



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

Thomas Silva Pereira

**Síntese e caracterização de novos complexos de níquel(II),
cobre(II) e zinco(II), contendo ligante calcogenado para
potencial interação com DNA**

Florianópolis
2023

Thomas Silva Pereira

Síntese e caracterização de novos complexos de níquel(II), cobre(II) e zinco(II), contendo ligante calcogenado para potencial interação com DNA

Trabalho de Conclusão de Curso submetido ao curso de Química Bacharelado do Centro de Ciências Físicas e Matemáticas da Universidade Federal de Santa Catarina como requisito parcial para a obtenção do título de Bacharel em Química

Orientadora: Prof^ª. Dr^ª. Rosely Aparecida Peralta
Coorientadora : MSc. Edinara Luiz

Florianópolis
2023

Pereira, Thomas Silva

Síntese e caracterização de novos complexos de níquel(II), cobre(II) e zinco(II), contendo ligante calcogenado para potencial interação com DNA / Thomas Silva Pereira ; orientadora, Rosely Aparecida Peralta, coorientadora, Edinara Luiz, 2023.

68 p.

Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) - Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências Físicas e Matemáticas, Graduação em Química - Bacharelado, Florianópolis, 2023.

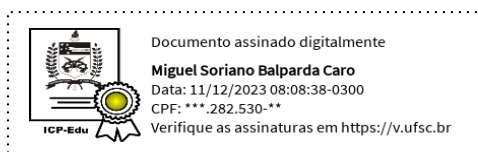
Inclui referências.

1. Química - Bacharelado. 2. Química Bioinorgânica. 3. Interação com DNA. 4. Ligante calcogenado. I. Peralta, Rosely Aparecida. II. Luiz, Edinara. III. Universidade Federal de Santa Catarina. Graduação em Química - Bacharelado. IV. Título.

Thomas Silva Pereira

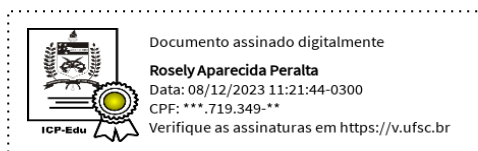
**Síntese e caracterização de novos complexos de níquel(II), cobre(II) e zinco(II),
contendo ligante calcogenado para potencial interação com DNA**

Este Trabalho de Conclusão de Curso foi julgado adequado para obtenção do título de Bacharel em Química e aprovado em sua forma final pelo Curso Química Bacharelado

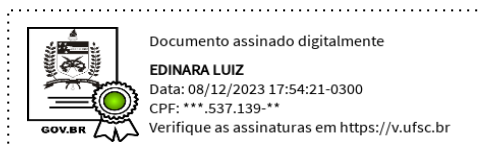


Coordenação do Curso

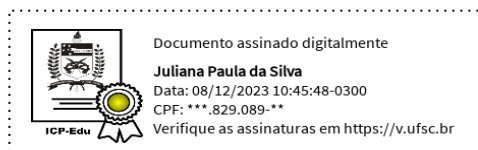
Banca examinadora



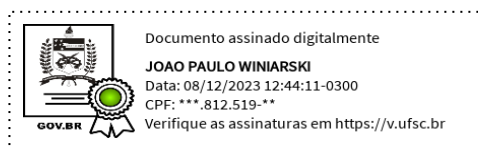
Prof^a. Dr^a. Rosely Aparecida Peralta (Orientadora)



MSc. Edinara Luiz (Coorientadora)



Prof^a. Dr^a. Juliana Paula da Silva
Universidade Federal de Santa Catarina



Dr. João Paulo Winiarski
Universidade Federal de Santa Catarina

Florianópolis, 2023

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar, gostaria de agradecer aos meus pais, Laila e Guto, pelo dom da vida, pelo amor, pela liberdade de escolha e pelo apoio constante.

À minha orientadora, Professora Rosely Peralta, agradeço não apenas pelos ensinamentos e orientação, mas também pela paciência e confiança depositada em mim ao longo destes anos.

À minha coorientadora, Edinara Luiz, quero agradecer por compartilhar seus conhecimentos, pelos momentos inesquecíveis no laboratório e pela oportunidade de dividir e bagunçar a bancada juntos.

A todos os Labinquianos, em especial a Daniele Durigon e Vinicius Glitz, agradeço pelas inúmeras contribuições e pela inspiração que encontrei em cada um.

À Helô, agradeço pela parceria essencial dentro e fora da universidade.

À May, por nunca me deixar enfrentar desafios sozinho.

À Universidade Federal de Santa Catarina e ao Departamento de Química pela oportunidade e pela estrutura.

Por fim, sou grato ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) e ao Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia de Catálise em Sistemas Moleculares e Nanoestruturados (INCT-Catálise) pelo apoio financeiro que tornou este projeto possível.

RESUMO

Células tumorais são um problema de saúde global e alvo de diversos fármacos quimioterápicos, que podem inibir sua replicação ao interagir com o DNA destas células. Desde que a atividade antitumoral da cisplatina foi comprovada, os metalofármacos se tornaram uma classe promissora de agentes quimioterápicos. O desenvolvimento de novos ligantes e complexos para essa função representa uma área promissora da bioinorgânica. Apesar de ter apresentado potencial biológico em estudos recentes, a literatura é escassa de exemplos de complexos contendo ligantes calcogenados. Como alternativa, neste estudo foram sintetizados e caracterizados três complexos binucleares de níquel(II), cobre(II) e zinco(II), a partir de um mesmo ligante contendo tioéter. Os precursores e o ligante final foram caracterizados através de técnicas de espectroscopia na região do infravermelho e de absorção na região do ultravioleta-visível, ressonância magnética nuclear de ^1H e ^{13}C e espectrometria de massas. Os três novos complexos, $[\text{Ni}_2(\text{L}^{\text{S}})_2]^{2+}$, $[\text{Cu}_2(\text{L}^{\text{S}})_2]^{2+}$ e $[\text{Zn}_2(\text{L}^{\text{S}})_2]^{2+}$ permitiram a avaliação do impacto da configuração eletrônica d^8 , d^9 e d^{10} nas propriedades físico-químicas. Os complexos foram analisados por meio de espectroscopia na região do infravermelho e ultravioleta-visível, análise elementar de C, H e N, condutividade e absorção atômica, além de voltametria cíclica e ^1H e ^{13}C NMR, quando aplicável. Os resultados obtidos, juntamente com estruturas parciais determinadas por análises de difração de raios X, indicaram sistemas binucleares de esfera fechada para todos os complexos. Os resultados obtidos indicaram um sistema parcialmente rígido, com certa planaridade e grupamentos aromáticos que podem permitir a interação com moléculas de DNA. Futuros estudos serão desenvolvidos para avaliar o potencial destes e os tipos de interação com possível com material genético.

Palavras-chave: complexos binucleares, interação com DNA, ligantes calcogenados, enxofre.

ABSTRACT

Tumor cells are a global health problem and the target of various chemotherapeutic drugs, which can inhibit their replication by interacting with their deoxyribonucleic acid (DNA). Since the antitumor activity of cisplatin was proven, metallodrugs have become a promising class of chemotherapeutic agents. The development of new ligands and complexes for this function represents a promising area of bioinorganic chemistry. Despite having shown biological potential in recent studies, the literature is scarce of examples of complexes containing chalcogenate ligands. As an alternative, this study synthesized and characterized three binuclear complexes of nickel(II), copper(II) and zinc(II), based on the same thioether-containing ligand. The precursors and the final ligand were characterized using infrared and ultraviolet-visible absorption spectroscopy techniques, ^1H and ^{13}C nuclear magnetic resonance and mass spectrometry. The three new complexes, $[\text{Ni}_2(\text{L}^{\text{S}})_2]^{2+}$, $[\text{Cu}_2(\text{L}^{\text{S}})_2]^{2+}$ and $[\text{Zn}_2(\text{L}^{\text{S}})_2]^{2+}$ allowed the impact of the d^8 , d^9 and d^{10} electronic configuration on the physicochemical properties to be evaluated. The complexes were analyzed using infrared and ultraviolet-visible spectroscopy, C, H and N elemental analysis, conductivity and atomic absorption, as well as cyclic voltammetry and ^1H and ^{13}C NMR, when applicable. The results obtained, together with partial structures determined by X-ray diffraction analysis, indicated closed sphere binuclear systems for all the complexes. The results obtained indicated a partially rigid system, with a certain planarity and aromatic groups that may allow interaction with DNA molecules. Future studies will be carried out to evaluate their potential and the types of interaction possible with genetic material.

Keywords: dinuclear complexes, interaction with DNA, chalcogenate ligands, sulphur.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	13
2	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	14
2.1	O DNA	14
2.2	INTERAÇÃO COM DNA DE COMPLEXOS METÁLICOS.....	16
2.3	OS METAIS NA QUÍMICA BIOINORGÂNICA	18
2.4	LIGANTES CONTENDO ENXOFRE	22
3	OBJETIVOS.....	25
3.1	OBJETIVO GERAL.....	25
3.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	25
4	PARTE EXPERIMENTAL	26
4.1	MATERIAIS E REAGENTES	26
4.2	PARTE EXPERIMENTAL	26
4.2.1	Síntese do precursor 2-metiltioanilina.....	26
4.2.2	Síntese do precursor 2-piridil- <i>N</i> -(2-metiltiofenil)-metilamina (SMeNH)..	27
4.2.3	Síntese do ligante 4-metil-6-(((2-(metiltio)fenil)(piridin-2-ilmetil)amino)metil)-2-formilfenol (HL ^S)	28
4.2.6	Síntese dos complexos [Ni ₂ (L ^S) ₂] ²⁺ , [Cu ₂ (L ^S) ₂] ²⁺ e [Zn ₂ (L ^S) ₂] ²⁺	29
4.5	MÉTODOS E INSTRUMENTAÇÃO.....	29
4.5.1	Ressonância Magnética Nuclear (NMR)	29
4.5.2	Espectroscopia na região do infravermelho com reflectância total atenuada (IR).....	30
4.5.3	Espectrometria de Massas (ESI-MS).....	30
4.5.4	Difratometria de raios X (XRD)	30
4.5.5	Condutividade molar	30
4.5.6	Análise quantitativa dos metais níquel, cobre e zinco	31
4.5.7	Análise elementar de C, H e N	31
4.5.7	Espectroscopia Eletrônica (UV-Vis).....	31
4.5.8	Eletroquímica	32

4.5.9	Tratamento de Resíduos e Segurança no Laboratório	32
5	RESULTADOS E DISCUSSÃO	33
5.1	CARACTERIZAÇÃO DO LIGANTE 4-METIL-6-(((2-(METILTIO)FENIL)(PIRIDIN-2-ILMETIL)AMINO)METIL)-2-FORMILFENOL (HL ^S)...	33
5.1.1	Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio – ¹ H NMR	34
5.1.2	Ressonância Magnética Nuclear de Carbono – ¹³ C NMR	38
5.1.3	Espectrometria de Massas (ESI-MS)	40
5.2	CARACTERIZAÇÃO DOS COMPLEXOS	41
5.2.1	Espectroscopia na região do Infravermelho com reflectância total atenuada (IR)	43
5.2.2	Análise elementar de C, H e N	45
5.2.3	Condutividade molar	46
5.2.4	Análise quantitativa dos metais níquel, cobre e zinco	46
5.2.5	Espectroscopia Eletrônica (UV-Vis)	47
5.2.6	Eletroquímica	52
5.2.7	Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio – ¹ H NMR	55
5.2.8	Ressonância Magnética Nuclear de Carbono – ¹³ C NMR	57
5.2.9	Propostas de estrutura para os complexos	58
5	PERSPECTIVAS	59
6	CONSIDERAÇÕES FINAIS	60
6	REFERÊNCIAS	62

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - a) Estrutura de um DNA de cadeia única e b) Representação da dupla hélice.	15
Figura 2 - Modos de interação de complexos metálicos com o DNA, interação covalente, Intercalação e interação eletrostática.	17
Figura 3 - Representação esquemática do sítio ativo da urease com níquel (verde), oxigênio (vermelho), nitrogênio (azul) e enxofre (amarelo).	19
Figura 4 – Complexos com atividade antitumoral Ni(LA) e Ni ₂ (LA).	20
Figura 5 - Estrutura do complexo reportado por Sigman (1979).	21
Figura 6 - Modelo genérico de dedos de zinco, com íon zinco (cinza) e resíduos de histidina (azul) e cisteína (amarelo).	22
Figura 7 - Estrutura dos resíduos de aminoácido cisteína e metionina.	22
Figura 8 – Estruturas dos complexos citados previamente: a) Complexo Zn(HL ^{COO}) reportado por Sardroud et al. (2019) ⁵¹ b) Complexo {ZnL ¹ (DMSO) ₂ } ₂ reportado por Saswati et al. (2020) ⁵²	24
Figura 9 - Espectro vibracional na região do infravermelho, em cm ⁻¹ , do ligante HL ^S em modo ATR.	34
Figura 10 - Espectro de ¹ H NMR, 200 MHz, em CDCl ₃ , para o precursor 2-metiltioanilina.	35
Figura 11 - Espectro de ¹ H NMR, 200 MHz, em CDCl ₃ , para o precursor SMeNH.	36
Figura 12 - Espectro de ¹ H NMR, 200 MHz, em CDCl ₃ para o ligante HL ^S ..	38
Figura 13 - Espectro de ¹³ C NMR (acima) DEPT-135 (abaixo), 50 MHz, em CDCl ₃ , do ligante HL ^S	40
Figura 14 - Espectro de massas (ESI-MS) do ligante HL ^S + H ⁺ em CH ₃ CN (preto); e a simulação da distribuição isotópica do pico base <i>m/z</i> 379,15 (vermelho) com a estrutura catiônica do ligante.	41
Figura 15 - Espectro vibracional na região do infravermelho, em cm ⁻¹ , do ligante HL ^S e dos complexos de [Ni ₂ (L ^S) ₂] ²⁺ , [Cu ₂ (L ^S) ₂] ²⁺ e [Zn ₂ (L ^S) ₂] ²⁺ , em modo ATR.	44
Figura 16 - Espectro de absorção na região de UV-Vis do complexo [Ni ₂ (L ^S) ₂] ²⁺ em DCM, CH ₃ CN, CH ₃ CN/TRIS(1:1, v/v) Condições: [C] = 2,65 × 10 ⁻⁵ mol L ⁻¹ até 1,96 × 10 ⁻⁵ mol L ⁻¹ para DCM, [C] = 2,88 × 10 ⁻⁵ mol L ⁻¹ até 1,75 × 10 ⁻⁵ mol L ⁻¹ para CH ₃ CN e [C] = 2,34 × 10 ⁻⁵ mol L ⁻¹ até 1,98 × 10 ⁻⁵ mol L ⁻¹	

para CH ₃ CN/TRIS (1:1, v/v) ¹ entre 200-600 nm. [C] = 9,7 × 10 ⁻³ mol L ⁻¹ até 5,8 × 10 ⁻³ mol L ⁻¹ entre 500-1100 nm. Espectro de absorção do ligante HL ^S em DCM. Condições [HL ^S] = 6 × 10 ⁻⁵ mol L ⁻¹ até 4 × 10 ⁻⁵ mol L ⁻¹	49
Figura 17 - Espectro de absorção na região de UV-Vis do complexo Cu₂(L^S)₂ em DCM, CH ₃ CN, CH ₃ CN/TRIS(1:1, v/v) Condições: [C] = aproximadamente 10 ⁻⁵ mol L ⁻¹ entre 200-600 nm. [C] = aproximadamente 10 ⁻⁴ mol L ⁻¹ entre 500-1100 nm, por absorvância (eixo y esquerdo). Espectro de absorção do ligante HL ^S em DCM. Condições [HL ^S] = 6 × 10 ⁻⁵ mol L ⁻¹ até 4 × 10 ⁻⁵ mol L ⁻¹ . (eixo y direito) por coeficiente de absorção.....	50
Figura 18 - Espectro de absorção na região de UV-Vis do complexo [Zn₂(L^S)₂]²⁺ em DCM, CH ₃ CN, CH ₃ CN/TRIS(1:1, v/v) Condições: [C] = 4,75 × 10 ⁻⁵ mol L ⁻¹ até 3,22 × 10 ⁻⁵ mol L ⁻¹ para DCM, [C] 3,84 × 10 ⁻⁵ mol L ⁻¹ até 2,72 × 10 ⁻⁵ mol L ⁻¹ para CH ₃ CN e [C] = 2,8 × 10 ⁻⁵ mol L ⁻¹ até 1,94 × 10 ⁻⁵ mol L ⁻¹ para CH ₃ CN/TRIS (1:1, v/v). Espectro de absorção do ligante HL ^S em DCM. Condições [HL ^S] = 6 × 10 ⁻⁵ mol L ⁻¹ até 4 × 10 ⁻⁵ mol L ⁻¹ . (eixo y direito) por coeficiente de absorção.....	51
Figura 19 - Voltamograma cíclico do [Ni₂(L^S)₂]²⁺ , 1 × 10 ⁻³ mol L ⁻¹ em CH ₃ CN. Eletrodo de trabalho: carbono vítreo. Eletrodo de referência: Ag/Ag ⁺ . Eletrodo auxiliar: fio de platina. Eletrodo suporte: TBAPF ₆ 0,1 mol L ⁻¹ . Padrão externo de Fc/Fc ⁺	53
Figura 20 - Voltamograma cíclico do [Cu₂(L^S)₂]²⁺ , 1 × 10 ⁻³ mol L ⁻¹ em CH ₃ CN. Eletrodo de trabalho: carbono vítreo. Eletrodo de referência: Ag/Ag ⁺ . Eletrodo auxiliar: fio de platina. Eletrodo suporte: TBAPF ₆ 0,1 mol L ⁻¹ . Padrão externo de Fc/Fc ⁺	54
Figura 21 – Estrutura do composto [Zn₂(L^S)₂]²⁺ com as atribuições de hidrogênio.....	56
Figura 22 - Espectro de ¹ H NMR, 200 MHz, em CDCl ₃ , para o ligante HL^S (acima) e para o composto [Zn₂(L^S)₂]²⁺ (abaixo)	56
Figura 23 - Espectro de ¹³ C NMR, 50 MHz , para o ligante HL^S (acima) e para o composto [Zn₂(L^S)₂]²⁺ (abaixo), em CDCl ₃ e CD ₃ CN, respectivamente.	57
Figura 24 - Estrutura proposta dos complexos sintetizados neste trabalho..	59

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Atribuições dos principais sinais de ^1H NMR (200 MHz) do precursor 2-metiltioanilina com seus respectivos deslocamentos químicos (δ , em ppm), integrais e constantes de acoplamento, em CDCl_3	35
Tabela 2 - Atribuições dos principais sinais de ^1H NMR (200 MHz) do precursor SMeNH com seus respectivos deslocamentos químicos (δ , em ppm), integrais e constantes de acoplamento, em CDCl_3	36
Tabela 3 - Atribuições dos principais sinais de ^1H NMR (200 MHz) do ligante HL^{S} com seus respectivos deslocamentos químicos (δ , em ppm), integrais e constantes de acoplamento, em CDCl_3	37
Tabela 4 - Atribuições dos principais sinais de ^{13}C NMR, 50 MHz, do ligante HL^{S} em CDCl_3 e seus respectivos deslocamentos químicos em ppm.....	39
Tabela 5 - Principais bandas (cm^{-1}) na região de Infravermelho para os compostos $[\text{Ni}_2(\text{L}^{\text{S}})_2]^{2+}$, $[\text{Cu}_2(\text{L}^{\text{S}})_2]^{2+}$ e $[\text{Zn}_2(\text{L}^{\text{S}})_2]^{2+}$	44
Tabela 6 - Comparação entre os resultados teóricos e experimentais da análise elementar de C, H e N para os complexos sintetizados.	46
Tabela 7 - Valores de condutividade molar obtidos para os complexos ($\Omega^{-1} \text{ cm}^2 \text{ mol}^{-1}$).	46
Tabela 8 - Concentrações de metais determinadas para os compostos $[\text{Ni}_2(\text{L}^{\text{S}})_2]^{2+}$, $[\text{Cu}_2(\text{L}^{\text{S}})_2]^{2+}$ e $[\text{Zn}_2(\text{L}^{\text{S}})_2]^{2+}$ comparadas com os valores teóricos.	47
Tabela 9 - Valores de comprimento de onda (λ) e os respectivos valores de coeficiente de absorção (ϵ) em $\text{L mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ para os complexos $[\text{Ni}_2(\text{L}^{\text{S}})_2]^{2+}$, $[\text{Cu}_2(\text{L}^{\text{S}})_2]^{2+}$ e $[\text{Zn}_2(\text{L}^{\text{S}})_2]^{2+}$ em DCM, CH_3CN e $\text{CH}_3\text{CN/TRIS}$	52

1 INTRODUÇÃO

O câncer representa uma ameaça significativa à saúde humana e é a segunda principal causa de morte em todo o mundo.¹ Esta doença é proveniente da replicação desordenada de células mutagênicas que passam a se aglomerar e invadir outros tecidos do corpo. Os principais tratamentos envolvem cirurgias, radioterapia, quimioterapia e medicamentos específicos para cada caso. Apesar dos grandes avanços no campo terapêutico, essas intervenções possuem custo elevado, apresentam alto risco e afetam as células saudáveis.² Assim, o desenvolvimento de novos agentes terapêuticos que visam aumento da seletividade, e que possuam mecanismos de ação mais eficientes, são cruciais para evolução do tratamento dessa doença.

