

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

Kátia Cristina Molgero Westrup

**SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO E ESTUDO DA REATIVIDADE DE
COMPLEXOS MONONUCLEARES DE COBRE(II) COMO SISTEMAS MODELOS
PARA HIDROLASES/NUCLEASES E CATECOLASES**

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

Área de concentração: Química Inorgânica
Orientador: Prof. Dr. Ademir Neves

Florianópolis
2011

Westrup, Kátia Cristina Molgero

Síntese, Caracterização e Estudo da Reatividade de Complexos Mononucleares de Cobre(II) como Sistemas Modelos para Hidrolases/Nucleases e Catecolases / Kátia Cristina Molgero Westrup. – Florianópolis: UFSC / Programa de Pós-Graduação em Química, 2011.

xxv, 155p.: il. 21 cm.

Orientador: Ademir Neves

Dissertação (Mestrado): - Universidade Federal de Santa Catarina, UFSC, Programa de Pós-graduação em Química, 2011.

Referências Bibliográficas: p. 121-132.

1. Química Bioinorgânica. 2. Complexos Modelos 3. Ligantes triaminas cíclicas.– Tese, Neves, Ademir, Universidade Federal de Santa Catarina, UFSC, Programa de Pós-graduação em Química.

Kátia Cristina Molgero Westrup

**SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO E ESTUDO DA REATIVIDADE DE COMPLEXOS
MONONUCLEARES DE COBRE(II) COMO SISTEMAS MODELOS PARA
HIDROLASES/NUCLEASES E CATECOLASES**

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

Florianópolis, 28 de fevereiro de 2011.

Prof., Dr. Almir Spinelli
Coordenador do Curso

Banca Examinadora:

Prof., Dr. Ademir Neves,
Orientador
Universidade Federal de Santa Catarina

Prof., Dr. Adailton João Bortoluzzi,
Universidade Federal de Santa Catarina

Prof., Dr. Hernán Francisco Terenzi,
Universidade Federal de Santa Catarina

Prof.^a, Dr.^a Rosely Aparecida Peralta,
Universidade Federal de Santa Catarina

Aos meus pais, Vanderlei e Sali.

Agradecimentos

À Deus.

Aos meus pais, Vanderlei e Sali, por todo o apoio, compreensão e amparo despendidos nestes anos de estudo e distância.

Ao Prof. Dr. Ademir Neves pela orientação e oportunidade de realização deste trabalho.

A Prof^a. Dr^a Rosely Aparecida Peralta pelas discussões, encaminhamentos e “choros” durante, principalmente, o segundo ano de mestrado.

Ao Prof. Dr. Adailton João Bortoluzzi pelas análises de raios X e pelos ensinamentos em cristalografia, os quais contribuíram imensamente para minha formação profissional.

Ao Prof. Dr. Ronny Rocha Ribeiro pelas análises e discussões de RPE.

Ao mestrando Thiago Guimarães Costa pela realização dos experimentos de equilíbrio químico em solução.

A todos os colegas do LABINC, pela acolhida, pelas risadas, pela amizade e pelos “bate-papos” durante estes dois anos, deixando o ambiente de trabalho um local agradável e de gostoso convívio.

Aos professores Adailton João Bortoluzzi, Hernán Francisco Terenzi e Rosely Aparecida Peralta por terem aceitado o convite de participarem como banca deste trabalho.

Ao Departamento de Química e o Programa de Pós-Graduação em Química da Universidade Federal de Santa Catarina, pela acolhida e oportunidade de formação acadêmica neste centro de excelência.

Ao CNPq e demais órgãos de fomento por viabilizarem a execução deste trabalho.

A todos aqueles que, direta ou indiretamente, colaboraram na elaboração deste trabalho.

“Mas todo mundo explica
Explica, Freud, o padre explica, Krishnamurti tá vendendo
A explicação na livraria, que lhe faz a prestação
Que tem Platão que explica, que explica tudo tão bem vai lá que
Todo mundo explica
protestante, o auto-falante, o zen-budismo, Brahma, Skol
Capitalismo oculta um cofre de fá, fé, fi, finalismo
Hare Krishna, e dando a dica enquanto aquele papagaio
Curupaca e implica
Com o carimbo positivo da ciência que aprova e classifica
O que é que a ciência tem?
Tem lápis de calcular
Que é mais que a ciência tem?
Borracha pra depois apagar”

(Raul Seixas)

Sumário

Sumário	7
Lista de Figuras.....	9
Lista de Tabelas	15
Lista de Tabelas	15
Lista de Abreviaturas, Siglas e Símbolos.....	18
Lista de Abreviaturas, Siglas e Símbolos.....	18
Resumo.....	20
Abstract	21
1 Introdução	22
1.1 O papel bioinorgânico dos metais.....	22
1.2 Nucleases sintéticas: mimetismo dos sistemas biológicos.....	23
1.3 Promiscuidade Enzimática	25
1.4 Enzima Catecol Oxidase: atividade catecolase	27
1.5 Estudos de Interesse – Ligantes triaminas cíclicas	30
2 Objetivos.....	34
2.1 Objetivos Gerais	34
2.2 Objetivos Específicos.....	34
3 Experimental.....	35
3.1 Materiais, Métodos e Instrumentação	35
3.1.1 Materiais.....	35
3.2 Métodos e Instrumentação	35
3.2.1 Análise elementar de C, H e N	35
3.2.2 Espectroscopia no infravermelho - IV	36
3.2.3 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio.....	36
3.2.4 Espectroscopia eletrônica – UV/Vis/IVP.....	36
3.2.5 Eletroquímica	36
3.2.6 Espectroscopia de Ressonância Paramagnética Eletrônica.....	37
3.2.7 Difratomia de Raios X	37
3.2.8 Titulação potenciométrica.....	38
3.2.9 Reatividade.....	38
3.2.9.1 Estudos de oxidação do substrato 3,5-dtbc.....	39
3.2.9.2 Estudos de hidrólise do substrato 2,4-bdnp 40	40
3.3 Síntese do Ligante 1,4-diazepan-6-amina (daza)	41
3.3.1 Síntese do N',N''-ditosil-1,2-etanodiamina.....	42
3.3.2 Síntese do 1,4-ditosil-1,4-diazepan-6-ol.....	44
3.3.3 Síntese do 1,4-ditosil-1,4-diazepan-6-mesila	46
3.3.4 Síntese do 6-azida-1,4-ditosil-1,4-diazepano	48
3.3.5 Síntese do 1,4-ditosil-1,4-diazepan-6-amina.....	50
3.3.6 Síntese do 1,4-diazepan-6-amina·3HBr	52
3.3.7 Síntese do 1,4-diazepan-6-amina·3HCl·5H ₂ O.....	54
3.4 Síntese do Ligante dazap.....	56
3.4.1 Síntese do 1,4-ditosil-1,4-diazepan-6-(N-cianoetil)amina.....	56
3.4.2 Síntese do 1,4-ditosil-1,4-diazepan-6-(N-aminopropil)amina	58
3.4.3 Síntese do 1,4-diazepan-6-(N-aminopropil)amina·3HBr (dazap)	60
3.5 Síntese do Ligante dazag.....	62
3.5.1 Síntese do 1,4-ditosil-1,4-diazepan-6-(N-guanidinopropil)amina	62

3.5.2	Síntese do 1,4-diazepan-6-(N-guanidinopropil)amina.4HCl (dazag).....	64
	Síntese dos Complexos.....	66
3.5.3	Síntese do complexo $[\text{Cu}(\text{Hdaza})\text{Cl}_2]\text{Cl}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (1).....	66
3.5.4	Síntese do complexo $[\text{Cu}(\text{daza})_2](\text{ClO}_4)_2$ (2).....	67
3.5.5	Síntese do complexo $[\text{Cu}(\text{dazap})\text{Br}_2](\text{ClO}_4)$ (3).....	68
4	Resultados e Discussão.....	70
4.1	Síntese e Caracterização dos Ligantes	70
4.1.1	Espectroscopia Vibracional no Infravermelho	70
4.1.2	Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear.....	71
4.1.3	Estudos de Equilíbrio Químico via Titulação Potenciométrica	72
4.2	Síntese de Caracterização dos Complexos	74
4.2.1	Difratometria de Raios X de Monocristal.....	74
4.2.1.1	Estrutura cristalina do complexo $[\text{Cu}(\text{Hdaza})\text{Cl}_2]\text{Cl}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (1)	77
4.2.1.2	Estrutura cristalina do complexo $[\text{Cu}(\text{daza})_2](\text{ClO}_4)_2$ (2).....	80
4.2.1.3	Estrutura cristalina do complexo $[\text{Cu}(\text{Hdazap})\text{Br}_2]\text{ClO}_4$ (3).....	82
4.2.2	Análise elementar de CHN.....	84
4.2.3	Espectroscopia Vibracional no Infravermelho	84
4.2.4	Estudos de Equilíbrio Químico via Titulação Potenciométrico	85
4.2.5	Espectroscopia Eletrônica	88
4.2.6	Eletroquímica	91
4.2.7	Ressonância Paramagnética Eletrônica.....	93
4.3	Reatividade.....	98
4.3.1	Estudos de Reatividade frente ao substrato modelo 2,4-bdnpp.....	98
4.3.1.1	Efeito do pH na reação de hidrólise	99
4.3.1.2	Efeito da concentração do substrato na reação de hidrólise do 2,4-bdnpp... ..	101
4.3.1.2.1	Estudos do efeito da concentração do substrato em pH 9,0	102
4.3.1.2.2	Estudos do efeito da concentração do substrato em pH 6,5	106
4.3.1.3	Efeito da concentração do complexo na reação de hidrólise do 2,4-bdnpp .	108
4.3.1.4	Proposta mecanística para a reação de hidrólise do 2,4-bdnpp	111
4.3.2	Estudos de Reatividade frente ao substrato modelo 3,5-dtbc.....	112
4.3.2.1	Efeito pH na reação de oxidação do 3,5-dtbc	113
4.3.2.2	Efeito da Concentração do Substrato na reação de oxidação do 3,5-dtbc....	114
4.3.2.3	Proposta Mecanística para a reação de oxidação do 3,5-dtbc	115
5	Conclusões.....	117
6	Perspectivas	119
7	Referências Bibliográficas.....	121
	Apêndices	133
	Apêndice 1.....	134
	Dados cristalográficos suplementares do $[\text{Cu}(\text{Hdaza})\text{Cl}_2]\text{Cl}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (1).....	134
	Apêndice 2.....	139
	Dados cristalográficos suplementares do $[\text{Cu}(\text{daza})_2](\text{ClO}_4)_2$ (2)	139
	Apêndice 3.....	146
	Dados cristalográficos suplementares do $[\text{Cu}(\text{Hdazap})\text{Br}_2]\text{ClO}_4$ (3)	146

Lista de Figuras

Figura 1 – Estrutura de raios X da enzima catecol oxidase no estado <i>met</i> ($\text{Cu}_A^{\text{II}}\text{Cu}_B^{\text{II}}$) (GERDEMANN, 2002).....	29
Figura 2 - Proposta mecanística da reação de oxidação de <i>o</i> -difênóis promovida pela enzima catecol oxidase (GERDEMANN,2002).....	30
Figura 3 - Representação do modo de coordenação de íons metálicos aos ligantes triaminas faciais (ROMBA, 2006).....	32
Figura 4 - Espectro na região do infravermelho registrado em pastilha de KBr para o composto <i>N,N'</i> -ditosil-1,2-etanodiamina.....	42
Figura 5 - Espectro de RMN de ^1H na região de 2,0 a 8,0 ppm, obtido para o composto <i>N,N'</i> -ditosil-1,2-etanodiamina em DMSO-d_6	43
Figura 6 - Espectro de RMN de ^{13}C na região de 10 a 180 ppm, obtido para o composto <i>N,N'</i> -ditosil-1,2-etanodiamina em DMSO-d_6	43
Figura 7 - Espectro na região do infravermelho registrado em pastilha de KBr para o composto 1,4-ditosil-1,4-diazepan-6-ol.....	45
Figura 8 - Espectro de RMN de ^1H na região de 2,0 a 8,0 ppm, obtido para o composto 1,4-ditosil-1,4-diazepan-6-ol em DMSO-d_6	45
Figura 9 - Espectro de RMN de ^{13}C na região de 0 a 160 ppm, obtido para o composto 1,4-ditosil-1,4-diazepan-6-ol em DMSO-d_6	46
Figura 10 - Espectro na região do infravermelho registrado em pastilha de KBr para o composto 1,4-ditosil-1,4-diazepan-6-mesila.....	47
Figura 11 - Espectro de RMN de ^1H na região de 1,50 a 7,75 ppm, obtido para o composto 1,4-ditosil-1,4-diazepan-6-mesila em DMSO-d_6	47
Figura 12 - Espectro de RMN de ^{13}C na região de 0 a 160 ppm, obtido para o composto 1,4-ditosil-1,4-diazepan-6-mesila em DMSO-d_6	48
Figura 13 - Espectro na região do infravermelho registrado em pastilha de KBr para o composto 6-azida-1,4-ditosil-1,4-diazepano.....	49
Figura 14 - Espectro de RMN de ^1H na região de 1,75 a 7,75 ppm, obtido para o composto 6-azida-1,4-ditosil-1,4-diazepano em CDCl_3	49
Figura 15 - Espectro de RMN de ^{13}C na região de 0 a 160 ppm, obtido para o composto 6-azida-1,4-ditosil-1,4-diazepano em CDCl_3	50

Figura 16 - Espectro na região do infravermelho registrado em pastilha de KBr para o composto 1,4-ditosil-1,4-diazepan-6-amina.....	51
Figura 17 - Espectro de RMN de ^1H na região de 2,25 a 7,75 ppm, obtido para o composto 1,4-ditosil-1,4-diazepan-6-amina em CDCl_3 . Inserção: região do espectro de 2,80 a 3,80 ppm.	51
Figura 18 - Espectro de RMN de ^{13}C na região de 0 a 160 ppm, obtido para o composto 1,4-ditosil-1,4-diazepan-6-amina em CDCl_3	52
Figura 19 - Espectro na região do infravermelho registrado em pastilha de KBr para o composto 1,4-diazepan-6-amina·3HBr.	53
Figura 20 - Espectro de RMN de ^1H na região de 3,5 a 4,5 ppm, obtido para o composto 1,4-diazepan-6-amina·3HBr em D_2O	53
Figura 21 - Espectro de RMN de ^{13}C na região de 0 a 160 ppm, obtido para o composto 1,4-diazepan-6-amina·3HBr em D_2O	54
Figura 22 - Espectro na região do infravermelho registrado em pastilha de KBr para o composto 1,4-diazepan-6-amina·3HCl·5H ₂ O.....	55
Figura 23 - Espectro de RMN de ^1H na região de 3,4 a 4,4 ppm, obtido para o composto 1,4-diazepan-6-amina·3HBr em D_2O	55
Figura 24 - Espectro de RMN de ^{13}C na região de 0 a 160 ppm, obtido para o composto 1,4-diazepan-6-amina·3HCl em D_2O	56
Figura 25 - Espectro na região do infravermelho registrado em pastilha de KBr para o composto 1,4-ditosil-1,4-diazepan-6-(<i>N</i> -cianoetil)amina.	57
Figura 26 - Espectro de RMN de ^1H na região de 2,0 a 8,0 ppm, obtido para o composto 1,4-ditosil-1,4-diazepan-6-(<i>N</i> -cianoetil)amina. Inserção: região do espectro de 2,45 a 2,55 ppm.	57
Figura 27 - Espectro de RMN de ^{13}C na região de 0 a 160 ppm, obtido para o composto 1,4-ditosil-1,4-diazepan-6-(<i>N</i> -cianoetil)amina.	58
Figura 28 - Espectro na região do infravermelho registrado em pastilha de KBr para o composto 1,4-ditosil-1,4-diazepan-6-(<i>N</i> -aminopropil)amina.....	59
Figura 29 - Espectro de RMN de ^1H na região de 1,5 a 8,0 ppm, obtido para o composto 1,4-ditosil-1,4-diazepan-6-(<i>N</i> -aminopropil)amina. Inserção: região do espectro de 2,60 a 3,60 ppm.....	59
Figura 30 - Espectro de RMN de ^{13}C na região de 0 a 160 ppm, obtido para o composto 1,4-ditosil-1,4-diazepan-6-(<i>N</i> -aminopropil)amina.....	60

Figura 31 - Espectro na região do infravermelho registrado em pastilha de KBr para o composto 1,4-ditosil-1,4-diazepan-6-(<i>N</i> -aminopropil)amina.3HBr.	61
Figura 32 - Espectro de RMN de ^1H na região de 2,0 a 4,5 ppm, obtido para o composto 1,4-ditosil-1,4-diazepan-6-(<i>N</i> -aminopropil)amina.3HBr.	61
Figura 33 - Espectro de RMN de ^{13}C na região de 0 a 160 ppm, obtido para o composto 1,4-ditosil-1,4-diazepan-6-(<i>N</i> -aminopropil)amina.3HBr.	62
Figura 34 - Espectro de RMN de ^1H na região de 1,50 a 8,50 ppm, obtido para o composto 1,4-ditosil-1,4-diazepan-6-(<i>N</i> -guanidinopropil)amina.	63
Figura 35 - Espectro de RMN de ^{13}C na região de 0 a 160 ppm, obtido para o composto 1,4-ditosil-1,4-diazepan-6-(<i>N</i> -guanidinopropil)amina.	63
Figura 36 - Espectro na região do infravermelho registrado em pastilha de KBr para o composto 1,4-ditosil-1,4-diazepan-6-(<i>N</i> -guanidinopropil)amina.4HCl.	65
Figura 37 - Espectro de RMN de ^1H na região de 1,50 a 4,50 ppm, obtido para o composto 1,4-ditosil-1,4-diazepan-6-(<i>N</i> -guanidinopropil)amina.4HCl.	65
Figura 38 - Espectro de RMN de ^{13}C na região de 0 a 160 ppm, obtido para o composto 1,4-ditosil-1,4-diazepan-6-(<i>N</i> -guanidinopropil)amina.4HCl.	66
Figura 39 - Espectro na região do infravermelho registrado em pastilha de KBr para o complexo $[\text{Cu}(\text{Hdaza})\text{Cl}_2]\text{Cl}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (1).	67
Figura 40 - Espectro na região do infravermelho registrado em pastilha de KBr para o complexo $[\text{Cu}(\text{daza})_2](\text{ClO}_4)_2$ (azul).	68
Figura 41 - Espectro na região do infravermelho registrado em pastilha de KBr para o complexo $[\text{Cu}(\text{dazap})\text{Br}_2]\text{ClO}_4$	69
Figura 42 - Representação esquemática dos ligantes sintetizados neste trabalho: (a) daza.3HCl; (b) dazap.3HBr e (c) dazag.4HCl.	70
Figura 43 - Representação da estrutura molecular do cátion complexo $[\text{Cu}(\text{Hdaza})\text{Cl}_2]^+$, com esquema de numeração dos átomos. Os elipsóides são mostrados com 40 % de probabilidade.	77
Figura 44 - Representação esquemática do empacotamento complexo 1 , com os eixos de coordenadas identificados.	78
Figura 45 - Representação da estrutura molecular do cátion complexo $[\text{Cu}(\text{daza})_2]^{2+}$, com esquema de numeração dos átomos. Os elipsóides são mostrados com 40 % de probabilidade.	80

- Figura 46 - Representação da estrutura molecular do cátion complexo $[\text{Cu}(\text{Hdazap})\text{Br}_2]^+$, com esquema de numeração de átomos. Os elipsóides são mostrados com 40 % de probabilidade. 82
- Figura 47 - Diagrama de distribuição de espécies em função do pH para os complexos: **a)** $[\text{Cu}(\text{Hdaza})\text{Cl}_2]\text{Cl}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (**1**) e **b)** $[\text{Cu}(\text{Hdazap})\text{Br}_2]\text{ClO}_4$ (**3**). As letras encontradas em cada curva dos diagramas representam as espécies em cada pH as quais são apresentadas nas propostas de equilíbrio para cada sistema nas Figuras 48 e 49. 86
- Figura 48 - Proposta para os equilíbrios observados para o complexo **1** em solução aquosa.. 87
- Figura 49 - Proposta para os equilíbrios observados para o complexo **3** em solução aquosa.. 88
- Figura 50 - Espectros eletrônicos registrados para os complexos: **(a) 1** ($C = 1,80 \times 10^{-2} \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$; pH de solução = 4,0), **(b) 2** ($C = 13,50 \times 10^{-3} \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$; pH de solução = 7,4) e **(c) 3** ($C = 6,97 \times 10^{-3} \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$; pH de solução = 3,9). Os espectros no estado sólido foram dispersos em pastilhas de KBr e registrados a temperatura ambiente. 89
- Figura 51 - Voltamogramas cíclicos registrados para os complexos **(a) 1** ($3,36 \times 10^{-3} \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$) e **(b) 2** ($3,02 \times 10^{-3} \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$). Eletrodo de trabalho: carbono vítreo; eletrodo auxiliar: platina; eletrodo de referência Ag/AgCl; eletrólito suporte: LiClO_4 ($4,67 \times 10^{-2} \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$); Tampão ($4,67 \times 10^{-2} \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$), solvente MeOH/ H_2O (1:1); pH 5,0 (Tampão MES); pH 7,0 (Tampão HEPES); pH 9,0 (Tampão CHES); velocidade de varredura: $200 \text{ mV}\cdot\text{s}^{-1}$; varredura catódica. 92
- Figura 52 - Voltamograma de onda quadrada do complexo $[\text{Cu}(\text{Hdazap})\text{Br}_2]\text{ClO}_4$ (pulso = 4 mV, frequência = 15 Hz). Eletrodo de trabalho: carbono vítreo; eletrodo auxiliar: platina; eletrodo de referência: Ag/AgCl; eletrólito suporte: KBr ($0,1 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$). Solvente: água deionizada e velocidade de varredura: $100 \text{ mV}\cdot\text{s}^{-1}$ 93
- Figura 53 - Espectros de RPE experimental (linha preta) e simulado (linha vermelha) registrados para os complexos **(a) 1** e **(b) 2** estado sólido a 77 K. Linhas em preto correspondem aos espectros experimental, já as linhas em vermelho correspondem as simulações. 95
- Figura 54 - Espectros de RPE experimental (linha preta) e simulado (linha vermelha) registrados para o complexo **1** a 77 K.: **(a)** pH 5,11 (Tampão MES); **(b)** pH 6,5 (Tampão MES) e **(c)** pH 7,0 (Tampão HEPES) **d)** 9,0 (Tampão CHES). Condições: solvente MeOH/ H_2O (1:1); $[\mathbf{1}] = 0,822 \times 10^{-3} \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$; [Tampão] = $4,67 \times 10^{-2} \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$; $[\text{LiClO}_4] = 4,67 \times 10^{-2} \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$. As linhas azuis e verdes em cada espectro correspondem aos espectros simulados das espécies que conseguiram ser simuladas em cada pH. 96

- Figura 55 - Representação esquemática da hidrólise do substrato modelo 2,4-bdnpp na liberação de uma molécula de 2,4-dinitrofenolato promovida por um catalisador. 99
- Figura 56 - (a) Dependência da velocidade de reação do complexo **1** com o substrato modelo 2,4-bdnpp sobre o pH. Condições: [complexo] = $8,77 \times 10^{-6} \text{ mol L}^{-1}$; [2,4-bdnpp] = $3,11 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$; [tampão] = $4,67 \times 10^{-2} \text{ mol L}^{-1}$ (MES pH 5,0 a 6,5; HEPES pH 7,0 a 8,0 e CHES pH 9,0 a 9,5); [LiClO₄] = $4,67 \times 10^{-2} \text{ mol L}^{-1}$ a 50 °C, em meio MeOH/H₂O (1:1). (b) Comparação das curvas obtidas via titulação potenciométrica (linhas preenchidas = CuL(OH₂)(OH): sino maior e Cu₂L₂(OH)₂: sino menor) com os dados obtidos pelo efeito de pH (pontos) na mesma faixa de pH..... 100
- Figura 57 - Dependência da velocidade de reação do complexo **1** com o substrato modelo 2,4-bdnpp sobre o pH. Condições: [complexo] = $8,33 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$; [2,4-bdnpp] = $2,22 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$; [tampão] = $4,67 \times 10^{-2} \text{ mol L}^{-1}$ (MES pH 5,5 a 6,5; HEPES pH 7,0 a 8,0 e CHES pH 9,0 a 9,5); [LiClO₄] = $4,67 \times 10^{-2} \text{ mol L}^{-1}$ a 20 °C, em meio MeOH/H₂O (1:1). 101
- Figura 58 - Dependência da velocidade de reação do complexo **1** com a concentração do substrato modelo 2,4-bdnpp. (a) 20 °C, [complexo] = $8,333 \times 10^{-6} \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$; [2,4-bdnpp] = $0,311 \text{ a } 3,740 \times 10^{-3} \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ (b) 25 °C, [complexo] = $8,769 \times 10^{-6} \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$; [2,4-bdnpp] = $0,311 \text{ a } 3,110 \times 10^{-3} \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ (c) 30 °C, [complexo] = $9,207 \times 10^{-6} \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$; [2,4-bdnpp] = $0,311 \text{ a } 3,740 \times 10^{-3} \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ (d) 35 °C, [complexo] = $8,333 \times 10^{-6} \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$; [2,4-bdnpp] = $0,311 \text{ a } 5,002 \times 10^{-3} \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$. Condições gerais: [tampão] = $4,67 \times 10^{-2} \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ (CHES pH 9,0); [LiClO₄] = $4,67 \times 10^{-2} \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ a 20 °C, em meio MeOH/H₂O (1:1)..... 103
- Figura 59 - Esquema da formação do estado de transição com anel de quatro membros proposto para a reação de hidrólise de substratos modelos (BURSTYN, 1999)..... 104
- Figura 60 - Linearização das constantes catalíticas obtidas nas diferentes temperaturas para a reação de hidrólise do 2,4-bdnpp promovida pelo complexo **1** em pH 9,0 e em meio MeOH/H₂O (1:1) (a) equação de Eyring e (b) equação de Arrhenius. 105
- Figura 61 - Dependência da velocidade de reação do complexo **1** com a concentração do substrato modelo 2,4-bdnpp. Condições: [complexo] = $9,207 \times 10^{-6} \text{ mol L}^{-1}$; [2,4-bdnpp] = $0,311 \text{ a } 5,002 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$; [tampão] = $4,67 \times 10^{-2} \text{ mol L}^{-1}$ (MES pH 6,5); [LiClO₄] = $4,67 \times 10^{-2} \text{ mol L}^{-1}$ a 50 °C, em meio MeOH/H₂O (1:1). 107
- Figura 62 - (a) Dependência da velocidade de reação sobre a concentração do complexo **1** para a hidrólise do substrato modelo 2,4-bdnpp. (b) Dependência da velocidade de reação sobre a [1]^{1/2}. Condições: [complexo] = $0,115 \times 10^{-3} \text{ a } 1,850 \times 10^{-3} \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$; [2,4-bdnpp] =

- $1,15 \times 10^{-5} \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$; [tampão] = $4,67 \times 10^{-2} \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ (CHES pH 9,0); $[\text{LiClO}_4] = 4,67 \times 10^{-2} \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ a $20 \text{ }^\circ\text{C}$, em meio MeOH/H₂O (1:1). 108
- Figura 63 - (a) Espectro na região do infravermelho registrado em pastilha de KBr para o sólido azul claro obtido em pH 9,0. (b) Espectro eletrônico do sólido azul claro obtido em pH 9,0 no estado sólido. O espectro no estado sólido foram disperso em pastilha de KBr e registrados a temperatura ambiente. 110
- Figura 64 - Proposta mecanística para a reação de hidrólise do substrato modelo 2,4-bdnpp catalisada pelo complexo **1**..... 112
- Figura 65 - Representação esquemática da oxidação do substrato modelo 3,5-dtbc na promovida por um catalisador. 112
- Figura 66 - Dependência da velocidade de reação do complexo $[\text{Cu}(\text{Hdaza})\text{Cl}_2]\text{Cl}$ (**1**) com o substrato modelo 3,5-dtbc sobre o pH. Condições: [complexo] = $2,19 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$; [3,5-dtbc] = $2,49 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$; [tampão] = $3,33 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$ (MES pH 4,5 a 6,5; TRIS pH 7,0 a 9,0; CHES pH 9,5); em meio MeOH/H₂O (3:2) a $25 \text{ }^\circ\text{C}$ 113
- Figura 67 - Dependência da velocidade de reação da oxidação do 3,5-dtbc com a concentração do substrato para o complexo $[\text{Cu}(\text{Hdaza})\text{Cl}_2]\text{Cl}$ (**1**). Condições: [complexo] = $2,19 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$; [3,5-dtbc] = 0,124 a $3,122 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$; [tampão] = $3,33 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$ (MES pH 6,5); em meio MeOH/H₂O (3:2) a $25 \text{ }^\circ\text{C}$ 114

Lista de Tabelas

Tabela 1 - Classificação de promiscuidade enzimática.*.....	26
Tabela 2 - Principais características apresentadas pelos diferentes tipos dos sítios ativos contendo cobre e os principais processos biológicos desempenhado por estas enzimas.....	28
Tabela 3 - Atribuição tentativa para as principais bandas de absorção na região do infravermelho registradas para os ligantes daza.3HCl, dazap.3HBr e dazag.4HCl.....	71
Tabela 4 - Atribuições dos picos registrados por espectroscopia de RMN de ^1H e ^{13}C para os ligantes daza.3HCl, dazap.3HBr e dazag.4HCl. em D_2O	72
Tabela 5 - Valores de pK_a registrados para os ligantes daza.3HCl, dazap.3HBr e dazag.4HCl a 25°C e força iônica $0,1 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ (KCl).....	73
Tabela 6 - Dados cristalográficos e refinamentos das estruturas de 1 , 2 e 3	76
Tabela 7 - Principais comprimentos (\AA) e ângulos ($^\circ$) de ligação para o complexo 1	78
Tabela 8 - Parâmetros geométricos (\AA e $^\circ$) das ligações de hidrogênio observadas no complexo 1	79
Tabela 9 - Principais comprimentos (\AA) e ângulos ($^\circ$) de ligação para o complexo 2	80
Tabela 10 - Comparação dos comprimentos de ligação $\text{Cu}-\text{N}_{(\text{médio})}$ encontrados em complexos de cobre com esfera de coordenação N_6	81
Tabela 11 - Principais comprimentos (\AA) e ângulos ($^\circ$) de ligação para o complexo 3	83
Tabela 12 - Parâmetros geométricos (\AA e $^\circ$) das ligações de hidrogênio observadas no complexo 3	84
Tabela 13 - Resultados das análises elementares de CHN para os complexos 1 e 2	84
Tabela 14 - Principais bandas (cm^{-1}) e atribuições dos espectros de infravermelho dos complexos 1 – 3	85
Tabela 15 - Dados de espectroscopia eletrônica para os complexos 1 , 2 e 3	88
Tabela 16 - Parâmetros eletroquímicos (<i>vs</i> ENH) para os complexos 1 e 2 a $200 \text{ mV}\cdot\text{s}^{-1}$ e 3 a $100 \text{ mV}\cdot\text{s}^{-1}$	91
Tabela 17 - Parâmetros de RPE obtidos através da simulação dos espectros no estado sólido de 1 e 2	95
Tabela 18 - Parâmetros de RPE obtidos através da simulação dos espectros de 1 em solução. Os parâmetros de A são dados em $\times 10^{-4} \text{ cm}^{-1}$	97
Tabela 19 - Parâmetros cinéticos para a reação de hidrólise do 2,4-bdnpp pelo complexo 1 nas temperaturas 20, 25, 30 e 35°C e no pH 9,0.....	102

Tabela 20 - Correlação dos ângulos registrados para o complexo 1 com complexos análogos na literatura.....	104
Tabela 21 - Parâmetros de ativação para a reação de hidrólise do 2,4-bdnpp pelo complexo 1	105
Tabela 22 - Parâmetros cinéticos para a reação de hidrólise do 2,4-bdnpp pelo complexo 1 no pH 6,5.....	107
Tabela 23 - Principais bandas (cm^{-1}) e atribuições do espectro de infravermelho para SA...	110
Tabela 24 - Parâmetros cinéticos para a reação de oxidação do 3,5-dtbc pelo complexo 1 no pH 6,5.....	114
Tabela 25 Coordenadas atômicas ($\times 10^4$) e parâmetros térmicos isotópicos ($\text{Å}^2 \times 10^3$) para o complexo 1 . $U(\text{eq})$ é definido como 1/3 do traço do tensor U_{ij} ortogonalizado.....	135
Tabela 26 Principais comprimentos (Å) e ângulos ($^\circ$) de ligação para o complexo 1	135
Tabela 27 Comprimentos (Å) e ângulos ($^\circ$) de ligação para o complexo 1	136
Tabela 28 Parâmetros térmicos de deslocamento anisotrópico ($\text{Å}^2 \times 10^3$) para o complexo 1 , O fator exponencial do deslocamento anisotrópico tem a forma: $-2p^2 [h^2 a^* 2 U^{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U^{12}]$	137
Tabela 29 Coordenadas de hidrogênio ($\times 10^4$) e parâmetros térmicos isotópicos ($\text{Å}^2 \times 10^3$) para o complexo 1	138
Tabela 30 Ligações de hidrogênio para o complexo 1 (Å e $^\circ$),.....	138
Tabela 31 Coordenadas atômicas ($\times 10^4$) e parâmetros térmicos isotópicos ($\text{Å}^2 \times 10^3$) para o complexo 2 , $U(\text{eq})$ é definido como 1/3 do traço do tensor U_{ij} ortogonalizado,.....	140
Tabela 32 Principais comprimentos (Å) e ângulos ($^\circ$) de ligação para o complexo 2 ,.....	141
Tabela 33 Comprimentos (Å) e ângulos ($^\circ$) de ligação para o complexo 2 ,	141
Tabela 34 Parâmetros térmicos de deslocamento anisotrópico ($\text{Å}^2 \times 10^3$) para o complexo 2 , O fator exponencial do deslocamento anisotrópico tem a forma: $-2p^2 [h^2 a^* 2 U^{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U^{12}]$	144
Tabela 35 Coordenadas de hidrogênio ($\times 10^4$) e parâmetros térmicos isotópicos ($\text{Å}^2 \times 10^3$) para o complexo 2 ,	145
Tabela 36 Ligações de hidrogênio para o complexo 2 (Å e $^\circ$),.....	145
Tabela 37 Coordenadas atômicas ($\times 10^4$) e parâmetros térmicos isotópicos ($\text{Å}^2 \times 10^3$) para o complexo 3 , $U(\text{eq})$ é definido como 1/3 do traço do tensor U_{ij} ortogonalizado,.....	147
Tabela 38 - Principais comprimentos (Å) e ângulos ($^\circ$) de ligação para o complexo 3 ,	148
Tabela 39 Comprimentos (Å) e ângulos ($^\circ$) de ligação para o complexo 3 ,	149

Tabela 40 Parâmetros térmicos de deslocamento anisotrópico ($A \times 10^3$) para o complexo 3 , O fator exponencial do deslocamento anisotrópico tem a forma: $-2p^2 [h^2 a^* U^{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U^{12}]$	152
Tabela 41 - Coordenadas de hidrogênio ($\times 10^4$) e parâmetros térmicos isotópicos ($\text{Å}^2 \times 10^3$) para o complexo 3 ,.....	153
Tabela 42 - Ligações de hidrogênio para o complexo 3 (Å e $^\circ$),.....	153

Lista de Abreviaturas, Siglas e Símbolos

- 1 – [Cu(Hdaza)Cl₂]Cl.H₂O
- 2 – [Cu(daza)₂](ClO₄)₂
- 3 – [Cu(Hdazap)Br₂]ClO₄
- 2,4-bdnpp – *bis*(2,4-dinitrofenil)fosfato
- 3,5-dtbc – 3,5-di-*terc*-butilcatecol
- [9]aneN₃ – 1,4,7-triazaciclononane
- [10]aneN₃ – 1,4,7-triazaciclododecane
- [11]aneN₃ – 1,4,7-triazacicloundecanane
- δ – deslocamento químico (RMN)
- v_{s/ass} – estiramento axial simétrico ou assimétrico
- δ_s – deformação angular simétrica no plano
- ω – deformação angular simétrica fora do plano
- ρ – deformação angular assimétrica no plano
- τ – deformação angular assimétrica fora do plano
- ε – coeficiente de absorvidade molar
- λ – comprimento de onda (nm)
- Δ_{Ep} – diferença de potencial de pico
- AAZ – 6-amino-6-metilperhidro-1,4-diazepina
- CHES – ácido 2-[N-cicloexilamino]etanossulfônico
- Cyclen - 1,4,7,10-tetraazaciclododecane
- daza – 1,4-diazepan-6-amino
- DNA – deoxiribonucleic acid – ácido desoxirribonucléico
- DMF – dimetilformamida
- DPA – *bis*(2-piridilmetil)amina
- E_{1/2} – potencial de meia onda
- EDIPA – etildisopropilamina
- ENH – eletrodo normal de hidrogênio
- E_{pa} – potencial de pico anódico
- E_{pc} – potencial de pico catódico
- f – fator catalítico
- HEPES – ácido 2-[4-(2-hidroxietil)-1-piperazino]etanossulfônico

HISMIMA – [(2-imidazol-4-il)etil](1-metilimidazol-2-il)metil]amina

HISMIMI – [(2-imidazol-4-il)etil](1-metilimidazol-2-il)metil]imina

I – força iônica

k – constante de velocidade

K_{ass} – constante de associação

k_{cat} – constante catalítica

K_M – constante de Michaelis-Menten

K_n – constante de hidrólise da reação não catalisada

MES – ácido 2-[N-morfolino]etanossulfônico ácido

pH – potencial hidrogeniônico

$\text{p}K_a$ – constante de dissociação ácida em escala logarítmica

$\text{p}K_w$ – constante de autoprotólise da água em escala logarítmica

RNA – ribonucleic acid – ácido ribonucléico

RMN de ^1H – ressonância magnética nuclear de hidrogênio

RMN de ^{13}C – ressonância magnética nuclear de carbono

tacn ou [9]aneN₃ – 1,4,7-triazaciclononano

TMS – tetrametilsilano

TRIS – tris(hidroximetil)aminometano

V_0 – velocidade inicial

$V_{\text{máx}}$ – velocidade máxima

Resumo

A elevada rigidez estrutural e a restrição no modo de coordenação facial de ligantes derivados de triaminas cíclicas reduzem consideravelmente o número de estruturas em solução quando comparados com seus análogos de cadeia aberta. Desta forma, o modo de coordenação promovido por estes ligantes permite a sua utilização como moléculas bioinspiradas em modelagem mimética de sítios ativos de metaloenzimas, uma vez que estes conseguem estabilizar centros metálicos em uma esfera de coordenação bem definida.

Este trabalho consiste na investigação do potencial do ligante 1,4-diazepan-6-amina e de seus derivados em mimetizar as propriedades estruturais e físico-químicas do ligante cíclico 1,4,7-triazaciclonoano na preparação de compostos de coordenação, os quais se apresentam como sistemas modelos biomiméticos. Neste contexto, foram sintetizados e caracterizados o ligante 1,4-diazepan-6-amina.3HCl (daza) e dois ligantes derivados desta triamina cíclica, 1,4-diazepan-6-(*N*-aminopropil)amina.3HBr (dazap) e 1,4-diazepan-6-(*N*-guanidinopropil)amina.4HCl (dazag). A partir dos ligantes daza e dazap foram sintetizados três complexos mononucleares de Cu^{II}: [Cu(Hdaza)Cl]Cl.H₂O (**1**), [Cu(daza)₂](ClO₄)₂ (**2**) e [Cu(Hdazap)Br₂]ClO₄ (**3**). Os complexos **1**, **2** e **3** foram caracterizados por difratometria de raios X, análise elementar de CHN, espectroscopias no infravermelho, eletrônica e de ressonância paramagnética eletrônica, eletroquímica e titulação potenciométrica. A partir da caracterização estrutural destes compostos foi constatada a capacidade do anel 1,4-diazepan-6-amina em se coordenar ao centro metálico de forma tridentada no complexo **2** e de forma bidentada nos complexos **1** e **3**, devido à protonação de uma das aminas endocíclicas.

As atividades hidrolítica (clivagem de diésteres de fosfato) e de oxireductase (na oxidação de *o*-difenois) promovidas pelo complexo **1** foram investigadas utilizando os substratos *bis*(2,4-dinitrofenil)fosfato e 3,5-di-*terc*-butilcatecol, respectivamente. Os estudos cinéticos aliados aos estudos espectroscópicos e potenciométrico em solução aquosa, evidenciaram a presença de um equilíbrio monômero \rightleftharpoons dímero dependente de pH para o complexo **1**. A espécie monomérica cataliticamente ativa é capaz de clivar as ligações fosfodiéster do substrato modelo com um aumento superior a 9000 vezes na taxa de reação quando comparada com a reação não catalisada. O complexo **1** também se apresentou bastante efetivo na reação de oxidação do substrato 3,5-di-*terc*-butilcatecol com um $k_{\text{cat}} = 3,11 \times 10^{-2} \text{ s}^{-1}$ e $K_M = 1,97 \times 10^{-3} \text{ mol.L}^{-1}$. Desta forma, o complexo **1** pode ser considerado um modelo sintético para estudo de promiscuidade catalítica uma vez que apresentou tanto atividades de hidrolase e oxireductase.

Abstract

The high structural rigidity and restriction to exclusively *facial* coordination of the cyclic triamines ligands reduces the number of possible solution structures as compared to their open-chain analogues. This well-defined coordination motif allows the use of these ligands as model of active site of metalloenzymes once they are able to stabilize metal centers in a specific coordination sphere.

This work consists in the investigation of the 1,4-diazepan-6-amine and their derivatives potential to mimic the structural and physicochemical properties of the 1,4,7-triazacyclononane cyclic ligand used for the preparation of bioinspired coordination compounds. In this sense, three ligands were synthesized: 1,4-diazepan-6-amine·3HCl (daza), 1,4-diazepan-6-(*N*-aminopropyl)amine·3HBr (dazap) e 1,4-diazepan-6-(*N*-propyl guanidinium)amine·4HCl (dazag). Using the ligands daza and dazap, three novel mononuclear complexes of Cu^{II} were synthesized: [Cu(Hdaza)Cl]Cl·H₂O (**1**), [Cu(daza)₂](ClO₄)₂ (**2**) e [Cu(Hdazap)Br₂]ClO₄ (**3**). The complexes were characterized by a variety of physicochemical techniques, including: X-ray diffractometry; elemental analysis; infrared, electronic and EPR spectroscopy; electrochemistry and potentiometric titration. Starting from structural characterization these compounds, it was noticed the ability of 1,4-diazepan-6-amine macrocyclic ring to coordinate to the metal center in a tridentate chelate mode in the complex **2** and bidentate chelate in the complexes **1** and **3**, due to the protonation of one of the endocyclic amine.

The hydrolytic activity (phosphodiesterase-like) and the oxidation of *o*-diphenols (oxiredutase-like) activity promoted by **1** were investigated using the *bis*-(2,4-dinitrophenyl)phosphate and 3,5-di-*tert*-butylcatechol model-substrates, respectively. Kinetic studies associated with potentiometric and spectroscopic studies of **1** have shown a monomer \rightleftharpoons dimer equilibrium in aqueous solution and the catalytically active specie (monomeric form) promotes hydrolytic cleavage of phosphodiester bonds with a rate enhancement of 9,000 times, over the uncatalyzed reaction. Complex **1** also revealed itself quite effective on the oxidation of the 3,5-di-*tert*-butylcatechol, with $k_{\text{cat}} = 3.11 \times 10^{-2} \text{ s}^{-1}$ and $K_M = 1.97 \times 10^{-3} \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$. Thus, complex **1** can be regarded one synthetic model for studying catalytic promiscuity once it showed both hydrolase and oxidoreductase activities.

1 Introdução

1.1 O papel bioinorgânico dos metais

Sais simples e complexos de diversos metais e metalóides têm sido utilizados para fins medicinais por vários séculos (JONES, 2007). No início do século XX, compostos a base de arsênio, como Salvarsan, foram utilizados para o tratamento de sífilis, contudo, estas substâncias levavam a severos efeitos colaterais. Este fato, sem dúvida, contribuiu para a concepção comum de que metais são geralmente tóxicos e não são adequados para o uso medicinal. Por isso, pouca atenção era destinada a aplicação e entendimento de base molecular do modo de ação dos íons metálicos em sistemas biológicos (JONES, 2007; SADLER, 2007).

A concepção de que compostos contendo íons metálicos suprimem algum processo biológico acarretando em danos ao organismo só começou a ser modificada com os estudos realizados por Barnett Rosenberg na década de 60 (BAKHTIAR, 1999). Estes estudos foram realizados, inicialmente, para sondar as implicações do campo elétrico sobre o crescimento de bactérias, onde fios de platina eram utilizados como eletrodos. No decorrer das investigações, Rosenberg reparou que o crescimento bacteriano era interrompido e, que este fato deveria estar correlacionado com a formação de um complexo a base de platina. Estudos posteriores realizados com ratos contendo células tumorais comprovaram que o complexo *cis*-[Pt^{II}Cl₂(NH₃)₂] (cisplatina) era capaz de reduzir drasticamente a divisão celular. Nessa época, Watson e Crick já haviam realizado os estudos estruturais com o DNA e o papel desta molécula no controle de funções biológicas já sugeria então que esta pudesse ser um excelente alvo para o tratamento de doenças de origem genética (MARTÍNEZ, 2005).

Durante os 40 anos que se passaram após a descoberta da eficiência terapêutica de um composto puramente inorgânico como a cisplatina, o interesse na utilização e entendimento dos íons metálicos em sistemas biológicos tem crescido extraordinariamente. Neste contexto, a química bioinorgânica possui uma papel fundamental nas descobertas feitas neste campo da ciência. As investigações na área de bioinorgânica acerca do entendimento dos malefícios, funções e aplicações que centros metálicos podem apresentar sobre os sistemas biológicos ramificam-se em vários focos de pesquisas os quais englobam desde estudos de novos quelantes que possam remover íons metálicos em excesso no corpo nos casos de intoxicação, seja por ingestão ou mesmo por defeitos metabólicos do organismo, papel das

metaloproteínas e organelas como a mitocôndria, quimioterápicos e até mesmo drogas de interação e manipulação genética baseadas em centros metálicos (FARREL, 2002).

Os complexos metálicos oferecem um vasto espectro de reatividades a serem explorados, devido à variedade de número de coordenação, geometrias, características cinéticas, termodinâmicas e redox, além de propriedades intrínsecas que os íons metálicos e ligantes apresentam (SADLER, 2008). Apesar disto, relativamente poucos compostos de coordenação vêm sendo desenvolvidos como fármacos, devido em parte a relutância de indústrias farmacêuticas em converter sua origem sintética de orgânica para inorgânica. Em contrapartida, complexos metálicos estão cada vez mais sendo empregados na determinação de características estruturais e funcionais de ácidos nucleicos, como agentes de marcação e promotores de processo de clivagem. Há ainda interesse na elucidação do mecanismo pelo quais estas moléculas interagem com os ácidos nucleicos e a correlação com os efeitos biológicos (BIVER, 2008). Desta forma, a síntese de pequenas moléculas contendo íons metálicos que possam interagir com os ácidos nucleicos e clivar sua estrutura com elevada eficiência, assim como fazem as enzimas, constituem ainda um grande desafio na área de bioinorgânica (FERNÁNDEZ, 2007).

1.2 Nucleases sintéticas: mimetismo dos sistemas biológicos

Nucleases são enzimas que clivam ligações fosfodiéster presentes na estrutura dos biopolímeros DNA e RNA. Estas enzimas, as quais pertencem a classe das enzimas hidrolases, possuem os papéis biológicos de degradação dos ácidos nucleicos, reparação do DNA e defesa viral (KRÄMER, 1999).

As ligações fosfodiéster de ácidos nucleicos são excepcionalmente resistentes à hidrólise sobre condições fisiológicas sem a presença de enzimas. Estima-se que, em pH neutro e 25 °C, o tempo de meia vida destas reações varia entre centenas a bilhões de anos (SREEDHARA, 2001; WOLFENDEN, 2001; HEGG, 1998). As nucleases são capazes de acelerar a clivagem hidrolítica de ésteres e anidridos do ácido fosfórico com fatores superiores a 10^{17} vezes. O maior obstáculo na hidrólise destas estruturas é a quantidade expressiva de cargas negativas o que dificulta o ataque de nucleófilos, e assim, a neutralização destas cargas por interações eletrostáticas é um entre vários mecanismos utilizados pelas enzimas (LIU, 2004; WOLFENDEN, 2001).

Em muitos casos, a reação de hidrólise promovida por estas enzimas envolve a participação direta de íons metálicos na etapa catalítica. Estruturas de raios X têm evidenciado que além destes centros metálicos, determinados grupos orgânicos presentes nas cadeias de aminoácidos também devem estar envolvidos na transformação química. Esses íons metálicos e grupos funcionais facilitam a clivagem das ligações P–O uma vez que conseguem estabilizar as cargas geradas no estado de transição e/ou no grupo de saída através de interações eletrostáticas, ligações de hidrogênio, transferência de próton bem como coordenação ao centro metálico (KRÄMER, 1999).

Apesar do fato de que muitas dessas enzimas são atualmente utilizadas nos estudos em laboratórios, a síntese de pequenas moléculas que possam atuar como nucleases sintéticas e promover a ruptura de ligações fosfodiéster em uma escala de tempo razoável e com eficiência catalítica similar as registradas por estas enzimas tem se tornado um dos grandes desafios da química bioinorgânica (BOSSEGIA, 2004; NOMURA, 2004; COWAN, 2001). Mas qual seria o interesse no estudo da ruptura destas ligações de vital importância?

A excepcional estabilidade registrada para as ligações fosfodiéster, as quais são as bases estruturais dos ácidos nucléicos, leva a crer que este foi o mecanismo encontrado pela evolução biológica para garantir a perpetuação dos seres vivos. Porém, a estabilidade hidrolítica destes biopolímeros, embora bioquimicamente essencial, pode acarretar problemas ao organismo, como por exemplo: i) proteínas e DNA de “corpos estranhos” precisam ser reconhecidos pelo sistema de defesa imediatamente e destruídos; ii) mutações em DNA também necessitam ser reparadas; iii) o RNA mensageiro deve ser hidrolisado para que a proteína que ele codifica não seja sintetizada de forma desnecessária e iv) uma vez realizada a sua função, as proteínas devem que ser degradadas aos seus correspondentes aminoácidos (HEGG, 1998). Estas mesmas ligações responsáveis pela vida no planeta, foram também a solução encontrada pelo homem na síntese de pesticidas, inseticidas e gases de guerra. Isto se deve ao fato de que as ligações P–O são tão resistentes à ação do meio ambiente que conseguem atingir o alvo sem sofrerem alteração química ficando assim, aptos a provocar danos aos seres vivos (DOMINGOS, 2003).

