



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

**SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO DE UM COMPLEXO Cu^{II}
CONTENDO UMA BENZOXAZINA A PARTIR DE UM
LIGANTE IMIDAZOLIDÍNICO**

José Antonio Faidiga de Oliveira

Florianópolis
Junho/2010

José Antonio Faidiga de Oliveira

**SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO DE UM COMPLEXO Cu^{II}
CONTENDO UMA BENZOXAZINA A PARTIR DE UM
LIGANTE IMIDAZOLIDÍNICO**

Relatório apresentado ao Departamento de Química
da Universidade Federal de Santa Catarina,
como requisito parcial da disciplina de
Estágio Supervisionado II (QMC 5512)

Orientador: Prof. Dr. Adailton João Bortoluzzi

Florianópolis
Junho/2010

José Antonio Faidiga de Oliveira

**SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO DE UM COMPLEXO Cu^{II}
CONTENDO UMA BENZOXAZINA A PARTIR DE UM
LIGANTE IMIDAZOLIDÍNICO**

Profa. Dra. Inês Maria Costa Brighente
Coordenadora de Estágios do Curso de Química-Bacharelado

Banca Examinadora:

Prof. Dr Adailton João Bortoluzzi
Orientador

Prof. Dra. Rosely Aparecida Peralta

Prof. Dra. Maria da Graça Nascimento

Florianópolis
Junho/2010

RESUMO

Enzimas da classe das hidrolases, como as *PAPs*, que catalisam a hidrólise de ésteres de ácidos fosfóricos ativados e anidridos (como ATP), têm sido amplamente estudadas. Muitos complexos de cobre são conhecidos por apresentarem características hidrolíticas similares, clivando substratos (ésteres de fosfato) e têm se mostrado de grande relevância no estudo das interações com o DNA. Neste sentido, um novo ligante H_2L - *N,N'*-(2-(piridin-2-il)imidazolidina-1,3-diil)bis(metileno)difenol foi sintetizado e caracterizado por técnicas de ponto de fusão espectroscopia no infravermelho e RMN 1H . O complexo de Cu(II) formado a partir do ligante H_2L , 2-[(2-[(2S)-2-(piridin-2-il)-2H-1,3-benzoxazin-3(4H)-il]etil]amino)metil]fenol-bis-cloro-cobre(II) – **1**, foi caracterizado por espectroscopia no infravermelho e UV-Vis, difração de raios X e equilíbrio em solução.

AGRADECIMENTOS

Deus e a minha família pelo imenso apoio, amor e carinho durante este período de graduação. Foi muito difícil aprender tanto.

A Flávia por partilhar grandes momentos comigo desde o carnaval. Caminharemos juntos.

Ao meu grande amigo Neto por ter me apoiado como um irmão sempre que precisei. Aos meus amigos Bruno, Rodolpho, Welman, Danilo e David pelos momentos mais engraçados desde 2006.

A Geovana pelo apoio e confiança durante este período de trabalho. Muito obrigado pela ajuda.

Ao professor Adailton pelo incentivo, paciência e pela oportunidade de trabalho.

A professora Rosely Peralta pelos conselhos, pelo apoio e pelas broncas. Você é o coração do nosso laboratório.

Ao professor Bruno e ao Thiago pelo auxílio nas titulações.

Aos meus grandes amigos do LABINC, pelos conselhos, dicas e pela convivência.

Aos membros desta banca pela disponibilidade de tempo e pelas correções deste trabalho.

Ao Departamento de Química da UFSC, ao CNPq pela bolsa concedida durante este período.

LISTA DE ABREVIATURAS

AAZ	6-amino-6-metilperhidro-1,4-diazepina
ATP	Trifosfato de adenosina
AP	Alkaline Phosphatase
CDCl ₃	Clorofórmio deuterado
DNA	Ácido desoxirribonucléico
EPR	<i>Eletronic Paramagnetic Resonance</i>
ESI-MS	<i>Eletronspray Ionisation-Mass Spectrometric</i>
H ₂ L	<i>N,N'</i> -(2-(piridin-2-il)imidazolidina-1,3-diil)bis(metileno)difenol
IV	Infravermelho
L ¹	2-[(2-[(2S)-2-(piridin-2-il)-2H-1,3-benzoxazin-3(4H)-il]etil}amino)metil]fenol
ORTEP	<i>Oak Ridge Thermal-Ellipsoid Plot Program</i>
PAPs	<i>Purple Acid Phosphatase</i>
RMN ¹ H	Ressonância Magnética Nuclear de hidrogênio
TACN	1,4,7-triazaciclono-nano
TMS	Tetrametilsilano
UV-Vis	Ultravioleta-Visível

SUMÁRIO

AGRADECIMENTOS	5
SUMÁRIO	7
LISTA DE FIGURAS	8
LISTA TABELAS	9
1. INTRODUÇÃO	10
2. REVISÃO DA LITERATURA	11
3. OBJETIVOS	16
4. MATERIAIS, MÉTODOS E INSTRUMENTAÇÃO.	17
MATERIAIS	17
ESPECTROSCOPIA VIBRACIONAL NA REGIÃO DO INFRAVERMELHO - IV	17
ESPECTROSCOPIA DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR – RMN ¹ H	17
DIFRAÇÃO DE RAIOS X.....	18
TITULAÇÃO POTENCIOMÉTRICA	18
5. SÍNTESES.....	19
SÍNTESE DA AMINA N,N'-BIS(2-HIDROXIBELZIL)ETILENODIAMINA (H ₂ BBEN).....	19
SÍNTESE DO AMINAL N,N'-(2-(PIRIDIN-2-IL)IMIDAZOLIDINA-1,3- DIIL)BIS(METILENO) DIFENOL - H ₂ L	20
SÍNTESE DO COMPLEXO [CuL ¹ (Cl) ₂].CH ₃ CN - 1	21
6. RESULTADOS E DISCUSSÃO	23
ESTRUTURA CRISTALINA POR DIFRAÇÃO DE RAIOS X	23
ESPECTROSCOPIA VIBRACIONAL NO INFRAVERMELHO	25
ESPECTROSCOPIA ELETRÔNICA – UV-VIS.....	26
POTENCIOMETRIA.....	28
5. CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS	31
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	32
8. ANEXOS	37

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Diagrama simplificado de classes de enzimas contendo sítios ativos compostos por metais.	11
Figura 2. Esquema representativo do sítio ativo binuclear de uma <i>PAP</i> com o substrato coordenado (MITIČ <i>et al.</i> , 2006).	12
Figura 3. À esquerda, complexo de Cu^{II} com o ligante AAZ e à direita com o TACN (TERRA, 2007; HEGG, 1998).	13
Figura 4. Estrutura do complexo (esquerda) e mecanismo proposto (direita) (BELOUSOFF <i>et al.</i> , 2008).	14
Figura 5. Ligante imidazolidínico (esquerda) e estrutura simplificada do complexo (direita) (BERA <i>et al.</i> , 2005).	15
Figura 6. Esquema da síntese do ligante H_2L	19
Figura 7. Espectro de IV do ligante H_2L em KBr, cm^{-1}	20
Figura 8 Espectro de RMN ^1H expandido do ligante H_2L	21
Figura 9. Espectro de IV do complexo 1 em pastilha de KBr.	22
Figura 10. Diagrama <i>ORTEP</i> do complexo 1 . Elipsóides com 40% de probabilidade.	23
Figura 11. Espectro de infravermelho do ligante H_2L (vermelho) e do complexo 1 (preto) com as bandas discutidas em evidência.	25
Figura 12. Espectro eletrônico de 1 , à temperatura ambiente, em água ($\text{pH}_{\text{diss}} = 4,2$) [1] = $2,42 \times 10^{-3} \text{ mol.L}^{-1}$ (-), diclorometano ([1] = $2,54 \times 10^{-3} \text{ mol.L}^{-1}$) (-) e no estado sólido KBr (-). O gráfico a direita mostra o espectro eletrônico de 1 , exibindo uma transferência de carga intraligante, em água [1] = $5,0 \times 10^{-5}$ (-).	26
Figura 13. Distribuição de espécies para o complexo 1 vs $-\log[\text{H}^+]$, onde os pK_{a} s são 4,31 e 8,74.	29
Figura 14. Diagrama proposto para as espécies envolvidas no equilíbrio.	29
Figura 15. Interconversão de geometria de bipirâmide trigonal para pirâmide de base quadrada do complexo 1 em acetona, [1] = $1,0 \times 10^{-3}$ (-), seguido de adições sucessivas água, $V_{\text{add}} = 100 \text{ } \mu\text{L}$	37
Figura 16. Curva de titulação do complexo 1 em água.	38
Figura 17. Titulação espectrofotométrica do complexo 1 em água de pH 3,0 até pH 12,5.	38

LISTA TABELAS

Tabela 1 Comprimentos de ligação selecionados [Å] e ângulos [°] para o complexo 1	24
Tabela 2. Dados de Absorção Espectral para o Complexo 1	27
Tabela 3. Dados cristalinos e refinamento de estrutura para o complexo 1	39
Tabela 4. Comprimentos de ligação [Å] e ângulos [°] para o complexo 1	40
Tabela 5. Ligações de hidrogênio para o complexo 1 [Å e °].	43

1. Introdução

Estudos dos processos biológicos que ocorrem nos mais diversos organismos vivos, e a elucidação dos mecanismos pelos quais esses processos ocorrem têm sido de interesse químico. A partir da década de 70, com o aprimoramento dos equipamentos e técnicas laboratoriais, houve um avanço significativo nas pesquisas em bioquímica e biologia molecular. Dentro deste contexto a química de coordenação e a química bioinorgânica têm auxiliado na compreensão do papel dos elementos inorgânicos envolvidos em processos bioquímicos (BEINERT *et al.*, 2002).

Apesar dos avanços na caracterização estrutural de uma enzima, a elucidação de seus mecanismos de ação continua dada sua grande complexidade estrutural e mecanística. A química bioinorgânica tem tido papel fundamental na elucidação de mecanismos de ação das enzimas por meio do uso de modelos sintéticos de baixa massa molar.

Por exemplo, algumas enzimas da classe das hidrolases, como as Fosfatases Ácidas Púrpuras (*PAPs*) que catalisam a hidrólise de ésteres de ácidos fosfóricos ativados e anidridos (como ATP), tiveram suas estruturas de raios X e propriedades físico-químicas elucidadas, no entanto não se conhece seu modo de ação. Complexos-modelo além de mimetizar seus sítios ativos têm se mostrado de grande relevância no estudo da hidrólise do DNA (MITIĆ *et al.*, 2006).

Entre os complexos de metais de transição, os complexos de cobre são amplamente estudados por apresentarem características hidrolíticas na clivagem de substratos modelo (ésteres de fosfato) e DNA. Além dessas características, alguns complexos de cobre recentemente estudados apresentaram uma rara característica: *promiscuidade catalítica*, ou seja, catalisam mais de uma transformação química (por exemplo: além da hidrólise de ésteres de fosfato e clivagem de ligações peptídicas e/ou oxidação de catecóis às suas respectivas quinonas) (REY *et al.*, 2007; OLIVEIRA *et al.*, 2009; HEGG *et al.*, 1995).

