**, o pico base (100 %) mostra uma separação de 0,5 unidade entre os sinais, indicando uma espécie duplamente carregada que pode ser atribuída, para os três complexos, à espécie dinuclear contendo metoxo  $[(L)(Cu_2)(CH_3O)]^{2+}$ , sendo para **C1** em  $m/z$ : 359,50 (+2), para o **C2** em  $m/z$ : 335,51 (+2) e para **C3** em  $m/z$ : 346,52 (+2).

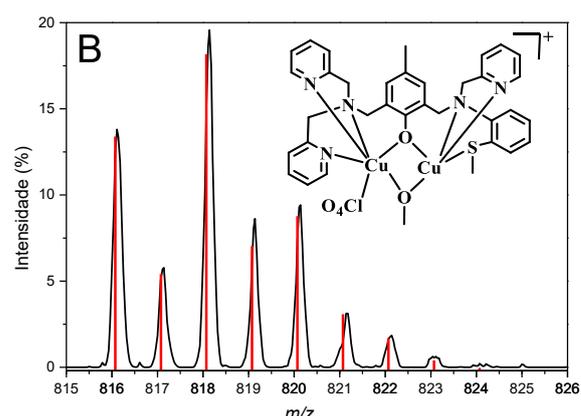
Sendo assim, em solução metanólica, evidenciou-se a troca da ponte acetato (Figura 47 C e F) pelas espécies metoxo (B e E) ou hidroxio (A e D), a atribuição dos fragmentos para o complexo **C1** é demonstrado na Figura 47, os complexos **C2** e **C3** apresentam o mesmo comportamento.

Além da labilidade da ponte acetato, percebe-se a presença de espécies que evidenciam a saída também do ligante perclorato (Figura 47 D, E e F), podendo ser observada a espécie tanto com ou sem o mesmo, formando espécies catiônicas +1 e +2, respectivamente. O que vai ao encontro dos resultados encontrados de condutividade em metanol, que como visto na seção anterior são maiores que os demais complexos de cobre **C4-C9** e maiores que a faixa estabelecida na literatura para eletrólitos do tipo 1:1. (GEARY, 1971)

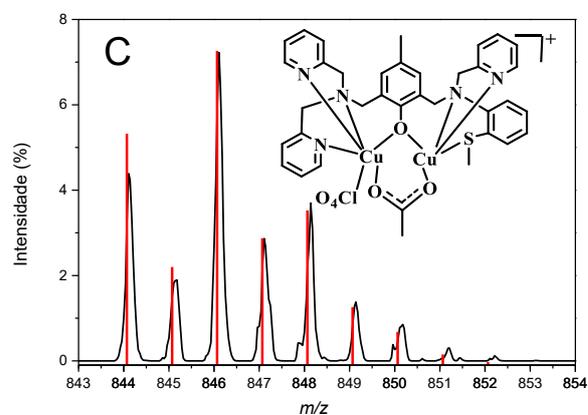
Figura 47 - Espectro de massas do complexo **C1**, em metanol. E a ampliação dos picos A-F, com suas respectivas distribuições isotópicas experimentais (em preto) e simulada (vermelho).



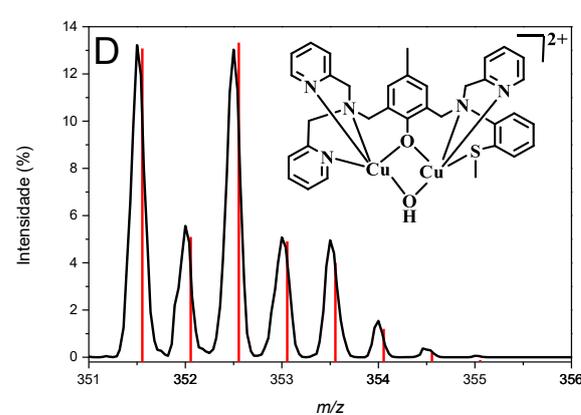
$[(L1)(Cu_2)(OH)ClO_4]^+ = 804,14$ ; calculado para  $C_{34}H_{35}ClCu_2N_5O_6S$ : 804,06.



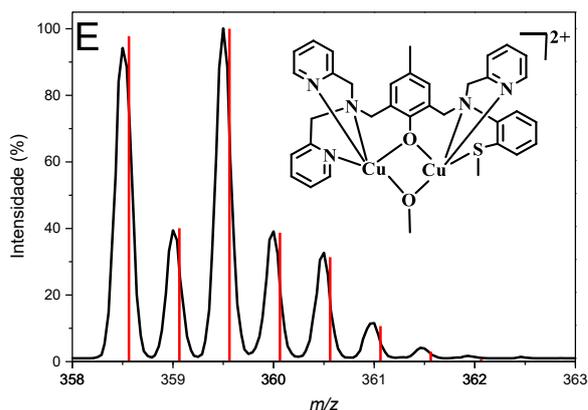
$[(L1)(Cu_2)(CH_3O)ClO_4]^+ = 818,13$ ; calculado para  $C_{35}H_{37}ClCu_2N_5O_6S$ : 818,07.



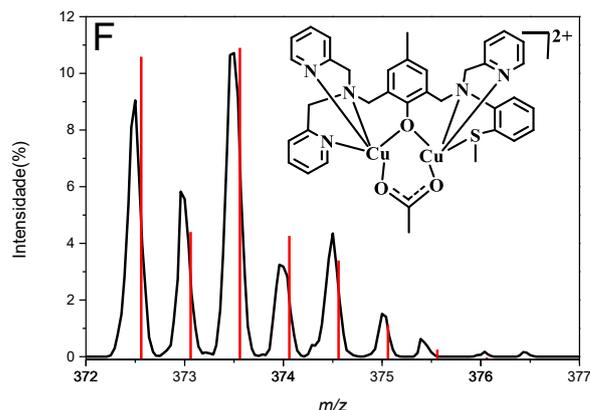
$[(L1)(Cu_2)(CH_3COO)ClO_4]^+ = 846,11$ ; calculado para  $C_{36}H_{37}ClCu_2N_5O_7S$ : 846,07.



$[(L1)(Cu_2)(OH)]^{2+} = 352,50$ ; calculado para  $C_{34}H_{35}Cu_2N_5O_2S$ : 352,55.



$[(L1)(Cu_2)(CH_3O)]^{2+} = 359,50$ ; calculado para  $C_{35}H_{35}Cu_2N_5O_2S$ : 359,56.



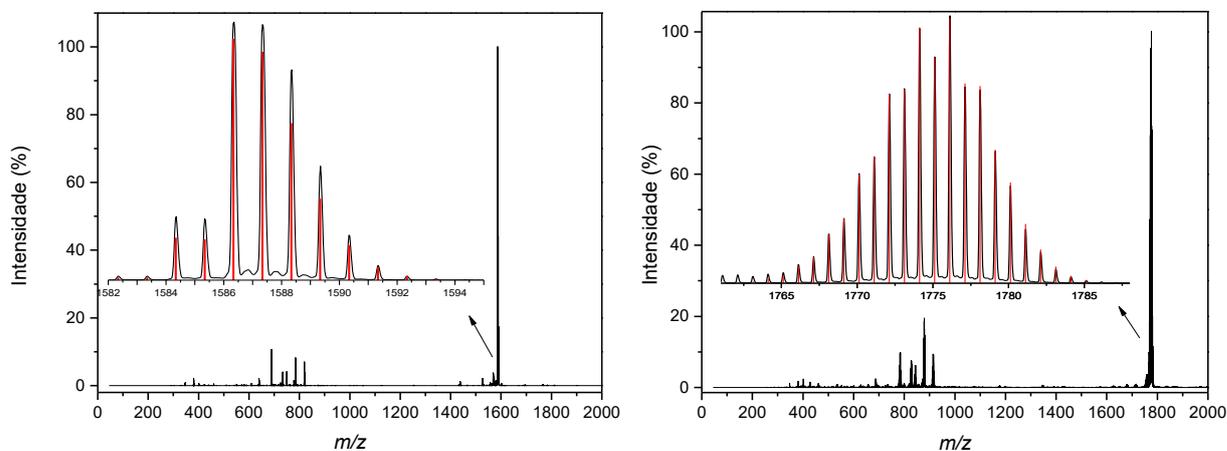
$[(L1)(Cu_2)(CH_3COO)]^{2+} = 373,50$ ; calculado para  $C_{36}H_{37}Cu_2N_5O_3S$ : 373,56.

Para os complexos contendo ponte sulfato, **C4-C9**, a espécie  $[(L)(Cu_2)(SO_4)]^+$  foi observado, cujos valores se encontram na Tabela 20. Os espectros dos seis complexos encontram-se no Apêndice nas Figuras 194-199, contendo a ampliação da distribuição isotópica do pico base. No caso destes compostos, contendo a ponte sulfato, não foi observada troca da ponte por outras espécies como hidróxido ou metóxido, como observado para **C1-C3**.

Os espectros de massas para os complexos de ferro foram realizados em um equipamento de alta resolução, Figura 48, e demonstram o pico base para **C10** em  $m/z$ : 1586,3499 (100 %), relacionado à espécie  $[(L10)_2(Fe_3)(OH)_2(OAc)_2]^+$ , e para o complexo **C11** em  $m/z$ : 1778,1319 (100 %), correspondendo à espécie  $[(L11)_2(Fe_3)(OH)_2(OAc)_2]^+$ .

Os padrões de distribuição isotópica experimentais e simulados para os dois complexos estão de acordo entre si, como pode ser observado na Figura 48. Os resultados obtidos para os complexos demonstram que os ligantes **H<sub>2</sub>L10** e **H<sub>2</sub>L11** permanecem coordenados aos centros de ferro(III) mantendo a identidade trinuclear em solução. Indo ao encontro dos dados de condutividade, discutidos na seção anterior, que mostram a presença de um eletrólito tipo 1:1, indicando que a estrutura de estado sólido é mantida em solução. Fica evidente também a diferença na distribuição isotópica quando na presença do enxofre (**C10**) ou do selênio (**C11**).

Figura 48 - Espectro de massas demonstrando a razão  $m/z$  versus a intensidade relativa (%) dos complexos **C10** (esquerda) e **C11** (direita). As inserções são referentes a distribuição isotópica calculada (em vermelho) e experimental (em preto).



### 5.3.10 Eletroquímica

Estudos eletroquímicos dos complexos são utilizados para estabelecer relações entre a capacidade redox dos mesmos e a sua atividade catalítica, pois há uma faixa de valores de potencial de redução onde os compostos podem ser considerados ativos para processos que envolvem transferências de elétrons. Sendo visada a atividade oxidativa, na qual se estuda a oxidação de substratos orgânicos, a espécie de cobre utilizada necessita ser reduzida e reoxidada; por esse motivo, o estudo eletroquímico e determinação dos potenciais de redução e oxidação é fundamental. (ELGRISHI *et al.*, 2018; MALACHOWSKI *et al.*, 1995)

Sendo assim, o comportamento eletroquímico dos complexos foi investigado através da técnica de voltametria cíclica e/ou onda quadrada, com os valores referenciados para o eletrodo normal de hidrogênio (ENH) utilizando-se um padrão externo (ferroceno). Os voltamogramas obtidos para os complexos **C1-C9** encontram-se na Figura 49, enquanto a Tabela 21 contém os valores de potenciais de redução ( $E_{pc}$ ) e de oxidação ( $E_{pa}$ ). (GAGNE; KOVAL; LISENSKY, 1980)

Tabela 21 - Potenciais redox (*versus* ENH) para os complexos **C1-C9** a 100 mV s<sup>-1</sup>.

	$E_{pc\ 1}(V)$	$E_{pc\ 2}(V)$	$E_{pa\ 2}(V)$	$E_{pa\ 1}(V)$
<b>C1</b>	-0,16	-0,30	-0,34	-0,19
<b>C2</b>	-0,40	-	-	-0,17
<b>C3</b>	-0,31	-0,46	-	-0,38
<b>C4</b>	-0,39	-0,55	-0,19	-0,04
<b>C5</b>	-0,40	-	-0,17	-0,24
<b>C6</b>	-0,30	-0,39	-0,30	-0,21
<b>C7</b>	-0,36	-0,43	-0,35	-0,26
<b>C8<sup>a</sup></b>	-0,42	-	-	-
<b>C9<sup>a</sup></b>	-0,44	-	-	-0,13

<sup>a</sup>MeOH:DMSO (90:10 % v:v). Sistema de três eletrodos: referência: Ag/AgCl; auxiliar: platina; trabalho: carbono vítreo. Eletrólito suporte: 0,1 mol L<sup>-1</sup> NaClO<sub>4</sub>. Referência externa: ferroceno.

Os processos registrados pelos voltamogramas dizem respeito à transferência de elétron entre as espécies de Cu(II) e Cu(I). Em relação aos perfis eletroquímicos observa-se que todos os complexos possuem processos de redução em potenciais semelhantes e, processos de oxidação ( $E_{pa}$ ) também são observados para quase todos os complexos, com exceção do **C8**. Este é um comportamento importante para a catálise de reações de oxidação, mostrando que os centros de cobre são capazes de reoxidar após a sua redução na oxidação do substrato. No entanto, apresentar processo de oxidação não é uma obrigatoriedade para que os complexos de cobre demonstrem atividade oxidativa, uma vez que complexos encontrados na literatura apresentando apenas processos de redução irreversíveis, também demonstram atividade significativa. (OSÓRIO *et al.*, 2015; PACHECO *et al.*, 2013; PERALTA *et al.*, 2010a)

Schultz e colaboradores ao longo de vários trabalhos investigaram a relação estrutura-atividade de complexos metálicos, principalmente de molibdênio, nos quais se estudou a influência nos valores de potenciais redox quando utilizado ligantes do tipo S-doador ou O-doador. Quando ligantes macios contendo enxofre são substituídos por ligantes duros contendo somente oxigênio, as ligações metal-oxigênio mais fortes resultam em potenciais de redução mais negativos, o que ocasiona uma dificuldade na transferência de elétrons. Outra explicação levantada pelos autores revelam a presença de uma interação altamente covalente entre os orbitais doadores do enxofre e o orbital *d* do metal. Essa sobreposição fornece um caminho eficaz para a redistribuição de carga intramolecular (relaxamento eletrônico) em conjunto com a transferência de elétrons. Estudos experimentais

e computacionais de sistemas metal-enxofre verificaram que o maior relaxamento eletrônico intramolecular disponível através da covalência metal-enxofre influencia significativamente a termodinâmica e a cinética da transferência de elétrons centrada no metal em comparação com outros ligantes. (MCELHANEY *et al.*, 2002; OLSON; SCHULTZ, 1994; SCHULTZ, 2011; UHRHAMMER; SCHULTZ, 2004)

Indo ao encontro disto, quando comparado os complexos calcogenados sintetizados neste trabalho com complexos de binucleares de cobre(II) similares puramente N,O-doadores encontrados na literatura (DA SILVA *et al.*, 2021; HOMRICH *et al.*, 2021; OSÓRIO *et al.*, 2012; PERALTA *et al.*, 2006) podemos observar que os potenciais de redução são consideravelmente mais negativos, vendo claramente o efeito da troca do oxigênio pelos calcogênios maiores S ou Se.

No entanto os potenciais de redução **C1-C9** ainda se apresentam negativos quando comparados a complexos de cobre contendo apenas ligantes N,S/Se doadores (BANDOPADHYAY *et al.*, 2022; DURIGON *et al.*, 2020; KUMAR *et al.*, 2019) demonstrando a influência da doação de carga negativa da ponte fenolato nos complexos de cobre(II) devido à eletronegatividade e dureza do átomo de oxigênio do ligante central, além das pontes oxigenadas acetato e sulfato.

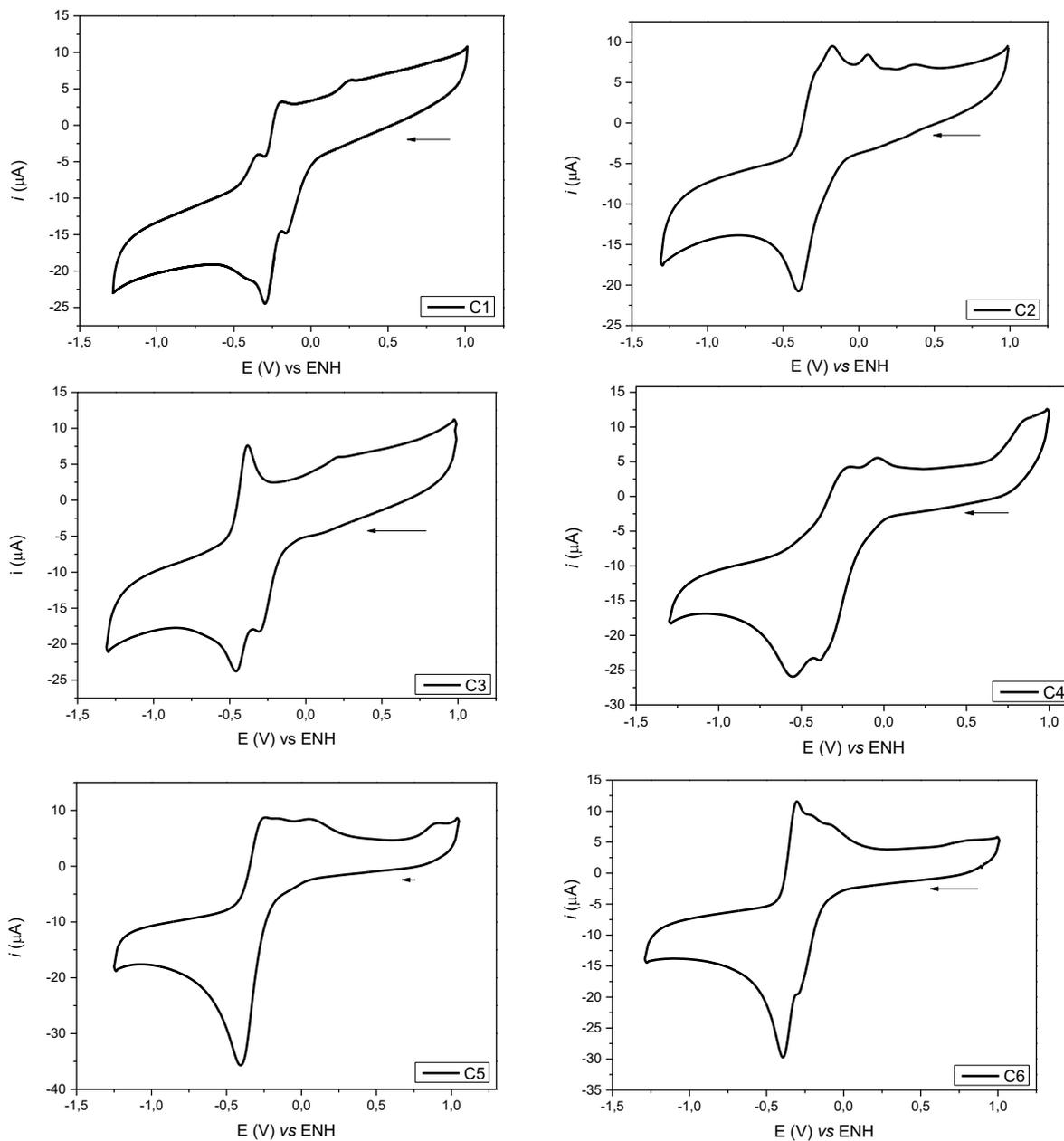
Também como descrito por UHRHAMMER; SCHULTZ, 2004 ligantes contendo anéis quelatos aromáticos deslocam os processos de redução para potenciais mais positivos do que quando comparado com seus análogos alifáticos. Comportamento este também observado nos complexos **C1** e **C2**, uma vez que **C1** possuindo o ligante tioéter aromático seus potenciais de redução encontram-se deslocados para potenciais mais positivos, e concomitantemente o ligante alifático desloca o potencial de redução para faixas mais negativas.

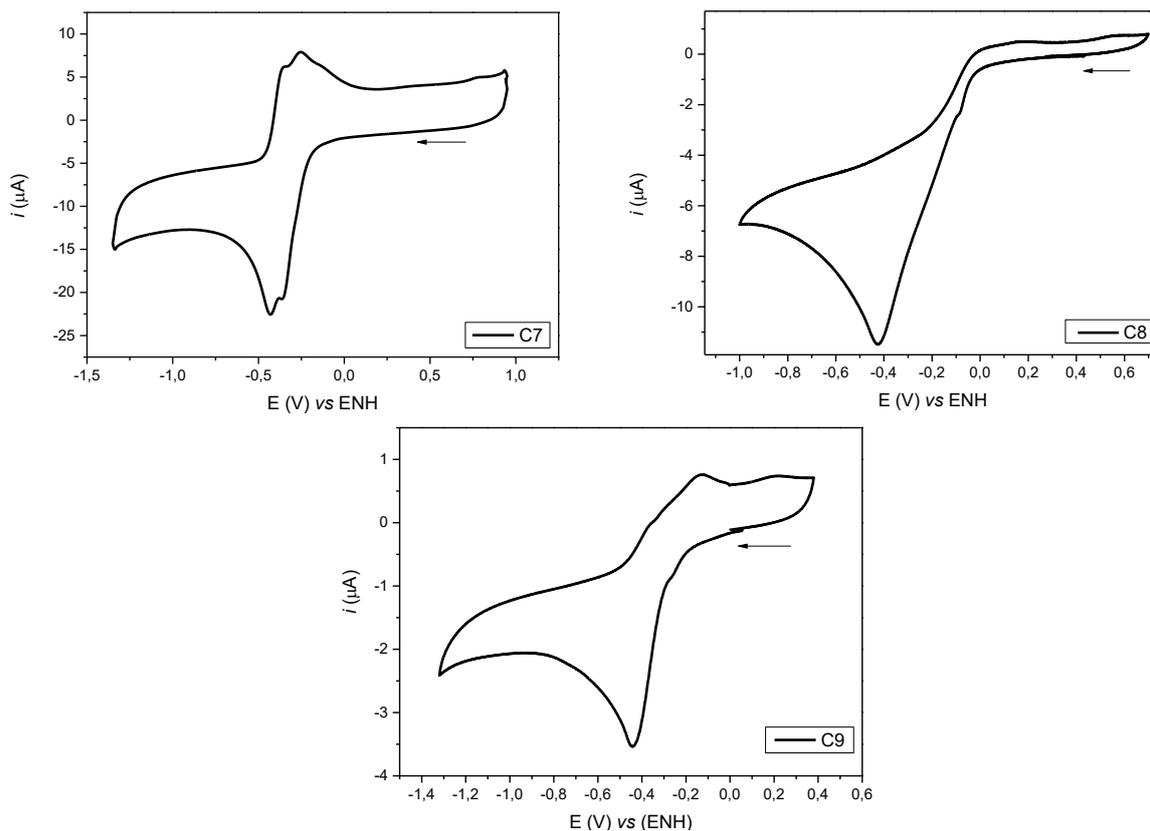
Para os complexos **C4**, **C5** e **C6**, que apresentam substituintes H, Me e Br, respectivamente. Os potenciais de redução tornam-se mais positivos (deslocados anodicamente) quando na presença de um grupamento retirador de elétrons, enquanto a presença do doador de densidade eletrônica desloca os potenciais para regiões mais negativas (deslocados catodicamente) quando comparados com o complexo **C4**, que não contém substituinte no anel aromático sulfurado.

O mesmo comportamento não foi observado com muita facilidade para os complexos **C7-C9**, que possuem H, CF<sub>3</sub> e Me, os potenciais foram apenas sutilmente deslocados, os substituintes não estão nas mesmas posições no anel aromático, além de ter sido necessário

utilizar uma mistura de solventes para os complexos **C8** e **C9** devido a baixa solubilidade dos mesmos, pela presença do contraíon  $\text{BPh}_4^-$ .

Figura 49 - Voltamogramas cíclicos dos complexos de cobre **C1-C9** em metanol.





Condições: eletrodo de trabalho (carbono vítreo); eletrodo de referência ( $\text{Ag}/\text{Ag}^+$ ); eletrodo auxiliar (Pt); eletrólito suporte  $\text{NaClO}_4$   $0,1 \text{ mol L}^{-1}$ ; velocidade de varredura  $100 \text{ mV s}^{-1}$ .

O comportamento eletroquímico dos complexos **C10** e **C11** foi investigado por voltametria cíclica e também por voltametria de onda quadrada, em solução de acetonitrila, na faixa de potencial de  $-1,2$  a  $+1,2$  V usando  $0,1 \text{ mol L}^{-1}$  TBAPF<sub>6</sub> como eletrólito de suporte e  $\text{Fc}^{0/+}$  como padrão interno, os voltamogramas obtidos estão nas Figuras 50-51, e os dados numéricos estão apresentados na Tabela 22.

Tabela 22 - Dados eletroquímicos obtidos para os complexos **C10** e **C11** em acetonitrila.

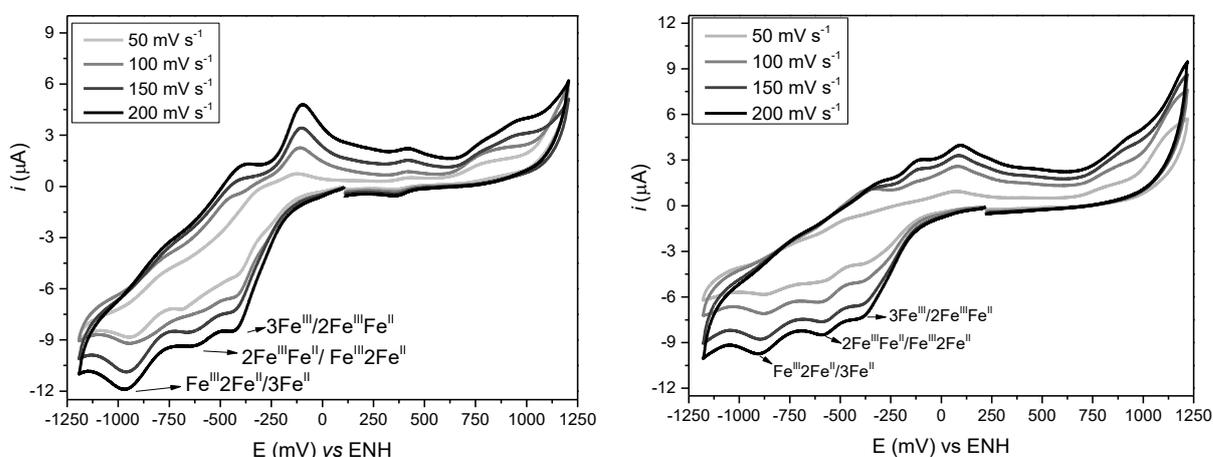
		E (V) voltametria de onda quadrada			E (V) voltametria cíclica		
<b>C10</b>	$E_{pa}$	-0,39	-0,56	-0,82	-0,45	-	-
	$E_{pc}$	-0,36	-0,56	-0,85	-0,42	-0,62	-0,94
	$E_{1/2}$	-0,37	-0,56	-0,83	-0,43	-	-
<b>C11</b>	$E_{pa}$	-0,34	-0,56	-0,83	-0,34	-	-
	$E_{pc}$	-0,34	-0,55	-0,82	-0,37	-0,60	-0,89
	$E_{1/2}$	-0,34	-0,55	-0,82	-0,35	-	-

Os voltamogramas cíclicos mostraram que os dois complexos possuem comportamento redox semelhante, demonstrando que a troca de calcogênios (S ou Se) não interfere no potencial redox dos centros de ferro. Os resultados mostram claramente três

processos de redução ( $E_{pc}$ ), ou seja, potenciais de pico catódicos relacionados aos processos de redução dos três átomos de Fe(III) a Fe(II).

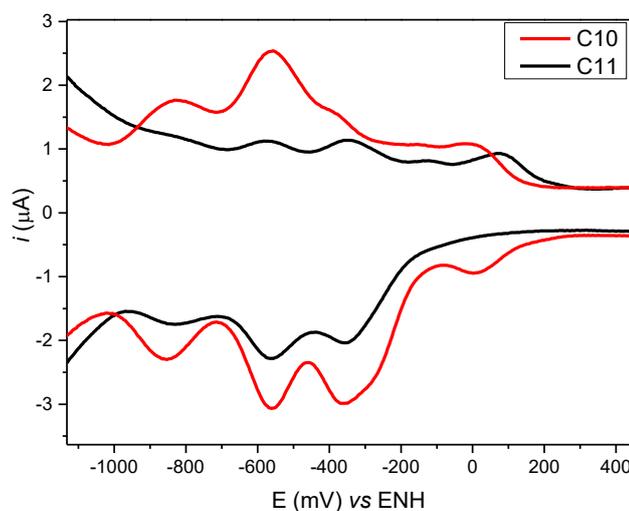
Com a voltametria de onda quadrada se observou com maior clareza os valores de  $E_{pa}$  e  $E_{pc}$  para três processos *quasi*-reversíveis, e os valores de  $E_{1/2}$  foram calculados para cada processo. Valores negativos como esses são observados para complexos de ferro(III) contendo ligantes ricos em fenolatos. (DAS *et al.*, 2022; HORN *et al.*, 2005; NEVES *et al.*, 2000)

Figura 50 - Voltametria cíclica dos complexos C10 (esquerda) e C11 (direita) em MeCN.



Condições: eletrodo de trabalho (carbono vítreo); eletrodo de referência ( $Ag/Ag^+$ ); eletrodo auxiliar (Pt); eletrólito suporte TBAPF<sub>6</sub> 0,1 mol L<sup>-1</sup>.

Figura 51 - Voltametria de onda quadrada dos complexos C10 (em vermelho) e C11 (em preto) em MeCN.



Condições: eletrodo de trabalho (carbono); eletrodo de referência ( $Ag/Ag^+$ ); eletrodo auxiliar (Pt); eletrólito suporte TBAPF<sub>6</sub> 0,1 mol L<sup>-1</sup>.

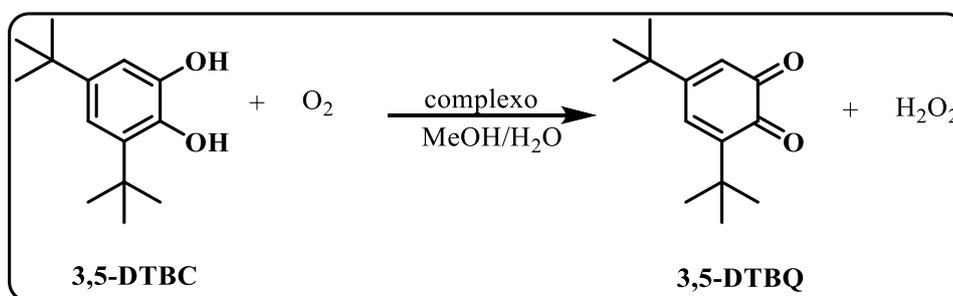
## 5.4 CATÁLISE

### 5.4.1 Ensaios cinéticos de oxidação

#### 5.4.1.1 Catecolase

Os experimentos cinéticos referentes a atividade catecolase foram realizados para avaliar a capacidade dos complexos **C1-C9** de oxidar o substrato 3,5-di-*tert*-butilcatecol (3,5-DTBC) a 3,5-di-*tert*-butilquinona (3,5-DTBQ), conforme descrito no Esquema 32.

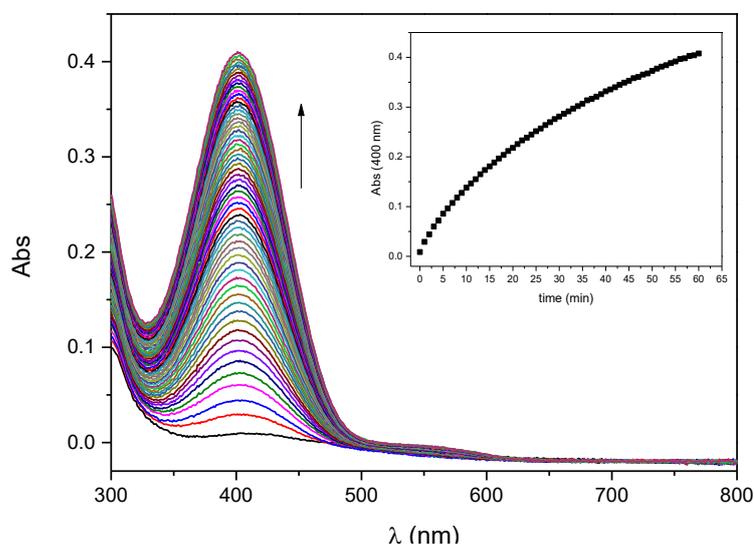
Esquema 32 - Reação de oxidação do substrato 3,5-DTBC.



O substrato escolhido possui dois substituintes *tert*-butil no anel aromático o que torna este substrato estericamente impedido, evitando que ocorram reações indesejadas, como a abertura do anel aromático. Além disso, este substrato possui um baixo potencial redox, o que torna sua oxidação facilitada. (CHATTERJEE *et al.*, 2018; MARION *et al.*, 2012)

Foram realizados testes qualitativos iniciais para os complexos, onde uma solução do complexo é tratada com cerca de 100 vezes de excesso do substrato 3,5-DTBC em condições aeróbicas e a reação foi monitorada espectrofotometricamente, acompanhando-se o surgimento da banda em  $\lambda_{\text{máx}} = 400 \text{ nm}$  ( $\epsilon = 1645 \text{ L cm}^{-1} \text{ L}^{-1}$ ) referente ao produto 3,5-DTBQ por uma hora realizando leituras a cada minuto. Conforme demonstrado na Figura 52, é observada significativa atividade catecolase para o complexo **C1**, com o aumento da banda em 400 nm ao longo do tempo. (FERRE *et al.*, 2017).

Figura 52 - Variação espectral observada durante a reação de oxidação do substrato 3,5 DTBC promovida pelo complexo C1.



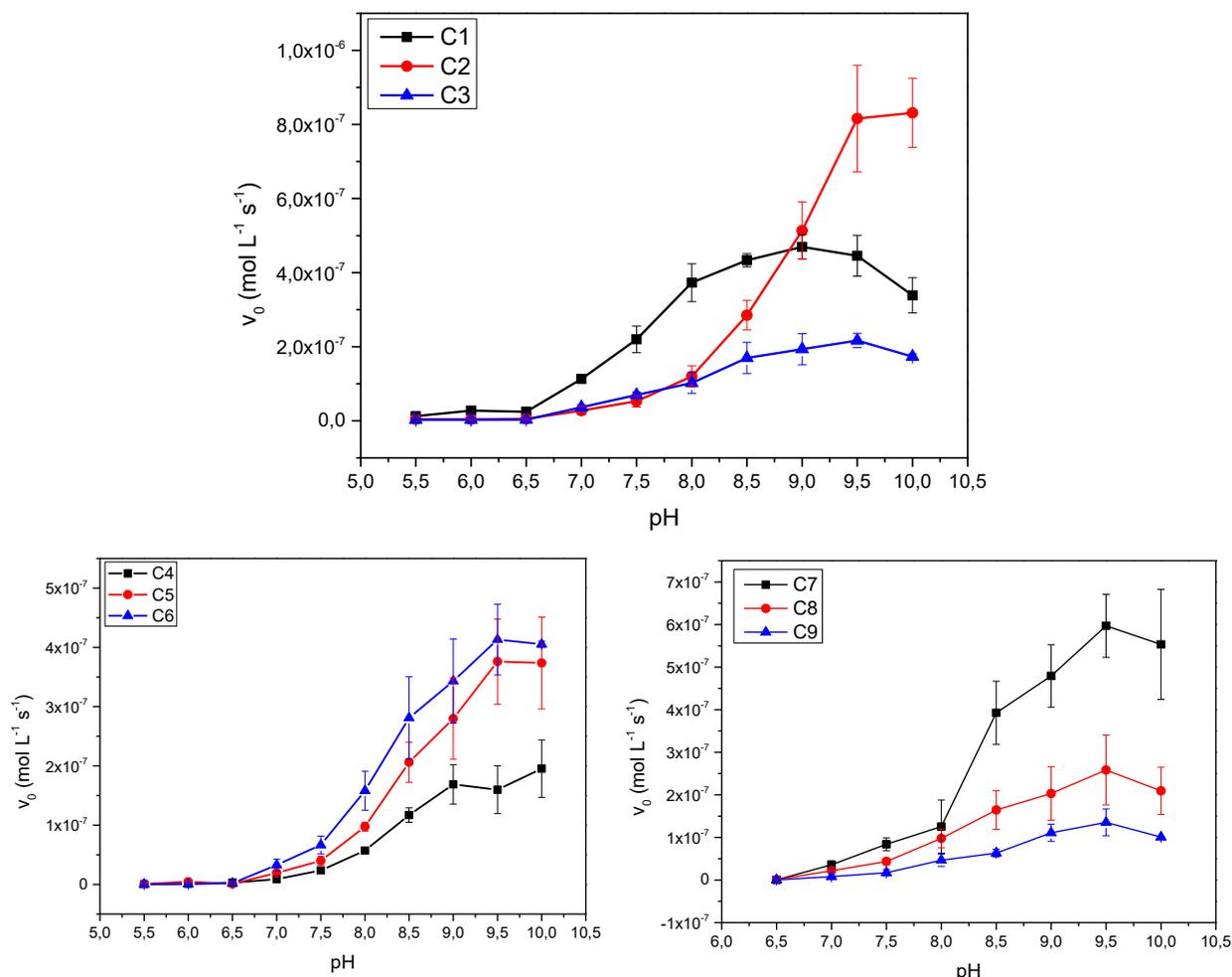
Condições: pH 9,0; 25 °C; solução MeOH:H<sub>2</sub>O (97:3 % v:v); [complexo] =  $2 \times 10^{-5}$  mol L<sup>-1</sup>; [substrato] =  $2 \times 10^{-3}$  mol L<sup>-1</sup>; [tampão] = 0,03 mol L<sup>-1</sup>.

Foi também avaliada a influência do pH sobre a velocidade reação de oxidação do substrato 3,5-DTBC. Os gráficos mostrando a relação de  $V_o$  versus pH encontram-se na Figura 53, sendo realizada na faixa de 5,5-10,0.

Observando o comportamento dos complexos através dos gráficos, percebe-se que a reação de oxidação do substrato 3,5-DTBC é fortemente favorecida pelo aumento do pH. Todos os complexos exibiram atividade catalítica somente em pHs superiores a 7,5. Segundo a literatura este comportamento é esperado, uma vez que pHs maiores favorecem a desprotonação do catecol, e conseqüentemente, favorecendo a coordenação do catecol ao centro metálico. (BISWAS *et al.*, 2012b)

O pH 9,0 foi escolhido para dar o seguimento dos ensaios cinéticos devido ser o pH de máxima atividade de alguns dos complexos, além de favorecer a comparação com a literatura, onde este é o pH escolhido por vários autores.

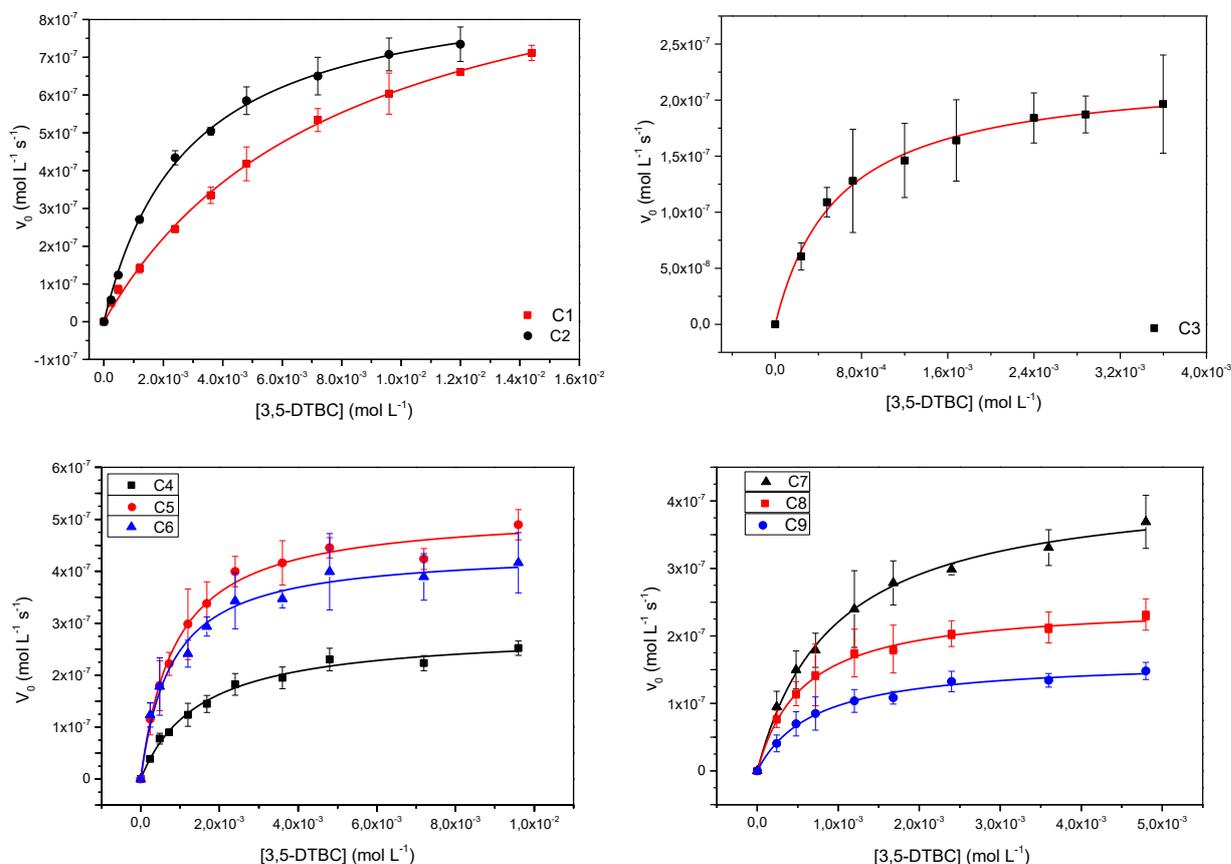
Figura 53 - Gráficos da relação  $V_0$  versus pH dos complexos C1-C3 frente a oxidação do substrato 3,5-DTBC.



Condições: pH 5,5-10,0; 25 °C; solução MeOH:H<sub>2</sub>O (97:3 % v:v); [complexo] =  $2 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$ ; [substrato] =  $2 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$ ; [tampão] =  $0,03 \text{ mol L}^{-1}$ .

As curvas de velocidade inicial ( $V_0$ ) versus a concentração do substrato, estão reportadas na Figura 54, sendo possível observar que ocorre um platô de saturação, sugerindo que existe a formação de um intermediário complexo-substrato, sendo assim os gráficos foram tratados utilizando o modelo de Michaelis-Menten, que obedece a equação  $V_0 = (V_{\max}[S])/(K_M+[S])$ . Os dados cinéticos obtidos encontram-se resumidos na Tabela 23. (CHRISMAN *et al.*, 2022; HEGG; BURSTYN, 1998)

Figura 54 - Dependência da velocidade de reação de oxidação do 3,5-DTBC com a concentração do substrato para os complexos C1-C9.



Condições: pH 9,0, 25 °C; solução MeOH:H<sub>2</sub>O (97:3 % v:v); [complexo] =  $2 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$ ; [substrato] =  $2,4 \times 10^{-4} - 1,4 \times 10^{-2} \text{ mol L}^{-1}$  para C1 e C2;  $2,4 \times 10^{-4} - 4,8 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$  para C3;  $2,4 \times 10^{-4} - 9,6 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$  para C4-C9; [tampão] =  $0,03 \text{ mol L}^{-1}$ .

Quando se trata de atividade catecolase, uma das propriedades relevantes dos catalisadores é o seu comportamento redox, pois esta atividade depende diretamente da transferência de elétrons. Conforme observado anteriormente, o complexo C1 apresenta potenciais de redução mais deslocados para o positivo, indicando uma facilidade do mesmo em ganhar elétrons, o que pode ser apontado como causa para que o mesmo possua maior valor de  $k_{\text{cat}}$  dentre a série toda, e a relação entre  $E_{\text{pc}}$  e  $k_{\text{cat}}$  é mantida para os complexos C1 > C2 > C3, além disso outros autores também reportam essa correlação. (MONDAL *et al.*, 2018; OSÓRIO *et al.*, 2012)

No entanto, o maior valor de  $k_{\text{cat}}$  para os complexos C1 e C2, é contrabalanceado pelos altos valores de  $K_M$ , constante de Michaelis Menten, indicando a afinidade entre o substrato e o catalisador, uma vez que quanto maior o seu valor menor será esta afinidade. Com isso os valores de eficiência catalítica ( $E$ ) são da ordem de 11,36 e 22,89 para C1 e C2, respectivamente.

Tabela 23 - Parâmetros cinéticos calculados a 25 °C e pH 9,0 para as reações de oxidação do substrato 3,5-DTBC catalisadas pelos complexos C1-C9. <sup>a</sup>E =  $k_{cat}/K_M$  (L mol<sup>-1</sup> s<sup>-1</sup>)

	$V_{m\acute{a}x}$ (mol L <sup>-1</sup> s <sup>-1</sup> )	$k_{cat}$ (s <sup>-1</sup> )	$K_M$ (mol L <sup>-1</sup> )	$E^a$
<b>C1</b>	$1,11 \times 10^{-6} \pm 4,85 \times 10^{-8}$	$90,99 \times 10^{-3} \pm 3,97 \times 10^{-3}$	$80,10 \times 10^{-4} \pm 6,67 \times 10^{-4}$	11,36
<b>C2</b>	$9,12 \times 10^{-7} \pm 1,39 \times 10^{-8}$	$64,31 \times 10^{-3} \pm 9,84 \times 10^{-4}$	$28,10 \times 10^{-4} \pm 1,24 \times 10^{-4}$	22,89
<b>C3</b>	$2,26 \times 10^{-7} \pm 5,11 \times 10^{-9}$	$14,19 \times 10^{-3} \pm 3,21 \times 10^{-4}$	$5,83 \times 10^{-4} \pm 4,55 \times 10^{-5}$	24,34
<b>C4</b>	$2,85 \times 10^{-7} \pm 8,73 \times 10^{-9}$	$12,67 \times 10^{-3} \pm 3,88 \times 10^{-4}$	$14,90 \times 10^{-4} \pm 1,39 \times 10^{-4}$	8,50
<b>C5</b>	$5,16 \times 10^{-7} \pm 1,13 \times 10^{-8}$	$22,82 \times 10^{-3} \pm 5,79 \times 10^{-4}$	$8,73 \times 10^{-4} \pm 8,16 \times 10^{-5}$	26,13
<b>C6</b>	$4,41 \times 10^{-7} \pm 1,31 \times 10^{-8}$	$20,88 \times 10^{-3} \pm 6,20 \times 10^{-4}$	$7,79 \times 10^{-4} \pm 9,59 \times 10^{-5}$	26,80
<b>C7</b>	$4,27 \times 10^{-7} \pm 1,04 \times 10^{-8}$	$22,15 \times 10^{-3} \pm 5,36 \times 10^{-4}$	$9,32 \times 10^{-4} \pm 6,69 \times 10^{-5}$	23,77
<b>C8</b>	$2,51 \times 10^{-7} \pm 4,58 \times 10^{-9}$	$17,02 \times 10^{-3} \pm 3,11 \times 10^{-4}$	$5,63 \times 10^{-4} \pm 3,71 \times 10^{-5}$	30,23
<b>C9</b>	$1,65 \times 10^{-7} \pm 4,82 \times 10^{-9}$	$10,72 \times 10^{-3} \pm 3,12 \times 10^{-4}$	$7,10 \times 10^{-4} \pm 6,80 \times 10^{-5}$	15,10
<b>Cox<sup>b</sup></b>		$2,3 \times 10^3$	$2,5 \times 10^{-3}$	$9,2 \times 10^5$

<sup>b</sup>(EIKEN *et al.*, 1998), valores obtidos utilizando o catecol como substrato.

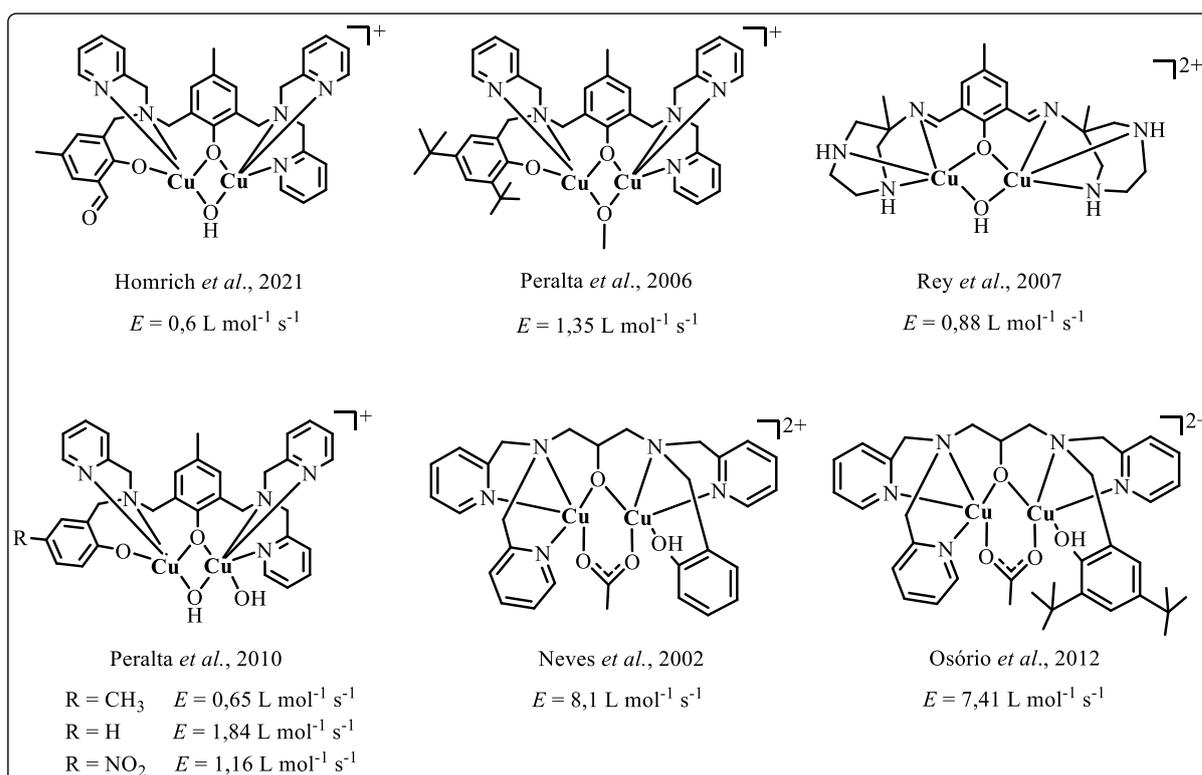
Para os demais complexos, observou-se que as mudanças estruturais nos ligantes influenciaram tanto na atividade catalítica quanto na afinidade complexo-substrato, mas infelizmente não foi possível obter uma relação direta e clara entre as mudanças estruturais e as atividades catecolases apresentadas pelos complexos. Como determinado previamente, o comportamento eletroquímico de ambos os complexos é muito semelhante, bem como as demais propriedades físico-químicas, sendo assim, já se espera que os parâmetros cinéticos obedeçam a mesma premissa. No entanto, pode-se observar que os complexos contendo grupamentos retiradores C6 (Br) e C8 (CF<sub>3</sub>) apresentaram os maiores valores de eficiência catalítica dentre seus análogos que não contêm substituintes (C4 e C7) ou que contêm metilas (C5 e C9), o que é uma tendência já relatada pela literatura. (TRIPATHY; SINGHA; SARKAR, 2022)

A atividade catecolase de complexos miméticos é controlada por muitos fatores, o que muitas vezes torna difícil uma correlação estrutura-atividade. Muito se tem especulado sobre a correlação da atividade catecolase com a separação metal-metal, geometria de coordenação, nuclearidade, propriedades eletroquímicas dos complexos, influência da estrutura do ligante ou ponte exógena do ligante. A variação na atividade com mudanças sutis nos fatores eletrônicos sugere que o sinergismo do ligante e do metal produz um forte efeito

na afinidade pelo substrato. (DEY; MUKHERJEE, 2016; SALUNKE; PURANIK; KULKARNI, 2022; TRIPATHY; SINGHA; SARKAR, 2022)

Ao observarmos os valores de eficiência catalítica dos complexos calcogenados deste trabalho, que são da ordem de  $8,5 \text{ L mol}^{-1} \text{ s}^{-1}$  para o **C4**, sendo este o menos ativo, e  $30,23 \text{ mol}^{-1} \text{ s}^{-1}$  para **C8**, o mais ativo, e compararmos com complexos binucleares de cobre(II) contendo ligantes apenas N,O-doadores, Figura 55, podemos perceber a influência positiva da introdução destes átomos na estrutura do ligante. (HOMRICH *et al.*, 2021; NEVES *et al.*, 2002; OSÓRIO *et al.*, 2012; PERALTA *et al.*, 2006, 2010a; REY *et al.*, 2007) Este aumento na atividade pode ser atribuída pelo deslocamento dos potenciais de redução para regiões anódicas devido a influência da inserção do calcogênio S/Se.

Figura 55 - Complexos binucleares de cobre(II) reportados na literatura e suas respectivas eficiências catalíticas ( $E$ ).



#### 5.4.1.1.1 Proposta mecanística

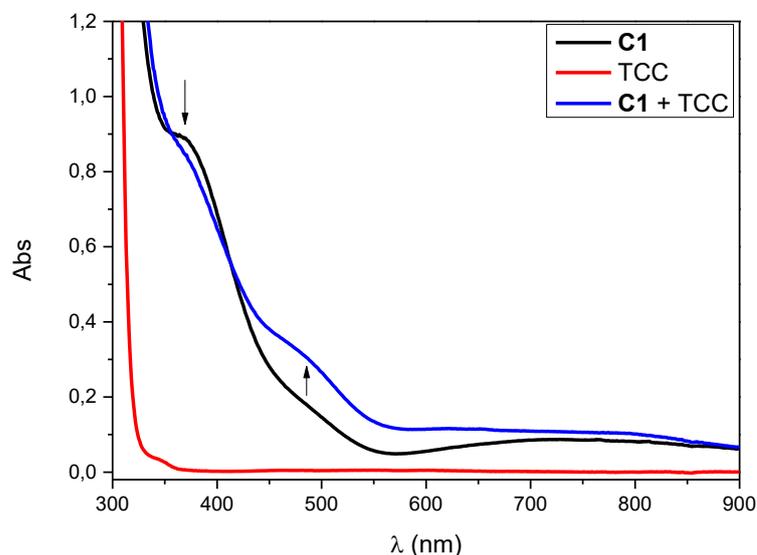
Em busca de compreender melhor como os complexos miméticos neste trabalho catalisam a oxidação do substrato 3,5-DTBC, alguns experimentos foram conduzidos.

Primeiramente, a ordem da reação foi investigada em pH 9,0 e a  $25 \text{ }^\circ\text{C}$ , onde a concentração do substrato segue constante igual a  $1,2 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$  e variando a

concentração dos complexos numa faixa de  $7,0 \times 10^{-6}$  -  $7,0 \times 10^{-5}$  mol L<sup>-1</sup> as curvas resultantes do log  $V_0$  versus log [complexo] para complexos C1-C9 (Apêndice Figura 212), e as inclinações das retas foram em torno de um para todos os complexos, indicando que as reações são de primeira ordem em relação aos complexos, como esperado, além disso indica a dependência linear entre os taxa de reação e a concentração do complexo na faixa de concentração estudada. (FERRE *et al.*, 2017; SALUNKE; PURANIK; KULKARNI, 2022)

Para obter informações sobre a possível coordenação do catecol ao centro metálico de cobre, avaliou-se espectrofotometricamente a interação dos complexos na presença do substrato tetraclorocatecol (TCC). O substrato 3,5-DTBC é oxidado pelos complexos, apresentando assim uma intensa banda referente ao produto, dificultando a análise, por isso foi utilizado o TCC, este catecol tem um alto potencial redox e não pode ser facilmente oxidado pelos complexos. (KOVAL *et al.*, 2004) Na Figura 56 é possível observar o espectro UV-Vis do substrato TCC (em vermelho), o qual não apresenta nenhuma banda na faixa de 300 - 900 nm.

Figura 56 - Espectros na região do UV-Vis do TCC (em vermelho), do complexo C1 (em preto, e a interação do TCC com o complexo C1 (em azul).



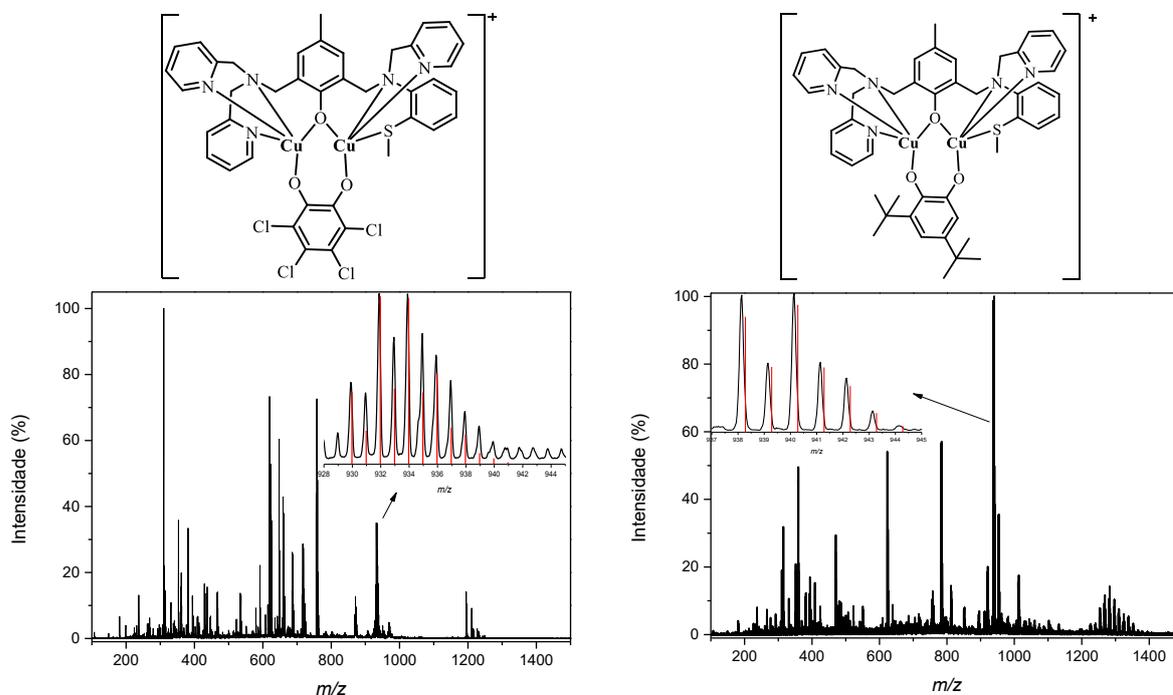
Condições: pH 9,0, 25 °C; solução MeOH:H<sub>2</sub>O (97:3 % v:v); [complexo] =  $5 \times 10^{-4}$  mol L<sup>-1</sup>; [substrato] =  $5 \times 10^{-4}$ .

O espectro em linha preta é referente ao espectro do complexo C1, no qual se observa uma banda intensa em 370 nm e uma de baixa intensidade em 740 nm. Já ao adicionar o substrato TCC ao complexo C1 (em azul) o espectro muda drasticamente, onde pode ser observado que a banda em 370 nm, de maior energia, referente à transferência de

carga do fenolato  $\rightarrow$  Cu(II) desaparece, surgindo uma nova banda em 475 nm, deslocada para região de menor energia. Com base na literatura, a nova banda pode ser atribuída a uma transferência de carga do catecolato  $\rightarrow$  cobre. Essas mudanças significativas no espectro original dos complexos indicam que há interação entre o substrato e o complexo metálico. Esse comportamento foi observado para outros complexos na literatura. (BANU *et al.*, 2008; KOVAL *et al.*, 2004; REIM; KREBS, 1997; SALUNKE; PURANIK; KULKARNI, 2022)

Para encontrar mais informações sobre esta interação do complexo-substrato, foram realizados estudos espectrométricos (ESI-MS) da mistura de reacional nas proporções 1:50 do complexo **C1** com ambos os substratos 3,5-DTBC e TCC, em meio cinético (pH 9,0, 25 °C; solução MeOH:H<sub>2</sub>O 97:3 % v:v), Figura 57. A formação de aduto entre o complexo **C1** e uma unidade de substrato foi observada a partir da presença de um pico em  $m/z = 929,90$  para o substrato TCC e  $m/z = 938,14$  para o substrato 3,5-DTBC referentes a espécie  $[M]^+ = [(L1)(Cu_2)(Substrato)]^+$ .

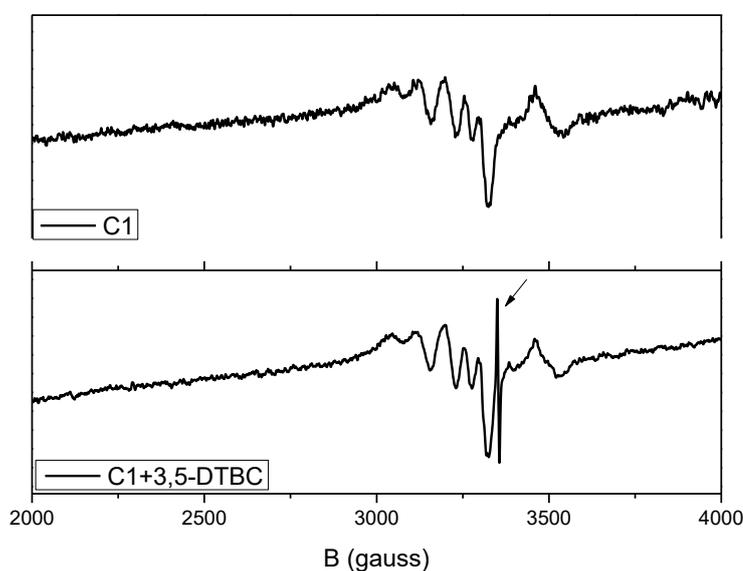
Figura 57 - Espectro de massas (ESI-MS) da mistura reacional 1:50 do complexo **C1** com TCC (na esquerda) e com 3,5-DTBC (direita) em pH = 9,0. Inserção: distribuições isotópicas calculadas (vermelho) e experimentais (preto) para a espécies  $[M]^+ = [L^1Cu_2Substrato]^+$ .



Outra preocupação foi identificar a formação de intermediários radiculares durante a oxidação do 3,5-DTBC, com este intuito o espectro de RPE da reação foi medido. O

experimento foi realizado em uma solução do complexo **C1** nas mesmas condições dos experimentos cinéticos, pH 9,0 e MeOH:H<sub>2</sub>O e 25 °C (Figura 58), então o substrato 3,5-DTBC foi adicionado e novamente o espectro foi medido. Observou-se a formação de um sinal intenso e fino sendo atribuída à formação de espécies radical semiquinona, também observada em outros complexos na literatura. (CSAY *et al.*, 2010; DAS *et al.*, 2019; SARKAR *et al.*, 2019)

Figura 58 - Espectro de RPE do complexo **C1** (acima), e após a adição do substrato 3,5-DTBC (abaixo).



Condições: pH 9,0; 25 °C; solução MeOH:H<sub>2</sub>O (97:3 % v:v); [complexo] =  $8 \times 10^{-4}$  mol L<sup>-1</sup>; [substrato] =  $4 \times 10^{-3}$  mol L<sup>-1</sup>.

Foram investigados indícios de produção de peróxido de hidrogênio como subproduto da reação de oxidação, uma vez que este comportamento foi evidenciado por diversos exemplares na literatura. Por esse motivo realizou-se o teste de iodometria, conforme descrito na seção experimental, e confirmou-se a produção de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> como subproduto, devido à presença da banda em 353 nm. (ACKERMANN *et al.*, 2002; DUTTA *et al.*, 2020; KOVAL *et al.*, 2006; PANDA *et al.*, 2011)

Por último, foi realizado o monitoramento da reação de oxidação do substrato na ausência de O<sub>2</sub>, o experimento foi realizado com excesso de 100 vezes de 3,5-DTBC em relação ao complexo sob atmosfera de argônio, e percebeu-se que os rendimentos da reação diminuiram drasticamente, evidenciando a necessidade da presença do oxigênio para o bom

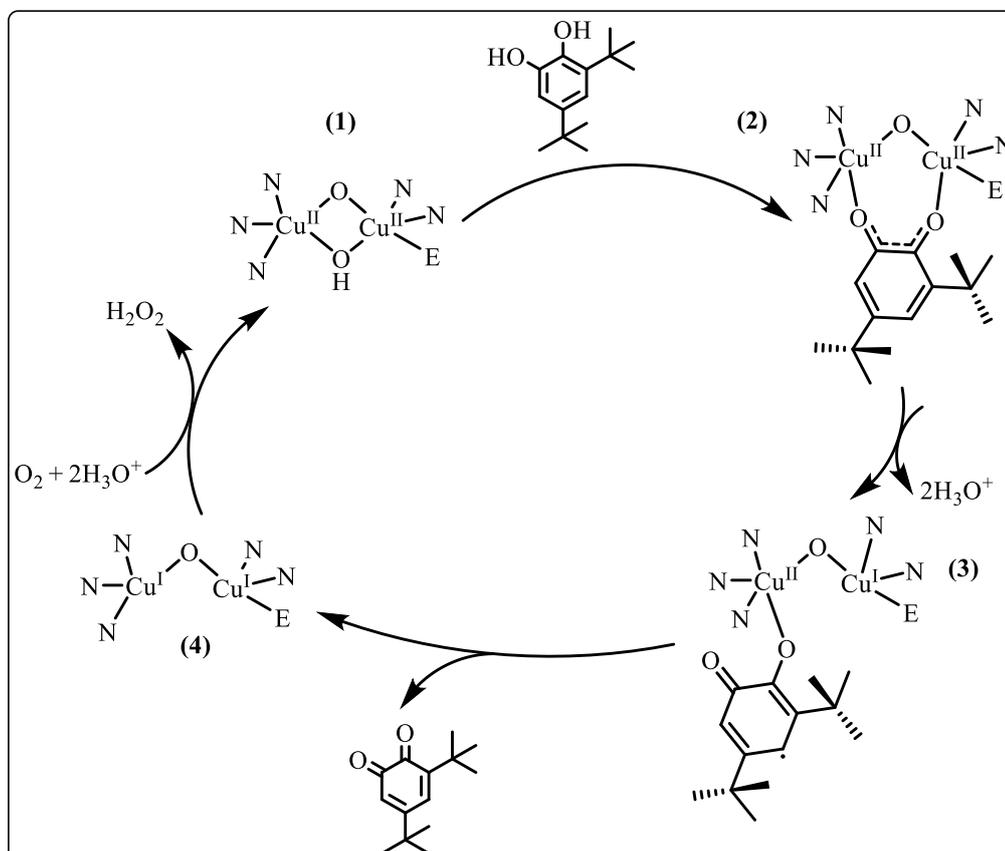
andamento da reação. (DA SILVA *et al.*, 2021; OSÓRIO *et al.*, 2012; RAMADAN *et al.*, 2020)

Com base nos resultados e na literatura que relata a oxidação do substrato 3,5-DTBC por complexos de cobre(II), uma possível rota mecanística é mostrada no Esquema 33.

O mecanismo inicia-se com uma unidade de substrato coordenando-se ao centro de cobre(II) (**2**) e a formação de um intermediário complexo-substrato. A presença da espécie radical semiquinona foi observada nos estudos de RPE em solução com a presença de 3,5-DTBC, e também foram detectados em outros complexos dinucleares de cobre na literatura, levando à formação da espécie de valência mista  $\text{Cu}^{\text{II}}\text{Cu}^{\text{I}}$ -semiquinona (**3**).

Após, a unidade metálica é capaz de transferir dois elétrons e se oxidar na quinona correspondente. A espécie reduzida de cobre(I) (**4**) então se liga ao oxigênio molecular e é oxidada para regenerar a espécie catalítica original (**1**). (DANCS *et al.*, 2018; DAS *et al.*, 2019; DASGUPTA *et al.*, 2020; HOMRICH *et al.*, 2021; JANA *et al.*, 2021; SILVA *et al.*, 2020; SÝS *et al.*, 2022; TRILOCHAN *et al.*, 2022)

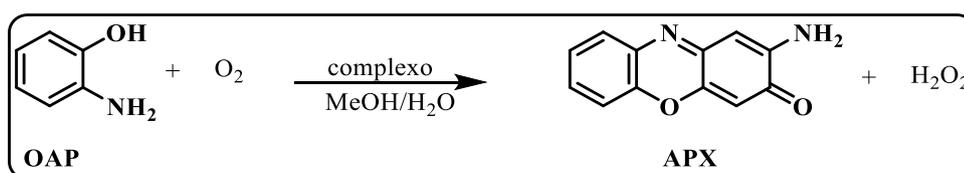
Esquema 33 - Mecanismo proposto para a oxidação do substrato 3,5-DTBC pelos complexos dinucleares de cobre (II). Onde E = S ou Se.



### 5.4.1.2 Fenoxazinona sintase

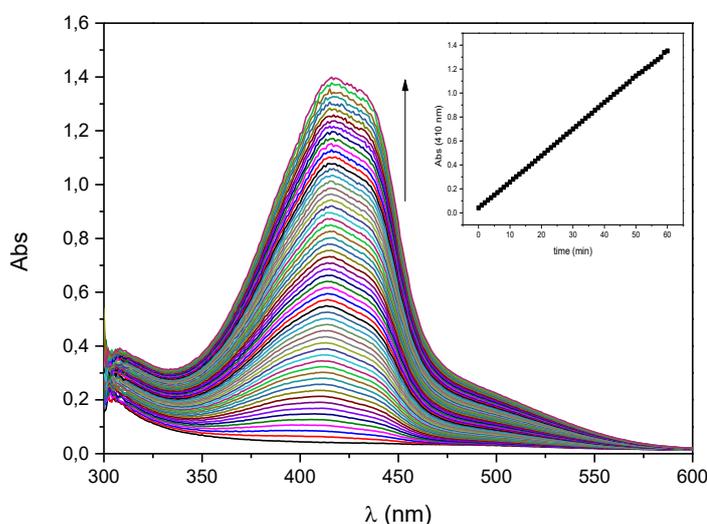
A atividade da fenoxazinona sintase (PHS) dos complexos **C1-C9** foi estudada através do monitoramento da reação de dimerização oxidativa do substrato *o*-aminofenol (OAP), conforme Esquema 34.

Esquema 34 - Reação de oxidação do substrato OAP.



Foram realizados testes qualitativos iniciais para os complexos, onde uma solução do complexo é tratada com cerca de 100 vezes de excesso do substrato OAP em condições aeróbicas e a reação foi monitorada espectrofotometricamente, acompanhando-se o surgimento da banda em  $\lambda_{\text{máx}} = 410 \text{ nm}$  ( $\epsilon = 9095 \text{ L cm}^{-1} \text{ L}^{-1}$ ) referente ao produto APX por uma hora realizando leituras a cada minuto. Conforme demonstrado na Figura 59, foi observada significativa atividade para o complexo **C1**, com um aumento gradual no espectro de absorção em 410 nm, característico do cromóforo fenoxazinona, já descrito por outros autores na literatura. (GHOSH *et al.*, 2018; PODDER; MANDAL, 2020)

Figura 59 - Variação espectral observada durante a reação de oxidação do substrato OAP promovida pelo complexo **C1**.