Uma alternativa é buscar a desativação do material genético, prevenindo a replicação celular e até levando à morte das células tumorais. Moléculas que interagem com o DNA podem desempenhar esse papel fundamental, interferindo nos processos celulares, e vêm servindo de inspiração para o desenvolvimento de fármacos antitumorais. O interesse de utilizar complexos inorgânicos bioinspirados para essa finalidade, se deve às suas propriedades estruturais e eletrônicas, que podem permitir maior interação entre o centro metálico e o ácido nucleico.³ Assim, ao longo dos anos, químicos bioinorgânicos têm conduzido estudos com diversas estratégias para aumentar a atividade desses complexos metálicos, avaliando o efeito de diferentes ligantes e metais na atividade antitumoral.^{4,5}

Em sua maioria, os ligantes são do tipo *N,O* doadores, simulando os resíduos de aminoácidos comumente encontrados como histidina ou tirosina. Considerando a importância desses compostos, é notável a falta de estudos com compostos que contenham ligantes também contendo enxofre, uma vez que este também se encontra presente no sistema biológico, na forma de aminoácidos sulfurados, presentes no sítio ativo de enzimas. Assim, a proposta central deste estudo é sintetizar um novo ligante calcogenado e seus respectivos complexos metálicos, com centros de níquel(II), cobre(II) e zinco(II) com a finalidade de avaliar sua interação com DNA.

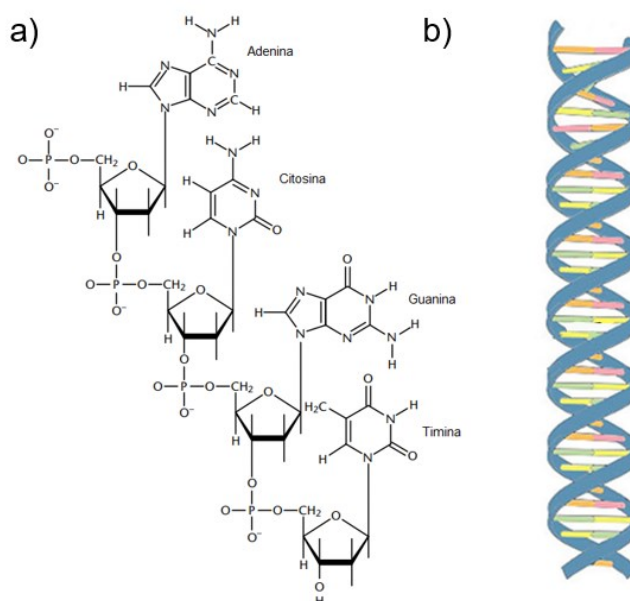
2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Os metais participam de diversas funções biológicas. O ferro, por exemplo, participa do transporte e armazenamento de oxigênio, realizado pela hemoglobina e mioglobina; o magnésio, presente na clorofila, está envolvido na fotossíntese, e o cobalto, presente na vitamina B12, a qual desempenha um papel essencial na produção de glóbulos vermelhos.⁶ Além disso, entre as atividades enzimáticas que se tem conhecimento, pelo menos um terço delas requerem a presença de íons metálicos como cofatores, as chamadas de metaloenzimas.⁷ Estas são biocatalisadores altamente seletivos, vitais para o funcionamento de todos os organismos vivos.⁸ Devido sua importância, uma das principais vertentes da química bioinorgânica é compreender a função dos metais nestes processos naturais e utilizar deste conhecimento para desenvolver sistemas inorgânicos sintéticos com atividades farmacológicas.⁹ No caso de compostos bioinspirados para desativação do material genético, é necessário primeiramente entender a estrutura do biopolímero, DNA, e como compostos metálicos podem interagir com o mesmo.

2.1 O DNA

O ácido desoxirribonucleico (do inglês, *Deoxyribonucleic Acid*, DNA) é responsável por carregar toda a informação genética necessária para o funcionamento, reprodução e crescimento de todos os organismos vivos. Este biopolímero é composto por duas fitas formadas por ligações fosfodiésteres e grupos desoxirribose (açúcar), formando um "esqueleto açúcar-fosfato" (Figura 1a) e ligadas entre si por bases nitrogenadas complementares.¹⁰ Existem três distintas conformações do DNA: a forma A, com 11 pares de bases por volta da hélice, a forma B, com 10, e a forma Z, com 12. Essas diferenças estruturais resultam em sulcos de diferentes larguras e profundidades.¹¹ A habilidade única de diésteres de fosfato em formar duas ligações enquanto permanece aniônico o torna um candidato ideal para a formação da fita, pois auxilia na estabilização da estrutura "retorcida" da molécula. As cargas negativas nos grupos fosfato se repelem, o que ajuda a evitar o desenrolamento da molécula. Essa estrutura em dupla hélice (Figura 1b) é essencial para a estabilidade e a capacidade do DNA de armazenar e transmitir informações genéticas.¹²

Figura 1 - a) Estrutura de um DNA de cadeia única e b) Representação da dupla hélice.



Fonte: adaptado de Sinden (1998).¹³

A descoberta da estrutura do DNA é atribuída principalmente a o grupo de cientistas Watson, Crick e Wilkins. No entanto, a contribuição de Rosalind Franklin foi fundamental para esse feito, publicando cinco artigos com dados cristalográficos cruciais para a compreensão da estrutura do DNA.¹⁴ Franklin foi a primeira a identificar as formas A e B do DNA. Suas pesquisas também sugeriam a composição de grupos fosfatos nas extremidades.^{15,16}

O DNA se destaca por sua estabilidade, mas também por sua sensibilidade a interferências, uma vez que alterações em sua estrutura podem desencadear a quebra da dupla hélice, o que impede a replicação que controla a divisão celular. Isso afeta o mecanismo de armazenamento e de transmissão de informações genéticas, resultando na morte celular.¹⁷ Pequenas moléculas podem interagir com o DNA e manipular a função das células para produzir um resultado desejado, permitindo assim o diagnóstico ou tratamento de doenças.⁵ Há um interesse no desenvolvimento de compostos de coordenação com potencial farmacêutico, resultando em um planejamento de ligantes que possibilitam diferentes coordenações, geometrias, números de coordenação, potenciais de oxidação-redução, características cinéticas e termodinâmicas específicas.^{5,18} Além dos ligantes, as propriedades únicas dos metais de do bloco *d* facilitam interações específicas com o DNA, e a complexidade da

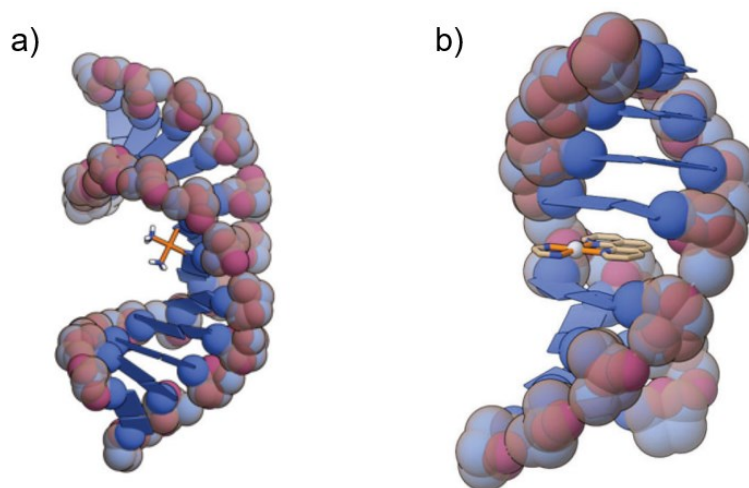
molécula permite que essa interação seja realizada por diversos modos, seja por meio de ligações reversíveis ou irreversíveis.¹⁹

2.2 INTERAÇÃO COM DNA DE COMPLEXOS METÁLICOS

O exemplo mais notável de interação entre complexos metálicos e o DNA, é a cisplatina, um composto de coordenação e um quimioterápico amplamente utilizado no tratamento de vários tipos de câncer, como de testículo, de ovário e de bexiga.²⁰ Sua ação ocorre através da formação de ligações da platina com bases nitrogenadas do DNA, conforme ilustrado na Figura 2a, o que interfere na capacidade das células de se dividir e replicar, levando à apoptose nas células tumorais.²¹ No entanto, a cisplatina também pode afetar células saudáveis, causando efeitos colaterais devido à sua alta toxicidade. Para contornar esse problema, a carboplatina foi desenvolvida como um fármaco alternativo, possui uma estrutura semelhante à cisplatina, mas com menor toxicidade causando menos efeitos colaterais. Isso se deve à sua reatividade mais lenta devido à troca de grupos de cloreto por um grupo bidentado dicarboxilato, tornando-a mais estável e reduzindo danos às células saudáveis.²⁰ Isso mostra que a modulação dos ligantes orgânicos em torno do centro metálico é uma estratégia para obtenção de novos agentes terapêuticos mais seletivos, sendo este um campo em constante evolução e tem sido impulsionado pelos avanços da química de coordenação.²²

Uma outra alternativa para reduzir os efeitos colaterais de medicamentos é usar interações por reversíveis como intercalação, interações eletrostáticas ou interações nos sulcos. Essas interações são mais específicas e podem ser direcionadas a alvos específicos nas células tumorais.²³ O modo mais estudado de interação desse tipo ocorre entre compostos aromáticos policíclicos planares carregados positivamente e dois pares de bases nitrogenadas do DNA, com *π -stacking*. Esta interação é chamada de intercalação e possui a capacidade de formar interações mais fortes com o DNA em comparação com as interações que mantêm as bases unidas na dupla hélice (Figura 2b). Resultado da sobreposição significativa dos sistemas π do composto com as bases do DNA promovendo o efeito de desenrolar e alongar a dupla hélice do DNA. Acompanhado de forças de van der Waals, interações hidrofóbicas e interações eletrostáticas que contribuem para a estabilização desse processo.²⁴

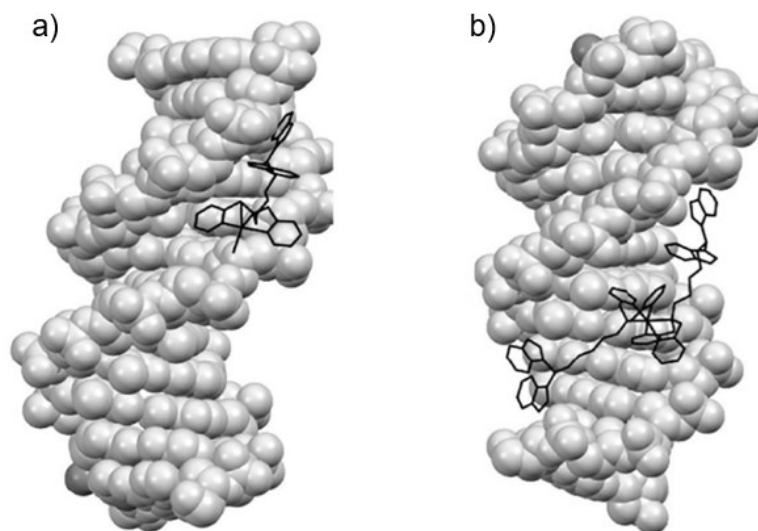
Figura 2 - Modos de interação de complexos metálicos com o DNA, ligação química (a) e intercalação (b).



Fonte: adaptado de Pages *et al.* (2015).⁵

Outra estratégia de interação reversível ocorre por meio de interações eletrostáticas. Como já dito, o esqueleto de açúcar-fosfato do DNA é carregado negativamente devido à presença dos grupos fosfato. Ou seja, cátions têm a capacidade de se ligar ao DNA, o que pode levar a deformações na sua estrutura e até mesmo causar a ruptura da molécula. Esse fenômeno explica o uso de complexos metálicos para essa interação, a qual é resultante da atração eletrostática entre os grupos fosfato do DNA e os cátions metálicos.^{25,26} Os agentes quimioterápicos podem se inserir nas cavidades dos sulcos, tanto com o sulco maior quanto o sulco menor, podem causar alterações na estrutura do DNA.²³ Como no trabalho de Tessaro *et al.* (2022) que estudou dois complexos de zinco, de dois ligantes de diferentes tamanhos, um de maior interação no sulco menor (complexo Figura 31). e o maior ligante com interação primariamente no sulco maior (complexo 2). Essas interações foram avaliadas através de estudos por ancoragem molecular como mostrado na Figura 3.²⁷

Figura 3 – Resultados das análises de modos de interação através de ancoragem molecular dos complexos : a) 1 e b) 2 citados previamente.



Fonte: Adaptado de Tessaro *et al.* (2022).²⁷

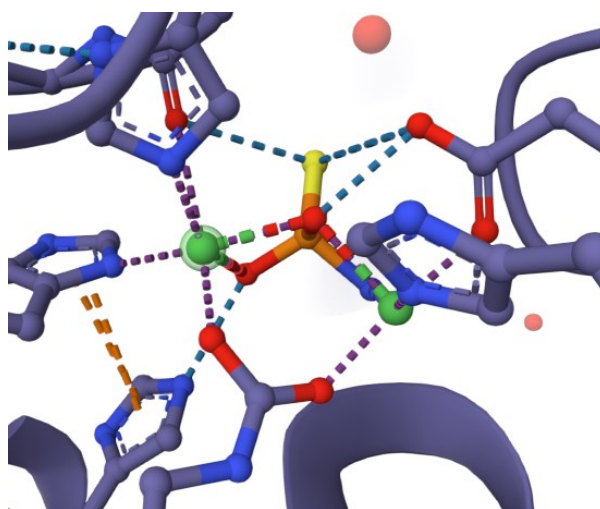
Para examinar as diversas formas de interação de complexos metálicos, Ahmad *et al.* (2014) realizaram estudos com complexos isoestruturais, porém contendo centros metálicos diferentes. Foram observadas interações intercalativas com o DNA, além de interações no sulco maior e no sulco menor. O que fica claro no estudo é que as preferências por cada tipo de interação variaram dependendo do centro metálico presente. A seleção do centro metálico exerce um impacto significativo na elaboração de medicamentos à base de metal, pois influencia diretamente a estrutura, estabilidade e propriedades biológicas desses compostos, incluindo sua afinidade pelo DNA e biocompatibilidade.²⁸

2.3 OS METAIS NA QUÍMICA BIOINORGÂNICA

A bioinorgânica é uma ciência que estuda as interações entre os metais e sistemas biológicos. O estudo da interação metal-biomolécula contribui para o desenvolvimento de medicamentos mais eficazes e seguros. Metais como níquel(II), cobre(II) e zinco(II) são opções promissoras para o desenvolvimento de compostos terapêuticos, uma vez que são componentes presentes em sistemas biológicos. Esses metais estão presentes em metaloenzimas e cofatores enzimáticos, desempenhando funções estruturais e catalíticas.²⁹

Por exemplo, níquel está presente no sítio ativo da metaloenzima urease, na forma de um centro binuclear conforme Figura 4. Representação esquemática do sítio ativo da urease, estão presentes aminoácidos como ligantes do tipo *N,O,S* doadores. O íon níquel(II), presente na urease, é o responsável por desencadear a reação de conversão da ureia em dióxido de carbono e amônia nas bactérias.^{30,31}

Figura 4 - Representação esquemática do sítio ativo da urease com níquel (verde), oxigênio (vermelho), nitrogênio (azul) e enxofre (amarelo).



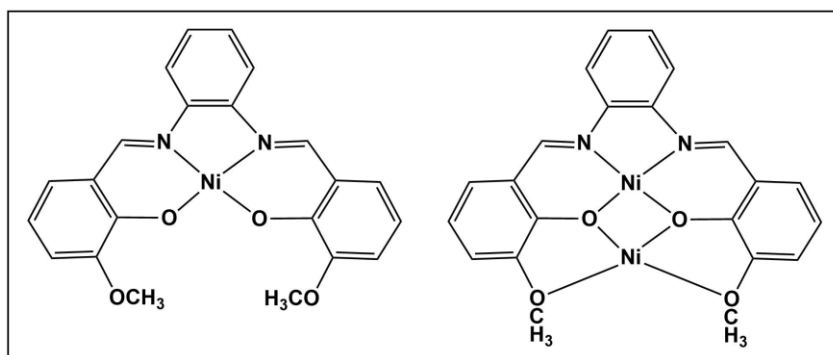
Fonte: Protein Data Bank - <https://www.rcsb.org/structure/5OL4>. 2017.³²

O íon metálico níquel(II) possui configuração eletrônica $[\text{Ar}] 3d^8$ e pode ter seus orbitais arranjados em diferentes geometrias de coordenação, dependendo do ligante. Por exemplo, o complexo $[\text{NiCl}_4]^{2-}$ possui geometria tetraédrica, enquanto que o ânion complexo $[\text{Ni}(\text{CN})_4]^{2-}$ apresenta geometria quadrado planar. A geometria mais comum em complexos de níquel(II) é a octaédrica, como em $[\text{Ni}(\text{en})_3]^{2+}$, seguida pela quadrado planar, como em $[\text{Ni}(\text{CN})_4]^{2-}$.³³ Essas diferentes possibilidades podem ser justificadas pela Teoria do Campo Cristalino, onde a geometria mais estável irá depender da energia de estabilização, a qual varia de acordo com o tipo de ligante, a partir do parâmetro de desdobramento do campo cristalino, Δ_o , e da energia necessária para o emparelhamento de elétrons, P .³⁴ Além disso, o Ni(II) apresenta propriedades intermediárias entre ácidos duros e moles, formando complexos de diferentes esferas de coordenação.

Mesmo não sendo considerado um metal essencial, recentemente, muitos complexos com níquel(II) são investigados pela atividade antitumoral e interação com

DNA.³⁵ Sua atividade antitumoral foi avaliada por Bahron *et al.* (2018), em estudos com células em linhagem de câncer colorretal humano. Foi observado que o ligante derivado de base de Schiff (denominado como LA) demonstrou interação com o DNA, e que essa interação foi ampliada com a inserção de um centro metálico de níquel resultando no complexo mononuclear Ni(LA). A atividade foi ainda maior quando o complexo Ni₂(LA), de dois centros metálicos, foi testado (Figura 5). Indicando que a presença de um centro binuclear pode influenciar significativamente na potência antitumoral de complexos metálicos.³⁶

Figura 5 – Complexos com atividade antitumoral Ni(LA) e Ni₂(LA).

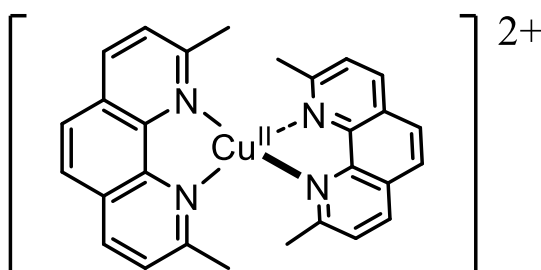


Fonte: Elaborado pelo autor

Diferentemente do níquel(II), o íon cobre(II) é considerado metal essencial para o ser humano. Com uma configuração eletrônica de [Ar] 3d⁹, o cobre(II), pode sofrer o efeito Jahn-Teller, o qual afeta o desdobramento de seus orbitais *d*. Esse efeito ocorre quando elétrons em orbitais degenerados não são ocupados igualmente. Isso é evidenciado para os complexos octaédricos de cobre(II), onde três elétrons ocupam os dois orbitais *e_g*. Esse desequilíbrio de elétrons em orbitais degenerados provoca uma distorção na molécula, como o alongamento das ligações. Estas distorções resultam em características singulares de transferência de elétrons, por exemplo.³³ Isso o torna um cofator metálico crucial na química de proteínas redox, desempenhando um papel fundamental em diversos processos biológicos. O cobre está presente em várias metaloenzimas, como a citocromo *C* oxidase, envolvida na respiração celular e a superóxido dismutase, que protege contra danos oxidativos.^{37,38} Além disso, células tumorais absorvem mais cobre do que células saudáveis, destacando sua maior afinidade. Isso o torna uma escolha estratégica para aumentar a seletividade.³⁹ Complexos de cobre têm sua atividade e interação com DNA

comprovada há mais de 4 décadas como reportado por Sigman *et al.* (1979), que demonstraram a atividade de clivagem da cadeia de polinucleotídeos do DNA relacionando os resultados da inibição de uma enzima dependente de DNA com o aumento de concentração de um complexo de cobre (Figura 6).⁴⁰ Estudos com compostos de coordenação com esse metal têm mostrado eficácia contra células tumorais mais resistentes e apresentam menos efeitos colaterais que os medicamentos quimioterápicos tradicionais.⁴¹

Figura 6 - Estrutura do complexo reportado por Sigman (1979).



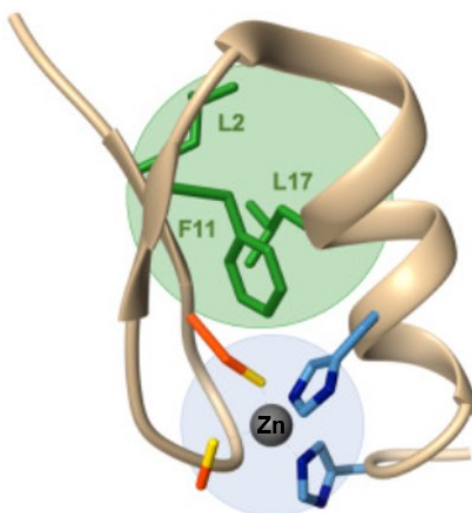
Fonte: Elaborado pelo autor

O zinco, devido à sua camada de valência completa no estado de oxidação $2+$, não exibe transições eletrônicas do tipo $d-d$, e seus complexos não estão sujeitos a efeitos de estabilização de campo ligante. Essa característica pode ser preferência na sua utilização, caso o intuito for impedir reações redox. A ausência de transições $d-d$ também faz com que o zinco seja um metal espectrofotometricamente silencioso. Além disso, o zinco pode se coordenar a diferentes ligantes em diferentes geometrias, devido à ausência da energia de estabilização de campo ligante, não havendo preferência entre as geometrias tetraédricas e octaédricas por esta razão.³⁴ Essas propriedades únicas justificam a ampla presença desse metal em sistemas biológicos.⁴² O íon zinco(II) desempenha várias funções em sistemas biológicos, incluindo papéis estruturais, catalíticos e regulatórios em reações enzimáticas.⁴³ No contexto biológico, o zinco sendo o segundo metal do bloco d mais abundante no corpo humano, desempenha um papel importante.