Assim, busca-se o desenvolvimento de complexos que clivem o DNA de uma forma específica podendo, portanto, ser utilizados no aprimoramento da terapia gênica.

2. Revisão da Literatura

A compreensão de processos biológicos, de maneira geral, é fonte de inspiração para químicos e bioquímicos. Conforme o desenvolvimento e aprimoramento de técnicas físico-químicas, o estudo desses processos, principalmente o mediado por metais, tem sido intensamente estudados (REY *et al.*, 2007; OLIVEIRA *et al.*, 2009; NEVES *et al.*, 2007).

Cerca de um terço das proteínas já conhecidas são metaloproteínas (apresentam pelo menos um centro metálico em sua composição) e muitas das reações imprescindíveis para os mais diversos organismos são catalisadas por metaloenzimas (ROSENZWEIG *et al.*, 2006). Algumas transformações fundamentais são catalisadas por metais, como: conversão de água para oxigênio, oxigênio para água, nitrogênio para amônia, metano para metanol, entre outras (ROSENZWEIG *et al.*, 2006). As enzimas que contêm metais em seus sítios ativos podem ser divididas em quatro classes: oxirredutases, transferases, hidrolases, liases, isomerases e ligases. Alguns exemplos de classes de enzimas contendo sítios ativos compostos por metais pode ser visto na Figura 1 (SHRIVER, 2005).

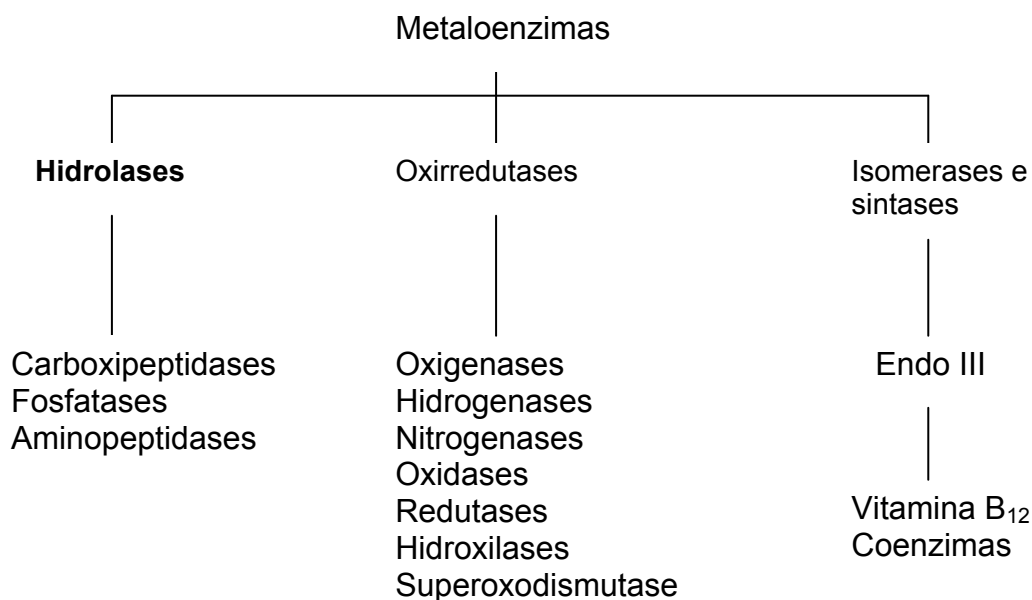


Figura 1. Diagrama simplificado de classes de enzimas contendo sítios ativos compostos por metais.

Uma das classes mais estudadas, sob o ponto de vista de aplicabilidade biológica, são as hidrolases. Dentro desta subclasse, as fosfatases podem ser ainda

divididas em ácidas (*Purple Acid Phosphatases - PAPs*) e básicas (*Alkaline Phosphatase - AP*). As fosfatases ácidas pertencem à família das metalohidrolases binucleares e catalisam uma variedade de substratos de ésteres de fosfato com pH em torno de 4 ~ 7. As fosfatases ácidas são as únicas metalohidrolases que necessitam de um sítio ativo metálico binuclear heterovalente ($\text{Fe}^{\text{III}}\text{M}^{\text{II}}$, onde M = Fe, Zn, ou Mn) (NEVES *et al.*, 2007), como pode ser visto na Figura 2.

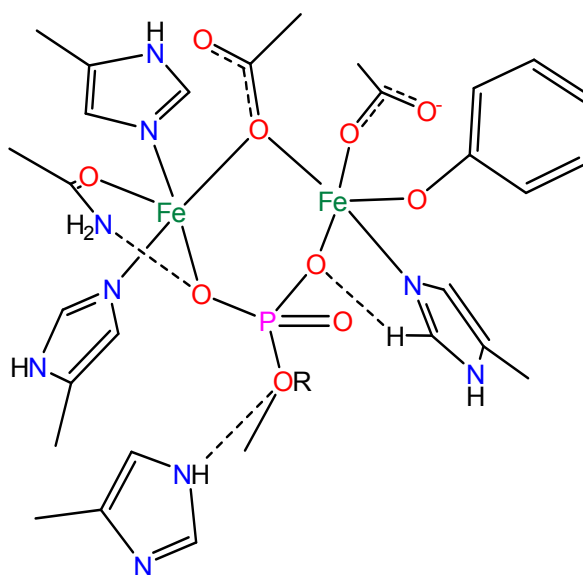


Figura 2. Esquema representativo do sítio ativo binuclear de uma PAP com o substrato coordenado (MITIČ *et al.*, 2006).

As fosfatases básicas são formadas por um sítio binuclear de Zn^{II} e também desempenham funções semelhantes, porém com pH ótimo acima de 7,5 (WILCOX, 1996).

A compreensão dos mecanismos pelos quais essas transformações enzimáticas ocorrem têm sido facilitadas pela utilização de pequenos complexos metálicos bioinspirados. Modelos de metaloenzimas como as fosfatases ácidas púrpuras têm sido estudadas do ponto de vista mecanístico por Neves e colaboradores e os resultados observados têm sido usados como ponto de partida para o desenvolvimento de novos fármacos (NEVES *et al.*, 2007).

Ésteres de fosfato estão presentes em estruturas responsáveis pelo armazenamento e transmissão de informação genética (DNA e RNA), e também em compostos responsáveis por nossas reservas de energia, como: ATP (trifosfato de adenosina), acetilfosfato (AcP), creatina fosfato, entre outros (DOMINGOS *et al.*

2003). No caso do DNA, o tempo de meia-vida das ligações fosfodiésteres da dupla fita tem sido estimadas em 130.000 anos, em pH neutro a 25°C, enquanto que para o RNA a meia vida destas ligações é estimada em cerca de 4.000 anos, nas mesmas condições (HEGG *et al.*, 1998).

Sendo assim, diversos complexos-modelo têm sido publicados com o objetivo de catalisar a hidrólise de ésteres de fosfato, como os presentes no DNA, e/ou reconhecer e clivar estruturas específicas ou sequências de bases, ou ainda quanto à sua aplicabilidade como enzimas de restrição sintéticas.

Complexos mononucleares de Cu^{II} são bem conhecidos por serem efetivos na interações e clivagem do DNA (SREEDHARA *et al.*, 2000) e como catalisadores hidrolíticos de substratos-modelo (SCARPELLINI *et al.*, 2003). Exemplos recentes incluem derivados de aminoácidos, polissacarídeos (SREEDHARA *et al.*, 2000) e ligantes cíclicos, tal como o TACN (TACN = 1,4,7-triazaciclono-nano) e o AAZ (AAZ = 6-amino-6-metilperhidro-1,4-diazepina) (TERRA, 2007) Ambos complexos com ligantes citados podem ser vistos na Figura 3.

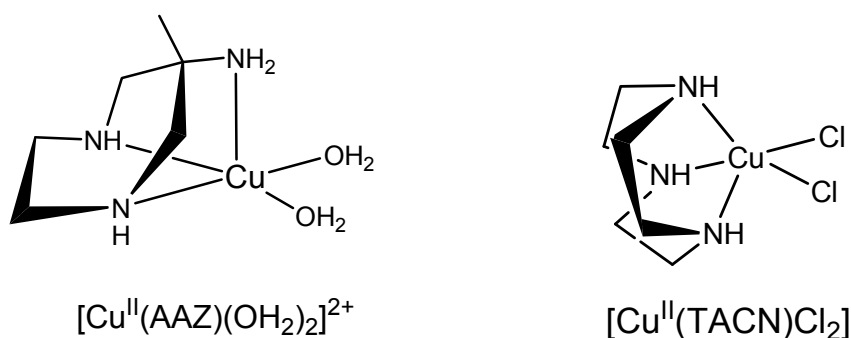


Figura 3. À esquerda, complexo de Cu^{II} com o ligante AAZ e à direita com o TACN (TERRA, 2007; HEGG, 1998).

De acordo com os mecanismos propostos para as *PAPs*, para que os complexos sejam capazes de hidrolisar ésteres de fosfato, esses devem possuir um sítio lábil de coordenação (M-OH₂), no qual o substrato possa ser fixado e ativado. O complexo deve conter ainda um nucleófilo (M-OH) em posição adequada para promover o ataque sobre o átomo de fósforo em condições fisiológicas. (HEGG *et al.*, 1998). Para tanto, os ligantes devem ser estrategicamente planejados para que tais condições sejam satisfeitas.

Complexos a partir de ligantes cíclicos como os descritos acima (Figura 3), podem apresentar grandes vantagens para aplicações hidrolíticas, uma vez que forçam a coordenação facial ao metal, posicionando, desta forma, o substrato de maneira *cis* ao nucleófilo. Esta característica pode ser determinante, mas não absoluta, para o aumento do fator catalítico (SCARPELLINI *et al.*, 2003).

Complexos contendo ligantes que se coordenam de maneira meridional ao metal também podem direcionar o substrato da mesma maneira que os macrocíclicos. Diversos complexos têm demonstrado versatilidade com ligantes de coordenação meridional. Um exemplo com o ligante bis(2-piridilmetil)amina contendo uma guanidina como braço, foi publicado recentemente por Belousoff e colaboradores (BELOUSOFF *et al.*, 2008) apresentou este tipo de coordenação com o centro metálico de Cu^{II}. (Figura 4).