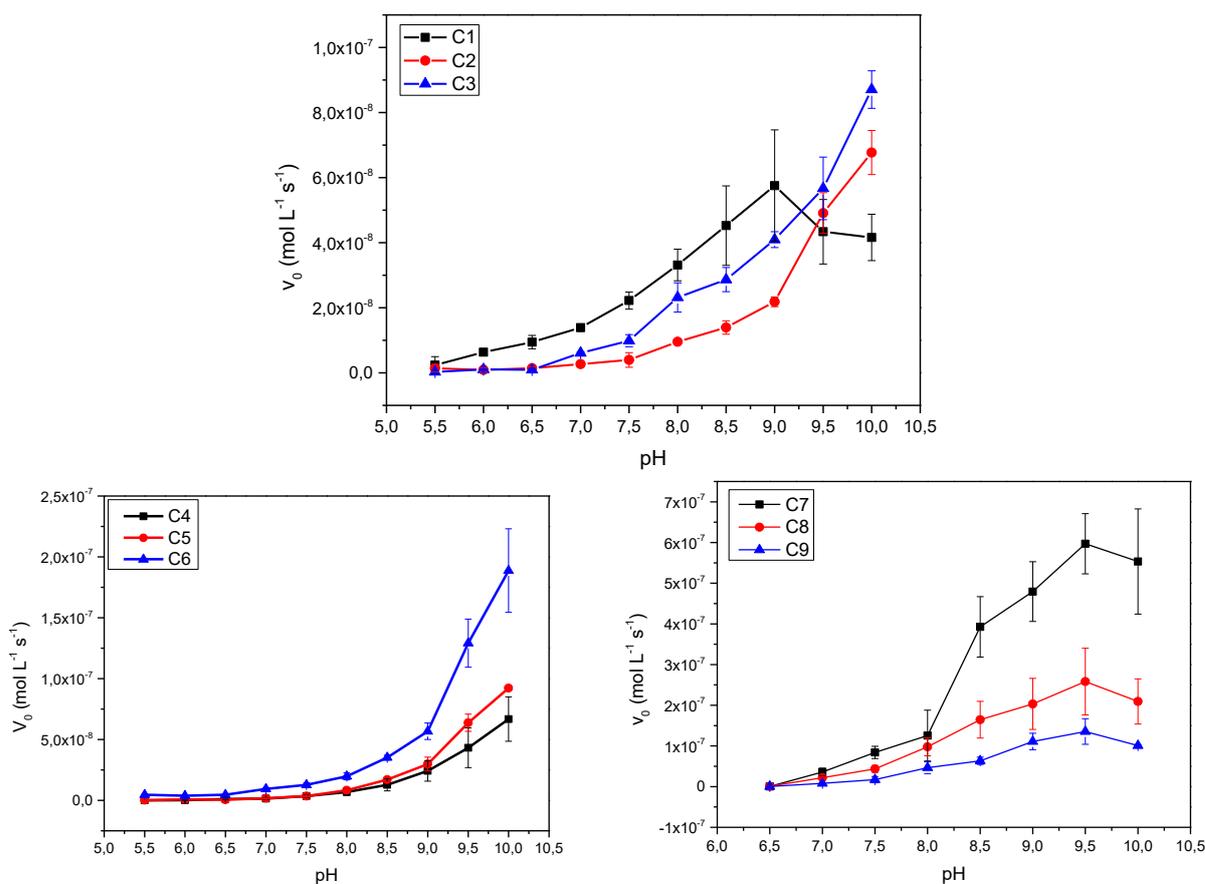


Condições: pH 9,0; 25 °C; solução MeOH:H<sub>2</sub>O (97:3 % v:v); [complexo] =  $2 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$ ; [substrato] =  $2 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$ ; [tampão] =  $0,03 \text{ mol L}^{-1}$ .

Inicialmente averiguou-se como a reação se comporta em diferentes pHs, visando-se encontrar o pH de máxima atividade. Ressalta-se que de todos os valores de  $V_0$  foi subtraído o valor da auto oxidação do substrato, sendo que para cada experimento fez-se outro nas mesmas condições na ausência do complexo. Todos os experimentos foram conduzidos a 25 °C e a faixa de pH trabalhada foi de 5,5 até 10.

Todos os complexos mostraram-se dependentes do pH, possuindo atividade apenas com o aumento da alcalinidade do meio, o que é coerente com outros complexos de cobre da literatura. (DUTTA *et al.*, 2020; PODDER; MANDAL, 2020) As relações entre  $V_0$  versus pH estão apresentados na Figura 60, e para alguns complexos não foi observada um pH de atividade máxima, e sim uma tendência de crescente de atividade, sendo assim adotado o pH 9,0 para os demais estudos cinéticos.

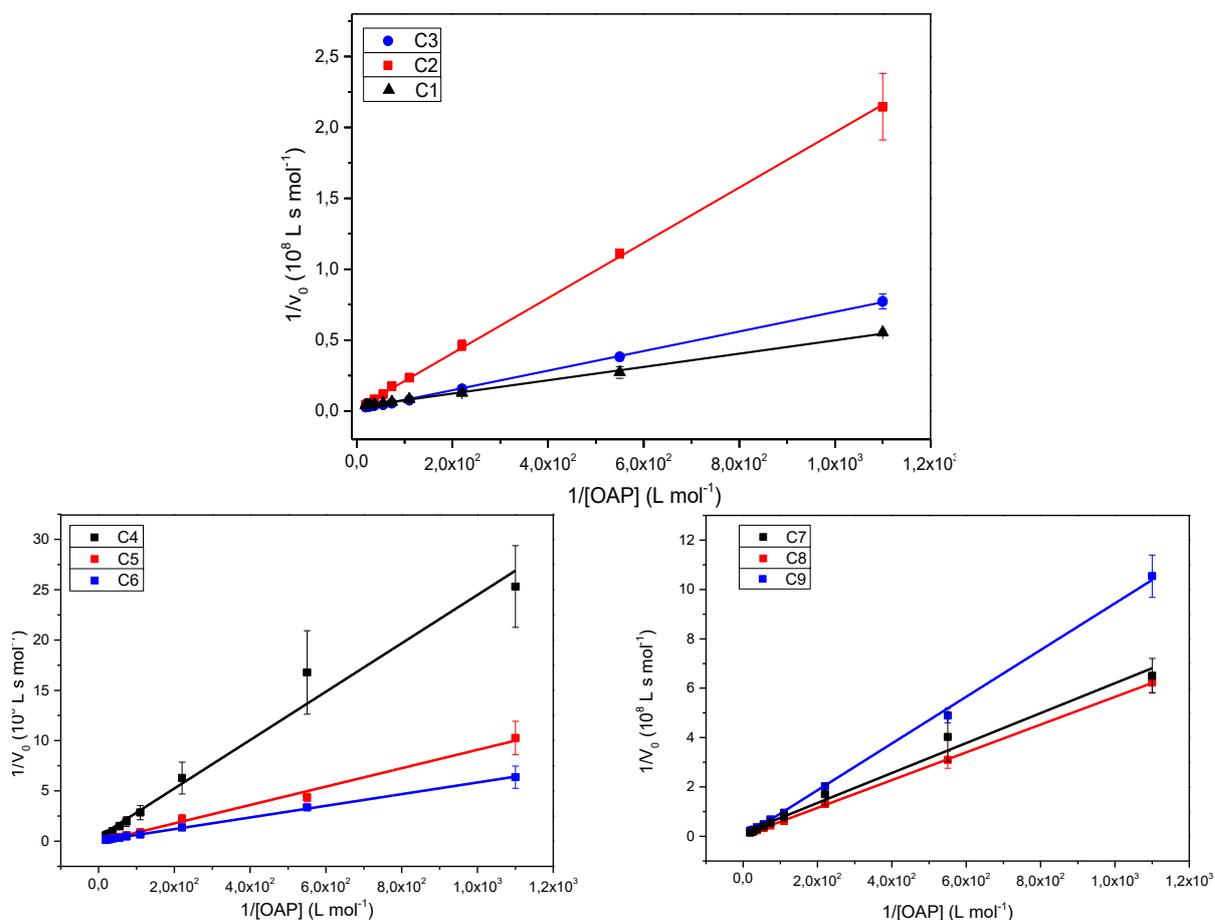
Figura 60 - Gráficos da relação  $V_0$  versus pH dos complexos C1-C9 frente a oxidação do substrato OAP.



Condições: pH 5,5-10,0; 25 °C; solução MeOH:H<sub>2</sub>O (97:3 % v:v); [complexo] =  $2 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$ ; [substrato] =  $2 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$ ; [tampão] =  $0,03 \text{ mol L}^{-1}$ .

Na sequência, foi estudada a dependência da velocidade de reação variando-se a concentração do substrato OAP em pH 9,0, o comportamento linearizado dos complexos ( $1/V_0$  versus  $1/[OAP]$ ) podem ser observados nas Figura 61, nos quais os dados foram tratados usando a linearização do modelo de Michaelis-Menten pelo método Lineweaver-Burke e os parâmetros cinéticos foram resumidos na Tabela 24.

Figura 61 - Dependência da velocidade de reação de oxidação do OAP com a concentração do substrato para os complexos C1 – C9 a 25 °C e pH 9,0.



Condições: pH 9,0; 25 °C; solução MeOH:H<sub>2</sub>O (97:3 % v:v); [complexo] =  $2 \times 10^{-5}$  mol L<sup>-1</sup>, exceto para C2 =  $6,4 \times 10^{-6}$  mol L<sup>-1</sup>; [substrato] =  $9,1 \times 10^{-4}$  -  $5,5 \times 10^{-2}$  mol L<sup>-1</sup>; [tampão] = 0,03 mol L<sup>-1</sup>.

Tabela 24 - Parâmetros cinéticos calculados a 25 °C e pH 9,0 para as reações de oxidação do substrato OAP catalisadas pelos complexos **C1-C9**.

	$V_{\text{máx}}$ ( $\text{mol L}^{-1} \text{s}^{-1}$ )	$k_{\text{cat}}$ $10^{-3} (\text{s}^{-1})$	$K_M$ $10^{-3} (\text{mol L}^{-1})$	$K_{\text{ass}}^a$ ( $\text{mol L}^{-1}$ )	$E^b$ ( $\text{L mol}^{-1} \text{s}^{-1}$ )
<b>C1</b>	$3,43 \times 10^{-7}$	19,12	16,10	62,11	1,19
<b>C2</b>	$5,9 \times 10^{-7}$	92,31	115,31	8,67	0,80
<b>C3</b>	$6,02 \times 10^{-7}$	75,29	79,36	12,60	0,95
<b>C4</b>	$1,08 \times 10^{-6}$	55,95	270,11	3,70	0,21
<b>C5</b>	$4,94 \times 10^{-6}$	248,10	392,85	2,54	0,63
<b>C6</b>	$3,06 \times 10^{-6}$	164,30	177,52	5,63	0,92
<b>C7</b>	$2,26 \times 10^{-6}$	117,37	141,72	7,06	0,83
<b>C8</b>	$2,09 \times 10^{-6}$	141,62	108,42	9,22	1,31
<b>C9</b>	$2,02 \times 10^{-6}$	130,88	171,60	5,83	0,76

$$^a K_{\text{ass}}=1/K_M; \quad ^b E = k_{\text{cat}}/K_M$$

Todos os complexos demonstraram atividade frente ao substrato OAP, onde dentre os mesmos o complexo **C5** apresentou o maior valor de constante catalítica ( $k_{\text{cat}}$ ).

Foram observados altos valores de  $K_M$  e consequentemente baixas constantes de associação ( $K_{\text{ass}}$ ), o que demonstra uma baixa afinidade entre os complexos e o substrato, o que pode ser observado pela comparação dos valores com outros exemplares de cobre(II) da literatura para o mesmo substrato, além da comparação dos complexos **C1-C9** para o substrato 3,5-DTBC. (BANDOPADHYAY *et al.*, 2022; MITRA *et al.*, 2016; MUDI *et al.*, 2021; PODDER; MANDAL, 2020; RAMADAN *et al.*, 2020; SINGH *et al.*, 2018)

Na Tabela 24, pode-se observar os valores de eficiência catalítica para os complexos **C1-C9**, demonstrando que o complexo **C8** possui a maior atividade dentre os complexos da série, e é cerca de seis vezes mais ativo que o complexo **C4**, que possui a menor atividade. O mesmo padrão foi observado para estes complexos na atividade catecolase.

A literatura para complexos dinucleares de cobre(II) contendo atividade PHS é muito menor do que a comparada para a atividade catecolase, o que dificulta comparações diretas de estrutura-atividade. Na Tabela 25, estão resumidos alguns complexos de Cu(II) encontrados na literatura recente, pode-se observar valores mais altos de eficiência catalítica quando comparado aos complexos **C1-C9**, principalmente devido aos menores valores de  $K_M$ .

Tabela 25 - Valores cinéticos referentes a oxidação do substrato OAP promovida por complexos de cobre(II).

	$K_M$ ( $\text{mol L}^{-1}$ )	$k_{\text{cat}}$ ( $\text{s}^{-1}$ )	$E$ ( $\text{L mol}^{-1} \text{s}^{-1}$ )	Referência
$\text{Cu}_2(\text{L})_2\text{Cl}_4^{\text{a}}$	$1,96 \times 10^{-3}$	4,69	$2,39 \times 10^3$	GARAI <i>et al.</i> , 2017
$[\text{Cu}_2(\text{L})_3]\text{ClO}_4^{\text{b}}$	$4,40 \times 10^{-4}$	$21,70 \times 10^{-3}$	49,33	MUDI <i>et al.</i> , 2020
$[\text{Cu}_4(\text{L})_2(\text{HL})_2]^{\text{c}}$	$3,55 \times 10^{-3}$	$10,70 \times 10^{-3}$	3,01	DASGUPTA <i>et al.</i> , 2020
$[\text{Cu}_2(\text{H}_2\text{L})(\text{OMe})]^{\text{d}}$	$2,19 \times 10^{-3}$	$5,07 \times 10^{-3}$	2,31	JANA <i>et al.</i> , 2021
$[\text{Cu}_2(\text{L})(\text{OH})]^{\text{e}}$	$3,07 \times 10^{-2}$	2,61	85,01	MAWAI <i>et al.</i> , 2020
$\text{CuLCl}_2^{\text{f}}$	$1,46 \times 10^{-3}$	5,33	$3,65 \times 10^3$	BANDOPADHYAY <i>et al.</i> , 2022
$\text{CuLCl}_2^{\text{g}}$	$14,60 \times 10^{-5}$	$1,74 \times 10^{-3}$	11,92	PODDER; MANDAL, 2020

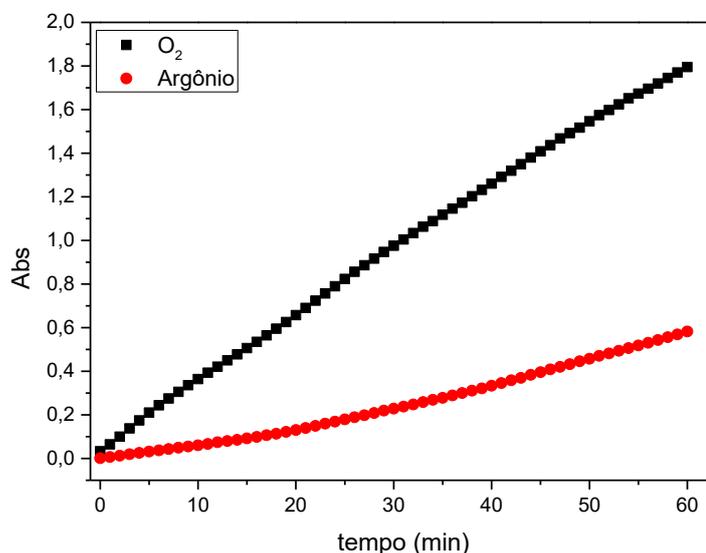
<sup>a</sup>L=1,10-fenantrolina; <sup>b</sup>L=(Z)-2-metoxi-6-((2-metoxifenil)amino)metilfenol; <sup>c</sup>H<sub>2</sub>L=4-(*terc*-butil)-2-((etil(2-hidroxi)etil)amino)metilfenol; <sup>d</sup>H<sub>2</sub>L=2,6-bis((E)-((3-((3-(dimetilamino)propil)amino)propil)imino)metil)-4-metilfenol; <sup>e</sup>L=4-metil-2,6-bis((E)-(2-fenil-2-(piridin-2-il)hidrazin)etileno)metilfenol; <sup>f</sup>L=(E)-1-(1H-imidazol-2-il)-N-(2-(metiltio)fenil)metanamina; <sup>g</sup>L=N-(piridin-2-ilmetil)quinolin-8-amina.

Devido à escassa literatura sobre o mecanismo de atuação de sistemas dimetálicos na oxidação do substrato OAP, se torna difícil estabelecer uma proposta mecanística, mas podem-se levantar alguns indícios.

Primeiramente investigou-se a formação de peróxido de hidrogênio como subproduto reacional, uma vez que a formação de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> é evidenciado por outros complexos na literatura. (BANDOPADHYAY *et al.*, 2022; GHOSH *et al.*, 2018; MANDAL *et al.*, 2020; MAWAI *et al.*, 2020) Por esse motivo, realizou-se o teste de iodometria, conforme descrito na seção experimental, sendo confirmada a produção de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> como subproduto, devido à presença da banda em 353 nm.

Também foi realizado o monitoramento da reação de oxidação do substrato OAP na ausência de oxigênio. O experimento foi conduzido em condições de excesso de substrato frente ao catalisador, sob atmosfera inerte de argônio, e o rendimento da reação foi significativamente prejudicado, conforme observado na Figura 62, evidenciando o papel fundamental do oxigênio na reoxidação da espécie de cobre em solução. (MUDI *et al.*, 2020; PODDER; MANDAL, 2020; RAMADAN *et al.*, 2020)

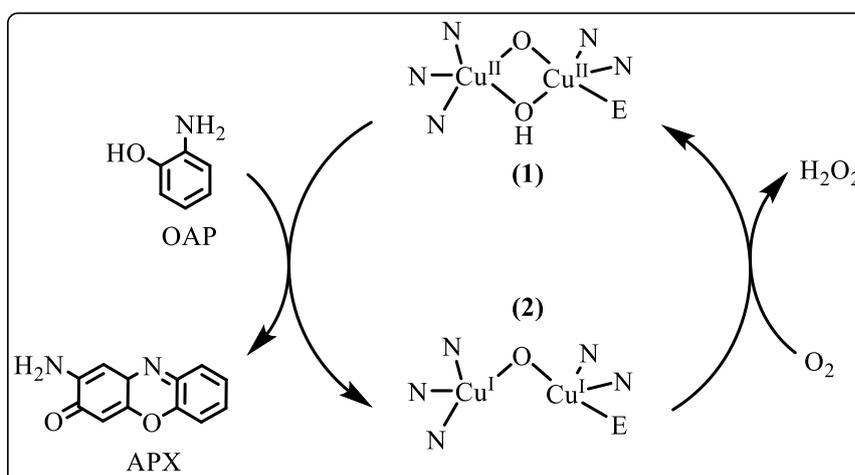
Figura 62 - Monitoramento da reação de oxidação do substrato OAP promovida pelo complexo **C1**, utilizando metanol saturado de oxigênio (em preto) e metanol saturado com argônio (em vermelho).



Condições: pH 9,0; 25 °C; solução MeOH:H<sub>2</sub>O (97:3 % v:v); [complexo] =  $2 \times 10^{-5}$  mol L<sup>-1</sup>; [substrato] =  $2 \times 10^{-3}$  mol L<sup>-1</sup>; [tampão] = 0,03 mol L<sup>-1</sup>.

Com isso, se propõe o mecanismo simplificado conforme descrito no Esquema 35. No qual os complexos de cobre(II) (**1**) oxida o substrato OAP, gerando a espécie sua reduzida de cobre(I) (**2**) com a liberação do produto APX. Quanto a participação do O<sub>2</sub>, o mesmo está relacionado a oxidação da espécie de cobre(I), obtendo novamente espécie cataliticamente ativa (**1**), e observa-se H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> como subproduto reacional. (BANDOPADHYAY *et al.*, 2022; MUDI *et al.*, 2020; MUKHERJEE *et al.*, 2007)

Esquema 35 - Mecanismo proposto para a oxidação do substrato OAP pelos complexos dinucleares de cobre (II). Onde E = S ou Se.



#### 5.4.1.1 Oxidação da ligação C-H de compostos alifáticos e álcoois com peróxido de hidrogênio

A atividade de oxidação peroxidativa foi realizada com os complexos **C1**, **C2** e **C3**, para os demais compostos não foi observada atividade nas condições reacionais testadas.

Inicialmente foi realizada a variação do tempo reacional para a obtenção das melhores taxas de conversão do substrato ciclohexano (Cy) que tem como produtos o ciclohexanol (CyOH) e a ciclohexanona (Cy=O), também é observada a formação do hidroperóxido de cicloexila (CyOOH), no entanto não é possível a sua quantificação, então é adicionado trifetilfosfina e o CyOOH é reduzido para CyOH. (BARTON *et al.*, 1992)

A reatividade do complexo **C1** foi estudada em 3, 6 e 24 horas obtendo valores de TON iguais a 0,75; 1,48 e 14,46 para ciclohexanol e 0,66; 1,68; 9,52 para ciclohexanona, nos respectivos tempos. Com base nestes resultados, o tempo reacional adotado para os demais testes foi o de 24 horas devido suas melhores conversões, utilizando as condições de 1 mmol do substrato ciclohexano, 5  $\mu$ mol complexo **C1** e 5 mmol de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>.

A influência da acidificação do meio reacional também foi investigada, uma vez que é relatado em alguns trabalhos um o aumento significativo nas taxas de conversões em sistemas onde o meio reacional é acidificado. Esse aumento na conversão do substrato é atribuído tanto nas etapas de transferências de prótons ou facilitando a formação de espécies de metal-peroxo. (KIRILLOV *et al.*, 2006; SUTRADHAR *et al.*, 2018) Sendo assim, a reação foi realizada na presença de 50  $\mu$ mol de ácido HNO<sub>3</sub>, obtendo os valores de TON iguais a 9,8 para ciclohexanol e 7,25 para ciclohexanona. Observa-se assim que a presença de ácido não causou aumento nas taxas de conversões.

Sendo assim, a ativação da ligação C-H alifática dos substratos ciclohexano, tolueno e etilbenzeno pelos complexos **C1-C3** foram avaliadas, nas melhores condições encontradas, e os resultados encontrados para TON e percentuais de conversão dos substratos encontram-se na Tabela 26. Para demonstrar a versatilidade dos compostos, foi verificada a atividade destes compostos frente a oxidação dos álcoois ciclohexanol, álcool benzílico e 1-feniletanol, exibindo as taxas de conversões e TON também presentes na Tabela 26.

Tabela 26 - Percentuais de conversão e TON dos complexos **C1-C3** frente a oxidação peroxidativa de diferentes substratos orgânicos.

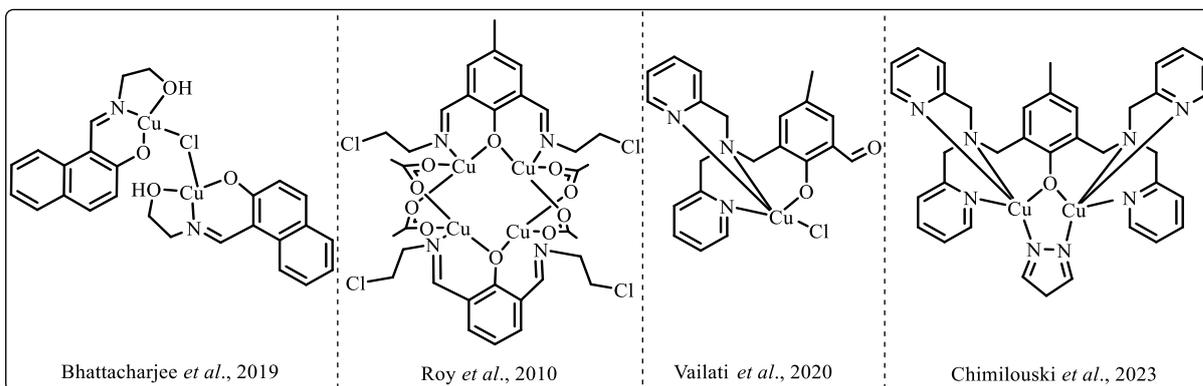
Substratos	Produtos	C1	C2	C3
		Conversão (%) / TON <sup>a</sup>		
Ciclohexano	Ciclohexanol	7,23 / 14,46	8,70 / 17,40	5,96 / 11,90
	Ciclohexanona	4,76 / 9,52	5,66 / 11,32	4,33 / 8,66
Tolueno	Álcool benzílico	8,42 / 16,80	7,70 / 15,40	6,59 / 13,20
	Benzaldeído	3,77 / 7,50	3,56 / 7,12	3,42 / 6,83
Etilbenzeno	1-feniletanol	4,36 / 8,71	4,13 / 8,26	4,31 / 8,62
	Acetofenona	4,55 / 9,09	4,84 / 9,68	4,18 / 8,55
Ciclohexanol	Ciclohexanona	7,29 / 14,59	7,89 / 15,79	7,55 / 15,10
Álcool benzílico	Benzaldeído	7,06 / 14,12	6,75 / 13,50	6,61 / 13,22
	Ácido benzóico	6,99 / 13,97	5,10 / 10,19	5,37 / 10,73
1-feniletanol	Acetofenona	12,31 / 24,63	9,87 / 19,87	9,36 / 18,73

<sup>a</sup>TON= (número de mols de substrato convertido) / (número de mols do complexo). Condições reacionais: complexo: substrato: oxidante 1:200:1000. 24 horas a temperatura ambiente.

Os complexos apresentaram capacidade em converter os substratos listados na tabela acima, sendo os valores de TON levemente inferiores para o complexo **C3** frente aos demais complexos. Como valor de TON total para os substratos ciclohexano, tolueno e álcool benzílico temos para **C1** = 23,98; 24,30; 28,09, **C2** = 28,72; 22,52; 23,69, **C3** = 20,56; 20,03; 23,95, respectivamente.

Recentemente, a oxidação de diferentes substratos orgânicos catalisada por complexos de cobre(II) foram reportados na literatura (Figura 63). Dentre esses exemplos, vale ressaltar o complexo binuclear de cobre(II) descrito por BHATTACHARJEE; DEY; ROY, 2019 com atividade para a oxidação do ciclohexano e tolueno com TON igual a 23,5 e 19,8, respectivamente. Nas proporções complexo: substrato: oxidante de 1: 50: 500 utilizando ácido nítrico como aditivo e 48 horas de tempo reacional. Já ROY, P.; MANASSERO, 2010 reportaram um composto tetranuclear de cobre(II), que nas mesmas condições citadas para o composto anterior apresentou TON igual a 15,8 e 18,9 para o ciclohexano e tolueno. Percebe-se que os complexos **C1-C3** sintetizados neste trabalho encontraram taxas de conversão semelhantes ou levemente superiores a estes dois exemplos reportados na literatura.

Figura 63 - Complexos reportados na literatura contendo atividade peroxidativa.



Já VAILATI *et al.*, 2020 através de um estudo estatístico multivariado encontraram as melhores condições reacionais para a oxidação tanto do ciclohexano como do álcool benzílico por um complexo mononuclear de cobre(II) utilizando o BPMAMFF como ligante, possuindo número de TON de 14,2 e 7,9 para o ciclohexano e o álcool benzílico, respectivamente. Enquanto CHIMILOUSKI *et al.*, 2023 propuseram um estudo comparativo ao de Vailati e colaboradores a fim de evidenciar se a nuclearidade do sistema interfere nas taxas de conversão do substrato, sendo que o composto mononuclear demonstrou-se 6 vezes mais ativo que o dinuclear para a conversão de álcoois em aldeídos, sendo assim, muito se tem a descobrir e a compreender em relação a complexos de cobre que catalisam este tipo de substrato.

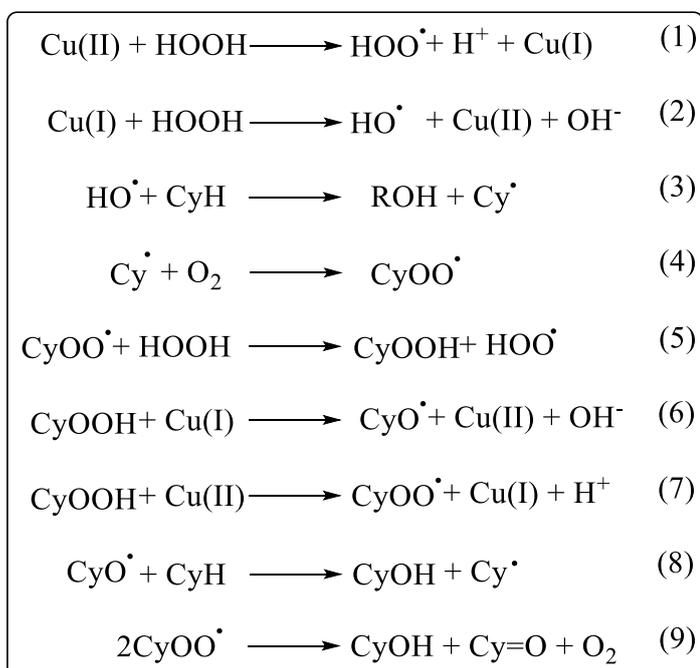
Observa-se que os complexos **C1-C3** não apresentaram seletividade na formação de um dos produtos seja o álcool ou a cetona, o que se espera para um bom catalisador. No entanto, a oxidação de alcanos estáveis como o ciclohexano cuja energia de dissociação da ligação C-H é consideravelmente alta ( $99 \text{ kcal mol}^{-1}$ ) geralmente requer condições de reação severas, como altas temperaturas ou pressão, que não são aplicadas aqui. Sendo assim os resultados apresentados para os complexos deste trabalho podem ser considerados positivos. (PERIANA *et al.*, 2004)

Em uma tentativa de buscar por indícios mecanísticos da oxidação peroxidativa dos substratos, testes foram realizadas na presença de sequestradores radiculares centrados no carbono ( $\text{CBrCl}_3$ ) e na presença de sequestradores radiculares centrados no oxigênio ( $\text{Ph}_2\text{NH}$ ) e utilizando o ciclohexano como substrato. (KIRILLOV *et al.*, 2006) As reações foram realizadas em 24 horas utilizando as proporções complexo: substrato: oxidante: sequestrador 1:200:1000: 500. Ambos os sequestradores inibiram a reação em torno de 95% para o  $\text{CBrCl}_3$  e em torno de 90 % para  $\text{Ph}_2\text{NH}$ . Sendo assim, fica evidenciado que a oxidação ocorre majoritariamente através de mecanismos radiculares, tanto por espécies radiculares de carbono

quanto de oxigênio. Conforme já evidenciado por outros autores para complexos de cobre. (ANBU *et al.*, 2016; SUTRADHAR *et al.*, 2018)

A Esquema 36 demonstra uma possível sequência de reações desencadeadas envolvendo oxidante H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> e íons Cu(II) resultado na oxidação do substrato Cy, baseadas na literatura. (ANBU *et al.*, 2016; BUSA *et al.*, 2018; NESTEROVA; KOPYLOVICH; NESTEROV, 2019; ROY; MANASSERO, 2010; SUTRADHAR *et al.*, 2018)

Esquema 36 - Reações envolvidas para a oxidação do substrato Cy envolvendo compostos de Cu(II).

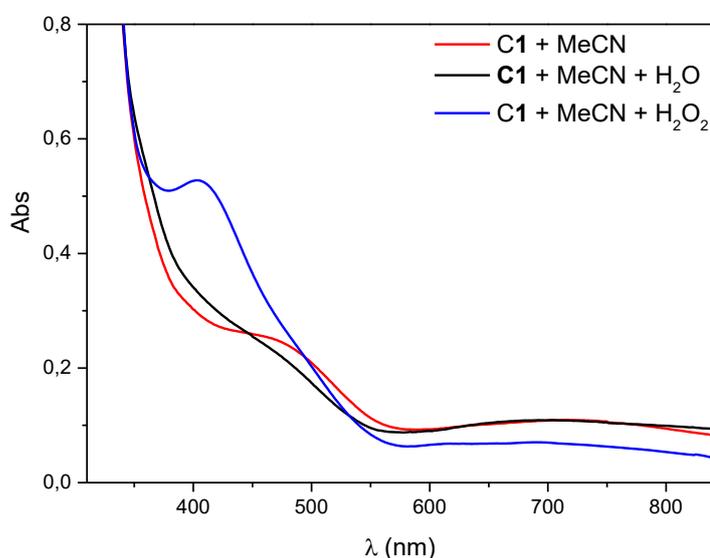


A formação de radicais oxigenados como OH• e HOO• bem como carbono-centrados como Cy• devem ser considerados, uma vez que suas presenças foram evidenciados através dos sequestradores radicalares. A formação observada do hidroperóxido de cicloexila (CyOOH) é explicada por um mecanismo de reação de radical livre, que possivelmente envolve a presença de radicais centrados em oxigênio, HOO• e HO•, espécies altamente reativas, formadas na reação do catalisador com peróxido de hidrogênio. O radical HO• abstrai hidrogênio do ciclohexano CyH para produzir o radical ciclohexil Cy•, que é então capturado para dar origem ao radical CyOO•. Este último pode reagir com o oxidante para formar CyOOH. A decomposição assistida por metal de CyOOH em CyO• e CyOO• levaria então a produtos de CyOH e Cy=O.

No entanto, vias não radicalares competitivas não podem ser descartadas, podendo ocorrer através de ataque eletrofílico de uma espécie metálica oxidada (metal-peroxo, metal-superoxo ou metal-oxo) a uma ligação C-H do ciclohexano, por exemplo, ocorrendo assim a clivagem heterolítica dessa ligação. (KIRILLOV *et al.*, 2006)

Para observar se há a formação de espécies oxidadas de cobre, foi realizado o espectro na região do UV-Vis para o complexo **C1** na presença apenas do solvente orgânico (MeCN), também na presença de água, e por fim na presença do oxidante H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, as curvas estão presentes na Figura 64.

Figura 64 - Espectro na região do UV-Vis para o complexo **C1** em MeCN (em vermelho), em MeCN:H<sub>2</sub>O (em preto) e em MeCN:H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (em azul).

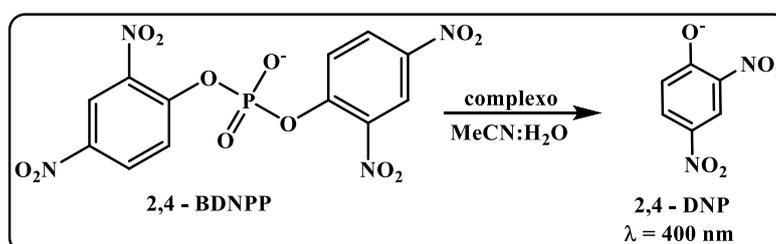


Como pode ser observado, ocorrem significativas mudanças no espectro na presença do peróxido de hidrogênio, havendo o aparecimento de uma banda intensa em 400 nm que pode ser atribuída à sobreposição de bandas referentes a transferências de carga de espécies oxidadas de cobre (Cu<sup>II</sup>-peroxo, Cu<sup>II</sup>-oxo, Cu<sup>II</sup>-hidrogenoperoxo, entre outras). (LAWAL; IBRAHIM; BALA, 2022; ROY *et al.*, 2008) Estas espécies, além de poderem atacar a ligação C-H, como mencionado anteriormente, podem gerar espécies reativas de oxigênio como OH•, HOO•, entre outros, causando a oxidação dos substratos, como demonstrado no Esquema 35. (BUSA *et al.*, 2018)

### 5.4.2 Ensaios cinéticos de hidrólise

A atividade hidrolítica de ligações fosfodiéster foi investigada apenas para os complexos de ferro(III) **C10** e **C11**, os demais complexos não demonstraram atividade frente a hidrólise do substrato ativado 2,4-BDNPP, nas condições testadas, conforme demonstrado no Esquema 37. As reações foram realizadas em acetonitrila/água (50:50 % v:v), e a velocidade inicial foi medida espectrofotometricamente monitorando o aumento na absorbância em  $\lambda_{\text{máx}} = 400 \text{ nm}$  sob condições de reação de pseudo-primeira ordem ( $[\text{S}] \gg [\text{complexo}]$ ). (PEREIRA *et al.*, 2019; PERALTA *et al.*, 2010b)

Esquema 37 - Reação de hidrólise do substrato 2,4-BDNPP.

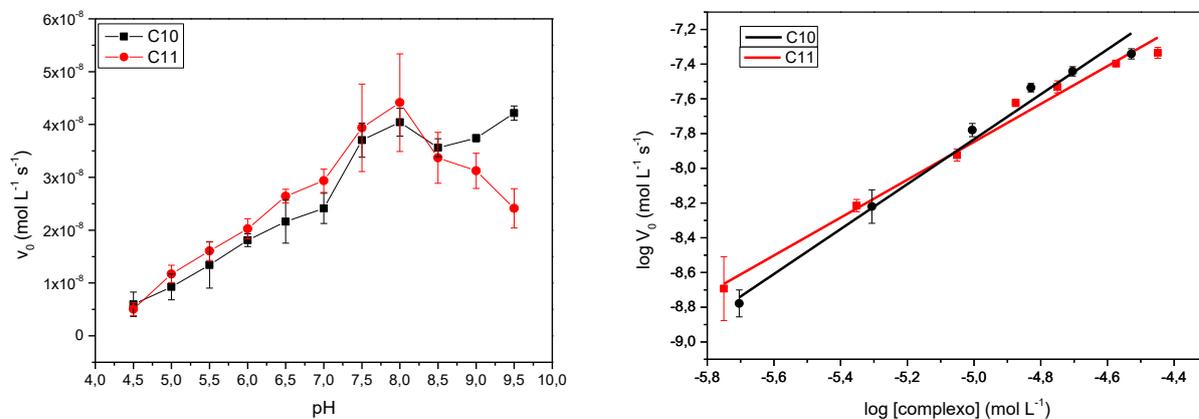


Primeiramente a dependência do pH foi investigada e os gráficos de velocidade inicial ( $v_0$ ) *versus* pH (Figura 65) mostraram perfis em forma de sino, demonstrando a dependência da reação com o pH. Como pode ser observado, o pH ótimo (atividade máxima) é 8,0 e este foi selecionado para os estudos de cinética.

O gráfico do log de  $V_0$  *versus* log [concentração do complexo] (Figura 65) mostrou uma dependência linear da velocidade com a variação da concentração de complexo, com inclinações de  $1,27 \pm 0,08$  para **C10** e  $1,07 \pm 0,05$  para **C11** indicando uma reação de primeira ordem. Linearidade também observada em outros complexos de Fe(III). (DUTTA *et al.*, 2018).

Figura 65 - Dependência da velocidade de reação de hidrólise do 2,4-BDNPP com a variação do pH (esquerda) e para a variação da concentração do complexo (direita) para os complexos

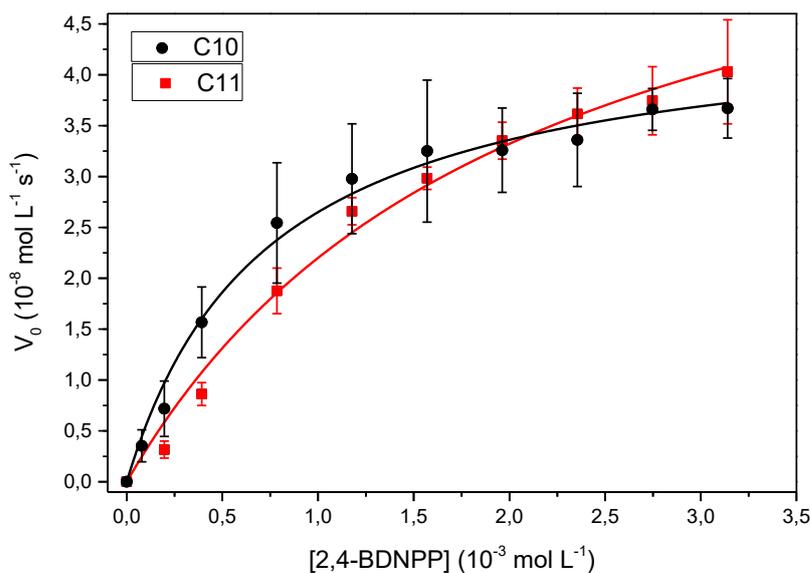
**C10 e C11 a 25°C, MeCN/H<sub>2</sub>O 50:50 % v:v.**



Condições para efeito de pH:  $[\text{complexo}] = 2 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$ ;  $[\text{substrato}] = 3 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$ ;  $[\text{tampão}] = 0,05 \text{ mol L}^{-1}$ . Condições para efeito de complexo: pH 8,0;  $[\text{complexo}] = 1,7 \times 10^{-6} - 3,5 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$ ;  $[\text{substrato}] 1,6 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$ ;  $[\text{tampão}] = 0,05 \text{ mol L}^{-1}$ .

A dependência da reação com a concentração do substrato foi medida em pH 8,0 e apresentou um comportamento de Michaelis-Menten. Os dados foram ajustados usando a equação  $V_0 = (V_{\text{max}}[S])/(K_M + [S])$  para ambos os complexos e os gráficos obtidos são mostrados nas Figuras 66. Os parâmetros cinéticos obtidos estão resumidos na Tabela 27.

Figura 66 - Dependência da velocidade de reação de hidrólise do 2,4-BDNPP com a concentração do substrato para os complexos **C10 e C11**.



Condições: 25 °C, pH 8,0. MeCN:H<sub>2</sub>O 50:50 % v:v;  $[\text{complexo}] = 2 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$ ;  $[\text{substrato}] = 4,0 \times 10^{-4} - 3,0 \times 10^{-3}$ ;  $[\text{tampão}] = 0,05 \text{ mol L}^{-1}$ .

Através do ajuste não linear foram obtidos os valores de  $V_{\max}$  ( $\text{mol L}^{-1} \text{s}^{-1}$ ) para os complexos **C10** e **C11** de  $(4,59 \pm 0,18) \times 10^{-8}$  e  $(6,77 \pm 0,59) \times 10^{-8}$ , respectivamente. Ao comparar a constante de Michaelis-Menten ( $K_M$ ), o valor para o complexo **C10** é maior em relação ao **C11**, o que é compensado por taxas de hidrólise mais rápidas ( $k_{\text{cat}}$ ). Em relação à diferença na afinidade de ligação ( $K_{\text{ass}}$ ) para o substrato (**C10** =  $1369,8 \text{ L mol}^{-1}$  e **C11** =  $448,8 \text{ L mol}^{-1}$ ), como o átomo de selênio possui um raio atômico maior que o do enxofre, este efeito estérico causado pelo calcogênio, dificultando a aproximação do substrato aos centros de ferro.

Tabela 27 - Parâmetros cinéticos dos complexos **C10-C11** e de outros complexos de Fe(III) da literatura frente a reação de hidrólise do substrato 2,4-BDNPP.

Complexo	Condições	$k_{\text{cat}}$	$K_M$	$E=k_{\text{cat}}/K_M$
	pH/T (°C)/solvente	$10^{-3} \text{ s}^{-1}$	$10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$	$\text{L mol}^{-1} \text{ s}^{-1}$
<b>C10</b>	8,0/25/MeCN:H <sub>2</sub> O	2,32±0,093	0,73±0,093	3,18
<b>C11</b>	8,0/25/MeCN:H <sub>2</sub> O	3,81±0,330	2,08±0,357	1,83
[Fe <sub>4</sub> (cpdp) <sub>2</sub> (phth) <sub>2</sub> ] <sup>a</sup>	9,5/30/MeOH:H <sub>2</sub> O	0,03	4,80	0,006
[Fe <sub>4</sub> (cpdp) <sub>2</sub> (terephth) <sub>2</sub> ] <sup>b</sup>	9,5/30/MeOH:H <sub>2</sub> O	0,01	4,08	0,003
[Fe <sub>4</sub> (phen) <sub>2</sub> ] <sup>c</sup>	-/25/MeOH:H <sub>2</sub> O	6,44	0,08	77,59
[Fe <sub>4</sub> (HBPA) <sub>2</sub> ] <sup>d</sup>	6,5/25/MeCN:H <sub>2</sub> O	1,6	7,40	0,22
[Fe <sub>2</sub> (L)] <sup>e</sup>	6,5/25/MeCN:H <sub>2</sub> O	0,29	0,78	$4 \times 10^{-4}$
[Fe <sub>2</sub> (H <sub>2</sub> L <sup>2</sup> )] <sup>f</sup>	6,45/25/MeCN:H <sub>2</sub> O	0,47	5,92	0,079
[Fe <sub>2</sub> (L <sup>3</sup> )] <sup>g</sup>	7,44/25/MeCN:H <sub>2</sub> O	0,65	7,38	0,088

(-): os dados não são fornecidos no artigo original; <sup>a</sup>cpdp: N,N'-bis[2-carboxibenzometil]-N,N'-bis[2-piridilmetil]-1,3-diaminopropan-2-ol; phth: ácido ftálico (DUTTA *et al.*, 2018); <sup>b</sup>cpdp: N,N'-bis[2-carboxibenzometil]-N,N'-bis[2-piridilmetil]-1,3-diaminopropan-2-ol; terephth: ácido tereftálico (DUTTA *et al.*, 2018); <sup>c</sup>phen: fenantrolina (KUMAR PAL *et al.*, 2019); <sup>d</sup>HBPA: ácido 2-((2-hidroxi-5-metil-3-((piridin-2-ilmetilamino)metil)benzil)(2-hidroxibenzil)amino)acético (KANTACHA *et al.*, 2011); <sup>e</sup>L: 2,6-bis{[(2-hidroxibenzil)(2-piridilmetil)amino]metil}-4-*tert*-butilfenol (PATHAK; GANGWAR; GHOSH, 2018); <sup>f</sup>H<sub>2</sub>L<sup>2</sup>: N,N'-(6,6'-(((2-hidroxi-5-metil-1,3-fenil)bis(metil)-bis((piridin-2-ilmetil)azanedil))bis(metil))bis(piridina-6,2-dil))bis(2,2-dimetilpropanamida) (COMBA *et al.*, 2012); <sup>g</sup>L<sup>3</sup>: 2,6-Bis(((6-aminopiridin-2-il)metil)(piridin-2-ilmetil)-amino)meti)-4-metilfenol (COMBA *et al.*, 2012).

Foi determinado o fator catalítico ( $f$ ) para ambos os complexos, que consiste na razão entre o valor da velocidade de reação catalisada ( $k_{\text{cat}}$ ) e a velocidade da hidrólise não catalisada ( $k_{\text{nc}}$ ), (BUNTON; FARRER, 1969), os complexos **C10** e **C11** aceleram as taxas de hidrólise por fatores de 5900 e 9800, respectivamente. Quando comparado com o valor

reportado por CAMARGO *et al.*, 2015 para o complexo dinuclear de ferro(III) [(bbpmp)(H<sub>2</sub>O)(Cl)Fe<sup>III</sup>(μ-O<sub>fenoxo</sub>)Fe<sup>III</sup>(H<sub>2</sub>O)Cl)]Cl, com o ligante simétrico 2,6-bis{[(2-hidroxibenzil)(piridin-2-il)metilamino]metil}-4-metilfenol, sendo este N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> doador, sem modificações na segunda esfera de coordenação, com o valor de  $f = 6722$  para o mesmo substrato, sendo na mesma ordem do complexos deste trabalho, demonstrando que apesar dos compostos deste trabalho não serem binucleares como a enzima PAP, **C10** e **C11** possuem considerável atividade catalítica.

Para investigar o número de ciclos catalíticos, a reação foi monitorada durante 24 horas a 25 °C e pH 8,0 com uma relação substrato/complexo de 50:1. O número de *turnovers* encontrado foi de 18 para **C10** e 22 para **C11**. Esses valores são maiores do que os relatados para complexos mononucleares de Fe(III) com esfera de coordenação semelhante. (HEYING *et al.*, 2019)

A Tabela 27 também mostra alguns complexos de ferro(III) relatados na literatura, que catalisam a reação de hidrólise de ésteres de fosfato e a comparação dos parâmetros cinéticos destaca o sucesso catalítico dos novos complexos de ferro sintetizados neste trabalho.

## 5.5 ESTUDO DE ATIVIDADES BIOLÓGICAS *IN VITRO*

### 5.5.1 Atividade antibacteriana

O aumento da resistência bacteriana aos antibióticos, devido ao uso irracional de medicamentos e a adaptação das bactérias, estimula a comunidade científica na busca por novos agentes antimicrobianos eficazes, mais seletivos ou com amplo espectro de ação, contra cepas resistentes. (BALOUIRI; SADIKI; IBNSOUDA, 2016)

Na última década, houve um aumento no interesse em identificar formas alternativas de combater infecções bacterianas. Muitas das abordagens envolvem metais como agentes antimicrobianos, seja como íons livres, na forma de nanopartículas ou como complexos metálicos. A este respeito, os complexos metálicos com propriedades antibacterianas são os candidatos mais prováveis a serem avançados para um antibiótico clinicamente aprovado. A vasta diversidade estrutural dos metaloantibióticos e seus mecanismos alternativos de ação os torna excelentes candidatos para superar os mecanismos de defesa e resistência bacteriana. (FREI *et al.*, 2023)

A bactéria *Staphylococcus aureus*, causa importantes infecções hospitalares e apresenta cepas resistentes a múltiplos fármacos, a exemplo da MRSA (*S. aureus* resistente à meticilina), com sintomas graves como diarreia sanguinolenta que pode evoluir para colite hemorrágica, síndrome urêmica hemolítica e choque séptico. Enquanto a *Escherichia coli* é um habitante natural da flora intestinal, contudo algumas cepas patogênicas causam sérias infecções sistêmicas, além de ser um importante agente etiológico de infecções no trato geniturinário. (BURGAYA *et al.*, 2023; WARNES; CAVES; KEEVIL, 2012)

Os complexos **C1**, **C2** e **C3** foram testados contra a bactéria Gram-positiva *Staphylococcus aureus* (ATCC 29213) e a Gram-negativa *Escherichia coli* (ATCC 25922). A atividade antibacteriana, no presente trabalho, foi avaliada através da técnica de microdiluição em caldo, conforme recomendado pelo CLSI (2017). Os resultados estão sumarizados na Tabela 28.

Tabela 28 - Concentração inibitória mínima - CIM ( $\mu\text{g mL}^{-1}$ ) e concentração bactericida mínima - CBM ( $\mu\text{g mL}^{-1}$ ) dos complexos **C1-C3**.

Complexos	<i>Staphylococcus aureus</i>		<i>Escherichia coli</i>	
	CIM ( $\mu\text{g mL}^{-1}$ )	CBM ( $\mu\text{g mL}^{-1}$ )	CIM ( $\mu\text{g mL}^{-1}$ )	CBM ( $\mu\text{g mL}^{-1}$ )
<b>C1</b>	250	250	500	1000
<b>C2</b>	15,625 – 31,25	15,625 – 31,25	1000	1000
<b>C3</b>	7,8125	7,8125	125	250

Os valores obtidos para concentração inibitória mínima (CIM) e concentração bactericida mínima (CBM) para atividade antibacteriana foram classificados de acordo o sugerido por MACHADO *et al.*, 2005, as faixas de valores são: abaixo de  $10 \mu\text{g mL}^{-1}$  é considerado excelente; de  $10$  a  $100 \mu\text{g mL}^{-1}$  é considerado bom; de  $100$  a  $500 \mu\text{g mL}^{-1}$  é considerado moderado; de  $500$  a  $1000 \mu\text{g mL}^{-1}$  considerado fraco; acima de  $1000 \mu\text{g mL}^{-1}$ , os compostos são considerados inativos.

Sendo assim, os valores obtidos de CIM e CBM para os complexos são considerados fracos para **C1** e **C2** frente a *E. coli*, mas bons para o complexo **C3**. Enquanto contra a bactéria Gram positiva os resultados foram bem mais significativos e promissores, o complexo **C3** apresentou excelente atividade antimicrobiana (CIM =  $7,8 \mu\text{g mL}^{-1}$ ) evidenciando este composto como o mais ativo da série testada, já os demais complexos **C1** e **C2** apresentam atividade moderada e boa, respectivamente.

Os diferentes resultados encontrados entre as cepas bacterianas já foi explorado pela literatura e pode ser explicado pelos diferentes mecanismos bactericidas desenvolvido pelos

íons cobre(II) de acordo com a diferente morfologia celular das cepas, uma vez que uma é Gram-positiva (G+) e a outra Gram-negativa (G-). (NGUYEN *et al.*, 2022) As bactérias G+ têm uma camada espessa de peptidoglicano e nenhuma membrana lipídica externa, enquanto as bactérias G- têm uma camada fina de peptidoglicano e uma membrana lipídica externa. (TYMOCZKO; BERG; STRYER, 2011)

Estudos realizados para elucidar estes mecanismos envolvendo íons Cu(II) contra bactérias G- demonstraram que a atividade bactericida neste caso está concentrada na destruição da estrutura de membrana externa pela degradação das lipoproteínas da membrana externa e pela inibição do alongamento do peptidoglicano devido às perdas do peptidoglicano pela enzima transpeptidase e autolisinas. Já, por outro lado, o mecanismo dos íons Cu(II) contra a parede celular das G+ consiste no dano à enzima de síntese de a peptidoglicano transglicosilase devido à polimerização das cadeias de glicano, reticulação das cadeias peptídicas e ativação do peptidoglicano por autolisinas. Após penetrar nas bactérias, os íons de cobre reagem com H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> nas células para produzir radicais livres altamente reativos. Esses radicais podem participar de diversas reações adversas às moléculas celulares, como a oxidação de proteínas e lipídios, resultando na destruição de organismos vivos, como bactérias. (ISHIDA, 2017a, 2017b; MEYER *et al.*, 2015)

A atividade bactericida de alguns complexos de cobre contendo ligantes calcogenados podem ser destacadas, como por exemplo, o composto mononuclear de Cu(II) reportado por BANDOPADHYAY *et al.*, 2022 contendo como ligante uma base de Schiff baseada em imidazol substituído por tiometil, apresentando CIM de 25 µg mL<sup>-1</sup> contra *E. coli*. Já no trabalho de CAMELLIA *et al.*, 2022 os metais Cu(II), Ni(II) e Zn(II) foram complexados com uma base de Schiff derivada da isonicotinamida possuindo um tiofeno como braço pendente. Ao testar a atividade antibacteriana apenas do ligante orgânico, sem a presença de nenhum metal, não foi observada atividade, no entanto comparando entre os metais o complexo de cobre(II) apresentou a melhor atividade.

Por fim ressalta-se que os resultados demonstrados pelos complexos C1-C3 mostram-se como promissoras fontes de compostos antibacterianos, principalmente frente à espécie *S. aureus*.

### 5.5.2 Atividade antifúngica

As infecções fúngicas são um dos maiores problemas de saúde em todo o mundo, sobretudo para pacientes imunocomprometidos. Diversos fatores contribuem para infecções

deste tipo, dentre os quais se podem destacar: defeito na imunidade mediada por células, desordem metabólica, exposição direta aos fungos, extremos de idade (recém-nascidos e idosos), desnutrição aguda, longo tratamento com antibióticos, corticoides, quimioterapia, transplantes, resistência a antifúngicos, entre outros. (AFELTRA; VERWEIJ, 2003)

Tendo em vista a alta frequência de infecções oportunistas por fungos, os compostos **C1**, **C2** e **C3** foram testados contra sete cepas patogênicas: *Candida albicans* (*C. alb*), *Aspergillus niger* (*A. nig*), *Epidermophyton floccosum* (*E. flo.*), *Microsporium canis* (*M. can.*), *Microsporium gypseum* (*M. gyp.*), *Trichophyton mentagrophytes* (*T. men.*) e *Trichophyton rubrum* (*T. rub.*) e os valores de concentração inibitória mínima encontram-se na Tabela 29.

Tabela 29 - Concentração inibitória mínima em  $\mu\text{g mL}^{-1}$  dos complexos **C1-C3** contra fungos patogênicos.

Compostos	Concentração inibitória mínima - CIM ( $\mu\text{g mL}^{-1}$ )						
	<i>C.alb.</i>	<i>A. nig.</i>	<i>E. flo.</i>	<i>M. can.</i>	<i>M. gyp.</i>	<i>T. men.</i>	<i>T. rub.</i>
<b>1</b>	125	>2000	31,25	125	250	125	250
<b>2</b>	500	>2000	62,5	500	500	500	1000
<b>3</b>	2000	>2000	15,6	250	500	250	500
<b>Cetoconazol</b>	7	8	0,5	8	6	8	4

Os resultados dos testes antifúngicos mostraram que os complexos estudados apresentaram efeitos mais potentes contra *E. flo.* em comparação com outras cepas e, assim como no ensaio antibacteriano, o complexo **C3** apresentou melhor atividade antifúngica, evidenciando uma melhor propriedade antimicrobiana para este composto dentre os complexos testados neste trabalho. A presença do tiofeno no **C3** mostrou-se positivo para o acréscimo da atividade antimicrobiana, uma vez que o tiofeno é um importante heterociclo sulfurado encontrado em alguns produtos naturais, compostos biologicamente ativos e candidatos a fármacos exibindo uma ampla gama de atividades farmacológicas, como antimicrobiana. (PATHANIA; NARANG; RAWAL, 2019)

Complexos de cobre tem chamado atenção por propriedades únicas, como no estudo recentemente publicado por MUKHERJEE *et al.*, 2021 no qual foi realizado o acompanhamento da interação entre complexos de cobre (II) e fungos do gênero *Candida albicans* por microscopia eletrônica de varredura. As paredes celulares das espécies fúngicas antes da presença do composto de cobre se encontram redondas e lisas, mas após a presença do mesmo, a morfologia é mudada e as paredes celulares passam a ser danificadas e encolhidas. Além disso, a presença do cobre é encontrada concentrada na parede celular, sendo este um fato notável.

Como já mostrado na literatura, a atividade antimicrobiana, tanto antibacteriana como antifúngica, dos complexos metálicos pode estar ligada à sua capacidade de oxidar espécies microbianas, resultando na inativação do crescimento microbiano. O ciclo redox entre Cu(II) e Cu(I) pode catalisar a produção de espécies altamente reativas, por exemplo, radicais hidroxila, que podem danificar lipídios, proteínas, DNA e outras biomoléculas, o que está de acordo com o observado em outros complexos de cobre. E como visto tanto no estudo eletroquímico quanto nos ensaios cinéticos, os complexos **C1-C3** possuem a capacidade de se reduzir a cobre (I) e oxidar diferentes substratos orgânicos. (BANDOPADHYAY *et al.*, 2022; JOSEPH; NAGASHRI; JANAKI, 2012; RAMAN; SAKTHIVEL; JEYAMURUGAN, 2010; RAMBABU *et al.*, 2020)

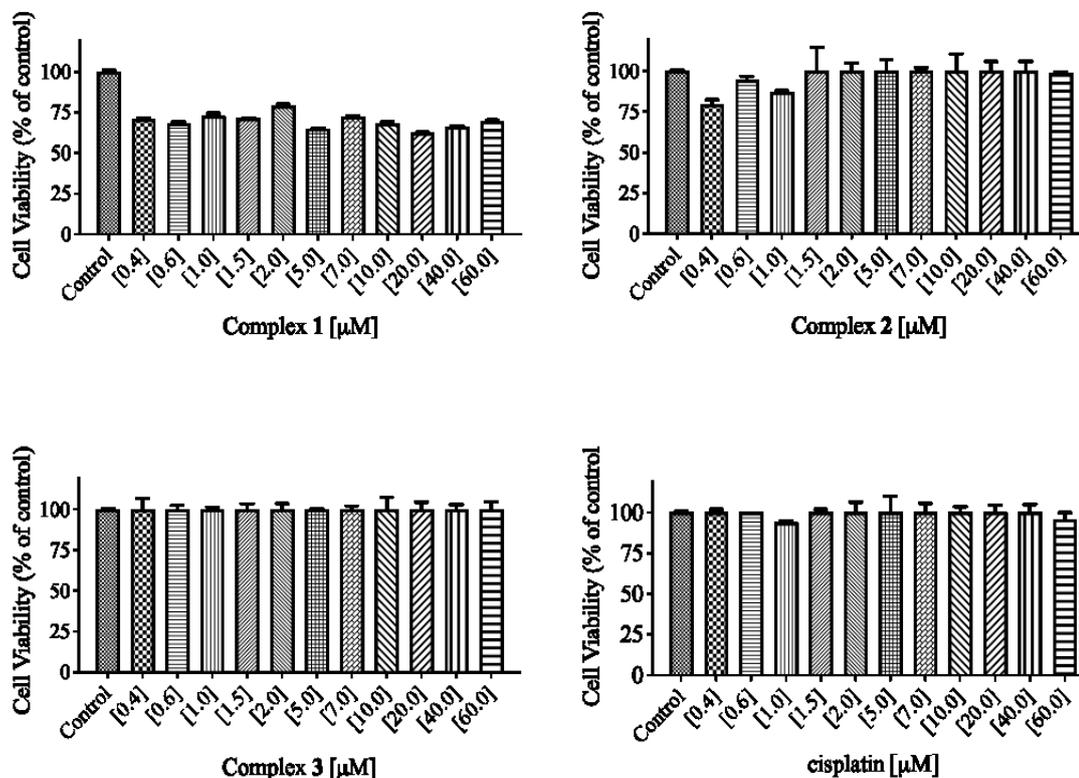
### 5.5.3 Atividade citotóxica

O estudo da citotoxicidade *in vitro* de compostos é uma exigência quando se visa aplicações farmacológicas e biomédicas para os mesmos. (DE CARVALHO *et al.*, 2018; MALAGRINO *et al.*, 2022)

Portanto, o efeito dos complexos **C1**, **C2** e **C3** na viabilidade celular de linhagens celulares normais e tumorais foi avaliado. A Vero CCL-81 foi usada como modelo não tumoral e a linhagem celular A431 como modelo de câncer de pele. Células de carcinoma epidermoide (A431) têm sido utilizadas como modelo *in vitro* pré-clínico para descoberta de fármacos devido à sua conhecida resistência a terapias convencionais juntamente com sua superexpressão de proteínas funcionando como alvos potenciais. (ANDRADE *et al.*, 2012) Já as células Vero têm sido utilizadas pois são de origem renal e permitem a triagem de toxicidades renais, o que é bastante importante para novos candidatos, uma vez que toxicidade mínima ou nenhuma é essencial para o desenvolvimento de um novo fármaco, sendo assim os estudos de toxicidade celular desempenham uma etapa crucial. (MENEZES; VALÉRIO; DIAS, 2013)

A atividade da cisplatina também foi determinada nas mesmas condições experimentais para efeito de comparação. Em células Vero, citotoxicidade moderada foi observada quando expostas ao complexo **C1** por 72 h ( $30,6 \pm 4,4$  %). O complexo **C2** a  $1,0 \mu\text{mol L}^{-1}$  diminui a viabilidade celular em  $13,1 \pm 1,2$  %. Nenhuma citotoxicidade foi observada para essas células em relação ao complexo **C3**, bem como a cisplatina até  $60 \mu\text{mol L}^{-1}$ , conforme mostrado na Figura 67.

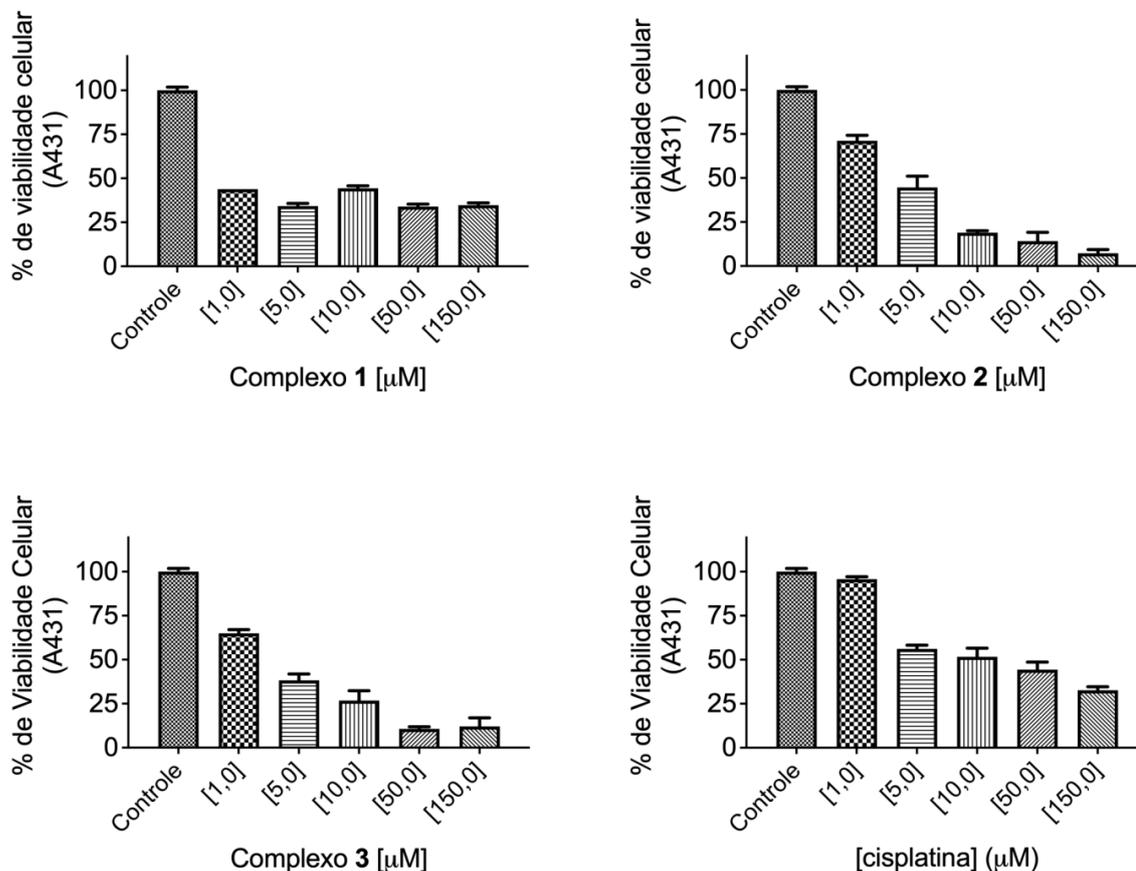
Figura 67 - Efeito de viabilidade celular dos complexos **C1**, **C2**, **C3** e cisplatina frente a células Vero (CCL-81), após 72 h de incubação. Os valores são representativos de dois experimentos independentes.



Por outro lado, a linhagem celular tumoral A431 expressou uma diminuição substancial na viabilidade celular quando o complexo **C1** foi usado, Figura 68. Após 72 h de incubação, observou-se uma diminuição de  $56,2 \pm 0,6$  % na porcentagem de células viáveis com  $1,0 \mu\text{mol L}^{-1}$ . O complexo **C2** também afetou a viabilidade celular de maneira dependente da concentração. Em  $1,0 \mu\text{mol L}^{-1}$ , observou-se uma diminuição de  $28,9 \pm 3,1$  %, sendo mais pronunciada nas maiores concentrações, chegando a  $92,8 \pm 2,1$  % em  $150 \mu\text{mol L}^{-1}$ . O complexo **C3** a  $1,0 \mu\text{M}$  causa uma diminuição de  $35 \pm 2,1$  % na viabilidade celular e a  $5 \mu\text{M}$  observa-se uma diminuição de  $61,6 \pm 3,6$  %.

Como exposto por TSVETKOV *et al.*, 2022, o cobre é uma faca de dois gumes, pois ao mesmo tempo que é essencial como cofator para várias enzimas em todo o reino animal, mesmo em concentrações intracelulares modestas podem ser tóxico, resultando em morte celular. Mas, neste mesmo estudo, os autores demonstram que há um possível direcionamento desse metal para a morte de determinados células tumorais, o que os mesmos chamam de cupoptose. Estudos como este tornaram ainda mais importante a realização dos ensaios citotóxicos com compostos contendo esse metal.

Figura 68 - Efeito dos compostos **C1**, **C2**, **C3** e cisplatina, como controle, na viabilidade de células de carcinoma escamoso humano (A431), após 72 h de incubação. Os valores são representativos de dois experimentos independentes.



Os resultados demonstraram que os complexos **C1-C3** apresentam boa biocompatibilidade em células normais, pois mesmo nas altas concentrações aplicadas, a viabilidade celular foi de 70,8 % em média. No entanto, foram citotóxicos em células tumorais sendo mais potentes que a cisplatina nas mesmas condições.

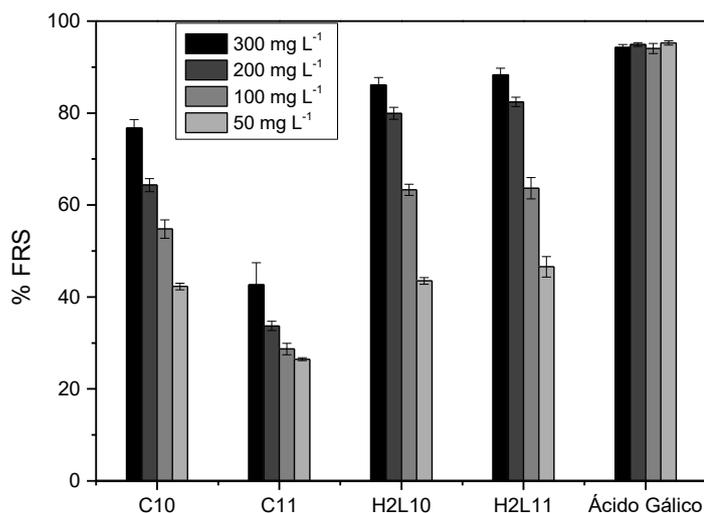
#### 5.5.4 Atividade antioxidante

A atividade *in vitro* FRS (*free radical scavenging*) é importante para a determinação da capacidade antioxidante de compostos. Os complexos de ferro **C10-C11** apresentaram atividade antioxidante, conforme demonstrado na Figura 69, onde mostra-se o consumo do radical DPPH, observa-se que esta atividade aumenta com o aumento da concentração dos compostos. O ácido gálico foi utilizado como controle positivo nas mesmas concentrações. Esses resultados de percentagens de inibição estão relatados na Tabela 30.

Tabela 30 - Atividade antioxidante dos ligantes e complexos.

Compostos	FRS (%)
<b>H<sub>2</sub>L10</b>	80,0 ± 0,7
<b>H<sub>2</sub>L11</b>	82,2 ± 0,3
<b>C10</b>	64,2 ± 0,7
<b>C11</b>	33,5 ± 0,6

Figura 69 - Capacidade como sequestrador radicalar dos compostos.