Até a década de 1980, os sítios ativos de enzimas que contêm zinco eram predominantemente associados a ligantes de nitrogênio e oxigênio. No entanto, com a descoberta dos dedos de zinco, em geral esses compostos são constituídos por resíduos de cisteína e histidina, conforme exemplo apresentado na Figura 7. Logo, a afinidade do zinco por enxofre passou a ser reconhecida pela comunidade científica o

que destaca o interesse no uso do enxofre como ligante.⁴⁴ Assim, a introdução de átomos de enxofre em ligantes orgânicos pode ser uma estratégia para modular as propriedades biológicas de compostos de coordenação.⁴⁵

Figura 7 - Modelo genérico de dedos de zinco, com íon zinco (cinza) e resíduos de histidina (azul) e cisteína (amarelo).

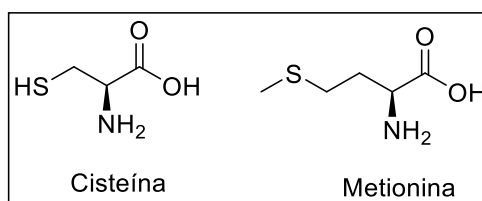


Fonte: Adaptado de Padjasek (2020).⁴⁶

2.4 LIGANTES CONTENDO ENXOFRE

O enxofre desempenha uma função biológica vital, participando da estrutura de proteínas. O enxofre está presente em dois aminoácidos essenciais, cisteína e metionina, que desempenham papéis fundamentais na estrutura e função das proteínas (Figura 8). A capacidade de formar ligações covalentes entre dois átomos de enxofre, conhecidas como pontes dissulfeto, aumentam a estabilidade das proteínas e permite a formação de estruturas tridimensionais complexas.⁴⁷

Figura 8 - Estrutura dos resíduos de aminoácido cisteína e metionina.



Fonte: Elaborado pelo autor

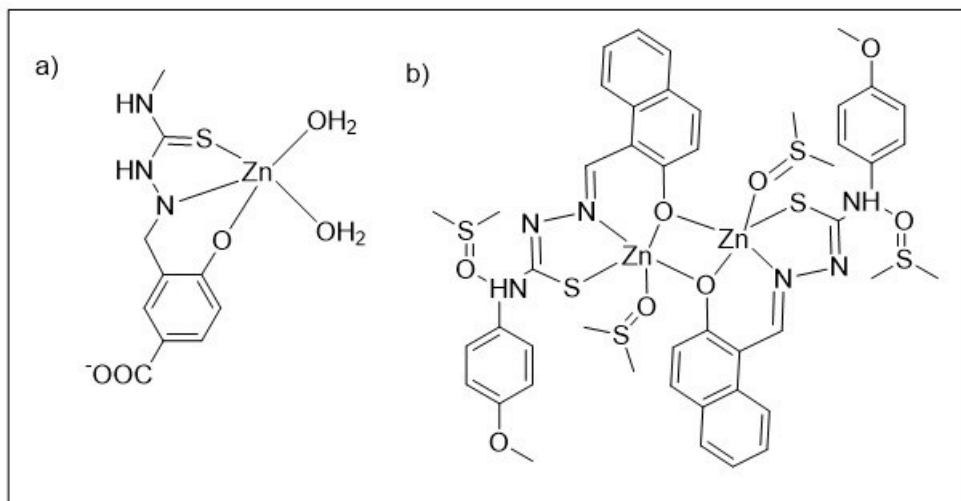
Além disso, ele está presente em cofatores orgânicos e inorgânicos, e atua junto de centros metálicos em enzimas. A tiamina e a biotina são coenzimas essenciais em várias reações metabólicas que contêm enxofre em sua estrutura e em cofatores inorgânicos, como o cluster ferro-enxofre (Fe-S), que está presente em proteínas encontradas em todos os seres vivos.⁴⁸ Na enzima superóxido dismutase, um átomo de níquel se coordena a uma cisteína, conferindo atividade catalítica à enzima e da mesma forma, a 3-mercaptopiruvato sulfurtransferase possui um átomo de ferro coordenado a um resíduo de cisteína em seu sítio ativo.⁴⁹ Essas interações entre enxofre e metais do bloco *d* nas enzimas são fundamentais para a catálise de reações bioquímicas específicas e desempenhar funções essenciais no metabolismo e na regulação celular.⁵⁰

No estudo de Basheer *et al.* (2022), foi investigada a interação de complexos metálicos com o DNA, comparando os centros de níquel e ferro em um sistema que envolvia ligantes *N,S* doadores. Os resultados revelaram que o níquel demonstrou uma afinidade superior em relação ao ferro na interação com o DNA. Os complexos demonstraram, interação do tipo intercalativa e com os sulcos do DNA, que foram corroboradas com estudos teóricos. Como o átomo de enxofre possui maior polarizabilidade ele é considerado um ligante macio. Esta propriedade proporciona diferentes propriedades físico-químicas e catalíticas quando comparados com ligantes *N,O* doadores em compostos de coordenação, fator que pode justificar os melhores resultados obtidos com níquel(II).⁵¹

Durigon *et al* (2020) reportou a influência da inserção de calcogênios em ligantes para síntese de complexos de cobre em reações de hidrólise de diésteres de fosfato, simulando a cadeia polifosfato do DNA. Os resultados mostraram, que a substituição de ligantes exclusivamente oxigenados e nitrogenados por análogos contendo enxofre permitiu atividade catalítica superior, em condições mais brandas, diminuindo a temperatura e o pH ótimos das reações.⁵²

Outros trabalhos que se destacam na investigação de ligantes calcogenados com diferentes centros metálicos, como o estudo de Sardroud *et al* (2019), no qual a atividade citotóxica de um ligante foi aprimorada pela coordenação das porções *N,O* e *S* a um átomo de zinco(II) (Figura 9a).⁵³ O complexo planejado por Saswati *et al.* (2020), Figura 9b, mostrou uma atividade citotóxica maior que a cisplatina, demonstrando interações de intercalação com DNA.⁵⁴

Figura 9 – Estruturas dos complexos citados previamente: a) Complexo $\text{Zn}(\text{HL}^{\text{COO}})$ reportado por Sardroud et al. (2019)⁵³ b) Complexo $\{\text{ZnL}^1(\text{DMSO})_2\}_2$ reportado por Saswati et al. (2020)⁵⁴.



Fonte: Elaborado pelo autor

O estudo relatado por Pellei *et al.* (2021), reuniu e comparou as atividades citotóxicas de diversos complexos de zinco e concluiu que as espécies que demonstraram concentração inibitória média (do inglês, *Half maximal inhibitory concentration*, IC_{50}) na faixa nanomolar continham pelo menos um átomo de enxofre na esfera de coordenação. Quanto menor a IC_{50} , mais potente o efeito do composto em reduzir o crescimento celular em 50%. Isso sugere que a presença do átomo de enxofre na estrutura dos complexos de zinco está relacionada à maior atividade citotóxica desses complexos.⁴²

Com base nas informações apresentadas, a proposta deste trabalho de conclusão de curso consiste em sintetizar e caracterizar três compostos de coordenação, cada um contendo um centro metálico diferente, de níquel(II), cobre(II) e zinco(II), em conjunto com um ligante contendo enxofre. O objetivo central é contribuir para os estudos de complexos metálicos com possível interação com o DNA, explorando a influência dos diferentes centros metálicos e a presença do átomo mais macio na esfera de coordenação.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Sintetizar e caracterizar três complexos de níquel(II), cobre(II) e zinco(II), utilizando um ligante contendo enxofre, a fim de avaliar as diferenças nas propriedades químicas e físicas entre esses complexos.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Sintetizar e purificar o ligante inédito 2-piridilmetil-*N*-(2-metiltiofenil)-aminometil-4-metil-6-formilfenol (**HL^S**);
- caracterizar o ligante via técnicas de ressonância magnética nuclear, espectrometria de massas, técnicas espectroscópicas na região do infravermelho e do ultravioleta e visível;
- sintetizar os respectivos complexos de níquel(II), cobre(II) e zinco(II) e
- caracterizar os complexos de níquel(II), cobre(II) e zinco(II) via difratometria de raios X, técnicas espectroscópicas na região do infravermelho e do ultravioleta e visível, condutividade, espectroscopia de absorção atômica, análise elementar, eletroquímica e ressonância magnética nuclear.

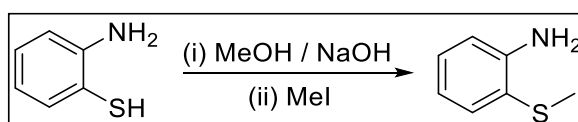
4 PARTE EXPERIMENTAL

4.1 MATERIAIS E REAGENTES

Foram utilizados reagentes e solventes adquiridos de fonte comercial. Os reagentes trietilamina (Et_3N), 2-piridilcarboxialdeído foram destilados a pressão reduzida segundo a literatura,⁵⁵ os demais reagentes foram utilizados sem purificação prévia e disponibilizados pelo Laboratório de Bioinorgânica e Cristalografia - Prof. Ademir Neves (LABINC). O precursor 2-clorometil-4-metil-6-formilfenol (CMFF) foi disponibilizado pelo LABINC e sintetizado de acordo com a literatura.⁵⁶

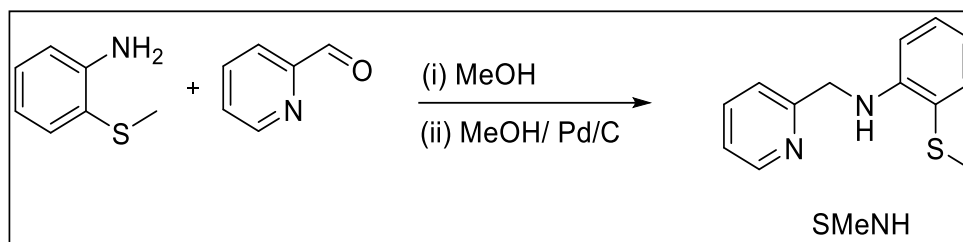
4.2 PARTE EXPERIMENTAL

4.2.1 Síntese do precursor 2-metiltioanilina



A síntese da 2-metiltioanilina foi realizado de acordo com o relatado por Bosset *et al.* (2022).⁵⁷ Em um balão de fundo redondo de 250 mL, foram adicionados 2,6 mL de 2-aminotiofenol (24 mmol, $125,19 \text{ g mol}^{-1}$) e 50 mL de metanol (MeOH). Em seguida, adicionaram-se, lentamente, 15 mL de uma solução aquosa de contendo 29 mmol de NaOH ($1,16 \text{ g}$, 40 g mol^{-1}) com uma pipeta Pasteur. A solução foi mantida sob agitação a temperatura ambiente e após decorridos 10 minutos, 1,8 mL de iodometano foram adicionados (29 mmol , $141,94 \text{ g mol}^{-1}$). A reação foi mantida sob agitação, ainda a temperatura ambiente, durante 3 h. Posteriormente, o MeOH foi removido por pressão reduzida. O produto foi dissolvido com DCM e lavado com H_2O ($2 \times 30 \text{ mL}$). A fase orgânica foi separada, e a fase aquosa então foi extraída com DCM ($1 \times 20 \text{ mL}$). Em sequência, as fases orgânicas foram combinadas e o solvente novamente removido, resultando um óleo amarelo com 83% de rendimento.

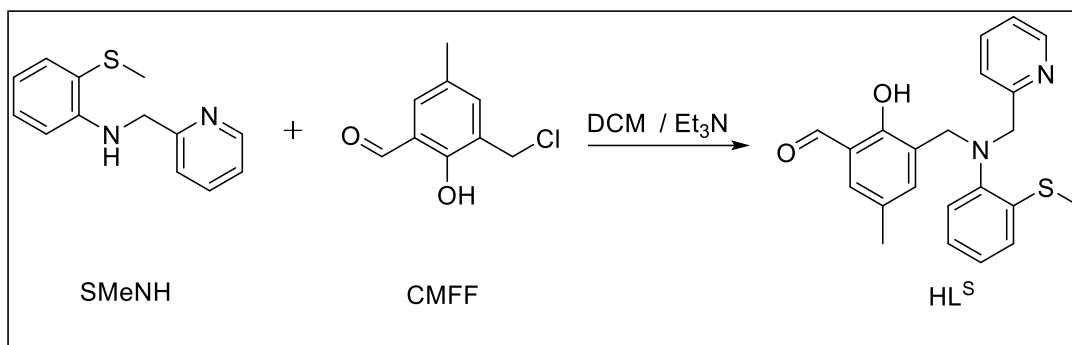
4.2.2 Síntese do precursor 2-piridil-*N*-(2-metiltiofenil)-metilamina (SMeNH)



O precursor foi obtido através de um método já descrito por Roy, Mitra e Patra (2011).⁵⁸ Uma solução metanólica de 20 mL contendo 1,52 mL de 2-piridilcarboxialdeído (20 mmol, 107,11 g mol⁻¹) foi adicionada a outra solução metanólica contendo 20 mL de metanol e 2,23 g de 2-metiltioanilina (20 mmol, 139,22 g mol⁻¹) em um balão de fundo redondo de 250 mL. A mistura foi mantida sob agitação durante 5 h. Após este período, o solvente foi removido por rotaevaporação e o óleo amarelo remanescente foi dissolvido em 20 mL de DCM e submetido a três lavagens com 20 mL de H₂O. A fase orgânica obtida foi separada e uma extração adicional foi realizada da fase aquosa com DCM (1×20 mL). As fases orgânicas somadas foram secas com sulfato de sódio (Na₂SO₄), filtradas e o solvente foi removido no rotaevaporador. O óleo resultante foi solubilizado em 50 mL éter etílico, que foi previamente aquecido em uma chapa de aquecimento a 50 °C e deixado no *freezer* para recrystalizar *overnight*. Após a filtração à vacuo do sólido amarelo obtido, este foi lavado com cerca de 20 mL de éter etílico gelado e então, dissolvido em 30 mL de MeOH. A solução foi transferida para um frasco com paládio/carbono (Pd/C) 10 % (0,5 g), a amostra foi levada ao hidrogenador à 50 psi durante 15 h. Após, a mistura foi filtrada com papel filtro grosso para separar o catalisador. A solução metanólica foi adicionada a balão de fundo redondo de 250 mL e o solvente foi rotaevaporado. Por último, o óleo foi deixado na bomba de vácuo por 8 h, e o produto foi obtido com 65% de rendimento.

4.2.3 Síntese do ligante 4-metil-6-(((2-(metiltio)fenil)(piridin-2-ilmetil)amino)metil)-2-formilfenol (HL^S)

4-metil-6-(((2-(metiltio)fenil)(piridin-2-ilmetil)amino)metil)-2-formilfenol (HL^S)



A adição do 2-clorometil-4-metil-6-formilfenol (CMFF) ao ligante foi feita a partir do procedimento descrito por Karsten *et al* (2002).⁵⁹ Em um balão de fundo redondo de 250 mL, foram adicionados 2,40 g do precursor CMFF (13 mmol, 184,62 g mol⁻¹,) em 40 mL de DCM. À essa solução, foi adicionada gota a gota, com o auxílio de um funil de adição, uma solução contendo 2,98 g de 2-piridil-*N*-(2-metiltiofenil)metilamina (230,09 g mol⁻¹, 13 mmol) e 3,6 mL de Et₃N (101,16 g mol⁻¹, 26 mmol) e 60 mL de DCM. Após o término da adição, a reação foi então mantida em refluxo durante 24 h. Após este período, a mistura foi lavada com uma solução saturada de NaHCO₃ (3x30 mL). A fase orgânica foi seca com Na₂SO₄ anidro, filtrada e o solvente removido. O sólido amarelo resultante (3,88 g, 378,14 g mol⁻¹) foi armazenado para futuras caracterizações. Rendimento 85 %.

4.2.6 Síntese dos complexos $[\text{Ni}_2(\text{L}^{\text{S}})_2]^{2+}$, $[\text{Cu}_2(\text{L}^{\text{S}})_2]^{2+}$ e $[\text{Zn}_2(\text{L}^{\text{S}})_2]^{2+}$

Os complexos foram sintetizados seguindo um procedimento similar ao reportado na literatura.²⁴ As reações foram conduzidas sob condições seguras na capela, com o exaustor ligado. Em um béquer de 50 mL com 0,19 g do ligante **HL^S** (0,5 mmol, 378,49 g mol⁻¹), foi dissolvido em 10 mL de MeOH sob agitação a 50 °C o que resultou em uma solução amarela. Em seguida foi adicionada lentamente uma solução metanólica (10 mL) contendo 0,5 mmol dos sais de metais, respectivamente:

- $[\text{Ni}_2(\text{L}^{\text{S}})_2]^{2+}$: 0,12 g de acetato de níquel tetra hidratado - $\text{Ni}(\text{OAc})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (248,84 g mol⁻¹);
- $[\text{Cu}_2(\text{L}^{\text{S}})_2]^{2+}$: 0,09 g de cloreto de cobre di hidratado - $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (170,48 g mol⁻¹);
- $[\text{Zn}_2(\text{L}^{\text{S}})_2]^{2+}$: 0,11 g de acetato de zinco di hidratado, - $\text{Zn}(\text{OAc})_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (219,51 g mol⁻¹).

Ao adicionar os sais de níquel e cobre, ambas soluções se tornaram verdes e para o complexo de zinco, não foi observada a mudança de cor. Por fim, foram adicionados 0,122 g de perclorato de sódio, NaClO_4 (1 mmol, 122,44 g mol⁻¹) nos três béqueres. Após 30 min, as soluções foram filtradas em béqueres de 25 mL e mantidas em repouso para cristalização. Depois de uma semana, para os complexos de níquel e de cobre foram obtidos cristais verdes escuros, já os cristais do complexo de zinco, amarelos. Os sólidos obtidos foram lavados a vácuo com água e éter gelados e foram armazenados para novas recristalizações.

4.5 MÉTODOS E INSTRUMENTAÇÃO

4.5.1 Ressonância Magnética Nuclear (NMR)

Os espectros de ressonância magnética nuclear (do inglês, *nuclear magnetic resonance*, NMR) de ¹H e ¹³C NMR dos compostos foram obtidos no espectrômetro Bruker – AC 200 MHz, localizados na Central de Análises do Departamento de Química da Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC). O preparo das amostras foi realizado com 600 µL de CDCl_3 em tubos de 5 mm, com medidas em ppm empregando o referencial tetrametilsilano (TMS, $\delta = 0,00$ ppm) para ¹H e o sinal central do solvente para os espectros de ¹³C.

4.5.2 Espectroscopia na região do infravermelho com reflectância total atenuada (IR)

Os espectros na região do infravermelho (do inglês, *Infrared, IR*) das amostras foram obtidos em um espectrofotômetro da Perkin Elmer, Spectrum 100 instalado no LABINC, no Departamento de Química da UFSC. As bandas foram descritas em número de onda (cm^{-1}) entre 4000 a 550 cm^{-1} com 20 varreduras. As amostras foram colocadas diretamente sobre o cristal de ZnSe (ângulo de incidência de 45°). Dos espectros obtidos, foram subtraídos os valores de *background* com ar ambiente para correção.

4.5.3 Espectrometria de Massas (ESI-MS)

A análise de espectrometria de massas com ionização via *electrospray* (do inglês, *electrospray ioinzation mass spectrometry*, ESI-MS), foi realizada no Laboratório de Biologia Molecular Estrutural (LABIME) da UFSC no equipamento Amazon - Ion Trap ESI-MS, em soluções com acetonitrila (CH_3CN) de grau espectroscópico. O espectro simulado foi obtido com o *software* mMass.⁶⁰

4.5.4 Difractometria de raios X (XRD)

As análises de difração de Raios X (do inglês, *X-Ray diffraction*, XRD) de monocristal dos complexos foram realizadas na Central de Análises, Departamento de Química da UFSC. As medidas foram coletadas em um difratômetro Bruker APEX II DUO.

4.5.5 Condutividade molar

As medidas de condutividade dos complexos sintetizados foram feitas no aparelho Tecnopon, Modelo mCA 150 pertencente ao LABINC no Departamento de Química da UFSC, após a dissolução destes em metanol (MeOH), CH_3CN e acetona em uma concentração de $1 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$. Calibração foi feita com uma solução padrão de KCl, $\Lambda_m = 1412 \text{ } \mu\text{S cm}^{-1}$ em água deionizada, a 25°C .⁶¹

4.5.6 Análise quantitativa dos metais níquel, cobre e zinco

Para determinar as concentrações de Ni, Cu e Zn em soluções aquosas contendo complexos sintetizados, cada um contendo aproximadamente 2 partes por milhão (ppm) de metal em 100 mL de água destilada (2% HNO₃ para Ni e Cu, e 2% HCl para Zn). Os compostos [Ni₂(L^S)₂]²⁺ e [Cu₂(L^S)₂]²⁺, também foram centrifugados a 3500 rpm por 5 minutos e posteriormente diluídas em água 1:10 (v/v). Então, as amostras foram submetidas à um espectrômetro de massa com plasma indutivamente acoplado Elan 6000 (Perkin Elmer-Sciex, Thornhill, Canadá) e argônio (99,996%, White Martins, São Paulo, Brasil), localizado no Laboratório de Espectrometria Atômica e de Massa, no Departamento de Química da UFSC. A calibração com padrão multielementar foi realizada, e os valores de R² obtidos foram superiores a 0,996. O composto [Zn₂(L^S)₂]²⁺, foi realizada a quantificação do metal de zinco a partir do espectrômetro de absorção atômica de feixe único Perkin Elmer modelo pinAAcle 900T com corretor Zeeman localizado na Central de Análises no Departamento de Química da UFSC. Lâmpadas de cátodo-oco de elemento único correspondente ao metal foi empregada como fonte de radiação monocromática, com a fixação dos comprimentos de onda em 213,86 nm para o zinco. Aproximadamente 5% da amostra foi introduzida e vaporizada a partir de um queimador de ar/acetileno.