Segundo Mancin e colaboradores (MANCIN, 2005), hidrolases artificiais podem ser utilizadas para elucidar os mecanismos pelos quais atuam as enzimas biológicas, também podem atuar como sondas conformacionais na determinação da estrutura do DNA bem como poderão ser utilizados como agentes quimioterápicos e antibióticos. Estes biomiméticos possuem algumas vantagens quando comparados com as enzimas naturais. Uma destas vantagens, é que estas moléculas poderão atuar na expansão das seqüências de DNA, cortando

a estrutura dos ácidos nucleicos em sítios não reconhecidos pelas nucleases de ocorrência natural, como também poderão auxiliar na determinação da seqüência genômica (BOSSEGIA, 2004; NOMURA, 2004; COWAN,2001). Assim, complexos metálicos mono-bi- ou multinucleares, os quais possam clivar as estruturas dos ácidos nucleicos com elevados níveis de seletividade e sem a degradação dos mesmos, são compostos promissores na busca por nucleases sintéticas eficazes.

1.3 Promiscuidade Enzimática

Um dos conceitos atuais em enzimologia é promiscuidade, que em termos gerais, significa a habilidade que certas enzimas possuem em realizar mais do que uma função (HULT, 2007).

A visão supersimplificada de que enzimas são altamente específicas para determinadas funções biológicas tem se modificado nos últimos anos (COPLEY, 2003). Segundo Jensen (JENSEN, 1974), diferente das enzimas modernas, enzimas primitivas possuíam especificidade ampla e esta versatilidade em executar múltiplas funções permitiu a manutenção das espécies. A evolução destas enzimas resultou no aumento da especialização e na eficiência destas moléculas.

Embora a seleção natural tenha levado ao surgimento de enzimas com funções altamente específicas, alguns exemplos destes catalisadores naturais têm chamado a atenção nos últimos anos por apresentarem mais que uma função biológica. O interesse destas pesquisas, na sua maioria, concentra-se no entendimento de como o mesmo sítio ativo que, inicialmente, mostrava-se específico para certa função biológica pode apresentar atividade promíscua. (KHERSONSKY, 2006). A Tabela 1 apresenta a classificação de promiscuidade enzimática (HULT, 2007) de acordo com as características funcionais realizadas pelas enzimas. Um exemplo de enzima promíscua é a fosfatase alcalina. Esta enzima, a qual possui atividade monoesterase como sendo sua função biológica natural, também apresenta atividade catalítica frente à hidrólise de ligações fosfodiester, fosfoamida, tiofosfato bem como fosfito (JONAS, 2009; KHERSONSKY, 2006).

Tabela 1 - Classificação de promiscuidade enzimática.*

Tipo de promiscuidade	Característica
<i>Promiscuidade de condição</i>	Atividade catalítica em condições reacionais diferentes (ex. condições de temperatura e pH extremos)
<i>Promiscuidade de substrato</i>	Ampla especificidade de substratos
<i>Promiscuidade catalítica</i>	Capacidade em catalisar diferentes transformações químicas com estados de transição diferentes

* HULT, 2007.

Segundo Copley (COPLEY, 2003) o interesse em particular sobre promiscuidade catalítica tem crescido, pois um dos pontos negativos deste tipo de propriedade apresentada pela enzima está no fato de que esta pode ocasionar reações secundárias levando a formação de compostos tóxicos ao organismo. Um dos pontos positivos, é que o entendimento desta propriedade pode levar a descoberta de novos catalisadores. A origem da promiscuidade catalítica apresentada por determinada enzima pode estar relacionada com a evolução enzimática a partir de uma enzima primitiva em comum. Esta habilidade revela o potencial impressionante destas moléculas naturais em se adaptar para gerar novos mecanismos bioquímicos (CARBONI-OERLEMANS,2006).

Apesar dos estudos com enzimas venham demonstrando a habilidade destas moléculas biológicas em desempenhar mais do que uma função, pouca investigação desta propriedade tem sido conduzida com análogos sintéticos. Sistemas catalíticos biomiméticos capazes de apresentar atividades promíscuas constituem um dos novos desafios na área de bioinorgânica. Em trabalhos recentes Neves e colaboradores (NEVES, 2010; REY, 2007) vem estudando este tipo de propriedade em análogos sintéticos, os quais tem se mostrados catalisadores promíscuos por apresentar tanto atividade tipo fosfatase quanto catecolase.

1.4 Enzima Catecol Oxidase: atividade catecolase

Proteínas que possuem cobre em seus sítios ativos normalmente estão envolvidas em processos de reação redox nos meios biológicos, como por exemplo, na oxidação de compostos orgânicos ou em reação que envolvam transferência de elétrons (KOVAL, 2006).

A classificação inicial das proteínas de cobre levou em consideração as características espectroscópicas apresentadas pelos sítios ativos resultando em três categorias: tipo I, tipo II e tipo III. Atualmente, esta classificação abrange sete tipos de sítios ativos contendo o íon cobre em sua estrutura. A Tabela 2 traz as principais características apresentadas por estes sete tipos de sítios catalíticos e os principais processos biológicos desempenhado por estas enzimas (KOVAL, 2006).

Os sítios de cobre do tipo III possuem três conhecidas proteínas: hemocianina, tirosinase e catecol oxidase. O sítio catalítico da catecol oxidase apresenta especificidade para a reação de oxidação de *o*-difenóis aos seus respectivos produtos *o*-quinonas, os quais são altamente reativos e se auto-polimerizam resultando no pigmento escuro melanina. O interesse nas reações da catecol oxidase abrange aplicações médicas na dosagem de catecolaminas hormonais, como adrenalina, noradrenalina e dopamina (EICKEN, 1999).

Tabela 2 - Principais características apresentadas pelos diferentes tipos dos sítios ativos contendo cobre e os principais processos biológicos desempenhado por estas enzimas.

Classificação dos sítios ativos*	Características	Processos Biológicos (Principais)
Sítio ativo Tipo I (Proteínas de cobre azuis)	Coloração azul intenso no estado oxidado registrando uma forte absorção em 600 nm (TCLM: $S_{\text{cisteína}} \rightarrow \text{Cu}^{\text{II}}$)	Transferência de elétron
Sítio ativo Tipo II (Proteínas de cobre normais)	Coloração azul clara no estado oxidado (transições d-d) Esfera de coordenação contendo quatro átomos de N e/ou O resultando em uma geometria quadrado-planar ou tetragonal distorcida.	Catálise (desproporcionamento de O_2^- , hidroxilação seletiva, Ativação da ligação C-H, oxidação de álcoois primários)
Sítio ativo Tipo III	Os íons de Cu^{II} no estado <i>oxi</i> são fortemente acoplados antiferromagneticamente (EPR silencioso) Capacidade de se ligar ao O_2 reversivelmente.	Transporte de oxigênio ou reações de oxidação
Sítio ativo Tipo IV	Sítio composto de um sítio do tipo II e um do tipo III formando um cluster trinuclear. Os estados de oxidação destes íons de cobre ainda é uma questão aberta.	Reações de oxidação orgânica
Sítio ativo Cu_A (Sítio de valência mista)	Coloração púrpura no estado oxidado, no qual os dois átomos de cobre possuem um estado de oxidação de +1,5 na forma oxidada.	Transferência de elétron
Sítio ativo Cu_B	Sítio mononuclear contendo uma vacância na esfera de coordenação, onde no estado oxidado acopla-se antiferromagneticamente à um íon ferro, localizado próximo de sua estrutura, provavelmente através de uma ponte de oxigênio.	Redução de O_2 a H_2O
Sítio ativo Cu_Z	Cluster contendo quatro íons de cobres, os quais se apresentam em uma geometria tetraédrica distorcida. Os espectros de EPR registram dois tipos de oxidação: $\text{Cu}^{\text{I}}_3\text{Cu}^{\text{II}}$ e $\text{Cu}^{\text{I}}\text{Cu}^{\text{II}}_3$, ambos resultando em um espectro de 4 linhas.	Redução de N_2O a N_2

* (KOVAL, 2006)

As estruturas cristalinas da catecol oxidase nos estados *met* ($\text{Cu}_A^{\text{II}}\text{Cu}_B^{\text{II}}$) e *deoxy* ($\text{Cu}_A^{\text{I}}\text{Cu}_B^{\text{I}}$) obtidos a partir *Ipomoea batatas* (batata doce) já tem sido descritas por Klabunde e colaboradores (KLABUNDE, 1998). No estado *met* ($\text{Cu}_A^{\text{II}}\text{Cu}_B^{\text{II}}$) os dois íons de cobre encontram-se separados por um distância de 2,9 Å através de uma ponte μ -hidróxido, a esfera

de coordenação de cada íon metálico é completada por três átomos de nitrogênio provenientes de resíduos de histidinas resultando em geometria de pirâmide trigonal. As análises por EPR revelam um acoplamento antiferromagnético forte entre os dois íons Cu^{II} resultante da ligação em ponte do íon hidróxido. Já no estado *deoxy* ($\text{Cu}_A^{\text{I}}\text{Cu}_B^{\text{I}}$), os dois íons metálicos encontram-se separados por uma distância maior (4,4 Å) e observa-se geometrias de coordenação diferentes para estes dois centros. O Cu_A fica coordenado aos três resíduos de histidina e a uma molécula de água em uma geometria pirâmide trigonal distorcida e o Cu_B encontra-se em uma geometria quadrado planar coordenado aos três átomos de nitrogênio dos resíduos de histidinas e com um sítio de coordenação vazio (KOVAL, 2006; KLABUNDE, 1998). A Figura 1 apresenta a estrutura para o estado *met* encontrados na catecol oxidase.

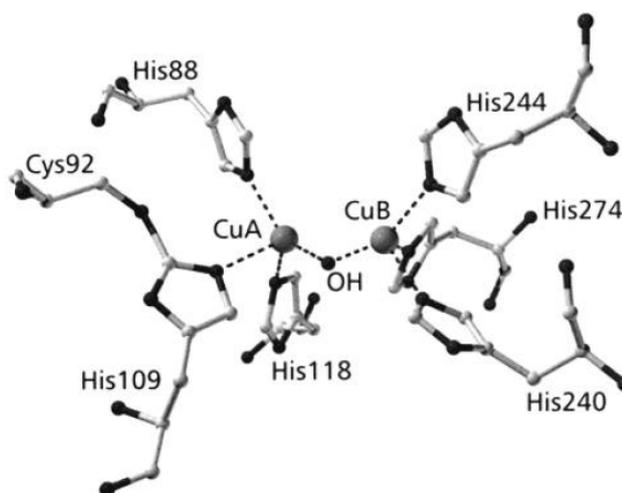


Figura 1 – Estrutura de raios X da enzima catecol oxidase no estado *met* ($\text{Cu}_A^{\text{II}}\text{Cu}_B^{\text{II}}$) (GERDEMANN, 2002).

A elucidação das estruturas nos estados *met* e *deoxy* combinadas com resultados espectroscópicos e bioquímicos levou as primeiras propostas para o ciclo catalítico da reação de oxidação promovida por esta enzima. A Figura 2 apresenta uma proposta mecanística para a atividade de catecolase em um trabalho de Gerdemann e colaboradores (GERDEMANN,2002), a qual, segundo os autores, foi baseada nas propostas iniciais de Solomon e colaboradores (SOLOMON, 1996). O mecanismo inicia-se com a catecol oxidase em seu estado *met* ou *oxy*. O substrato *o*-difenoil liga-se ao estado *met* da catecol oxidase de forma bidentada, seguido da reação de oxidação, a qual resulta no produto *o*-quinona e na formação do estado reduzido (*deoxi*) da enzima. O estado *deoxi* ao ligar-se com uma molécula de O_2 gera um estado denominado *oxi*, o qual sofre um ataque de uma segunda molécula de substrato. A oxidação desta segunda molécula de *o*-difenoil regenera a forma catalítica da enzima (estado *met*) e o ciclo catalítico pode ser reiniciado.

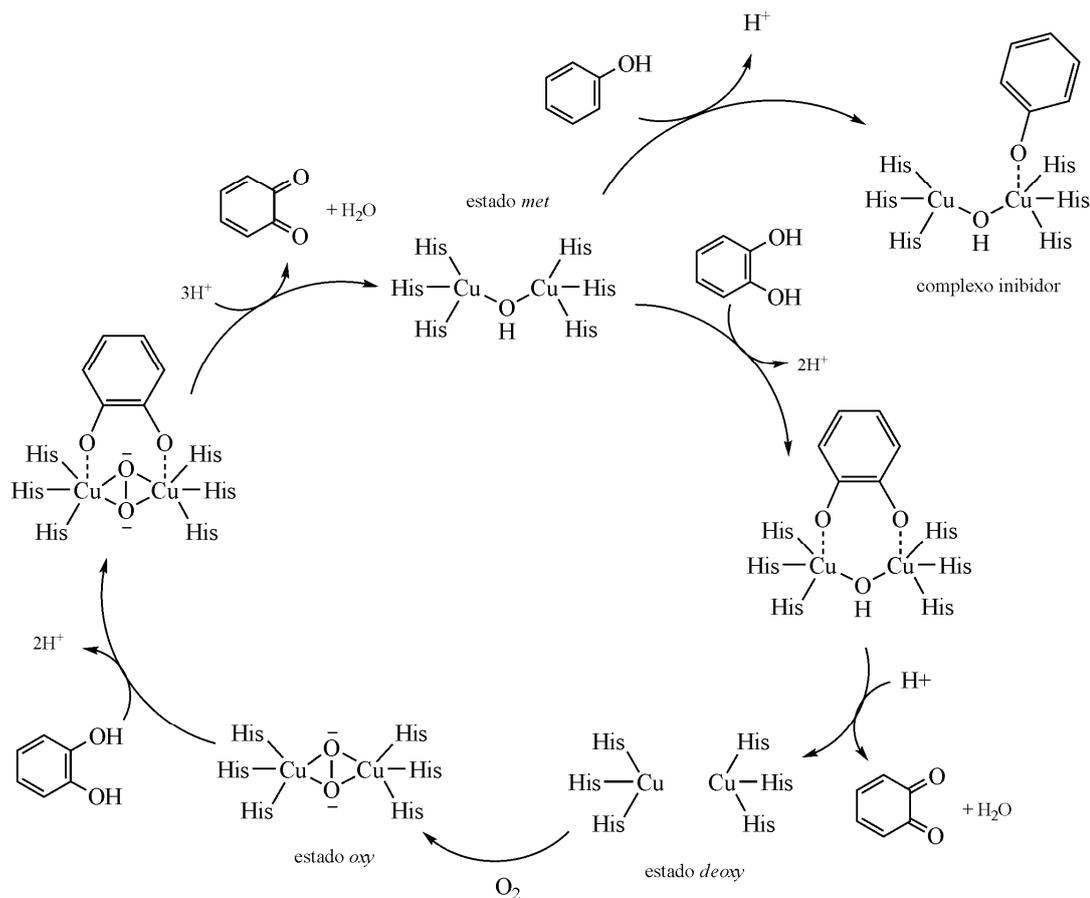


Figura 2 - Proposta mecanística da reação de oxidação de *o*-difenóis promovida pela enzima catecol oxidase (GERDEMANN,2002).

1.5 Estudos de Interesse – Ligantes triaminas cíclicas

Nos últimos anos, as pesquisas do grupo do Professor Ademir Neves tem se destacado em processos de síntese e caracterizações de complexos mono e binucleares de metais de transição, como modelos biomiméticos estruturais e/ou funcionais para o sítio ativo de metaloenzimas (GAHAN, 2009; MITIC, 2006). As pesquisas abrangendo a investigação e a aplicação de alguns destes modelos em catálise hidrolítica de substratos modelos ativados, na clivagem hidrolítica do próprio ácido nucléico e em reações de oxidação vem apresentando resultados significativos para a área de bioinorgânica (NEVES, 2010; PERALTA, 2006; ROSSI, 2005, KARSTEN, 2002; LANZNASTER, 2002; NEVES, 2002). Estes estudos vêm demonstrando que estes complexos biomiméticos poderão ser úteis não somente na elucidação do papel dos íons metálicos em catálise enzimática realizadas pelas hidrolases e oxidases biológicas, mas também em aplicações na obtenção de fármacos e na manipulação de ácidos nucléicos (NEVES, 2007).

Em trabalhos recentes (REY, 2007; PERALTA, 2005) o grupo vem investigando complexos biomiméticos que contêm ligantes cíclicos de coordenação facial como o 6-amino-6-metilperhidro-1,4-diazepina (AAZ), um quelante análogo ao 1,4,7-triazaciclononano (tacn). Desde 1972, quando o ligante tacn foi sintetizado, vários trabalhos envolvendo complexos metálicos coordenados a este ligante e seus derivados têm sido descritos. As principais vantagens do uso do tacn se deve ao fato de que este ligante possui um efeito quelante forte e assim, leva a uma maior estabilização estrutural nos complexos. Em contrapartida, a síntese desse ligante é trabalhosa e cara, o que intensifica a busca por ligantes triaminas cíclicas os quais possuam propriedades quelante e físico-químicas similares àquelas encontradas no ligante tacn (PERALTA, 2005).

Ligantes triaminas faciais, tais como cis-1,3,5-cyclohexanotriamina (cis-tach), 1,3,5-triamina-1,3,5-trideoxi-cis-inositol (taci) e o 1,4,7-triazaciclononano (tacn) (Figura 3) podem estabilizar centros metálicos ativos cataliticamente e assim, atuam como modelos para a esfera de coordenação de sítios catalíticos encontrados em metaloenzimas (ROMBA, 2006). Estes ligantes possuem modos de coordenação bem definidos (*facial*) e restritos o que permite a coordenação direta do centro metálico a uma esfera de coordenação específica. Segundo Pauly e colaboradores (PAULY, 2000) os fatores que podem influenciar a estabilidade dos complexos formados abrangem i) número de átomos doadores presentes no ligante, ii) efeitos estéricos causados pela estrutura orgânica ao coordenar-se ao centro metálico, iii) a natureza do centro metálico e iv) efeitos de solvatação. Devido a estes fatores, as propriedades de estabilidade e estrutura dos complexos coordenados a ligantes de coordenação facial são melhores correlacionadas, quando em solução, do que os sistemas contendo os ligantes análogos de cadeia aberta. A dificuldade de correlação estrutura-estabilidade nos sistemas contendo triaminas de cadeia aberta ocorre devido à presença de uma variedade de isômeros e espécies que coexistem em solução, principalmente em sistemas lábeis contendo ligantes com cadeias orgânicas flexíveis possibilitando assim, rápidos equilíbrios entre espécies diferentes (PAULY, 2000).

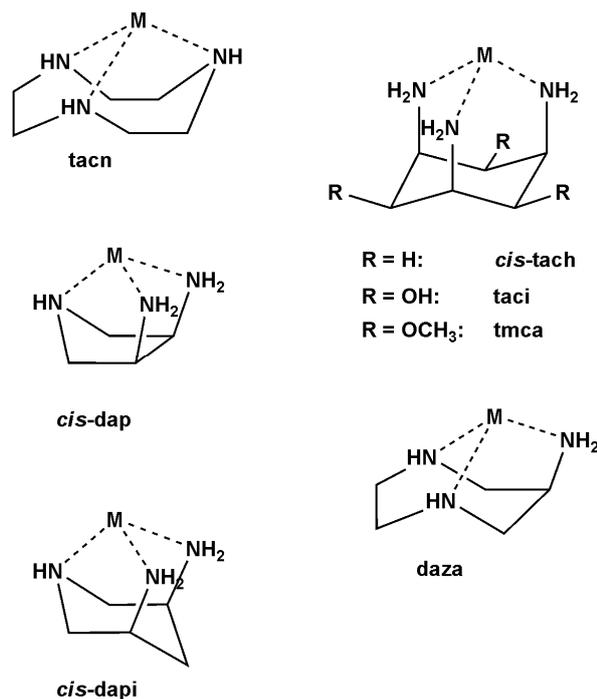


Figura 3 - Representação do modo de coordenação de íons metálicos aos ligantes triaminas faciais (ROMBA, 2006).

Estudos com complexos com o centro metálico Cu^{II} coordenado a ligantes triaminas cíclicas têm demonstrado que estes complexos são eficientes na clivagem de ligações fosfodiéster, DNA, RNA, dipeptídeos e proteínas. Em alguns destes complexos de Cu^{II} , além da atividade hidrolítica de ácidos nucleicos, já foram detectadas atividades anti-HIV e antitumoral (OLIVEIRA, 2005; LIANG, 2003). Em estudos recentes na investigação da afinidade e seletividade nas reações hidrolíticas de complexos de Mn^{II} , Co^{II} , Cu^{II} e Zn^{II} (TSENG, 2008), o centro metálico Cu^{II} apresentou a clivagem hidrolítica do DNA mais eficiente, sendo que os complexos mononucleares com os outros metais apresentaram uma taxa de clivagem na mesma extensão. Segundo os autores, este resultado está de acordo com a acidez de Lewis mais elevada do cobre quando comparada com as apresentadas pelos outros metais estudados e também, a maior afinidade que o Cu^{II} possui pelos átomos de nitrogênio doadores presentes no ligante.

Burstyn e colaboradores vêm estudando há alguns anos as propriedades hidrolíticas de complexos mononucleares de Cu^{II} com o tacn e derivados *N*-substituídos deste ligante (DECK, 2002; HEGG, 1996; BURSTYN, 1993). Os estudos realizados têm demonstrado que este íon metálico é um agente efetivo tanto na catálise hidrolítica de substratos ativados, a qual foi realizada a fim de estudar detalhes mecanísticos da reação, quanto na clivagem de DNA.

Na busca por sistemas que aumentem a taxa hidrolítica de ligações de ésteres de fosfato, Spiccia e colaboradores (TJIOE, 2011; BELOUSOFF, 2008) vêm investigando os efeitos que a *N*-substituição contendo grupos guanidina no ligante cíclico tacn e no ligante de cadeia aberta DPA (*bis*(2-piridilmetil)amina) ocasiona na catálise destas reações. Esta modificação do ligante cíclico é inspirada nos mecanismos de hidrólise de enzimas as quais utilizam resíduos de aminoácido carregados para auxiliar na reação através da estabilização das cargas que podem ser geradas durante o processo catalítico. Desta forma, os complexos em estudo devem esclarecer o entendimento de cooperatividade entre os íons metálicos e os resíduos de aminoácidos presentes na estrutura enzimática.

Diante do que foi apresentado, observa-se que ainda há muito que investigar na síntese de complexos contendo novos ligantes de coordenação facial com intuito de melhorar e entender o processo catalítico destes sistemas frente à clivagem de substratos modelos e ácidos nucléicos bem como na procura de um ligante que possa ser uma alternativa como substituinte do tão explorado 1,4,7-triazaciclononano (tacn). Com base nos resultados já obtidos com ligantes faciais, como o AAZ (REY, 2007; PERALTA, 2005), e a experiência que o grupo possui em estudos mecanísticos de reações de catálise hidrolítica e oxidativa, é de particular interesse o estudo da reatividade de complexos mononucleares de Cu^{II} contendo o ligante daza e derivados, o qual ainda permanece inexplorado.

2 Objetivos

2.1 *Objetivos Gerais*

Síntese e caracterização de complexos mononucleares de cobre(II) bioinspirados em nucleases e oxidases, os quais podem contribuir no desenvolvimento de novas drogas de interesse comercial/industrial em aplicações biomédicas.

2.2 *Objetivos Específicos*

- Síntese e caracterização do ligante polidentado facial 1,4-diazepina-6-amina (daza);
- Síntese e caracterização de novos ligantes derivados do ligante base daza: 1,4-ditosil-1,4-diazepan-6-(*N*-propilamina)amina (dazap) e 1,4-ditosil-1,4-diazepan-6-(*N*-guanidinopropil)amina (dazag);
- Síntese e caracterização de complexos mononucleares com Cu^{II} e os ligantes daza, dazap e dazag;
- Investigação da reatividade desses modelos biomiméticos, em processos de hidrólise de substratos derivados de ésteres de fosfatos, 2,4-bdnpp – *bis*(2,4-dinitrofenil)fosfato e em reações de oxidação com o substrato 3,5-dtbc - 3,5-di-*terc*-butilcatecol.
- Análise dos resultados obtidos a fim de propor mecanismos das reações de hidrólise e oxidação promovidas por estes compostos.

3 Experimental

3.1 *Materiais, Métodos e Instrumentação*

3.1.1 *Materiais*

Os seguintes reagentes, materiais, gases e solventes empregados nas sínteses e análises, foram adquiridos de fontes comerciais e utilizados sem purificação prévia: hidróxido de sódio, hidróxido de potássio, bicarbonato de sódio, paládio/carbono 10%, ácido clorídrico 37%, sulfato de sódio anidro, argônio 5.0, hidrogênio, hidróxido de lítio, clorofórmio deuterado, água deuterada, brometo de potássio grau espectroscópico, piridina, tampões biológicos 2-[*N*-cicloexilamino]etanossulfônico, ácido 2-[4-(2-hidroxi-*etil*)-1-piperazino]etanossulfônico, ácido 2-[*N*-morfolino]etanossulfônico e tris(hidroxi-*metil*)aminometano, perclorato de lítio hexahidratado, etanol absoluto, éter etílico, perclorato de sódio, cloreto de *p*-toluenosulfonila, éter dietílico, 1,2-etanodiamina, sódio metálico, 2,3-dibromo-1-propanol, cloreto de metanosulfonila, azida de sódio, *N,N*-dimetilformamida, ácido bromídrico 48%, resina Dowex 2-X8 (50-100 mesh), acrilonitrila, BH₃·THF, etildisopropilamina (EDIPA), cloridrato de 1H-pirazolil-carboxamidina, diclorometano, cloreto de cobre(II) dihidratado, brometo de cobre(II), 3,5-di-*terc*-butilcatecol (3,5-dtbc).

Foram purificados antes de utilizados os seguintes reagentes: metanol, piridina, tetrahydrofurano, (PERRIN, 1997). O composto *bis*-(2,4-dinitrofenil)fosfato (2,4-bdnpp) foi sintetizado, purificado e caracterizado de acordo com procedimentos descritos na literatura (BUNTON, 1969).

3.2 *Métodos e Instrumentação*

3.2.1 *Análise elementar de C, H e N*

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

3.2.2 *Espectroscopia no infravermelho - IV*

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

3.2.3 *Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio*

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

3.2.4 *Espectroscopia eletrônica – UV/Vis/IVP*

Os espectros eletrônicos nas regiões do ultravioleta, visível e infravermelho próximo foram obtidos em um espectrofotômetro Perkin-Elmer modelo Lambda-19, no Laboratório de Bioinorgânica e Cristalografia, Departamento de Química - UFSC. As análises foram realizadas utilizando-se água deionizada como solvente e cubetas de quartzo com capacidade para 4 mL e 1 cm de caminho óptico. Experimentos no estado sólido (reflectância difusa) foram realizados no mesmo equipamento (através de módulo acoplável) onde as amostras foram dispersas em pastilha de KBr espectroscópico.

3.2.5 *Eletroquímica*

O comportamento redox dos complexos sintetizados foram investigados por voltametria cíclica e/ou voltametria de onda quadrada em um potenciostato-galvanostato BAS (Bioanalytical Systems, Inc.) modelo Epsilon, no Laboratório de Bioinorgânica e Cristalografia, Departamento de Química – UFSC.

Os complexos **1** e **2** foram investigados nas seguintes condições de reatividade: água/MeOH (1:1), complexo (**1** = $3,36 \times 10^{-3} \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ e **2** = $3,02 \times 10^{-3} \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$), LiClO_4 (4,67

$\times 10^{-2} \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$) como eletrólito suporte nos pH 5,0 (MES $4,67 \times 10^{-2} \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$), 7,0 (HEPES $4,67 \times 10^{-2} \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$) e 9,0 (CHES $4,67 \times 10^{-2} \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$). Para o complexo **3**, os experimentos foram realizados em água deionizada e utilizando KBr ($0,1 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$) como eletrólito suporte.

Todos os complexos estudados foram submetidos a uma cela eletrolítica com três eletrodos: eletrodo de trabalho – carbono; eletrodo auxiliar – fio de platina; eletrodo de referência – Ag/Ag⁺. Para a correção do eletrodo de referência utilizou-se hexacianoferrato de potássio ($E_{1/2} \text{ vs ENH} = 358 \text{ mV}$) como padrão interno (LIDE, 2000).

3.2.6 Espectroscopia de Ressonância Paramagnética Eletrônica

As análises de RPE foram realizadas no Laboratório Regional Sul de RPE do Departamento de Química - UFPR, em um espectrômetro Bruker Eleksys E500 e Bruker EMX micro operando em banda X (9,5 GHz) pelo Prof. Dr. Ronny Rocha Ribeiro. As medidas foram realizadas no estado sólido (amostra pulverizada) ou nas seguintes condições de reatividade: água/MeOH (1:1), complexo ($8,22 \times 10^{-4} \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$), LiClO₄ ($4,67 \times 10^{-2} \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$) como eletrólito suporte nos pH 5,1 (MES $4,67 \times 10^{-2} \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$), pH 6,5 (MES $4,67 \times 10^{-2} \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$), 7,0 (HEPES $4,67 \times 10^{-2} \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$) e 9,0 (CHES $4,67 \times 10^{-2} \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$) a 77 K. Os espectros foram simulados com o programa EasySpin.

3.2.7 Difractometria de Raios X

As análises de difração de raios X de monocristal dos complexos foram realizadas na Central de Análises do Departamento de Química – UFSC pelo Prof. Dr. Adailton João Bortoluzzi. Os dados foram coletados em um difratômetro Enraf-Nonius CAD-4 equipado com um tubo de molibdênio (MoK α $\lambda = 0,71073 \text{ \AA}$) e monocromador de grafite à temperatura ambiente. Todas as estruturas cristalinas foram resolvidas através de métodos diretos com a utilização do programa SHELXS97, e refinadas pelo método dos mínimos quadrados com matriz completa com a utilização do programa SHELXL97 (SHELDRICK, 2008). As representações gráficas das estruturas moleculares foram geradas utilizando o programa Platon (SPEK, 2003) e Mercury (MACRAE, 2006).

3.2.8 Titulação potenciométrica

As constantes de protonação para os complexos e ligantes foram determinadas por titulação potenciométrica no Laboratório de Equilíbrio Químico, Departamento de Química – UFSC pelo mestrando Thiago Guimarães Costa e sob supervisão do Prof. Dr. Bruno Szpoganicz. Os experimentos foram realizados em meio aquoso devido à solubilidade do ligante e dos complexos na faixa de pH estudada. Cada sistema em consideração foi estudado em uma célula termostatizada a $25,00 \pm 0,05^\circ\text{C}$ refrigerada mecanicamente por um banho de circulação termostatizado (Microquímica Ind. Com. Ltda). Foi utilizado um titulador automatizado da Metrohm modelo Titrino Plus 848 acoplado com um eletrodo combinado de e referência do tipo Ag/AgCl, calibrados na célula com soluções diluídas de HCl para a leitura direta do pH ($\text{pH} = -\log[\text{H}^+]$). As medidas foram feitas diretamente devido à alta solubilidade dos compostos; com soluções de volume final 20mL, utilizando 0,05 mmol de cada composto e força iônica ajustada para $0,100 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ com KCl, sob fluxo de argônio para eliminar a presença de CO_2 atmosférico. As soluções foram preparadas com água (bidestilada na presença de KMnO_4 e previamente fervida). Para as titulações foi utilizada uma solução padrão de NaOH $0,100\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$, com adição de alíquotas de 0,1 mL até pH aproximadamente 12 com o auxílio da microbureta acoplada ao titulador. As adições sucessivas de base foram realizadas após a obtenção de valores constantes de pH. O pK_w da água contendo $0,100 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ de KCl utilizado para os cálculos foi de 13,78 (MARTELL,1992). As constantes de equilíbrio foram calculadas com o programa BEST7 (MARTELL,1992) e os diagramas de distribuição das espécies presentes em solução em função do pH foram obtidos com os programas SPE (MARTELL,1992) e SPEPLOT (MARTELL,1992).

3.2.9 Reatividade

A atividade catalítica dos complexos foram avaliadas através da reação de oxidação do substrato 3,5-di-*tert*-butilcatecol (3,5-dtbc) e da reação de hidrólise do substrato modelo bis-(2,4-dinitrofenil)fosfato (2,4-bdnpp), o qual foi sintetizado de acordo com o método descrito por Bunton (BUNTON, 1969). Os experimentos para avaliar a reatividade foram realizados em triplicata sob condições de excesso de substrato ou de complexo monitorando-se, em um espectrofotômetro UV-Vis Varian Cary 50 BIO acoplado a um banho termostatizado, a variação de absorvância ocorrida em 400 nm ($\epsilon = 1760 \text{ L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$) para a reatividade de

oxidação devido à formação da 3,5-di-*terc*-butilquinona (NEVES, 2010; TORELLI, 2002) e também em 400 nm ($\epsilon = 12100 \text{ L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$), relacionada à liberação do ânion 2,4-dinitrofenolato (BATISTA, 2003) como produto da reação de hidrólise. As reações foram monitoradas até 5% de conversão de substrato a produtos, quando em excesso de substrato, e os dados foram tratados pelo método das velocidades iniciais (PISZKIEWICZ, 1977). Já as reações com excesso de complexo foram monitoradas até o término da reação de hidrólise. As velocidades iniciais foram obtidas diretamente do gráfico da concentração de substrato *versus* o tempo. A dependência da velocidade de clivagem do 2,4-bdnpp foi estudada em função do pH, da concentração do complexo e do substrato, já para o substrato 3,5-dtbc foi estudada a dependência em função do pH e substrato.

3.2.9.1 Estudos de oxidação do substrato 3,5-dtbc

Os estudos em função do pH para atividade de catecolase do complexo **1**, foram realizados em uma faixa de pH entre 4,5 e 9,5 a 25 °C. Utilizaram-se cubetas de quartzo e/ou vidro óptico com capacidade para 4000 μL e caminho óptico de 1 cm, fechadas com tampa de teflon, nas quais foram adicionados 100 μL de solução aquosa ($[\text{T}]_{\text{final}} = 3,33 \times 10^{-2} \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$) dos tampões: (MES pH 5,5 a 6,5, TRIS pH 7,0 a 9,0 e CHES pH 9,5), 200 μL de uma solução aquosa de complexo de cobre^{II} ($[\text{C}]_{\text{final}} = 2,19 \times 10^{-5} \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$), 1600 μL de metanol saturado com oxigênio, 200 μL de uma solução metanólica do substrato ($[\text{S}]_{\text{final}} = 2,49 \times 10^{-3} \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$) e 900 μL de água deionizada para completar o volume final de 3000 μL . A reação foi iniciada com a adição do substrato e monitorada durante 15 minutos a 25 °C.

Os experimentos cinéticos em condições de excesso de substrato foram realizados como descrito a seguir: 100 μL de solução aquosa de tampão MES, pH 6,5 ($[\text{T}]_{\text{final}} = 3,33 \times 10^{-2} \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$), 200 μL de uma solução aquosa de **1** ($[\text{C}]_{\text{final}} = 2,19 \times 10^{-5} \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$) e metanol saturado com oxigênio e água foram adicionados em cubetas de quartzo ou vidro a fim de que a proporção final MeOH/H₂O fosse 3:2, com 1 cm de caminho óptico, a 25 °C. A reação foi iniciada com a adição de volumes de solução metanólica do substrato 3,5-dtbc ($[\text{S}]_{\text{final}} = 0,124$ a $3,122 \times 10^{-3} \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$). Em todos os experimentos, o volume final da mistura reacional na cubeta foi de 3 mL. Correções da oxidação espontânea do substrato 3,5-dtbc foram realizadas sob condições idênticas, sem a adição do complexo. As velocidades iniciais foram obtidas da inclinação da curva da absorbância *versus* tempo nos primeiros minutos de reação, pelo método das velocidades iniciais.

A formação de peróxido de hidrogênio nas reações de oxidação do 3,5-dtbc catalisadas pelo complexo **1** foi detectada por uma modificação do método da iodometria (NEVES, 2002). Uma mistura reacional foi preparada da mesma forma que nos experimentos cinéticos, ou seja: concentração de complexo $[C]_{\text{final}} = 2,19 \times 10^{-5} \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$, concentração de tampão $[T]_{\text{final}} = 3,33 \times 10^{-2} \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$, pH = 6,5, e concentração de substrato $[S]_{\text{final}} = 2,49 \times 10^{-3} \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$. Após uma hora de reação, igual volume de água foi adicionado e a quinona foi extraída com diclorometano. A camada aquosa foi acidificada com ácido sulfúrico ($[\text{ácido}] = 5 \times 10^{-3} \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$) a pH $\cong 2$, para interromper a reação de oxidação e 1 mL de solução aquosa de iodeto de potássio ($[\text{iodeto}] = 0,3 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$) e 3 gotas de solução de molibdato de amônio ($[\text{molibdato}] = 0,1 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$) foram adicionados. Na presença de peróxido de hidrogênio ocorre a seguinte reação: $\text{H}_2\text{O}_2 + 2\text{I}^- + 2\text{H}^+ \rightarrow 2 \text{H}_2\text{O} + \text{I}_2$, e em excesso de iodeto ocorre à formação do íon triiodeto, $\text{I}_{2(\text{aq})} + \text{I}^- \rightarrow \text{I}_3^-$. Esta reação geralmente é lenta, mas em meio ácido e com a adição do molibdato de amônio torna-se praticamente instantânea. A formação do I_3^- pode ser monitorada espectrofotometricamente devido ao surgimento de uma banda característica em 353 nm ($\epsilon = 26000 \text{ L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$).

3.2.9.2 Estudos de hidrólise do substrato 2,4-bdnpp

Os estudos da variação das velocidades iniciais em função do pH para atividade de hidrólise dos complexos, os quais visam a obtenção do pH ótimo de atividade frente à hidrólise do substrato (2,4-bdnpp) e do pKa cinéticos para cada complexo, foram realizados em uma faixa de pH entre 5,0 e 9,5 a 20 °C (excesso de complexo) e em uma faixa de pH entre 4,5 e 9,5 a 50 °C (excesso de substrato). Utilizaram-se cubetas de quartzo e/ou vidro óptico com capacidade para 4 mL e caminho óptico de 1 cm, fechadas com tampa de teflon. Nos experimentos com excesso de substrato foram adicionados às cubetas 1400 μL de solução aquosa ($[T]_{\text{final}} = 4,67 \times 10^{-2} \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$) do tampão (MES pH 3,50, a 6,50; HEPES pH 7,0 a 8,0; CHES pH 9,0 a 9,5) com força iônica mantida constante ($[I]_{\text{final}} = 4,67 \times 10^{-2} \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$, LiClO_4), 100 μL de uma solução do complexo em água ($[C]_{\text{final}} = 8,76 \times 10^{-6}$), 1,0 mL de metanol e 500 μL de uma solução metanólica do substrato ($[S]_{\text{final}} = 3,11 \times 10^{-3} \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$). A reação foi iniciada com a adição do substrato. Já nos experimentos com excesso de complexo foram adicionados às cubetas 1400 μL de solução aquosa ($[T]_{\text{final}} = 4,67 \times 10^{-2} \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$) do tampão (MES pH 3,50, a 6,50; HEPES pH 7,0 a 8,0; CHES pH 9,0 a 9,5) com força iônica

mantida constante ($[I]_{\text{final}} = 4,67 \times 10^{-2} \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$, LiClO_4), 400 μL de uma solução do complexo em MeOH/água (3:1) ($[C]_{\text{final}} = 1,67 \times 10^{-4}$), 700 μL de metanol e 500 μL de uma solução metanólica do substrato ($[S]_{\text{final}} = 2,22 \times 10^{-5} \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$). A reação foi iniciada com a adição do substrato. Em todos os experimentos cinéticos a correção da hidrólise espontânea do substrato foi realizada através da diferença direta, ou seja, experimentos em condições idênticas exceto pela ausência do complexo foram acompanhados em paralelo, e a constante da reação não catalisada descontada da constante total de reação.

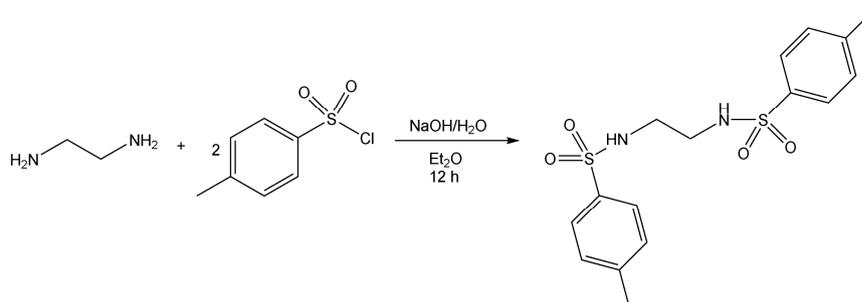
Os experimentos de variação da concentração de substrato foram realizados no pH 6,5 a 50 °C e no pH 9,0 a 20, 25, 30 e 35 °C. O volume de 1400 μL de solução aquosa de tampão (pH 6,5 = MES e pH 9,0 = CHES) ($[T]_{\text{final}} 4,67 \times 10^{-2} \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$) com força iônica mantida constante ($[I]_{\text{final}} = 4,67 \times 10^{-2} \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$, LiClO_4), 100 μL de uma solução aquosa de complexo ($[C]_{\text{final}} = 8,76 \times 10^{-6} \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$), 50 - 250 μL de uma solução metanólica de substrato ($[S]_{\text{final}} = 0,311 \times 10^{-3}$ a $3,740 \times 10^{-3} \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$, em média) e metanol (para completar 3 mL de volume final) foram adicionados em cubetas de quartzo ou vidro, com 1 cm de caminho óptico. A reação foi iniciada, após incubação de 15 min na temperatura de análise, com a adição do substrato 2,4-bdnpp. As velocidades iniciais foram obtidas da inclinação da curva da absorvância *versus* tempo nos primeiros minutos de reação.

O estudo em função de concentração do complexo foi realizado no 9,0 a 20 °C. As condições experimentais foram as seguintes: $[\text{complexo}] = 0,140 \times 10^{-3}$ a $2,254 \times 10^{-3} \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$; $[2,4\text{-bdnpp}] = 1,15 \times 10^{-5} \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$; $[\text{tampão}] = 4,67 \times 10^{-2} \text{ mol L}^{-1}$ (CHES pH 9,0); $[\text{LiClO}_4] = 4,67 \times 10^{-2} \text{ mol L}^{-1}$ à 20 °C, em meio MeOH/ H_2O (1:1). O volume final nas cubetas foram de 3 mL e a reação foi iniciada, após incubação de 15 min na temperatura de análise, com a adição do substrato 2,4-bdnpp.

3.3 Síntese do Ligante 1,4-diazepan-6-amina (daza)

As etapas de síntese para o ligante 1,4-diazepan-6-amina (daza) descritas nas seções a seguir (3.3.1 a 3.3.7) foram realizadas de acordo com Romba e colaboradores (ROMBA, 2006) com pequenas modificações na rota para obtenção do composto 1,4-ditosil-1,4-diazepan-6-mesila (seção 3.3.3).

3.3.1 Síntese do *N',N''*-ditosil-1,2-etanodiamina



A um balão de 250 mL contendo 57,04 g de cloreto de *p*-toluenosulfonila (299,18 mmol; 190,65 g·mol⁻¹) foram adicionados 80 mL de éter dietílico. A suspensão resultante foi resfriada em um banho de gelo e mantida sobre agitação enquanto uma solução de 11,97 g de NaOH (299,25 mmol; 40,00 g·mol⁻¹) e 10 mL de 1,2-etanodiamina (8,99 g; 149,83 mmol; 60,00 g·mol⁻¹; 0,89 g·mL⁻¹) em 80 mL de água destilada foi gotejada lentamente. A suspensão branca resultante foi mantida sobre agitação durante 15 horas a temperatura ambiente. O sólido branco resultante foi filtrado e recristalizado em etanol, obtendo-se cristais incolores. Rendimento médio de preparação: 43,76 g, 79,38 % em relação ao reagente cloreto de *p*-toluenosulfonila. Os cristais foram caracterizados por IV (Figura 4) e RMN ¹H e ¹³C (Figuras 5 e 6, respectivamente).

Bandas registradas no infravermelho (cm⁻¹) – 3290 ν (N–H); 3049 ν (C–H_{ar}); 2938 -2885 ν (C–H_{alif}); 1598 / 1453 ν (C–C); 1496 / 1463 δ_s (C–H_{alif}); 1332 ν_{ass} (S=O); 1159 ν_s (S=O); 1091 ν (C–N); 821 δ (C–H_{ar}); 667 δ_s (N–H).

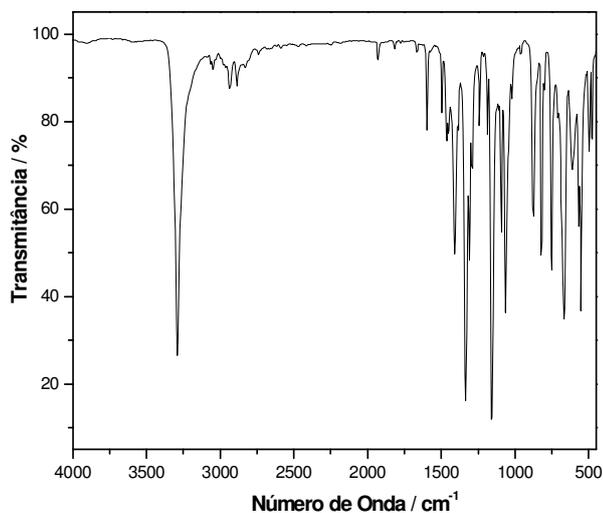


Figura 4 - Espectro na região do infravermelho registrado em pastilha de KBr para o composto *N',N''*-ditosil-1,2-etanodiamina.

RMN ^1H - δ_{H} (400 MHz; DMSO-d_6), em ppm: 2,36 (s, 6 H, CH_3); 2,70 (s, 4 H, CH_2); 7,36 (d, 4 H, CH_{ar}); 7,60 (d, 4 H, CH_{ar}).

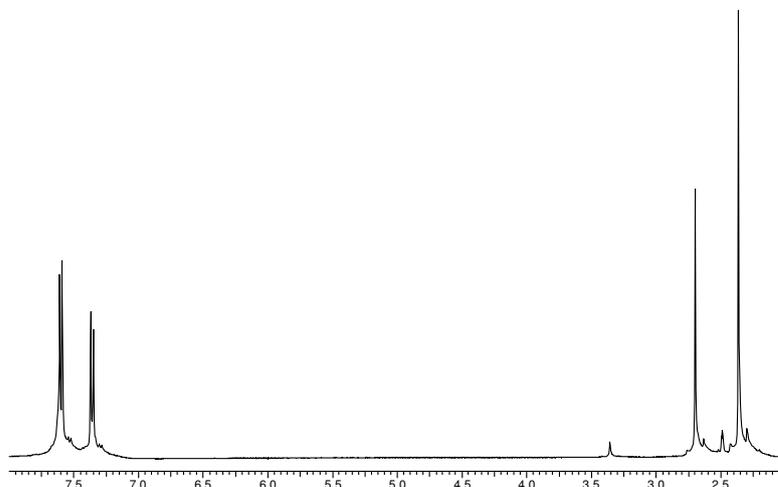


Figura 5 - Espectro de RMN de ^1H na região de 2,0 a 8,0 ppm, obtido para o composto N',N'' -ditosil-1,2-etanodiamina em DMSO-d_6 .

RMN ^{13}C - δ_{H} (400 MHz; DMSO-d_6), em ppm: 21,647 (CH_3); 42,814 (CH_2); 127,151; 130,352; 137,983 e 143,433 (CH_{ar}).

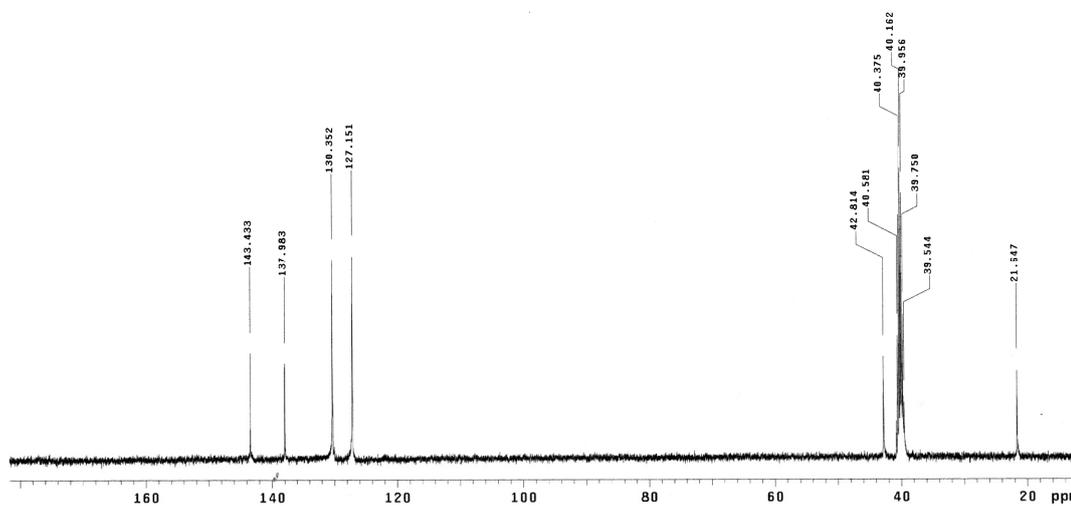
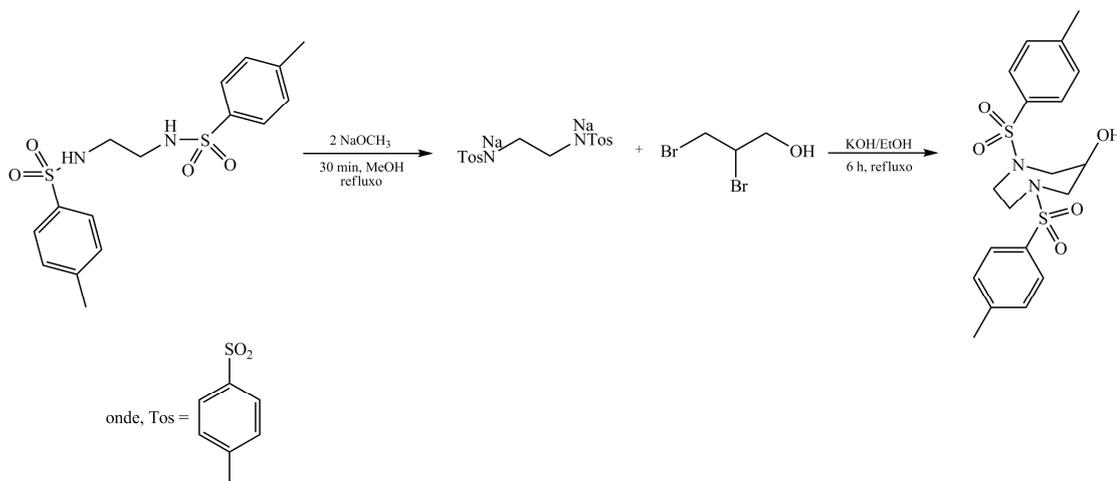


Figura 6 - Espectro de RMN de ^{13}C na região de 10 a 180 ppm, obtido para o composto N',N'' -ditosil-1,2-etanodiamina em DMSO-d_6 .