O DPPH• é um composto radical relativamente estável, mas se uma molécula doadora de hidrogênio, por exemplo, um composto fenólico (ROH), estiver presente, esse radical é destruído e a cor púrpura torna-se amarela (RO• + DPPH). Por esta razão, compostos fenólicos (por exemplo, vitamina E, quercetina e ácido cafeico) são conhecidos por seu alto potencial antioxidante. Isso explica o fato dos ligantes **H<sub>2</sub>L10** e **H<sub>2</sub>L11**, que possuem dois grupos fenólicos livres, apresentarem melhor atividade antioxidante do que os complexos de ferro, onde os fenóis são quelados com o metal. (ILYASOV *et al.*, 2020; RICE-EVANS; MILLER; PAGANGA, 1997; SÁNCHEZ-MORENO; LARRAURI; SAURA-CALIXTO, 1999; SHAHRAKI; RAZMARA; SHIRI, 2020)

Os complexos calcogenados **C10** e **C11** apresentam alta atividade de FRS em comparação com outros complexos de ferro(III) relatados na literatura. (EL-REASH; EL-GAMMAL; RADWAN, 2014; FETOH; EL-GAMMAL; ABU EL-REASH, 2018; KALINDEMIRTAŞ *et al.*, 2021; KAYA *et al.*, 2019; SURATI; SATHE, 2016) Esse resultado demonstra a influência positiva dos átomos de enxofre e selênio, como esperado, uma vez que esses átomos estão presentes em importantes moléculas com altíssima atividade

antioxidante, tanto no meio celular (por exemplo, glutathiona) quanto em moléculas orgânicas sintéticas (por exemplo, Ebselen). (KADE *et al.*, 2008; KIM *et al.*, 2020; WIRTH, 2015)

## 6 CONCLUSÕES

Em síntese, pode-se citar as seguintes conclusões:

### I. Em relação a síntese e caracterização dos complexos metálicos;

Foram sintetizados onze novos ligantes contendo a unidade fenoxo central, possuindo substituintes calcogenados (contendo enxofre ou selênio) diferentes, estes foram devidamente caracterizados por espectroscopia na região do IV, de ressonância magnética nuclear de hidrogênio e carbono além de espectrometria de massas. Com os ligantes sintetizados e caracterizados foram obtidos os complexos metálicos, sendo que nove são binucleares de cobre(II) e dois trinucleares de ferro(III).

Os complexos de cobre(II) **C1-C8** foram caracterizados estruturalmente por DRX, onde se evidenciou a estrutura catiônica dinuclear destes compostos. Para **C1-C3** foram observadas pontes  $\mu$ -acetato unindo os centros metálicos. Para o complexo **C3**, que possui o tiofeno como substituinte, percebe-se que no estado sólido não há a coordenação do enxofre. Já os complexos **C4-C9** apresentam-se como compostos também dinucleares, no entanto possuindo pontes  $\mu$ -sulfato entre os íons metálicos.

Os complexos de ferro(III) foram também caracterizados por DRX, onde se evidenciou a estrutura trinuclear dos mesmos, nos quais os substituintes calcogenados encontram-se como braços pendentes.

Os diferentes substituintes causaram mudanças nas propriedades dos compostos, o que foi verificado através de estudos de caracterização espectroscópicas, magnéticas, e eletroquímicas.

### II. Em relação aos estudos cinéticos de oxidação;

Os complexos **C1-C9** foram ativos frente a oxidação do substrato 3,5-DTBC e do OAP, mostrando-se como miméticos funcionais da enzima Catecol Oxidase e da Fenoxazinona Sintase, respectivamente.

Conclui-se que os complexos possuindo substituintes retiradores de elétrons demonstraram maior eficiência catalítica (**C6** e **C8**), em especial o **C8** complexo que possui selênio como calcogênio e um grupo  $\text{CF}_3$  como substituinte.

Frente a atividade catecolase, foram identificados vários indícios a respeito de um mecanismo de oxidação promovido pelos complexos binucleares de cobre(II). A inserção dos calcogênios mostrou influência positiva na atividade catalítica quando comparado a

compostos possuindo ligantes semelhantes apenas N,O-doadores, com um aumento da eficiência catalítica de cerca de 30 vezes.

Os complexos **C1-C3** demonstraram atividade oxidativa demonstrando atividade frente a ativação da ligação CH dos substratos ciclohexano, tolueno e etilbenzeno, além dos álcoois: ciclohexanol, álcool benzílico e 1-feniletanol. Sendo que os três complexos apresentaram resultados similares entre si, apresentando valores significativos de TON quando comparados com outros complexos de cobre(II). Reações utilizando sequestradores radicalares demonstraram que o mecanismo de oxidação é dependente de etapas radicalares.

### III. Em relação aos estudos cinéticos de hidrólise;

Apesar da enzima PAP ser uma enzima binuclear heterovalente, os complexos trinucleares de ferro(III) C10 e C11 foram capazes de mimetizar sua função de hidrólise. Ambos atuaram como catalisadores na reação de hidrólise do substrato ativado 2,4-BDNPP com acelerações de 5900 e 9800 vezes para **C10** e **C11**, respectivamente, frente a mesma não catalisada.

### IV. Em estudos aos ensaios biológicos *in vitro*;

Os complexos **C1-C3** foram testados frente a cepas bacterianas e fúngicas tanto Gram positivas quanto Gram negativas, o que evidenciou que os compostos são promissores nas atividades antimicrobianas para os mesmos, em especial para o complexo **C3** que apresentou os menores valores de concentração inibitória mínima.

Os mesmos compostos foram testados frente a linhagens de células normais e frente a células tumorais. Os três compostos se mostraram biocompatíveis frente a células saudáveis, no entanto se mostraram tóxicos frente a células tumorais, resultados superiores inclusive do que a cisplatina.

Os complexos **C10** e **C11** mostraram atividade antioxidante, sendo capazes de sequestrar radical livre, quando testado frente do substrato DPPH.

## REFERÊNCIAS

- ACKERMANN, Jens *et al.* Tuning the activity of catechol oxidase model complexes by geometric changes of the dicopper core. **Chemistry - A European Journal**, vol. 8, no. 1, p. 247–258, 2002.
- ADDISON, Anthony 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**, p. 1349–1356, 1984.
- AFELTRA, J.; VERWEIJ, P. E. Antifungal activity of nonantifungal drugs. **European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases**, vol. 22, no. 7, p. 397–407, 2003.
- ANBU, Sellamuthu *et al.* Biomolecular interaction, catecholase like activity and alkane oxidation in ionic liquids of a phenylcarbohydrazone-based monocopper(II) complex. **Inorganica Chimica Acta**, vol. 450, p. 426–436, 2016.
- ANDRADE, Lídia M. *et al.* Nucleoplasmic Calcium Buffering Sensitizes Human Squamous Cell Carcinoma to Anticancer Therapy. **Journal Cancer Science & Therapy**, vol. 04, p. 131–139, 2012.
- BALASUBRAMANIAN, Ramakrishnan; ROSENZWEIG, Amy C. Structural and mechanistic insights into methane oxidation by particulate methane monooxygenase. **Accounts of chemical research**, v. 40, n. 7, p. 573–580, 2007.
- BALIĆ, Tomislav *et al.* Single crystal growth, structural characterization and magnetic properties study of an antiferromagnetic trinuclear iron(III) acetate complex with uncoordinated hexamine. **Inorganica Chimica Acta**, vol. 520, p. 120292, 2021.
- BALOUIRI, Mounyr; SADIKI, Moulay; IBNSOUDA, Saad Koraichi. Methods for in vitro evaluating antimicrobial activity: A review. **Journal of Pharmaceutical Analysis**, vol. 6, no. 2, p. 71–79, 2016.
- BALTAZAR, Carla S A *et al.* Nickel–Iron–Selenium Hydrogenases – An Overview. **European Journal of Inorganic Chemistry**, p. 948–962, 2011.
- BANERJEE, Rahul; JONES, Jason C.; LIPSCOMB, John D. Soluble methane monooxygenase. **Annual review of biochemistry**, v. 88, p. 409–431, 2019.
- BANDOPADHYAY, Nilaj *et al.* A thiomethyl-substituted imidazolyl imine functionalized copper(II) complex: synthesis, structural characterization, phenoxazinone synthase mimics and biological activities. **Polyhedron**, vol. 218, p. 1–9, 2022.
- BANU, Kazi Sabnam *et al.* Catechol oxidase activity of a series of new dinuclear copper(II) complexes with 3,5-DTBC and TCC as substrates: Syntheses, X-ray crystal structures, spectroscopic characterization of the adducts and kinetic studies. **Inorganic Chemistry**, vol. 47, no. 16, p. 7083–7093, 2008.
- BARRY, Clifton E.; NAYAR, Parmesh G.; BEGLEY, Tadhg P. Phenoxazinone Synthase: Mechanism for the Formation of the Phenoxazinone Chromophore of Actinomycin. **Biochemistry**, vol. 28, no. 15, p. 6323–6333, 1989.
- BARTON, Derek H.R. *et al.* The Functionalization of Saturated Hydrocarbons. Part 20. Alkyl Hydroperoxides: Reaction Intermediates in the Oxidation of Saturated Hydrocarbons by Gif-Type Reactions and Mechanistic Studies on Their Formation. **Journal of the American Chemical Society**, vol. 114, no. 6, p. 2147–2156, 1992.
- BASU, Uttara; ROY, Mithun; CHAKRAVARTY, Akhil R. Recent advances in the chemistry of iron-based chemotherapeutic agents. **Coordination Chemistry Reviews**, vol. 417, p. 213339, 2020.
- BATISTA, Suzana Cimara *et al.* Highly efficient phosphate diester hydrolysis and DNA interaction by a new unsymmetrical Fe<sup>III</sup>Ni<sup>II</sup> model complex. **Inorganic Chemistry**

**Communications**, vol. 6, no. 8, p. 1161–1165, 2003.

BAYON, J. Carles; CLAVER, Carmen; MASDEU-BULTÓ, Anna M. Homogeneous catalysis with transition metal complexes containing sulfur ligands. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 193, p. 73-145, 1999.

BEBOUT, Deborah C. *et al.* Zinc triad metal ion complexes of NN'S ligand N-(2-pyridylmethyl)-N-(2-(methylthio)ethyl)amine. **Main Group Chemistry**, vol. 6, no. 3–4, p. 155–168, 2007.

BEINERT, Helmut. Bioinorganic Chemistry: A New Field or Discipline? Words, Meanings, and Reality. **Journal of Biological Chemistry**, vol. 277, p. 37967–37972, 2005.

BERNHARDT, Paul V *et al.* An Approach to More Accurate Model Systems for Purple Acid Phosphatases (PAPs). **Inorganic Chemistry**, vol. 54, p. 7249–7263, 2015.

BHATTACHARJEE, Aradhita; DEY, Sudipto; ROY, Partha. Synthesis, characterization and catalytic properties of dinuclear complexes of copper(II) and nickel(II): Oxidation of cyclohexane, toluene and cyclopentane. **Inorganica Chimica Acta**, vol. 490, p. 93–103, 2019.

BISWAS, Apurba *et al.* Cis-trans isomerism in diphenoxido bridged dicopper complexes: Role of crystallized water to stabilize the cis isomer, variation in magnetic properties and conversion of both into a trinuclear species. **Dalton Transactions**, vol. 41, no. 39, p. 12200–12212, 2012a.

BISWAS, Apurba *et al.* Insertion of a hydroxido bridge into a diphenoxido dinuclear copper(II) complex: Drastic change of the magnetic property from strong antiferromagnetic to ferromagnetic and enhancement in the catecholase activity. **Inorganic Chemistry**, vol. 51, no. 19, p. 10111–10121, 2012b.

BISWAS, Surajit *et al.* Novel  $\text{Cu}^{\text{II}}\text{-M}^{\text{II}}\text{-Cu}^{\text{II}}$  (M = Cu or Ni) trinuclear and  $[\text{Na}^{\text{I}}_2\text{Cu}^{\text{II}}_6]$  hexanuclear complexes assembled by bi-compartmental ligands: Syntheses, structures, magnetic and catalytic studies. **Dalton Transactions**, vol. 44, no. 20, p. 9426–9438, 2015.

BLACKMAN, Allan G; GAHAN, Lawrence R. Metal-coordinated Hydroxide as a Nucleophile: a Brief History. **Zeitschrift für Anorganische und Allgemeine Chemie**, vol. 644, no. 14, p. 616–629, 2018.

BLACKMAN, Ronald K. *et al.* Mitochondrial electron transport is the cellular target of the oncology drug Elesclomol. **PLoS ONE**, vol. 7, no. 1, 2012.

BOSCH, Simone *et al.* Dinuclear Zinc(II) Complexes with Hydrogen Bond Donors as Structural and Functional Phosphatase Models. **Inorganic Chemistry**, vol. 53, p. 9036–9051, 2014.

BOSSET, Cyril *et al.* Iron-Catalyzed Synthesis of Sulfur-Containing Heterocycles. **Journal of Organic Chemistry**, vol. 82, no. 8, p. 4020–4036, 2017.

BRYNGELSON, Peter. A. *et al.*, Expression, Reconstitution, and Mutation of Recombinant *Streptomyces coelicolor* NiSOD. **Journal of the American Chemical Society**, vol. 126, p.460-461, 2004.

BUNTON, C. A.; FARRER, S.J. The hydrolysis of Bis(2,4-dinitrophenyl) Phosphate. **Organic Syntheses**, vol. 415, no. 4, p. 767–772, 1969.

BURGAYA, Judit *et al.* The bacterial genetic determinants of *Escherichia coli* capacity to cause bloodstream infections in humans. **bioRxiv**, 2023.

BUSA, Asanda V. *et al.* New copper(II) salicylaldimine derivatives for mild oxidation of cyclohexane. **Journal of Chemical Sciences**, vol. 130, no. 6, p. 1–10, 2018.

CALVO, Jenifer; JUNG, Hunmin; MELONI, Gabriele. Copper metallothioneins. **IUBMB Life**, vol. 69, no. 4, p. 236–245, 2017.

CAMARGO, Tiago P. *et al.* Synthesis, characterization, hydrolase and catecholase activity of a dinuclear iron(III) complex: Catalytic promiscuity. **Journal of Inorganic Biochemistry**, vol. 146, p. 77–88, 2015.

CAMARGO, Tiago P. *et al.* Second-Sphere Effects in Dinuclear Fe<sup>III</sup>Zn<sup>II</sup> Hydrolase Biomimetics: Tuning Binding and Reactivity Properties. **Inorganic Chemistry**, vol. 57, no. 1, p. 187–203, 2018.

CAMELLIA, Farzana K. *et al.* New Cu(II), Ni(II) and Zn(II) mixed ligand complexes containing N-isonicotinamido-thiophene-2-cabaldimine and 2-aminophenol: Access for promising antibacterial and antioxidant agents, DFT and molecular docking investigation. **SSRN**, vol. 1, no. 3394, p. 7–20, 2022.

CANABARRO, Cibele M. *et al.* Evaluation of the Antioxidant Activity of Copper(II) Complexes containing Tris-(hydroxymethyl)aminomethane (TRIS) Units. **Zeitschrift für Anorganische und Allgemeine Chemie**, vol. 642, no. 21, p. 1192–1197, 2016.

CASTILHO, Nathalia *et al.* Targeting an Artificial Metal Nuclease to DNA by a Simple Chemical Modification and Its Drastic Effect on Catalysis. **ACS Medicinal Chemistry Letters**, vol. 11, no. 3, p. 286–291, 2020.

CHATTERJEE, Arnab *et al.* Tyrosinase and catecholase-like activities of a dinuclear Cu(II) complex. **Polyhedron**, vol. 141, p. 140–146, 2018.

CHILTON, Nicholas F. *et al.* PHI: A powerful new program for the analysis of anisotropic monomeric and exchange-coupled polynuclear d- and f-block complexes. **Journal of Computational Chemistry**, vol. 34, no. 13, p. 1164–1175, 2013.

CHIMILOUSKI, Larissa *et al.* Bioinspired oxidation of benzyl alcohol: The role of environment and nuclearity of the catalyst evaluated by multivariate analysis. **Journal of Inorganic Biochemistry**, vol. 240, p. 112095, 2023.

CHRISMAN, Mark A *et al.* Exploring Michaelis-Menten Kinetics and the Inhibition of Catalysis in a Synthetic Mimic of Catechol Oxidase: An Experiment for the Inorganic Chemistry or Biochemistry Laboratory. **Journal of Chemical Education**, 2022.

CLAUDEL, Mickaël; SCHWARTE, Justine V.; FROMM, Katharina M. New Antimicrobial Strategies Based on Metal Complexes. **Chemistry**, vol. 2, no. 4, p. 849–899, 2020.

(CLSI), Clinical and Laboratory Standards Institute. **Performance standards for antimicrobial susceptibility testing**. Clinical and Laboratory Standards Institute Wayne, PA, 2017a.

(CLSI), Clinical and Laboratory Standards Institute. **Reference method for broth dilution**, 2017b.

(CLSI), Clinical and Laboratory Standards Institute. **Reference Method for Broth Dilution Antifungal Susceptibility Testing of Yeasts**. 2017c.

COMBA, Peter *et al.* Spectroscopic characterization of the active Fe<sup>III</sup>Fe<sup>III</sup> and Fe<sup>III</sup>Fe<sup>II</sup> forms of a purple acid phosphatase model system. **Inorganic Chemistry**, vol. 51, no. 22, p. 12195–12209, 2012.

CSAY, Tamás *et al.* A flexible hydroxy-bridged dicopper complex as catechol oxidase mimic. **Inorganic Chemistry Communications**, vol. 13, no. 2, p. 227–230, 2010.

DA SILVA, Daniela Almeida *et al.* Copper in tumors and the use of copper-based compounds in cancer treatment. **Journal of Inorganic Biochemistry**, vol. 226, p. 111634, 2022.

DA SILVA, Marcos *et al.* Effects of Polycyclic Aromatic Hydrocarbon Pendant-Armed Ligands on the Catecholase Activity of Dinuclear Copper(II) Complexes. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, p. 1–13, 2021.

DANCS, Ágnes *et al.* On the copper(II) binding of asymmetrically functionalized tripodal peptides: Solution equilibrium, structure, and enzyme mimicking. **New Journal of Chemistry**, vol. 42, no. 10, p. 7746–7757, 2018.

DAS, Biswanath *et al.* A di-iron(III)  $\mu$ -oxido complex as catalyst precursor in the

oxidation of alkanes and alkenes. **Journal of Inorganic Biochemistry**, vol. 231, p. 111769, 2022.

DAS, Manisha *et al.* Thioether sulfur-bound [Cu<sub>2</sub>] complexes showing catechol oxidase activity and DNA cleaving behaviour. **Dalton Transactions**, vol. 48, no. 4, p. 1292–1313, 2019.

DASGUPTA, Sanchari *et al.* Catalytic promiscuity of a copper (II) -Mannich base complex having unprecedented radical pathway in catecholase activity. **Inorganica Chimica Acta**, vol. 505, p. 119480, 2020.

DAUMANN, Lena J. *et al.* Spectroscopic and mechanistic studies of dinuclear metallohydrolases and their biomimetic complexes. **Dalton Transactions**, vol. 43, no. 3, p. 910–928, 2014.

DE CARVALHO, Alexandre B. *et al.* Novel copper(II) coordination polymer containing the drugs nalidixic acid and 8-hydroxyquinoline: Evaluation of the structural, magnetic, electronic, and antitumor properties. **Polyhedron**, vol. 156, p. 312–319, 2018.

DE OLIVEIRA, José A.F. *et al.* Synthesis, characterization and cytotoxicity of copper (II) complex containing a 2H-benzo[e][1,3]oxazin derivative. **Journal of Inorganic Biochemistry**, vol. 239, 2023.

DE SOUZA, Bernardo *et al.* Second-coordination-sphere effects increase the catalytic efficiency of an extended model for Fe<sup>III</sup>M<sup>II</sup> purple acid phosphatases. **Inorganic Chemistry**, vol. 52, no. 7, p. 3594–3596, 2013.

DEY, Suman Kr; MUKHERJEE, Arindam. Catechol oxidase and phenoxazinone synthase: Biomimetic functional models and mechanistic studies. **Coordination Chemistry Reviews**, vol. 310, p. 80–115, 2016.

DOLAI, Samar *et al.* p - Toluato - bridged dinuclear Cu (II) complexes in combination with tridentate chelating ligand: Crystal structure, density functional theory calculation, DNA / protein binding and catecholase activity. **Applied Organometallic Chemistry**, vol. 32, p. 1–16, 2018.

DURIGON, Daniele C. *et al.* Cu(II) complexes with tridentate sulfur and selenium ligands: catecholase and hydrolysis activity. **New Journal of Chemistry**, vol. 44, no. 36, p. 15698–15707, 2020.

DUTTA, Nityananda *et al.* Phosphatase-like Activity of Tetranuclear Iron(III) and Zinc(II) Complexes. research-article. **Inorganic Chemistry**, vol. 57, no. 17, p. 10802–10820, 2018.

DUTTA, Sabarni *et al.* Joining of Trinuclear Heterometallic Cu<sup>II</sup><sub>2</sub>-M<sup>II</sup> (M = Mn, Cd) Nodes by Nicotinate to Form 1D Chains: Magnetic Properties and Catalytic Activities. **Inorganic Chemistry**, vol. 59, no. 20, p. 14989–15003, 2020.

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

EL-REASH, Abu G. M.; EL-GAMMAL, O. A.; RADWAN, A H. Molecular structure and biological studies on Cr(III), Mn(II) and Fe(III) complexes of heterocyclic carbohydrazone ligand. **Spectrochimica Acta - Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy**, vol. 121, p. 259–267, 2014.

ELGRISHI, Noémie *et al.* A Practical Beginner's Guide to Cyclic Voltammetry. **Journal of Chemical Education**, vol. 95, no. 2, p. 197–206, 2018.

ELWELL, Courtney E. *et al.* Copper-Oxygen Complexes Revisited: Structures, Spectroscopy, and Reactivity. **Chemical Reviews**, vol. 117, no. 3, p. 2059–2107, 2017.

FERRE, Francine T. *et al.* Catalytic promiscuity of mononuclear copper(II) complexes in mild conditions: Catechol and cyclohexane oxidations. **Polyhedron**, vol. 123, p.

293–304, 2017.

FETOH, Ahmed; EL-GAMMAL, Ola A.; ABU EL-REASH, Gaber M. Antioxidant and antitumor activities of Cr(III), Mn(II), Fe(III), Cd(II), Zn(II) and Hg(II) complexes containing a carbohydrazone ligand ending by 4-pyridyl ring. **Journal of Molecular Structure**, vol. 1173, p. 100–110, 2018.

FREEMAN, John C. *et al.* Stoichiometry and Spectroscopic Identity of Copper Centers in Phenoxazinone Synthase: A New Addition to the Blue Copper Oxidase Family. **Biochemistry**, vol. 32, no. 18, p. 4826–4830, 1993.

FREI, Angelo. *et al.* Metals to combat antimicrobial resistance. **Nature Reviews Chemistry**, 2023.

GAGNE, Robert R.; KOVAL, Carl A.; LISENSKY, George C. Ferrocene as an internal standard for electrochemical measurements. **Inorganic Chemistry**, vol. 19, no. 9, p. 2854–2855, 1980.

GAHAN, Lawrence R. *et al.* Phosphate ester hydrolysis: Metal complexes as purple acid phosphatase and phosphotriesterase analogues. **European Journal of Inorganic Chemistry**, p. 2745–2758, 2009.

GALE, Eric M. *et al.* Toward Functional Ni-SOD Biomimetics: Achieving a Structural / Electronic Correlation with Redox Dynamics. **Inorganic Chemistry**, vol. 50, no. 50, p. 9216–9218, 2011.

GARAI, Mamoni *et al.* Catalytic Fate of Two Copper Complexes towards Phenoxazinone Synthase and Catechol Dioxygenase Activity. **ChemistrySelect**, vol. 2, no. 34, p. 11040–11047, 2017.

GARBELINI, Ellery R. *et al.* Preparation, crystallography and spectroscopic properties of the polymeric {(1-(E)-2-pyridinylmethylidene)semicarbazone}(aqua)copper(II)} sulphate dihydrate complex: Evidence of dynamic Jahn-Teller effect. **Spectrochimica Acta - Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy**, vol. 78, no. 5, p. 1337–1341, 2011.

GARBO, Sabrina *et al.* Selenium-Containing Agents Acting on Cancer - A New Hope? **Pharmaceuticals**, vol. 15, no. 104, p. 1–32, 2023.

GEARY, William J. The use of conductivity measurements in organic solvents for the characterisation of coordination compounds. **Coordination Chemistry Reviews**, vol. 7, no. 1, p. 81–122, 1971.

GERDEMANN, Carsten; EICKEN, Christoph; KREBS, Bernt. The crystal structure of catechol oxidase: New insight into the function of type-3 copper proteins. **Accounts of Chemical Research**, vol. 35, no. 3, p. 183–191, 2002.

GHOSH, Ayon Kanti *et al.* Synthesis and structural characterization of a dinuclear copper(II) complex with a (N,S,O) donor ligand: Catecholase and phenoxazinone synthase activities. **Inorganica Chimica Acta**, vol. 486, p. 719–723, 2018.

GÜELL, Mireia; SIEGBAHN, Per E.M. Theoretical study of the catalytic mechanism of catechol oxidase. **Journal of Biological Inorganic Chemistry**, vol. 12, no. 8, p. 1251–1264, 2007.

GUILLET, Gary L *et al.* Synthesis and Characterization of a Linear Triiron(II) Extended Metal Atom Chain Complex with Fe-Fe Bonds. **Inorganic Chemistry**, vol. 59, no. 16, p. 11238–11243, 2020.

GUTTENBERGER, Nikolaus; BLANKENFELDT, Wulf; BREINBAUER, Rolf. Recent developments in the isolation, biological function, biosynthesis, and synthesis of phenazine natural products. **Bioorganic and Medicinal Chemistry**, vol. 25, no. 22, p. 6149–6166, 2017.

HEGG, Eric L. *et al.* Structure-Reactivity Studies in Copper(II)-Catalyzed Phosphodiester Hydrolysis. **Inorganic chemistry**, vol. 38, p. 2961–2968, 1999.

HEGG, Eric L; BURSTYN, Judith N. Toward the development of metal-based

synthetic nucleases and peptidases: a rationale and progress report in applying the principles of coordination chemistry. **Coordination Chemistry Reviews**, vol. 173, p. 133–165, 1998.

HEYING, Renata S. *et al.* Unusual hydrolase-like activity of a mononuclear Fe(III) complex. **Inorganic Chemistry Communications**, vol. 102, p. 245–250, 2019.

HOLM, Richard H; KENNEPOHL, Pierre; SOLOMON, Edward I. Structural and functional aspects of metal sites in biology. **Chemical Reviews**, vol. 96, no. 7, p. 2239–2314, 1996.

HOMRICH, Alana M. *et al.* Effect of Chelate Ring Size of Binuclear Copper(II) Complexes on Catecholase Activity and DNA Cleavage. **European Journal of Inorganic Chemistry**, vol. 2021, no. 18, p. 1710–1721, 2021.

HORN, Adolfo *et al.* Synthesis, crystal structure and properties of dinuclear iron(III) complexes containing terminally coordinated phenolate/H<sub>2</sub>O/OH<sup>-</sup> groups as models for purple acid phosphatases: efficient hydrolytic DNA cleavage. **Inorganica Chimica Acta**, vol. 358, no. 2, p. 339–351, 2005.

ILYASOV, Igor R. *et al.* ABTS/PP decolorization assay of antioxidant capacity reaction pathways. **International Journal of Molecular Sciences**, vol. 21, no. 3, 2020.

ISHIDA, T. Bacteriolyses of Bacterial Cell Walls by Zinc(II) Ions on the Basis of the Results of Halo Antibacterial Susceptibility Tests for Metallic Salt Solutions. **Journal of Microbiology & Biotechnology**, vol. 2, no. 2, 2017a.

ISHIDA, T. Mechanism of Antibacterial Activities of Cu(II) Ions against *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli* on the Ground of Results Obtained from Dilution Medium Method. **Virology & Immunology Journal**, vol. 1, no. 3, 2017b.

ITO, N., PHILLIPS, S., STEVENS, C. *et al.* Novel thioether bond revealed by a 1.7 Å crystal structure of galactose oxidase. **Nature** 350, 87–90 (1991).

IYER, P. V.; ANANTHANARAYAN, L. Enzyme stability and stabilization - aqueous and non-aqueous environment. **Process Biochemistry**, v. 43, p. 1019-1032, 2008.

JANA, Narayan Ch. *et al.* Proton controlled synthesis of two dicopper(II) complexes and their magnetic and biomimetic catalytic studies together with probing the binding mode of the substrate to the metal center. **Dalton Transactions**, vol. 50, no. 42, p. 15233–15247, 2021.

JIN, Zhenming *et al.* Structure of Mpro from SARS-CoV-2 and discovery of its inhibitors. **Nature**, vol. 582, no. 7811, p. 289–293, 2020.

JOSEPH, J.; NAGASHRI, K.; JANAKI, G. Boomadevi. Novel metal based anti-tuberculosis agent: Synthesis, characterization, catalytic and pharmacological activities of copper complexes. **European Journal of Medicinal Chemistry**, vol. 49, p. 151–163, 2012.

KADE, Ige J. *et al.* Comparative studies on dicholesteroyl diselenide and diphenyl diselenide as antioxidant agents and their effect on the activities of Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPase and δ-aminolevulinic acid dehydratase in the rat brain. **Neurochemical Research**, vol. 33, no. 1, p. 167–178, 2008.

KAIM, Wolfgang; RALL, Jochen. Copper-A “Modern” Bioelement. **Angewandte chemie**, vol. 35, p. 43–60, 1996.

KALINDEMIRTAŞ, Ferdane Danişman *et al.* Iron(III) complexes based on tetradentate thiosemicarbazones: Synthesis, characterization, radical scavenging activity and in vitro cytotoxicity on K562, P3HR1 and JURKAT cells. **Applied Organometallic Chemistry**, p. 1–11, 2021.

KANTACHA, Anob *et al.* Phosphate ester cleavage promoted by a tetrameric iron(III) complex. **Journal of Biological Inorganic Chemistry**, vol. 16, no. 1, p. 25–32, 2011.

KARSTEN, Peter *et al.* Synthesis, structure, properties, and phosphatase-like activity of the first heterodinuclear Fe<sup>III</sup>Mn<sup>II</sup> complex with the unsymmetric ligand H<sub>2</sub>BPBPMP as a

model for the PAP in sweet potato. **Inorganic Chemistry**, vol. 41, no. 18, p. 4624–4626, 2002.

KAYA, Büşra *et al.* Thiosemicarbazide-based iron(III) and manganese(III) complexes. Structural, electrochemical characterization and antioxidant activity. **Polyhedron**, vol. 173, p. 114130, 2019.

KIM, Ji Han *et al.* In vitro antioxidant actions of sulfur-containing amino acids. **Arabian Journal of Chemistry**, vol. 13, no. 1, p. 1678–1684, 2020.

KIRILLOV, Alexander M. *et al.* Mild peroxidative oxidation of cyclohexane catalyzed by mono-, di-, tri-, tetra- and polynuclear copper triethanolamine complexes. **Advanced Synthesis and Catalysis**, vol. 348, no. 1–2, p. 159–174, 2006.

KIRSHNER, Jessica R. *et al.* Elesclomol induces cancer cell apoptosis through oxidative stress. **Molecular Cancer Therapeutics**, vol. 7, no. 8, p. 2319–2327, 2008.

KLABUNDE, Thomas *et al.* Crystal structure of a plant catechol oxidase containing a dicopper center. **Nature Structural Biology**, vol. 5, no. 12, p. 1084–1090, 1998.

KOVAL, Iryna A. *et al.* Dinuclear Cu<sup>II</sup> complexes with a new phenol-based ligand bearing pyridine and thiophene substituents: Synthesis, characterization and interaction with catechol substrates. **European Journal of Inorganic Chemistry**, no. 20, p. 4036–4045, 2004.

KOVAL, Iryna A *et al.* Synthetic models of the active site of catechol oxidase: mechanistic studies. **Chemical Society Reviews**, vol. 35, p. 814–840, 2006.

KUMAR, Arun *et al.* Efficient catalysis of Suzuki-Miyaura CC coupling reactions with palladium(II) complexes of partially hydrolyzed bisimine ligands: A process important in environment context. **Journal of Hazardous Materials**, vol. 269, p. 9–17, 2014.

KUMAR, Manjuri *et al.* Synthesis, DNA binding and in vitro cytotoxicity studies of a mononuclear copper(II) complex containing N 2 S(thiolate)Cu core and 1,10-phenanthroline as a coligand. **Inorganica Chimica Acta**, vol. 484, p. 219–226, 2019.

KUMAR PAL, Chanchal *et al.* Bio-mimetic of catecholase and phosphatase activity by a tetra-iron(III) cluster. **Polyhedron**, vol. 174, p. 114156, 2019.

KUMAR, Rajan *et al.* Fast Transfer Hydrogenation (TH) in Aerobic Condition and Oxidation of Alcohols with N-Methylmorpholine-N-oxide Catalyzed by Ru(II) Ligated with Chalcogenated Pyridines and PPh<sub>3</sub>. **ChemistrySelect**, vol. 5, no. 31, p. 9572–9578, 2020.

KUMAR, Satyendra *et al.* Palladium(II)-(E,N,E) pincer ligand (E = S/Se/Te) complex catalyzed Suzuki coupling reactions in water via *in situ* generated palladium quantum dots. **Dalton Transactions**, vol. 42, p. 16939, 2013.

KUVEKE, Rupert E.H. *et al.*, An International Study Evaluating Elemental Analysis. **ACS Central Science**, vol. 8, no. 7, p. 855–863, 2022.

LANZMASTER, Mauricio *et al.* A new heterobinuclear Fe<sup>III</sup>Cu<sup>II</sup> complex with a single terminal Fe<sup>III</sup>-O(phenolate) bond. Relevance to purple acid phosphatases and nucleases. **Journal of Biological Inorganic Chemistry**, vol. 10, no. 4, p. 319–332, 2005.

LAWAL, Nasir S.; IBRAHIM, Halliru; BALA, Muhammad D. Facile Peroxidation of Cyclohexane Catalysed by In Situ Generated Triazole-Functionalised Schiff Base Copper Complexes. **Catalysis Letters**, vol. 152, no. 5, p. 1264–1275, 2022.

LE ROES-HILL, Marilize; GOODWIN, Candice; BURTON, Stephanie. Phenoxazinone synthase: what's in a name? **Trends in Biotechnology**, vol. 27, no. 4, p. 248–258, 2009.

LIEBERMAN, R. L.; ROSENZWEIG, A. C. Crystal structure of a membrane-bound metalloenzyme that catalyses the biological oxidation of methane. **Nature**, v. 434, n. 7030, p. 177–182, 2005.

LINDQVIST, Ylva *et al.* Three-dimensional structure of a mammalian purple acid phosphatase at 2.2 Å resolution with a μ-(hydr)oxo bridged di-iron center. **Journal of**

**Molecular Biology**, vol. 291, no. 1, p. 135–147, 1999.

LUIZ, Edinara *et al.* Hydrolytic activity of new bioinspired Mn<sup>III</sup>Mn<sup>II</sup> and Fe<sup>III</sup>Mn<sup>II</sup> complexes as mimetics of PAPs: Biological and environmental interest. **Journal of Inorganic Biochemistry**, vol. 236, no. August, p. 111965, 2022.

MACHADO, K. E. *et al.* Potent antibacterial activity of *Eugenia umbelliflora*. **Pharmaceutical Biology**, vol. 43, no. 7, p. 636–639, 2005.

MALACHOWSKI, M.R. *et al.* Comparative Study of the Catalytic Oxidation of Catechols by Copper(II) Complexes of Tripodal Ligands. **Dalton Transactions**, p. 31–36, 1995.

MALAGRINO, Thiago R. S. *et al.* Multifunctional Hybrid MoS<sub>2</sub>-PEGylated/Au Nanostructures with Potential Theranostic Applications in Biomedicine. **Nanomaterials**, vol. 12, no. 12, p. 2053, 2022.

MANDAL, Arnab *et al.* Structure and synthesis of copper-based Schiff base and reduced Schiff base complexes: A combined experimental and theoretical investigation of biomimetic catalytic activity. **Dalton Transactions**, vol. 49, no. 43, p. 15461–15472, 2020.

MANDAL, Subrata *et al.* Synthesis and studies of Cu(II)-thiolato complexes: Bioinorganic perspectives. **Coordination Chemistry Reviews**, vol. 160, p. 191–235, 1997.

MARION, Ronan *et al.* Rate enhancement of the catechol oxidase activity of a series of biomimetic monocopper (II) complexes by introduction of non-coordinating groups in N - tripodal ligands. **New Journal of Chemistry**, vol. 36, p. 1828–1835, 2012.

MASDEU-BULTÓ, Anna M. *et al.* Chiral thioether ligands: Coordination chemistry and asymmetric catalysis. **Coordination Chemistry Reviews**, vol. 242, no. 1–2, p. 159–201, 2003.

MAWAI, Kiran *et al.* Dinuclear  $\mu$ -Phenoxo and  $\mu$ -Hydroxo Bridged Copper Complexes Exhibiting Oxidation of Phenols and Isoelectronic Compounds: Cytotoxicity and Evidences for Cellular Apoptosis. **ChemistrySelect**, vol. 5, no. 2, p. 463–475, 2020.

MCDONALD, Andrew G.; TIPTON, Keith F. Enzyme nomenclature and classification: the state of the art. **The FEBS Journal**, 2021

MCELHANEY, Anne E. *et al.* Electron transfer studies of dithiolate complexes: Effects of ligand variation and metal substitution. **Inorganica Chimica Acta**, vol. 341, p. 85–90, 2002.

MCGEARY, Ross P.; SCHENK, Gerhard; GUDDAT, Luke W. The applications of binuclear metallohydrolases in medicine: Recent advances in the design and development of novel drug leads for purple acid phosphatases, metallo- $\beta$ -lactamases and arginases. **European Journal of Medicinal Chemistry**, vol. 76, p. 132–144, 2014.

MENEZES, Carina; VALÉRIO, Elisabete; DIAS, Elsa. **The kidney Vero-E6 cell line: A suitable model to study the toxicity of microcystins**. IntechOpen London, UK, 2013.

MENEZES, Lucas B. *et al.* ROS scavenging of SOD/CAT mimics probed by EPR and reduction of lipid peroxidation in *S. cerevisiae* and mouse liver, under severe hydroxyl radical stress condition. **Journal of Inorganic Biochemistry**, vol. 239, p. 112062, 2022.

MERKX, Maarten; AVERILL, Bruce A. Probing the role of the trivalent metal in phosphate ester hydrolysis: Preparation and characterization of purple acid phosphatases containing Al(III)Zn(II) and In(III)Zn(II) active sites, including the first example of an active aluminum enzyme. **Journal of the American Chemical Society**, vol. 121, no. 28, p. 6683–6689, 1999.

MERKX, Maarten; PINKSE, Martijn W H; AVERILL, Bruce A. Evidence for Nonbridged Coordination of *p* -Nitrophenyl Phosphate to the Dinuclear Fe (III)-M(II) Center in Bovine Spleen Purple Acid Phosphatase during Enzymatic Turnover. **Biochemistry**, vol. 38, p. 9914–9925, 1999.

MEYER, Travis; *et al.* Antimicrobial Properties of Copper in Gram-Negative and Gram-Positive Bacteria. **International Journal of Pharmacological and Pharmaceutical Sciences**, vol. 9, no. 3, p. 274–278, 2015.

MITIĆ, Nataša *et al.* Catalytic Mechanisms of Metallohydrolases Containing Two Metal Ions. **Advances in Protein Chemistry and Structural Biology**, vol. 97, p. 49–91, 2014.

MITIĆ, Nataša *et al.* The catalytic mechanisms of binuclear metallohydrolases. **Chemical Reviews**, vol. 106, no. 8, p. 3338–3363, 2006.

MITRA, Merry *et al.* Catecholase and phenoxazinone synthase activities of a ferromagnetically coupled tetranuclear Cu(II) complex. **RSC Advances**, vol. 6, no. 63, p. 58831–58838, 2016.

MONDAL, Satyajit *et al.* Cu(II) complexes of a tridentate N,N,O-donor Schiff base of pyridoxal: Synthesis, X-ray structures, DNA-binding properties and catecholase activity. **New Journal of Chemistry**, vol. 42, no. 12, p. 9588–9597, 2018.

MORESCO, Henrique H; QUEIROZ, Gustavo S; PIZZOLATTI, Moacir G. Chemical constituents and evaluation of the toxic and antioxidant activities of *Averrhoa carambola* leaves. **Brazilian Journal of Pharmacognosy**, vol. 22, p. 319–324, 2008.

MOUSA, Reem; DARDASHTI, Rebecca Notis; METANIS, Norman. Selenium and Selenocysteine in Protein Chemistry. **Angewandte Chemie - International Edition**, [s. l.], vol. 56, p. 15818–15827, 2017.

MUDI, Prafulla Kumar *et al.* Copper(II) complexes with a benzimidazole functionalized Schiff base: Synthesis, crystal structures, and role of ancillary ions in phenoxazinone synthase activity. **Applied Organometallic Chemistry**, vol. 35, no. 6, p. 1–12, 2021.

MUDI, Prafulla Kumar *et al.* Schiff base triggering synthesis of copper(II) complex and its catalytic fate towards mimics of phenoxazinone synthase activity. **Inorganica Chimica Acta**, vol. 505, p. 119468, 2020.

MUKHERJEE, Chandan *et al.* Mimicking the function of amine oxidases and phenoxazinone synthase by a manganese(IV)-monoradical complex. **Comptes Rendus Chimie**, vol. 10, p. 313–325, 2007.

MUKHERJEE, Subham *et al.* Solvent induced distortion in a square planar copper(II) complex containing an azo-functionalized Schiff base: Synthesis, crystal structure, in-vitro fungicidal and anti-proliferative, and catecholase activity. **Journal of Molecular Structure**, vol. 1245, p. 131057, 2021.

MURALI, Mariappan; SATHYA, Velusamy; SELVAKUMARAN, Balasubramaniam. Fate of model complexes with monocopper center towards the functional properties of type 2 and type 3 copper oxidases. **Journal of Biological Inorganic Chemistry**, vol. 26, no. 1, p. 67–79, 2021.

MURRAY, Stephen G; HARTLEY, Frank R. Coordination Chemistry of Thioethers, Selenoethers, and Telluroethers in Transition-Metal Complexes. **Chemical Reviews**, vol. 81, no. 4, p. 365–414, 1981.

NAKAMOTO, Kazuo. **Infrared and Raman spectra of inorganic and coordination compounds, part A: applications in coordination, organometallic, and bioinorganic chemistry**. 6th. ed. John Wiley & Sons, 2009.

NATARAJAN, Anitha *et al.* Catecholase activity of mononuclear copper(II) complexes of tridentate 3N ligands in aqueous and aqueous micellar media: Influence of stereoelectronic factors on catalytic activity. **Inorganica Chimica Acta**, vol. 485, no. July 2018, p. 98–111, 2019.

NESTEROVA, Oksana V.; KOPYLOVICH, Maximilian N.; NESTEROV, Dmytro S. A comparative study of the catalytic behaviour of alkoxy-1,3,5-triazapentadiene copper(II)

complexes in cyclohexane oxidation. **Inorganics**, vol. 7, no. 7, p. 1–19, 2019.

NEVES, Ademir *et al.* A new asymmetric N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>-donor binucleating ligand and its first Fe<sup>II</sup>Fe<sup>III</sup> complex as a model for the redox properties of uteroferrin. **Inorganica Chimica Acta**, vol. 237, no. 1–2, p. 131–135, 1995.

NEVES, Ademir *et al.* A new bis(u-alkoxo) diiron(III) complex and its implications regarding the number of Fe(III)-phenolate bonds and the redox potential in uteroferrin. **Journal of the Chemical Society, Dalton Transactions**, no. 5, p. 707–712, 2000.

NEVES, Ademir *et al.* A new N,O-donor binucleating ligand and its first iron(III) complex as a model for the purple acid phosphatases. **Inorganica Chimica Acta**, vol. 197, no. 2, p. 121–124, 1992.

NEVES, Ademir *et al.* Catalytic promiscuity: Catecholase-like activity and hydrolytic DNA cleavage promoted by a mixed-valence Fe<sup>III</sup>Fe<sup>II</sup> complex. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, vol. 21, no. 7, p. 1201–1212, 2010.

NEVES, Ademir *et al.* Catecholase activity of a series of dicopper(II) complexes with variable Cu-OH(phenol) moieties. **Inorganic Chemistry**, vol. 41, no. 7, p. 1788–1794, 2002.

NEVES, Ademir *et al.* Synthesis, crystal structure and properties of a new binuclear iron(III) complex as a model for the purple acid phosphatases. **Inorganica Chimica Acta**, vol. 214, no. 1–2, p. 5–8, 1993.

NEVES, Ademir *et al.* Synthesis, structure and properties of the first dinuclear copper(II) complex as a structural model for the phenolic intermediate in tyrosinase-cresolase activity. **Inorganic Chemistry Communications**, vol. 2, no. 8, p. 334–337, 1999.

NEVES, Ademir *et al.* Trinuclear Cu<sup>II</sup> complex containing a new pentadentate ligand: Structure, magnetism, physicochemical properties and catecholase activity. **Inorganica Chimica Acta**, vol. 533, p. 120804, 2022.

NGUYEN, Trong Nghia *et al.* Enhancement of antibacterial activity by a copper(II) and zinc(II) in chelation with ethylenediaminetetra-acetic acid and urea complex. **Chemical Papers**, vol. 76, no. 11, p. 7163–7176, 2022.

OBERHAUSEN, K. J. *et al.* Synthesis, structure and properties of a N<sub>3</sub> tridentate bis-imidazolyl ligand with copper(II). **Polyhedron**, vol. 8, no. 5, p. 659–668, 1989.

ODDIE, G W *et al.* Structure, function, and regulation of tartrate-resistant acid phosphatase. **Bone**, vol. 27, no. 5, p. 575–584, 2000.

OLSON, Gloria M.; SCHULTZ, Franklin A. Effect of substituting sulfur for oxygen on the heterogeneous electron transfer kinetics of oxomolybdenum(V) hydrotris (3,5-dimethyl-1-pyrazolyl)borate complexes. **Inorganica Chimica Acta**, vol. 225, no. 1–2, p. 1–7, 1994.

OSÓRIO, Renata E.H.M.B. *et al.* Synthesis, Magnetostructural Correlation, and Catalytic Promiscuity of Unsymmetric Dinuclear Copper(II) Complexes: Models for Catechol Oxidases and Hydrolases. **Inorganic Chemistry**, vol. 51, p. 1569–1589, 2012.

OSÓRIO, Renata E.H.M.B. *et al.* Synthesis, structure, magnetism, and hydrolase and catecholase activity of a new trinuclear copper(II) complex. **Inorganica Chimica Acta**, vol. 435, p. 153–158, 2015.

PACHECO, Tiago *et al.* New mononuclear copper(II) complex based on a salen derivative ligand with an unusual coordination and its catecholase activity. **Inorganic Chemistry Communications**, vol. 37, p. 34–38, 2013.

PANDA, Manas K. *et al.* Functional mimics of catechol oxidase by mononuclear copper complexes of sterically demanding [NNO] ligands. **Inorganica Chimica Acta**, vol. 372, no. 1, p. 145–151, 2011.

PATHAK, Chandni; GANGWAR, Manoj Kumar; GHOSH, Prasenjit. Homodinuclear [Fe(III)–Fe(III)] and [Zn(II)–Zn(II)] complexes of a binucleating [N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>]

symmetrical ligand with purple acid phosphatase (PAP) and zinc phosphoesterase like activity. **Polyhedron**, vol. 145, no. 3, p. 88–100, 2018.

PATHANIA, Shelly; NARANG, Raj Kumar; RAWAL, Ravindra K. Role of sulphur-heterocycles in medicinal chemistry: An update. **European Journal of Medicinal Chemistry**, vol. 180, p. 486–508, 2019.

PATIL, Sangamesh A. *et al.* DNA cleavage, antimicrobial, spectroscopic and fluorescence studies of Co(II), Ni(II) and Cu(II) complexes with SNO donor coumarin Schiff bases. **Spectrochimica Acta - Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy**, vol. 75, no. 1, p. 347–354, 2010.

PAVIA, D. L., LAMPMAN, G. M., KRIZ, G. S., & VYVYAN, J. R. **Introdução à espectroscopia**. Cengage Learning, 2010.

PEARSON, Ralph. Hard and Soft Acids and Bases. **Journal of the American Chemical Society**, vol. 85, no. 22, p. 3533–3539, 1963.

PENNINGTON, William T. DIAMOND – Visual Crystal Structure Information System. **Journal of Applied Crystallography**, vol. 32, no. 5, p. 1028–1029, 1999.

PERALTA, Rosely A. *et al.* Catecholase and DNase activities of copper(II) complexes containing phenolate-type ligands. **Journal of Physical Organic Chemistry**, vol. 23, no. 10, p. 1000–1013, 2010a.

PERALTA, Rosely A. *et al.* Electronic structure and spectro-structural correlations of Fe<sup>III</sup>Zn<sup>II</sup> biomimetics for purple acid phosphatases: Relevance to DNA cleavage and cytotoxic activity. **Inorganic Chemistry**, vol. 49, no. 24, p. 11421–11438, 2010b.

PERALTA, Rosely A. *et al.* New unsymmetric dinuclear Cu<sup>II</sup>Cu<sup>II</sup> complexes and their relevance to copper(II) containing metalloenzymes and DNA cleavage. **Journal of Inorganic Biochemistry**, vol. 100, no. 5–6, p. 992–1004, 2006.

PEREIRA, Claudia *et al.* Guanidine- and purine-functionalized ligands of Fe<sup>III</sup>Zn<sup>II</sup> complexes: effects on the hydrolysis of DNA. **Journal of Biological Inorganic Chemistry**, vol. 24, no. 5, p. 675–691, 2019.

PERIANA, Roy A. *et al.* Perspectives on some challenges and approaches for developing the next generation of selective, low temperature, oxidation catalysts for alkane hydroxylation based on the CH activation reaction. **Journal of Molecular Catalysis A: Chemical**, vol. 220, no. 1, p. 7–25, 2004.

PERRIN, D D; ARMAREGO, W L F; PERRIN, D R. **Purification of Laboratory Chemicals**. Pergamon Press, Oxford, New York, 1988.

PINTO, Luciana D. *et al.* Solution and solid state study of copper(II) ternary complexes containing amino acids of interest for brain biochemistry - 1: Aspartic or glutamic acids with methionine or cysteine. **Inorganica Chimica Acta**, vol. 363, no. 11, p. 2624–2630, 2010.

PODDER, Nirmalya; MANDAL, Sukanta. Aerobic oxidation of 2-aminophenol catalysed by a series of mononuclear copper(II) complexes: phenoxazinone synthase-like activity and mechanistic study. **New Journal of Chemistry**, vol. 44, no. 29, p. 12793–12805, 2020.

PREXLER, Sarah M. *et al.* Catechol Oxidase versus Tyrosinase Classification Revisited by Site-Directed Mutagenesis Studies. **Angewandte Chemie - International Edition**, vol. 58, no. 26, p. 8757–8761, 2019.

QUE JR, Lawrence; TOLMAN, William. Biologically inspired oxidation catalysis. **Nature**, v. 455, p. 333–340, 2008.

RAMADAN, Abd El Motaleb M. *et al.* Metformin-based copper(II) complexes: synthesis, structural characterization and mimicking activity of catechol oxidase and phenoxazinone synthase. **Journal of Materials Science**, vol. 55, no. 15, p. 6457–6481, 2020.

RAMAN, N.; SAKTHIVEL, A.; JEYAMURUGAN, R. Synthesis, structural

characterization, antimicrobial, DNA-binding, and photo-induced DNA cleavage activity of some bio-sensitive Schiff base copper(II) complexes. **Journal of Coordination Chemistry**, vol. 63, no. 24, p. 4380–4397, 2010.

RAMBABU, Aveli *et al.* Mononuclear Co(II), Ni(II) and Cu(II) complexes of the Schiff base, 2-(((4-trifluoromethoxy)phenylimino)methyl)-6-tert-butylphenol: Synthesis, spectroscopic characterization, X-ray study and biological evaluation. **Journal of Molecular Structure**, vol. 1199, p. 127006, 2020.

REICH, Hans J; HONDAL, J. R. Why Nature Chose Selenium. **ACS Chemical Biology**, vol. 11, p. 821–841, 2016.

REICH, H. J.; COHEN, M. L.; CLARK, P. S. Reagents for Synthesis of Organoselenium Compounds: Diphenyl Diselenide and Benzeneselenenyl Chloride. **Org. Synth**, vol 141, 1979.

REIM, Jörg; KREBS, Bernt. Synthesis, structure and catecholase activity study of dinuclear copper(II) complexes. **Journal of the Chemical Society - Dalton Transactions**, no. 20, p. 3793–3804, 1997.

REY, Nicolás A *et al.* A synthetic dinuclear copper(II) hydrolase and its potential as antitumoral: Cytotoxicity, cellular uptake, and DNA cleavage. **Journal of Inorganic Biochemistry**, vol. 103, no. 10, p. 1323–1330, 2009.

REY, Nicolás A. *et al.* Catalytic promiscuity in biomimetic systems: Catecholase-like activity, phosphatase-like activity, and hydrolytic DNA cleavage promoted by a new dicopper(II) Hydroxo-Bridged complex. **Inorganic Chemistry**, vol. 46, no. 2, p. 348–350, 2007.

REY, Nicolás A. *et al.* Doubly phenoxo-hydroxo-bridged dicopper(II) complexes: Individual contributions of the bridges to antiferromagnetic coupling based on two related biomimetic models for catechol oxidases. **Dalton Transactions**, vol. 41, no. 24, p. 7196–7200, 2012.

RICE-EVANS, Catherine A.; MILLER, Nicholas J.; PAGANGA, George. Antioxidant properties of phenolic compounds. **Trends in Plant Science**, vol. 2, no. 4, p. 152–159, 1997.

ROAT-MALONE, Rosette M. **Bioinorganic chemistry: a short course**. John Wiley & Sons, 2007.

ROESSLER, Maxie M; SALVADORI, Enrico. Principles and applications of EPR spectroscopy in the chemical sciences. **Chemical Society Reviews**, vol. 47, no. 8, p. 2534–2553, 2018.

ROMERO-ISART, Núria; VAŠÁK, Milan. Advances in the structure and chemistry of metallothioneins. **Journal of Inorganic Biochemistry**, vol. 88, no. 3–4, p. 388–396, 2002.

ROSENZWEIG, Amy C.; DOOLEY, David M. Bioinorganic chemistry. **Current Opinion in Chemical Biology**, vol. 10, no. 2, p. 89–90, 2006.

ROSSI, Liane M *et al.* Synthesis, structure and properties of unsymmetrical 1-alkoxo-dicopper(II) complexes: biological relevance to phosphodiester and DNA cleavage and cytotoxic activity. **Inorganica Chimica Acta**, vol. 358, p. 1807–1822, 2005.

ROY, Partha *et al.* Di-, tetra-, and polynuclear copper(II) complexes: Active catalysts for oxidation of toluene and benzene. **European Journal of Inorganic Chemistry**, no. 28, p. 4404–4412, 2008.

ROY, Partha; MANASSERO, Mario. Tetranuclear copper(II)-Schiff-base complexes as active catalysts for oxidation of cyclohexane and toluene. **Dalton Transactions**, vol. 39, no. 6, p. 1539–1545, 2010.

ROY, Suprakash; MITRA, Partha; PATRA, Apurba K. Cu(II) complexes with square pyramidal (N<sub>2</sub>S)CuCl<sub>2</sub> chromophore: Jahn-Teller distortion and subsequent effect on spectral and structural properties. **Inorganica Chimica Acta**, vol. 370, no. 1, p. 247–253,

2011.

SAIMIYA, Hiromi *et al.* Antiferromagnetism induced by successive protonation of terminal phenol groups of a bis( $\mu$ -phenoxide)-bridged dicopper(II,II) complex. **Dalton Transactions**, vol. 19, p. 3737–3742, 2002.

SALUNKE, Priyanka S.; PURANIK, Aditya A.; KULKARNI, Neelima D. Histamine derived dimer of  $\mu$ -Chlorido- $\mu$ -Phenoxido Dicopper(II) complex as a potential enzyme mimic with catecholase activity. **Polyhedron**, vol. 216, p. 115700, 2022.

SÁNCHEZ-MORENO, Concepción; A. LARRAURI, José; SAURA-CALIXTO, Fulgencio. Free radical scavenging capacity and inhibition of lipid oxidation of wines, grape juices and related polyphenolic constituents. **Food Research International**, vol. 32, no. 6, p. 407–412, 1999.

SANTANA, Francielli S. *et al.* An oxalate-bridged copper(II) complex combining monodentate benzoate, 2,20-bipyridine and aqua ligands: Synthesis, crystal structure and investigation of magnetic properties. **Molecules**, vol. 25, no. 8, 2020.

SANYAL, Ria *et al.* Nuclearity dependent solvent contribution to the catechol oxidase activity of novel copper(II) complexes derived from Mannich-base ligand platforms: Synthesis, crystal structure and mechanism. **New Journal of Chemistry**, vol. 41, no. 16, p. 8586–8597, 2017.

SARKAR, Abani *et al.* Exploration of catecholase-like activity of a series of magnetically coupled transition metal complexes of Mn, Co and Ni: New insights into the solution state behavior of Mn complexes. **Dalton Transactions**, vol. 48, no. 37, p. 14164–14177, 2019.

SCARPELLINI, Marciela *et al.* A new  $\text{Fe}^{\text{III}}(\mu\text{-OCH}_3)_2(\mu\text{-OAc})\text{Fe}^{\text{III}}$  complex containing phenolate and imidazole ligands as a structural model for the active site of non-heme diiron enzymes. **Dalton Transactions**, vol. 2, no. 18, p. 2616–2623, 2001.

SCARPELLINI, Marciela *et al.* Phosphate Diester Hydrolysis and DNA Damage Promoted by New cis-Aqua/Hydroxy Copper(II) Complexes Containing Tridentate Imidazole-rich Ligands. **Inorganic Chemistry**, vol. 42, no. 25, p. 8353–8365, 2003.

SCHENK, Gerhard *et al.* Binuclear metallohydrolases: Complex mechanistic strategies for a simple chemical reaction. **Accounts of Chemical Research**, vol. 45, no. 9, p. 1593–1603, 2012.

SCHENK, Gerhard *et al.* Crystal structures of a purple acid phosphatase, representing different steps of this enzyme's catalytic cycle. **BMC Structural Biology**, vol. 8, p. 1–13, 2008.

SCHENK, Gerhard *et al.* Phosphate forms an unusual tripodal complex with the Fe–Mn center of sweet potato purple acid phosphatase. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, vol. 102, no. 2, p. 273–278, 2005.

SCHENK, Gerhard *et al.* Purple acid phosphatase: A journey into the function and mechanism of a colorful enzyme. **Coordination Chemistry Reviews**, vol. 257, no. 2, p. 473–482, 2013.

SCHULTZ, Franklin A. Structure-reactivity relationships in inorganic electrochemistry. **Journal of Solid State Electrochemistry**, vol. 15, no. 7–8, p. 1833–1843, 2011.

SELVAKUMARAN, Balasubramaniam; MURALI, Mariappan. Functional mimic for amine and catechol oxidases: Structural, spectral, electrochemical and catalytic properties of mononuclear copper(II) complex. **Inorganica Chimica Acta**, vol. 534, 2022.

SHAHRAKI, Somaye; RAZMARA, Zohreh; SHIRI, Fereshteh. A paramagnetic oxalato-bridged binuclear copper(II) complex as an effective catalase inhibitor. Spectroscopic and molecular docking studies. **Journal of Molecular Structure**, vol. 1208, p. 127865, 2020.

SHELDRIK, George M. A short history of SHELX. **Acta Crystallographica**

**Section A: Foundations of Crystallography**, vol. 64, p. 112–122, 2008.

SHRIVER, D.F; ATKINS, Peter. **Química Inorgânica**. Porto Alegre: Bookman Editora, 2008.

SILVA, Graciela A. D. S. *et al.* Synthesis and characterization of  $\text{Fe}^{\text{III}}(\mu\text{-OH})\text{Zn}^{\text{II}}$  complexes: Effects of a second coordination sphere and increase in the chelate ring size on the hydrolysis of a phosphate diester and DNA. **Dalton Transactions**, vol. 46, no. 34, p. 11380–11394, 2017.

SILVA, Marcos P. *et al.* Dinuclear copper(II) complexes with derivative triazine ligands as biomimetic models for catechol oxidases and nucleases. **Journal of Inorganic Biochemistry**, vol. 213, p. 111249, 2020.

SILVERSTEIN, R M; WEBSTER, F X; KIEMLE, D J. **Identificação espectrofotométrica de compostos orgânicos**. LTC, 2013.

SINGH, Narendra K. *et al.* Anticancer potency of copper(II) complexes of thiosemicarbazones. **Journal of Inorganic Biochemistry**, vol. 210, p. 111134, 2020.

SINGH, Ovender *et al.* Water-Soluble Copper Complex Derived from Ligand TETATA Having NNN Donors: Studies on Rapid Degradation of Organic Dyes, Catecholase and Phenoxazinone Synthase Activities. **ChemistrySelect**, vol. 3, no. 11, p. 2968–2975, 2018.

SMITH, Alex W. *et al.* Structure of phenoxazinone synthase from *Streptomyces antibioticus* reveals a new type 2 copper center. **Biochemistry**, vol. 45, no. 14, p. 4378–4387, 2006.

SMITH, Sarah J *et al.* Spectroscopic and catalytic characterization of a functional  $\text{Fe}^{\text{III}}\text{Fe}^{\text{II}}$  biomimetic for the active site of uteroferrin and protein cleavage. **Inorganic Chemistry**, vol. 51, no. 4, p. 2065–2078, 2012.

SOLOMON, Edward I *et al.* Copper active sites in biology. **Chemical Reviews**, vol. 114, no. 7, p. 3659–3853, 2014.

SOLOMON, Edward I; SUNDARAM, Uma M; MACHONKIN, Timothy E. Multicopper oxidases and oxygenases. **Chemical Reviews**, vol. 96, no. 7, p. 2563–2605, 1996.

SOUSA, Ana Catarina *et al.* Towards the rational biosynthesis of substituted phenazines and phenoxazinones by laccases. **Green Chemistry**, vol. 16, no. 9, p. 4127–4136, 2014.

STOLL, Stefan; SCHWEIGER, Arthur. EasySpin, a comprehensive software package for spectral simulation and analysis in EPR. **Journal of Magnetic Resonance**, vol. 178, no. 1, p. 42–55, 2006.

STROHALM, Martin *et al.* MMass 3: A cross-platform software environment for precise analysis of mass spectrometric data. **Analytical Chemistry**, vol. 82, no. 11, p. 4648–4651, 2010.

STYLIANOU, Marios *et al.* Synthesis, structure, magnetic properties and aqueous solution characterization of p-hydroquinone and phenol iminodiacetate copper(II) complexes. **Dalton Transactions**, no. 44, p. 6188–6204, 2008.

SUN, Li Juan *et al.* Phenoxazinone Synthase-like Activity of Rationally Designed Heme Enzymes Based on Myoglobin. **Biochemistry**, vol. 62, p. 369–377, 2021.

SURATI, Kiran R; SATHE, Pooja A. Schiff base pyrazolone complexes of iron(III): synthesis, characterization, antimicrobial and antioxidant activity. **Medicinal Chemistry Research**, vol. 25, p. 2742–2751, 2016.

SUTRADHAR, Manas *et al.* Peroxidative oxidation of alkanes and alcohols under mild conditions by Di- and Tetranuclear Copper(II) Complexes of Bis (2-Hydroxybenzylidene) Isophthalohydrazide. **Molecules**, vol. 23, no. 10, 2018.

SÝS, Milan *et al.* Comparison of mononuclear and dinuclear copper(II) biomimetic

complexes: spectroelectrochemical mechanistic study of their catalytic pathways. **Dalton Transactions**, vol. 51, no. 36, p. 13703–13715, 2022.

THOER, A *et al.* The reimer-tiemann reaction in slightly hydrated solid-liquid medium: A new method for the synthesis of formyl and diformyl phenols. **Synthetic Communications**, vol. 18, no. 16–17, p. 2095–2101, 1988.

TRILOCHAN, Rakshit *et al.* Synthesis, Structure and Catechol Oxidase Activity of Mono Nuclear Cu(II) Complex with Phenol-Based Chelating Agent with N, N, O Donor Sites. **Crystals**, vol. 12, no. 511, p. 1–11, 2022.

TRIPATHY, Rashmi R.; SINGHA, Shuvendu; SARKAR, Sohini. A review on bio-functional models of catechol oxidase probed by less explored first row transition metals. **Journal of Coordination Chemistry**, vol. 75, no. 15–16, p. 1967–2017, 2022.

TSVETKOV, Peter *et al.* Copper induces cell death by targeting lipoylated TCA cycle proteins. **Science**, vol. 375, no. 6586, p. 1254–1261, 2022.

TUREL, Iztok. Special issue: Practical applications of metal complexes. **Molecules**, vol. 20, no. 5, p. 7951–7956, 2015.

TWITCHETT, Mark B. *et al.* Reactivity of  $M^{II}$  metal-substituted derivatives of pig purple acid phosphatase (uteroferrin) with phosphate. **Inorganic Chemistry**, vol. 41, no. 22, p. 5787–5794, 2002.

TYMOCZKO, John L; BERG, Jeremy M; STRYER, Lubert. **Biochemistry: a short course**. Macmillan, 2011.

UHRHAMMER, Darrell; SCHULTZ, Franklin A. Modulation of molybdenum-centered redox potentials and electron-transfer rates by sulfur versus oxygen ligation. **Inorganic Chemistry**, vol. 43, no. 23, p. 7389–7395, 2004.

VAILATI, Andrei F. *et al.* Multivariate analysis applied to oxidation of cyclohexane and benzyl alcohol promoted by mononuclear iron and copper complexes. **New Journal of Chemistry**, vol. 44, no. 6, p. 2514–2526, 2020.

VO, Nha Huu *et al.* Synthesis, crystallographic characterization and electrochemical property of a copper(II) complex of the anticancer agent elesclomol. **Journal of Inorganic Biochemistry**, vol. 130, no. 1, p. 69–73, 2014.

WANG, Ya Ni *et al.* Inverse-Electron-Demand Palladium-Catalyzed Asymmetric [4+2] Cycloadditions Enabled by Chiral P,S-Ligand and Hydrogen Bonding. **Angewandte Chemie - International Edition**, vol. 58, no. 32, p. 11013–11017, 2019.

WARNES, S. L.; CAVES, V.; KEEVIL, C. W. Mechanism of copper surface toxicity in *Escherichia coli* O157:H7 and *Salmonella* involves immediate membrane depolarization followed by slower rate of DNA destruction which differs from that observed for Gram-positive bacteria. **Environmental Microbiology**, vol. 14, no. 7, p. 1730–1743, 2012.

WENG, Chi Huang *et al.* Magnetostructural correlations and catecholase-like activities of  $\mu$ -alkoxo- $\mu$ -carboxylato double bridged dinuclear and tetranuclear copper(II) complexes. **Inorganica Chimica Acta**, vol. 359, no. 7, p. 2029–2040, 2006.

WILSON, Liam A. *et al.* Biomimetics for purple acid phosphatases: A historical perspective. **Journal of Inorganic Biochemistry**, vol. 238, no. October 2022, p. 112061, 2023.

WIRTH, Thomas. Small Organoselenium Compounds: More than just Glutathione Peroxidase Mimics. **Angewandte Chemie - International Edition**, vol. 54, no. 35, p. 10074–10076, 2015.

WOMBWELL, Claire; CAPUTO, Christine A; REISNER, Erwin. [NiFeSe]-Hydrogenase Chemistry. **Accounts of Chemical Research**, vol. 48, no. 11, p. 2858–2865, 2015.

WONG, Yee Lok *et al.* Mononuclear iron(III) complexes supported by tripodal N3O

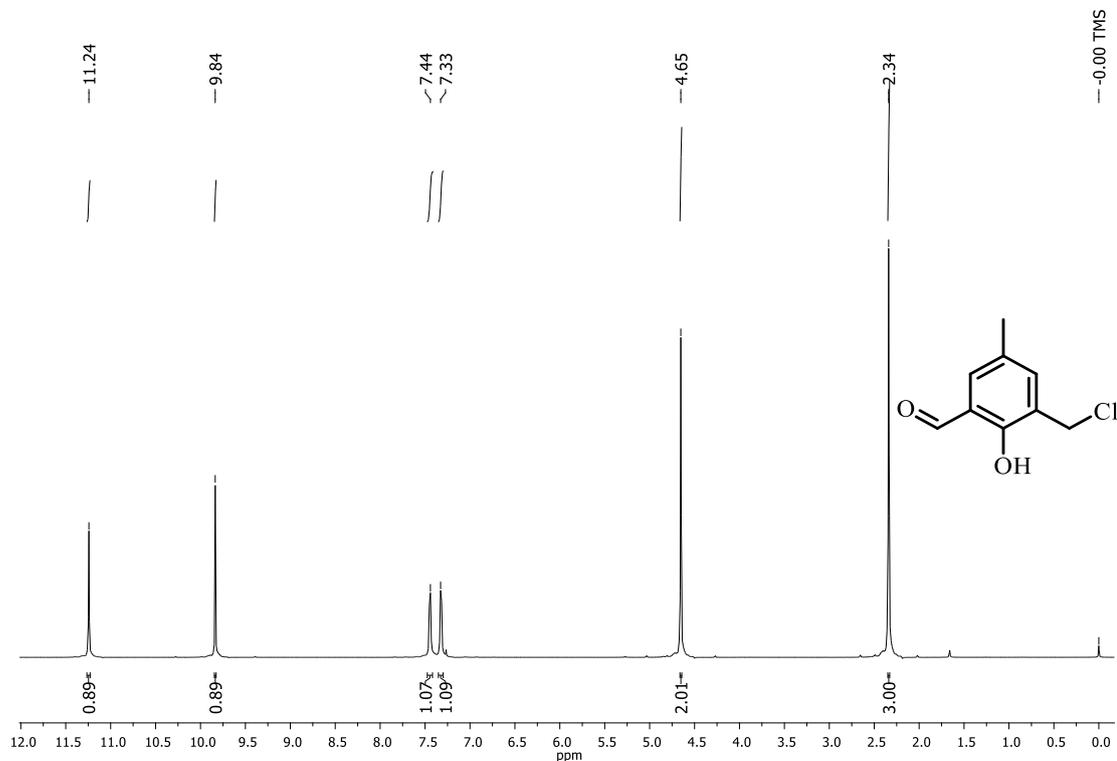
ligands: Synthesis, structure and reactivity towards DNA cleavage. **Inorganica Chimica Acta**, vol. 363, no. 6, p. 1246–1253, 2010.

XAVIER, Fernando R. *et al.* Bioinspired Fe<sup>III</sup>Cd<sup>II</sup> and Fe<sup>III</sup>Hg<sup>II</sup> complexes: Synthesis, characterization and promiscuous catalytic activity evaluation. **Journal of Inorganic Biochemistry**, vol. 105, no. 12, p. 1740–1752, 2011.