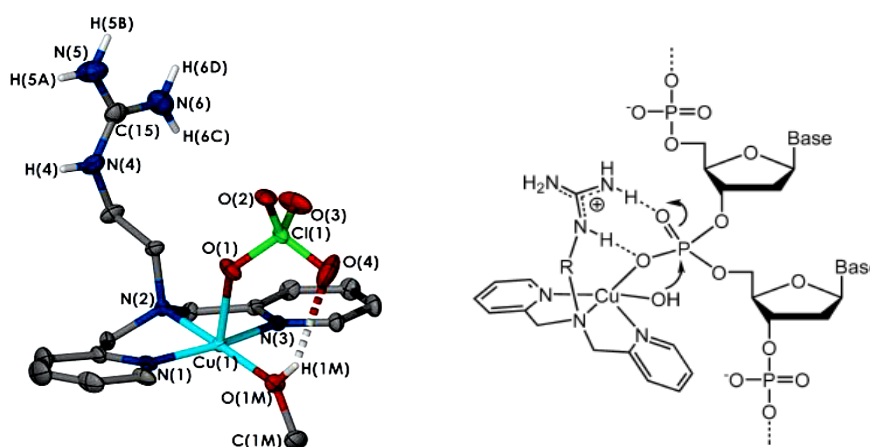


Figura 4. Estrutura do complexo (esquerda) e mecanismo proposto (direita) (BELOUSOFF *et al.*, 2008).

.Recentemente, complexos com ligantes cíclicos, como os imidazolidínicos (ou aminais), que podem apresentar tanto a coordenação meridional quanto facial têm sido descritos na literatura (XU *et al.*, 2007; ZHANG *et al.*, 2009). Aminais são compostos orgânicos formados a partir da condensação de aldeídos com poliaminas, com grupo amino secundário ou primário (BOČA *et al.*, 2000).

Em trabalho recente, Bera e colaboradores (2005) sintetizaram e caracterizaram um complexo binuclear de Cu^{II}/Cu^{III} com um ligante imadozolidínico promovendo a formação de ponte fenolato entre os dois metais. (Figura 5).

Complexos mononucleares de Cu^{II} com ligantes imidazolidínicos são raros na literatura e a reatividade destes complexos frente a hidrólise de substratos-modelo ainda é desconhecida, sendo assim o estudo do potencial catalítico destes complexos torna-se de grande interesse para a química bioinorgânica.

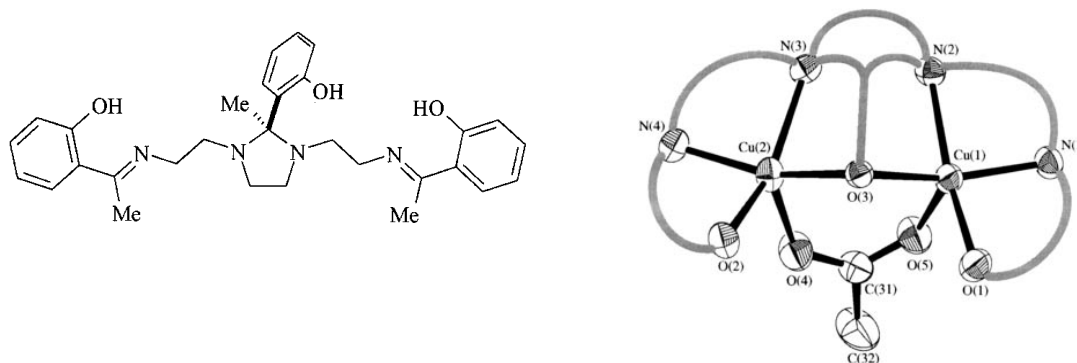


Figura 5. Ligante imidazolidínico (esquerda) e estrutura simplificada do complexo (direita) (BERA *et al.*, 2005).

Em resumo, este trabalho tem por objetivo a síntese de um novo ligante imidazolidínico N_2O -doador afim de que possamos obter mais informações sobre o modo de coordenação destes ligantes (imidazolidínicos) em complexos mononucleares de Cu^{II} para seu emprego futuro na hidrólise de ésteres de fosfato.

3. Objetivos

Tendo em vista a importância da compreensão e desenvolvimento de modelos que facilitem o entendimento do mecanismo de atuação de metaloenzimas e clivagem de substratos modelos e DNA, são objetivos deste trabalho:

- Síntese do ligante H_2L ($H_2L = N,N'$ -(2-(piridin-2-il)imidazolidina-1,3-diil)bis(metileno)difenol) e caracterização físico-química (análise por ponto de fusão, espectroscopia no infravermelho, RMN 1H);
- Síntese e caracterização por espectroscopia UV-Vis e no infravermelho, difratometria de raios X e potenciometria de um complexo de cobre a partir do ligante H_2L .

4. Materiais, métodos e instrumentação.

Materiais

Todos os materiais utilizados na síntese foram adquiridos de fontes comerciais. Apenas os reagentes 2-piridinocarboxialdeído, etilenodiamina e 2-hidroxibenzaldeído foram purificados por destilação previamente ao uso.

Espectroscopia Vibracional na região do Infravermelho - IV

As análises foram realizadas no Laboratório de Cinética e Fenômenos Interfaciais no Departamento de Química da UFSC. Os espectros no infravermelho foram obtidos em um espectrofotômetro Varian FTIR-3100 Excalibur Series, na região compreendida entre 4500 a 500 cm^{-1} . As amostras foram preparadas em pastilha de KBr de grau espectroscópico.

Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear – RMN ^1H

Os espectros de ressonância magnética nuclear de ^1H (400 MHz) foram obtidos utilizando o aparelho Varian Mercury Plus 400, na Central de Análises do Departamento de Química da UFSC. Os deslocamentos químicos estão expressos em partes por milhão (ppm) em relação ao padrão interno utilizado, TMS (0,0 ppm).

As amostras dos compostos orgânicos foram solubilizadas em clorofórmio deuterado (CDCl_3).

Espectroscopia eletrônica – UV-VIS

Os espectros eletrônicos do complexo foram obtidos em um espectrômetro Perkin-Elmer modelo Lambda-19 nas regiões do ultravioleta e visível no Laboratório de Bioinorgânica e Cristalografia (LABINC), Departamento de Química da UFSC. As

análises foram realizadas em solventes de grau espectroscópico e cubetas de quartzo com um centímetro de caminho ótico.

Difração de Raios X

A análise de difração de raios X foi realizada na Central de Análises do Departamento de Química da UFSC. Os dados foram coletados em um difratômetro automático ENRAF-NONIUS CAD-4 equipado com um tubo de molibdênio ($\text{MoK}\alpha = 0,71073 \text{ \AA}$) e monocromador de grafite à temperatura ambiente.

A estrutura cristalina foi resolvida através de métodos diretos com a utilização do programa SHELXS97 (SHELDRICK, 2008). O refinamento da estrutura foi realizado pelo método dos mínimos quadrados com matriz completa, com a utilização do programa SHELXL97 (SHELDRICK, 2008) e a representação gráfica foi elaborada com o programa PLATON (SPEK, 2003) pelo professor Dr. Adailton J. Bortoluzzi.

Titulação Potenciométrica

Os estudos de equilíbrio em solução foram realizados no Laboratório de Equilíbrio Químico no Departamento de Química da UFSC utilizando um titulador automatizado da Metrohm, modelo Titrino Plus 848, acoplado com um eletrodo de vidro e outro de referência Ag/AgCl calibrados para leitura direta do pH ($\text{pH} = -\log [\text{H}^+]$). O sistema foi calibrado utilizando dados obtidos de uma titulação potenciométrica de um volume conhecido a partir de uma solução padrão de HCl $0,100 \text{ mol.L}^{-1}$, solução padrão de NaOH $0,100 \text{ mol.L}^{-1}$ e força iônica ajustada com KCl $0,100 \text{ mol.L}^{-1}$ (todas as soluções livres de CO_2). As medidas foram efetuadas em uma célula termostatizada a $25,00 \pm 0,05 \text{ }^\circ\text{C}$, contendo a solução do complexo ($0,1 \text{ mmol}$ em 50 mL), sob atmosfera de argônio para eliminar a presença de CO_2 . Os dados da titulação foram tratados com o programa BEST7 (MARTHEL, 1992) e o diagrama de espécies obtido com o auxílio do programa SPE (MARTHEL, 1992).

5. Sínteses

O ligante foi sintetizado em duas etapas. A primeira etapa consistiu na síntese da amina N,N'-bis(2-hidroxibenzil)etilenodiamina, H₂BBEN, já previamente descrita previamente (NEVES *et al.*, 1992). A etapa final, de ciclização, foi uma adaptação com base no procedimento descrito por Hereau (HUREAU *et al.*, 2008) para produzir o ligante H₂L, N,N'-(2-(piridin-2-il)imidazolidina-1,3-diil)bis(metileno)difenol. O esquema das etapas de síntese pode ser acompanhado na figura 6.

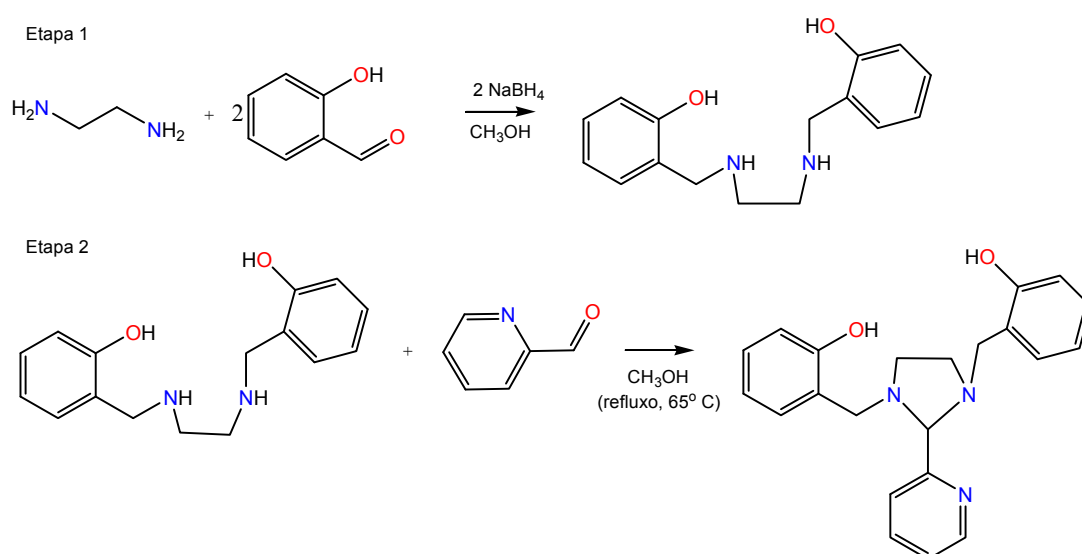


Figura 6. Esquema da síntese do ligante H₂L.

Erro! Fonte de referência não encontrada.

Síntese da amina N,N'-bis(2-hidroxibenzil)etilenodiamina (H₂BBEN)

Em um balão volumétrico de fundo redondo, sob agitação, foram adicionados inicialmente 50,0 mL de metanol e 7,7 mL de 2-hidroxibenzaldeído (8,970 g, 80,0 mmol) e em seguida foram adicionados 2,7 mL de etilenodiamina (2,400 g, 40 mmol) sob agitação observando a formação de cristais de coloração amarela. Na sequência foram adicionados 1,892 g de NaBH₄ (50 mmol) lentamente em banho gelo. Observou-se mudança de coloração do precipitado microcristalino, cristais de coloração amarela para branca, característico do produto formado. Após uma hora de agitação, o sólido foi filtrado em funil de placa porosa e lavado com metanol gelado (2 x 30 mL). Ponto de fusão: 124,0°C, rendimento: 86% (9,37 g, 34,4 mmol) em relação a etilenodiamina.