3.3.2 Síntese do 1,4-ditosil-1,4-diazepan-6-ol



Primeiramente o composto *N,N'*-ditosil-1,2-etanodiamina foi transformado em seu respectivo sal de sódio. A um balão contendo 90 mL de metanol previamente destilado foram adicionados 2,45 g de sódio metálico (106,56 mmol; 22,99 g·mol⁻¹). Após o total consumo do sódio metálico, a quantidade de 19,58 g de *N,N'*-ditosil-1,2-etanodiamina (53,13 mmol; 368,50 g·mol⁻¹) foi adicionada. A suspensão resultante foi mantida sob refluxo por 30 minutos e em seguida o solvente foi removido no rotaevaporador resultando em um sólido branco.

Em seguida, o volume de 5,47 mL de 2,3-dibromo-1-propanol (11,59 g; 53,21 mmol; 217,90 g·mol⁻¹; 2,12 g·mL) foi gotejado em uma solução etanólica contendo 2,99 g de KOH (53,29 mmol; 56,10 g·mol⁻¹) em 210 mL de etanol. A suspensão branca resultante foi mantida sob refluxo e agitação por uma hora. Em seguida, o sólido branco *N,N'*-ditosil-1,2-etanodiamina de disódio (412,4 g·mol⁻¹) obtido na primeira etapa, foi adicionado e o sistema resultante foi mantido sob refluxo por seis horas adicionais. O sólido remanescente foi removido por filtração a partir da solução à quente. A solução amarela clara foi resfriada a 4 °C produzindo um sólido branco, o qual após seco foi caracterizado por IV (Figura 7) e RMN ¹H e ¹³C (Figuras 8 e 9, respectivamente). Rendimento médio de preparação: 16,94 g, 75,10 % em relação ao reagente *N,N'*-ditosil-1,2-etanodiamina.

Bandas registradas no infravermelho (cm^{-1}) – 3507 ν (O–H); 3034 ν (C–H_{ar}); 2977-2885 ν (C–H_{alif}); 1598 / 1443 ν (C–C); 1491 δ_s (C–H_{alif}); 1347 ν_{ass} (S=O); 1154 ν_s (S=O); 1086 ν (C–N); 807 δ (C–H_{ar}); 725 ρ (C–H).

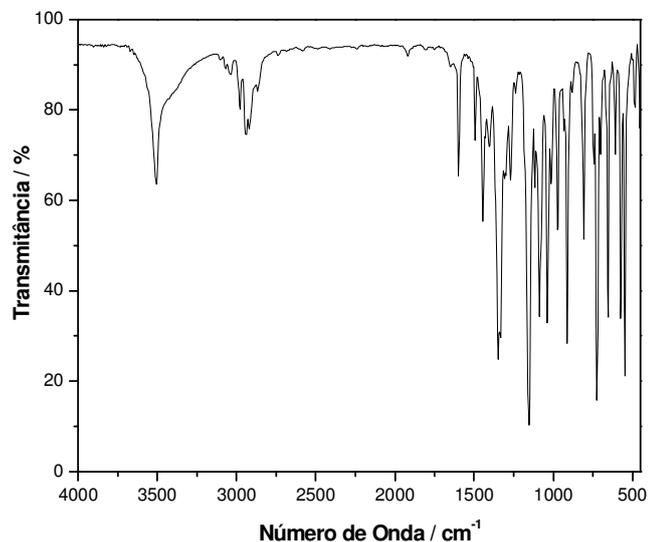


Figura 7 - Espectro na região do infravermelho registrado em pastilha de KBr para o composto 1,4-ditosil-1,4-diazepan-6-ol.

RMN ^1H - δ_{H} (400 MHz; DMSO- d_6), em ppm: 2,37 (s, 6 H); 2,83 (dd, 2 H); 3,08 (m, 2 H); 3,45 (s, 4 H); 3,71 (sept, 1 H); 5,27 (br, 1 H); 7,41 (d, 4 H); 7,63 (d, 4 H).

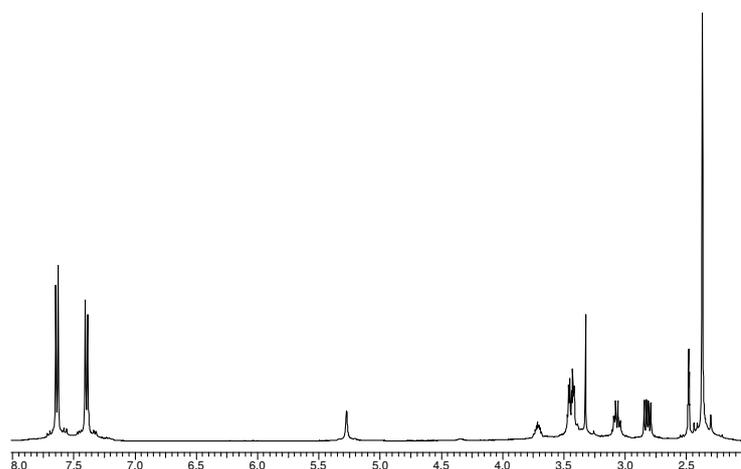


Figura 8 - Espectro de RMN de ^1H na região de 2,0 a 8,0 ppm, obtido para o composto 1,4-ditosil-1,4-diazepan-6-ol em DMSO- d_6 .

RMN ^{13}C - δ_{C} (400 MHz; DMSO- d_6), em ppm: 21,669 (CH_3); 49,721 e 53,759 (CH_2); 69,173 (CH); 127,418; 130,634; 136,229 e 144,027 (CH_{ar}).

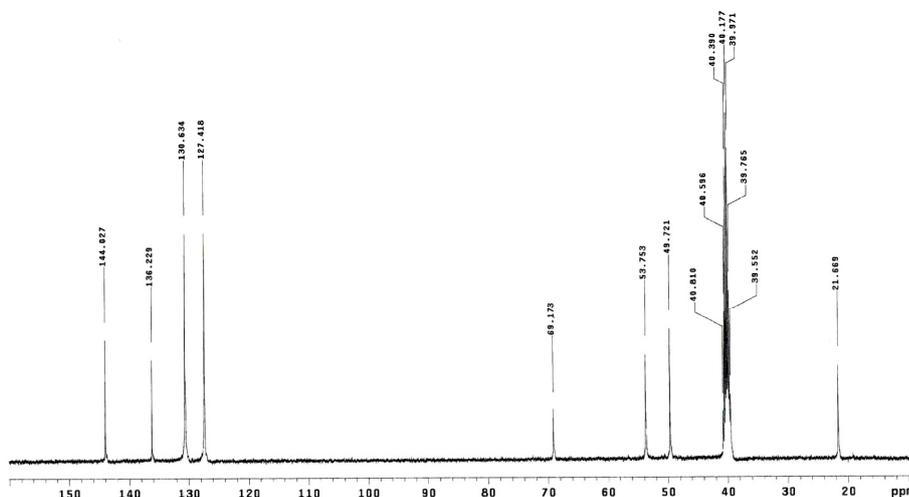
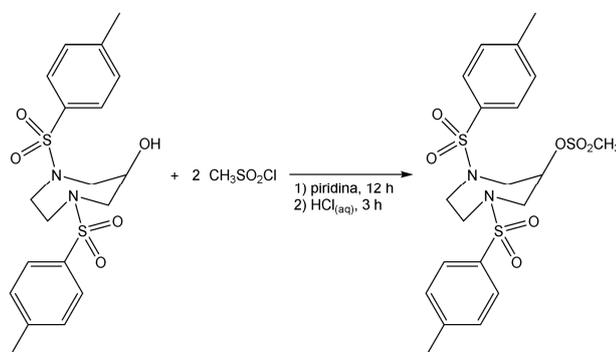


Figura 9 - Espectro de RMN de ^{13}C na região de 0 a 160 ppm, obtido para o composto 1,4-ditosil-1,4-diazepan-6-ol em DMSO- d_6 .

3.3.3 Síntese do 1,4-ditosil-1,4-diazepan-6-mesila



A um balão contendo 90 mL de piridina previamente destilada foram adicionados 16,94 g do composto 1,4-ditosil-1,4-diazepan-6-ol (39,90 mmol; 424,53 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$). A suspensão resultante foi resfriada em um banho de gelo e mantida sobre agitação enquanto o volume de 6,17 mL cloreto de metanosulfonila (9,14 g; 79,80 mmol; 114,55 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$; 1,48 $\text{g}\cdot\text{mL}$) foi gotejado lentamente. A suspensão resultante foi mantida por agitação por 15 horas. Após este período, uma solução aquosa de HCl 30% foi adicionada e o sistema permaneceu sobre agitação por mais duas horas adicionais. O resíduo remanescente foi removido por filtração, lavado com etanol a quente resultando em um sólido branco, o qual após seco foi caracterizado por IV (Figura 10) e RMN ^1H e ^{13}C (Figuras 11 e 12, respectivamente).

Rendimento médio de preparação: 15,84 g, 78,98 % em relação ao reagente 1,4-ditosil-1,4-diazepan-6-ol.

Bandas registradas no infravermelho (cm^{-1}) – 3030 v (C-H_{ar}); 2943 - 2871 v (C-H_{alif}); 1598 / 1444 v (C-C); 1496 δ_s (C-H_{alif}); 1352 / 1337 ν_{ass} (S=O); 1164 / 1154 ν_s (S=O); 1000 - 903 v (S-O-C); 1091 v (C-N); 812 δ (C-H_{ar}); 715 ρ (C-H).

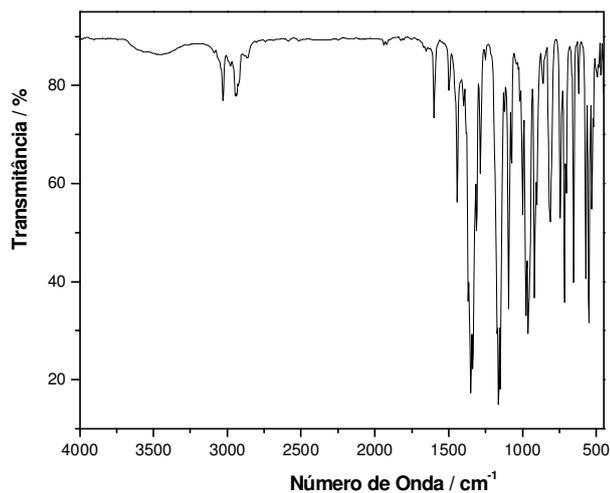


Figura 10 - Espectro na região do infravermelho registrado em pastilha de KBr para o composto 1,4-ditosil-1,4-diazepan-6-mesila.

RMN ^1H - δ_{H} (400 MHz; DMSO-d_6), em ppm: 2,40 (s, 6 H); 3,27 (s, 3 H); 3,25 (m, 6 H); 3,53 (dd, 2 H); 4,87 (quint, 1 H); 7,43 (d, 4 H); 7,69 (d, 4 H).

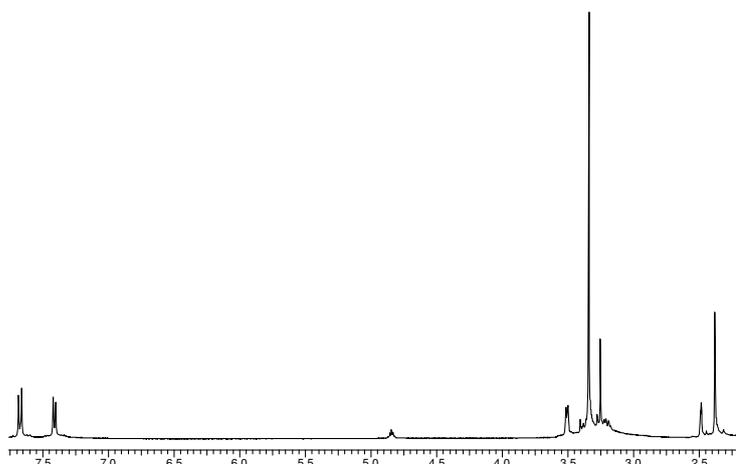


Figura 11 - Espectro de RMN de ^1H na região de 1,50 a 7,75 ppm, obtido para o composto 1,4-ditosil-1,4-diazepan-6-mesila em DMSO-d_6 .

RMN ^{13}C - δ_{C} (400 MHz; DMSO- d_6), em ppm: 21,662 (CH_3); 38,492 ($\text{CH}_{3(\text{mesila})}$); 51,138 e 51,939 (CH_2); 77,459 (CH); 127,501; 130,711; 136,016 e 144,355 (CH_{ar}).

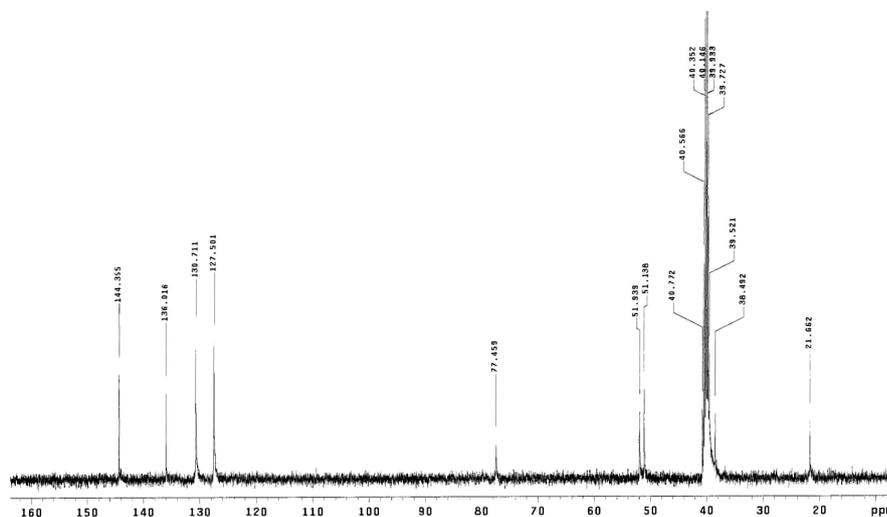
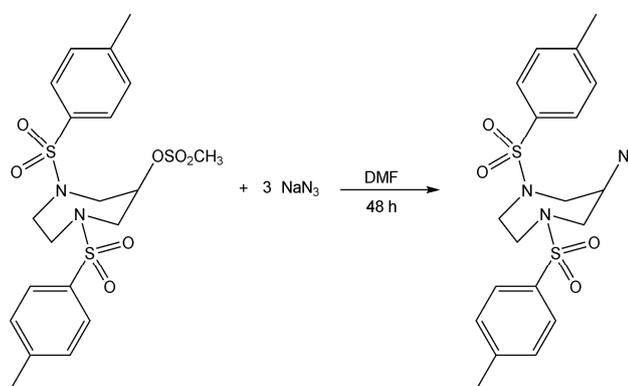


Figura 12 - Espectro de RMN de ^{13}C na região de 0 a 160 ppm, obtido para o composto 1,4-ditosil-1,4-diazepan-6-mesila em DMSO- d_6 .

3.3.4 Síntese do 6-azida-1,4-ditosil-1,4-diazepano



A um balão de 250 mL contendo 3,10 g de NaN_3 ($47,75 \text{ mmol}$; $65,01 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$) em 160 mL de DMF, foram adicionados 8,00 g do composto 1,4-ditosil-1,4-diazepan-6-mesila ($15,91 \text{ mmol}$; $502,62 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$). A suspensão resultante foi mantida sobre $100\text{-}110 \text{ }^\circ\text{C}$ e agitação magnética por 48 h. O sólido remanescente foi removido por filtração resultando em uma solução amarela do produto desejado. Uma alíquota foi removida da solução-mãe para a caracterização por IV (Figura 13) e RMN ^1H e ^{13}C (Figuras 14 e 15, respectivamente).

ATENÇÃO: Azidas orgânicas são potencialmente explosivas e por isso devem ser manuseadas com cuidado e não devem ser isoladas em grandes quantidades.

Bandas registradas no infravermelho (cm^{-1}) – 2924 ν (C–H_{alif}); 2113 ν (N=N=N); 1602 / 1448 ν (C=C); 1496 δ_s (C–H_{alif}); 1332 ν_{ass} (S=O); 1159 ν_s (S=O); 1091 ν (C–N); 812 δ (C–H_{ar}); 715 ρ (C–H).

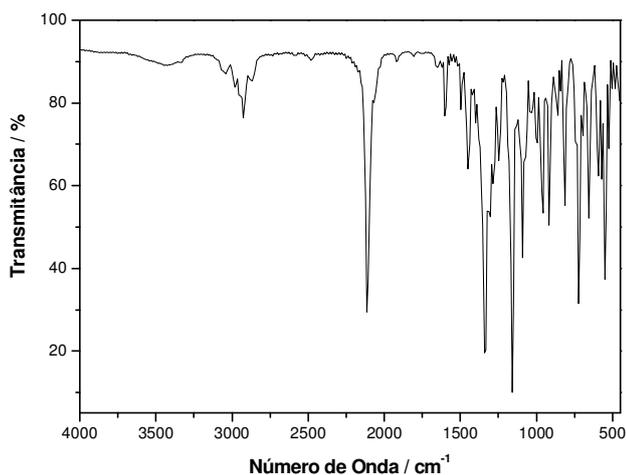


Figura 13 - Espectro na região do infravermelho registrado em pastilha de KBr para o composto 6-azida-1,4-ditosil-1,4-diazepano.

RMN ^1H - δ_{H} (400 MHz; CDCl_3), em ppm: 2,44 (s, 6 H); 3,38 (m, 6 H); 3,56 (dd, 2 H); 3,98 (m, 1 H); 7,33 (d, 4 H); 7,66 (d, 4 H).

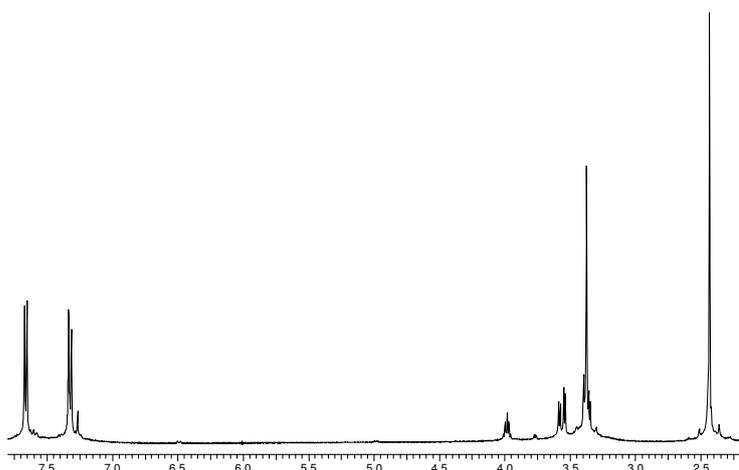


Figura 14 - Espectro de RMN de ^1H na região de 1,75 a 7,75 ppm, obtido para o composto 6-azida-1,4-ditosil-1,4-diazepano em CDCl_3 .

RMN ^{13}C - δ_{C} (400 MHz; CDCl_3), em ppm: 21,761 (CH_3); 51,977 e 52,404 (CH_2); 60,308 (CH); 127,182; 130,231; 135,848 e 144,264 (CH_{ar}).

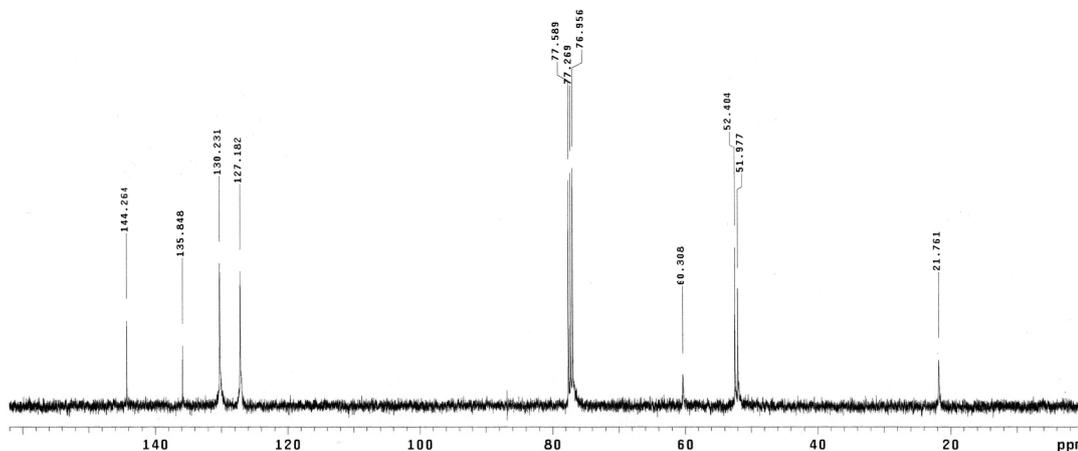
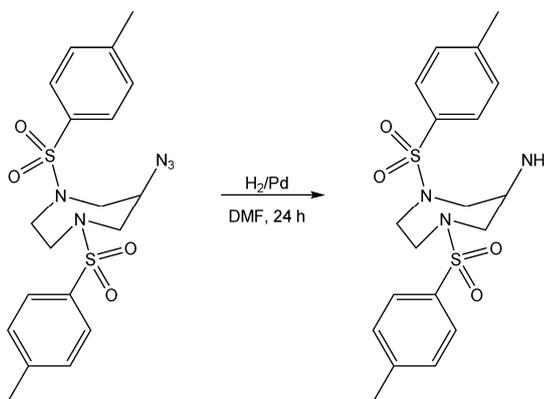


Figura 15 - Espectro de RMN de ^{13}C na região de 0 a 160 ppm, obtido para o composto 6-azida-1,4-ditosil-1,4-diazepano em CDCl_3 .

3.3.5 Síntese do 1,4-ditosil-1,4-diazepan-6-amina



A solução amarela do composto 6-azida-1,4-ditosil-1,4-diazepano obtida no procedimento anterior foi hidrogenada utilizando 1 g de Pd/C 10% como catalisador. Após 20 h o catalisador foi removido por filtração e a solução resultante foi diluída com 1 L de água destilada. O sólido branco resultante foi removido por filtração, o qual após seco foi caracterizado por IV (Figura 16) e RMN ^1H e ^{13}C (Figuras 17 e 18, respectivamente). Rendimento médio de preparação: 5,32 g, 78,94 % (com base no reagente 1,4-ditosil-1,4-diazepan-6-mesilato da etapa anterior).

Bandas registradas no infravermelho (cm^{-1}) –2924 - 2875 ν (C–H_{alif}); 1593 / 1459 ν (C–C); 1496 δ_s (C–H_{alif}); 1332 ν_{ass} (S=O); 1159 ν_s (S=O); 1091 ν (C–N); 812 δ (C–H_{ar}); 725 ρ (C–H). 657 δ_s (N–H).

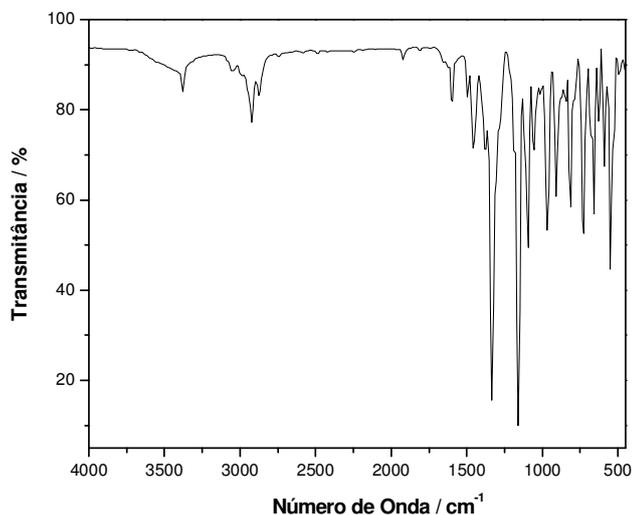


Figura 16 - Espectro na região do infravermelho registrado em pastilha de KBr para o composto 1,4-ditosil-1,4-diazepan-6-amina.

RMN ^1H - δ_{H} (400 MHz; CDCl_3), em ppm: 2,41 (s, 6 H); 3,05 (dd, 2 H); 3,36 (m, 5 H); 3,48 (dd, 2 H); 7,29 (d, 4 H); 7,63 (d, 4 H).

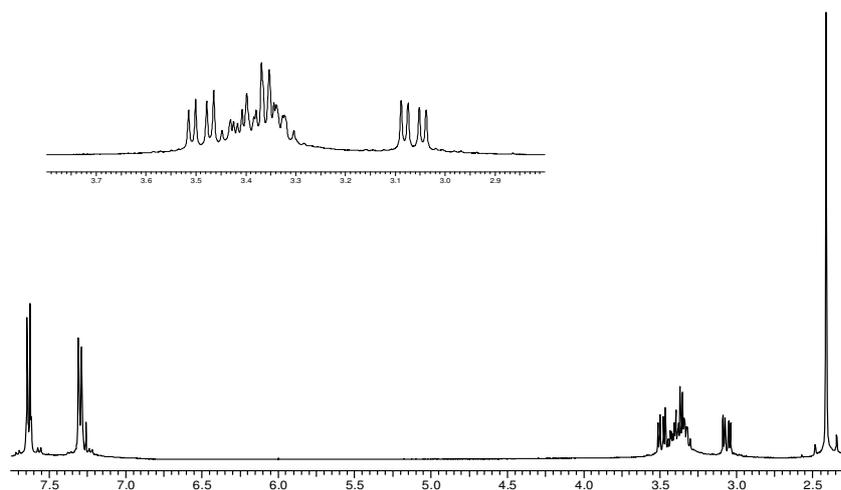


Figura 17 - Espectro de RMN de ^1H na região de 2,25 a 7,75 ppm, obtido para o composto 1,4-ditosil-1,4-diazepan-6-amina em CDCl_3 . Inserção: região do espectro de 2,80 a 3,80 ppm.

RMN ^{13}C - δ_{C} (400 MHz; CDCl_3), em ppm: 21,738 (CH_3); 51,725 e 52,823 (CH_2); 56,192 (CH); 127,098; 130,147; 135,986 e 143,997 (CH_{ar}).

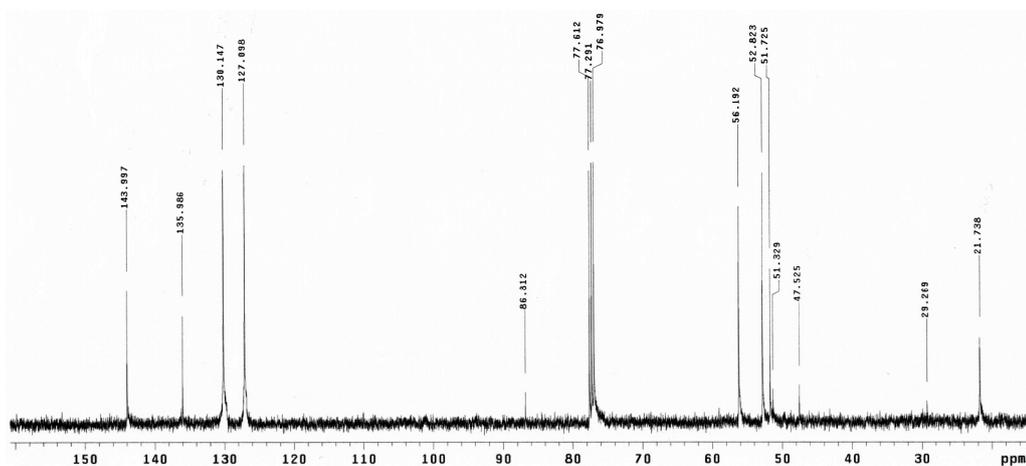
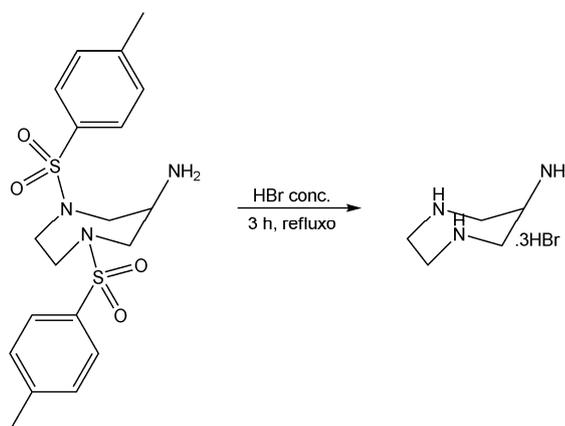


Figura 18 - Espectro de RMN de ^{13}C na região de 0 a 160 ppm, obtido para o composto 1,4-ditosil-1,4-diazepan-6-amina em CDCl_3 .

3.3.6 Síntese do 1,4-diazepan-6-amina 3HBr



A um balão de 125 mL contendo 60 mL de ácido bromídrico concentrado (48%) foram adicionados 2,00 g do composto 1,4-ditosil-1,4-diazepan-6-amina (4,72 mmol; 423,55 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$). O sistema resultante foi mantido sobre refluxo e agitação magnética por 3 horas. Após este período, a solução laranja foi resfriada até a temperatura ambiente e concentrada até um terço do volume inicial em um rotaevaporador. O sólido cristalino branco resultante foi filtrado e lavado com etanol gelado, o qual após seco foi caracterizado por IV (Figura 19) e RMN ^1H e ^{13}C (Figuras 20 e 21, respectivamente). Rendimento médio de preparação: 1,36 g, 80,47 %.

Bandas registradas no infravermelho (cm^{-1}) – 3088-2700 $\nu(\text{N-H}^+)$; 2981-2857 $\nu(\text{C-H})$; 1554 $\delta_s(\text{N-H})$; 1429 $\delta_s(\text{C-H})$; 1226-1120 $\nu(\text{C-N})$; 879-763 $\omega(\text{N-H})$.

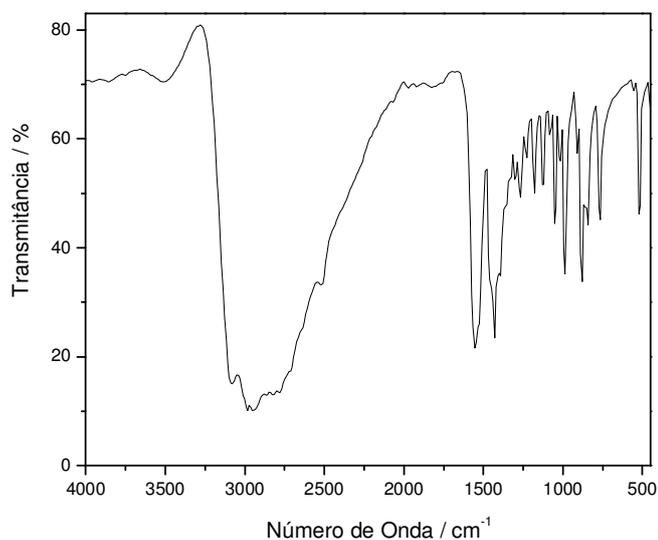


Figura 19 - Espectro na região do infravermelho registrado em pastilha de KBr para o composto 1,4-diazepan-6-amina·3HBr.

RMN ^1H - δ_{H} (400 MHz; D_2O), em ppm: 3,68 (dd, 2 H); 3,79 (s, 4 H); 3,92 (dd, 2 H); 4,30 (tt, 1 H).

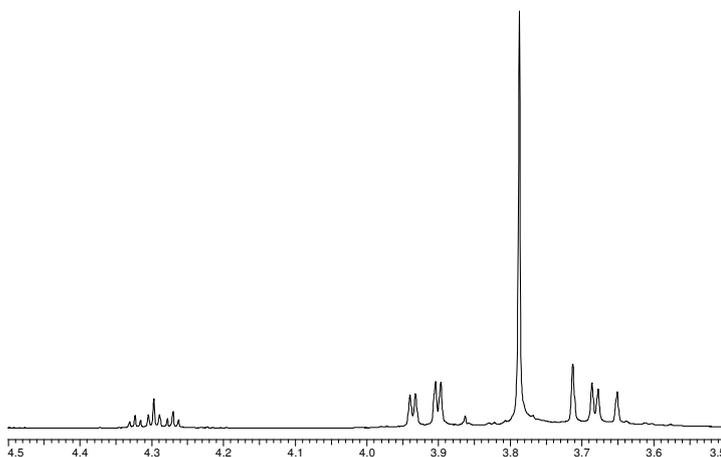


Figura 20 - Espectro de RMN de ^1H na região de 3,5 a 4,5 ppm, obtido para o composto 1,4-diazepan-6-amina·3HBr em D_2O .

RMN ^{13}C - δ_{C} (400 MHz; D_2O), em ppm: 43,074; 44,164 e 44,232 (CH_2); 46,458 (CH).

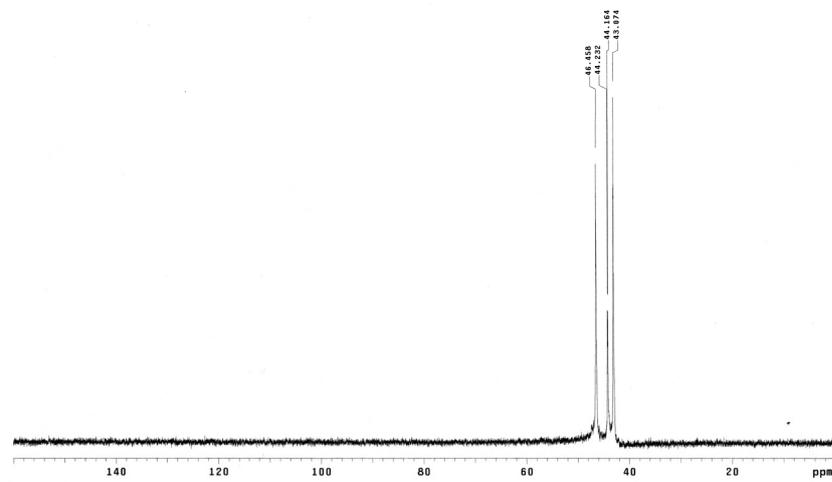
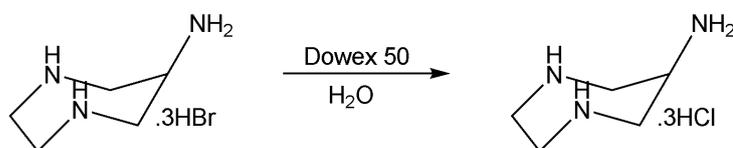


Figura 21 - Espectro de RMN de ^{13}C na região de 0 a 160 ppm, obtido para o composto 1,4-diazepan-6-amina·3HBr em D_2O .

3.3.7 Síntese do 1,4-diazepan-6-amina·3HCl·5H₂O



O composto 1,4-diazepan-6-amina·3HCl·5H₂O foi obtido eluindo a forma trihidrobrometo por uma coluna de troca iônica Dowex 2-X8 (50-100 mesh) ativada na forma Cl⁻. O sólido cristalino branco resultante foi filtrado e lavado com etanol gelado, o qual após seco foi caracterizado por IV (Figura 22) e RMN ^1H e ^{13}C (Figuras 23 e 24, respectivamente).

Bandas registradas no infravermelho (cm^{-1}) – 3088-2700 $\nu(\text{N-H}^+)$; 2981-2857 $\nu(\text{C-H})$; 1565 $\delta_s(\text{N-H})$; 1459 $\delta_s(\text{C-H})$; 1232-1136 $\nu(\text{C-N})$; 890-774 $\omega(\text{N-H})$.

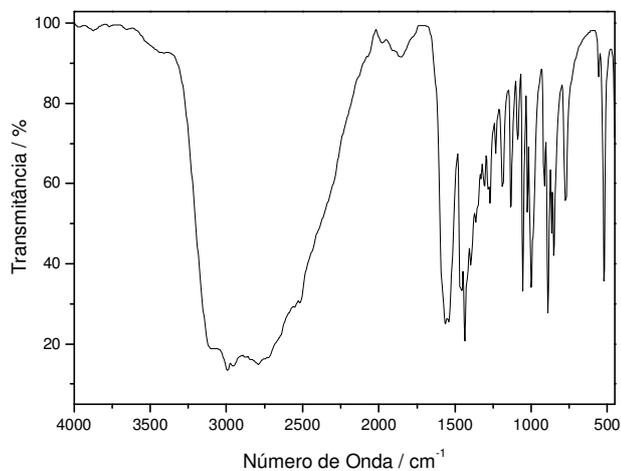


Figura 22 - Espectro na região do infravermelho registrado em pastilha de KBr para o composto 1,4-diazepan-6-amina·3HCl·5H₂O.

RMN ¹H - δ_{H} (400 MHz; D₂O), em ppm: 3,58 (dd, 2 H); 3,69 (s, 4 H); 3,82 (dd, 2 H); 4,20 (tt, 1 H).

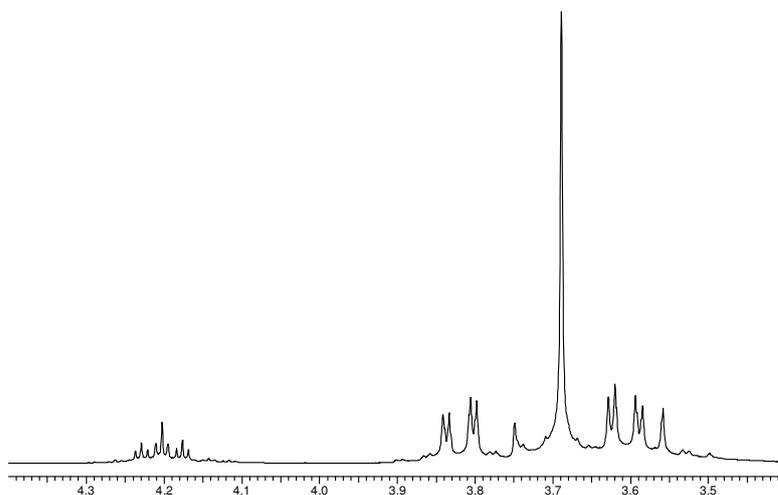


Figura 23 - Espectro de RMN de ¹H na região de 3,4 a 4,4 ppm, obtido para o composto 1,4-diazepan-6-amina·3HBr em D₂O.

RMN ^{13}C - δ_{C} (400 MHz; D_2O), em ppm: 42,913; 44,049 (CH_2); 46,305 (CH).

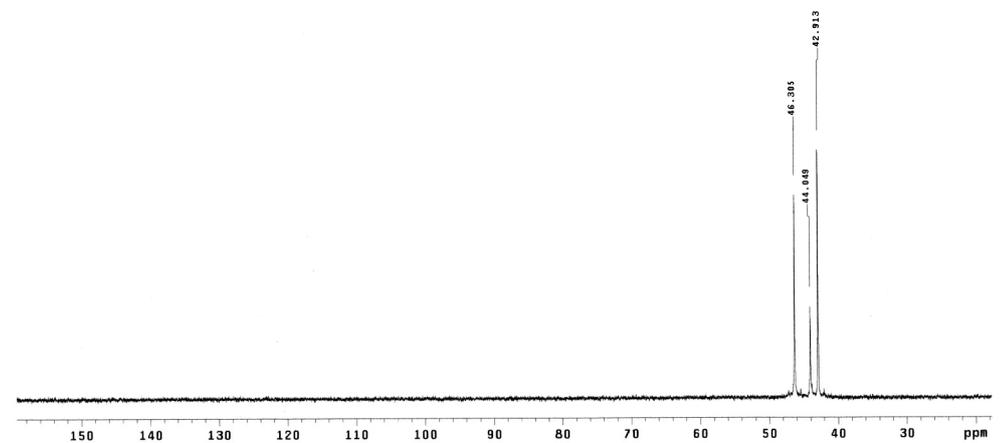
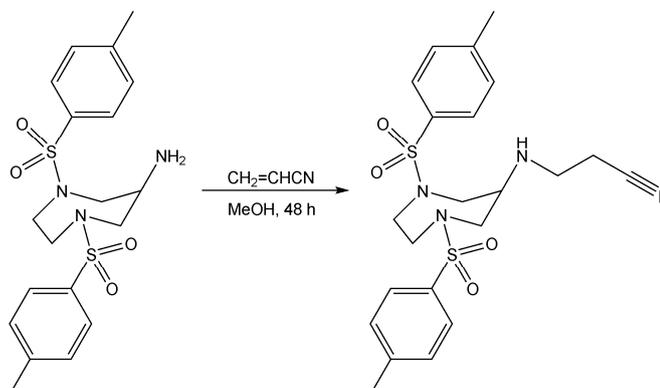


Figura 24 - Espectro de RMN de ^{13}C na região de 0 a 160 ppm, obtido para o composto 1,4-diazepan-6-amina·3HCl em D_2O .

3.4 Síntese do Ligante dazap

3.4.1 Síntese do 1,4-ditosil-1,4-diazepan-6-(N-cianoetil)amina



A um balão de 150 mL contendo 4,00 g de 1,4-ditosil-1,4-diazepan-6-amina (9,44 mmol; $423,55 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$) em 40 mL de metanol, foram adicionados 40 mL de acrilonitrila. A solução resultante foi mantida sobre agitação magnética por 48 h à temperatura ambiente. Após este período, o solvente foi removido no rotaevaporador. O sólido branco obtido foi seco sob vácuo e posteriormente caracterizado por IV (Figura 25) e RMN ^1H e ^{13}C (Figuras 26 e 27, respectivamente). Rendimento médio de preparação: 3,92 g, 87,08 % em relação ao reagente 1,4-ditosil-1,4-diazepan-6-amina.

Bandas registradas no infravermelho (cm^{-1}) – 2925 - 2872 ν (C–H_{alif}); 2249 ν (N=N=N); 1598 / 1444 ν (C–C); 1492 δ_s (C–H_{alif}); 1333 ν_{ass} (S=O); 1155 ν_s (S=O); 1087 ν (C–N); 817 δ (C–H_{ar}); 726 ρ (C–H); 653 δ_s (N–H).

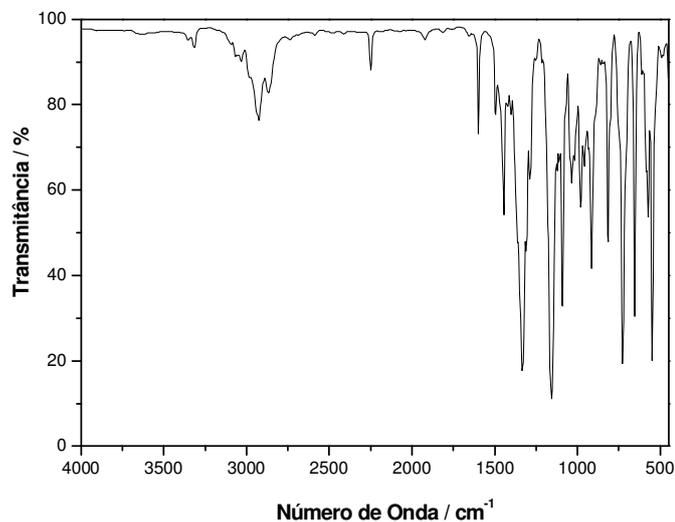


Figura 25 - Espectro na região do infravermelho registrado em pastilha de KBr para o composto 1,4-ditosil-1,4-diazepan-6-(*N*-cianoetil)amina.

RMN ^1H - δ_{H} (400 MHz; D_2O), em ppm: 2,42 (s, 6 H); 2,48 (t, 2 H); 2,94 (t, 2 H); 3,14 (m, 3 H); 3,38 (m, 6 H); 7,31 (d, 4 H); 7,63 (d, 4 H).

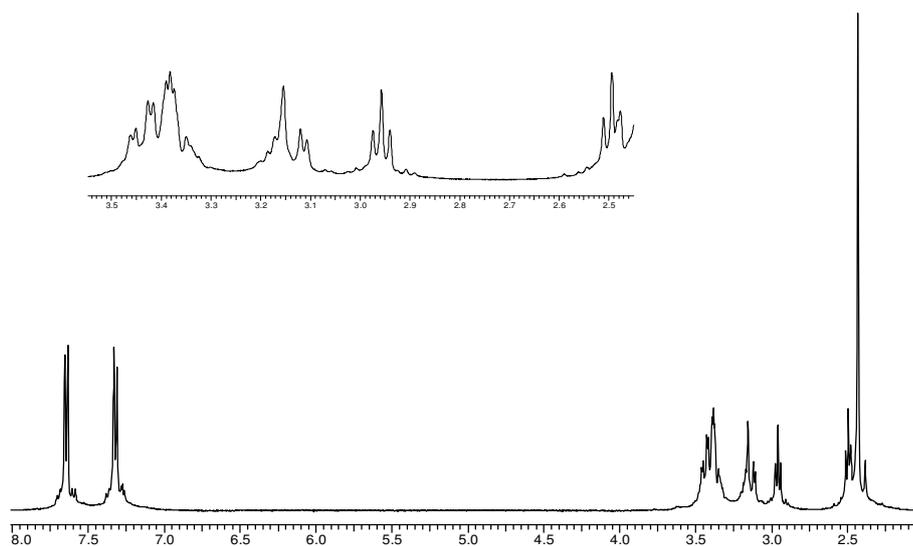


Figura 26 - Espectro de RMN de ^1H na região de 2,0 a 8,0 ppm, obtido para o composto 1,4-ditosil-1,4-diazepan-6-(*N*-cianoetil)amina. Inserção: região do espectro de 2,45 a 2,55 ppm.

RMN ^{13}C - δ_{C} (400 MHz; D_2O), em ppm: 21,776 (CH_3); 43,211; 52,266 e 52,914 (CH_2); 58,044 (CH); 118,949 (C do CN); 127,052; 130,223; 135,871 e 144,134 (CH_{ar}).

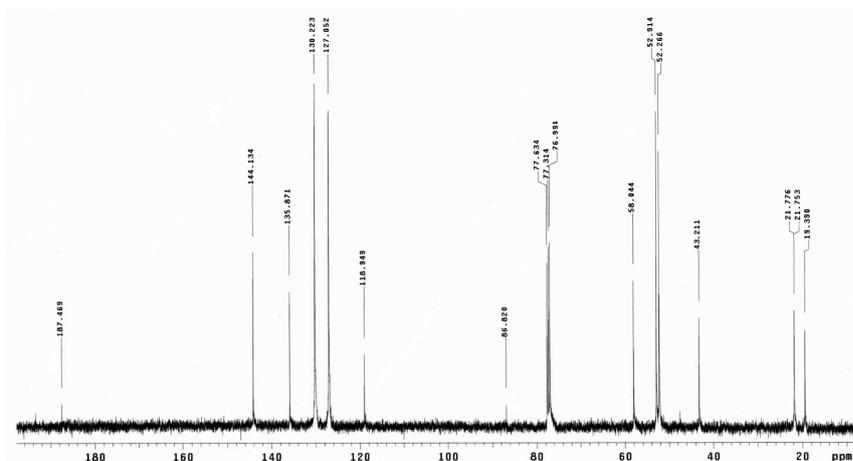
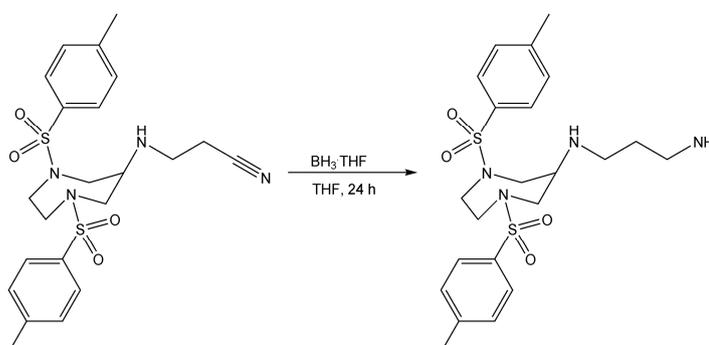


Figura 27 - Espectro de RMN de ^{13}C na região de 0 a 160 ppm, obtido para o composto 1,4-ditosil-1,4-diazepan-6-(*N*-cianoetil)amina.

3.4.2 Síntese do 1,4-ditosil-1,4-diazepan-6-(*N*-aminopropil)amina



A um balão de 250 mL contendo 3,88 g de 1,4-ditosil-1,4-diazepan-6-(*N*-cianoetil)amina (8,14 mmol; $476,61 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$) em 100 mL de tetrahidrofurano previamente seco, foram adicionados 34 mL de $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$ (34,00 mmol, 1 mol/L). A solução resultante foi mantida sobre refluxo e agitação magnética por 24 h. Após este período, a solução foi resfriada a $0 \text{ }^\circ\text{C}$ e 100 mL de metanol foram adicionados antes de todo o solvente ser removido sob pressão reduzida. O óleo amarelo resultante foi então dissolvido em uma solução aquosa de HCl (6 mol/L, 100 mL) e mantido em refluxo por 3 horas e meia. Em seguida, o solvente foi removido no rotaevaporador e o óleo resultante redissolvido em água deionizada. A suspensão resultante foi basificada com NaOH até pH 12 e extraída com CH_2Cl_2 . O sólido branco obtido foi seco na estufa e posteriormente caracterizado por IV

(Figura 28) e RMN ^1H e ^{13}C (Figuras 29 e 30, respectivamente). Rendimento médio de preparação: 3,25 g, 83,06 % em relação ao reagente 1,4-ditosil-1,4-diazepan-6-(*N*-cianoetil)amina.

Bandas registradas no infravermelho (cm^{-1}) – 3325 ν (N–H); 3031 ν (C–H_{ar}); 2925 - 2746 ν (C–H_{alif}); 1598 / 1449 ν (C–C); 1492 δ_s (C–H_{alif}); 1338 ν_{ass} (S=O); 1087 ν (C–N); 1054 ν_s (S=O); 812 δ (C–H_{ar}); 726 ρ (C–H); 653 δ_s (N–H).

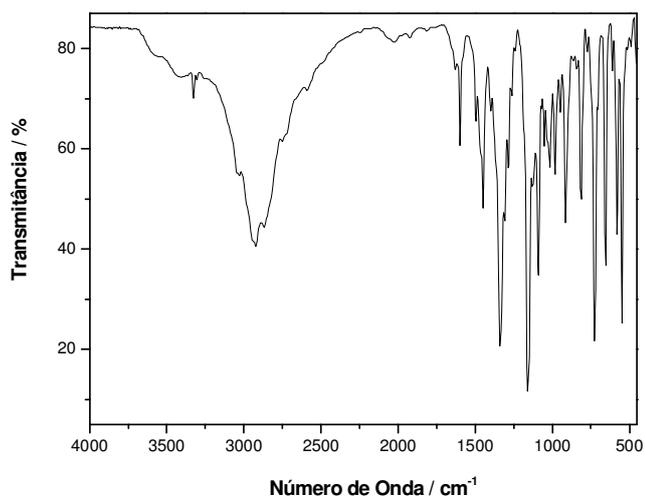


Figura 28 - Espectro na região do infravermelho registrado em pastilha de KBr para o composto 1,4-ditosil-1,4-diazepan-6-(*N*-aminopropil)amina.