XAVIER, Fernando R. *et al.* Unsymmetrical Fe<sup>III</sup>Co<sup>II</sup> and Ga<sup>III</sup>Co<sup>II</sup> complexes as chemical hydrolases: Biomimetic models for purple acid phosphatases (PAPs). **Inorganic Chemistry**, vol. 48, no. 16, p. 7905–7921, 2009.

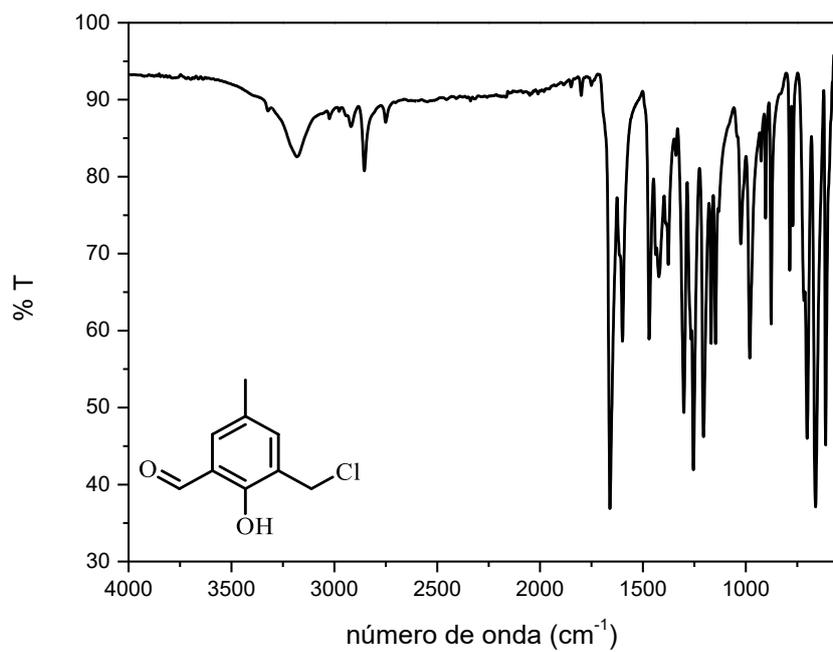
## APÊNDICE

Figura 70 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (200 MHz) do CMFF em  $\text{CDCl}_3$ .

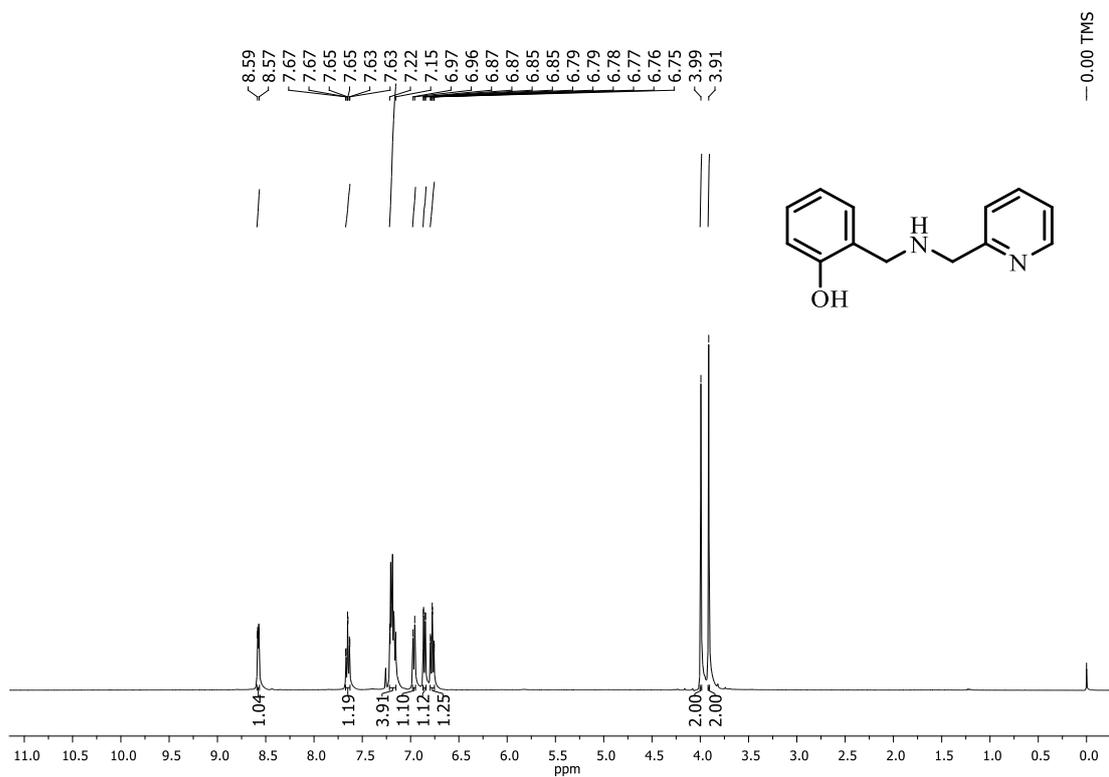


Fonte: elaborado pela autora.

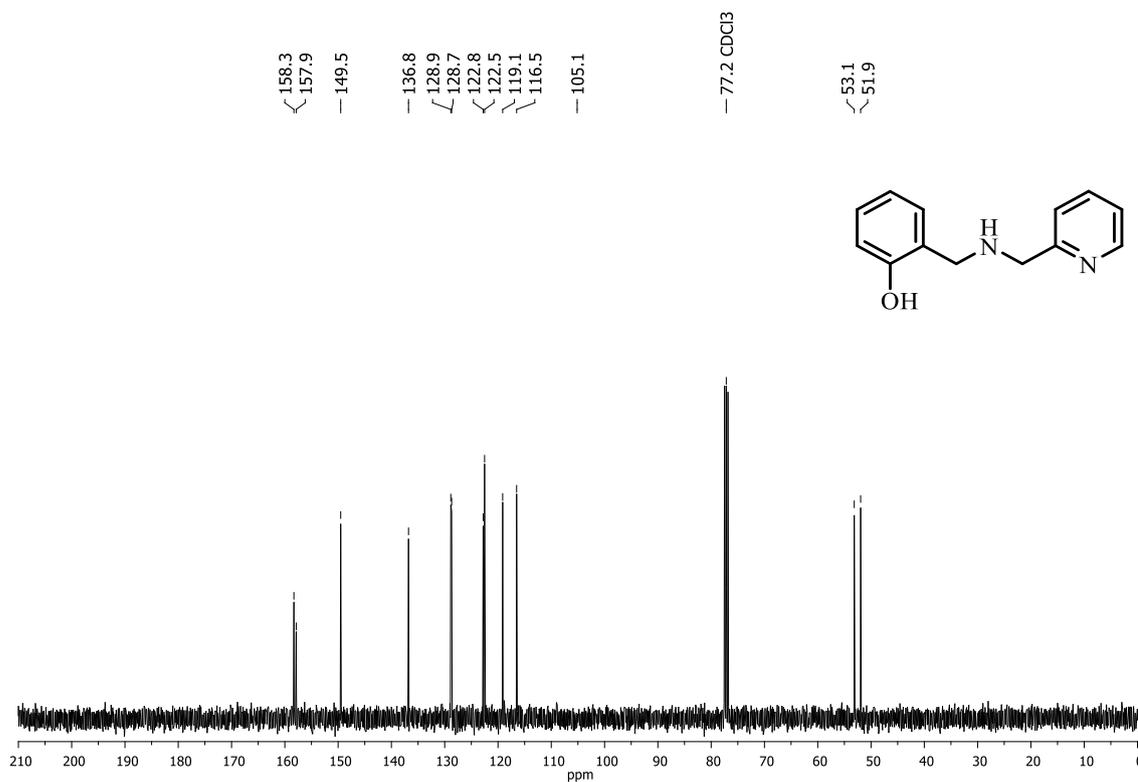
Figura 71 - Espectro na região do infravermelho em ATR do CMFF.



Fonte: elaborado pela autora.

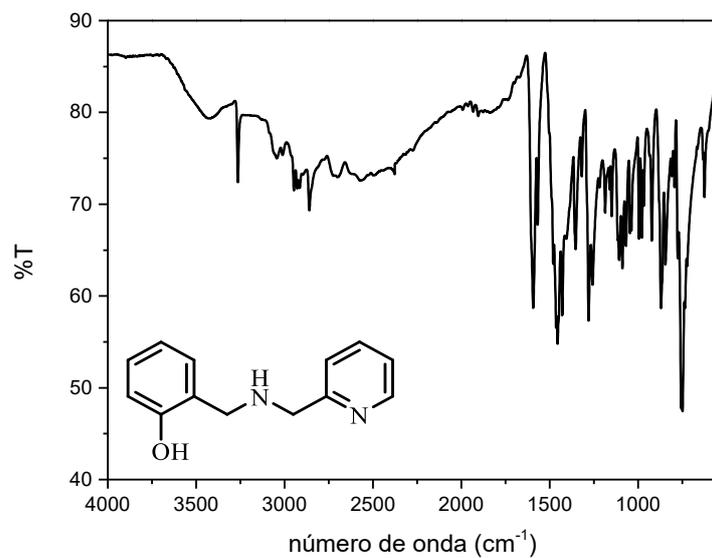
Figura 72 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz) do **HBPA** em  $\text{CDCl}_3$ .

Fonte: elaborado pela autora.

Figura 73 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz) do **HBPA** em  $\text{CDCl}_3$ .

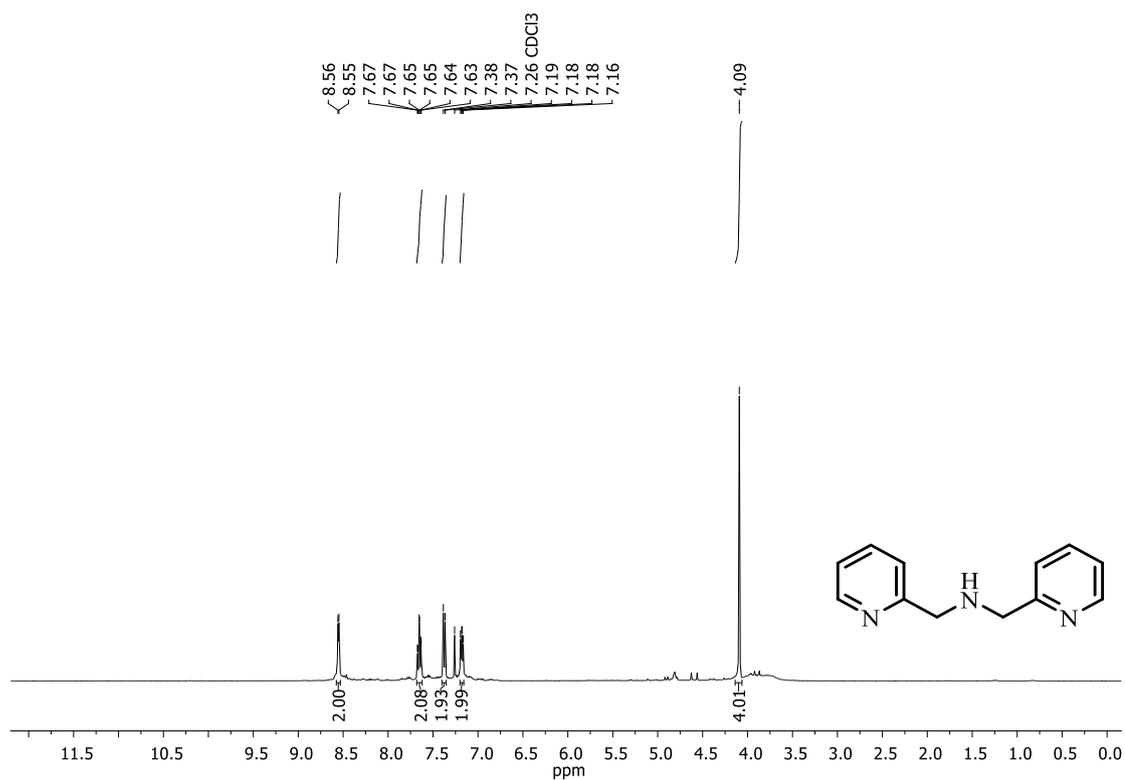
Fonte: elaborado pela autora.

Figura 74 - Espectro na região do infravermelho em ATR do **HBPA**.

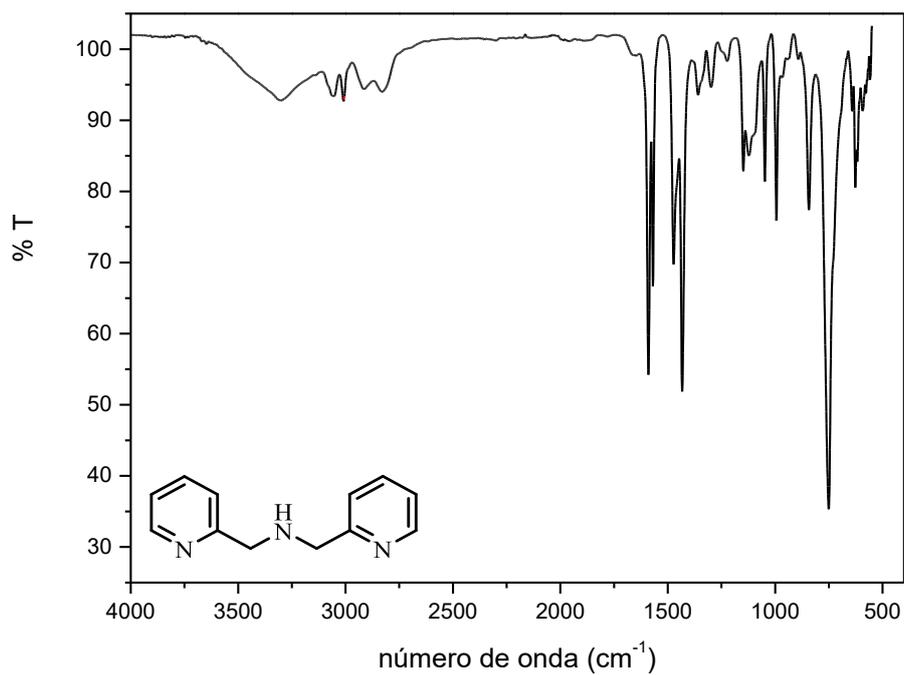


Fonte: elaborado pela autora.

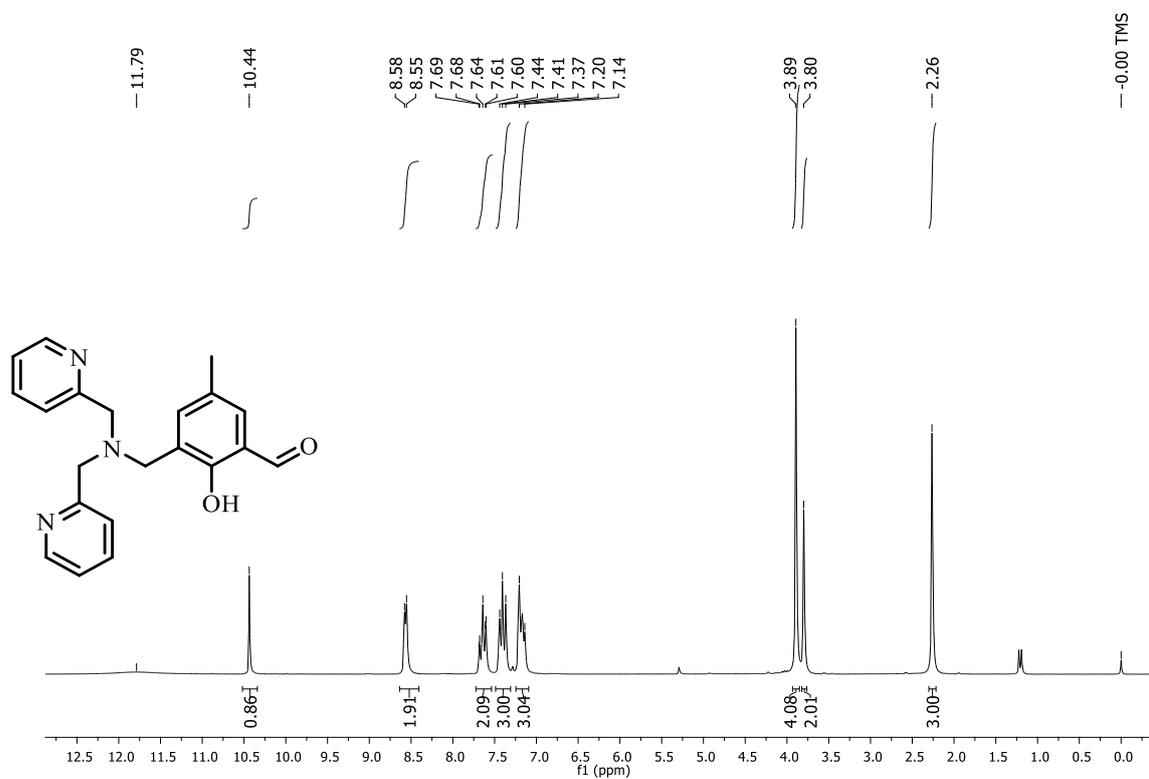
Figura 75 - Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (200 MHz) do **BPMA** em CDCl<sub>3</sub>.



Fonte: elaborado pela autora.

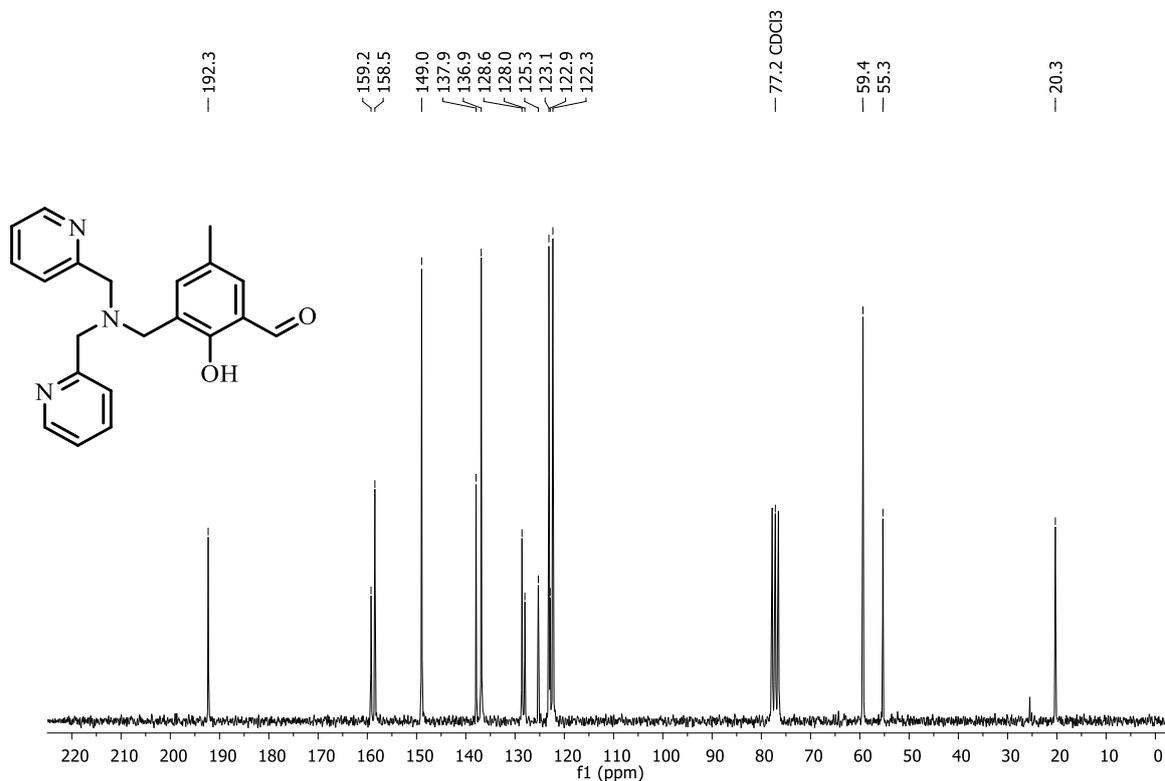
Figura 76 - Espectro na região do infravermelho em ATR do **BPMA**.

Fonte: elaborado pela autora.

Figura 77 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (200 MHz) do **BPMAMFF** em  $\text{CDCl}_3$ .

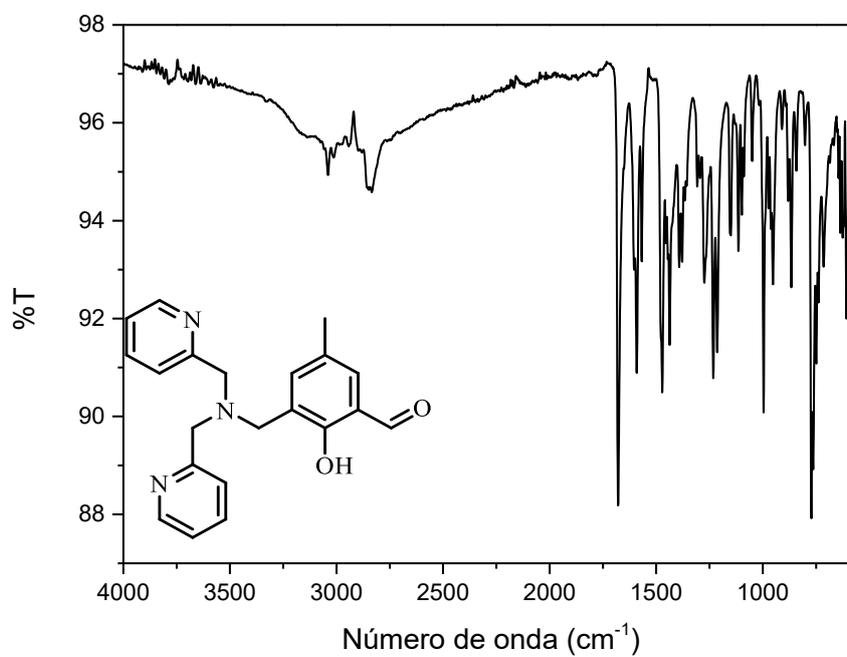
Fonte: elaborado pela autora.

Figura 78 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (50 MHz) do **BPMAMFF** em  $\text{CDCl}_3$ .



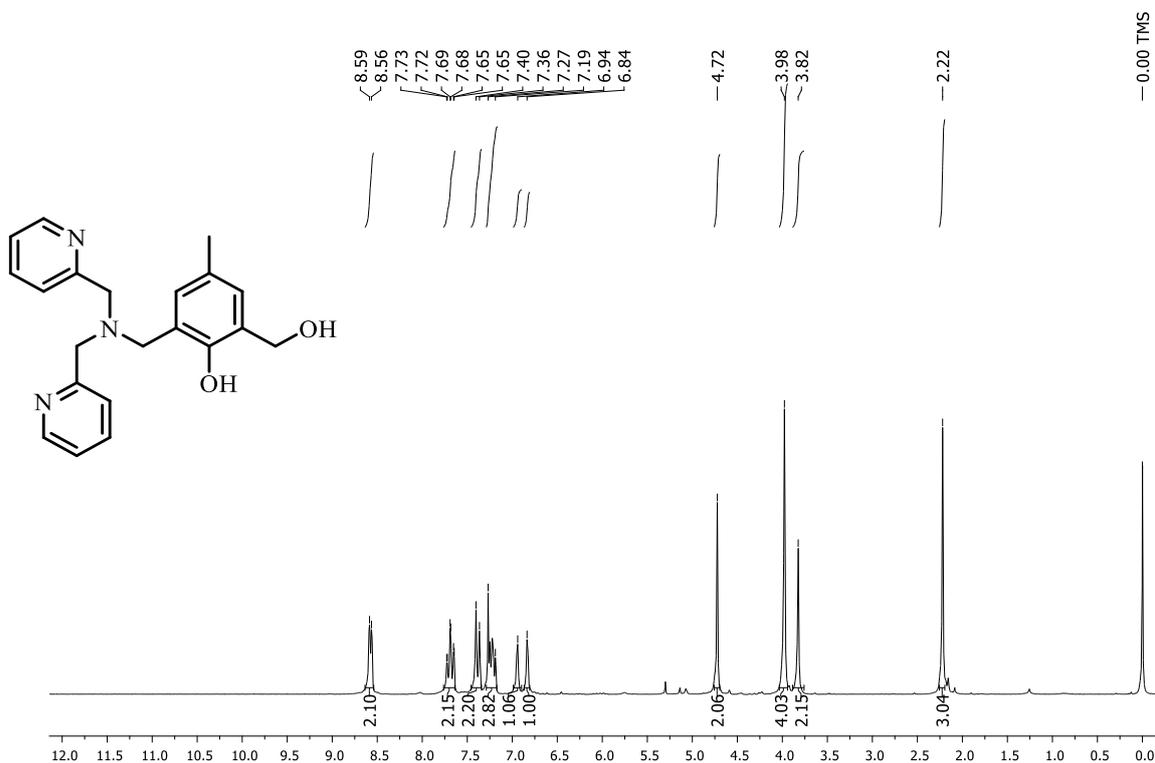
Fonte: elaborado pela autora.

Figura 79 - Espectro na região do infravermelho em ATR do **BPMAMFF**.



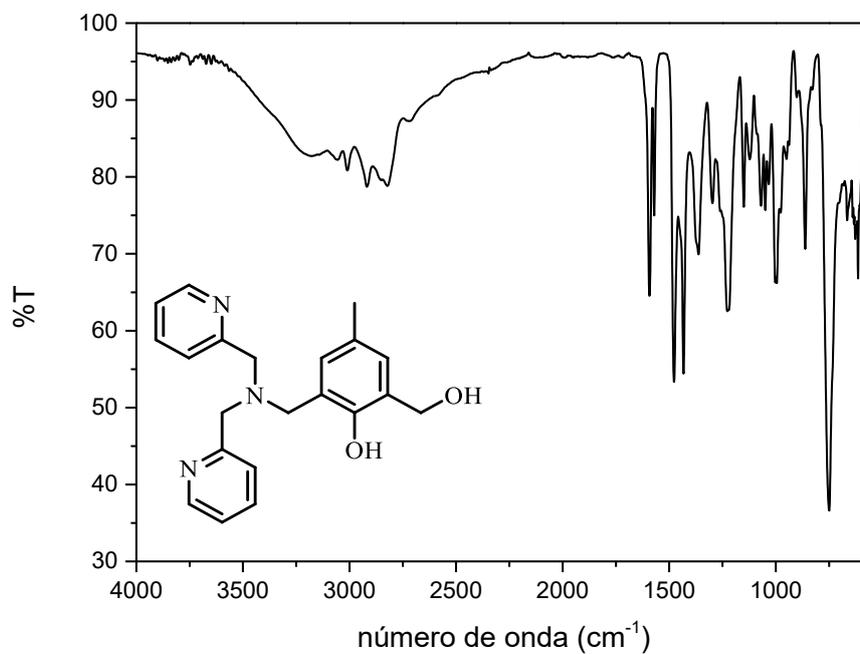
Fonte: elaborado pela autora.

Figura 80 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (200 MHz) do **BPMAMHF** em  $\text{CDCl}_3$ .



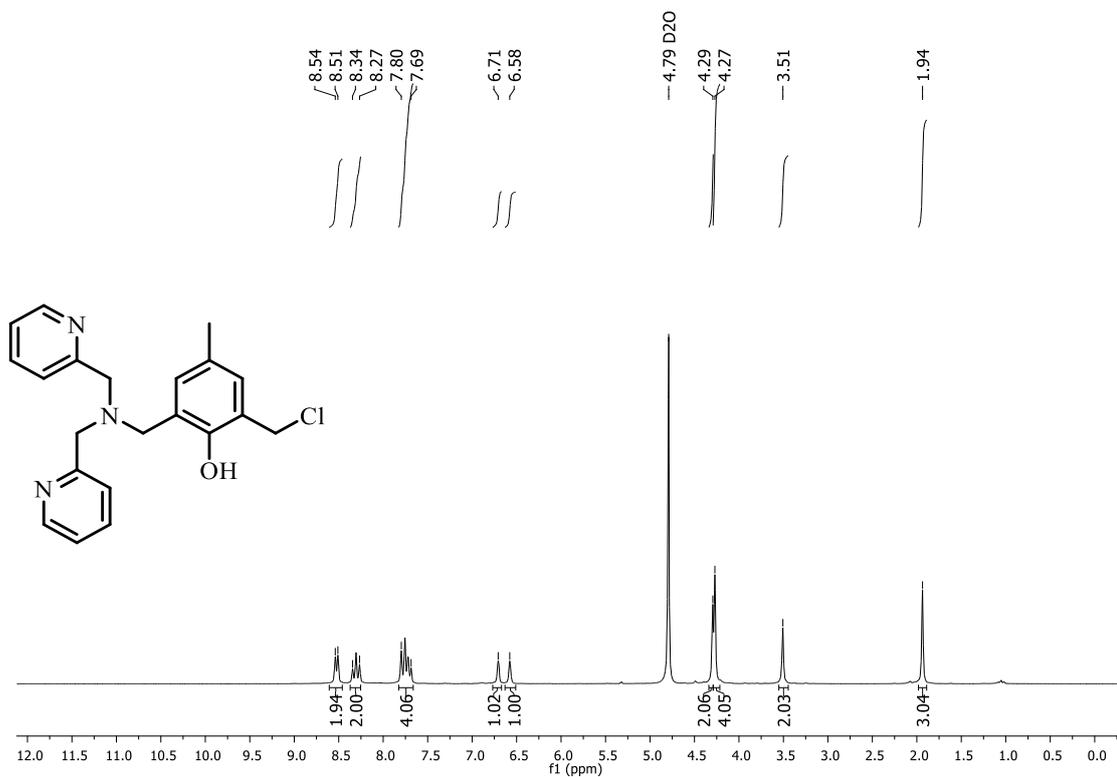
Fonte: elaborado pela autora.

Figura 81 - Espectro na região do infravermelho em ATR do **BPMAMHF**.



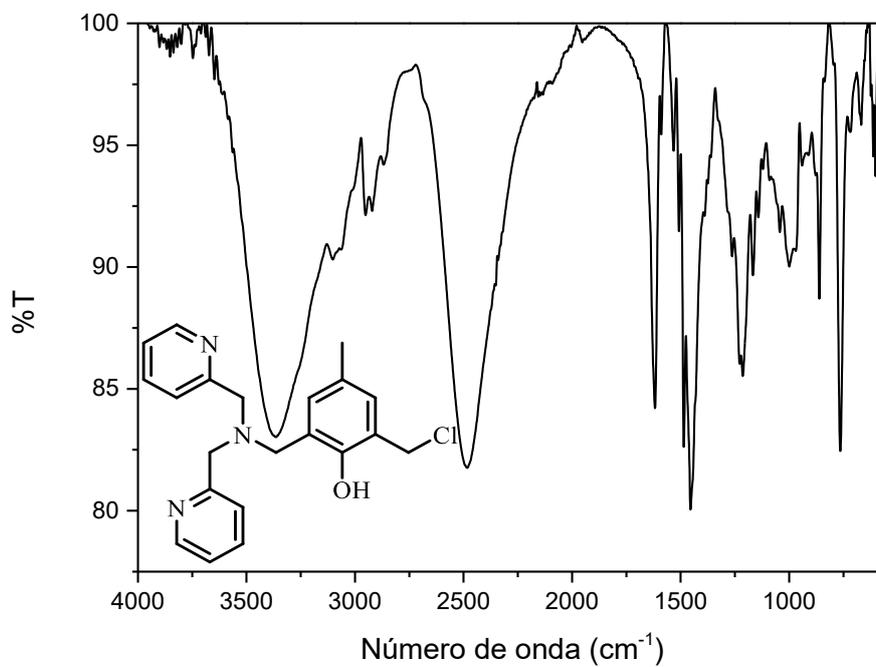
Fonte: elaborado pela autora.

Figura 82 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (200 MHz) do **BPMAMCF.HCl** em  $\text{D}_2\text{O}$ .



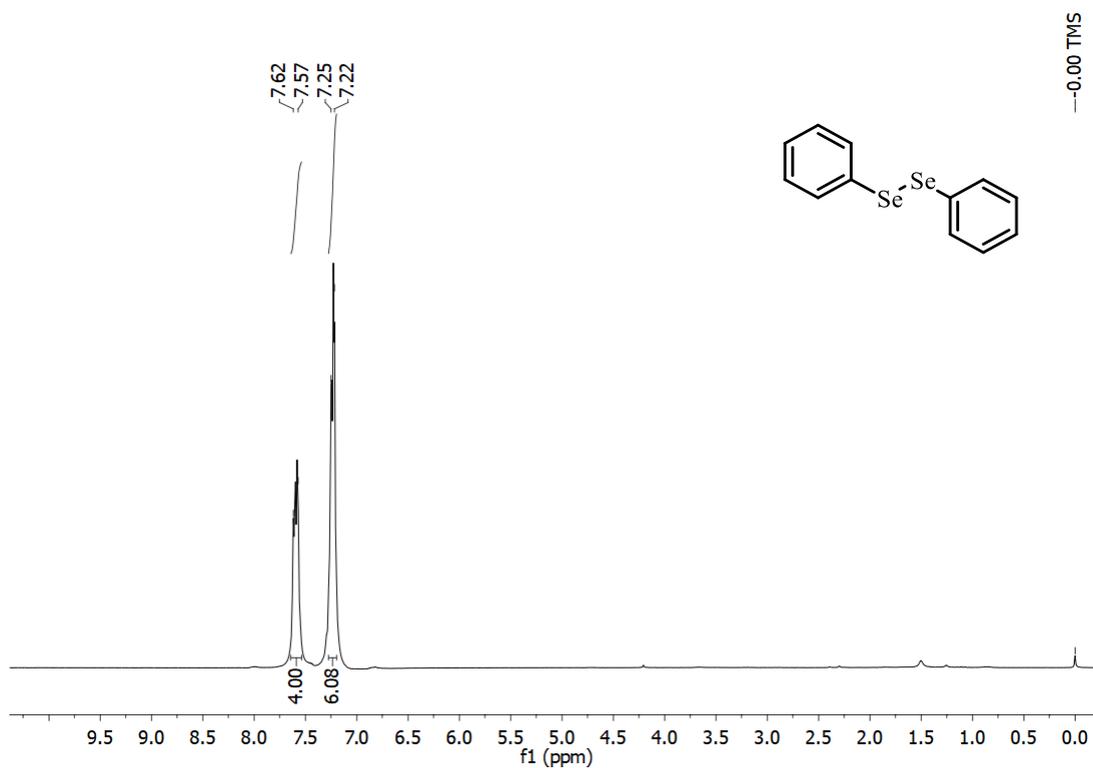
Fonte: elaborado pela autora.

Figura 83 - Espectro na região do infravermelho em ATR do **BPMAMCF.HCl**.



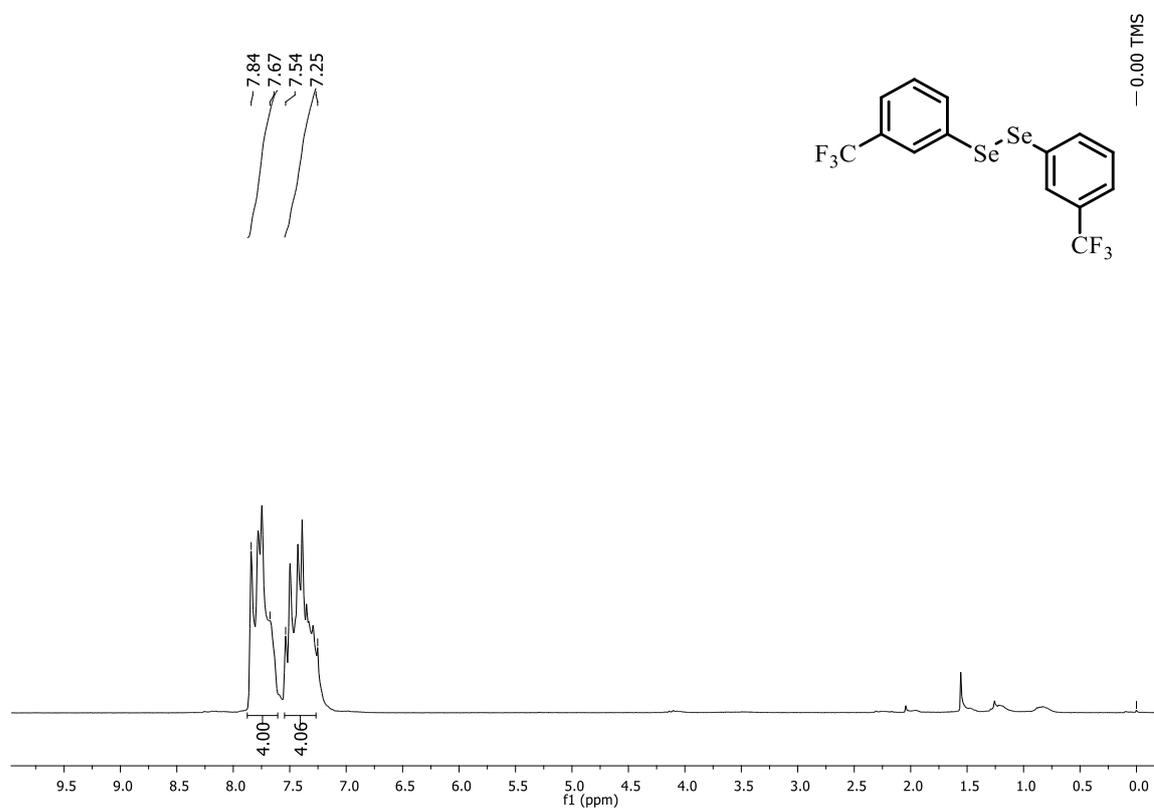
Fonte: elaborado pela autora.

Figura 84 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (200 MHz) do  $(\text{PhSe})_2$  em  $\text{CDCl}_3$ .



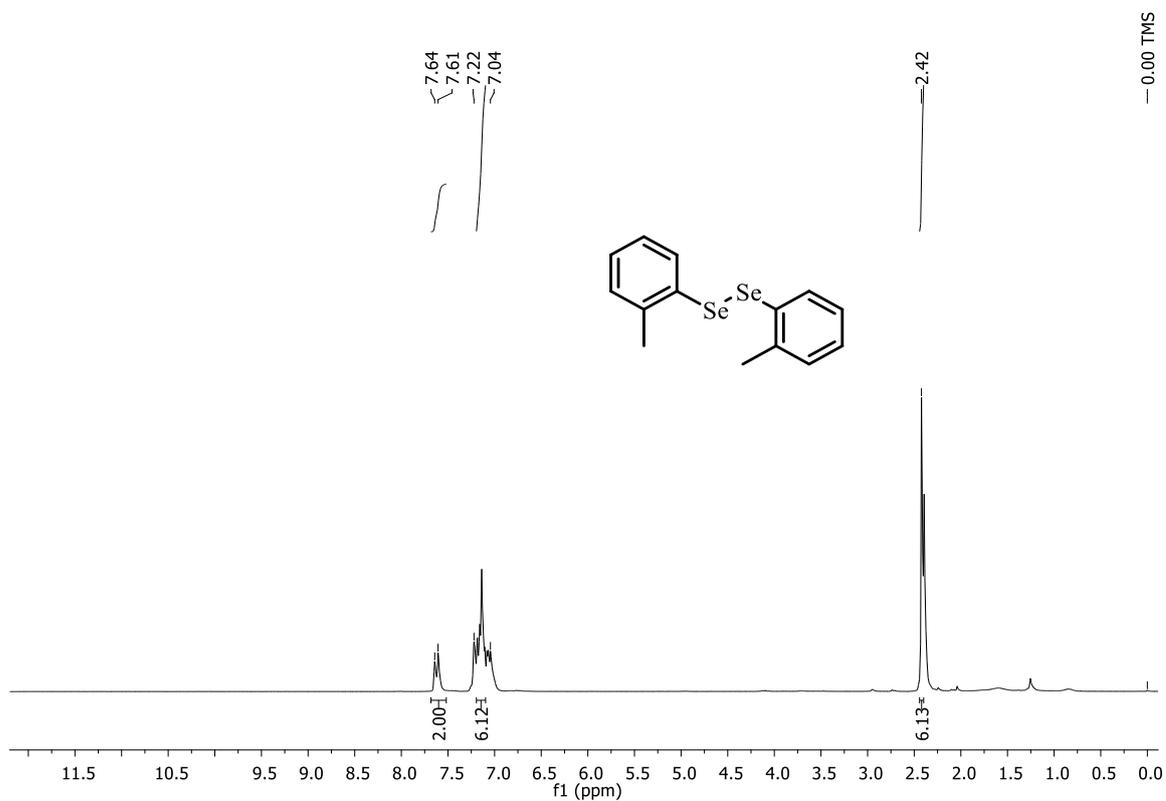
Fonte: elaborado pela autora.

Figura 85 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (200 MHz) do  $(m\text{-CF}_3\text{-PhSe})_2$  em  $\text{CDCl}_3$ .



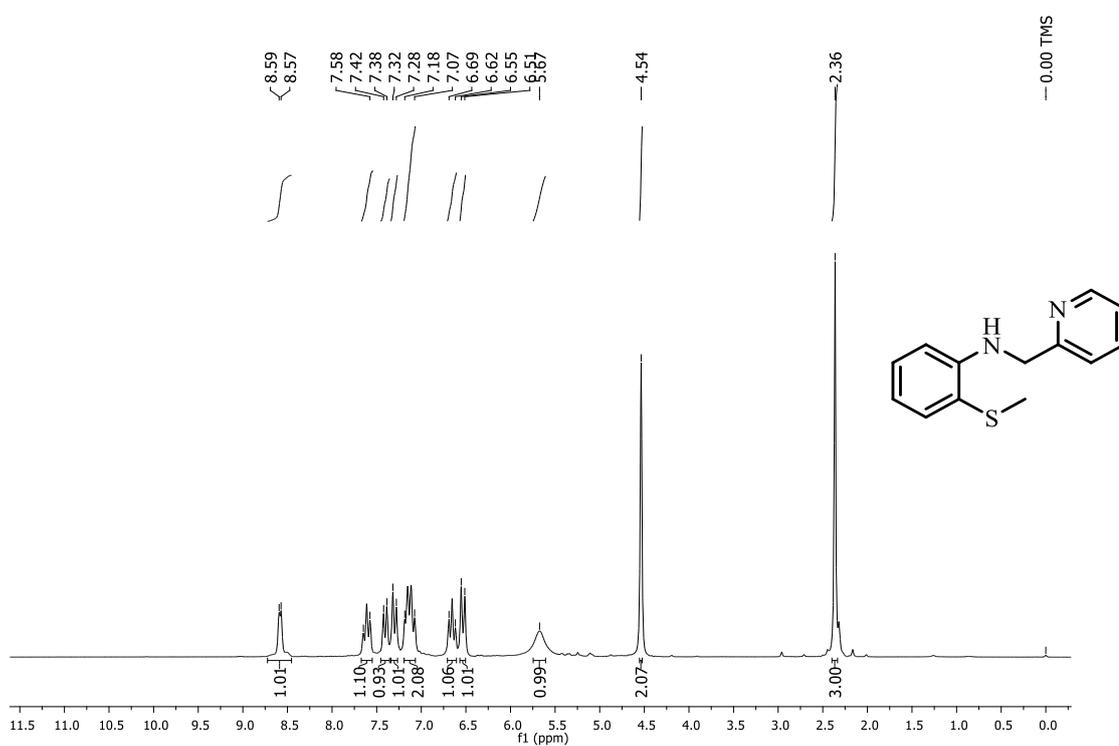
Fonte: elaborado pela autora.

Figura 86 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (200 MHz) do  $(o\text{-CH}_3\text{-PhSe})_2$  em  $\text{CDCl}_3$ .



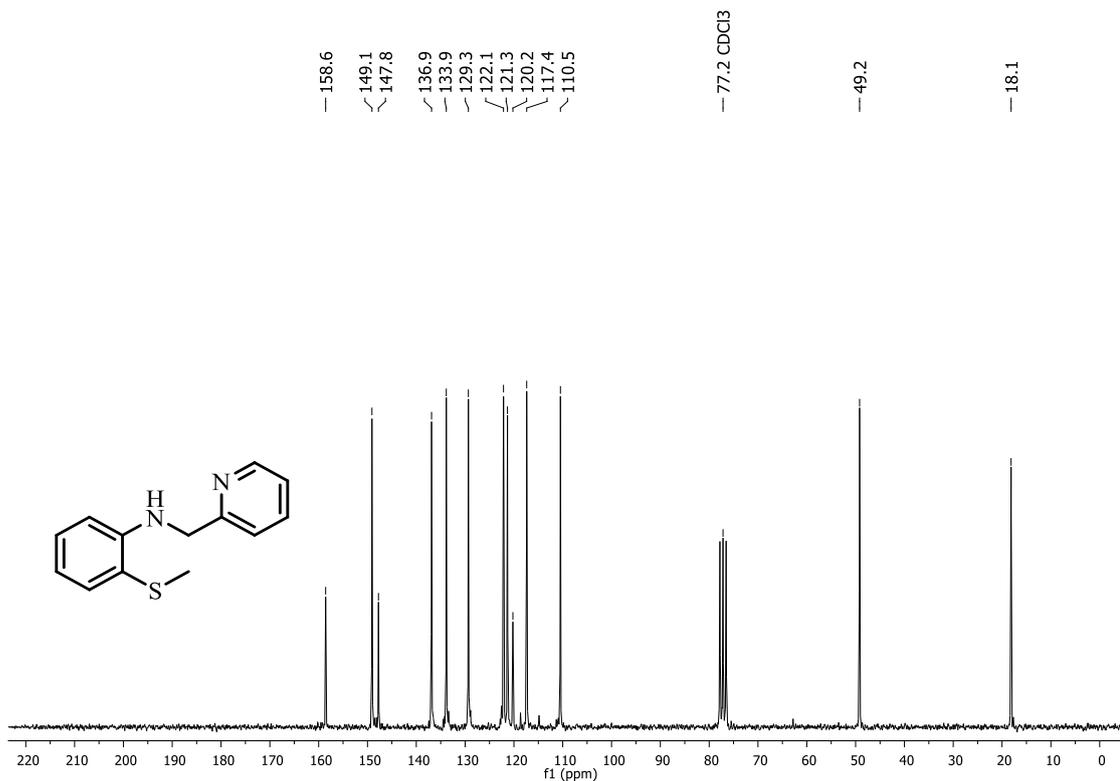
Fonte: elaborado pela autora.

Figura 87 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (200 MHz) da calcogenamina **A1** em  $\text{CDCl}_3$ .



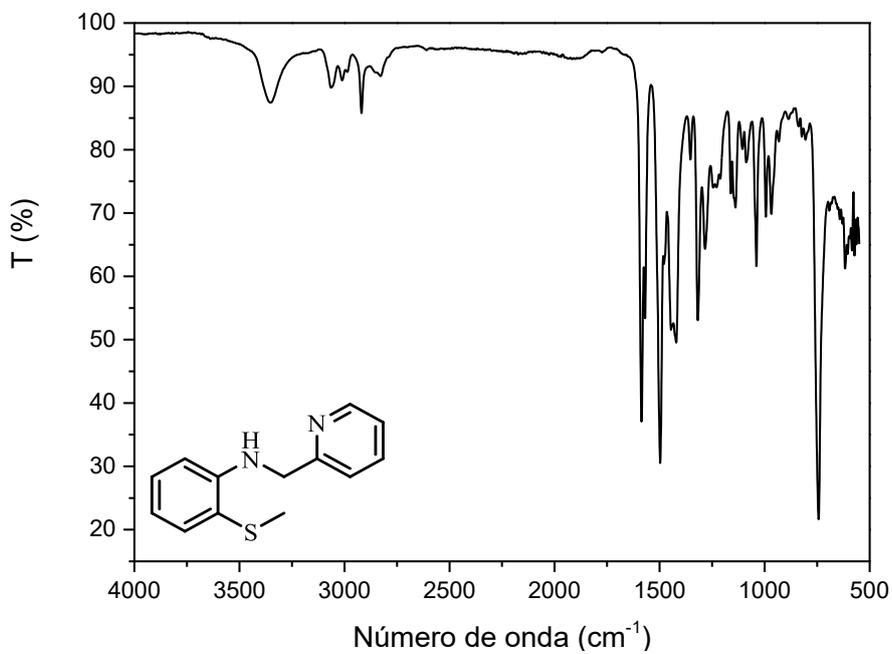
Fonte: elaborado pela autora.

Figura 88 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (50 MHz) da calcogenamina **A1** em  $\text{CDCl}_3$ .



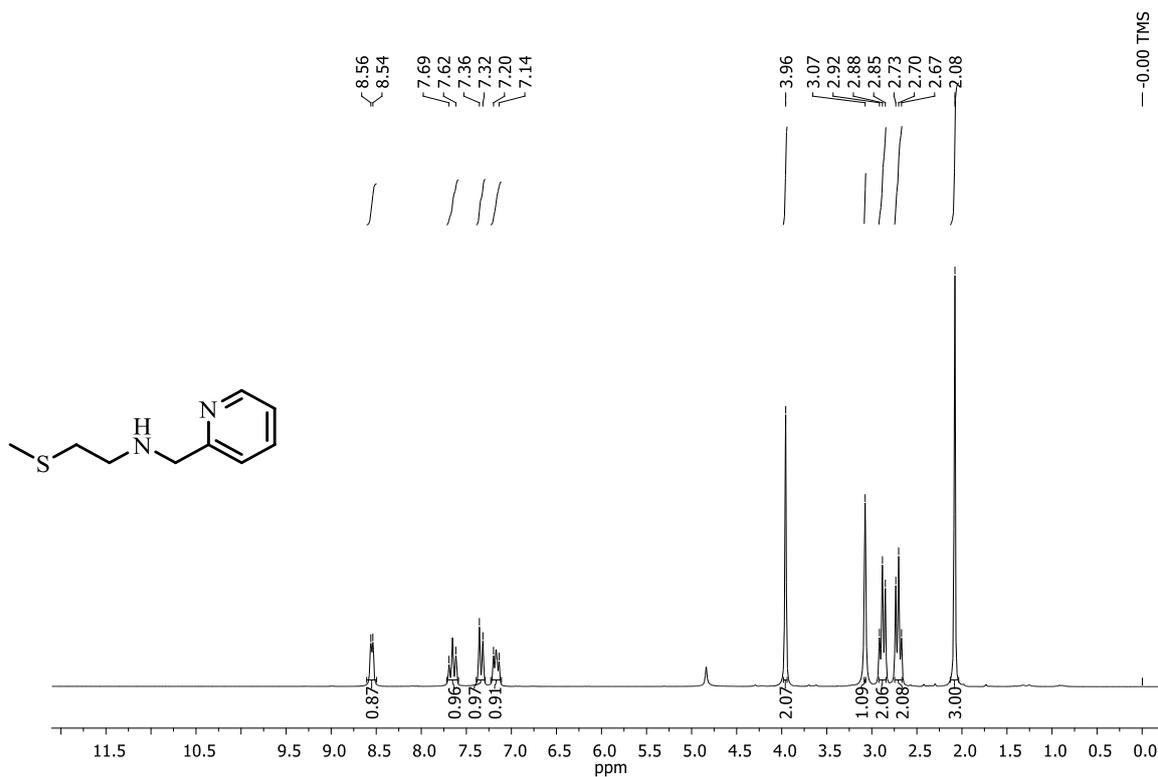
Fonte: elaborado pela autora.

Figura 89 - Espectro na região do infravermelho em ATR da calcogenamina **A1**.



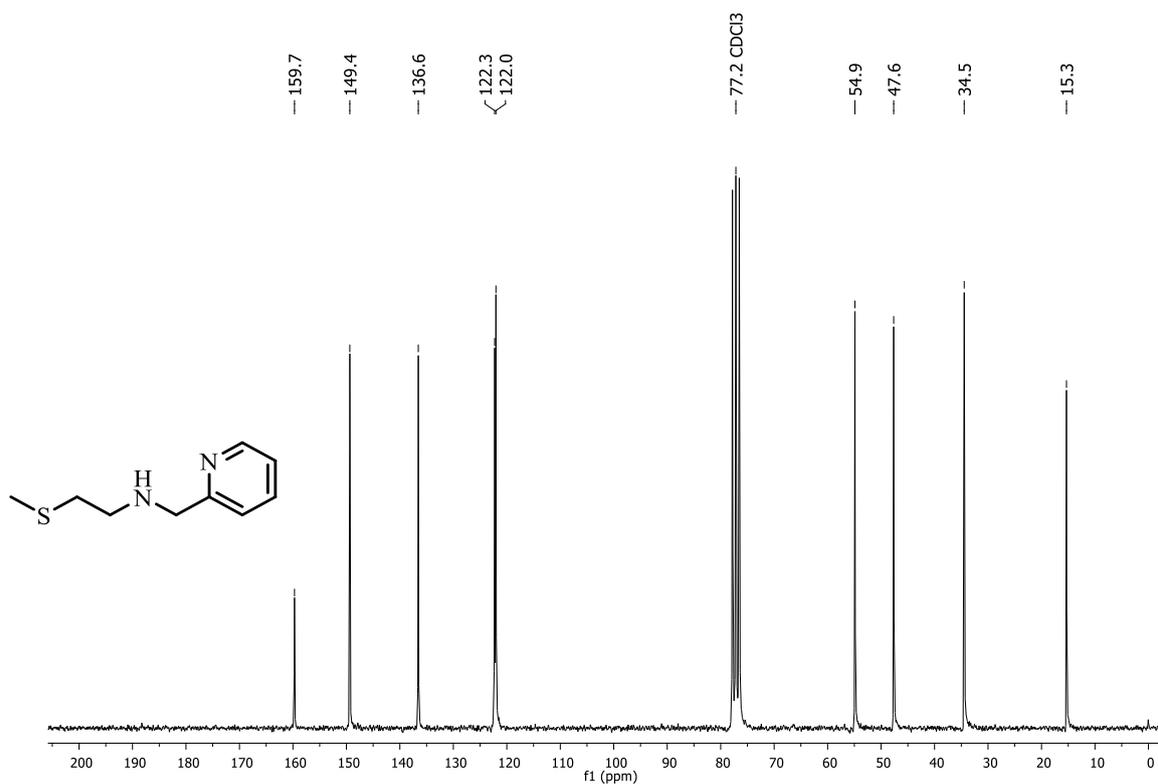
Fonte: elaborado pela autora.

Figura 90 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (200 MHz) da calcogenamina **A2** em  $\text{CDCl}_3$ .

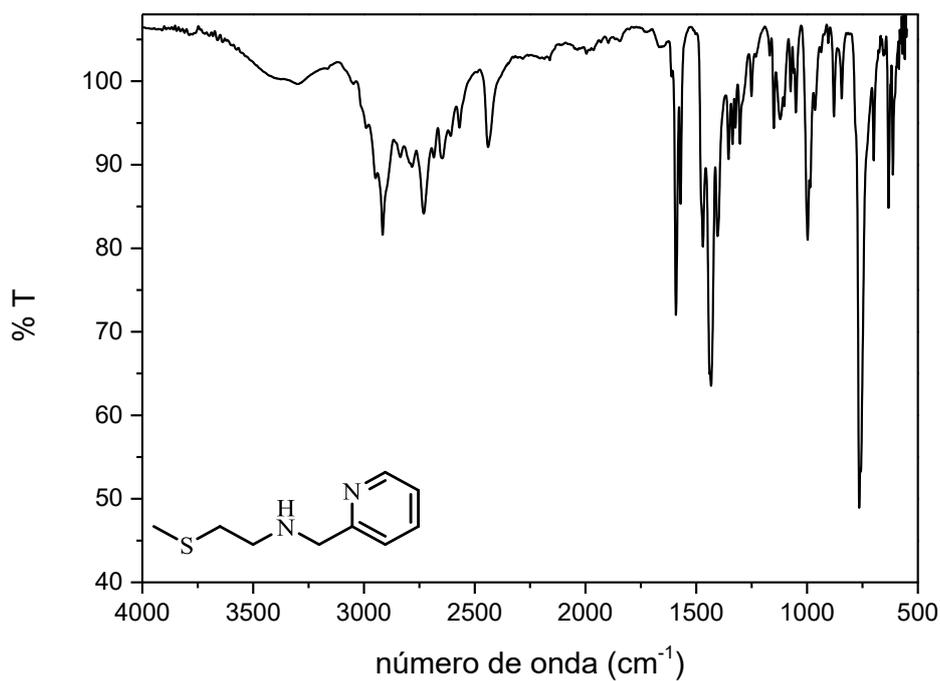


Fonte: elaborado pela autora.

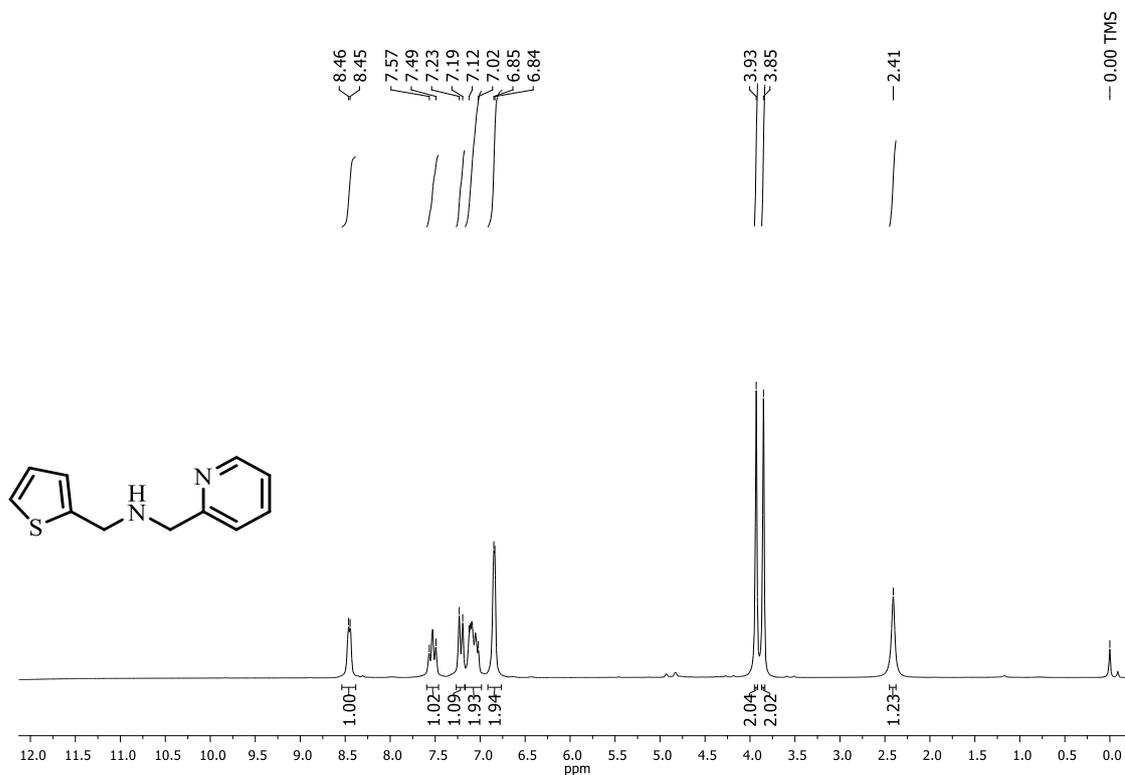
Figura 91 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (50 MHz) da calcogenamina **A2** em  $\text{CDCl}_3$ .



Fonte: elaborado pela autora.

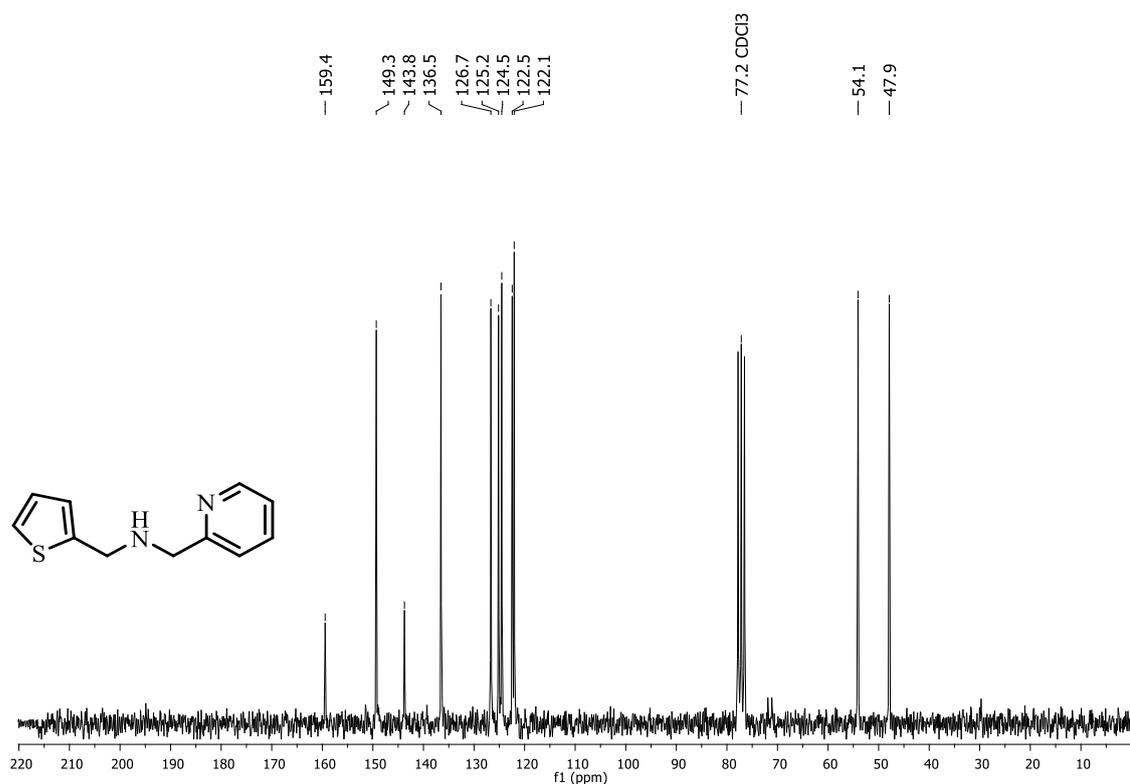
Figura 92 - Espectro na região do infravermelho em ATR da calcogenamina **A2**.

Fonte: elaborado pela autora.

Figura 93 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (200 MHz) da calcogenamina **A3** em  $\text{CDCl}_3$ .

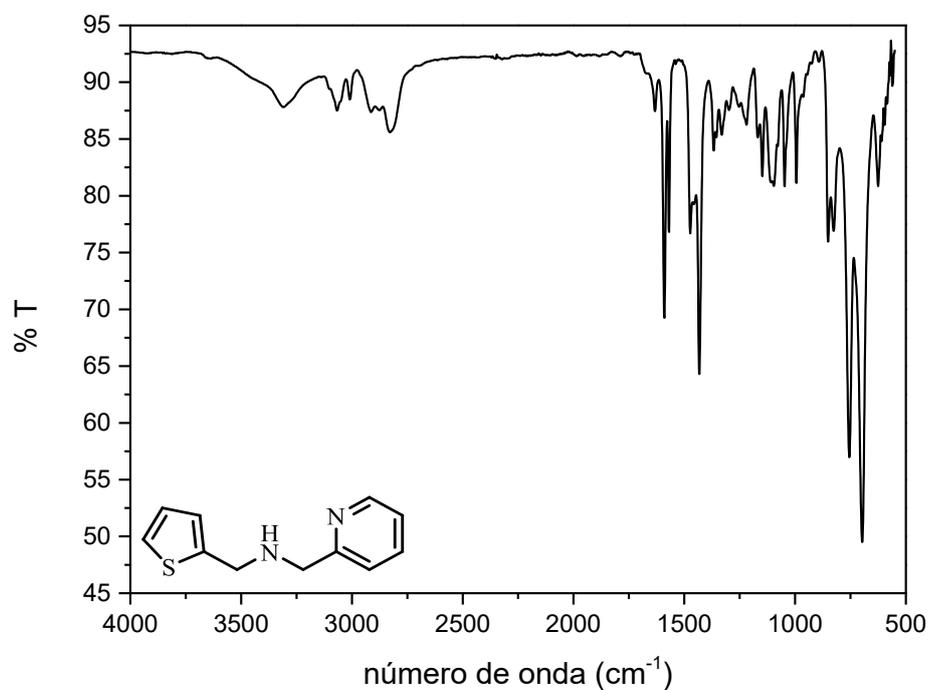
Fonte: elaborado pela autora.

Figura 94 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (50 MHz) da calcogenamina **A3** em  $\text{CDCl}_3$ .



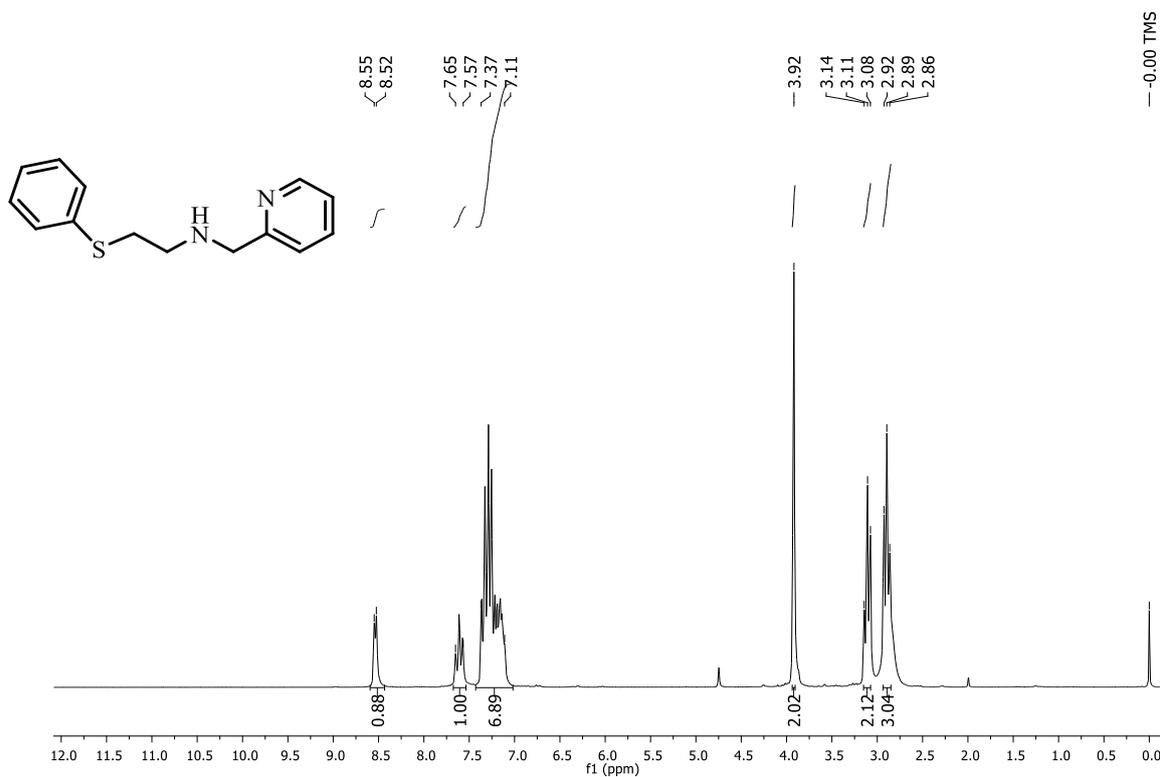
Fonte: elaborado pela autora.

Figura 95 - Espectro na região do infravermelho em ATR da calcogenamina **A3**.



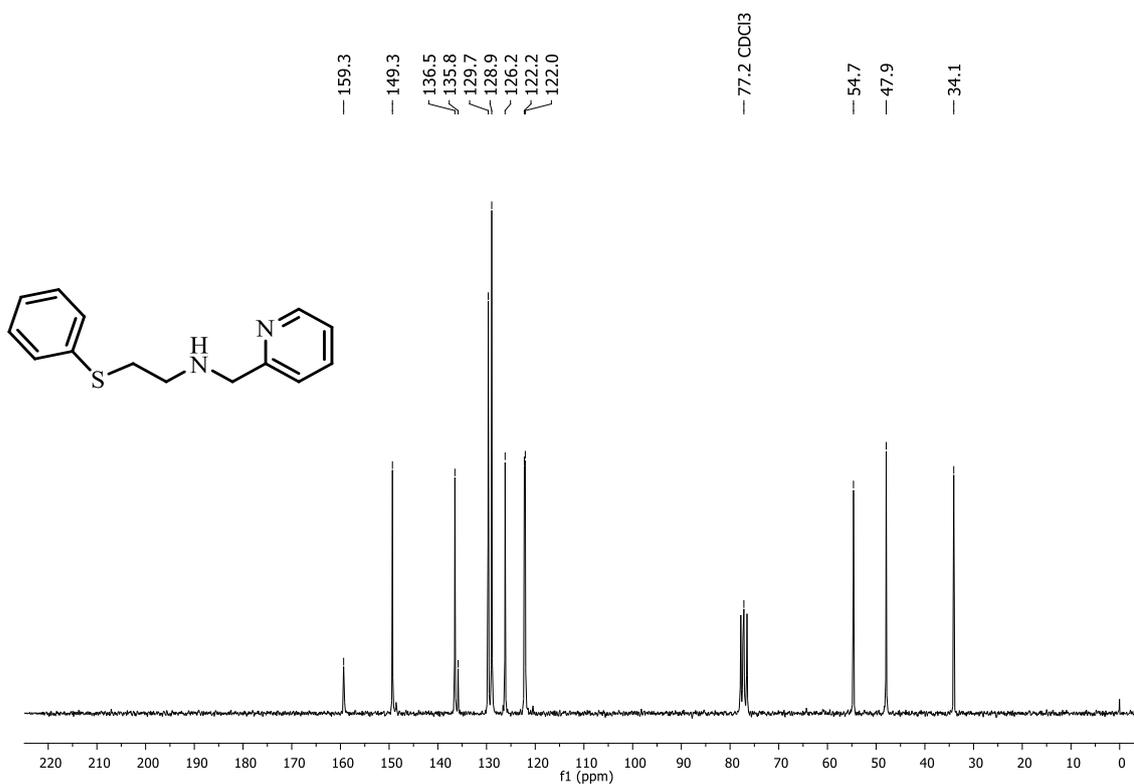
Fonte: elaborado pela autora.

Figura 96 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (200 MHz) da calcogenamina **A4** em  $\text{CDCl}_3$ .

