

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

Everton de Britto Policarpi

**SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO E ESTUDO DE INTERAÇÃO
COM O DNA DE NOVOS COMPLEXOS DE COBRE(II) COM
LIGANTES PLANARES AROMÁTICOS**

Dissertação de Mestrado submetida ao
Programa de Pós-Graduação em
Química da Universidade Federal de
Santa Catarina para obtenção do grau
de Mestre em Química.
Orientador : Prof. Dr. Adailton João
Bortoluzzi

Florianópolis

2011

P766s Policarpi, Everton de Britto

Síntese, caracterização e estudo de interação com o DNA de novos complexos de cobre(II) com ligantes planares aromáticos [dissertação] / Everton de Britto Policarpi ; orientador, Adailton João Bortoluzzi. - Florianópolis, SC, 2011.

127 p.: il., grafs., tabs.

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

Inclui referências

1. Química. 2. Complexos metálicos. 3. Ácido desoxirribonucleico. 4. Nucleases. I. Bortoluzzi, Adailton João. II. Universidade Federal de Santa Catarina. Programa de Pós-Graduação em Química. III. Título.

CDU 54

Everton de Britto Policarpi

**SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO E ESTUDO DE INTERAÇÃO
COM O DNA DE NOVOS COMPLEXOS DE COBRE(II) COM
LIGANTES PLANARES AROMÁTICOS.**

Esta dissertação foi julgada e aprovada para a obtenção do título de **Mestre em Química** no **Programa de Pós-Graduação em Química** da Universidade Federal de Santa Catarina.

Florianópolis, 11 de março de 2011.

Prof. Almir Spinelli, Dr.
Coordenador do programa

Banca examinadora:

Prof. Dr. Adailton J. Bortoluzzi
Orientador
QMC/CFM/UFSC

Prof. Dr. Ademir Neves
QMC/CFM/UFSC

Prof. Dr. Hernán F. Terenzi
BQA/CCB/UFSC

Prof. Dr. Josiel B. Domingos
UFSC/CFM/UFSC

Aos meus pais Marlene e Amílcar.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiro e especialmente a toda a minha família, mãe Marlene, pai Amílcar e vó Ercília. As minhas irmãs Priscila e Simone e aos sobrinhos Daniele e Lucas.

Aos alunos Angélica Cavalett e Tiago Bortolotto do Centro de Biologia Molecular Estrutural capitaneados pelo Prof. Dr. Hernán Terenzi, os quais foram responsáveis pelos testes de clivagem com DNA.

A aluna Priscila Pereira Silva, aluna da Prof. Dra. Elene Cristina Pereira-Maia pelos testes de citotoxicidade em Belo Horizonte.

Ao pessoal do LACFI no qual usei o aparelho de infravermelho.

Aos membros da banca que aceitaram fazer parte da discussão.

Ao grande apoio do orientador Adailton Bortoluzzi, não só relacionada a discussão química mas também pela amizade.

A todo o pessoal do LABINC que faz ou já fez parte por todo o apoio e amizade, sem distinção entre as alas Sul e Norte: Bernardo, Zé, Luiza, Vicente, Laís, Alfredo, Rosely, Cláudia, Fernando, Clóvis, Jaqueline, Maressa, Renata, Tiago, Marcelo, Sara, Geovana, Schilling, Kátia, Rafa, Passos, Alfredo, Maryene, Alexandra, Marcos.

Aos vários amigos que cultivei durante os seis anos de Florianópolis. Abraço especial aos camaradas Ivan, Robgol, Vicente, Daniel, Maressa, Misael, Caio, Alfredo, Schilling, Santista, Geovanni, Janaína, Daiane, Franciane e Latino.

Ao Departamento de Química da UFSC, a Central de Análises e aos professores.

Ao CNPq pelo suporte financeiro.

Aos colegas do Instituto Federal de Mato Grosso do Sul pela acolhida no novo ambiente de trabalho.

Finalmente, aos sumérios pela descoberta da cerveja há mais de quatro mil anos e as cabras africanas que tornaram possível a descoberta do café, sem o qual este trabalho não seria realizado.

“Torna-te aquilo que és”

Friedrich Nietzsche, 1883

RESUMO

Neste trabalho de dissertação foram sintetizados e caracterizados quatro complexos mononucleares de cobre (II), [Cu(bpma)dppz](ClO₄)₂·0,67H₂O (**1**), [Cu(acac)dppz](ClO₄) (**2**), [Cu(AAZ)dpq](ClO₄)₂·H₂O (**3**), [Cu(dppz)tenoilCF₃(CH₃CN)].ClO₄ (**4**). Os ligantes utilizados foram o acetilacetato (**acac**), *N*-bis-(2-piridilmetil) amina (**bpma**), dipirido[3,2-*f*:2',3'-*h*]quinoxalina (**dpq**), dipirido[3,2-*a*:2',3'-*c*]fenazina monohidratado (**dppz**) e o tenoiltrifluoroacetato (**tenoilcf3**). Os quatro complexos foram caracterizados através de medidas espectroscópicas (IV e UV-Vis), de condutividade e eletroquímicas (voltametria cíclica). As estruturas cristalinas inéditas foram resolvidas por difratometria de raios X. A avaliação da interação entre os quatro complexos e o CT-DNA foi realizada através de experimentos distintos. A titulação espectrofotométrica UV-Vis resultou em valores de K_b que demonstram a “boa” interação com o sulco maior do DNA. A titulação por fluorescência resultou em valores de K_{app} na ordem de 10⁶, que demonstram a interação dos compostos com DNA. A interação medida por voltametria de onda quadrada converge com os dados demonstrados pelos outros experimentos. A geometria planar dos ligantes dpq e dppz servem de âncora para a interação dos complexos entre os pares de bases do DNA. A atividade de nuclease e fotonuclease dos complexos **1**, **2** e **3** foi determinada por experimentos de eletroforese em gel de agarose, para clivagem de DNA plasmidial. Os complexos apresentam bons resultados de clivagem no UV e sob luz visível (vermelha). A clivagem de DNA, com ativação na faixa do UV-A (365 nm) por 5 minutos mostra-se a mais eficaz. A citotoxicidade dos complexos **1**, **2** e **3** foi determinada frente a células leucêmicas K562, com a determinação do IC₅₀ de 1,75; 2,3 e 3,2 μmol.L⁻¹ para os compostos, respectivamente. A concentração de cobre intracelular para os complexos **1**, **2** e **3** ficou em 45x10⁻¹⁶, 45x10⁻¹⁶ e 153x10⁻¹⁶ mol.cél.⁻¹, respectivamente.

Palavras chave: **Complexos de cobre, Interação com DNA, Nuclease.**

ABSTRACT

In this study were synthesized and characterized four new mononuclear copper (II) complexes, [Cu(bpma)dppz](ClO₄)₂·0,67H₂O (**1**), [Cu(acac)dppz](ClO₄) (**2**), [Cu(AAZ)dpq](ClO₄)₂·H₂O (**3**), [Cu(dppz)thenoylCF₃(CH₃CN)].ClO₄ (**4**). The ligands used were acetylacetonate (**acac**), *N*-bis-(2-pyridilmethyl) amine (**bpma**), dipyrido[3,2-*f*:2',3'-*h*]quinoxaline (**dpq**), dipyrido[3,2-*a*:2',3'-*c*]phenazine monohydrated (**dppz**) and the thenoyltrifluoroacetate (**thenoylcf3**). The four complexes were characterized using spectroscopic measurements (IR and UV-Vis), conductivity and electrochemical analysis (cyclic voltammetry). The new structures were resolved by X-ray diffraction. Interaction study between the complexes and CT-DNA was made by distinct experiments. The evaluation of interaction among the four complexes and CT-DNA was carried out by different experiments. The spectrophotometric titration in UV-Vis results in values of K_b which shows the good interaction with the major groove of DNA. The fluorescence titration resulted in values of K_{app} in order of 10⁶, demonstrating the interaction of compounds with DNA. The interaction measured by square wave voltammetry converges with the presented data by other experiments. The planar geometry of the ligands dpq and dppz act like an anchor for the interaction of complexes between the base pairs of DNA. The nuclease and photonuclease activity of complexes **1**, **2** and **3** was determined by agarose gel electrophoresis, for plasmidial DNA cleavage. The complexes show good cleavage results under UV and visible light (red light). The DNA cleavage, with activation in UV-A range (365 nm) by 5 minutes was the more effective. The cytotoxicity of complexes **1**, **2** and **3** were determined front leukemic cells *K562*, with determination of IC₅₀ of 1,75; 2,3 e 3,2 μmol.L⁻¹ for the compounds, respectively. The intracellular copper concentration for the complexes **1**, **2** e **3** was 45x10⁻¹⁶, 45x10⁻¹⁶ and 153x10⁻¹⁶ mol.cell.⁻¹, respectively.

Keywords: Copper(II) complexes, DNA Interaction, Nuclease.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Representação da estrutura da molécula de DNA.....	26
Figura 2: Sulcos maior e menor da estrutura do B-DNA.....	27
Figura 3: Três modos de interação de complexos metálicos com o DNA: a) interação eletrostática; b) interação através dos sulcos; c) intercalação.....	29
Figura 4: Estrutura do complexo $[\text{Cu}(1,10\text{-fenantrolina})_2]^+$	30
Figura 5: Estruturas dos complexos $[\text{Cu}(\text{dppt})\text{Cl}_2]$ e $[\text{Cu}(\text{pta})\text{Cl}_2]$ com diferentes propriedades de ligação e clivagem de DNA.....	31
Figura 6: Ligantes polipiridínicos bpy, phen, dpq e dppz.....	32
Figura 7: Diagrama de Jablonski para fotosensitizador.....	34
Figura 8: Fármacos aprovados para uso em terapia fotodinâmica.....	35
Figura 9: Transformação de célula normal em célula cancerosa.....	36
Figura 10: Rota de síntese do ligante AAZ.....	45
Figura 11: Espectro no IV do AAZ em pastilha de KBr.....	46
Figura 12: Espectro de RMN ^1H do AAZ em CDCl_3	46
Figura 13: Rota de síntese do ligante bpma.....	47
Figura 14: Espectro no IV do bpma em pastilha de KBr.....	48
Figura 15: Espectro de RMN ^1H do bpma em CDCl_3	48
Figura 16: Rota de síntese do qphen.....	49
Figura 17: Espectro de IV do qphen em pastilha de KBr.....	49
Figura 18: Espectro de RMN ^1H do qphen em CDCl_3	50
Figura 19: Síntese do dpq.....	50
Figura 20: Espectro de IV do dpq em pastilha de KBr.....	51
Figura 21: Espectro de RMN ^1H do dpq.....	51
Figura 22: Rota de síntese do dppz.....	52
Figura 23: Espectro de IV do dppz em pastilha de KBr.....	52
Figura 24: Espectro de RMN ^1H do dppz.....	53
Figura 25: Síntese do complexo 1.....	53
Figura 26: Espectro de IV do complexo 1 em pastilha de KBr.....	54
Figura 27: Síntese do complexo 2.....	54
Figura 28: Espectro de IV do complexo 2 em pastilha de KBr.....	55
Figura 29: Síntese do complexo 3.....	55
Figura 30: Espectro de IV do complexo 3 em pastilha de KBr.....	56
Figura 31: Síntese do complexo 4.....	56
Figura 32: Espectro de IV do complexo 4 em pastilha de KBr.....	57
Figura 33: Espectro eletrônico do complexo 1 em CH_3CN . a) $[\text{Complexo}] = 3,0 \times 10^{-3} \text{ mol.L}^{-1}$. b) $[\text{Complexo}] = 3,0 \times 10^{-5} \text{ mol.L}^{-1}$	61
Figura 34: Espectro eletrônico do complexo 2 em CH_3CN . a) $[\text{Complexo}] = 2,0 \times 10^{-3} \text{ mol.L}^{-1}$. b) $[\text{Complexo}] = 3,4 \times 10^{-5} \text{ mol.L}^{-1}$	61

Figura 35: Espectro eletrônico do complexo 3 em CH ₃ CN. a) [Complexo] = 1,0x10 ⁻³ mol.L ⁻¹ . b) [Complexo] = 2,5x10 ⁻⁵ mol.L ⁻¹	62
Figura 36: Espectro eletrônico do complexo 4 em CH ₃ CN. a) [Complexo] = 1,0x10 ⁻³ mol.L ⁻¹ . b) [Complexo] = 1,5x10 ⁻⁵ mol.L ⁻¹	62
Figura 37: Voltamograma cíclico do complexo 1 em DMF 0.1 mol.L ⁻¹ TBAPF ₆ a 50 mV.s ⁻¹	65
Figura 38: Voltamograma cíclico do complexo 2 em DMF 0.1 mol.L ⁻¹ TBAPF ₆ a 50 mV.s ⁻¹	66
Figura 39: Voltamograma cíclico do complexo 3 em DMF 0.1 mol.L ⁻¹ TBAPF ₆ a 100 mV.s ⁻¹	66
Figura 40: Voltamograma cíclico do complexo 4 em DMF 0.1 mol.L ⁻¹ TBAPF ₆ a 50 mV.s ⁻¹	67
Figura 41: Estrutura cristalina ORTEP do cátions do complexo 2. Elipsóides mostrados com 40% de probabilidade: a) estrutura com uma molécula de ClO ₄ ⁻ parcialmente coordenada; b) estrutura com geometria de coordenação bipirâmide trigonal distorcida.....	69
Figura 42: Estrutura do cristalina ORTEP cátion do complexo 2. Elipsóides mostrado com 40% de probabilidade.....	71
Figura 43: Estrutura cristalina ORTEP do cátion do complexo 3. Elipsóides mostrado com 40% de probabilidade.....	72
Figura 44: Ligações de hidrogênio para o complexo 3 via Mercury.....	72
Figura 45: Estrutura cristalina ORTEP do cátion do complexo 4. Elipsóides mostrado com 40% de probabilidade.....	73
Figura 46: a) Espectro eletrônico do complexo 1 na ausência e na presença de quantidades equivalentes de CT-DNA. Em CH ₃ CN : Tris-HCl/NaCl - pH 7,2, 50mmol.L ⁻¹ NaCl, 22°C. b) Gráfico de [DNA]/(ε _A - ε _F) x [DNA]. λ _{interação} : 270 nm.....	76
Figura 47: a) Espectro eletrônico do complexo 2 na ausência e na presença de quantidades equivalentes de CT-DNA. Em CH ₃ CN : Tris-HCl/NaCl - pH 7,2, 50mmol.L ⁻¹ NaCl, 22°C. b) Gráfico de [DNA]/(ε _A - ε _F) x [DNA]. λ _{interação} : 275 nm.....	77
Figura 48: a) Espectro eletrônico do complexo 3 na ausência e na presença de quantidades equivalentes de CT-DNA. Em CH ₃ CN : Tris-HCl/NaCl - pH 7,2, 50mmol.L ⁻¹ NaCl, 22°C. b) Gráfico de [DNA]/(ε _A - ε _F) x [DNA]. λ _{interação} : 255 nm.....	78
Figura 49: a) Espectro eletrônico do complexo 4 na ausência e na presença de quantidades equivalentes de CT-DNA. Em CH ₃ CN : Tris-HCl/NaCl - pH 7,2, 50mmol.L ⁻¹ NaCl, 22°C. b) Gráfico de [DNA]/(ε _A - ε _F) x [DNA]. λ _{interação} : 272 nm.....	78
Figura 50: a) Linhas de emissão espectral do brometo de etídio ligado ao CT-DNA na ausência e com a adição de sucessivas quantidades do	

complexo 1 . b) Efeito do aumento da concentração de 1 sobre a emissão do brometo de etídio ligado ao CT-DNA em tampão Tris-HCl 5mmol.L ⁻¹ e NaCl 5mmol.L ⁻¹	80
Figura 51: a) Linhas de emissão espectral do brometo de etídio ligado ao CT-DNA na ausência e com a adição de sucessivas quantidades do complexo 2 . b) Efeito do aumento da concentração de 2 sobre a emissão do brometo de etídio ligado ao CT-DNA em tampão Tris-HCl 5mmol.L ⁻¹ e NaCl 5mmol.L ⁻¹	80
Figura 52: a) Linhas de emissão espectral do brometo de etídio ligado ao CT-DNA na ausência e com a adição de sucessivas quantidades do complexo 3 . b) Efeito do aumento da concentração de 3 sobre a emissão do brometo de etídio ligado ao CT-DNA em tampão Tris-HCl 5mmol.L ⁻¹ e NaCl 5mmol.L ⁻¹	81
Figura 53: a) Linhas de emissão espectral do brometo de etídio ligado ao CT-DNA na ausência e com a adição de sucessivas quantidades do complexo 4 . b) Efeito do aumento da concentração de 4 sobre a emissão do brometo de etídio ligado ao CT-DNA em tampão Tris-HCl 5mmol.L ⁻¹ e NaCl 5mmol.L ⁻¹	81
Figura 54: Voltamogramas de onda quadrada para o complexo 2 na presença de DNA a diferentes concentrações [complexo 2] = 1,0x10 ⁻⁴ mol.L ⁻¹ ; [CT-DNA] = 0,0; 1,60; 3,18; 4,74; 6,29 e 7,83x10 ⁻⁶ mol.L ⁻¹ para as curvas de 1 a 6, respectivamente.....	82
Figura 55: Voltamogramas de onda quadrada para o complexo 3 em DMF na presença de DNA a diferentes concentrações [complexo 3] = 1,0x10 ⁻⁴ mol.L ⁻¹ ; [CT-DNA] = 0,0; 1,60; 3,18; 4,74; 6,29 e 7,83x10 ⁻⁶ mol.L ⁻¹ para as curvas de 1 a 6, respectivamente.....	83
Figura 56: Voltamogramas de onda quadrada para o complexo 4 em DMF na presença de DNA a diferentes concentrações [complexo 4] = 1,0x10 ⁻⁴ mol.L ⁻¹ ; [CT-DNA] = 0,0; 1,3 e 2,6x10 ⁻⁶ mol.L ⁻¹ para as curvas de 1 a 3, respectivamente.....	84
Figura 57: Clivagem de DNA plasmidial (30 μmol.L ⁻¹ pb) pelo complexo 1 em tampão Tris-HCl (pH 7,4 10 mmol.L ⁻¹) em CH ₃ CN/H ₂ O (25/75 v/v) no escuro por 16 horas.....	85
Figura 58: Clivagem de DNA plasmidial (30 μmol.L ⁻¹ pb) pelo complexo 2 em tampão Tris-HCl (pH 7,4 10 mmol.L ⁻¹) em CH ₃ CN/H ₂ O (25/75 v/v) no escuro por 16 horas.....	86
Figura 59: Clivagem de DNA plasmidial (30 μmol.L ⁻¹ pb) pelo complexo 3 em tampão Tris-HCl (pH 7,4 10 mmol.L ⁻¹) em CH ₃ CN/H ₂ O (25/75 v/v) no escuro por 16 horas.....	86

Figura 60: Fotoclivagem de DNA plasmidial (30 $\mu\text{mol.L}^{-1}$ pb) por 1 em tampão Tris-HCl (pH 7,4 10 mmol.L^{-1}) em $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (25/75 v/v) após irradiação com luz UV (12 W, 365 nm) por 5 minutos.....	87
Figura 61: Fotoclivagem de DNA plasmidial (30 $\mu\text{mol.L}^{-1}$ pb) por 2 em tampão Tris-HCl (pH 7,4 10 mmol.L^{-1}) em $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (25/75 v/v) após irradiação com luz UV (12 W, 365 nm) por 5 minutos.....	88
Figura 62: Fotoclivagem de DNA plasmidial (30 $\mu\text{mol.L}^{-1}$ pb) por 3 em tampão Tris-HCl (pH 7,4 10 mmol.L^{-1}) em $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (25/75 v/v) após irradiação com luz UV (12 W, 365 nm) por 5 minutos.....	88
Figura 63: Clivagem de DNA plasmidial (30 $\mu\text{mol.L}^{-1}$ pb) pelos complexos 1-3 em tampão Tris-HCl (pH 7,4 10 mmol.L^{-1}) em $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (25/75 v/v) a 37 °C no escuro por 60 minutos. [complexo] = 100 $\mu\text{mol.L}^{-1}$	89
Figura 64: Fotoclivagem de DNA plasmidial (30 $\mu\text{mol.L}^{-1}$ pb) pelos complexos 1-3 em tampão Tris-HCl (pH 7,4 10 mmol.L^{-1}) em $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (25/75 v/v) a 37 °C após irradiação com luz vermelha (3 mW, 635 nm) por 60 minutos. [complexo] = 100 $\mu\text{mol.L}^{-1}$	90
Figura 65: Valores de IC_{50} dos ligantes dpq e dppz e dos complexos 1, 2 e 3.....	91
Figura 66: Correlação entre inibição do crescimento celular e concentração de cobre intracelular.....	93

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Principais bandas e atribuições em cm^{-1} dos espectros no infravermelho para os complexos 1 , 2 , 3 e 4	60
Tabela 2 - Dados de espectroscopia eletrônica em CH_3CN para os complexos 1-4	63
Tabela 3: Potenciais redox para os complexos 1-4 . Velocidades de varredura de $50 \text{ mV}\cdot\text{s}^{-1}$ para 1 , 2 e 4 ; $100 \text{ mV}\cdot\text{s}^{-1}$ para 3	64
Tabela 4: Dados cristalográficos e refinamento de estrutura dos complexos 1-4	67
Tabela 5: Comprimentos (Å) e ângulos ($^\circ$) de ligação para o complexo $[\text{Cu}(\text{bpma})\text{dppz}](\text{ClO}_4)_2\cdot 0,67\text{H}_2\text{O}$ (1) e $[\text{Cu}(\text{acac})\text{dppz}](\text{ClO}_4)$ (2).....	74
Tabela 6: Comprimentos (Å) e ângulos ($^\circ$) de ligação para o complexo $[\text{Cu}(\text{AAZ})\text{dpq}](\text{ClO}_4)_2\cdot\text{H}_2\text{O}$ (3) e $[\text{Cu}(\text{dppz})\text{tenoilecf3}](\text{ClO}_4)(\text{CH}_3\text{CN})$ (4).....	75
Tabela 7: Valores de K_b para os complexos 1 - 4 e outros reportados.....	78
Tabela 8: Valores de K_{app} para os complexos 1- 4	81
Tabela 9: Dados da análise de citotoxicidade (IC_{50}) e da concentração intracelular de cobre na células <i>K562</i>	92

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

DNA – Ácido DesoxiriboNucleico
 $t_{1/2}$ - tempo de meia vida
 pH – potencial Hidrogeniônico
 RNA – Ácido RiboNucléico
 UV-Vis – Ultravioleta e Visível
 EROs – Espécies Reativas de Oxigênio
 bpy – bipyridina
 phen – 1,10-fenantrolina
 dpq – dipirido[3,2-*f*:2',3'-*h*]quinoxalina
 dppz – dipirido[3,2-*a*:2',3'-*c*]fenazina
 $^1\text{O}_2$ – Oxigênio singlete
 HO^\cdot - Radical hidroxil
 nm – nanômetros
 TFD – Terapia FotoDinâmica
 HPT – HiPerTermia
 IARC – *International Agency of Research in Cancer*
 OMS - Organização Mundial da Saúde
 AAZ – 6-amino-6-metilperhidro-1,4-diazepina
 CT-DNA – *Calf Thymus DNA*
 tenoilef3 - tenoiltrifluoracetato
 CDCl_3 - Clorofórmio deuterado
 DMSO- d_6 - Dimetilsulfóxido deuterado (hexadeuterado)
 RMN ^1H - Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio
 TMS – TetraMetilSilano
 Λ_M – Coeficiente de condutividade molar
 Tris - Tris(hidroximetil)aminometano
 Tris-HCl - Tris(hidroximetil)aminometano com pH regulado por HCl
 K_{app} - Constante de ligação aparente
 EtBr – Brometo de Etídio
 M_M - Massa molar
 IV – InfraVermelho
 ν - Frequência de vibração (IV)
 δ – Deformação angular (IV)
 δ_H – Deslocamento químico do hidrogênio
 bpma - *N*-bis-(2-piridilmetil) amina
 mm Hg – milímetros de mercúrio
 qphen - 1,10-fenantrolina-5,6-quinona
 ϵ - Coeficiente de absorvidade molar

%T - Percentual de transmitância
Abs – Absorvância
P.F. - Ponto de Fusão
NHE – Eletrodo Normal de Hidrogênio
TBAPF₆ – HexaFluorFosfato de TetraButilAmônio
E_{pc} – Potencial de pico catódico
E_{pa} – Potencial de pico anódico
ΔE_p – Diferença de potencial
E_{1/2} – Potencial de meia-onda
mV – miliVolts
λ_{máx} - Comprimento de onda, no máximo de absorção
τ – Parâmetro geométrico de trigonalidade
T – Parâmetro geométrico de tetragonalidade
K_b - Constante de ligação intrínseca
EB – Brometo de Etídio
K_{EB} - constante de ligação do brometo de etídio
u. a. – unidade aparente
μA – Microampère
IC₅₀ - Inibição do Crescimento celular em 50%
acac – acetilacetato
EDTA – Ácido EtilenoDiaminaTetraAcético
FTIR – Infravermelho com Transformada de Fourier

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	25
1.1 QUÍMICA BIOINORGÂNICA.....	25
1.2 O ÁCIDO DESOXIRRIBONUCLEICO – DNA.....	25
1.3 INTERAÇÕES COM O DNA.....	27
1.4 CLIVAGEM DO DNA.....	29
1.5 CLIVAGEM DO DNA: COMPLEXOS METÁLICOS.....	30
1.6 TERAPIA FOTODINÂMICA.....	33
1.7 ALVO DE APLICAÇÃO: CÂNCER.....	35
2 OBJETIVOS.....	37
2.1 OBJETIVO GERAL.....	37
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	37
3 MATERIAIS E MÉTODOS.....	39
3.1 MATERIAIS.....	39
3.2 MÉTODOS E INSTRUMENTAÇÃO.....	39
3.2.1 Espectroscopia no infravermelho – IV.....	39
3.2.2 Espectroscopia de ressonância magnética nuclear de hidrogênio - RMN ¹ H.....	39
3.2.3 Espectroscopia eletrônica – UV-VIS.....	40
3.2.4 Difratometria de raios X.....	40
3.2.5 Condutivimetria.....	40
3.2.6 Eletroquímica.....	41
3.2.7 Métodos de interação com DNA – Titulação por espectroscopia eletrônica.....	41
3.2.8 Métodos de interação com DNA – Titulação por fluorescência.....	42
3.2.9 Métodos de interação com DNA – Titulação por eletroquímica.....	42
3.2.10 Testes de clivagem de DNA.....	43
3.2.11 Testes de citotoxicidade.....	43
4 SÍNTESES.....	45
4.1 SÍNTESE DOS LIGANTES.....	45
4.1.1 Síntese do 6-amino-6-metilperhidro-1,4-diazepina - (AAZ)....	45
4.1.2 Síntese do <i>N</i> -bis-(2-piridilmetil) amina – (bpma).....	47
4.1.3 Síntese da 1,10-fenantrolina-5,6-quinona – (qphen).....	48
4.1.4 Síntese do dipirido[3,2- <i>f</i> :2',3'- <i>h</i>]quinoxalina – (dpq).....	50

4.1.5 Síntese do dipirido[3,2-<i>a</i>:2',3'-<i>c</i>]fenazina monohidratado – (dppz).....	51
4.2 SÍNTESE DOS COMPLEXOS.....	53
4.2.1 Síntese do complexo 1 - [Cu(bpma)dppz](ClO₄)₂·0,67H₂O.....	53
4.2.2 Síntese do complexo 2 - [Cu(acac)dppz](ClO₄).....	54
4.2.3 Síntese do complexo 3 - [Cu(AAZ)dpq](ClO₄)₂·H₂O.....	55
4.2.4 Síntese do complexo 4 - [Cu(dppz)tenoilCF₃(CH₃CN)].ClO₄.....	56
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	59
5.1 ESPECTROSCOPIA NO INFRAVERMELHO.....	59
5.2 ESPECTROSCOPIA ELETRÔNICA – UV-VIS.....	60
5.3 ELETROQUÍMICA.....	63
5.4 ESTRUTURAS CRISTALINAS RESOLVIDAS POR DIFRAÇÃO DE RAIOS X.....	67
5.5 ESTUDOS DA INTERAÇÃO COM O DNA POR ESPECTROSCOPIA ELETRÔNICA (K _B).....	75
5.6 ESTUDOS DA INTERAÇÃO COM O DNA POR FLUORESCÊNCIA (K _{APP}).....	79
5.7 ESTUDOS DA INTERAÇÃO COM O DNA POR ELETROQUÍMICA.....	82
5.8 CLIVAGEM DE DNA PLASMIDIAL.....	84
5.9 TESTES DE CITOTOXICIDADE DOS COMPLEXOS 1, 2 E 3.....	91
5.9.1 Determinação dos valores de IC₅₀.....	91
5.9.2 Determinação da concentração de cobre intracelular.....	92
6 CONCLUSÕES.....	95
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	97
APÊNDICE A.....	107
APÊNDICE B.....	113
APÊNDICE C.....	117
APÊNDICE D.....	121
ANEXO A.....	125

1 INTRODUÇÃO

1.1 QUÍMICA BIOINORGÂNICA

A química bioinorgânica é um ramo da ciência, com abrangência multi e interdisciplinar, que envolve diversas áreas tais como química inorgânica, biologia, bioquímica, medicina, entre outras. Tem como objetivo, estudar moléculas contendo metais que ocorrem naturalmente em organismos vivos, como forma de elucidar a estrutura e função, incluindo aspectos nutricionais, de toxicidade, de transporte e estocagem. A química bioinorgânica está associada a investigação da reatividade química dos íons metálicos nos sistemas biológicos, uma vez que estes são essenciais aos processos ocorridos nos seres vivos, incluindo entre outros a respiração celular, em várias rotas metabólicas e na proteção contra agentes mutagênicos e tóxicos. (COWAN, 1993).

1.2 O ÁCIDO DESOXIRRIBONUCLEICO - DNA

Há pouco mais de meio século foi proposta a estrutura em dupla hélice para a molécula de DNA, figura 1 (WATSON; CRICK, 1953). O DNA é composto por duas cadeias polinucleotídicas que se mantêm unidas através de ligações de hidrogênio entre as bases complementares (Purínicas - A (Adenina), Guanina (G) e Pirimidínicas - Citosina (C), Timina (T)) de cada fita, sempre ocorrendo o pareamento de uma adenina com uma timina e uma citosina com uma guanina. As cadeias estão em sentidos opostos, enroladas em torno de um eixo, formando a dupla hélice (também conhecida como β -hélice), que é a principal forma estudada do DNA (B-DNA).

Em razão das características estruturais dos nucleotídeos e da dupla hélice do DNA, são formados sulcos na estrutura do B-DNA que, apesar de possuírem profundidades similares, possuem larguras distintas e, desta forma, são denominados sulco maior e sulco menor (BLACKBURN; GAIT, 1997) (Figura 2).

As ligações fosfodiéster que formam o esqueleto covalente do DNA são extremamente estáveis em relação as reações de hidrólise. Os valores de tempo de meia vida ($t_{1/2}$), para o DNA em água a 25 °C e pH = 7, variam de 130 mil a bilhões de anos. Em pH fisiológico as moléculas de DNA estão carregadas negativamente, o que inibe a hidrólise das ligações fosfodiéster através do ataque de nucleófilos. Este comportamento revela a condição pela qual a natureza escolheu o DNA como forma de armazenamento do material genético (COWAN, 2001).

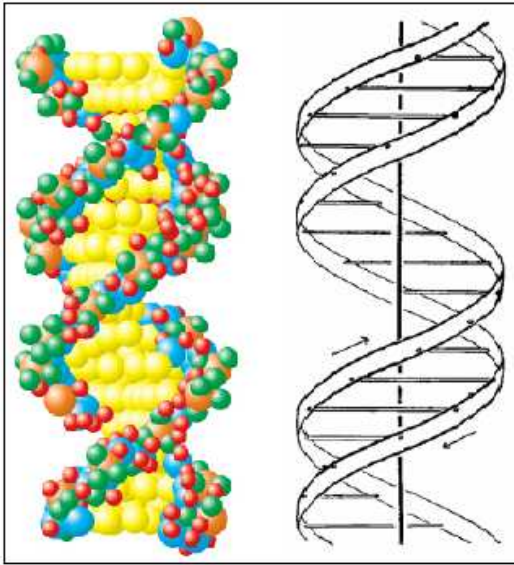


Figura 1: Representação da estrutura da molécula de DNA.

Watson e Crick ressaltam algumas propriedades químicas e bioquímicas resultantes da conformação proposta para o DNA, como a facilidade de acesso dos cátions aos fosfatos carregados negativamente que estão no exterior da estrutura do DNA. Muitas proteínas que interagem com o DNA possuem um íon metálico na cavidade de interação, como a nuclease de estafilococos (Ca^{2+}) e nuclease S1 (Zn^{2+}) (KRAMER, 1999).

O pareamento específico entre as bases possibilita um mecanismo de cópia do material genético codificado na estrutura da molécula de DNA (WATSON; CRICK, 1953).

A informação necessária para o funcionamento da célula e, por conseguinte todo o organismo está primariamente depositado no material genético, na molécula de ácido desoxirribonucléico (DNA) contida no núcleo celular. O DNA torna possível a produção de proteínas e outras moléculas regulatórias através do processo de transcrição, onde o RNA é sintetizado, com base na sequência de bases do DNA. O RNA mensageiro fornece as instruções para a produção das proteínas e outras moléculas (CAMPOS; CARRARO; DIAS-NETO, 2010).

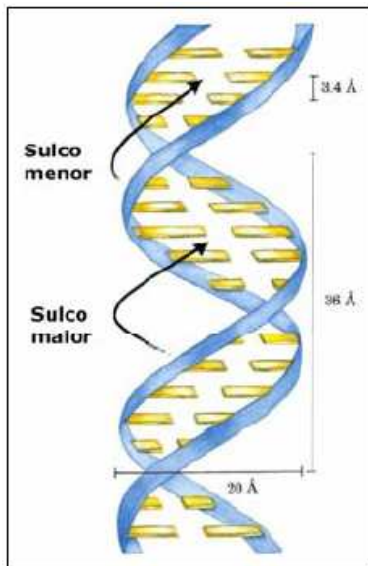


Figura 2: Sulcos maior e menor da estrutura do B-DNA.

O DNA contém em sua codificação um especializado mecanismo de reparo que é essencial ao funcionamento das células e do organismo. Este mecanismo mantém a integridade da informação contida no código genético. Os danos ao DNA ocorrem por diversos processos, alguns espontâneos e alguns catalisados por agentes ambientais (luz, hidrocarbonetos aromáticos) (LEHNINGER; NELSON; COX, 1995). As mutações do DNA podem ocasionar o crescimento e reprodução desordenada das células afetadas, condição conhecida como câncer. Estudos relacionam as variações no material genético e no processo de produção de RNA ao aparecimento e progressão de diversos tipos de câncer (CAMPOS; CARRARO; DIAS-NETO, 2010). Assim, justifica-se a definição do DNA como alvo para o tratamento de algumas neoplasias.

1.3 INTERAÇÕES COM O DNA

A molécula de DNA pode interagir com diversas moléculas dentro dos sistemas vivos de maneira covalente e não covalente. Interações covalentes remetem a ligação química de moléculas ao DNA. Como exemplo de interação covalente com o DNA tem-se a cisplatina, que se tornou um dos fármacos mais utilizados em tratamentos

quimioterápicos, que interage através de um processo covalente ao DNA (REEDJIK, 2003). Entretanto, interações não covalentes também são observadas.

O DNA interage reversivelmente de maneira não-covalente com uma ampla variedade de espécies químicas que incluem água, íons metálicos e seus complexos, pequenas moléculas orgânicas e proteínas.

As interações reversíveis com o DNA são importantes para sua estrutura e função. As possíveis conformações existentes para o DNA (formas A, B e Z) advêm das interações com o meio em que está inserido, como a hidratação, força iônica, tipo e concentração de íons metálicos em solução e outros fatores (BASU et al., 1988). Existem três formas de interações reversíveis com o DNA (Figura 3) (BLACKBURN; GAIT, 1997):

- Interação eletrostática externa: interações geralmente não específicas e de origem eletrostática do ligante (água, íons metálicos), com grupos fosfatos carregados negativamente situados ao longo da parte exterior da hélice;

- Interação através dos sulcos: interações diretas de espécies químicas com os pares de bases, situados nos sulcos maiores ou menores dos ácidos nucleicos: Berenil, distamicina, netropsina e enantiômeros do $[\text{Ru}(\text{phen})_3]^{2+}$ (ZELIGS; PIERRE; BARTON, 2007).

- Intercalação: interação de espécies químicas, que possuem sistemas heterocíclicos aromáticos que propiciam a intercalação entre os pares de bases do DNA. Exemplos de drogas que atuam por intercalação são a proflavina, brometo de etídio, acridina laranja e a actinomicina D (GARRET; GRISHAM, 1999).

A afinidade de ligação de complexos metálicos com o DNA segue geralmente a seguinte ordem: intercalação > interação através dos sulcos > interação eletrostática (ERKILLA; ODOM; BARTON, 1999).

A intercalação constitui o modo pelo qual os compostos aromáticos podem ser acomodados entre os pares de bases dos ácidos nucleicos. A principal característica de um intercalador é conter uma função heterocíclica aromática planar, capaz de se inserir entre os pares de bases da dupla hélice do DNA.

Os complexos metálicos capazes de intercalar-se no DNA são chamados metalointercaladores. Ao longo dos últimos anos, o estudo de metalointercaladores tem atraído substancial interesse, devido ao grande número de aplicações possíveis frente ao DNA (O'DONOGHUE et al., 2005).

A interação entre DNA e outras moléculas tem especial interesse em estudos científicos, relacionados a replicação e transcrição *in vivo*,

mutação de genes, mecanismos de ação de algumas drogas frente ao DNA, origem de algumas doenças, além de mecanismos de ação de nucleases químicas sintéticas. Vários métodos, incluindo espectroscopia UV-Vis, espectroscopia Raman, eletroquímica e cristalografia de raios X têm sido utilizados para estas medidas (PANG; ABRUÑA, 1998). O estudo da interação de pequenas moléculas com o DNA constitui um dos passos para o desenvolvimento de novas drogas.