RMN ^1H - δ_{H} (400 MHz; D_2O), em ppm: 1,62 (m, 2H); 2,38 (s, 6 H); 2,68 (t, 2 H); 2,76 (t, 2 H); 3,11 (m, 3 H); 3,34 (m, 6 H); 7,26 (d, 4 H); 7,60 (d, 4 H).

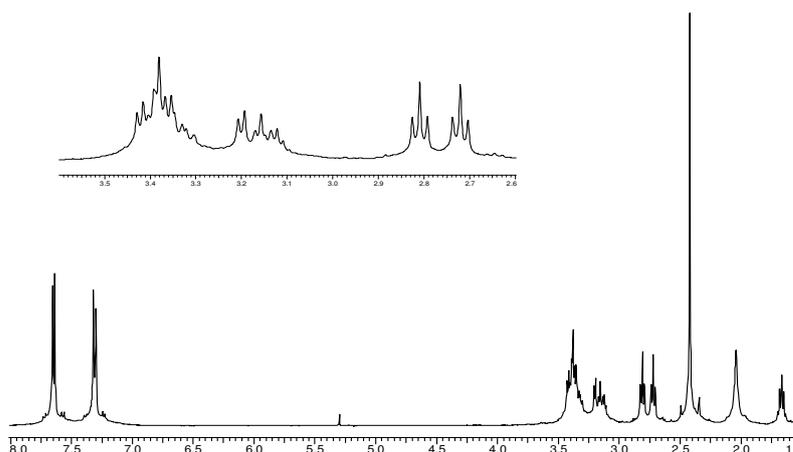


Figura 29 - Espectro de RMN de ^1H na região de 1,5 a 8,0 ppm, obtido para o composto 1,4-ditosil-1,4-diazepan-6-(*N*-aminopropil)amina. Inserção: região do espectro de 2,60 a 3,60 ppm.

RMN ^{13}C - δ_{C} (400 MHz; D_2O), em ppm: 21,730 (CH_3); 32,760; 40,398; 45,360; 52,160 e 52,701 (CH_2); 57,960 (CH); 127,075; 130,147; 135,848 e 143,966 (CH_{ar}).

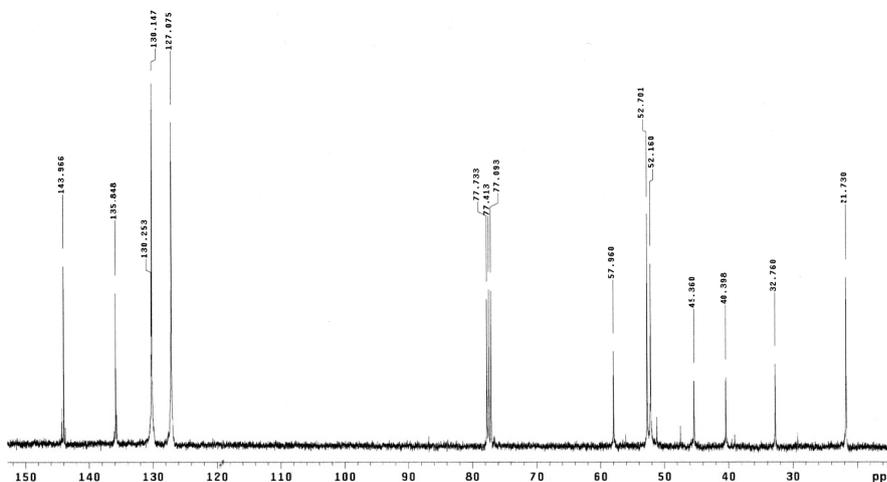
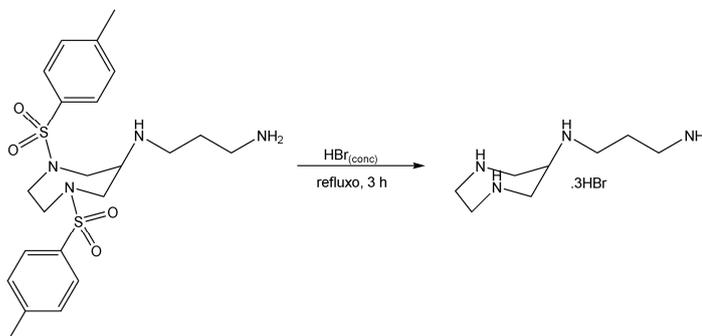


Figura 30 - Espectro de RMN de ^{13}C na região de 0 a 160 ppm, obtido para o composto 1,4-ditosil-1,4-diazepan-6-(*N*-aminopropil)amina.

3.4.3 Síntese do 1,4-diazepan-6-(*N*-aminopropil)amina.3HBr (dazap)



A um balão de 125 mL contendo 50 mL de ácido bromídrico concentrado (48%) foram adicionados 0,91 g do composto 1,4-ditosil-1,4-diazepan-6-(*N*-propilamina)amina (1,89 mmol; $480,64 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$). O sistema resultante foi mantido sobre refluxo e agitação magnética por 3 horas. Após este período, a solução laranja foi resfriada até a temperatura ambiente e concentrada até um terço do volume inicial em um rotaevaporador. O sólido cristalino branco resultante foi filtrado e lavado com etanol gelado, o qual após seco foi caracterizado por IV (Figura 31) e RMN ^1H e ^{13}C (Figuras 32 e 33, respectivamente). Rendimento médio de preparação: 0,76 g, 96,89 %.

Bandas registradas no infravermelho (cm^{-1}) – 3426 $\nu(\text{O-H})$ da H_2O ; 3060-2700 $\nu(\text{N-H}^+)$; 2981-2857 $\nu(\text{C-H})$; 1589 $\delta_s(\text{N-H})$; 1439 $\delta_s(\text{C-H})$; 1285-1126 $\nu(\text{C-N})$; 894-755 $\omega(\text{N-H})$.

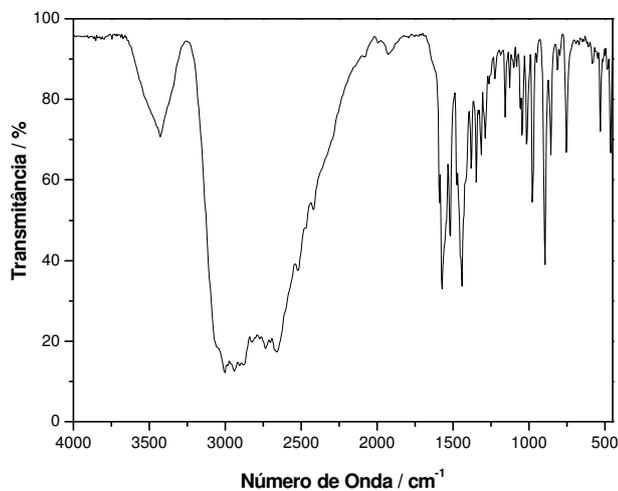


Figura 31 - Espectro na região do infravermelho registrado em pastilha de KBr para o composto 1,4-ditosil-1,4-diazepan-6-(*N*-aminopropil)amina.3HBr.

RMN ^1H - δ_{H} (400 MHz; D_2O), em ppm: 2,01 (m, 2 H); 3,00 (t, 2 H); 3,24 (t, 2 H); 3,58 (dd, 2 H); 3,63 (s, 4 H); 3,89 (dd, 2 H); 4,13 (tt, 1 H).

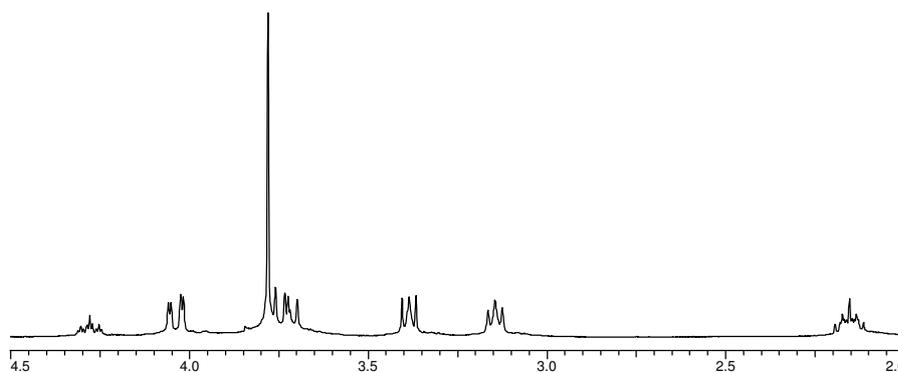


Figura 32 - Espectro de RMN de ^1H na região de 2,0 a 4,5 ppm, obtido para o composto 1,4-ditosil-1,4-diazepan-6-(*N*-aminopropil)amina.3HBr.

RMN ^{13}C - δ_{C} (400 MHz; D_2O), em ppm: 22,005; 34,452; 40,871; 41,656 e 43,196 (CH_2); 48,653 (CH).

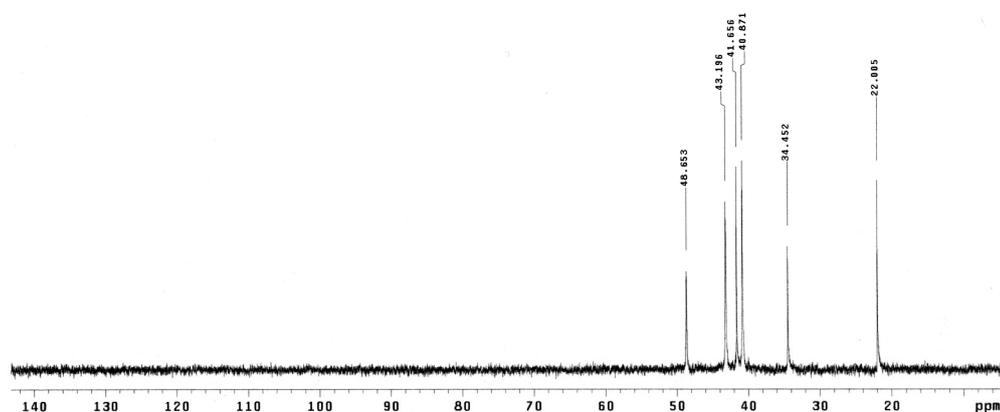
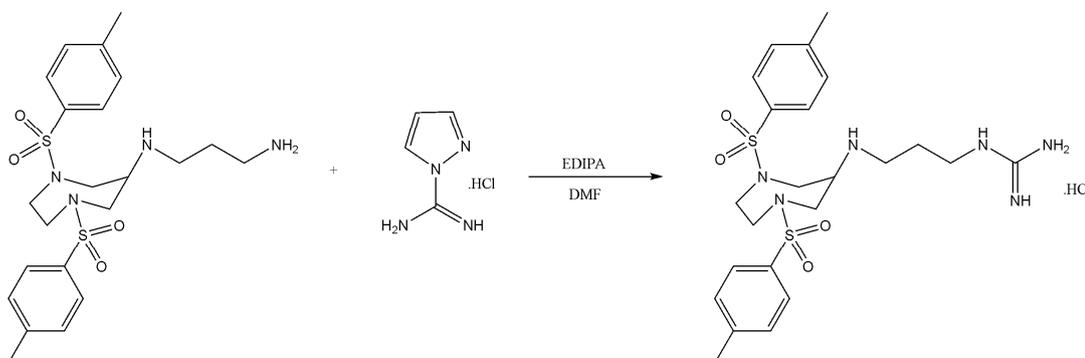


Figura 33 - Espectro de RMN de ^{13}C na região de 0 a 160 ppm, obtido para o composto 1,4-ditosil-1,4-diazepan-6-(*N*-aminopropil)amina. 3HBr .

3.5 Síntese do Ligante dazag

3.5.1 Síntese do 1,4-ditosil-1,4-diazepan-6-(*N*-guanidinopropil)amina



A um balão de 250 mL contendo 3,65 g de 1,4-ditosil-1,4-diazepan-6-(*N*-propilamina)amina (7,59 mmol; $480,64 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$) em 40 mL de DMF, foram adicionados 1,33 mL de EDIPA (7,63 mmol; $129,25 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$; $0,742 \text{ g}\cdot\text{mL}$) e em seguida 1,12 g de cloridrato de 1H-pirazolil-carboxamida (7,64 mmol; $146,58 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$). A solução resultante foi mantida sobre agitação magnética por 24 h à temperatura ambiente. Após este período, o volume de 100 mL de éter etílico foram adicionados à solução e o sistema resultante foi mantido a $4 \text{ }^\circ\text{C}$ por duas horas. O óleo amarelo obtido por decantação foi extraído com CH_2Cl_2 (5 x 20 mL) e posteriormente o solvente foi removido em um rotaevaporador. O óleo amarelo obtido foi posteriormente caracterizado por RMN ^1H e ^{13}C (Figuras 34 e 35, respectivamente). Uma vez

que o composto apresentou-se impuro o rendimento não foi quantificado. Porém, pela análise dos espectros foi possível identificar a formação do produto desejado nesta síntese, portanto deu-se continuidade na etapa de detosilação do anel do ligante orgânico.

RMN ^1H - δ_{H} (400 MHz; CDCl_3), em ppm: 1,72 (br, 2H, CH_2); 2,39 (s, 6 H, CH_3); 7,31 (d, 4 H); 7,66 (d, 4 H), 8,00 (NH). Não foi possível a integração na região de 2,75 a 3,50 ppm, devido à sobreposição dos picos.

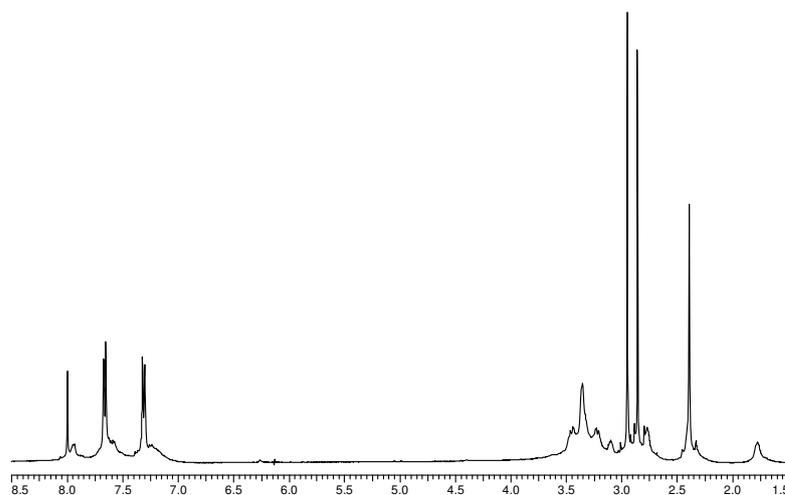


Figura 34 - Espectro de RMN de ^1H na região de 1,50 a 8,50 ppm, obtido para o composto 1,4-ditosil-1,4-diazepan-6-(*N*-guanidinopropil)amina.

RMN ^{13}C - δ_{C} (400 MHz; D_2O), em ppm: 21,639 (CH_3); 28,865, 36,693, 39,178, 42,974 e 51,786 (CH_2); 56,748 (CH); 127,060, 130,200, 135,460 e 144,043 (CH_{ar}), 158,495 (C).

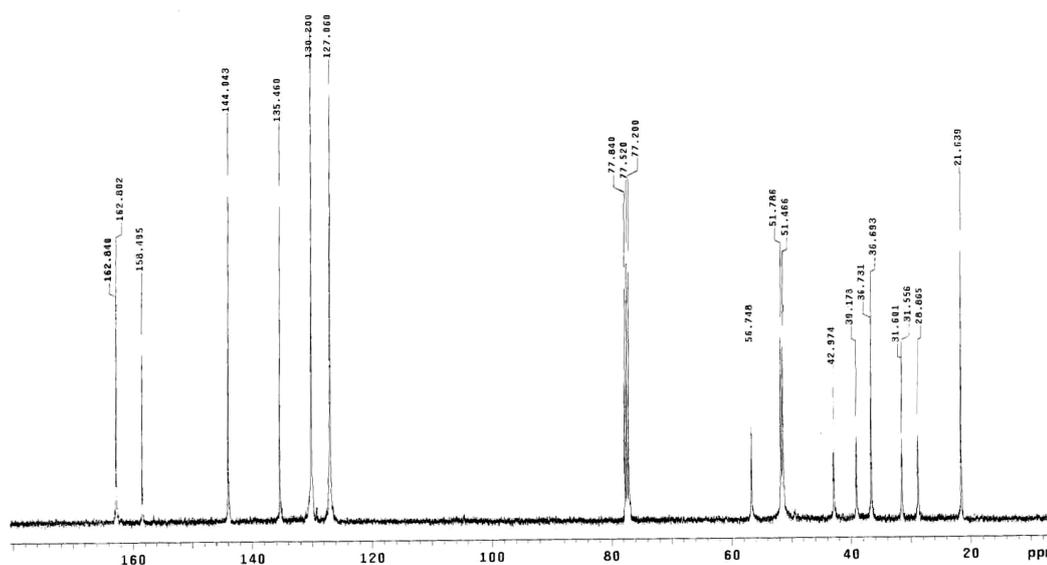
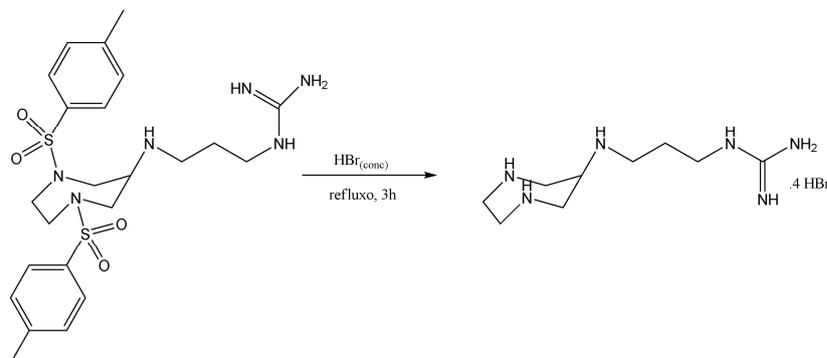


Figura 35 - Espectro de RMN de ^{13}C na região de 0 a 160 ppm, obtido para o composto 1,4-ditosil-1,4-diazepan-6-(*N*-guanidinopropil)amina.

3.5.2 Síntese do 1,4-diazepan-6-(*N*-guanidinopropil)amina.4HCl (*dazag*)



A um balão de 125 mL contendo 50 mL de ácido bromídrico concentrado (48%) foram adicionados 2,69 g do composto 1,4-ditosil-1,4-diazepan-6-(*N*-guanidinopropil)amina. (5,14 mmol; 522,68 g·mol⁻¹). O sistema resultante foi mantido sobre refluxo e agitação magnética por 3 horas. Após este período, a solução laranja foi resfriada até a temperatura ambiente e o solvente removido por completo em um rotaevaporador. O óleo amarelo resultante foi dissolvido no mínimo de água e diluído com etanol na proporção 15etanol:1H₂O, em seguida HCl gasoso foi borbulhado nesta solução resultando na turbidez do sistema. A suspensão amarela esbranquiçada foi resfriada a 4 °C por 24 h e após, o sobrenadante foi removido. O sólido amarelo palha resultante após seco foi caracterizado por IV (Figura 36) e RMN ¹H e ¹³C (Figuras 37 e 38, respectivamente). Rendimento médio de preparação: 1,49 g, 53,81 %.

Bandas registradas no infravermelho (cm^{-1}) – 3416 $\nu(\text{O-H})$ da H_2O ; 3088-2700 $\nu(\text{N-H}^+)$; 2981-2857 $\nu(\text{C-H})$; 1560 $\delta_s(\text{N-H})$; 1444 $\delta_s(\text{C-H})$; 1266-1184 $\nu(\text{C-N})$; 894-764 $\omega(\text{N-H})$.

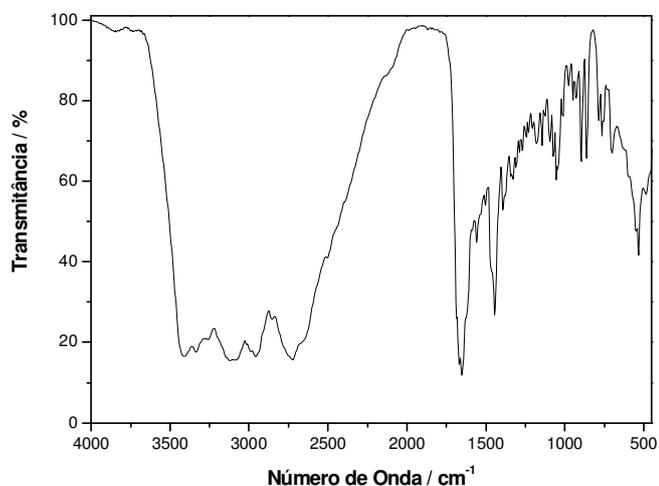


Figura 36 - Espectro na região do infravermelho registrado em pastilha de KBr para o composto 1,4-ditosil-1,4-diazepan-6-(*N*-guanidinopropil)amina.4HCl.

RMN ^1H - δ_{H} (400 MHz; D_2O), em ppm: 1,99 (m, 2H, CH_2); 3,28 (m, 4H, CH_2); 3,65(dd, 2H, CH_2); 3,71 (s, 4 H, CH_2); 3,97 (dd, 2H, CH_2), 4,19 (m, 1 H, CH).

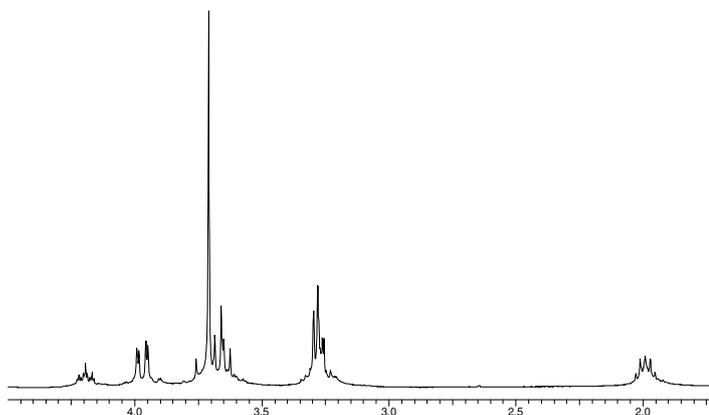


Figura 37 - Espectro de RMN de ^1H na região de 1,50 a 4,50 ppm, obtido para o composto 1,4-ditosil-1,4-diazepan-6-(*N*-guanidinopropil)amina.4HCl.

RMN ^{13}C - δ_{C} (400 MHz; D_2O), em ppm: 25,336; 38,149; 42,994; 44,057 e 45,238 (CH_2); 50,719 (CH); 156,841 (C).

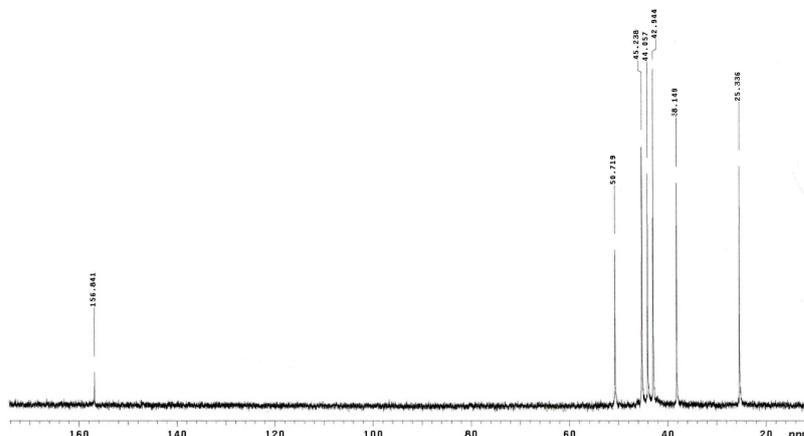
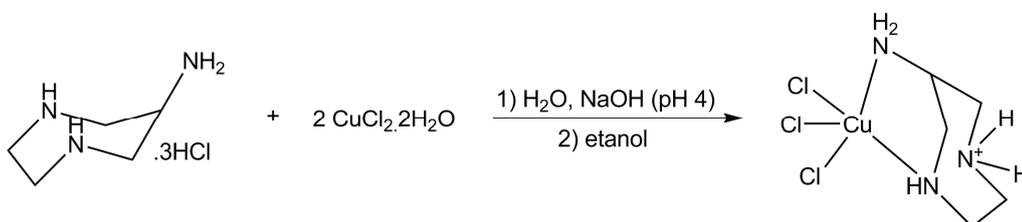


Figura 38 - Espectro de RMN de ^{13}C na região de 0 a 160 ppm, obtido para o composto 1,4-ditosil-1,4-diazepan-6-(*N*-guanidinopropil)amina.4HCl.

Síntese dos Complexos

3.5.3 Síntese do complexo $[\text{Cu}(\text{Hdaza})\text{Cl}_2]\text{Cl}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (1)



Em um béquer contendo 0,13 g (0,55 mmol; $233,60 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$) do ligante 1,4-diazepan-6-amina.3HCl dissolvidos em água foram adicionados sob agitação magnética 0,18 g (1,10 mmol; $170,48 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$) do sal $\text{CuCl}_2\cdot 2\text{H}_2\text{O}$. Após completa dissolução, o pH da solução azul foi ajustado a 4 com uma solução 0,5 mol/L de NaOH. A solução então foi diluída com etanol e mantida por 15 minutos sob agitação magnética. A solução azul resultante foi deixada a -15°C por dois dias, produzindo cristais de coloração azul. A Figura 39 apresenta o espectro de infravermelho registrado para o complexo **1** com as respectivas atribuições de bandas. Rendimento da reação: 0,12 g, 71,74 % em relação ao reagente 1,4-diazepan-6-amina.3HCl.

Bandas registradas no infravermelho (cm^{-1}) – 3372 $\nu(\text{O-H})$ da H_2O ; 3277/3197 $\nu(\text{N-H})$; 2981-2806 $\nu(\text{C-H})$; 2691-2478 $\nu(\text{N}^+-\text{H})$; 1576 $\delta_s(\text{N-H})$; 1457 $\delta_s(\text{C-H})$; 1131 $\nu(\text{C-N})$; 889-643 $\omega(\text{N-H})$.

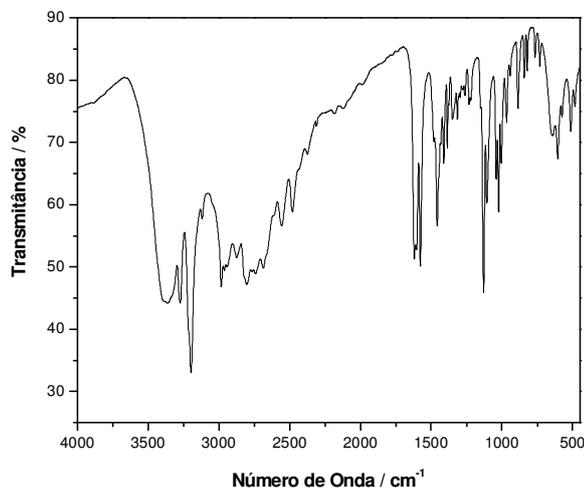
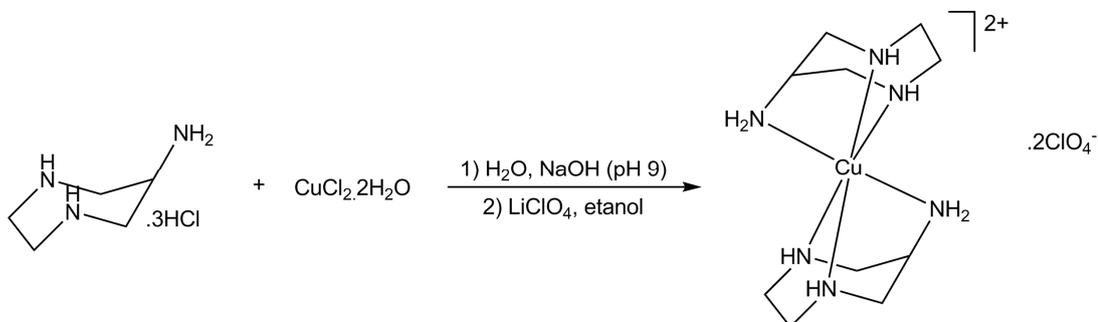


Figura 39 - Espectro na região do infravermelho registrado em pastilha de KBr para o complexo $[\text{Cu}(\text{Hdaza})\text{Cl}_2]\text{Cl}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (1).

3.5.4 Síntese do complexo $[\text{Cu}(\text{daza})_2](\text{ClO}_4)_2$ (2)



Em um béquer contendo 0,13 g (0,55 mmol; $233,60 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$) do ligante 1,4-diazepan-6-amina.3HCl dissolvidos em água foram adicionados sob agitação magnética 0,09 g (0,55 mmol; $170,48 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$) do sal $\text{CuCl}_2\cdot 2\text{H}_2\text{O}$. Após completa dissolução, o pH da solução azul foi ajustado a 9 com uma solução 0,5 mol/L de NaOH. O sistema então foi filtrada e ao filtrado adicionou-se 0,45 g LiClO_4 (2,68 mmol; $170,48 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$). Em seguida, a solução foi diluída com etanol e mantida por 15 minutos sob agitação magnética. A solução azul resultante foi deixada a -15°C por dois dias, produzindo cristais de coloração azul. A Figura 40 apresenta o espectro de infravermelho registrado para o complexo **2** com as respectivas

atribuições de bandas. Rendimento da reação: 0,14 g, 51,65 % em relação ao reagente 1,4-diazepan-6-amina.3HCl.

Bandas registradas no infravermelho (cm^{-1}) – 3447-3113 $\nu(\text{N-H})$; 2954-2857 $\nu(\text{C-H})$; 1600 $\delta_s(\text{N-H})$; 1463 $\delta_s(\text{C-H})$; 1145 $\nu(\text{C-N})$; 877-697 $\omega(\text{N-H})$; 1087 $\nu(\text{Cl-O})$ do ClO_4^- , 629 $\delta(\text{Cl-O})$ do ClO_4^- .

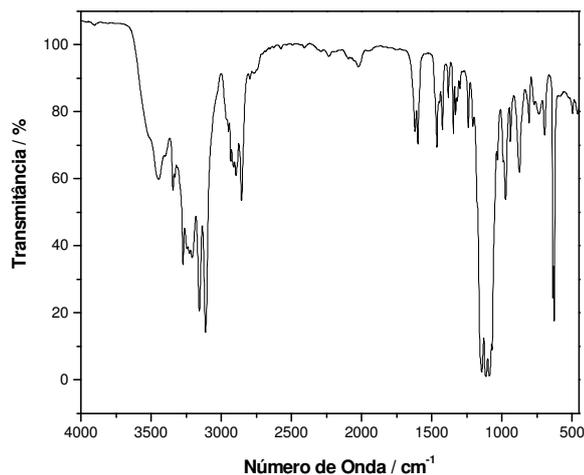
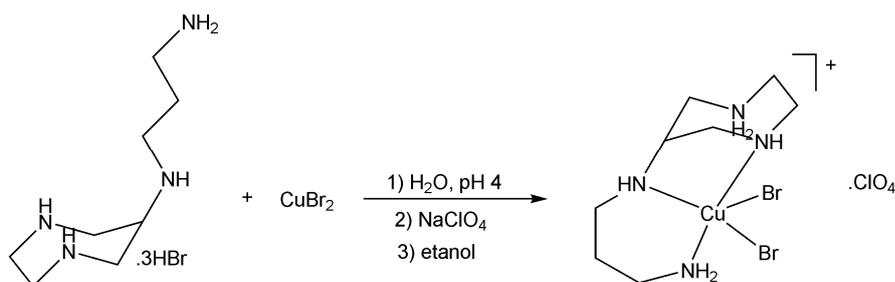


Figura 40 - Espectro na região do infravermelho registrado em pastilha de KBr para o complexo $[\text{Cu}(\text{daza})_2](\text{ClO}_4)_2$ (azul).

3.5.5 Síntese do complexo $[\text{Cu}(\text{dazap})\text{Br}_2](\text{ClO}_4)$ (3)



Em um béquer contendo 0,25 g (0,60 mmol; $415,01 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$) do ligante 1,4-diazepan-6-(*N*-aminopropil)amina.3HBr dissolvidos em 3 mL de água foram adicionados sob agitação magnética 0,27 g (1,20 mmol; $223,35 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$) do sal CuBr_2 . Após completa dissolução, foram adicionados 0,29 g de perclorato de sódio (2,36 mmol; $122,44 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$). A solução azul foi então diluída com etanol e mantida por 15 minutos sob agitação magnética. Durante este período houve a precipitação de um sólido azul o qual foi recristalizado a $-4 \text{ }^\circ\text{C}$ em uma mistura de etanol/água (3:1). A Figura 41 apresenta o espectro de infravermelho registrado

para o complexo **3** com as respectivas atribuições de bandas. Rendimento da reação: 0,22 g, 73,90 % em relação ao reagente 1,4-diazepan-6-(*N*-aminopropil)amina.3HBr.

Bandas registradas no infravermelho (cm^{-1}) – 3455-3166 $\nu(\text{N-H})$; 2934-2833 $\nu(\text{C-H})$; 2785 / 2717 $\nu(\text{N}^+-\text{H})$; 1579 $\delta_s(\text{N-H})$; 1444 $\delta_s(\text{C-H})$; 1150 $\nu(\text{C-N})$; 885-735 $\omega(\text{N-H})$; 1092 $\nu(\text{Cl-O})$ do ClO_4^- ; 624 $\delta(\text{Cl-O})$ do ClO_4^- .

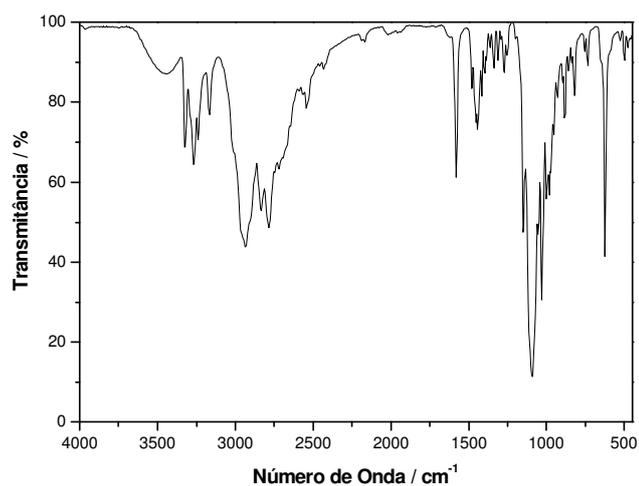


Figura 41 - Espectro na região do infravermelho registrado em pastilha de KBr para o complexo $[\text{Cu}(\text{dazap})\text{Br}_2]\text{ClO}_4$.

4 Resultados e Discussão

4.1 Síntese e Caracterização dos Ligantes

Na realização deste trabalho foram sintetizados três ligantes: daza.3HCl, dazap.3HBr e dazag.4HCl (Figura 42), sendo os dois últimos inéditos. As rotas sintéticas apresentam-se descritas nas seções 3.4, 3.5 e 3.6, respectivamente, sendo que na preparação do ligante daza.3HCl foram feitas pequenas modificações na rota descrita na literatura (ROMBA, 2006). Os três ligantes apresentaram bons rendimentos e grau de pureza adequado para a utilização destes nas sínteses inorgânicas. A discussão da caracterização destes três ligantes finais por espectroscopia de infravermelho e de ressonância magnética nuclear bem como o estudo das espécies em equilíbrio em solução aquosa via titulação potenciométrica são apresentados a seguir.

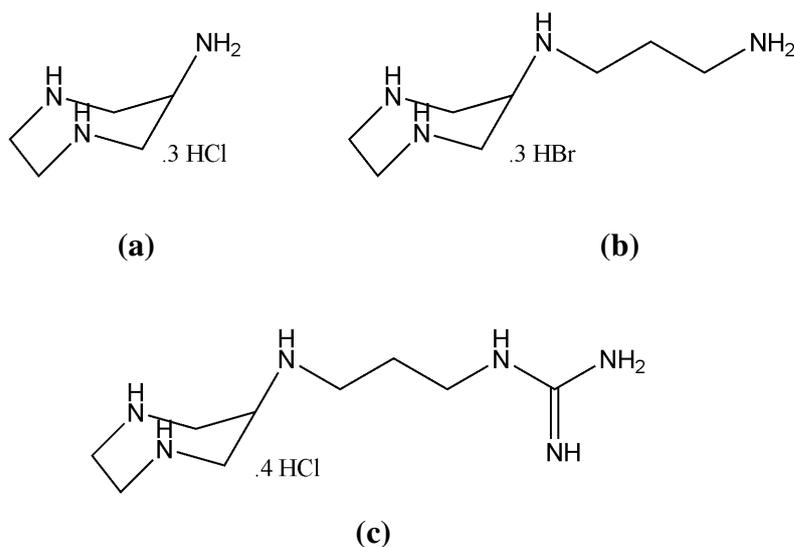


Figura 42 - Representação esquemática dos ligantes sintetizados neste trabalho: (a) daza.3HCl; (b) dazap.3HBr e (c) dazag.4HCl.

4.1.1 Espectroscopia Vibracional no Infravermelho

Todos os pró-ligantes e ligantes foram caracterizados por espectroscopia no infravermelho a fim de acompanhar a formação dos compostos em cada etapa da reação. A Tabela 3 apresenta as principais bandas e atribuições (SOCRATES, 2001; SILVERSTEIN, 1994; NAKAMOTO, 1978) para os ligantes finais daza.3HCl, dazap.3HBr e dazag.4HCl.

As faixas de 3350-3100 cm^{-1} e 3000-2650 cm^{-1} são características dos estiramentos de ligação N–H dos grupos amínicos protonados NH_3^+ e NH_2^+ , respectivamente. Nesta região também se observa os estiramentos característicos de ligações C–H (2930-2850 cm^{-1}). Sendo assim, uma vez que os três ligantes foram obtidos na forma de seus respectivos sais, há o predomínio desses tipos de ligações na estrutura orgânica e o que se observa nos espectros de infravermelho (seção 3.6) é uma única e alargada banda que se estende de 3100 até 2650 cm^{-1} .

A presença de outros modos de vibrações característico das ligações presentes na estrutura dos ligantes, como $\delta_s(\text{N-H})$, $\nu(\text{C-N})$ e $\omega(\text{N-H})$, também foram registrados na região de menor número de onda do espectro como pode ser observado na Tabela 3.

Tabela 3 - Atribuição tentativa para as principais bandas de absorção na região do infravermelho registradas para os ligantes daza.3HCl, dazap.3HBr e dazag.4HCl.

Atribuições ^(a)	daza.3HCl	dazap.3HBr	dazag.4HCl
$\nu(\text{O-H})$ da H_2O	–	3426	3416
$\nu(\text{N-H}^+)$	3088-2700	3060-2700	3088-2700
$\nu(\text{C-H})$	2981-2857	2981-2857	2981-2857
$\delta_s(\text{N-H})$	1565	1589	1560
$\delta_s(\text{C-H})$	1459	1439	1444
$\nu(\text{C-N})$	1232-1136	1285-1126	1266-1184
$\omega(\text{N-H})$	890-774	894-755	894-764

^(a) SOCRATES, 2001, SILVERSTEIN, 1994; NAKAMOTO, 1978.

4.1.2 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear

Outra análise muito útil na caracterização dos pró-ligantes e ligantes finais foi a espectroscopia de RMN ^1H e ^{13}C . A Tabela 4 apresenta os valores de deslocamento químico e atribuições dos picos (SILVERSTEIN, 1994) registrados para os ligantes daza.3HCl, dazap.3HBr e dazag.4HCl em D_2O . As proporções de prótons obtidas nos espectros de RMN de ^1H são coerentes com o número total de átomos de hidrogênio esperado para cada ligante, bem como são coerentes os deslocamentos encontrados para os diferentes átomos de carbono presentes na estrutura destes ligantes.

A confirmação da presença do grupo guanidínio na estrutura do ligante dazag.4HCl, foi confirmada pelo espectro de ^{13}C com a presença de um sinal em 156 ppm, região característica de carbono quaternário.

Tabela 4 - Atribuições dos picos registrados por espectroscopia de RMN de ^1H e ^{13}C para os ligantes daza.3HCl, dazap.3HBr e dazag.4HCl. em D_2O .

Atribuições ^(a)	daza.3HCl		dazap.3HBr		dazag.4HCl	
	^1H (ppm / n° H)	^{13}C	^1H (ppm / n° H)	^{13}C	^1H (ppm / n° H)	^{13}C
CH ₂			2,01 (m, 2 H)		1,99 (m, 2 H)	
			3,00 (t, 2 H)	22,005	3,28 (m, 4 H)	25,336
	3,58 (dd, 2 H)	42,913	3,24 (t, 2 H)	34,452	3,65 (dd, 2 H)	38,149
	3,69 (s, 4 H)	44,049	3,58 (dd, 2 H)	40,871	3,71 (s, 4 H)	42,994
	3,82 (dd, 2 H)		3,63 (s, 4 H)	41,656	3,97 (dd, 2 H)	44,057
			3,89 (dd, 2 H)	43,196		45,238
CH	4,20 (tt, 1 H)	46,305	4,13 (tt, 1 H)	48,653	4,19 (m, 1 H)	50,719
C	–	–	–	–	–	156,841

^(a) SILVERSTEIN, 1994.

4.1.3 Estudos de Equilíbrio Químico via Titulação Potenciométrica

Os ligantes daza.3HCl, dazap.3HBr e dazag.4HCl também foram submetidos a estudos de equilíbrio químico em solução aquosa. O intuito destes experimentos é a determinação dos valores de pK_a dos grupos amínicos protonados. A Tabela 5 apresenta os valores dos pK_a encontrados para cada ligante.

Como já descrito na literatura o ligante daza reage como um ácido triprótico, sendo que os valores de pK_a obtidos para este composto a 25 °C em solução aquosa com força iônica 0,1 mol·L⁻¹ de KCl são concordantes com aqueles já descritos (ROMBA, 2006). Os ligantes dazap.3HBr e dazag.4HCl comportaram-se como ácidos triprótico e tetraprótico, respectivamente, sendo que o ligante contendo o grupo guanidínio apresentou os hidrogênios mais acídicos (Tabela 5). O primeiro valor de pK_a registrado para os três ligantes deste

trabalho mostraram-se mais acídicos que o registrados para o ligante de cadeia aberta H_3den^{3+} (3-aza-pentano-1,5-diamina) porém menos acídicos que o ligante tacn (ROMBA, 2006). A triamina alifática apresenta um segundo valor de pK_a consideravelmente mais elevado do que o registrados para os ligantes cíclicos. Segundo Kuppert e colaboradores (KUPPERT, 2001), este comportamento pode ser consequência direta de restrições estéricas dentro da estrutura cíclica e pode ser entendido como interações eletrostáticas entre cargas positivas localizadas nos grupos amínicos protonados. O valor extremamente baixo para o primeiro pK_a do ligante tacn também é explicado por repulsões eletrostáticas, as amins primárias (exocíclicas) podem adotar, preferencialmente, uma posição equatorial a qual diminui a repulsão entre as cargas. Os grupos aminos secundários (endocíclicos) são mais difíceis de protonar uma vez que não conseguem aliviar a repulsão entre as cargas, o que torna o ligante tacn (onde todos os grupos amino são endocíclicos) um ácido muito forte em água.

Tabela 5 - Valores de pK_a registrados para os ligantes daza.3HCl, dazap.3HBr e dazag.4HCl a 25°C e força iônica 0,1 mol·L⁻¹ (KCl).

Ligantes	daza.3HCl	dazap.3HBr	dazag.4HCl	AAZ ³⁺ (a)	H ₃ den ³⁺ (b)	H ₃ tacn ³⁺ (b)
pK_{a1}	3,10	3,02	2,82	2,10	4,30	< 2
pK_{a2}	6,30	5,54	5,43	6,37	9,0	6,80
pK_{a3}	9,25	9,06	8,76	9,26	9,9	10,40
pK_{a4}	-	-	11,56	-	-	-

(a) Peralta, 2005; (b) Valores reportados na referência: Romba, 2006.

Estudos por RMN com o ligante daza.3HBr em solução aquosa (ROMBA, 2006) revelaram a preferência dos grupos amino exocíclicos pelas posições equatoriais. A primeira etapa de protonação deste ligante ($Hdaza^+$) revelou que a posição do próton sobre os grupos aminos primário e secundário é inespecífica, estando este distribuído igualmente sobre os três grupos. Contudo, a segunda etapa (H_2daza^{2+}) mostrou que o tautômero com o grupo amino primário protonado é fortemente predominante em solução. Sendo assim, uma das explicações para o primeiro pK_a do ligante AAZ ser mais acídico do que para o daza, encontra-se no fato de que o grupo metila, ligado ao mesmo carbono que o grupo amino primário, adota preferencialmente uma posição equatorial aumentando assim, a repulsão das cargas positivas no ligante AAZ (NEIS, 2010).

Grupos guanidínicos presentes em resíduos de arginina em proteínas possuem pK_a em torno de 12,5, os mesmos valores altos de pK_a são observados quando este grupo encontra-se

presente na estrutura de ligantes orgânicos. Aoki e colaboradores (AOKI, 2002) registrou um pK_a maior que 12 referente ao íon guanidina em um ligante derivado do cyclen (1,4,7,10-tetraazaciclododecano). De acordo com este estudo, o pK_a em 11,56 registrado para o ligante dazag pode ser atribuído ao grupo guanidíneo presente em sua estrutura.

4.2 Síntese de Caracterização dos Complexos

Os complexos mononucleares de cobre(II), $[Cu(Hdaza)Cl_2]Cl \cdot H_2O$ (**1**) e $[Cu(daza)_2](ClO_4)_2$ (**2**), foram preparados em solução aquosa a partir de $CuCl_2 \cdot 2H_2O$ e do ligante $daza \cdot 3HCl$ em estequiometria 2:1 e 1:1, respectivamente. O pH da solução nos dois sistemas foi ajustado em torno de 4,0 para a obtenção do complexo **1** e acima de 7,0 no caso do complexo **2**. Após agitação, o complexo **1** foi obtido na forma de pó pela adição de etanol ao sistema, já o complexo **2** precipitou com a adição de $NaClO_4$ e etanol. O complexo $[Cu(Hdazap)Br_2]ClO_4$ (**3**) foi preparado a partir de $CuBr_2$ e do ligante $dazap \cdot 3HBr$ em estequiometria 2:1, utilizando água como solvente e ajustando o pH do meio em torno de 4,0. Com a adição de etanol e $NaClO_4$ houve a precipitação do complexo na forma de pó.

A recristalização dos três complexos em água/etanol forneceu cristais adequados para a resolução da estrutura cristalina por difração de raios X. Em todas as análises e estudos realizados foram utilizadas amostras cristalinas.

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

4.2.1 Difractometria de Raios X de Monocristal

As estruturas cristalinas dos complexos **1**, **2** e **3** foram resolvidas por difratometria de raios X através da análise dos respectivos monocristais. Os dados cristalográficos e de refinamento das estruturas destes complexos são apresentados na Tabela 6.

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

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

para os grupos metilenos e metino, respectivamente. Os átomos de hidrogênio dos grupos amínicos foram localizados no mapa de Fourier, sendo que para o refinamento de complexo **3** não foi possível a localização do hidrogênio do átomo N(5) e um dos átomos de hidrogênio do átomo N(1). Esta dificuldade em localizar uma posição adequada para estes átomos de hidrogênios deve-se, possivelmente, à interferência causada pela densidade eletrônica dos íons brometo, os quais se encontram próximos desses átomos de nitrogênio.

O complexo **3** apresentou uma desordem na estrutura do ligante dazap localizada sobre o átomo de carbono C(2), sendo que este átomo encontra-se distribuído em dois sítios de ocupação. O refinamento desta desordem foi realizado atribuindo-se um fator de ocupação de 50 % para cada sítio.

Os ânions perclorato presentes no empacotamento das estruturas de **2** e **3** também apresentaram um problema de desordem em suas estruturas, sendo que cada átomo de oxigênio ocupa duas posições alternativas. Estes átomos foram refinados com dois fatores de ocupação distintos, sendo um componente maior de 80 % e outro menor de 20%.

Tabela 6 - Dados cristalográficos e refinamentos das estruturas de **1**, **2** e **3**.

Código de Identificação	1	2	3
Fórmula empírica	C ₅ H ₁₆ Cl ₃ Cu N ₃ O	C ₁₀ H ₂₆ Cl ₂ Cu N ₆ O ₈	C ₈ H ₂₁ Br ₂ Cl Cu N ₄ O ₄
Massa Molar (g.mol ⁻¹)	304,10	492,81	496,10
Temperatura (K)	293(2)	293(2)	293(2)
Comprimento de onda (Å)	0,71073	0,71069	0,71073
Sistema cristalino	Monoclínico	Ortorrômbico	Monoclínico
Grupo espacial	P 21/c	P b c a	P21/c
Dimensões da cela unitária	a = 6,7733(3) Å b = 6,3958(9) Å c = 25,0909(15) Å α = 90° β = 92,072(4)° γ = 90°	a = 9,870(5) Å b = 16,377(5) Å c = 11,617(5) Å α = 90° β = 90° γ = 90°	a = 10,7110(10) Å b = 7,3392(18) Å c = 21,199(2) Å α = 90° β = 103,962(7)° γ = 90°
Volume (Å ³)	1086,24(17)	1877,8(14)	1617,2(5)
Z	4	4	4
Densidade calculada (g.cm ³)	1,859	1,743	2,038
Coefficiente de absorção (mm ⁻¹)	2,715	1,501	6,473
F(000)	620	1020	980
Tamanho do cristal (mm)	0,50 x 0,43 x 0,03	0,36 x 0,36 x 0,16	0,50 x 0,40 x 0,23
Intervalo de θ (°)	1,62 a 25,96	2,49 a 25,08	1,96 a 25,08
Intervalo de índice	-8<=h<=8 -7<=k<=0 -30<=l<=0	-11<=h<=11 -19<=k<=0 -13<=l<=0	-12<=h<=12 -8<=k<=0 -25<=l<=0
Reflexões coletadas / únicas	2180 / 2128 [R(int) = 0,0185]	3216 / 1663 [R(int) = 0,0332]	2969 / 2880 [R(int) = 0,0616]
Correção de absorção		Psi-Scan	
Máx. e mín. de transmissão	0,9230 e 0,3438	0,7952 e 0,6141	0,3175 e 0,1402
Método de refinamento		Mínimos – quadrados / Matriz completa em F ²	
Dados / restrições / parâmetros	2128 / 0 / 118	1663 / 136 / 161	2880 / 148 / 209
Goodness-of-fit (F ²)	1,153	1,046	1,047
Índice R final [I>2σ(I)]	R1 = 0,0341 wR2 = 0,1045	R1 = 0,0316 wR2 = 0,0767	R1 = 0,0538 wR2 = 0,1360
Índice R (todos os dados)	R1 = 0,0548, wR2 = 0,1245	R1 = 0,0615, wR2 = 0,0858	R1 = 0,1037, wR2 = 0,1549
Densidade eletrônica residual (e.Å ⁻³)	0,919 e -0,844	0,578 e -0,273	0,974 e -0,604

4.2.1.1 Estrutura cristalina do complexo [Cu(Hdaza)Cl₂]Cl.H₂O (**1**)

O complexo **1** cristaliza na forma de monocristais azuis pertencentes ao sistema cristalino monoclínico, grupo espacial P21/c. A estrutura cristalina consiste de um cátion complexo [Cu(Hdaza)Cl₂]⁺, apresentado na Figura 43, com um ânion cloreto atuando como contra-íon e uma molécula de água como solvente de cristalização. Os principais comprimentos e ângulos de ligação são apresentados na Tabela 7.