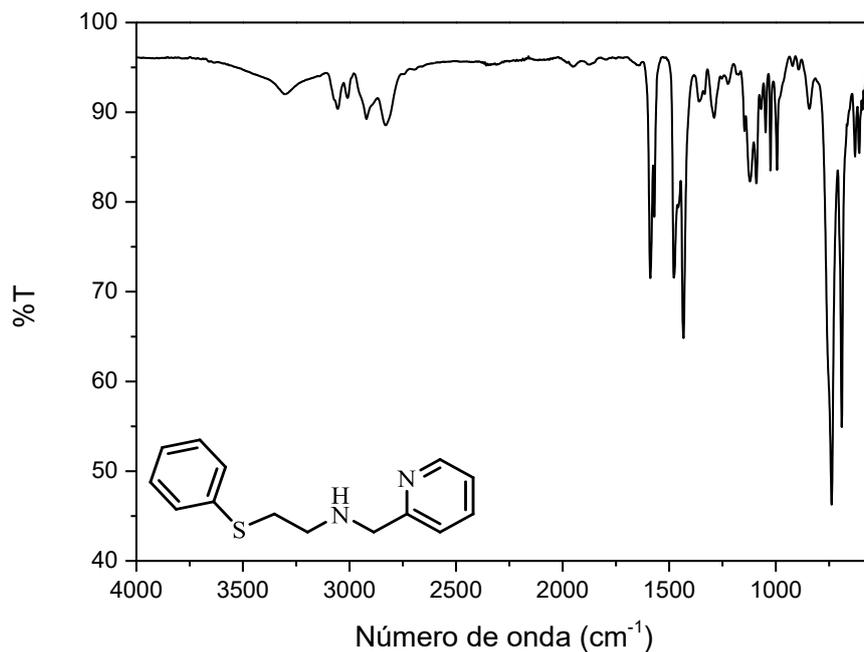


Fonte: elaborado pela autora.

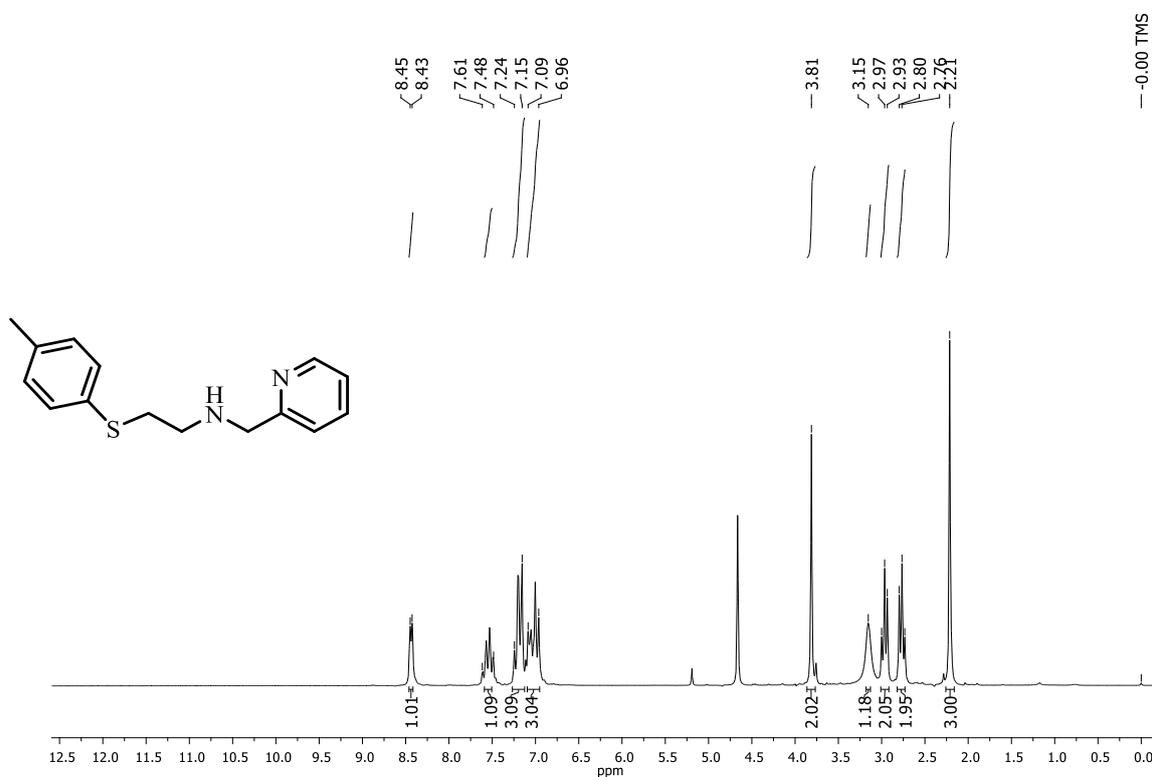
Figura 97 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (50 MHz) da calcogenamina **A4** em  $\text{CDCl}_3$ .



Fonte: elaborado pela autora.

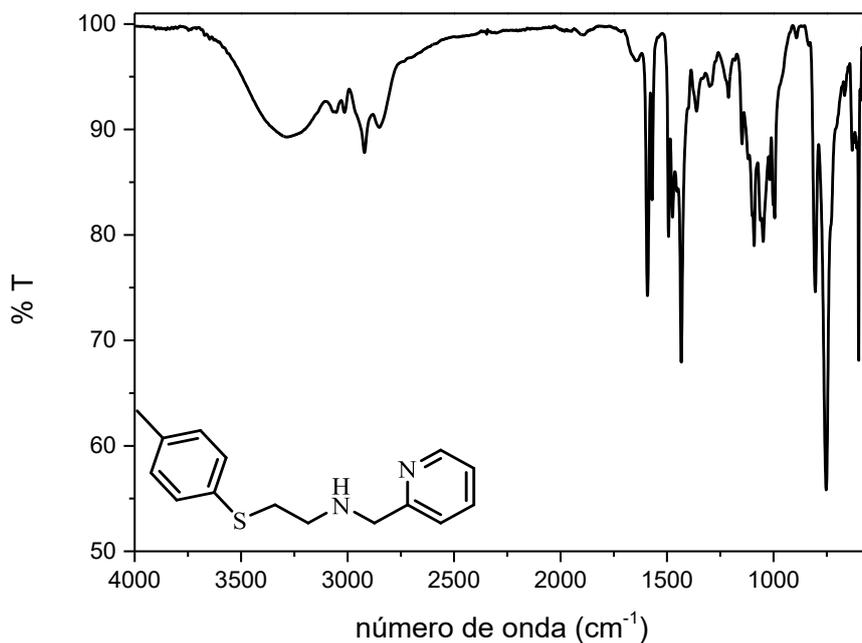
Figura 98 - Espectro na região do infravermelho em ATR da calcogenamina **A4**.

Fonte: elaborado pela autora.

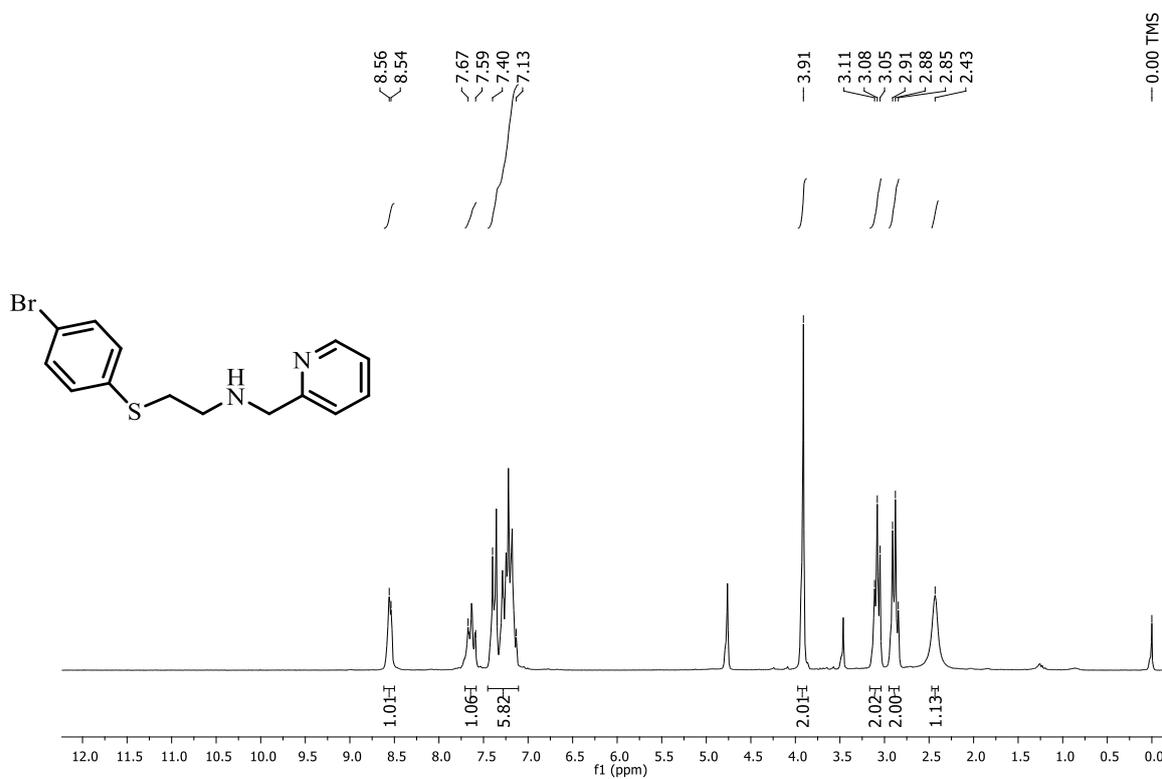
Figura 99 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (200 MHz) da calcogenamina **A5** em  $\text{CDCl}_3$ .

Fonte: elaborado pela autora.

Figura 100 - Espectro na região do infravermelho em ATR da calcogenamina A5.

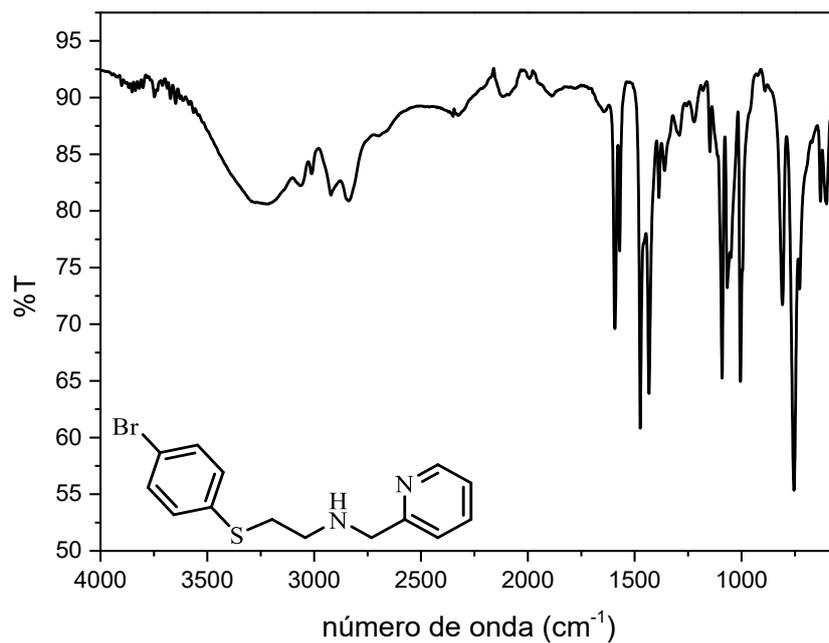


Fonte: elaborado pela autora.

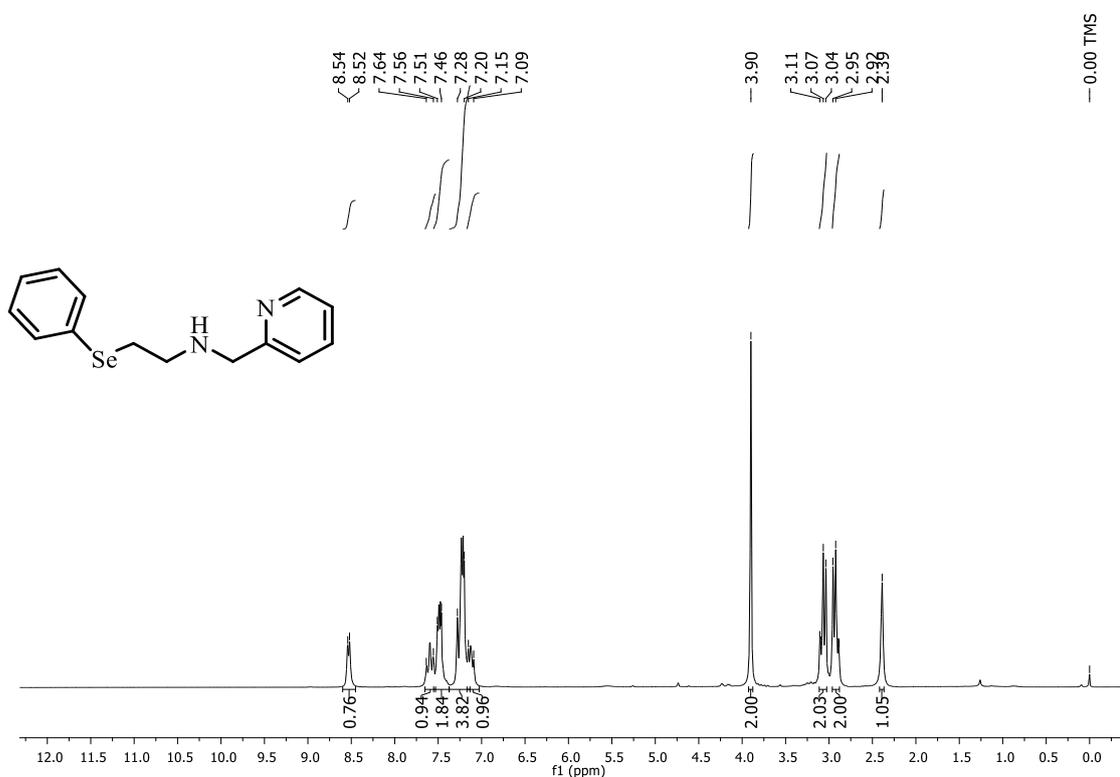
Figura 101 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (200 MHz) da calcogenamina A6 em  $\text{CDCl}_3$ .

Fonte: elaborado pela autora.

Figura 102 - Espectro na região do infravermelho em ATR da calcogenamina A6.

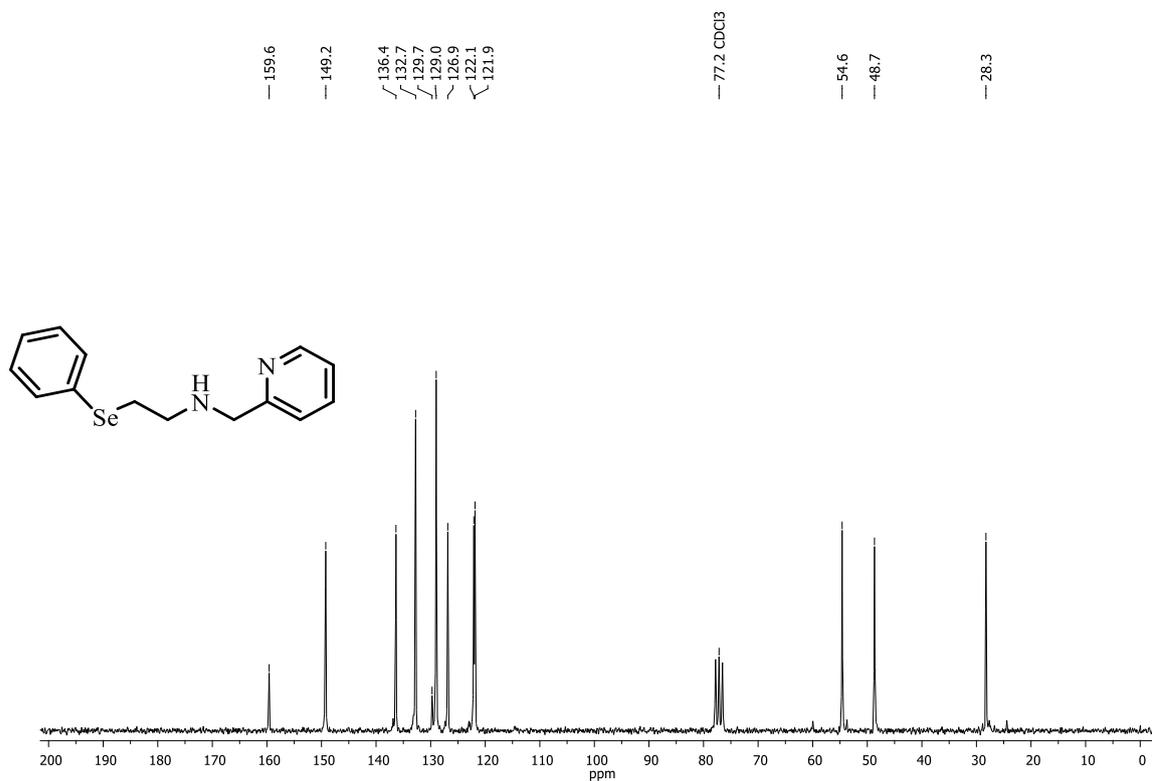


Fonte: elaborado pela autora.

Figura 103 - Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (200 MHz) da calcogenamina A7 em CDCl<sub>3</sub>.

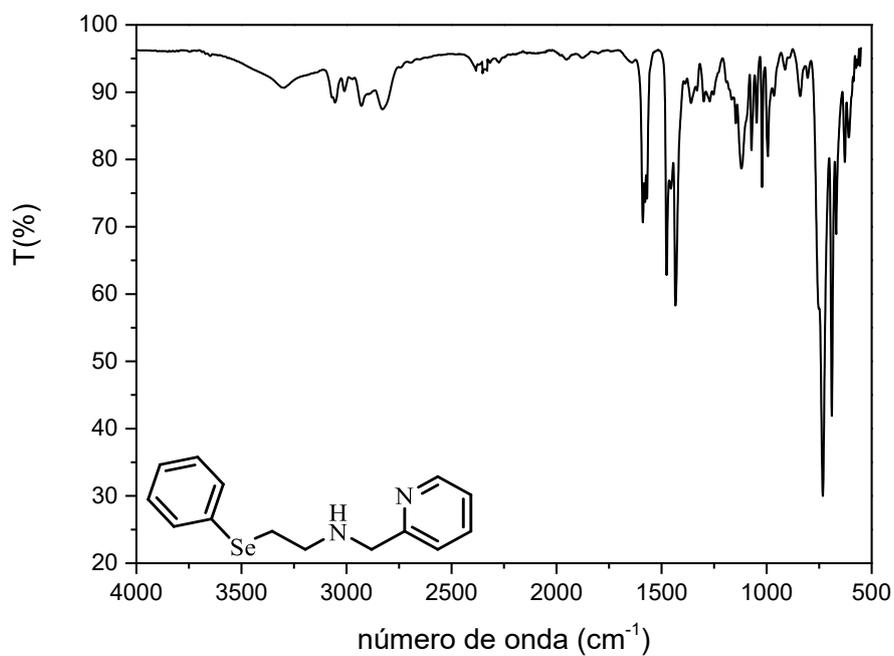
Fonte: elaborado pela autora.

Figura 104 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (50 MHz) da calcogenamina **A7** em  $\text{CDCl}_3$ .



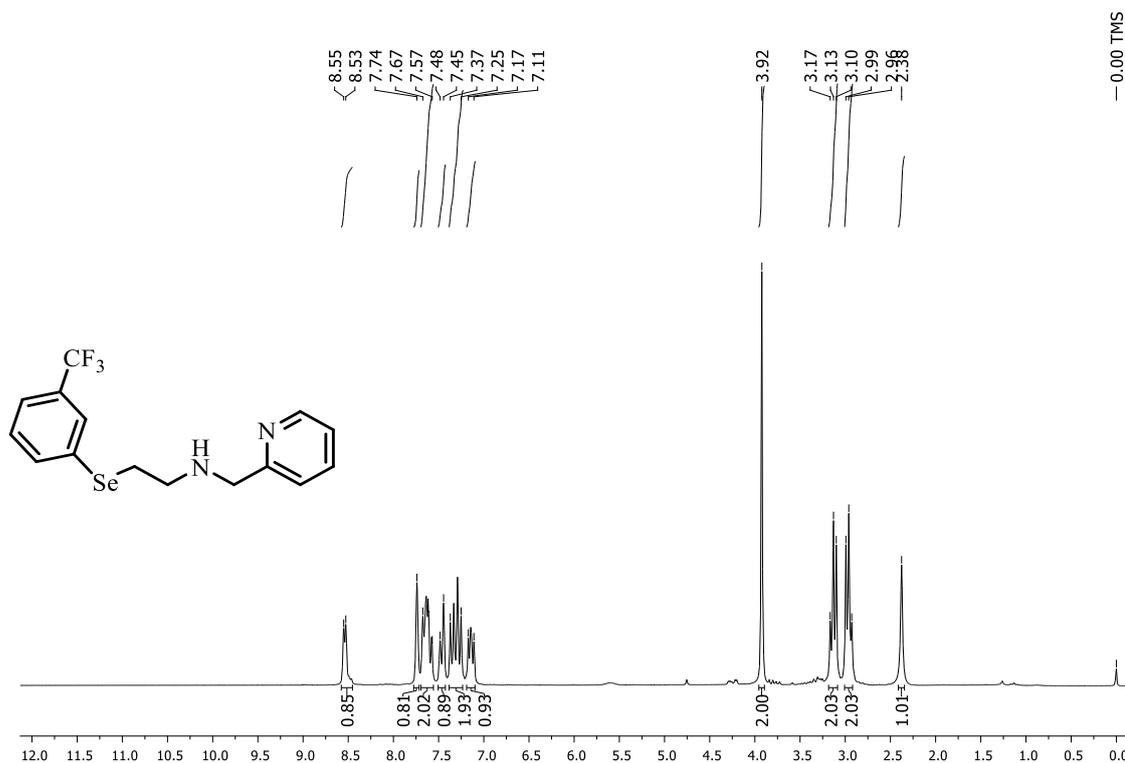
Fonte: elaborado pela autora.

Figura 105 - Espectro na região do infravermelho em ATR da calcogenamina **A7**.



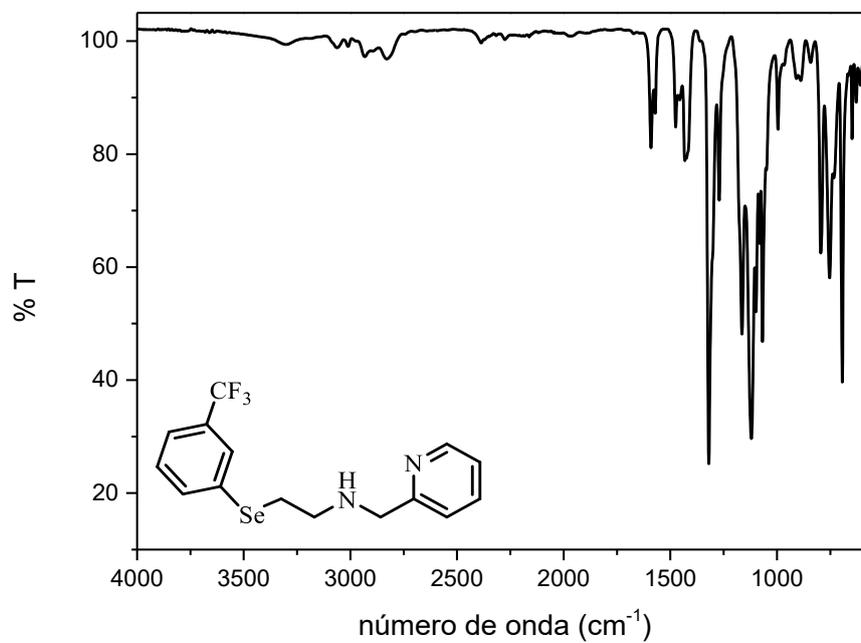
Fonte: elaborado pela autora.

Figura 106 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (200 MHz) da calcogenamina **A8** em  $\text{CDCl}_3$ .



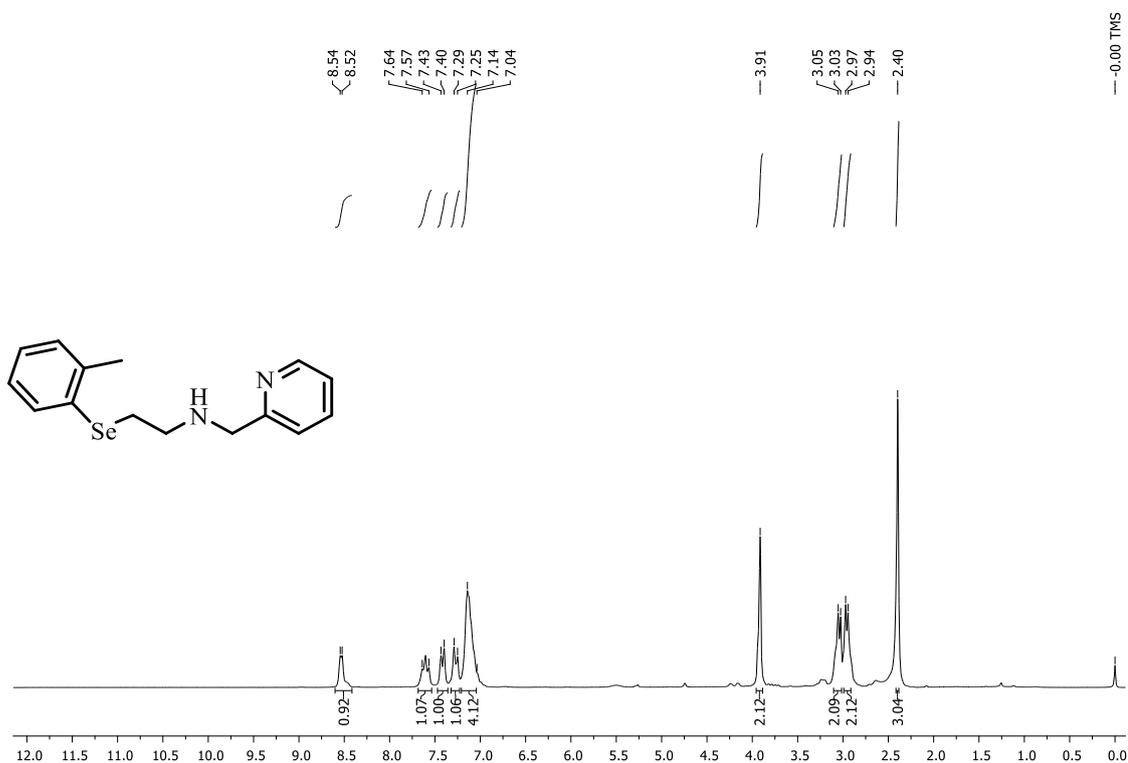
Fonte: elaborado pela autora.

Figura 107 - Espectro na região do infravermelho em ATR da calcogenamina **A8**.



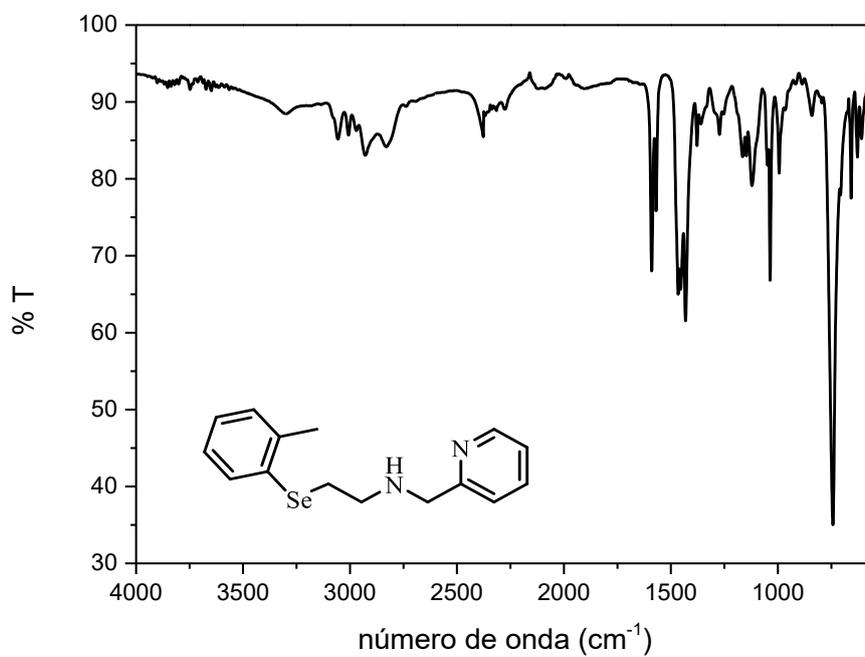
Fonte: elaborado pela autora.

Figura 108 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (200 MHz) da calcogenamina **A9** em  $\text{CDCl}_3$ .



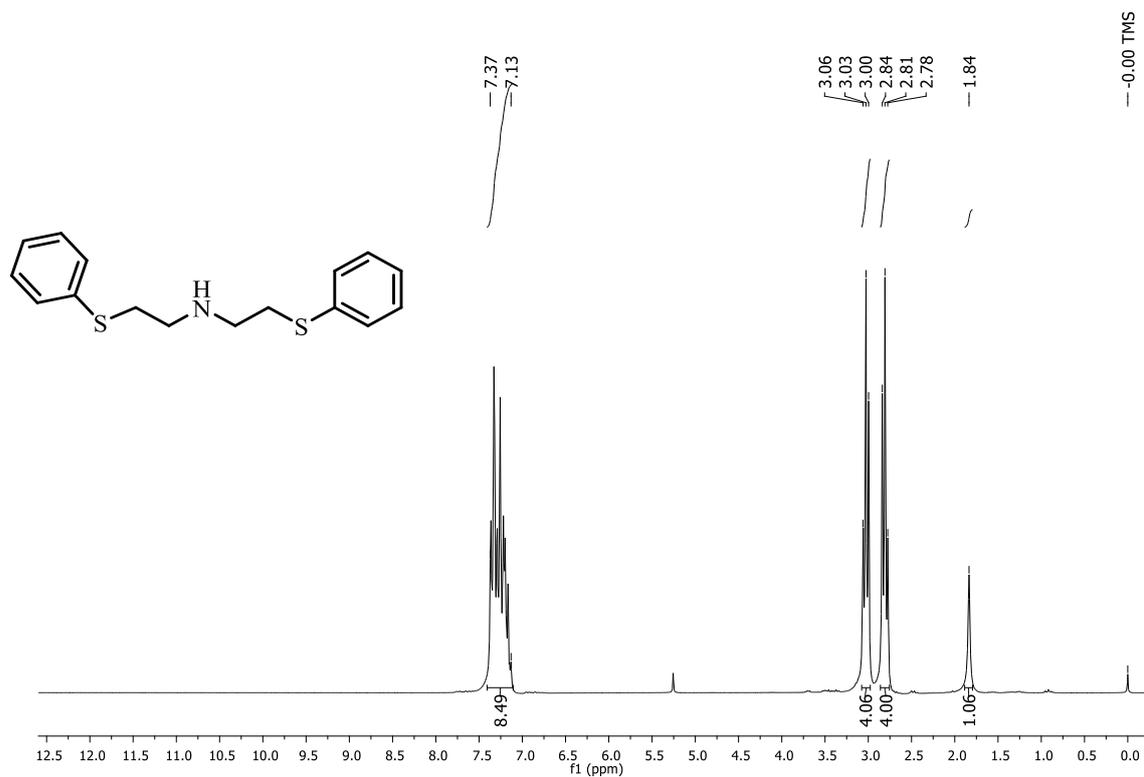
Fonte: elaborado pela autora.

Figura 109 - Espectro na região do infravermelho em ATR da calcogenamina **A9**.



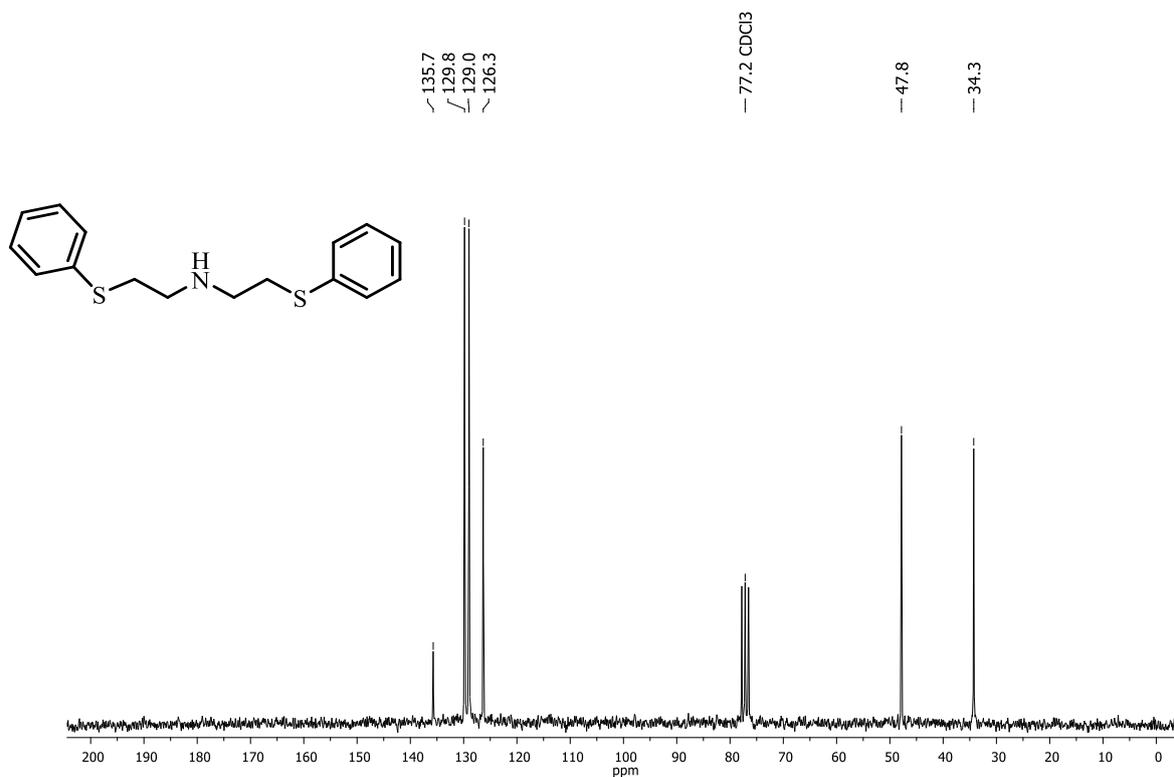
Fonte: elaborado pela autora.

Figura 110 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (200 MHz) da calcogenamina **A10** em  $\text{CDCl}_3$ .



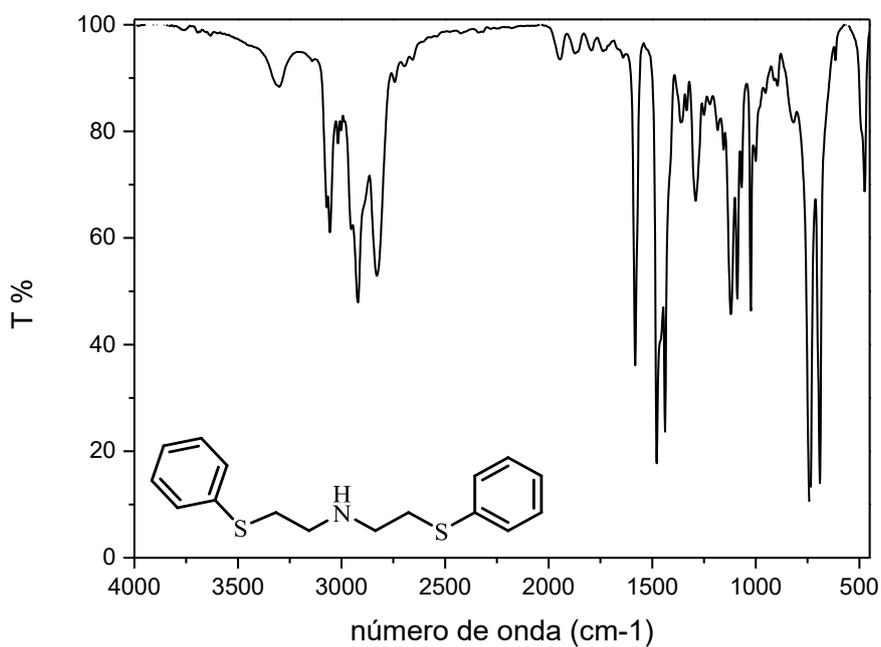
Fonte: elaborado pela autora.

Figura 111 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (50 MHz) da calcogenamina **A10** em  $\text{CDCl}_3$ .



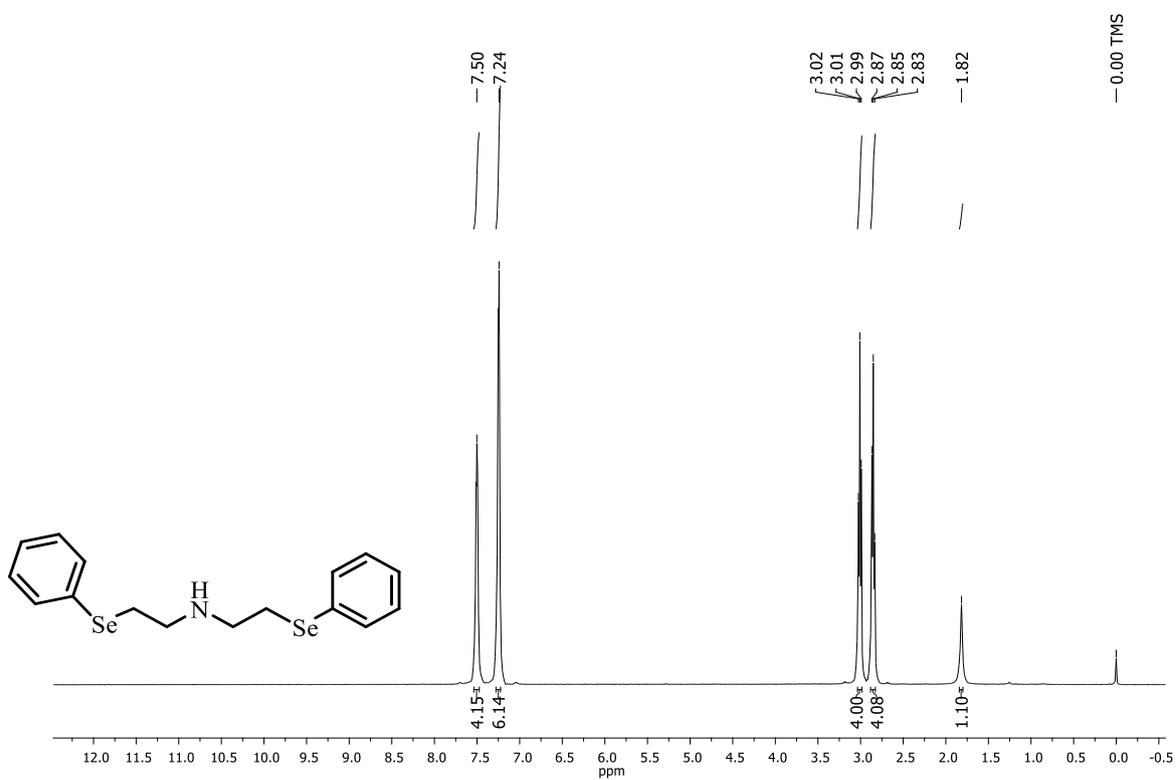
Fonte: elaborado pela autora.

Figura 112 - Espectro na região do infravermelho em ATR da calcogenamina **A10**.

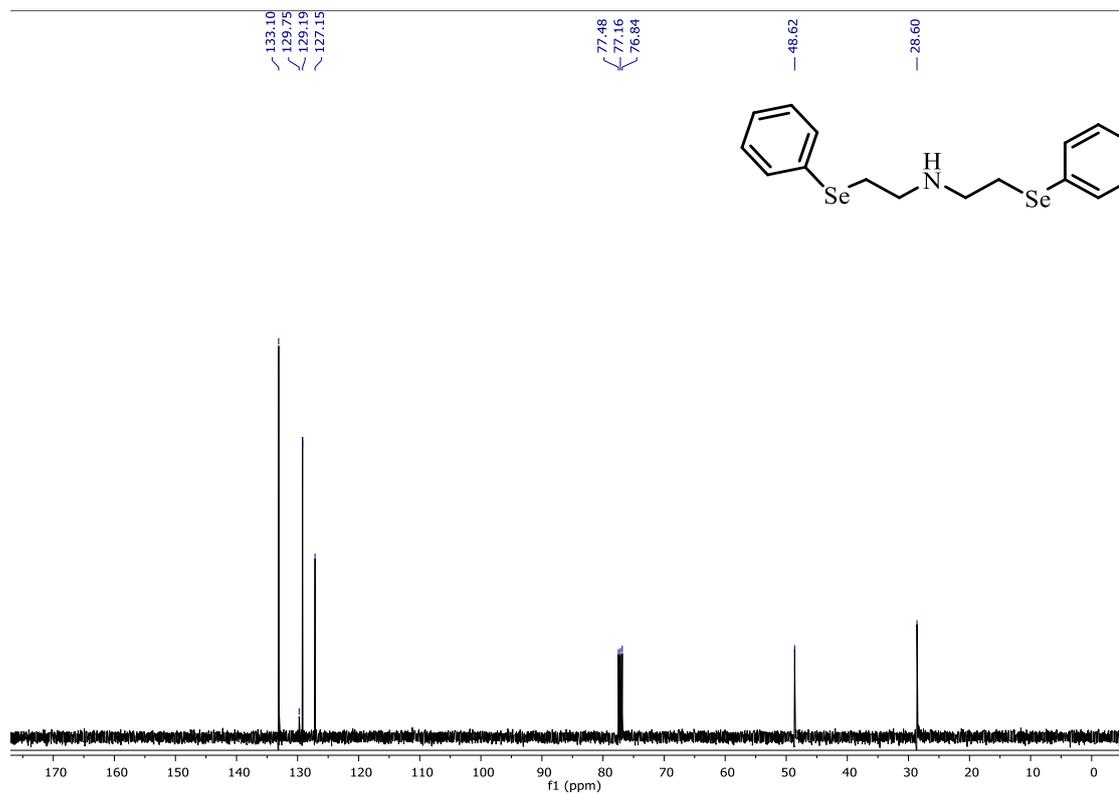


Fonte: elaborado pela autora.

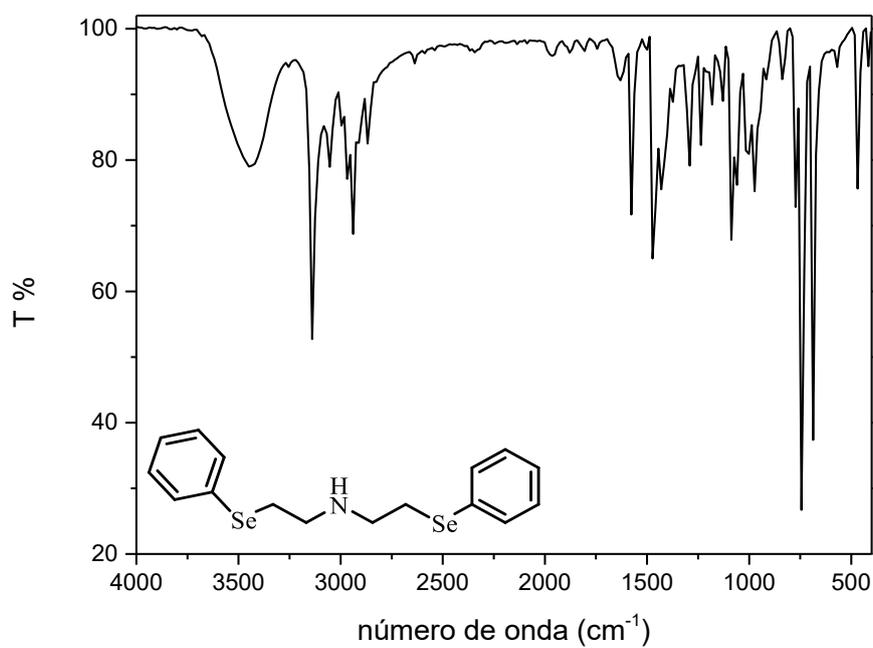
Figura 113 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz) da calcogenamina **A11** em  $\text{CDCl}_3$ .



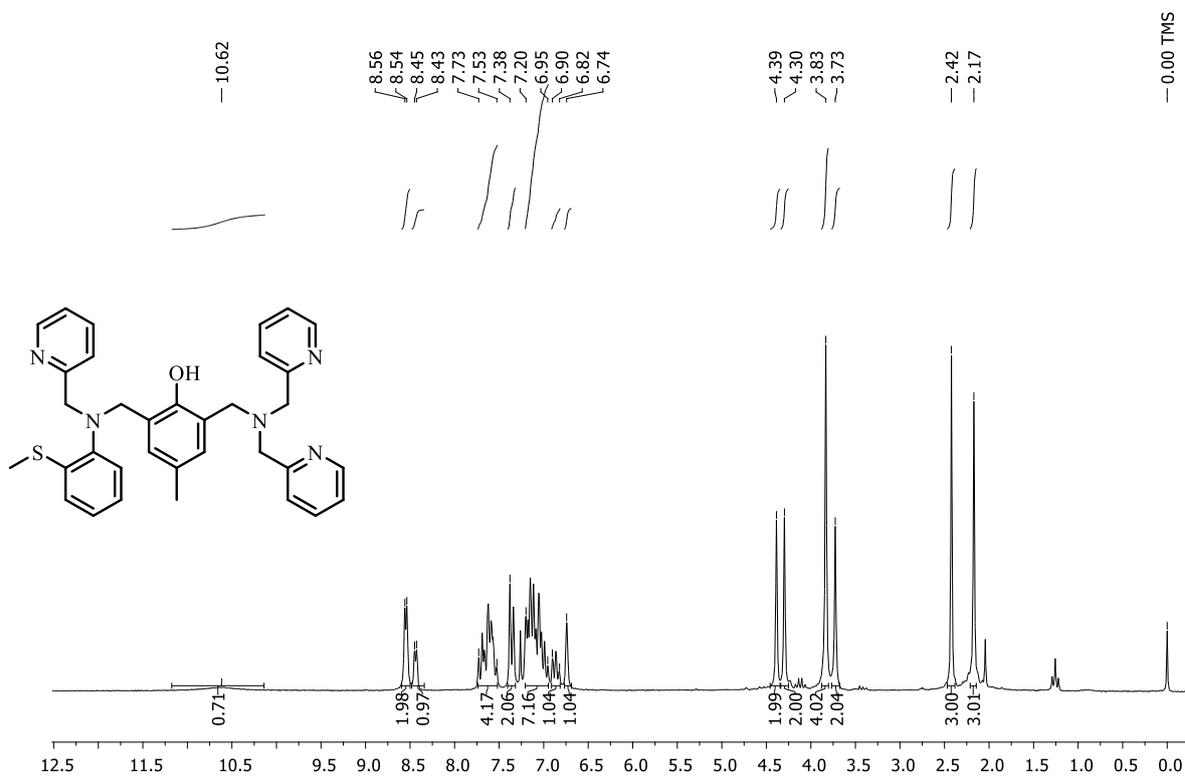
Fonte: elaborado pela autora.

Figura 114 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (50 MHz) da calcogenamina **A11** em  $\text{CDCl}_3$ .

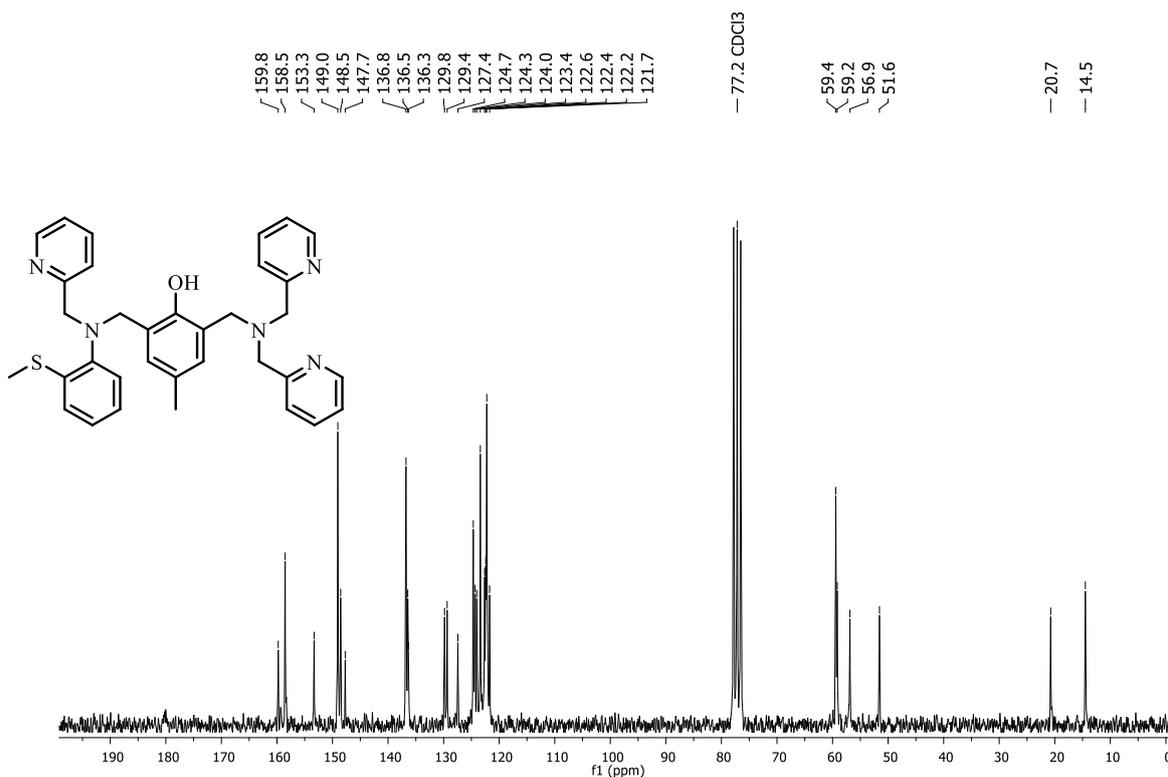
Fonte: elaborado pela autora.

Figura 115 - Espectro na região do infravermelho em ATR da calcogenamina **A11**.

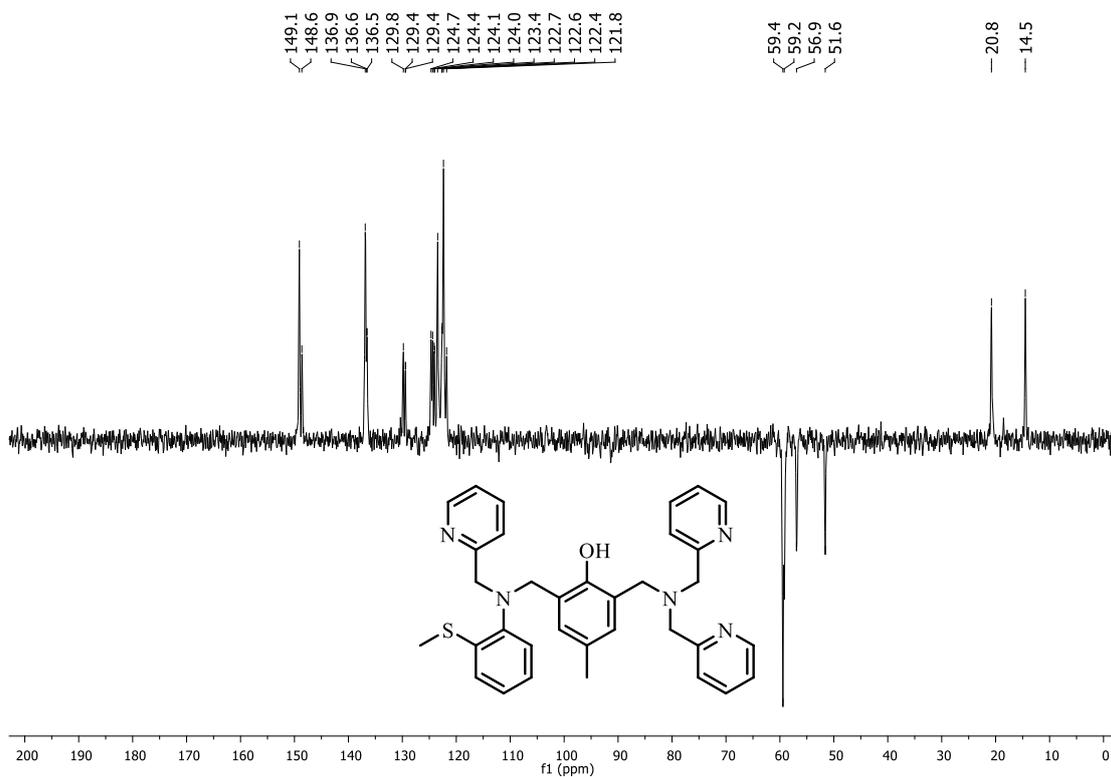
Fonte: elaborado pela autora.

Figura 116 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz) do ligante **HL1** em  $\text{CDCl}_3$ .

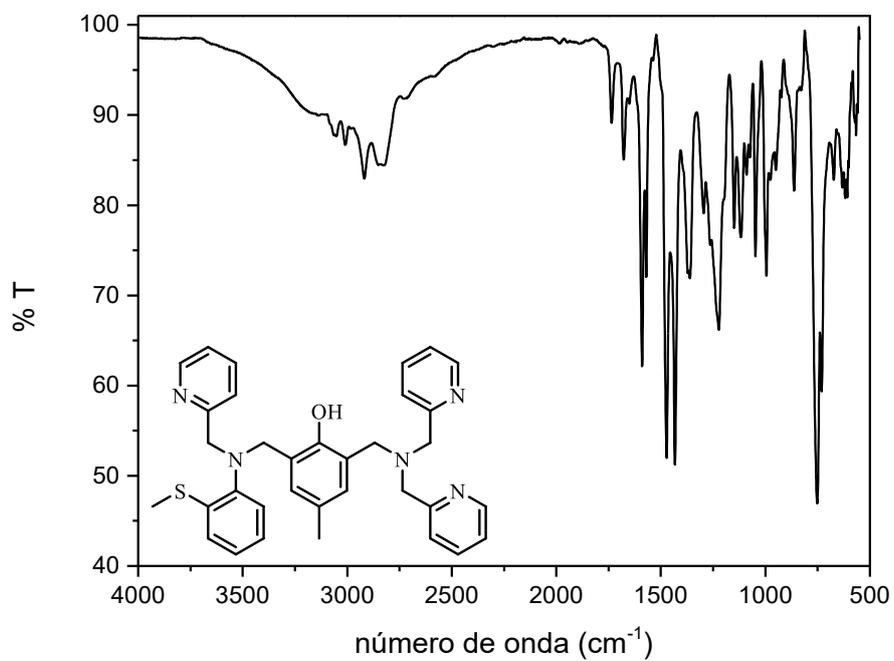
Fonte: elaborado pela autora.

Figura 117 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (50 MHz) do ligante **HL1** em  $\text{CDCl}_3$ .

Fonte: elaborado pela autora.

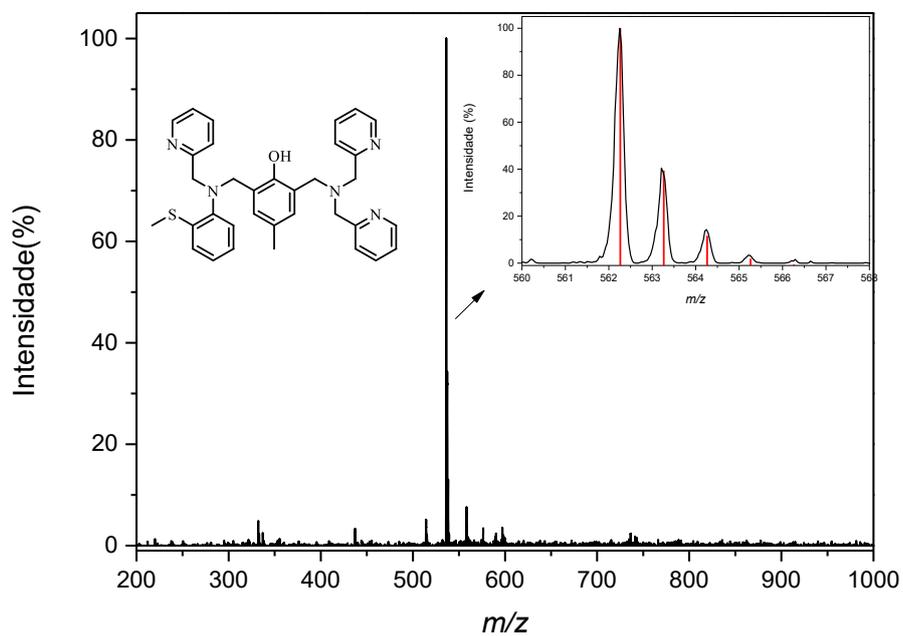
Figura 118 - Espectro de DEPT-135 do ligante **HL1** em  $\text{CDCl}_3$ .

Fonte: elaborado pela autora.

Figura 119 - Espectro na região do infravermelho em ATR do ligante **HL1**.

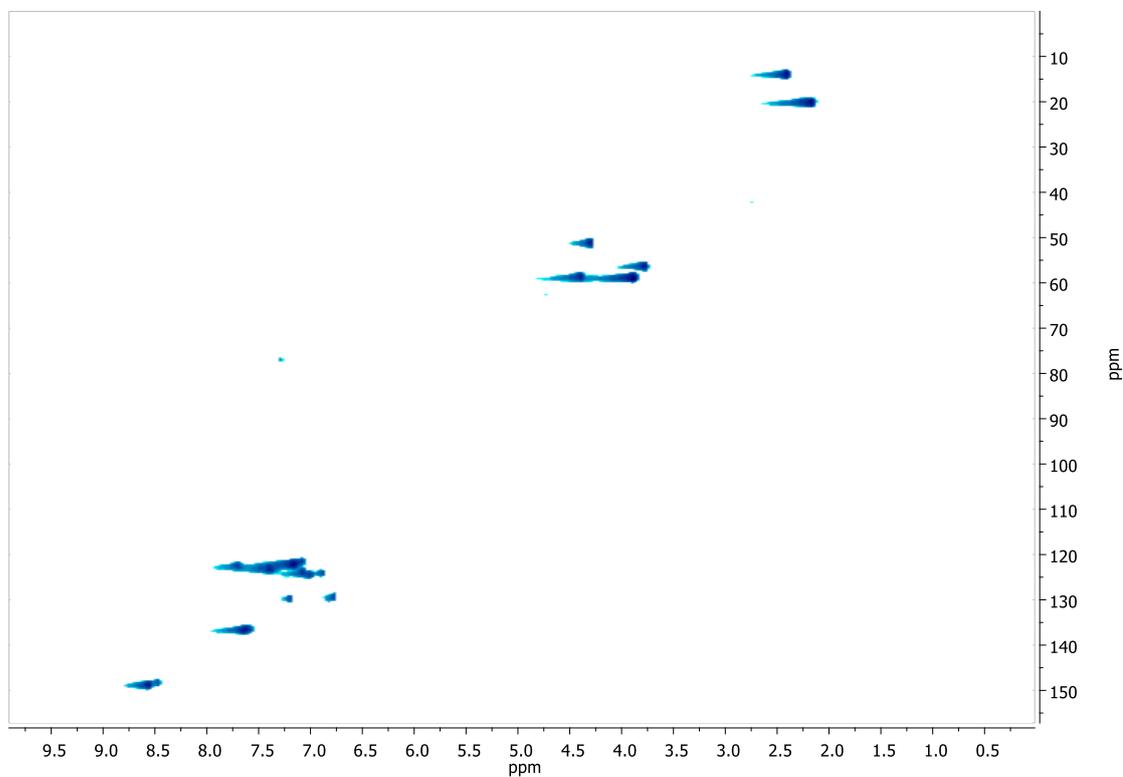
Fonte: elaborado pela autora.

Figura 120 - Espectro de massas do ligante **HL1** em MeOH. Onde em vermelho representa a distribuição isotópica simulada, e em preto representa o espectro e a distribuição encontrada.

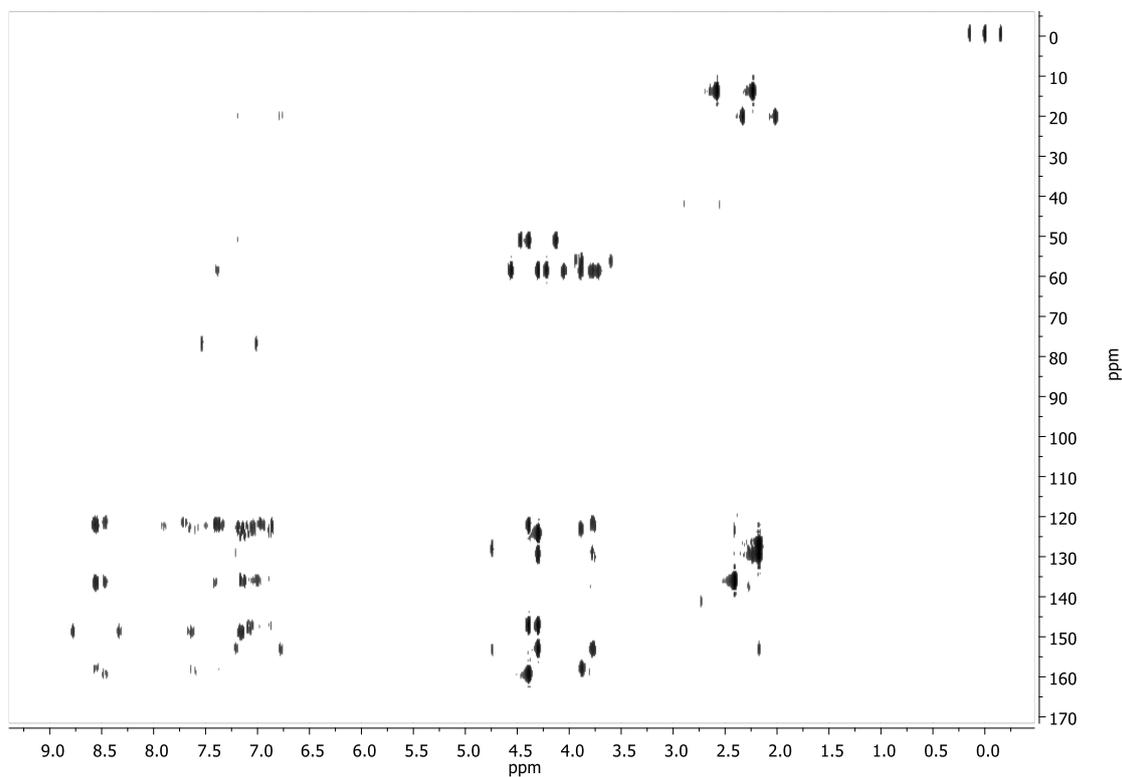


Fonte: elaborado pela autora.

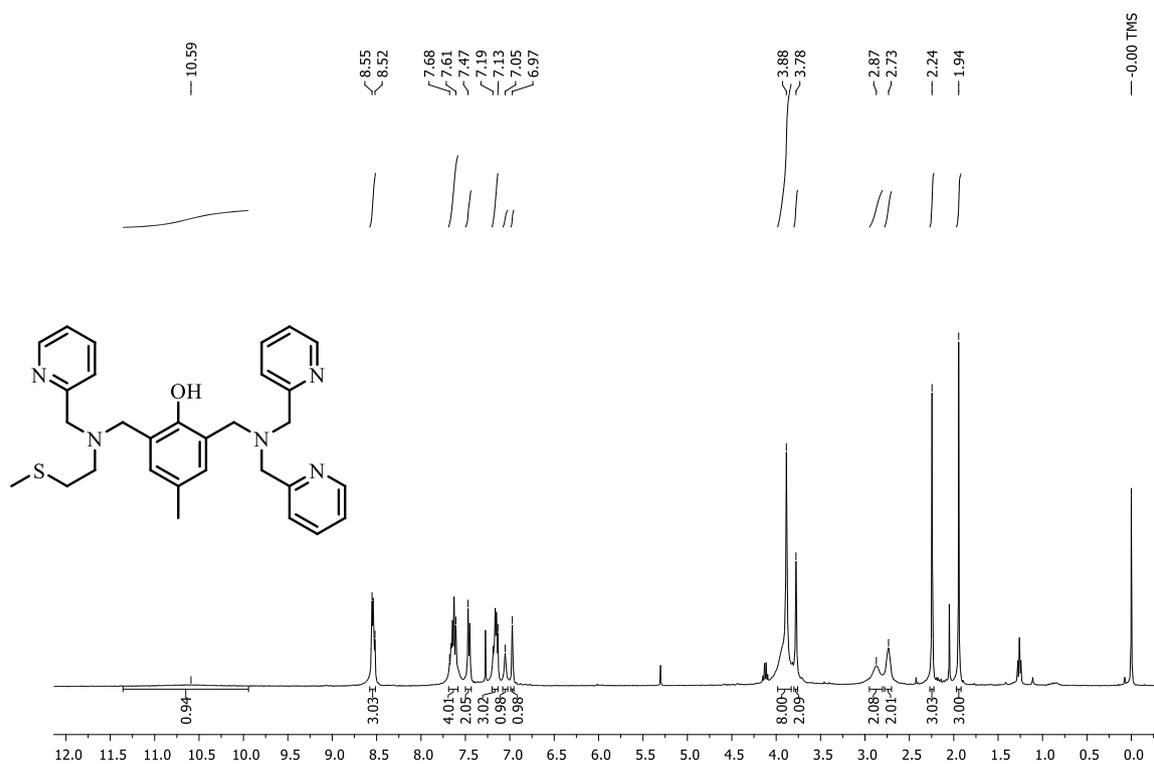
Figura 121 - Espectro HSQC (em  $\text{CDCl}_3$ ) do ligante **HL1**.



Fonte: elaborado pela autora.

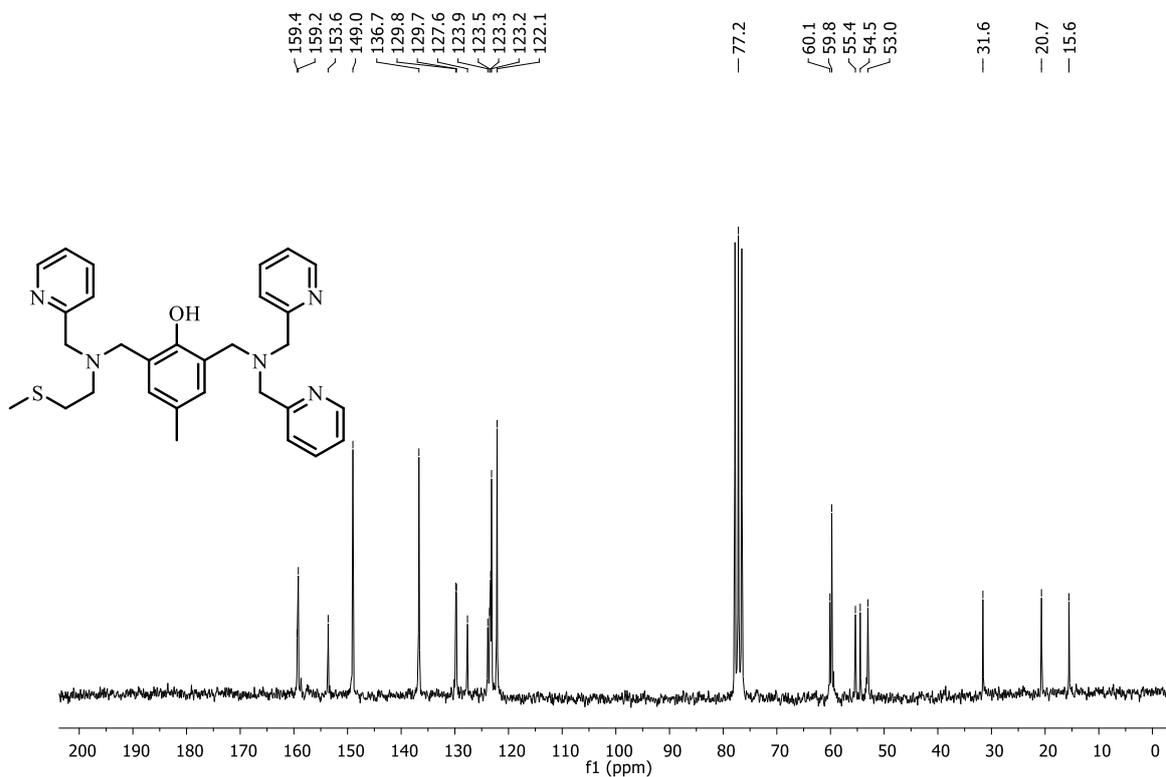
Figura 122 - Espectro HMBC (em  $\text{CDCl}_3$ ) do ligante **HL1**.

Fonte: elaborado pela autora.

Figura 123 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz) do ligante **HL2** em  $\text{CDCl}_3$ .

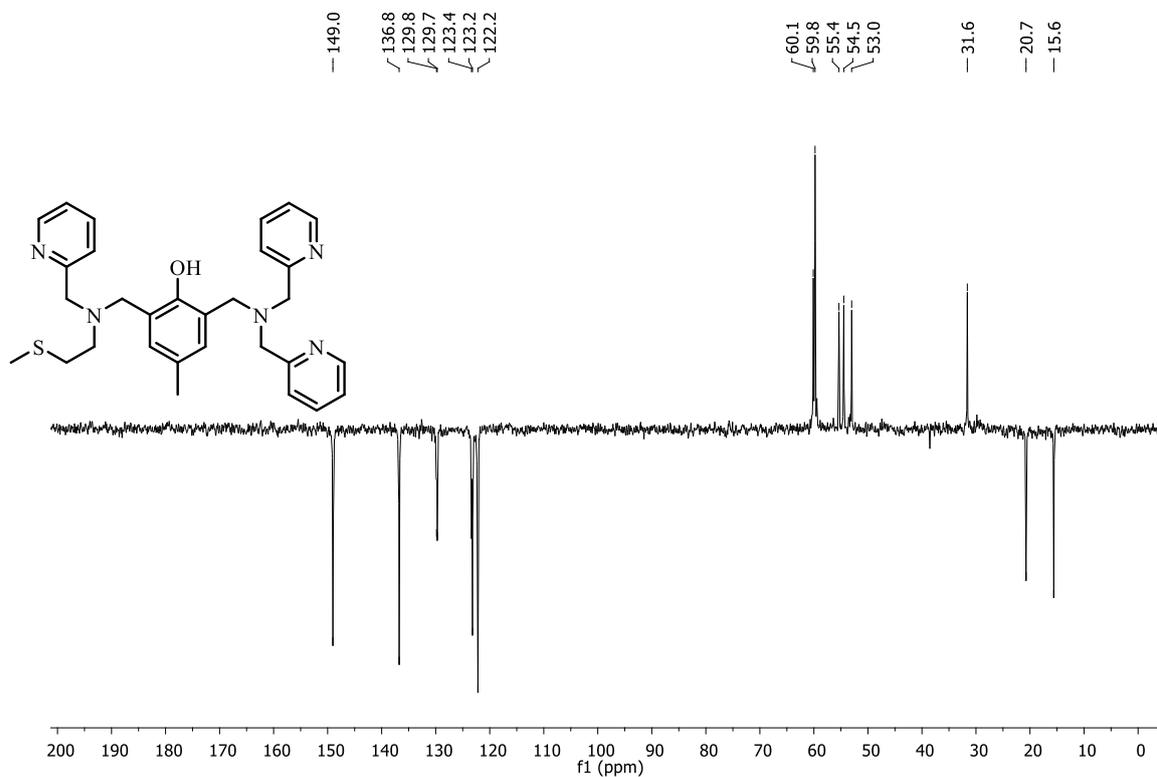
Fonte: elaborado pela autora.