4.5.7 Análise elementar de C, H e N

A determinação da percentagem de carbono, hidrogênio e nitrogênio para os compostos sintetizados foi feita em um analisador elementar CHNS/O Perkin Elmer, modelo 2400 Series II localizado na Central de Análises do Departamento de Química da UFSC.

4.5.7 Espectroscopia Eletrônica (UV-Vis)

Os espectros eletrônicos na região do ultravioleta e visível (UV-Vis) dos complexos e do ligante foram registrados em um espectrofotômetro UV-Vis Varian Cary 50 BIO disponível no LABINC, no Departamento de Química da UFSC. Em cubetas de quartzo, em solventes orgânicos CH₃CN e DCM com grau

espectroscópico, ou com mistura de solvente 1:1 CH₃CN e tampão tris-hidroximetilaminometano (TRIS) em pH 7,4.

4.5.8 Eletroquímica

Os comportamentos redox dos compostos [Ni₂(L^S)₂]²⁺ e [Cu₂(L^S)₂]²⁺ foram investigados por voltametria cíclica em um potenciostato/galvanostato modelo BAS (Bioanalytical Systems, Inc.), no LABINC no Departamento de Química UFSC. Os experimentos foram conduzidos em CH₃CN de grau espectroscópico, com uma concentração de 1,00 x 10⁻³ mol L⁻¹, sob atmosfera de argônio. Como eletrólito suporte, foi empregado o hexafluorofosfato de tetrabutilamônio, com uma concentração de 1,00 x 10⁻¹ mol L⁻¹. Foram utilizados os eletrodos: Ag/Ag⁺ (referência), carbono vítreo (trabalho) e platina (auxiliar). Para a correção do eletrodo de referência, foi utilizado o par ferroceno/ferrocínio como referência externa.

4.5.9 Tratamento de Resíduos e Segurança no Laboratório

Com o intuito de gerar menor quantidade de resíduos, as sínteses foram realizadas com a quantidade mínima necessária de reagentes e solventes, sempre buscando utilizar a rota mais eficiente, com maior rendimento e economia de átomos. Quando possível, foram utilizados solventes menos poluentes, como água ou etanol. Os resíduos foram separados e descartados de maneira adequada e local apropriado. Para tal, foram divididos em categorias de sólidos e líquidos, sendo esses subdivididos em descartes em aquosos, orgânicos e halogenados. Estes foram armazenados e recolhidos por uma empresa especializada para posterior tratamento.

Para segurança pessoal, todos os experimentos e ensaios foram realizados utilizando vestimenta apropriada e equipamentos de segurança individuais, como jaleco, luvas e óculos de proteção. Para segurança de todos, todas as sínteses e extrações foram realizadas na capela de exaustão. Como medida de prevenção, a estrutura do laboratório e o departamento de química contam com extintores de incêndio, areia, lava olhos e chuveiro, os quais podem ser utilizados em caso de acidentes.

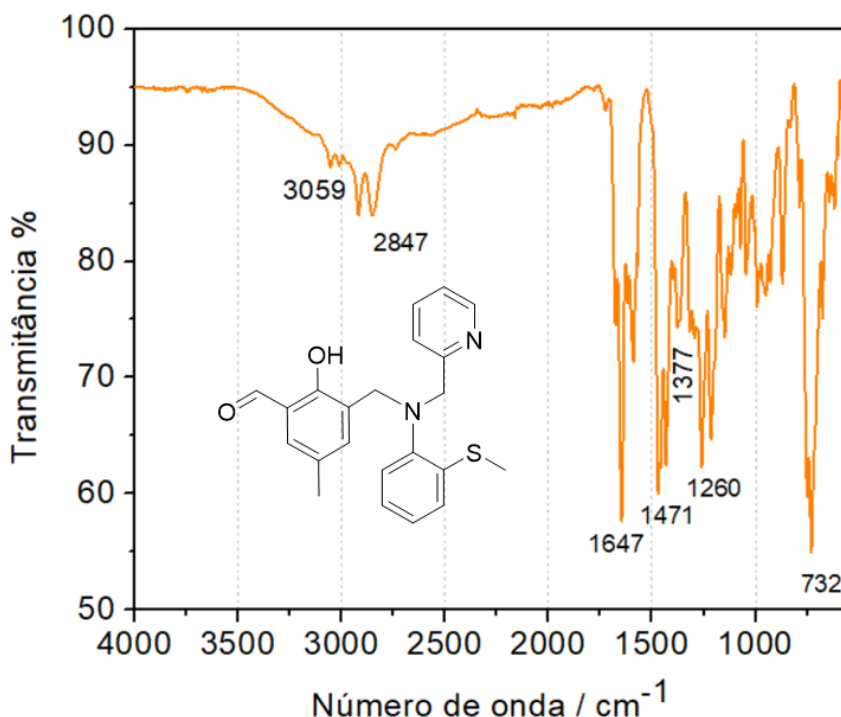
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 CARACTERIZAÇÃO DO LIGANTE 4-METIL-6-(((2-(METILTIO)FENIL)(PIRIDIN-2-ILMETIL)AMINO)METIL)-2-FORMILFENOL (**HL^S**)

O novo ligante **HL^S** foi sintetizado em três etapas. Inicialmente, a partir do reagente 2-aminotiofenol, foi realizada a metilação do enxofre usando uma base forte. Isso resultou na desprotonação do grupo -SH, transformando-o em um grupo altamente reativo para reagir com o iodometano. Em seguida, foi realizada uma aminação redutiva, na qual combina-se uma amina com o aldeído. Essa etapa gerou uma imina que então foi hidrogenada utilizando Pd/C como catalisador. Finalmente, obteve-se o ligante de interesse através de uma reação de substituição com o composto CMFF, usando a base Et₃N. Foi extensivamente caracterizado por ser um ligante inédito na literatura.

O espectro na região do infravermelho do **HL^S** é apresentado na Figura 10, onde se destacam os estiramentos vibracionais das ligações C=C e C=N, presentes nos anéis aromáticos em aproximadamente 1432 cm⁻¹, a deformação angular da ligação C-O no anel fenólico em 1260 cm⁻¹, e a deformação angular do O-H em 1377 cm⁻¹. Além disso, a banda relacionada ao estiramento da ligação C=O do aldeído pode ser observada em 1647 cm⁻¹. A banda em 732 cm⁻¹ corresponde às deformações angulares das ligações C-H nos anéis aromáticos e em 3059 cm⁻¹ corresponde aos estiramentos das mesmas ligações.⁶² Os dados referentes às suas principais vibrações foram atribuídos na Tabela 5 na discussão dos complexos para comparação.

Figura 10 - Espectro vibracional na região do infravermelho, em cm^{-1} , do ligante HL^{S} em modo ATR.



5.1.1 Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio – ^1H NMR

A ressonância magnética nuclear é uma técnica importante para a identificação da estrutura dos compostos sintetizados. Durante a análise de NMR, um campo magnético externo intenso é aplicado a uma amostra, induzindo a transição nos spins nucleares dos átomos que resulta em uma frequência e um deslocamento característicos para cada ambiente. No espectro de NMR, os valores menores de deslocamento são de prótons de maior blindagem e valores maiores de deslocamento químico indicam mais desblindagem, com maior densidade eletrônica ao redor do núcleo.⁶²

A análise de ^1H NMR foi empregada para os precursores e o ligante HL^{S} , os deslocamentos químicos foram comparados com valores encontrados na literatura,^{57,58} As atribuições dos hidrogênios presentes nos compostos estão dispostas nas Tabela 1-3, as integrais e deslocamentos químicos encontrados estão de acordo com o esperado. Os espectros obtidos para os precursores e para o ligante estão ilustrados nas Figura 11-13.

Tabela 1 - Atribuições dos principais sinais de ^1H NMR (200 MHz) do precursor 2-metiltioanilina com seus respectivos deslocamentos químicos (δ , em ppm), integrais e constantes de acoplamento, em CDCl_3 .

2-metiltioanilina / ppm	
CH₃	2,38 (s, 3H)
NH₂	4,19 (s, 2H)
CH_{ar}	6,78 – 6,71 (m, 2H) 7,12 (t, 1H, $J = 7,6$ Hz) 7,40 – 7,36 (m, 1H)

Como observado na Figura 11, o primeiro precursor exibe em seu espectro um deslocamento correspondente aos hidrogênios do grupo metil adicionado, indicando que a reação foi sucedida. Os hidrogênios referentes a amina (4,19 ppm) e os deslocamentos esperados dos hidrogênios aromáticos (7,5-6,5 ppm) aparecem em uma região de menor blindagem.

Figura 11 - Espectro de ^1H NMR, 200 MHz, em CDCl_3 , para o precursor 2-metiltioanilina.

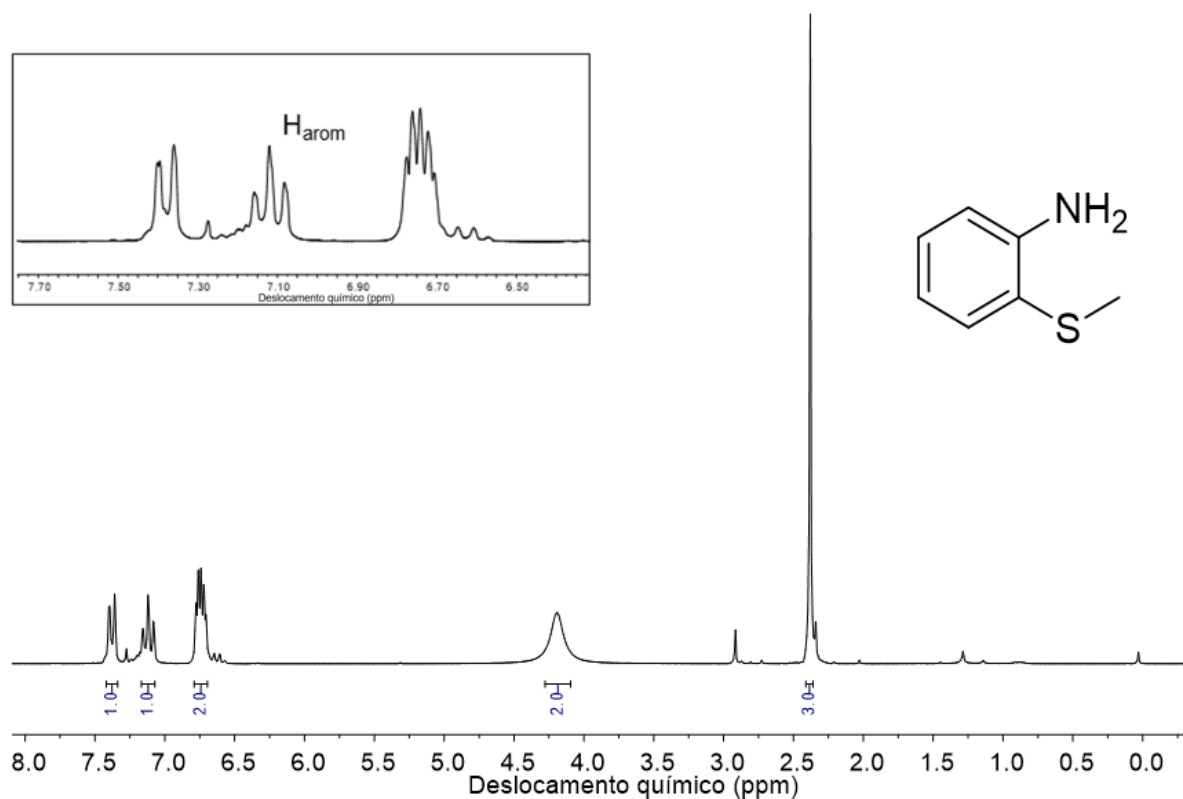


Tabela 2 - Atribuições dos principais sinais de ^1H NMR (200 MHz) do precursor SMeNH com seus respectivos deslocamentos químicos (δ , em ppm), integrais e constantes de acoplamento, em CDCl_3 .

	SMeNH / ppm
CH₃	2,38 (s, 3H)
CH₂	4,57 (s, 2H)
NH	5,71 (s, 1H)
H_{ar}	6,54 (d, 1H, $J = 8,1$ Hz) 6,67 (m, 1H) 7,25 - 7,08 (m, 1H,) 7,44 - 7,33 (m, 1H) 7,68 (td, 1H, $J = 7,7, 1,7$ Hz)
CH_{py}	8,61 (s, 1H)

Para o precursor SMeNH, destaca-se a detecção de um deslocamento de alta intensidade em 4,57 ppm com uma integral de 2, corroborando com a esperada quantidade de hidrogênios metilênicos, inseridos pela reação de aminação redutiva. Adicionalmente, foi observado um sinal em 8,61 ppm, deslocamento característico de um hidrogênio aromático ligado ao carbono adjacente ao nitrogênio no anel piridínico (CH_{py}) (Figura 12).

Figura 12 - Espectro de ^1H NMR, 200 MHz, em CDCl_3 , para o precursor SMeNH.

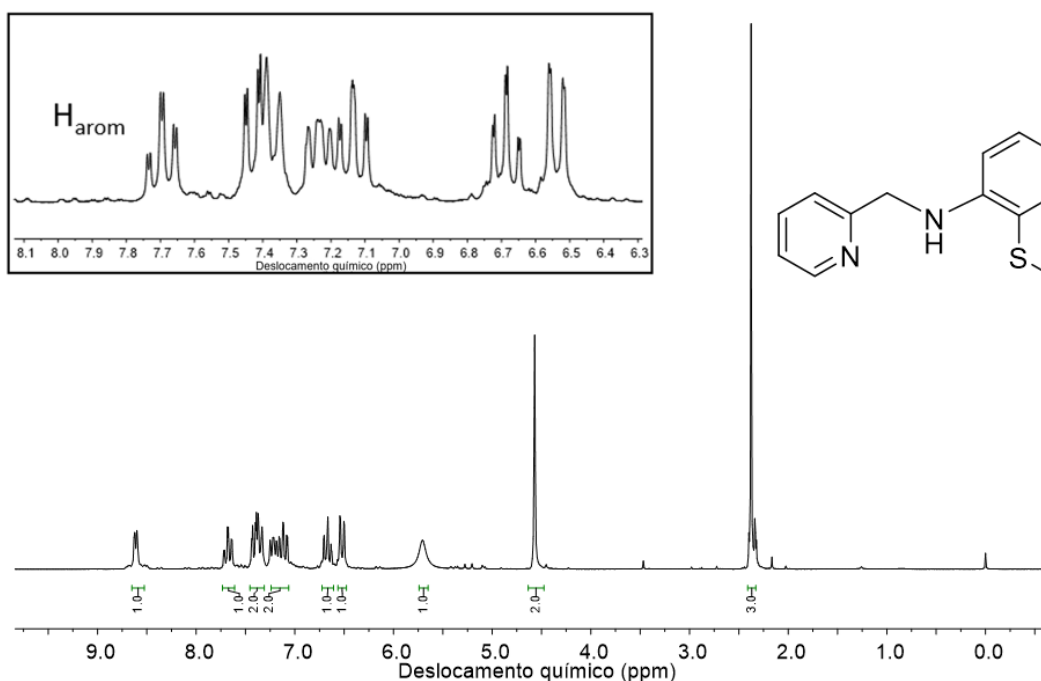
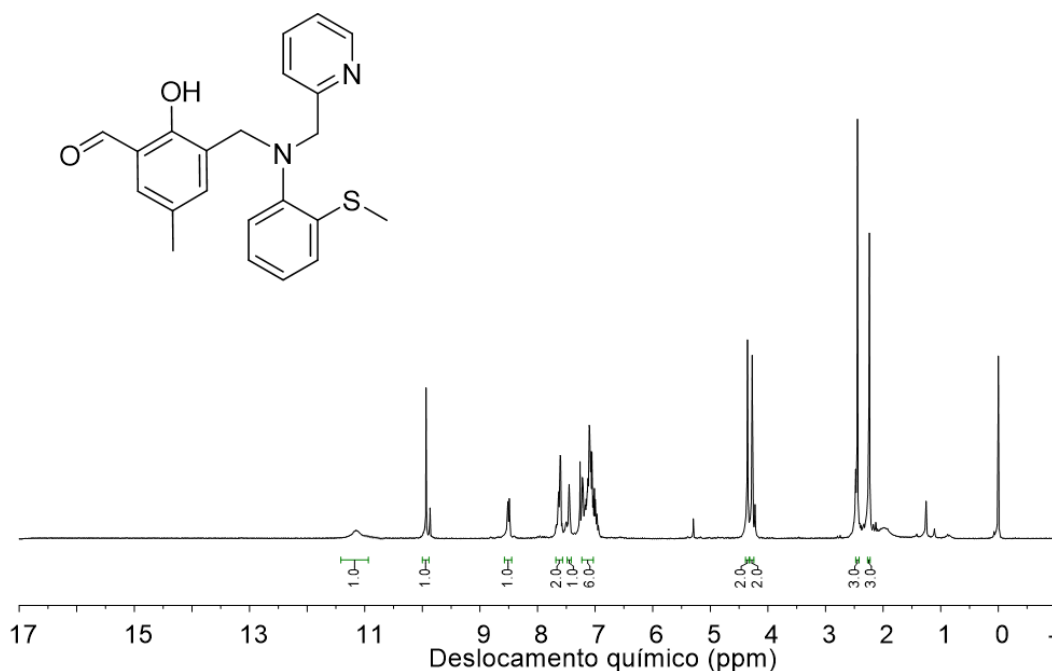


Tabela 3 - Atribuições dos principais sinais de ^1H NMR (200 MHz) do ligante HL^s com seus respectivos deslocamentos químicos (δ , em ppm), integrais e constantes de acoplamento, em CDCl_3 .

	HL ^s / ppm
CH₃	2,25 (s, 3H) 2,46 (s, 3H)
H_b	4,28 (s, 2H) 4,35 (s, 2H)
H_{ar}	7,04-7,18 (m, 6H) 7,45 (d, 1H, J = 7,45 Hz) 7,59-7,65 (m, 2H)
CH_{py}	8,49 (s, 1H)
OH_{fenol}	11,15 (s, 1H)
CH_{ald}	9,95 (s, 1H)

A presença de dois novos sinais em 2,46 ppm e 4,35 ppm, correspondem aos hidrogênios do novo grupo metil e novo grupo metilênico, respectivamente. Isto é um indicativo de que a substituição do CMFF foi sucedida. Os sinais em 9,95 ppm e 11,15 ppm também são consistentes com a formação do produto desejado, correspondentes ao hidrogênio alfa da carbonila e do hidrogênio do fenol (Figura 13).

Figura 13 - Espectro de ^1H NMR, 200 MHz, em CDCl_3 para o ligante **HL^S**



5.1.2 Ressonância Magnética Nuclear de Carbono – ^{13}C NMR

O ligante final **HL^S** também foi caracterizado por espectroscopia de ^{13}C NMR em CDCl_3 , com valores de deslocamento atribuídos a carbono metilênicos e aromáticos, apresentados na Tabela 4.

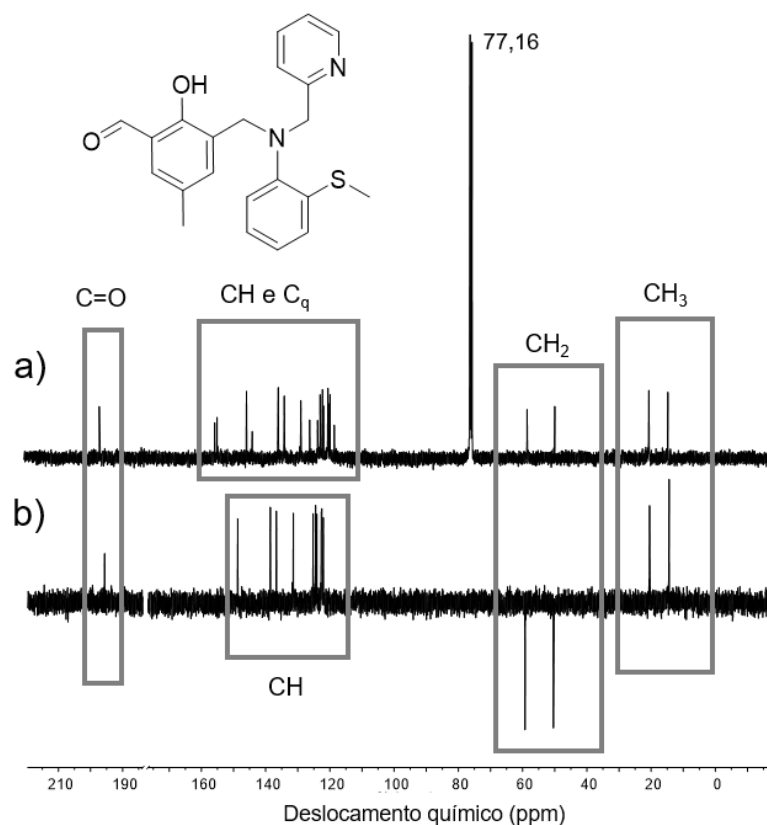
Os carbonos que apresentam um deslocamento químico menor estão ligados a uma maior quantidade de hidrogênios (CH_3), seguido dos carbonos metilênicos (CH_2), aromáticos (CH) e quartenários (C_q). Os carbonos saturados, CH_3 e CH_2 , aparecem em região entre 8 a 60 ppm, seguido dos aromáticos e quartenários. A influência dos átomos vizinhos, especialmente aqueles de alta eletronegatividade, como o oxigênio diretamente ligado ao grupo carbonila, justifica o valor de maior deslocamento em 195,6 ppm, devido à desblindagem.⁶²

Tabela 4 - Atribuições dos principais sinais de ^{13}C NMR, 50 MHz, do ligante **HL**^s em CDCl_3 e seus respectivos deslocamentos químicos em ppm.