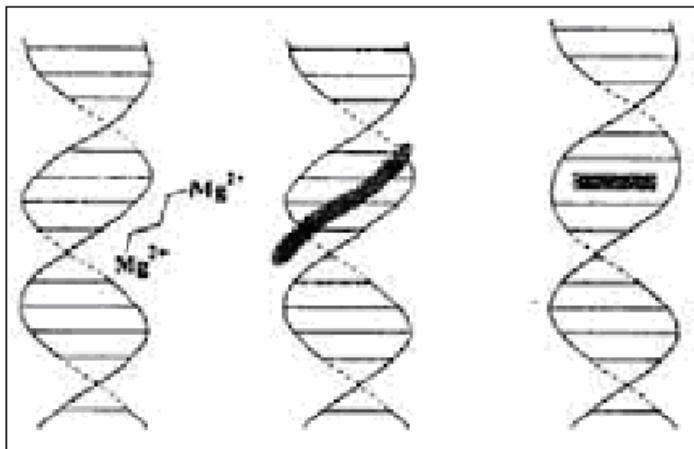


Figura 3: Três modos de interação de complexos metálicos com o DNA: a) interação eletrostática; b) interação através dos sulcos; c) intercalação.

1.4 CLIVAGEM DO DNA

As nucleases naturais são enzimas capazes de promover a clivagem das ligações fosfodiéster na molécula de DNA, com alta especificidade, atuando por um mecanismo hidrolítico, promovendo a catálise com constantes na ordem de 10^{12} a 10^{16} vezes mais rápidas em relação a hidrólise espontânea do DNA (KRAMER, 1999). As nucleases químicas ou sintéticas são definidas como compostos capazes de clivar ácidos nucleicos em condições próximas às fisiológicas, de maneira hidrolítica ou oxidativa (OLIVEIRA, 2006).

Em 1968, 15 anos depois da descoberta da dupla hélice, Menelson e Yuan isolaram uma enzima de restrição da bactéria *Escherichia coli* que era capaz de reconhecer uma sequência do DNA e cortá-lo em região específica, portanto uma nuclease (BLACKBURN; GAIT, 1997). A *EcoRI* é um exemplo de nuclease que cliva o DNA

através do reconhecimento da sequência de bases, clivando o ácido nucleico em uma região específica. Este tipo de enzima é muito utilizada em processos de tecnologia de DNA recombinante (LEHNINGER; NELSON; COX, 1995).

O desenvolvimento de novas nucleases químicas pode auxiliar no progresso tecnológico com a possibilidade de criar novos catalisadores, ferramentas para manipulação genética e fármacos (BASHKIN, 1999).

1.5 CLIVAGEM DO DNA: COMPLEXOS METÁLICOS

O complexo [cobre 1,10-fenantrolina] (Figura 4) foi o primeiro complexo de coordenação que demonstrou ter uma atividade nucleolítica eficiente, tendo um mecanismo de clivagem oxidativo frente o DNA, e utilizado desde então na técnica de DNA-*footprinting*, útil para o estudo de interações DNA-proteína (SIGMAN, 1990).

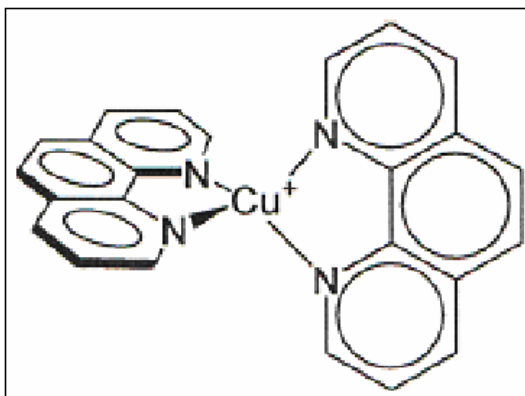


Figura 4: Estrutura do complexo $[\text{Cu}(1,10\text{-fenantrolina})_2]^+$.

Alguns complexos conhecidos como ferro-bleomicinas (FeBLMs), devido a versátil química redox e suas propriedades espectrais têm sido usados para clivagem oxidativa do DNA e como modelos de agentes quimioterapêuticos. (WOLKENBERG; BOGER, 2002; RISHEL et al., 2003).

A clivagem oxidativa de moléculas de DNA por complexos metálicos (GONZALEZ-ALVAREZ et al., 2003a) envolve as propriedades redox dos metais e do O_2 , capazes de produzir espécies reativas de oxigênio (EROs) que levam a oxidação do DNA (GONZALEZ-ALVAREZ et al., 2003b). Além das bases heterocíclicas

do DNA serem importantes alvos para degradação da dupla fita do DNA mediadas por radicais livres, o esqueleto açúcar-fosfato é também vulnerável a este ataque (BURROWS; MILLER, 1998). A abstração de um átomo de hidrogênio da desoxirribose produz um radical centrado no carbono do açúcar que pode sofrer rearranjo, culminando na quebra da fita do DNA (POGOZELSKI; TULLIUS, 1998). A clivagem oxidativa do DNA pode ser útil além das aplicações terapêuticas, também para a técnica de *footprinting* (ERKILLA; ODOM; BARTON, 1999; CHIFOTIDES; DUNBAR, 2005).

A clivagem oxidativa permeada por complexos frequentemente ocorre de acordo com o ciclo redox associado aos íons metálicos. Assim, o potencial redox dos metais são informações úteis para avaliar a habilidade de clivagem de DNA pelos complexos, sendo que se observa maior tendência de clivagem para compostos com potencial redox mais negativo (JIANG, 2007).

A estrutura apresentada pelos complexos pode influenciar diretamente sobre a clivagem do DNA, pois deve ocorrer aproximação do agente nucleolítico ao substrato para que se observe o processo de clivagem. Como exemplo, têm-se os complexos $[\text{Cu}(\text{dppt})\text{Cl}_2]$ e $[\text{Cu}(\text{pta})\text{Cl}_2]$, com estruturas químicas distintamente organizadas no espaço tridimensional (Figura 5). O complexo $[\text{Cu}(\text{dppt})\text{Cl}_2]$ possui o ligante dppt disposto de maneira não totalmente planar, dois anéis benzênicos encontram-se fora do plano do restante do corpo do ligante. O complexo $[\text{Cu}(\text{pta})\text{Cl}_2]$ por sua vez faz uso do ligante pta, que apresenta geometria disposta de maneira essencialmente planar. Este último, de estrutura plana, apresenta dados de maior interação com o DNA, e por conseguinte, maior efetividade na clivagem (WANG et al., 2004).

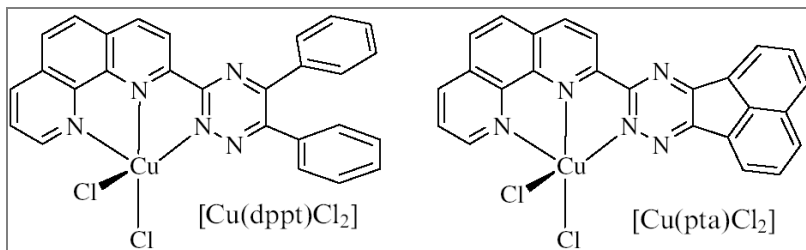


Figura 5: Estruturas dos complexos $[\text{Cu}(\text{dppt})\text{Cl}_2]$ e $[\text{Cu}(\text{pta})\text{Cl}_2]$ com diferentes propriedades de ligação e clivagem de DNA.

No âmbito estrutural, o impedimento estereo do ligante pode também alterar a atividade dos complexos devido a menor capacidade de aproximação com o a dupla hélice do DNA, fato que também pode ser correlacionado aos compostos da figura 5.

As propriedades espectroscópicas apresentadas por complexos metálicos contendo ligantes policíclicos aromáticos tornam estas espécies químicas passíveis de fotoativação com o objetivo de se obter um estado excitado que seja eficiente na clivagem de biomoléculas - proteínas, DNA – para utilização em terapias medicinais. (BONNET, 2000; ALI; van LIER, 1999).

Complexos de ligantes polipiridínicos têm sido utilizados como ferramentas para clivagem de DNA através de fotoirradiação com os mais variados metais, que vão desde metais da série 3d até lantanídeos. Os ligantes mais utilizados têm sido a bipyridina (bpy), fenantrolina (phen), dipiridoquinoxalina (dpq) e dipiridofenazina (dppz) (Figura 6). Os complexos de dpq e dppz, com sistemas aromáticos expandidos mostram alta afinidade com o DNA. O ligante dppz possui propriedades interessantes como rigidez, estrutura aromática planar conjugada e habilidade de coordenação bidentada (ERKILLA; ODOM; BARTON, 1999).

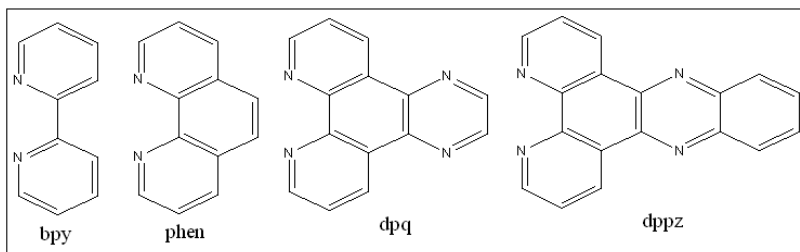


Figura 6: Ligantes polipiridínicos bpy, phen, dpq e dppz.

Complexos mononucleares de Rh^{3+} , Ru^{2+} , Os^{2+} , Re^{+} são exemplos que encontram aplicação especial como sondas estruturais em estudos de conformação do DNA, além da clivagem induzida por luz (SZACILOWSKI et al., 2005; ERKILLA; ODOM; BARTON, 1999). Complexos binucleares de ródio(II) foram reportados por causar dano oxidativo ao DNA celular sob luz visível via mecanismos dependentes e independentes de oxigênio (CHIFOTIDES; DUNBAR, 2005; ANGELES-BOZA et al., 2006).

Recentemente, complexos dos metais lantânio (III) e gadolínio (III) com os ligantes phen, dpq e dppz exibiram atividade na quebra de

DNA na faixa de ativação da radiação UV-A, com a geração de oxigênio singlete (1O_2) e radical hidroxil (HO^\bullet), além de fotocitotoxicidade *in vitro* frente a células cancerosas. (HUSSAIN et al., 2010).

Recentemente Souza e colaboradores reportaram um complexo de ferro (II) contendo ligante derivado da fenantrolina que possui alta atividade na clivagem oxidativa do DNA plasmidial quando ativado por luz UV-A (365 nm) e baixa toxicidade no escuro sem a necessidade da presença de oxigênio, num processo que envolve a produção de radical centrado no ligante (SOUZA et al., 2010).

Complexos de ferro (III) e complexos binários de vanádio(IV) mostraram-se fotocitotóxicos sob a luz vermelha (SAHA et al., 2009; SASMAL et al., 2009, PRASAD et al., 2010).

Navarro e colaboradores encontraram atividade leshmanicida para complexos de cobre com os ligantes dpq e dppz, atividade que foi associada a interação dos complexos ao DNA parasítico (NAVARRO et al., 2003).

Vários compostos de cobre (II) com os ligantes fotoativos como dipiridofenazina (dppz) e dipiridoquinoxalina (dpq) clivam DNA plasmidial com ativação na faixa do visível (luz vermelha) e também na faixa do ultravioleta (365 nm). Estes complexos em geral exibem atividade na presença de oxigênio, com geração de espécies radicais e/ou oxigênio singlete (1O_2). Além da atividade de protease/nuclease, estes complexos mostram afinidade de ligação ao DNA e proteínas, comprovado por estudos de interação. (DHAR et al., 2003; DHAR; NETHAJI; CHAKRAVARTY, 2006; GUPTA et al., 2004; PATRA et al., 2005; DHAR; CHAKRAVARTY, 2005; MAITY et al., 2009; SOUZA et al., 2010).

Neste sentido, complexos de cobre contendo os ligantes dpq e dppz podem ser utilizados como possíveis ferramentas moleculares no âmbito da terapia fotodinâmica, devido ao fato de absorverem em comprimentos de onda na faixa de 600 a 800 nm, dentro da janela fototerapêutica. Soma-se o fato dos ligantes heterocíclicos dpq e dppz absorverem a luz dentro da faixa ultravioleta, com possibilidade de fotoativação nesta região para resultar na clivagem de DNA.

1.6 TERAPIA FOTODINÂMICA

Fotoclivagem do DNA é de importância para potenciais aplicações fototerapêuticas como uma emergente modalidade de

tratamento não-invasiva do câncer, deixando células saudáveis livres de dano ao não expô-las à luz (BONNET, 2000; ALI; van LIER, 1999).

A base da Terapia Fotodinâmica (TFD) consiste na combinação droga mais luz. Um composto fotossensível é introduzido no paciente e se acumula preferencialmente em células que se reproduzem rapidamente. Essas são posteriormente irradiadas, via laser através de um cateter de fibra ótica, junto ao tecido doente. A luz (tipicamente 600 a 800 nm) ativa o composto, gerando espécies reativas de oxigênio que afetam o tumor, levando a ação curativa do paciente (SIMPLÍCIO; MAIONCHI; HIOKA, 2002).

A geração de espécies reativas de oxigênio segue em geral dois mecanismos: transferência de elétron (mecanismo tipo I) entre o fotosensibilizador no estado triplete excitado e componentes do sistema, que gera íons radicais que tendem a reagir com o oxigênio no estado fundamental, resultando em produtos oxidados; e transferência de energia (mecanismo tipo II) do fotosensibilizador no estado triplete, com a geração de oxigênio singlete, um agente altamente citotóxico (MACHADO, 2000).

A eficácia da TFD pode ser atribuída aos processos que ocorrem após ativação do fotosensibilizador. Os agentes de fotoclivagem podem ser definidos como compostos nos quais seu estado excitado pode iniciar uma série de reações fotoquímicas que culminam com a clivagem do ácido nucleico. Os processos possíveis após irradiação de um fotosensibilizador são mostrados no diagrama de Jablonski reportado por Szacilowski et al. na figura 7 abaixo (2005).

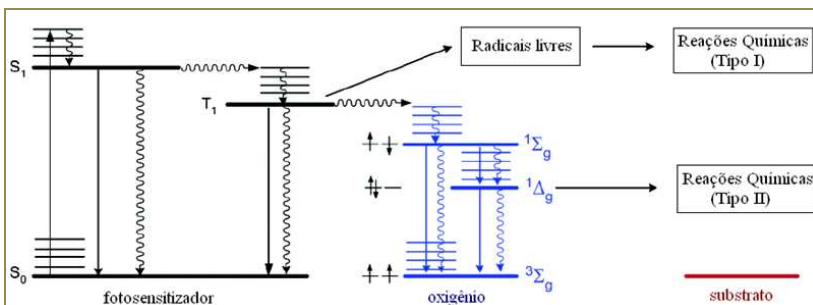


Figura 7: Diagrama de Jablonski para fotosensibilizador.

Drogas aprovadas e utilizadas com base na TFD hoje são o Photofrin[®] (primeiro medicamento aprovado pela comissão de medicamentos dos Estados Unidos na década de 80, utilizados em casos

de câncer de esôfago e câncer de pulmão), o Levulan®Kerastick (utilizado para câncer de bexiga em fases I e II, lesões pré-câncer de pele, acne) e o Visudyne® (usado em casos de degeneração macular da retina). (SIMPLÍCIO; MAIONCHI; HIOKA, 2002). As estruturas químicas das drogas são apresentadas na figura 8 abaixo:

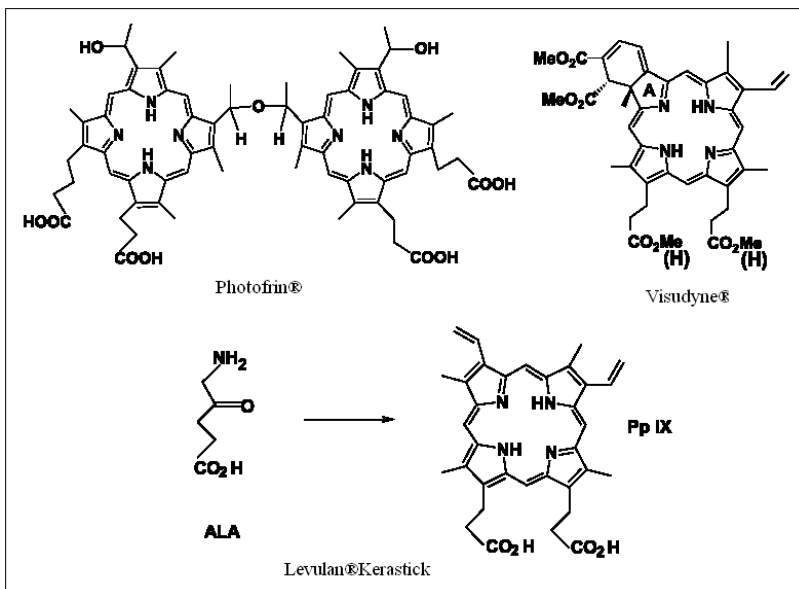


Figura 8: Fármacos aprovados para uso em terapia fotodinâmica.

Entretanto o desenvolvimento de outros compostos para fins medicinais nesta área mostram-se necessários uma vez que os compostos já existentes possuem algumas desvantagens, como efeitos tóxicos, reações alérgicas, sensibilidade a luz, larga escala de tempo para absorção dos princípios ativos, auto-agregação dos compostos, entre outros (SIMPLÍCIO; MAIONCHI; HIOKA, 2002). O uso de outros compostos com esta finalidade firma-se como uma alternativa para o desenvolvimento de novas terapias.

1.7 ALVO DE APLICAÇÃO: CÂNCER

As terapias tradicionais para o tratamento do câncer constituem-se em cirurgia, quimioterapia e radioterapia, entretanto estas técnicas possuem limitações e efeitos colaterais, além de perspectiva de cura nem

sempre eficazes. O desenvolvimento de tratamentos alternativos é necessário, como a aplicação da hipertermia (HPT) e terapia fotodinâmica (TFD) (MACHADO, 2000).

Câncer é a designação genérica de qualquer tumor maligno, devido ao crescimento anormal de células modificadas. As células cancerosas são menos especializadas nas suas funções que as correspondentes normais. Conforme as células invadem os tecidos, estes perdem suas funções, podendo em casos extremos levar à morte do paciente (Figura 9) (ALMEIDA et al., 2005).

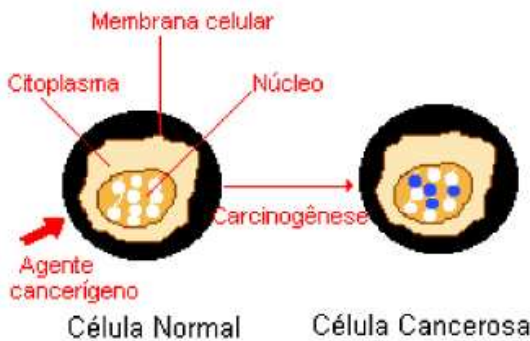


Figura 9: Transformação de célula normal em célula cancerosa.

Segundo relatório da Agência Internacional para Pesquisa em Câncer (IARC)/OMS (World Cancer Report 2008), o impacto global do câncer mais que dobrou em 30 anos. Para 2008, a estimativa era de 12 milhões de casos novos de câncer e 7 milhões de óbitos. O impacto principal recairá sobre países em baixo e médio desenvolvimento. A IARC/OMS estimou que, em 2008, metade dos casos novos e cerca de dois terços dos óbitos por câncer ocorreriam nestas localidades. O câncer é causa de doença e morte no Brasil, representando a segunda causa de morte na população. Em 2007 quase 17% dos óbitos de causa conhecida foram atribuídas as neoplasias malignas. (Disponível em: www.inca.gov.br/estimativa/2010/, acessado em 19 de janeiro de 2011.)

Com as colocações até aqui descritas, o desenvolvimento de novas ferramentas, mais eficazes e com menos efeitos colaterais, para o tratamento de neoplasias são necessárias. O desenvolvimento de complexos metálicos que possam atuar com base na TFD, mostra-se como uma possível linha de combate ao câncer e outras doenças relacionadas.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Este trabalho tem por finalidade analisar a interação com DNA, clivagem de DNA plasmidial e citotoxicidade de complexos de cobre (II) sintetizados e caracterizados por diversas técnicas.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Síntese e caracterização dos ligantes dpq, dppz, bpma e AAZ;
- Síntese de complexos mononucleares de cobre (II) do tipo $[\text{CuL}_1\text{L}_2]^{x+}$, onde $\text{L}_1 = \text{dpq}$ ou dppz e $\text{L}_2 = \text{acac}$, AAZ , bpma , tenoilcf3 ;
- Caracterização dos complexos sintetizados por técnicas espectroscópicas e eletroquímicas;
- Caracterização estrutural dos complexos por difratometria de raios X;
- Avaliação da interação dos complexos com CT-DNA via técnicas espectroscópicas e eletroquímicas;
- Avaliação da clivagem de DNA plasmidial por eletroforese em gel de agarose com e/ou sem fotoativação em 365 nm e 630 nm;
- Avaliação da atividade citotóxica dos complexos frente a linhagem de células tumorais.

3 MATERIAIS, MÉTODOS E INSTRUMENTAÇÃO

3.1 MATERIAIS

Foram utilizados os seguintes reagentes de grau analítico de marcas nacionais (Nuclear e Vetec): 1,10-fenantrolina monohidratada, H_2SO_4 , HNO_3 , KBr , NaOH , NaHCO_3 , Na_2CO_3 , CH_3COOH , Na_2SO_4 , CHCl_3 , CH_2Cl_2 , CH_3CN , EtOH , MeOH , éter etílico, Celite[®]. Foi utilizado o reagente acetilacetona da marca Reagen. Os reagentes da marca Sigma-Aldrich: ortofenilenodiamina, benzaldeído, nitroetano, formaldeído etilenodiamina, 2-piridinacarboxialdeído, 2-(aminometil) piridina, hidróxido de lítio monohidratado, borohidreto de sódio, paládio/carbono 5% e 10%, tenoiltrifluoroacetona, perclorato de cobre (II) hexahidratado utilizados na preparação dos ligantes e dos complexos foram adquiridos de fonte comercial, com grau de pureza compatível com a utilização, sem prévia purificação. DNA de timo de bezerro (CT-DNA – “*Calf Thymus DNA*”) foi adquirido da marca Sigma-Aldrich. Solvente CH_3CN de grau espectroscópico Mallinckrodt foi utilizado na caracterização dos complexos. Os gases N_2 , Ar e H_2 foram da marca White Martins. Os solventes deuterados CDCl_3 e DMSO-d_6 foram das marcas Aldrich e Acros, respectivamente.

3.2 MÉTODOS E INSTRUMENTAÇÃO

3.2.1 Espectroscopia no infravermelho – IV

As amostras para análise foram preparadas na forma de pastilhas de brometo de potássio (KBr) em grau espectroscópico prensados (8 toneladas), formando pastilha com cerca de 1 cm de diâmetro e 0,5 mm de espessura. Estas pastilhas foram introduzidas diretamente no caminho óptico do equipamento para leitura do percentual de transmitância (%T). O aparelho usado foi um Varian 3100 FTIR, instalado no Laboratório de Catálise e Fenômenos Interficiais (LACFI) localizado no Departamento de Química/UFSC.

3.2.2 Espectroscopia de ressonância magnética nuclear de hidrogênio - RMN ^1H

O equipamento usado nos experimentos de RMN foi um Varian com frequência de 400 MHz. As amostras foram solubilizadas em 0,7 mL do solvente adequado contendo tetrametilsilano (TMS, $\delta = 0,00$

ppm) como padrão interno e acondicionadas em tubo de 5 mm. O equipamento se encontra na Central de Análises do Departamento de Química/UFSC.

3.2.3 Espectroscopia eletrônica – UV-VIS

Os espectros eletrônicos dos complexos nas regiões do ultravioleta e visível foram obtidos em um espectrômetro Perkin-Elmer modelo Lambda-19, localizado no Laboratório de Bioinorgânica e Cristalografia (LABINC), Departamento de Química – UFSC. As análises foram realizadas em solventes de grau espectroscópico e cubetas de quartzo com um centímetro de caminho ótico.

3.2.4 Difratometria de raios X

A análise por difratometria de raios X dos monocristais dos complexos $[\text{Cu}(\text{bpma})\text{dppz}](\text{ClO}_4)_2 \cdot 0,67\text{H}_2\text{O}$, $[\text{Cu}(\text{acac})\text{dppz}](\text{ClO}_4)$, $[\text{Cu}(\text{AAZ})\text{dpq}](\text{ClO}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ e $[\text{Cu}(\text{dppz})\text{tenoilCF}_3(\text{CH}_3\text{CN})].\text{ClO}_4$ foi realizada na Central de Análises do Departamento de Química – UFSC. Os dados foram coletados em um difratômetro Enraf-Nonius CAD – 4 (ENRAF-NONIUS, 1989) equipado com um tubo de molibdênio ($\text{MoK}\alpha \lambda = 0,71073 \text{ \AA}$) e monocromador de grafite à temperatura de 293 K. A redução de dados foi realizada com auxílio do programa HELENA do Platon (SPEK, 1996). A estrutura cristalina foi resolvida por métodos diretos com a utilização do programa SIR97 (ALTOMARE et al., 1999) e refinadas pelo método dos mínimos quadrados com matriz completa com a utilização do programa SHELXL97 (SHELDRICK, 2008). As figuras foram criadas através dos programas: PLATON (SPEK, 2009) com elipsóides a 40% de probabilidade e MERCURY (MACRAE et al., 2006).

3.2.5 Condutivimetria

As análises de condutividade molar foram efetuadas em um condutivímetro Schott-Geräte CG 853, utilizando-se acetonitrila (grau espectroscópico) e concentrações de $1,0 \times 10^{-3} \text{ mol.L}^{-1}$ das espécies a serem analisadas, no Laboratório de Bioinorgânica e Cristalografia, Departamento de Química - UFSC. As análises foram realizadas após a calibração do equipamento com solução padrão de KCl ($0,01 \text{ mol.L}^{-1}$ - $\Lambda_M = 1408 \text{ ohm}^{-1} \cdot \text{cm}^2 \cdot \text{mol}^{-1}$) a temperatura de 25 °C estabilizada com o auxílio de um banho termostatizado.

3.2.6 Eletroquímica

As medidas de voltametria cíclica e onda quadrada foram realizadas em um potenciostato/galvanostato BAS-Epsilon. Os experimentos foram realizados em dimetilformamida de grau espectroscópico como solvente e concentração dos complexos da ordem de 10^{-3} mol.L⁻¹, sob atmosfera de argônio analítico, utilizando uma cela eletroquímica com um sistema de três eletrodos, sendo: 1) eletrodo de trabalho: carbono vítreo; 2) eletrodo auxiliar: fio de platina; 3) eletrodo de referência: Ag/Ag⁺. Hexafluorofosfato de tetrabutilamônio (0,1 mol.L⁻¹) foi utilizado como eletrólito suporte e ferroceno como padrão interno (GAGNÉ; KOVAL; LISENSKY, 1980).

3.2.7 Métodos de interação com DNA – Titulação por espectroscopia eletrônica

Os métodos de interação dos complexos necessitam de prévia análise do DNA utilizado. Para determinação se o CT-DNA obtido de fonte comercial estava livre de proteína, determinou-se a razão entre 260 nm e 280 nm dando um valor de 1,85, satisfatório para os experimentos. O valor da razão 260/280 nm deve ficar entre 1,8 e 1,9 para uma amostra livre de proteína. A concentração do DNA foi determinada através da espectroscopia eletrônica, no máximo de absorção em 260 nm para o DNA com $\epsilon = 6600$ L.mol⁻¹.cm⁻¹ (REICHMANN, et al., 1954).

O experimento foi realizado em um sistema de duas cubetas: Na cubeta 1 (controle) adicionaram-se inicialmente 750 μ L do tampão, 1000 μ L de água deionizada e 750 μ L de CH₃CN espectroscópica; Na cubeta 2 (leitura) adicionaram-se inicialmente 250 μ L do tampão, 500 μ L de água deionizada e 250 μ L de solução de complexo $1,0 \times 10^{-4}$ mol.L⁻¹ solubilizados em uma mistura 1:3 (CH₃CN : Tris-HCl/NaCl - pH 7,2, 50mmol.L⁻¹ NaCl). Então, foram efetuadas sucessivas adições de CT-DNA a cubeta 2 (leitura) – 7 adições de 50 μ L; e ao passo que para excluir o efeito de absorção da radiação por parte do DNA, eram efetuadas sucessivas adições de CT-DNA a cubeta 1 (controle) - 7 adições de 150 μ L. [CT-DNA] = $2,0 \times 10^{-4}$ mol.L⁻¹. Este foi a descrição usada para o complexo 1 e generalizada para os demais complexos. É necessário a homogeneização da solução formada (agitação manual) e o tempo de repouso das cubetas após a adição do DNA, para estabelecimento do equilíbrio, de cerca de 1 minuto. Para o complexo 2: [CT-DNA] = $6,1 \times 10^{-4}$ mol.L⁻¹ - 7 adições de 20 μ L a cubeta 2 (leitura) e

7 adições de 60 μL a cubeta 1 (controle). Para o complexo 3: $[\text{CT-DNA}] = 1,37 \times 10^{-4} \text{ mol.L}^{-1}$ - 7 adições de 50 μL a cubeta 2 (leitura) e 7 adições de 150 μL a cubeta 1 (controle). Para o complexo 4: $[\text{CT-DNA}] = 1,43 \times 10^{-4} \text{ mol.L}^{-1}$ - 7 adições de 50 μL a cubeta 2 (leitura) e 7 adições de 100 μL a cubeta 1 (controle). Lembrando que para este complexo foi realizado um ajuste, onde se usou a metade das quantidades adicionadas a cubeta de controle.

Os espectros da titulação espectrofotométrica foram obtidos a partir da adição das sucessivas quantidades de CT-DNA as soluções dos complexos em temperatura de 22°C .

3.2.8 Métodos de interação com DNA – Titulação por fluorescência

Os valores de constante de ligação aparente (K_{app}) ao DNA dos complexos 1-4 foram obtidos através das medidas espectrais de emissão de fluorescência usando solução de brometo de etídio ligado ao DNA em tampão Tris-HCl/NaCl ($\text{pH} = 7,2$). Temperatura de 22°C . As intensidades de emissão em seus máximos foram captadas por volta de 600 nm com pequenos desvios. A excitação foi fixada em 280 nm para as medidas com os quatro complexos. Os espectros foram gerados a partir do aumento das concentrações dos complexos através de adições sucessivas (mínimo de 10 adições de 10 μL de complexo a $[\text{EtBr}] = 1,0 \times 10^{-3}$). O brometo de etídio livre em solução não gera valores de emissão significantes, mas com a adição de CT-DNA ocorre ganho na intensidade de emissão devido à interação entre as espécies (WARING, 1965; LEPECQ; PAOLETTI, 1967). $[\text{DNA}] = 25 \mu\text{mol.L}^{-1}$ e $[\text{EtBr}] = 8,0 \mu\text{mol.L}^{-1}$.

3.2.9 Métodos de interação com DNA – Titulação por eletroquímica

Nas medidas de titulação por voltametria de onda quadrada com o DNA foi utilizado o eletrodo de carbono vítreo, tratado em banho de ultrassom por três minutos, polido em alumina micrométrica, e posteriormente rinsado com água deionizada para efetuação dos experimentos. O fio de platina foi usado como eletrodo auxiliar e o eletrodo de referência foi o Ag/Ag^+ . O eletrólito suporte usado foi o NaCl contido na solução dos complexos. Os complexos dissolvidos na mistura DMF:Tris-HCl 200mmol.L^{-1} (1:9) contendo NaCl 180mmol.L^{-1} . A cela eletroquímica foi deaerada por dez minutos com argônio para a aquisição do primeiro voltamograma. A cela continha um sistema para

agitação da solução que era mantido por dois minutos após cada adição de DNA. Os potenciais são mostrados segundo o eletrodo de referência Ag/Ag⁺. Foram realizadas adições sucessivas de DNA para obtenção dos sucessivos voltamogramas. A concentração inicial dos complexos era de $[] = 1,0 \times 10^{-4} \text{ mol.L}^{-1}$ (NI; LIN; KOKOT, 2006).

3.2.10 Testes de clivagem de DNA

Esta etapa do trabalho foi realizada pelos alunos de pós-graduação Angélica Cavalett e Tiago Bortoloto no Centro de Biologia Molecular Estrutural, sob o comando do orientador Prof. Dr. Hernán Terenzi.

Utilizou-se como modelo de molécula de DNA o plasmídeo pBluescript[®] II SK(+) (pBSK-II). O plasmídeo foi incubado inicialmente a pH 7,4 com diferentes concentrações do complexo, em presença e ausência de luz (visível e UV), diferentes temperaturas e tempos de reação com o objetivo de encontrar as melhores condições reacionais para os complexos. Após o período de incubação as reações com DNA plasmidial foram interrompidas pela adição de tampão de corrida 6X concentrado (EDTA 0,25 mol.L⁻¹, glicerol 50% e azul de bromofenol 0,01% - pH 8,0). Em seguida, as amostras foram submetidas à eletroforese em gel de agarose. (1%) contendo brometo de etídio (0,3 µg mL⁻¹) por 1 h a 90 V em tampão TBE 0,5x (Tris 44,5 mmol.L⁻¹, ácido bórico 44,5 mmol.L⁻¹, EDTA 1 mmol.L⁻¹ - pH 8,0).

Os géis foram fotografados utilizando-se um sistema de fotodocumentação e as frações de cada forma de DNA quantificadas por densitometria.

3.2.11 Testes de citotoxicidade

Os testes de citotoxicidade foram realizados pela aluna de doutorado Priscila Pereira Silva, orientada pela Prof. Dra. Elene Cristina Pereira-Maia, da Universidade Federal de Minas Gerais. Os detalhes do procedimento não serão descritos, pois fazem parte da tese de doutorado da aluna em questão.

4 SÍNTESES

4.1 SÍNTESE DOS LIGANTES

4.1.1 Síntese do 6-amino-6-metilperhidro-1,4-diazepina - (AAZ)

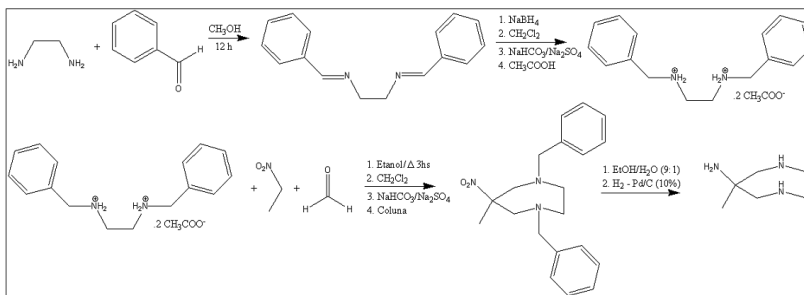


Figura 10: Rota de síntese do ligante AAZ.

A síntese do ligante AAZ foi realizada seguindo procedimento descrito (TERRA, 2007) (Figura 10). Em um balão contendo etilenodiamina (3,005 g, 50 mmol, 3,4 mL) dissolvida em metanol adicionou-se lentamente benzaldeído (10,612 g, 100 mmol, 10,2 mL) e deixou-se a solução sob refluxo *overnight*. Adicionou-se então lentamente borohidreto de sódio (1,9 g; 50 mmol) agitando-se por duas horas. O produto foi evaporado, dissolvido em CH_2Cl_2 e lavado oito vezes com alíquotas de 50 mL de solução saturada de carbonato de sódio. A fase orgânica foi “seca” com Na_2SO_4 anidro e filtrada. Esta solução foi colocada em banho de gelo e sobre ela gotejou-se ácido acético glacial (6,05 g; 100 mmol; 5,76 mL), sob agitação, rendendo o precipitado branco N,N'-dibenziletlenodiamina-diacetato. A solução foi filtrada a vácuo e o precipitado lavado e seco com CH_2Cl_2 gelado. Após secagem o ponto de fusão foi determinado (115 °C), rendimento de 93% (16,77 g, 46,5 mmol).

Em sequência transferiu-se 12,98g (36 mmol) do sal da amina para um balão contendo etanol e nitroetano (2,6 mL; 36 mmol). Adicionou-se lentamente formaldeído (3,54 g, 117,9 mmol) e manteve-se a reação sob refluxo por 3 horas. O produto foi evaporado e dissolvido em 150 mL de CH_2Cl_2 que foi lavada oito vezes com 40 mL de bicarbonato de sódio. A fase orgânica seca com sulfato de sódio anidro foi evaporada. O produto foi purificado com coluna cromatográfica usando CH_2Cl_2 como eluente. A seguir 6 gramas deste

produto purificado foram reduzidos via hidrogenação catalítica usando Pd/C (10%, 1 g) em mistura etanol:água (9:1) por 24 horas. O produto da hidrogenação foi filtrado em Celite, seco a pressão reduzida e caracterizado via IV (Figura 11) e RMN ^1H (Figura 12). Rendimento de 93%.

IV (KBr) em cm^{-1} : ν (N-H) 3333; ν (C-H_{ar} e C-H_{alif}) 2929; δ (C-H) 1456; ν (C-N) 1315-1115, ω (N-H) 902-743 em cm^{-1} .

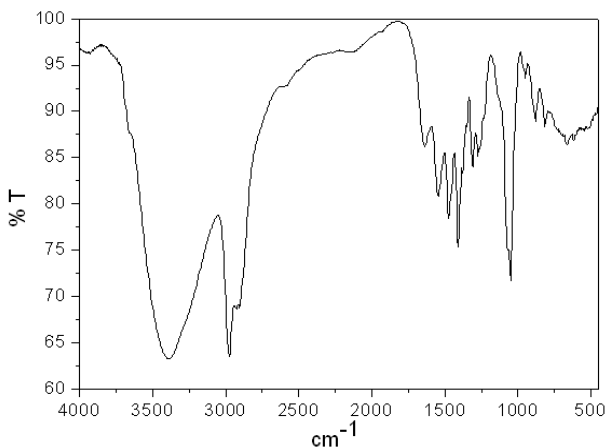


Figura 11: Espectro no IV do AAZ em pastilha de KBr.

RMN ^1H - δ_{H} (400 MHz; CDCl_3), em ppm: 1,02 (s, 3H, CH_3); 1,96 (s, 4 H, NH); 2,69 (dd, 4H, CH_2); 2,85 (m, 2H, CH_2); 2,93 (m, 2H, CH_2).