Figura 124 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (50 MHz) do ligante **HL2** em  $\text{CDCl}_3$ .

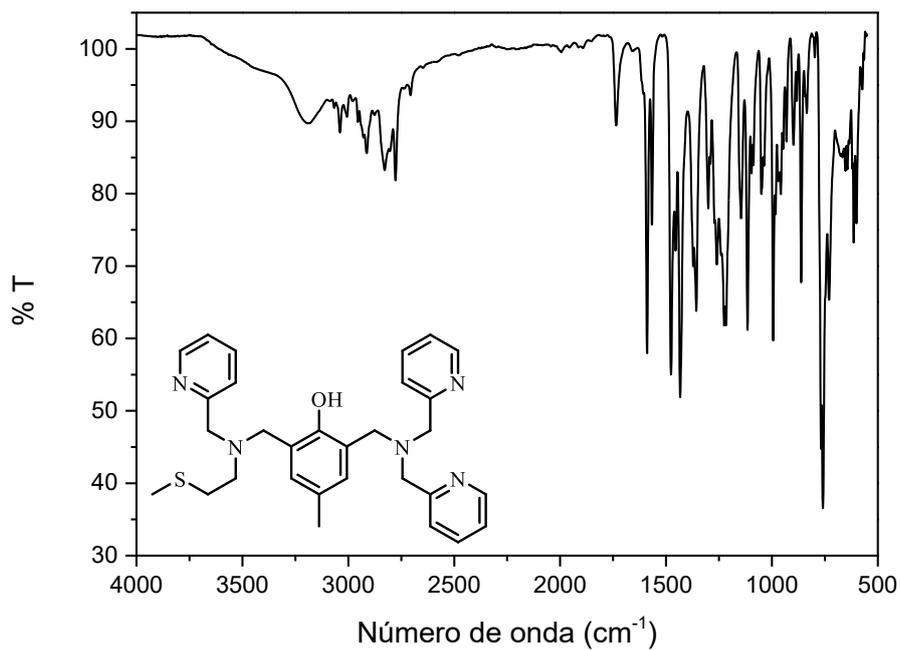


Fonte: elaborado pela autora.

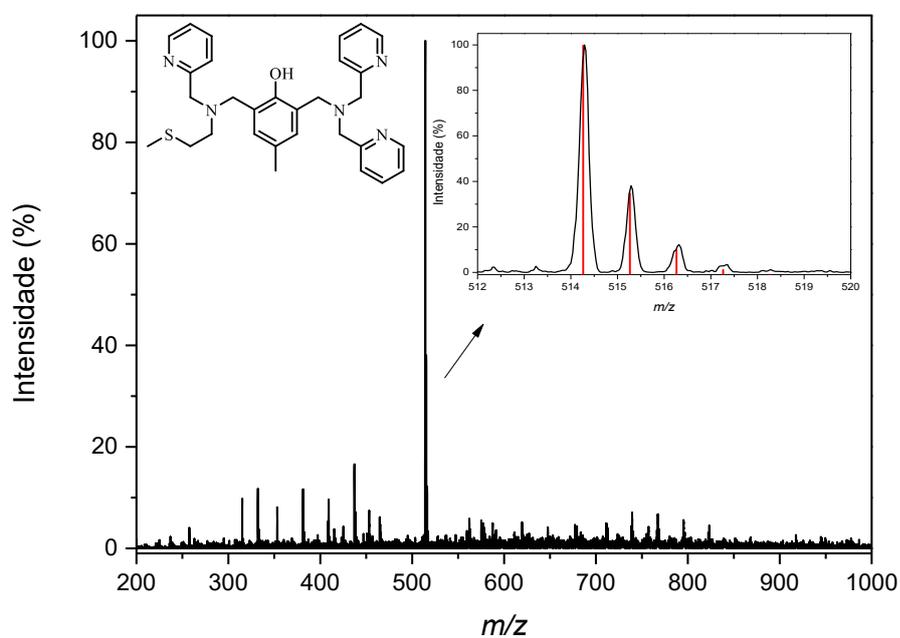
Figura 125 - Espectro de DEPT-135 do ligante **HL2** em  $\text{CDCl}_3$ .



Fonte: elaborado pela autora.

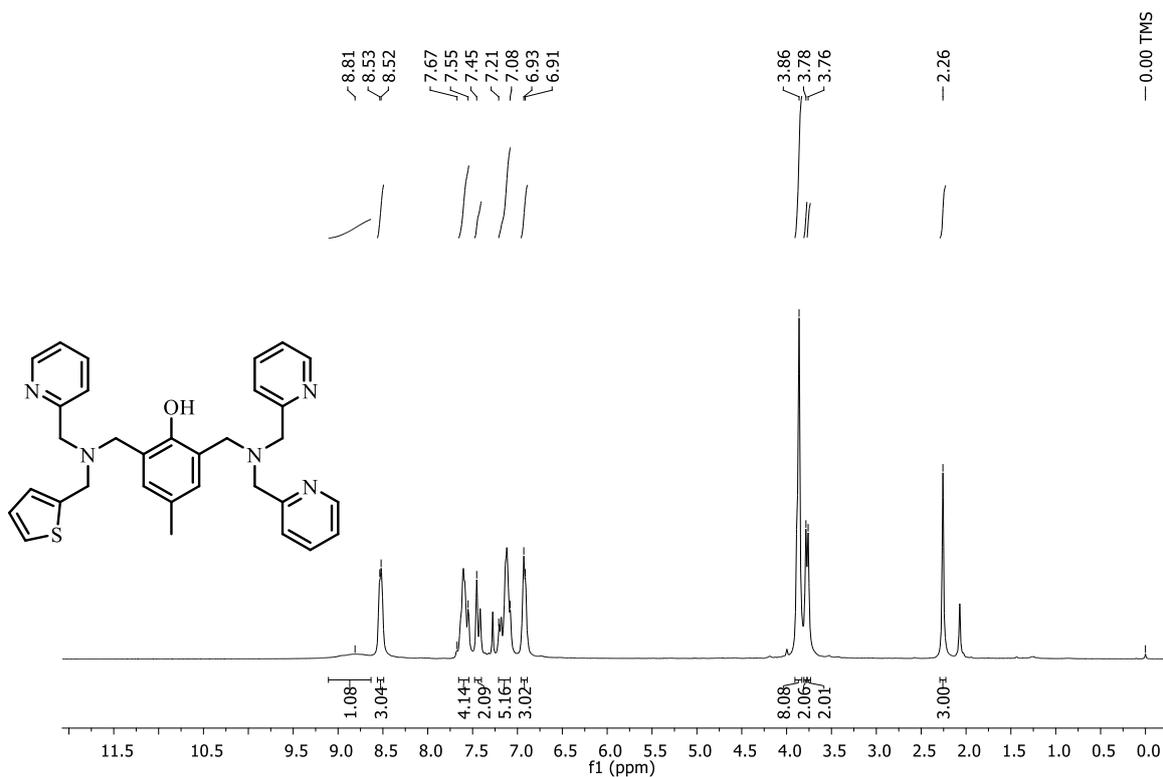
Figura 126 - Espectro na região do infravermelho em ATR do ligante **HL2**.

Fonte: elaborado pela autora.

Figura 127 - Espectro de massas do ligante **HL2** em MeOH. Onde em vermelho representa a distribuição isotópica simulada, e em preto representa o espectro e a distribuição encontrada.

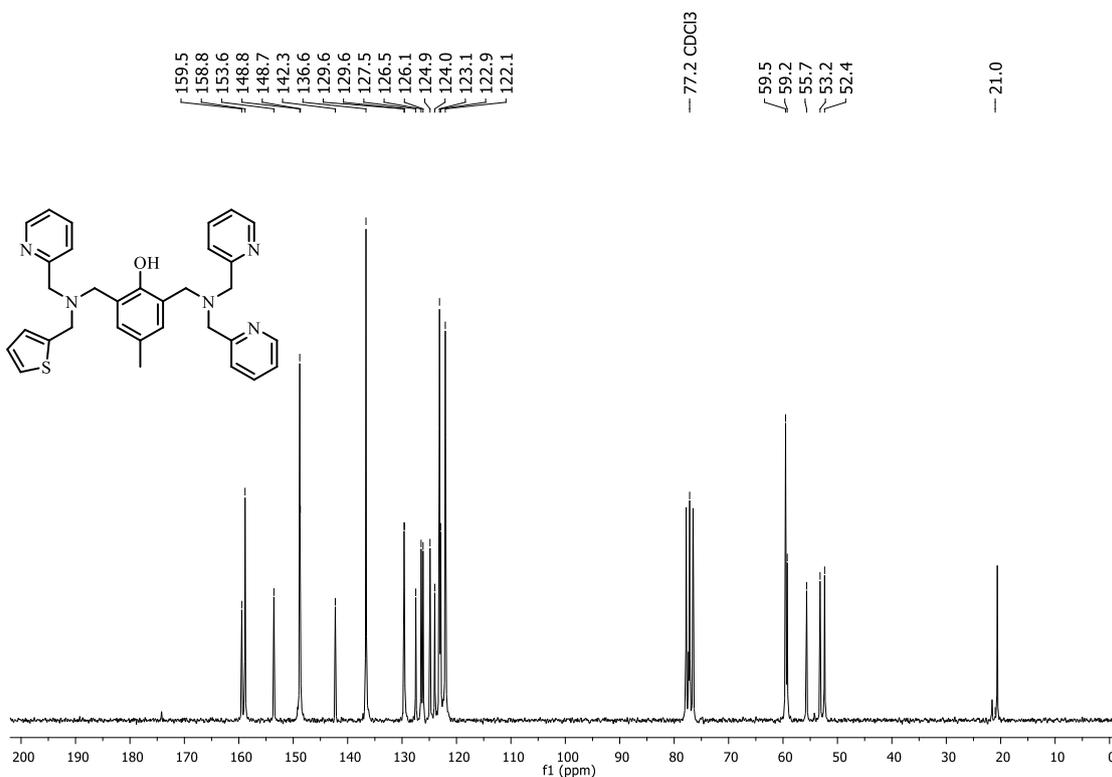
Fonte: elaborado pela autora.

Figura 128 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (200 MHz) do ligante **HL3** em  $\text{CDCl}_3$ .



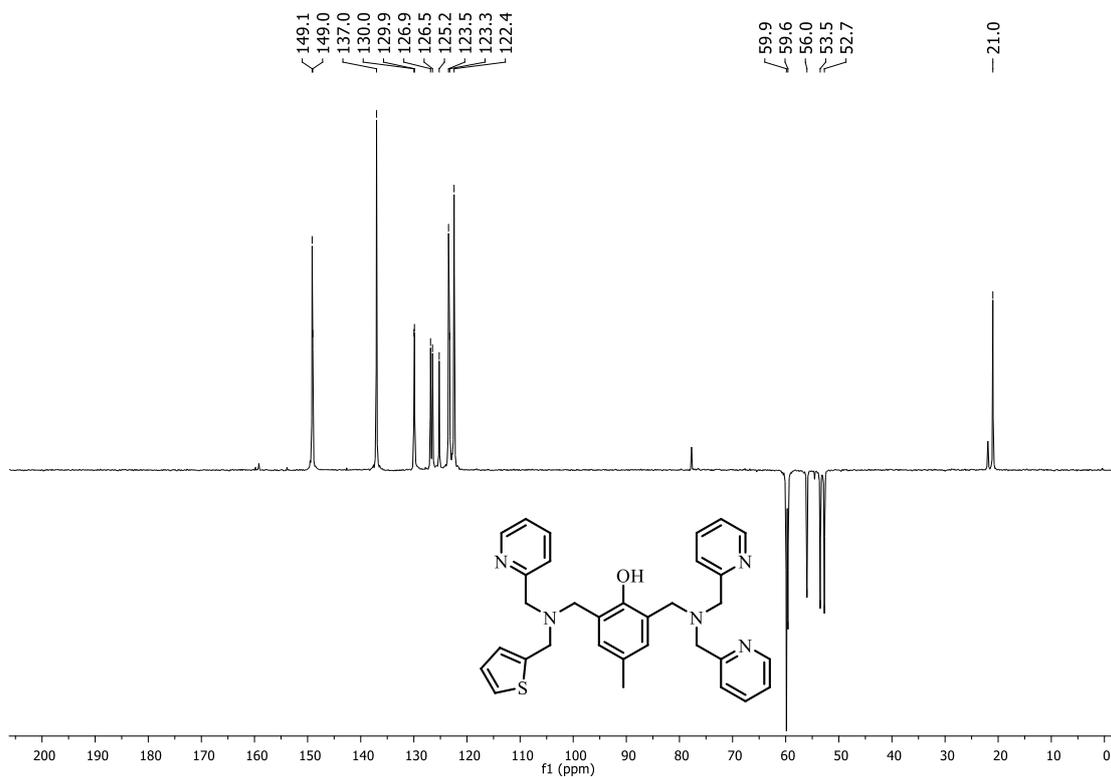
Fonte: elaborado pela autora.

Figura 129 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (50 MHz) do ligante **HL3** em  $\text{CDCl}_3$ .



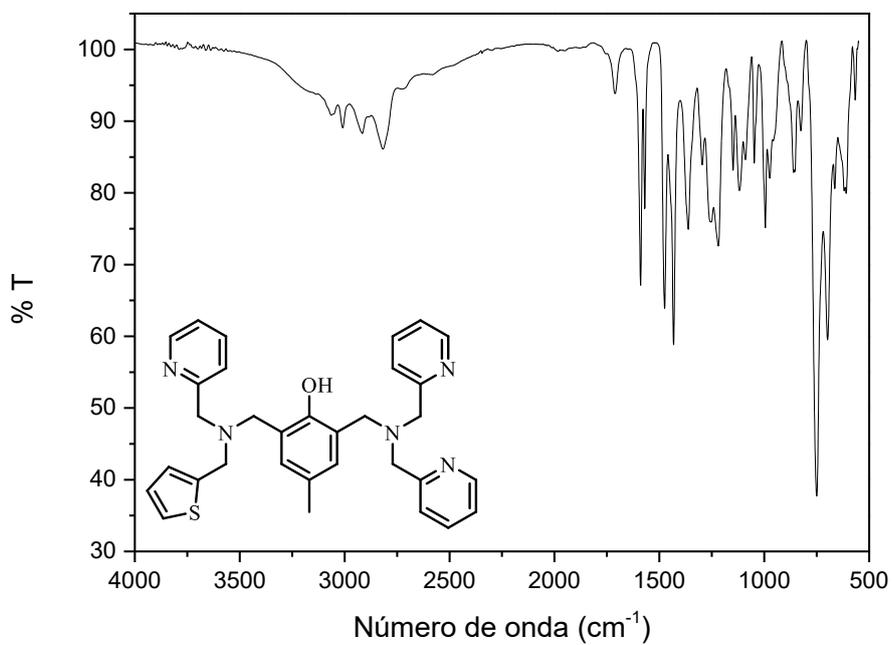
Fonte: elaborado pela autora.

Figura 130 - Espectro de DEPT-135 do ligante **HL3** em  $\text{CDCl}_3$ .



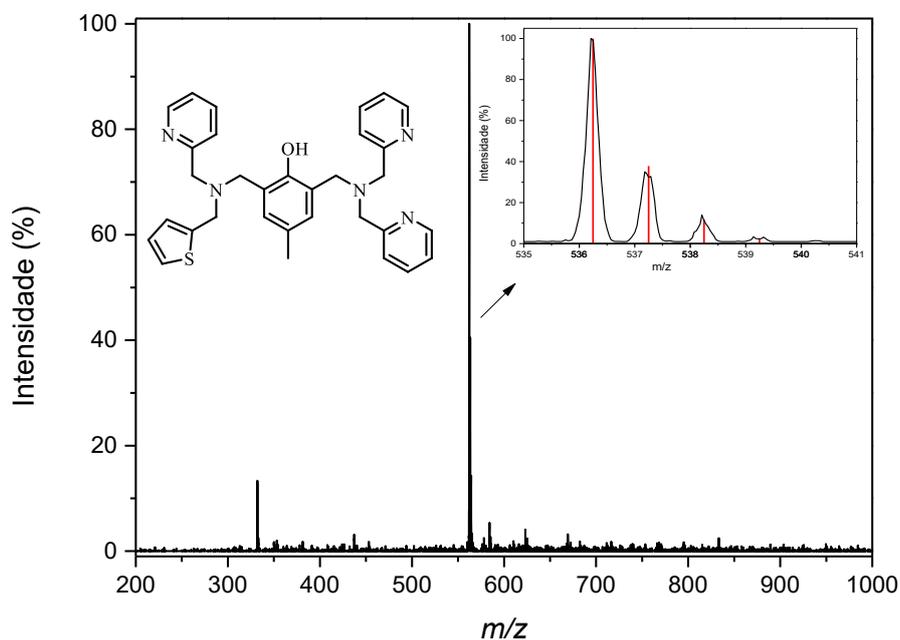
Fonte: elaborado pela autora.

Figura 131 - Espectro na região do infravermelho em ATR do ligante **HL3**.



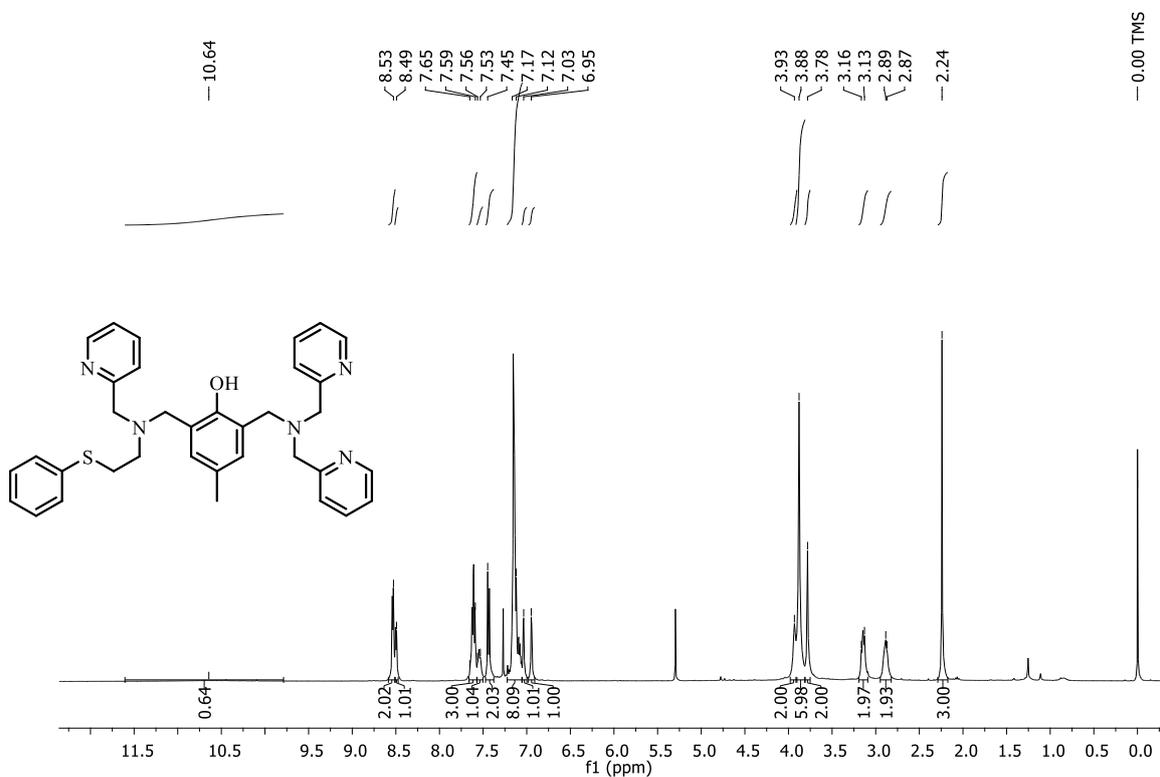
Fonte: elaborado pela autora.

Figura 132 - Espectro de massas do ligante **HL3** em MeOH. Onde em vermelho representa a distribuição isotópica simulada, e em preto representa o espectro e a distribuição encontrada.



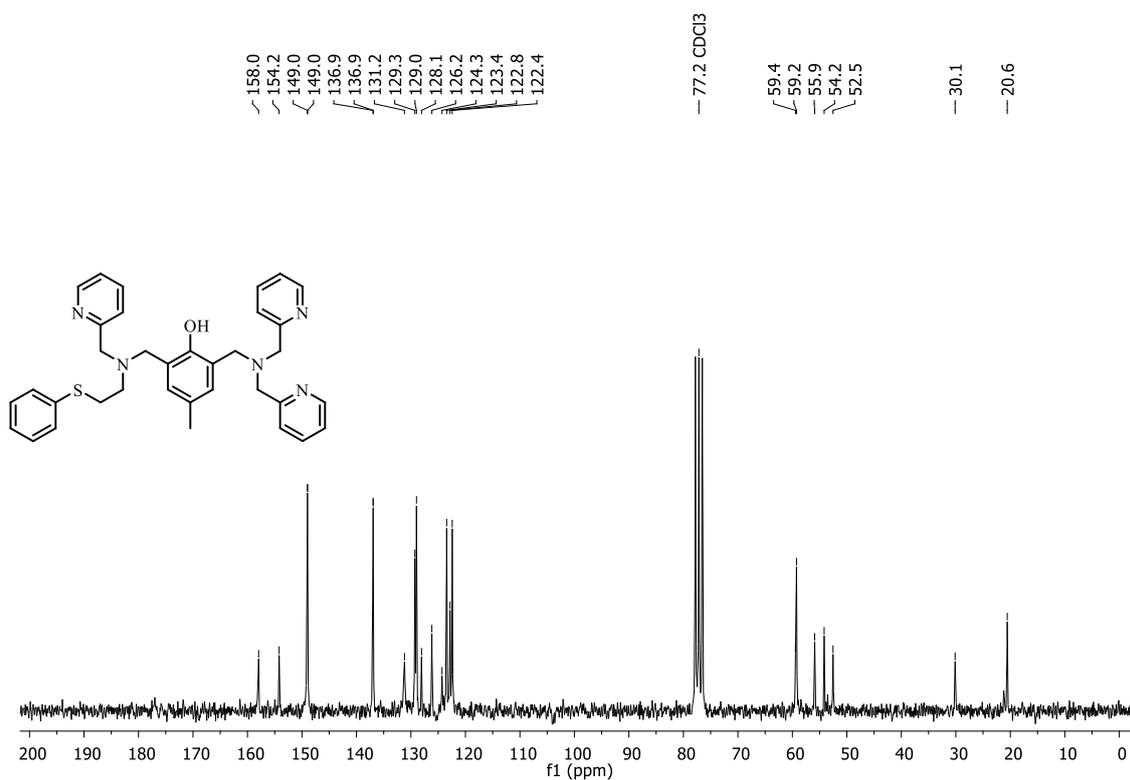
Fonte: elaborado pela autora.

Figura 133 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz) do ligante **HL4** em  $\text{CDCl}_3$ .



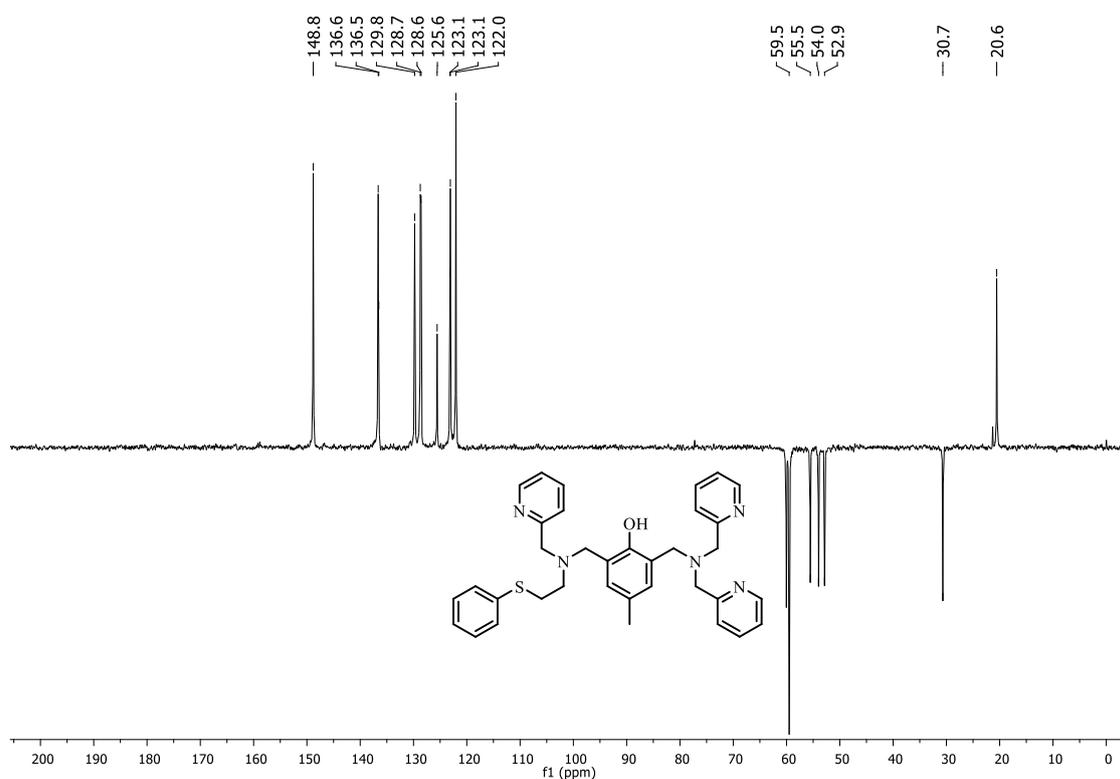
Fonte: elaborado pela autora.

Figura 134 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (50 MHz) do ligante **HL4** em  $\text{CDCl}_3$ .

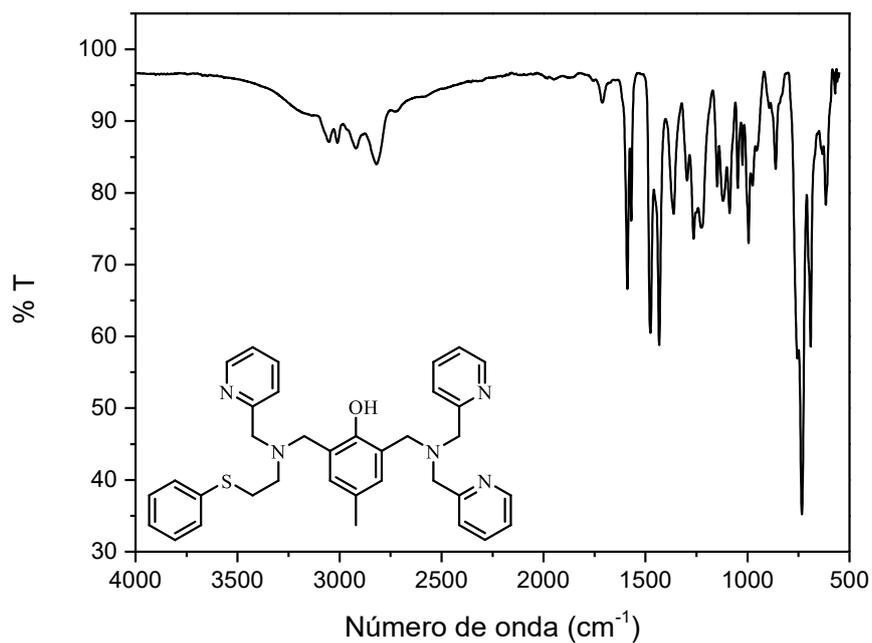


Fonte: elaborado pela autora.

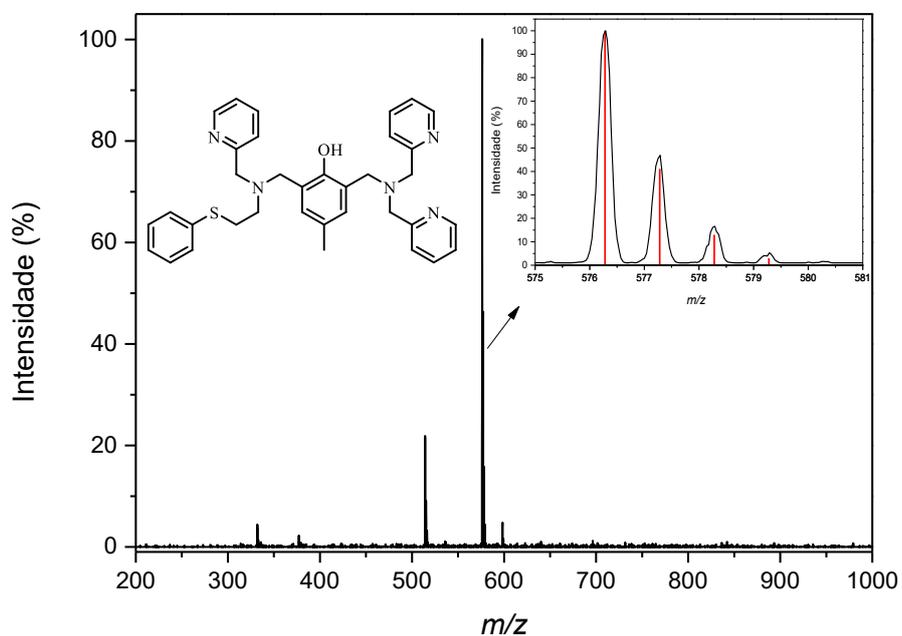
Figura 135 - Espectro de DEPT-135 do ligante **HL4** em  $\text{CDCl}_3$ .



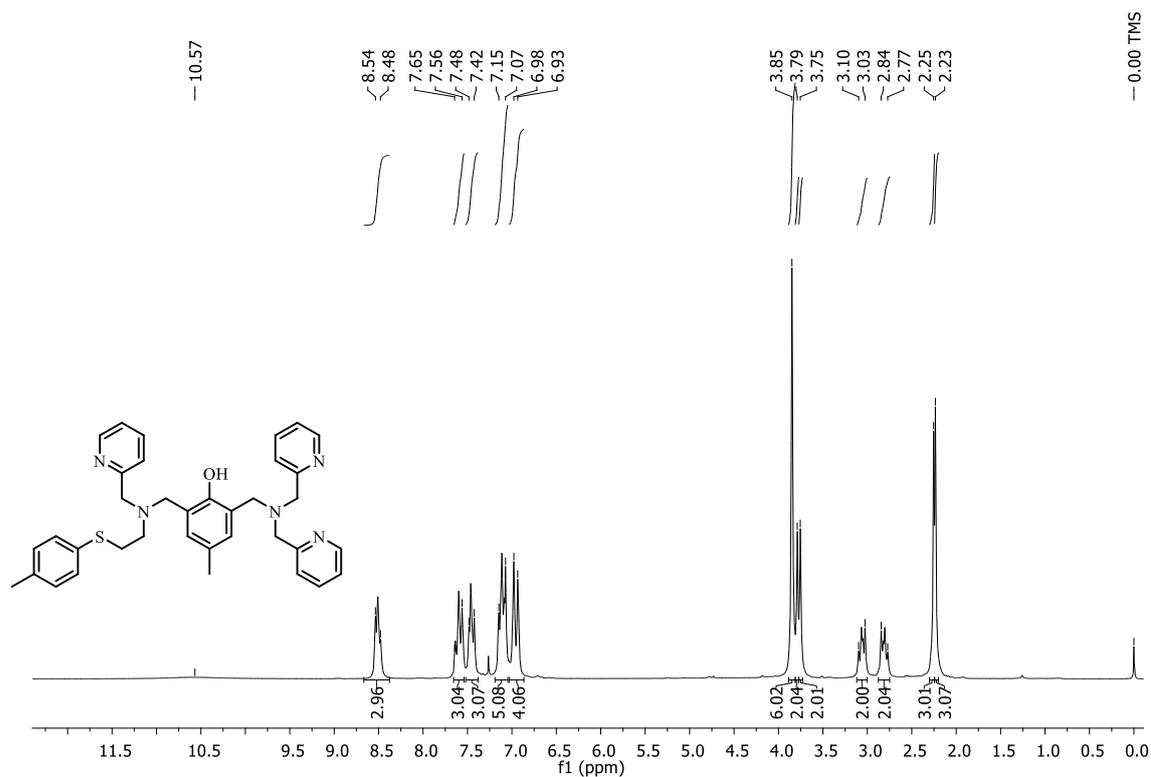
Fonte: elaborado pela autora.

Figura 136 - Espectro na região do infravermelho em ATR do ligante **HL4**.

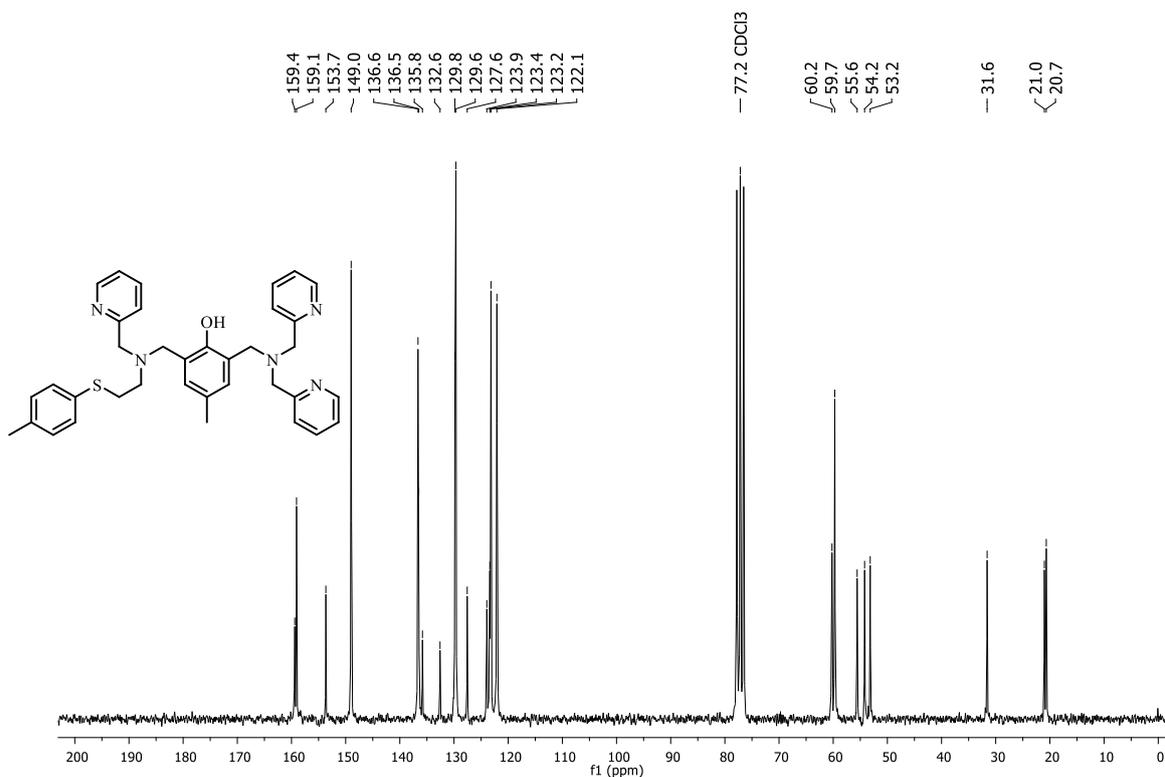
Fonte: elaborado pela autora.

Figura 137 - Espectro de massas do ligante **HL4** em MeOH. Onde em vermelho representa a distribuição isotópica simulada, e em preto representa o espectro e a distribuição encontrada.

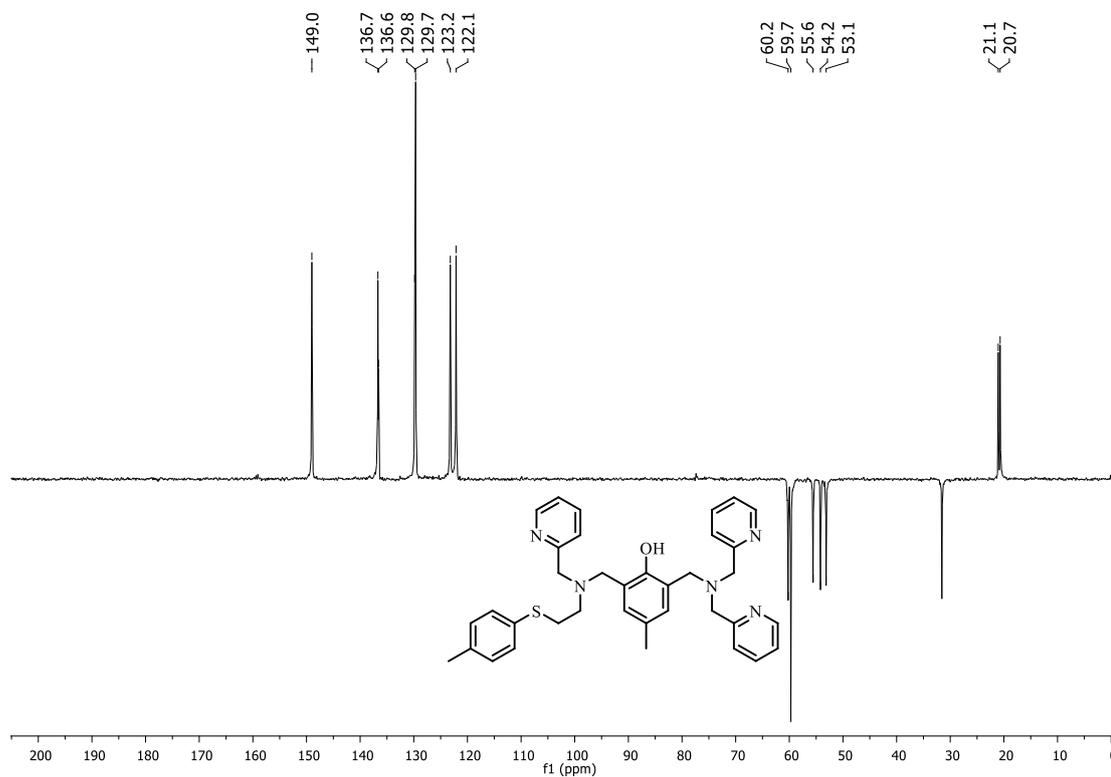
Fonte: elaborado pela autora.

Figura 138 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (200 MHz) do ligante **HL5** em  $\text{CDCl}_3$ .

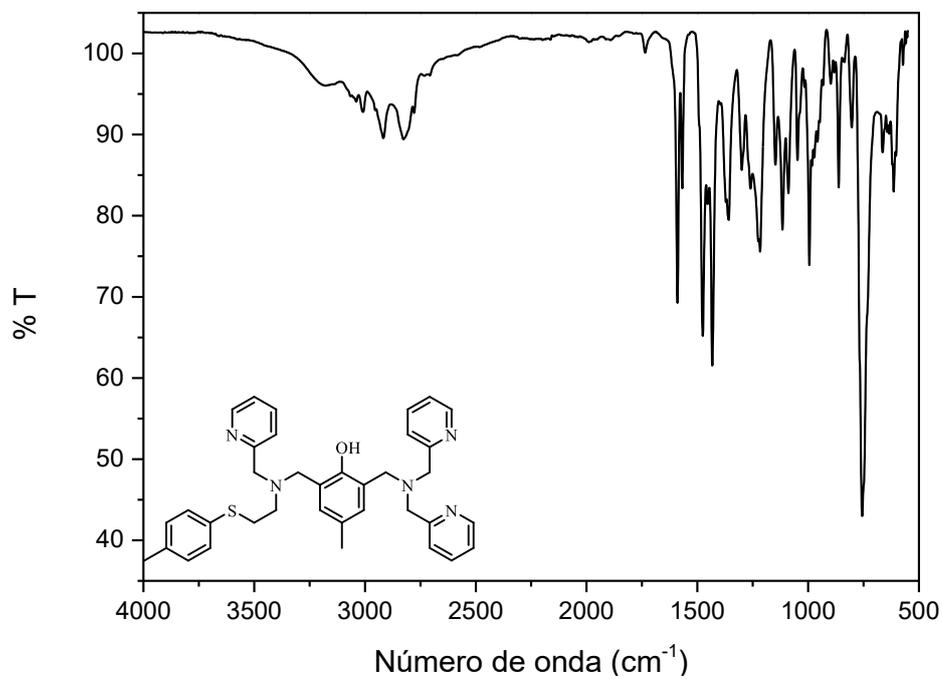
Fonte: elaborado pela autora.

Figura 139 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (50 MHz) do ligante **HL5** em  $\text{CDCl}_3$ .

Fonte: elaborado pela autora.

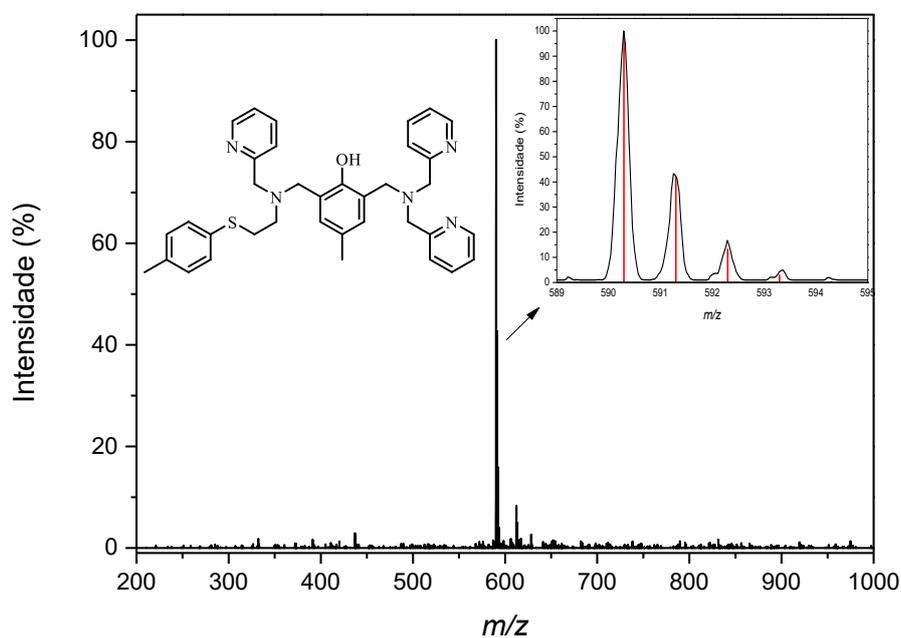
Figura 140 - Espectro de DEPT-135 do ligante **HL5** em  $\text{CDCl}_3$ .

Fonte: elaborado pela autora.

Figura 141 - Espectro na região do infravermelho em ATR do ligante **HL5**.

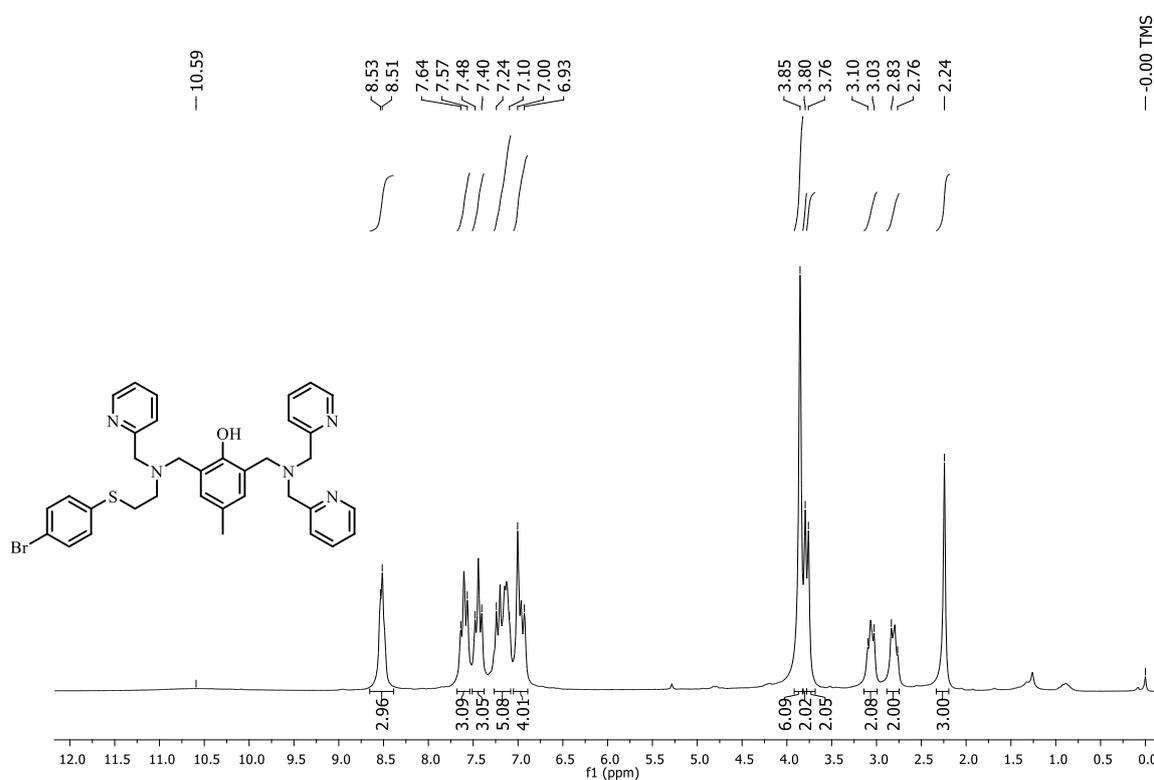
Fonte: elaborado pela autora.

Figura 142 - Espectro de massas do ligante **HL5** em MeOH. Onde em vermelho representa a distribuição isotópica simulada, e em preto representa o espectro e a distribuição encontrada.



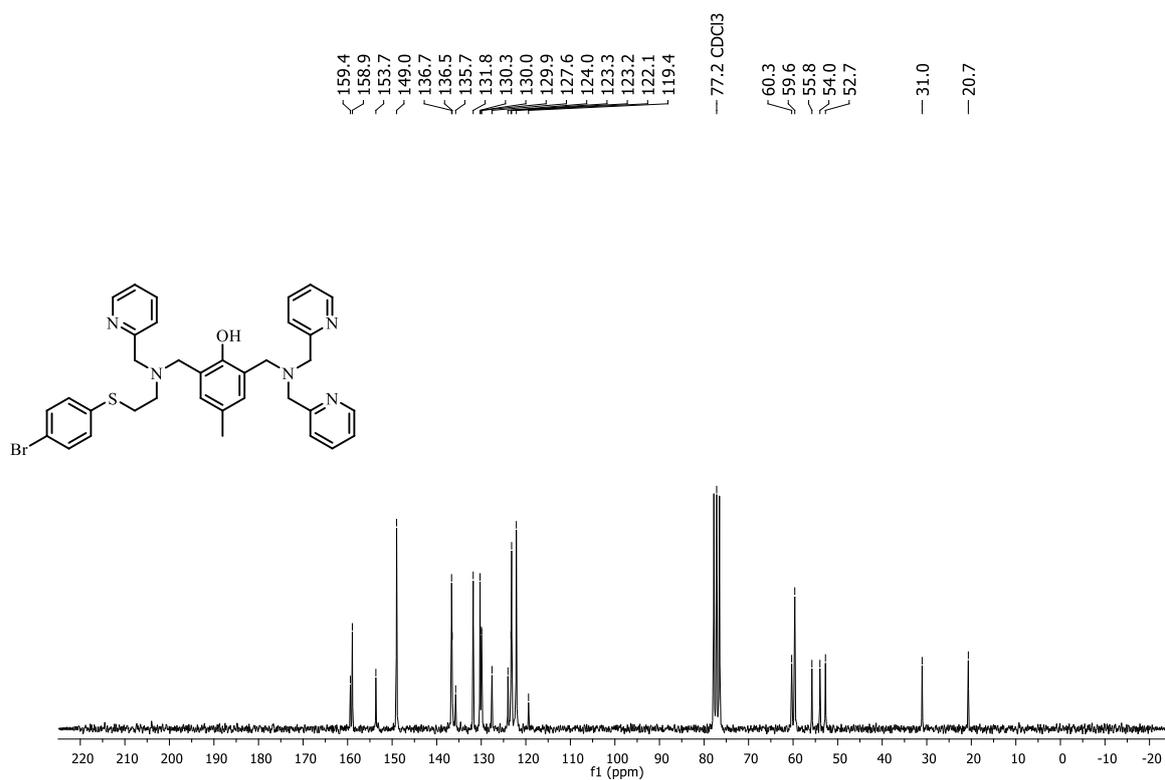
Fonte: elaborado pela autora.

Figura 143 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (200 MHz) do ligante **HL6** em  $\text{CDCl}_3$ .



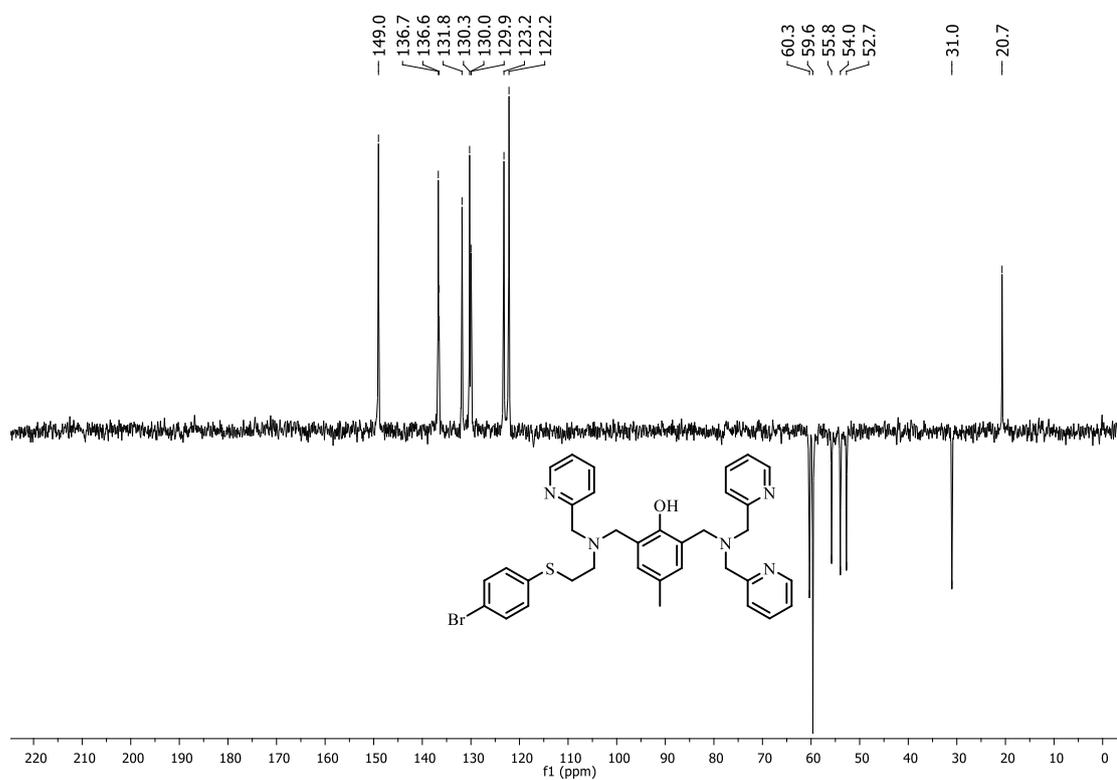
Fonte: elaborado pela autora.

Figura 144 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (50 MHz) do ligante **HL6** em  $\text{CDCl}_3$ .

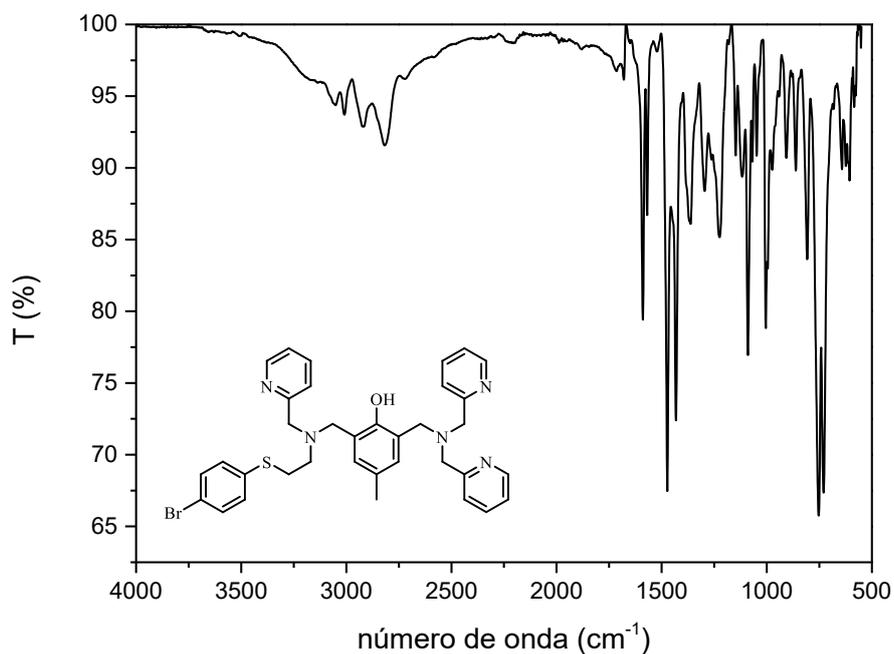


Fonte: elaborado pela autora.

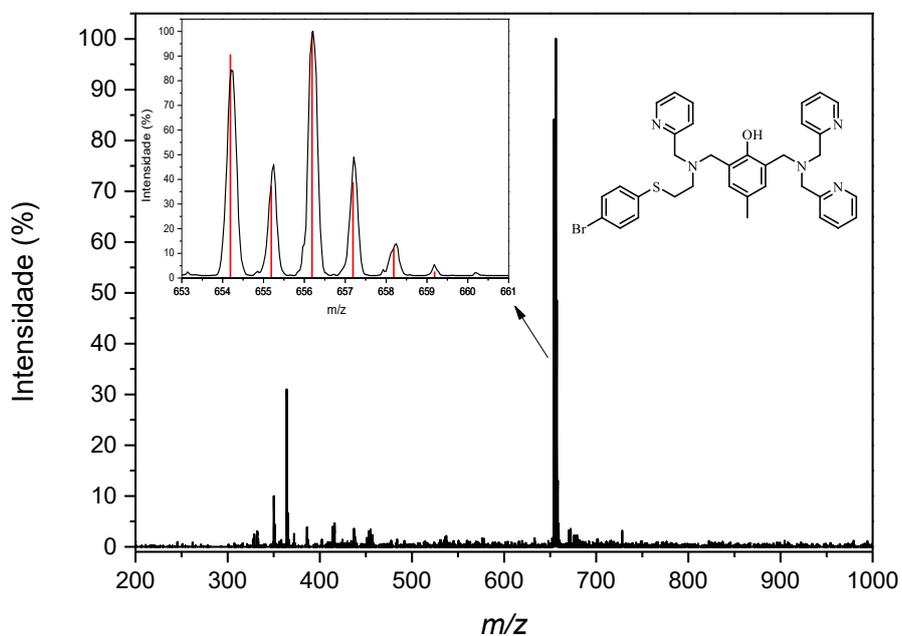
Figura 145 - Espectro de DEPT-135 do ligante **HL6** em  $\text{CDCl}_3$ .



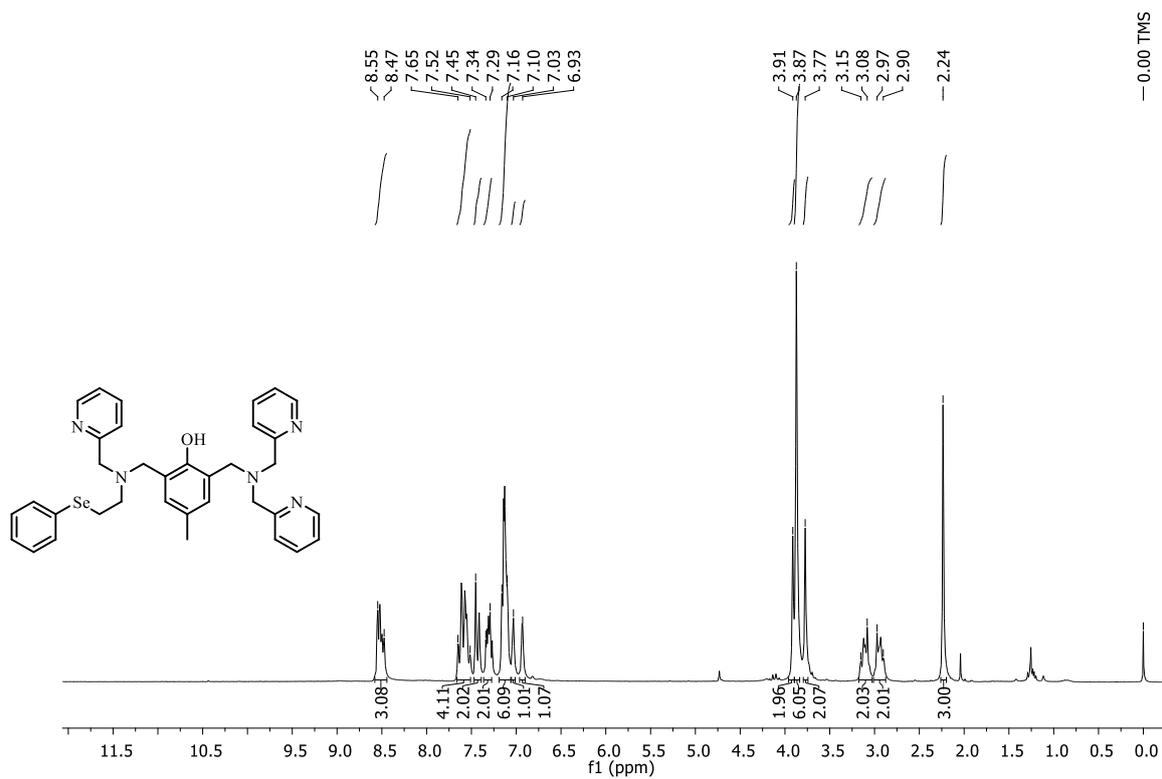
Fonte: elaborado pela autora.

Figura 146 - Espectro na região do infravermelho em ATR do ligante **HL6**.

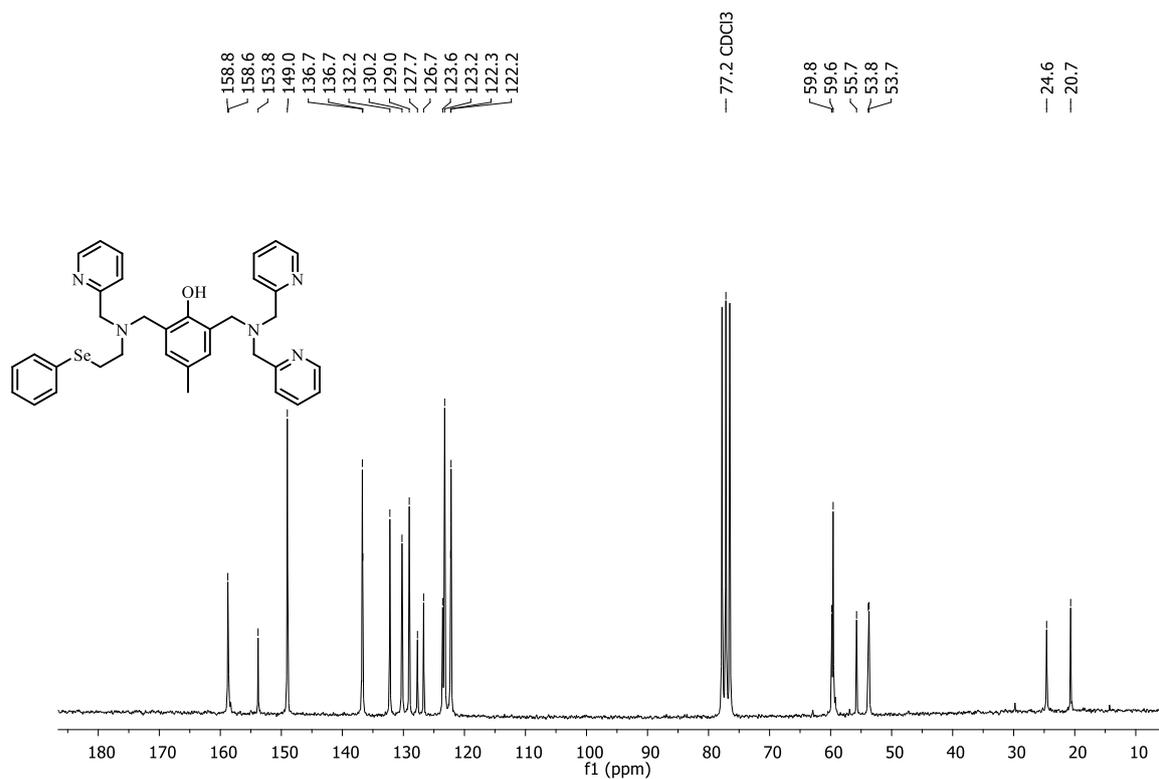
Fonte: elaborado pela autora.

Figura 147 - Espectro de massas do ligante **HL6** em MeOH. Onde em vermelho representa a distribuição isotópica simulada, e em preto representa o espectro e a distribuição encontrada.

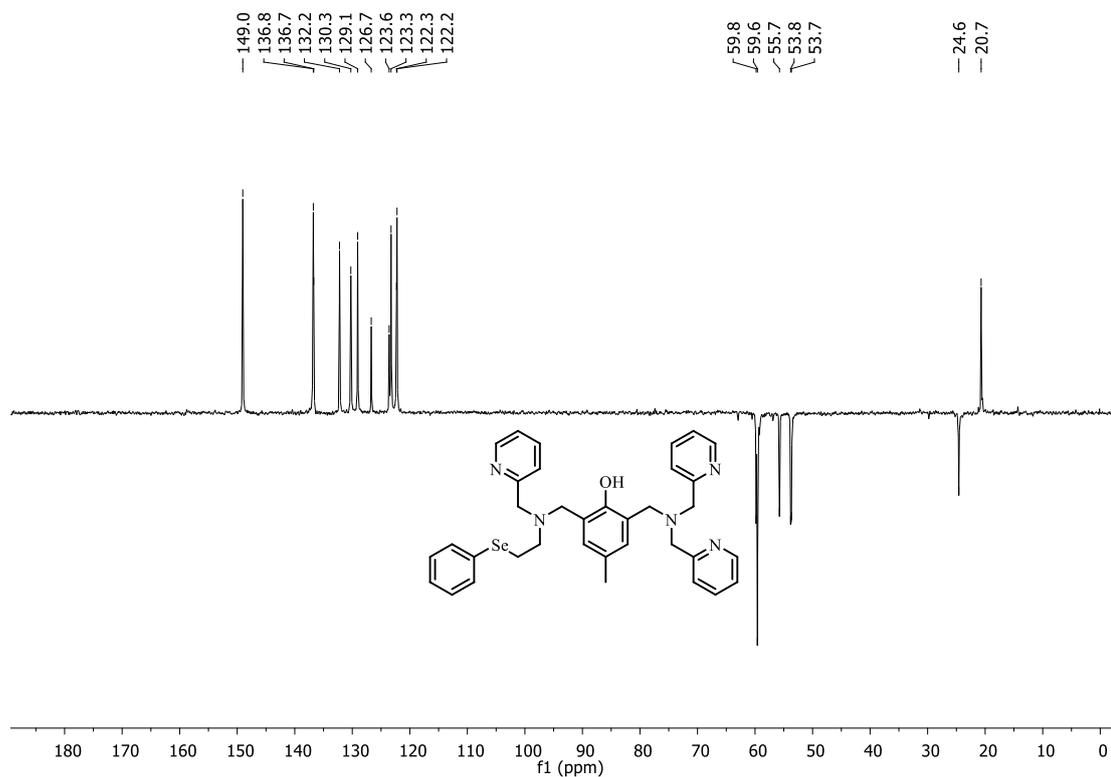
Fonte: elaborado pela autora.

Figura 148 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (200 MHz) do ligante **HL7** em  $\text{CDCl}_3$ .

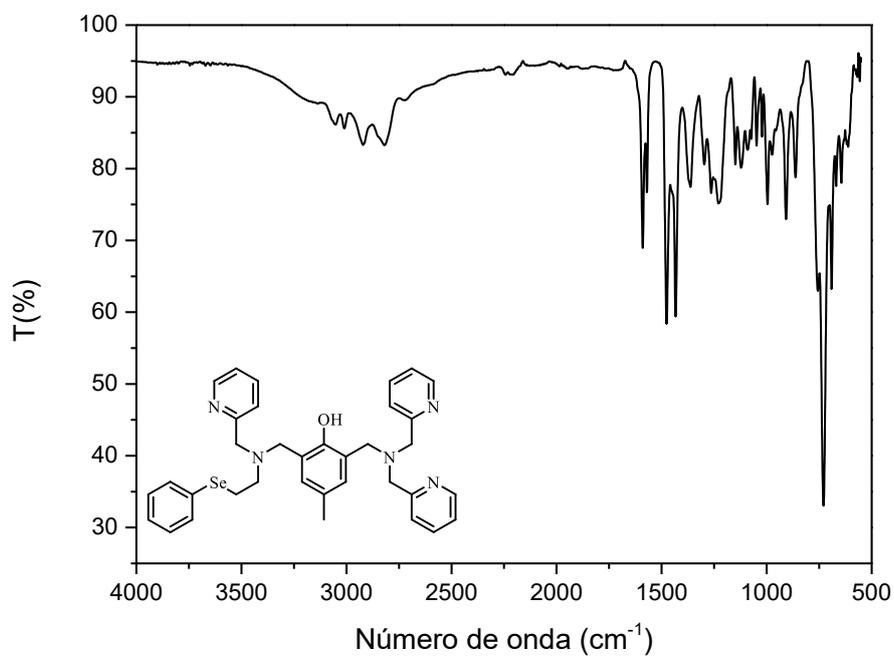
Fonte: elaborado pela autora.

Figura 149 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (50 MHz) do ligante **HL7** em  $\text{CDCl}_3$ .

Fonte: elaborado pela autora.

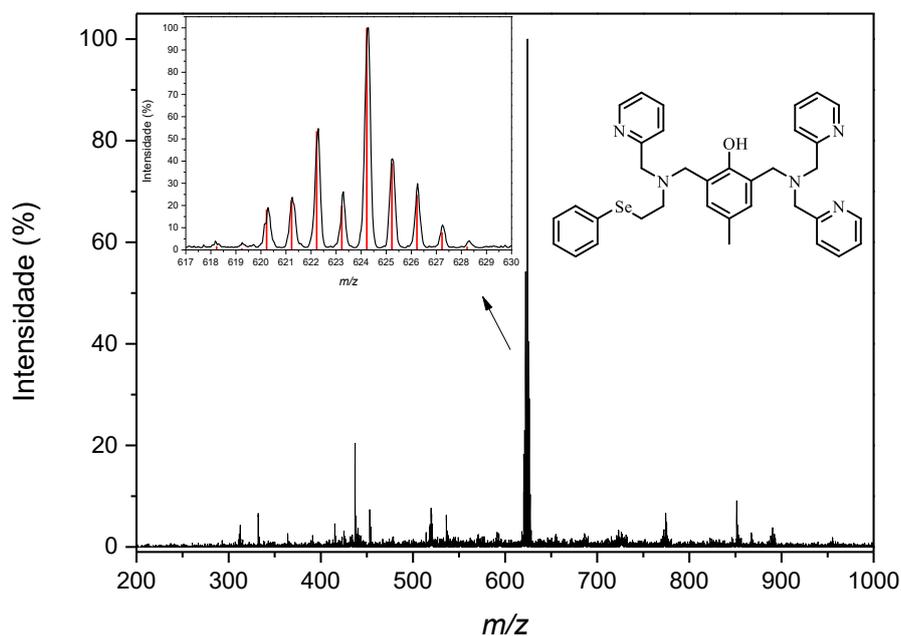
Figura 150 - Espectro de DEPT-135 do ligante **HL7** em  $\text{CDCl}_3$ .

Fonte: elaborado pela autora.

Figura 151 - Espectro na região do infravermelho em ATR do ligante **HL7**.

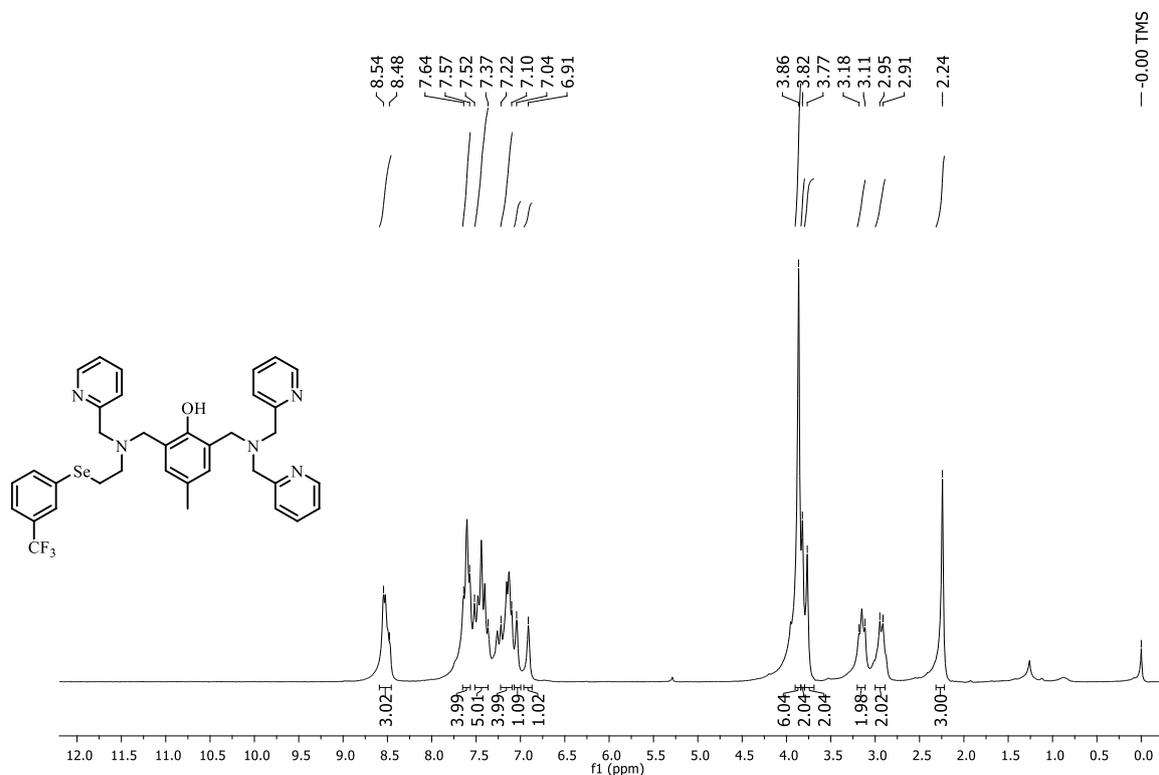
Fonte: elaborado pela autora.