Atribuição	Sinais / ppm
CH_3	14,4; 20,5
CH_2	50,5; 59,3
CH	148,7; 138,6; 136,5; 131,4; 125,3; 124,5; 124,2; 122,7; 122,6; 122,1;
C_q	158,8; 158,1; 136,7; 128,6; 126,1; 120,7
$\text{C}=\text{O}$	195,6

A análise foi complementada pela técnica Intensificação sem Distorção por Transferência de Polarização (DEPT, do inglês *Distortionless Enhancement by Polarization Transfer*). Especificamente a DEPT-135 que se refere ao ângulo de 135° que o pulso de radiofrequência aplicado. Com a ajuda desta técnica, é possível diferenciar os carbonos de região próxima, C_q e CH , pois há uma supressão do sinal dos carbonos que não estão ligados a hidrogênios, assim é possível diferenciá-los no espectro. Além de ser possível visualizar a inversão da fase nos carbonos metilênicos, CH_2 , o que tornou possível sua identificação.⁶² A sobreposição de ambos espectros é apresentada na Figura 14.

Figura 14 - Espectro de ^{13}C NMR (a) e DEPT-135 (b), 50 MHz, em CDCl_3 , do ligante **HL**^s.

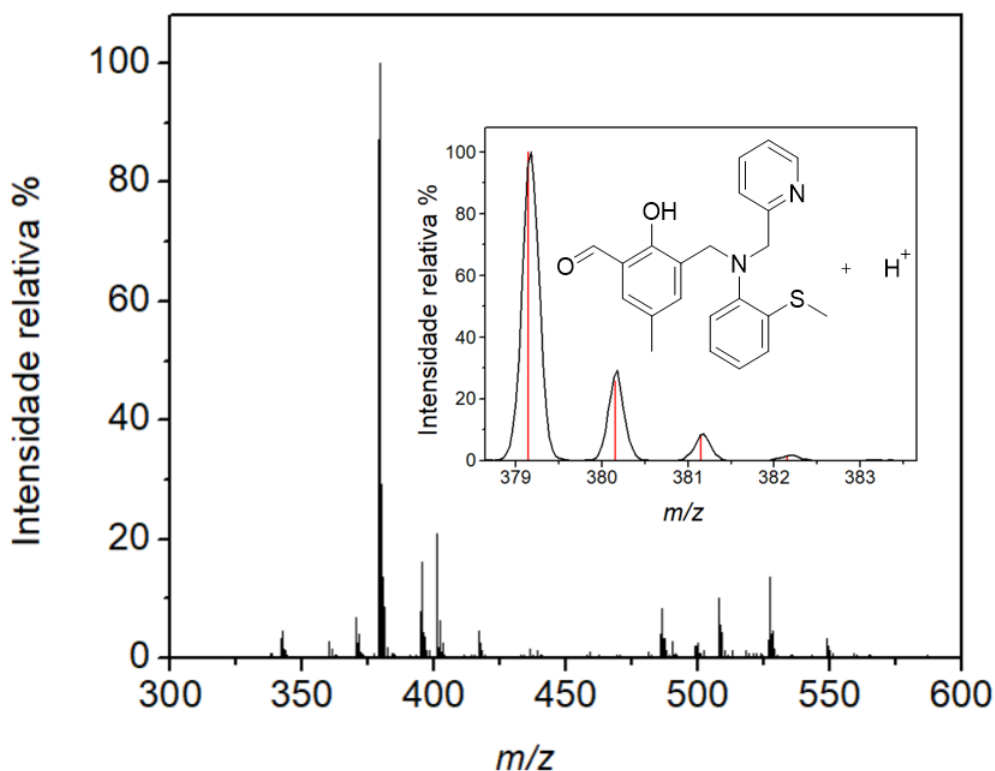


5.1.3 Espectrometria de Massas (ESI-MS)

A espectrometria de massas (do inglês *mass spectrometry*, MS) é uma poderosa técnica analítica utilizada para identificar compostos com base na reação massa/carga (m/z). Para analisar amostras por meio da MS é necessário ionizar os compostos químicos para formar íons gasosos que possam ser manipulados e detectados pelo instrumento. O método comum de ionização utilizado para análise de compostos é a ionização por eletrospray (do inglês *electrospray ionization*, ESI), que produz um aerossol contendo íons de carga positiva por meio da aplicação de voltagem.⁶³ As moléculas de interesse são introduzidas na fonte de ionização do espectrômetro de massas, elas são ionizadas adquirindo cargas positivas (ou negativas). Esses íons percorrem o analisador de massas e chegam a diferentes regiões do detector, dependendo da sua relação massa/carga. Após o contato dos íons com o detector, sinais são gerados, e então exibidos como um espectro de massas que mostra a abundância relativa dos sinais de íons de acordo com sua relação m/z .⁶⁴

Na Figura 15, é apresentado o espectro do ligante e no gráfico inserido, o perfil experimental do pico base em m/z igual a 379,15 correspondente ao fragmento $[\text{HL}^{\text{S}} + \text{H}]^+$ ($\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$), bem como a simulação teórica da distribuição isotópica. Como observado, há uma boa correspondência entre o teórico e experimental, corroborando a obtenção do ligante em questão.

Figura 15 - Espectro de massas (ESI-MS) do ligante $\text{HL}^{\text{S}} + \text{H}^+$ em CH_3CN (preto); e a simulação da distribuição isotópica do pico base m/z 379,15 (vermelho) com a estrutura catiônica do ligante.



*

5.2 CARACTERIZAÇÃO DOS COMPLEXOS

A partir do ligante obtido, foram sintetizados complexos binucleares $[\text{Ni}_2(\text{L}^{\text{S}})_2]^{2+}$, $[\text{Cu}_2(\text{L}^{\text{S}})_2]^{2+}$ e $[\text{Zn}_2(\text{L}^{\text{S}})_2]^{2+}$. No estado de oxidação 2+, esses metais apresentam configuração eletrônica $[\text{Ar}] 3d^8$, $[\text{Ar}] 3d^9$ e $[\text{Ar}] 3d^{10}$, respectivamente, o que deve promover propriedades químicas distintas entre os mesmos.

Em relação a caracterização dos complexos metálicos, uma técnica de extrema importância é a difração de raios X (XRD) de monocristal. Quando um sólido cristalino é obtido, ele oferece uma disposição organizada que permite a geração de sinais mensuráveis. É possível determinar com precisão os comprimentos e ângulos

de ligação, e identificação dos átomos, permitindo uma análise detalhada de sua estrutura. A difração de raios X é fundamentada na natureza ondulatória dos elétrons, onde um feixe de elétrons com velocidade uniforme incide sob um ângulo de incidência θ na superfície de um monocristal, e os elétrons refletidos são observados em direções específicas de mesmo ângulo θ .^{65,66}

Foram obtidos cristais de $[\text{Ni}_2(\text{L}^{\text{S}})_2]^{2+}$, $[\text{Cu}_2(\text{L}^{\text{S}})_2]^{2+}$ e $[\text{Zn}_2(\text{L}^{\text{S}})_2]^{2+}$ com técnica de recristalização baseada em evaporação, com uma mistura de CH_3CN e MeOH (1:1 v/v) para todos os compostos. As estruturas propostas são apresentadas na Figura 25. No entanto, a análise de XRD permitiu obter apenas estruturas parciais dos complexos devido a qualidade das reflexões promovida pelos cristais.

Em todos os casos foram obtidas estruturas com características semelhantes, exibindo uma configuração de esfera fechada, nas quais os centros metálicos não dispõem de coordenações com sítios labilizáveis. As estruturas parciais representam complexos binucleares, com ambos centros metálicos de mesma esfera de coordenação, com duas unidades de ligante. Para todos os compostos, existe a formação de duas pontes μ -fenolato, com a porção oxigenada de duas unidades dos ligantes entre os centros metálicos. Cada átomo de Ni, Zn e Cu está coordenado a piridina, amina terciária e tioéter de uma unidade do ligante. Completando a esfera de coordenação hexacoordenada as estruturas do $[\text{Ni}_2(\text{L}^{\text{S}})_2]^{2+}$ e $[\text{Zn}_2(\text{L}^{\text{S}})_2]^{2+}$ indicaram coordenação ao aldeído terminal da outra unidade de ligante. Já o $[\text{Cu}_2(\text{L}^{\text{S}})_2]^{2+}$ apresentou uma estrutura pentacoordenada, onde não há coordenação ao aldeído.

Na análise de DRX, foi possível determinar essa estrutura binuclear dos complexos. Contudo, não foi possível determinar a carga total do complexo, pois não foi possível identificar os contra-íons presentes assim como quantos destes ânions seriam necessários para a formação de uma unidade neutra. Mesmo assim, os complexos seguem passando por diversas tentativas de recristalização, após troca de contra-íons e solventes buscando uma estrutura mais adequada a técnica de difração.

Com base na estrutura catiônica observada, a caracterização dos complexos prossegue, envolvendo a combinação de diferentes técnicas para elucidar as estruturas propostas.

5.2.1 Espectroscopia na região do Infravermelho com reflectância total atenuada (IR)

A espectroscopia na região IR por transformada de Fourier com reflectância total atenuada é uma técnica que permite a identificação de grupos funcionais em compostos orgânicos e inorgânicos. Esses compostos são formados por ligações covalentes, que são caracterizadas por absorções específicas na faixa de comprimento de onda do infravermelho. A radiação nessa faixa de comprimento de onda é absorvida pelas moléculas, resultando em transições vibracionais e translacionais. Existem dois principais tipos de movimentos vibracionais: os estiramentos (ν), que envolvem a variação da distância entre os átomos ligados, e as deformações angulares (δ), que envolvem a variação dos ângulos entre as ligações.

Os espectros na região do infravermelho dos complexos $[\text{Ni}_2(\text{L}^{\text{S}})_2]^{2+}$, $[\text{Cu}_2(\text{L}^{\text{S}})_2]^{2+}$ e $[\text{Zn}_2(\text{L}^{\text{S}})_2]^{2+}$ são compostos basicamente pelas bandas presentes no ligante HL^{S} , com pequenos deslocamentos do número de onda e menor intensidade devido a coordenação (Figura 16). A principal diferença, se encontra na adição da banda em torno de 1080 cm^{-1} , relacionada com a banda de estiramento da ligação Cl-O, e a banda referente ao desdobramento em 621 cm^{-1} , por conta do contra-íon perclorato adicionado na síntese. É importante também destacar a ausência da banda na região em torno de 1380 cm^{-1} do ligante em relação aos complexos, referente ao desdobramento da ligação O-H, o que indica a desprotonação devido à formação da ponte fenolato entre os dois centros metálicos. (Tabela 5).⁶⁷

Uma diferença significativa foi notada ao comparar a banda referente ao estiramento C=O do aldeído, no ligante, essa banda é observada em 1647 cm^{-1} e permanece nesse valor no complexo $[\text{Cu}_2(\text{L}^{\text{S}})_2]^{2+}$. Por outro lado, nos complexos $[\text{Ni}_2(\text{L}^{\text{S}})_2]^{2+}$ e $[\text{Zn}_2(\text{L}^{\text{S}})_2]^{2+}$ apresentou um deslocamento para 1623 e 1624 cm^{-1} , respectivamente. Além disso, a intensidade dessas bandas aumentou em comparação com as demais. Esse comportamento é característico da coordenação dos centros metálicos ao oxigênio do aldeído, sugerindo que os complexos de níquel e zinco estão coordenados dessa forma, diferentemente do complexo de cobre. Esses resultados corroboram com o que havia sido encontrado na estrutura parcial por XRD dos três complexos.

Figura 16 - Espectro vibracional na região do infravermelho, em cm^{-1} , do ligante HL^{S} e dos complexos de $[\text{Ni}_2(\text{L}^{\text{S}})_2]^{2+}$, $[\text{Cu}_2(\text{L}^{\text{S}})_2]^{2+}$ e $[\text{Zn}_2(\text{L}^{\text{S}})_2]^{2+}$, em modo ATR.

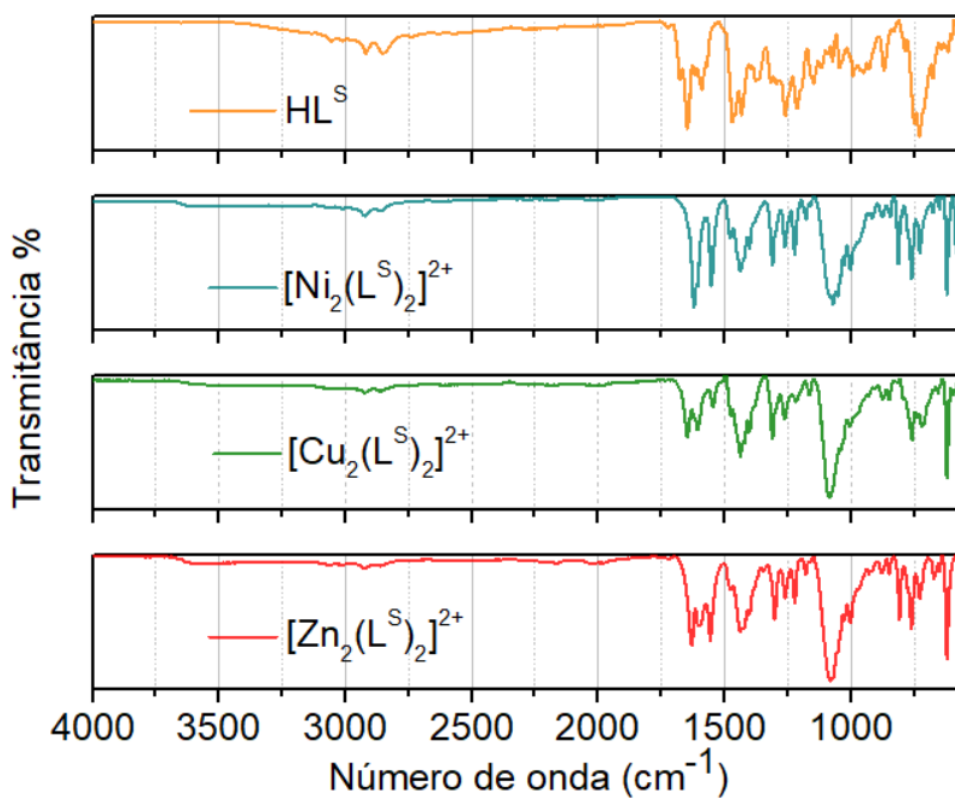


Tabela 5 - Principais bandas (cm^{-1}) na região de Infravermelho para os compostos $[\text{Ni}_2(\text{L}^{\text{S}})_2]^{2+}$, $[\text{Cu}_2(\text{L}^{\text{S}})_2]^{2+}$ e $[\text{Zn}_2(\text{L}^{\text{S}})_2]^{2+}$.

Atribuição	HL^{S}	$[\text{Ni}_2(\text{L}^{\text{S}})_2]^{2+}$	$[\text{Cu}_2(\text{L}^{\text{S}})_2]^{2+}$	$[\text{Zn}_2(\text{L}^{\text{S}})_2]^{2+}$
ν (C-H _{ar} e C-H)	3059 - 2847	3025-2859	3022-2857	3024-2859
ν (C=O)	1647	1623	1647	1624
ν (C=C) e ν (C=N)	1622-1589	1607-1550	1608-1547	1608-1558
δ (C=N) e δ (C=C)	1432-1471	1400-1476	1445-1470	1436-1478
δ (O-H)	1377	-	-	-
ν (C-O)	1260	1259	1265	1260
ν (Cl-O)	-	1075	1085	1080
δ (C-H) _{ar}	732	759	760	758
δ (Cl-O)	-	621	621	621

5.2.2 Análise elementar de C, H e N

Os compostos purificados foram submetidos a análise elementar, a fim de determinar a fórmula empírica. O processo baseou-se na decomposição dos compostos por combustão a altas temperaturas em uma atmosfera rica de oxigênio, que resulta na formação de CO_2 , H_2O e N_2 , os quais foram posteriormente detectados e quantificados por meio de cromatografia a gás.⁶⁸

As fórmulas moleculares encontradas para os complexos binucleares de níquel e zinco correspondem a duas proporções do ligante, com dois centros metálicos para ambos os compostos, e dois contra-íons perclorato. Tanto o composto de $[\text{Ni}_2(\text{L}^{\text{S}})_2]^{2+}$ quanto $[\text{Zn}_2(\text{L}^{\text{S}})_2]^{2+}$ apresentam traços de MeOH, resultantes da etapa de síntese e $[\text{Zn}_2(\text{L}^{\text{S}})_2]^{2+}$ ainda apresenta uma unidade de água devido ao processo de lavagem do sólido como descrito no procedimento. As composições químicas propostas ($[(\text{Ni}^{\text{II}})_2(\text{L}^{\text{S}})_2](\text{ClO}_4)_2 \cdot 4\text{MeOH}$ e $[(\text{Zn}^{\text{II}})_2(\text{L}^{\text{S}})_2](\text{ClO}_4)_2 \cdot \text{MeOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$) concordam com as estruturas sugeridas.

Já para o composto $[\text{Cu}_2(\text{L}^{\text{S}})_2]^{2+}$ não foi possível estimar a fórmula molecular com a amostra enviada, devido grandes divergências entre os valores teóricos e experimentais (Tabela 6) considerando os valores teóricos como $[(\text{Cu}^{\text{II}})_2(\text{L}^{\text{S}})_2](\text{ClO}_4)_2$. Os resultados mostraram quantidade percentual de carbono acima do valor esperado de 48,89% e os percentuais nitrogênio e hidrogênio foram inferiores a 5,18% e 3,92%. Devido à grande divergência entre os valores experimentais e teóricos, sugere-se que a amostra não tenha sido purificada de forma satisfatória. Esse erro pode ser atribuído a algumas possibilidades, incluindo a persistência de ligante que não coordenou ao metal, resíduos do sal metálico ou até mesmo a coexistência de diferentes espécies na amostra. Por esse motivo, as futuras análises deste composto serão feitas com base na massa molar da estrutura proposta para esse complexo (1080 g mol^{-1}), que permitirá uma discussão de resultados fundamentada em estimativas.

Tabela 6 - Comparação entre os resultados teóricos e experimentais da análise elementar de C, H e N para os complexos sintetizados.

Complexo	Fórmula molecular	Experimental / Teórico		
		%C	%H	%N
$[\text{Ni}_2(\text{L}^{\text{S}})_2]^{2+}$	$\text{C}_{44}\text{H}_{42}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{Ni}_2\text{O}_{12}\text{S}_2 \cdot 4\text{MeOH}$	48,07 / 47,97	4,87 / 4,68	4,67 / 4,48
$[\text{Cu}_2(\text{L}^{\text{S}})_2]^{2+}$	$\text{C}_{44}\text{H}_{42}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{Cu}_2\text{O}_{12}\text{S}_2$	50,67 / 48,89	4,58 / 3,92	3,60 / 5,18
$[\text{Zn}_2(\text{L}^{\text{S}})_2]^{2+}$	$\text{C}_{44}\text{H}_{42}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{Ni}_2\text{O}_{12}\text{S}_2 \cdot 1\text{MeOH} \cdot 1\text{H}_2\text{O}$	47,57 / 47,63	4,30 / 4,26	4,89 / 4,94

5.2.3 Condutividade molar

A determinação da condutividade molar desempenha um papel importante na caracterização de complexos metálicos. A propriedade pôde ser obtida através da medição de condutividade da solução em relação à sua concentração molar ($10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$). A análise foi feita em diferentes solventes. Ao comparar com valores dispostos na Tabela 7 com a literatura, a qual foram estabelecidos em uma faixa de condutividade de eletrólitos em diferentes solventes orgânicos por Velho (2006), possibilitando a dedução da relação entre o complexo catiônico, e os contra-íons (com carga negativa).⁶¹ Os valores para os complexos $[\text{Ni}_2(\text{L}^{\text{S}})_2]^{2+}$, $[\text{Cu}_2(\text{L}^{\text{S}})_2]^{2+}$ e $[\text{Zn}_2(\text{L}^{\text{S}})_2]^{2+}$ concordam com a proporção 2:1 de eletrólitos para todos os solventes testados, CH_3CN , MeOH e acetona, ou seja, os complexos analisados apresentam carga positiva, com provavelmente dois percloratos atuando como contra-íons.

Tabela 7 - Valores de condutividade molar obtidos para os complexos ($\Omega^{-1} \text{ cm}^2 \text{ mol}^{-1}$).

	$[\text{Ni}_2(\text{L}^{\text{S}})_2]^{2+}$	$[\text{Cu}_2(\text{L}^{\text{S}})_2]^{2+}$	$[\text{Zn}_2(\text{L}^{\text{S}})_2]^{2+}$	2:1 Velho (2006)
CH_3CN	198,5	166,6	183,6	162-345
MeOH	130,9	123,8	151,8	87-204
Acetona	184,5	154,7	181,6	122-335

5.2.4 Análise quantitativa dos metais níquel, cobre e zinco

As análises foram realizadas com o objetivo de quantificar os metais existentes nos complexos sintetizados. Os compostos $[\text{Ni}_2(\text{L}^{\text{S}})_2]^{2+}$, $[\text{Cu}_2(\text{L}^{\text{S}})_2]^{2+}$ e $[\text{Zn}_2(\text{L}^{\text{S}})_2]^{2+}$ foram solubilizados em ácido para a quebrar as ligações, diluídos em

solução aquosa e submetidos ao espectrofotômetro. A partir dos valores obtidos e comparados com os valores esperados encontrados na Tabela 8. É possível inferir que as amostras de níquel e zinco possuem uma concentração concordante com as estruturas propostas. A amostra contendo cobre não pode ser quantificada corretamente. Esse erro pode ser atribuído à incerteza de sua massa molar, a qual não pôde ser determinada devido a purificação não satisfatória já observada pela análise elementar. O valor de metal encontrado foi menor do que o calculado com a massa pesada, sugerindo a presença de impurezas orgânicas.