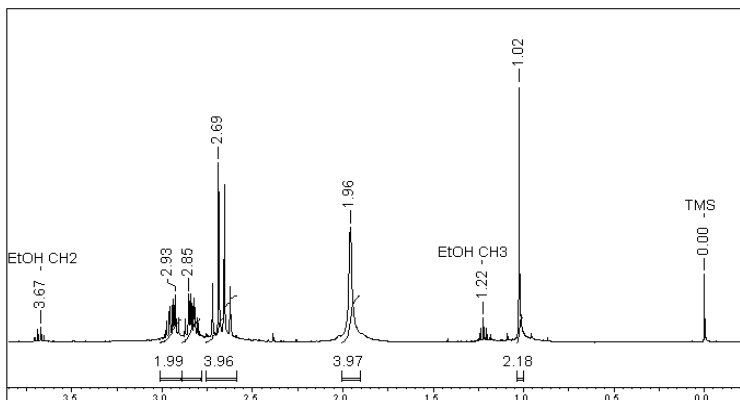


Figura 12: Espectro de RMN ^1H do AAZ em CDCl_3 .

4.1.2 Síntese do *N*-bis-(2-piridilmetil) amina – (bpma)

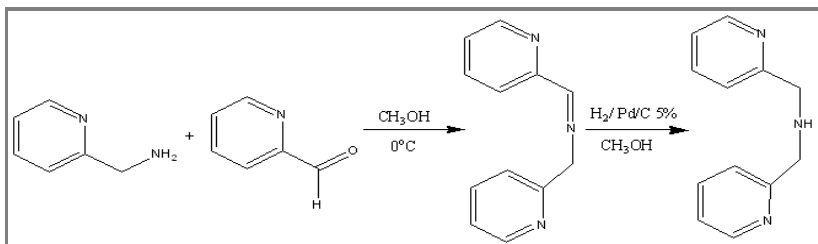


Figura 13: Rota de síntese do ligante bpma.

O ligante foi sintetizado a partir de modificação de procedimento da literatura (NEVES et al., 1992). Uma massa de 10,8 g de 2-(aminometil)piridina (100 mmol; 108,14 g.mol⁻¹; 1,04 g.mL⁻¹) foi solubilizada em 50 mL de metanol que foi colocado em banho de gelo. A mistura adicionou-se, lentamente, 10,7 g de 2-piridinacarboxialdeído (100 mmol; 107,11 g.mol⁻¹; 1,12 g.mL⁻¹). Após a adição, retirou-se o banho de gelo e a reação foi deixada sob agitação por cerca de uma hora. Então transferiu-se a solução para uma garrafa de hidrogenação, contendo 1,0 g de paládio/carbono 5%, que ficou sob agitação em atmosfera de hidrogênio a 40 psi durante 12 horas. A solução foi filtrada para retirada do catalisador em Celite[®] e o solvente foi retirado a pressão reduzida. Para eliminar o solvente, deixou-se o balão sob vácuo (0,1 mm Hg) por algum tempo com eventual aquecimento. Foram obtidos 19,7 g do produto bpma como um óleo amarelo, com rendimento de 98% (98 mmol; 199,26 g.mol⁻¹). O bpma foi caracterizado por IV (Figura 14) e RMN¹H (Figura 15).

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

IV (KBr) em cm⁻¹: ν (N-H) 3300; ν (C-H_{ar} e C-H_{alif}) 3062-2828; ν (C=N e C=C) 1592-1434; ν (C-N) 1148; δ (C-H_{ar}) 758.

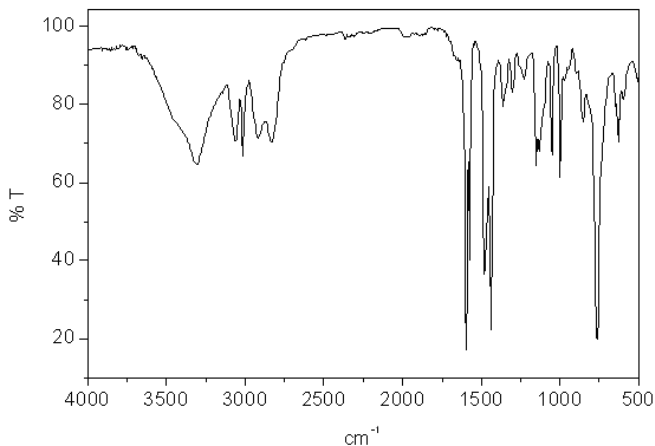


Figura 14: Espectro no IV do bpma em pastilha de KBr.

RMN ^1H - δ_{H} (400 MHz; CDCl_3), em ppm: 2,86 (s, 1 H, NH); 3,98 (s, 4 H, CH_2); 7,16 (dd, 2 H, CH_{ar}); 7,37 (d, 2H, CH_{ar}); 7,64 (dt, 2H, CH_{ar}); 8,56 (d, 2 H, CH_{ar}).

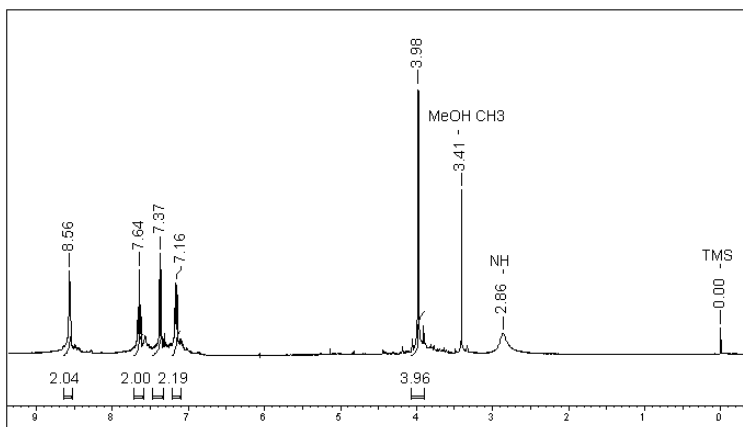


Figura 15: Espectro de RMN ^1H do bpma em CDCl_3 .

4.1.3 Síntese da 1,10-fenantrolina-5,6-quinona – (qphen)

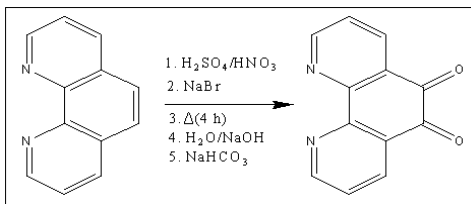


Figura 16: Rota de síntese do qphen.

O ligante 1,10-fenantrolina-5,6-quinona monohidratada (qphen) foi sintetizado seguindo procedimento da literatura (PAW; EISENBERG, 1997). O rendimento foi de 75%. O composto foi caracterizado por IV (Figura 17) e RMN ^1H (Figura 18).

IV (KBr, cm^{-1}): ν (C-H_{ar}) 3084-2953; ν (C=O) 1685; δ (C-H_{ar}) 740. No infravermelho a banda intensa em 1685 cm^{-1} caracteriza a presença das carbonilas.

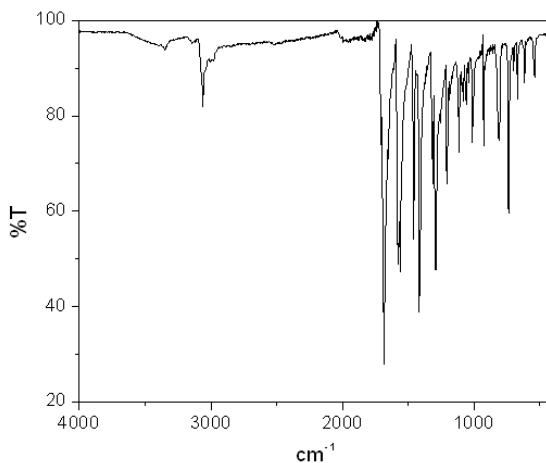


Figura 17: Espectro de IV do qphen em pastilha de KBr.

RMN ^1H (ppm, 400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 7,66 (dd, 2H, CH_{ar}), 8,38 (dd, 2H, CH_{ar}), 8,97 (dd, 2H, CH_{ar}).

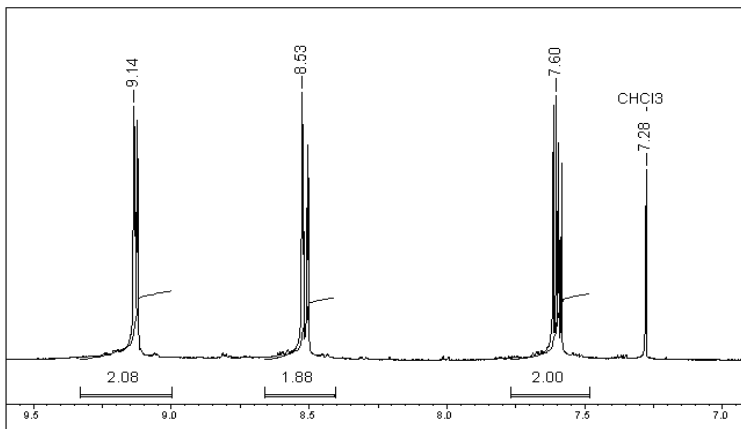


Figura 18: Espectro de RMN ^1H do qphen em CDCl_3 .

4.1.4 Síntese do dipirido[3,2-*f*:2',3'-*h*]quinoxalina – (dpq)

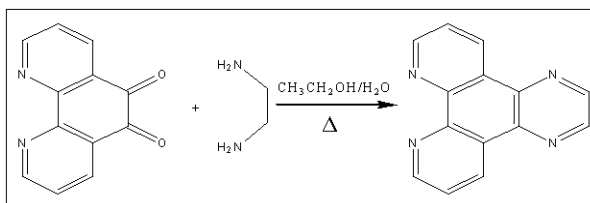


Figura 19: Síntese do dpq.

Procedimento já descrito na literatura (COLLINS et al., 1988). O dpq foi sintetizado dissolvendo 5 g de qphen (21,9 mmol) em 100 mL de etanol “seco” (VOGEL, 1989) e sob atmosfera de N_2 adicionou-se gota-a-gota 1,6 mL de etilenodiamina (23,9 mmol) dissolvidos em 30 mL de água. A mistura foi refluxada por 12 hs sob agitação. Após resfriamento da reação, o solvente foi evaporado e a adição de água destilada levou a precipitação do produto. O precipitado bege foi lavado com água, etanol gelado e éter etílico gelado. Rendimento 70%. Espectros de IV (Figura 20) e RMN ^1H (Figura 21) são apresentados abaixo. $M_M = 238,2 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$.

IV (KBr, cm^{-1}): ν (O-H)_{água} 3431; ν (C-H_{ar}) 3099-2828; ν (C=N e C=C) 1572-1390; ν (C-N) 1116; δ (C-H_{ar}) 740.

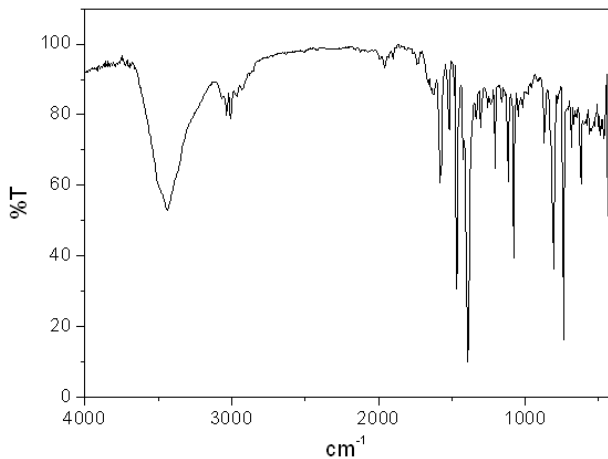


Figura 20: Espectro de IV do dpq em pastilha de KBr.

RMN ^1H (ppm, DMSO- d_6 , 400 MHz): 7,96 (dd); 9,18 (s); 9,24(dd); 9,46 (dd).

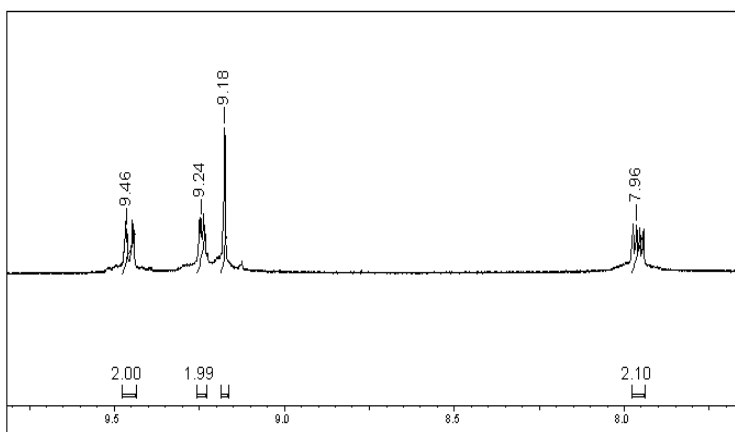


Figura 21: Espectro de RMN ^1H do dpq.

4.1.5 Síntese do dipirido[3,2-*a*:2',3'-*c*]fenazina monohidratado – (dppz)

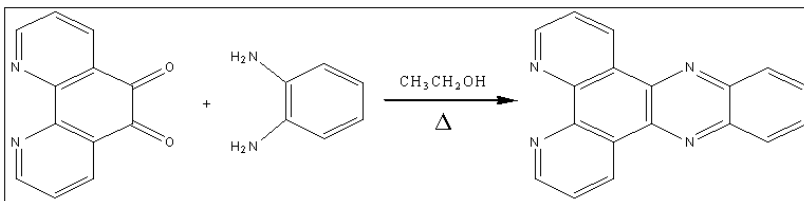


Figura 22: Rota de síntese do dppz.

Procedimento já descrito na literatura (BARNARD; VAGG, 2005). O dppz foi sintetizado adicionando lentamente 950 mg de ortofenilenodiamina (8,78 mmol) dissolvida em etanol a uma solução etanólica contendo 1,10-fenantrolina-5,6-diona (2 g; 8,76 mmol). A mistura foi aquecida a 60 °C durante 20 minutos sob agitação, e após o resfriamento até temperatura ambiente houve formação de precipitado amarelo que foi filtrado e lavado com água e etanol gelado. Espectros de IV (Figura 23) e RMN ^1H (Figura 24) são apresentados abaixo. Rendimento 85%. M_M : 300,31 g/mol. P.F.: 252,9°C – 254,0 °C P.F.(lit.): 251-252 °C.

IV (KBr, cm^{-1}): ν (O-H) $_{\text{água}}$ 3415, (C-H $_{\text{ar}}$) 3148-2828; ν (C=N e C=C) 1637-1338; ν (C-N) 1073; δ (C-H $_{\text{ar}}$) 740.

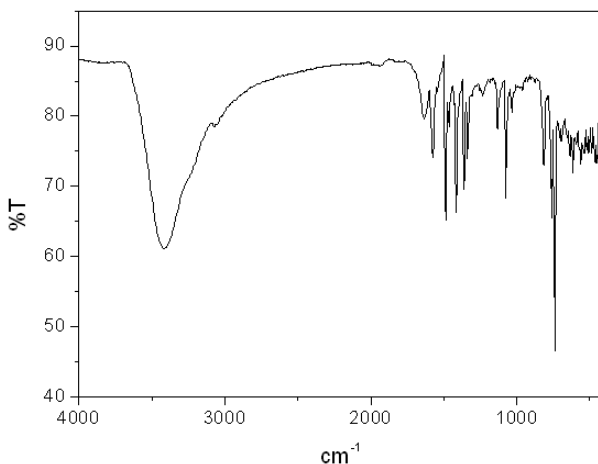


Figura 23: Espectro de IV do dppz em pastilha de KBr.

RMN ^1H (ppm, DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 7,92 (dd, 2H, CH_{ar}); 8,05 (dd, 2H, CH_{ar}); 8,37 (dd, 2H, CH_{ar}); 9,19 (dd, 2H, CH_{ar}); 9,52(dd, 2H, CH_{ar})

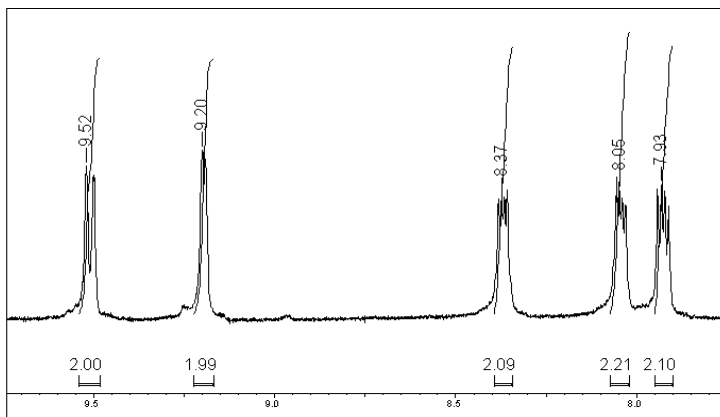


Figura 24: Espectro de RMN ^1H do dppz.

4.2 SÍNTESE DOS COMPLEXOS

4.2.1 Síntese do complexo 1 - $[\text{Cu}(\text{bpma})\text{dppz}](\text{ClO}_4)_2 \cdot 0,67\text{H}_2\text{O}$

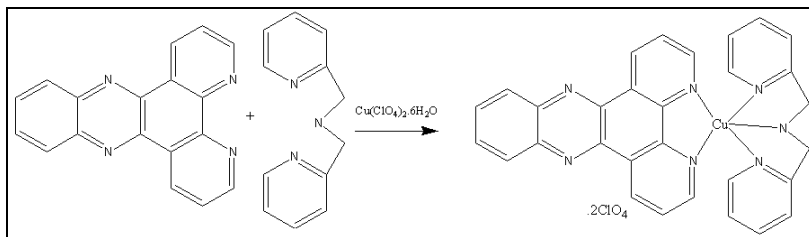


Figura 25: Síntese do complexo 1.

O complexo foi sintetizado adicionando-se os ligantes dppz (0,151 g; 0,50 mmol) e bpma (0,101 g; 0,5 mmol) a uma solução em acetonitrila (30 mL) do sal perclorato de cobre hexahidratado $[\text{Cu}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}]$, (0,185 g; 0,5 mmol) sob agitação e com leve aquecimento. No meio reacional, observou-se a formação de um precipitado gelatinoso azulado, o qual foi filtrado e separado. A solução filtrada, azul-marinho, foi deixada em repouso. Após dez dias à temperatura ambiente, houve a formação de monocristais de coloração violeta, adequados para a resolução da estrutura cristalina por difração de raios X, os quais foram lavados com etanol e éter etílico gelado.

Rendimento 32% (0,121 g; 754,1 g/mol; 0,16 mmol). IV (KBr, cm^{-1}) do cristal: ν (N-H) 3493; ν (C-H_{ar} e C-H_{alif}) 3132-2827; ν (C=N e C=C) 1612-1419; ν (ClO₄⁻) 1091; δ (C-H_{ar}) 734; δ (ClO₄⁻) 619. Condutividade molar em CH₃CN: 272 S.m².mol⁻¹.

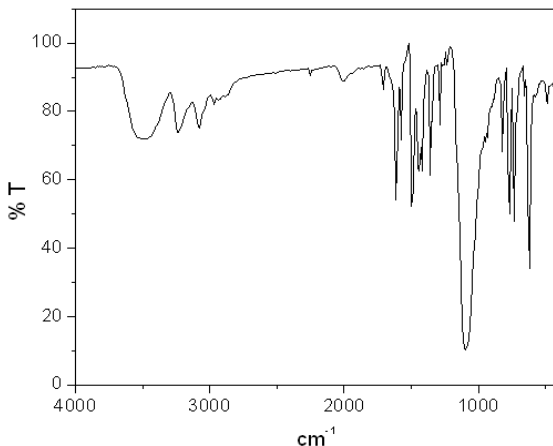


Figura 26: Espectro de IV do complexo **1** em pastilha de KBr.

4.2.2 Síntese do complexo **2** - [Cu(acac)dppz](ClO₄)

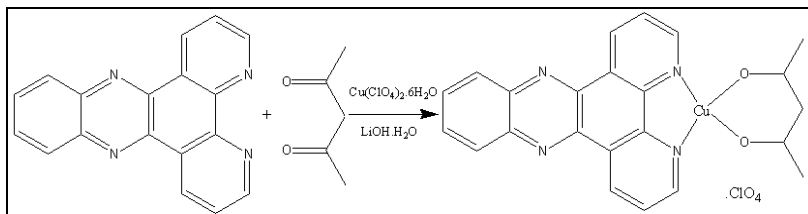


Figura 27: Síntese do complexo **2**.

O complexo foi sintetizado adicionando-se os ligantes dppz (0,150 g; 0,50 mmol) e acac (0,102 g; 0,51 mmol) a uma solução em acetonitrila (30 mL) do sal perclorato de cobre hexahidratado [Cu(ClO₄)₂.6H₂O], (0,186 g; 0,5 mmol) sob agitação. Foi adicionado ao meio reacional hidróxido de lítio monohidratado [LiOH.H₂O], (0,042 g; 1,0 mmol). Observou-se a formação de um precipitado esverdeado, após alguns minutos da adição dos ligantes, o qual foi filtrado e separado. A solução filtrada, azul-esverdeada escura, foi deixada em repouso. Após cerca de cinco dias à temperatura ambiente, houve a formação de

monocristais de coloração verde adequados para a resolução da estrutura cristalina por difração de raios X. Rendimento 40% (0,108 g; 544,40 g/mol; 0,20 mmol). IV (KBr, cm^{-1}) do cristal: ν (O-H)_{água} 3436; ν (C-H)_{ar} e C-H_{alif}) 3122-2949; ν (C=O) 1574-1565; ν (C=N e C=C) 1521-1357; ν (ClO₄⁻)1092; δ (C-H)_{ar}) 731 e δ (ClO₄⁻) 620 cm^{-1} . Condutividade molar em CH₃CN: 145 S.m².mol⁻¹.

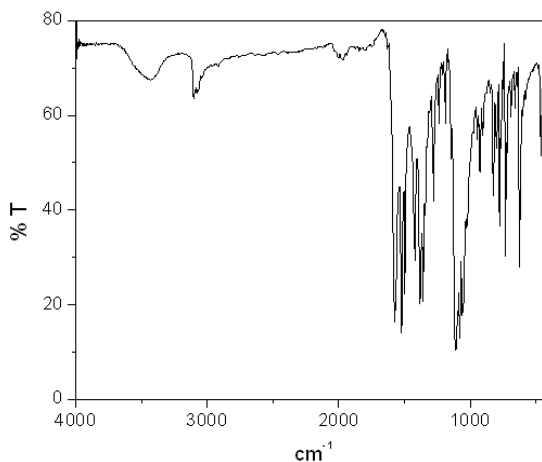


Figura 28: Espectro de IV do complexo **2** em pastilha de KBr.

4.2.3 Síntese do complexo **3** - [Cu(AAZ)dpq](ClO₄)₂.H₂O

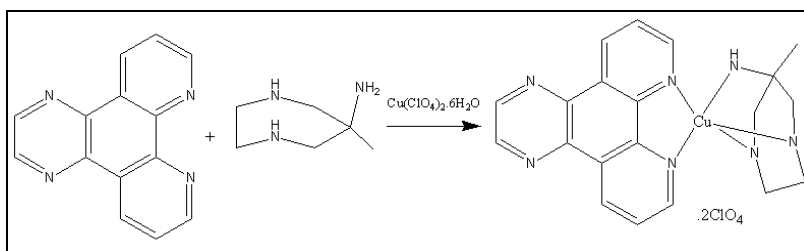


Figura 29: Síntese do complexo **3**.

A uma solução de 30 mL de CH₃CN e Cu(ClO₄)₂.6H₂O, (0,186 g; 0,5 mmol) sob agitação foi adicionado o ligante dpq (0,116 g; 0,50 mmol) que tornou a solução verde. Após completa solubilização do primeiro ligante o AAZ (0,102 g; 0,51 mmol) foi adicionado tornando a solução azul-marinho. A solução azul-marinho foi deixada em repouso e após alguns dias à temperatura ambiente, houve a formação de

monocristais de coloração azul adequados para a resolução da estrutura cristalina por difração de raios X. Rendimento 55% (0,176 g; 641,91 g/mol; 0,275 mmol). IV (KBr, cm^{-1}): ν (N-H) 3300 - 3600 ; ν (C-H_{ar} e C-H_{alif}) 2900 - 3112; ν (C=N e C=C) 1618 e 1478 ; ν (ClO₄⁻) 1088; δ (C-H_{ar}) 726 e δ (ClO₄⁻) 620 cm^{-1} . Condutividade molar em CH₃CN: 299 S.m².mol⁻¹.

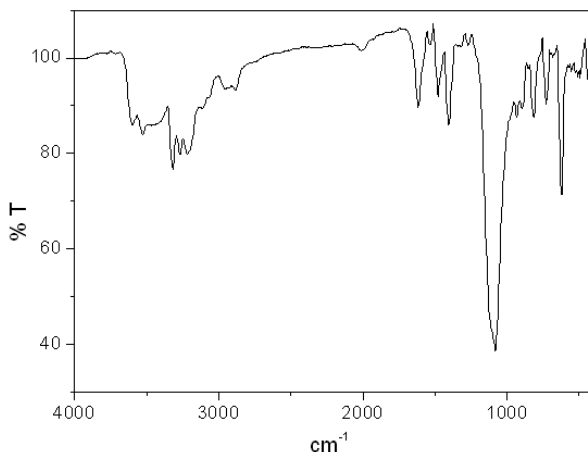


Figura 30: Espectro de IV do complexo **3** em pastilha de KBr.

4.2.4 Síntese do complexo **4** - [Cu(dppz)tenoifc₃(CH₃CN)].ClO₄

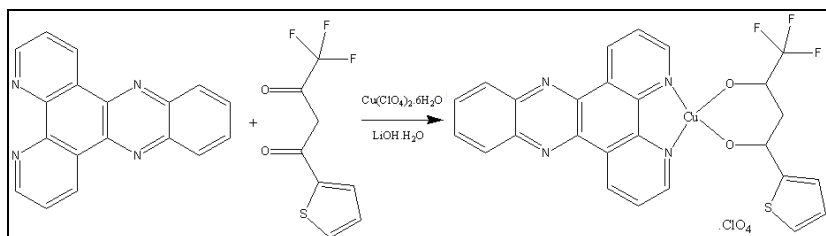


Figura 31: Síntese do complexo **4**.

O complexo foi sintetizado adicionando-se os ligantes dppz (0,300 g; 1,0 mmol) e tenoitrifluoracetona (0,222 g; 1,0 mmol) a uma solução em acetonitrila (30 mL) do sal perclorato de cobre hexahidratado [Cu(ClO₄)₂·6H₂O], (0,370 g; 1,0 mmol) sob agitação e leve aquecimento. Foi adicionado ao meio reacional hidróxido de lítio monohidratado [LiOH·H₂O] (0,042 g; 1,0 mmol). Ocorreu a formação

de um precipitado verde claro após resfriamento da solução, o qual foi separado para análise. A solução verde filtrada foi deixada em repouso e em alguns dias resultaram em pequenos cristais verdes adequados para a resolução da estrutura cristalina por difração de raios X. Rendimento 57% (0,402 g; 707,52 g/mol; 0,57 mmol). IV (KBr, cm^{-1}) do cristal e precipitado: ν (O-H)_{água?} 3455; ν (C-H_{ar}) 3090; ν (C=O) 1590; ν (C=N e C=C) 1521-1357; ν (ClO₄⁻)1090; δ (C-H_{ar}) 730 e δ (ClO₄⁻) 620 cm^{-1} . Condutividade molar em CH₃CN: 129 S.m².mol⁻¹. Obs. O precipitado verde separado por filtração foi lavado com água, etanol e éter etílico, exibe espectro de IV e o valor de condutividade molar semelhante ao exibido pelo cristal. Deve se tratar do mesmo complexo.

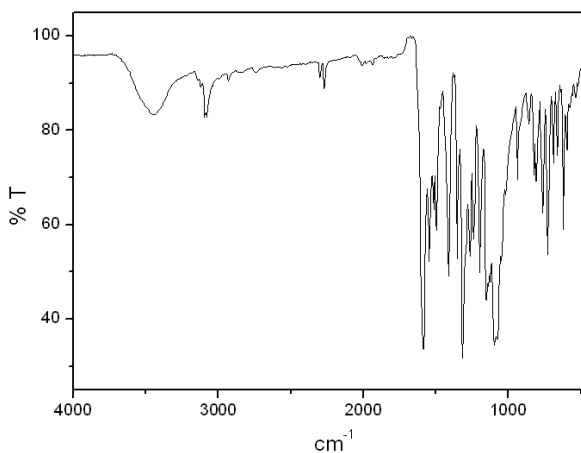
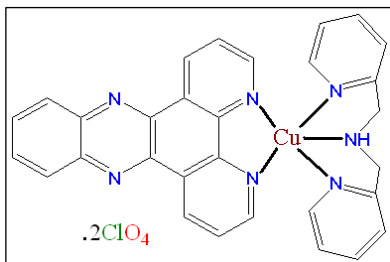


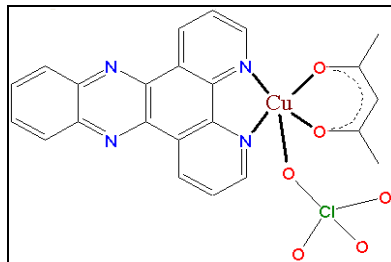
Figura 32: Espectro de IV do complexo **4** em pastilha de KBr.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

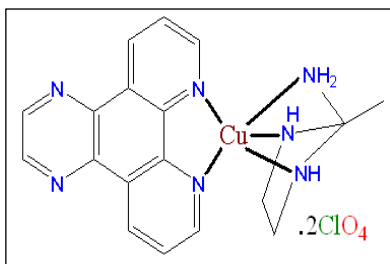
Representação das estruturas moleculares via ChemDrawn dos complexos apresentados neste trabalho de dissertação de Mestrado.



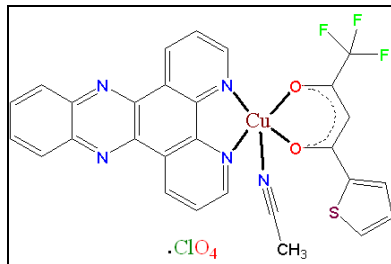
Complexo 1



Complexo 2



Complexo 3



Complexo 4

5.1 ESPECTROSCOPIA NO INFRAVERMELHO

A espectroscopia no infravermelho foi utilizada com o intuito de fornecer informações preliminares a respeito da formação dos complexos, em virtude de ser uma técnica rápida, de baixo custo e que nos fornece informações importantes acerca do composto analisado. Destacam-se as informações referentes às diferenças quanto ao deslocamento e intensidade das bandas referentes aos grupos funcionais do ligante livre e do complexo, em virtude da coordenação da molécula do ligante aos metais utilizados. E também quanto ao aparecimento da banda do contra-íon utilizado assim como possível presença de algum tipo de solvente. As bandas e atribuições para os complexos estão resumidos na tabela 1.

Os complexos (**1**, **2**, **3** e **4**) apresentam banda intensa referente ao contra-íon perclorato (ClO_4^-) com deslocamento do estiramento axial assimétrico de 1080 a 1100 cm^{-1} (NAKAMOTO, 1986). Os compostos sintetizados apresentaram no infravermelho deslocamento das bandas referentes às dos ligantes livres, com as quais torna-se possível afirmar preliminarmente, que houve a formação dos complexos, correlacionando-se os espectros dos ligantes com os espectros dos complexos. Isto é observado, sobretudo nos complexos que possuem ligante com grupamento carbonila.

Tabela 1 – Principais bandas e atribuições em cm^{-1} dos espectros no infravermelho para os complexos **1**, **2**, **3** e **4**.

Banda (cm^{-1})	ν (N-H)	ν (C=O)	ν (C=N)	ν (C=C)	ν (ClO_4^-)	δ (C- H_{ar})	δ (ClO_4^-)
1	3493	-	1612	1419	1091	734	619
2	-	1574/ 1565	1521	1357	1092	731	620
3	3600- 3300 ⁱ	-	1618	1478	1088	726	620
4	-	1590	1545	1411	1090	730	620

i) faixa onde as bandas são observadas;

5.2 ESPECTROSCOPIA ELETRÔNICA – UV-VIS

Os espectros eletrônicos na faixa UV-Visível dos complexos de cobre **1-4** foram analisados na região entre 200 e 800 nm, utilizando-se CH_3CN de grau espectroscópico.

A presença de absorção dos compostos na faixa de 600-800 nm os torna passíveis de serem utilizados como ferramentas em terapia fotodinâmica.

A espectroscopia eletrônica possui grande utilidade na caracterização dos complexos sintetizados devido às características espectroscópicas singulares que os ligantes dpq e dppz possuem. São largamente conhecidas, através da literatura (HUSSAIN et al., 2010), as transições intraligantes tipo $n-\pi^*$ e $\pi-\pi^*$ na faixa de 300 a 400 nm destes ligantes. Os complexos **1**, **2** e **4** mostram bandas por volta de 360 nm e 380nm que podem ser atribuídas como transições intraligantes $n-\pi^*$ da unidade fenazina. O complexo **3** exibe uma transferência de carga do tipo $n-\pi^*$ atribuída a unidade quinoxalina em aproximadamente 340 nm. Os três complexos também exibem uma banda devido a transição

intra-ligante $\pi-\pi^*$ por volta de 270 nm da unidade fenantrolina com altos coeficientes de absorvidade molar.

Nas figuras 33 a 36 apresentam-se os espectros eletrônicos dos compostos **1**, **2**, **3** e **4**, respectivamente e na Tabela 2 são apresentados os comprimentos de onda e os coeficientes de absorvidade molar para os mesmos.

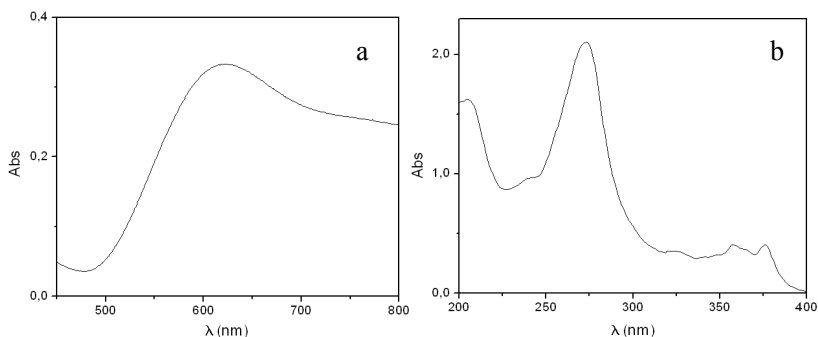


Figura 33: Espectro eletrônico do complexo **1** em CH_3CN . a) $[\text{Complexo}] = 3,0 \times 10^{-3} \text{ mol.L}^{-1}$. b) $[\text{Complexo}] = 3,0 \times 10^{-5} \text{ mol.L}^{-1}$.

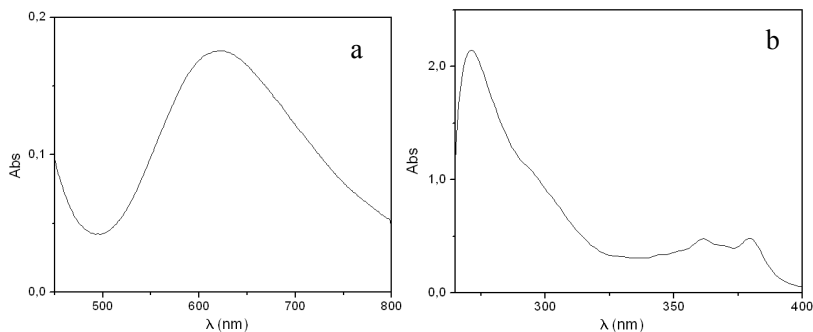


Figura 34: Espectro eletrônico do complexo **2** em CH_3CN . a) $[\text{Complexo}] = 2,0 \times 10^{-3} \text{ mol.L}^{-1}$. b) $[\text{Complexo}] = 3,4 \times 10^{-5} \text{ mol.L}^{-1}$.

As propriedades eletrônicas do íon Cu(II) livre (d^9) são alteradas quando ele está submetido à influência de um campo ligante, o que faz com que os orbitais d sofram desdobramento em diferentes níveis de energia, sendo o desdobramento fortemente dependente da natureza dos ligantes e do ambiente de coordenação do centro metálico (HATHAWAY; BILLING, 1970). Complexos de cobre(II) em ambiente octaédrico normalmente apresentam-se em estereoquímicas altamente

distorcidas com alongamento das ligações em um dos eixos, distorção Jahn-Teller.

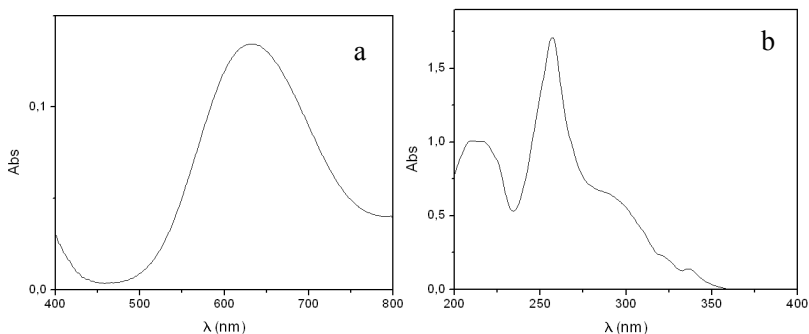


Figura 35: Espectro eletrônico do complexo **3** em CH_3CN . a) $[\text{Complexo}] = 1,0 \times 10^{-3} \text{ mol.L}^{-1}$. b) $[\text{Complexo}] = 2,5 \times 10^{-5} \text{ mol.L}^{-1}$.

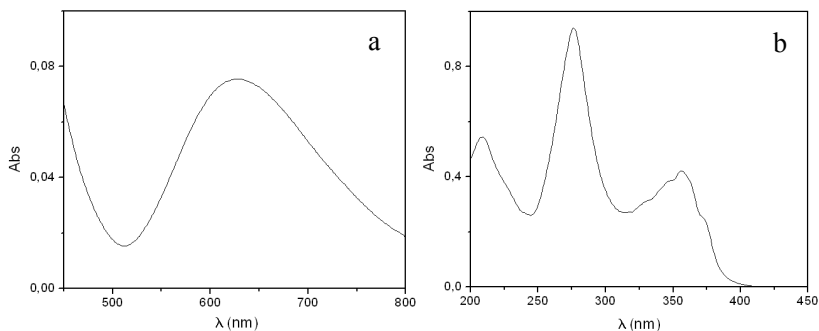


Figura 36: Espectro eletrônico do complexo **4** em CH_3CN . a) $[\text{Complexo}] = 1,0 \times 10^{-3} \text{ mol.L}^{-1}$. b) $[\text{Complexo}] = 1,5 \times 10^{-5} \text{ mol.L}^{-1}$.