Figura 152 - Espectro de massas do ligante **HL7** em MeOH. Onde em vermelho representa a distribuição isotópica simulada, e em preto representa o espectro e a distribuição encontrada.

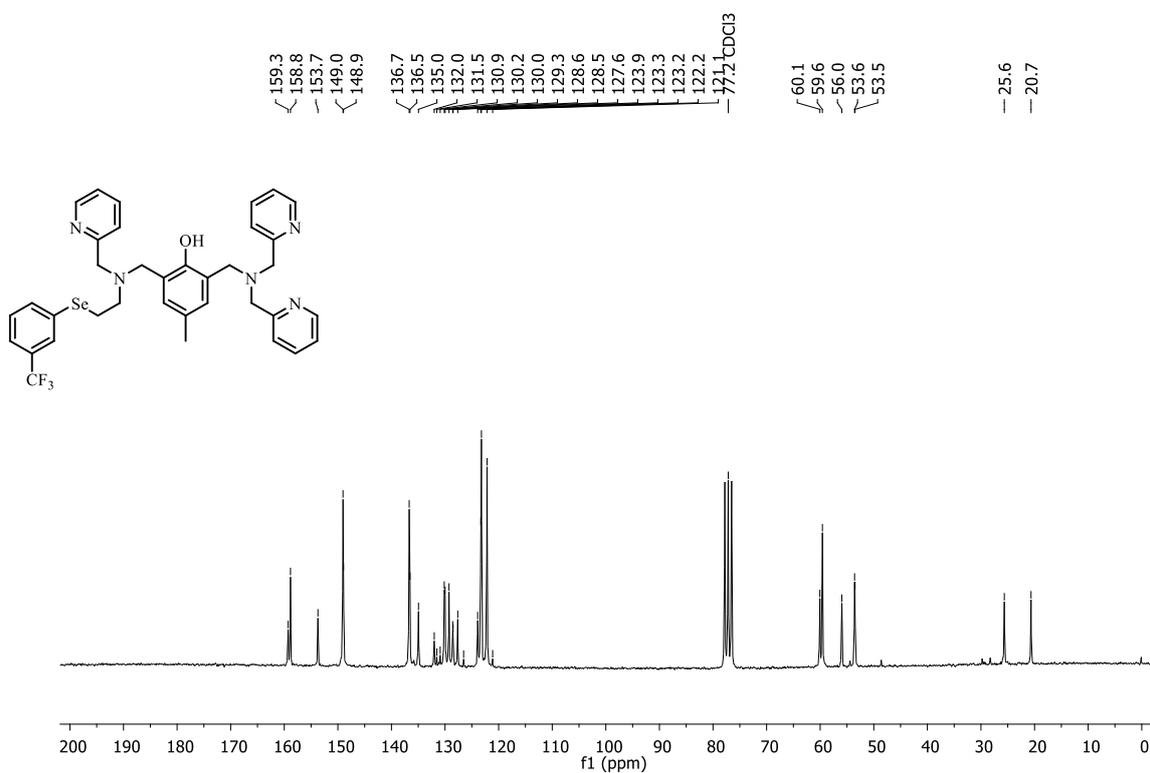


Fonte: elaborado pela autora.

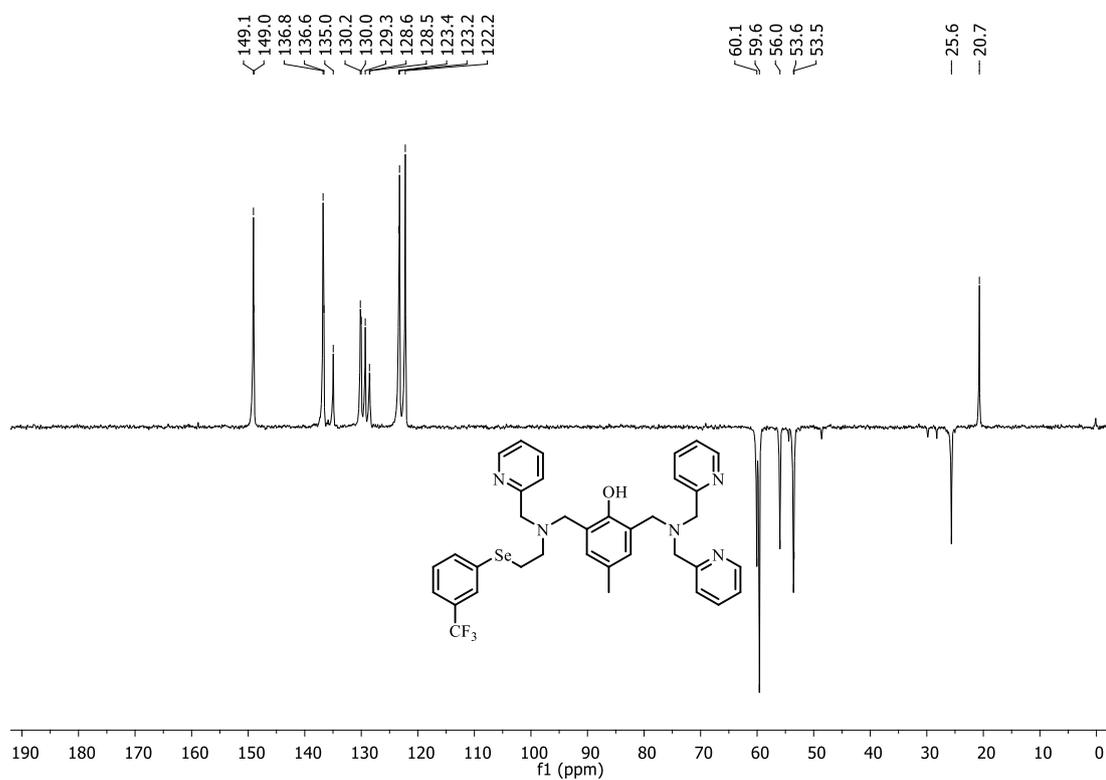
Figura 153 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (200 MHz) do ligante **HL8** em  $\text{CDCl}_3$ .



Fonte: elaborado pela autora.

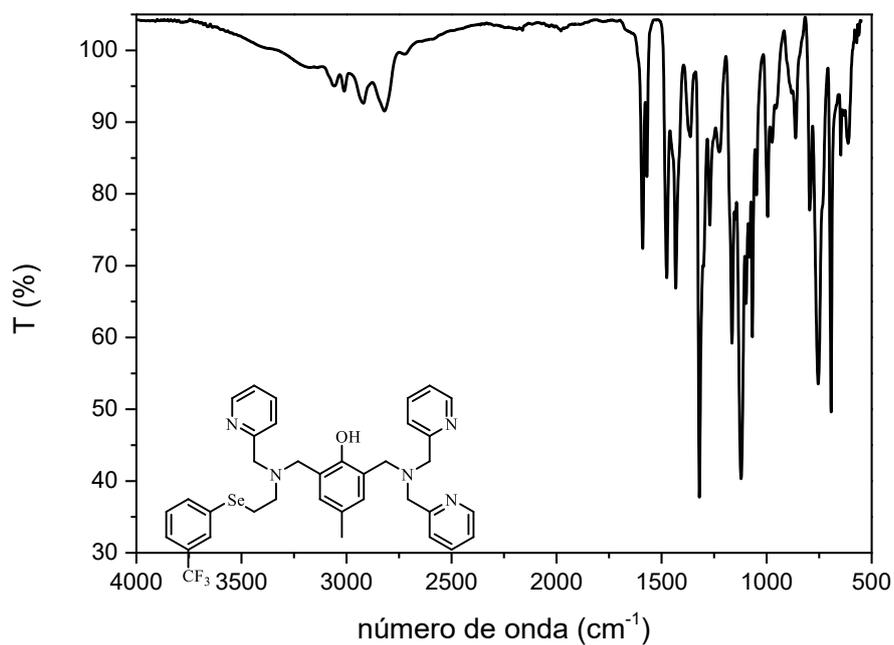
Figura 154 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (50 MHz) do ligante **HL8** em  $\text{CDCl}_3$ .

Fonte: elaborado pela autora.

Figura 155 - Espectro de DEPT-135 do ligante **HL8** em  $\text{CDCl}_3$ .

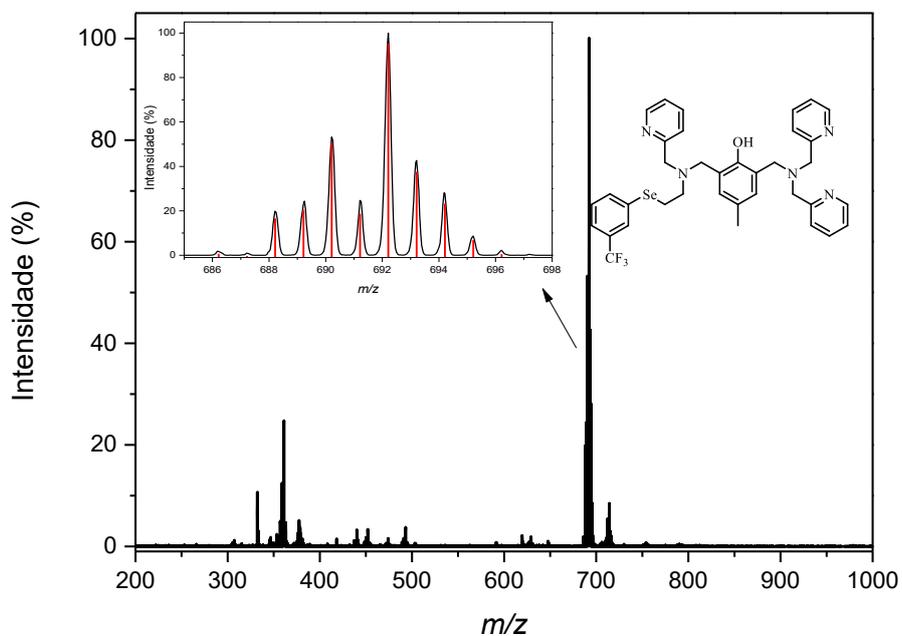
Fonte: elaborado pela autora.

Figura 156 - Espectro na região do infravermelho em ATR do ligante **HL8**.

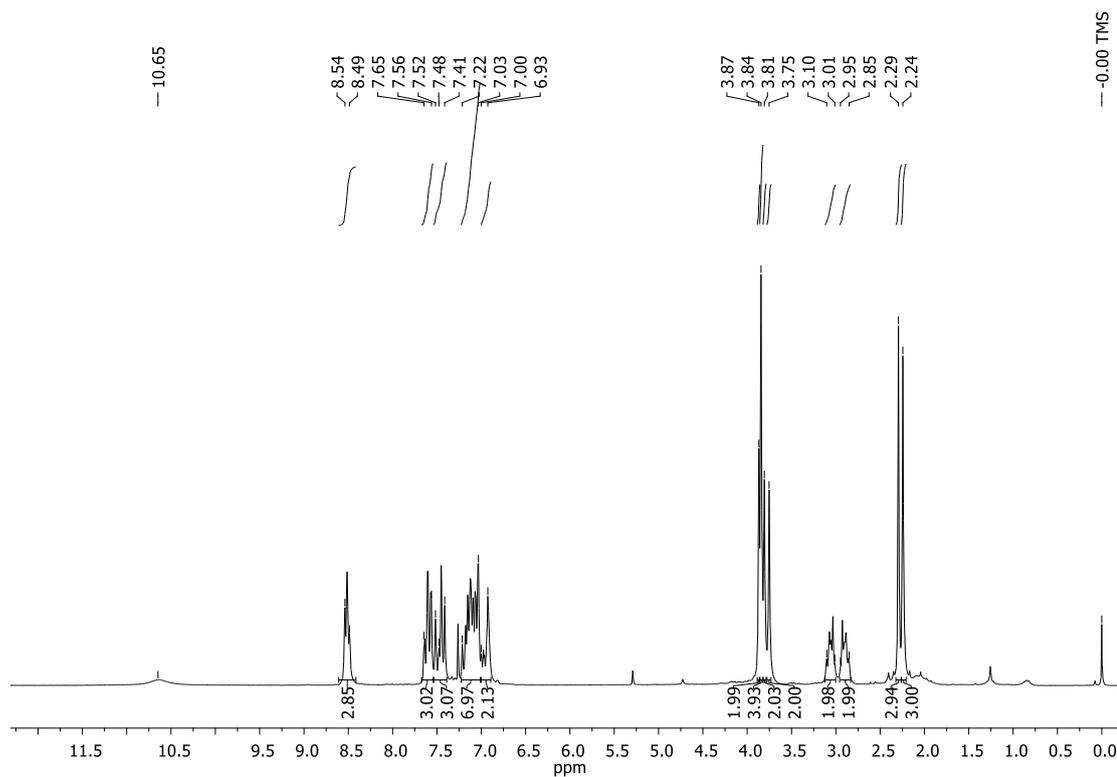


Fonte: elaborado pela autora.

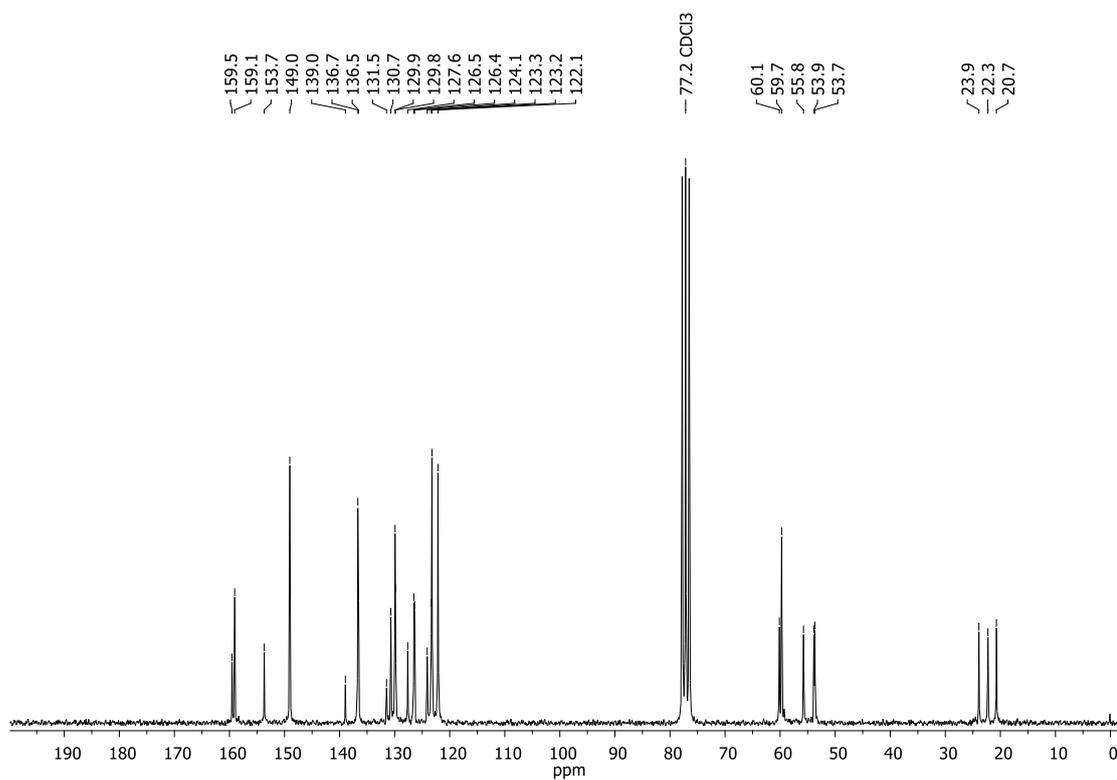
Figura 157 - Espectro de massas do ligante **HL8** em MeOH. Onde em vermelho representa a distribuição isotópica simulada, e em preto representa o espectro e a distribuição encontrada.



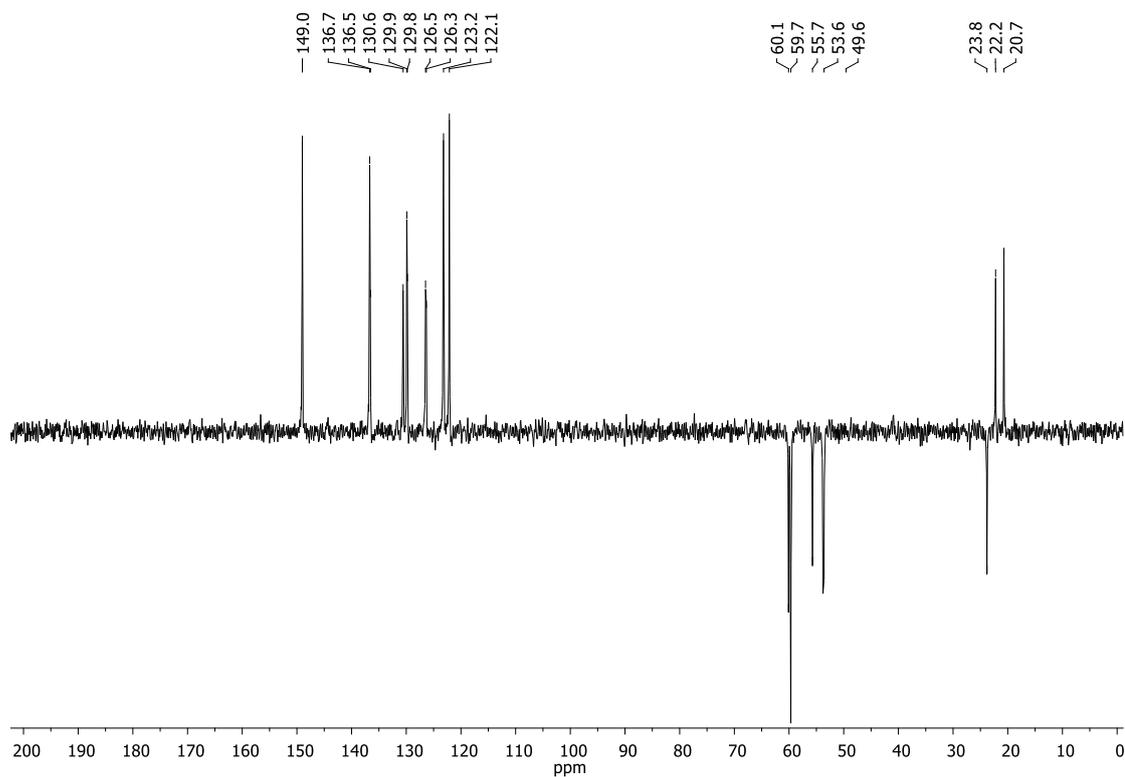
Fonte: elaborado pela autora.

Figura 158 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (200 MHz) do ligante **HL9** em  $\text{CDCl}_3$ .

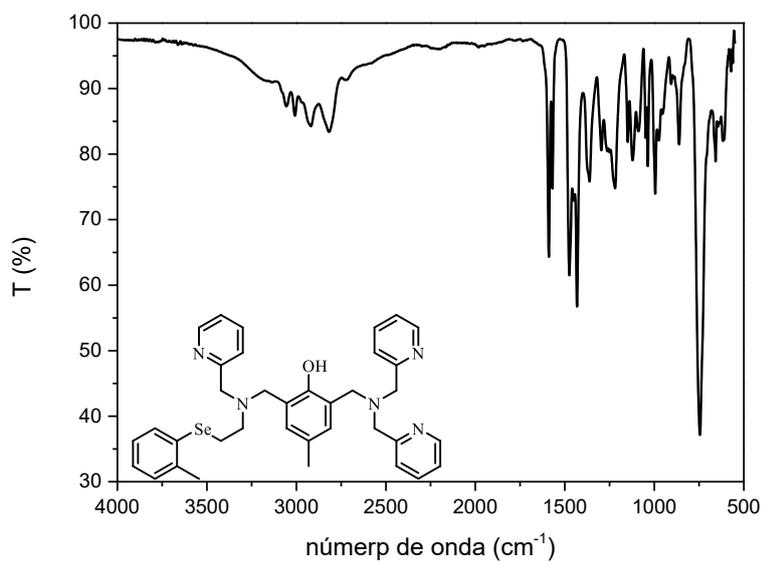
Fonte: elaborado pela autora.

Figura 159 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (50 MHz) do ligante **HL9** em  $\text{CDCl}_3$ .

Fonte: elaborado pela autora.

Figura 160 - Espectro de DEPT-135 do ligante **HL<sub>9</sub>** em CDCl<sub>3</sub>.

Fonte: elaborado pela autora.

Figura 161 - Espectro na região do infravermelho em ATR do ligante **HL<sub>9</sub>**.

Fonte: elaborado pela autora.

Figura 162 - Espectro de massas do ligante **HL9** em MeOH. Onde em vermelho representa a distribuição isotópica simulada, e em preto representa o espectro e a distribuição encontrada.

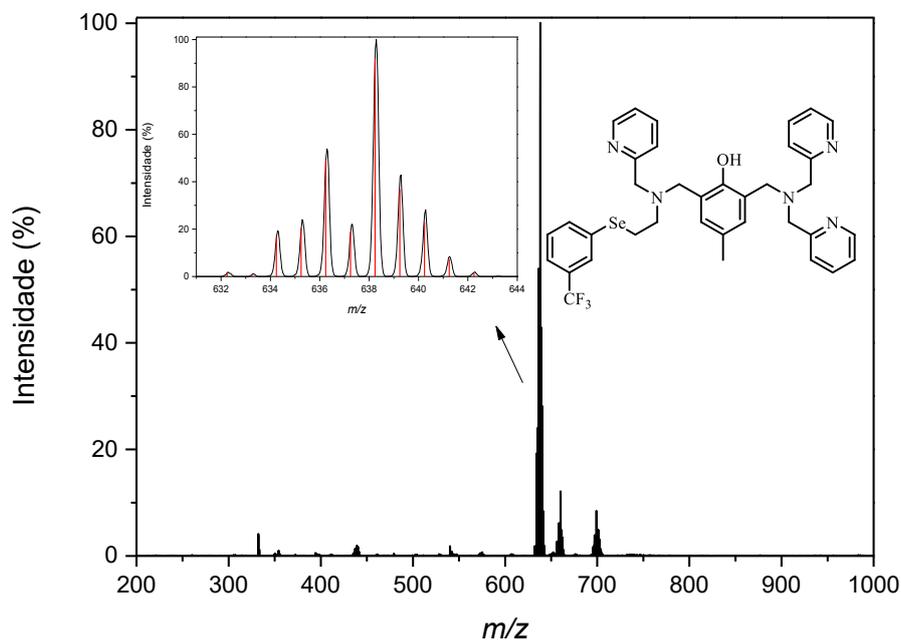


Figura 163 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz) do **S<sub>2</sub>NMFF** em  $\text{CDCl}_3$ .

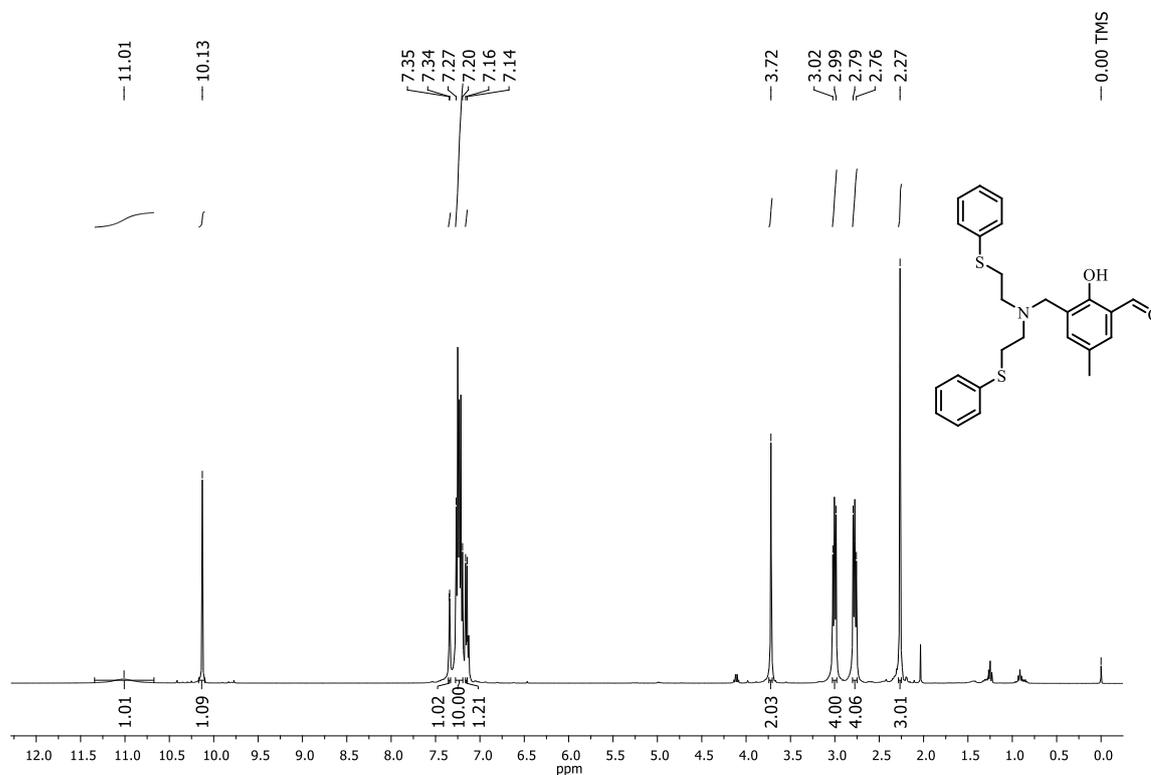
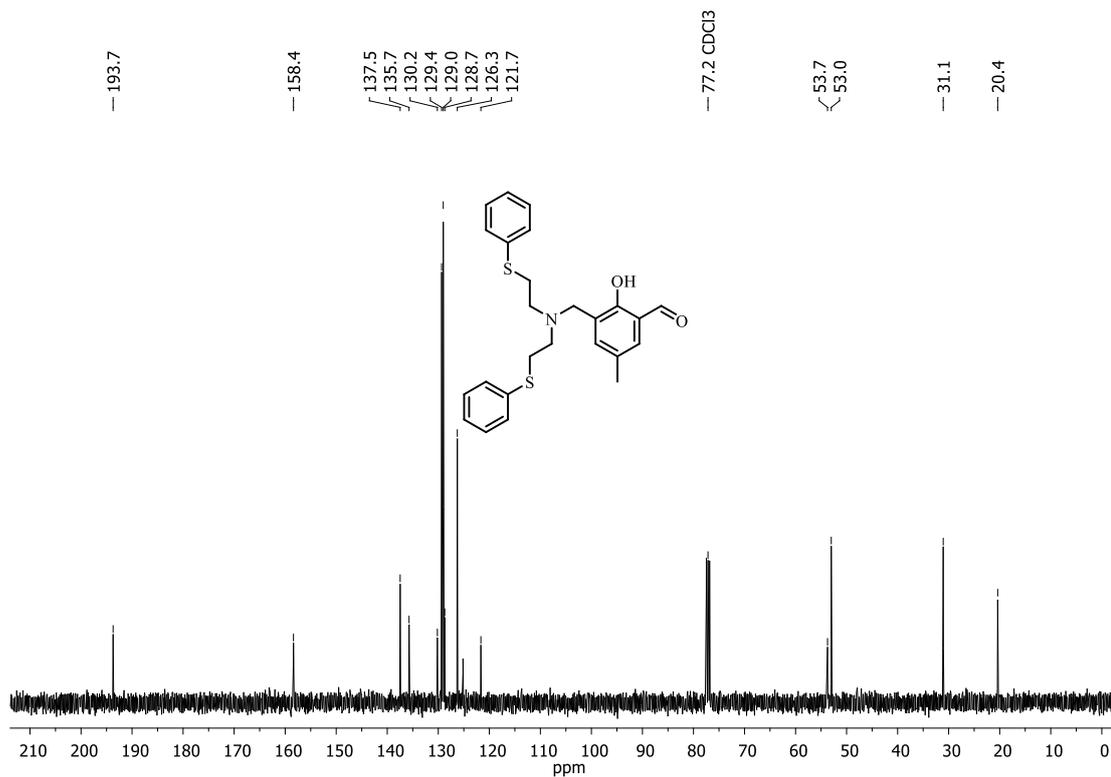
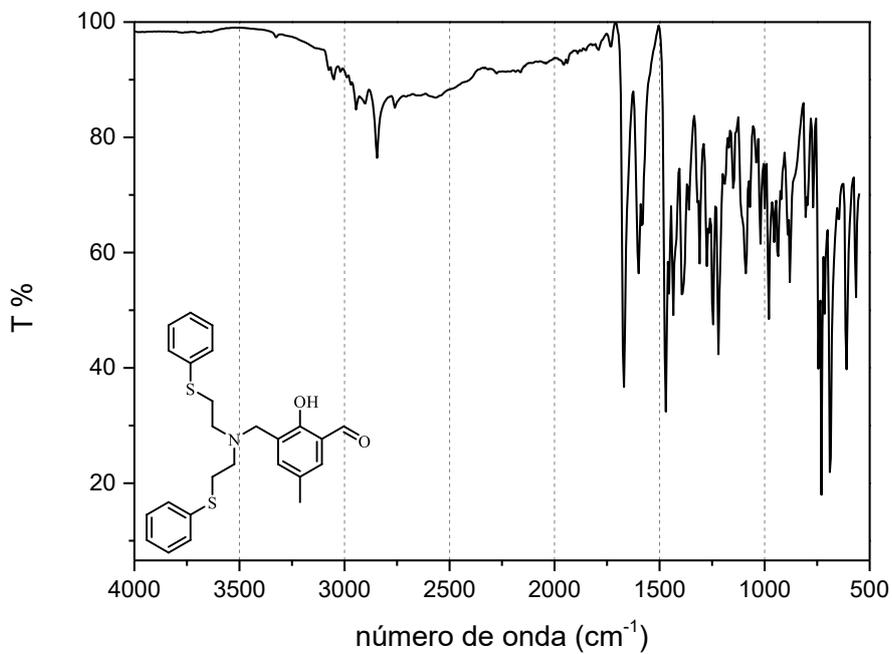


Figura 164 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz) do  $\text{S}_2\text{NMFF}$  em  $\text{CDCl}_3$ .



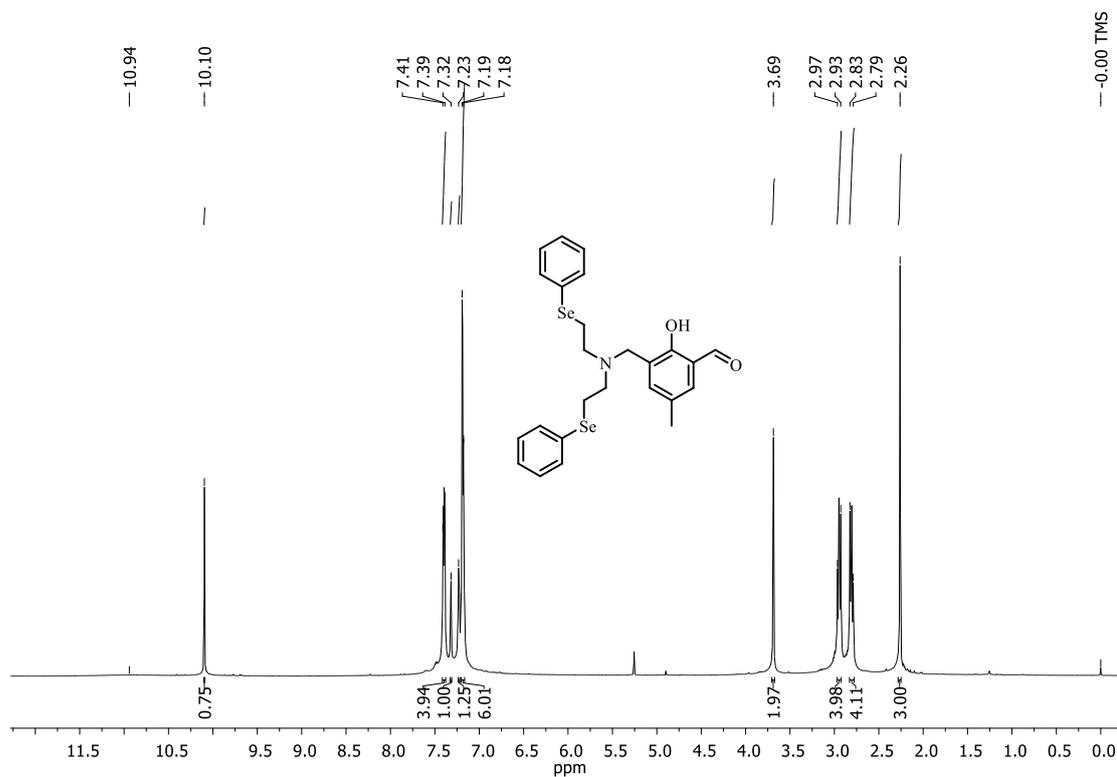
Fonte: elaborado pela autora.

Figura 165 - Espectro na região do infravermelho em ATR do composto  $\text{S}_2\text{NMFF}$ .



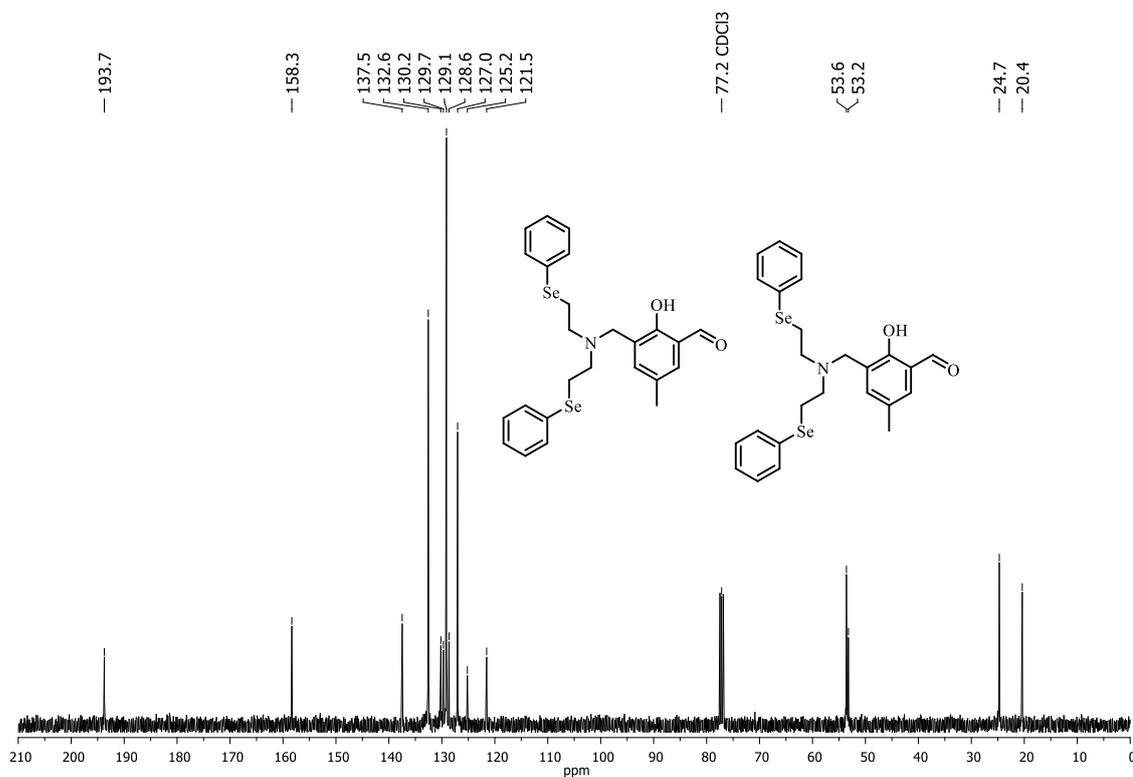
Fonte: elaborado pela autora

Figura 166 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz) do  $\text{Se}_2\text{NMFF}$  em  $\text{CDCl}_3$ .



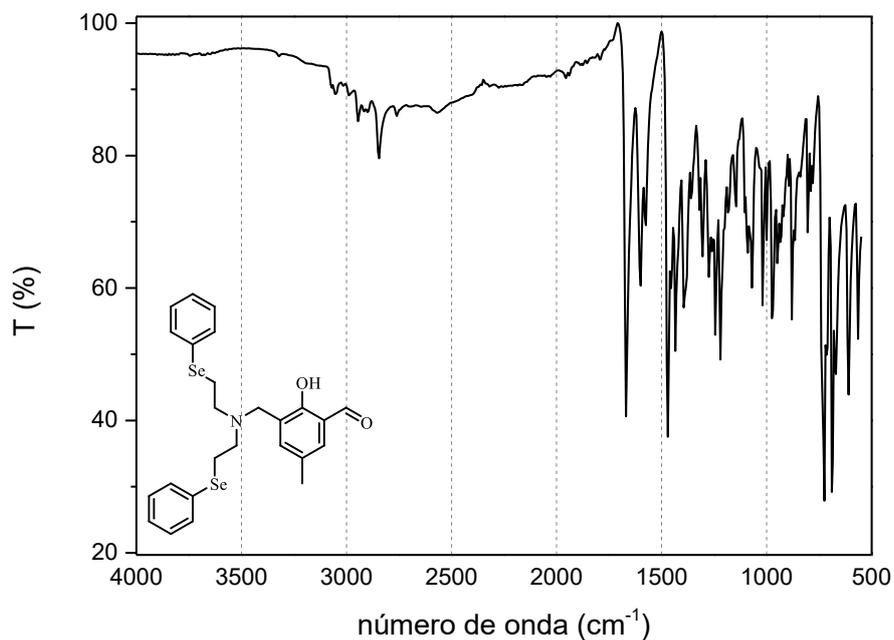
Fonte: elaborado pela autora

Figura 167 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz) do  $\text{Se}_2\text{NMFF}$  em  $\text{CDCl}_3$ .



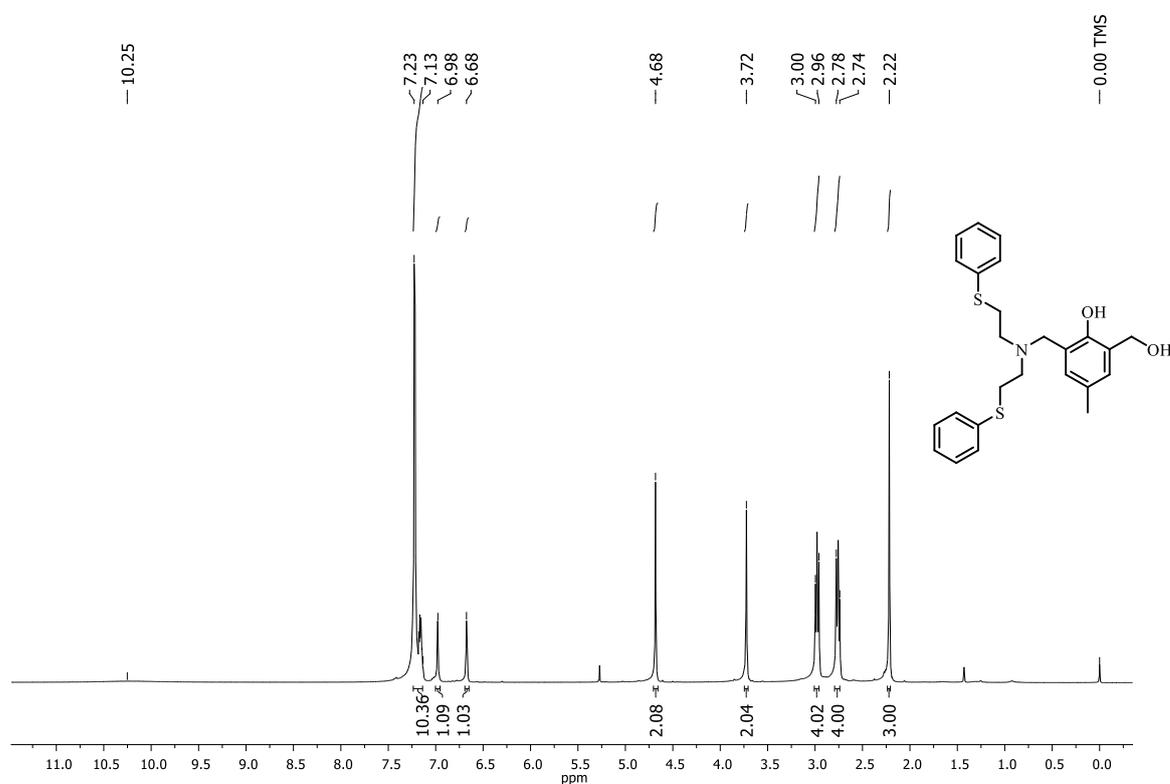
Fonte: elaborado pela autora.

Figura 168 - Espectro na região do infravermelho em ATR do composto **Se<sub>2</sub>NMFF**.



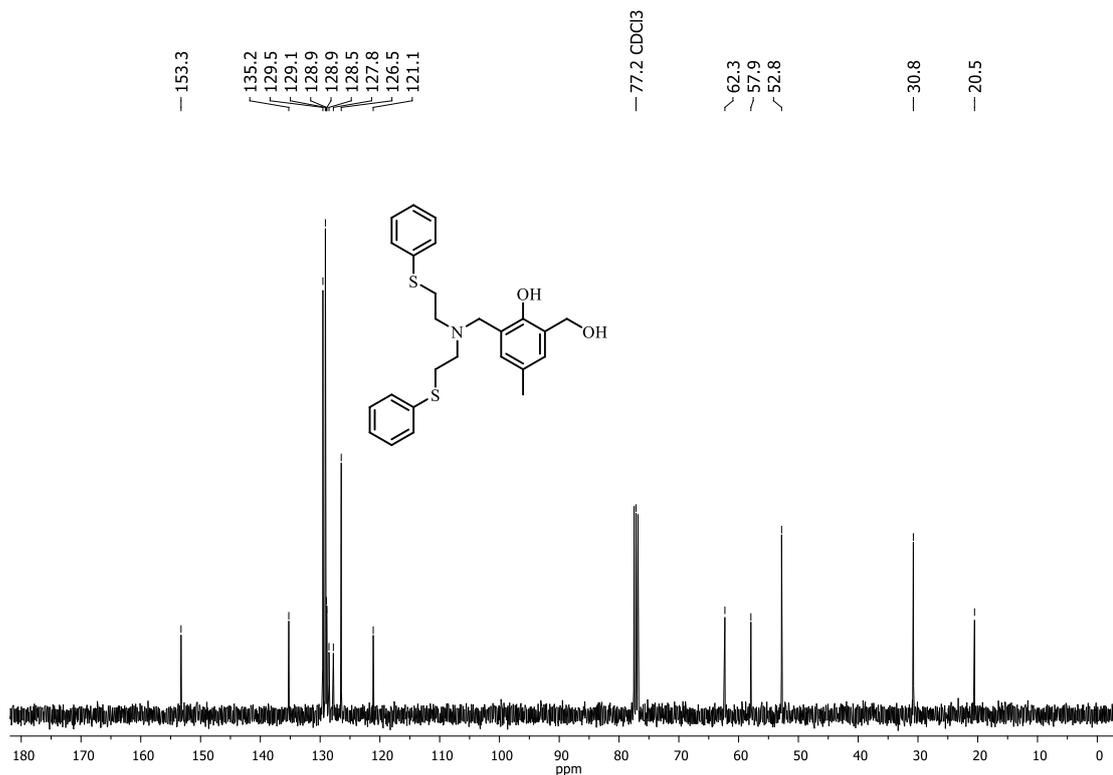
Fonte: elaborado pela autora.

Figura 169 - Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz) do **S<sub>2</sub>NMFF** em CDCl<sub>3</sub>.



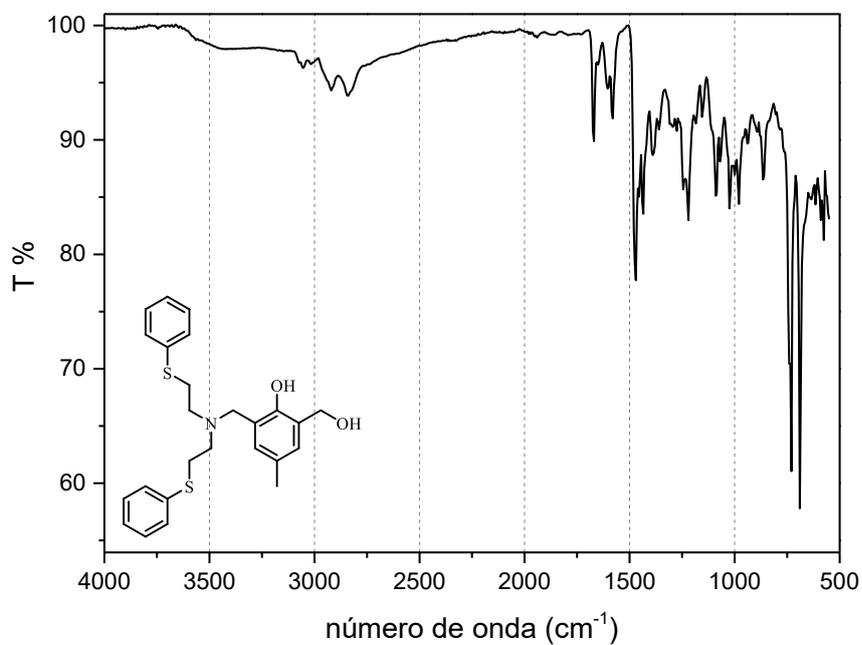
Fonte: elaborado pela autora.

Figura 170 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz) do  $\text{S}_2\text{NMHF}$  em  $\text{CDCl}_3$ .



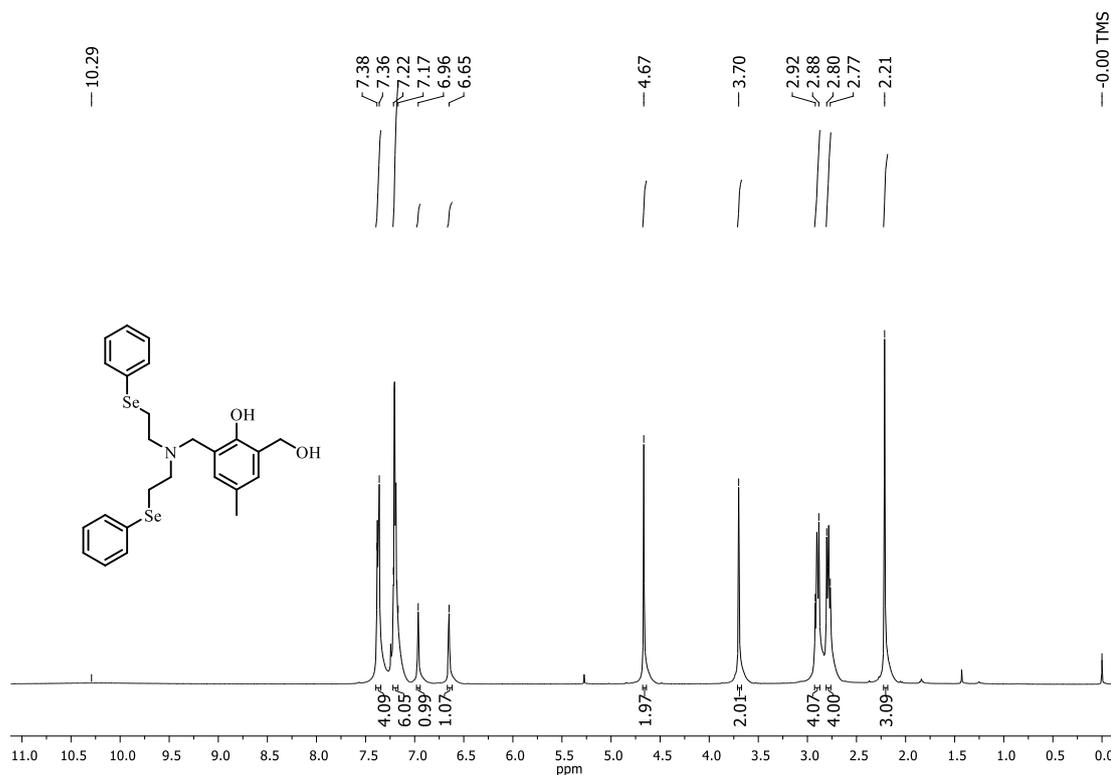
Fonte: elaborado pela autora.

Figura 171 - Espectro na região do infravermelho em ATR do composto  $\text{S}_2\text{NMHF}$ .



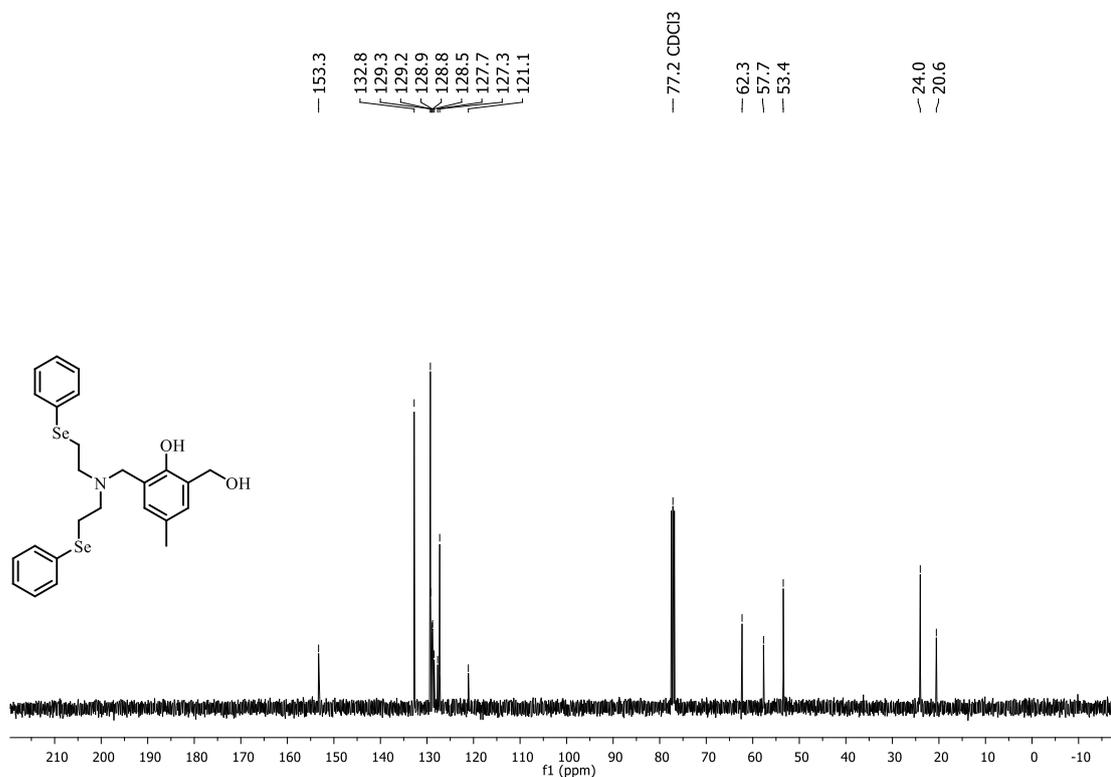
Fonte: elaborado pela autora.

Figura 172 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz) do  $\text{Se}_2\text{NMHF}$  em  $\text{CDCl}_3$ .

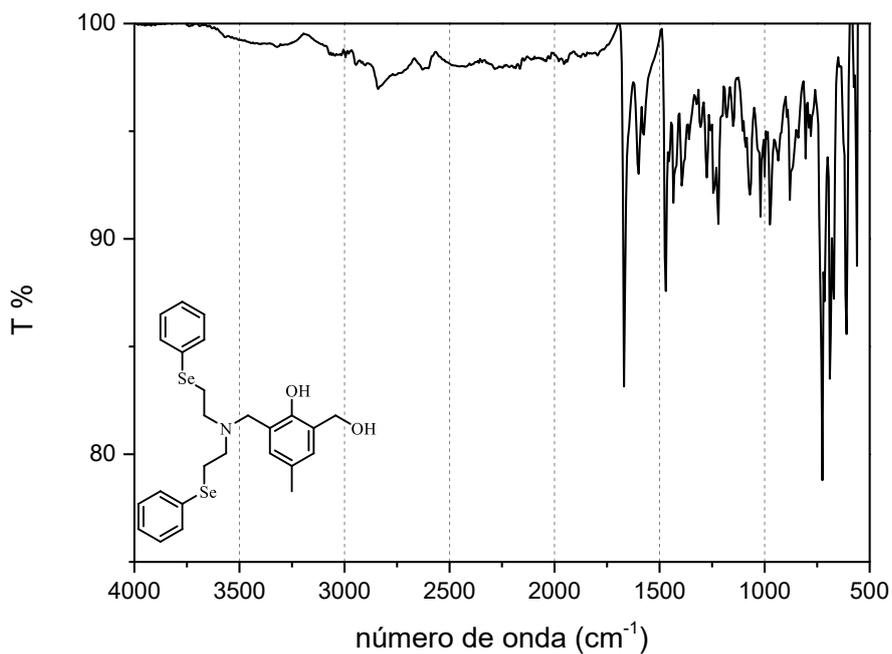


Fonte: elaborado pela autora.

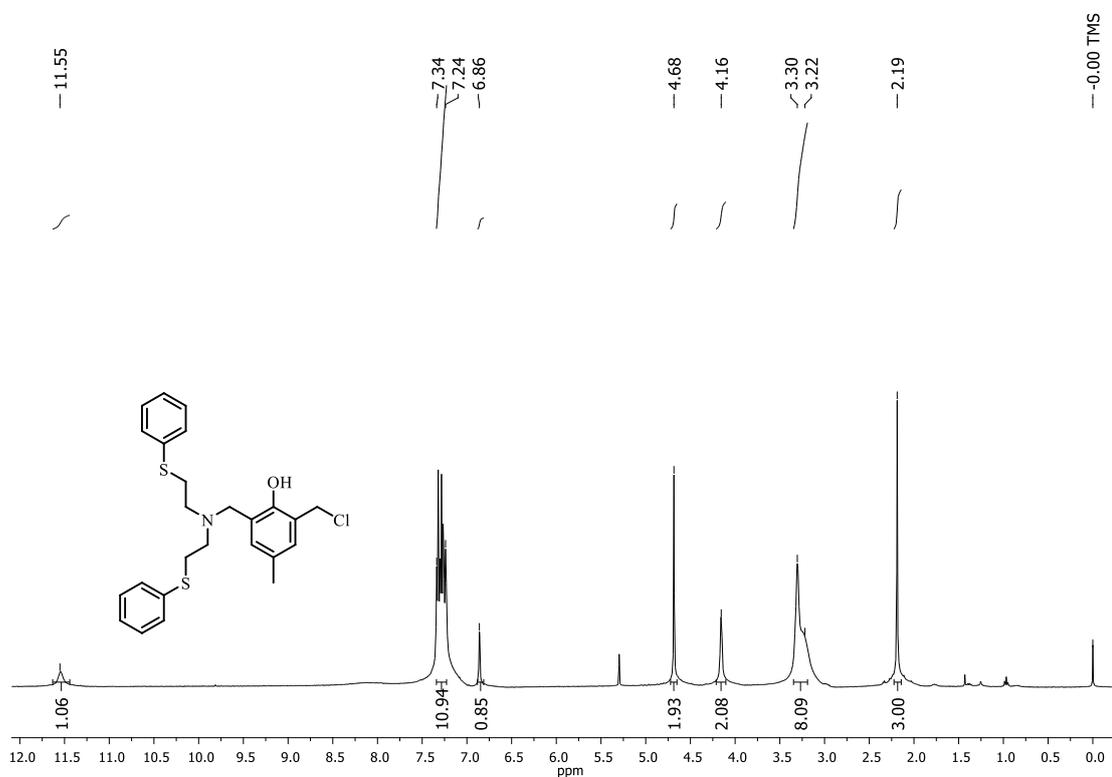
Figura 173 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz) do  $\text{Se}_2\text{NMHF}$  em  $\text{CDCl}_3$ .



Fonte: elaborado pela autora.

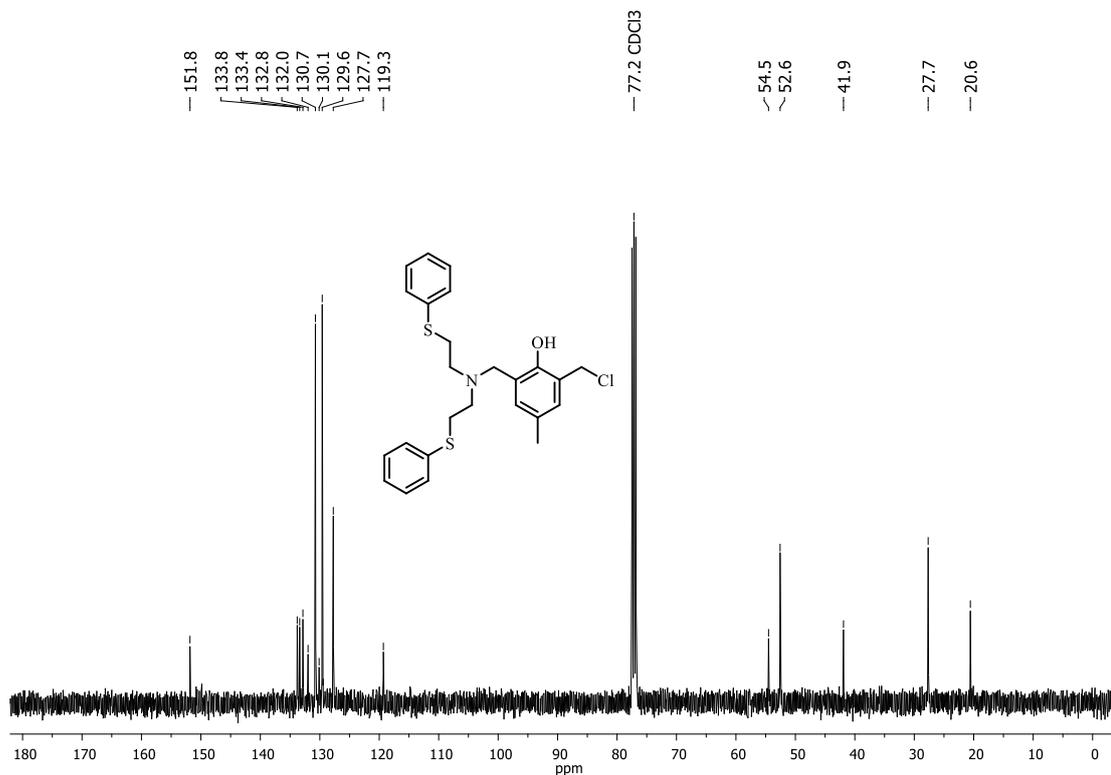
Figura 174 - Espectro na região do infravermelho em ATR do composto  $\text{Se}_2\text{NMHF}$ .

Fonte: elaborado pela autora.

Figura 175 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz) do  $\text{S}_2\text{NMCf}$  em  $\text{CDCl}_3$ .

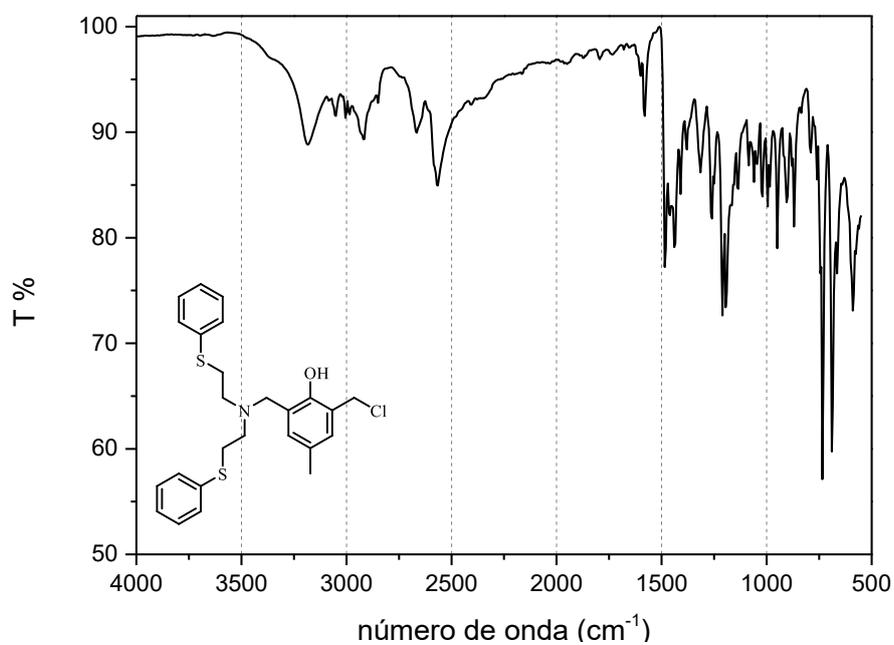
Fonte: elaborado pela autora.

Figura 176 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz) do  $\text{S}_2\text{NMCF}$  em  $\text{CDCl}_3$ .



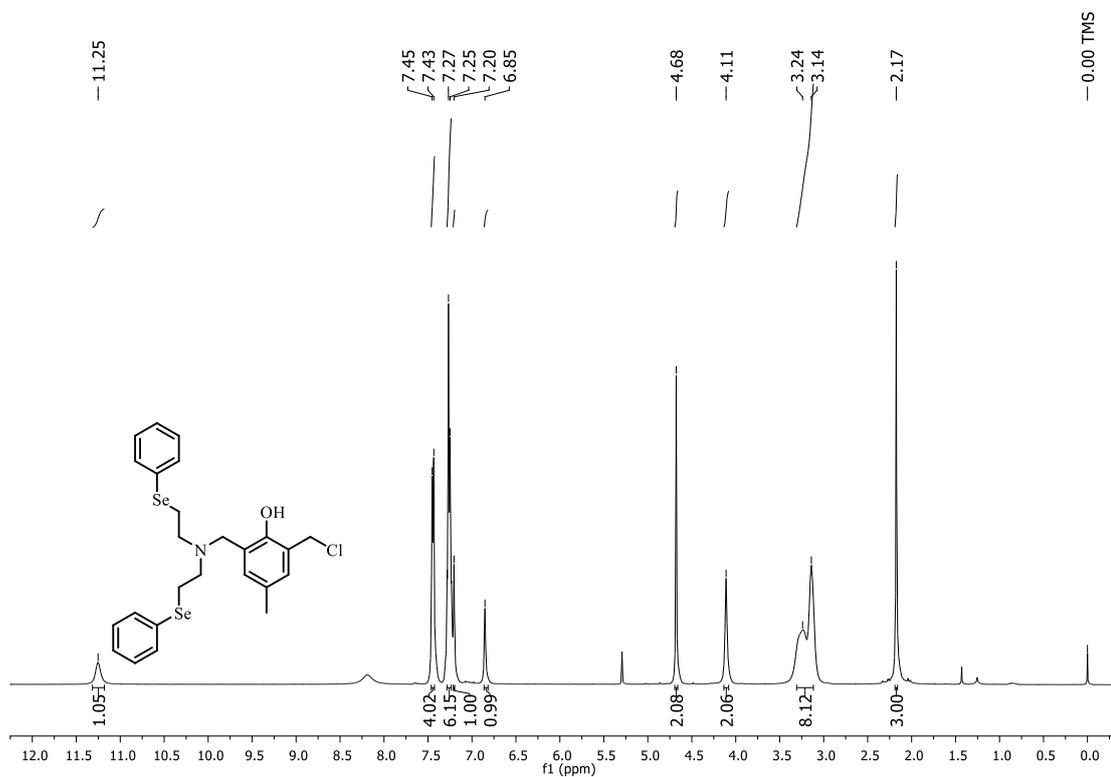
Fonte: elaborado pela autora.

Figura 177 - Espectro na região do infravermelho em ATR do composto  $\text{S}_2\text{NMCF}$ .



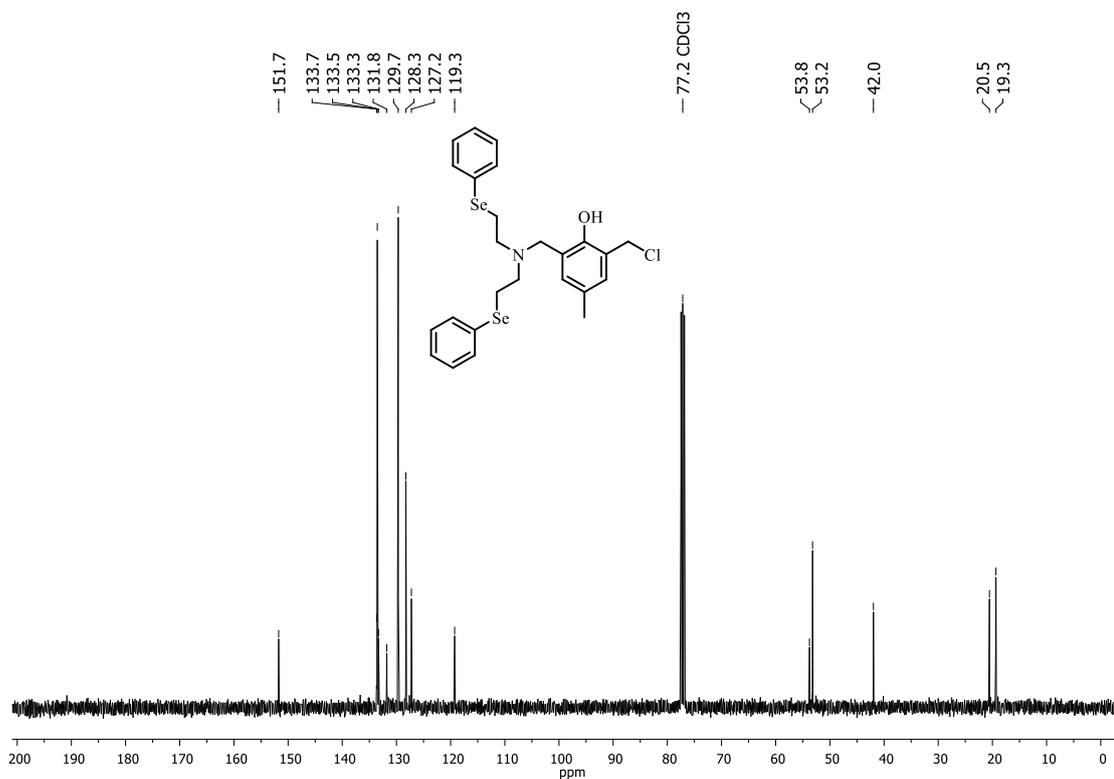
Fonte: elaborado pela autora.

Figura 178 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz) do  $\text{Se}_2\text{NMCF}$  em  $\text{CDCl}_3$ .

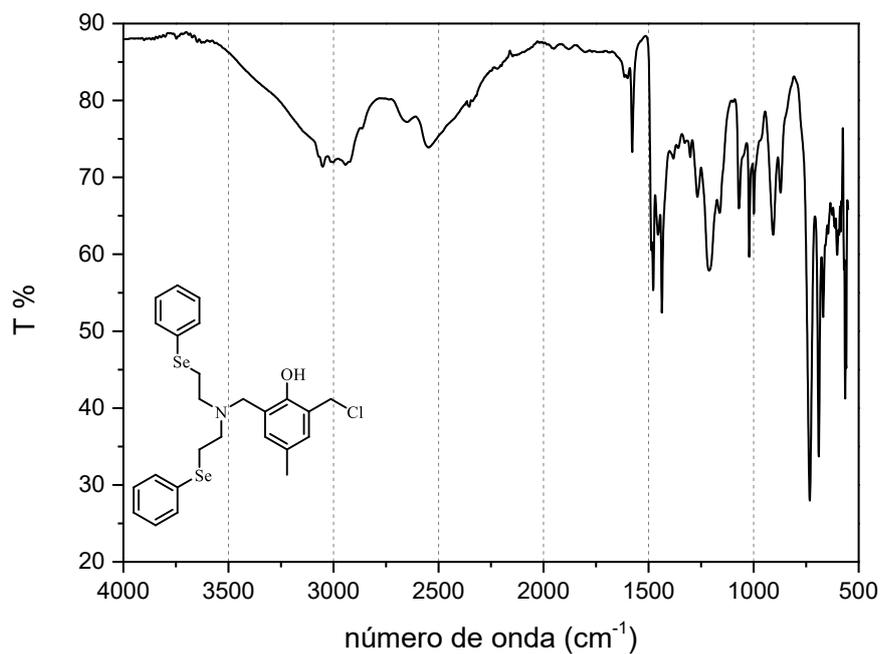


Fonte: elaborado pela autora.

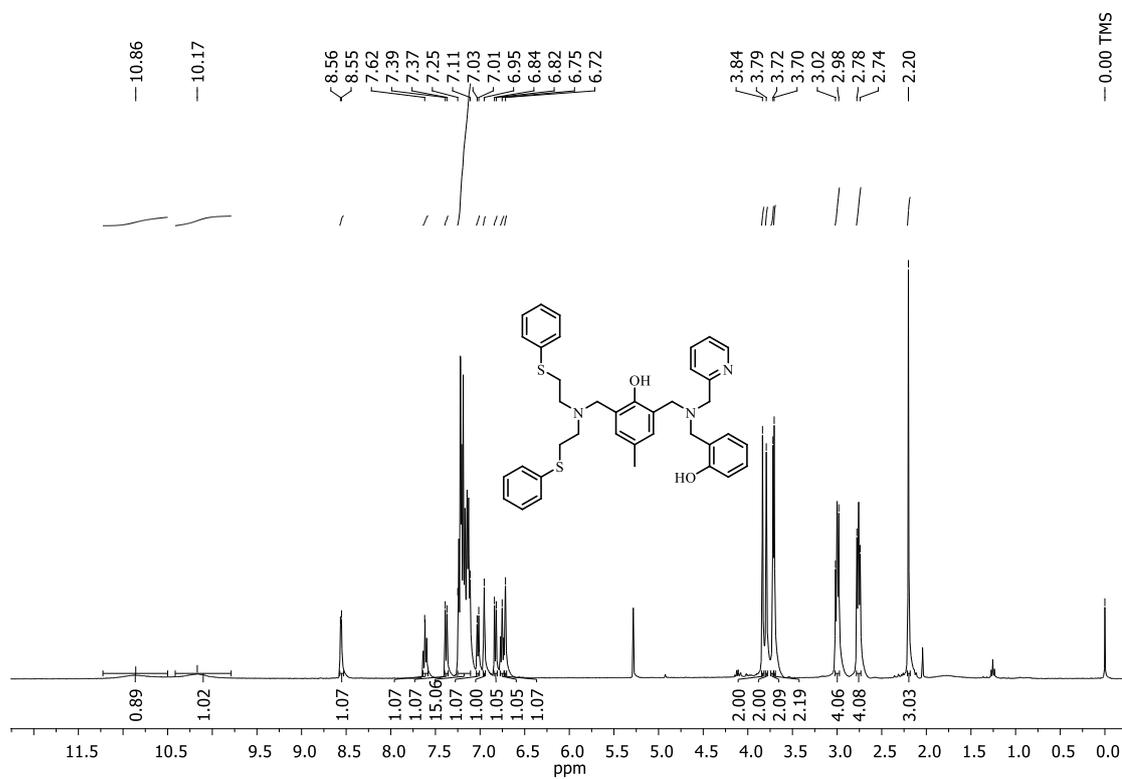
Figura 179 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz) do  $\text{Se}_2\text{NMCF}$  em  $\text{CDCl}_3$ .