Síntese do amina N,N' -(2-(piridin-2-il)imidazolidina-1,3-diil)bis(metileno) difenol - H_2L

Em um balão volumétrico de 50 mL foram adicionados 20,0 mL de metanol juntamente com 2,72 g (10 mmol) da amina H_2BBEN . A solução foi aquecida até 65°C e em seguida foram adicionados 0,96 mL de 2-piridinocarboxialdeído (1,071 g, 10 mmol) lentamente. Rapidamente a solução incolor tornou-se marrom-avermelhada. Após 4 horas sob refluxo a 65°C , a solução foi rotaevaporada para remoção parcial do solvente. Em seguida 30,0 mL de acetona foram adicionados a solução e observou-se formação de cristais de coloração branca. O sólido foi lavado com éter gelado (2x 25 mL) rendendo 1,430 g (3,9 mmol). O sobrenadante foi levado ao congelador por três dias e o sólido microcristalino foi filtrado e lavado com éter gelado (2x 25 mL). Rendimento total de 74,4 % (2,69 g, 7,44 mmol) em relação à amina H_2BBEN . Ponto de fusão: $166 - 167^\circ\text{C}$.

IV cm^{-1} (KBr): 3058-2645 $\nu(\text{C-H, aromáticos, alifáticos})$; 1589 $\nu(\text{C=N}_{\text{Ar}})$; 1488 $\nu(\text{C=C}_{\text{Ar}})$; 1249-1044 $\nu(\text{C-N}_{\text{Alif}})$; 750 $\delta(\text{C-H}_{\text{Ar}})$

As figuras 7 e 8 apresentam os espectros de IV e RMN ^1H do ligante H_2L .

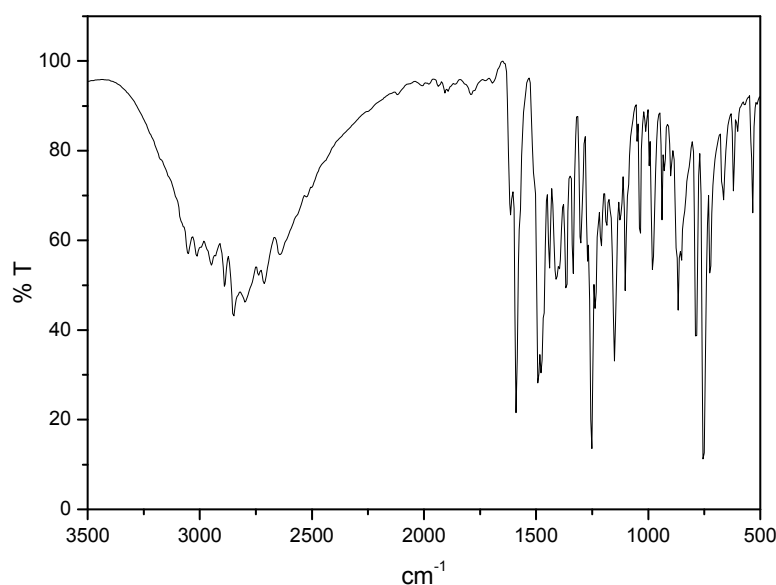


Figura 7. Espectro de IV do ligante H_2L em KBr, cm^{-1} .

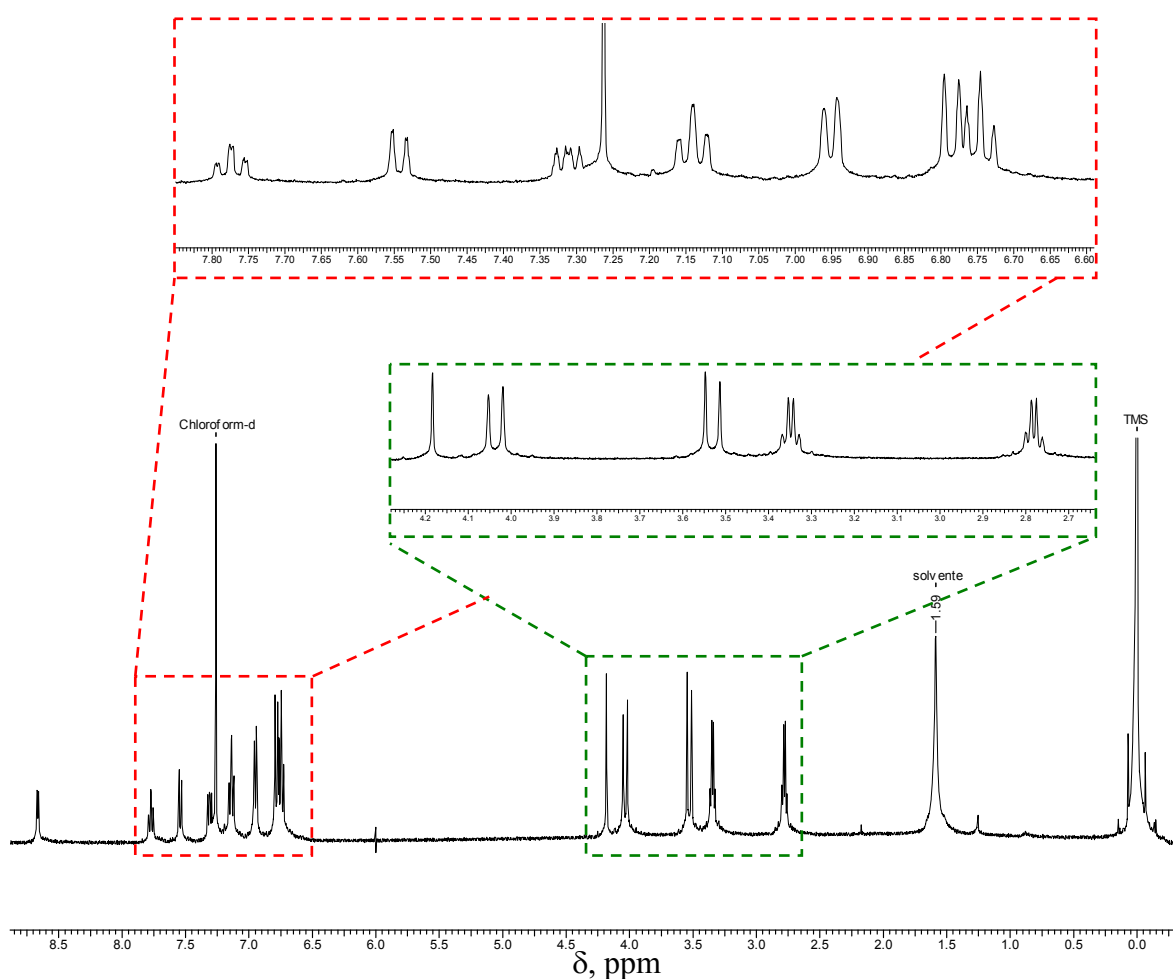


Figura 8 Espectro de RMN ^1H expandido do ligante H_2L

RMN ^1H . (δ , ppm; 400 MHz; CDCl_3) δ : 2,76-2,80 (q, 2H); 3,33-3,37 (q, 2H); 3,51-3,55 (d, 2H); 4,02-4,05 (d, 2H); 4,18 (s, 1H); 6,73-6,78 (m, 4H); 6,80-7,05 (d, 2H); 7,12-7,14 (t, 2H); 7,30-7,33 (t, 1H); 7,53-7,55 (d, 1H); 7,76-7,79 (d, 1H); 8,66-8,67 (d, 1H).

Síntese do complexo $[\text{CuL}^1(\text{Cl})_2]\cdot\text{CH}_3\text{CN}$ - 1

Em um béquer de 50 mL foram adicionados 0,181 g do ligante H_2L (0,5 mmol) e 15,0 mL de acetonitrila. A solução foi aquecida até completa dissolução do ligante (60°C). Em seguida, uma solução metanólica (5,0 mL), contendo 0,085 g de $\text{CuCl}_2\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (0,5 mmol) foi adicionada lentamente e sob agitação (a solução foi mantida a 60°C). Após completa adição do metal, observou-se mudança na coloração da solução, de verde escuro para azul safira. A solução foi mantida sob

agitação permanecendo na mesma temperatura por mais 15 minutos. A solução resultante foi filtrada e deixada em repouso para precipitação de monocristais verdes adequados para difração de raios X. Rendimento 64% em relação ao ligante H₂L (0,172 g 0.32 mmol). A figura 9 apresenta o espectro IV do complexo, a partir do qual pode-se observar as principais bandas atribuídas.

IV cm⁻¹: $\nu(\text{N-H})$ 3244; $\nu(\text{C-H}_{\text{Ar/Alif}})$ 3070 ~ 2805; $\nu(\text{C=N})$ 1594; $\nu(\text{C=C})$ 1462, $\nu(\text{C}_{\text{Ar-O-C}})$ 1063; $\delta(\text{C-H}_{\text{Ar}})$ 751; $\delta(\text{O-H}_{\text{fenol}})$ 647.

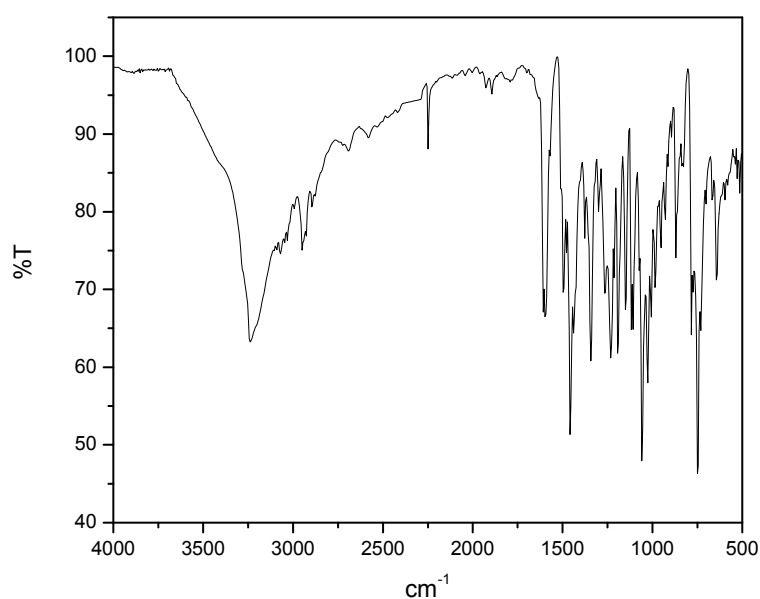


Figura 9. Espectro de IV do complexo 1 em pastilha de KBr.

6. Resultados e Discussão

Estrutura Cristalina por Difração de Raios X

A estrutura do complexo **1** foi obtida a partir de difração de monocristal por meio de cristalografia de raios X. A Figura 10 mostra o diagrama ORTEP do complexo e a Tabela 1 mostra os comprimentos e ângulos de ligação selecionados. O complexo cristaliza no sistema cristalino monoclinico de grupo espacial $C2/c$.