A análise por difração de raios X revelou que o íon Cu^{II} encontra-se pentacoordenado a três ânions cloreto e a dois átomos de nitrogênio do ligante daza em uma geometria pirâmide de base quadrada como mostra a Figura 43. Esta geometria é confirmada empregando-se a equação descrita por Addison e colaboradores (ADDISON, 1984) aplicáveis à complexos pentacoordenados, a qual define um índice estrutural: $\tau = (\beta - \alpha)/60$, onde τ representa o grau de trigonalidade da geometria, β é o maior ângulo e α o segundo maior ângulo na esfera de coordenação do metal. Segundo esta equação, uma geometria pirâmide de base quadrada perfeita é caracterizada por $\tau = 0$ e uma bipirâmide trigonal perfeita por $\tau = 1$. O complexo **1** possui $\tau = 0,05$ concordante com uma geometria pirâmide de base quadrada levemente distorcida.

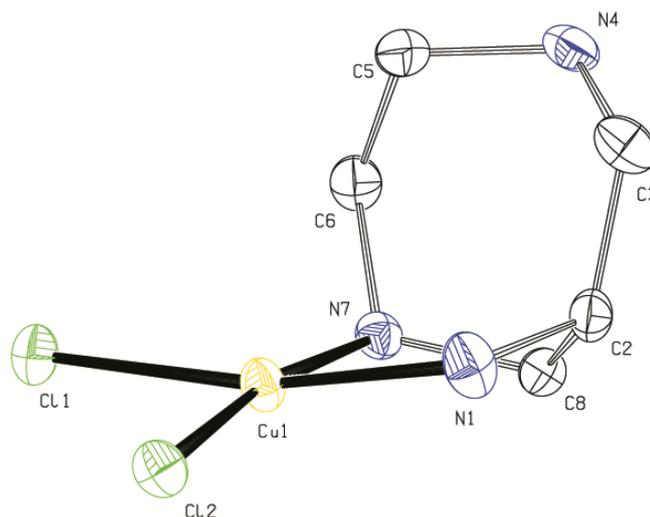


Figura 43 - Representação da estrutura molecular do cátion complexo [Cu(Hdaza)Cl₂]⁺, com esquema de numeração dos átomos. Os elipsóides são mostrados com 40 % de probabilidade.

Tabela 7 - Principais comprimentos (Å) e ângulos (°) de ligação para o complexo **1**.

Cu(1)-N(1)	2,003(4)
Cu(1)-N(7)	2,033(3)
Cu(1)-Cl(1)	2,2701(10)
Cu(1)-Cl(2)	2,2775(11)
Cu(1)-Cl(1a)	2,922*
N(1)-Cu(1)-N(7)	83,63(14)
N(1)-Cu(1)-Cl(1)	168,04(12)
N(7)-Cu(1)-Cl(1)	91,05(9)
N(1)-Cu(1)-Cl(2)	90,95(11)
N(7)-Cu(1)-Cl(2)	171,14(10)
Cl(1)-Cu(1)-Cl(2)	95,54(4)

* Valor obtido através do programa Mercury (MACRAE, 2006).

Observa-se pela Figura 43 que o plano basal é composto pelos átomos N(1), N(7), Cl(1) e Cl(2). A esfera de coordenação do metal é completada por um terceiro ânion cloreto, Cl(1a), coordenado apicalmente a uma distância de 2,922 Å. Nesta molécula o íon Cu^{II} encontra-se 0,036 Å acima do plano basal. O ânion Cl(1a) pertence à esfera de coordenação do centro metálico de uma molécula vizinha, atuando assim como ponte entre dois centros metálicos. Esta interação do íon Cu^{II} com o íon cloreto da molécula vizinha se repete unidirecionalmente ao longo do eixo b do empacotamento do cristal, originando uma estrutura polimérica como pode ser observado pela Figura 44.

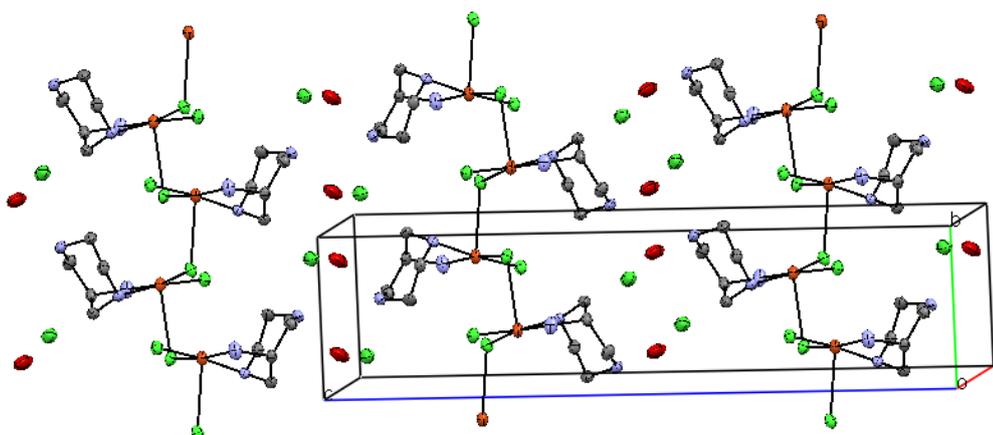


Figura 44 - Representação esquemática do empacotamento complexo **1**, com os eixos de coordenadas identificados.

A geometria de coordenação adotada pelo complexo **1** evidencia a capacidade do ligante daza em adotar diferentes modos de coordenação, este comportamento é também observado em outros complexos já descritos na literatura (NEIS, 2010). Um dos fatores que favorece a coordenação bidentada do ligante daza é o pH do sistema no qual os complexos são formados. Hegetschweiler e colaboradores (ROMBA, 2006; NEIS, 2010) constataram, por meio de estudos de estabilidades dos complexos em solução, que a coordenação bidentada é favorecida em pH abaixo de 5,0, onde um dos átomos de nitrogênio do ligante daza encontra-se protonado.

A distância média das ligações Cu–N (2,018 Å) é concordante com os valores, em média, reportados para complexos de Cu^{II} em um ambiente de coordenação N₂Cl₃: 2,039 Å em [Cu(HAAZ)Cl₃] (**a**) (TERRA, 2007); 1,989 Å em [Cu(DagH)Cl₃] (**b**) (LARIONOV, 2002); até mesmo para complexos binucleares onde cada metal possui a esfera de coordenação N₂Cl₃, como em: [Cu₂(amp)₂Cl₄] (**c**), amp = 5-aminometil-3-metilpirazol, 2,004 Å (SCHUITEMA, 2002). Os comprimentos de ligação Cu–Cl_{equatorial} do plano basal para o complexo **1** apresenta um valor médio de 2,274 Å o qual é muito próximo dos valores reportados para [Cu(HAAZ)Cl₃] = 2,298 Å, [Cu(DagH)Cl₃] = 2,277 Å; [Cu₂(amp)₂Cl₄] = 2,268. Entretanto a distância Cu–Cl_{apical} (2,922) é levemente superior aos valores reportados em (**a**) 2,593 Å, (**b**) 2,720 Å e (**c**) 2,788 Å sugerindo assim, que este ânion cloreto encontra-se semicoordenado ao átomo de cobre.

Ainda no empacotamento de **1** estão presentes ligações de hidrogênio as quais atuam de forma a estabilizar a estrutura cristalina. Observa-se interações estabelecidas intermolecularmente entre o átomo de nitrogênio protonado (N(4)) com o solvente de cristalização (H₂O) bem como com o ânion cloreto (Cl(3)) o qual atua como contraíon.. Também se observam ligações de hidrogênio entre a molécula de água e o átomo Cl(3). Os parâmetros geométricos das ligações de hidrogênio observadas para **1** são listados na Tabela 8.

Tabela 8 - Parâmetros geométricos (Å e °) das ligações de hidrogênio observadas no complexo **1**.

D-H...A	d(D-H)	d(H...A)	d(D...A)	<(DHA)
N(4) – H(4A) ... Cl(3)	0,84	2,35	3,114(4)	152,2
N(4) – H(4B) ... O(1W)	0,85	1,89	2,706(5)	161,2
O(1W) – H(2W) ... Cl(3)i	0,85	2,29	3,123(4)	166,6
O(1W) – H(1W) ... Cl(3)ii	0,81	2,33	3,142(4)	175,7

Operações de simetria utilizadas para gerar átomos equivalentes: i x, y+1, z; ii -x, -y+2, -z+1.

4.2.1.2 Estrutura cristalina do complexo $[\text{Cu}(\text{daza})_2](\text{ClO}_4)_2$ (**2**)

O complexo **2** apresenta-se na forma de monocristais azuis pertencentes ao sistema cristalino monoclinico, grupo espacial P21/c. A estrutura cristalina consiste de um cátion complexo $[\text{Cu}(\text{daza})_2]^{2+}$, apresentado na Figura 45, com dois ânions perclorato atuando como contra-íons. Os principais comprimentos e ângulos de ligação são apresentados na Tabela 9.

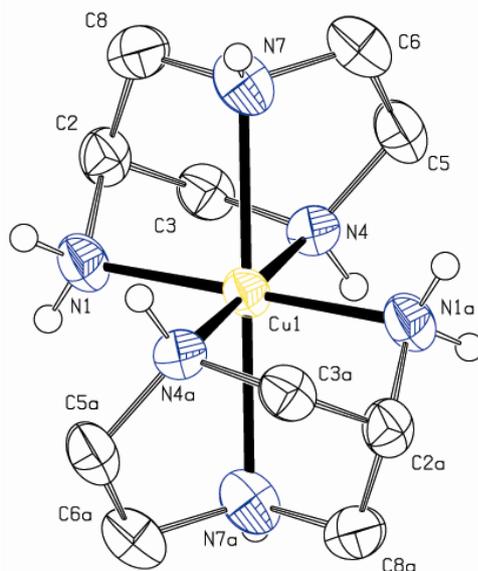


Figura 45 - Representação da estrutura molecular do cátion complexo $[\text{Cu}(\text{daza})_2]^{2+}$, com esquema de numeração dos átomos. Os elipsóides são mostrados com 40 % de probabilidade.

Tabela 9 - Principais comprimentos (Å) e ângulos (°) de ligação para o complexo **2**.

Cu(1)-N(1)	2,018(2)
Cu(1)-N(4)	2,147(3)
Cu(1)-N(7)	2,333(3)
N(1)-Cu(1)-N(1)i	180,0
N(1)-Cu(1)-N(4)	83,47(10)
N(1)-Cu(1)-N(4)i	96,53(10)
N(1)-Cu(1)-N(7)	79,82(10)
N(1)-Cu(1)-N(7)i	100,18(10)
N(4)-Cu(1)-N(7)	71,74(10)
N(4)-Cu(1)-N(7)i	108,26(10)

Operações de simetria utilizadas para gerar átomos equivalentes: $i -x+1, -y, -z+1$

Diferente do cátion complexo em **1**, os dois ligantes daza (N_3 -doador) neste sistema coordenam-se ao centro Cu^{II} de modo facial originando uma geometria de coordenação octaédrica (Figura 45). Este resultado é concordante com os estudos de Hegetschweiler e

colaboradores (ROMBA, 2006; NEIS, 2010), nos quais eles constataram, através de estudos de estabilidades dos complexos em solução, que em pH superiores a 6,0 a formação de complexos ML_2 é altamente favorecida até mesmo na razão de síntese 1M:1L. Este fato é concordante com a metodologia sintética realizada para a obtenção dos complexos **1** e **2** (seção 3.6). A modificação na síntese dos dois complexos encontra-se na estequiometria e no pH do meio reacional. O complexo **1** foi obtido em pH em torno de 4,0 e o complexo **2** foi obtido tanto em pH 7,0 quanto 9,0.

A restrição do ligante gera uma distorção tetragonal uma vez que o anel de 7 membros não é grande o suficiente para permitir que os átomos de nitrogênio se liguem ao átomo metálico com os ângulos idealizados de 90° . Esta distorção é evidenciada através dos valores dos três ângulos intraligante N–Cu–N de $71,74$, $79,82$ e $83,47^\circ$. Os ângulos N–Cu–N trans são regulares, apresentando a mesma magnitude de $180,0^\circ$, imposta pelo centro de inversão.

A distorção da geometria octaédrica é confirmada por meio do parâmetro de tetragonalidade (T) (LEVER, 1984) proposto por Hathaway, o qual é obtido dividindo o valor médio do comprimento das ligações equatoriais pelo valor médio das ligações axiais. Segundo esta equação, uma geometria octaédrica perfeita é caracterizada por $T = 1$, um valor maior que 1 indica uma compressão axial e um valor menor caracteriza um alongamento axial, sendo este último mais comumente observado. O complexo **2** possui $T = 0,89$ concordante com uma geometria octaédrica distorcida a qual possui as ligações axiais alongadas e por consequência, posições equatoriais mais curtas.

As seis ligações Cu–N da esfera de coordenação do metal apresentam somente três valores distintos, como é comumente observado em complexos de Cu^{II} com distorção Jahn-Teller. As duas posições trans-orientadas equivalentes possuem $2,333 \text{ \AA}$ de comprimento, já as ligações $Cu-N_{\text{equatoriais}}$ $2,082 \text{ \AA}$, estes valores são concordantes com as distâncias médias Cu–N encontrados em complexos de cobre os quais possuem a esfera de coordenação N_6 (Tabela 10).

Tabela 10 - Comparação dos comprimentos de ligação Cu–N_(médio) encontrados em complexos de cobre com esfera de coordenação N_6 .

Ligação	2	A ^(a)	B ^(b)	C ^(c)	D ^(d)	E ^(e)
Cu–N_{equatorial}(média)	2,082	2,037	2,150	2,110	2,063	2,069
Cu–N_{axial}(média)	2,333	2,541		2,265	2,340	2,353

^(a) $[Cu(AAZ)_2](ClO_4)_2$ (TERRA, 2007); ^(b) $[Cu(en)_3]SO_4$ (CULLEN, 1970); ^(c) $[Cu(dien)_2](NO_3)_2$ (STEPHENS, 1969); ^(d) $[Cu(tacn)_2](CF_3SO_3)_2 \cdot H_2O$ (KAVANA, 2000); ^(e) $[Cu(tach)_2](ClO_4)_2$ (AMMETER, 1979);

O empacotamento tridimensional do complexo **2** apresenta apenas ligação de hidrogênio entre os átomos N(1) do ligante orgânico com o átomo de oxigênio do contra-íon perclorato, os parâmetros geométricos desta ligação pode ser observado na Tabela 36 do Apêndice 2.

4.2.1.3 Estrutura cristalina do complexo $[\text{Cu}(\text{Hdazap})\text{Br}_2]\text{ClO}_4$ (**3**)

O complexo **3** apresenta-se na forma de monocristais azuis escuros pertencentes ao sistema cristalino monoclinico, grupo espacial P21/c. A estrutura cristalina consiste de um cátion complexo $[\text{Cu}(\text{Hdazap})\text{Br}_2]^+$, apresentado na Figura 46, com um ânion perclorato atuando como contra-íon. Os principais comprimentos e ângulos de ligação para este composto são encontrados na Tabela 11.

A estrutura cristalina do complexo **3** revelou que o centro de Cu^{II} encontra-se em um ambiente de coordenação N_3Br_2 , composto por dois ânions brometo e por três átomos de nitrogênio do ligante dazap como mostra a Figura 46. A geometria de esfera de coordenação corresponde a uma pirâmide de base quadrada levemente distorcida, o que é confirmado empregando-se a equação descrita por Addison e colaboradores (ADDISON, 1984) obtendo-se um valor de $\tau = 0,06$ característico de complexos pentacoordenados com esta geometria.

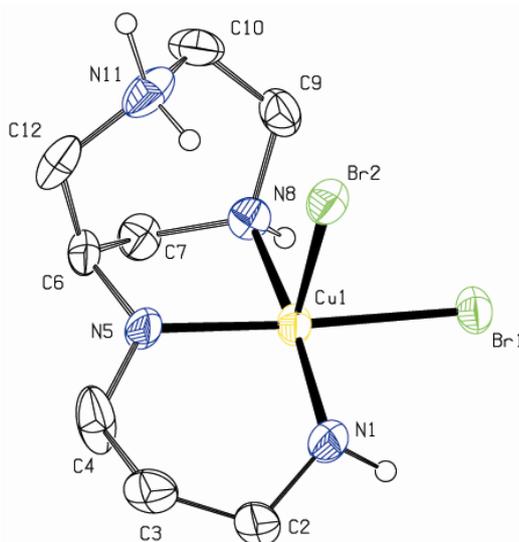


Figura 46 -Representação da estrutura molecular do cátion complexo $[\text{Cu}(\text{Hdazap})\text{Br}_2]^+$, com esquema de numeração de átomos. Os elipsóides são mostrados com 40 % de probabilidade.

Tabela 11 - Principais comprimentos (Å) e ângulos (°) de ligação para o complexo **3**.

Cu(1)-N(1)	1,987(8)
Cu(1)-N(8)	2,009(7)
Cu(1)-N(5)	2,043(8)
Cu(1)-Br(1)	2,4507(14)
Cu(1)-Br(2)	3,0476(15)
N(1)-Cu(1)-N(8)	173,1(3)
N(1)-Cu(1)-N(5)	91,9(3)
N(8)-Cu(1)-N(5)	85,3(3)
N(1)-Cu(1)-Br(1)	90,8(2)
N(8)-Cu(1)-Br(1)	92,2(2)
N(5)-Cu(1)-Br(1)	176,9(2)
N(1)-Cu(1)-Br(2)	83,6(3)
N(8)-Cu(1)-Br(2)	102,4(2)
N(5)-Cu(1)-Br(2)	85,5(3)
Br(1)-Cu(1)-Br(2)	93,36(5)

De modo análogo ao complexo **1**, o ligante orgânico dazap apresenta-se coordenado ao centro metálico na forma bidentada, onde um dos átomos de nitrogênio endocíclicos (N(11)) encontra-se protonado. Pela Figura 46 pode-se observar que o plano basal é composto pelos átomos de nitrogênios N(1), N(5), N(8) e Br(1) e o íon Cu^{II} encontra-se a 0,039 Å acima deste plano. Completando a esfera de coordenação do metal, o segundo ânion Br(2) encontra-se apicalmente a uma distância de 3,047 Å, podendo ser considerado como semicoordenado.

A distância média das ligações Cu–N (1,998 Å) é concordante com os valores, em média, reportados para complexos de Cu^{II} em um ambiente de coordenação N₃Br₂: 2,097 Å em [Cu(pmdeta)Br₂] (**a**) e 2,026 Å em [Cu(tNtpy)Br₂] (**b**) (KICKELBICK,2002); 2,014 Å e 2,011 Å em [CuBr(dpta)(BrI₂)] (**c**) (CHAVIARA, 2005). O comprimento da ligação Cu–Cl do plano basal apresenta um valor de 2,4507 Å o qual também encontra-se próximo dos valores encontrados para (**a**) (2,4462 Å); (**b**) (2,4071 Å) e levemente inferior aos encontrados em (**c**) (2,5797 Å / 2,5451 Å). Entretanto a distância Cu–Br_{apical} (3,0476 Å) é relativamente mais longa do que aquelas relatadas para (**a**) 2,6462 Å; (**b**) (2,5276 Å) e (**c**) (2,7351 Å / 2,8118 Å). Deste modo, este átomo de bromo Br(2) pode ser considerado semicoordenado ao átomo de cobre.

Na estabilização do empacotamento de **3**, encontram-se duas ligações de hidrogênio: uma intramolecular entre o átomo de nitrogênio endocíclico protonado N(11) e o íon brometo

apical Br(2) e outra intermolecular entre estes mesmos átomos através de uma operação de simetria (Tabela 12). Estas interações justificam o comprimento da ligação Cu–Br(2) mais alongado do que os encontrados na literatura, uma vez que a densidade eletrônica do átomo de bromo está atuando de forma a estabilizar a carga positiva no nitrogênio protonado.

Tabela 12 - Parâmetros geométricos (Å e °) das ligações de hidrogênio observadas no complexo **3**.

D-H...A	d(D-H)	d(H...A)	d(D...A)	<(DHA)
N(11)-H(11A)...Br(2)	0,96	2,34	3,257(8)	158,4
N(11)-H(11B)...Br(2)i	1,19	2,08	3,262(7)	171,53

Operações de simetria utilizadas para gerar átomos equivalentes: i -x, -y+1, -z.

4.2.2 *Análise elementar de CHN*

Os complexos **1** e **2** foram analisados por CHN e apresentaram resultados consistentes com as estruturas cristalinas resolvidas por difratometria de raios X. A Tabela 13 apresenta as formas moleculares, massas molares e porcentagens de C, H e N (teórico / experimental) para os dois complexos.

Tabela 13 - Resultados das análises elementares de CHN para os complexos **1** e **2**.

Complexo	Fórmula Molecular	MM	% C	% H	% N
		g·mol ⁻¹	teo / exp	teo / exp	teo / exp
1	CuC ₅ H ₁₄ N ₃ Cl ₂ ·Cl·H ₂ O	304,10	19,75 / 19,90	5,30 / 5,76	13,82 / 13,80
2	CuC ₁₀ H ₂₆ N ₆ ·2ClO ₄	492,80	24,37 / 24,43	5,32 / 5,77	17,05 / 16,92

4.2.3 *Espectroscopia Vibracional no Infravermelho*

A espectroscopia na região do infravermelho é geralmente utilizada como uma análise preliminar e mostrou-se muito útil na caracterização inicial dos complexos. A formação dos complexos pode ser detectada comparando-se o deslocamento e a intensidade das bandas do ligante livre e dos complexos isolados, bem como a indicação de presença das moléculas de contra-íon e de solvente quando estes possuem bandas características. A Tabela 14 apresenta as principais bandas e respectivas atribuições (SOCRATES, 2001; SILVERSTEIN, 1994; NAKAMOTO, 1978) para os complexos **1** – **3**.

Tabela 14 - Principais bandas (cm^{-1}) e atribuições dos espectros de infravermelho dos complexos **1** – **3**.

Atribuições	1	2	3
$\nu(\text{O-H})$ da H_2O	3372	3447	3450
$\nu(\text{N-H})$	3277/3197	3353-3113	3325-3166
$\nu(\text{C-H})$	2981-2806	2954-2857	2934-2833
$\nu(\text{N}^+-\text{H})$	2691-2478	–	2785 / 2717
$\delta_s(\text{N-H})$	1576	1600	1579
$\delta_s(\text{C-H})$	1457	1463	1444
$\nu(\text{C-N})$	1131	1145	1150
$\omega(\text{N-H})$	889-643	877-697	885-735
$\nu(\text{Cl-O})$ do ClO_4^-	–	1087	1092
$\delta(\text{Cl-O})$ do ClO_4^-	–	629	624

Diferentemente dos espectros registrados para os ligantes, observa-se nos espectros dos complexos **1**, **2** e **3** a definição de bandas na região entre 3500 a 2500 cm^{-1} , as quais são características dos estiramentos de ligações N-H , N-H^+ e C-H presentes na estrutura dos ligantes orgânicos.

A presença da banda na região de 3400 cm^{-1} é atribuída ao $\nu(\text{O-H})$ da molécula de H_2O que encontra-se como solvente de cristalização no empacotamento de **1**, já para os complexos **2** e **3**, os quais não apresentam solvente de cristalização, a presença desta banda deve ser proveniente de umidade da matriz (KBr).

Nos espectros de **1** e **3** (seção 3.6) observa-se também bandas na região de 2700 cm^{-1} , as quais podem ser atribuídas ao estiramento nas ligações N-H onde o nitrogênio encontra-se protonado.

Nos espectros de **2** e **3** há ainda o aparecimento dos modos de vibração característico da molécula de perclorato, $\nu(\text{Cl-O})$ em torno de 1085 e $\delta(\text{Cl-O})$ em 625 cm^{-1} , a qual atua como contra-íon nos dois complexos.

4.2.4 Estudos de Equilíbrio Químico via Titulação Potenciométrico

Estudos de equilíbrio químico em solução aquosa para os complexos **1** e **3** foram realizados com intuito de investigar o comportamento das moléculas de água presentes na

esfera de coordenação do Cu^{II} . Devido à labilidade dos ligantes halogênicos em água, estes são rapidamente substituídos por ligantes aquo. A Figura 47 apresenta a curva de distribuição de espécies obtida para cada complexo.

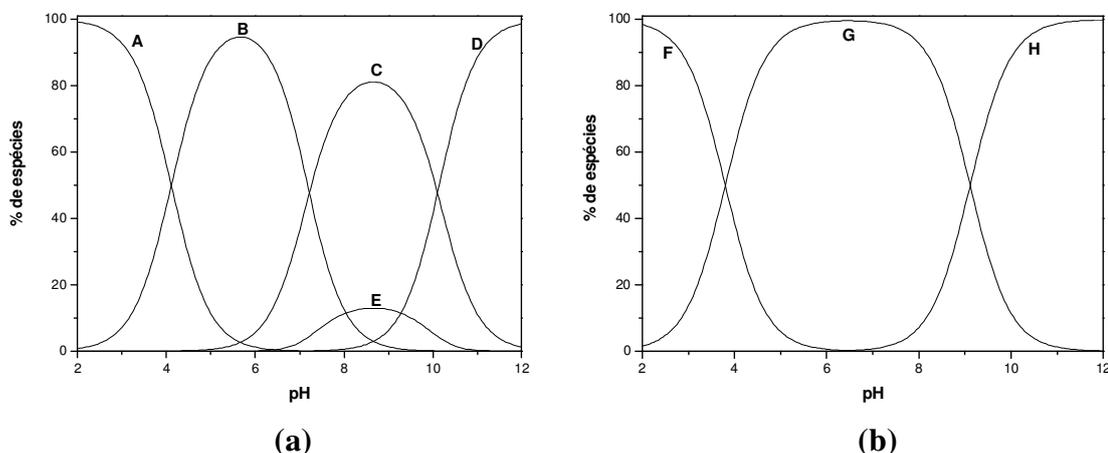


Figura 47 - Diagrama de distribuição de espécies em função do pH para os complexos: **a)** $[\text{Cu}(\text{Hdaza})\text{Cl}_2]\text{Cl}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (**1**) e **b)** $[\text{Cu}(\text{Hdazap})\text{Br}_2]\text{ClO}_4$ (**3**). As letras encontradas em cada curva dos diagramas representam as espécies em cada pH as quais são apresentadas nas propostas de equilíbrio para cada sistema nas Figuras 48 e 49.

O tratamento da curva de equilíbrio potenciométrico para o complexo **1** resultou em três valores de pK_a 4,11, 7,22 e 10,10, sendo que este mesmo experimento identificou o consumo de meio mol de base para um mol de complexo em uma das inflexões da curva, sugerindo assim, a formação de uma espécie dimérica em solução a qual encontra-se em equilíbrio com as espécies mononucleares. A Figura 48 apresenta uma proposta para os equilíbrios observados em solução aquosa, as letras (A, B, C, D, E) correlacionam as espécies propostas com as curvas de distribuição de espécies da Figura 47a. O primeiro valor de pK_a pode ser atribuído à desprotonação da amina endocíclica do ligante, o que está de acordo com a estrutura cristalina determinada para **1**, onde o átomo N(4) se encontra protonado. A segunda e a terceira constante são atribuídas à desprotonação da primeira e segunda molécula de água coordenada ao centro de cobre, respectivamente. A observação de um equilíbrio monômero \rightleftharpoons dímero dependente do pH é concordante com os estudos realizados por Deal e colaboradores (DEAL, 1996) para o complexo $[\text{Cu}(\text{tacn})\text{Cl}_2]$.

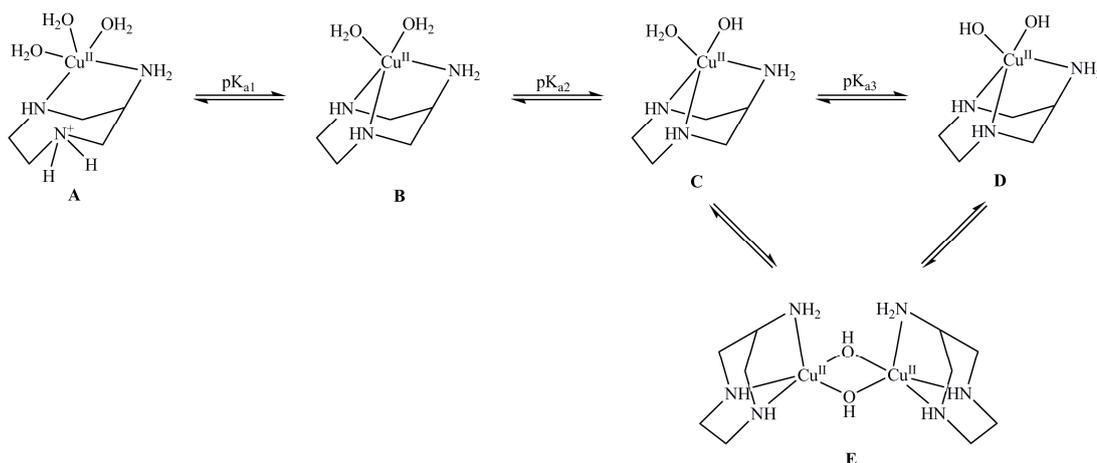


Figura 48 - Proposta para os equilíbrios observados para o complexo **1** em solução aquosa.

Segundo Hegg e colaboradores (HEGG, 1999) devido ao equilíbrio monômero \rightleftharpoons dîmero ser dependente do pH do meio, o valor de pK_a registrado não é exatamente relacionado à desprotonação da primeira molécula de água. Este valor seria resultante dos múltiplos equilíbrios dependentes do pH envolvendo as espécies mononucleares e a espécie binuclear. O estudo conduzido com complexos de Cu^{II} com diferentes ligantes triaminas cíclicas ($Cu([9]aneN_3)$, $Cu([10]aneN_3)$ e $Cu([11]aneN_3)$) (HEGG, 1999) indicaram que quanto menor a K_f da espécie dimérica maior é o pK_a registrado nos estudos de equilíbrio por titulação potenciométrica. A constante de formação elevada no sistema $Cu([9]aneN_3)$ levou a um pK_a de 7,3 para a desprotonação da água, já no sistema $Cu([11]aneN_3)$ onde a constante de formação possui o menor valor, o pK_a registrado para a água coordenada ao metal foi de 8,2.

A curva de equilíbrio potenciométrico para o complexo **3** revelou o consumo de dois mols de base por mol de complexo, indicando a presença de dois prótons tituláveis. Após tratamento da curva de equilíbrio potenciométrico obteve-se dois valores de pK_a 3,80 e 9,11, o diagrama de distribuição de espécies para este sistema é apresentado na Figura 47b.

A Figura 49 apresenta uma proposta para os equilíbrios observados para o complexo **3** em solução aquosa, as letras (F, G e H) correlacionam as espécies propostas com as curvas de distribuição de espécies (Figura 47b). A primeira constante de equilíbrio ($pK_a = 3,80$) pode ser atribuída à desprotonação da amina endocíclica do ligante, o que está de acordo com a análise de raios X para **3**, onde o átomo N(11) se encontra protonado. A segunda constante é atribuída à desprotonação da primeira água coordenada ao centro de cobre com pK_a 9,11.

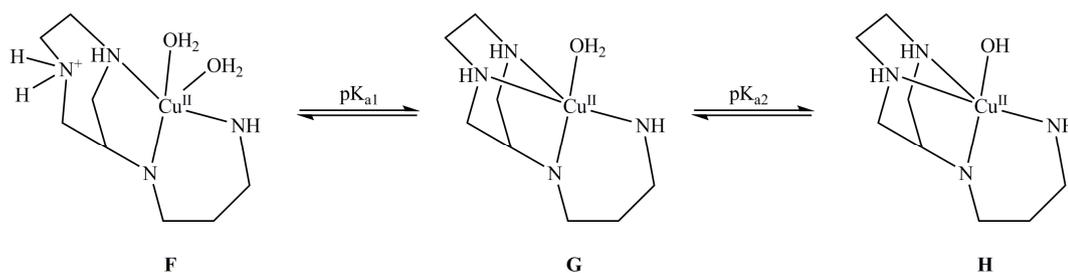


Figura 49 - Proposta para os equilíbrios observados para o complexo **3** em solução aquosa.

4.2.5 Espectroscopia Eletrônica

O comportamento eletrônico dos complexos **1–3** foi investigado no estado sólido por refletância difusa (KBr) e em solução aquosa. Os resultados obtidos estão resumidos na Tabela 15 e os espectros são apresentados na Figura 50.

As propriedades eletrônicas do íon cobre são bastante peculiares, uma vez que este íon metálico pode acomodar diferentes tipos de geometria em seu ambiente de coordenação. Uma vez que as características geométricas e eletrônicas dos complexos contribuem significativamente na avaliação e entendimento das contribuições destes dois fatores na reatividade e seletividade destes compostos frente à catálise, a espectroscopia eletrônica torna-se uma ferramenta muito útil nestes estudos. (SOLOMON, 1992).

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

Tabela 15 - Dados de espectroscopia eletrônica para os complexos **1**, **2** e **3**.

Complexo	Sólido ^(a)	Água
	$\lambda_{\text{máx}} / \text{nm}$	$\lambda_{\text{máx}} / \text{nm}$ ($\epsilon / \text{mol} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$)
1	692 / 436 (ombro)	676 (44 ^(b))
2	1068 / 608	936 / 596 (52)
3	600	880; 612

^(a) em KBr; ^(b) valor de ϵ para a espécie $[\text{Cu}(\text{Hdaza})]^{3+}$ reportado na referência: ROMBA, 2006.

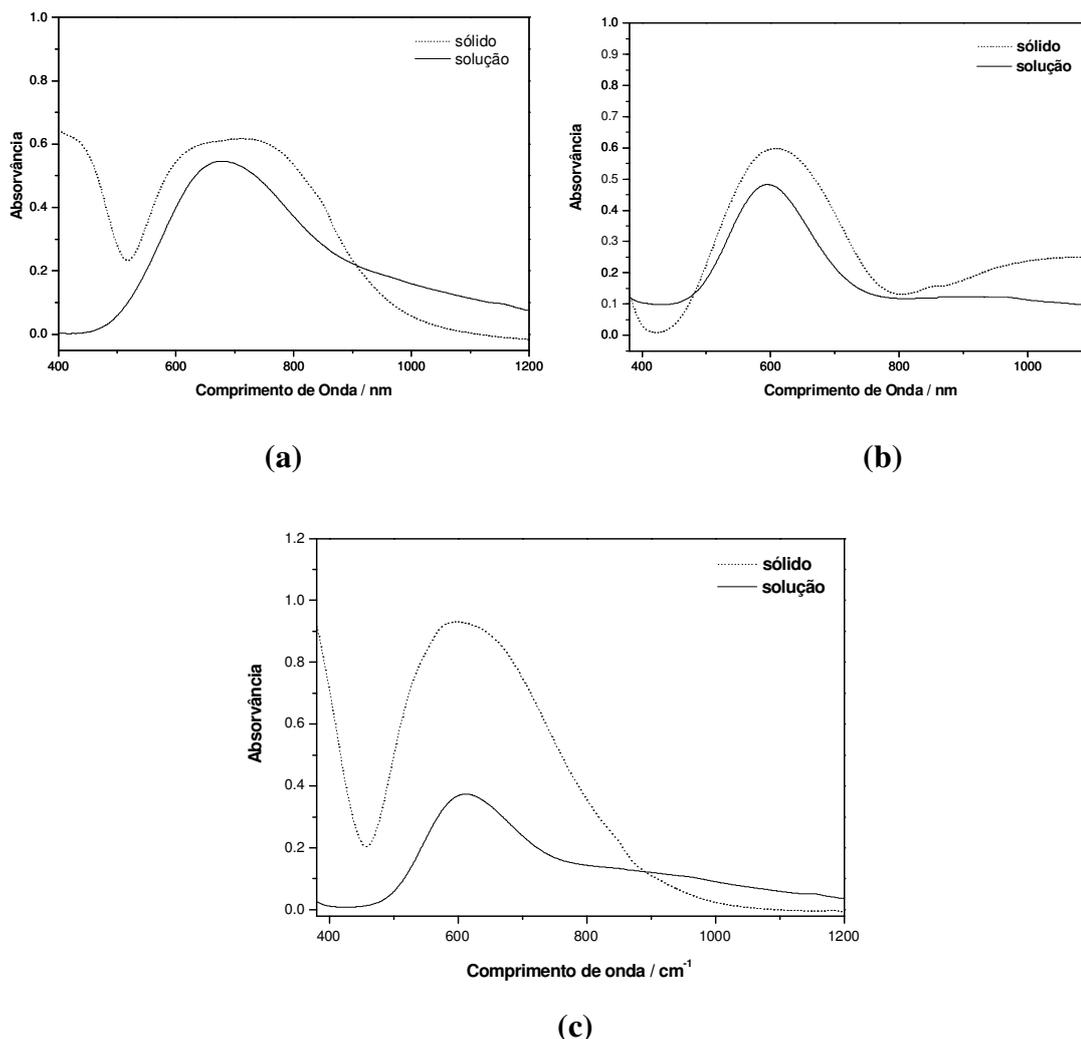


Figura 50 - Espectros eletrônicos registrados para os complexos: **(a)** **1** ($C = 1,80 \times 10^{-2} \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$; pH de solução = 4,0), **(b)** **2** ($C = 13,50 \times 10^{-3} \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$; pH de solução = 7,4) e **(c)** **3** ($C = 6,97 \times 10^{-3} \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$; pH de solução = 3,9). Os espectros no estado sólido foram dispersos em pastilhas de KBr e registrados a temperatura ambiente.

O complexo **1** apresenta no estado sólido duas bandas, uma alargada na região do visível (692 nm) e um ombro em 436 nm (Figura 50a). Este resultado é compatível com a estrutura de raios X determinada para este complexo no qual apresenta o centro de Cu^{II} em um ambiente pirâmide de base quadrada. Espectros eletrônicos de íons de cobre em ambientes pirâmide de base quadrada mostram tipicamente uma banda de absorção mais intensa em alta energia (região do visível) e outra menos intensa em menor energia. Quando em solução aquosa, este complexo apresenta somente uma transição alargada em 676 nm, indicando uma geometria tetragonal, pirâmide de base quadrada ou octaédrica (LEVER, 1984). Devido à labilidade dos íons cloreto, quando em solução o complexo **1** sofre influência do solvente e moléculas de água passam a ocupar as posições de coordenação livres no Cu^{II} . Uma vez que o pH de solução é 4,0, sugere que nestas condições, a amina permanece protonada em solução,

estando o ligante daza coordenado ao metal por dois átomos de nitrogênio e, de acordo com estes resultados de espectroscopia eletrônica, três a quatro moléculas de água devem estar completando a esfera do metal. Romba e colaboradores (ROMBA, 2006), através do tratamento matemático dos espectros registrados por titulação espectrofotométrica, determinaram o valor de ϵ para cada espécie presente em solução, sendo registrado um valor de $\epsilon = 44 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$ para a espécie $[\text{Cu}(\text{Hdaza})]^{3+}$.

No complexo **2**, tanto o espectro de refletância quanto o registrado em solução, apresentam-se muito similares (Figura 50b), sugerindo que o complexo **2** não sofre influência do solvente e mantém sua estrutura quando solubilizado em água. Os dois espectros apresentam somente uma banda na região do visível em torno de 600 nm, o que é compatível com uma geometria octaédrica distorcida revelada pela estrutura cristalina deste complexo. Embora em uma distorção da geometria octaédrica possa ocorrer até três transições possíveis entre os níveis distorcidos, na grande maioria dos casos, elas apresentam-se encobertas em uma única transição alargada em torno de 600-700 nm. (LEVER, 1984)

Similar ao comportamento registrado para **1**, o complexo **3** apresenta uma banda alargada na região do visível no estado sólido (Tabela 15), o que está de acordo com a geometria de coordenação pirâmide de base quadrada determinada por raios X. Quando na presença do solvente água, o espectro registrado apresenta duas bandas, uma alargada na região do visível (612 nm) e outra em 880 nm, o que sugere uma geometria tetragonal, pirâmide de base quadrada ou octaédrica nestas condições de análise. Uma vez que o pH de solução é 3,9, indica que a amina do ligante dazap permanece protonada e assim, a esfera de coordenação do metal seria composta por três átomos de nitrogênio do ligante orgânico e duas ou três moléculas de água estariam completando a esfera de coordenação do Cu^{II} . Uma vez que no pH no qual foi realizado a análise há duas espécies em equilíbrio (seção 4.2.4), o ϵ da espécie $[\text{Cu}(\text{Hdazap})]^{3+}$ não foi quantificado pois a absorvância registrada no espectro da Figura 50c deve-se à resultante das duas espécies envolvidas no equilíbrio. Uma das formas de se quantificar este parâmetro seria o tratamento matemático (deconvolução) do espectro registrado, similar ao trabalho de Romba e colaboradores (ROMBA, 2006).

4.2.6 Eletroquímica

O comportamento eletroquímico de todos os complexos foi investigado através das técnicas de voltametria cíclica e/ou voltametria de onda quadrada. Os potenciais redox foram referenciados ao eletrodo normal de hidrogênio (ENH) pelo uso do padrão interno hexacianoferrato de potássio ($E_{1/2} = 0,358 \text{ V vs ENH}$) (LIDE, 2000).

As propriedades redox dos complexos **1** e **2** foram investigadas pela técnica de voltametria cíclica em solução de MeOH/H₂O (1:1) na presença de tampão e LiClO₄ (meio da cinética de hidrólise – seção 4.3.1), onde o LiClO₄ serviu como eletrólito suporte. Já o complexo **3** foi investigado em meio aquoso contendo KBr como eletrólito suporte. A Tabela 16 apresenta os valores dos parâmetros eletroquímicos registrados para os complexos **1**, **2** e **3**.

A Figura 51a e 51b apresenta os voltamogramas cíclicos registrados para **1** e **2**, respectivamente. A fim de melhor visualização das ondas registradas, os voltamogramas não foram sobrepostos. Desta forma, a coordenada y dos espectros, correspondente a corrente (*I* μA) foi omitida, porém todos os voltamogramas estão na mesma escala de corrente.

Tabela 16 - Parâmetros eletroquímicos (vs ENH) para os complexos **1** e **2** a 200 mV.s⁻¹ e **3** a 100 mV.s⁻¹.

Complexo	Meio	pH	E _{pc}	E _{pa}	E _{1/2}	ΔE _p
1 ^(a)	Cinético	5,0	0,078 / -0,208 / -0,416	–	–	–
		7,0	0,022 / -0,226 / -0,543	–	–	–
		9,0	0,055 / -0,306 / -0,542	–	–	–
2 ^(a)	Cinético	5,0	-0,407	–	–	–
		7,0	-0,588	0,073	-0,330	0,661
		9,0	-0,572	-0,023	-0,274	0,549
3 ^(c)	H ₂ O	3,9	-0,294	-0,286	-0,290	0,008

^(a) Sistema de três eletrodos: referência: Ag/AgCl; auxiliar: platina; trabalho: carbono vítreo; eletrólito suporte: LiClO₄ (4,67 x 10⁻² mol·L⁻¹); referência interna: Hexacianoferrato de potássio. solvente MeOH/H₂O (1:1); pH 5,0 (Tampão MES); pH 7,0 (Tampão HEPES); pH 9,0 (Tampão CHES); velocidade de varredura: 200 mV.s⁻¹; varredura catódica. ^(b) Eletrodo de trabalho: carbono vítreo; eletrodo auxiliar: platina; eletrodo de referência: Ag/AgCl; eletrólito suporte: KBr (0,1 mol·L⁻¹). Solvente: água deionizada e velocidade de varredura: 100 mV·s⁻¹.

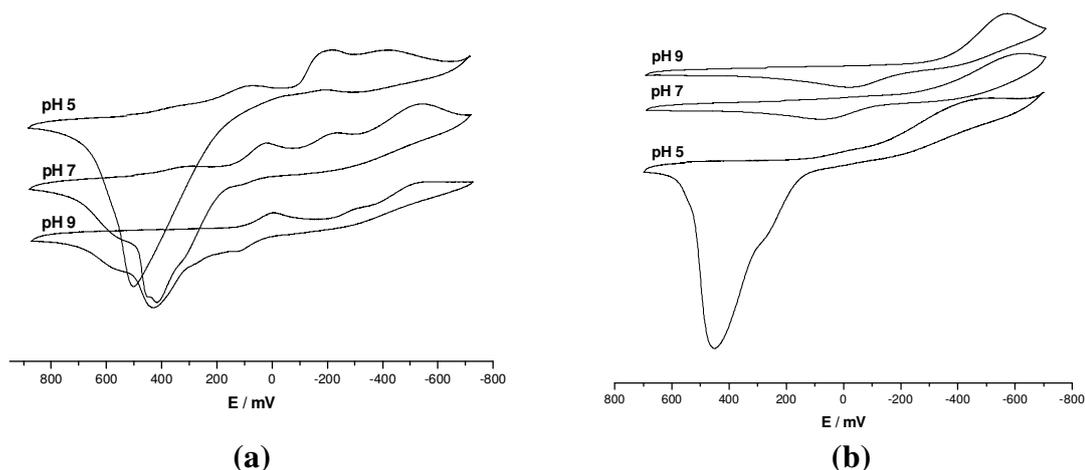


Figura 51 - Voltamogramas cíclicos registrados para os complexos **(a) 1** ($3,36 \times 10^{-3} \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$) e **(b) 2** ($3,02 \times 10^{-3} \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$). Eletrodo de trabalho: carbono vítreo; eletrodo auxiliar: platina; eletrodo de referência Ag/AgCl; eletrólito suporte: LiClO_4 ($4,67 \times 10^{-2} \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$); Tampão ($4,67 \times 10^{-2} \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$), solvente MeOH/ H_2O (1:1); pH 5,0 (Tampão MES); pH 7,0 (Tampão HEPES); pH 9,0 (Tampão CHES); velocidade de varredura: $200 \text{ mV}\cdot\text{s}^{-1}$; varredura catódica.

Os voltamogramas obtidos para o complexo **1** em diferentes pH apresentaram-se bastante complexos devido aos múltiplos equilíbrios em solução, dificultando assim, atribuição das espécies correspondentes a cada potencial registrado. Desta forma a discussão destes resultados serão realizados fazendo uma comparação com o sistema $[\text{Cu}(\text{HISMIMA})\text{Cl}_2]$, onde HISMIMA = [(2-imidazol-4-il)etil](1-metilimidazol-2-il)metil]amina (SCARPELLINI, 2003), o qual também apresenta um sistema de equilíbrio em solução e para o qual foram realizadas análises por eletroquímica em diferentes valores de pH. Os voltamogramas registrados para o complexo $[\text{Cu}(\text{HISMIMA})\text{Cl}_2]$ em metanol ($\text{pH}_{\text{aparente}}$ 8,8) indicaram a presença de uma onda de redução irreversível em $-0,534 \text{ V}$ a qual foi atribuída ao processo redox de uma espécie dimérica $\text{Cu}^{\text{II}}\text{Cu}^{\text{II}} \rightarrow \text{Cu}^{\text{II}}\text{Cu}^{\text{I}}$. Devido à similaridade nos sistemas, a onda de redução irreversível em $-0,542 \text{ V}$ registrada para **1** tanto em pH 7,0 quanto em 9,0 pode ser atribuída ao processo redox $\text{Cu}^{\text{II}}\text{Cu}^{\text{II}} \rightarrow \text{Cu}^{\text{II}}\text{Cu}^{\text{I}}$ da espécie dimérica presente em solução. A onda em $-0,416 \text{ V}$ registrada no voltamograma do tampão 5,0 pode indicar que neste meio de análise a espécie binuclear já esteja presente em solução. As análises realizadas no solvente metanol para o complexo $[\text{Cu}(\text{HISMIMA})\text{Cl}_2]$ registraram uma onda de redução referente ao processo redox $\text{Cu}^{\text{II}} \rightarrow \text{Cu}^{\text{I}}$ em $-0,255 \text{ V}$ referente a espécie monomérica em solução. Nos voltamogramas registrados no tampão 5,0 e 7,0 há a detecção de uma onda na região de $-0,210 \text{ V}$ (Tabela 16), a qual a princípio desloca-se no sentido catódico ($-0,306 \text{ V}$) no tampão 9,0. Estas ondas são tentativamente atribuídas ao processo redox $\text{Cu}^{\text{II}} \rightarrow \text{Cu}^{\text{I}}$ da espécie $\text{Cu}(\text{daza})(\text{OH}_2)(\text{OH})$ do sistema de equilíbrio de **1**. As ondas com

potencial positivo na região de 0,050-0,080 V nos três tampões podem estar relacionadas ao processo redox $\text{Cu}^{\text{II}} \rightarrow \text{Cu}^{\text{I}}$ da espécie $\text{Cu}(\text{daza})(\text{OH}_2)(\text{OH}_2)$.

Os estudos realizados em meio cinético para o complexo **2** (Figura 51b) revelaram a presença de uma onda irreversível a $-0,407$ V (vs ENH) em pH 5,0 correspondente ao processo redox $\text{Cu}^{\text{II}} \rightarrow \text{Cu}^{\text{I}}$. Em valores mais elevados de pH (7,0 e 9,0) esta onda desloca-se cerca de 0,173 V no sentido catódico (Tabela 16).

As propriedades redox do complexo **3** foram investigadas em solução aquosa pela técnica de voltametria de onda quadrada. A Figura 52 apresenta o voltamograma de onda quadrada registrado para este complexo, sendo que os valores dos parâmetros eletroquímicos registrados neste experimento encontram-se na Tabela 16. Este complexo apresentou apenas uma onda de redução reversível ($\Delta E_p = 8$ mV vs ENH) a qual é atribuída ao processo $\text{Cu}^{\text{II}} \rightarrow \text{Cu}^{\text{I}}$.