Complexos de cobre(II) pentacoordenados podem assumir geometrias piramidal de base quadrada ou bipirâmide trigonal e os espectros eletrônicos mostram tipicamente uma banda de absorção mais intensa em mais alta energia e uma menos intensa em menor energia para geometria piramidal de base quadrada, enquanto que uma banda de absorção menos intensa em mais alta energia e uma mais intensa em menor energia para geometria bipirâmide trigonal. Entretanto estas transições estão muitas vezes encobertas em uma única transição alargada centrada na região de 600-700 nm (LEVER, 1984). Os espectros eletrônicos dos complexos **1**, **2**, **3** e **4** apresentam uma banda bastante alargada com máximo de absorção por volta de 620 nm típica

de transições *d-d* do íon Cu(II) em concordância com uma geometria de coordenação octaédrica com moléculas de solvente ocupando as posições de coordenação lábeis, caracterizadas por baixos valores de coeficiente de absorvidade molar (ϵ).

Com os resultados espectroscópicos obtidos na faixa analisada torna-se possível avaliar o potencial de aplicação dos complexos **1-4** em terapia fotodinâmica, uma vez que estes complexos apresentam bandas de absorção na faixa de 300-400 nm e 620-630 nm, as quais são passíveis de fotoexcitação.

Tabela 2 - Dados de espectroscopia eletrônica em CH₃CN para os complexos **1-4**.

Complexo	$\lambda_{\text{máx}}$ (nm)	ϵ (L.mol ⁻¹ .cm ⁻¹)
1	621	113
	376	13207
	358	13239
2	620	89
	379	13511
	362	13703
3	630	115
	337	5645
4	626	74
	356	30667

- Os valores de ϵ abaixo de 300 nm para os complexos não foram calculados.

5.3 ELETROQUÍMICA

As propriedades eletroquímicas dos complexos **1-4** foram analisadas através da técnica de voltametria cíclica usando DMF como solvente e TBAPF₆ 0,1 mol.L⁻¹ como eletrólito suporte. Os potenciais de óxido-redução foram referenciados de acordo com o eletrodo normal de hidrogênio (ENH) através da utilização do padrão interno ferrocenil/ferroceno. Os resultados estão apresentados na tabela 3.

Em um par redox onde as espécies químicas trocam elétrons rapidamente com o eletrodo de trabalho é denominado de par eletroquimicamente reversível, e pode ser determinado através da diferença entre os potenciais de pico, ΔE_p que deve ser:

$$\Delta E_p = |E_{pa} - E_{pc}| = 0,059/n \quad (1)$$

onde n é o número de elétrons envolvido na semi-reação (para os complexos **1-4**, $n = 1$). A relação entre as correntes de pico

anódico/catódico deve ser $i_{pa}/i_{pc} \approx 1$, para processos reversíveis. Quando a velocidade de varredura, v , é aumentada, ambos i_{pa} e i_{pc} aumentam na proporção de $v^{1/2}$, e gráficos de i_{pa} e i_{pc} versus $v^{1/2}$ devem ser lineares com o intercepto na origem para um par reversível. Se irreversível o processo os valores de ΔE_p costumam exceder os valores previstos pela equação (1) acima descrita. Soma-se o fato que processos irreversíveis apresentam um acréscimo nos valores de ΔE_p quando a velocidade de varredura vai sendo aumentada (SKOOG et al., 2007).

Tabela 3: Potenciais redox para os complexos 1-4. Velocidades de varredura de 50 mV.s^{-1} para 1, 2 e 4; 100 mV.s^{-1} para 3.

Complexo	E_{pc} (mV)	E_{pa} (mV)	ΔE_p (mV)	$E_{1/2}$ (mV)
1 ^a	-363	-137	226	-250
1 ^b	-363	43	406	-160
2	-489	59	548	-215
3 ^c	-317	112	429	-102
3 ^d	-11	112	123	50
4	-311	37	348	-137

Todos os potenciais foram calculados frente ENH. a) Refere-se ao 1º pico de oxidação do complexo 1. b) Refere-se ao 2º pico de oxidação do complexo 1. c) Refere-se ao 2º pico de redução do complexo 3. d) Refere-se ao 1º pico de redução do complexo 3.

Os voltamogramas dos complexos apresentam picos de redução referentes ao par redox $\text{Cu}^{\text{II}}/\text{Cu}^{\text{I}}$. Em potenciais mais negativos os voltamogramas apresentam picos referentes aos ligantes dpq e dppz, em processos com baixa reversibilidade. (HUSSAIN et. al., 2010). Os ligantes possuem $E_{1/2} = -1,62 \text{ mV}$ para o ligante dpq e $E_{1/2} = -1,23 \text{ mV}$ para o ligante dppz a 100 mV.s^{-1} . Os picos de redução referentes aos ligantes, acima discutidos, presentes nos voltamogramas dos complexos demonstram deslocamentos de acordo com o composto analisado, e auxiliam na caracterização destes complexos. Entretanto, os voltamogramas dos ligantes e dos complexos numa faixa de potencial estendida (onde os processos dos ligantes poderiam ser visualizados) não serão apresentados.

A análise eletroquímica gera informações úteis para os complexos, pois o centro metálico sofre influência da densidade eletrônica inerente aos ligantes complexados. A magnitude e a reversibilidade do par redox $\text{Cu}^{2+/+}$ é um reflexo da habilidade dos complexos suportarem diferentes geometrias de coordenação.

De acordo com a figura 37, o complexo 1, mostra um pico de redução E_{pc} em -363 mV referente redução para a forma cuprosa na

velocidade apresentada. Ao inverter-se o sentido de varredura observam-se dois picos de oxidação (-137 e 43 mV), fato este que pode ser atribuído a existência de duas estruturas com diferentes propriedades eletroquímicas. Na figura 37 pode ser observado que ao aumentarem-se as velocidades de varredura ocorre o aparecimento de um segundo pico de redução o que pode vir a confirmar a existência de duas estruturas em solução. O processo de transferência de elétrons neste caso apresenta baixa reversibilidade.

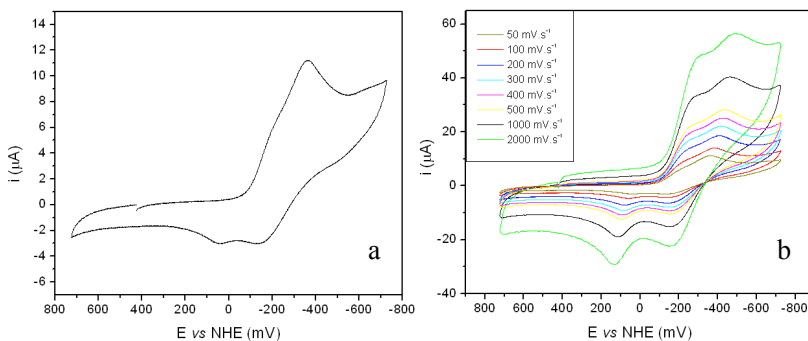


Figura 37: Voltamograma cíclico do complexo **1** em DMF 0.1 mol.L⁻¹ TBAPF₆. a) 50 mV.s⁻¹; b) 50 a 2000 mV.s⁻¹.

Os complexos **2** e **4** (Figuras 38 e 40) podem ser relacionados devido a semelhança estrutural, em concordância com os estudos cristalográficos. Ambos apresentam o ligante dppz e o esqueleto do acetilacetonato como unidade fundamental da geometria de coordenação essencialmente quadrado-planar do íon cobre(II) (vide Seção 5.4). O forte efeito retirador de elétrons dos átomos de flúor ligados ao carbono por efeito indutivo é confirmado através do estudo eletroquímico dos complexos. O complexo **2** sem os efeitos retiradores citados apresenta um pico de redução E_{pc} em -489 mV, enquanto que o complexo **4** possui o pico E_{pc} em -311 mV devido a menor densidade eletrônica sobre o átomo de cobre, que o torna mais susceptível à redução (178 mV de diferença entre estes complexos). Os complexos possuem certa estabilidade estrutural ao se reduzirem, pois são capazes de assumir uma geometria tetracoordenada, mais estável para espécies de Cu^I (3d¹⁰).

Na figura 39, o complexo **3** apresenta comportamento eletroquímico que sugere coexistência de duas espécies em solução e ao se reduzirem ($E_{pc} = -11$ e -317 mV) passam a existir predominantemente sob a forma de uma única espécie.

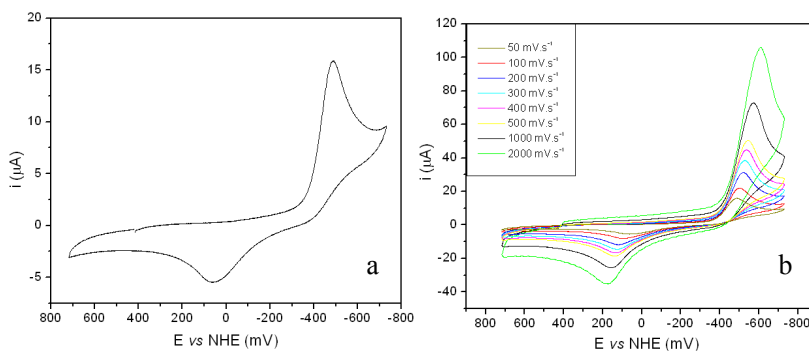


Figura 38: Voltamograma cíclico do complexo **2** em DMF 0.1 mol.L⁻¹ TBAPF₆. a) : a) 50 mV.s⁻¹; b) 50 a 2000 mV.s⁻¹.

Com a estrutura de raios X resolvida e baseando-se em outros estudos envolvendo a análise da distribuição de espécies de acordo com o pH (PERALTA et al., 2005), sabe-se que o ligante AAZ é passível de protonação/desprotonação em seus grupos amino. Uma vez o complexo em solução pode ocorrer o processo de protonação/desprotonação na presença de solvente, o que torna esta argumentação válida. A execução da eletroquímica em solvente DMF, que é um solvente coordenante, pode gerar espécies diferentes em solução do que aquelas no estado sólido, resultando em picos de redução para as diferentes espécies. O uso de solventes não coordenantes, como diclorometano e hexano, não foi possível, pois os complexos são insolúveis neste tipo de solvente.

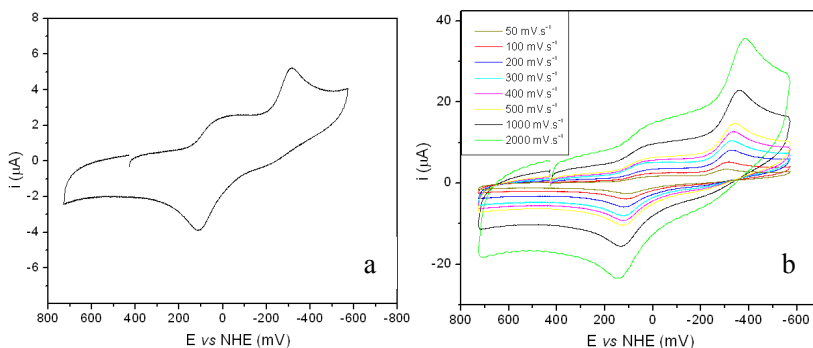


Figura 39: Voltamograma cíclico do complexo **3** em DMF 0.1 mol.L⁻¹ TBAPF₆. a) a) 100 mV.s⁻¹; b) 50 a 2000 mV.s⁻¹.

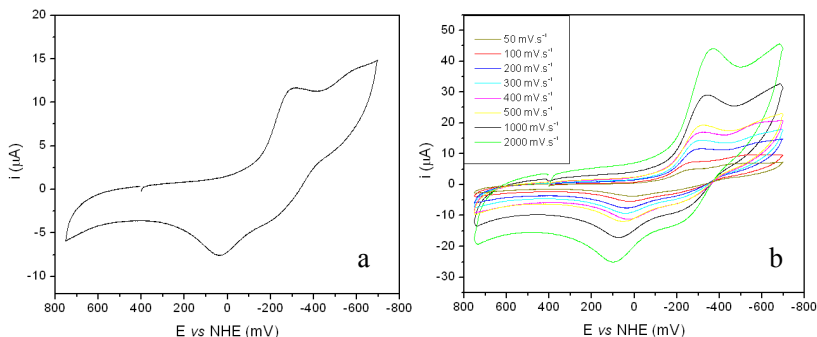


Figura 40: Voltamograma cíclico do complexo **4** em DMF 0.1 mol.L⁻¹ TBAPF₆: a) : a) 50 mV.s⁻¹; b) 50 a 2000 mV.s⁻¹.

5.4 ESTRUTURAS CRISTALINAS RESOLVIDAS POR DIFRAÇÃO DE RAIOS X

As estruturas cristalinas dos complexos **1-4** foram determinadas através da técnica de difratometria de raios X em monocristais. Os complexos de cobre (II) aqui apresentados são estáveis nas condições ambientes e apresentam-se nas colorações azuis e/ou verdes e suas variações.

Os dados cristalográficos e de refinamento de estrutura são apresentados na tabela 4 abaixo.

Tabela 4: Dados cristalográficos e refinamento de estrutura dos complexos **1-4**.

Complexo	1	2	3	4
M. molar (g.mol⁻¹)	754,10	544,40	641,91	707,52
Sistema cristalino	Monoclínico	Monoclínico	Monoclínico	Triclínico
G. espacial	C 2/c	P 21/c	P 21/c	P-1
a (Å)	25,220(3)	9,991(1)	18,895(2)	11,400(4)
b (Å)	19,213(2)	12,018(2)	8,202(2)	11,515(1)
c (Å)	21,432(4)	19,041(2)	17,829(1)	12,138(2)
β (°)	106,81(1)	96,824(9)	113,603(9)	71,04(1)
				α=67,60(1)
				γ=84,32(2)
Volume (Å³)	9941(2)	2270,1(5)	2531,8(6)	1392,2(6)
Z	12	4	4	2
d calculada (g.cm⁻³)	1,516	1,593	1,684	1,688

F (000)	4632	1108	1316	714
Dimensões do cristal	0,50x0,20x0,16	0,47x0,36x0,33	0,50x0,36x0,10	0,50x0,50x0,30
Reflexões coletadas/únicas	9236/9503 [R(int)=0,038]	4039/4170 [R(int)=0,0158]	4490/4634 [R(int)=0,0467]	4913/5166 [R(int)=0,0134]
Correção de absorção	Psi-scan	Psi-scan	Psi-can	Psi-scan
Mín. e máx. de transmissão	0,6665 e 0,8716	0,601 e 0,685	0,599 e 0,894	0,8111 e 0,9559
Intervalo θ de coleta ($^\circ$)	1,35 a 25,48	2,01 a 25,07	1,18 a 25,07	1,89 a 25,00
Método de refinamento	Mín. quadrados/Matriz completa em F^2	Mín. quadrados/Matriz completa em F^2	Mín. quadrados/Matriz completa em F^2	Mín. quadrados/Matriz completa em F^2
Goof	0,970	1,055	1,052	1,062
Índice R final [$I > 2\sigma(I)$]	R1 = 0.0855, wR2 = 0.2344	R1 = 0.0389, wR2 = 0.0983	R1 = 0.0660, wR2 = 0.1745	R1 = 0.0351, wR2 = 0.0941
Índice R (todos dados)	R1 = 0.2482, wR2 = 0.3074	R1 = 0.0758, wR2 = 0.1107	R1 = 0.1359, wR2 = 0.2063	R1 = 0.0561, wR2 = 0.1023
Dens. Eletr. Residual (e. \AA^{-3})	0.840 e - 0.465 e. \AA^{-3}	0.454 e - 0.317 e. \AA^{-3}	1.146 e - 1.035 e. \AA^{-3}	0.405 e - 0.259 e. \AA^{-3}
τ	0,28/0,40	0,08	0,56	0,05

Os quatro complexos apresentam-se em geometrias de coordenação distintas, onde o metal encontra-se pentacoordenado e/ou hexacoordenado.

Addison et al. (1984) estabeleceram um cálculo onde é possível identificar o caráter da geometria de coordenação de complexos pentacoordenados. A medida de trigonalidade através do parâmetro τ , advém da equação: $\tau = (\beta - \alpha)/60$, onde β representa o maior ângulo na esfera de coordenação e α o segundo maior ângulo. Assim têm-se que, $\tau = 0,0$ para pirâmide de base quadrada e $\tau = 1,0$ para bipirâmide trigonal.

Em complexos onde os centros metálicos encontram-se hexacoordenados, o grau de distorção tetragonal pode ser determinado pelo parâmetro de tetragonalidade (T) (HATHAWAY e HODGSON, 1973), definido como a média dos comprimentos das ligações

equatoriais dividido pela média das ligações axiais. O valor igual a um indica que não há distorção da geometria octaédrica, enquanto que um valor maior que um indica uma compressão axial e um valor menor que um indica um alongamento axial, sendo o último mais comumente observado.

O complexo **1** cristalizou na forma de monocristais violetas pertencentes ao sistema cristalino monoclinico, grupo espacial $C2/c$, e apresenta 12 unidades elementares na cela unitária. Uma visão via ORTEP do complexo é apresentada na Figura 41.

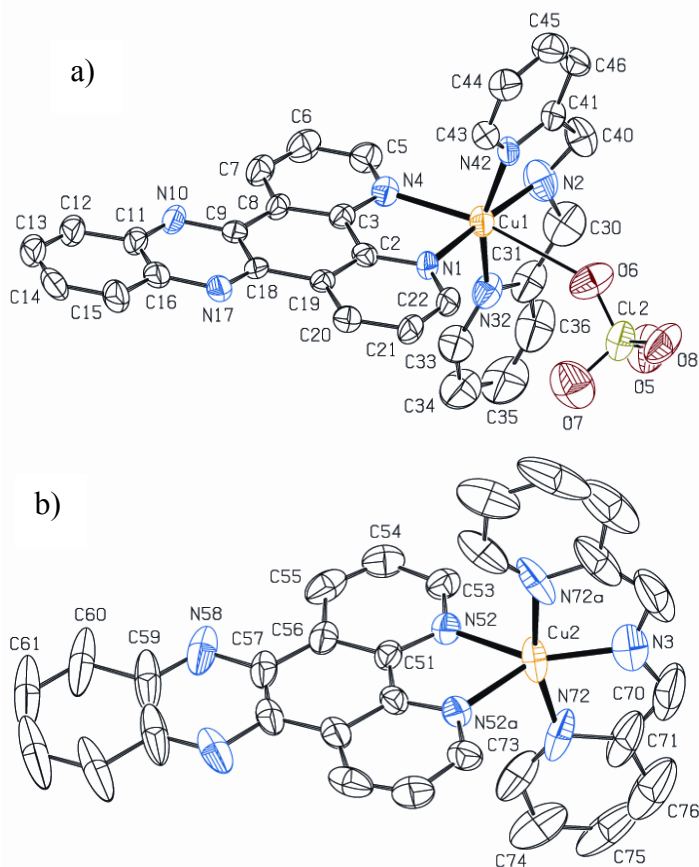


Figura 41: Estrutura cristalina ORTEP do cátions do complexo **1**. Elipsóides mostrados com 40% de probabilidade: a) estrutura com uma molécula de ClO_4^-

parcialmente coordenada; b) estrutura com geometria de coordenação bipirâmide trigonal distorcida.

A unidade assimétrica que compõe a cela unitária do complexo **1**, é composta basicamente por uma molécula do complexo hexacoordenado (Figura 41-a) e 0,5 de uma molécula do complexo pentacoordenado (Figura 41-b) situada em posição especial

De acordo com o apresentado na figura 41-a, o complexo **1** encontra-se em uma geometria de coordenação octaédrica distorcida, definida pelo valor do parâmetro de tetragonalidade ($T = 0,94$), indicando um alongamento axial com relação ao octaedro perfeito.

Esta estrutura pode também ser entendida através de uma geometria descrita como 5+1, devido a distância de 2,779(2) Å entre o átomo de oxigênio (O6) do ClO_4^- e o centro de cobre (Cu1) ser grande para ser definida como uma ligação química efetiva. A sobreposição dos orbitais envolvidos nesta “ligação” deve ser muito pequena, ou pode vir a se tratar de uma interação meramente eletrostática. Quando a estrutura é entendida por esta visão, a unidade pentacoordenada (sem a ligação efetiva do íon ClO_4^- ao centro de cobre) apresenta-se como mais próxima de uma geometria de coordenação piramidal de base quadrada, obtendo-se um valor do parâmetro de trigonalidade (τ) igual a 0,28.

O centro metálico (Cu1) está coordenado a uma molécula de bpma N-doadora de forma meridional, com comprimento médio de ligação Cu-N de 2,002 Å. Observa-se o perclorato em posição apical na esfera de coordenação (Cu1-O'6 = 2,779(2) Å). Trans ao perclorato está o átomo N4 do ligante dppz com distância de ligação 2,266(7) Å. O átomo N1 do dppz completa a esfera de coordenação com distância de ligação 2,023(7) Å ao centro de cobre.

Na estrutura apresentada na Figura 41-b, o complexo **1** encontra-se em uma geometria de coordenação pirâmide de base quadrada distorcida, de acordo com o parâmetro de trigonalidade, obtendo-se um valor de $\tau = 0,40$.

Observa-se que o Cu2 está coordenado através de uma molécula de bpma de forma tridentada e uma molécula do ligante bidentado dppz. Observa-se neste caso a equivalência entre os átomos N-doadores (N52) tanto do dppz quanto os átomos de nitrogênio (N72) da piridina do ligante bpma, uma vez que o átomo Cu2 encontra-se em posição especial na cela unitária.

O complexo **2** cristalizou na forma de monocristais verdes pertencentes ao sistema cristalino monoclinico, grupo espacial $P2_1/c$, e

apresenta 4 unidades elementares na cela unitária. Uma visão via ORTEP do complexo é apresentada na Figura 42.

No complexo **2** o íon Cu(II) está em um ambiente de coordenação piramidal de base quadrada ($\tau = 0,08$), que pode ser descrito como 4+1, onde o metal está coordenado por 2 átomos de nitrogênio do ligante dppz, com distância média de ligação de 2,006 Å, e por dois átomos de oxigênio do ligante acac com comprimento médio Cu-O de 1,902 Å.

A esfera de coordenação é completada com a presença de um átomo de oxigênio do ânion perclorato, o qual ocupa uma posição apical estando 2,506 Å distante do centro metálico. O perclorato encontra-se nesta posição devido a distorção Jahn-Teller. Cabe destacar que a unidade $[\text{Cu}(\text{acac})(\text{dppz})]^+$ é essencialmente planar.

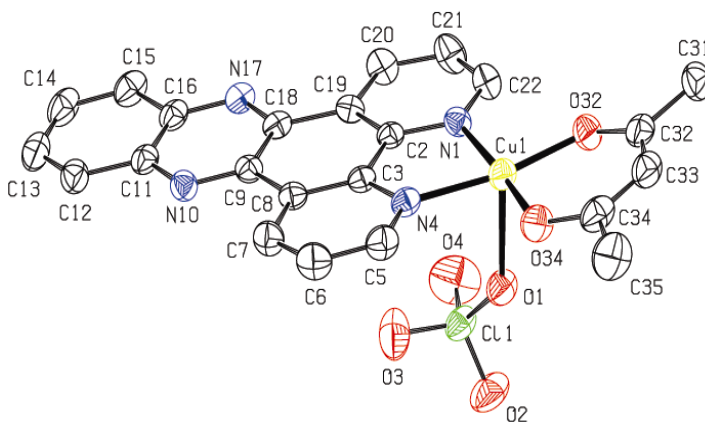


Figura 42: Estrutura do cristalina ORTEP cátion do complexo **2**. Elipsóides mostrado com 40% de probabilidade.

O complexo **3** cristalizou como monocristais azuis no sistema cristalino monoclinico, grupo espacial $P2_1/C$, com $Z = 4$. Uma visão da estrutura molecular do complexo é apresentada na figura 43 abaixo.

No complexo **3** o íon Cu(II) está em um ambiente de coordenação distorcido entre piramidal de base quadrada e bipiramidal trigonal ($\tau = 0,56$).

Na estrutura cristalina, o ligante AAZ tridentado encontra-se ligado ao centro de cobre facialmente. O ligante dppz bidentado completa a esfera de coordenação. O comprimento médio de ligação Cu-N é igual a 2,06 Å.

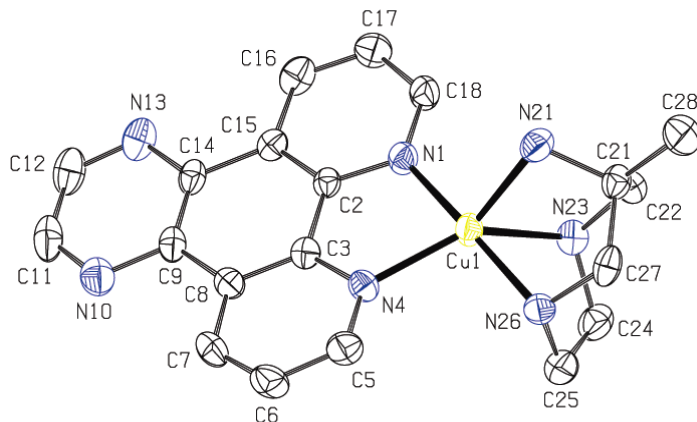


Figura 43: Estrutura cristalina ORTEP do cátion do complexo **3**. Elipsóides mostrados com 40% de probabilidade.

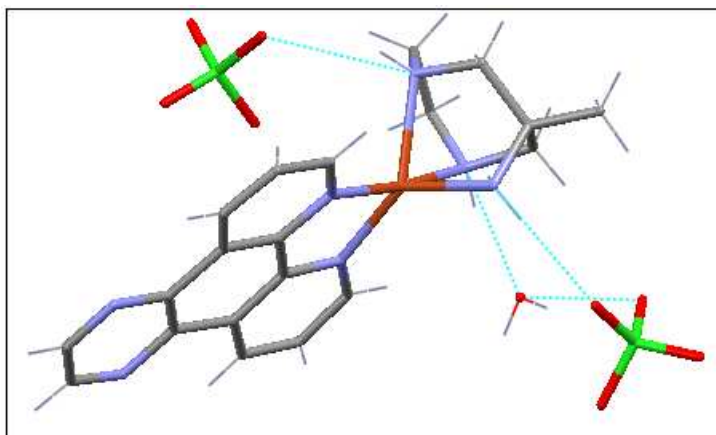


Figura 44: Ligações de hidrogênio para o complexo **3** via Mercury.

No complexo **3**, ocorrem ligações de hidrogênio entre o átomo N21 exocíclico do ligante AAZ com os átomos de oxigênio do contra-íon perclorato contido na cela unitária e ainda do átomo N26 endocíclico do AAZ com uma molécula de água de cristalização (Figura 44). Além destas interações, também contribuem para o empacotamento tridimensional, ligações de hidrogênio entre o ânion perclorato e a molécula de água (tabela das ligações de hidrogênio; tabela 4C - apêndice C). As possibilidades de protonação e de ligações de

hidrogênio do ligante AAZ, conforme sua estrutura, juntamente com a planaridade do ligante “dpq” pode promover um ganho na interação do complexo **3** com a estrutura do DNA.

O complexo **4** cristalizou na forma de monocristais verdes pertencentes ao sistema cristalino triclinico, grupo espacial P-1 e apresenta 2 unidades elementares na cela unitária. Uma visão via ORTEP do complexo é apresentada na Figura 45.

O complexo **4** apresenta similaridade geométrica e de coordenação com o complexo **2**. Assim como no complexo **2**, o íon Cu(II) está em um ambiente de coordenação piramidal de base quadrada ($\tau = 0,05$), denominada como 4+1.

O metal encontra-se coordenado por dois átomos de nitrogênio do ligante dppz (N1 e N4), com distância média de ligação de 2,007 Å, e por dois átomos de oxigênio (O32 e O34) do ligante tenoiltrifluoracetato com comprimento médio Cu-O de 1,920 Å. A esfera de coordenação torna-se completa com a ligação do átomo de cobre a uma molécula de acetonitrila, que ocupa posição apical a 2,330 Å distante do centro metálico. Destaca-se a planaridade da unidade [Cu(dppz)tenoilcf3]⁺.

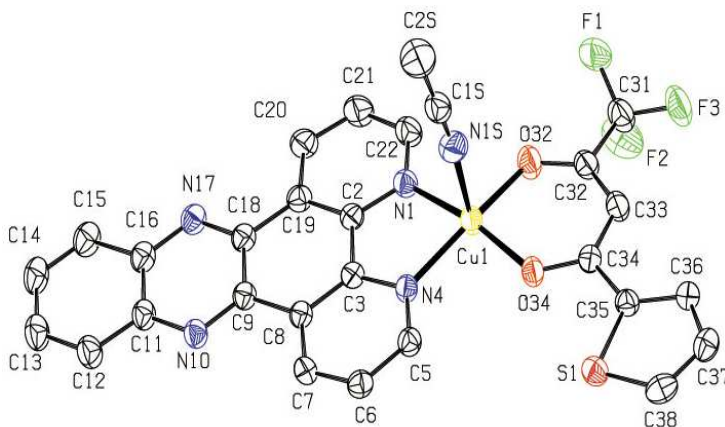


Figura 45: Estrutura cristalina ORTEP do cátion do complexo **4**. Elipsóides mostrado com 40% de probabilidade.

Nota-se o efeito indutivo retirador de elétrons para o complexo **4**, atribuído principalmente aos átomos de flúor. Em decorrência do efeito indutivo, os átomos de oxigênio estão em média 0,018 Å mais distantes

do centro metálico com relação ao complexo **2**. Esta observação pode ser confirmada através dos estudos eletroquímicos com relação ao potencial redox do par $\text{Cu}^{\text{II}}/\text{Cu}^{\text{I}}$, ocorre um deslocamento positivo do potencial redox para o complexo **4** comparando-se ao complexo **2**.

Os parâmetros dos complexos com estruturas resolvidas, comprimentos e ângulos de ligação, são apresentados abaixo nas tabelas 5 e 6:

Tabela 5: Comprimentos (Å) e ângulos ($^{\circ}$) de ligação para o complexo $[\text{Cu}(\text{bpma})\text{dppz}](\text{ClO}_4)_2 \cdot 0,67\text{H}_2\text{O}$ (**1**) e $[\text{Cu}(\text{acac})\text{dppz}](\text{ClO}_4)$ (**2**)

Parâmetros do complexo 1		Parâmetros do complexo 2	
Cu1-N32	1,989(9)	Cu1-O34	1,897(3)
Cu1-N42	2,003(8)	Cu1-O32	1,906(2)
Cu1-N2	2,013(9)	Cu1-N1	1,996(3)
Cu1-N1	2,023(7)	Cu1-N4	2,016(3)
Cu1-N4	2,266(7)	Cu1-O1	2,506(2)
Cu1-O'6	2,779(2)		
Cu2-N3	1,89(2)	O34-Cu1-O32	94,5(1)
Cu2-N72	2,003(1)	O34-Cu1-N1	174,6(1)
Cu2-N52	2,121(7)	O32-Cu1-N1	90,2(1)
		O34-Cu1-N4	93,0(1)
N32-Cu1-N42	159,7(3)	O32-Cu1-N4	170,2(1)
N32-Cu1-N2	82,0(4)	N1-Cu1-N4	82,0(1)
N42-Cu1-N2	82,9(4)	O34-Cu1-O1	94,9(1)
N32-Cu1-N1	97,6(4)	O32-Cu1-O1	100,4(1)
N42-Cu1-N1	96,5(3)	N1-Cu1-O1	86,96(9)
N2-Cu1-N1	176,3(4)	N4-Cu1-O1	85,1(1)
N32-Cu1-N4	94,6(3)		
N42-Cu1-N4	102,6(3)		
N2-Cu1-N4	105,6(4)		
N1-Cu1-N4	78,1(3)		
N3-Cu2-N72	82,6(3)		
N72-Cu2-N72 ⁱ	165,1(7)		
N72-Cu2-N52 ⁱ	91,9(4)		
N3-Cu2-N52	141,1(2)		
N72-Cu2-N52	99,7(3)		
N52 ⁱ -Cu2-N52	77,7(4)		

Operação de simetria: $i = -x+1, y, -z+1/2$

Tabela 6: Comprimentos (Å) e ângulos (°) de ligação para o complexo [Cu(AAZ)dpq](ClO₄)₂.H₂O (3) e [Cu(dppz)tenoicf3](ClO₄)(CH₃CN) (4)

Parâmetros do complexo 3		Parâmetros do complexo 4	
Cu1-N1	1.999(5)	Cu1-O32	1.912(2)
Cu1-N26	2.021(5)	Cu1-O34	1.929(2)
Cu1-N4	2.035(5)	Cu1-N1	2.005(2)
Cu1-N21	2.097(5)	Cu1-N4	2.009(2)
Cu1-N23	2.160(5)	Cu1-N1S	2.330(3)
N1-Cu1-N26	172.8(2)	O32-Cu1-O34	94.03(8)
N1-Cu1-N4	81.8(2)	O32-Cu1-N1	90.03(9)
N26-Cu1-N4	98.9(2)	O34-Cu1-N1	168.90(9)
N1-Cu1-N21	101.2(2)	O32-Cu1-N4	165.92(1)
N26-Cu1-N21	83.2(2)	O34-Cu1-N4	91.95(8)
N4-Cu1-N21	136.5(2)	N1-Cu1-N4	81.89(9)
N1-Cu1-N23	98.8(2)	O32-Cu1-N1S	95.24(1)
N26-Cu1-N23	75.9(2)	O34-Cu1-N1S	93.88(9)
N4-Cu1-N23	139.3(2)	N1-Cu1-N1S	96.03(1)
N21-Cu1-N23	83.6(2)	N4-Cu1-N1S	97.06(1)

5.5 ESTUDOS DA INTERAÇÃO COM DNA POR ESPECTROSCOPIA ELETRÔNICA (K_B)

Foram efetuadas titulações espectrofotométricas com o CT-DNA na faixa de 200 a 400 nm. Este estudo tem por objetivo verificar se o composto interage com o DNA de uma maneira intercalativa que pode ser medida através da titulação espectrofotométrica, monitorando-se a banda espectral na faixa do UV (MAHADEVAN; PALANIANDAVAR, 1998).

Nas Figuras 46 - 49 são ilustradas as variações nos espectros eletrônicos dos compostos [Cu(bpma)dppz](ClO₄)₂.0,67H₂O (1), [Cu(acac)dppz](ClO₄) (2), [Cu(AAZ)dpq](ClO₄)₂.H₂O (3) e [Cu(dppz)tenoicf3](ClO₄)(CH₃CN) (4) na presença de DNA. O espectro inicial corresponde ao complexo livre (na ausência de DNA), enquanto que as demais curvas foram coletadas após adições sucessivas de CT-DNA à solução de complexo.

A análise de dados da titulação permite o cálculo da constante de ligação intrínseca (K_b) entre o complexo e o DNA, utilizando-se de um

gráfico de $[DNA]/(\epsilon_A - \epsilon_F) \times [DNA]$. A constante de ligação intrínseca mede a força de ligação do complexo ao DNA e nos permite comparar quantitativamente complexos entre si e com o intercalador clássico, brometo de etídio (WARING, 1965).

Calcula-se o K_b através da equação 1 (PYLE et al., 1989):

$$[DNA]/(\epsilon_A - \epsilon_F) = [DNA]/(\epsilon_B - \epsilon_F) + 1/K_b(\epsilon_B - \epsilon_F)$$

Nesta equação ϵ_F , ϵ_A e ϵ_B correspondem respectivamente ao coeficiente de extinção molar para o complexo metálico livre, ao coeficiente de extinção para cada adição de DNA e ao coeficiente de extinção para o complexo totalmente ligado ao DNA.

Observa-se nas Figuras 46 a 49, que a adição de DNA à solução contendo os complexos **1-4** provoca hipocromismo nas bandas dos espectros a medida que quantidades equivalentes de CT-DNA são adicionadas, e sem alteração pronunciada nos valores de λ_{max} .

Complexos metálicos que se ligam ao DNA através de intercalação geralmente resultam em hipocromismo devido ao modo intercalativo envolvendo uma forte interação de empilhamento entre o cromóforo aromático e os pares de base do DNA. A intensidade do hipocromismo é comumente consistente com a afinidade da interação de intercalação (LIU, 2002; NIKOLIS; METHENITIS; PNEUMATIKAKIS, 2003).

Através das titulações espectrofotométricas determinou-se o valor de K_b para os complexos **1-4** apresentados na tabela 6. Os valores são inferiores ao intercalador clássico que é o brometo de etídio (Tabela 4) que possui uma forte interação com moléculas de DNA e com os complexos são geralmente comparados.

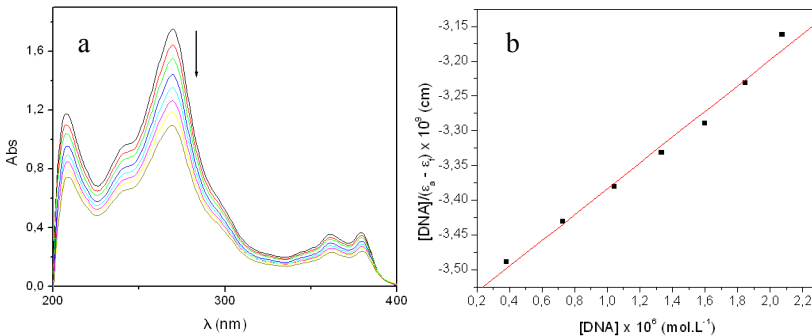


Figura 46: **a)** Espectro eletrônico do complexo **1** na ausência e na presença de quantidades equivalentes de CT-DNA. Em CH_3CN : Tris-HCl/NaCl - pH 7,2, 50mM NaCl, 22°C. **b)** Gráfico de $[DNA]/(\epsilon_B - \epsilon_F) \times [DNA]$. $\lambda_{interação}$: 270 nm.

Os valores de K_b encontrados estão situados em escala de grandeza semelhante a outros complexos com os ligantes dpq e dppz, o que mostra que a interação dos complexos sintetizados com o DNA ocorre devido principalmente a natureza dos ligantes planares presentes nas estruturas dos complexos (SOUZA et al., 2010; GUPTA et al., 2004; DHAR et al., 2006; NAVARRO et al., 2003; MAITY et al., 2009) (Tabela 7).

A presença nos complexos **1-4** dos ligantes aromáticos dpq e dppz aumenta seus potenciais intercalativos e/ou ligadores do sulco maior do DNA (ROY et al., 2007). De acordo com as informações contidas nos gráficos tem-se que a afinidade pelo sulco maior do DNA deve ter preferência em vez da intercalação, pela ausência de deslocamento batocrômico nos espectros (SOUZA et al., 2010).