Tabela 8 - Concentrações de metais determinadas para os compostos $[\text{Ni}_2(\text{L}^{\text{S}})_2]^{2+}$, $[\text{Cu}_2(\text{L}^{\text{S}})_2]^{2+}$ e $[\text{Zn}_2(\text{L}^{\text{S}})_2]^{2+}$ comparadas com os valores teóricos.

Complexo	$[\text{M}]_{\text{experimental}} \text{ (ppm)}$	$[\text{M}]_{\text{calculado}} \text{ (ppm)}$
$[\text{Ni}_2(\text{L}^{\text{S}})_2]^{2+}$	$1,57 \pm 0,01$	1,72
$[\text{Cu}_2(\text{L}^{\text{S}})_2]^{2+}$	$1,74 \pm 0,02$	2,17
$[\text{Zn}_2(\text{L}^{\text{S}})_2]^{2+}$	$1,97 \pm 0,003$	1,91

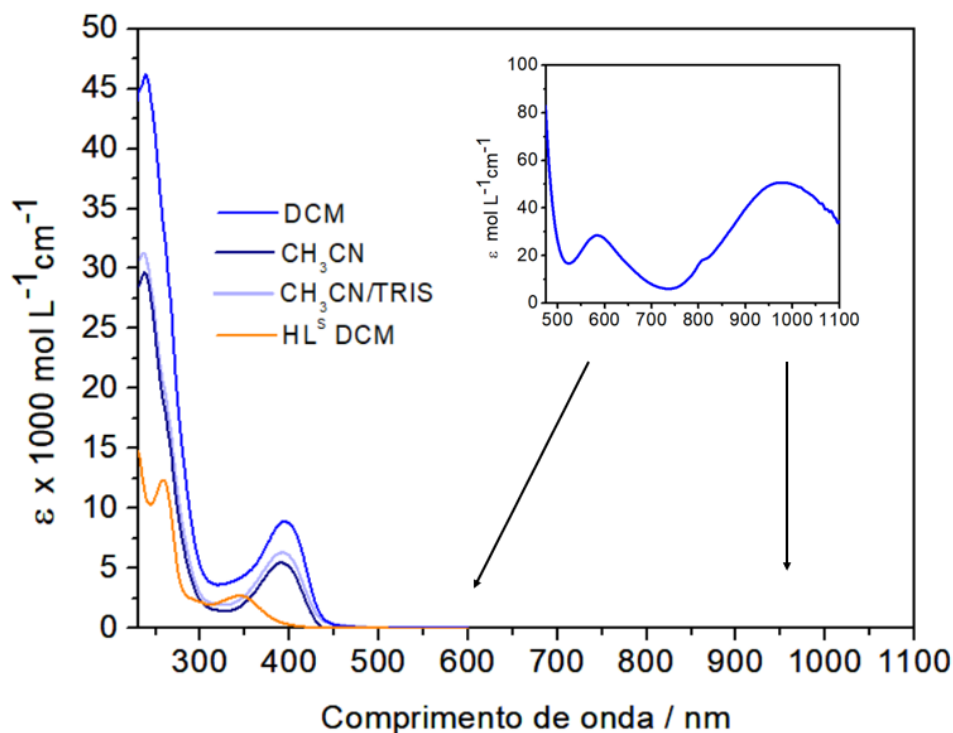
5.2.5 Espectroscopia Eletrônica (UV-Vis)

O espectro eletrônico de compostos de coordenação é bastante variado, dependendo do número de elétrons d do metal e do tipo de ligante coordenado. As bandas de campo ligante, por exemplo, costumam ocorrer na região de baixa energia e as bandas de transferência de carga metal ligante (do inglês, *metal-to-ligand charge-transfer*, MLCT) ou do ligante para o metal (do inglês, *ligand-to-metal charge-transfer*, LMCT) se encontram em região de maior energia do espectro. As transições do tipo $d-d$, também podem ocorrer, embora com coeficientes de absorção menores por serem proibidas por regras de seleção de spin. A fim de estudar o comportamento dos complexos em solução, foram realizados estudos em condições de DCM, CH_3CN , CH_3CN e solução tampão TRIS em pH 7,4 (1:1, v/v) para os compostos $[\text{Ni}_2(\text{L}^{\text{S}})_2]^{2+}$, $[\text{Cu}_2(\text{L}^{\text{S}})_2]^{2+}$ e $[\text{Zn}_2(\text{L}^{\text{S}})_2]^{2+}$, cada um possui o próprio espectro de absorção característico de sua estrutura eletrônica. Os valores encontrados dos coeficientes de absorção molar para cada comprimento de onda foram obtidos pela lei de Lambert-Beer e estão apresentados nos espectros correspondentes. Para os três complexos, as principais bandas encontradas se referem a processos de transições eletrônicas intraligantes de orbitais $n \rightarrow \pi^*$ e $\pi \rightarrow \pi^*$, com comprimentos de onda máximo em torno de 239-263 nm (Tabela 9).

Como apresentado na (Figura 17) O composto $[\text{Ni}_2(\text{L}^{\text{S}})_2]^{2+}$ apresenta uma banda em 395 nm ($\epsilon = 5236 \text{ L mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$) que pode ser atribuída a transição MLCT, a qual envolve os orbitais de níquel(II) e a porção piridínica do ligante.⁶⁹ Estas bandas quando em meios mais polares, em CH_3CN e em ambiente aquoso/orgânico (1:1, v/v) não apresentaram descolamentos significativos nos comprimentos de onda máximo. Estes resultados, corroboram com a estrutura de esfera fechada proposta, sem ligantes labilizáveis que possam se dissociar em soluções aquosas e modificar o comportamento eletrônico do complexo.

Além disso, os centros metálicos de níquel (II) presentes no composto $[\text{Ni}_2(\text{L}^{\text{S}})_2]^{2+}$ possuem configuração $[\text{Ar}]3d^8$, ou seja, possuem elétrons desemparelhados. A ocorrência de transições eletrônicas $d-d$ na faixa de maiores comprimentos de onda é possibilitada devido à natureza dos ligantes e a geometria do complexo, que influenciam os orbitais d e podem se desdobrar em diferentes níveis de energia. No entanto, a regra de Laporte tende a proibir essas transições, o que resulta em valores baixos de coeficiente de absorção.³³ Para torná-las mais detectáveis em espectros de absorção eletrônica, foi necessário realizar a análise em concentrações mais elevadas. As bandas encontradas são características dessas transições, pois são alargadas e possuem coeficiente de absorção baixos, de valores 21 e $36 \text{ mol L}^{-1} \text{ cm}^{-1}$. Os comprimentos de onda máximo encontrados são consistentes ao de outros complexos de binucleares de níquel(II) descritos na literatura, de 583 nm e 974 nm, respectivamente assim como uma banda de menor intensidade em aproximadamente 808 nm, a qual pode ser atribuída a transição proibida por spin.⁷⁰

Figura 17 - Espectro de absorção na região de UV-Vis do complexo $[\text{Ni}_2(\text{L}^{\text{S}})_2]^{2+}$ em DCM, CH_3CN , $\text{CH}_3\text{CN}/\text{TRIS}(1:1, \text{v/v})$ Condições: $[\text{C}] = 2,65 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$ até $1,96 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$ para DCM, $[\text{C}] = 2,88 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$ até $1,75 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$ para CH_3CN e $[\text{C}] = 2,34 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$ até $1,98 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$ para $\text{CH}_3\text{CN}/\text{TRIS}(1:1, \text{v/v})$ entre 200-600 nm. $[\text{C}] = 9,7 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$ até $5,8 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$ entre 500-1100 nm. Espectro de absorção do ligante HL^{S} em DCM. Condições $[\text{HL}^{\text{S}}] = 6 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$ até $4 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$.



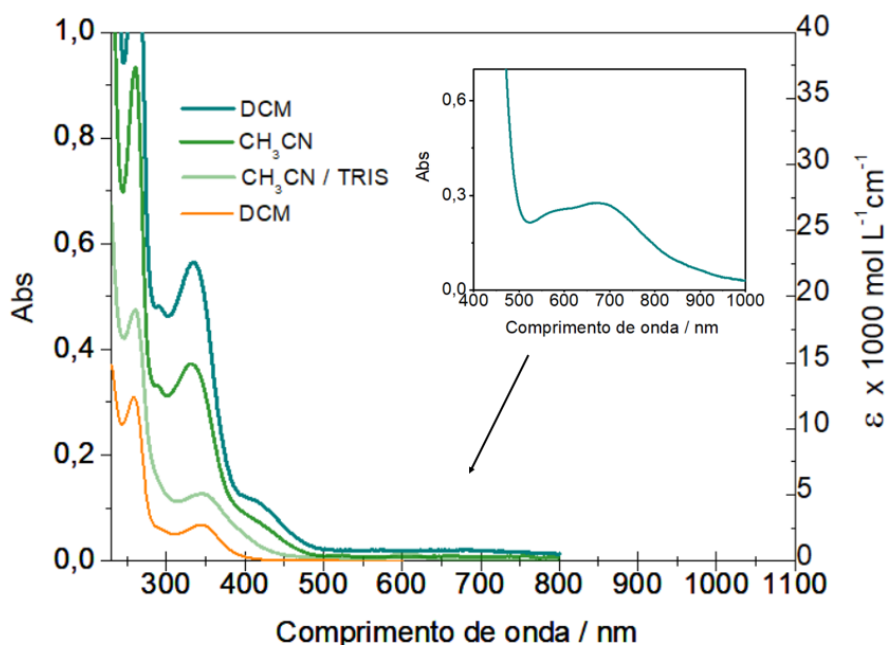
A segunda banda mais intensa observada para o complexo de cobre, $[\text{Cu}_2(\text{L}^{\text{S}})_2]^{2+}$, como observado na Figura 18, é também correspondente aos processos de transições eletrônicas intraligantes. Em solvente orgânico DCM foi visualizada em 334 nm, não apresentaram deslocamentos de comprimento de onda em CH_3CN . Outra banda, não definida, foi observada em DCM, em torno de 400 nm e pode ser atribuída a transição de LMCT, do ligante fenolato para os centros de cobre(II) similar ao encontrado na literatura.⁷¹ Como já discutido, não foi possível determinar a massa molar do complexo $[\text{Cu}_2(\text{L}^{\text{S}})_2]^{2+}$ e por esse motivo, não foram feitos os cálculos dos valores de coeficiente de absorção para este composto (Tabela 9).

Em meio aquoso, em pH 7,4, um comportamento diferenciado foi observado no espectro de absorção, uma banda alargada em torno de 370 nm, indicou a sobreposição de bandas referente a intraligantes e a LMCT. A banda de transição de transferência de carga sofreu um deslocamento de comprimento de onda para regiões de maior energia. A estrutura parcial encontrada pela análise XRD indica um complexo de estrutura fechada na qual ambos centros de cobre(II) estão coordenados a 5 sítios.

Estes podem sofrer uma reorganização e permitir uma coordenação de um ligante aquo ou hidróxido em uma sexta posição livre formando um centro de cobre (II) hexacoordenado em solução aquosa. Essa mudança nos níveis de energia também foi observada no trabalho de Das *et al* (2018), ao comparar ligantes com e sem hidróxido coordenado.⁷² O mecanismo deve ser mais explorado em uma titulação espectrofotométrica a fim de compreender as diferentes espécies formadas em diferentes pHs.

O cobre (II) livre exibe uma configuração eletrônica $[Ar]3d^9$, caracterizada pela presença provável de um elétron desemparelhado, e por esse motivo, o composto $[Cu_2(L^S)_2]^{2+}$ apresenta uma banda em 672 nm, com menor coeficiente de absorção (Figura 18) relacionada as transições do tipo $d-d$, em DCM assim como encontrado em outros trabalhos na literatura.⁷³

Figura 18 - Espectro de absorção na região de UV-Vis do complexo $Cu_2(L^S)_2$ em DCM, CH_3CN , $CH_3CN/TRIS(1:1, v/v)$ Condições: $[C] =$ aproximadamente $10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$ entre 200-600 nm. $[C] =$ aproximadamente $10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$ entre 500-1100 nm, por absorvância (eixo y esquerdo). Espectro de absorção do ligante HL^S em DCM. Condições $[HL^S] = 6 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$ até $4 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$. (eixo y direito) por coeficiente de absorção.



Para o composto $[Zn_2(L^S)_2]^{2+}$, em DCM, uma banda possivelmente atribuída a transição da MLCT, possivelmente dos centros de zinco(II) para as porções piridínicas, é visualizada em comprimento de onda máximo de 378 nm com comportamento espectroscópico similar a outros trabalhos com ligante N,O,S doador

em complexos de zinco.^{54,74} Entretanto, os comprimentos de onda das bandas em 240 nm e 373 nm sofrem um deslocamento para estados de menor e maior energia respectivamente para 259 nm e 346 nm quando passam de CH₃CN para solução 1:1 de CH₃CN/TRIS, sugere que a estrutura do complexo pode ser diferente em meio aquoso (Figura 19). Existe a possibilidade de que o complexo se dissocie em soluções aquosas, formando seus respectivos mononucleares com ligantes aquo ou hidróxido dependentes do pH, que poderia ser confirmada por análise ESI-MS com mistura de solventes. Uma alternativa para estudo de especiação seria a partir da realização de uma titulação potenciométrica, que permitiria sugerir os comportamentos dos complexos diferentes pHs e determinar seus pKas.⁷⁵

Ao contrário do níquel e cobre, zinco(II) possui configuração eletrônica [Ar]3d¹⁰, isto é, possui os orbitais *d* preenchidos, impedindo transições eletrônicas do tipo *d-d*, e por esse motivo se difere dos demais por não apresentar bandas nas regiões de maior comprimento de onda.

Figura 19 - Espectro de absorção na região de UV-Vis do complexo [Zn₂(L^S)₂]²⁺ em DCM, CH₃CN, CH₃CN/TRIS(1:1, v/v) Condições: [C] = 4,75 × 10⁻⁵ mol L⁻¹ até 3,22 × 10⁻⁵ mol L⁻¹ para DCM, [C] 3,84 × 10⁻⁵ mol L⁻¹ até 2,72 × 10⁻⁵ mol L⁻¹ para CH₃CN e [C] = 2,8 × 10⁻⁵ mol L⁻¹ até 1,94 × 10⁻⁵ mol L⁻¹ para CH₃CN/TRIS (1:1, v/v). Espectro de absorção do ligante HL^S em DCM. Condições [HL^S] = 6 × 10⁻⁵ mol L⁻¹ até 4 × 10⁻⁵ mol L⁻¹. (eixo y direito) por coeficiente de absorção.

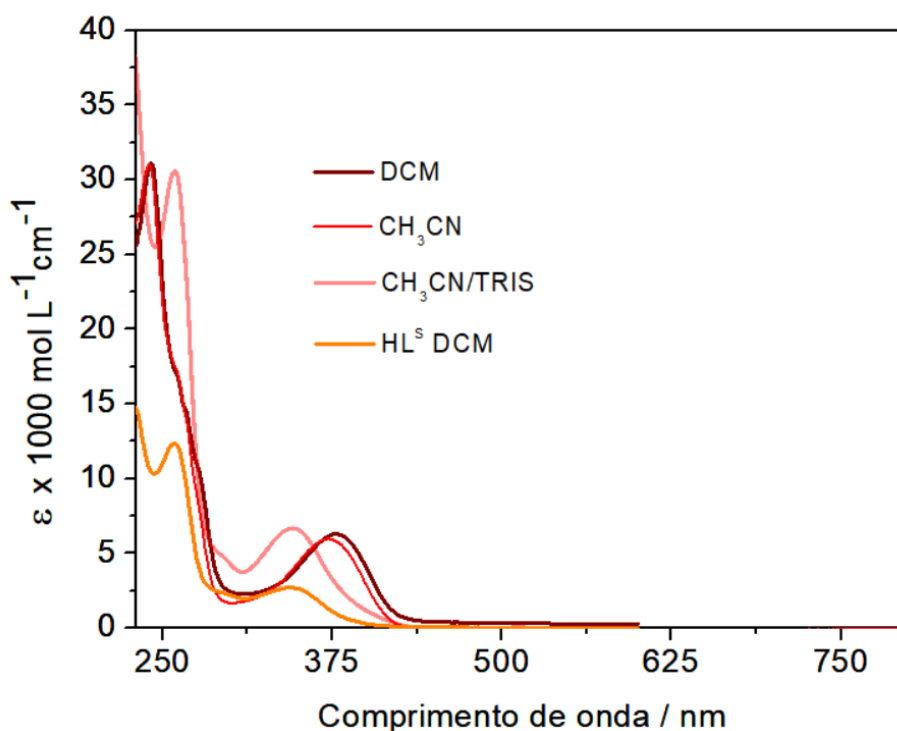


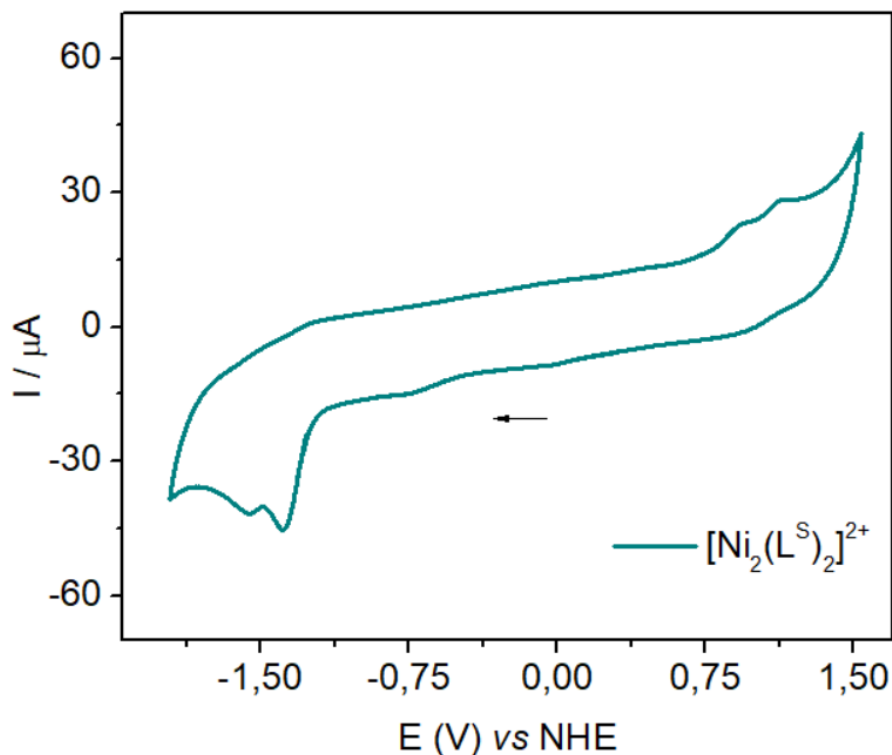
Tabela 9 - Valores de comprimento de onda (λ) e os respectivos valores de coeficiente de absorção (ϵ) em $\text{L mol}^{-1} \text{cm}^{-1}$ para os complexos $[\text{Ni}_2(\text{L}^{\text{S}})_2]^{2+}$, $[\text{Cu}_2(\text{L}^{\text{S}})_2]^{2+}$ e $[\text{Zn}_2(\text{L}^{\text{S}})_2]^{2+}$ em DCM, CH_3CN e $\text{CH}_3\text{CN}/\text{TRIS}$.

	$[\text{Ni}_2(\text{L}^{\text{S}})_2]^{2+}$	$[\text{Cu}_2(\text{L}^{\text{S}})_2]^{2+}$	$[\text{Zn}_2(\text{L}^{\text{S}})_2]^{2+}$
	$\lambda \text{ (nm)} / \epsilon \text{ (L mol}^{-1} \text{ cm}^{-1})$		
DCM	239 / 24830 395 / 5236 583 / 21 974 / 36	263 / - 334 / - 672 / -	242 / 19685 378 / 3948
CH_3CN	238 / 20274 392 / 4033	260 / - 332 / -	240 / 23068 373 / 4530
$\text{CH}_3\text{CN}/\text{TRIS}$	237 / 39581 393 / 6987	260 / - 347 / -	259 / 23157 346 / 5671

5.2.6 Eletroquímica

Devido às propriedades do cobre(II) e do níquel(II) envolvendo transferências de elétrons, os comportamentos eletroquímicos do $[\text{Ni}_2(\text{L}^{\text{S}})_2]^{2+}$ e $[\text{Cu}_2(\text{L}^{\text{S}})_2]^{2+}$ foram investigados a partir da análise de voltametria cíclica, onde foi possível determinar seus valores potenciais de oxidação e redução. Os valores foram referenciados para o eletrodo normal de hidrogênio (do inglês, *normal hydrogen electrode*, NHE) a partir do padrão de ferroceno/ferrocínio (Fc/Fc^+). A Figura 20 e a Figura 21, mostram os voltamogramas obtido e seus processos redox encontrados em CH_3CN a 100 mV s^{-1} e em atmosfera inerte.

Figura 20 - Voltamograma cíclico do $[\text{Ni}_2(\text{L}^{\text{S}})_2]^{2+}$, $1 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$ em CH_3CN . Eletrodo de trabalho: carbono vítreo. Eletrodo de referência: Ag/Ag^+ . Eletrodo auxiliar: fio de platina. Eletrólito suporte: TBAPF_6 $0,1 \text{ mol L}^{-1}$. Padrão externo de Fc/Fc^+ .