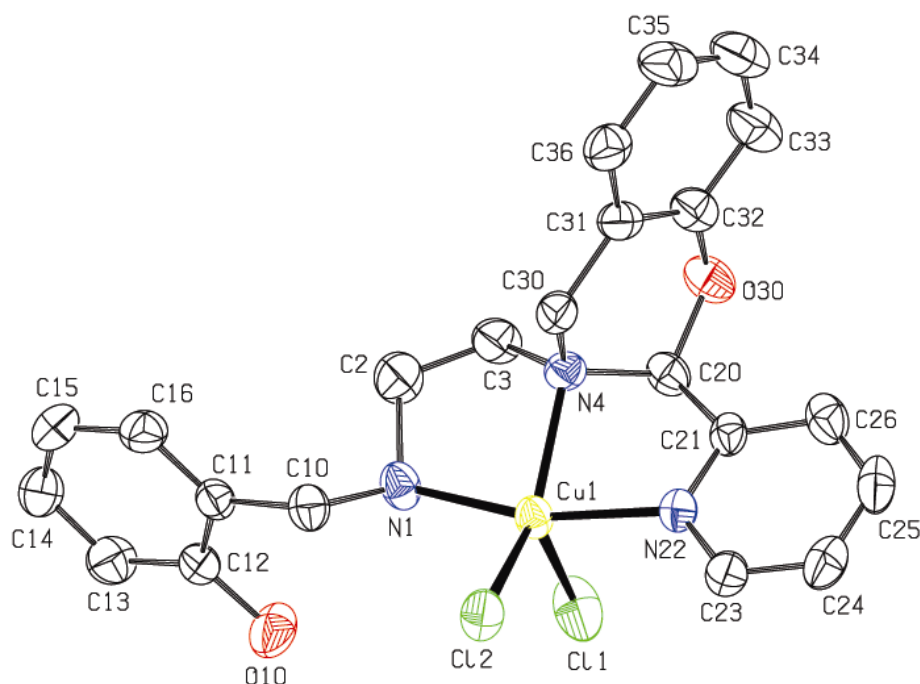


Figura 10. Diagrama *ORTEP* do complexo **1**. Elipsóides com 40% de probabilidade.

O complexo é formado a partir de uma modificação no ligante H_2L , durante a síntese e complexação, onde um dos fenóis que antes estava protonado aparece ligado ao carbono adjacente à piridina do ligante imidazolidínico, constituindo um heterociclo de seis membros que exibe a forma de cadeira distorcida.

A nova ligação formada $O30-C20$ tem um comprimento de 1,42 Å, semelhante à ligação C-O do anel aromático $O30-C32$, 1.39 Å. Os ângulos $C31-C32-O30$ e $C32-C31-C30$, respectivamente $121,7^\circ$ e $120,6^\circ$ estão próximos ao valor médio de 120° .

Estes ângulos e comprimentos de ligação estão em concordância com os descritos por XIN e colaboradores (2001).

O centro de Cu^{II} no complexo **1** apresenta um arranjo do tipo N₃Cl₂, apresenta geometria piramidal quadrática com $\tau = 0,34$ (ADDISON *et al.*, 1984). O plano equatorial é composto por três átomos de nitrogênio, N1, N4 e N22 e um cloreto Cl2 (Cu1-Cl2, 2,266 Å). O outro cloreto ocupa uma das posições axiais (Cu1-Cl1, 2,459 Å) mais alongado que o primeiro, devido à distorção Jahn-Teller (GERLOCH, 1981).

Os comprimentos das ligações N-Cu aumentam no sentido Cu1-N22 (2,031 Å) < Cu1-N1 (2,039 Å) < Cu1-N4 (2,076 Å). A diferença entre as ligações Cu-N1 e Cu-N4, pode ser justificada pelo fato do heterociclo manter uma determinada rigidez sobre o átomo de N4, mantendo-o mais afastado do metal. A distância Cu-N1 está de acordo com as descritas para Cu-N de ligantes sintetizados a partir da etilenodiamina (TERRA, 2007; NEVES *et al.*, 2003). A ligação Cu-N22 é mais curta que as demais, isto deve-se a habilidade π doador da piridina ser maior quando comparada aos nitrogênios σ doadores das aminas secundária e terciária.

Tabela 1. Comprimentos de ligação selecionados [Å] e ângulos [°] para o complexo **1**.

Cu1-N22	2,031(3)
Cu1-N1	2,039(4)
Cu1-N4	2,076(3)
Cu1-Cl2	2,2657(13)
Cu1-Cl1	2,4593(13)
N22-Cu1-N1	162,94(15)
N22-Cu1-N4	80,06(14)
N1-Cu1-N4	83,41(14)
N22-Cu1-Cl2	96,40(11)
N1-Cu1-Cl2	99,26(11)
N4-Cu1-Cl2	142,30(11)
N22-Cu1-Cl1	91,49(10)
N1-Cu1-Cl1	88,32(12)
N4-Cu1-Cl1	103,70(11)
Cl2-Cu1-Cl1	113,94(6)

Espectroscopia Vibracional no Infravermelho

A espectroscopia no infravermelho é uma técnica simples, rápida e preliminar, sendo possível observar as modificações de grupos funcionais presentes no ligante sintetizado durante as etapas de síntese. Mostra também informações preliminares importantes no que diz respeito à formação do complexo quanto às modificações nas intensidades e deslocamentos das bandas do ligante conforme a complexação, bem como a indicação da presença de contra-íon.

O espectro de infravermelho do ligante é consistente com outros exemplos de ligantes imidazolidínicos (XU *et al.*, 2007).

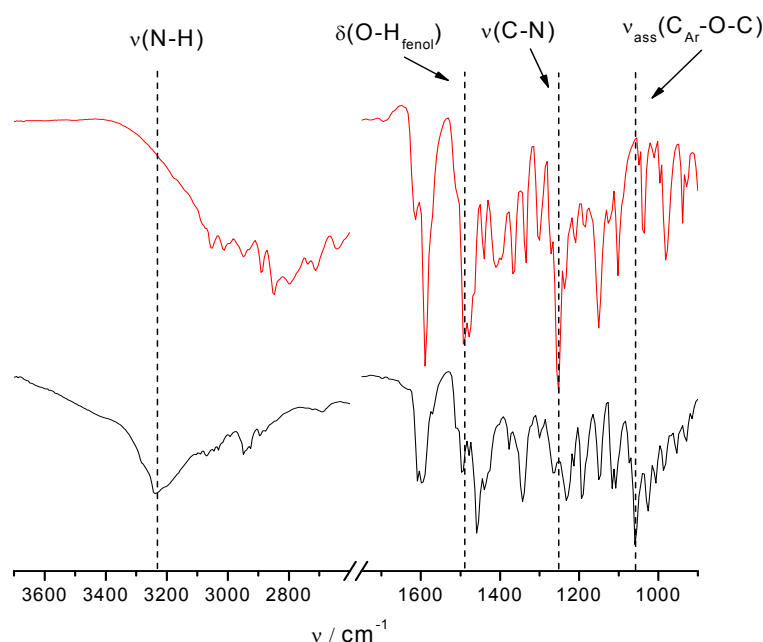


Figura 11. Espectro de infravermelho do ligante H_2L (vermelho) e do complexo **1** (preto) com as bandas discutidas em evidência.

Podem-se observar mudanças significativas entre os dois espectros o que nos indica modificações no ligante após a complexação. Na figura 11, a banda em 3244 cm^{-1} , característica de estiramento N-H de amina secundária, não está presente no espectro de infravermelho do ligante, esta informação preliminar é a mais importante para indicar modificação no ligante, ou seja, rompimento de umas das ligações C-N presentes no anel imidazolidínico, o que também pode ser observado pela diminuição da intensidade do estiramento C-N em 1263 cm^{-1} .

Outra característica é o aparecimento de duas novas bandas, uma em 1240 cm^{-1} e outra em 1059 cm^{-1} , devido ao estiramento simétrico e assimétrico da ligação $C_{Ar}-O-C$ do anel da oxazina, respectivamente (AGAG *et al.*, 2003).

Espectroscopia Eletrônica – UV-Vis

O comportamento eletrônico do complexo **1** foi estudado em solução aquosa, em diclorometano (um solvente não coordenante) e no estado sólido (pastilha de KBr) (Figura 12).

A maioria dos complexos de cobre(II) apresentam coloração verde ou azul, exceto aqueles onde a banda de transferência de carga tem efeito mais pronunciado, uma vez que no espectro eletrônico UV-Vis aparece pelo menos uma banda $d-d$ na região entre 600 e 900 nm (COTTON, 1988). Complexos d^9 de cobre(II) são conhecidos por apresentarem pronunciadas distorções geométricas (axiais) mais comuns quando estão pentacoordenados ou hexacoordenados, embora essas distorções também apareçam em complexos tetraédricos (GERLOCH, 1981), devido ao efeito Jahn-Teller.

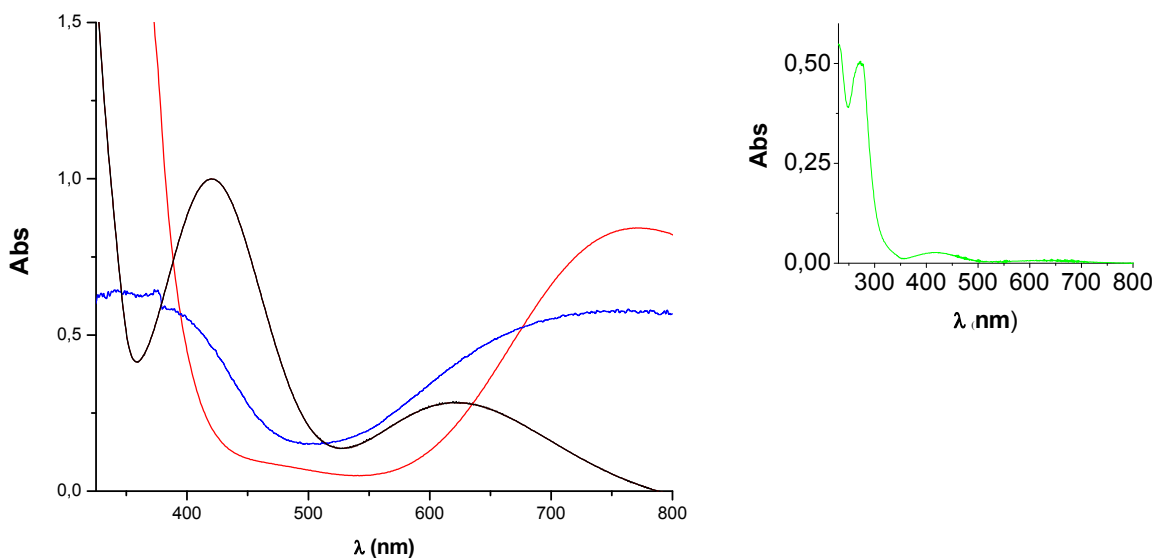


Figura 12. Espectro eletrônico de **1**, à temperatura ambiente, em água ($\text{pH}_{\text{diss}} = 4,2$) $[\mathbf{1}] = 2,42 \times 10^{-3}\text{ mol.L}^{-1}$ (—), diclorometano ($[\mathbf{1}] = 2,54 \times 10^{-3}\text{ mol.L}^{-1}$) (—) e no estado sólido KBr (—). O gráfico a direita mostra o espectro eletrônico de **1**, exibindo uma transferência de carga intraligante, em água $[\mathbf{1}] = 5,0 \times 10^{-5}$ (—).