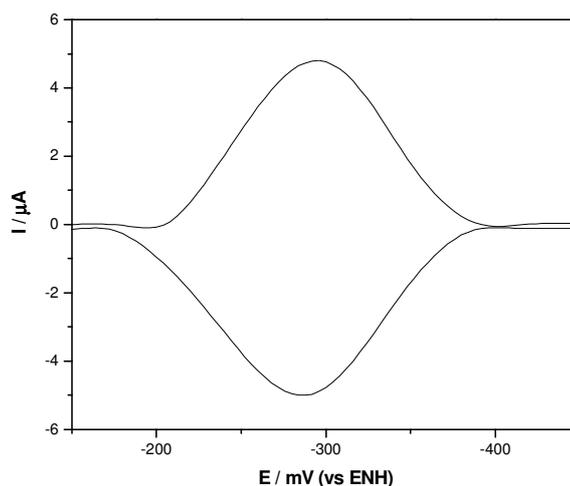


Figura 52 - Voltamograma de onda quadrada do complexo $[\text{Cu}(\text{Hdazap})\text{Br}_2]\text{ClO}_4$ (pulso = 4 mV, frequência = 15 Hz). Eletrodo de trabalho: carbono vítreo; eletrodo auxiliar: platina; eletrodo de referência: Ag/AgCl; eletrólito suporte: KBr ($0,1 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$). Solvente: água deionizada e velocidade de varredura: $100 \text{ mV}\cdot\text{s}^{-1}$.

4.2.7 Ressonância Paramagnética Eletrônica

A espectroscopia de ressonância paramagnética eletrônica (RPE) apresenta-se como uma ferramenta muito útil na investigação da geometria e estrutura eletrônica adotadas pelos íons metálicos tanto em estado sólido quanto em solução. Desta forma, esta técnica pode ser utilizada com intuito de correlacionar a estrutura e a função dos centros metálicos encontrados nos sistemas biológicos, podendo ainda ser utilizada no acompanhamento reacional a fim de fornecer detalhes a cerca de uma dada reação química. (SOLOMON, 2004)

O íon de Cu^{II} (d^9) possui spin nuclear (I) de $3/2$, o qual ao acoplar-se com o spin eletrônico produzirá um desdobramento hiperfino no sinal de RPE característico de 4 linhas ($2I+1 = 4$). Os nove elétrons do íon Cu^{II} livre, os quais encontram-se em cinco orbitais d degenerados, serão desdobrados em níveis de energias diferentes quando na presença de um campo ligante. Um princípio fundamental da teoria de campo ligante é que este desdobramento dos orbitais d degenerados do centro metálico é fortemente dependente da natureza do ligante e conseqüentemente da geometria no qual o centro metálico se encontra. No caso do centro metálico cobre em particular, é comum observar distorções de geometria as quais reduzem a simetria e abaixam a energia do estado fundamental. Sendo assim, a perda de degenerescência dos orbitais do Cu^{II} fazem com que este metal possua um elétron desemparelhado, o que o torna um núcleo passível de ser estudado pela técnica de RPE devido ao paramagnetismo. Os parâmetros obtidos por esta técnica podem, assim, auxiliar na identificação da geometria adotada por este centro nos complexos em análise (SOLOMON, 1992).

O complexo **1** foi investigado por RPE no estado sólido e em solução de MeOH/H₂O (1:1) na presença de tampão e LiClO₄ (meio da cinética de hidrólise – seção 4.3.1), já o complexo **2** foi investigados por RPE somente no estado sólido.

O espectro registrado para **1** no estado sólido a 77 K (Figura 53a) é caracterizado por dois valores de g ($g_x = g_y \neq g_z$): $g_{\perp} = 2,0466$ e $g_{\parallel} = 2,2360$ (Tabela 17). Este tipo de espectro é característico de simetria axial tendo o orbital $d_{x^2-y^2}$ como estado fundamental, o que está de acordo com a geometria pirâmide de base quadrada revelada pelo raios X. Embora a análise por difratometria de raios X revelou a existência de um ânion cloreto atuando como ponte entre dois átomos de cobre, o RPE não detectou a transição proibida ($\Delta M_s = \pm 2$) a qual é freqüentemente detectada em meio campo para espécie contendo interação entre os átomos Cu^{II} . Este comportamento é observado para outros complexos de cobre contendo ânions cloreto atuando como ponte entre os íons metálicos: **(i)** $[\text{Cu}_2(\text{bptd})\text{Cl}_4(\text{H}_2\text{O})]$, onde bptd é um derivado do 2,5-*bis*(2-piridil)tiodiazol (BENTISS, 2004) e **(ii)** $[\text{Cu}(\text{HL})\text{Cl}]_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$, onde L = [2-((E)-(2-hidroxietilimino)metil)-4-bromofenol] (THAKURTA, 2009). Embora a análise de raios X revele distâncias adequadas para a interação entre os átomos de cobre, a análise de RPE não registrou nenhuma interação magnética no caso do complexo **(i)** e para o complexo **(ii)** esta interação só foi detectada quando aplicado alto ganho instrumental.

A Figura 53b apresenta o espectro registrado para **2** no estado sólido a 77 K. A simulação deste espectro apresentou três valores de g distintos indicando uma simetria

rômbica (Tabela 17). Este resultado revela uma anisotropia dos vetores g de magnetização e que, neste caso, é um reflexo da distorção estrutural observada para o complexo em função das tensões provocadas pelo ligante daza.

Nas duas simulações dos espectros no estado sólido de **1** e **2** não foi possível a obtenção das constantes de interação hiperfina (A). Em sólidos, a interação hiperfina tende a ser mascarada pelas interações magnéticas intermoleculares intensas (interações de troca e dipolar) e por dispersões dos parâmetros de g e de A causadas por tensões moleculares no sólido.

Tabela 17 - Parâmetros de RPE obtidos através da simulação dos espectros no estado sólido de **1** e **2**.

Complexo	Meio	g_x	g_y	g_z	A_x	A_y	A_z
1	sólido (77 K)	2,04665	2,04666	2,23601	-	-	-
2	sólido (77 K)	2,06257	2,09109	2,21068	-	-	-

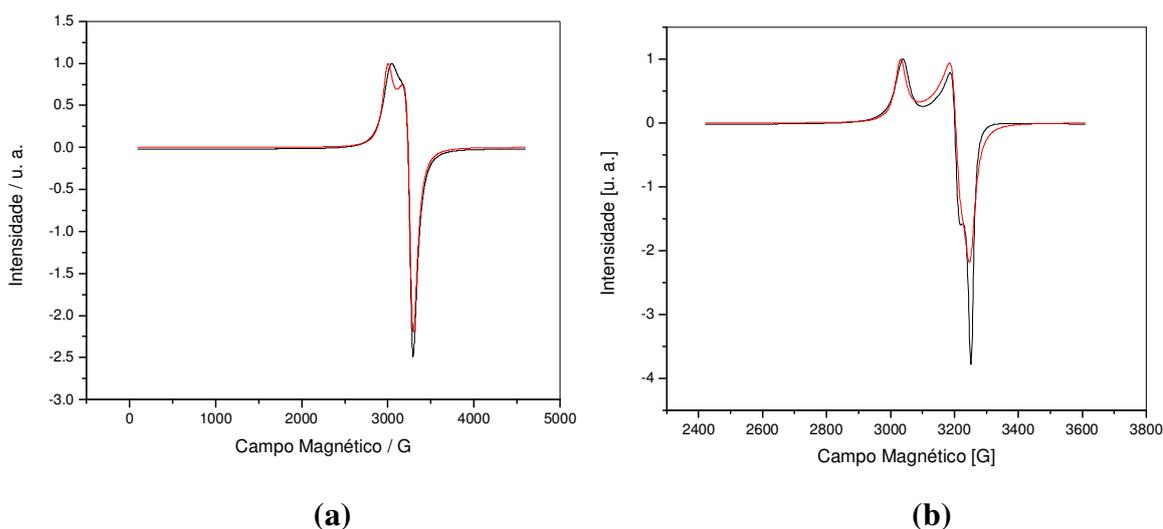


Figura 53 - Espectros de RPE experimental (linha preta) e simulado (linha vermelha) registrados para os complexos (a) **1** e (b) **2** estado sólido a 77 K. Linhas em preto correspondem aos espectros experimental, já as linhas em vermelho correspondem as simulações.

Os espectros registrados para a solução do complexo **1** (Figura 54) em meio de MeOH/H₂O (1:1) na presença de tampão e LiClO₄ nos valores de pH 5,1, 6,5, 7,0 e 9,0 apresentaram-se bastante complexos uma vez que se trata de uma mistura de espécies. A Tabela 18 apresenta os valores dos parâmetros de EPR encontrados após simulação dos espectros. Em cada pH foi possível a obtenção dos parâmetros de duas espécies, sendo que, para melhor entendimento, na Tabela 18 os parâmetros iguais, os quais indicam uma mesma espécie, foram colocados com a mesma coloração. As cores dos parâmetros na Tabela 18 não

tem correlação com as cores observadas nos espectros da Figura 54. Nos espectros da Figura 54 as linhas em preto correspondem aos espectros experimentais em cada pH, as linhas em vermelho correspondem as simulações dos espectros e as linhas em azul e verde correspondem aos espectros separados de cada espécie encontrada após a simulação, que no caso foram duas em cada pH.

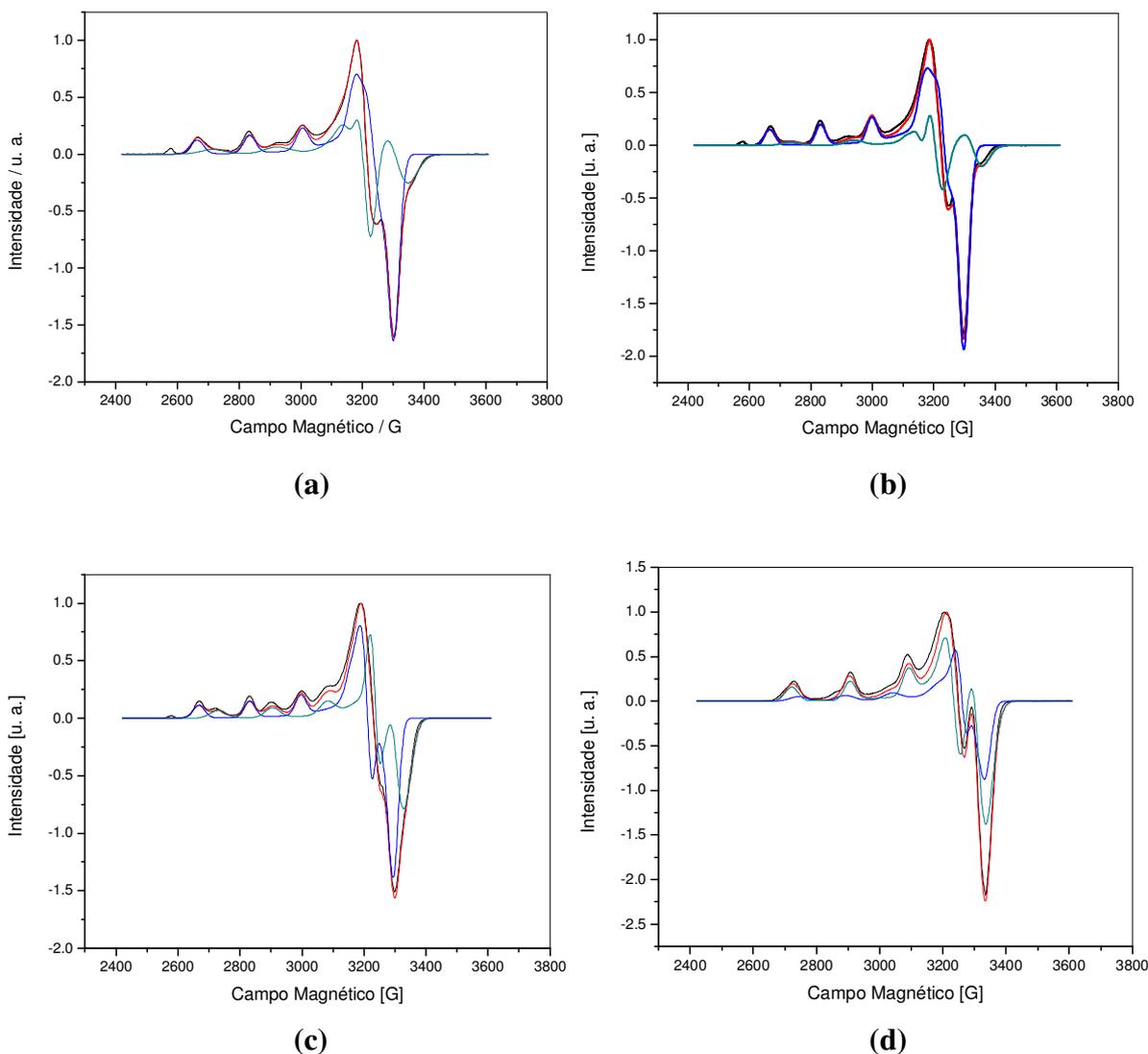


Figura 54 - Espectros de RPE experimental (linha preta) e simulado (linha vermelha) registrados para o complexo **1** a 77 K.: **(a)** pH 5,11 (Tampão MES); **(b)** pH 6,5 (Tampão MES) e **(c)** pH 7,0 (Tampão HEPES) **(d)** 9,0 (Tampão CHES). Condições: solvente MeOH/H₂O (1:1); **[1]** = 0,822 x 10⁻³ mol·L⁻¹; [Tampão] = 4,67 x 10⁻² mol·L⁻¹; [LiClO₄] = 4,67 x 10⁻² mol·L⁻¹. As linhas azuis e verdes em cada espectro correspondem aos espectros simulados das espécies que conseguiram ser simuladas em cada pH.

Tabela 18 - Parâmetros de RPE obtidos através da simulação dos espectros de **1** em solução. Os parâmetros de A são dados em $\times 10^{-4} \text{ cm}^{-1}$.

pH ^(a)	Atribuição tentativa	g_x	g_y	g_z	A_x	A_y	A_z	g_z / A_z
pH 9,0	[Cu(daza)(OH) ₂]	2.0256	2.0459	2.2499	0,19	0	152,25	147,77
	[Cu(daza)(OH ₂)(OH)]	2.0480	2.0623	2.2238	0	0	188,35	118,07
pH 7,0	[Cu(daza)(OH ₂) ₂]	2.0542	2.0776	2.289	0,21	0	172,03	133,05
	[Cu(daza)(OH ₂)(OH)]	2.0367	2.0655	2.2289	0	0	179,53	124,15
pH 6,5	[Cu(daza)(OH ₂) ₂]	2.0502	2.0706	2.2878	0,77	0,15	174,16	131,36
	[Cu(Hdaza)(OH ₂) ₃]	2.0776	2.0955	2.1942	0	0,34	204,41	107,34
pH 5,1	[Cu(daza)(OH ₂) ₂]	2.0496	2.0722	2.2844	0	0,17	178,53	127,95
	[Cu(Hdaza)(OH ₂) ₃]	2.0806	2.0942	2.2081	0	0,21	207,42	106,45
	[Cu(tacn)(OH ₂) ₂] ^(b)		2,062	2,293			149	153,89
	[Cu(HIMISMA)(OH ₂) ₂] ^(c)		2,100	2,250			178,0	126,4

^(a) Meio cinético de hidrólise = solução MeOH/H₂O (1:1), tampão = $4,67 \times 10^{-2} \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ e LiClO₄ = $4,67 \times 10^{-2} \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$; Tampão MES = pH 5,1 e 6,5; Tampão HEPES = 7,0; Tampão CHES = 9,0; ^(b) registrado em etanol/água (HEGG, 1999) ^(c) registrado em uma mistura etanol/tampão em pH 9,3 a 77 K (SCARPELLINI, 2003).

Os sistemas em todos os pH são levemente rômnicos como pode ser observado pelos valores da Tabela 18. Os parâmetros de g obtidos para a espécie com parâmetros em vermelho são bastante similares aqueles reportados para os complexos [Cu(tacn)(H₂O)₂]: $g_{\perp} = 2,062$ e $g_{\parallel} = 2,293$ (HEGG, 1999) e [Cu(HIMISMA)(OH₂)₂]: $g_{\perp} = 2,100$ e $g_{\parallel} = 2,250$ (SCARPELLINI, 2003) sugerindo assim, que os parâmetros em vermelho deve-se tratar da espécie [Cu(daza)(H₂O)₂]. Observa-se que esta espécie com parâmetros em vermelho encontra-se nos pH 6,5 e 7,0, este resultado está de acordo com a titulação potenciométrica a qual registra a espécie diaquo nestes pH.

A espécie com os parâmetros em preto, a qual se encontra nos pH 7,0 e 9,0, é atribuída à espécie catalítica [Cu(daza)(H₂O)(OH)]. Esta atribuição está de acordo tanto com a titulação potenciométrica quanto com a diminuição do valor de campo g_z/A_z isto ocorre pois uma das moléculas de água é desprotonada para gerar o composto com um grupo hidróxido na esfera de coordenação do metal.

As espécies com os parâmetros em verde e azul são atribuídas tentativamente às espécies [Cu(Hdaza)(H₂O)₃] e [Cu(daza)(OH)₂], respectivamente. Elas são atribuídas em relação aos estudos de equilíbrio químico os quais indicam uma espécie com um nitrogênio do ligante daza protonado em pH baixo e uma espécie com dois grupos hidróxido em pH elevado. Na tentativa de correlacionar os valores de g_z e A_z registrados para as diferentes

espécies não possível obter uma linearidade. Este resultado pode estar relacionado ao fato de que uma vez que os espectros dos parâmetros em verde e azul, os quais correspondentes às espécies em pH extremos, possuem intensidades menores (Figura 54), os parâmetros simulados possuem uma precisão menor. Outro fator que dificulta esta correlação, é que além da modificação na esfera de coordenação de cada espécie, a carga formal do complexo também se modifica, e este fato acaba dificultando uma correlação. Além do que, uma vez que as análises foram realizadas em meio metanólico e na presença de tampões, estas substâncias também influenciam nesta correlação já que podem interagir com as espécies de diferentes modos, modificando o ambiente químico ao redor do centro metálico.

Em nenhum dos espectros obtidos em diferentes pH foi registrado a transição proibida ($\Delta Ms = \pm 2$) a qual é freqüentemente detectada em meio campo para espécie contendo interação entre os átomos Cu^{II} , o que indicaria a presença de uma espécie binuclear.

4.3 *Reatividade*

Considerando o objetivo principal deste trabalho, o qual almeja a obtenção de novos compostos capazes de apresentar atividade catalítica análoga à das enzimas, esta seção apresentará os resultados obtidos para os compostos **1** e **3** como potenciais hidrolases e/ou oxidases sintéticas.

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

Estudos com respeito à catálise biomimética da hidrólise de ésteres de fosfato têm recebido considerável atenção nos últimos anos uma vez que a ligação P–O apresenta-se como uma das ligações mais estáveis encontradas na natureza (WOLFENDEN, 2001). A busca por novos compostos que auxiliem e ampliem os conhecimentos sobre o papel dos íons metálicos no mecanismo de hidrólise destas ligações torna o desenvolvimento de catalisadores cada vez mais eficientes uma pesquisa extremamente desafiadora.

Tendo em vista as bases propostas Hendry e colaboradores (HENDRY, 1989) para o desenvolvimento de complexos capazes de atuar como hidrolases na clivagem das ligações P–O, as quais são: i) dois sítios lábeis *cis*-orientados; ii) redução do pK_a da moléculas de água; ativação do substrato através do ataque nucleofílico e/ou estabilização do estado de transição e iv) liberação dos produtos em uma velocidade razoável, os complexos **1** e **3** apresentam-se

como potenciais catalisadores desta reação devido os íons de halogênios estarem *cis*-orientados na molécula. Sendo assim, experimentos cinéticos foram conduzidos com os complexos mononucleares $[\text{Cu}(\text{Hdaza})\text{Cl}_2]\text{Cl}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (**1**) e $[\text{Cu}(\text{Hdazap})\text{Br}_2](\text{ClO}_4)$ (**3**) a fim de verificar a capacidade catalítica destes compostos na hidrólise do diéster ativado 2,4-bdnpp (Figura 55).

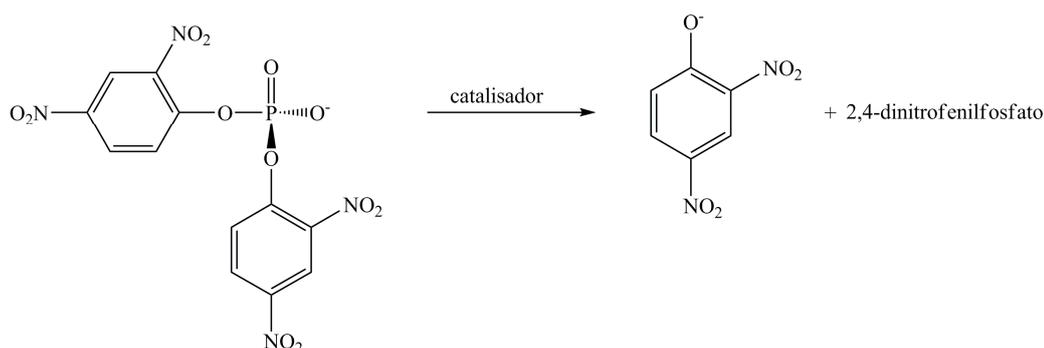


Figura 55 - Representação esquemática da hidrólise do substrato modelo 2,4-bdnpp na liberação de uma molécula de 2,4-dinitrofenolato promovida por um catalisador.

4.3.1.1 Efeito do pH na reação de hidrólise

Os estudos do efeito do pH para a reação de hidrólise do substrato 2,4-bdnpp promovida pelos complexos **1** e **3** foram realizados com o intuito de determinar o pH de atividade máxima registrada para estes compostos. A determinação do pK_a cinético da molécula de água coordenada ao centro de cobre e comparação com os dados obtidos via titulação potenciométrica para os complexos também é uma das finalidades deste experimento.

A atividade hidrolítica do complexo **1** foi investigada em uma faixa de pH entre 5,0 – 9,5 para um sistema com excesso de substrato em relação ao complexo, onde a relação $[\text{substrato}]/[\text{complexo}]$ foi de 355. A atividade hidrolítica mostrou-se fortemente influenciada pelo pH e os valores para as velocidades iniciais (V_0) obtidos em cada pH resultaram em um perfil sigmoidal como pode ser observado pela Figura 56a. Os dados foram ajustados pelo modelo de Boltzman resultando em um valor para o pK_a cinético de $7,98 \pm 0,24$. Este valor de pK_a difere significativamente do valor determinado por titulação potenciométrica em meio aquoso para a desprotonação da primeira molécula de água que se encontra coordenada ao centro metálico (7,22). A discrepância nos valores pode ser atribuída à presença da molécula inativa, a qual se encontra em equilíbrio com a espécie mononuclear ativa a partir de valores intermediários de pH, e que pode estar assim, mascarando os valores obtidos pelo estudo

cinético. Outro fato que contribui para a diferença dos valores de pK_a potenciométrico e cinético, é que neste último há a presença do substrato coordenado ao centro metálico da molécula ativa cataliticamente.

A fim de comparação, a Figura 56b apresenta as curvas obtidas via titulação potenciométrica (linhas preenchidas) para as espécies mononuclear ativa $CuL(OH_2)(OH)$ (sino maior) e a binuclear inativa $Cu_2L_2(OH)_2$ (sino menor) juntamente com os valores das velocidades iniciais (V_0) do efeito de pH (quadrados preenchidos) plotados na mesma faixa de pH. Observa-se que em pH 7,0 há uma leve queda na atividade hidrolítica do complexo **1** e este comportamento está vinculado ao aparecimento da espécie de sino menor. O aumento da atividade com o aumento do pH é devido ao aumento da concentração da espécie ativa $CuL(OH_2)(OH)$ no meio reacional (sino maior), porém o valor da atividade obtida em pH maiores também é influenciado pela presença desta espécie.

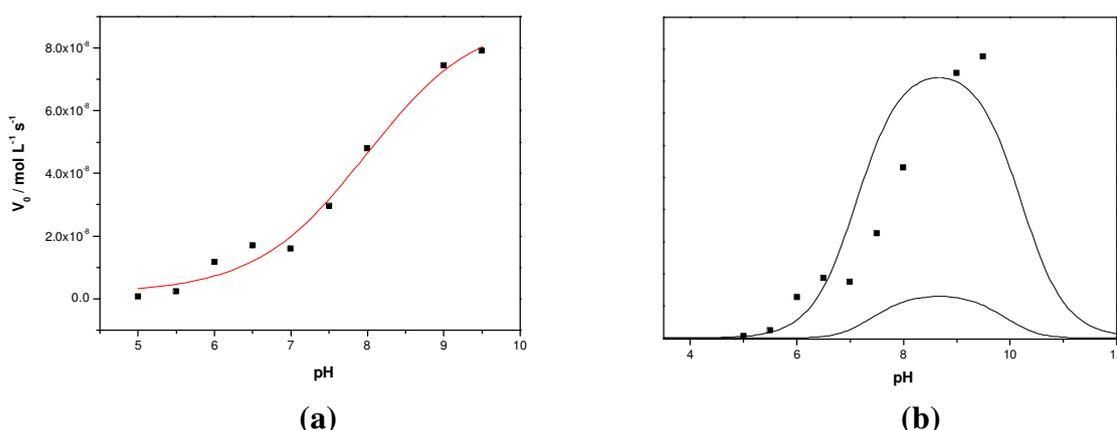


Figura 56 - (a) Dependência da velocidade de reação do complexo **1** com o substrato modelo 2,4-bdnpp sobre o pH. Condições: [complexo] = $8,77 \times 10^{-6} mol L^{-1}$; [2,4-bdnpp] = $3,11 \times 10^{-3} mol L^{-1}$; [tampão] = $4,67 \times 10^{-2} mol L^{-1}$ (MES pH 5,0 a 6,5; HEPES pH 7,0 a 8,0 e CHES pH 9,0 a 9,5); $[LiClO_4] = 4,67 \times 10^{-2} mol L^{-1}$ a $50^\circ C$, em meio MeOH/H₂O (1:1). (b) Comparação das curvas obtidas via titulação potenciométrica (linhas preenchidas = $CuL(OH_2)(OH)$: sino maior e $Cu_2L_2(OH)_2$: sino menor) com os dados obtidos pelo efeito de pH (pontos) na mesma faixa de pH.

Na tentativa de anular o efeito que a presença da espécie inativa possa estar causando ao estudo cinético, foi realizado um experimento entre a faixa de pH 5,5 – 9,5 para um sistema com excesso de complexo em relação ao substrato, onde a relação [complexo]/[substrato] foi de 75. A Figura 57 apresenta o gráfico de k_{obs} versus pH obtido nestas novas condições experimentais. Observa-se que a atividade hidrolítica do complexo **1** permanece fortemente dependente do pH e o perfil da curva obtida é também em formato de uma sigmóide. Os dados obtidos foram novamente tratados pelo modelo de Boltzman resultando em um valor de pK_a de $7,58 \pm 0,10$. Na presença de um excesso de complexo este

valor de pKa cinético aproxima-se mais do valor 7,22 da titulação potenciométrica e confirma que o equilíbrio $\text{CuL}_{(\text{ativo})} \rightleftharpoons \text{Cu}_2\text{L}_2_{(\text{inativo})}$ existente a partir de pH intermediários está influenciando significativamente nos valores obtidos nos experimentos cinéticos. Estes resultados também suportam a hipótese de que a desprotonação de uma das moléculas de água ligadas ao centro de cobre deve ocorrer a fim de formar um grupo nucleofílico para que a reação de hidrólise possa ocorrer.

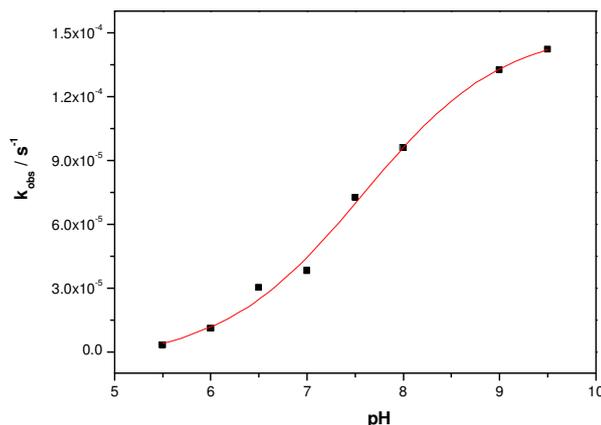


Figura 57 - Dependência da velocidade de reação do complexo **1** com o substrato modelo 2,4-bdnpp sobre o pH. Condições: [complexo] = $8,33 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$; [2,4-bdnpp] = $2,22 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$; [tampão] = $4,67 \times 10^{-2} \text{ mol L}^{-1}$ (MES pH 5,5 a 6,5; HEPES pH 7,0 a 8,0 e CHES pH 9,0 a 9,5); $[\text{LiClO}_4] = 4,67 \times 10^{-2} \text{ mol L}^{-1}$ a 20 °C, em meio MeOH/H₂O (1:1).

O complexo **3** não apresentou atividade hidrolítica quando investigado nos diferentes valores de pH. Este resultado está de acordo com aqueles obtidos via titulação potenciométrica do complexo (seção 4.2.4). A desprotonação do grupo NH_2^+ do anel diazepínico em pK_a 3,80 faz com que este átomo de nitrogênio se coordene ao centro de Cu^{II} , o qual fica somente com um grupo OH_2 lábil em sua esfera de coordenação. Na ausência de um grupo funcional o qual possa atuar como nucleófilo, a quebra da ligação fosfato não ocorre.

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

A dependência da velocidade de reação de hidrólise do 2,4-bdnpp com a concentração do substrato promovida pelo complexo **1** foi investigada nos pH 6,5 e 9,0, sendo que neste último pH foram realizados experimentos em diferentes temperaturas a fim de se obter os parâmetros termodinâmicos desta reação neste meio reacional.

4.3.1.2.1 Estudos do efeito da concentração do substrato em pH 9,0

As curvas de saturação de velocidade inicial (V_0) em função da concentração do substrato 2,4-bdnpp no pH 9,0 a 20, 25, 30 e 35 °C são apresentadas na Figura 58a, 58b, 58c e 58d, respectivamente. Os dados experimentais foram tratados pelo modelo de Michaelis-Menten (STRYER, 1996; WILKINS, 1991) uma vez que as curvas obtidas em todas as temperaturas estudadas apresentaram um perfil tendendo a saturação. Os parâmetros cinéticos nas diferentes temperaturas obtidos a partir do tratamento não-linear das curvas de V_0 versus [2,4-bdnpp] encontram-se na Tabela 19, sendo que para estes cálculos já foi realizada a correção de concentração da espécie ativa $\text{Cu}(\text{daza})(\text{OH}_2)(\text{OH})$ no pH 9,0.

O complexo **1** mostrou-se bastante efetivo na reação de hidrólise do substrato 2,4-bdnpp apresentando um fator catalítico superior a 9000 vezes na velocidade de hidrólise quando comparado com a velocidade da reação não catalisada ($k_{\text{nd}} = 3,88 \times 10^{-7} \text{ s}^{-1}$ a 25 °C e pH 9,0 (BUNTON,1969).

Tabela 19 - Parâmetros cinéticos para a reação de hidrólise do 2,4-bdnpp pelo complexo **1** nas temperaturas 20, 25, 30 e 35 °C e no pH 9,0.

T (°C)	$V_{\text{máx}}$ ($\text{mol L}^{-1} \text{ s}^{-1}$)	K_{M} (mol L^{-1})	$k_{\text{cat}}^{(a)}$ (s^{-1})	$E^{(b)}$ ($\text{mol}^{-1} \text{ L s}^{-1}$)	$K_{\text{ass}}^{(c)}$ ($\text{mol}^{-1} \text{ L}$)	$F^{(d)}$
20	$1,51 \times 10^{-8}$	0,00232	$2,27 \times 10^{-3}$	0,97	431	—
25	$2,70 \times 10^{-8}$	0,00205	$3,85 \times 10^{-3}$	1,87	487	$9,92 \times 10^3$
30	$4,12 \times 10^{-8}$	0,00219	$5,60 \times 10^{-3}$	2,55	456	—
35	$6,07 \times 10^{-8}$	0,00214	$9,13 \times 10^{-3}$	4,26	467	—

^(a) os valores foram corrigidos para a concentração da espécie ativa $\text{CuL}(\text{OH}_2)(\text{OH})$ no pH 9; ^(b) $E = K_{\text{cat}}/K_{\text{M}}$ (eficiência catalítica); ^(c) $K_{\text{ass}} = 1/K_{\text{M}}$; ^(d) $f = k_{\text{cat}}/k_{\text{nc}}$ (fator catalítico), onde $k_{\text{nc}} = 3,88 \times 10^{-7} \text{ s}^{-1}$ a 25 °C e pH 9,0 para a hidrólise da reação espontânea (BUNTON, 1969).

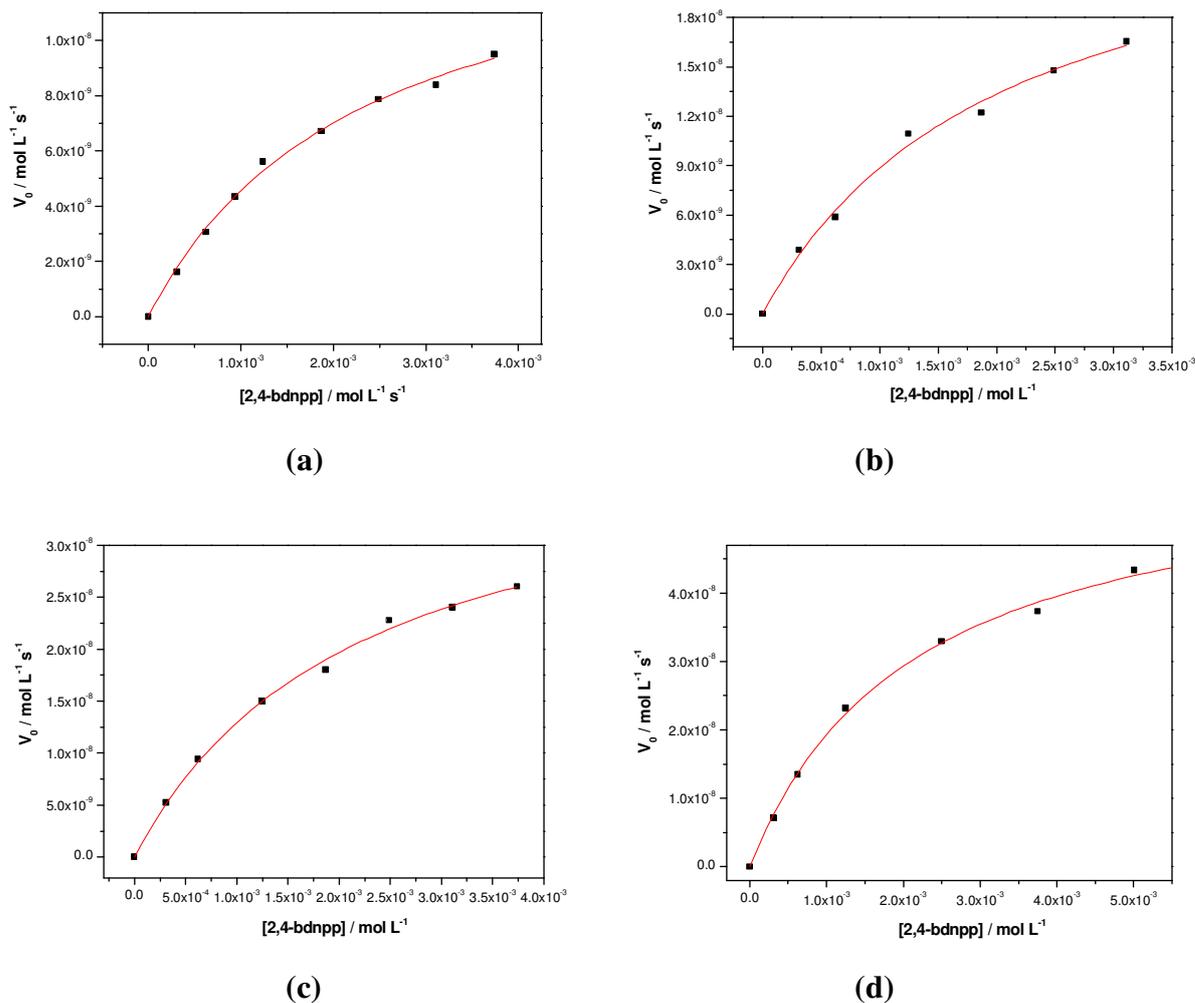


Figura 58 - Dependência da velocidade de reação do complexo I com a concentração do substrato modelo 2,4-bdnpp. **(a)** 20°C , $[\text{complexo}] = 8,333 \times 10^{-6} \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$; $[2,4\text{-bdnpp}] = 0,311 \text{ a } 3,740 \times 10^{-3} \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ **(b)** 25°C , $[\text{complexo}] = 8,769 \times 10^{-6} \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$; $[2,4\text{-bdnpp}] = 0,311 \text{ a } 3,110 \times 10^{-3} \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ **(c)** 30°C , $[\text{complexo}] = 9,207 \times 10^{-6} \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$; $[2,4\text{-bdnpp}] = 0,311 \text{ a } 3,740 \times 10^{-3} \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ **(d)** 35°C , $[\text{complexo}] = 8,333 \times 10^{-6} \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$; $[2,4\text{-bdnpp}] = 0,311 \text{ a } 5,002 \times 10^{-3} \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$. Condições gerais: $[\text{tampão}] = 4,67 \times 10^{-2} \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ (CHES pH 9,0); $[\text{LiClO}_4] = 4,67 \times 10^{-2} \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ a 20°C , em meio $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ (1:1).

A velocidade de hidrólise da ligação P–O catalisada pelo complexo é fortemente dependente da geometria na qual o íon metálico se encontra. Além da disponibilidade de dois sítios lábeis com orientação *cis* e a acidez de Lewis do íon metálico, outro fator que influencia no aumento da catálise é a geometria imposta pelo ligante orgânico polidentado (CHIN, 1989; HEGG, 1999). É proposto que quanto maior o ângulo N–M–N, maior será a estabilidade do estado de transição com um anel de quatro membros, o qual é formado pelo ataque intramolecular do hidróxido ligado ao metal (Figura 59). A extrapolação do ângulo X–M–X, onde X = átomo de halogênio, apresentado nos dados cristalográficos, para o ângulo O–M–O presente na espécie intermediária também é outra forma de correlacionar a atividade

apresentada pelos complexos. Sendo que, quanto menor o ângulo X–M–X, melhor será a eficiência do complexo devido à proximidade do nucleófilo ao sítio de ataque.

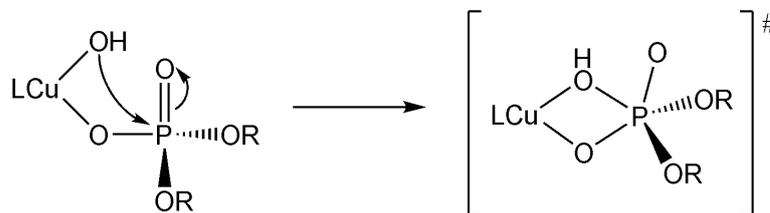


Figura 59 - Esquema da formação do estado de transição com anel de quatro membros proposto para a reação de hidrólise de substratos modelos (BURSTYN, 1999).

Desta forma, comparando-se os ângulos X–M–X registrados para o complexo **1** com outros complexos análogos da literatura (Tabela 20) pode-se observar que ligantes com coordenação facial (daza, AAZ e tacn) diminuem o ângulo entre os dois íons halogênio na molécula quando comparado com ligantes de coordenação no plano equatorial (HISMIMI e HISMIMA). Sendo assim, espera-se que estes últimos possuam menores atividades catalíticas em relação aos complexos com ligantes de coordenação facial. Observa-se também que o íon halogênio pouco interfere quando se compara os ângulos registrado para os complexos [Cu([9]aneN₃)Cl₂] e [Cu([9]aneN₃)Br₂], por outro lado, o tamanho do anel no ligante orgânico modifica consideravelmente a distância entre os átomos de halogênio. Sugerindo que um anel maior, como em [Cu([11]aneN₃)Br₂], favoreceria a hidrólise do diéster uma vez que a distância entre os brometos é menor.

Tabela 20 - Correlação dos ângulos registrados para o complexo **1** com complexos análogos na literatura.

Complexo	X–M–X (°) ^(a)
1	95,54
[Cu(AAZ)Cl ₂] ^(b)	94,83
[Cu(HISMIMI)Cl ₂] ^(c)	103,22
[Cu(HISMIMA)Cl ₂] ^(c)	100,23
[Cu([9]aneN ₃)Cl ₂] ^(d)	94,23
[Cu([9]aneN ₃)Br ₂] ^(e)	93,26
[Cu([11]aneN ₃)Br ₂] ^(d)	90,50

^(a) X = átomo de halogênio ^(b) (TERRA, 2007); ^(c) (SCARPELLINI, 2003); ^(d) aneN₃ = tacn (BURSTYN, 1999) ^(e) (BEREMAN, 1979)

Devido a ampla variedade de substratos modelos e condições experimentais descritas na literatura, torna-se difícil a comparação direta entre os parâmetros cinéticos registrados para os complexos estudados. Porém, uma vez que os estudos de reatividade descritos para os complexos [Cu(HISMIMI)Cl₂] e [Cu(HISMIMA)Cl₂] encontram-se no mesmo meio cinético e os testes foram realizados com o mesmo substrato modelo (2,4-bdnpp), diferindo somente na temperatura de análise, os resultados obtidos para **1** foram extrapolados a 50 °C a fim de comparação entre os resultados encontrados estes sistemas.

A energia e os parâmetros de ativação (ΔH^\ddagger , ΔS^\ddagger e ΔG^\ddagger) para a reação promovida pelo complexo **1** foram obtidos pelo tratamento matemático do gráfico obtido de $\ln(k_{\text{cat}}/T)$ versus $1/T$ (Figura 60a) através da Equação de Eyring (WILKINS, 1991) e o parâmetro E_a foi obtido pela equação de Arrhenius (WILKINS, 1991) no tratamento da curva $\ln(k_{\text{cat}})$ versus $1/T$ (Figura 60b). A Tabela 21 apresenta os valores encontrados para cada parâmetro bem como o valor da constante catalítica (k_{cat}) a 50 °C obtida a partir da extrapolação da curva obtida por estas equações.

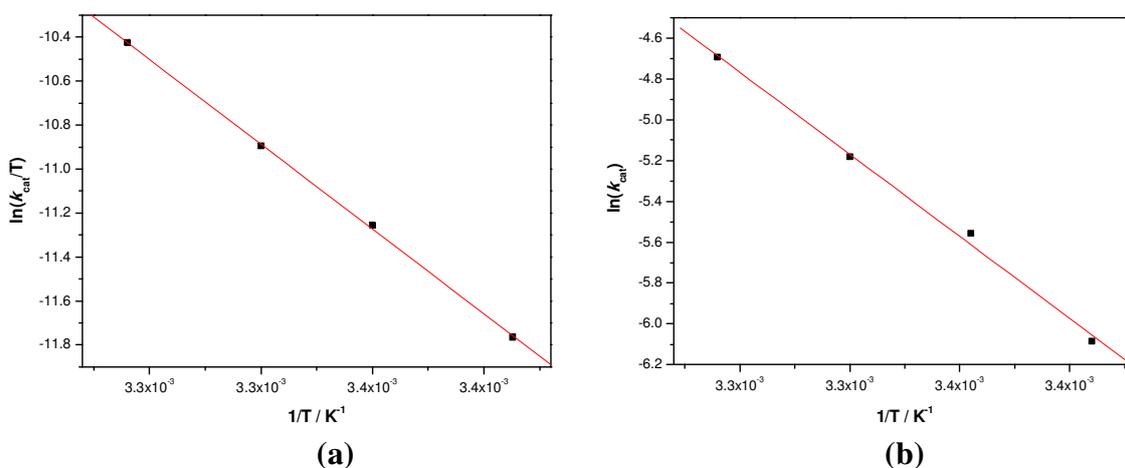


Figura 60 - Linearização das constantes catalíticas obtidas nas diferentes temperaturas para a reação de hidrólise do 2,4-bdnpp promovida pelo complexo **1** em pH 9,0 e em meio MeOH/H₂O (1:1) (a) equação de Eyring e (b) equação de Arrhenius.

Tabela 21 - Parâmetros de ativação para a reação de hidrólise do 2,4-bdnpp pelo complexo **1**.

Complexo	E_a (kJ mol ⁻¹)	ΔH^\ddagger (kJ mol ⁻¹)	ΔS^\ddagger (J mol ⁻¹ K ⁻¹)	ΔG^\ddagger ^(a) (kJ mol ⁻¹)	k_{cat} a 50 °C ^(c) (s ⁻¹)
1	66,85	64,08	-77,31	89,05 ^(b)	29,06 x 10 ⁻³
HO ^(d)	—	80	-107	111	—

^(a) $\Delta G^\ddagger = \Delta H^\ddagger - T\Delta S^\ddagger$; ^(b) valor a 50 °C; ^(c) Valor obtido pela extrapolação da curva $\ln(k_{\text{cat}}/T)$ versus $1/T$ apresentada na Figura 60a; ^(d) Catálise básica geral (KIRBY, 1970).

As menores constantes catalíticas registradas para os complexos [Cu(HISMIMI)Cl₂] ($k_{\text{cat}} = 0,328 \times 10^{-3} \text{ s}^{-1}$) e [Cu(HISMIMA)Cl₂] ($k_{\text{cat}} = 0,140 \times 10^{-3} \text{ s}^{-1}$) (SCARPELLINI, 2003) quando comparadas com a do complexo **1** ($k_{\text{cat}} = 29,06 \times 10^{-3} \text{ s}^{-1}$) suportam as propostas que quanto menor o ângulo entre os sítios lábeis maior será a eficiência catalítica apresentada pelo complexo. Neste sentido, os ligantes faciais apresentam uma estrutura mais favorável para acomodar o centro metálico de forma a estabilizar o estado de transição de quatro membros gerado pelo ataque nucleofílico intramolecular. Além disso, o ataque nucleofílico é facilitado quando o ângulo de ligação X–M–X é menor devido a proximidade deste com o sítio de ataque.

No contexto termodinâmico, o valor negativo de ΔS^\ddagger encontrado para a reação promovida por **1** indica a organização das espécies reativas no estado de transição sugerindo um mecanismo de associação (WILKINS, 1991), já valores positivos de ΔH^\ddagger sugerem a formação de ligação no complexo ativado. Os poucos estudos com variação de temperatura na reação de hidrólise do substrato 2,4-bdnpp dificulta a comparação dos dados obtidos, porém a energia de ativação obtida para a reação catalisada pelo complexo **1** bem como os parâmetros de ativação apresentam-se similares aos reportados para complexos binucleares de Ni^{II} na reação de hidrólise do mesmo substrato e no mesmo pH (GREATTI, 2008).

A fim de verificar a capacidade de regeneração da molécula ativa cataliticamente no meio reacional realizou-se um experimento onde a reação de hidrólise do 2,4-bdnpp ($[S] = 1,50 \times 10^{-3} \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$) promovida pelo complexo **1** ($[C] = 1,31 \times 10^{-5} \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$) foi acompanhada espectrofotometricamente em 445 nm, em pH 9,0 a 50 °C. Observou-se que o complexo **1**, nestas condições de análise, foi capaz de realizar a hidrólise de 33 substratos em 1 hora de reação.

4.3.1.2.2 Estudos do efeito da concentração do substrato em pH 6,5

A dependência da velocidade de reação de hidrólise do 2,4-bdnpp com a concentração do substrato promovida pelo complexo **1** também foi investigada no pH 6,5 na temperatura de 50 °C. A curva de saturação de velocidade inicial (V_0) em função da concentração do substrato 2,4-bdnpp é apresentada na Figura 61. Uma vez que a curva obtida apresentou um perfil tendendo a saturação, os dados experimentais foram tratados pelo modelo de Michaelis-Menten (STRYER, 1996; WILKINS, 1991) e os parâmetros cinéticos (Tabela 22) foram

obtidos a partir do tratamento não-linear das curvas de V_0 versus [2,4-bdnpp] levando em consideração a porcentagem da espécie ativa $[\text{Cu}(\text{daza})(\text{OH}_2)(\text{OH})]$ neste pH.

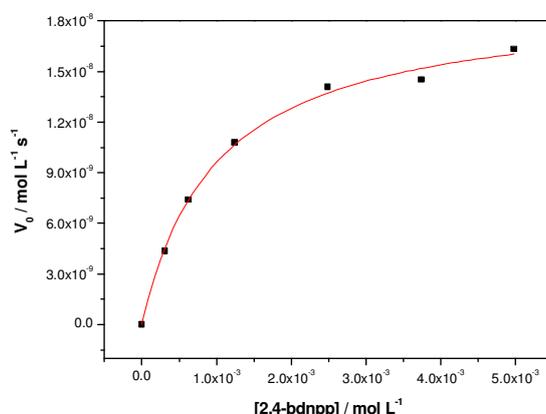


Figura 61 - Dependência da velocidade de reação do complexo **1** com a concentração do substrato modelo 2,4-bdnpp. Condições: [complexo] = $9,207 \times 10^{-6}$ mol L⁻¹; [2,4-bdnpp] = $0,311$ a $5,002 \times 10^{-3}$ mol L⁻¹; [tampão] = $4,67 \times 10^{-2}$ mol L⁻¹ (MES pH 6,5); [LiClO₄] = $4,67 \times 10^{-2}$ mol L⁻¹ a 50 °C, em meio MeOH/H₂O (1:1).

Tabela 22 - Parâmetros cinéticos para a reação de hidrólise do 2,4-bdnpp pelo complexo **1** no pH 6,5.

T	V _{máx}	K _M	k _{cat} ^(a)	E ^(b)	K _{ass} ^(c)
(°C)	(mol L ⁻¹ s ⁻¹)	(mol L ⁻¹)	(s ⁻¹)	(mol ⁻¹ L s ⁻¹)	(mol ⁻¹ L)
50	$1,92 \times 10^{-8}$	0,001	$1,31 \times 10^{-2}$	13,13	1000

^(a) os valores foram corrigidos para a concentração da espécie ativa $\text{CuL}(\text{OH}_2)(\text{OH})$ no pH 6,5; ^(b) $E = k_{\text{cat}}/K_M$ (eficiência catalítica); ^(c) $K_{\text{ass}} = 1/K_M$.