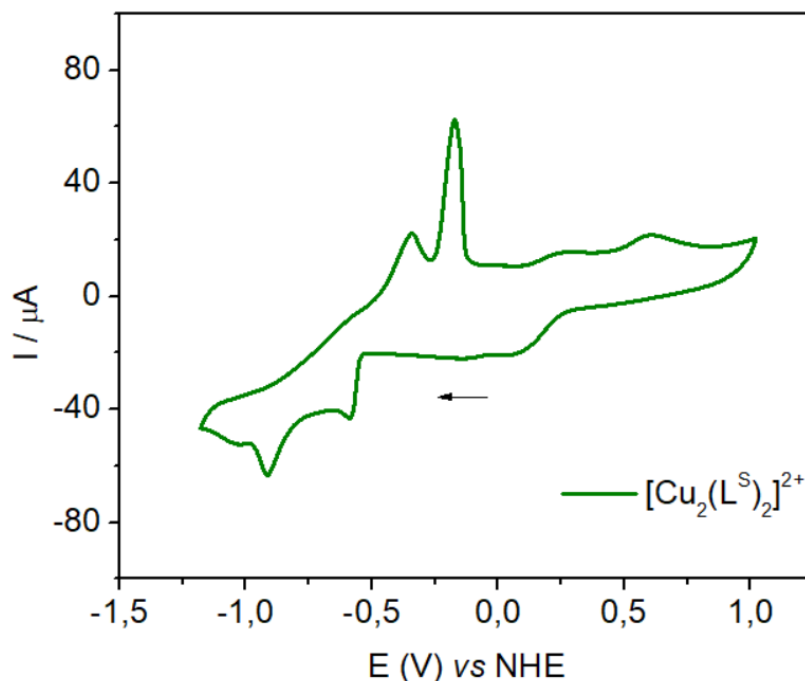


A reversibilidade de um sistema pode ser avaliada pela equação de Nernst com o uso da voltametria cíclica, considerando alguns critérios. Para ser considerado um processo reversível, a razão entre as intensidades dos picos anódico e catódico, i_{pa} e i_{pc} , deve ser igual a 1. Além disso, a diferença entre os valores de potencial registrado nos picos anódico e catódico, E_{pa} e E_{pc} deve ser aproximadamente igual a $0,059/n$ (V), onde "n" representa o número de elétrons envolvidos na reação redox, essa diferença deve variar de acordo com a velocidade de varredura de forma linear em processos reversíveis.

No voltamograma do complexo $[\text{Ni}_2(\text{L}^{\text{S}})_2]^{2+}$ foi possível distinguir quatro processos eletroquímicos. Esses processos podem ser identificados pelos valores de redução em -1,39 V e -1,55 V, relacionados às transferências de elétrons de $\text{Ni}^{\text{II}} \text{Ni}^{\text{II}} \rightarrow \text{Ni}^{\text{II}} \text{Ni}^{\text{I}} \rightarrow \text{Ni}^{\text{I}} \text{Ni}^{\text{I}}$, respectivamente. Estes, em relação aos picos dos processos de oxidação visualizados, possuem uma diferença maior que 0,059 V de potencial, o que significa que não se tratam de processos complementares. Logo, não foi possível avaliar a reversibilidade do sistema. A transição de Ni^{I} para Ni^{II} implica em um processo energeticamente desfavorável, pois requer a remoção de um elétron

emparelhado. Portanto, os picos de oxidação em +0,90 V e +1,13 V, podem ser atribuídos a transformações $\text{Ni}^{\text{II}} \text{Ni}^{\text{II}} \rightarrow \text{Ni}^{\text{III}} \text{Ni}^{\text{II}} \rightarrow \text{Ni}^{\text{III}} \text{Ni}^{\text{III}}$, estes valores são próximos aos reportados na literatura para complexos binucleares de níquel.⁷⁰

Figura 21 - Voltamograma cíclico do $[\text{Cu}_2(\text{L}^{\text{S}})_2]^{2+}$, $1 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$ em CH_3CN . Eletrodo de trabalho: carbono vítreo. Eletrodo de referência: Ag/Ag^+ . Eletrodo auxiliar: fio de platina. Eletrólito suporte: TBAPF_6 $0,1 \text{ mol L}^{-1}$. Padrão externo de Fc/Fc^+ .



Os valores de redução de cobre(II) para cobre(I) observados são (mais positivos) que aqueles encontrados em sistemas similares, com ligantes N,O e N,O,S doadores quando comparados com dados da literatura.⁷² De acordo com Durigon (2022), a presença de calcogênios nos ligantes pode levar a processos de redução em potenciais mais positivos, quando comparados com ligantes N,O doadores. Esta característica pode ser justificada pela maior intensidade das ligações metal-oxigênio se comparadas as metal-enxofre, que resultam em potenciais de redução mais positivos. O relaxamento eletrônico causado pela maior interação covalente entre os orbitais de enxofre e orbital d do cobre também pode influenciar a cinética envolvida na transferência de elétrons⁷⁶. O complexo $[\text{Cu}_2(\text{L}^{\text{S}})_2]^{2+}$ mostra dois potenciais observados em -0,12 V e + 0,05 V, referentes as transformações $\text{Cu}^{\text{II}}\text{Cu}^{\text{II}} \rightarrow \text{Cu}^{\text{II}}\text{Cu}^{\text{I}} \rightarrow \text{Cu}^{\text{I}}\text{Cu}^{\text{I}}$.⁷⁶ Já os potenciais de oxidação do composto podem ser atribuídos aos sinais em + 0,23 V e +0,60 V. Como a análise não foi feita com variação de velocidades de varredura, não é possível determinar a reversibilidade do sistema.

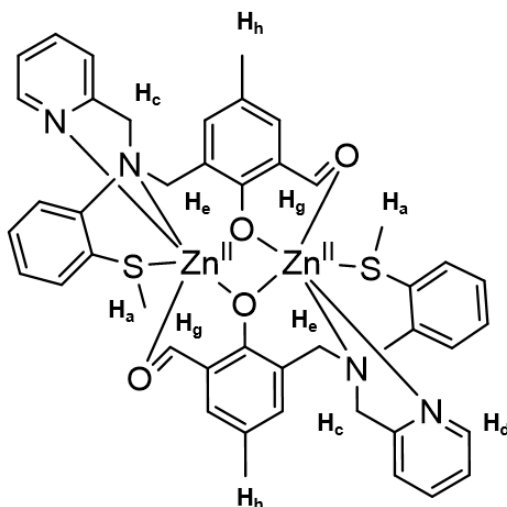
Os processos de redução observados em região anódica são similares aos reportados na literatura com ligantes apenas N,O doadores, esta é uma indicação que em solução, possam existir diferentes espécies de complexo de cobre(II), onde estes não estão coordenados ao enxofre do ligante. Essa potencial mistura de espécies pode ser um fator contribuinte para as discrepâncias observadas na análise elementar e quantificação de metais desta amostra. Além dos processos identificados relacionados às transferências de elétrons entre as espécies cobre(II), o voltamograma obtido também apresentou sinal em -0,16 mV, que pode ser correspondente ao depósito do Cu^0 no eletrodo.⁷²

5.2.7 Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio – ^1H NMR

Como a técnica de NMR somente é utilizada para compostos diamagnéticos como o zinco(II), foi possível fazer a análise de ^1H NMR para o complexo $[\text{Zn}_2(\text{L}^{\text{S}})_2]^{2+}$ (Figura 22) e comparar os resultados com respectivos espectros obtidos do ligante HL^{S} na Figura 23.

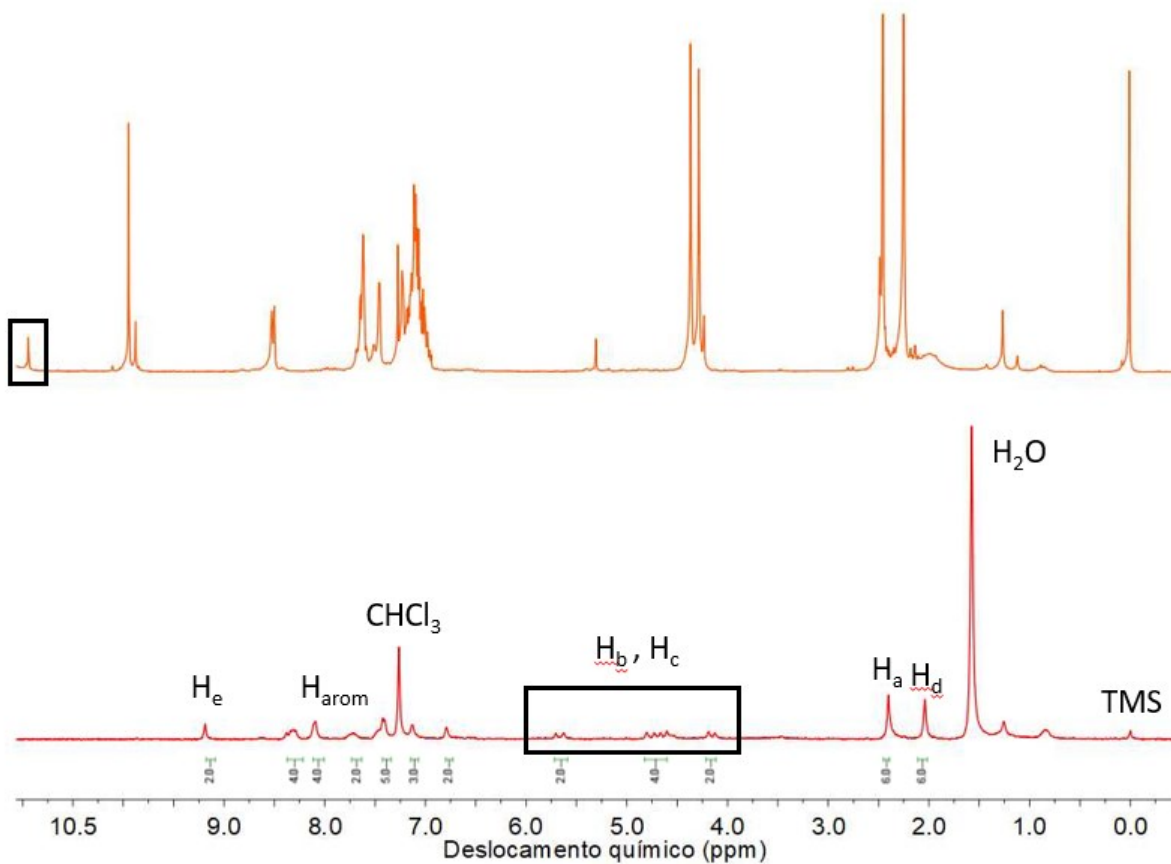
Como o ambiente se difere pela rigidez causada pela coordenação, são observados deslocamentos dos hidrogênios no espectro do complexo quando comparados com o ligante. A principal diferença entre os espectros é a ausência do hidrogênio do fenol, em torno de 11 ppm. Essa diferença, que também foi percebida no espectro de IR corroborando com a coordenação deste grupo como fenolato. O hidrogênio do grupo aldeído (H_g), com deslocamento em 9,95 ppm no ligante, aparece em 9,19 ppm no complexo, quando o oxigênio está coordenado aos centros. Os hidrogênios aromáticos foram identificados em uma faixa de 8,09 e 6,79 ppm. Já os hidrogênios dos carbonos metilênicos (H_c e H_e), após a complexação se tornam não equivalentes, causando desdobramento nos sinais. Onde antes se observava dois simpletos, no espectro de ^1H NMR do complexo se vê três conjuntos de multipletos, na faixa de 5,70 e 4,13 ppm, que quando têm suas integrais somadas, resulta em um valor total de 4. Os hidrogênios das metilas sofreram pequenas reduções nos seus deslocamentos, de 2,25 ppm para 2,04 ppm (H_h) e de 2,46 para 2,40 (H_a).⁷⁷

Figura 22 – Estrutura do composto $[\text{Zn}_2(\text{L}^{\text{S}})_2]^{2+}$ com as atribuições de hidrogênio



Fonte: Elaborado pelo autor

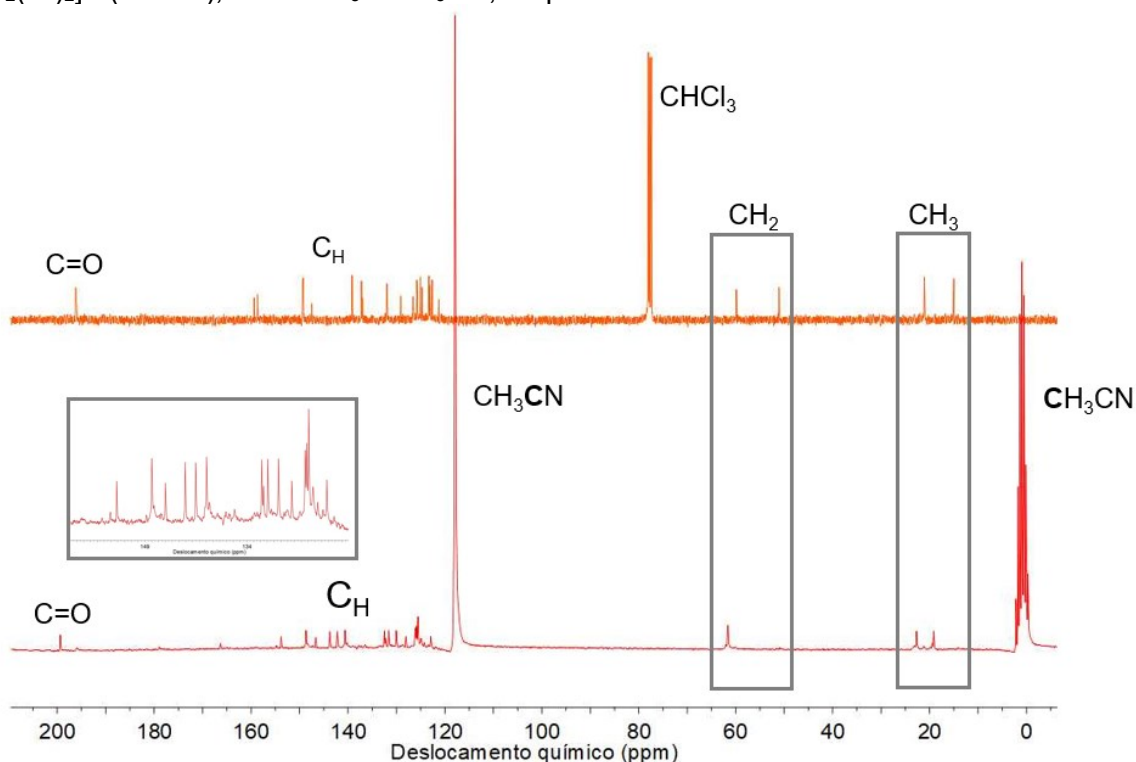
Figura 23 - Espectro de ^1H NMR, 200 MHz, em CDCl_3 , para o ligante HL^{S} (acima) e para o composto $[\text{Zn}_2(\text{L}^{\text{S}})_2]^{2+}$ (abaixo)



5.2.8 Ressonância Magnética Nuclear de Carbono – ^{13}C NMR

A análise de ^{13}C NMR também foi conduzida para o composto $[\text{Zn}_2(\text{L}^{\text{S}})_2]^{2+}$ para uma caracterização mais detalhada. Ao comparar com o espectro do ligante, é possível distinguir as alterações no comportamento dos carbonos do ligante após a coordenação com o centro metálico de zinco(II) (Figura 24). De forma geral, o espectro obtido é semelhante ao previamente discutido para o ligante. Foi possível identificar, em regiões próximas a 200 ppm, o sinal correspondente ao carbono da carbonila, assim como os carbonos aromáticos na faixa de 160-120 ppm e os dois sinais em 20 ppm para os grupos CH_3 presentes. Devido à maior simetria induzida pela coordenação, há uma maior dificuldade na distinção de todos os sinais os carbonos apresenta dificuldades, devido como retratado por dos Anjos (2005), onde os carbonos dos ligantes se tornam equivalentes.⁷⁷ Dessa forma, na região de 60 ppm onde eram esperados dois sinais correspondentes aos dois carbonos do tipo metilênico (CH_2) e apenas um é identificado. Ou seja, o número de sinais não foi o mesmo do esperado.

Figura 24 - Espectro de ^{13}C NMR, 50 MHz, para o ligante HL^{S} (acima) e para o composto $[\text{Zn}_2(\text{L}^{\text{S}})_2]^{2+}$ (abaixo), em CDCl_3 e CD_3CN , respectivamente.



5.2.9 Propostas de estrutura para os complexos

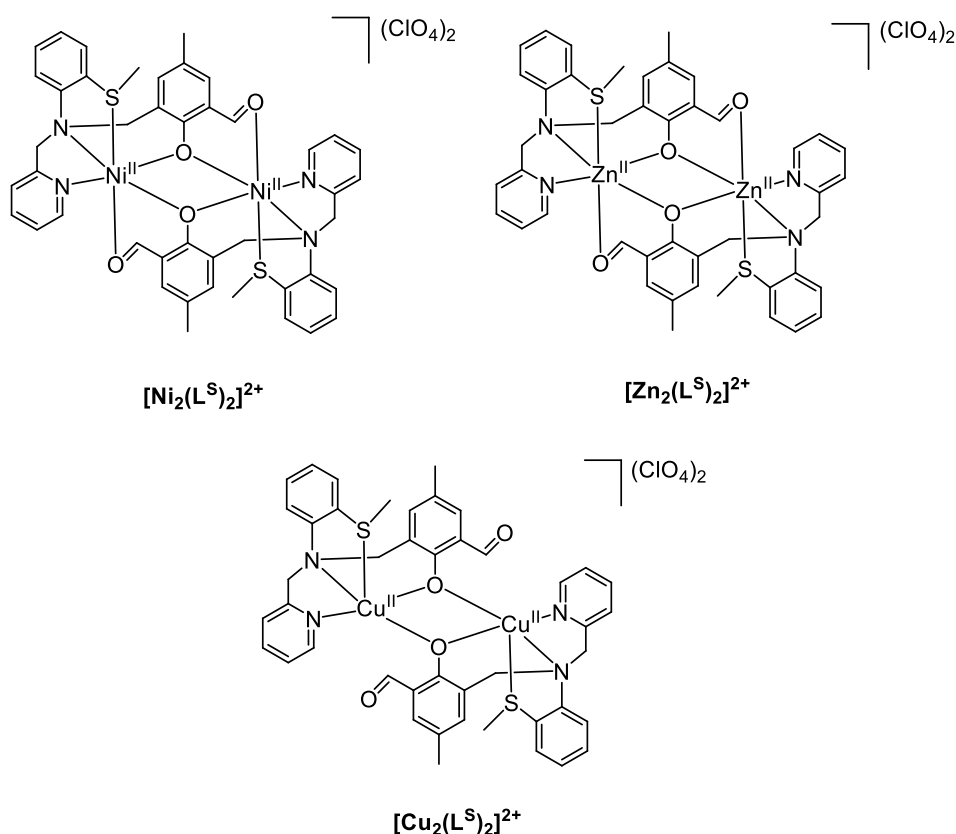
Com base em todas as análises discutidas até essa seção, foi possível propor as estruturas dos compostos $[\text{Ni}_2(\text{L}^{\text{S}})_2]^{2+}$, $[\text{Cu}_2(\text{L}^{\text{S}})_2]^{2+}$ e $[\text{Zn}_2(\text{L}^{\text{S}})_2]^{2+}$ como apresentadas na Figura 25. Primeiramente, com base na análise de XRD foram observados complexos binucleares, contendo duas unidades dos respectivos ligantes. Entre os centros metálicos, os grupos fenolatos (dos dois ligantes) atuaram como pontes, e os íons se coordenaram também a uma piridina, amina terciária e tioeter de um mesmo ligante. Os complexos de $[\text{Ni}_2(\text{L}^{\text{S}})_2]^{2+}$ e $[\text{Zn}_2(\text{L}^{\text{S}})_2]^{2+}$ são hexacoordenados e de esfera fechada ao coordenarem ao grupo aldeído da unidade oposta do ligante.

Os espectros obtidos na análise de IR mostraram a presença das bandas referente aos estiramentos e desdobramentos da ligação Cl-O em 1080 cm^{-1} e 621 cm^{-1} sugerindo o ânion perclorato como o contra-íon. A quantidade sugerida 2 ânions de perclorato para cada unidade de complexo, foi feita considerando o balanço das cargas entre as pontes fenolato e o estado de oxidação dos centros metálicos. Essa proporção é corroborada nas análises de condutividade molar, que revelaram a razão 2:1 de eletrólitos.

Com base nas estruturas propostas, observa-se os valores concordantes de percentuais de C, H e N, obtidos por análise elementar para $[\text{Ni}_2(\text{L}^{\text{S}})_2]^{2+}$ e $[\text{Zn}_2(\text{L}^{\text{S}})_2]^{2+}$. Assim como as proporções desses metais obtidas com análise AAS. A presença de centros de Ni^{II} e Cu^{II} passíveis de redução e oxidação nos complexos $[\text{Ni}_2(\text{L}^{\text{S}})_2]^{2+}$ e $[\text{Cu}_2(\text{L}^{\text{S}})_2]^{2+}$ foram identificados a partir de estudos eletroquímicos e também a presença de processos não identificados, que corrobora com a ideia de uma possível mistura de espécies na amostra. Para o complexo $[\text{Zn}_2(\text{L}^{\text{S}})_2]^{2+}$ os espectros de ^1H e ^{13}C NMR apresentados se mostraram semelhante ao do ligante e exploraram possíveis coordenações, no fenolato, nas porções nitrogenadas, e no oxigênio da carbonila, assim como sugerido por sua estrutura parcial do XRD.