O espectro eletrônico do complexo **1** (Figura 12) no estado sólido (reflectância difusa, Tabela 2) é pouco definido com duas bandas alargadas em 748 nm e 365 nm, também concordantes com a estrutura cristalina.

Tabela 2. Dados de Absorção Espectral para o Complexo **1**.

Meio	λ_{\max} (nm) / (ϵ / mol L ⁻¹ cm ⁻¹)
Sólido	395 / 748
CH ₂ Cl ₂	480 / 774 (352)
H ₂ O	270 (6360), 422 (463), 621 (161)

Em diclorometano foram observadas duas bandas, uma delas em 774 nm, com absorvidade molar característica de transição *d-d* ($\epsilon = 352$ L mol⁻¹ cm⁻¹) e um ombro em 480 nm.

Esperava-se que em diclorometano, solvente não coordenante, o espectro conservasse as características observadas em estado sólido, ou seja, presença de duas bandas nítidas como foi observado no espectro em água. No entanto, seu comportamento está mais próximo do observado em complexos de Cu^{II} com geometria de bipirâmide trigonal (LEVER, 1984).

Em solução aquosa, o espectro eletrônico apresenta duas bandas com absorvidade molar característica de transição *d-d* (OLIVEIRA *et al.*, 2005). Uma delas, um pouco mais alargada em 621 nm ($\epsilon = 161$ L mol⁻¹ cm⁻¹) e uma mais estreita em 422 nm ($\epsilon = 463$ L mol⁻¹ cm⁻¹) que podem indicar geometria de pirâmide de base quadrada (LEVER, 1984).

Portanto, observamos geometrias diferentes em diclorometano (bipirâmide trigonal) e em água (pirâmide de base quadrada). Para obtermos uma evidência de desta interconversão de geometrias, obtivemos o espectro em acetona do complexo **1** seguido de adição de alíquotas água ao sistema (Figura 15 – Anexos).

Assim como em diclorometano o comportamento espectral em acetona, também um solvente não coordenante foi semelhante: aparecimento de uma banda de maior intensidade em 770 nm e um ombro em 460 nm.

A partir da adição da segunda alíquota de água observamos diminuição de intensidade e o deslocamento hipsocrômico da banda em 770 nm, o que nos indica substituição gradativa dos cloretos coordenados por moléculas de água. O aumento

de intensidade da banda em 422 nm e a diminuição na intensidade da banda em 460 nm indica a conversão de bipirâmide trigonal para pirâmide de base quadrada.

Esta proposta é reforçada pela titulação espectrofotométrica, pH 3,0 até 12,5 (Figura 17 - Anexos), onde também observamos a presença das duas bandas em 621 e 422 nm e um ombro em 316 nm. Embora não possamos observar a banda de transição de carga fenolato \rightarrow Cu^{II} com nitidez, a presença de um ombro em 316 nm pode indicar que esta TCLM provavelmente está encoberta por uma banda de transferência de carga intraligante em 270 nm ($\epsilon = 6360 \text{ L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$) e o ponto isobéstico, observado somente após pH = 4,2 pode ser um indicativo de que realmente esta banda observada em 422 nm é uma transição *d-d*.

Potenciometria

O estudo em solução é de grande importância para detectarmos a presença de nucleófilo ($\text{M}^{\text{II}}\text{-OH}^-$) coordenado ao centro metálico em complexos como pré-requisito para atividade hidrolítica (HEGG *et al.*, 1998), além de nos auxiliar na proposição do melhor mecanismo de hidrólise para o complexo estudado. Frequentemente encontramos descritos na literatura, estudos de equilíbrio químico para *cis*-dihalo complexos em razão do posicionamento preferencial do nucleófilo.

A titulação potenciométrica do complexo **1** foi realizada em água na faixa de pH compreendida entre pH 2,00 até pH 12,00 e o diagrama de distribuição de espécies para o complexo **1** vs $-\log[\text{H}^+]$ pode ser acompanhado na Figura 13 e o diagrama proposto para as espécies em equilíbrio pode ser acompanhado na Figura 14.

A titulação revelou a neutralização de 1,84 mols de KOH por mol de complexo. A partir da estrutura de raios X esperávamos obter dois $\text{p}K_{\text{a}}$ s. Um deles relativo à desprotonação do fenol coordenado ($\text{p}K_{\text{a}} \sim 5,0$) e o outro referente à desprotonação de uma água coordenada equatorialmente ($\text{p}K_{\text{a}} \sim 9,0$). Obtivemos dois $\text{p}K_{\text{a}}$ s. O primeiro $\text{p}K_{\text{a}1} = 4,31$ e o segundo $\text{p}K_{\text{a}2} = 8,74$.

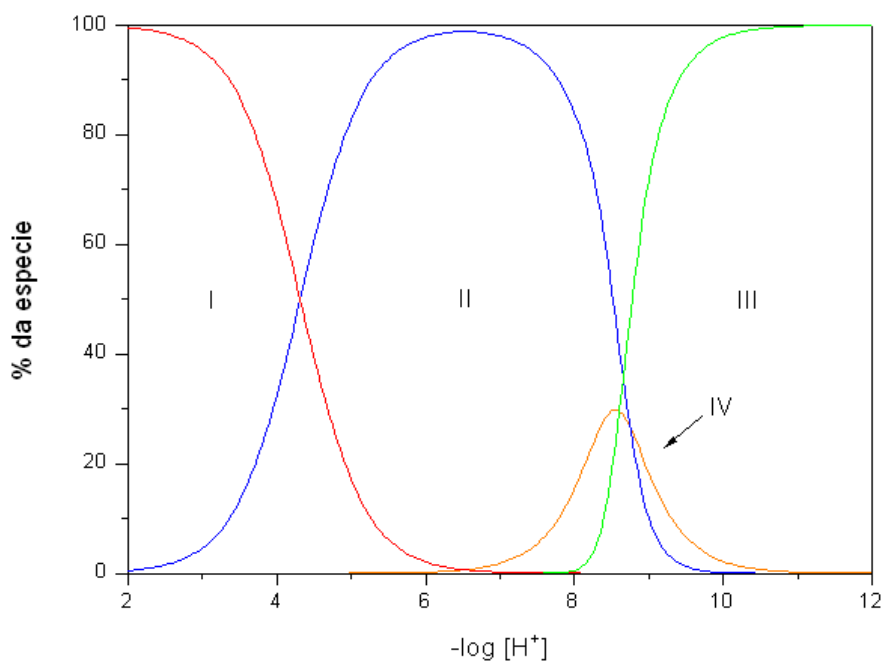


Figura 13. Distribuição de espécies para o complexo **1** vs $-\log[H^+]$, onde os pK_{a1} e pK_{a2} são 4,31 e 8,74.

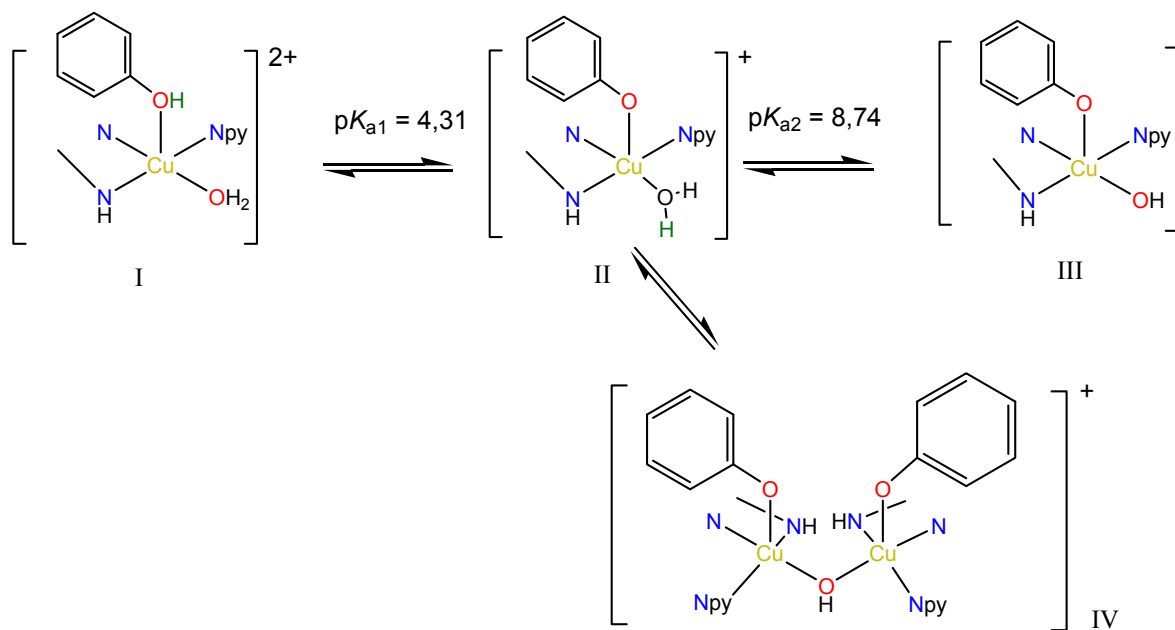


Figura 14. Diagrama proposto para as espécies envolvidas no equilíbrio.

Em comparação ao complexo $[Cu(HL^1)Cl_2] \cdot 2H_2O$ ($pK_{a1} = 5,75$ e $pK_{a2} = 9,23$) (OLIVEIRA *et al.* 2005), o complexo **1** apresenta um valor muito menor para o primeiro pK_{a1} em virtude de não possuir um grupo doador em posição *para* em relação ao fenol. O segundo pK_a encontra-se em concordância com os valores

médios para outros pK_a s de água em posição equatorial, entre 8,8 ~ 9,3. Isso se deve ao fato do comprimento de ligação Cl2-Cu1 (2,266 Å) ser menor do que a ligação Cl1-Cu1 (2,459 Å), posicionado axialmente, portanto deveríamos esperar que um valor de pK_a para uma água coordenada em posição meridional fosse menor comparado com uma água coordenada axialmente. Desta forma podemos concluir que o fenol se encontra coordenado em posição axial.

Os valores encontrados destes pK_a s estão próximos ao de outros complexos publicados na literatura (YOUNG *et al.*, 1995; SCARPELLINI, *et al.*, 2003; OLIVEIRA *et al.*, 2005) e também estão de acordo com os dados espectroscópicos. Esses pK_a s são consistentes com o seguinte equilíbrio: $[HL^1Cu(OH_2)]^{2+}(I) \leftrightarrow [L^1Cu(OH_2)]^+(II) \leftrightarrow [L^1Cu(OH)](III)$. Outra observação importante é o aparecimento de uma quarta espécie (IV) a partir de pH 6,49 que apresenta uma porcentagem minoritária em relação às outras espécies (30%).