Comparativamente o complexo **1**, que possui os ligantes dppz e o ligante bpma apresenta maior afinidade pelo DNA ($K_b = 6,02 \times 10^5 \text{ L.mol}^{-1}$). O complexo **3** possui afinidade uma ordem de grandeza menor pelo sistema aromático mais reduzido que o dpq possui, entretanto a presença do ligante AAZ pode induzir ligações de átomos de hidrogênio com os átomos de oxigênio dos grupos fosfato no DNA, onde essa interação deve ser reforçada. O valor de K_b para o complexo **3** ($K_b = 9,57 \times 10^4 \text{ L.mol}^{-1}$) é mais alto que o complexo **4** que possui o ligante dppz.

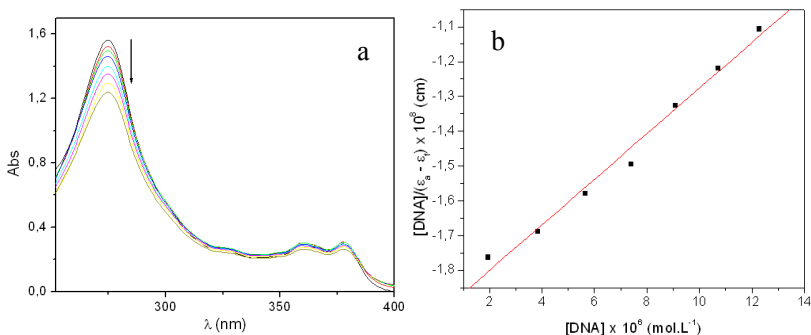


Figura 47: **a)** Espectro eletrônico do complexo **2** na ausência e na presença de quantidades equivalentes de CT-DNA. Em CH_3CN : Tris-HCl/NaCl - pH 7,2, 50mM NaCl, 22°C. **b)** Gráfico de $[\text{DNA}]/(\epsilon_A - \epsilon_F) \times [\text{DNA}]$. $\lambda_{\text{interação}}$: 275 nm.

A comparação entre os complexos **2** e **4** devido a semelhança estrutural observada, mostra nos valores de K_b (**2** = $5,73 \times 10^5 \text{ L.mol}^{-1}$ e **4** = $7,35 \times 10^4 \text{ L.mol}^{-1}$) uma interação mais baixa pelo DNA para o complexo **4**, por efeitos eletrônicos e estéricos. Há maior dificuldade de

aproximação ao DNA comparando-se com o complexo **2**, pela substituição na unidade acetilacetato. E pelo efeito causado pelos átomos de flúor e do anel de tiofeno na extremidade do ligante tenoiltrifluoacetato que deve criar uma repulsão ao aproximar-se do esqueleto fosfatídico contido no DNA. Isto faz com que ocorra a diminuição de uma ordem de grandeza, mesmo com a presença do ligante dppz em ambos os casos.

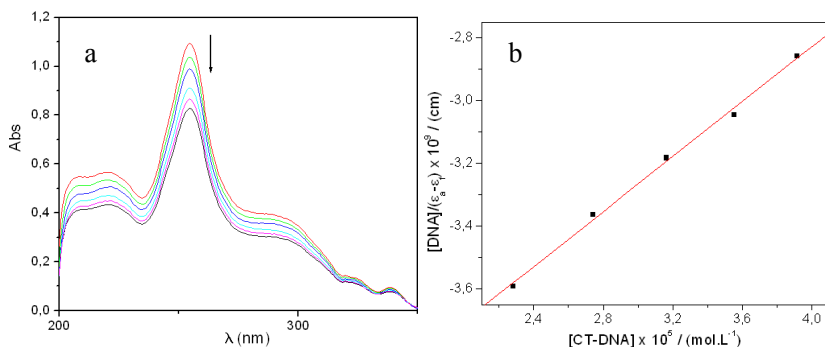


Figura 48: **a)** Espectro eletrônico do complexo **3** na ausência e na presença de quantidades equivalentes de CT-DNA. Em CH_3CN : Tris-HCl/NaCl - pH 7,2, 50mM NaCl, 22°C. **b)** Gráfico de $[DNA]/(\epsilon_A - \epsilon_F) \times [DNA]$. $\lambda_{\text{interação}}$: 255 nm.

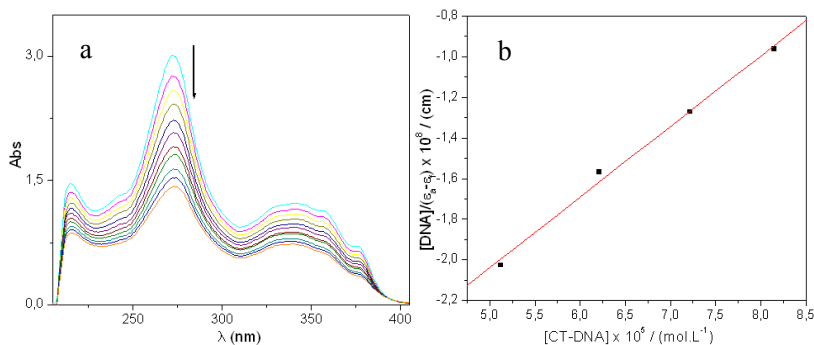


Figura 49: **a)** Espectro eletrônico do complexo **4** na ausência e na presença de quantidades equivalentes de CT-DNA. Em CH_3CN : Tris-HCl/NaCl - pH 7,2, 50mM NaCl, 22°C. **b)** Gráfico de $[DNA]/(\epsilon_A - \epsilon_F) \times [DNA]$. $\lambda_{\text{interação}}$: 272 nm.

Tabela 7: Valores de K_b para os complexos **1- 4** e outros reportados.

Complexo	K_b (L.mol^{-1})	Referência
1	$6,02 \times 10^5$	--
2	$5,73 \times 10^5$	--

3	$9,57 \times 10^4$	--
4	$7,35 \times 10^4$	--
[Cu(L ₁)(dpq)](ClO ₄) ⁱ	$1,05 \times 10^5$	SOUZA et al., 2010
[Cu(L ₂)(dpq)](ClO ₄) ⁱ	$7,67 \times 10^5$	SOUZA et al., 2010
[Cu(L ¹)(dpq)](ClO ₄) ⁱⁱ	$1,2 \times 10^4$	DHAR et al., 2006
[Cu(L ¹)(dppz)](ClO ₄) ⁱⁱ	$4,6 \times 10^4$	DHAR et al., 2006
[Cu(dpq) ₂ (H ₂ O)](ClO ₄) ₂ .H ₂ O	$4,5 \times 10^4$	GUPTA et al., 2004
[Cu(dppz) ₂ (NO ₃)](NO ₃)	$8,1 \times 10^4$	NAVARRO et al., 2003
[Cu(dppz)(NO ₃)](NO ₃)	$3,6 \times 10^4$	NAVARRO et al., 2003
[Cu(L)(dpq)](ClO ₄) ⁱⁱⁱ	$1,3 \times 10^4$	MAITY et al., 2009
[Cu(L)(dppz)](ClO ₄) ⁱⁱⁱ	$2,5 \times 10^4$	MAITY et al., 2009

i) L₁: (3,5-di-tert-butyl-2-hydroxybenzyl)(2-pyridylmethyl)imine; L₂: (2-hydroxybenzyl)(2-pyridylmethyl)imine. ii) base de Schiff NSO-doadora tridentada. iii) L: FcCH₂N(CHPy)₂, onde Fc é ferroceno.

5.6 ESTUDOS DA INTERAÇÃO COM O DNA POR FLUORESCÊNCIA (K_{APP})

A interação dos complexos ao DNA foi medida através de experimentos de fluorescência onde valores da constante de ligação aparente (K_{app}) foram obtidos. Os valores de K_{app} foram obtidos da equação $K_{app}[\text{complexo}]_{50} = K_{EB}[\text{EB}]$, onde K_{app} é a constante de ligação aparente do complexo estudado, [complexo]₅₀ é a concentração do complexo para diminuir em 50% a intensidade de emissão do DNA ligado ao EtBr, K_{EB} é a constante de ligação do brometo de etídio (K_{EB} = 1.0×10^7 L.mol⁻¹), e [EB] é a concentração do brometo de etídio ($8.0 \mu\text{mol.L}^{-1}$) (LEE et al., 1993). Os complexos **1-4**, possuem a habilidade de competir e deslocar o brometo de etídio intercalado ao DNA. As propriedades estruturais de planaridade do dpq e do dppz são os responsáveis por tal fenômeno.

O brometo de etídio é utilizado em geral como sonda fluorescente de detecção de interação com o DNA, pois emite intensa fluorescência na presença de DNA devido a grande intercalação desta sonda entre os pares de bases do DNA (meio hidrofóbico). A ligação competitiva de complexos de cobre **1-4** ao DNA é capaz de promover a saída do brometo de etídio, causando diminuição nas intensidades de emissão, o que torna capaz de quantificar a interação complexo-DNA (CHANGZHENG et al., 1999). Este fenômeno de diminuição de intensidade de emissão tem sido associado a transferências de elétrons envolvendo aceitadores como o íon cobre (II). Tse e Boger (2004), ressaltam a importância da contribuição do fenômeno de “substituição

do intercalador fluorescente” para estabelecer afinidade de ligação ao DNA, sequenciamento, estequiometria de ligação, e extrair propriedades de ligação de pequenas moléculas e proteínas ao DNA.

Os gráficos de fluorescência dos complexos **1-4** estão representados nas figuras 50 a 53, juntamente com os gráficos de dependência da fluorescência com a concentração dos complexos. Os valores de K_{app} encontram-se resumidos na tabela 8.

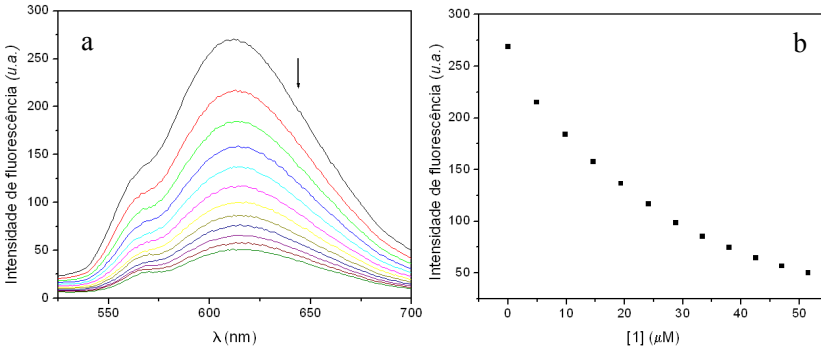


Figura 50: a) Linhas de emissão espectral do brometo de etídio ligado ao CT-DNA na ausência e com a adição de sucessivas quantidades do complexo **1**. b) Efeito do aumento da concentração de **1** sobre a emissão do brometo de etídio ligado ao CT-DNA em tampão Tris-HCl 5mmol.L^{-1} e NaCl 5mmol.L^{-1} .

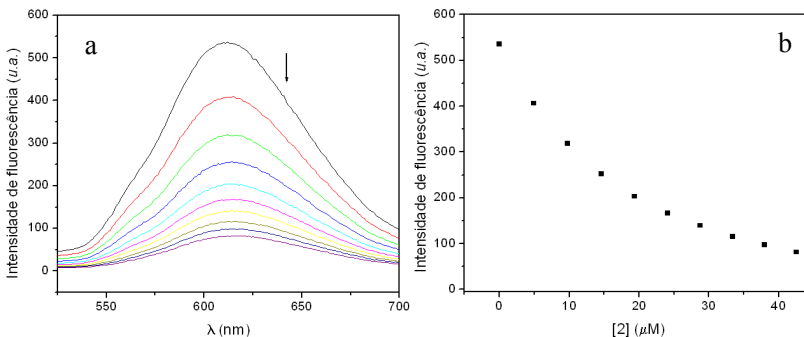


Figura 51: a) Linhas de emissão espectral do brometo de etídio ligado ao CT-DNA na ausência e com a adição de sucessivas quantidades do complexo **2**. b) Efeito do aumento da concentração de **2** sobre a emissão do brometo de etídio ligado ao CT-DNA em tampão Tris-HCl 5mmol.L^{-1} e NaCl 5mmol.L^{-1} .

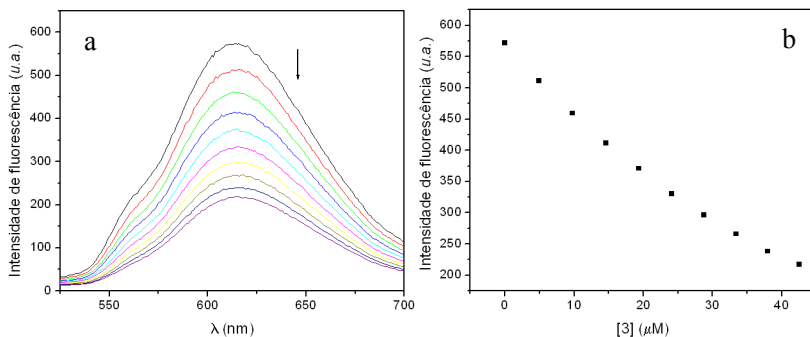


Figura 52: a) Linhas de emissão espectral do brometo de etídio ligado ao CT-DNA na ausência e com a adição de sucessivas quantidades do complexo **3**. b) Efeito do aumento da concentração de **3** sobre a emissão do brometo de etídio ligado ao CT-DNA em tampão Tris-HCl 5mmol.L⁻¹ e NaCl 5mmol.L⁻¹.

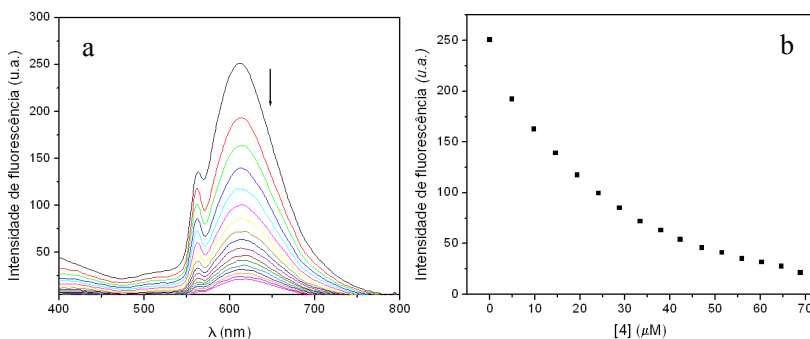


Figura 53: a) Linhas de emissão espectral do brometo de etídio ligado ao CT-DNA na ausência e com a adição de sucessivas quantidades do complexo **4**. b) Efeito do aumento da concentração de **4** sobre a emissão do brometo de etídio ligado ao CT-DNA em tampão Tris-HCl 5mmol.L⁻¹ e NaCl 5mmol.L⁻¹.

Tabela 8: Valores de K_{app} para os complexos 1- 4.

Complexo	1	2	3	4
K_{app}	$4,0 \times 10^6$	$6,0 \times 10^6$	$2,71 \times 10^6$	$4,13 \times 10^6$

Os valores de K_{app} para os complexos estão na magnitude dos 10^6 . O complexo **3** que contém o ligante dpq possui o menor valor ($2,71 \times 10^6$). Os complexos **1**, **2** e **4** com o ligante dppz possuem valores próximos. O complexo **4** ($4,13 \times 10^6$), com o acetilacetato substituído possui um valor menor que o complexo **2** ($6,0 \times 10^6$), fato que pode ser atribuído ao impedimento estérico e a densidade eletrônica negativa dos

substituintes flúor do ligante adjacente, que diminuem a afinidade ao DNA, pois o esqueleto fosfato da dupla hélice de DNA possui caráter negativo.

5.7 ESTUDOS DA INTERAÇÃO COM O DNA POR ELETROQUÍMICA

Os estudos da interação dos complexos com o DNA, através da eletroquímica, foram realizados com o intuito de fornecer indícios do modo de interação destas moléculas com o DNA. A interação dos complexos **2**, **3** e **4** foi analisada por voltametria de onda quadrada. A interação com o complexo **1** não foi apresentada, pois o comportamento eletroquímico na presença de DNA não exibe um padrão passível de análise.

Fez-se uma varredura dos complexos dissolvidos na mistura DMF:Tris-HCl 200mmol.L^{-1} (1:9) contendo NaCl 180mmol.L^{-1} . O eletrodo de carbono vítreo foi o único que apresentou resultados satisfatórios, mas existem dificuldades em medir várias alíquotas devido a ocorrência de deposição na superfície do eletrodo, possivelmente devido a interação que existe entre carbono e DNA (NI; LIN; KOKOT, 2006).

Para o complexo **2** (Figura 54), os voltamogramas apresentaram diminuições nas correntes catódicas e anódicas com a adição de quantidades de CT-DNA.

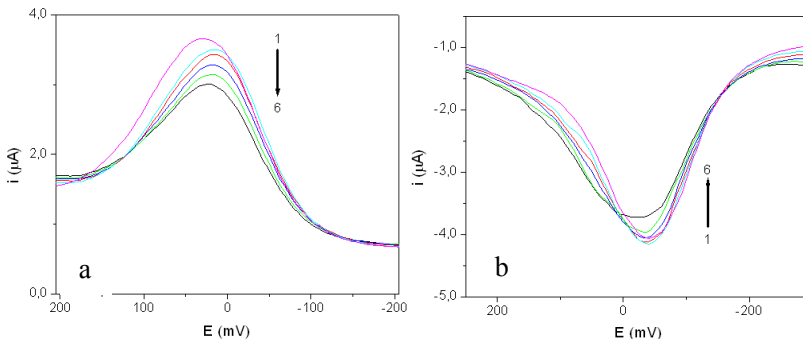


Figura 54: Voltamogramas de onda quadrada para o complexo **2** na presença de DNA a diferentes concentrações $[\text{complexo } 2] = 1,0 \times 10^{-4} \text{ mol.L}^{-1}$; $[\text{CT-DNA}] = 0,0; 1,60; 3,18; 4,74; 6,29 \text{ e } 7,83 \times 10^{-6} \text{ mol.L}^{-1}$ para as curvas de 1 a 6, respectivamente. a) varredura no sentido negativo (catódica); b) varredura no sentido positivo (anódica).

O pico catódico decresce 35% mais que o pico anódico, o que mostra maior influência do DNA sobre o processo de redução do complexo. O pico catódico possui um deslocamento negativo (12mV) até a terceira adição, o que mostra que ocorre interação por uma maneira eletrostática ao esqueleto fosfato exterior a dupla hélice. A partir da quarta adição observa-se um deslocamento positivo (8mV), o que demonstra que deve haver o fenômeno de intercalação a partir desta adição. O pico anódico possui somente o deslocamento positivo (16 mV), o que mostra que a espécie reduzida interage preferencialmente de maneira intercalativa (NI; LIN; KOKOT, 2006).

Nos voltamogramas para o complexo **3** (Figura 55), observam-se diminuições nos picos catódicos e anódicos com a adição de DNA. O pico catódico decresce 67% mais que o pico anódico, portanto o DNA possui maior influência sobre a redução do complexo. O pico catódico não sofre deslocamento observável de voltagem com a adição de DNA, o que deve implicar numa soma de interações para a interação do complexo. O balanço entre interação intercalativa e interações eletrostáticas se mostra bem equilibrada. A possível interação através de ligação de hidrogênio dos grupos NH do ligante AAZ com os átomos de oxigênio do esqueleto fosfato, deve ser um dos responsáveis por esse equilíbrio. O pico anódico decai de maneira análoga ao catódico, portanto as mesmas forças devem atuar para a espécie reduzida.

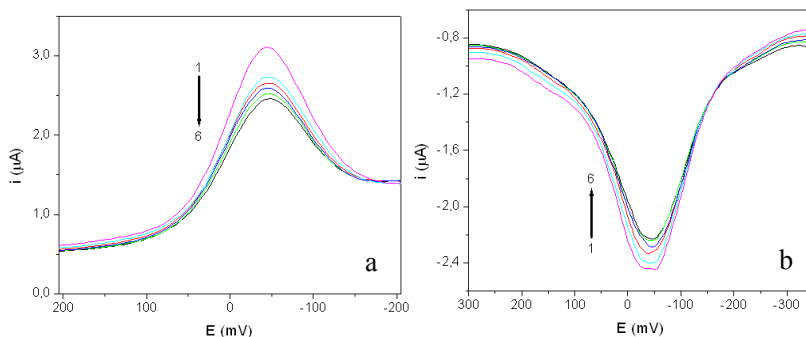


Figura 55: Voltamogramas de onda quadrada para o complexo **3** em DMF na presença de DNA a diferentes concentrações $[\text{complexo } \mathbf{3}] = 1,0 \times 10^{-4} \text{ mol.L}^{-1}$; $[\text{CT-DNA}] = 0,0; 1,60; 3,18; 4,74; 6,29 \text{ e } 7,83 \times 10^{-6} \text{ mol.L}^{-1}$ para as curvas de 1 a 6, respectivamente. a) varredura no sentido negativo (catódica); b) varredura no sentido positivo (anódica).

Na voltametria de onda quadrada para o complexo **4** (Figura 56), ocorre a dificuldade em obter sucessivos voltamogramas devido a

deposição de “impurezas” na superfície do eletrodo, como já comentado. As linhas de oxidação não foram apresentadas por seguirem um comportamento aleatório. As duas adições realizadas mostraram um deslocamento negativo, o que remete a interação eletrostática do complexo com o DNA.

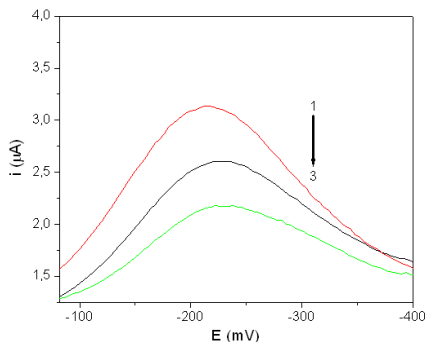


Figura 56: Voltamogramas de onda quadrada para o complexo **4** em DMF na presença de DNA a diferentes concentrações $[\text{complexo } \mathbf{4}] = 1,0 \times 10^{-4} \text{ mol.L}^{-1}$; $[\text{CT-DNA}] = 0,0; 1,3 \text{ e } 2,6 \times 10^{-6} \text{ mol.L}^{-1}$ para as curvas de 1 a 3, respectivamente. Varredura no sentido negativo (catódica).

A interação eletrostática discutida para os complexos **2-4** pode ser definida como uma interação através dos sulcos do DNA, provavelmente no sulco maior do DNA como já conhecido para outros complexos com os ligantes dpq e dppz. A interação deve ocorrer devido a aproximação do complexo positivamente (+) carregado ao substrato (DNA), negativamente carregado (-). Somam-se as interações de van der Waals entre os anéis aromáticos dos ligantes dpq e dppz e os pares de bases no interior da estrutura da dupla hélice do ácido nucléico, que tornam o meio hidrofóbico.

5.8 CLIVAGEM DE DNA PLASMIDIAL

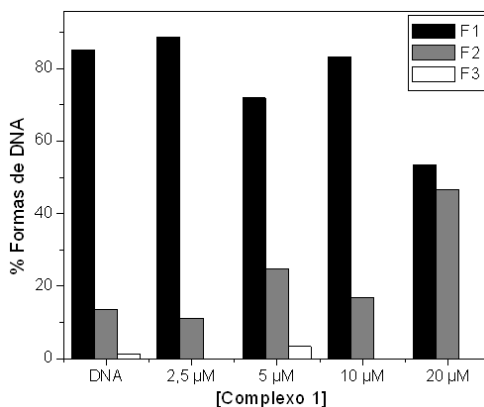
A atividade de clivagem de DNA foi analisada para os complexos de **1-3** nas condições: no escuro, sob a luz UV em 365 nm (12 W) e sob luz vermelha de um laser em 635 nm (3 mW). Os aspectos mecanísticos da clivagem de DNA não serão aqui discutidos.

Os plasmídios são ótimos modelos para estudos de clivagem de DNA. O superenovelamento faz com que a molécula de DNA fique tensionada e ao sofrer o corte em uma das fitas perca esta tensão,

transformando-se na forma circular aberta (forma FII). Um segundo corte na fita oposta gera a forma linear do plasmídeo (forma FIII). As formas do DNA plasmidial (FI, FII e FIII) apresentam mobilidades distintas quando submetidas a diferença de potencial em eletroforese em gel de agarose. A distinção de mobilidade ($FI > FIII > FII$) torna possível a separação e a quantificação das formas de DNA plasmidial. (OLIVEIRA, 2006; NAVARRO et al., 2003).

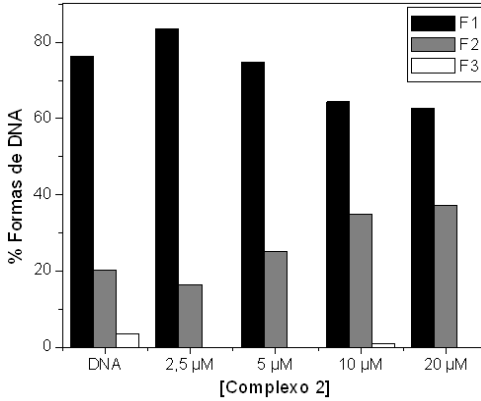
Os complexos **1-3** (figuras 57 a 59) tiveram sua atividade de clivagem de DNA quantificada com relação ao experimento realizado no escuro, num período de 16 horas de reação. Os complexos mostram um acréscimo na clivagem de DNA com o aumento de suas concentrações, convertendo o DNA na forma superenovelada (FI) em circular aberta (FII).

O complexo **1** nesta condição mostra-se como tendo o maior potencial de dano ao DNA. Os complexos **2 e 3**, mostram uma atividade de clivagem no escuro muito próxima entre estes.



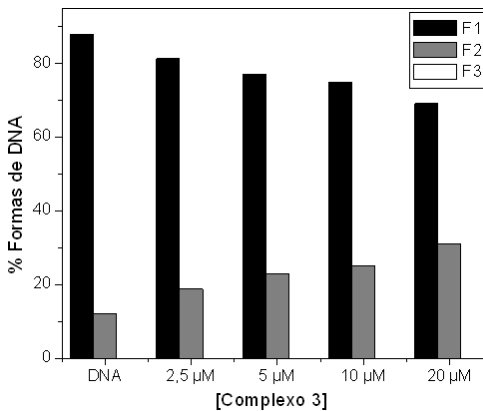
	DNA	2,5 µM	5 µM	10 µM	20 µM
F1	85,12	88,79	71,92	83,17	53,45
F2	13,68	11,21	24,73	16,83	46,55
F3	1,20	0,00	3,34	0,00	0,00

Figura 57: Clivagem de DNA plasmidial ($30 \mu\text{mol.L}^{-1}$ pb) pelo complexo **1** em tampão Tris-HCl (pH 7,4 10 mmol.L^{-1}) em $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (25/75 v/v) no escuro por 16 horas.



	DNA	2,5 µM	5 µM	10 µM	20 µM
F1	76,27	83,61	74,84	64,38	62,75
F2	20,21	16,39	25,16	34,79	37,25
F3	3,52	0,00	0,00	0,83	0,00

Figura 58: Clivagem de DNA plasmidial ($30 \mu\text{mol.L}^{-1}$ pb) pelo complexo 2 em tampão Tris-HCl (pH 7,4 10 mmol.L^{-1}) em $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (25/75 v/v) no escuro por 16 horas.

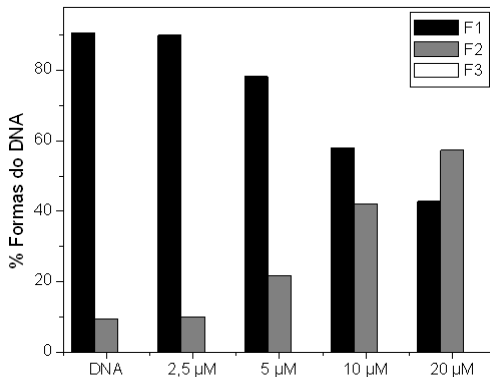


	DNA	2,5 µM	5 µM	10 µM	20 µM
F1	88,01	81,27	77,13	74,91	69,08
F2	11,99	18,73	22,87	25,09	30,92
F3	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00

Figura 59: Clivagem de DNA plasmidial ($30 \mu\text{mol.L}^{-1}$ pb) pelo complexo 3 em tampão Tris-HCl (pH 7,4 10 mmol.L^{-1}) em $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (25/75 v/v) no escuro por 16 horas.

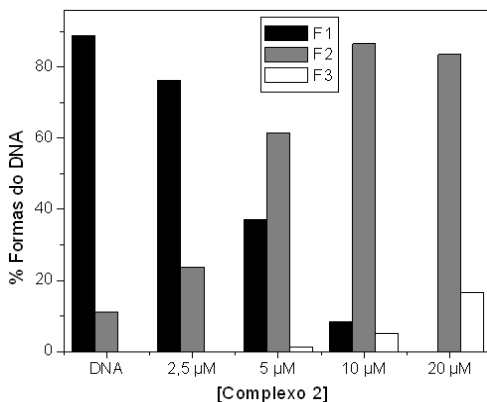
A maior atividade atribuída ao complexo **1**, sem ativá-lo através de radiação, concorda com o estudo de citotoxicidade apresentado na Seção 5.9. Entretanto, não é possível afirmar com clareza se a conexão é válida, uma vez que estudos mecanísticos com as células de cultura são necessários para afirmar sobre a forma de atuação dos complexos em sistemas celulares.

A ativação dos compostos na luz ultravioleta (12W, 365 nm) resultou na conversão do DNA plasmidial superenovelado (F1) nas formas circular (FII) e linear (FIII) (figuras 60 a 62). Com o tempo de incubação de apenas cinco minutos e com concentrações a partir de $2,5 \mu\text{mol.L}^{-1}$ é possível observar o aumento na atividade de clivagem. A habilidade de clivagem do DNA plasmidial neste caso segue a ordem $2 > 3 > 1$. O complexo **2** é o único complexo capaz de transformar o DNA da forma superenovelada para DNA na forma linear em quantidade significativa a partir de $10 \mu\text{mol.L}^{-1}$ de concentração. O complexo **3** exibe o potencial de redução mais negativo entre os compostos estudados para a clivagem de DNA. Já foi relatado na literatura que, se observa maior tendência de clivagem de moléculas biológicas como DNA e proteínas, para compostos com potencial redox mais negativo (JIANG, 2007).



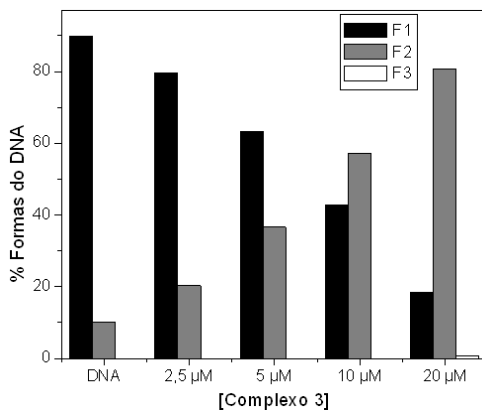
	DNA	2,5 μM	5 μM	10 μM	20 μM
F1	90,73	89,94	78,20	58,06	42,75
F2	9,27	10,06	21,80	41,94	57,25
F3	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00

Figura 60: Fotoclivagem de DNA plasmidial ($30 \mu\text{mol.L}^{-1}$ pb) por **1** em tampão Tris-HCl (pH 7,4 10mmol.L^{-1}) em $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (25/75 v/v) após irradiação com luz UV (12 W, 365 nm) por 5 minutos.



	DNA	2,5 μM	5 μM	10 μM	20 μM
F1	88,90	76,27	37,16	8,40	0,00
F2	11,10	23,73	61,46	86,47	83,48
F3	0,00	0,00	1,37	5,13	16,52

Figura 61: Fotoclivagem de DNA plasmidial ($30 \mu\text{mol.L}^{-1}$ pb) por **2** em tampão Tris-HCl (pH 7,4 10 mmol.L^{-1}) em $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (25/75 v/v) após irradiação com luz UV (12 W, 365 nm) por 5 minutos.



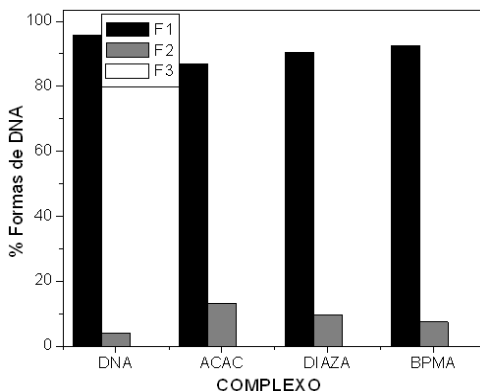
	DNA	2,5 μM	5 μM	10 μM	20 μM
F1	89,93	79,61	63,41	42,78	18,57
F2	10,07	20,39	36,59	57,22	80,73
F3	0,00	0,00	0,00	0,00	0,70

Figura 62: Fotoclivagem de DNA plasmidial ($30 \mu\text{mol.L}^{-1}$ pb) por **3** em tampão Tris-HCl (pH 7,4 10 mmol.L^{-1}) em $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (25/75 v/v) após irradiação com luz UV (12 W, 365 nm) por 5 minutos.

A atividade dos complexos **1-3** na faixa do UV pode ser atribuída aos altos coeficientes de absorvidade molar observados para os processos de absorção inerentes aos ligantes dpq e dppz (Seção 5.2). Os estados fotoexcitados obtidos com a ativação em 365 nm geram uma série de reações que convergem para a clivagem do DNA, que podem ser identificadas através de estudos mecanísticos detalhados.

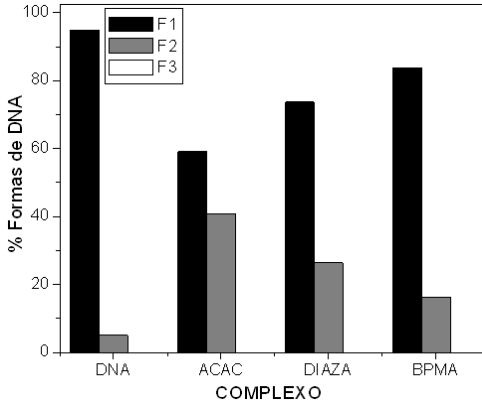
Apesar de a radiação ultravioleta ser danosa as células dos organismos vivos, um menor período de exposição a este tipo de radiação e baixas concentrações dos compostos utilizados, pode tornar possível a aplicação deste tipo de tratamento com o uso dos complexos metálicos ativados nesta faixa espectral.

Foi realizado um estudo comparativo de clivagem entre a ativação dos complexos na luz visível e na ausência de luz. Da comparação da clivagem do DNA plasmidial no escuro por uma hora a 37 °C e sob irradiação da luz vermelha (635 nm, 3mW) (figuras 63 e 64) observa-se um ganho na atividade para os três complexos analisados. A concentração dos complexos em ambas as condições era de 100 $\mu\text{mol.L}^{-1}$.



	DNA	ACAC	DIAZA	BPMA
F1	95,87	86,81	90,34	92,48
F2	4,13	13,19	9,66	7,52
F3	0,00	0,00	0,00	0,00

Figura 63: Clivagem de DNA plasmidial (30 $\mu\text{mol.L}^{-1}$ pb) pelos complexos **1-3** em tampão Tris-HCl (pH 7,4 10 mmol.L^{-1}) em $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (25/75 v/v) a 37 °C no escuro por 60 minutos. [complexo] = 100 $\mu\text{mol.L}^{-1}$.



	DNA	ACAC	DIAZA	BPMA
F1	94,94	59,13	73,62	83,78
F2	5,06	40,87	26,38	16,22
F3	0,00	0,00	0,00	0,00

Figura 64: Fotoclivagem de DNA plasmidial (30 $\mu\text{mol.L}^{-1}$ pb) pelos complexos **1-3** em tampão Tris-HCl (pH 7,4 10 mM) em $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (25/75 v/v) a 37 °C após irradiação com luz vermelha (3 mW, 635 nm) por 60 minutos. [complexo] = 100 $\mu\text{mol.L}^{-1}$.

Individualmente, o complexo **1** (BPMA), apresenta um acréscimo de aproximadamente 100% na transformação da forma superenovelada para a forma circular aberta do DNA.

O complexo **2** (ACAC) tem a conversão da forma FI do DNA plasmidial em forma FII, triplicada nas condições reacionais acima descritas, a mais pronunciada entre os compostos estudados.

No complexo **3** (DIAZA) ocorre um ganho de aproximadamente 2,7 vezes na conversão das formas F1 em F2 do DNA plasmidial comparando a condição no escuro com a ativação por luz vermelha.

Portanto, a ativação dentro da faixa do visível contribui de forma significativa para aumentar a atividade de nuclease química dos complexos frente ao DNA plasmidial.

O uso de uma fonte laser pontual com uma baixa potência (3 mW) mostra um pronunciado ganho na atividade de quebra do DNA e, com isso, potencial campo de aplicação dos compostos em terapia fotodinâmica, uma vez que os compostos foram irradiados dentro da janela fototerapêutica (600 a 800 nm).

A concentração e o tempo de exposição a luz são maiores para a condição no visível em relação ao experimento no ultravioleta.

Entretanto, as vantagens para o uso da luz vermelha são maiores, devido a menor “toxicidez” apresentada por este tipo de radiação. A menor potência da fonte de radiação utilizada, comparando-se luz vermelha *versus* luz UV-A (cerca de 4000 vezes de diferença) mostra a segurança e eficácia para o possível uso da terapia fotodinâmica.

5.9 TESTES DE CITOTOXICIDADE DOS COMPLEXOS 1, 2 E 3

5.9.1 Determinação dos valores de IC_{50}

Os testes de citotoxicidade foram realizados para os ligantes dpq e dppz e para os complexos **1**, **2** e **3** frente a células leucêmicas tipo *K562*. Os resultados foram obtidos a partir da incubação de 1×10^5 células mL^{-1} por 72 horas na ausência e na presença de várias concentrações dos compostos testados. A sensibilidade da droga foi determinada pela concentração necessária para inibir o crescimento celular em 50% (IC_{50}). A inibição do crescimento celular mostra-se dependente da concentração do composto adicionado. As concentrações necessárias para inibir 50% do crescimento celular são mostradas na figura 65 e na tabela 9 os valores de IC_{50} ($\mu mol.L^{-1}$).