O complexo **1** mostrou-se bastante efetivo na reação de hidrólise do substrato 2,4-bdnpp neste pH mais abaixo (6,5) registrando uma eficiência catalítica de $13,13 \text{ mol}^{-1} \text{ L s}^{-1}$. Segundo Clark e colaboradores (CLARK,2002) a análise da variação dos parâmetros cinéticos com a variação do pH para uma dada enzima pode ajudar no entendimento do mecanismo de catálise, auxiliando a identificação de determinados grupos importantes para a reação de estudo. Contudo, a mudança no pH pode levar a mudanças relevantes na estruturas dos compostos (substrato e enzima) e até mesmo na modificação do mecanismo, sendo assim, os dados obtidos devem ser analisados levando em consideração estas possíveis modificações. O valor de eficiência elevado da reação promovida por **1** em pH 6,5 comparado aos obtidos em pH 9,0, podem estar correlacionados, além da diferença nas temperaturas de análise, com a correção dos cálculos levando-se em consideração a baixa porcentagem da espécie cataliticamente ativa neste pH, o que leva ao aumento dos valores dos parâmetros obtidos. Outro fator que chama a atenção é o valor de K_M o qual é aproximadamente o dobro do valor registrado em pH 9,0, indicando que em pH mais baixo o complexo possui mais afinidade pelo substrato do que em pH elevado. Uma vez que as diferentes espécies mononucleares em

equilíbrio em diferentes valores de pH possuem cargas formais diferentes (cargas formais das espécies: $[\text{Cu}(\text{Hdaza})(\text{OH}_2)_3] = 3+$; $[\text{Cu}(\text{daza})(\text{OH}_2)_2] = 2+$; $[\text{Cu}(\text{daza})(\text{OH}_2)(\text{OH})] = 1+$ e $[\text{Cu}(\text{daza})(\text{OH})_2] = 0$) este fator influencia diretamente na afinidade pelo substrato. Sendo assim, no pH 6,5 a espécie $[\text{Cu}(\text{daza})(\text{OH}_2)_2]$ encontra-se em elevada porcentagem (majoritária) e o valor obtido para K_M é explicado pela maior carga formal desta espécie em relação à da espécie majoritária em pH 9,0, $[\text{Cu}(\text{daza})(\text{OH}_2)(\text{OH})]$. Além disto, em pH 9,0 ainda há o equilíbrio monômero \rightleftharpoons dímero que também compete com molécula mononuclear ativa pelo substrato.

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

A dependência da velocidade de reação de hidrólise do 2,4-bdnpp em função da concentração do complexo **1** foi realizada com o objetivo de determinar a ordem da reação em relação ao complexo.

A Figura 62a apresenta o gráfico da constante de velocidade (k_{obs}) versus a concentração do complexo obtido para os experimentos conduzidos em pH 9,0 a 20 °C. Observa-se que a velocidade de hidrólise possui uma dependência não linear com a concentração de **1**. A linearização dos dados ao se plotar k_{obs} versus $[\mathbf{1}]^{1/2}$ (Figura 62b), indica uma dependência de meia-ordem da velocidade de reação de hidrólise com respeito ao complexo.

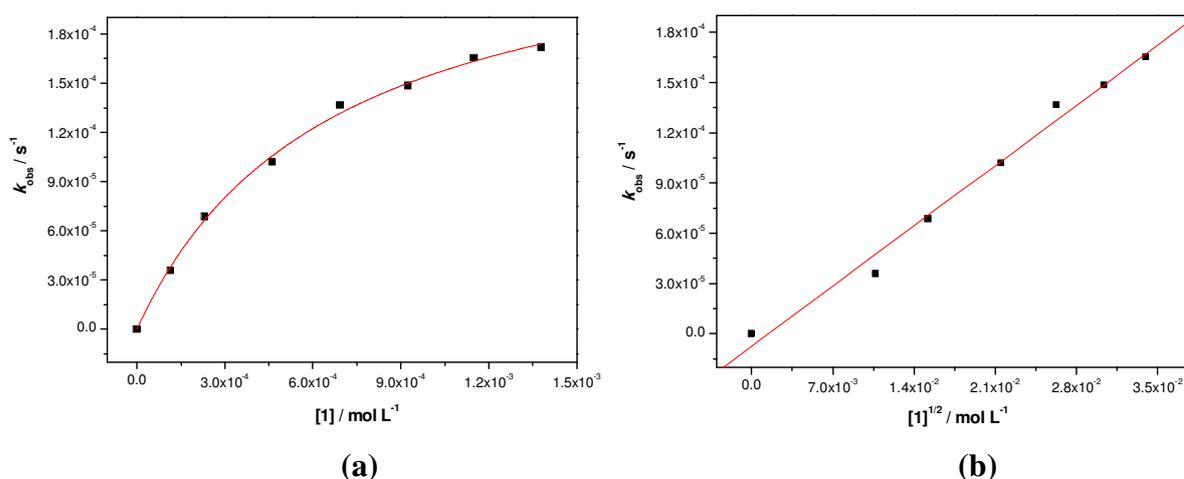


Figura 62 - (a) Dependência da velocidade de reação sobre a concentração do complexo **1** para a hidrólise do substrato modelo 2,4-bdnpp. (b) Dependência da velocidade de reação sobre a $[\mathbf{1}]^{1/2}$. Condições: $[\text{complexo}] = 0,115 \times 10^{-3}$ a $1,850 \times 10^{-3} \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$; $[\text{2,4-bdnpp}] = 1,15 \times 10^{-5} \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$; $[\text{tampão}] = 4,67 \times 10^{-2} \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ (CHES pH 9,0); $[\text{LiClO}_4] = 4,67 \times 10^{-2} \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ a 20 °C, em meio MeOH/H₂O (1:1).

O comportamento não linear dos dados obtidos para este experimento está vinculado a existência do equilíbrio monômero \rightleftharpoons dímero, sendo o monômero a espécie cataliticamente ativa (HEGG, 1999; DEAL, 1996; YOUNG, 1995). Chin e colaboradores (YOUNG, 1995) propuseram um tratamento matemático dos dados de k_{obs} versus $[\text{Cu}]_{\text{total}}$ para esta dependência de meia-ordem da velocidade de reação de hidrólise com relação ao complexo. A partir da equação 1 proposta por Chin *et al.*, é possível a obtenção da constante de equilíbrio monômero \rightleftharpoons dímero (K) e de uma constante de primeira ordem da reação de hidrólise do substrato 2,4-bdnpp promovida por **1**. Esta equação considera o valor de K_a para a obtenção da espécie ativa e a concentração hidrogeniônica no meio de estudo.

$$k_{\text{obs}} = k \left\{ \left((1 + [\text{H}]/K_a)^2 + 8K [\text{Cu}]_{\text{T}} \right)^{1/2} - (1 + [\text{H}]/K_a) \right\} / 4K \quad (1)$$

Ao fazer o tratamento matemático da curva (k_{obs}) *versus* $[\text{Cu}]_{\text{total}}$ obteve-se valores para $K = 14,016 \times 10^3 \text{ mol}^{-1} \cdot \text{L}$ e para $k = 4,79 \times 10^{-9} \text{ s}^{-1}$. O valor alto obtido para a constante de formação (K) da espécie dimérica é concordante com os estudos de Burstyn e colaboradores (HEGG, 1999), onde observa-se uma relação inversa entre o $\text{p}K_a$ registrado para a molécula de água e a constante de formação. Segundo estes estudos quanto maior a constante de formação menor é o $\text{p}K_a$ registrado para a desprotonação da H_2O . No complexo $[\text{Cu}(\text{tacn})\text{Cl}_2]$ a constante de formação obtida em pH 9,0 foi de $13000 \text{ mol}^{-1} \cdot \text{L}$ sendo que o $\text{p}K_a$ para este complexo é de 7,3. No caso de **1**, o valor levemente superior para K ($\sim 14000 \text{ mol}^{-1} \cdot \text{L}$) está relacionado com o menor valor de $\text{p}K_a$ registrado para este complexo (7,22).

Durante a realização deste experimento com excesso de complexo, observou-se a formação de um sólido azul claro (SA). Na realização de um teste com uma solução aquosa concentrada de **1** também observou-se a precipitação de um sólido azul claro após a elevação do pH a 9,0 pela adição de um solução de NaOH. Este sólido foi isolado e mostrou-se bastante insolúvel nos solventes testados. Desta forma, o sólido obtido foi caracterizado pelas espectroscopias eletrônica (estado sólido) e de infravermelho (Figuras 63a e 63b, respectivamente). A Tabela 23 apresenta uma atribuição (SOCRATES, 2001; SILVERSTEIN, 1994; NAKAMOTO, 1978) das bandas para este sistema.

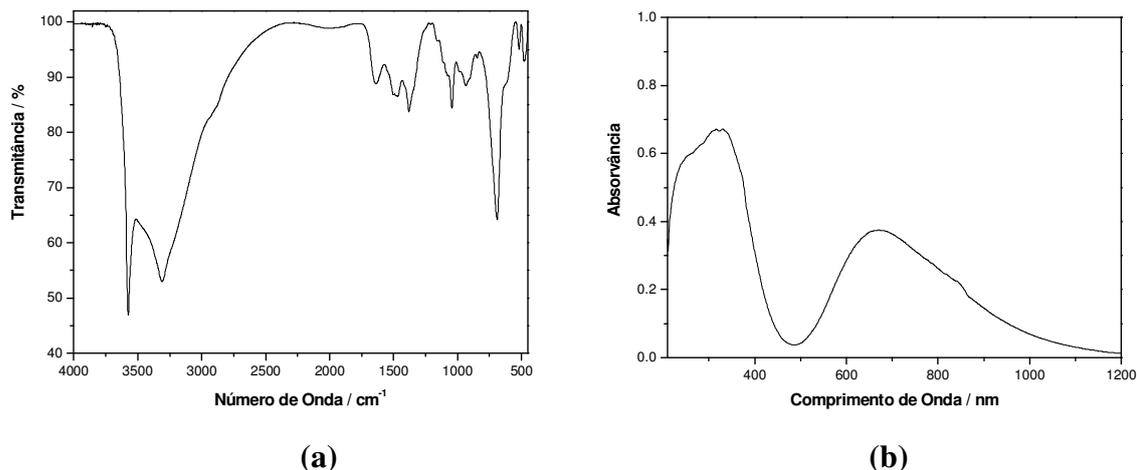


Figura 63 - (a) Espectro na região do infravermelho registrado em pastilha de KBr para o sólido azul claro obtido em pH 9,0. (b) Espectro eletrônico do sólido azul claro obtido em pH 9,0 no estado sólido. O espectro no estado sólido foram disperso em pastilha de KBr e registrados a temperatura ambiente.

Tabela 23 - Principais bandas (cm⁻¹) e atribuições do espectro de infravermelho para SA.

Atribuições (IR)*	SA
$\nu(\text{O-H})_{\text{ponte}}$	3575
$\nu(\text{N-H})$	3311
$\nu(\text{C-H})$	2879
$\delta(\text{O-H})$ da H ₂ O	1639
$\delta_s(\text{C-H})$	1464
$\omega(\text{N-H})$	937 / 691

* SOCRATES, 2001; SILVERSTEIN, 1994; NAKAMOTO, 1978; CHAUDHURI, 1985; CHAUDHURI, 1990.

Segundo Chaudhuri e colaboradores (CHAUDHURI, 1985; CHAUDHURI, 1990), a presença de um estiramento agudo em torno de 3600 cm⁻¹ é característico do $\nu(\text{O-H})_{\text{ponte}}$. No espectro registrado para SA, observa-se a presença deste tipo de banda em 3575 cm⁻¹, o que sugere que neste sólido há a presença de uma molécula de H₂O ou OH fazendo ponte entre dois átomos de Cu^{II}. Segundo os mesmos autores, a presença de uma banda alargada na região de 3400 cm⁻¹ e vibrações em 1600 cm⁻¹, sugerem a presença de moléculas de H₂O como água de hidratação. Na Figura 63a, também se observa uma vibração em 1639 cm⁻¹ indicando a presença de água de hidratação, porém não foi possível detectar a banda em 3400 cm⁻¹ uma vez que o espectro apresenta uma banda alargada nesta região.

Uma vez que não há a presença de bandas na região de 2700 cm⁻¹ indica que o ligante orgânico não se encontra protonado, estando assim, coordenado ao metal de forma tridentada.

Na caracterização de complexos binucleares com o metal cobre e ligantes tacn (CHAUDHURI, 1985; CHAUDHURI, 1990), os autores também discutem os estudos desenvolvidos por Hathaway na identificação da geometria adotada pelo centro de Cu^{II} por espectroscopia eletrônica. Segundo os autores, uma banda alargada na região de 600 nm indica uma geometria tetragonal, pirâmide de base quadrada ou octaédrica. Desta forma, a presença da banda larga em 668 nm no espectro de **SA** sugere que o centro de cobre está adotando uma destas geometrias neste sólido. A banda em 320 nm também pode indicar uma transferência de carga $\text{L} \rightarrow \text{M}$, o que está de acordo com a presença de um grupo $\text{O}-\text{H}_{(\text{ponte})}$ registrado por infravermelho.

A discussão sobre a possível estrutura deste sólido se torna difícil uma vez que ele apresenta-se muito insolúvel, dificultando a realização de análise em solução e até mesmo a tentativa de cristalização do mesmo.

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

Diante dos resultados obtidos, apresenta-se uma proposta mecanística (Figura 64) para a reação de hidrólise do substrato 2,4-bdnpp promovida pelo complexo **1** no pH 9,0, o qual é análogo ao mecanismo proposto por Burstyn e colaboradores (HEGG, 1999; DEAL, 1996).

A espécie denominada como **A** é formada após a solubilização do complexo em meio aquoso devido à labilidade dos ligantes cloretos neste solvente. Através dos estudos de equilíbrio em solução foi possível a determinação dos valores de pK_a das moléculas de água coordenadas ao centro de Cu^{II} , os quais registraram um valor de 7,22 para a desprotonação da primeira água, formando desta forma a espécie denominada como **B**. Os resultados cinéticos indicam que a espécie **B** seja a cataliticamente ativa, pois é necessário a presença de um grupo nucleofílico forte (OH) para realizar o ataque sobre o átomo de fósforo. O substrato deve deslocar o grupo OH_2 lábil levando a formação da espécie **C**. O ataque nucleofílico ao átomo de fósforo levando a formação da espécie **D** ocorre facilmente uma vez que o grupo hidroxila encontra-se *cis* orientado a molécula ao substrato. O ciclo catalítico se completa pelo deslocamento do monoéster de fosfato por moléculas do solvente água, regenerando o catalisador (**B**).

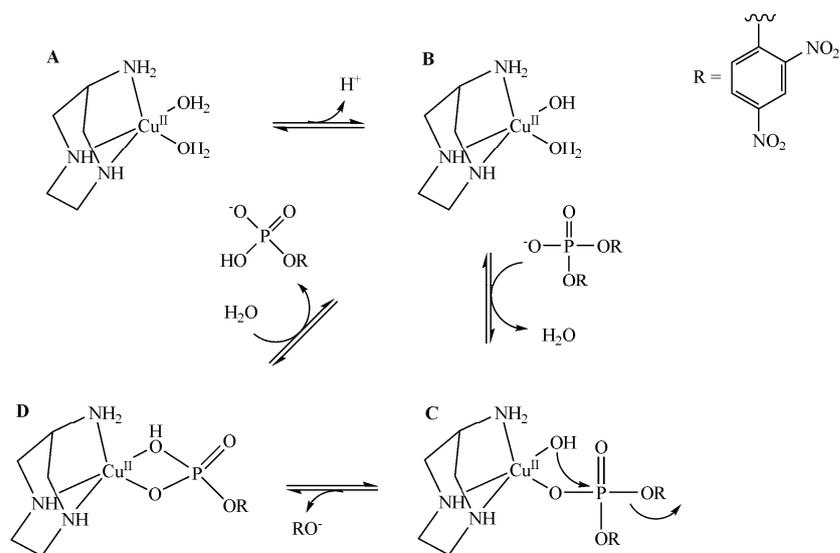


Figura 64 - Proposta mecanística para a reação de hidrólise do substrato modelo 2,4-bdnp catalisada pelo complexo **1**.

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

O estudo com análogos modelos capazes de atuar como catalisadores em mais de um tipo de reação, demonstrando assim promiscuidade catalítica, ainda são escassos na literatura. Neves e colaboradores (NEVES, 2010) têm investigado complexos os quais apresentam esta atividade multifuncional, como o complexo $[\text{Fe}^{\text{III}}(\mu\text{-OAc})_2\text{Fe}^{\text{II}}](\text{ClO}_4)\cdot\text{H}_2\text{O}$ o qual é capaz de clivar ligações fosfodiéster tanto de substratos modelos (2,4-bdnp) quanto no DNA, mas também apresenta atividade frente a reação de oxidação da molécula 3,5-dtbc (Figura 65), sendo assim, considerado um catalisador sintético promíscuo.

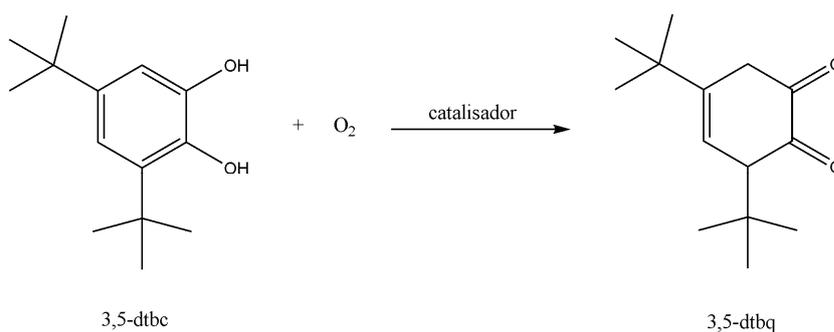


Figura 65 - Representação esquemática da oxidação do substrato modelo 3,5-dtbc na promovida por um catalisador.

Desta forma, a capacidade do complexo mononuclear $[\text{Cu}(\text{Hdaza})\text{Cl}_2]\text{Cl}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (**1**) em promover reações de oxidação foi investigada frente ao substrato modelo 3,5-dtbc. Estes

estudos foram realizados devido aos baixos valores de potencial apresentados por este complexo nos estudos eletroquímicos, indicando assim, a facilidade dos centros Cu^{II} em se reduzirem a Cu^{I} neste sistema.

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

Da mesma forma como nos estudos de reação de hidrólise, o efeito do pH na reação de oxidação do substrato 3,5-dtbc pelo complexo **1** serve como um estudo inicial para determinação do pH ótimo da reação bem como na obtenção dos valores de pK_a cinético das moléculas de água coordenadas ao metal a fim de comparação com aqueles obtidos dos estudos de equilíbrio em solução.

A atividade oxidativa do complexo **1** mostrou-se dependente do pH do meio reacional como mostra a Figura 66. Observa-se que há uma queda significativa na atividade em pH 7,0 e que esta volta a subir gradativamente quando o pH é elevado até 9,5. Um dos fatores para este comportamento pode ser atribuído à presença de um equilíbrio $\text{CuL}_{(\text{ativo})} \rightleftharpoons \text{Cu}_2\text{L}_{2(\text{inativo})}$ nos valores de pH intermediários. A elevada atividade em pH 6,5, também sugere que a espécie ativa deve ser diferente daquela para reação de hidrólise.

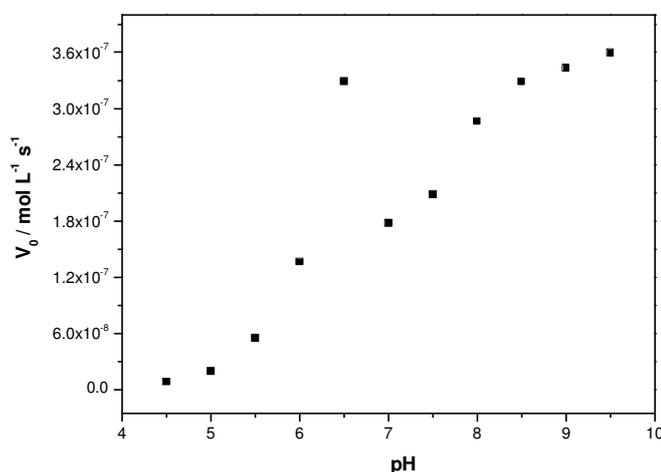


Figura 66 - Dependência da velocidade de reação do complexo $[\text{Cu}(\text{Hdaza})\text{Cl}_2]\text{Cl}$ (**1**) com o substrato modelo 3,5-dtbc sobre o pH. Condições: $[\text{complexo}] = 2,19 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$; $[3,5\text{-dtbc}] = 2,49 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$; $[\text{tampão}] = 3,33 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$ (MES pH 4,5 a 6,5; TRIS pH 7,0 a 9,0; CHES pH 9,5); em meio MeOH/ H_2O (3:2) a 25 °C.

Quando removido os valores de velocidades iniciais (V_0) obtidos para os pH 6,0, 6,5, 7,0 e 7,5, foi possível tratar os 7 pontos restantes com o modelo de Boltzman obtendo-se um valor de $6,87 \pm 0,12$ para o pK_a cinético. Este valor está em concordância com o valor do pK_a de 7,22 obtido via titulação potenciométrica para a desprotonação da primeira molécula de

água coordenada ao cobre. Porém, sem a exclusão dos pontos em pH 6,0 e 6,5, não foi possível fazer um tratamento matemático com o perfil obtido.

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

Uma vez que a velocidade de reação de oxidação do 3,5-dtbc pelo complexo **1** mostrou-se dependente do pH, foram realizados estudos cinéticos completos para o pH 6,5. A Figura 67 apresenta o gráfico de velocidade inicial (V_0) *versus* concentração do 3,5-dtbc para o complexo **1**. Como a curva obtida apresenta um perfil de saturação, aplicou-se o modelo de Michaelis-Menten (STRYER, 1996; WILKINS, 1991) e os valores de parâmetros cinéticos obtidos são apresentados na Tabela 24, sendo que para estes cálculos já foi realizada a correção de concentração da espécie ativa $\text{Cu}(\text{daza})(\text{OH}_2)(\text{OH})$ no pH 6,5.

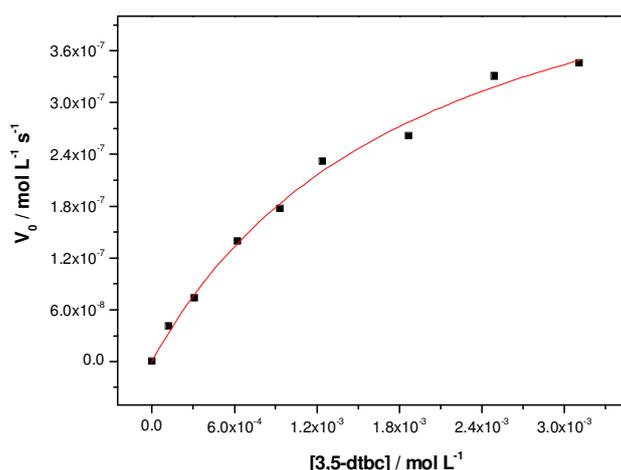


Figura 67 - Dependência da velocidade de reação da oxidação do 3,5-dtbc com a concentração do substrato para o complexo $[\text{Cu}(\text{Hdaza})\text{Cl}_2]\text{Cl}$ (**1**). Condições: $[\text{complexo}] = 2,19 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$; $[\text{3,5-dtbc}] = 0,124 \text{ a } 3,122 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$; $[\text{tampão}] = 3,33 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$ (MES pH 6,5); em meio $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ (3:2) a 25°C .

Tabela 24 - Parâmetros cinéticos para a reação de oxidação do 3,5-dtbc pelo complexo **1** no pH 6,5.

T	$V_{\text{máx}}$	K_M	$k_{\text{cat}}^{(a)}$	$E^{(b)}$	$K_{\text{ass}}^{(c)}$
($^\circ\text{C}$)	($\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}\cdot\text{s}^{-1}$)	($\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)	(s^{-1})	($\text{mol}^{-1}\cdot\text{L}\cdot\text{s}^{-1}$)	($\text{mol}^{-1}\cdot\text{L}$)
25	$5,69 \times 10^{-7}$	0,00197	$3,11 \times 10^{-2}$	15,82	507,61

^(a) os valores foram corrigidos para a concentração da espécie ativa $\text{CuL}(\text{OH}_2)(\text{OH}_2)$ no pH 6,5; ^(b) $E = k_{\text{cat}}/K_M$ (eficiência catalítica); ^(c) $K_{\text{ass}} = 1/K_M$.

De acordo com a distribuição de espécies obtida pelos estudos de equilíbrio em solução, a espécie $[\text{Cu}(\text{daza})(\text{OH}_2)(\text{OH}_2)]$ encontra-se em maior porcentagem em pH 6,5, desta forma os parâmetros obtidos foram corrigidos levando em consideração esta espécie.

Além dos estudos potenciométricos, os resultados por eletroquímica também indicaram a espécie $[\text{Cu}(\text{daza})(\text{OH}_2)(\text{OH}_2)]$ como sendo a provável espécie cataliticamente ativa para a reação de oxidação. Uma vez que se trata um sistema mononuclear de cobre e a deposição de Cu^0 impediu a determinação do potencial anódico, levou-se em consideração a espécie com menor potencial de redução. Sendo assim, os potenciais na região de 0,050-0,080 V foram atribuídos tentativamente a espécie $[\text{Cu}(\text{daza})(\text{OH}_2)(\text{OH}_2)]$, indicando que nesta espécie o Cu^{II} deve se reduzir a Cu^{I} mais facilmente. Além disto, os ligantes lábeis aquo favorecem a entrada do substrato catecolato na esfera do centro metálico.

Os parâmetros cinéticos obtidos para a reação de oxidação do substrato 3,5-dtbc por **1** (Tabela 24) demonstram que este complexo é bastante reativo frente à conversão de substrato a produto registrando uma eficiência catalítica de $15,82 \text{ mol}^{-1} \cdot \text{L} \cdot \text{s}^{-1}$.

A investigação da formação de peróxido de hidrogênio durante a evolução da reação de oxidação foi realizada através da modificação do método de iodometria (NEVES, 2002). A presença de H_2O_2 foi detectada quando comparado com experimentos sem a presença do complexo **1**, sugerindo que a estequiometria da reação é $3,5\text{-dtbc} + \text{O}_2 \rightarrow 3,5\text{-dtbq} + \text{H}_2\text{O}_2$ e não $3,5\text{-dtbc} + \frac{1}{2} \text{O}_2 \rightarrow 3,5\text{-dtbq} + \text{H}_2\text{O}$.

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

Apesar da elucidação das estruturas cristalinas dos sítios ativos para a proteína catecol oxidase (EICKEN, 1999), o mecanismo catalítico proposto para a reação de oxidação ainda é uma questão em debate. Embora vários estudos de reatividade frente à substratos modelos para esta enzima tenham sido realizados com complexos binucleares de cobre nos últimos anos, poucos estudos mecanísticos tem sido discutidos para complexos mononucleares de Cu^{II} , os quais apresentam-se reativos frente a estas reações (KOVAL, 2006).

Além disto, embora a detecção de peróxido de hidrogênio já tenha sido reportada na literatura, o mecanismo exato da formação de H_2O_2 na reação de oxidação de substratos modelos também não é completamente entendido (KOVAL, 2006). Um dos fatos que chama a atenção, é que a formação de peróxido muitas vezes está relacionada com a detecção de uma espécie intermediária semiquinona, sugerindo que a molécula H_2O_2 possa ser um produto da oxidação do intermediário $\text{Cu}(\text{I})$ -semiquinona. Para complexos mononucleares, um dos mecanismos em discussão, é que somente um elétron deve ser transferido resultando na formação do intermediário $\text{Cu}(\text{I})$ -semiquinona. Em seqüência, a reação desta espécie com

oxigênio deve resultar na redução de dois elétrons da molécula de O₂. Este processo resultaria na reoxidação do centro de cobre, na liberação da molécula de quinona e na formação do peróxido de hidrogênio, sendo que somente uma molécula de quinona estaria se formando por ciclo catalítico. Outra característica deste mecanismo proposto, é que um intermediário radicalar estaria se formando (KAIZER, 2002).

Na realização de estudos estruturais com a finalidade de melhor entendimento do equilíbrio $\text{Cu}^{\text{II}}/\text{catecolato} \rightleftharpoons \text{Cu}^{\text{I}}/\text{semiquinona}$ envolvido nas reações de oxidação, Rall e colaboradores (RALL, 1999) reportou a estrutura $[(\text{Me}_3\text{tacn})\text{-Cu}^{\text{II}}(\text{Q})]$ (**A**), onde Q = 3,5-*di-tert*-butilcatecol a qual mostrou um comportamento interessante quando em solução. No estado cristalino, nenhuma interação intermolecular especial foi identificada para este composto. As distâncias de ligação O–C–C–O registradas para **A** indicaram que o ligante *di-tert*-butilcatecol encontra-se um estado “catecolato”. Porém, experimentos conduzidos em solução de THF pela técnica de EPR, detectaram a presença de um sinal em meio campo característico de compostos binucleares de Cu^{II}. Devido à similaridade estrutural entre os ligante tacn e daza, este comportamento registrado por Rall e colaboradores pode sugerir que em solução o complexo **1** estaria formando um composto binuclear ativo frente à reações de oxidação quando na presença do substrato 3,5-dtbc.

A proposta de um mecanismo pelo qual o complexo **1** estaria oxidando o substrato modelo 3,5-dtbc ao seu correspondente produto quinona torna-se bastante especulativa devido à pouca investigação realizada neste trabalho para esta reação de oxidação. A fim de sugerir um mecanismo catalítico, mais estudos devem ser realizados na tentativa de determinar o que pode estar acontecendo em solução. Um efeito da concentração de complexo sobre o substrato 3,5-dtbc poderia esclarecer a questão se é o próprio complexo mononuclear que possui atividade ou se são duas unidades de **1** que estariam se juntando para realizar a catálise. Já estudos de EPR em solução na presença deste substrato poderiam tanto indicar a formação ou não de uma espécie binuclear quanto detectar a presença de um radical, caso este esteja se formando durante o ciclo catalítico.

5 Conclusões

- I. O ligante 1,4-diazepan-6-amina-3HCl (daza) e dois novos ligantes derivados desta triamina cíclica, 1,4-diazepan-6-(*N*-aminopropil)amina.3HBr (dazap) e 1,4-diazepan-6-(*N*-guanidinopropil)amina.4HCl (dazag) foram sintetizados em bons rendimentos e com grau de pureza adequados.
- II. A partir dos ligantes daza e dazap foram sintetizados três novos complexos mononucleares de Cu^{II}: [Cu(Hdaza)Cl₂]Cl.H₂O (**1**), [Cu(daza)₂](ClO₄)₂ (**2**) e [Cu(Hdazap)Br₂]ClO₄ (**3**). Todos os complexos tiveram sua estrutura de raios X resolvida e foram caracterizados por diversas técnicas espectroscópicas e eletroquímicas.
- III. As geometrias de coordenação observadas para **1** e **3** foram de pirâmide de base quadrada e para o complexo **2** octaédrica distorcida. A caracterização adicional dos complexos por técnicas espectroscópicas são compatíveis com as estrutura reveladas por raios X.
- IV. As estruturas cristalinas de **1**, **2** e **3** revelaram a capacidade do anel orgânico daza em coordenar-se ao centro metálico tanto de modo bidentado quanto tridentado e que o modo de coordenação destes ligantes está relacionado ao pH de síntese dos complexos.
- V. Os estudos de equilíbrio químico via titulação potenciométrica aliado a espectroscopia de EPR e eletroquímica de **1** indicaram a presença de equilíbrios entre espécies em solução, sendo que uma destas espécies deve se tratar de um composto binuclear.
- VI. Estudos de equilíbrio químico dos complexos **1** e **3** forneceram os valores de pK_a 7,22 e 9,1 para a desprotonação da primeira molécula de água coordenada ao cobre, respectivamente. O valor de pK_a baixo registrado para **1** está relacionado com um equilíbrio monômero \rightleftharpoons dímero.
- VII. Estudos de reatividade de **1** frente à hidrólise do substrato 2,4-bdnpp apresentou uma dependência de meia-ordem em relação ao complexo e de primeira ordem em relação

ao substrato, possuindo uma ordem e meia de reação total. Estes experimentos revelaram que o complexo **1** é efetivo na clivagem da ligação P–O com aceleração superior a 9000 vezes em relação a reação não catalisada.

- VIII.** Os parâmetros termodinâmicos obtidos para a reação de hidrólise das ligações fosfodiéster em pH 9,0 apresentaram os seguintes valores: $E_a = 66,85 \text{ kJ mol}^{-1}$, $\Delta H^\ddagger = 64,08 \text{ kJ mol}^{-1}$, $\Delta S^\ddagger = - 77,31 \text{ J mol}^{-1} \text{ K}^{-1}$ e $\Delta G^\ddagger = 89,05 \text{ kJ mol}^{-1}$ os quais são consistentes com um mecanismo concertado com um caráter associativo considerável.
- IX.** A partir de dados estruturais, espectroscópicos, eletroquímicos, cinéticos e de titulação potenciométrica foi possível propor um ciclo catalítico para a hidrólise de 2,4-bdnpp mediada pelo complexo **1**.
- X.** Os resultados obtidos pelo complexo **1** na oxidação do substrato 3,5-dtbc demonstraram que este complexo também é ativo para atividade catecolase. Este resultado indicou que o complexo **1** é um composto biomimético o qual apresenta promiscuidade catalítica.

6 Perspectivas

- I. No intuito de elucidar melhor o equilíbrio monômero \rightleftharpoons dímero nas soluções de **1**, estudos adicionais por espectroscopia de EPR e eletroquímica serão realizadas em sistemas sem a presença de tampão. Estes estudos poderão indicar se os tampões estão interagindo com os complexos e por consequência deslocando os parâmetros obtidos por estas duas técnicas;
- II. Realizar o estudo do efeito isotópico sobre a reação de hidrólise do substrato 2,4-bdnpp promovida pelo complexo **1**;
- III. Estudo da reatividade do complexo **1** frente à reação de hidrólise do monoéster 2,4-dnpp;
- IV. Realizar o efeito da concentração do complexo **1** sobre a reação de hidrólise do substrato 2,4-bdnpp com valores da relação [C]/[S] maiores;
- V. Realizar análises por espectroscopia de EPR para o complexo **2** em solução e para o complexo **3**;
- VI. Estudos por espectroscopia de EPR de **1** na presença de substratos poderão ser realizados a fim de elucidar o mecanismo da reação de oxidação de *o*-difenois;
- VII. A realização de estudos de reatividade do complexo **1** frente ao DNA bem como proteínas;
- VIII. Síntese e caracterização de complexos contendo o ligante dazag e, posteriormente, estudos de reatividade destes complexos frente à hidrólise e oxidação de substratos modelos com o objetivo de investigar o comportamento catalítico de complexos contendo grupos guanidínios.

- IX.** Complexos derivados do ligante dazag também serão investigados como catalisadores das ligações fosfodiéster de ácidos nucléicos e os resultados poderão ser comparados com aqueles obtidos para o complexo **1**.

7 Referências Bibliográficas

ADDISON, A. W.; RAO, T. N.; REEDIJK, J.; VANRIJN, J.; VRESCHOOR, G.C.. Synthesis, structure, and spectroscopic properties of copper(II) compounds containing nitrogen-sulfur donor ligands: the crystal and molecular structure of aqua[1,7-*bis*(N-methylbenzimidazol-2'-yl)-2,6-dithiaheptane]copper(II) perchlorate. Journal Chemistry Society, Dalton Transactions, p. 1349-1346, 1984.

AMMETER, J. H.; BURGI, H. B.; GAMP, E.; MEYER-SANDRIN, V.; JENSEN, W. P.. Static and Dynamic Jahn-Teller Distortions in CuN_6 Complexes. Crystal Structures and EPR Spectra of Complexes between Copper(II) and Rigid, Tridentate *cis,cis*-1,3,5-Triaminocyclohexane (tach): $\text{Cu}(\text{tach})_2(\text{ClO}_4)_2$, $\text{Cu}(\text{tach})_2(\text{NO}_3)_2$. Structure of $\text{Ni}(\text{tach})_2(\text{NO}_3)_2$. Inorganic Chemistry, v. 18, n. 3, p. 733-750, 1979.

AOKI, S.; IWAIWA, K.; HANAMOTO, N.; SHIRO, M.; KIMURA, E.. Guanidine is a Zn^{2+} -Binding Ligand at Neutral pH in Aqueous Solution. Journal of the American Chemical Society, v. 124, p. 5256-5257, 2002.

BAKHTIAR, R.; OCHIAI, E-I.. Pharmacological applications of inorganic complexes. General Pharmacology, v. 32, p. 525-540, 1999.

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

BELOUSOFF, M. J.; TJIOE, L.; GRAHAM, B.; SPICCIA, L.. Synthesis, X-Ray Crystal Structures, and Phosphate Ester Cleavage Properties of bis(2-Pyridylmethyl)amine Copper(II) Complexes with Guanidinium Pendant Groups. Inorganic Chemistry, v. 47, n. 19, p. 8641-8651, 2008.

BENTISS, F.; LAGRENÉE, M.; MENTRÉ, O.; CONFLANT, P.; VEZIN, H.; WIGNACOURT, J. P.; HOLT, E. M.. Intermolecular Magnetic Couplings in the Dinuclear Copper(II) Complex μ -Chloro- μ -[2,5-bis(2-pyridyl)-1,3,4-thiadiazole] Aqua Chlorocopper(II) Dichlorocopper(II): Synthesis, Crystal Structure, and EPR and Magnetic Characterization Inorganic Chemistry, v. 43, p. 1865-1873, 2004.

BEREMAN, R. D.; CHURCHILL, M. R.; SCHABER, P. M.; WINKLER, M. E.. Preparation and crystal and molecular structure of dibromo(1,4,7-triazacyclononane)copper(II). Inorganic Chemistry, v. 18, n. 11, p. 3122-3125, 1979.

BIVER, T.; SECCO, F.; VENTURINI, M.. Mechanistic aspects of the interaction of intercalating metal complexes with nucleic acids. Coordination Chemistry Reviews, v. 252, p.1163–1177, 2008.

BOSEGGIA, E.; GATOS, M.; LUCATELLO, L.; MANCIN, F.; MORO, S.; PALUMBO, M.; SISSI, C.; TECILLA, P.; TONELLATO, U.; ZAGOTTO.. Toward efficient Zn(II)-based artificial nucleases. Journal of the American Chemical Society, v. 126, p. 4543-4549, 2004.

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

BURSTYN, J. N.; DEAL, K. A.. Selective catalytic hydrolysis of a simple phosphodiester by a macrocyclic copper(II) complex. Inorganic Chemistry, v. 32, p. 3585-3586, 1993.

CARBONI-OERLEMANS, C.; MARÍA, P. D. de; TUIN, B.; BARGEMAN, G.; VAN DER MEER, A.; VAN GEMERT, R.. Hydrolase-catalysed synthesis of peroxy-carboxylic acids: Biocatalytic promiscuity for practical applications. Journal of Biotechnology, v. 126, p. 140–151, 2006.

CHAUDHURI, P.; VENTUR, D.; WIEGHARDT, K.; PETERS, E-M.; PETERS, K.; SIMON, A.. Preparation, Magnetism, and Crystal Structures of the Tautomers [LCu(μ -OH)₂CuL](ClO₄)₂ (Blue) and [LCu(μ ₂-OH₂)(μ ₂-O)CuL](ClO₄)₂ (Green): μ -Aqua- μ -oxo vs. Di- μ -hydroxo Linkage. Angewandte Chemie International Edition, v. 24, n. 1, 1985.

CHAUDHURI, P.; ODER, K.. Binuclear Copper(II) Complexes of 1,4,7-Trimethyl-1,4,7-triazacyclononane: Synthesis, Spectroscopy, and Spin Coupling across Multiple-atom Bridges of Variable Length (3.6-7.6 Å). Journal of the Chemical Society-Dalton Transactions, p.1597-1605, 1990.

CHAVIARA, A. T.; TSIPIIS, A. C.; COX, P. J.; BOLOS, C. A.. Synthesis, Structural Characterization, and Density Functional Study of Homo- and Heteropolyhalide Complexes of Cu^{II} with Dien and Dpta Ligands: Crystal Structure of [Bis(3-aminopropyl)amine](bromo)(diiodobromo)copper(II) European Journal of Inorganic Chemistry, p. 3491–3502, 2005.

CHIN, J.; BANASZCZYK, M.; JUBIAN, V.; ZOU, X.. Co(III) Complex Promoted Hydrolysis of Phosphate Diesters: Comparison in Reactivity of Rigid *cis*-Diaquotetraazacobalt(III) Complexes. Journal of the American Chemical Society, v. 111, p. 186-190, 1989.

COHEN, S. M.. New approaches for medicinal applications of bioinorganic chemistry. Current Opinion in Chemical Biology, v. 11, p. 115–120, 2007.

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

CLARK, D. D.; ENSIGN, S. A.. Characterization of the 2-[(*R*)-2-Hydroxypropylthio]ethanesulfonate Dehydrogenase from *Xanthobacter* Strain Py2: Product Inhibition, pH Dependence of Kinetic Parameters, Site-Directed Mutagenesis, Rapid Equilibrium Inhibition, and Chemical Modification. Biochemistry, v. 41, p. 2727-2740, 2002.

CULLEN, D. L.; LINGAFELTER, E. C.. Redetermination of the Crystal Structure of Tris(ethylenediamine)copper(II) Sulfate, Cu(NH₂CH₂CH₂NH₂)₃SO₄. Inorganic Chemistry, v. 9, n. 8, p. 1858-1864, 1970.

COPLEY, S. D.. Enzymes with extra talents: moonlighting functions and catalytic promiscuity. Current Opinion in Chemistry Biology, v. 7, p. 265-272, 2003.

DEAL, K. A.; BURSTYN, J. N.. Mechanistic Studies of Dichloro(1,4,7-triazacyclononane)copper(II)-Catalyzed Phosphate Diester Hydrolysis. Inorganic Chemistry, v. 35, p. 2792-2798, 1996.

DECK, K. M.; TSENG, T. A.; BURSTYN, J. N.. Triisopropyltriazacyclononane copper(II): na efficient phosphodiester hydrolysis catalyst and DNA cleavage agent. Inorganic Chemistry, v. 41, p. 669-677, 2002.

EICKEN, C.; KREBS, B.; SACCHETTINI, J. C.. Catechol oxidase — structure and activity. Current Opinion in Structural Biology, v. 9, p. 677–683, 1999.

FARRELL, N.. Biomedical uses and applications of inorganic chemistry. An overview. Coordination Chemistry Reviews, v. 232, p. 1-4, 2002.

FERNÁNDEZ, M-J.; WILSON, B.; PALACIOS, M.; RODRIGO, M-M.; GRANT, K. B.; LORENTE, A.. Copper-Activated DNA Photocleavage by a Pyridine-Linked Bis-Acridine Intercalator, Bioconjugate Chemistry, v. 18, p. 121-129, 2007.

GAHAN, L. R.; SMITH, S. J.; NEVES, A.; SCHENK, G.. Phosphate ester hydrolysis: metal complexes as purple acid phosphatase and phosphotriesterase analogues. European Journal of Inorganic Chemistry, p. 2745-2758, 2009.

GERDEMANN, C.; EICKEN, C.; KREBS, B..The Crystal Structure of Catechol Oxidase: New Insight into the Function of Type-3 Copper Proteins. Accounts of Chemical Research, v. 35, n. 3, p. 183-191, 2002.

GREATTI, A.; SCARPELLINI, M.; PERALTA, R. A.; CASELLATO, A.; BORTOLUZZI, A. J.; XAVIER, F. R.; JOVITO, R.; de BRITO, M. A.; SZPOGANICS, B.; TOMKOWICZ, Z.; RAMS, M.; HAASE, W.; NEVES, A.. Synthesis, Structure, and Physicochemical Properties of Dinuclear Ni^{II} Complexes as Highly Efficient Functional Models of Phosphohydrolases. Inorganic Chemistry, v. 47, p. 1107-1119, 2008.

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

HEGG, E. L.; MORTIMORE, S. H.; CHEUNG, C. L.; HUYETT, J. E.; POWELL, D. R.; BURSTYN, J. N.. Structure-reactivity studies in copper(II)-catalyzed phosphodiester hydrolysis. Inorganic Chemistry, v. 38, p. 2961-2968, 1999.

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

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

JENSEN, R. A.. Enzyme recruitment in evolution of new function. Annual Reviews in Microbiology, v. 30, p. 409-425, 1974.

JONAS, S.; HOLLFELDER, F.. Mapping catalytic promiscuity in the alkaline phosphatase superfamily. Pure and Applied Chemistry, v. 81, n. 4, p. 731-742, 2009.

JONES, C. J.; THORNBACK, J. R.. Medicinal applications of coordination chemistry, London: RSC, p. 1-14, 2007.

KAIZER, J.; PAP, J.; SPEIER, G.; PÁRKÁNYIC, L.; KORECZC, L.; ROCKENBAUER, A.. Synthesis, structure and catecholase activity of dinuclear copper and zinc complexes with an N₃-ligand. Journal of Inorganic Biochemistry, v. 91, p. 190–198, 2002.

KAVANA, M.; POWELL, D. R.; BURSTYN, J. N.. Static versus dynamic Jahn Teller distortions in octahedral-like copper(II) complexes of 1,4,7-triazacyclononane and 1-oxa-4,7-diazacyclononane: implications for hydrolytic reactivity. Inorganica Chimica Acta, v. 297, p. 351-361, 2000.

KARSTEN, P.; NEVES, A.; BORTOLUZZI, A. J.; LANZMASTER, M.; DRAGO, V.. Synthesis, Structure, Properties, and Phosphatase-Like Activity of the First Heterodinuclear

Fe^{III}Mn^{II} Complex with the Unsymmetric Ligand H₂BPBPMP as a Model for the PAP in Sweet Potato. Inorganic Chemistry Communication, v. 41, n. 18, p. 4624-4626, 2002.

KHERSONSKY, O.; ROODVELDT, C.; TAWFIK, D. S.. Enzyme promiscuity: evolutionary and mechanistic aspects. Current Opinion in Chemical Biology, v. 10, p. 498-508, 2006.

KICKELBICK, G.; PINTAUERB T.; MATYJASZEWSKI, K.. Structural comparison of CuII complexes in atom transfer radical polymerization. New Journal of Chemistry, v. 26, p. 462–468, 2002.

KIRBY, A. J.; YOUNAS, M.. The reactivity of Phosphate Ester. Diester Hydrolysis. Journal of Chemical Society (B), p. 510-513, 1970.

KLABUNDE, T.; EICKEN, C.; SACCHETTINI, J. C.; KREBS, B.. Crystal structure of a plant catechol oxidase containing a dicopper center. Nature Structural Biology, v. 5, n. 12, p. 1084-1090, 1998.

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

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

KUPPERT, D.; SANDER, J.; ROTH, C.; WÖRLE, M.; WEYHERMÜLLER, T.; REISS, G. J.; SCHILDE, U.; MÜLLER, I.; HEGETSCHWEILER, K.. The Coordination Chemistry of *cis*-3,4-Diaminopyrrolidine and Related Polyamines. European Journal of Inorganic Chemistry, p. 2525-2542, 2001.

LANZNASTER, M.; NEVES, A.; BORTOLUZZI, A. J.; SZPOGANICZ, B.; SCHWINGEL, E.. New Fe^{III}Zn^{II} Complex Containing a Single Terminal Fe-O_{phenolate} Bond as a Structural and Functional Model for the Active Site of Red Kidney Bean Purple Acid Phosphatase. Inorganic Chemistry, v. 41, p. 5641-5643, 2002.

LARIONOV, S. V.; SAVEL'EVA, Z. A.; ROMANENKO, G. V.. A new page in the chemistry of copper: Compounds containing $[\text{CuCl}_6]^{4-}$ and $[\text{CuBr}_6]^{4-}$ Anions. Russian Journal of Coordination Chemistry, v. 28, n. 2, p. 84–91, 2002.

LIANG, F.; WU, C.; LIN, H.; LI, T.; GAO, D.; LI, Z.; WEI, J.; ZHENG, C.; SUN, M.. Copper complexo of hydroxyl-substituted triazamacrocyclic ligand and its antitumor activity. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, v. 13, p. 2469-2472, 2003.

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

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

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.

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

MANCIN, F.; SCRIMIN, P.; TECILLA, P.; TONELLATO, U.. Artificial metallonucleases. Chemical Communications, p. 2540-2548, 2005.

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

MITIĆ, N.; SMITH, S. J.; NEVES, A.; GUDDAT, L. W.; GAHAN, L. R.; SCHENK, G. The catalytic mechanism of binuclear metallohydrolases. Chemical Reviews, v. 106, p. 3338-3363, 2006.

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

NEIS, C.; PETRY, D.; DEMANGEON, A.; MORGENSTERN, B.; KUPPERT, D.; HUPPERT, J.; STUCKY, S.; HEGETSCHWEILER, K.. Facially Coordination Triamine Ligands with a Cyclic Backbone: some Structure-Stability Correlations. Inorganic Chemistry, v. 49, p. 10092-10107, 2010.

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

NEVES, A.; LANZMASTER, M.; BORTOLUZZI, A.J.; PERALTA, R. A.; CASELLATO, A.; CASTELLANO, E. E.; HERRALD, P.; RILEY, M. J.; SCHENK, G. An Unprecedented Fe^{III}(μ -OH)Zn^{II} Complex that Mimics the Structural and Functional Properties of Purple Acid Phosphatases. Journal of the American Chemical Society, v. 129, p. 7486- 7487, 2007.

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

NOMURA, A.; SUGIURA, Y.. Sequence-selective and hydrolytic cleavage of DNA by zinc finger mutants. Journal of the American Chemical Society, v. 126, p. 15374-15375, 2004.

OLIVEIRA, M. C. B.; COUTO, M. S. R.; SEVERINO, P. C.; FOPPA, T.; MARTINS, G. T. S.; SZPOGANICZ, B.; PERALTA, R. A.; NEVES, A.; TERENCEZI, H.. Nucleic acid cleavage by a Cu(II) polyaza macrocyclic complex. Polyhedron, v. 24, p. 495-499, 2005.

PAULY, J. W.; SANDER, J.; KUPPERT, D.; WINTER, M.; REISS, G. J.; ZÜRCHER, F.; HOFFMANN, R.; FÄSSLER, T. F.; HEGETSCHWEILER, K.. The coordination chemistry of *cis*-3,5-diaminopiperidine and substituted derivatives. Chemistry – European Journal, v. 6, n. 15, p. 2830-2846, 2000.