Em complexos de Cu^{II} com ligantes cíclicos como AAZ (TERRA, 2007) e derivados do TACN (HEGG *et al.*, 1998) propõe-se a formação de dímeros do tipo $[LCu(\mu-OH)_2CuL]^{2+}$ (L = AAZ ou TACN) que estão em equilíbrio com a espécie cataliticamente ativa $[CuL(H_2O)(OH)]^+$. Como no caso do complexo 1 foi observado apenas o consumo de 1,84 mols de KOH por mol do complexo, podemos propor que haja a formação de um dímero do tipo $[L^1Cu(\mu-OH)CuL^1]^+$ (IV) e que este esteja em equilíbrio com a espécie II, como pode ser melhor visualizado na Figura 14.

5. Conclusões e Perspectivas

- ✓ O ligante inédito N,N'-(2-(piridin-2-il)imidazolidina-1,3-diil)bis(metileno)difenol (H₂L) foi sintetizado e caracterizado por espectroscopia no infravermelho e RMN ¹H , apresentando pureza adequada;
- ✓ Um novo complexo de Cu^{II} foi sintetizado e caracterizado físico-quimicamente por métodos espectroscópicos (IV, UV-Vis) além de difratometria de raios X de monocristal e potenciometria;
- ✓ Futuramente a caracterização do complexo de Zn^{II} com o mesmo ligante H₂L poderá trazer informações importantes a respeito do mecanismo pelo qual a formação da benzoxazina ocorre;
- ✓ Estudos eletroquímicos em diferentes pHs afim de que possamos obter informações a respeito dos potenciais de oxidação e redução das espécies caracterizadas potenciometricamente encontram-se em fase final;
- ✓ Futuramente a técnica de espectrometria de massas (*ESI-MS*) poderá ser utilizada para auxiliar melhor na caracterização da espécie IV;
- ✓ Até agora, estudos de interação e clivagem do complexo **1** com o DNA, realizados no Departamento de Bioquímica, em colaboração com o professor Dr. Hernán Terenzi, mostraram-se promissores apontando para um mecanismo de clivagem oxidativo;
- ✓ Estudos de citotoxicidade em fase final, realizados no Departamento de Química da UFMG em colaboração com a professora Dra. Elene Pereira-Maia, mostraram relevante citotoxicidade do complexo **1**, muito próximo da carboplatina;
- ✓ Estudos de *EPR* (Ressonância Paramagnética Eletrônica) para obtermos maiores informações a respeito da geometria do complexo **1** em solução serão a próxima etapa deste trabalho;

7. Referências Bibliográficas

ADDISON, A. W.; RAO, T. N.; REEDJIK, J.; RIJN, J. V.; VERSCHOOR, G. C.,
J. Chem. Soc., Dalton Trans., p. 1349, 1984;

AGAG, T.; TAKEICHI, T. Synthesis and Characterization of Novel Benzoxzine Monomers Containing Allyl Groups and Their High Performance Thermosets. Macromolecules, v. 36, p. 6010-6017, 2003;

BEINERT, H. Bioinorganic Chemistry: A New Field or Discipline? Words, Meanings, and Reality. Journal of Biological Chemistry, vol. 277, p. 37967, 2002;

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, vol. 47, p. 8641, 2008;

BERA, M., WONG, W. T.; AROMÍ, G.; RAY, D. μ - η^1 : η^1 -*N,N*-Imidazolidine-Bridged Dicopper(II/III) Complexes of a New Dinucleating μ -Bis(tetradentate) Schiff Base Ligand: Synthesis, Structural Characterization, ^1H NMR Spectroscopy, and Magnetic Coupling. European Journal of Inorganic Chemistry, p. 2526, 2005;

BOČA, M; BARAN, P.; BOČA, R.; FUESS, H.; KICKELBICK, G.; LINERT, W.; RENZ, F.; SVOBODA, I. Selective Ring Opening during Complex Formation of Iron(III), Copper(II), and Zinc(II) with a Multidentate Ligand Obtained from 2-Pyridinecarboxaldehyde *N*-Oxide and Triethylenetetramine. Inorganic Chemistry, vol. 39, p. 3205, 2000;

COTTON, F. A.; WILKINSON, G. Advanced Inorganic Chemistry. 5 ed., New York: John Wiley & Sons, 1988;

DOMINGOS, J. B.; LONGHINOTTI, E.; MACHADO, V. G.; NOME, F. A Química dos Ésteres de Fosfato, Química Nova, vol. 26, No. 5, p. 745, 2003;

GERLOCH, M. The Sense of Jahn-Teller Distortions in Octahedral Copper(II) and Other Transition-Metal Complexes. Inorganic Chemistry, vol. 20, p. 638, 1981;

HEGG, E. L.; BURSTYN, J, N. Toward the Development of Metal-Based Synthetic Nucleases and Peptidases: A Rationale and Progress Report in Applying the Principles of Coordination Chemistry, Coordination Chemical Reviews, vol. 173, p. 133, 1998;

HEGG, E. L.; BURSTYN, J, N. Hydrolysis of Unactivated Peptide Bonds by a Macrocyclic Copper(II) Complex: $\text{Cu}([\text{9}]\text{aneN}_3)\text{Cl}_2$ Hydrolyzes Both Dipeptides and Proteins, Journal of the American Chemical Society, vol. 117, p. 7015, 1995;

HUREAU, C.; GRONI, S.; GUILLOT, R.; BLONDIN, G.; DUBOC, C.; ELODIE ANXOLABÉHÈRE-MALLART, E. Syntheses, X-ray Structures, Solid State High-Field Electron Paramagnetic Resonance, and Density-Functional Theory Investigations on Chloro and Aqua Mn^{II} Mononuclear Complexes with Amino-Pyridine Pentadentate Ligands. Inorganic Chemistry, vol. 47, p. 9238, 2008;

LEVER, A. B. P. Inorganic Electronic Spectroscopy. Amsterdam: Elsevier Science Publishers BV, p. 553, 1984;

MITIĆ, N.; SMITH, S. J.; NEVES, A.; GUDDAT, L. W.; GAHAN, L. R.; SCHENK, G.. The Catalytic Mechanisms of Binuclear Metallohydrolases. Chemical Reviews, vol. 106, p. 3338, 2006;

MARTELL, A. E., MOTEKAITIS, R. J. Determination and Use of Stability Constants. 2nd ed. New York: VCH, 1992;

NEVES, A.; ERTHAL, S. M. D.; VENCATO, I.; CECCATO, A. S.; MASCARENHAS, Y. P.; NASCIMENTO, O. R.; HORNER, M.; BATISTA, A. A. Synthesis, crystal structure, electrochemical, and spectroelectrochemical properties of the new manganese(III) complex $[\text{Mn}^{\text{III}}(\text{BBPEN})][\text{PF}_6]$ [$\text{H}_2\text{BBPEN} = \text{N,N}'\text{-bis}(2\text{-hydroxybenzyl})\text{-N,N}'\text{-bis}(2\text{-methylpyridyl})\text{ethylenediamine}$]. *Inorganic Chemistry*, vol. 31, p. 4749, 1992;

NEVES, A.; DOS ANJOS, A.; BORTOLUZZI, A. J.; SZPOGANICZ, B.; SCHWINGEL, E. W.; ANTONIO S. MANGRICH, A. S. Copper(II) complexes with $\{\text{N,N}',\text{N,N}'\text{-bis}[(2\text{-hydroxybenzyl})(2\text{-pyridylmethyl})]\text{-1,3-propanediamine}\}\text{-H}_2\text{bbppn}$: their suitability as models for the inactive form of galactose oxidase. *Inorganica Chimica Acta*, vol. 356, p. 41, 2003;

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

OLIVEIRA, M. C. B.; MAZERA, D.; SCARPELLINI, M.; SEVERINO, P. C.; NEVES, A.; TARENZI, H. Mononuclear Cu^{II} -Phenolate Bioinspired Complex is Catalytically Promiscuous: Phosphodiester and Peptide Amide Bond Cleavage, *Inorganic Chemistry*, vol. 48, p. 2711, 2009;

REY, N. A.; NEVES, A.; BORTOLUZZI, A. J.; PICH, C. T.; TARENZI, 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*, vol. 46, p. 348, 2007;

ROZENZWEIG, A. C.; DOOLEY, D. M. Bioinorganic Chemistry – Editorial overview, Current Opinion in Chemical Biology, vol. 10, p. 89, 2006;

SCARPELLINI, M.; NEVES, A.; HORNER, 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.; TEREZI, H. Phosphate Diester Hydrolysis and DNA Damage Promoted by New cis-Aqua/Hydroxy Copper(II) Complexes Containing Tridentate Imidazole-rich Ligands Inorganic Chemistry, vol. 42, p. 8353, 2003;

SHELDRIK, G.M.; A short history of SHELX. Acta Crystallografica, v. A64, p. 112-122, 2008;

SHRIVER, D. F.; ATKINS, P. W. Química Inorgânica, 3° ed. Porto Alegre: Bookman, 2005;

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

SPEK, A. L.; Single-crystal structure validation with the program PLATON. J. Appl. Cryst., v. 36, p. 7-13, 2003;

SREEDHARA, A.; FREED, J. D.; COWAN, J. A. Efficient Inorganic Deoxyribonucleases. Greater than 50-Million-Fold Rate Enhancement in Enzyme-Like DNA Cleavage, Journal of the American Chemical Society, vol. 122, p. 8814, 2000;

TERRA, G. G. Síntese, Caracterização e Ensaio Cinéticos de Novos Complexos com o Ligante 6-amino-6-metilperhidro-1,4-diazepina (AAZ). 105f. Dissertação (Mestrado). Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2007;

WILCOX, D. E. Binuclear Metallohydrolases, Chemical Reviews, vol. 96, p. 2435, 1996;

XIN, L.; YI, G. Effects of molecular structure parameters on ring-openig reaction of benzoxazines. Science of China, vol. 44, n. 5, p. 552, 2001;

XU, X.; YAO, Y.; ZHANG, Y; SHEN, Q. Synthesis, Reactivity, and Structural Characterization of Sodium and Ytterbium Complexes Containing New Imidazolidine-Bridged Bis(phenolato) Ligands. Inorganic Chemistry, vol. 46, p. 3743, 2007;

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, vol. 117, p. 9441, 1995.