Os dados de espectroscopia eletrônica na região do UV-Vis indicam coordenações ao apresentar espectros que se diferem do espectro do ligante, sugerindo a presença de processos de MLCT e LMCT que precisam ser mais investigados.

Figura 25 - Estrutura proposta dos complexos sintetizados neste trabalho



Fonte: Elaborada pelo autor.

5 PERSPECTIVAS

Como perspectivas, é necessário planejar novas tentativas de recristalização para todos os compostos, a fim de se obter cristais adequados para determinar sua estrutura via análise de difração de raios X. A purificação do composto $[\text{Cu}_2(\text{L}^{\text{S}})_2]^{2+}$, é fundamental para nova análise elementar, seguida da repetição das demais análises. Conduzir análises de espectrometria de massas de alta resolução como uma técnica que contribuiria para a validação das estruturas propostas, onde possivelmente serão encontrados fragmentos que podem ser concordantes com a fórmulas moleculares propostas. Existe também a necessidade de se realizar titulações potenciométricas, do ligante HL^{S} e especialmente do complexo de $[\text{Cu}_2(\text{L}^{\text{S}})_2]^{2+}$, para acompanhar a possível nova ligação, de água, na sua sexta posição livre e do complexo $[\text{Zn}_2(\text{L}^{\text{S}})_2]^{2+}$, para estudos de especiação, uma vez que esses apresentaram mudanças espectrais em ambiente aquoso.

Finalmente, realizar ensaios de titulação com DNA plasmidial empregando espectroscopia na região do UV-Vis para analisar mudanças espectrais e identificar possíveis interações, assim como a espectroscopia de fluorescência também pode ser utilizada. A avaliação da preferência de interação por sulcos maiores ou menores de cada composto pode ser realizada ao inserir agentes intercalantes conhecidos. Ao observar se atividade se mantém inalterada ou diminui, é possível determinar se o composto está interagindo com o mesmo sulco que o agente intercalante ou não. A reação de clivagem do DNA também pode ser observada por eletroforese em gel, ao avaliar a forma de migração da amostra na análise. Além disso, é possível realizar estudos teóricos de ancoragem molecular para prever e estimar os tipos de interações com DNA, sejam estas intercalativas, ou pelos sulcos.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Neste trabalho o foi apresentado detalhes das sínteses dos precursores do ligante 4-metil-6-(((2-(metiltio)fenil)(piridin-2-ilmetil)amino)metil)-2-formilfenol que foi obtido em três etapas. A caracterização do ligante incluiu análises de ^1H NMR, espectroscopia na região do infravermelho e do UV-Vis em solução, espectrometria de massas, cujos resultados que corroboram com o esperado encontrado na literatura.

A partir desse ligante, foi feita a síntese de três complexos binucleares de cada um contendo diferentes centros metálicos, $[\text{Ni}_2(\text{L}^{\text{S}})_2]^{2+}$, $[\text{Cu}_2(\text{L}^{\text{S}})_2]^{2+}$ e $[\text{Zn}_2(\text{L}^{\text{S}})_2]^{2+}$. Estes complexos foram caracterizados pelas técnicas de espectroscopia IR, UV-Vis, análise elementar e condutividade. Os resultados das análises ajudaram a propor complexos binucleares de esfera fechada. Para o complexo de centros de níquel(II), $[\text{Ni}_2(\text{L}^{\text{S}})_2]^{2+}$, os resultados obtidos pelas técnicas são consistentes com o esperado pelas estruturas parciais. Nos espectros na região do UV-Vis, não foi possível identificar mudanças significativas nos comprimentos de onda máximo em diferentes solventes indicando estabilidade na estrutura em ambiente aquoso. Já o complexo de cobre(II), $[\text{Cu}_2(\text{L}^{\text{S}})_2]^{2+}$, apresentou impurezas não identificadas na análise elementar, o que levou a resultados de concentração estimados. Apesar disso, seu voltamograma apresenta potenciais de redução pertinentes a sistemas binucleares de cobre(II). O composto $[\text{Zn}_2(\text{L}^{\text{S}})_2]^{2+}$ foi amplamente caracterizado e os resultados concordam com a sua estrutura parcial obtida. Foram identificadas alterações estruturais do composto em meio aquoso, visto por um deslocamento na

banda referente a transição de MLCT que indicam alterações nos seus níveis de energia que não puderam ser identificadas sem fazer uma titulação potenciométrica.

A partir da síntese e exploração da caracterização desses três novos compostos, com conseqüentemente configurações eletrônicas distintas, foi possível observar comportamentos eletrônicos em diferentes soluções. Essa investigação inicial proporciona uma base para estudos de interação dessas espécies com biomoléculas de interesse antitumoral.

6 REFERÊNCIAS

1. Nagai H, Kim YH. Cancer prevention from the perspective of global cancer burden patterns. *J Thorac Dis.* 1º de março de 2017;9(3):448–51.
2. Xu R, Zhang K, Liang J, Gao F, Li J, Guan F. Hyaluronic acid/polyethyleneimine nanoparticles loaded with copper ion and disulfiram for esophageal cancer. *Carbohydr Polym.* junho de 2021;261:117846.
3. da Silva DA, De Luca A, Squitti R, Rongioletti M, Rossi L, Machado CML, et al. Copper in tumors and the use of copper-based compounds in cancer treatment. *J Inorg Biochem.* 1º de janeiro de 2022;226.
4. Anjomshoa M, Amirheidari B. Nuclease-like metalloscissors: Biomimetic candidates for cancer and bacterial and viral infections therapy. *Coord Chem Rev.* 1º de maio de 2022;458.
5. Pages BJ, Ang DL, Wright EP, Aldrich-Wright JR. Metal complex interactions with DNA. *Dalton Transactions.* 28 de fevereiro de 2015;44(8):3505–26.
6. Huheey JE, Keiter EA, Keiter RL. *Inorganic Chemistry: Principles of Structure and Reactivity.* Prentice Hall; 1997.
7. Mitić N, Smith SJ, Neves A, Guddat LW, Gahan LR, Schenk G. The Catalytic Mechanisms of Binuclear Metallohydrolases. *Chem Rev.* 1º de agosto de 2006;106(8):3338–63.
8. Grahame DAS, Bryksa BC, Yada RY. Factors affecting enzyme activity. Em: *Improving and Tailoring Enzymes for Food Quality and Functionality.* Elsevier Inc.; 2015. p. 11–55.
9. Lippard SJ, Berg JM (Jeremy M. *Principles of bioinorganic chemistry.* University Science Books; 1994.
10. Yu Z, Cowan JA. *Metal Complexes Promoting Catalytic Cleavage of Nucleic Acids-Biochemical Tools and Therapeutics.* 2018;
11. Nelson DL, Cox MM. *Lehninger Principles of Biochemistry*, 4th Edition. 2008.
12. Westheimer FH. Why Nature Chose Phosphates. *Science* (1979). 6 de março de 1987;235(4793):1173–8.
13. Sinden R. R. *DNA: Structure and function.* Advances in Genome Biology . Academic Press; 1994.
14. Elkin LO. Rosalind Franklin and the Double Helix. *Phys Today.* 2003;56(3):42–8.

15. Franklin RE, Gosling RG. Molecular Configuration in Sodium Thymonucleate. *Nature*. 25 de abril de 1953;171(4356):740–1.
16. Klug A. Rosalind Franklin and the Discovery of the Structure of DNA. *Nature*. 24 de agosto de 1968;219(5156):808–10.
17. Wang JYJ. Cell Death Response to DNA Damage. *Yale Journal of Biology and Medicine*. 2019;92:771–9.
18. Omondi RO, Ojwach SO, Jaganyi D. Review of comparative studies of cytotoxic activities of Pt(II), Pd(II), Ru(II)/(III) and Au(III) complexes, their kinetics of ligand substitution reactions and DNA/BSA interactions. *Inorganica Chim Acta*. 1º de novembro de 2020;512.
19. Knoll JD, Turro C. Control and utilization of ruthenium and rhodium metal complex excited states for photoactivated cancer therapy. *Coord Chem Rev*. 1º de janeiro de 2015;282:110–26.
20. Czarnomysy R, Radomska D, Szewczyk OK, Roszczenko P, Bielawski K. Platinum and palladium complexes as promising sources for antitumor treatments. *Int J Mol Sci*. 1º de agosto de 2021;22(15).
21. Köberle B, Tomicic MT, Usanova S, Kaina B. Cisplatin resistance: Preclinical findings and clinical implications. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*. dezembro de 2010;1806(2):172–82.
22. Wolfenden R, Snider MJ. The depth of chemical time and the power of enzymes as catalysts. *Acc Chem Res*. 2001;34(12):938–45.
23. Kellett A, Molphy Z, Slator C, McKee V, Farrell NP. Molecular methods for assessment of non-covalent metallodrug-DNA interactions. *Chem Soc Rev*. 21 de fevereiro de 2019;48(4):971–88.
24. Gill MR, Thomas JA. Ruthenium(II) polypyridyl complexes and DNA - From structural probes to cellular imaging and therapeutics. *Chem Soc Rev*. 21 de abril de 2012;41(8):3179–92.
25. Carter MT, Rodriguez M, Bard AJ. Voltammetric studies of the interaction of metal chelates with DNA. 2. Tris-chelated complexes of cobalt(III) and iron(II) with 1,10-phenanthroline and 2,2'-bipyridine. *J Am Chem Soc*. 1º de novembro de 1989;111(24):8901–11.
26. Li J, Futera Z, Li H, Tateyama Y, Higuchi M. Conjugation of organic-metallic hybrid polymers and calf-thymus DNA. *Physical Chemistry Chemical Physics*. 21 de março de 2011;13(11):4839–41.

27. Tessaro PS, do Nascimento Tomaz M, Farias G, de Paula CP, Rocha MC, Malavazi I, et al. Enhancing the biological properties of zinc complexes with bis(indolyl)methane groups: Synthesis, characterization, DNA interaction, and biocide activity. *J Inorg Biochem.* 1º de novembro de 2022;236.
28. Ahmad H, Wragg A, Cullen W, Wombwell C, Meijer AJHM, Thomas JA. From intercalation to groove binding: Switching the dna-binding mode of isostructural transition-metal complexes. *Chemistry - A European Journal.* 10 de março de 2014;20(11):3089–96.
29. Crans DC, Kostenkova K. Open questions on the biological roles of first-row transition metals. Vol. 3, Communications Chemistry. Nature Research; 2020.
30. Nordlander E, Carlsson H. Computational modeling of the mechanism of urease. *Bioinorg Chem Appl.* 2010;2010.
31. Carter EL, Flugga N, Boer JL, Mulrooney SB, Hausinger RP. Interplay of metal ions and urease. *Metallomics.* maio de 2009;1(3):207–21.
32. Mazzei L, Cianci M, Musiani F, Ciurli S. A resolution of *Sporosarcina pasteurii* urease inhibited in the presence of NBPT. <https://www.rcsb.org/structure/5OL4>. 2017.
33. Miessler GL, Fischer PJ, Tarr DA. Química Inorgânica. 5º ed. São Paulo: Pearson; 2014.
34. Al-Riyahee AAA, Shenta A, Saud K. The Coordination chemistry and cyclic voltammetry exploration of Cu(II), Co(II), Ni(II) and Zn(II) complexes of novel (E)-3,4-dichloro-N-(2-(1-(pyridin-2-yl)ethylidene)hydrazine-1-carbonothioyl) benzamide ligand. *Egypt J Chem.* 1º de novembro de 2021;64(11):6337–62.
35. Balachandran C, Haribabu J, Jeyalakshmi K, Bhuvanesh NSP, Karvembu R, Emi N, et al. Nickel(II) bis(isatin thiosemicarbazone) complexes induced apoptosis through mitochondrial signaling pathway and G0/G1 cell cycle arrest in IM-9 cells. *J Inorg Biochem.* 1º de maio de 2018;182:208–21.
36. Bahron H, Khaidir SS, Tajuddin AM, Ramasamy K, Yamin BM. Synthesis, characterization and anticancer activity of mono- and dinuclear Ni(II) and Co(II) complexes of a Schiff base derived from o-vanillin. *Polyhedron.* 15 de março de 2019;161:84–92.
37. Koebke KJ, Pinter TBJ, Pitts WC, Pecoraro VL. Catalysis and Electron Transfer in De Novo Designed Metalloproteins. *Chem Rev.* 27 de julho de 2022;122(14):12046–109.

38. Tisato F, Marzano C, Porchia M, Pellei M, Santini C. Copper in diseases and treatments, and copper-based anticancer strategies. *Med Res Rev.* 2010;30(4):708–49.
39. Zhang Q, Zhang Q, Li Z zhen, Liu H, Liu J cheng. Copper (II) complexes modified with water-soluble porphyrin and various small molecules ligand for DNA binding and potential selectivity antitumor agents. *Dyes and Pigments.* 1º de fevereiro de 2020;173.
40. Sigman DS, Graham DR, Aurora VD', Stern AM. Oxygen-dependent Cleavage of DNA by the I,IO-Phenanthroline I Cuprous Complex. Inhibition of escherichia coli DNA polymerase I. *J Biol Chem.* 1979;254(24):12269–72.
41. Aishajiang R, Liu Z, Wang T, Zhou L, Yu D. Recent Advances in Cancer Therapeutic Copper-Based Nanomaterials for Antitumor Therapy. *Molecules.* 1º de março de 2023;28(5).
42. Pellei M, Del Bello F, Porchia M, Santini C. Zinc coordination complexes as anticancer agents. *Coord Chem Rev.* 15 de outubro de 2021;445.
43. Chasapis CT, Spiliopoulou CA, Loutsidou AC, Stefanidou ME. Zinc and human health: An update. *Arch Toxicol.* abril de 2012;86(4):521–34.
44. Maret W. Zinc and Sulfur: A Critical Biological Partnership. *Biochemistry.* 30 de março de 2004;43(12):3301–9.
45. Carles Bayó N J, Claver C, Masdeu-Bultó AM. Homogeneous catalysis with transition metal complexes containing sulfur ligands. *Coord Chem Rev.* 25 de maio de 1999;73–145.
46. Padjasek M, Kocyła A, Kluska K, Kerber O, Tran JB, Krężel A. Structural zinc binding sites shaped for greater works: Structure-function relations in classical zinc finger, hook and clasp domains. *J Inorg Biochem.* 1º de março de 2020;204.
47. Bulleid NJ, Ellgaard L. Multiple ways to make disulfides. *Trends Biochem Sci.* setembro de 2011;36(9):485–92.
48. Hell R, Khan MS, Wirtz M. Cellular biology of sulfur and its functions in plants. *Plant Cell Monographs.* 2010;17:243–79.
49. Gale EM, Simmonett AC, Telser J, Schaefer HF, Harrop TC. Toward functional Ni-SOD biomimetics: Achieving a structural/electronic correlation with redox dynamics. *Inorg Chem.* 3 de outubro de 2011;50(19):9216–8.

50. Takano Y, Shimamoto K, Hanaoka K. Chemical tools for the study of hydrogen sulfide (H_2S) and sulfane sulfur and their applications to biological studies. *J Clin Biochem Nutr.* dezembro de 2016;58(1):7–15.
51. Basheer SM, Rasin P, Ashok Kumar SL, Saravana Kumar M, Sreekanth A. Investigation on DNA/Protein interaction of thiosemicarbazone based octahedral nickel(II) and iron(III) complexes. *J Mol Struct.* julho de 2022;1260:132913.
52. Durigon DC, Maragno Peterle M, Bortoluzzi AJ, Ribeiro RR, Braga AL, Peralta RA, et al. Cu(II) complexes with tridentate sulfur and selenium ligands: catecholase and hydrolysis activity. *New Journal of Chemistry.* 28 de setembro de 2020;44(36):15698–707.
53. Sardroud SJ, Hosseini-Yazdi SA, Mahdavi M, Poupon M, Skorepova E. Synthesis, characterization and in vitro evaluation of anticancer activity of a new water-soluble thiosemicarbazone ligand and its complexes. *Polyhedron.* 1º de janeiro de 2020;175.
54. Saswati, Mohanty M, Banerjee A, Biswal S, Horn A, Schenk G, et al. Polynuclear zinc(II) complexes of thiosemicarbazone: Synthesis, X-ray structure and biological evaluation. *J Inorg Biochem.* 1º de fevereiro de 2020;203.
55. Gokel GW, Dean JA. Dean's handbook of organic chemistry. 2º ed. New York: McGraw-Hill Professional; 2003.
56. Borovik AS, Papaefthymiou V, Taylor -Lucille F, Anderson OP, Que L, J Biol JD, et al. Models for Iron-Oxo Proteins. Structures and Properties of FenFem, ZnnFem, and FenGam Complexes with (yu-Phenoxo)bis(/i-carboxylato)dimetal Cores. *J Chem Soc, Chem Commun.* 1989;111(2):191–3.
57. Bosset C, Lefebvre G, Angibaud P, Stansfield I, Meerpoel L, Berthelot D, et al. Iron-Catalyzed Synthesis of Sulfur-Containing Heterocycles. *J Org Chem.* 13 de outubro de 2016;82:4020–36.
58. Roy S, Mitra P, Patra AK. Cu(II) complexes with square pyramidal (N₂S)CuCl₂ chromophore: Jahn-Teller distortion and subsequent effect on spectral and structural properties. *Inorganica Chim Acta.* 15 de maio de 2011;370(1):247–53.
59. Karsten P, Neves A, Bortoluzzi AJ, Lanznaster M, Drago V. Synthesis, structure, properties, and phosphatase-like activity of the first heterodinuclear Fe^{III}Mn^{II} complex with the unsymmetric ligand H₂BPBPMP as a model for the PAP in sweet potato. *Inorg Chem.* 9 de setembro de 2002;41(18):4624–6.

60. Strohalm M, Kavan D, Novák P, Volný M, Havlíček V. mMass: A Cross-Platform Software Environment for Precise Analysis of Mass Spectrometric Data. *Anal Chem*. 1º de junho de 2010;82(11):4648–51.
61. Velho RG. Medidas de condutividade na caracterização de complexos inorgânicos: um levantamento bibliográfico [Dissertação (Mestrado)]. Universidade Federal de São Carlos; 2006.
62. Pavia DL, Lampman GM, Kriz GS, Vyvyan JR. Introdução à espectroscopia. 4º ed. Cengage Learning; 2010.
63. Moraes MCB, Do Lago CL. Electrospray ionization mass spectrometry applied to study inorganic and organo-metallic species. *Quim Nova*. agosto de 2003;26(4):556–63.
64. CS Ho, CWK Lam, MHM Chan, RCK Cheung, LK Law, LCW Lit, et al. Electrospray Ionisation Mass Spectrometry: Principles and Clinical Applications. *Clin Biochem Rev*. 2003;24.
65. Bethe H. Theorie der Beugung von Elektronen an Kristallen. *Ann Phys*. 1928;392(17):55–129.
66. Pappas N. Calculating Retained Austenite in Steel Post Magnetic Processing Using X-Ray Diffraction. *Mathematics Exchange*. 2006;4(1):8–14.
67. Nyquist RA, Kagel RO, Putzig CL. Handbook of Infrared and Raman Spectra of Inorganic Compounds and Organic Salts. 1º ed. Academic Press; 1996.
68. Frąckowiak E, Płatek-Mielczarek A, Piwek J, Fic K. Advanced characterization techniques for electrochemical capacitors. *Adv Inorg Chem*. 2022;151–207.
69. Holman TR, Hendrich MP, Que L. EPR studies of a dinickel complex in its (II,II) and (II,III) oxidation states. *Inorg Chem*. 1º de março de 1992;31(6):937–9.
70. Xavier FR, Neves A. Synthesis, physicochemical properties and in vitro catalytic activity of a dinuclear nickel(II) complex with a N5O-hexadentate ligand: A functional model for phosphohydrolases. *Polyhedron*. 18 de abril de 2016;109:59–66.
71. Homrich AM, Farias G, Amorim SM, Xavier FR, Gariani RA, Neves A, et al. Effect of Chelate Ring Size of Binuclear Copper(II) Complexes on Catecholase Activity and DNA Cleavage. *Eur J Inorg Chem*. 14 de maio de 2021;2021(18):1710–21.
72. Das M, Afsan Z, Basak D, Arjmand F, Ray D. Thioether sulfur-bound [Cu₂] complexes showing catechol oxidase activity and DNA cleaving behaviour. *Dalton Transactions*. 2019;48(4):1292–313.

73. Homrich A da M. Novos complexos binucleares de cobre(II): síntese, caracterização, atividade biomimética de catecolase e estudos de interação com DNA. [Dissertação (Mestrado)]. Universidade Federal de Santa Catarina; 2019.
74. Mal SK, Mitra M, Purohit CS, Ghosh R. A trimetallic zinc(II) complex and its catecholase activity. *Polyhedron*. 24 de novembro de 2015;101:191–5.
75. Das B, Daver H, Pyrkosz-Bulska M, Persch E, Barman SK, Mukherjee R, et al. A dinuclear zinc(II) complex of a new unsymmetric ligand with an N 5O2 donor set; A structural and functional model for the active site of zinc phosphoesterases. *J Inorg Biochem*. 2014;132(1):6–17.
76. Durigon DC. 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 (Doutorado em Química)]. Universidade federal de Santa Catarina; 2023.
77. Dos Anjos A, Bortoluzzi AJ, Szpoganicz B, Caro MSB, Friedermann GR, Mangrich AS, et al. Synthesis, characterization and structure of a new zinc(II) complex containing the hexadentate N,N',N,N'-bis[(2-hydroxy-3,5-di-tert-butylbenzyl)(2-pyridylmethyl)]-ethylenediamine ligand: Generation of phenoxyl radical species. *Inorganica Chim Acta*. 1º de julho de 2005;358(11):3106–14.