Fonte: elaborado pela autora.

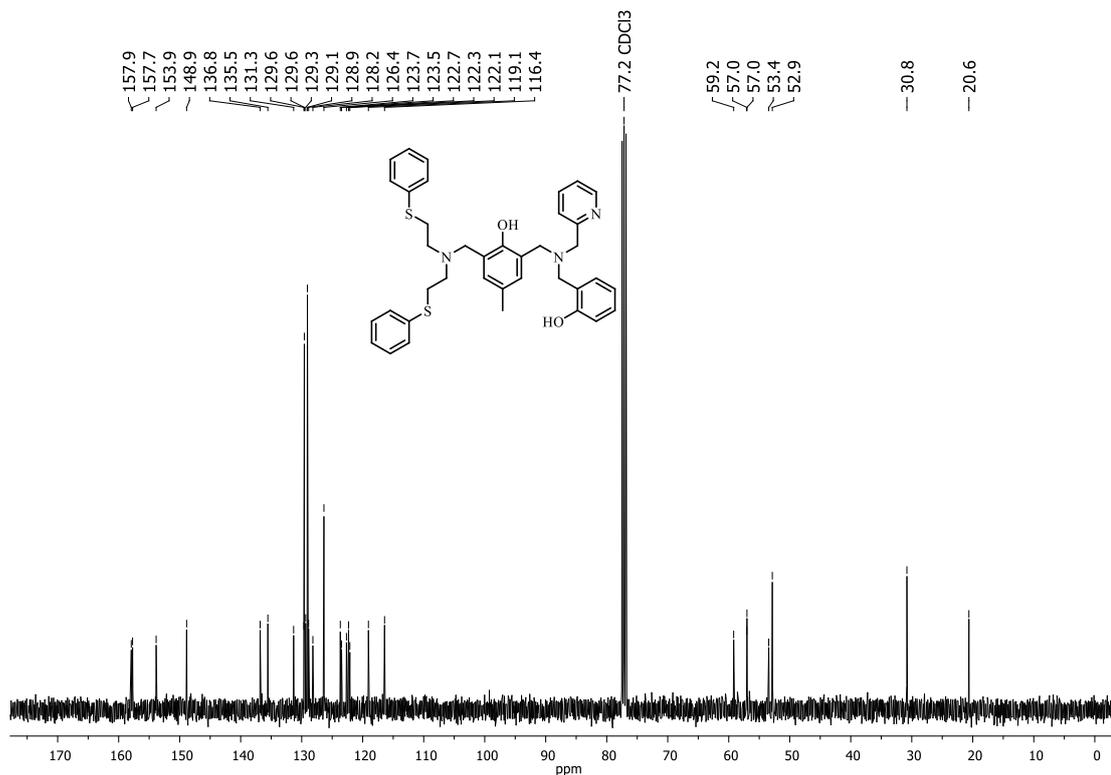
Figura 180 - Espectro na região do infravermelho em ATR do composto  $\text{Se}_2\text{NMCF}$ .

Fonte: elaborado pela autora.

Figura 181 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz) do ligante  $\text{H}_2\text{L10}$  em  $\text{CDCl}_3$ .

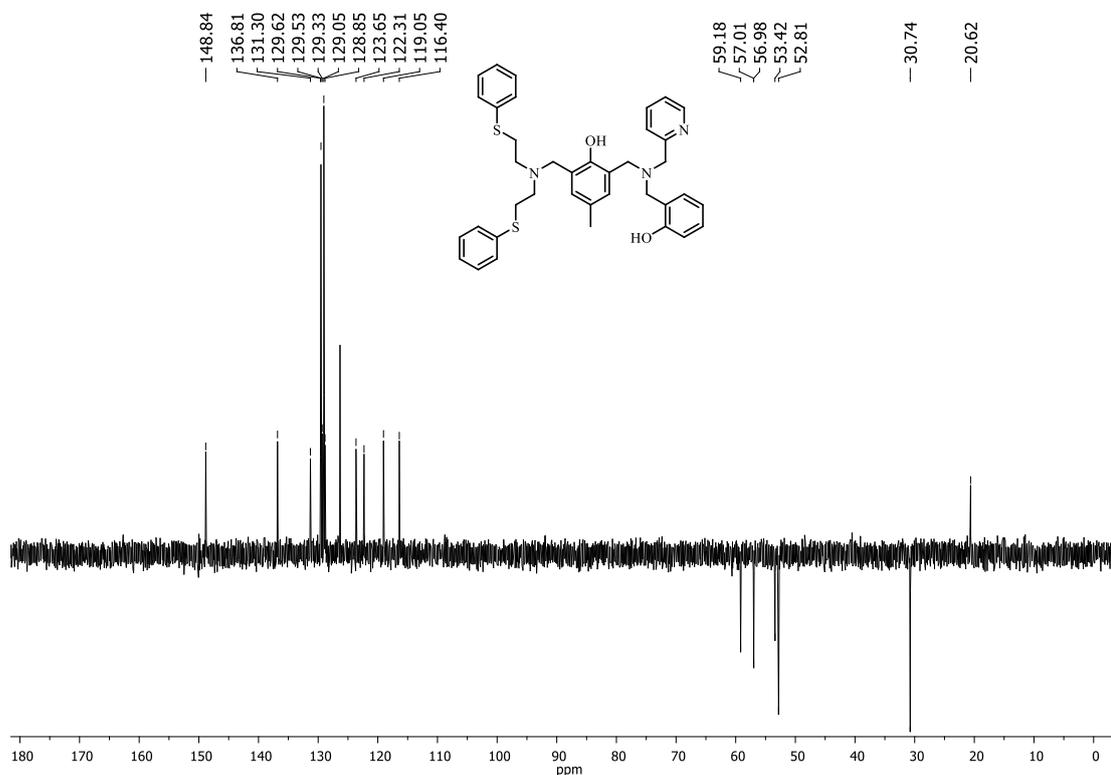
Fonte: elaborado pela autora.

Figura 182 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz) do ligante **H<sub>2</sub>L10** em  $\text{CDCl}_3$ .



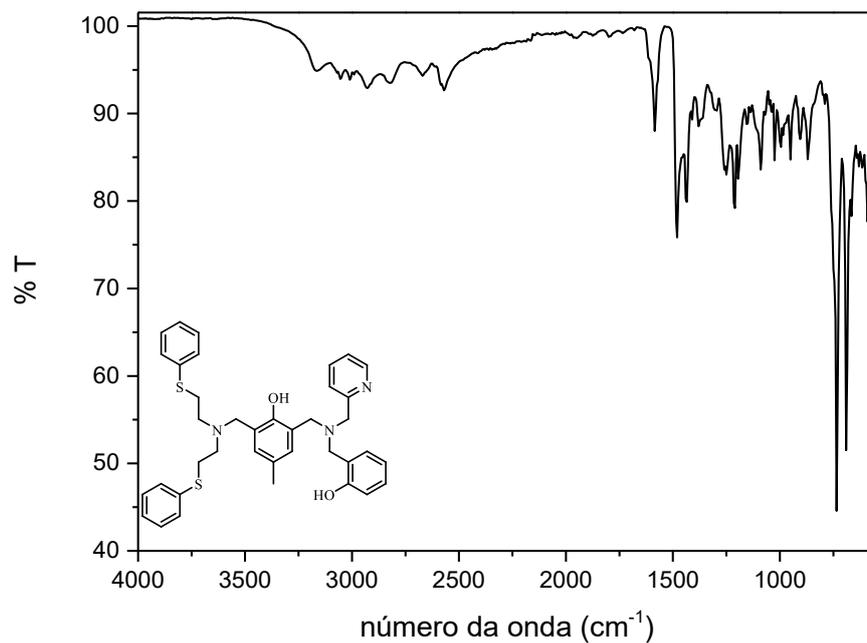
Fonte: elaborado pela autora.

Figura 183 - Espectro de DEPT-135 do ligante **H<sub>2</sub>L10** em  $\text{CDCl}_3$ .



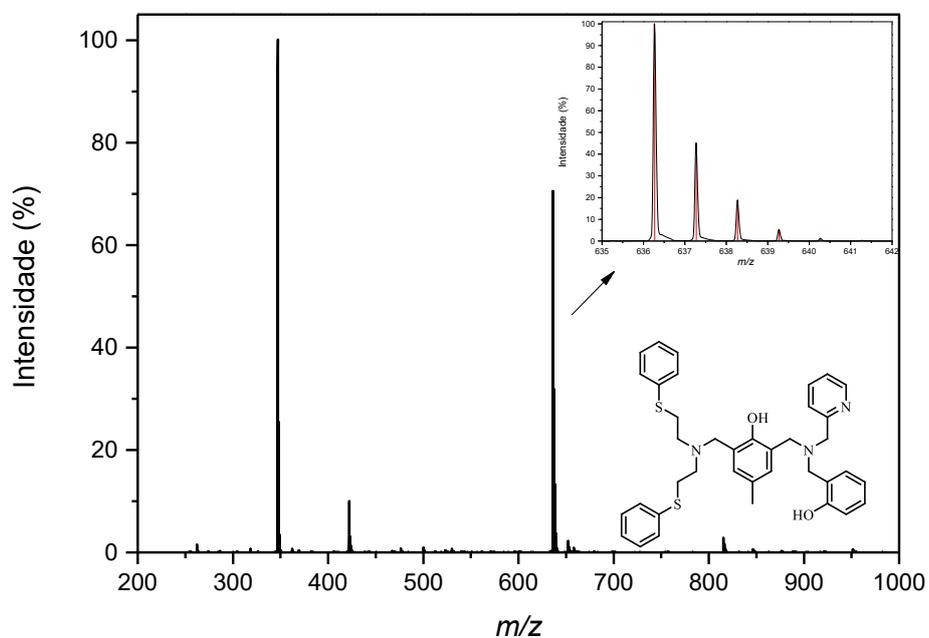
Fonte: elaborado pela autora.

Figura 184 - Espectro na região do infravermelho em ATR do ligante **H<sub>2</sub>L10**.



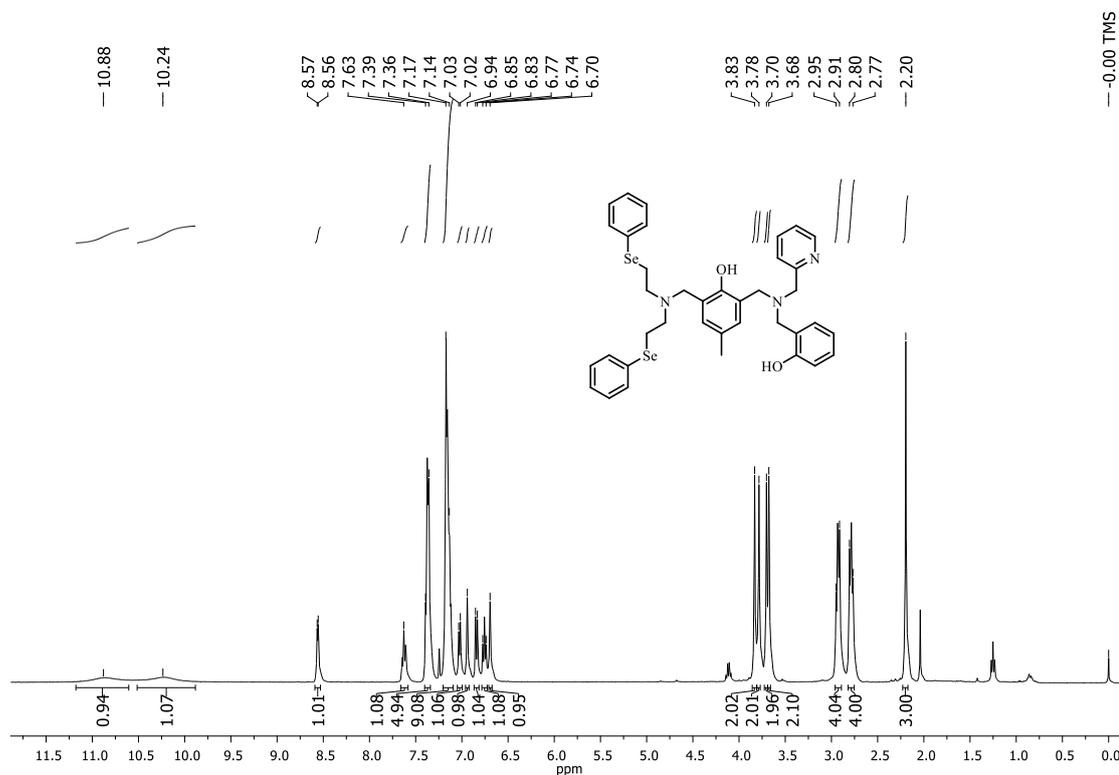
Fonte: elaborado pela autora.

Figura 185 - Espectro de massas do ligante **H<sub>2</sub>L10** em MeCN. Onde em vermelho representa a distribuição isotópica simulada, e em preto representa o espectro e a distribuição encontrada.



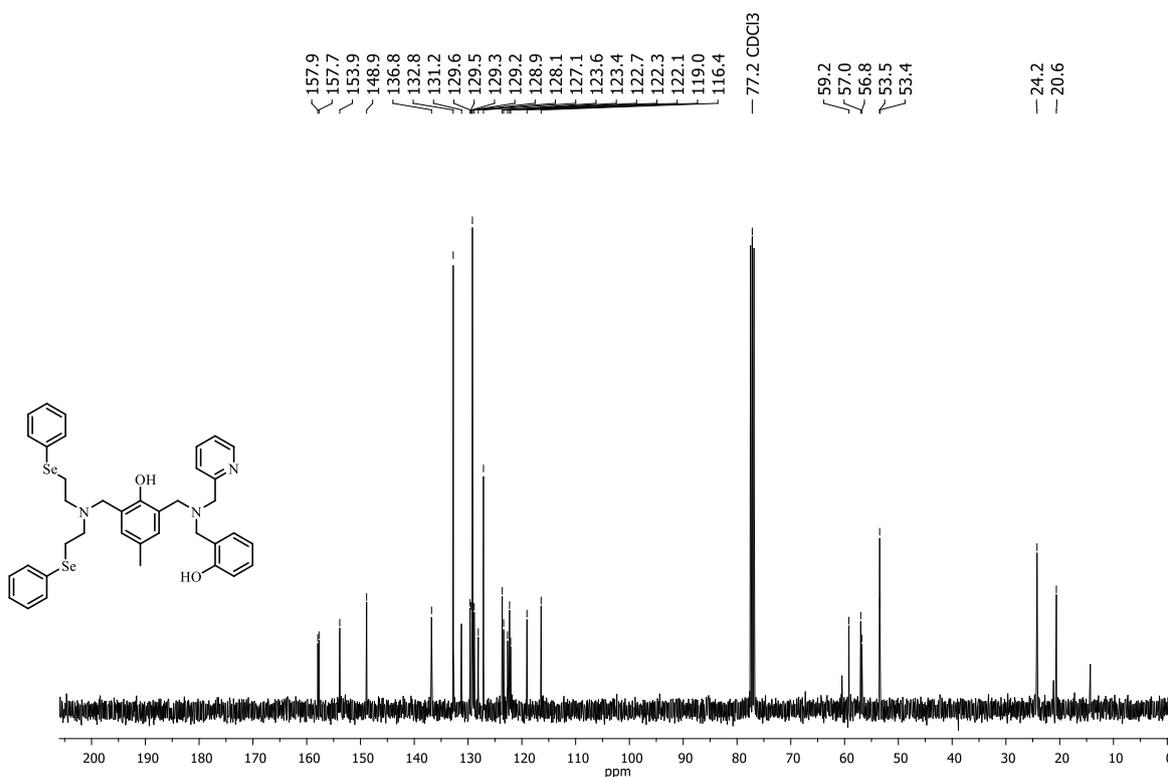
Fonte: elaborado pela autora.

Figura 186 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz) do ligante  $\text{H}_2\text{L11}$  em  $\text{CDCl}_3$ .



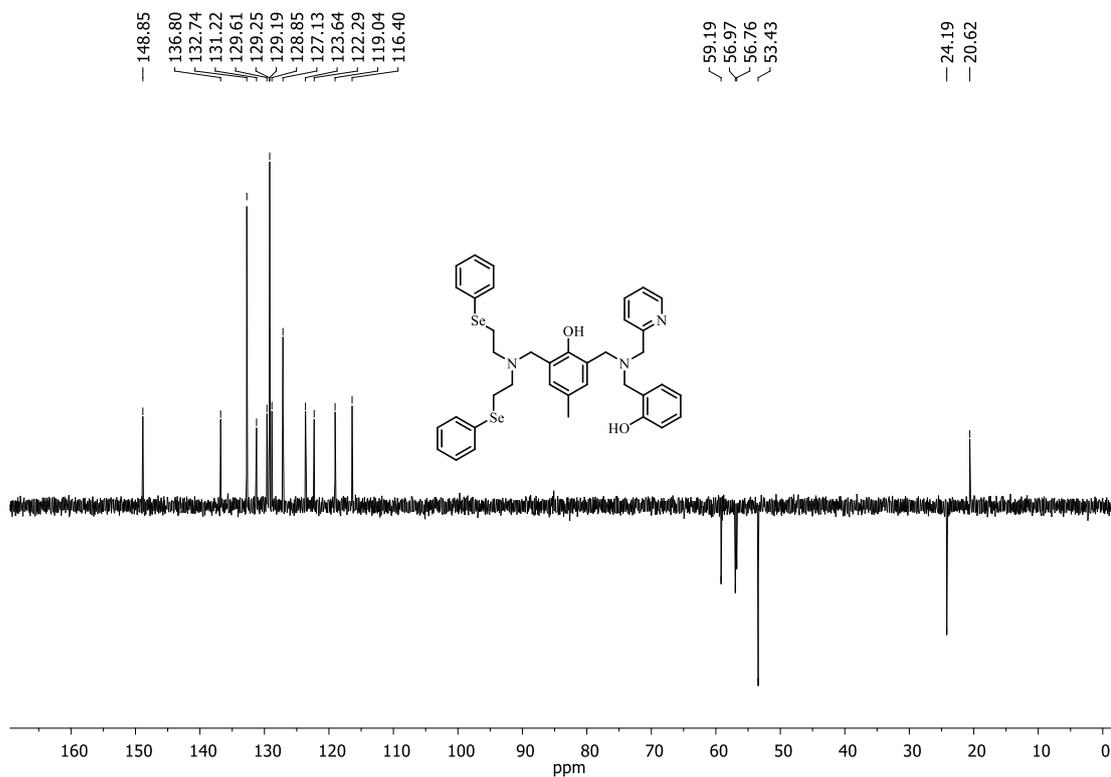
Fonte: elaborado pela autora.

Figura 187 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz) do ligante  $\text{H}_2\text{L11}$  em  $\text{CDCl}_3$ .



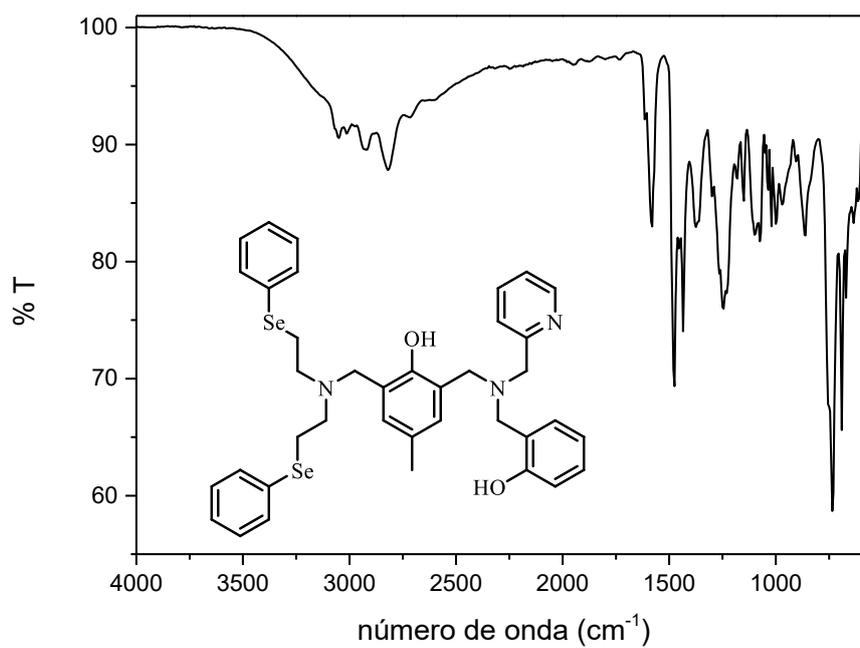
Fonte: elaborado pela autora.

Figura 188 - Espectro de DEPT-135 do ligante **H<sub>2</sub>L11** em CDCl<sub>3</sub>.



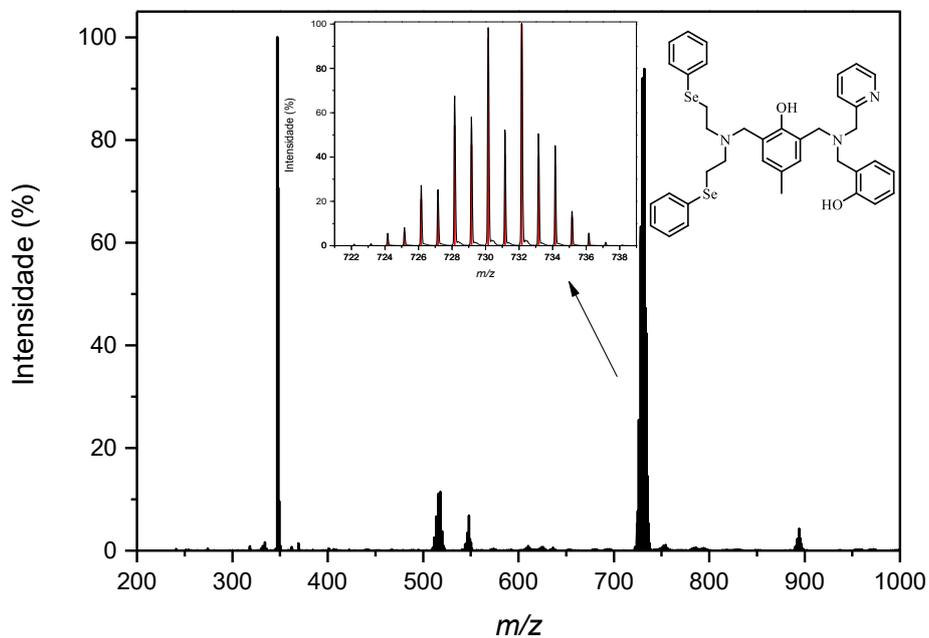
Fonte: elaborado pela autora.

Figura 189 - Espectro na região do infravermelho em ATR do ligante **H<sub>2</sub>L11**.



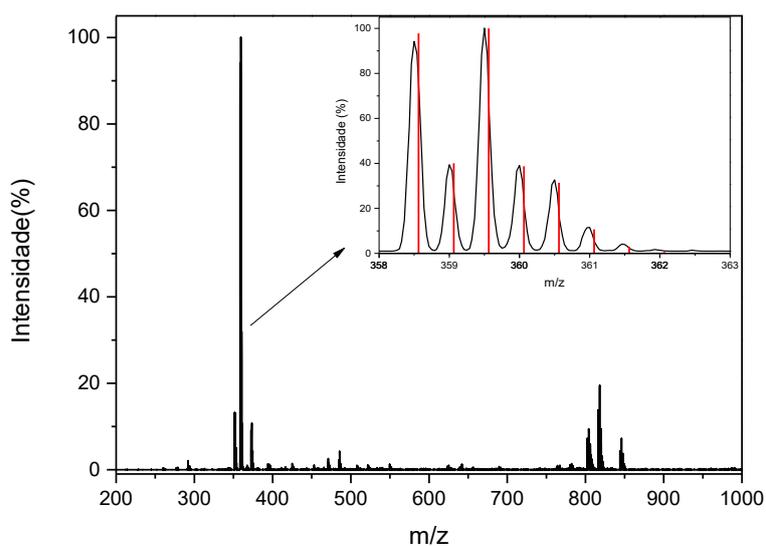
Fonte: elaborado pela autora.

Figura 190 - Espectro de massas do ligante **H<sub>2</sub>L11** em MeCN. Onde em vermelho representa a distribuição isotópica simulada, e em preto representa o espectro e a distribuição encontrada..



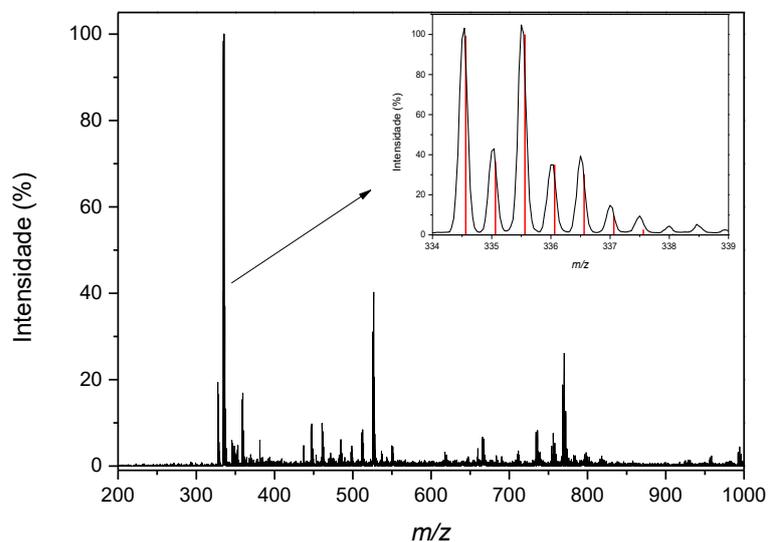
Fonte: elaborado pela autora.

Figura 191 - Espectro de massas do complexo **C1** em MeOH. Onde em vermelho representa a distribuição isotópica simulada, e em preto representa o espectro e a distribuição encontrada..



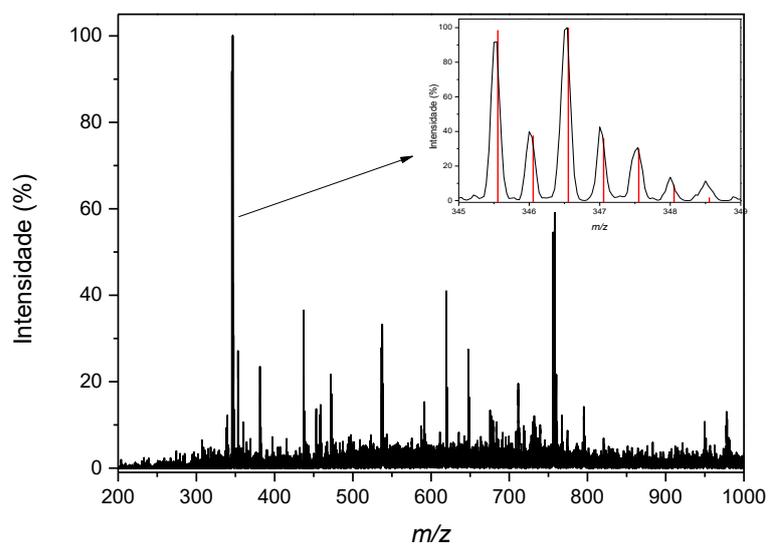
Fonte: elaborado pela autora.

Figura 192 - Espectro de massas do complexo **C2** em MeOH. Onde em vermelho representa a distribuição isotópica simulada, e em preto representa o espectro e a distribuição encontrada.



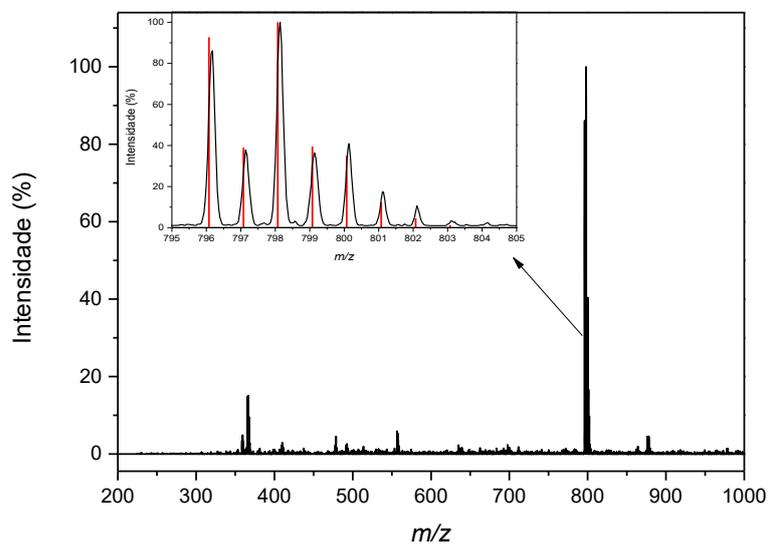
Fonte: elaborado pela autora.

Figura 193 - Espectro de massas do complexo **C3** em MeOH. Onde em vermelho representa a distribuição isotópica simulada, e em preto representa o espectro e a distribuição encontrada.



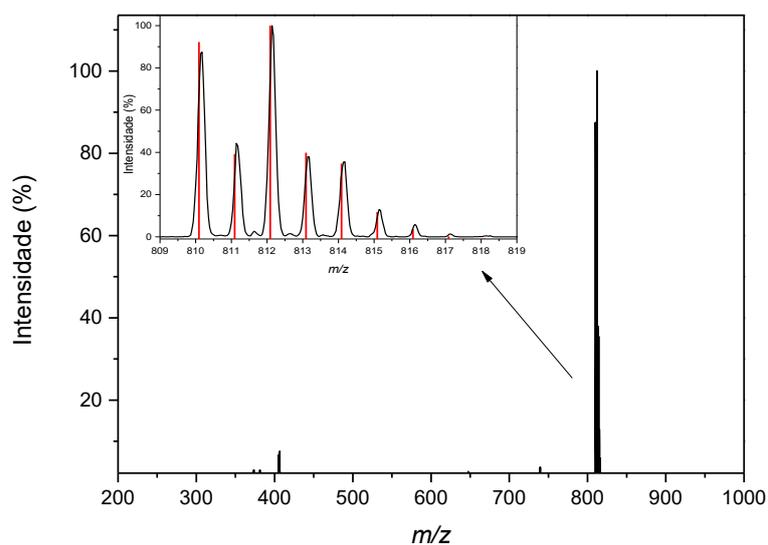
Fonte: elaborado pela autora.

Figura 194 - Espectro de massas do complexo **C4** em MeOH. Onde em vermelho representa a distribuição isotópica simulada, e em preto representa o espectro e a distribuição encontrada.



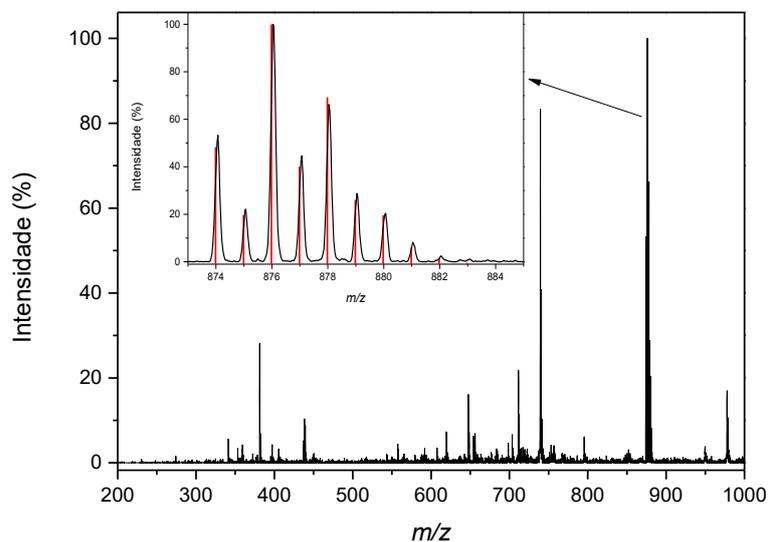
Fonte: elaborado pela autora.

Figura 195 - Espectro de massas do complexo **C5** em MeOH. Onde em vermelho representa a distribuição isotópica simulada, e em preto representa o espectro e a distribuição encontrada.



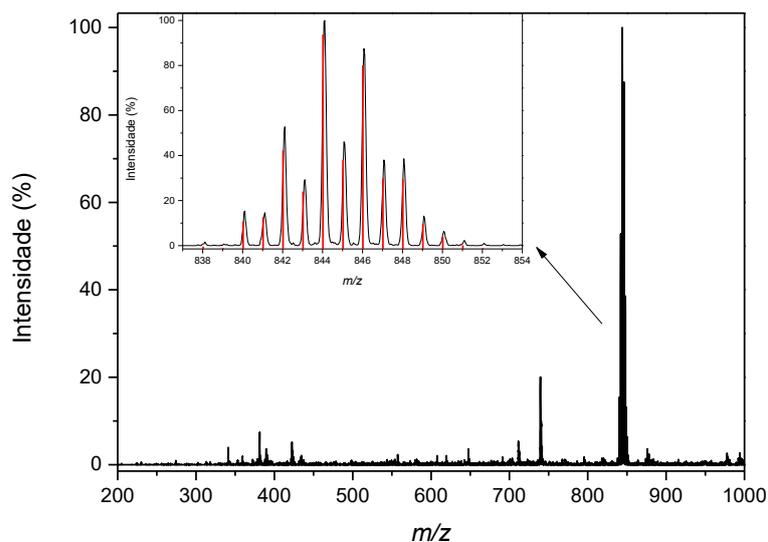
Fonte: elaborado pela autora.

Figura 196 - Espectro de massas do complexo **C6** em MeOH. Onde em vermelho representa a distribuição isotópica simulada, e em preto representa o espectro e a distribuição encontrada.



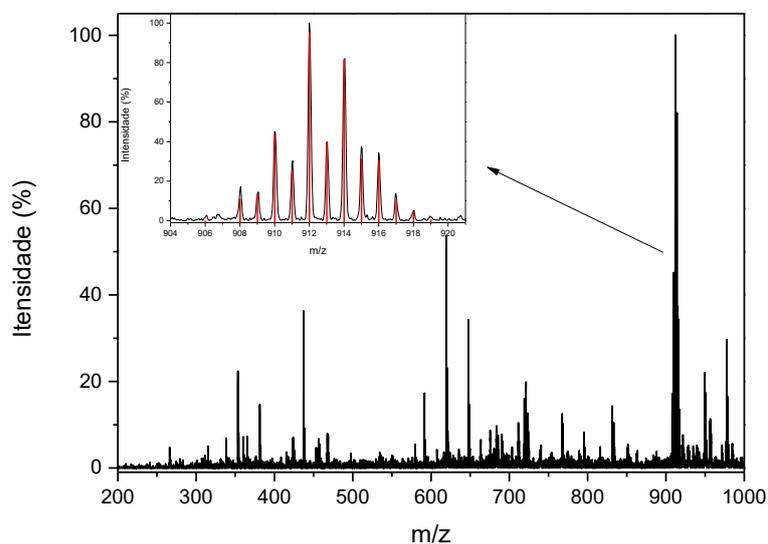
Fonte: elaborado pela autora.

Figura 197 - Espectro de massas do complexo **C7** em MeOH. Onde em vermelho representa a distribuição isotópica simulada, e em preto representa o espectro e a distribuição encontrada..



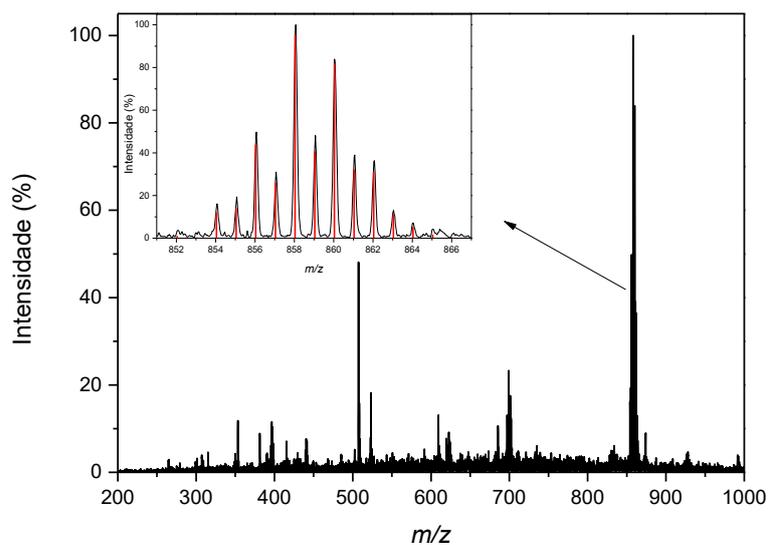
Fonte: elaborado pela autora.

Figura 198 - Espectro de massas do complexo **C8** em MeOH. Onde em vermelho representa a distribuição isotópica simulada, e em preto representa o espectro e a distribuição encontrada..



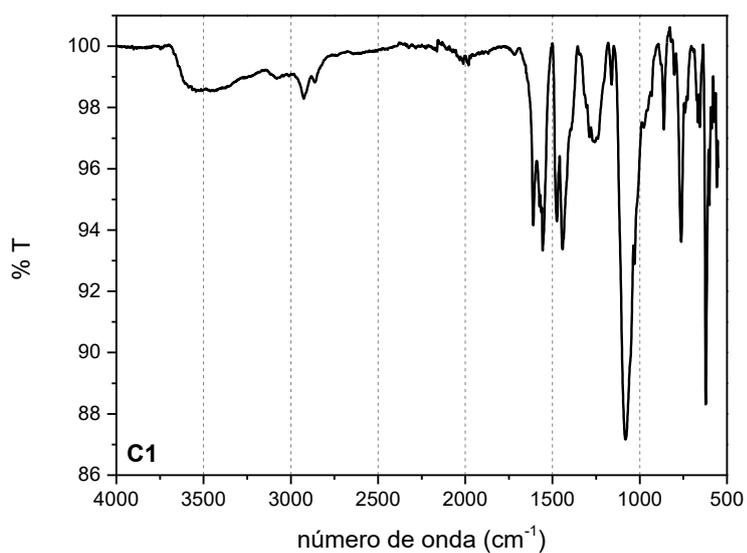
Fonte: elaborado pela autora.

Figura 199 - Espectro de massas do complexo **C9** em MeOH. Onde em vermelho representa a distribuição isotópica simulada, e em preto representa o espectro e a distribuição encontrada..



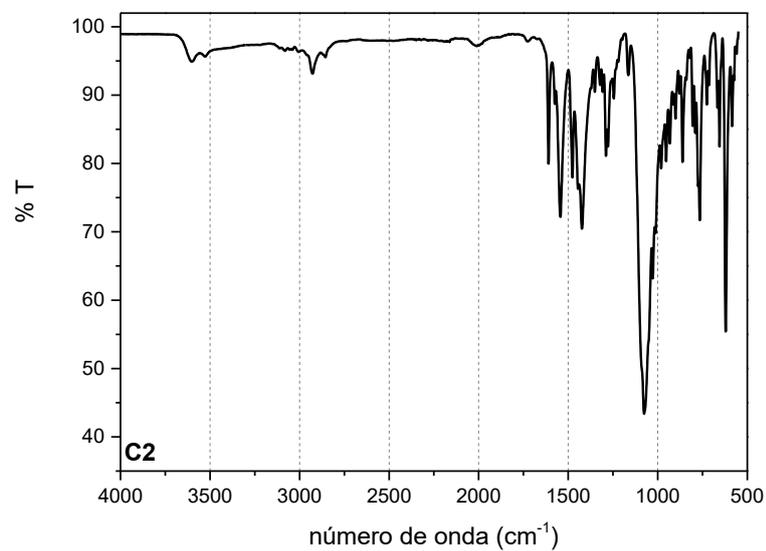
Fonte: elaborado pela autora.

Figura 200 - Espectro na região do infravermelho em ATR do complexo C1.

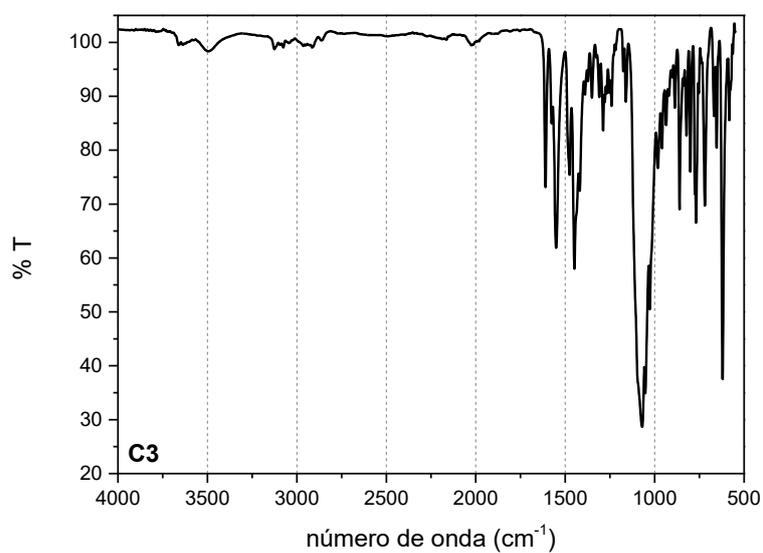


Fonte: elaborado pela autora.

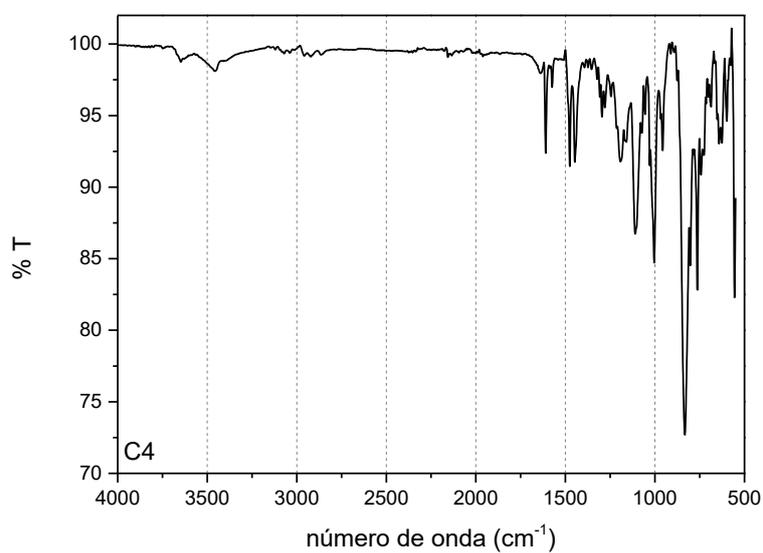
Figura 201 - Espectro na região do infravermelho em ATR do complexo C2.



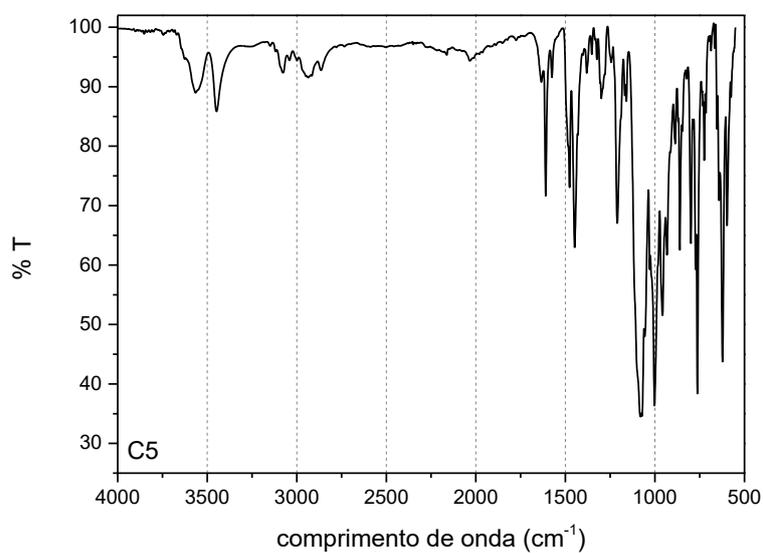
Fonte: elaborado pela autora.

Figura 202 - Espectro na região do infravermelho em ATR do complexo **C3**.

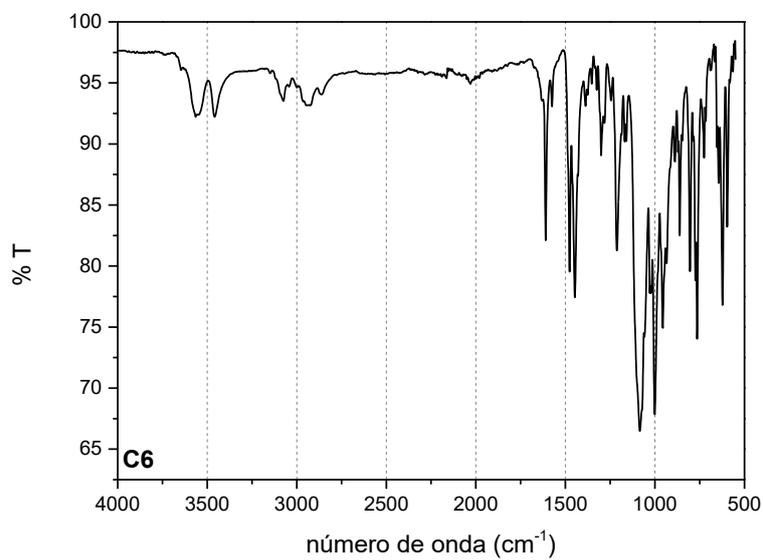
Fonte: elaborado pela autora.

Figura 203 - Espectro na região do infravermelho em ATR do complexo **C4**.

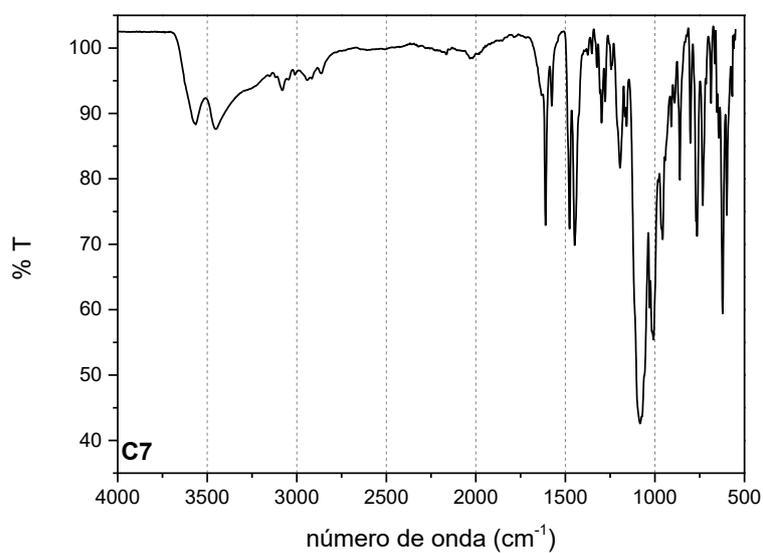
Fonte: elaborado pela autora.

Figura 204 - Espectro na região do infravermelho em ATR do complexo **C5**.

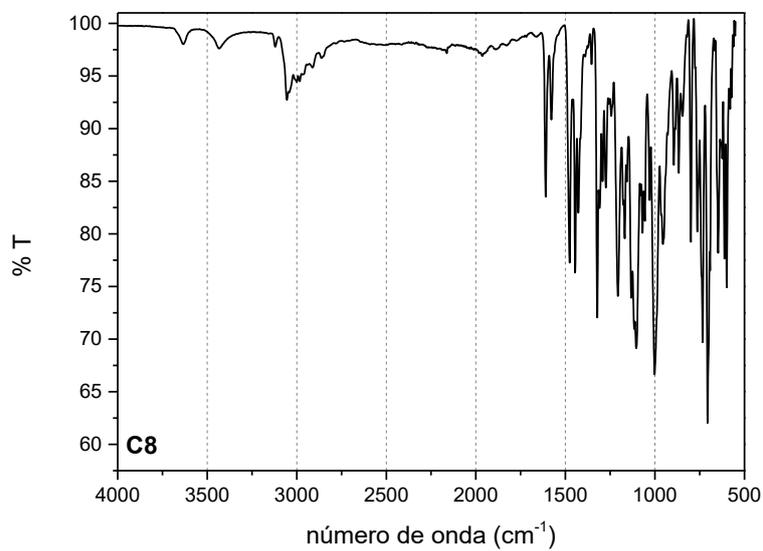
Fonte: elaborado pela autora.

Figura 205 - Espectro na região do infravermelho em ATR do complexo **C6**.

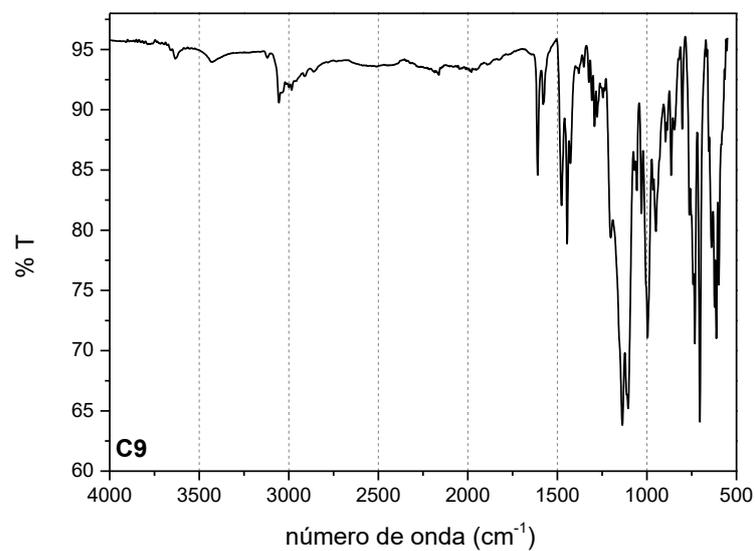
Fonte: elaborado pela autora.

Figura 206 - Espectro na região do infravermelho em ATR do complexo **C7**.

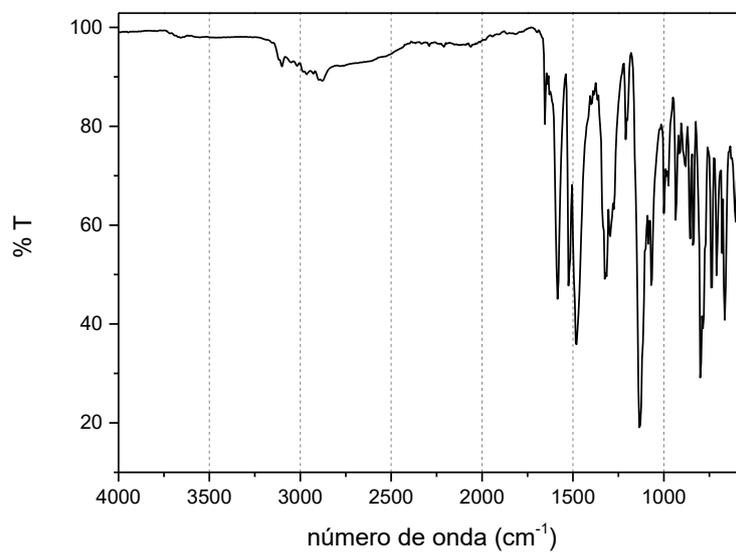
Fonte: elaborado pela autora.

Figura 207 - Espectro na região do infravermelho em ATR do complexo **C8**.

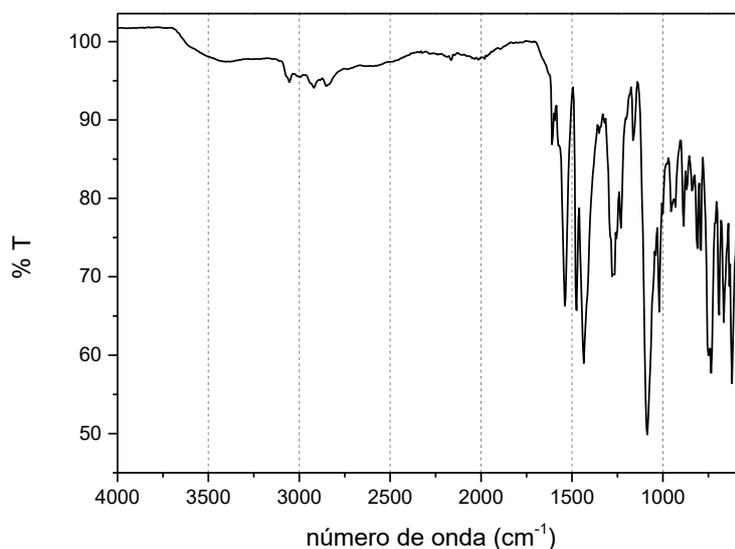
Fonte: elaborado pela autora.

Figura 208 - Espectro na região do infravermelho em ATR do complexo **C9**.

Fonte: elaborado pela autora.

Figura 209 - Espectro na região do infravermelho em ATR do complexo **C10**.

Fonte: elaborado pela autora.

Figura 210 - Espectro na região do infravermelho em ATR do complexo **C11**.

Fonte: elaborado pela autora.

Tabela 31 - Dados Cristalográficos selecionados para os complexos **C1-C3**.

	<b>C1</b>	<b>C2</b>	<b>C3</b>
Fórmula molecular	$C_{37}H_{41}Cl_2Cu_2N_5O_{12}S$	$C_{32}H_{39}Cl_2Cu_2N_5O_{12}S$	$C_{35,25}H_{40}Cl_2Cu_2N_5O_{12,25}S$
Massa molar ( $g\ mol^{-1}$ )	977,79	915,72	959,76
Temperatura (K)	150(2)	150(2)	150(2)
Radiação; $\lambda$ (Å)	0,71073	0,71073	0,71073
Sistema cristalino	Monoclínico	Triclínico	Monoclínico
Grupo espacial	P 2 <sub>1</sub> /n	P -1	P 2 <sub>1</sub> /n
Dimensões da cela unitária			
a (Å)	16,1685(9)	10,4412(13)	14,6591(8)
b (Å)	13,1781(7)	12,1849(15)	13,7171(7)
c (Å)	19,3198(10)	15,1000(18)	20,2040(11)
$\alpha$ (°)	90	84,398(2)	90
$\beta$ (°)	93,4280(10)	83,362(2)	93,9150(10)
$\gamma$ (°)	90	71,501(2)	90
Volume (Å <sup>3</sup> )	4109,1(4)	1805,8(4)	4053,1(4)
Z	4	2	4
Densidade (calc) ( $g\ cm^{-3}$ )	1,581	1,684	1,573
Coefficiente de absorção	1,284	1,454	1,300

	C1	C2	C3
linear (mm <sup>-1</sup> )			
F(000)	2008	940	1970
Dimensões do cristal (mm <sup>3</sup> )	0,280x0,220x0,100	0,380x0,180x0,030	0,400x0,240x0,140
Região de varredura angular $\theta$ (°)	1,596 a 30,566	1,360 a 30,543	1,664 a 31,091
Região de varredura dos índices	-23 $\leq h \leq$ 23 -17 $\leq k \leq$ 18 -27 $\leq l \leq$ 26	-14 $\leq h \leq$ 14 -17 $\leq k \leq$ 17 -21 $\leq l \leq$ 21	-21 $\leq h \leq$ 20 -19 $\leq k \leq$ 16 -29 $\leq l \leq$ 25
Reflexões coletadas	45645	30443	53156
Reflexões independentes [R(int)]	12567 [0,0300]	11039 [0,0275]	12904 [0,0242]
Integralidade da medida	100,0 %	100,0 %	99,9 %
Correção de absorção	Semi-empírico	Semi-empírico	Semi-empírico
Transmissão mín. e máx.	0,7461 e 0,6991	0,7461 e 0,6313	
Dados/ restrições/ parâmetros	12567 / 0 / 537	11039 / 0 / 490	12904 / 0 / 533
GOOF (F <sup>2</sup> )	1,040	1,035	1,050
Índice R final [ $I > 2\sigma(I)$ ]	R1 = 0,0389; wR2 = 0,0947	R1 = 0,0353; wR2 = 0,0887	R1 = 0,0382; wR2 = 0,0939
Índice R (todos dados)	R1 = 0,0581; wR2 = 0,1040	R1 = 0,0545; wR2 = 0,0969	R1 = 0,0512; wR2 = 0,1011
Densidade eletrônica residual (e Å <sup>-3</sup> )	1,387 e -0,593	0,903 e -0,990	1,083 e -0,643

Tabela 32 - Dados Cristalográficos selecionados para os complexos C4-C6.

	C4	C5	C6
Fórmula molecular	C <sub>36</sub> H <sub>42</sub> Cu <sub>2</sub> F <sub>6</sub> N <sub>5,50</sub> O <sub>7,25</sub> PS <sub>2</sub>	C <sub>36</sub> H <sub>42</sub> ClCu <sub>2</sub> N <sub>5</sub> O <sub>11</sub> S <sub>2</sub>	C <sub>35</sub> H <sub>36</sub> BrClCu <sub>2</sub> N <sub>5</sub> O <sub>9</sub> S <sub>2</sub>
Massa molar (g mol <sup>-1</sup> )	1003,92	947,39	977,25
Temperatura (K)	150(2)	150(2)	150(2)
Radiação; $\lambda$ (Å)	0,71073	0,71073	0,71073
Sistema cristalino	Triclínico	Triclínico	Triclínico
Grupo espacial	P-1	P-1	P-1
Dimensões da cela unitária			
a (Å)	11,0535(7)	10,5476(9)	10,6135(8)
b (Å)	16,0382(11)	13,1930(11)	13,3125(10)
c (Å)	24,2436(16)	15,8744(13)	15,8655(12)

	<b>C4</b>	<b>C5</b>	<b>C6</b>
$\alpha(^{\circ})$	77,0500(10)	106,7740(10)	107,871(2)
$\beta(^{\circ})$	86,0490(10)	107,9980(10)	107,7370(10)
$\gamma(^{\circ})$	74,4140(10)	99,5030(10)	99,341(2)
Volume ( $\text{\AA}^3$ )	4034,4(5)	1931,5(3)	1949,5(3)
Z	4	2	2
Densidade (calc) ( $\text{g cm}^{-3}$ )	1,653	1,629	1,665
Coefficiente de absorção linear ( $\text{mm}^{-1}$ )	1,282	1,346	2,351
F(000)	2054	976	990
Dimensões do cristal ( $\text{mm}^3$ )	0,400x0,180x0,060	0,400x0,200x0,080	0,400x0,240x0,180
Região de varredura angular $\theta (^{\circ})$	0,862 a 30,544	1,447 a 31,569	1,456 a 30,660
Região de varredura dos índices	-15 $\leq$ h $\leq$ 15 -22 $\leq$ k $\leq$ 22 -34 $\leq$ l $\leq$ 34	-15 $\leq$ h $\leq$ 15 -19 $\leq$ k $\leq$ 19 -21 $\leq$ l $\leq$ 23	-15 $\leq$ h $\leq$ 15 -19 $\leq$ k $\leq$ 19 -22 $\leq$ l $\leq$ 22
Reflexões coletadas	68614	40789	40789
Reflexões independentes [R(int)]	24645 [0,0198]	12926 [0,0167]	12029[0,0298]
Integralidade da medida	99,9 %	100,0 %	100,0 %
Correção de absorção	Semi-empírico	Semi-empírico	Semi-empírico
Transmissão mín. e máx.	0,7461 e 0,6442	0,7462 e 0,6555	0,453 e 0,677
Dados/ restrições/ parâmetros	24645 / 370 / 1158	12926 / 123 / 544	12029 / 1 / 531
GOOF ( $F^2$ )	1,058	1,025	1,068
Índice R final [ $I > 2\sigma(I)$ ]	R1 = 0,0435 wR2 = 0,1023	R1 = 0,0348, wR2 = 0,0839	R1 = 0,0464 wR2 = 0,1000
Índice R (todos dados)	R1 = 0,0631 wR2 = 0,1133	R1 = 0,0452 wR2 = 0,0917	R1 = 0,0643 wR2 = 0,1103
Densidade eletrônica residual ( $\text{e \AA}^{-3}$ )	1,158 e -0,624	1,860 e -1,394	2,884 e -1,303

Tabela 33 - Dados Cristalográficos selecionados para os complexos C7-C8.

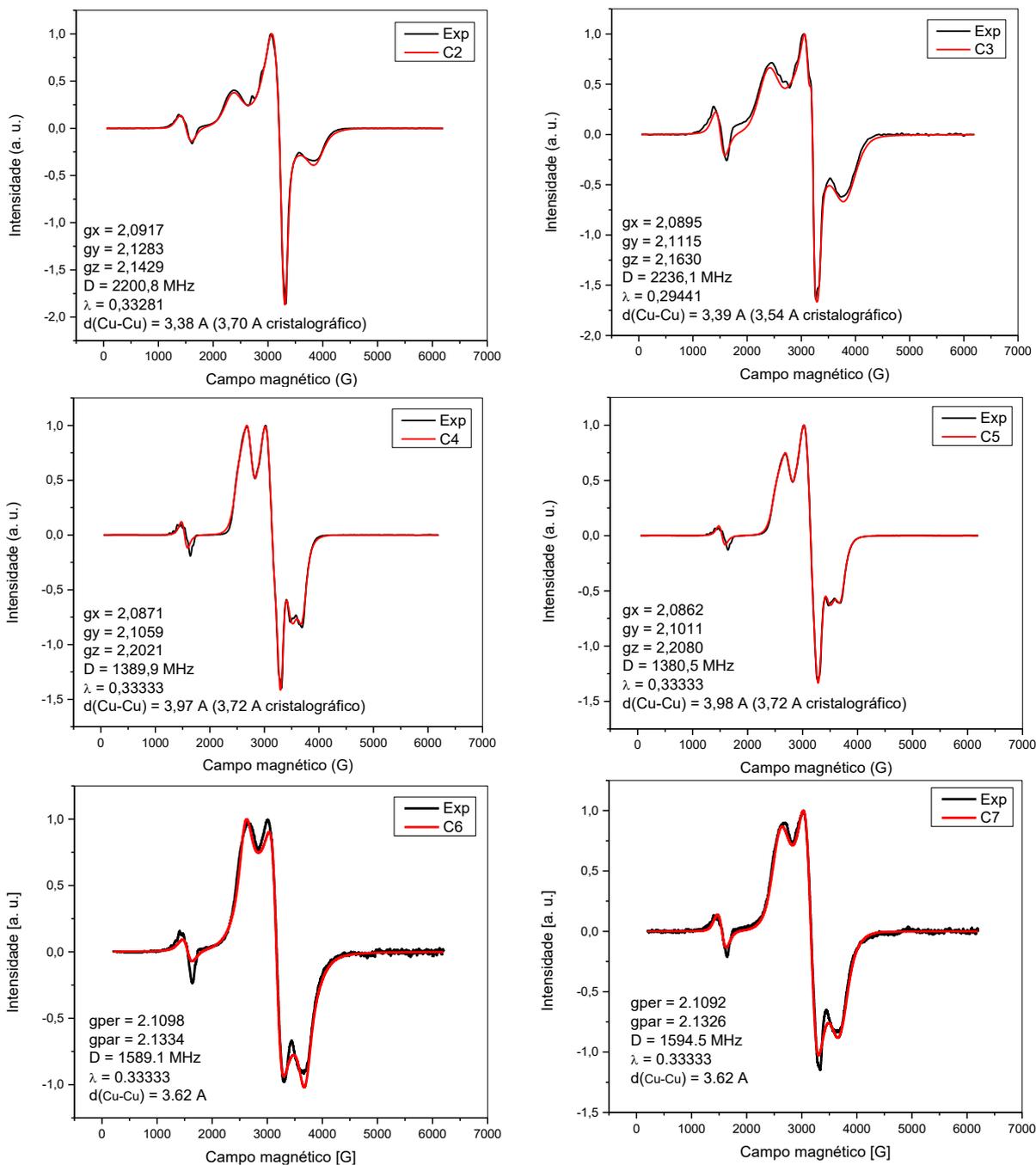
	<b>C7</b>	<b>C8</b>
Fórmula molecular	$\text{C}_{36}\text{H}_{42,50}\text{ClCu}_2\text{N}_5\text{O}_{11,25}\text{SSe}$	$\text{C}_{61}\text{H}_{59}\text{BCu}_2\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_6\text{SSe}$
Massa molar ( $\text{g mol}^{-1}$ )	998,80	1264,04
Temperatura (K)	150(2)	150(2)
Radiação; $\lambda$ ( $\text{\AA}$ )	0,71073	0,71073

	C7	C8
Sistema cristalino	Triclínico	Monoclínico
Grupo espacial	P-1	P21/n
Dimensões da cela unitária		
a (Å)	10,5206(7)	23,037(3)
b (Å)	13,5021(10)	10,1719(14)
c (Å)	15,8176(11)	23,904(3)
$\alpha$ (°)	108,0040(10)	90
$\beta$ (°)	105,8680(10)	94,804(2)
$\gamma$ (°)	99,7990(10)	90
Volume (Å <sup>3</sup> )	1974,2(2)	5581,8(13)
Z	2	4
Densidade (calc) (g cm <sup>-3</sup> )	1,680	1,504
Coefficiente de absorção linear (mm <sup>-1</sup> )	2,187	1,519
F(000)	1017	2592
Dimensões do cristal (mm <sup>3</sup> )	0,360x0,360x0,100	0,400x0,240x0,160
Região de varredura angular $\theta$ (°)	1,444 a 33,159	2,63 a 29,99
Região de varredura dos índices	-16 $\leq$ h $\leq$ 16 -20 $\leq$ k $\leq$ 20 -23 $\leq$ l $\leq$ 24	-32 $\leq$ h $\leq$ 32 -12 $\leq$ k $\leq$ 14 -33 $\leq$ l $\leq$ 33
Reflexões coletadas	43583	58653
Reflexões independentes [R(int)]	15050 [0,0461]	9891 [0,0292]
Integralidade da medida	99,9 %	99,9 %
Correção de absorção	Semi-empírico	Semi-empírico
Transmissão mín. e máx.	0,507 - 0,811	0,582 - 0,793
Dados/ restrições/ parâmetros	15050 / 0 / 523	16315 / 0 / 723
GOOF (F <sup>2</sup> )	1,032	1,049
Índice R final [I > 2 $\sigma$ (I)]	R1 = 0,0470 wR2 = 0,1093	R1 = 0,0366 wR2 = 0,0869
Índice R (todos dados)	R1 = 0,0780 wR2 = 0,1261	R1 = 0,0523 wR2 = 0,0813
Densidade eletrônica residual (e Å <sup>-3</sup> )	2,652 e -1,221	0,681 e -0,488

Tabela 34 - Dados Cristalográficos selecionados para os complexos **C10-C11**.

	<b>C10</b>	<b>C11</b>
Fórmula molecular	$C_{81}H_{88}Cl_3Fe_3N_6O_{14}S_4$	$C_{80}H_{88}ClFe_3N_6O_{16}Se_4$
Massa molar (g mol <sup>-1</sup> )	1771,71	1908,40
Temperatura (K)	150(2)	150(2)
Radiação; $\lambda$ (Å)	0,71073	0,71073
Sistema cristalino	Triclínico	Triclínico
Grupo Espacial	P -1	P -1
a (Å)	13,7090(8)	10,8366(8)
b (Å)	17,8474(11)	15,5677(10)
c (Å)	18,1057(11)	25,7837(18)
$\alpha$ (°)	91,610(2)	76,234(2)
$\beta$ (°)	104,273(2)	82,212(2)
$\gamma$ (°)	105,597(2)	79,923(2)
Volume (Å <sup>3</sup> )	4113,9(4)	4139,5(5)
Z	2	2
Densidade (calc) (g cm <sup>-3</sup> )	1,430	1,531
Coefficiente de absorção linear (mm <sup>-1</sup> )	0,787	2,377
F(000)	1842	1938
Dimensões do cristal (mm <sup>3</sup> )	0,400x0,360x0,160	0,460x0,100x0,020
Região de varredura angular $\theta$ (°)	1,191 a 30,181	1,362 a 26,500
	$-19 \leq h \leq 19$	$-13 \leq h \leq 13$
Região de varredura dos índices	$-25 \leq k \leq 25$	$-19 \leq k \leq 19$
	$-25 \leq l \leq 25$	$-32 \leq l \leq 32$
Reflexões coletadas	145247	44346
Reflexões independentes [R(int)]	24333 [0,0251]	17098 [0,0575]
Integralidade da medida	100,0 %	99,9 %
Correção de absorção	Semi-empírico	Semi-empírico
Transmissão mínima e máxima	0,7460 e 0,6901	0,7454 e 0,5695
Dados/ restrições/ parâmetros	24333 / 0 / 1007	17098 / 0 / 994
GOOF (F <sup>2</sup> )	1,034	1,029
Índice R final [ $I > 2\sigma(I)$ ]	R1 = 0,0647	R1 = 0,0529
	wR2 = 0,1714	wR2 = 0,1245
Índice R	R1 = 0,0849	R1 = 0,1073
(todos dados)	wR2 = 0,1954	wR2 = 0,1445
Densidade eletrônica residual (e Å <sup>-3</sup> )	7,764 e -1,819	2,011 e -0,772

Figura 211 - Espectro de RPEdos complexos C2 – C9 em metanol congelado 77K.



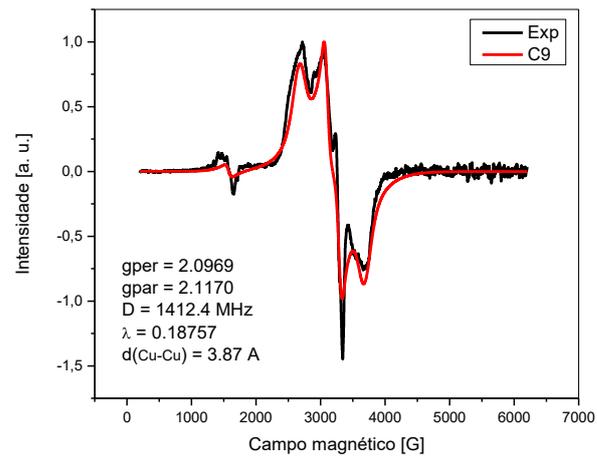
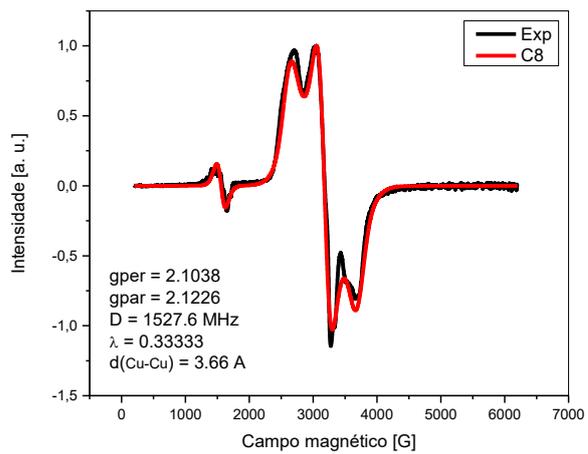


Figura 212 - Efeito da concentração de complexo na oxidação do substrato 3,5-DTBC pelos complexos C1-C9.