ZHANG, Z; XU, X; LI, W.;YAO Y.; ZHANG, Y; SHEN, OI; LUO, Y Synthesis of Rare-Earth Metal Amides Bearing an Imidazolidine-Bridged Bis(phenolato) Ligand and Their Application in the Polymerization of L-Lactide. Inorganic Chemistry, vol. 48, p.5515, 2009;

8. Anexos

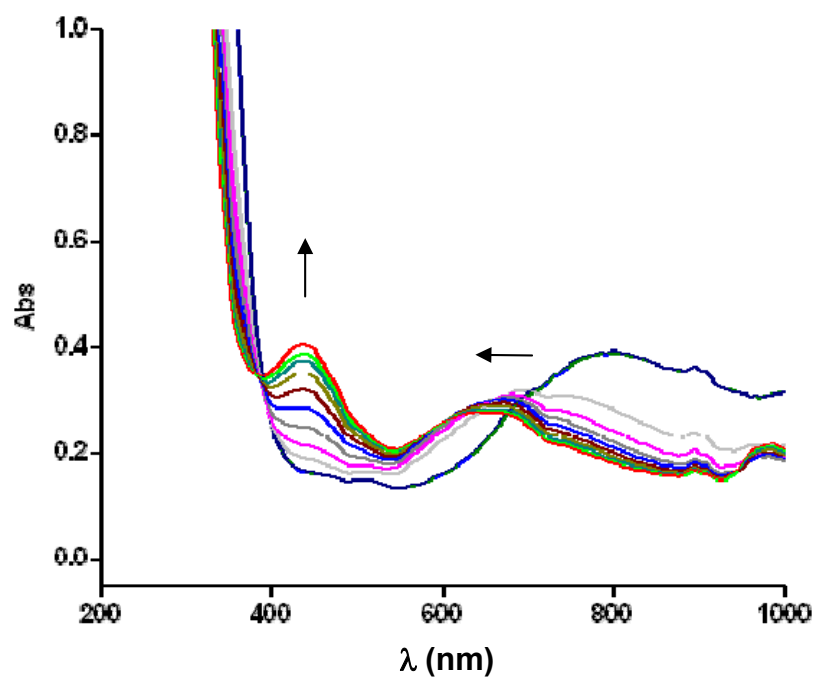


Figura 15. Interconversão de geometria de bipirâmide trigonal para pirâmide de base quadrada do complexo **1** em acetona, $[1] = 1,0 \times 10^{-3}$ (-), seguido de adições sucessivas água, $V_{\text{add}} = 100 \mu\text{L}$.

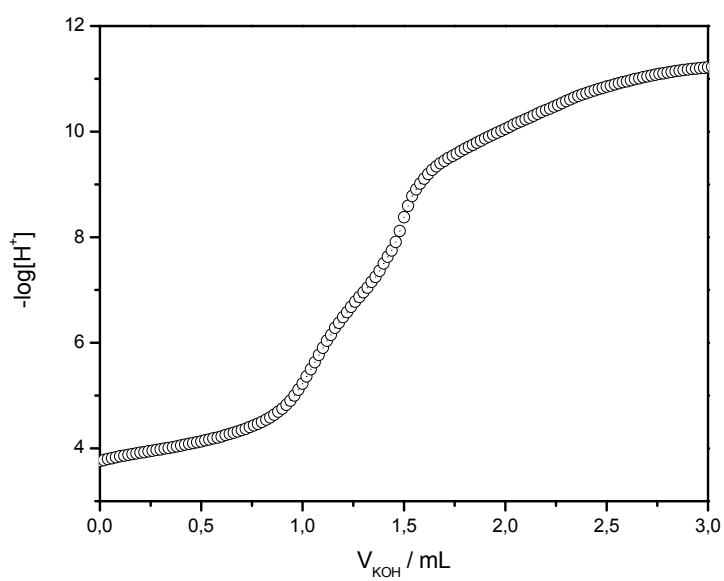


Figura 16. Curva de titulação do complexo 1 em água.

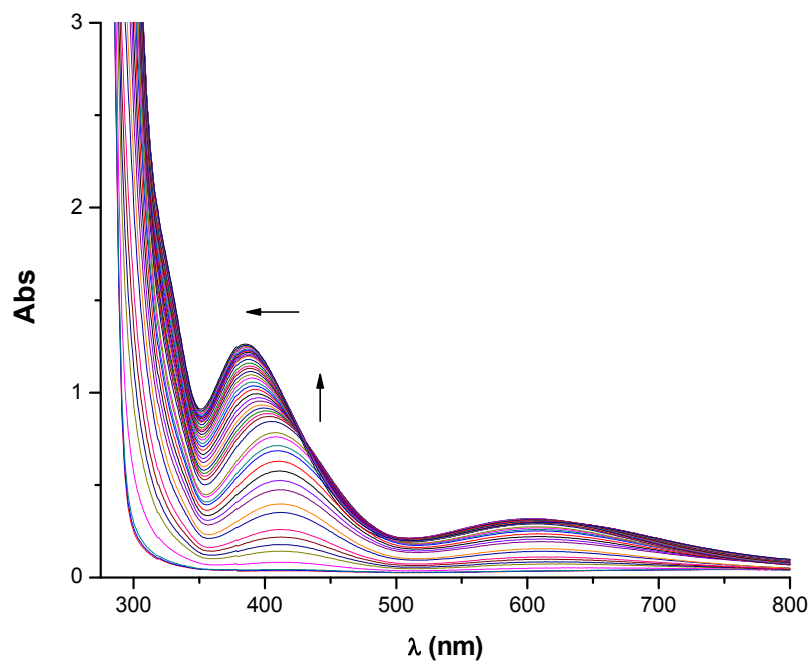


Figura 17. Titulação espectrofotométrica do complexo 1 em água de pH 3,0 até pH 12,5.

Tabela 3. Dados cristalinos e refinamento de estrutura para o complexo 1.

Formula Empírica	$C_{24} H_{26} Cl_2 Cu N_4 O_2$
Massa fórmula	536,93
Temperatura	293(2) K
Comprimento de onda	0,71069 Å
Sistema Cristalino	Monoclínico
Grupo Espacial	C 2/c
Dimensões unitárias da cela	$a = 23,8133(19) \text{ Å}$ $\alpha = 90^\circ$. $b = 8,2409(17) \text{ Å}$ $\beta = 112,704(7)^\circ$. $c = 27,5147(19) \text{ Å}$ $\gamma = 90^\circ$.
Volume	4981,2(12) Å ³
Z	8
Densidade (calculada)	1,432 Mg/m ³
Coefficiente de Absorção	1,120 mm ⁻¹
F(000)	2216
Dimensões do cristal	0,40 x 0,33 x 0,20 mm ³
Ângulo θ para coleta de dados	1,60 to 25,97°.
Reflexões coletadas	5002
Reflexões independentes	4890 [R(int) = 0.0281]
Correção de absorção	Psi-scan
Max. e min. transmissão	0,807 e 0,663
Método de refinamento	Mínimos quadrados F ²
Dados / restrições / parametros	4890 / 0 / 299
GOOF	1,055
Índices R finais [$I > 2\sigma(I)$]	R1 = 0,0504, wR2 = 0,1176
Índices R (todos os dados)	R1 = 0,1185, wR2 = 0,1400
Densidade eletrônica residual	0,783 e -0,392 e.Å ⁻³

Tabela 4. Comprimentos de ligação [Å] e ângulos [°] para o complexo **1**.

Cu1-N22	2.031(3)
Cu1-N1	2.039(4)
Cu1-N4	2.076(3)
Cu1-Cl2	2.2657(13)
Cu1-Cl1	2.4593(13)
N1-C10	1.466(5)
N1-C2	1.522(6)
C2-C3	1.442(7)
C3-N4	1.477(5)
N4-C20	1.467(5)
N4-C30	1.484(5)
C10-C11	1.513(6)
C11-C16	1.371(6)
C11-C12	1.376(6)
C12-O10	1.365(5)
C12-C13	1.395(6)
C13-C14	1.372(7)
C14-C15	1.362(7)
C15-C16	1.386(7)
C20-O30	1.418(5)
C20-C21	1.501(6)
C21-N22	1.346(5)
C21-C26	1.376(6)
N22-C23	1.332(6)
C23-C24	1.382(6)
C24-C25	1.366(7)
C25-C25	1.385(7)
C30-C31	1.506(6)
C31-C36	1.381(6)
C31-C32	1.385(7)
C32-C33	1.379(6)
C32-O30	1.386(6)
C33-C34	1.374(8)
C34-C35	1.365(8)

C35-C36	1.390(7)
C3S-C23	1.445(11)
C2S-N1S	1.108(10)
N22-Cu1-N1	162.94(15)
N22-Cu1-N4	80.06(14)
N1-Cu1-N4	83.41(14)
N22-Cu1-Cl2	96.40(11)
N1-Cu1-Cl2	99.26(11)
N4-Cu1-Cl2	142.30(11)
N22-Cu1-Cl1	91.49(10)
N1-Cu1-Cl1	88.32(12)
N4-Cu1-Cl1	103.70(11)
Cl2-Cu1-Cl1	113.94(6)
C10-N1-C2	109.0(4)
C10-N1-Cu1	119.7(3)
C2-N1-Cu1	109.5(3)
C3-C2-N1	111.8(4)
C2-C3-N4	110.2(4)
C20-N4-C3	112.0(4)
C20-N4-C30	110.5(3)
C3-N4-C30	114.8(4)
C20-N4-Cu1	103.9(3)
C3-N4-Cu1	107.7(3)
C30-N4-Cu1	107.3(3)
N1-C10-C11	114.8(4)
C16-C11-C12	119.1(4)
C16-C11-C10	121.3(4)
C12-C11-C10	119.5(4)
O10-C12-C11	117.0(4)
O10-C12-C13	122.6(4)
C11-C12-C13	120.4(4)
C14-C13-C12	119.0(5)
C15-C14-C13	121.5(5)
C14-C15-C16	118.9(5)
C11-C16-C15	121.2(5)
O30-C20-N4	113.8(4)
O30-C20-C21	113.3(4)
N4-C20-C21	109.0(3)

N22-C21-C26	121.7(4)
N22-C21-C20	113.8(3)
C26-C21-C20	124.4(4)
C23-N22-C21	118.7(4)
C23-N22-Cu1	127.4(3)
C21-N22-Cu1	113.8(3)
N22-C23-C24	122.7(5)
C25-C24-C23	118.5(5)
C24-C25-C26	119.5(5)
C21-C26-C25	118.9(5)
N4-C30-C31	112.6(4)
C36-C31-C32	118.5(4)
C36-C31-C30	120.9(5)
C32-C31-C30	120.6(4)
C33-C32-C31	121.5(5)
C33-C32-O30	116.8(5)
C31-C32-O30	121.7(4)
C34-C33-C32	118.8(6)
C35-C34-C33	121.0(5)
C34-C35-C36	119.9(5)
C31-C36-C35	120.2(5)
C32-O30-C20	115.2(3)
N1S-C2S-C3S	178.6(12)

Transformações de Simetria Usadas para gerar átomos equivalentes

Tabela 5. Ligações de hidrogênio para o complexo 1 [Å e °].

D-H...A	d(D-H)	d(H...A)	d(D...A)	<(DHA)
N1-H1...O10	0.96	2.44	2.957(5)	114
O10-H10...Cl1#1	0.79	2.33	3.087(4)	160

Transformações de Simetria usadas para gerar átomos equivalentes:

#1 $-x+1, y, -z+3/2$