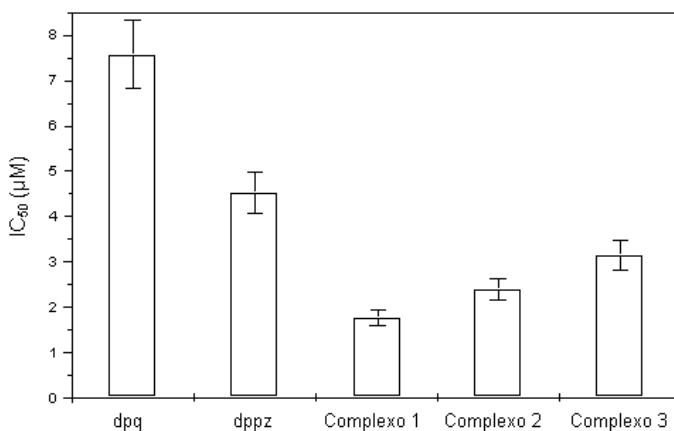


Figura 65: Valores de IC_{50} dos ligantes dpq e dppz e dos complexos **1**, **2** e **3**.

Desde a introdução da cisplatina na terapia do câncer, complexos metálicos ganharam importância na área de tratamento oncológico (). Complexos aumentam a possibilidade de desenvolvimento de moléculas

mais adaptáveis para interação e ligação com alvos biológicos (SANNA et al., 2002; KOSTOVA, 2006).

Comparando-se as atividades dos complexos com relação aos ligantes, observa-se que o complexo **1** ($IC_{50} = 1,75 \mu\text{mol.L}^{-1}$) é cerca de 2,6 vezes e o complexo **2** ($IC_{50} = 2,3 \mu\text{mol.L}^{-1}$) é cerca de 2 vezes mais potente que o ligante dppz ($IC_{50} = 4,5 \mu\text{mol.L}^{-1}$). Já o complexo **3** ($IC_{50} = 3,2 \mu\text{mol.L}^{-1}$) é cerca de 2,4 vezes mais potente que o ligante dpq ($IC_{50} = 7,6 \mu\text{mol.L}^{-1}$).

O complexo **1** apresenta o valor de IC_{50} mais baixo entre os compostos analisados. Todos os compostos estudados demonstram valores de IC_{50} na faixa micromolar (muito baixos), ou seja, as espécies são extremamente citotóxicas frente a linhagem de células tumorais. Quando comparados os valores encontrados com as drogas antineoplásicas, comercialmente disponíveis, cisplatina ($IC_{50} = 11 \mu\text{mol.L}^{-1}$) e oxaliplatina ($IC_{50} = 18 \mu\text{mol.L}^{-1}$) têm-se uma observação da maior efetividade para os complexos sintetizados (ŠTARHA; TRÁVNÍCEK; POPA, 2009).

Tabela 9: Dados da análise de citotoxicidade (IC_{50}) e da concentração intracelular de cobre nas células K562.

Composto	dpq	dppz	1	2	3
$IC_{50} (\mu\text{mol.L}^{-1})$	7,6	4,5	1,75	2,3	3,2
Cu(II) intracelular (mol.cél. ⁻¹)	--	--	45×10^{-16}	45×10^{-16}	153×10^{-16}

5.9.2 Determinação da concentração de cobre intracelular

As medidas de acumulação de cobre foram feitas pela incubação de células no meio de cultura com várias concentrações equitóxicas de drogas por 72 horas (Figura 66). Após incubação, uma alíquota foi tomada, lavada duas vezes com solução isotônica do tampão e a amostra foi recolocada em 33% HNO_3 . A concentração de cobre foi determinada por espectrometria de absorção atômica em chama.

Os resultados mostram que os complexos **1** e **2** possuem aproximadamente os mesmo valores de concentração para gerar um efeito citotóxico semelhante, a incubação com a concentração o IC_{50} gera um valor de $45 \times 10^{-16} \text{ mol.célula}^{-1}$ de cobre intracelular. E para o complexo **3** que possui o ligante dpq este valor é de $153 \times 10^{-16} \text{ mol.célula}^{-1}$, o que corresponde a um valor 3,4 vezes maior em relação aos outros dois complexos (Tabela 9).

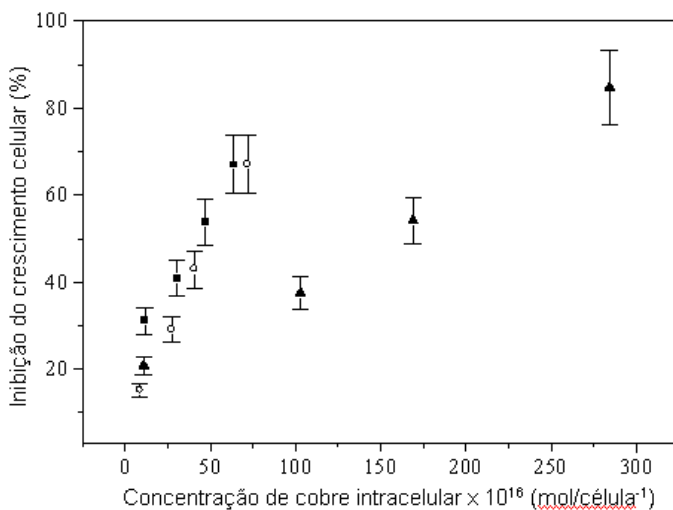


Figura 66: Correlação entre inibição do crescimento celular e concentração de cobre intracelular. Símbolos: complexo 1 (quadrados escuros), complexo 2 (círculos abertos) e complexo 3 (triângulos escuros).

A partir dos dados de citotoxicidade e clivagem de DNA, têm-se resultados que qualificam extensivamente os complexos estudados como possíveis ferramentas a serem utilizadas no combate e destruição de células tumorais, a exemplo da comparação com o valor de IC_{50} da cisplatina, e também com a informação que o complexo é capaz de “injetar” o metal cobre no interior das células tumorais. Entretanto, é necessário o estudo das vias de atuação destes complexos em sistemas biológicos (DNA, proteínas e células), ou seja, os mecanismos devem ser elucidados.

6 CONCLUSÕES

Foram sintetizados quatro complexos mononucleares de cobre(II): [Cu(bpma)dppz](ClO₄)₂.0,67H₂O (**1**), [Cu(acac)dppz](ClO₄)₂ (**2**), [Cu(AAZ)dpq](ClO₄)₂.H₂O (**3**), [Cu(dppz)tenoilCF₃(CH₃CN)].ClO₄ (**4**).

Os complexos foram devidamente caracterizados por espectroscopia no infravermelho, espectroscopia UV-Visível, condutimetria e medidas voltamétricas. A voltametria cíclica dos complexos resultou em processos eletroquímicos com baixa reversibilidade.

A caracterização estrutural por difratometria de raios X mostrou o arranjo tridimensional para os complexos mononucleares de cobre(II), onde observa-se nos complexos a formação de complexos binários tipo [CuL₁L₂]^{x+}, onde L₁ = dpq ou dppz e L₂ = acac, AAZ, bpma, tenoilcf₃. O complexo **1** demonstrou a possibilidade de duas moléculas geometricamente distintas dentro da cela cristalina. Os complexos **2** e **4** revelaram uma geometria de coordenação em que a unidade [CuL₁L₂]^{x+} é essencialmente quadrado-planar. O complexo **3** revelou a possibilidade de interações através de ligações de hidrogênio, através do ligante AAZ coordenado ao centro de cobre(II) de forma tridentada.

A presença dos ligantes dpq e dppz nos complexos **1-4** propiciaram a interação com a molécula de DNA, que foi analisada por diferentes experimentos. A titulação espectrofotométrica resultou em valores de constante de ligação intrínseca (K_B) ao CT-DNA (**1** = 6,02x10⁵ L.mol⁻¹, **2** = 5,73x10⁵ L.mol⁻¹, **3** = 9,57x10⁴ L.mol⁻¹, **4** = 7,35x10⁴ L.mol⁻¹), que demonstram a interação dos complexos com o DNA.

A titulação por fluorescência resultou em valores de constante de ligação aparente (K_{APP}) ao CT-DNA (**1** = 4,0x10⁶, **2** = 6,0x10⁶, **3** = 2,71x10⁶, **4** = 4,13x10⁶), confirmando a interação dos complexos com a molécula de DNA. Esta interação foi analisada também por estudos eletroquímicos, usando voltametria de onda quadrada, onde observa-se uma maior influência do DNA sobre o processo de redução do cobre(II).

A clivagem de DNA pelos complexos **1-3** demonstrou a atividade dos complexos em três situações distintas: escuro, luz UV (365 nm) e luz vermelha (635 nm). Deve ser ressaltada a baixa concentração e o baixo tempo de ativação sob a irradiação da luz ultravioleta para se obter satisfatória atividade de clivagem de DNA plasmidial. Merece destaque o ganho significativo de atividade de nuclease obtido quando

ocorre a fotoativação sob a luz vermelha, com o laser pontual em relação ao escuro.

A citotoxicidade dos complexos **1-3** e dos ligantes frente a cultura de células tumorais foram determinadas, e mostram eficácia em baixas concentrações, onde destaca-se o complexo **1**, que possui um IC_{50} de $1,75 \mu\text{mol.L}^{-1}$. Seguem aos valores de 2,3; 3,2; 4,5; $7,6 \mu\text{mol.L}^{-1}$ para o complexo **2**, complexo **3**, ligante dppz e ligante dpq, respectivamente.

Finalmente, é possível concluir que os complexos de cobre(II) apresentados neste trabalho possuem características de interação, clivagem de DNA e atividade citotóxica que os tornam possíveis candidatos no uso como novas nucleases químicas como aliadas em tratamentos medicinais futuros. Entretanto, faz-se necessária a realização de inúmeros testes, principalmente mecanísticos para determinação da forma de atuação e eficácia destas espécies químicas primariamente *in vitro*, e com o sucesso dos testes, posteriormente *in vivo*.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ADDISON, A. W.; RAO, N.; REEDJIK, J.; RIJN, J.; VERSCHOOR, G. C. Synthesis, structure, and spectroscopic properties of copper(II) compounds containing nitrogen-sulfur donor ligands; the crystal and molecular structure of aqua[1,7-bis(*N*-methylbenzimidazol-2'-yl)-2,6-dithiaheptane]copper (II) perchlorate. **Journal Chemical Society, Dalton Transactions**, p. 1349-1356, 1984.
- ALI, H.; VAN-LIER, J. E. Metal complexes as photo and radiosensitizers. **Chemical Reviews**. v. 99 , n. 9, p. 2379-2450, 1999.
- ALMEIDA, V. L.; LEITÃO, A.; REINA, L. C. B.; MONTANARI, C. A.; DONNICI, C. L. Câncer e agentes antineoplásicos ciclo-celular específicos e ciclocelular não específicos que interagem com o DNA: uma introdução. **Química Nova**, v. 28, p. 118-129, 2005.
- ALTOMARE A.; BURLA, M. C.; CAMALLI, M.; CASCARANO, G. L.; GIACOVAZZO, C.; GUAGLIARDI, A.; MOLITERNI, A. G. G.; POLIDORI, G.; SPAGNA, R. **SIR97**: a new tool for crystal structure determination and refinement. **Journal of Applied Crystallography**, v. 32, p. 115-119, 1999.
- ANGELES-BOZA, A. M.; CHIFOTIDES, H. T.; AGUIRRE, J. D.; CHOUAI, A.; FU, P. K.-L.; DUNBAR, K. R.; TURRO, C. Dirhodium (II,II) complexes: Molecular characteristics that affect in vitro activity, **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 49, p. 6841-6847, 2006.
- BARNARD, P. J.; VAGG, R. S. A spectroscopic investigation of the self association and DNA binding properties of a series of ternary ruthenium (II) complexes. **Journal of Inorganic Biochemistry**, v.99, n.5, p. 1009-1017. 2005.
- BASHKIN, J. K. Hydrolysis of phosphates, esters and related substrates by models of biological catalysts. **Current Opinion in Chemical Biology**, v. 3, n. 6, p. 752-758, 1999.
- BASU, H.; FEUERSTEIN, B.; ZARLING, D.; SHAFER, R.; MARTON, L. Recognition of Z-RNA and Z-DNA determinants by polyamines in solution: experimental and theoretical studies. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, v. 6, n. 2, p. 299-309, 1988.

BENITE, A. M. C.; MACHADO, S. P.; BARREIRO, E. J. Uma visão da química bioinorgânica medicinal. **Química Nova**, v. 30, n. 8, p. 2062-2067, 2007.

BLACKBURN, G. M.; GAIT, M. J. **Nucleic acids in Chemistry and Biology**. 2^a ed. New York: Oxford University Press, 1997. 528 p.

BONNET, R. **Chemical Aspects of Photodynamic Therapy**, Gordon & Breach: London, U.K., 2000.

BURROWS, C. J.; MULLER, J. G. Oxidative nucleobase modifications leading to strand scission. **Chemical Reviews**, v. 98, p. 1109-1151, 1998.

CAMPOS, A. H. J. F. M.; CARRARO, D. M.; DIAS-NETO, E. Preservando para o futuro. **Ciência Hoje**, v. 47, n. 277, p. 118-129, 2010.

CHANGZHENG, L.; JIGUI, W.; LIUFANG, W.; MIN, R.; NAIYONG, J.; JIE, G. Synthesis, characterization and antitumor activity of copper (II) complex with nicotinamido-4-bis(2-chloroethyl)aminobenzalmidine. **Journal Inorganic Biochemistry**, v. 73, p. 195-202, 1999.

CHIFOTIDES, H. T.; DUNBAR, K. R. Interactions of metal-metal-bonded antitumor active complexes with DNA fragments and DNA. **Accounts of Chemical Research**, v. 38, p. 146-156, 2005.

COLLINS, J. G.; SLEEMAN, A. D.; ALDRICH-WRIGHT, J. R.; GREGURIC, I.; HAMBLEY, T. W. A ¹H NMR Study of the DNA Binding of ruthenium (II) polypyridyl complexes. **Inorganic Chemistry**, v. 37, p. 3133-3141, 1998.

COWAN, J. A. **Inorganic Biochemistry – an introduction**. 2^a Ed. New York: Ed. Wiley-VCH, 1993.

COWAN, J. A., Chemical Nucleases. **Current Opinion in Chemical Biology**, v. 5, p. 634-642, 2001.

DHAR, S.; SENAPATI, D.; REDDY, P. A. N.; DAS, P. K.; CHAKRAVARTY, A. R. Metal-assisted red light-induced efficient

DNA cleavage by dipyridoquinoxaline-copper (II). **Chemical Communications**, p. 2452-2453, 2003.

DHAR, S.; CHAKRAVARTY, A. R. Photosensitizer in a molecular bowl: Steric protection enhancing the photonuclease activity of copper (II) Scorpionates. **Inorganic Chemistry**, v. 44, p. 2582-2584, 2005.

DHAR,S.; NETHAJI, M.; CHAKRAVARTY, A. R. DNA cleavage on photoexposure at the d-d band in ternary copper (II) complexes using red-light laser. **Inorganic Chemistry**. v. 45, p. 11043-11050, 2006.

ENRAF-NONIUS. **CAD-4 Software**. Enraf-Nonius, Delft, The Netherlands, 1989.

ERKKILA, K. E.; ODOM, D. T.; BARTON, J. K. Recognition and reaction of metallointercalators with DNA. **Chemical Reviews**, v. 99, n. 9, p. 2777- 2795, 1999.

GAGNÉ, R. R.; KOVAL, C. A.; LISENSKY, G. C. Ferrocene as an internal standard for electrochemical measurements. **Inorganic Chemistry**. v. 19, p. 2854-2855, 1980.

GARRET, R. H.; GRISHAM,C. M. **Biochemistry**. 2^a ed.: Thomson Brooks/Cole, Belmont, 1999. 851 p.

GONZALEZ-ÁLVAREZ, M.; ALZUET, G.; BORRÁS, J.; MACÍAS, B.; CASTIÑEIRAS, A. Oxidative cleavage of DNA by a new ferromagnetic linear trinuclear copper (II) complex in the presence of H₂O₂/sodium ascorbate. **Inorganic Chemistry**, v. 42, n. 9, p. 2992-2998, 2003.

GONZALEZ-ÁLVAREZ, M.; ALZUET, G.; BORRÁS, J.; PITIÉ, M.; MEUNIER, B. DNA cleavage studies of mononuclear and dinuclear copper (II) complexes with benzothiazolesulfonamide ligands. **Journal of Biological Inorganic Chemistry**, v. 8, n. 6, p. 644-652, 2003.

GUPTA, T.; DHAR, S.; NETHAJI, M.; CHAKRAVARTY, A. R. Bis(dipyridophenazine)copper (II) complex as major groove directing synthetic hydrolase. **Dalton Transactions**. p. 1896-1900, 2004.

HATHAWAY, B. J.; BILLING, D. E. The electronic properties and stereochemistry of mono-nuclear complexes of the copper (II) ion. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 5, p. 143-207, 1970.

HATHAWAY, B. J.; HODGSON, P. G. Copper-ligand bond-lengths in axial complexes of the copper (II) ion. **Journal of Inorganic and Nuclear Chemistry**, v. 35, p. 4071-4081, 1973.

HUSSAIN, A.; LAHIRI, D.; BEGUM, M. S. A.; SAHA, S.; MAJUMDAR, R.; DIGHE, R.R.; CHAKRAVARTY, A. R. Photocytotoxic lanthanum (III) and gadolinium (III) complexes of phenanthroline bases showing light-induced DNA cleavage activity. **Inorganic Chemistry**, v. 49, p. 4036-4045, 2010.

JIANG, Q.; XIAO, N.; SHI, P.; ZHU, Y.; GUO, Z. Design of artificial metallonucleases with oxidative mechanism. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 251, p. 1951-1972, 2007.

KOSTOVA, J. Ruthenium complexes as anticancer agents. **Current Medicinal Chemistry**, v. 13, p. 1085-1107, 2006.

KRAMER, R. Bioinorganic models for the catalytic cooperation of metal ions and functional groups in nuclease and peptidase enzymes. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 182, n. 1, p. 243-261, 1999.

LEE, M.; RHODES, A. L.; WYATT, M. D.; FORROW, S.; HARTLEY, J. A. GC base sequence recognition by oligoimidazolecarboxamide and C-terminus-modified analogs of distamycin deduced from circular dichroism, proton nuclear magnetic resonance, and methidiumpropylethylenediaminetetraacetate-iron (II) footprinting studies. **Biochemistry**, v.32, p. 4237-4245, 1993.

LEHNINGER, A. L.; NELSON, D. L.; COX, M. M. **Princípios de Bioquímica**. 2ª ed., São Paulo: Sarvier Editora de Livros Médicos, 1995.

LEPECQ, J.-B.; PAOLETTI, C. A fluorescent complex between ethidium bromide and nucleic acids: Physical-Chemical characterization. **Journal of Molecular Biology**, v. 27, p. 87-106, 1967.

LEVER, A. B. P. **Inorganic Electronic Spectroscopy**, 2^a ed. Amsterdam: Elsevier Science Publishers B. V., 1984, p. 553-572.

LIU, J.; ZHANG, T.; LU, T.; QU, L.; ZHOU, H.; ZHANG, Q.; JI, L. DNA-binding and cleavage studies of macrocyclic copper (II) complexes. **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 91, p. 269–276, 2002.

MACHADO, A. E. H. Terapia fotodinâmica: princípios, potencial de aplicação e perspectivas. **Química Nova**, v. 23, n. 2, p. 237-243, 2000.

MACRAE, C. F.; EDGINGTON, P. R., MCCABE, P., PIDCOCK, E., SHIELDS, G. P., TAYLOR, R., TOWLER, M. & VAN DE STREEK, J. **Mercury**: visualization and analysis of crystal structures. **Journal of Applied Crystallography**, v. 39, p. 453-457, 2006.

MAHADEVAN, S.; PALANIANDAVAR, M. Spectroscopic and voltammetric studies on copper complexes of 2,9-dimethyl-1,10-phenanthrolines bound to calf thymus DNA. **Inorganic Chemistry**, v. 37, n. 4, p. 693-700, 1998.

MAITY, B.; ROY, M.; SAHA, S.; CHAKRAVARTY, A. R. Photoinduced DNA and protein cleavage activity of ferrocene-conjugated ternary copper (II) Complexes **Organometallics**, v. 28, p. 1495–1505, 2009.

NAKAMOTO, K. **Infrared and Raman Spectra of Inorganic and Coordination Compounds**, 4th ed., New York: Wiley, 1986. 484 p.

NAVARRO, M.; CISNEROS-FAJARDO, E.J.; SIERRALTA A.; FERNANDEZ- MESTRE, M.; ARRIECHE, P. S. D.; MARCHÁN, E. Design of copper DNA intercalators with leishmanicidal activity. **Journal of Biological Inorganic Chemistry**, n. 8, p. 401–408. 2003.

NEVES, A.; ERTHAL, S. M. D.; DRAGO, V.; GRIESAR, K.; HAASE, W. A new N,O-donor binucleating ligand and its first iron (III) complex as a model for the purple acid phosphatase. **Inorganica Chimica Acta**, v. 197, p. 121-124, 1992.

NI, Y.; LIN, D.; KOKOT, S. Synchronous fluorescence, UV–visible spectrophotometric, and voltammetric studies of the competitive

interaction of bis(1,10-phenanthroline)copper (II) complex and neutral red with DNA. **Analytical Biochemistry**, v. 352, n. 2, p. 231–242, 2006.

NIKOLIS, N.; METHENITIS, C.; PNEUMATIKAKIS, G. Studies on the interaction of altromycin B and its platinum (II) and palladium (II) metal complexes with calf thymus DNA and nucleotides. **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 95, n. 2-3, p. 177-193, 2003.

O'DONOGHUE, K.; PENEDO, J. C.; KELLY, J. M.; KRUGER, P. E. Photophysical study of a family of $[\text{Ru}(\text{phen})_2(\text{Mendpq})]^{2+}$ complexes in different solvents and DNA: a specific water effect promoted by methyl substitution. **Dalton Transactions**, n.6, p. 1123-1128, 2005.

OLIVEIRA, M. C. **Nucleases Sintéticas: Caracterização Bioquímica e Mecanismo de Ação Sobre DNA**, 2006. 128 f. Tese (Doutorado em Química) - Departamento de Química do Centro de Ciências Físicas e Matemáticas, Universidade Federal de Santa Catarina - UFSC, Florianópolis, 2006.

PANG, D., ABRUÑA, H. D. Micromethod for the investigation of the interactions between DNA and redox-active molecules, **Analytical Chemistry**, v. 70, p. 3162-3169, 1998.

PATRA, A. K.; DHAR, S.; NETHAJI, M.; CHAKRAVARTY, A. R. Metal-assisted red light-induced DNA cleavage by ternary L-methionine copper (II) complexes of planar heterocyclic bases. **Dalton Transactions**, p. 896-902, 2005.

PAW, W.; EISENBERG, R. Synthesis, characterization, and spectroscopy of dipyridocatecholate complexes of platinum. **Inorganic Chemistry**, v.36, n.11, p. 2287-2293, 1997.

PERALTA, R. A.; NEVES, A.; BORTOLUZZI, A. J.; CASELATTO, A.; ANJOS, A.; GREATTI, A.; XAVIER, F. R.; SZPOGANICZ, B. First-transition-metal complexes containing the ligands 6-amino-6-methylperhidro-1,4-diazepine(AAZ) and new functionalized derivative: Can AAZ act as mimetic ligand for 1,4,7-triazacyclononane? **Inorganic Chemistry**, v.44, p. 7690-7692, 2005.

POGOZELSKI, W. K.; TULLIUS, T. D. Oxidative strand scission of nucleic acids: routes initiated by hydrogen abstraction from the sugar moiety. **Chemical Reviews**, v. 98, p. 1089-1108, 1998.

PRASAD, P.; SASMAL, P. K.; MAJUMDAR, R.; DIGHE, R. R.; CHAKRAVARTY, A. R. Photocytotoxicity and near-IR light DNA cleavage activity of oxovanadium (IV) Schiff base complexes having phenanthroline bases. **Inorganica Chimica Acta**, v. 363, n. 12, p. 2743-2751, 2010.

PYLE, A. M.; REHMANN, J. P.; MESHOYRER, R.; KUMAR, C. V.; TURRO, N. J.; BARTON, J. K., Mixed-ligand complexes of ruthenium (II): factors governing binding to DNA. **Journal of the American Chemical Society**, v. 111, p. 3051-3058, 1989.

REEDJIK, J. New clues for platinum antitumor chemistry: Kinetically controlled metal binding to DNA. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 100, n. 7, p. 3611-3616, 2003.

REICHMANN, M. E.; RICE, S. A.; THOMAS, C. A.; DOTY, P. A further examination of the molecular weight and size of desoxypentose nucleic acid. **Journal of the American Chemical Society**. v. 76, p. 3047-3053, 1954

RISHEL, M. J.; THOMAS, C. J.; TAO, Z. F.; VIALAS, C.; LEITHEISER, C. J.; HECHT, S. M. Conformationally constrained analogues of Bleomycin A₅. **Journal of the American Chemical Society**, v. 125, p. 10194-10205, 2003.

ROY, M.; PATHAK, B.; PATRA, A. K.; JEMMIS, E. D.; NETHAJI, M.; CHAKRAVARTY, A. R. New insights into the visible-light induced DNA cleavage activity of dipyridoquinoxaline complexes of bivalent 3d-metal ions. **Inorganic Chemistry**. v. 46, p. 11122-11132, 2007.

SAHA, S.; MAJUMDAR, R.; ROY, M.; DIGHE, R. R.; CHAKRAVARTY, A. R. An iron complex of dipyrindophenazine as a potent photocytotoxic agent in visible light. **Inorganic Chemistry**, v. 48, p. 2652-2663, 2009.

SANNA, B.; DEBIDDA, M.; PINTUS, G.; TADOLINI, B.; POSADINO, A. M.; BENNARDINI, F.; SAVA, G.; VENTURA, C. The antimetastatic agent imidazolium *trans*-imidazoledimethylsulfoxide-tetrachlororuthenate induces endothelial cells apoptosis by inhibiting mitogen-activated protein kinase/extracellular signal regulated kinase signaling pathway. *Arquives of Biochemistry and Biophysics*, v. 403, p. 219-218, 2002.

SASMAL, P. K.; SAHA, S.; MAJUMDAR, R.; DIGHE, R. R.; CHAKRAVARTY, A. R. Oxovanadium (IV)-based near-IR PDT agents: design to biological evaluation. **Chemical Communications**, p. 1703-1705, 2009.

SHELDRIK, G. M. A short history of SHELX. **Acta Crystallographica Section A**, A64, p. 112-122, 2008.

SIGMAN, D. S. Chemical nucleases. **Biochemistry**, v. 29, p. 9097-9105, 1990.

SIMPLÍCIO, F. I.; MAIONCHI, F.; HIOKA, N. Terapia fotodinâmica: aspectos farmacológicos, aplicações e avanços recentes no desenvolvimento de medicamentos. **Química Nova**, v. 25, n. 5, p. 801-807, 2002.

SKOOG, D. A.; WEST, D. M.; HOLLER, F. J.; CROUCH, S. R. **Fundamentos de Química Analítica**. 1^a reimp./1^a ed., São Paulo: Thomson Learning, 2007.

SOUZA, B.; BORTOLUZZI, A. J.; BORTOLOTTI, T.; FISCHER, F. L.; TEREZI, H.; FERREIRA, D. E. C.; ROCHA, W. R.; NEVES, A. DNA photonuclase activity of four new copper (II) complexes under UV and red light: theoretical/experimental correlations with active species generation. **Dalton Transactions**. v. 39, p. 2027-2035, 2010.

SOUZA, B.; XAVIER, F. R.; PERALTA, R. A.; BORTOLUZZI, A. J.; CONTE, G.; GALLARDO, H.; FISCHER, F. L.; BUSSI, G.; TEREZI, H.; NEVES, A. Oxygen-independent photonuclase activity of a new iron (II) complex. **Chemical Communications**, v. 46, p. 3375-3377, 2010.

SPEK, A. L. *HELENA*, **CAD-4 Data Reduction Program**, University of Utrecht, Netherlands, 1996.

SPEK, A. L. Structure validation in chemical crystallography. **Acta Crystallographica Section D**, D65, p. 148-155, 2009.

ŠTARHA, P.; TRÁVNÍČEK, Z.; POPA, I. Synthesis, characterization and *in vitro* cytotoxicity of the first palladium(II) oxalate complexes involving adenine-based ligands. **Journal Inorganic Biochemistry**, v. 103, p. 978-988, 2009.

SZACIŁOWSKI, K.; MACYK, W.; DRZEWIECKA-MATUSZEK, A.; BRINDELL, M.; STOCHEL, G. Bioinorganic photochemistry: Frontiers and mechanisms, **Chemical Reviews**, v. 105, n. 6, p. 2647-2694, 2005.

TERRA, G. G. **Síntese, caracterização e ensaios cinéticos de novos complexos com o ligante 6-amino-6-metilperhidro-1,4-diazepina (AAZ)**, 2007. 105 f. Dissertação (Mestrado em Química) - Departamento de Química, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2007.

TSE, W. C.; BOGER, D. L. A fluorescent intercalator displacement assay for establishing DNA binding selectivity and affinity. **Accounts of Chemical Research**. v. 37, p. 61-69, 2004.

VOGEL, A. I.; FURNISS, B. S. **Vogel's textbook of practical organic chemistry**. 5.ed. / rev. by Brian S. Furniss...[et al.]. Harlow: Pearson Education, c1989. XXVIII, 1514 p.

WANG, X.-L.; CHAO, H.; LI, H.; HONG, X. L.; JI, L. N.; LI, X. Y. Synthesis, crystal structure and DNA cleavage activities of copper (II) complexes with asymmetric tridentate ligands. **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 98, n. 3, p. 423-429, 2004.

WARING, M. J. Complex formation between ethidium bromide and nucleic acids. **Journal of Molecular Biology**, v. 13, p. 269-282, 1965.

WATSON, J.D.; CRICK, F. H. C. Molecular structure of nucleic acids. **Nature**, v. 171, p. 737-738, 1953.

WOLKENBERG, S. E.; BOGER, D. L. Mechanisms of *in situ* activation for DNA-targeting antitumor agents, **Chemical Reviews**, v. 102, n. 7, p. 2477-2496, 2002.

ZELIGS, B. M.; PIERRE V. C.; BARTON, J. K. Metallo-intercalators and metalloinsertors. **Chemical Communications**, p. 4565–4579, 2007.

**APÊNDICE A – DADOS CRISTALOGRAFICOS
SUPLEMENTARES DO COMPLEXO 1 –
[Cu(bpma)dppz](ClO₄)₂·0,67H₂O**

Tabela 1A. Coordenadas atômicas ($\times 10^4$) e parâmetros térmicos isotrópicos ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) para o complexo 1. U(eq) é definido como 1/3 do traço tensor U^{ij} ortogonalizado.

	x	y	z	U(eq)
Cu(1)	7684(1)	4268(1)	4539(1)	66(1)
N(1)	6958(3)	3749(4)	4370(3)	58(2)
C(2)	6493(3)	4133(4)	4329(4)	51(2)
C(3)	6557(3)	4892(4)	4368(4)	51(2)
N(4)	7073(3)	5149(4)	4473(3)	66(2)
C(5)	7141(4)	5839(5)	4491(5)	74(3)
C(6)	6705(5)	6290(5)	4425(5)	87(3)
C(7)	6183(5)	6030(5)	4325(4)	74(3)
C(8)	6093(3)	5326(4)	4287(4)	53(2)
C(9)	5555(3)	5006(5)	4218(4)	54(2)
N(10)	5120(3)	5427(4)	4176(3)	63(2)
C(11)	4637(4)	5121(6)	4136(4)	66(3)
C(12)	4171(5)	5521(7)	4087(4)	88(3)
C(13)	3678(5)	5210(9)	4071(5)	104(4)
C(14)	3621(4)	4488(10)	4075(5)	107(5)
C(15)	4061(4)	4068(6)	4119(5)	83(3)
C(16)	4574(4)	4400(6)	4136(4)	72(3)
N(17)	5018(3)	3964(4)	4169(3)	62(2)
C(18)	5488(3)	4262(5)	4200(4)	52(2)
C(19)	5968(3)	3827(4)	4239(3)	46(2)
C(20)	5935(4)	3105(4)	4180(4)	59(2)
C(21)	6406(4)	2722(4)	4222(5)	68(3)
C(22)	6903(4)	3066(4)	4313(4)	65(2)
N(2)	8430(4)	4725(6)	4706(6)	111(3)
C(30)	8608(6)	4704(7)	4154(8)	121(5)
C(31)	8173(6)	4590(6)	3544(7)	99(4)
N(32)	7694(4)	4353(4)	3618(4)	82(2)
C(33)	7288(6)	4192(6)	3089(6)	98(4)
C(34)	7313(8)	4272(8)	2475(7)	134(6)
C(35)	7819(11)	4508(11)	2393(9)	171(9)
C(36)	8214(8)	4673(8)	2934(9)	144(6)
C(40)	8793(5)	4516(6)	5333(6)	100(4)
C(41)	8473(4)	4268(5)	5779(5)	74(3)
N(42)	7950(3)	4082(3)	5500(4)	60(2)
C(43)	7669(4)	3826(5)	5878(5)	74(3)
C(44)	7881(5)	3739(6)	6537(6)	90(3)
C(45)	8405(6)	3934(6)	6829(6)	96(3)
C(46)	8713(5)	4203(5)	6466(6)	89(3)
Cu(2)	5000	7699(1)	2500	91(1)
N(3)	5000	8685(11)	2500	255(16)
C(51)	5290(4)	6217(5)	2547(4)	64(2)

N(52)	5546(3)	6839(4)	2600(3)	66(2)
C(53)	6078(4)	6867(6)	2651(5)	79(3)
C(54)	6398(5)	6290(8)	2646(6)	104(4)
C(55)	6168(6)	5671(8)	2609(5)	102(4)
C(56)	5579(5)	5583(5)	2565(4)	76(3)
C(57)	5280(4)	4933(5)	2523(5)	87(4)
N(58)	5574(6)	4332(5)	2529(4)	128(4)
C(59)	5298(8)	3739(6)	2504(10)	183(16)
C(60)	5577(9)	3094(7)	2490(6)	216(11)
C(61)	5302(12)	2498(6)	2476(16)	250(30)
C(70)	5027(9)	9011(10)	3097(15)	210(13)
C(71)	5043(6)	8493(11)	3597(14)	168(10)
N(72)	5025(4)	7834(6)	3435(7)	116(4)
C(73)	5040(6)	7344(9)	3865(7)	130(6)
C(74)	5070(6)	7479(12)	4508(8)	160(7)
C(75)	5082(12)	8178(18)	4659(16)	220(19)
C(76)	5061(13)	8690(16)	4230(20)	230(20)
Cl(1)	4694(1)	1005(2)	3648(2)	93(1)
O(1)	5156(8)	1457(12)	3831(8)	113(6)
O(1')	5034(19)	1620(18)	3750(20)	140(20)
O(2)	4625(11)	721(11)	3031(7)	186(11)
O(2')	4790(20)	630(19)	3132(18)	130(18)
O(3)	4214(8)	1378(12)	3659(14)	199(13)
O(3')	4141(9)	1210(30)	3522(18)	98(16)
O(4)	4782(7)	454(10)	4114(9)	109(6)
O(4')	4861(15)	620(20)	4236(16)	160(20)
Cl(2)	8372(1)	2652(2)	3901(2)	94(1)
O(5)	8497(13)	1941(8)	3940(30)	114(11)
O(5')	8574(11)	2027(10)	4208(14)	125(8)
O(6)	8169(15)	2860(30)	4410(11)	107(10)
O(6')	8304(11)	3117(14)	4391(9)	111(7)
O(7)	7932(13)	2750(30)	3310(12)	163(13)
O(7')	7839(6)	2549(14)	3467(15)	160(9)
O(8)	8813(11)	3058(15)	3870(30)	177(14)
O(8')	8711(10)	2963(14)	3584(17)	138(8)
Cl(3)	8312(2)	6417(2)	6008(2)	138(1)
O(9)	7786(5)	6426(13)	5981(9)	217(9)
O(9')	7957(10)	5873(10)	5946(9)	127(10)
O(10)	8658(6)	6086(11)	6544(8)	202(9)
O(10')	8512(14)	6633(14)	6652(9)	211(13)
O(11)	8398(8)	6083(10)	5450(9)	216(10)
O(11')	8789(8)	6201(19)	5834(14)	249(13)
O(12)	8531(10)	7082(7)	5991(10)	254(11)
O(12')	8089(11)	6966(12)	5622(14)	240(15)
O(1WA)	3190(18)	2330(20)	3910(20)	188(16)
O(1WC)	2859(10)	1427(14)	3427(12)	144(8)
O(1WB)	2907(18)	2130(20)	3330(20)	184(15)

Tabela 2A. Comprimentos de ligação [\AA] e ângulos [$^{\circ}$] para o complexo **1**.