PERALTA, R.A.; NEVES, A.; BORTOLUZZI, A. J.; ANJOS, A.; XAVIER, F. R.; SZPOGANICZ, B.; TERENCEZI, H.; OLIVEIRA, M. C. B.; CASTELLANO, E.;

FRIEDERMANN, G. R.; MANGRICH, A. S.; NOVAK, M. A.. New unsymmetric dinuclear $\text{Cu}^{\text{II}}\text{Cu}^{\text{II}}$ complexes and their relevance to copper(II) containing metalloenzymes and DNA cleavage. Journal of Inorganic Biochemistry, v. 100, p. 992-1004, 2006.

PERALTA, R. A.; NEVES, A.; BORTOLUZZI, A. J.; CASELLATO, A.; DOS ANJOS, A.; GREATTI, A.; XAVIER, F. R.; SZPOGANICZ, B.. First-Transition-Metal Complexes Containing the Ligands 6-Amino-6-methylperhydro-1,4-diazepine (AAZ) and a New Functionalized Derivative: Can AAZ Act as a Mimetic Ligand for 1,4,7-Triazacyclononane? Inorganic Chemistry Communication, v. 44, n. 22, p. 7690-7692, 2005.

PERRIN, D. D.; ARMAREGO, W. L. F.. Purification of laboratory chemicals. 3th ed., Oxford: Butterworth Heenemann, 1997.

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

RALL, J.; WANNER, M.; ALBRECHT, M.; HORNING, F. M.; KAIM, W.. Sensitive Valence Tautomer Equilibrium of Paramagnetic Complexes $[(\text{L})\text{Cu}^{\text{n}+}(\text{Q}^{\text{n}-})]$ ($n = 1$ or 2 ; $\text{Q} =$ Quinones) Related to Amine Oxidase Enzymes. Chemistry – European Journal, v. 5, n. 10, p. 2802-2809, 1999.

REY, N. A.; NEVES, A.; BORTOLUZZI, A. J.; PICH, C. T.; TERENZI, H.. Catalytic promiscuity in biomimetic systems: catecholase-like activity, phosphatase-like activity, and hydrolytic DNA cleavage promoted by a new dicopper(II) hydroxo-bridged complex. Inorganic Chemistry Communications, v. 46, p. 348-350, 2007.

ROMBA, J.; KUPPERT, D.; MORGENSTERN, B.; NEIS, C.; STEINHAUSER, S.; WEYHERMÜLLER, T.; HEGETSCHWEILER, K.. The coordination Chemistry of 1,4-Diazepan-6-amine. European Journal of Inorganic Chemistry, p. 314-328, 2006.

ROSSI, L. M.; NEVES, A.; BORTOLUZZI, A.J.; HÖRNER, R.; SZPOGANICZ, B.; TERENZI, H.; MANGRICH, A. S.; MAIA, E. P.; CASTELLANO, E. E.; HAASE, W. Synthesis, structure and properties of unsymmetrical μ -alkoxo-dicopper(II) complexes:

biological relevance to phosphodiester and DNA cleavage and cytotoxic activity. Inorganica Chimica Acta, v. 358, p.1807-1822, 2005.

SADLER, P. J.; RONCONI, L..Using coordination chemistry to design new medicines. Coordination Chemistry Reviews, v. 251, p. 1633-1648, 2007.

SADLER, P. J.; BRUIJNINCX, P. C. A.. New trends for metal complexes with anticancer activity. Current Opinion in Chemical Biology, v. 12, p. 197-206, 2008.

SCARPELLINI, M.; NEVES, A.; HÖRNER, R.; BORTOLUZZI, A. J.; SZPOGANICS, B.; ZUCCO, C.; SILVA, R. A. N.; DRAGO, V.; MANGRICH, A. S.; ORTIZ, W. A.; PASSOS, W. A. C.; OLIVEIRA, M. C. B.; TERENCEZI, H.. Phosphate diester hydrolysis and DNA damage promoted by new *cis*-aqua/hydroxyl copper(II) complexes containing tridentate imidazole-rich ligands. Inorganic Chemistry, v. 42, n. 25, p. 8353-8365, 2003.

SCHUITEMA, A. M.; STASSEN, A. F.; DRIESSEN, W. L.; REEDIJK, J..Synthesis, magnetic properties, and crystal structure of dinuclear antiferromagnetic [Cu₂(5-aminomethyl-3-methylpyrazole)₂Cl₄]. Inorganica Chimica Acta, v. 337, p. 48-52, 2002.

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

SHELDRICK, G. M. Acta Crystallographica Section A, v. 64, p. 112-122, 2008.

SOCRATES, G.. Infrared and Raman Characteristic Group Frequencies – Tables and Charts. 3rd ed. New York: Wiley-Interscience, 2001.

SOLOMON, E. I.; SZILAGYI, R. K.; GEORGE, S. D.; BASUMALLICK, L.. Electronic Structures of Metal Sites in Proteins and Models: Contributions to Function in Blue Copper Proteins. Chemical Reviews, v. 104, p. 419-458, 2004.

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

SOLOMON, E. I.; BALDWIN, M. J.; LOWERY, M. D.. Electronic Structures of Active Sites in Copper Proteins: Contributions to Reactivity. Chemical Reviews, v. 92, p. 521-542, 1992.

SPEK, A. L. Journal of Applied Crystallography, v. 36, p. 7-13, 2003.

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

STEPHENS, F. S.. Structures of Diethylenetriamincopper(iI) Cations. Part 1. Crystal Structure of Bis(diethylenetriamine)copper(ii) Nitrate. Journal of Chemical Society (A), Inorganic Physical Theory, p. 883 – 890, 1969.

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

THAKURTA, S.; ROY, P.; ROSAIR, G.; GÓMEZ-GARCÍA, C. J.; GARRIBBA, E.; MITRA, S.. Ferromagnetic exchange coupling in a new *bis*(μ -chloro)-bridged copper(II) Schiff base complex: Synthesis, structure, magnetic properties and catalytic oxidation of cycloalkanes. Polyhedron, v. 28, p. 695–702, 2009.

TERRA, G. G.. **Síntese, Caracterização e Ensaios Cinéticos de Novos Complexos com o Ligantes 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.

TJIOE, L.; JOSHI, T.; BRUGGER, J.; GRAHAM, B.; SPICCIA, L.. Synthesis, Structure, and DNA Cleavage Properties of Copper(II) Complexes of 1,4,7-Triazacyclononane Ligands Featuring Pairs of Guanidine Pendants. Inorganic Chemistry, v. 50, n. 2, p. 621–635, 2011.

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

TSENG, T-S. A.; BURSTYN, J. N.. Synthesis and DNA cleavage activity of a bifunctional intercalator-linked copper(II) macrocycle. Chemical Communication, p. 6209-6211, 2008.

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

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

YOUNG, M. J.; WAHNON, D.; HYNES, R. C.; CHIN, J.. Reactivity of Copper(II) Hydroxides and Copper(II) Alkoxides for Cleaving an Activated Phosphate Diester. Journal of the American Chemical Society, v. 117, p.9441-9447, 1995.

Apêndices

Apêndice 1

Dados cristalográficos suplementares do $[\text{Cu}(\text{Hdaza})\text{Cl}_2]\text{Cl}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (1)

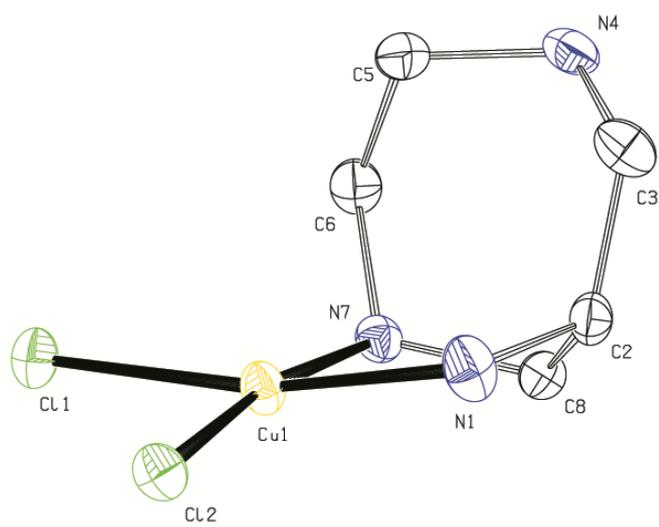


Tabela 25 Coordenadas atômicas ($\times 10^4$) e parâmetros térmicos isotópicos ($\text{Å}^2 \times 10^3$) para o complexo **1**. U(eq) é definido como 1/3 do traço do tensor Uij ortogonalizado.

	x	y	z	U(eq)
Cu(1)	3429(1)	6813(1)	2714(1)	24(1)
N(1)	877(5)	6904(7)	3092(2)	34(1)
C(2)	1124(6)	6547(6)	3677(2)	25(1)
C(3)	1113(6)	8592(7)	3993(2)	34(1)
N(4)	3042(5)	9263(5)	4236(1)	29(1)
C(5)	4684(7)	9572(7)	3859(2)	33(1)
C(6)	5783(6)	7589(7)	3738(2)	28(1)
N(7)	4580(4)	6012(5)	3446(1)	23(1)
C(8)	2948(6)	5183(6)	3760(2)	27(1)
Cl(1)	6502(1)	7268(2)	2401(1)	28(1)
Cl(2)	1805(1)	7298(2)	1913(1)	29(1)
Cl(3)	2995(2)	6703(2)	5291(1)	49(1)
O(1W)	1566(6)	12425(6)	4817(2)	60(1)

Tabela 26 Principais comprimentos (Å) e ângulos ($^\circ$) de ligação para o complexo **1**.

Cu(1)-N(1)	2,003(4)
Cu(1)-N(7)	2,033(3)
Cu(1)-Cl(1)	2,2701(10)
Cu(1)-Cl(2)	2,2775(11)
N(1)-Cu(1)-N(7)	83,63(14)
N(1)-Cu(1)-Cl(1)	168,04(12)
N(7)-Cu(1)-Cl(1)	91,05(9)
N(1)-Cu(1)-Cl(2)	90,95(11)
N(7)-Cu(1)-Cl(2)	171,14(10)
Cl(1)-Cu(1)-Cl(2)	95,54(4)
C(2)-N(1)-Cu(1)	113,2(2)
Cu(1)-N(1)-H(1A)	108,7
Cu(1)-N(1)-H(1B)	113,3
C(6)-N(7)-Cu(1)	117,6(3)
C(8)-N(7)-Cu(1)	107,6(2)
Cu(1)-N(7)-H(7A)	95,9

Tabela 27 Comprimentos (Å) e ângulos (°) de ligação para o complexo **1**.

Cu(1)-N(1)	2,003(4)		
Cu(1)-N(7)	2,033(3)		
Cu(1)-Cl(1)	2,2701(10)		
Cu(1)-Cl(2)	2,2775(11)		
N(1)-C(2)	1,488(5)		
N(1)-H(1A)	0,8342		
N(1)-H(1B)	0,8515		
C(2)-C(8)	1,521(6)		
C(2)-C(3)	1,530(6)		
C(2)-H(2)	0,9800		
C(3)-N(4)	1,484(5)		
C(3)-H(3A)	0,9700		
C(3)-H(3B)	0,9700		
N(4)-C(5)	1,498(5)		
N(4)-H(4A)	0,8407		
N(4)-H(4B)	0,8478		
C(5)-C(6)	1,507(6)		
C(5)-H(5A)	0,9700		
C(5)-H(5B)	0,9700		
C(6)-N(7)	1,475(5)		
C(6)-H(6A)	0,9700		
C(6)-H(6B)	0,9700		
N(7)-C(8)	1,479(5)		
N(7)-H(7A)	0,8301		
C(8)-H(8A)	0,9700		
C(8)-H(8B)	0,9700		
O(1W)-H(2W)	0,8473		
O(1W)-H(1W)	0,8136		
N(1)-Cu(1)-N(7)	83,63(14)	C(2)-C(3)-H(3B)	108,3
N(1)-Cu(1)-Cl(1)	168,04(12)	H(3A)-C(3)-H(3B)	107,4
N(7)-Cu(1)-Cl(1)	91,05(9)	C(3)-N(4)-C(5)	116,2(3)
N(1)-Cu(1)-Cl(2)	90,95(11)	C(3)-N(4)-H(4A)	116,3
N(7)-Cu(1)-Cl(2)	171,14(10)	C(5)-N(4)-H(4A)	109,3
Cl(1)-Cu(1)-Cl(2)	95,54(4)	C(3)-N(4)-H(4B)	107,3
C(2)-N(1)-Cu(1)	113,2(2)	C(5)-N(4)-H(4B)	110,9
C(2)-N(1)-H(1A)	120,4	H(4A)-N(4)-H(4B)	94,7
Cu(1)-N(1)-H(1A)	108,7	N(4)-C(5)-C(6)	113,6(3)
C(2)-N(1)-H(1B)	99,0	N(4)-C(5)-H(5A)	108,9
Cu(1)-N(1)-H(1B)	113,3	C(6)-C(5)-H(5A)	108,9

H(1A)-N(1)-H(1B)	101,2	N(4)-C(5)-H(5B)	108,9
N(1)-C(2)-C(8)	106,6(3)	C(6)-C(5)-H(5B)	108,9
N(1)-C(2)-C(3)	112,2(4)	H(5A)-C(5)-H(5B)	107,7
C(8)-C(2)-C(3)	116,0(3)	N(7)-C(6)-C(5)	114,0(3)
N(1)-C(2)-H(2)	107,2	N(7)-C(6)-H(6A)	108,7
C(8)-C(2)-H(2)	107,2	C(5)-C(6)-H(6A)	108,7
C(3)-C(2)-H(2)	107,2	N(7)-C(6)-H(6B)	108,7
N(4)-C(3)-C(2)	116,1(3)	C(5)-C(6)-H(6B)	108,7
N(4)-C(3)-H(3A)	108,3	H(6A)-C(6)-H(6B)	107,6
C(2)-C(3)-H(3A)	108,3	C(6)-N(7)-C(8)	113,0(3)
N(4)-C(3)-H(3B)	108,3	C(6)-N(7)-Cu(1)	117,6(3)

Tabela 28 Parâmetros térmicos de deslocamento anisotrópico ($\text{Å}^2 \times 10^3$) para o complexo **1**, O fator exponencial do deslocamento anisotrópico tem a forma: $-2p^2 [h^2 a^* 2U^{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U^{12}]$

	U ¹¹	U ²²	U ³³	U ²³	U ¹³	U ¹²
Cu(1)	20(1)	34(1)	19(1)	-1(1)	1(1)	-1(1)
N(1)	20(2)	54(2)	28(2)	-4(2)	-1(1)	0(2)
C(2)	23(2)	31(2)	22(2)	1(2)	4(2)	-5(2)
C(3)	33(2)	38(2)	31(2)	-6(2)	-1(2)	9(2)
N(4)	40(2)	25(2)	21(2)	-5(1)	0(1)	3(2)
C(5)	43(2)	28(2)	29(2)	-5(2)	5(2)	-9(2)
C(6)	24(2)	34(2)	24(2)	-1(2)	-2(2)	-2(2)
N(7)	23(2)	22(2)	24(2)	0(1)	3(1)	4(1)
C(8)	33(2)	23(2)	25(2)	1(2)	5(2)	-2(2)
Cl(1)	23(1)	36(1)	27(1)	5(1)	3(1)	-1(1)
Cl(2)	29(1)	36(1)	24(1)	0(1)	-3(1)	2(1)
Cl(3)	74(1)	36(1)	35(1)	-3(1)	-11(1)	5(1)
O(1W)	69(3)	36(2)	76(3)	-19(2)	33(2)	-5(2)

Tabela 29 Coordenadas de hidrogênio ($\times 10^4$) e parâmetros térmicos isotópicos ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) para o complexo **1**.

	x	y	z	Ueq
H(1A)	26	6243	2912	41
H(1B)	361	8117	3097	41
H(2)	13	5724	3786	30
H(3A)	629	9695	3757	41
H(3B)	182	8450	4275	41
H(4A)	3465	8574	4501	35
H(4B)	2838	10369	4411	35
H(5A)	5610	10582	4012	40
H(5B)	4140	10150	3528	40
H(6A)	6914	7938	3528	33
H(6B)	6278	6981	4070	33
H(7A)	5298	5060	3338	27
H(8A)	3345	5161	4135	32
H(8B)	2647	3762	3650	32
H(2W)	2133	13545	4918	72
H(1W)	376	12583	4784	72

Tabela 30 Ligações de hidrogênio para o complexo **1** (\AA e $^\circ$).

D-H...A	d(D-H)	d(H...A)	d(D...A)	\angle (DHA)
N(4) – H(4A) ... Cl(3)	0,84	2,35	3,114(4)	152,2
N(4) – H(4B) ... O(1W)	0,85	1,89	2,706(5)	161,2
O(1W) – H(2W) ... Cl(3)i	0,85	2,29	3,123(4)	166,6
O(1W) – H(1W) ... Cl(3)ii	0,81	2,33	3,142(4)	175,7

Operações de simetria utilizadas para gerar átomos equivalentes: i x, y+1, z; ii -x, -y+2, -z+1.

Apêndice 2

Dados cristalográficos suplementares do $[\text{Cu}(\text{daza})_2](\text{ClO}_4)_2$ (2)

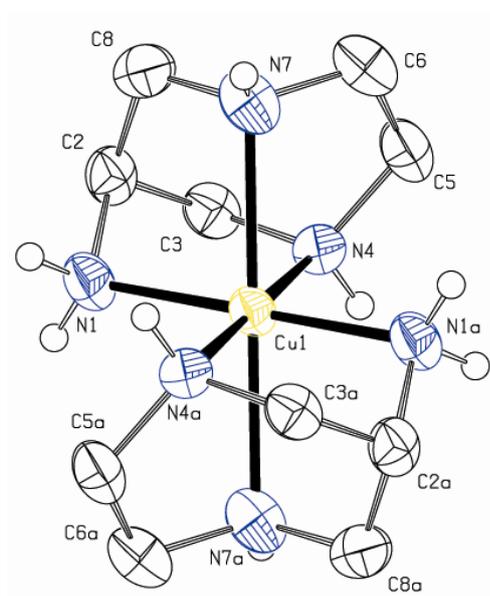


Tabela 31 Coordenadas atômicas ($\times 10^4$) e parâmetros térmicos isotópicos ($\text{Å}^2 \times 10^3$) para o complexo **2**, $U(\text{eq})$ é definido como 1/3 do traço do tensor U_{ij} ortogonalizado,

	x	y	z	U(eq)
Cu(1)	5000	0	5000	31(1)
N(1)	3372(2)	371(1)	5911(2)	40(1)
C(2)	3712(3)	1229(2)	6218(3)	39(1)
C(3)	3965(3)	1672(2)	5097(3)	39(1)
N(4)	5036(3)	1249(2)	4436(2)	39(1)
C(5)	6400(3)	1595(2)	4645(3)	47(1)
C(6)	6985(4)	1322(2)	5793(3)	52(1)
N(7)	6063(2)	780(2)	6417(2)	44(1)
C(8)	4955(3)	1196(2)	6999(3)	44(1)
Cl(1)	5439(1)	4013(1)	6265(1)	40(1)
O(1P)	5740(30)	3269(8)	6828(18)	83(4)
O(1P')	5320(30)	3265(6)	6873(14)	96(4)
O(2P)	4222(16)	4339(13)	6740(20)	69(4)
O(2P')	4252(16)	4483(13)	6450(20)	73(4)
O(3P)	6526(18)	4572(11)	6430(20)	54(3)
O(3P')	6595(16)	4444(13)	6720(20)	62(3)
O(4P)	5240(30)	3854(13)	5065(10)	54(3)
O(4P')	5650(30)	3850(12)	5073(9)	54(3)

Tabela 32 Principais comprimentos (Å) e ângulos (°) de ligação para o complexo **2**,

Cu(1)-N(1)	2,018(2)
Cu(1)-N(1)i	2,018(2)
Cu(1)-N(4)i	2,147(3)
Cu(1)-N(4)	2,147(3)
Cu(1)-N(7)	2,333(3)
Cu(1)-N(7)i	2,333(3)
N(1)-Cu(1)-N(1)i	180,0
N(1)-Cu(1)-N(4)i	96,53(10)
N(1)i-Cu(1)-N(4)i	83,47(10)
N(1)-Cu(1)-N(4)	83,47(10)
N(1)i-Cu(1)-N(4)	96,53(10)
N(4)i-Cu(1)-N(4)	180,0
N(1)-Cu(1)-N(7)	79,82(10)
N(1)i-Cu(1)-N(7)	100,18(10)
N(4)i-Cu(1)-N(7)	108,26(10)
N(4)-Cu(1)-N(7)	71,74(10)
N(1)-Cu(1)-N(7)i	100,18(10)
N(1)i-Cu(1)-N(7)i	79,82(10)
N(4)i-Cu(1)-N(7)i	71,74(10)
N(4)-Cu(1)-N(7)i	108,26(10)
N(7)-Cu(1)-N(7)i	180,00(10)
C(2)-N(1)-Cu(1)	103,31(18)
Cu(1)-N(1)-H(1A)	113,2
Cu(1)-N(1)-H(1B)	120,5
C(3)-N(4)-Cu(1)	106,02(19)
C(5)-N(4)-Cu(1)	109,3(2)
Cu(1)-N(4)-H(4A)	114,7
C(8)-N(7)-Cu(1)	104,26(18)
C(6)-N(7)-Cu(1)	105,21(19)
Cu(1)-N(7)-H(7A)	107,5

Operações de simetria utilizadas para gerar átomos equivalentes: $i -x+1, -y, -z+1$

Tabela 33 Comprimentos (Å) e ângulos (°) de ligação para o complexo **2**,

Cu(1)-N(1)	2,018(2)
Cu(1)-N(1)i	2,018(2)
Cu(1)-N(4)i	2,147(3)
Cu(1)-N(4)	2,147(3)
Cu(1)-N(7)	2,333(3)
Cu(1)-N(7)i	2,333(3)

N(1)-C(2)	1,488(4)		
N(1)-H(1A)	0,9499		
N(1)-H(1B)	0,8863		
C(2)-C(3)	1,511(4)		
C(2)-C(8)	1,526(4)		
C(2)-H(2)	0,9800		
C(3)-N(4)	1,479(4)		
C(3)-H(3A)	0,9700		
C(3)-H(3B)	0,9700		
N(4)-C(5)	1,482(4)		
N(4)-H(4A)	0,9113		
C(5)-C(6)	1,520(5)		
C(5)-H(5A)	0,9700		
C(5)-H(5B)	0,9700		
C(6)-N(7)	1,464(4)		
C(6)-H(6A)	0,9700		
C(6)-H(6B)	0,9700		
N(7)-C(8)	1,456(4)		
N(7)-H(7A)	0,9740		
C(8)-H(8A)	0,9700		
C(8)-H(8B)	0,9700		
Cl(1)-O(1P)	1,415(10)		
Cl(1)-O(1P')	1,417(9)		
Cl(1)-O(2P')	1,418(9)		
Cl(1)-O(3P)	1,423(10)		
Cl(1)-O(4P')	1,425(9)		
Cl(1)-O(2P)	1,426(10)		
Cl(1)-O(4P)	1,431(10)		
Cl(1)-O(3P')	1,444(10)		
N(1)-Cu(1)-N(1)i	180,0	N(7)-C(6)-H(6A)	109,2
N(1)-Cu(1)-N(4)i	96,53(10)	C(5)-C(6)-H(6A)	109,2
N(1)i-Cu(1)-N(4)i	83,47(10)	N(7)-C(6)-H(6B)	109,2
N(1)-Cu(1)-N(4)	83,47(10)	C(5)-C(6)-H(6B)	109,2
N(1)i-Cu(1)-N(4)	96,53(10)	H(6A)-C(6)-H(6B)	107,9
N(4)i-Cu(1)-N(4)	180,0	C(8)-N(7)-C(6)	114,4(3)
N(1)-Cu(1)-N(7)	79,82(10)	C(8)-N(7)-Cu(1)	104,26(18)
N(1)i-Cu(1)-N(7)	100,18(10)	C(6)-N(7)-Cu(1)	105,21(19)
N(4)i-Cu(1)-N(7)	108,26(10)	C(8)-N(7)-H(7A)	114,1
N(4)-Cu(1)-N(7)	71,74(10)	C(6)-N(7)-H(7A)	110,5
N(1)-Cu(1)-N(7)i	100,18(10)	Cu(1)-N(7)-H(7A)	107,5

N(1)i-Cu(1)-N(7)i	79,82(10)	N(7)-C(8)-C(2)	110,1(3)
N(4)i-Cu(1)-N(7)i	71,74(10)	N(7)-C(8)-H(8A)	109,6
N(4)-Cu(1)-N(7)i	108,26(10)	C(2)-C(8)-H(8A)	109,6
N(7)-Cu(1)-N(7)i	180,00(10)	N(7)-C(8)-H(8B)	109,6
C(2)-N(1)-Cu(1)	103,31(18)	C(2)-C(8)-H(8B)	109,6
C(2)-N(1)-H(1A)	105,6	H(8A)-C(8)-H(8B)	108,2
Cu(1)-N(1)-H(1A)	113,2	O(1P)-Cl(1)-O(1P')	16,9(9)
C(2)-N(1)-H(1B)	107,9	O(1P)-Cl(1)-O(2P')	125,0(9)
Cu(1)-N(1)-H(1B)	120,5	O(1P')-Cl(1)-O(2P')	109,2(6)
H(1A)-N(1)-H(1B)	105,4	O(1P)-Cl(1)-O(3P)	109,5(7)
N(1)-C(2)-C(3)	106,5(2)	O(1P')-Cl(1)-O(3P)	123,4(9)
N(1)-C(2)-C(8)	106,9(2)	O(2P')-Cl(1)-O(3P)	104,7(14)
C(3)-C(2)-C(8)	113,4(3)	O(1P)-Cl(1)-O(4P')	105,0(14)
N(1)-C(2)-H(2)	110,0	O(1P')-Cl(1)-O(4P')	109,6(7)
C(3)-C(2)-H(2)	110,0	O(2P')-Cl(1)-O(4P')	111,4(7)
C(8)-C(2)-H(2)	110,0	O(3P)-Cl(1)-O(4P')	98,0(10)
N(4)-C(3)-C(2)	109,9(2)	O(1P)-Cl(1)-O(2P)	108,8(6)
N(4)-C(3)-H(3A)	109,7	O(1P')-Cl(1)-O(2P)	93,6(10)
C(2)-C(3)-H(3A)	109,7	O(2P')-Cl(1)-O(2P)	16,8(9)
N(4)-C(3)-H(3B)	109,7	O(3P)-Cl(1)-O(2P)	110,1(8)
C(2)-C(3)-H(3B)	109,7	O(4P')-Cl(1)-O(2P)	124,6(9)
H(3A)-C(3)-H(3B)	108,2	O(1P)-Cl(1)-O(4P)	108,9(8)
C(3)-N(4)-C(5)	112,6(3)	O(1P')-Cl(1)-O(4P)	108,6(14)
C(3)-N(4)-Cu(1)	106,02(19)	O(2P')-Cl(1)-O(4P)	97,6(10)
C(5)-N(4)-Cu(1)	109,3(2)	O(3P)-Cl(1)-O(4P)	110,2(7)
C(3)-N(4)-H(4A)	108,7	O(4P')-Cl(1)-O(4P)	16,0(7)
C(5)-N(4)-H(4A)	105,7	O(2P)-Cl(1)-O(4P)	109,4(7)
Cu(1)-N(4)-H(4A)	114,7	O(1P)-Cl(1)-O(3P')	94,9(11)
N(4)-C(5)-C(6)	112,1(3)	O(1P')-Cl(1)-O(3P')	107,7(6)
N(4)-C(5)-H(5A)	109,2	O(2P')-Cl(1)-O(3P')	109,4(8)
C(6)-C(5)-H(5A)	109,2	O(3P)-Cl(1)-O(3P')	16,3(8)
N(4)-C(5)-H(5B)	109,2	O(4P')-Cl(1)-O(3P')	109,5(7)
C(6)-C(5)-H(5B)	109,2	O(2P)-Cl(1)-O(3P')	109,9(15)
H(5A)-C(5)-H(5B)	107,9	O(4P)-Cl(1)-O(3P')	123,5(9)
N(7)-C(6)-C(5)	112,1(3)		

Operações de simetria utilizadas para gerar átomos equivalentes: i -x+1,-y,-z+1

Tabela 34 Parâmetros térmicos de deslocamento anisotrópico ($\text{Å}^2 \times 10^3$) para o complexo **2**, O fator exponencial do deslocamento anisotrópico tem a forma: $-2p^2 [h^2 a^{*2} U^{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U^{12}]$

	U11	U22	U33	U23	U13	U12
Cu(1)	26(1)	28(1)	39(1)	-2(1)	3(1)	-1(1)
N(1)	29(1)	39(1)	53(2)	-1(1)	3(1)	-2(1)
C(2)	33(2)	34(2)	50(2)	-5(2)	8(1)	5(1)
C(3)	32(2)	36(2)	48(2)	0(2)	-4(2)	4(1)
N(4)	38(2)	46(2)	33(1)	-4(1)	-1(1)	-4(1)
C(5)	35(2)	46(2)	60(2)	2(2)	7(2)	-9(2)
C(6)	38(2)	52(2)	66(2)	1(2)	-6(2)	-8(2)
N(7)	34(1)	40(1)	59(2)	11(1)	-6(1)	3(1)
C(8)	54(2)	41(2)	38(2)	-2(1)	-2(2)	-4(2)
Cl(1)	37(1)	40(1)	42(1)	-5(1)	2(1)	-3(1)
O(1P)	112(10)	52(7)	84(8)	10(5)	14(7)	-3(5)
O(1P')	185(11)	40(5)	63(6)	5(4)	-22(8)	-17(6)
O(2P)	37(5)	105(9)	65(7)	-17(5)	18(4)	-7(5)
O(2P')	38(5)	81(7)	101(9)	-30(6)	12(5)	11(4)
O(3P)	38(5)	52(5)	71(7)	-10(5)	-3(5)	-14(4)
O(3P')	42(4)	81(7)	63(7)	-15(5)	-9(4)	-6(4)
O(4P)	16(6)	102(6)	44(4)	-5(4)	-1(3)	1(6)
O(4P')	17(7)	102(5)	42(4)	-10(4)	0(3)	-3(5)

Tabela 35 Coordenadas de hidrogênio ($\times 10^4$) e parâmetros térmicos isotópicos ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) para o complexo **2**,

	x	y	z	Ueq
H(1A)	3273	92	6623	48
H(1B)	2554	370	5596	48
H(2)	2952	1481	6627	47
H(3A)	3136	1688	4649	46
H(3B)	4241	2229	5253	46
H(4A)	4873	1320	3670	47
H(5A)	6344	2187	4632	57
H(5B)	7004	1427	4031	57
H(6A)	7836	1041	5659	62
H(6B)	7172	1799	6262	62
H(7A)	6571	407	6908	53
H(8A)	5231	1746	7200	53
H(8B)	4731	909	7704	53

Tabela 36 Ligações de hidrogênio para o complexo **2** (\AA e $^\circ$),

D-H...A	d(D-H)	d(H...A)	d(D...A)	\angle (DHA)
N(1)-H(1B)...O(2P') _i	0,89	2,50	3,035(13)	119,1

Operações de simetria utilizadas para gerar átomos equivalentes: $i -x+1/2, y-1/2, z$.

Apêndice 3

Dados cristalográficos suplementares do [Cu(Hdazap)Br₂]ClO₄ (3)

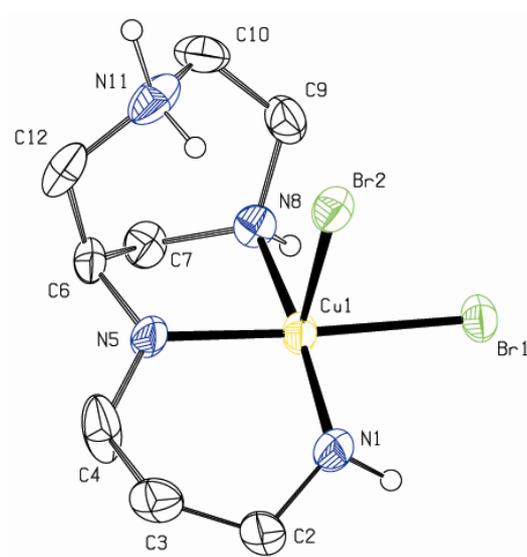


Tabela 37 Coordenadas atômicas ($\times 10^4$) e parâmetros térmicos isotópicos ($\text{Å}^2 \times 10^3$) para o complexo **3**, U(eq) é definido como 1/3 do traço do tensor U_{ij} ortogonalizado,

	x	y	z	U(eq)
Cu(1)	3750(1)	5535(1)	1587(1)	40(1)
N(1)	5191(7)	4933(11)	1183(4)	55(2)
C(2)	5974(12)	6328(15)	990(7)	51(4)
C(2')	5230(40)	5830(20)	605(11)	44(12)
C(3)	5225(9)	7845(14)	616(5)	52(3)
C(4)	4254(13)	8835(15)	858(6)	77(4)
N(5)	3297(8)	7819(12)	1027(5)	69(3)
C(6)	2255(9)	8857(13)	1248(5)	46(2)
C(7)	2332(9)	8404(12)	1944(4)	43(2)
N(8)	2416(7)	6412(10)	2039(3)	39(2)
C(9)	1185(9)	5392(13)	1906(5)	50(2)
C(10)	85(9)	6302(16)	1436(6)	63(3)
N(11)	390(8)	6763(12)	797(4)	58(2)
C(12)	1004(9)	8624(14)	785(5)	51(3)
Br(1)	4173(1)	2786(1)	2261(1)	43(1)
Br(2)	2137(1)	3499(1)	419(1)	43(1)
Cl(1)	1881(2)	-1592(4)	-1189(1)	56(1)
O(1P)	2862(12)	-1730(20)	-1480(6)	111(6)
O(1P')	1770(20)	60(20)	-1502(11)	101(9)
O(2P)	666(11)	-1700(20)	-1634(6)	108(6)
O(2P')	1986(19)	3010(20)	1632(9)	78(7)
O(3P)	1882(17)	2880(20)	705(6)	138(7)
O(3P')	3140(16)	1570(40)	741(11)	150(11)
O(4P)	1859(12)	134(16)	-900(9)	134(8)
O(4P')	970(20)	1920(30)	873(11)	134(11)

Tabela 38 - Principais comprimentos (Å) e ângulos (°) de ligação para o complexo **3**.

Cu(1)-N(1)	1,987(8)
Cu(1)-N(8)	2,009(7)
Cu(1)-N(5)	2,043(8)
Cu(1)-Br(1)	2,4507(14)
Cu(1)-Br(2)	3,0476(15)
N(1)-Cu(1)-N(8)	173,1(3)
N(1)-Cu(1)-N(5)	91,9(3)
N(8)-Cu(1)-N(5)	85,3(3)
N(1)-Cu(1)-Br(1)	90,8(2)
N(8)-Cu(1)-Br(1)	92,2(2)
N(5)-Cu(1)-Br(1)	176,9(2)
N(1)-Cu(1)-Br(2)	83,6(3)
N(8)-Cu(1)-Br(2)	102,4(2)
N(5)-Cu(1)-Br(2)	85,5(3)
Br(1)-Cu(1)-Br(2)	93,36(5)
C(2')-N(1)-Cu(1)	117,4(16)
Cu(1)-N(1)-H(1A)	106,9
Cu(1)-N(1)-H(1T)	107,3
C(4)-N(5)-Cu(1)	120,4(7)
C(6)-N(5)-Cu(1)	108,8(6)
C(7)-N(8)-Cu(1)	106,2(6)
C(9)-N(8)-Cu(1)	116,7(6)
Cu(1)-N(8)-H(8A)	102,1

Tabela 39 Comprimentos (Å) e ângulos (°) de ligação para o complexo **3**,

Cu(1)-N(1)	1,987(8)	N(8)-C(9)	1,483(11)
Cu(1)-N(8)	2,009(7)	N(8)-H(8A)	0,9381
Cu(1)-N(5)	2,043(8)	C(9)-C(10)	1,503(14)
Cu(1)-Br(1)	2,4507(14)	C(9)-H(9A)	0,9700
Cu(1)-Br(2)	3,0476(15)	C(9)-H(9B)	0,9700
N(1)-C(2')	1,399(15)	C(10)-N(11)	1,507(15)
N(1)-H(1A)	0,9157	C(10)-H(10A)	0,9700
N(1)-H(1T)	0,9310	C(10)-H(10B)	0,9700
C(2)-H(2A)	0,9700	N(11)-C(12)	1,519(13)
C(2)-H(2B)	0,9700	N(11)-H(11A)	0,9643
C(2)-H(2'2)	1,2913	N(11)-H(11B)	1,1885
C(2')-C(3)	1,480(16)	C(12)-H(12A)	0,9700
C(2')-H(2A)	1,2842	C(12)-H(12B)	0,9700
C(2')-H(3C)	1,4792	Cl(1)-O(4P')	1,332(14)
C(2')-H(2'1)	0,9700	Cl(1)-O(1P)	1,344(10)
C(2')-H(2'2)	0,9700	Cl(1)-O(1P')	1,374(14)
C(3)-C(4)	1,460(14)	Cl(1)-O(3P)	1,392(11)
C(3)-H(3C)	0,9658	Cl(1)-O(4P)	1,409(11)
C(3)-H(3D)	0,9844	Cl(1)-O(2P)	1,415(10)
C(3)-H(3A)	0,9700	Cl(1)-O(2P')	1,427(13)
C(3)-H(3B)	0,9700	Cl(1)-O(3P')	1,450(15)
C(4)-N(5)	1,384(13)	O(1P)-O(2P')	1,31(2)
C(4)-H(4A)	0,9700	O(1P)-O(3P')	1,53(2)
C(4)-H(4B)	0,9700	O(1P)-O(1P')	1,756(19)
N(5)-C(6)	1,516(12)	O(1P')-O(4P)	1,26(2)
C(6)-C(12)	1,467(13)	O(1P')-O(2P)	1,73(2)
C(6)-C(7)	1,494(13)	O(2P)-O(4P')	1,58(2)
C(6)-H(6)	0,9800	O(2P)-O(2P')	1,709(18)
C(7)-N(8)	1,476(11)	O(3P)-O(4P')	1,18(3)
C(7)-H(7A)	0,9700	O(3P)-O(3P')	1,670(19)
C(7)-H(7B)	0,9700	O(4P)-O(4P')	1,794(19)
N(1)-Cu(1)-N(8)	173,1(3)	C(9)-C(10)-N(11)	112,9(8)
N(1)-Cu(1)-N(5)	91,9(3)	C(9)-C(10)-H(10A)	109,0
N(8)-Cu(1)-N(5)	85,3(3)	N(11)-C(10)-H(10A)	109,0
N(1)-Cu(1)-Br(1)	90,8(2)	C(9)-C(10)-H(10B)	109,0
N(8)-Cu(1)-Br(1)	92,2(2)	N(11)-C(10)-H(10B)	109,0
N(5)-Cu(1)-Br(1)	176,9(2)	H(10A)-C(10)-H(10B)	107,8
N(1)-Cu(1)-Br(2)	83,6(3)	C(10)-N(11)-C(12)	114,0(8)
N(8)-Cu(1)-Br(2)	102,4(2)	C(10)-N(11)H(11A)	116,4

N(5)-Cu(1)-Br(2)	85,5(3)	C(12)-N(11)H(11A)	97,1
Br(1)-Cu(1)-Br(2)	93,36(5)	C(10)-N(11)H(11B)	107,0
C(2')-N(1)-Cu(1)	117,4(16)	C(12)-N(11)H(11B)	112,9
C(2')-N(1)-H(1A)	134,8	H(11A)-N(11)H(11B)	109,4
Cu(1)-N(1)-H(1A)	106,9	C(6)-C(12)N(11)	115,0(7)
C(2')-N(1)-H(1T)	134,7	C(6)-C(12)H(12A)	108,5
Cu(1)-N(1)-H(1T)	107,3	N(11)-C(12)H(12A)	108,5
H(1A)-N(1)-H(1T)	1,8	C(6)-C(12)H(12B)	108,5
H(2A)-C(2)-H(2B)	107,2	N(11)-C(12)H(12B)	108,5
H(2A)-C(2)-H(2'2)	30,8	H(12A)-C(12)H(12B)	107,5
H(2B)-C(2)-H(2'2)	137,9	O(4P')-Cl(1)O(1P)	164,7(12)
N(1)-C(2')-C(3)	117,1(15)	O(4P')-Cl(1)O(1P')	114,4(10)
N(1)-C(2')-H(2A)	94,2	O(1P)-Cl(1)O(1P')	80,5(9)
C(3)-C(2')-H(2A)	92,2	O(4P')-Cl(1)O(3P)	51,5(12)
N(1)-C(2')-H(3C)	146,9	O(1P)-Cl(1)O(3P)	115,0(8)
C(3)-C(2')-H(3C)	38,1	O(1P')-Cl(1)O(3P)	159,7(11)
H(2A)-C(2')-H(3C)	106,0	O(4P')-Cl(1)O(4P)	81,7(10)
N(1)-C(2')-H(2'1)	107,9	O(1P)-Cl(1)O(4P)	111,4(8)
C(3)-C(2')-H(2'1)	107,3	O(1P')-Cl(1)O(4P)	53,7(10)
H(2A)-C(2')-H(2'1)	138,2	O(3P)-Cl(1)O(4P)	106,7(8)
H(3C)-C(2')-H(2'1)	73,8	O(4P')-Cl(1)O(2P)	69,9(11)
N(1)-C(2')-H(2'2)	108,3	O(1P)-Cl(1)O(2P)	112,6(8)
C(3)-C(2')-H(2'2)	108,5	O(1P')-Cl(1)O(2P)	76,5(11)
H(2A)-C(2')-H(2'2)	31,1	O(3P)-Cl(1)O(2P)	106,8(8)
H(3C)-C(2')-H(2'2)	102,2	O(4P)-Cl(1)O(2P)	103,5(7)
H(2'1)-C(2')-H(2'2)	107,2	O(4P')-Cl(1)O(2P')	112,4(9)
C(4)-C(3)-C(2')	120,4(16)	O(1P)-Cl(1)O(2P')	56,4(10)
C(4)-C(3)-H(3C)	107,2	O(1P')-Cl(1)O(2P')	109,8(10)
C(2')-C(3)-H(3C)	70,9	O(3P)-Cl(1)O(2P')	90,2(11)
C(4)-C(3)-H(3D)	106,8	O(4P)-Cl(1)O(2P')	162,8(10)
C(2')-C(3)-H(3D)	131,7	O(2P)-Cl(1)O(2P')	73,9(8)
H(3C)-C(3)-H(3D)	105,9	O(4P')-Cl(1)O(3P')	110,6(11)
C(4)-C(3)-H(3A)	107,2	O(1P)-Cl(1)O(3P')	66,1(11)
C(2')-C(3)-H(3A)	107,2	O(1P')-Cl(1)O(3P')	105,6(9)
H(3C)-C(3)-H(3A)	140,2	O(3P)-Cl(1)O(3P')	72,0(9)
H(3D)-C(3)-H(3A)	44,4	O(4P)-Cl(1)O(3P')	79,4(12)
C(4)-C(3)-H(3B)	107,2	O(2P)-Cl(1)O(3P')	177,1(12)
C(2')-C(3)-H(3B)	107,2	O(2P')-Cl(1)O(3P')	103,3(9)
H(3C)-C(3)-H(3B)	43,1	O(2P')-O(1P)Cl(1)	65,0(8)
H(3D)-C(3)-H(3B)	64,5	O(2P')-O(1P)O(3P')	105,1(13)
H(3A)-C(3)-H(3B)	106,9	Cl(1)-O(1P)O(3P')	60,3(8)

N(5)-C(4)-C(3)	117,3(9)	O(2P')-O(1P')O(1P')	95,5(10)
N(5)-C(4)-H(4A)	108,0	Cl(1)-O(1P')O(1P')	50,5(6)
C(3)-C(4)-H(4A)	108,0	O(3P')-O(1P')O(1P')	86,2(10)
N(5)-C(4)-H(4B)	108,0	O(4P)-O(1P')Cl(1)	64,6(9)
C(3)-C(4)-H(4B)	108,0	O(4P)-O(1P')O(2P)	94,7(12)
H(4A)-C(4)-H(4B)	107,2	Cl(1)-O(1P')O(2P)	52,8(7)
C(4)-N(5)-C(6)	117,1(8)	O(4P)-O(1P')O(1P)	96,7(12)
C(4)-N(5)-Cu(1)	120,4(7)	Cl(1)-O(1P')O(1P)	49,0(6)
C(6)-N(5)-Cu(1)	108,8(6)	O(2P)-O(1P')O(1P)	82,4(8)
C(12)-C(6)-C(7)	117,3(8)	Cl(1)-O(2P)O(4P')	52,6(7)
C(12)-C(6)-N(5)	110,8(9)	Cl(1)-O(2P)O(2P')	53,4(6)
C(7)-C(6)-N(5)	108,9(7)	O(4P')-O(2P)O(2P')	88,5(10)
C(12)-C(6)-H(6)	106,4	Cl(1)-O(2P)O(1P')	50,7(7)
C(7)-C(6)-H(6)	106,4	O(4P')-O(2P)O(1P')	86,9(10)
N(5)-C(6)-H(6)	106,4	O(2P')-O(2P)O(1P')	83,6(8)
N(8)-C(7)-C(6)	110,0(7)	O(1P)-O(2P')Cl(1)	58,6(7)
N(8)-C(7)-H(7A)	109,7	O(1P)-O(2P')O(2P)	98,1(9)
C(6)-C(7)-H(7A)	109,7	Cl(1)-O(2P')O(2P)	52,7(6)
N(8)-C(7)-H(7B)	109,7	O(4P')-O(3P)Cl(1)	61,6(8)
C(6)-C(7)-H(7B)	109,7	O(4P')-O(3P)O(3P')	105,3(12)
H(7A)-C(7)-H(7B)	108,2	Cl(1)-O(3P)O(3P')	55,6(7)
C(7)-N(8)-C(9)	116,9(7)	Cl(1)-O(3P')O(1P)	53,6(7)
C(7)-N(8)-Cu(1)	106,2(6)	Cl(1)-O(3P')O(3P)	52,4(6)
C(9)-N(8)-Cu(1)	116,7(6)	O(1P)-O(3P')O(3P)	92,4(10)
C(7)-N(8)-H(8A)	106,7	O(1P')-O(4P)Cl(1)	61,7(8)
C(9)-N(8)-H(8A)	106,9	O(1P')-O(4P)O(4P')	94,7(12)
Cu(1)-N(8)-H(8A)	102,1	Cl(1)-O(4P)O(4P')	47,3(6)
N(8)-C(9)-C(10)	114,9(8)	O(3P)-O(4P')Cl(1)	66,9(10)
N(8)-C(9)-H(9A)	108,5	O(3P)-O(4P')O(2P)	108,7(14)
C(10)-C(9)-H(9A)	108,5	Cl(1)-O(4P')O(2P)	57,5(8)
N(8)-C(9)-H(9B)	108,5	O(3P)-O(4P')O(4P)	95,8(11)
C(10)-C(9)-H(9B)	108,5	Cl(1)-O(4P')O(4P)	51,0(6)
H(9A)-C(9)-H(9B)	107,5	O(2P)-O(4P')O(4P)	82,0(10)

Tabela 40 Parâmetros térmicos de deslocamento anisotrópico ($A \times 10^3$) para o complexo **3**, O fator exponencial do deslocamento anisotrópico tem a forma: $-2p^2 [h^2 a^{*2} U^{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U^{12}]$

	U ¹¹	U ²²	U ³³	U ²³	U ¹³	U ¹²
Cu(1)	41(1)	32(1)	50(1)	12(1)	17(1)	7(1)
N(1)	42(4)	46(5)	85(6)	19(5)	28(4)	14(4)
C(2)	53(8)	47(8)	70(10)	6(7)	48(7)	5(6)
C(2')	17(19)	70(30)	50(20)	0(20)	17(17)	1(19)
C(3)	50(6)	70(7)	44(5)	7(5)	24(5)	-5(5)
C(4)	121(10)	38(6)	104(9)	20(6)	88(9)	24(6)
N(5)	43(5)	54(5)	124(9)	49(6)	49(5)	22(4)
C(6)	47(5)	31(5)	60(6)	18(4)	16(5)	9(4)
C(7)	47(5)	35(5)	43(5)	-12(4)	2(4)	0(4)
N(8)	41(4)	42(4)	35(4)	0(3)	12(3)	3(3)
C(9)	59(6)	40(6)	57(6)	11(5)	27(5)	-1(5)
C(10)	37(5)	58(7)	95(9)	-9(6)	22(6)	-13(5)
N(11)	42(4)	60(6)	57(5)	-19(4)	-13(4)	17(4)
C(12)	54(6)	64(7)	38(5)	11(5)	13(4)	34(5)
Br(1)	49(1)	31(1)	42(1)	6(1)	-1(1)	-2(1)
Br(2)	43(1)	41(1)	42(1)	-2(1)	2(1)	6(1)
Cl(1)	58(2)	55(2)	59(2)	-2(1)	22(1)	2(1)
O(1P)	104(11)	163(15)	77(9)	8(10)	43(9)	65(11)
O(2P)	80(10)	140(14)	95(11)	7(10)	0(8)	-32(10)
O(3P)	199(17)	154(15)	70(10)	68(10)	51(11)	42(14)
O(4P)	73(10)	80(10)	260(20)	-53(13)	59(13)	6(8)

Tabela 41 - Coordenadas de hidrogênio ($\times 10^4$) e parâmetros térmicos isotópicos ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) para o complexo **3**,

	x	y	z	Ueq
H(1A)	5760	4232	1476	66
H(1T)	5759	4188	1473	66
H(2A)	6457	5763	710	61
H(2B)	6594	6794	1367	61
H(3C)	4819	7432	182	61
H(3D)	5875	8744	564	61
H(2'1)	4480	5446	273	53
H(2'2)	5982	5420	469	53
H(3A)	6060	8230	873	63
H(3B)	5164	8256	174	63
H(4A)	4692	9528	1237	93
H(4B)	3846	9705	528	93
H(6)	2473	10152	1237	55
H(7A)	3083	8982	2219	52
H(7B)	1576	8866	2067	52
H(8A)	2823	6214	2478	46
H(9A)	943	5204	2313	60
H(9B)	1322	4202	1735	60
H(10A)	-140	7411	1632	75
H(10B)	-658	5502	1356	75
H(11A)	1064	6060	682	69
H(11B)	-578	6589	387	100(40)
H(12A)	1112	8844	350	62
H(12B)	418	9541	874	62

Tabela 42 - Ligações de hidrogênio para o complexo **3** (\AA e $^\circ$),

D-H...A	d(D-H)	d(H...A)	d(D...A)	\angle (DHA)
N(11)-H(11A)...Br(2)	0,96	2,34	3,257(8)	158,4
N(11)-H(11B)...Br(2)i	1,19	2,08	3,262(7)	171,53

Operações de simetria utilizadas para gerar átomos equivalentes: $i -x, -y+1, -z$.