Cu(1)-N(32)	1.989(9)	C(33)-C(34)	1.346(17)	Cl(1)-O(2')	1.394(14)
Cu(1)-N(42)	2.003(8)	C(34)-C(35)	1.41(2)	Cl(1)-O(2)	1.394(10)
Cu(1)-N(2)	2.013(9)	C(35)-C(36)	1.33(2)	Cl(1)-O(3')	1.400(14)

Cu(1)-N(1)	2.023(7)	C(40)-C(41)	1.496(14)	Cl(1)-O(1)	1.413(10)
Cu(1)-N(4)	2.266(7)	C(41)-N(42)	1.329(11)	Cl(1)-O(3)	1.414(11)
Cu(1)-O(6')	2.779(16)	C(41)-C(46)	1.426(14)	Cl(1)-O(4')	1.420(15)
Cu(1)-O(6)	3.01(3)	N(42)-C(43)	1.319(12)	Cl(1)-O(4)	1.429(9)
N(1)-C(22)	1.322(10)	C(43)-C(44)	1.367(14)	Cl(1)-O(1')	1.437(14)
N(1)-C(2)	1.367(9)	C(44)-C(45)	1.340(15)	Cl(2)-O(8')	1.373(11)
C(2)-C(19)	1.409(10)	C(45)-C(46)	1.352(15)	Cl(2)-O(8)	1.377(14)
C(2)-C(3)	1.468(11)	Cu(2)-N(3)	1.89(2)	Cl(2)-O(6)	1.392(13)
C(3)-N(4)	1.349(10)	Cu(2)-N(72)i	2.003(14)	Cl(2)-O(5')	1.392(12)
C(3)-C(8)	1.406(10)	Cu(2)-N(72)	2.003(14)	Cl(2)-O(5)	1.398(13)
N(4)-C(5)	1.337(10)	Cu(2)-N(52)i	2.121(7)	Cl(2)-O(7')	1.410(12)
C(5)-C(6)	1.374(13)	Cu(2)-N(52)	2.121(7)	Cl(2)-O(6')	1.427(11)
C(6)-C(7)	1.366(14)	N(3)-C(70)i	1.41(2)	Cl(2)-O(7)	1.434(14)
C(7)-C(8)	1.369(12)	N(3)-C(70)	1.41(2)	O(5)-O(5')	0.58(4)
C(8)-C(9)	1.459(12)	C(51)-N(52)	1.347(10)	O(6)-O(6')	0.61(4)
C(9)-N(10)	1.344(10)	C(51)-C(56)	1.414(12)	O(7)-O(7')	0.60(4)
C(9)-C(18)	1.440(11)	C(51)-C(51)i	1.420(18)	O(8)-O(8')	0.61(4)
N(10)-C(11)	1.332(11)	N(52)-C(53)	1.316(11)	Cl(3)-O(9)	1.313(12)
C(11)-C(12)	1.381(12)	C(53)-C(54)	1.372(15)	Cl(3)-O(9')	1.358(14)
C(11)-C(16)	1.394(13)	C(54)-C(55)	1.316(16)	Cl(3)-O(12')	1.358(14)
C(12)-C(13)	1.371(16)	C(55)-C(56)	1.469(16)	Cl(3)-O(10)	1.380(12)
C(13)-C(14)	1.394(17)	C(56)-C(57)	1.448(13)	Cl(3)-O(10')	1.390(15)
C(14)-C(15)	1.352(15)	C(57)-N(58)	1.369(12)	Cl(3)-O(12)	1.396(13)
C(15)-C(16)	1.433(14)	C(57)-C(57)i	1.39(2)	Cl(3)-O(11')	1.420(15)
C(16)-N(17)	1.386(11)	N(58)-C(59)	1.327(18)	Cl(3)-O(11)	1.428(12)
N(17)-C(18)	1.301(10)	C(59)-C(60)	1.430(18)	O(9)-O(9')	1.157(19)
C(18)-C(19)	1.453(10)	C(59)-C(59)i	1.50(4)	O(9)-O(12')	1.61(3)
C(19)-C(20)	1.393(10)	C(60)-C(61)	1.33(2)	O(9)-O(11)	1.79(3)
C(20)-C(21)	1.379(11)	C(61)-C(61)i	1.56(6)	O(10)-O(10')	1.16(2)
C(21)-C(22)	1.380(12)	C(70)-C(71)	1.45(3)	O(10)-O(11')	1.66(3)
N(2)-C(30)	1.383(14)	C(71)-N(72)	1.310(17)	O(10)-O(12)	1.67(3)
N(2)-C(40)	1.446(13)	C(71)-C(76)	1.40(4)	O(11)-O(11')	1.11(2)
C(30)-C(31)	1.461(17)	N(72)-C(73)	1.310(18)	O(12)-O(12')	1.19(2)
C(31)-N(32)	1.343(14)	C(73)-C(74)	1.383(19)	O(1WA)-O(1WB)	1.30(5)
C(31)-C(36)	1.350(18)	C(74)-C(75)	1.38(3)	O(1WC)-O(1WB)	1.38(4)
N(32)-C(33)	1.325(14)	C(75)-C(76)	1.34(4)		
N(32)-Cu(1)-N(42)	159.7(3)	C(45)-C(44)-C(43)	119.2(11)	O(5')-Cl(2)-O(5)	23.9(15)
N(32)-Cu(1)-N(2)	82.0(4)	C(44)-C(45)-C(46)	119.4(11)	O(8')-Cl(2)-O(7')	110.3(8)
N(42)-Cu(1)-N(2)	82.9(4)	C(45)-C(46)-C(41)	119.0(10)	O(8)-Cl(2)-O(7)	132.5(17)
N(32)-Cu(1)-N(1)	97.6(4)	N(3)-Cu(2)-N(72)i	82.6(3)	O(6)-Cl(2)-O(7')	93.4(17)
N(42)-Cu(1)-N(1)	96.5(3)	N(3)-Cu(2)-N(72)	82.6(3)	O(5')-Cl(2)-O(7')	109.8(10)
N(2)-Cu(1)-N(1)	176.3(4)	N(72)i-Cu(2)-N(72)	165.1(7)	O(5)-Cl(2)-O(7')	93.2(18)
N(32)-Cu(1)-N(4)	94.6(3)	N(3)-Cu(2)-N(52)i	141.1(2)	O(8')-Cl(2)-O(6')	108.4(9)
N(42)-Cu(1)-N(4)	102.6(3)	N(72)i-Cu(2)-N(52)i	99.7(3)	O(8)-Cl(2)-O(6')	87.3(16)
N(2)-Cu(1)-N(4)	105.6(4)	N(72)-Cu(2)-N(52)i	91.9(4)	O(8')-Cl(2)-O(6)	24.9(15)
N(1)-Cu(1)-N(4)	78.1(3)	N(3)-Cu(2)-N(52)	141.1(2)	O(5')-Cl(2)-O(6')	107.3(9)
N(32)-Cu(1)-O(6')	77.5(5)	N(72)i-Cu(2)-N(52)	91.9(4)	O(5)-Cl(2)-O(6)	130.0(17)
N(42)-Cu(1)-O(6')	86.8(5)	N(72)-Cu(2)-N(52)	99.7(3)	O(7')-Cl(2)-O(6')	106.2(9)
N(2)-Cu(1)-O(6')	80.8(8)	N(52)i-Cu(2)-N(52)	77.7(4)	O(8')-Cl(2)-O(7)	86.6(16)
N(1)-Cu(1)-O(6')	95.6(7)	C(70)i-N(3)-C(70)	127(3)	O(8)-Cl(2)-O(7)	108.1(10)
N(4)-Cu(1)-O(6')	169.2(4)	C(70)i-N(3)-Cu(2)	116.4(15)	O(6)-Cl(2)-O(7)	106.7(10)
N(32)-Cu(1)-O(6)	82.0(5)	C(70)-N(3)-Cu(2)	116.4(15)	O(5')-Cl(2)-O(7)	127.9(17)
N(42)-Cu(1)-O(6)	84.9(4)	N(52)-C(51)-C(56)	122.1(9)	O(5)-Cl(2)-O(7)	106.3(10)
N(2)-Cu(1)-O(6)	91.4(10)	N(52)-C(51)-C(51)i	117.4(5)	O(7')-Cl(2)-O(7)	24.4(15)
N(1)-Cu(1)-O(6)	84.9(10)	C(56)-C(51)-C(51)i	120.4(6)	O(6')-Cl(2)-O(7)	109.9(17)
N(4)-Cu(1)-O(6)	162.0(10)	C(53)-N(52)-C(51)	119.7(8)	O(5')-O(5)-Cl(2)	77(2)

O(6)-Cu(1)-O(6)	11.1(6)	C(53)-N(52)-Cu(2)	126.4(7)	O(5)-O(5')-Cl(2)	79(2)
C(22)-N(1)-C(2)	117.7(7)	C(51)-N(52)-Cu(2)	113.7(6)	O(6')-O(6)-Cl(2)	0.8(19)
C(22)-N(1)-Cu(1)	124.9(6)	N(52)-C(53)-C(54)	123.5(10)	O(6')-O(6)-Cu(1)	62(3)
C(2)-N(1)-Cu(1)	117.5(6)	C(55)-C(54)-C(53)	118.8(11)	Cl(2)-O(6)-Cu(1)	126(2)
N(1)-C(2)-C(19)	122.6(7)	C(54)-C(55)-C(56)	121.9(10)	O(6)-O(6')-Cl(2)	74.3(18)
N(1)-C(2)-C(3)	117.0(7)	C(51)-C(56)-C(57)	119.1(11)	O(6)-O(6)-Cu(1)	107(3)
C(19)-C(2)-C(3)	120.4(7)	C(51)-C(56)-C(55)	113.9(10)	Cl(2)-O(6')-Cu(1)	140.7(12)
N(4)-C(3)-C(8)	122.1(8)	C(57)-C(56)-C(55)	127.0(10)	O(7')-O(7)-Cl(2)	75.5(19)
N(4)-C(3)-C(2)	117.2(7)	N(58)-C(57)-C(57)i	122.5(7)	O(7)-O(7')-Cl(2)	80.0(19)
C(8)-C(3)-C(2)	120.6(8)	N(58)-C(57)-C(56)	117.1(11)	O(8')-O(8)-Cl(2)	76.7(19)
C(5)-N(4)-C(3)	118.5(8)	C(57)i-C(57)-C(56)	120.4(6)	O(8)-O(8')-Cl(2)	77(2)
C(5)-N(4)-Cu(1)	131.3(7)	C(59)-N(58)-C(57)	116.6(14)	O(9)-Cl(3)-O(9')	51.3(10)
C(3)-N(4)-Cu(1)	110.1(5)	N(58)-C(59)-C(60)	119.4(19)	O(9)-Cl(3)-O(12')	74.2(13)
N(4)-C(5)-C(6)	122.0(10)	N(58)-C(59)-C(59)i	120.8(10)	O(9')-Cl(3)-O(12')	113.1(10)
C(7)-C(6)-C(5)	119.5(10)	C(60)-C(59)-C(59)i	119.8(12)	O(9)-Cl(3)-O(10)	115.4(10)
C(6)-C(7)-C(8)	120.4(9)	C(61)-C(60)-C(59)	119(2)	O(9')-Cl(3)-O(10)	88.1(11)
C(7)-C(8)-C(3)	117.5(8)	C(60)-C(61)-C(61)i	120.7(14)	O(12')-Cl(3)-O(10)	156.3(12)
C(7)-C(8)-C(9)	123.7(8)	N(3)-C(70)-C(71)	110.4(18)	O(9)-Cl(3)-O(10')	96.3(16)
C(3)-C(8)-C(9)	118.6(8)	N(72)-C(71)-C(76)	121(3)	O(9')-Cl(3)-O(10')	111.4(11)
N(10)-C(9)-C(18)	120.6(8)	N(72)-C(71)-C(70)	118(2)	O(12')-Cl(3)-O(10')	109.9(10)
N(10)-C(9)-C(8)	118.1(8)	C(76)-C(71)-C(70)	121(2)	O(10)-Cl(3)-O(10')	49.4(10)
C(18)-C(9)-C(8)	121.3(7)	C(73)-N(72)-C(71)	121.0(19)	O(9)-Cl(3)-O(12)	112.9(9)
C(11)-N(10)-C(9)	116.9(8)	C(73)-N(72)-Cu(2)	126.7(9)	O(9')-Cl(3)-O(12)	162.9(11)
N(10)-C(11)-C(12)	120.0(11)	C(71)-N(72)-Cu(2)	112.3(17)	O(12')-Cl(3)-O(12)	51.0(9)
N(10)-C(11)-C(16)	122.7(8)	N(72)-C(73)-C(74)	123.3(17)	O(10)-Cl(3)-O(12)	106.5(9)
C(12)-C(11)-C(16)	117.2(11)	C(75)-C(74)-C(73)	114(2)	O(10')-Cl(3)-O(12)	73.7(12)
C(13)-C(12)-C(11)	120.3(12)	C(76)-C(75)-C(74)	124(3)	O(9)-Cl(3)-O(11')	156.3(14)
C(12)-C(13)-C(14)	121.8(11)	C(75)-C(76)-C(71)	117(3)	O(9')-Cl(3)-O(11')	109.5(10)
C(15)-C(14)-C(13)	120.7(12)	O(2')-Cl(1)-O(2)	18(2)	O(12')-Cl(3)-O(11')	107.5(11)
C(14)-C(15)-C(16)	116.9(12)	O(2)-Cl(1)-O(3')	112.1(9)	O(10)-Cl(3)-O(11')	72.8(13)
N(17)-C(16)-C(11)	120.7(9)	O(2)-Cl(1)-O(3')	94.7(19)	O(10')-Cl(3)-O(11')	104.8(10)
N(17)-C(16)-C(15)	116.3(10)	O(2)-Cl(1)-O(1)	103.0(17)	O(12)-Cl(3)-O(11')	83.8(16)
C(11)-C(16)-C(15)	123.0(9)	O(2)-Cl(1)-O(1)	111.7(9)	O(9)-Cl(3)-O(11)	111.5(9)
C(18)-N(17)-C(16)	116.6(8)	O(3')-Cl(1)-O(1)	125(2)	O(9')-Cl(3)-O(11)	80.1(12)
N(17)-C(18)-C(9)	122.4(7)	O(2)-Cl(1)-O(3)	128(2)	O(12')-Cl(3)-O(11)	88.6(17)
N(17)-C(18)-C(19)	118.8(8)	O(2)-Cl(1)-O(3)	110.0(8)	O(10)-Cl(3)-O(11)	106.2(9)
C(9)-C(18)-C(19)	118.7(8)	O(3')-Cl(1)-O(3)	18(2)	O(10')-Cl(3)-O(11)	150.2(13)
C(20)-C(19)-C(2)	117.2(7)	O(1)-Cl(1)-O(3)	109.1(8)	O(12)-Cl(3)-O(11)	103.6(10)
C(20)-C(19)-C(18)	122.6(8)	O(2)-Cl(1)-O(4')	110.9(11)	O(11')-Cl(3)-O(11)	45.9(10)
C(2)-C(19)-C(18)	120.2(7)	O(2)-Cl(1)-O(4')	124(2)	O(9')-O(9)-Cl(3)	66.4(9)
C(21)-C(20)-C(19)	119.9(8)	O(3')-Cl(1)-O(4')	110.1(12)	O(9)-O(9)-O(12')	108.8(16)
C(20)-C(21)-C(22)	118.9(8)	O(1)-Cl(1)-O(4')	94.0(19)	Cl(3)-O(9)-O(12')	54.2(9)
N(1)-C(22)-C(21)	123.8(8)	O(3)-Cl(1)-O(4')	107(2)	O(9)-O(9)-Cl(3)	62.3(9)
C(30)-N(2)-C(40)	120.7(11)	O(2')-Cl(1)-O(4)	98(2)	O(9)-O(9')-O(11)	98.1(14)
C(30)-N(2)-Cu(1)	110.7(9)	O(2)-Cl(1)-O(4)	108.9(8)	Cl(3)-O(9')-O(11)	51.7(8)
C(40)-N(2)-Cu(1)	110.6(7)	O(3')-Cl(1)-O(4)	106.7(16)	O(10')-O(10)-Cl(3)	65.7(9)
N(2)-C(30)-C(31)	115.1(11)	O(1)-Cl(1)-O(4)	108.3(7)	O(10')-O(10)-O(11')	102.8(16)
N(32)-C(31)-C(36)	118.6(15)	O(3)-Cl(1)-O(4)	108.9(8)	Cl(3)-O(10)-O(11')	54.7(8)
N(32)-C(31)-C(30)	114.5(11)	O(4)-Cl(1)-O(4)	17(2)	O(10)-O(10')-Cl(3)	64.8(9)
C(36)-C(31)-C(30)	126.8(15)	O(2)-Cl(1)-O(1')	108.9(11)	O(10)-O(10')-O(12)	102.1(17)
C(33)-N(32)-C(31)	118.5(11)	O(2)-Cl(1)-O(1')	112.2(19)	Cl(3)-O(10')-O(12)	53.3(8)
C(33)-N(32)-Cu(1)	127.0(8)	O(3')-Cl(1)-O(1')	108.3(9)	O(11')-O(11)-Cl(3)	66.7(10)
C(31)-N(32)-Cu(1)	114.5(9)	O(1)-Cl(1)-O(1')	18(2)	O(11')-O(11)-O(9')	100.1(15)
N(32)-C(33)-C(34)	124.5(14)	O(3)-Cl(1)-O(1')	93(2)	Cl(3)-O(11)-O(9')	48.2(7)
C(33)-C(34)-C(35)	117.3(16)	O(4')-Cl(1)-O(1')	106.4(11)	O(11)-O(11')-Cl(3)	67.4(9)
C(36)-C(35)-C(34)	116.4(16)	O(4)-Cl(1)-O(1')	122(2)	O(11)-O(11')-O(10)	106.4(16)
C(35)-C(36)-C(31)	124.5(18)	O(8')-Cl(2)-O(8)	25.8(16)	Cl(3)-O(11')-O(10)	52.5(8)

N(2)-C(40)-C(41)	111.6(9)	O(8')-Cl(2)-O(6)	133.3(17)	O(12')-O(12)-Cl(3)	62.9(9)
N(42)-C(41)-C(46)	120.7(10)	O(8)-Cl(2)-O(6)	111.4(9)	O(12')-O(12)-O(10')	102.6(17)
N(42)-C(41)-C(40)	116.4(9)	O(8')-Cl(2)-O(5')	114.5(10)	Cl(3)-O(12)-O(10')	52.9(7)
C(46)-C(41)-C(40)	122.8(10)	O(8)-Cl(2)-O(5')	109(2)	O(12)-O(12')-Cl(3)	66.2(9)
C(43)-N(42)-C(41)	117.6(9)	O(6)-Cl(2)-O(5')	92.5(15)	O(12)-O(12')-O(9)	106.6(16)
C(43)-N(42)-Cu(1)	128.2(6)	O(8')-Cl(2)-O(5)	107(2)	Cl(3)-O(12')-O(9)	51.6(7)
C(41)-N(42)-Cu(1)	114.2(7)	O(8)-Cl(2)-O(5)	112.7(11)	O(1WA)-O(1WB)-O(1WC)	
N(42)-C(43)-C(44)	124.1(10)	O(6)-Cl(2)-O(5)	111.3(11)		101(4)

Operações de simetria usadas para geração de átomos equivalentes: $i = -x+1, y, -z+1/2$

Tabela 3A. Parâmetros térmicos de deslocamento anisotrópicos ($\text{Å}^2 \times 10^3$) para o complexo **1**. O fator exponencial do deslocamento anisotrópico tem a forma: $-2 \square^2 [h^2 a^* 2 U^{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U^{12}]$

	U^{11}	U^{22}	U^{33}	U^{23}	U^{13}	U^{12}
Cu(1)	50(1)	75(1)	73(1)	4(1)	18(1)	8(1)
N(1)	47(4)	61(5)	60(5)	3(4)	10(3)	18(3)
C(2)	57(5)	53(5)	38(5)	4(4)	4(4)	6(4)
C(3)	60(5)	50(5)	43(5)	3(4)	16(4)	6(4)
N(4)	62(5)	68(5)	69(5)	2(4)	22(4)	5(4)
C(5)	87(7)	50(6)	85(7)	-3(5)	23(6)	-7(5)
C(6)	114(10)	53(6)	97(8)	0(6)	36(7)	12(6)
C(7)	90(8)	69(7)	65(7)	9(5)	27(6)	29(6)
C(8)	64(6)	48(5)	47(5)	4(4)	16(4)	20(4)
C(9)	59(5)	69(6)	32(5)	-4(4)	8(4)	12(5)
N(10)	68(5)	73(5)	52(5)	6(4)	22(4)	31(4)
C(11)	60(6)	96(8)	43(5)	0(5)	18(4)	26(6)
C(12)	73(7)	135(10)	57(6)	-5(6)	19(5)	42(7)
C(13)	71(9)	181(14)	59(7)	-14(9)	19(6)	50(9)
C(14)	44(6)	217(16)	53(7)	-17(9)	1(5)	20(9)
C(15)	46(6)	127(9)	78(7)	-7(6)	19(5)	4(6)
C(16)	55(6)	120(9)	38(5)	-9(5)	11(4)	13(6)
N(17)	49(4)	85(5)	52(5)	-7(4)	13(3)	5(4)
C(18)	53(5)	65(6)	37(5)	-11(4)	11(4)	11(5)
C(19)	55(5)	44(5)	36(4)	2(4)	12(4)	5(4)
C(20)	62(6)	57(6)	56(6)	0(4)	16(4)	-2(4)
C(21)	69(6)	40(5)	91(7)	-11(5)	18(5)	13(5)
C(22)	61(6)	46(5)	81(7)	-6(5)	10(5)	18(4)
N(2)	70(6)	129(9)	132(9)	11(7)	28(7)	-16(6)
C(30)	135(12)	131(11)	126(13)	29(9)	81(11)	-21(9)
C(31)	135(12)	89(8)	99(10)	41(7)	74(9)	30(8)
N(32)	101(7)	78(6)	74(6)	25(5)	37(6)	32(5)
C(33)	115(10)	119(10)	65(8)	33(7)	34(7)	28(8)
C(34)	187(17)	142(12)	75(9)	30(9)	40(10)	55(12)
C(35)	230(20)	210(20)	92(12)	50(13)	93(15)	53(18)
C(36)	179(17)	157(14)	130(14)	79(12)	100(13)	59(12)
C(40)	68(7)	106(9)	118(10)	16(7)	14(7)	-8(6)
C(41)	62(6)	70(6)	84(8)	-10(6)	11(6)	20(5)
N(42)	42(4)	57(5)	75(5)	-4(4)	8(4)	10(3)
C(43)	61(6)	83(7)	71(8)	-13(6)	9(6)	8(5)
C(44)	93(9)	95(8)	80(9)	-7(6)	22(7)	7(7)

C(45)	111(10)	100(9)	70(8)	-8(6)	12(8)	7(8)
C(46)	75(7)	79(7)	91(9)	-22(6)	-9(7)	3(6)
Cu(2)	88(1)	41(1)	120(2)	0	-9(1)	0
N(3)	430(50)	87(15)	350(40)	0	270(40)	0
C(51)	92(6)	52(5)	51(5)	-1(4)	24(6)	10(5)
N(52)	66(5)	57(5)	72(5)	0(4)	16(4)	6(4)
C(53)	72(7)	81(7)	91(8)	-6(6)	33(6)	5(6)
C(54)	81(8)	123(11)	117(11)	0(9)	44(7)	2(8)
C(55)	117(11)	127(11)	65(7)	22(7)	31(7)	71(9)
C(56)	130(10)	59(6)	41(5)	4(4)	25(6)	21(6)
C(57)	169(12)	49(5)	38(5)	-2(5)	23(8)	14(6)
N(58)	252(13)	71(6)	43(5)	1(5)	15(6)	58(8)
C(59)	410(40)	46(6)	46(6)	-4(7)	0(20)	19(11)
C(60)	470(30)	62(9)	69(9)	-8(7)	4(14)	93(13)
C(61)	540(70)	51(7)	84(10)	-7(10)	-20(40)	64(15)
C(70)	174(19)	88(13)	400(40)	-107(18)	130(20)	-27(13)
C(71)	81(9)	121(14)	290(30)	-139(18)	40(12)	-29(10)
N(72)	82(7)	78(7)	158(11)	-56(7)	-12(7)	31(6)
C(73)	112(10)	146(14)	105(12)	-61(10)	-11(9)	51(11)
C(74)	116(12)	250(20)	93(11)	-60(13)	2(8)	36(13)
C(75)	122(15)	320(40)	220(30)	-210(30)	47(19)	-20(30)
C(76)	129(16)	200(30)	360(60)	-190(30)	70(30)	-30(20)
Cl(1)	80(2)	113(3)	79(2)	-2(2)	13(2)	8(2)
O(1)	98(11)	115(12)	118(12)	19(10)	18(8)	-18(10)
O(1')	210(50)	50(20)	140(40)	20(20)	20(30)	-70(30)
O(2)	260(20)	163(16)	85(11)	-24(11)	-19(15)	39(15)
O(2')	180(30)	170(30)	90(30)	30(20)	110(30)	90(30)
O(3)	126(17)	202(19)	260(30)	-35(18)	41(15)	60(14)
O(3')	70(20)	160(30)	60(20)	17(19)	7(15)	40(20)
O(4)	104(10)	117(11)	96(10)	41(9)	15(8)	-19(8)
O(4')	150(40)	160(40)	100(30)	-30(30)	-60(30)	0(30)
Cl(2)	82(2)	79(2)	129(3)	9(2)	45(2)	14(2)
O(5)	140(18)	58(13)	150(30)	-13(13)	53(17)	44(12)
O(5')	170(16)	82(12)	135(16)	1(10)	65(13)	48(12)
O(6)	134(18)	83(19)	135(17)	28(14)	87(14)	53(15)
O(6')	187(17)	50(11)	109(11)	7(8)	65(11)	8(11)
O(7)	190(30)	120(20)	140(20)	41(17)	-16(19)	-9(19)
O(7')	126(14)	136(17)	200(20)	5(14)	21(14)	-39(12)
O(8)	108(19)	160(20)	280(30)	0(20)	80(20)	-1(17)
O(8')	124(15)	157(16)	159(19)	29(12)	84(12)	-8(12)
Cl(3)	147(4)	114(3)	153(4)	5(3)	43(3)	14(3)
O(9)	176(16)	260(20)	196(17)	53(18)	31(14)	72(17)
O(9')	210(30)	66(14)	79(14)	26(12)	7(16)	-9(16)
O(10)	147(14)	240(20)	229(18)	110(17)	73(13)	30(14)
O(10')	290(30)	130(20)	190(20)	-20(20)	30(20)	-30(20)
O(11)	127(16)	260(20)	270(20)	-142(18)	69(16)	-36(15)
O(11')	160(20)	330(30)	310(30)	10(30)	140(20)	-20(20)
O(12)	340(30)	79(11)	260(20)	58(13)	-30(19)	4(15)
O(12')	280(30)	130(20)	250(30)	40(20)	-30(20)	20(20)

APÊNDICE B – DADOS CRISTALOGRAFICOS SUPLEMENTARES DO COMPLEXO 2 - [Cu(acac)dppz](ClO₄)

Tabela 1B. Coordenadas atômicas (x 10⁴) e parâmetros térmicos isotrópicos (Å²x 10³) para o complexo 2. U(eq) é definido como 1/3 do traço tensor U^{ij} ortogonalizado.

	x	y	z	U(eq)
Cu(1)	-1529(1)	7035(1)	6168(1)	56(1)
N(1)	-499(2)	8452(2)	6334(1)	50(1)
C(2)	288(3)	8686(3)	5823(2)	44(1)
C(3)	158(3)	7933(3)	5221(2)	45(1)
N(4)	-723(3)	7083(2)	5247(1)	51(1)
C(5)	-872(4)	6370(3)	4711(2)	67(1)
C(6)	-165(4)	6481(3)	4132(2)	76(1)
C(7)	731(4)	7339(3)	4095(2)	65(1)
C(8)	911(3)	8098(2)	4660(2)	48(1)
C(9)	1849(3)	9040(3)	4679(2)	47(1)
N(10)	2564(3)	9181(2)	4145(1)	53(1)
C(11)	3412(3)	10064(3)	4180(2)	53(1)
C(12)	4225(3)	10254(3)	3630(2)	65(1)
C(13)	5092(4)	11120(4)	3670(2)	78(1)
C(14)	5188(4)	11868(4)	4245(3)	77(1)
C(15)	4409(4)	11727(3)	4779(2)	68(1)
C(16)	3502(3)	10807(3)	4767(2)	54(1)
N(17)	2766(3)	10659(2)	5308(2)	52(1)
C(18)	1959(3)	9784(2)	5267(2)	45(1)
C(19)	1161(3)	9581(3)	5853(2)	45(1)
C(20)	1207(3)	10265(3)	6454(2)	62(1)
C(21)	419(4)	10022(4)	6970(2)	72(1)
C(22)	-431(4)	9116(3)	6896(2)	63(1)
C(31)	-3954(4)	7216(4)	7813(2)	86(1)
C(32)	-3352(3)	6744(4)	7191(2)	67(1)
O(32)	-2316(2)	7257(2)	7021(1)	68(1)
C(33)	-3915(4)	5821(4)	6839(2)	75(1)
C(34)	-3480(4)	5346(3)	6243(3)	75(1)
O(34)	-2509(3)	5713(2)	5917(2)	74(1)
C(35)	-4152(5)	4308(4)	5922(3)	112(2)
Cl(1)	2041(1)	6142(1)	6643(1)	64(1)
O(1)	601(2)	6049(2)	6638(1)	71(1)
O(2)	2648(3)	5187(3)	6964(2)	105(1)
O(3)	2322(3)	6193(3)	5921(2)	112(1)
O(4)	2525(4)	7097(3)	6988(2)	133(2)

Tabela 2B. Comprimentos de ligação [Å] e ângulos [°] para o complexo 2.

Cu(1)-O(34)	1.897(3)	C(9)-C(18)	1.426(4)	C(21)-H(21)	0.9300
Cu(1)-O(32)	1.906(2)	N(10)-C(11)	1.355(4)	C(22)-H(22)	0.9300
Cu(1)-N(1)	1.996(3)	C(11)-C(12)	1.417(5)	C(31)-C(32)	1.502(6)
Cu(1)-N(4)	2.016(3)	C(11)-C(16)	1.425(5)	C(31)-H(31A)	0.9600
Cu(1)-O(1)	2.506(2)	C(12)-C(13)	1.351(5)	C(31)-H(31B)	0.9600

N(1)-C(22)	1.331(4)	C(12)-H(12)	0.9300	C(31)-H(31C)	0.9600
N(1)-C(2)	1.351(4)	C(13)-C(14)	1.410(6)	C(32)-O(32)	1.278(4)
C(2)-C(19)	1.381(4)	C(13)-H(13)	0.9300	C(32)-C(33)	1.381(6)
C(2)-C(3)	1.453(4)	C(14)-C(15)	1.363(6)	C(33)-C(34)	1.386(6)
C(3)-N(4)	1.354(4)	C(14)-H(14)	0.9300	C(33)-H(33)	0.9300
C(3)-C(8)	1.392(4)	C(15)-C(16)	1.428(5)	C(34)-O(34)	1.289(5)
N(4)-C(5)	1.327(4)	C(15)-H(15)	0.9300	C(34)-C(35)	1.512(6)
C(5)-C(6)	1.385(5)	C(16)-N(17)	1.346(4)	C(35)-H(35A)	0.9600
C(5)-H(5)	0.9300	N(17)-C(18)	1.321(4)	C(35)-H(35B)	0.9600
C(6)-C(7)	1.372(5)	C(18)-C(19)	1.468(4)	C(35)-H(35C)	0.9600
C(6)-H(6)	0.9300	C(19)-C(20)	1.406(4)	Cl(1)-O(4)	1.381(3)
C(7)-C(8)	1.405(5)	C(20)-C(21)	1.361(5)	Cl(1)-O(2)	1.405(3)
C(7)-H(7)	0.9300	C(20)-H(20)	0.9300	Cl(1)-O(3)	1.435(3)
C(8)-C(9)	1.468(4)	C(21)-C(22)	1.378(5)	Cl(1)-O(1)	1.442(2)
C(9)-N(10)	1.320(4)				
O(34)-Cu(1)-O(32)	94.53(11)	N(10)-C(9)-C(18)	121.6(3)	C(22)-C(21)-H(21)	120.0
O(34)-Cu(1)-N(1)	174.55(11)	N(10)-C(9)-C(8)	118.8(3)	N(1)-C(22)-C(21)	121.8(3)
O(32)-Cu(1)-N(1)	90.17(11)	C(18)-C(9)-C(8)	119.5(3)	N(1)-C(22)-H(22)	119.1
O(34)-Cu(1)-N(4)	93.00(11)	C(9)-N(10)-C(11)	117.1(3)	C(21)-C(22)-H(22)	119.1
O(32)-Cu(1)-N(4)	170.25(11)	N(10)-C(11)-C(12)	120.0(3)	C(32)-C(31)-H(31A)	109.5
N(1)-Cu(1)-N(4)	82.03(11)	N(10)-C(11)-C(16)	120.6(3)	C(32)-C(31)-H(31B)	109.5
O(34)-Cu(1)-O(1)	94.89(10)	C(12)-C(11)-C(16)	119.4(3)	H(31A)-C(31)-H(31B)	109.5
O(32)-Cu(1)-O(1)	100.41(10)	C(13)-C(12)-C(11)	120.1(4)	C(32)-C(31)-H(31C)	109.5
N(1)-Cu(1)-O(1)	86.96(9)	C(13)-C(12)-H(12)	119.9	H(31A)-C(31)-H(31C)	109.5
N(4)-Cu(1)-O(1)	85.08(10)	C(11)-C(12)-H(12)	119.9	H(31B)-C(31)-H(31C)	109.5
C(22)-N(1)-C(2)	118.4(3)	C(12)-C(13)-C(14)	121.3(4)	O(32)-C(32)-C(33)	124.1(4)
C(22)-N(1)-Cu(1)	127.9(2)	C(12)-C(13)-H(13)	119.4	O(32)-C(32)-C(31)	115.4(4)
C(2)-N(1)-Cu(1)	113.4(2)	C(14)-C(13)-H(13)	119.4	C(33)-C(32)-C(31)	120.5(4)
N(1)-C(2)-C(19)	123.4(3)	C(15)-C(14)-C(13)	120.5(4)	C(32)-O(32)-Cu(1)	125.2(3)
N(1)-C(2)-C(3)	115.7(3)	C(15)-C(14)-H(14)	119.8	C(32)-C(33)-C(34)	125.3(4)
C(19)-C(2)-C(3)	121.0(3)	C(13)-C(14)-H(14)	119.8	C(32)-C(33)-H(33)	117.3
N(4)-C(3)-C(8)	123.2(3)	C(14)-C(15)-C(16)	120.1(4)	C(34)-C(33)-H(33)	117.3
N(4)-C(3)-C(2)	116.1(3)	C(14)-C(15)-H(15)	119.9	O(34)-C(34)-C(33)	125.5(4)
C(8)-C(3)-C(2)	120.7(3)	C(16)-C(15)-H(15)	119.9	O(34)-C(34)-C(35)	114.3(4)
C(5)-N(4)-C(3)	118.3(3)	N(17)-C(16)-C(11)	121.9(3)	C(33)-C(34)-C(35)	120.2(4)
C(5)-N(4)-Cu(1)	129.1(2)	N(17)-C(16)-C(15)	119.6(3)	C(34)-O(34)-Cu(1)	124.1(3)
C(3)-N(4)-Cu(1)	112.4(2)	C(11)-C(16)-C(15)	118.6(3)	C(34)-C(35)-H(35A)	109.5
N(4)-C(5)-C(6)	121.9(3)	C(18)-N(17)-C(16)	116.4(3)	C(34)-C(35)-H(35B)	109.5
N(4)-C(5)-H(5)	119.1	N(17)-C(18)-C(9)	122.3(3)	H(35A)-C(35)-H(35B)	109.5
C(6)-C(5)-H(5)	119.1	N(17)-C(18)-C(19)	118.0(3)	C(34)-C(35)-H(35C)	109.5
C(7)-C(6)-C(5)	120.7(3)	C(9)-C(18)-C(19)	119.6(3)	H(35A)-C(35)-H(35C)	109.5
C(7)-C(6)-H(6)	119.7	C(2)-C(19)-C(20)	116.7(3)	H(35B)-C(35)-H(35C)	109.5
C(5)-C(6)-H(6)	119.7	C(2)-C(19)-C(18)	119.7(3)	O(4)-Cl(1)-O(2)	111.2(2)
C(6)-C(7)-C(8)	118.3(4)	C(20)-C(19)-C(18)	123.6(3)	O(4)-Cl(1)-O(3)	108.8(3)
C(6)-C(7)-H(7)	120.9	C(21)-C(20)-C(19)	119.7(3)	O(2)-Cl(1)-O(3)	109.2(2)
C(8)-C(7)-H(7)	120.9	C(21)-C(20)-H(20)	120.1	O(4)-Cl(1)-O(1)	111.1(2)
C(3)-C(8)-C(7)	117.6(3)	C(19)-C(20)-H(20)	120.1	O(2)-Cl(1)-O(1)	108.57(17)
C(3)-C(8)-C(9)	119.5(3)	C(20)-C(21)-C(22)	119.9(3)	O(3)-Cl(1)-O(1)	107.82(18)
C(7)-C(8)-C(9)	122.9(3)	C(20)-C(21)-H(21)	120.0	Cl(1)-O(1)-Cu(1)	140.35(15)

Tabela 3B. Parâmetros térmicos de deslocamento anisotrópicos ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) para o complexo **2**. O fator exponencial do deslocamento anisotrópico tem a forma: $-2\sigma^2 [h^2 a^* 2U^{11} + \dots + 2hk a^* b^* U^{12}]$

	U ¹¹	U ²²	U ³³	U ²³	U ¹³	U ¹²
Cu(1)	47(1)	53(1)	68(1)	6(1)	11(1)	-7(1)
N(1)	42(1)	53(2)	54(2)	-1(1)	7(1)	-1(1)
C(2)	40(2)	43(2)	49(2)	3(1)	0(1)	3(1)
C(3)	42(2)	41(2)	49(2)	2(2)	-1(1)	1(1)
N(4)	50(2)	42(1)	60(2)	0(1)	2(1)	-7(1)
C(5)	74(2)	51(2)	76(3)	-8(2)	7(2)	-16(2)
C(6)	95(3)	59(2)	73(3)	-26(2)	10(2)	-16(2)
C(7)	77(2)	60(2)	60(2)	-12(2)	12(2)	-9(2)
C(8)	50(2)	43(2)	49(2)	-3(2)	1(1)	1(1)
C(9)	39(2)	50(2)	50(2)	2(2)	0(1)	4(1)
N(10)	48(2)	58(2)	54(2)	3(1)	8(1)	0(1)
C(11)	42(2)	56(2)	58(2)	16(2)	1(2)	4(2)
C(12)	52(2)	77(3)	66(2)	19(2)	10(2)	5(2)
C(13)	52(2)	96(3)	87(3)	45(3)	11(2)	4(2)
C(14)	50(2)	75(3)	104(3)	35(3)	2(2)	-13(2)
C(15)	55(2)	61(2)	86(3)	14(2)	-5(2)	-14(2)
C(16)	42(2)	55(2)	63(2)	17(2)	-3(2)	-1(2)
N(17)	45(1)	51(2)	59(2)	4(1)	-3(1)	-5(1)
C(18)	36(2)	42(2)	55(2)	4(2)	-6(1)	-3(1)
C(19)	39(2)	48(2)	48(2)	-4(2)	-2(1)	1(1)
C(20)	58(2)	65(2)	64(2)	-15(2)	4(2)	-16(2)
C(21)	70(2)	87(3)	61(2)	-26(2)	13(2)	-14(2)
C(22)	56(2)	75(3)	58(2)	-6(2)	14(2)	-5(2)
C(31)	61(2)	111(4)	89(3)	31(3)	26(2)	16(2)
C(32)	45(2)	76(3)	82(3)	33(2)	10(2)	11(2)
O(32)	48(1)	77(2)	80(2)	7(1)	18(1)	-4(1)
C(33)	51(2)	78(3)	98(3)	27(3)	16(2)	-4(2)
C(34)	54(2)	64(2)	105(3)	21(2)	0(2)	-13(2)
O(34)	60(2)	64(2)	102(2)	1(2)	18(1)	-18(1)
C(35)	94(3)	92(3)	151(5)	0(3)	21(3)	-45(3)
Cl(1)	48(1)	60(1)	80(1)	18(1)	-2(1)	-12(1)
O(1)	47(1)	77(2)	91(2)	23(2)	9(1)	-4(1)
O(2)	67(2)	100(2)	146(3)	60(2)	1(2)	11(2)
O(3)	87(2)	161(3)	91(2)	36(2)	23(2)	-12(2)
O(4)	110(3)	105(3)	180(4)	-43(3)	-3(3)	-38(2)

**APÊNDICE C – DADOS CRISTALOGRAFICOS
SUPLEMENTARES DO COMPLEXO 3 –
[Cu(AAZ)dpq]((ClO₄)₂·H₂O)**

Tabela 1C. Coordenadas atômicas ($\times 10^4$) e parâmetros térmicos isotrópicos ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) para o complexo **3**. $U(\text{eq})$ é definido como 1/3 do traço tensor U^{ij} ortogonalizado.

	x	y	z	U(eq)
Cu(1)	2320(1)	4926(1)	4371(1)	37(1)
N(1)	3285(3)	5119(7)	5391(3)	37(1)
C(2)	3896(3)	4312(7)	5357(4)	30(1)
C(3)	3763(3)	3528(7)	4581(4)	32(1)
N(4)	3046(3)	3702(6)	3980(3)	35(1)
C(5)	2917(4)	3052(9)	3254(4)	45(2)
C(6)	3477(4)	2185(9)	3103(4)	50(2)
C(7)	4187(4)	1994(8)	3706(4)	44(2)
C(8)	4346(4)	2680(8)	4470(4)	36(2)
C(9)	5087(3)	2537(8)	5163(4)	37(2)
N(10)	5656(3)	1646(7)	5051(4)	49(2)
C(11)	6314(4)	1575(10)	5696(5)	56(2)
C(12)	6436(4)	2330(10)	6433(5)	55(2)
N(13)	5916(3)	3187(8)	6556(3)	49(2)
C(14)	5221(3)	3283(8)	5908(4)	36(2)
C(15)	4603(3)	4210(8)	6005(4)	34(1)
C(16)	4691(4)	5043(9)	6726(4)	46(2)
C(17)	4084(4)	5879(10)	6759(4)	50(2)
C(18)	3388(4)	5890(9)	6081(4)	42(2)
N(21)	1878(3)	7300(7)	4263(4)	43(1)
C(21)	1060(3)	6923(8)	4095(4)	37(2)
C(22)	1084(4)	5947(8)	4829(4)	43(2)
N(23)	1513(3)	4428(7)	4923(3)	37(1)
C(24)	1024(4)	3070(9)	4463(5)	50(2)
C(25)	1044(4)	2923(9)	3620(5)	54(2)
N(26)	1314(3)	4487(7)	3408(3)	39(1)
C(27)	787(3)	5861(9)	3319(4)	43(2)
C(28)	552(4)	8427(9)	3962(5)	61(2)
Cl(1)	2883(1)	4264(3)	913(1)	58(1)
O(1)	2724(4)	3966(9)	74(4)	86(2)
O(2)	2526(4)	3028(8)	1199(4)	90(2)
O(3)	2557(6)	5733(9)	967(5)	118(3)
O(4)	3666(4)	4270(13)	1374(5)	127(3)
Cl(2)	1517(1)	5277(3)	7081(1)	67(1)
O(5)	1839(4)	5313(8)	7947(3)	76(2)
O(6)	2099(3)	5657(10)	6818(3)	90(2)
O(7)	906(3)	6410(8)	6781(4)	89(2)
O(8)	1227(4)	3741(8)	6797(5)	104(3)
O(1W)	1389(4)	5107(8)	1809(4)	96(2)

Tabela 2C. Comprimentos de ligação [\AA] e ângulos [$^\circ$] para o complexo **3**.

Cu(1)-N(1)	1.999(5)	C(8)-C(9)	1.455(9)	C(21)-C(27)	1.538(10)
Cu(1)-N(26)	2.021(5)	C(9)-N(10)	1.380(8)	C(22)-N(23)	1.459(8)
Cu(1)-N(4)	2.035(5)	C(9)-C(14)	1.390(9)	N(23)-C(24)	1.469(9)
Cu(1)-N(21)	2.097(5)	N(10)-C(11)	1.314(9)	C(24)-C(25)	1.523(11)
Cu(1)-N(23)	2.160(5)	C(11)-C(12)	1.386(11)	C(25)-N(26)	1.484(9)
N(1)-C(18)	1.326(8)	C(12)-N(13)	1.298(9)	N(26)-C(27)	1.470(9)
N(1)-C(2)	1.354(8)	N(13)-C(14)	1.360(8)	Cl(1)-O(3)	1.373(7)
C(2)-C(15)	1.376(8)	C(14)-C(15)	1.460(9)	Cl(1)-O(4)	1.376(7)
C(2)-C(3)	1.452(8)	C(15)-C(16)	1.405(9)	Cl(1)-O(2)	1.420(6)
C(3)-N(4)	1.357(8)	C(16)-C(17)	1.357(10)	Cl(1)-O(1)	1.426(6)
C(3)-C(8)	1.381(9)	C(17)-C(18)	1.385(9)	Cl(2)-O(8)	1.387(6)
N(4)-C(5)	1.329(8)	N(21)-C(21)	1.483(8)	Cl(2)-O(6)	1.393(5)
C(5)-C(6)	1.389(10)	C(21)-C(22)	1.520(9)	Cl(2)-O(7)	1.410(6)
C(6)-C(7)	1.350(10)	C(21)-C(28)	1.523(9)	Cl(2)-O(5)	1.414(5)
C(7)-C(8)	1.390(9)				
N(1)-Cu(1)-N(26)	172.8(2)	C(3)-C(8)-C(7)	118.2(6)	C(22)-C(21)-C(27)	111.1(6)
N(1)-Cu(1)-N(4)	81.8(2)	C(3)-C(8)-C(9)	118.0(6)	C(28)-C(21)-C(27)	110.8(5)
N(26)-Cu(1)-N(4)	98.9(2)	C(7)-C(8)-C(9)	123.8(6)	N(23)-C(22)-C(21)	111.8(5)
N(1)-Cu(1)-N(21)	101.2(2)	N(10)-C(9)-C(14)	121.2(6)	C(22)-N(23)-C(24)	112.7(5)
N(26)-Cu(1)-N(21)	83.2(2)	N(10)-C(9)-C(8)	117.4(6)	C(22)-N(23)-Cu(1)	104.3(4)
N(4)-Cu(1)-N(21)	136.5(2)	C(14)-C(9)-C(8)	121.4(6)	C(24)-N(23)-Cu(1)	106.9(4)
N(1)-Cu(1)-N(23)	98.8(2)	C(11)-N(10)-C(9)	114.5(6)	N(23)-C(24)-C(25)	110.6(6)
N(26)-Cu(1)-N(23)	75.9(2)	N(10)-C(11)-C(12)	123.4(7)	N(26)-C(25)-C(24)	109.3(6)
N(4)-Cu(1)-N(23)	139.3(2)	N(13)-C(12)-C(11)	123.6(7)	C(27)-N(26)-C(25)	113.8(5)
N(21)-Cu(1)-N(23)	83.6(2)	C(12)-N(13)-C(14)	115.2(7)	C(27)-N(26)-Cu(1)	108.8(4)
C(18)-N(1)-C(2)	117.7(5)	N(13)-C(14)-C(9)	122.1(6)	C(25)-N(26)-Cu(1)	103.9(4)
C(18)-N(1)-Cu(1)	128.6(4)	N(13)-C(14)-C(15)	118.3(6)	N(26)-C(27)-C(21)	111.6(5)
C(2)-N(1)-Cu(1)	113.8(4)	C(9)-C(14)-C(15)	119.6(5)	O(3)-Cl(1)-O(4)	111.1(6)
N(1)-C(2)-C(15)	123.4(6)	C(2)-C(15)-C(16)	117.3(6)	O(3)-Cl(1)-O(2)	108.1(5)
N(1)-C(2)-C(3)	115.8(5)	C(2)-C(15)-C(14)	119.0(6)	O(4)-Cl(1)-O(2)	109.9(5)
C(15)-C(2)-C(3)	120.8(5)	C(16)-C(15)-C(14)	123.7(6)	O(3)-Cl(1)-O(1)	108.2(5)
N(4)-C(3)-C(8)	122.7(6)	C(17)-C(16)-C(15)	119.5(6)	O(4)-Cl(1)-O(1)	110.5(5)
N(4)-C(3)-C(2)	116.2(5)	C(16)-C(17)-C(18)	119.3(6)	O(2)-Cl(1)-O(1)	108.9(4)
C(8)-C(3)-C(2)	121.1(5)	N(1)-C(18)-C(17)	122.8(6)	O(8)-Cl(2)-O(6)	109.2(5)
C(5)-N(4)-C(3)	117.6(5)	C(21)-N(21)-Cu(1)	99.8(4)	O(8)-Cl(2)-O(7)	108.5(5)
C(5)-N(4)-Cu(1)	130.2(4)	N(21)-C(21)-C(22)	105.4(5)	O(6)-Cl(2)-O(7)	111.2(5)
C(3)-N(4)-Cu(1)	112.2(4)	N(21)-C(21)-C(28)	113.8(6)	O(8)-Cl(2)-O(5)	110.6(5)
N(4)-C(5)-C(6)	122.5(6)	C(22)-C(21)-C(28)	111.1(6)	O(6)-Cl(2)-O(5)	108.0(4)
C(7)-C(6)-C(5)	119.7(6)	N(21)-C(21)-C(27)	104.4(5)	O(7)-Cl(2)-O(5)	109.3(4)
C(6)-C(7)-C(8)	119.3(6)				

Tabela 3C. Parâmetros térmicos de deslocamento anisotrópicos ($\text{Å}^2 \times 10^3$) para o complexo **3**. O fator exponencial do deslocamento anisotrópico tem a forma: -

$$2 \sigma^2 [h^2 a^* U^{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U^{12}]$$

	U^{11}	U^{22}	U^{33}	U^{23}	U^{13}	U^{12}
Cu(1)	28(1)	49(1)	32(1)	-4(1)	11(1)	3(1)
N(1)	34(3)	46(3)	33(3)	-3(3)	16(2)	-1(3)
C(2)	29(3)	30(3)	33(3)	3(3)	15(3)	-1(3)
C(3)	34(3)	33(4)	31(3)	5(3)	15(3)	0(3)
N(4)	38(3)	36(3)	32(3)	1(2)	16(2)	4(2)

C(5)	45(4)	54(4)	30(4)	-6(3)	7(3)	1(3)
C(6)	61(5)	55(5)	35(4)	-12(3)	21(4)	1(4)
C(7)	52(4)	43(4)	46(4)	-3(3)	30(4)	7(3)
C(8)	42(4)	30(3)	43(4)	1(3)	25(3)	-1(3)
C(9)	31(3)	37(4)	46(4)	8(3)	19(3)	4(3)
N(10)	49(4)	43(4)	61(4)	6(3)	27(3)	3(3)
C(11)	38(4)	58(5)	78(6)	17(4)	29(4)	12(4)
C(12)	36(4)	70(6)	55(5)	21(4)	14(3)	10(4)
N(13)	39(3)	63(4)	41(3)	14(3)	13(3)	2(3)
C(14)	28(3)	36(4)	45(4)	10(3)	16(3)	1(3)
C(15)	34(3)	38(4)	29(3)	3(3)	14(3)	-4(3)
C(16)	40(4)	62(5)	28(3)	7(4)	7(3)	-3(4)
C(17)	52(4)	63(5)	34(4)	-12(4)	17(3)	-4(4)
C(18)	36(4)	55(4)	39(4)	-8(3)	18(3)	0(3)
N(21)	37(3)	40(3)	50(3)	2(3)	13(3)	-5(2)
C(21)	30(3)	37(4)	43(4)	8(3)	12(3)	3(3)
C(22)	43(4)	45(4)	47(4)	-8(3)	24(3)	-1(3)
N(23)	38(3)	41(3)	33(3)	7(2)	14(2)	3(2)
C(24)	40(4)	41(4)	64(5)	5(4)	15(4)	-4(3)
C(25)	38(4)	53(5)	63(5)	-12(4)	11(4)	0(3)
N(26)	36(3)	46(3)	32(3)	-8(2)	10(2)	0(2)
C(27)	26(3)	60(5)	38(4)	12(3)	8(3)	3(3)
C(28)	55(5)	39(4)	82(6)	9(4)	21(4)	13(4)
Cl(1)	73(1)	49(1)	51(1)	2(1)	25(1)	-2(1)
O(1)	112(5)	102(5)	52(4)	-6(4)	41(4)	-12(4)
O(2)	136(6)	69(4)	52(4)	9(3)	25(4)	-42(4)
O(3)	201(9)	48(4)	139(7)	3(4)	103(7)	30(5)
O(4)	70(5)	206(9)	81(5)	-1(6)	4(4)	-19(6)
Cl(2)	61(1)	79(2)	65(1)	-8(1)	29(1)	-4(1)
O(5)	97(4)	99(5)	36(3)	-7(3)	32(3)	-15(4)
O(6)	46(3)	181(7)	51(3)	19(4)	29(3)	-11(4)
O(7)	56(4)	81(5)	116(6)	4(4)	19(4)	30(3)
O(8)	94(5)	62(4)	133(6)	-49(4)	20(5)	-18(4)
O(1W)	135(6)	95(5)	85(5)	20(4)	74(5)	35(4)

Tabela 4C. Ligações de hidrogênio para o complexo **3** [Å and °].

D-H...A	d(D-H)	d(H...A)	d(D...A)	<(DHA)
(21)-H(21A)...O(3)i	0.69	2.53	3.218(10)	179.3
N(21)-H(21B)...O(5)ii	0.87	2.19	3.035(8)	163.5
N(26)-H(26)...O(1W)	0.97	2.04	2.954(8)	157.3
O(1W)-H(1WA)...O(3)	0.83	2.42	3.169(11)	150.5
O(1W)-H(1WA)...O(2)	0.83	2.49	3.252(10)	154.2
O(1W)-H(1WB)...O(7)ii	0.86	2.20	2.993(10)	154.0

Transformações de simetria usadas para geração de átomos equivalentes:

i = x, -y+3/2, z+1/2 ii = x, -y+3/2, z-1/2.

**APÊNDICE D – DADOS CRISTALOGRAFICOS
SUPLEMENTARES DO COMPLEXO 4 –
[Cu(dppz)tenoilef₃(CH₃CN)].ClO₄**

Tabela 1D. Coordenadas atômicas ($\times 10^4$) e parâmetros térmicos isotrópicos ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) para o complexo 4. U(eq) é definido como 1/3 do traço tensor U^{ij} ortogonalizado.

	x	y	z	U(eq)
Cu(1)	7797(1)	7806(1)	6656(1)	41(1)
O(32)	7515(2)	6235(2)	8050(2)	54(1)
O(34)	8756(2)	8549(2)	7287(2)	43(1)
N(1)	6556(2)	7276(2)	6071(2)	40(1)
C(2)	6302(2)	8205(2)	5099(2)	35(1)
C(3)	6886(2)	9426(2)	4716(2)	34(1)
N(4)	7639(2)	9481(2)	5359(2)	36(1)
C(5)	8191(3)	10583(3)	5046(3)	40(1)
C(6)	8012(3)	11664(3)	4105(3)	42(1)
C(7)	7247(3)	11609(3)	3453(3)	39(1)
C(8)	6661(2)	10460(2)	3758(2)	34(1)
C(9)	5839(2)	10307(3)	3109(2)	36(1)
N(10)	5651(2)	11304(2)	2189(2)	40(1)
C(11)	4909(2)	11137(3)	1585(3)	41(1)
C(12)	4714(3)	12160(3)	565(3)	51(1)
C(13)	3989(3)	11995(3)	-64(3)	54(1)
C(14)	3420(3)	10810(3)	305(3)	54(1)
C(15)	3571(3)	9813(3)	1283(3)	52(1)
C(16)	4337(2)	9935(3)	1957(3)	42(1)
N(17)	4517(2)	8924(2)	2917(2)	43(1)
C(18)	5266(2)	9098(3)	3480(3)	38(1)
C(19)	5494(2)	8036(3)	4518(3)	38(1)
C(20)	4915(3)	6837(3)	5003(3)	47(1)
C(21)	5165(3)	5909(3)	6000(3)	55(1)
C(22)	5997(3)	6150(3)	6511(3)	49(1)
C(31)	7553(3)	4695(3)	9930(3)	56(1)
C(32)	8001(3)	5987(3)	8917(3)	43(1)
C(33)	8764(3)	6723(3)	9067(3)	44(1)
C(34)	9095(2)	7981(3)	8261(2)	37(1)
C(35)	9858(3)	8714(2)	8529(2)	38(1)
C(36)	10489(3)	8317(3)	9401(3)	41(1)
C(37)	11234(3)	9284(3)	9293(3)	49(1)
C(38)	11158(3)	10388(3)	8388(3)	51(1)
F(1)	7616(2)	3829(2)	9441(2)	74(1)
F(2)	6378(2)	4711(2)	10596(2)	87(1)
F(3)	8210(2)	4285(2)	10724(2)	83(1)
S(1)	10187(1)	10289(1)	7617(1)	47(1)
N(1S)	9539(3)	7188(3)	5383(3)	56(1)
C(1S)	10261(3)	6836(3)	4708(3)	51(1)
C(2S)	11201(4)	6410(4)	3823(4)	77(1)
O(1P)	9329(3)	5806(4)	2107(3)	105(1)
O(1P')	8670(30)	4940(30)	2500(30)	117(14)

O(2P)	8323(4)	6531(3)	3677(4)	97(1)
O(2P')	9120(20)	6697(19)	2750(30)	89(11)
O(3P)	7653(3)	4681(3)	3744(4)	102(1)
O(3P')	7510(20)	5380(30)	4228(13)	90(12)
O(4P)	7355(3)	6576(3)	2278(3)	106(1)
Cl(1)	8164(1)	5888(1)	2943(1)	53(1)

Tabela 2D. Comprimentos de ligação [Å] e ângulos [°] para o complexo 4.

Cu(1)-O(32)	1.912(2)	N(10)-C(11)	1.352(3)	C(35)-C(36)	1.382(4)
Cu(1)-O(34)	1.929(2)	C(11)-C(12)	1.411(4)	C(35)-S(1)	1.726(3)
Cu(1)-N(1)	2.005(2)	C(11)-C(16)	1.428(4)	C(36)-C(37)	1.403(4)
Cu(1)-N(4)	2.009(2)	C(12)-C(13)	1.360(4)	C(37)-C(38)	1.345(4)
Cu(1)-N(1S)	2.330(3)	C(13)-C(14)	1.410(5)	C(38)-S(1)	1.700(3)
O(32)-C(32)	1.271(3)	C(14)-C(15)	1.347(5)	N(1S)-C(1S)	1.126(4)
O(34)-C(34)	1.279(3)	C(15)-C(16)	1.423(4)	C(1S)-C(2S)	1.450(5)
N(1)-C(22)	1.331(4)	C(16)-N(17)	1.353(4)	O(1P)-O(1P')	1.16(4)
N(1)-C(2)	1.350(3)	N(17)-C(18)	1.323(3)	O(1P)-Cl(1)	1.406(3)
C(2)-C(19)	1.394(4)	C(18)-C(19)	1.460(4)	O(1P)-O(2P')	1.47(3)
C(2)-C(3)	1.450(4)	C(19)-C(20)	1.408(4)	O(1P')-Cl(1)	1.396(13)
C(3)-N(4)	1.354(3)	C(20)-C(21)	1.368(4)	O(1P')-O(3P)	1.51(3)
C(3)-C(8)	1.385(4)	C(21)-C(22)	1.386(4)	O(2P)-O(2P')	1.16(4)
N(4)-C(5)	1.330(3)	C(31)-F(2)	1.324(4)	O(2P)-Cl(1)	1.417(3)
C(5)-C(6)	1.385(4)	C(31)-F(1)	1.328(4)	O(2P)-O(3P')	1.48(3)
C(6)-C(7)	1.375(4)	C(31)-F(3)	1.330(4)	O(2P')-Cl(1)	1.402(13)
C(7)-C(8)	1.400(4)	C(31)-C(32)	1.523(4)	O(3P)-O(3P')	1.14(3)
C(8)-C(9)	1.464(4)	C(32)-C(33)	1.364(4)	O(3P)-Cl(1)	1.402(3)
C(9)-N(10)	1.321(3)	C(33)-C(34)	1.406(4)	O(3P')-Cl(1)	1.399(13)
C(9)-C(18)	1.437(4)	C(34)-C(35)	1.449(4)	O(4P)-Cl(1)	1.413(3)
O(32)-Cu(1)-O(34)	94.03(8)	C(15)-C(14)-C(13)	121.6(3)	Cl(1)-O(1P)-O(2P')	58.3(9)
O(32)-Cu(1)-N(1)	90.03(9)	C(14)-C(15)-C(16)	120.1(3)	O(1P)-O(1P')-Cl(1)	66.1(10)
O(34)-Cu(1)-N(1)	168.90(9)	N(17)-C(16)-C(15)	120.1(3)	O(1P)-O(1P')-O(3P)	118.6(11)
O(32)-Cu(1)-N(4)	165.92(10)	N(17)-C(16)-C(11)	121.7(2)	Cl(1)-O(1P')-O(3P)	57.5(9)
O(34)-Cu(1)-N(4)	91.95(8)	C(15)-C(16)-C(11)	118.3(3)	O(2P')-O(2P)-Cl(1)	65.1(10)
N(1)-Cu(1)-N(4)	81.89(9)	C(18)-N(17)-C(16)	116.8(2)	O(2P')-O(2P)-O(3P')	118.6(10)
O(32)-Cu(1)-N(1S)	95.24(10)	N(17)-C(18)-C(9)	121.6(3)	Cl(1)-O(2P)-O(3P')	57.6(9)
O(34)-Cu(1)-N(1S)	93.88(9)	N(17)-C(18)-C(19)	118.9(2)	O(2P)-O(2P')-Cl(1)	66.4(10)
N(1)-Cu(1)-N(1S)	96.03(10)	C(9)-C(18)-C(19)	119.4(2)	O(2P)-O(2P')-O(1P)	121.3(11)
N(4)-Cu(1)-N(1S)	97.06(10)	C(2)-C(19)-C(20)	117.0(3)	Cl(1)-O(2P')-O(1P)	58.6(9)
C(32)-O(32)-Cu(1)	122.99(18)	C(2)-C(19)-C(18)	119.3(2)	O(3P')-O(3P)-Cl(1)	65.9(10)
C(34)-O(34)-Cu(1)	125.85(18)	C(20)-C(19)-C(18)	123.7(3)	O(3P')-O(3P)-O(1P')	119.7(10)
C(22)-N(1)-C(2)	118.8(2)	C(21)-C(20)-C(19)	119.4(3)	Cl(1)-O(3P)-O(1P')	57.1(9)
C(22)-N(1)-Cu(1)	128.0(2)	C(20)-C(21)-C(22)	119.9(3)	O(3P)-O(3P')-Cl(1)	66.1(10)
C(2)-N(1)-Cu(1)	113.17(17)	N(1)-C(22)-C(21)	121.8(3)	O(3P)-O(3P')-O(2P)	121.2(11)
N(1)-C(2)-C(19)	123.0(2)	F(2)-C(31)-F(1)	106.7(3)	Cl(1)-O(3P')-O(2P)	58.8(9)
N(1)-C(2)-C(3)	115.9(2)	F(2)-C(31)-F(3)	107.8(3)	O(1P')-Cl(1)-O(3P')	110.7(8)
C(19)-C(2)-C(3)	121.1(2)	F(1)-C(31)-F(3)	106.4(3)	O(1P')-Cl(1)-O(3P)	65.4(16)
N(4)-C(3)-C(8)	123.1(2)	F(2)-C(31)-C(32)	110.6(3)	O(3P')-Cl(1)-O(3P)	48.0(16)
N(4)-C(3)-C(2)	115.8(2)	F(1)-C(31)-C(32)	111.7(3)	O(1P')-Cl(1)-O(2P)	109.5(8)
C(8)-C(3)-C(2)	121.0(2)	F(3)-C(31)-C(32)	113.2(3)	O(3P')-Cl(1)-O(2P')	108.8(8)
C(5)-N(4)-C(3)	118.1(2)	O(32)-C(32)-C(33)	129.4(3)	O(3P)-Cl(1)-O(2P)	139.2(9)
C(5)-N(4)-Cu(1)	128.93(18)	O(32)-C(32)-C(31)	111.0(2)	O(1P')-Cl(1)-O(1P)	48.8(16)
C(3)-N(4)-Cu(1)	112.97(17)	C(33)-C(32)-C(31)	119.5(3)	O(3P')-Cl(1)-O(1P)	139.4(9)
N(4)-C(5)-C(6)	122.6(2)	C(32)-C(33)-C(34)	123.2(3)	O(3P)-Cl(1)-O(1P)	110.1(2)
C(7)-C(6)-C(5)	119.4(3)	O(34)-C(34)-C(33)	124.2(2)	O(2P')-Cl(1)-O(1P)	63.1(16)

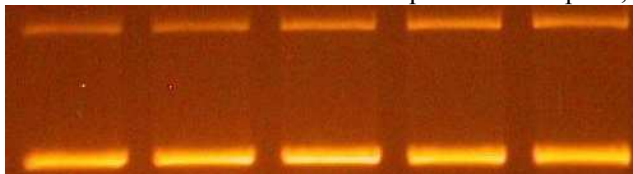
C(6)-C(7)-C(8)	119.2(2)	O(34)-C(34)-C(35)	116.3(2)	O(1P)-Cl(1)-O(4P)	109.2(9)
C(3)-C(8)-C(7)	117.7(2)	C(33)-C(34)-C(35)	119.5(2)	O(3P)-Cl(1)-O(4P)	109.5(9)
C(3)-C(8)-C(9)	119.3(2)	C(36)-C(35)-C(34)	129.0(3)	O(3P)-Cl(1)-O(4P)	110.5(2)
C(7)-C(8)-C(9)	123.1(2)	C(36)-C(35)-S(1)	110.5(2)	O(2P)-Cl(1)-O(4P)	109.2(9)
N(10)-C(9)-C(18)	122.0(2)	C(34)-C(35)-S(1)	120.3(2)	O(1P)-Cl(1)-O(4P)	110.6(2)
N(10)-C(9)-C(8)	118.1(2)	C(35)-C(36)-C(37)	112.2(3)	O(1P)-Cl(1)-O(2P)	141.7(10)
C(18)-C(9)-C(8)	119.9(2)	C(38)-C(37)-C(36)	113.2(3)	O(3P)-Cl(1)-O(2P)	63.6(16)
C(9)-N(10)-C(11)	117.1(2)	C(37)-C(38)-S(1)	112.4(2)	O(3P)-Cl(1)-O(2P)	108.8(2)
N(10)-C(11)-C(12)	119.5(3)	C(38)-S(1)-C(35)	91.65(15)	O(2P)-Cl(1)-O(2P)	48.5(16)
N(10)-C(11)-C(16)	120.8(3)	C(1S)-N(1S)-Cu(1)	169.9(3)	O(1P)-Cl(1)-O(2P)	108.7(2)
C(12)-C(11)-C(16)	119.7(3)	N(1S)-C(1S)-C(2S)	178.8(4)	O(4P)-Cl(1)-O(2P)	108.1(2)
C(13)-C(12)-C(11)	119.9(3)	O(1P)-O(1P)-Cl(1)	65.2(10)		
C(12)-C(13)-C(14)	120.4(3)	O(1P)-O(1P)-O(2P)	120.5(10)		

Tabela 3D. Parâmetros térmicos de deslocamento anisotrópicos ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) para o complexo 4. O fator exponencial do deslocamento anisotrópico tem a forma: -

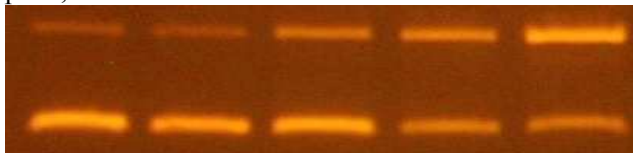
$$2 \sum_{i,j}^2 [h^2 a^{*2} U^{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U^{12}]$$

	U ¹¹	U ²²	U ³³	U ²³	U ¹³	U ¹²
Cu(1)	49(1)	37(1)	38(1)	-8(1)	-22(1)	-3(1)
O(32)	71(1)	42(1)	49(1)	-3(1)	-33(1)	-12(1)
O(34)	56(1)	38(1)	37(1)	-6(1)	-23(1)	-4(1)
N(1)	43(1)	36(1)	39(1)	-11(1)	-16(1)	-2(1)
C(2)	35(1)	36(1)	35(1)	-14(1)	-10(1)	1(1)
C(3)	31(1)	37(1)	35(1)	-14(1)	-10(1)	1(1)
N(4)	39(1)	38(1)	33(1)	-11(1)	-15(1)	-1(1)
C(5)	42(2)	41(2)	41(2)	-14(1)	-19(1)	-2(1)
C(6)	45(2)	38(2)	44(2)	-14(1)	-16(1)	-6(1)
C(7)	42(2)	36(1)	36(1)	-9(1)	-14(1)	2(1)
C(8)	31(1)	39(1)	34(1)	-14(1)	-11(1)	1(1)
C(9)	32(1)	41(2)	36(1)	-15(1)	-12(1)	2(1)
N(10)	40(1)	42(1)	42(1)	-14(1)	-19(1)	3(1)
C(11)	35(1)	51(2)	43(2)	-19(1)	-19(1)	7(1)
C(12)	50(2)	52(2)	53(2)	-15(2)	-27(2)	5(1)
C(13)	49(2)	68(2)	52(2)	-21(2)	-28(2)	12(2)
C(14)	42(2)	77(2)	56(2)	-29(2)	-28(2)	6(2)
C(15)	42(2)	66(2)	60(2)	-28(2)	-24(2)	0(2)
C(16)	32(1)	55(2)	45(2)	-24(1)	-15(1)	6(1)
N(17)	38(1)	49(1)	46(1)	-20(1)	-16(1)	0(1)
C(18)	33(1)	43(2)	39(1)	-18(1)	-12(1)	2(1)
C(19)	36(1)	39(2)	42(2)	-17(1)	-13(1)	1(1)
C(20)	47(2)	42(2)	58(2)	-19(1)	-23(2)	-1(1)
C(21)	62(2)	40(2)	64(2)	-12(2)	-26(2)	-10(1)
C(22)	57(2)	38(2)	53(2)	-9(1)	-25(2)	-3(1)
C(31)	66(2)	42(2)	54(2)	-3(2)	-29(2)	-5(2)
C(32)	47(2)	37(2)	43(2)	-9(1)	-19(1)	2(1)
C(33)	50(2)	40(2)	41(2)	-8(1)	-22(1)	2(1)
C(34)	37(1)	41(2)	34(1)	-14(1)	-13(1)	2(1)
C(35)	41(2)	36(1)	34(1)	-11(1)	-11(1)	2(1)
C(36)	46(2)	42(2)	39(2)	-16(1)	-18(1)	4(1)
C(37)	44(2)	63(2)	48(2)	-26(2)	-19(1)	1(1)
C(38)	46(2)	53(2)	59(2)	-29(2)	-8(2)	-6(1)

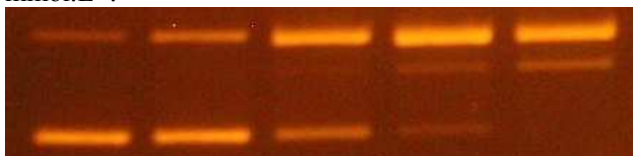
F(1)	104(2)	41(1)	85(1)	-13(1)	-48(1)	-5(1)
F(2)	77(2)	64(1)	81(2)	1(1)	-2(1)	-14(1)
F(3)	124(2)	49(1)	77(1)	9(1)	-67(1)	-14(1)
S(1)	51(1)	40(1)	44(1)	-10(1)	-15(1)	-1(1)
N(1S)	59(2)	56(2)	65(2)	-28(2)	-28(2)	6(1)
C(1S)	56(2)	45(2)	57(2)	-14(2)	-29(2)	1(2)
C(2S)	73(3)	85(3)	70(2)	-32(2)	-16(2)	14(2)
O(1P)	83(2)	134(4)	74(2)	-29(2)	-6(2)	-1(2)
O(1P')	140(20)	90(20)	90(20)	-40(19)	0(20)	30(20)
O(2P)	113(3)	107(3)	110(3)	-61(2)	-62(3)	8(2)
O(2P')	64(19)	90(20)	130(20)	-43(19)	-40(18)	-10(17)
O(3P)	88(2)	60(2)	129(3)	6(2)	-40(2)	-25(2)
O(3P')	100(20)	60(20)	90(20)	-4(18)	-42(18)	5(18)
O(4P)	127(3)	103(2)	108(2)	-21(2)	-89(2)	25(2)
Cl(1)	61(1)	51(1)	48(1)	-9(1)	-27(1)	-6(1)

ANEXO A – FIGURAS FOTODOCUMENTADAS DOS EXPERIMENTOS DE ELETROFORESE EM GEL**Cloreto de cobre – UV 5 min. Tampão Tris-HCl pH 7,4 – 10 mmol.L⁻¹.**

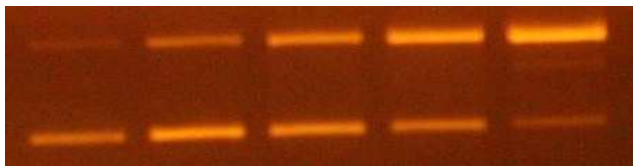
DNA 2,5μM 5μM 10μM 20μM

[Cu(bpma)dppz](ClO₄)₂·0,67H₂O [1]– UV 5 min. Tampão Tris-HCl pH 7,4 – 10 mmol.L⁻¹.

DNA 2,5μM 5μM 10μM 20μM

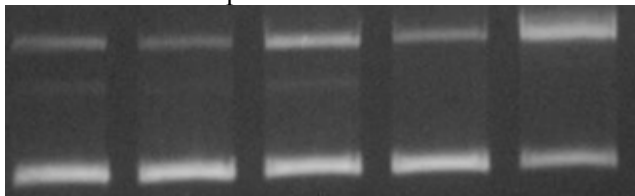
[Cu(acac)dppz](ClO₄) [2] – UV 5 min. Tampão Tris-HCl pH 7,4 – 10 mmol.L⁻¹.

DNA 2,5μM 5μM 10μM 20μM

[Cu(AAZ)dppq](ClO₄)₂·H₂O [3]– UV 5 min. Tris-HCl pH 7,4 – 10 mmol.L⁻¹.

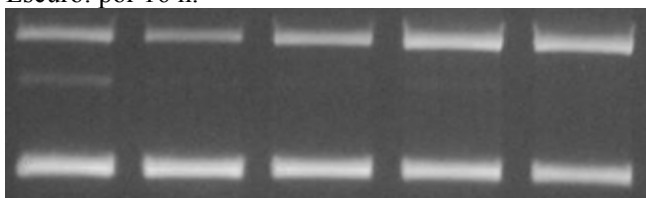
DNA 2,5μM 5μM 10μM 20μM

[Cu(bpma)dppz](ClO₄)₂·0,67H₂O [1]-Tampão Tris-HCl pH 7,4 10 mmol.L⁻¹ - Escuro: por 16 h.



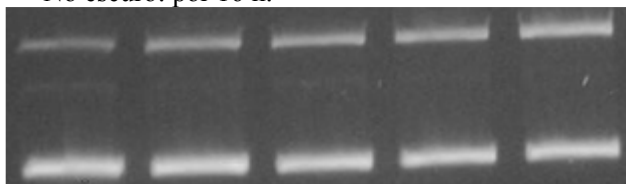
DNA 2,5µM 5µM 10µM 20µM

[Cu(acac)dppz](ClO₄) [2] - Tampão Tris-HCl pH 7,4 10 mmol.L⁻¹ – Escuro: por 16 h.



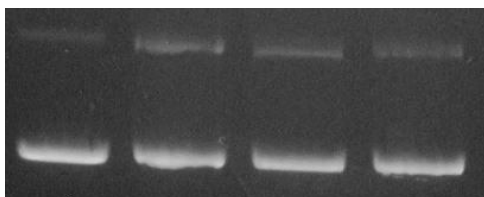
DNA 2,5µM 5µM 10µM 20µM

[Cu(AAZ)dpq](ClO₄)₂·H₂O [3] - Tampão Tris-HCl pH 7,4 10 mmol.L⁻¹ – No escuro: por 16 h.



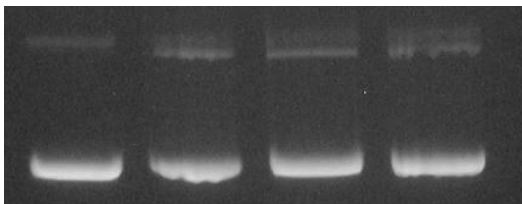
DNA 2,5µM 5µM 10µM 20µM

Tris-HCl pH 7,4 10 mmol.L⁻¹ ESCURO por 1h a 37°C [100 µmol.L⁻¹]



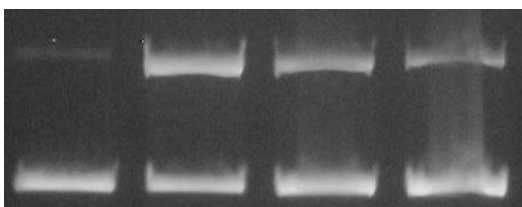
DNA ACAC DIAZA BPMA

Tris-HCl pH 7,4 10 mmol.L⁻¹ ESCURO por 1h a 37°C [100 μmol.L⁻¹]



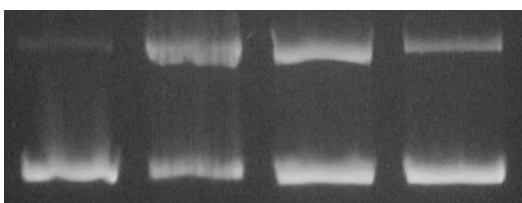
DNA ACAC DIAZA BPMA

Tris-HCl pH 7,4 10 mmol.L⁻¹ LUZ 635 nm por 1h a 37°C [100 μmol.L⁻¹]



DNA ACAC DIAZA BPMA

Tris-HCl pH 7,4 10 mmol.L⁻¹ LUZ 635 nm por 1h a 37°C [100 μmol.L⁻¹]



DNA ACAC DIAZA BPMA